

Bölüm 1: Normal Akciğerin Yapı ve Fonksiyonu

Bölüm Editörü: Sadi Kurdak, Funda Coşkun

Akciğer Anatomisi <i>Behice Durgun</i>	A1-A24
Solunum Histolojisi <i>Gözde Erkanlı Şentürk, Belisa Kaleci Pilafi</i>	A25-A35
Solunumun Mekaniği <i>Metin Baştuğ</i>	A36-A46
Solunum İşisi <i>Kerem Tuncay Özgünen</i>	A47-A70
Akciğerde Ventilasyon – Perfüzyon Oranı <i>Sanlı Sadi Kurdak</i>	A71-A90
Gaz Taşınımı, Difüzyon, Kimyasal Reaksiyonlar, Oksijen Karbondioksit Difüzyon Kapasitesi ve Eritrosit Hız Kinetikleri <i>Çiğdem Özdemir</i>	A91-A108
Pulmoner Dolaşım <i>M. Onur Yaman</i>	A109-A122
Solunum İmmünolojisi <i>Sibel Akyol</i>	A123-A174
Solunum Sistemi Farmakolojisi <i>Vahide Savcı</i>	A175-A207
Sağlıklı Kişide Solunum Sisteminin Egzersize Cevabı <i>Sertaç Yakal, Gökhan Metin</i>	A208-A218
Hava Yolu Açıklığı <i>Mehmet Altan</i>	A219-A233

Akut Akciğer Hasarı	
<i>Gülderen Şahin</i>	A234-A258
Obezite ve Akciğerler	
<i>O. Fuat Sönmez</i>	A259-A276
Solunum, Uyku-Uyanıklık ve Sirkadyen Kontrol	
<i>Levent Öztürk</i>	A277-A287
Uçak Yolculuğu ve Akciğer	
<i>Menduh Savaş İlbasmış</i>	A288-A303

Akciğer Anatomisi

Behice Durgun

Solunum, çevreden alınan oksijenin hücrelere ulaştırıldığı, karbondioksitin ise aynı yol aracılığıyla dışarıya atıldığı bir süreçtir. Solunum üç aşamada gerçekleşir:

- Pulmoner ventilasyon: Atmosfer ile akciğerdeki alveoller arasında hava alışverişidir. İnspirasyon ve ekspirasyon ile gerçekleşir.
- Gazların eksternal değişimi: Akciğerlerde oksijenin alveollerden kana, karbondioksitin kandan alveollere geçişidir.
- Gazların internal değişimi: Oksijenin kandan hücrelere, karbondioksitin hücrelerden kana geçişidir.

Solunum terimi aynı zamanda hücreler düzeyindeki süreçler için de kullanılır (1,2). Hücresel solunumda oksijen hücre içerisine alınarak besinlerden enerji elde edilmesinde kullanılır. Karbondioksit hücresel solunumun atık ürünüdür. Bu aşamalardan anlaşılacağı gibi; Gaz değişimi solunum ve dolaşım sistemlerin yakın ilişkide olmasını gerektirir (**Şekil 1**).

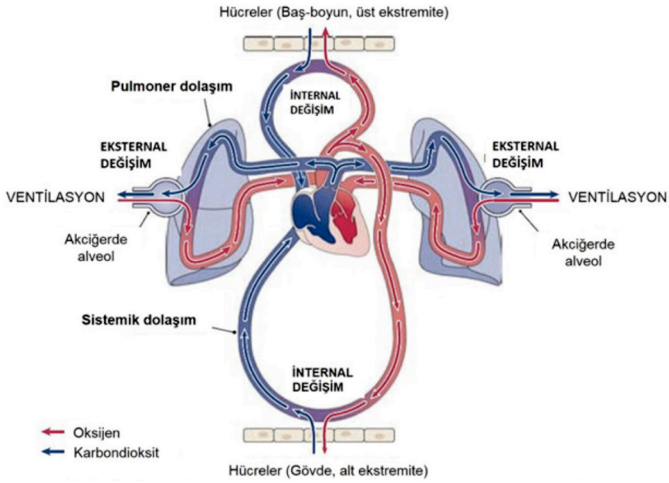
Solunum organları; burun (nasus), pharynx, larynx, trachea, bronchus'lar ve bronchiol'ler ile akciğerler (pulmones)'dir. Bu bölümde trakea, bronşlar ve akciğer anatomisi toraks yapısını da kapsayacak şekilde ele alınmıştır. Anatomik terimler için Terminologia Anatomica'nın 2011 yılı baskısı kullanılmıştır (3).

Thoraks

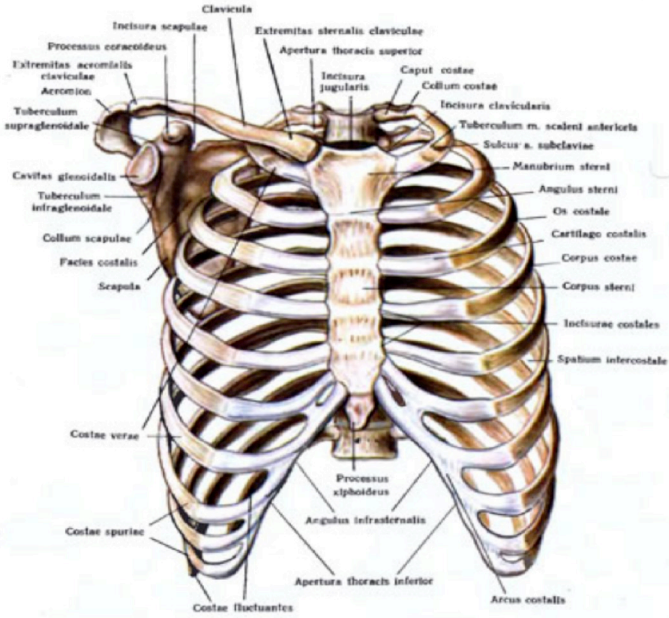
Toraks Kemikleri

Costae (Kaburgalar)

Kaburgalar (costae) torakal vertebralar, sternum ve kostal kıkırdaklarla birlikte toraks iskeletini yaparlar (**Şekil 2**).



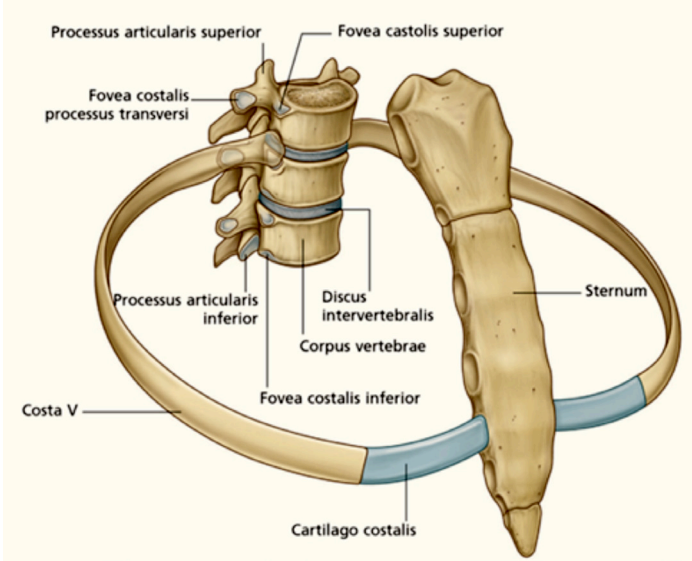
Şekil 1: Solunuma genel bakış (Cohen BJ. Structure and Function of the Human Body. 8th edition, Lippincott Williams and Wilkins, 544 pp., 2005'den modifiye edilmiştir.)



Şekil 2: Toraks iskeletinin önden görünümü (Durgun B ve 5 Editör. Dere Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. Akademisyen Kitabevi, 1111s. 2018'den alınmıştır.)

İnsanlarda normal olarak 12 çift kosta vardır. Her kosta kıvrılmış bir yassı kemikten oluşur. Bütün kostalarda ortak olarak şu özellikler bulunur (4–7):

Kostanın vertebral ucuna *caput costae* denir. Vertebradaki *fovea costalis*'ler ile eklem yapan eklem yüzü (*facies articularis capitis costae*) ortadan bir ibik ile üst ve alt iki kısma ayrılmıştır. Eklemi ikiye ayıran kabarıntıya *crista capitis costae* denir. Başı cisme bağlayan dar kısım *collum costae* adını alır. *Collum costae*'nin keskin üst kenarına *crista colli costae* denir. Kosta arka kısmının dış yüzünde kollumdan sonra *tuberculum costae* adlı bir kabarıntı göze çarpar. Üst kostalarda tüberkül daha belirgindir. Tüberkülün iç kısmında bulunan *facies articularis tuberculi costae* adlı küçük eklem yüzü, *vertebra transvers* çıkıntısı ön ucundaki eklem yüzüyle eklem yapar. Tüberkülden sonra kemiğin öne doğru çeşitli derecelerde kıvrım yaptığı kısım *angulus costae* denir. Bundan sonra gelen *corpus costae*'nin dış ve iç iki yüzü ile üst ve alt iki kenarı vardır. Alt kenar boyunca, iç yüzde daha belirgin hafif bir oluk görülür. İçinden interkostal damar ve sinirlerin geçtiği bu oluğa *sulcus costae* denir. Kosta cismi uzun eksenini etrafında da hafif bir kıvrılma gösterdiği için, düz bir yere konulursa iki ucu da aynı anda yere dokunamaz. Kostanın kostal kırıkla eklem yapan ön ucuna *extremitas sternalis* adı verilir.



Şekil 3: Toraks eklemleri (Durgun B.ve 57 yazar. Gray's Anatomi Atlası. Drake, R.L., Vogl A.W., Mitchell, A.W.M., Tibbitts R.M. ve Richardson P.E. (Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Sezgin İlgi, Prof. Dr. Mehmet Yıldırım) Güneş Kitabevi Kırt. Tic. Ltd. Şti., Ankara, 558 s., 2009'dan alınmıştır.)

I. , II. , XI. ve XII. kostaların diğerlerinden belirgin farkları vardır (4–8):

Costa I: Tüberkül ile açığı aynı yerdedir. *Crista capitis costae* yoktur. Eklem yüzü tektir. Tüberkülün ön-dış tarafında *m.scalenius medius*'un yapıştığı bir kabarıntı olan *tuberositas m.scaleni medii* vardır. Bunun önünde içten dışa doğru giden geniş bir oluk (*sulcus a.subclaviae*) ve onun da önünde yine hafif bir kabarıntı olan *tuberculum m.scaleni anterior* görülür. Bu tüberküle aynı isimli kas yapışır. Bunun da önünde vena *subclaviae*'ya ait bir oluk (*sulcus v.subclaviae*) görülebilir.

Costa II: *Angulus*'un dış tarafında *tuberositas m.serrati anterior* adlı kabarıntı görülür.

I. , XI. ve XII. kostada vertebra ile eklemleşen eklem yüzü tektir.

İlk yedi kosta sternuma kostal kıkırdaklar aracılığıyla doğrudan bağlanırlar. Bunlara *costae verae* (gerçek kosta) denir. 7. kostanın altında bulunanlardan her birinin kıkırdağı bir üstteki kostanın kıkırdağına tutunur. Sternuma dolaylı olarak bağlanan 8.-10. kostalara *costae spruae* (yalancı kosta) adı verilir. 11. ve 12. kostanın kıkırdağı yoktur, bunlar sternuma bağlanmazlar. Bu nedenle son iki kostaya *costae fluctuantes* (yüzücü kosta) denir (4–9).

Cartilago Costales (Kostal Kıkırdaklar)

Kostal kıkırdaklar 1–10 kostalarda, kostanın sternal ucu ile sternum arasında bağlantıyı sağlayan hyalin kıkırdak çubuklardır. 1–7 kostal kıkırdaklar sternum'un yanlarındaki *incisura costalis*'lere eklem yaparlar (4–10).

Sternum

Yukarıdan aşağıya 3 parçadan oluşmuş yassı bir kemiktir (4–9).

Manubrium sterni denilen üst parçası *corpus sterni* denilen orta parça ile bir sinkondroz eklemle birleşmiştir (*synchondrosis sternalis*). Bu eklem iki parça arasında çok geniş bir açı yapar. *Angulus sterni* veya *Ludovici açısı* denilen bu açı palpasyonla hissedilebilir. T4 vertebra alt seviyesinde olup 2. kostal kıkırdağı gösterir. *Manubrium*'un üst sınırını yapan çentiğe *incisura jugularis* denir. Üst-yan kısımlarında klavikula ile eklemleşen *incisura clavicularis* adlı çentikler bulunur. Bunların biraz altında ve tam yanlarda I.kostal kıkırdak için *incisura costalis I* bulunur. *Manubrium*'un korpus ile birleştiği köşelerde *incisura costalis II*. yer alır.

Corpus sterni aşağı doğru hafifçe genişler. Yanlarında yukarıdan aşağıya sırası ile III., IV., V., VI. ve VII kostal kıkırdaklar için birer *incisura costalis* vardır

Processus xiphoideus cismin alt ucuna tutunan üçüncü parçadır. Bir sinkondroz eklem ile *cisme* bağlanır. Uzun süre kıkırdak halinde kalır. Ksifosternal eklem ancak 40 yaşlarında kemikleşir. Alt ucu T10 veya T11 vertebra düzeyinde bulunur.

Toraks Eklemleri

Art. Costovertebrales: 1. ve 2. kostaların kaputları torakal vertebralarla sinovyal eklemler yaparlar. 1., 10., 11. ve 12. kostalar bir tek vertebra ile, 2. ile 9. arasındaki kostalar iki komşu vertebra ile eklem yaparlar. Bu eklemlerin içinde iç bağlar (intra-artiküler bağlar) vardır (4–10). Ayrıca kapsülleri dıştan ligamenta capitum costarum radiata denilen bağlarla desteklenmiştir (**Şekil 5**).

Art. Costotransversaria: 11. ve 12. kostalar dışında kalan üst on kostanın tüberkülleri vertebra transvers çukurlarının ucunda ve ön yüzündeki eklem yüzleriyle birleşerek, sinovyal tipteki bu eklemleri oluştururlar. Kostotransvers eklemler dıştan güçlü dış bağlarla desteklenmişlerdir. Bu bağlar kosta boynu ile bir üstteki transvers çukurluğu arasındaki boşluğu doldururlar. Bu bağların bir diğer önemi, spinal sinir köklerinin çıktığı foramen costotransversarium'un yan sınırını oluşturmasıdır. Kostovertebral ve kostotransvers eklemler birlikte hareket ederler (4–7).

Art. Costochondralis: Kostal kırık ile kosta arasındaki eklemdir (**Şekil 2**). Birinci kosta manubrium'un dış açısına doğrudan bir kırık köprü ile kaynaşmıştır (synchondrosis sternocostalis). Bu eklem ergin yaşamda da devam eden tek sinkondroz eklemdir. 2–7 kosta kırıklarında sternuma sinovyal eklemlerle birleşirler. Bu eklemlere art. chondrosternales adı verilir. Bunlar sternuma iç bağlarla (ligamenta intraarticularia) bağlanırlar. Eklem kapsülleri dıştan lig. sternocostale radiatum denilen dış bağlarla desteklenmiştir. Bu bağlar bolca elastik lifler içerirler. Bağların lifleri içte sternum ön ve arka yüzlerini çaprazlayarak periost'a, dışta ise kırıkların zarlarına karışırlar. Bu liflere m. pectoralis major ve m. transversus thoracis kırımları da katılarak, sonunda sternumu torba gibi içine alarak membrana sterni denilen fibröz zarı oluştururlar.

İkinci kosta manubrium ve korpus arasındaki çentiğe sokulur ve her ikisi ile de eklemleşir. Birinci kosta klavikula ile gizlendiği için kaburgaların sayılmasında 2. kosta'dan başlanır (6,7).

Art. Manubriosternalis: Manubrium ile corpus sterni arasında sinkondrozis tipinde bir eklem vardır. Kemiklerin uçlarını kaplayan kırıklar arasına fibröz bir doku sokulmuştur. Bu eklem ileri yaşlarda kemikleşebilir. Manubriosternal eklem solunuma elastik hareketleriyle katılır. Aynı biçimde corpus sterni ile ksifoid çukurluğu ile birleşir (4–10).

Toraks Kasları

İnterkostal aralıkları ince kas ve zarlar kapatırlar. Bu kaslara interkostal kaslar denir. Toraks alt açıklığını (apertura thoracis inferior) ise, diaphragma isimli, kubbe biçiminde kas kapatır. Kubbenin konkav tarafı karın boşluğuna, konveks tarafı toraks boşlu-

ğuna doğrudur. Bu kas toraks boşluğu ile karın boşluğunu birbirinden ayırır (5–11).

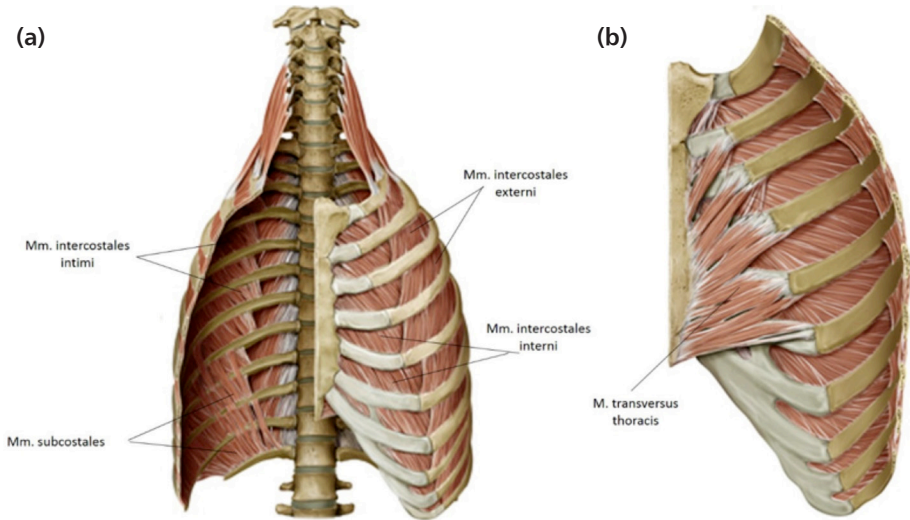
Mm. Intercostales Externi: Tüberkülden kostokondral ekleme kadar, yukarıdan aşağıya-arkadan öne doğru uzanırlar (**Şekil 4a**). Bu noktadan sonra içe doğru, kırıkdağların ön yüzünde şeffaf, ince bir zar olarak devam ederler. Bu zara membrana intercostales externi denir.

Mm. Intercostales Interni: Sternum yan kenarından kaburga açısına kadar uzanırlar. Lifleri yukarıdan aşağı-önden arkaya yönde seyrederek. Dış interkostal kasların daha derininde olup lifleri dış interkostal kasları dik olarak çaprazlar. Kaburga açısı ile omurga kenarları arasında, arkada bu kasların yerini membrana intercostales interni denilen zar alır (**Şekil 4a**).

Mm. Intercostales Intimi: İç interkostal kaslarla aynı seyri gösterirler ve bu kasların derin tabakası olarak kabul edilirler. Internal interkostal kaslar ile intimi arasında bulunan fasiya aralığı içinden interkostal damar ve sinirler geçer (**Şekil 4a**).

Mm. Transversus Thoracis: Ksifoid çıkıntı ve sternum alt-arka yüzünden başlayan lifler 2.-6. kaburga kırıkdağlarının arka yüzlerine radier tarzda yapışırlar. Bu kaslar toraks'ın alt bölümünü aşağıya çekerler (ekspiratördürler) (**Şekil 4b**).

Mm. Subcostales: Yalnızca alt kostalar bölümünde bulunurlar (**Şekil 4a**). Buradaki iç interkostal kaslardan bazı lifler, yukarıya doğru iki interkostal aralığı birden çaprazlayarak kosta açılına yapışırlar.



Şekil 5: (a, b) Toraks kasları (Durgun B. ve 102 yazar. Gilroy Anatomi Atlası. (Atlas of Anatomy, Gilroy, A.M., MacPherson B.R, Ross, L.M.) Çeviri Editörleri: H. Hamdi Çelik, C. Cem Denk). Palme Yayıncılık Ankara, 673 s., 2010'dan değiştirilmiştir.)

Mm. Levatores Costarum: Bunlar sinirlerini spinal sinirlerin dorsal ramuslarından aldıkları için gerçek solunum kası sayılmazlar, ancak inspirasyon yaptırırlar. 7.–11. arasında kalan bütün torakal vertebraların transvers çıkıntılarından başlarlar. Aynı düzeydeki veya bir alt kostanın arka yüzüne yapışırlar. Kostaları yukarıya kaldırır veya omurgayı yana eğerler. İnterkostal kaslar, m. transversus thoracis, ve subkostal kaslar sinirlerini kendi düzeylerindeki interkostal sinirlerden aldıkları için solunum kasları olarak sınıflandırılırlar (6,7).

Ancak en önemli solunum kası olan diyafragma sinirini n.phrenicus'dan alır.

Diaphragma: Toraks ile abdomeni birbirinden ayıran kubbe biçimli, kas ve fibröz zarlardan oluşmuş bir septumdur. Toraks alt açıklığını kapatır (2,4–11). Toraks boşluğuna doğru konvekstir. Kas lifleri origo'larına göre üç grup oluşturur:

1. Sternal parça: İki demet halinde sternum ksifoid çıkıntısının arka-yan yüzlerinden başlar.
2. Kostal parça: En alttaki altı kostanın iç yüzleri ve kıkırdaklarından başlar.
3. Lomber parça: Arcus lumbocostalis lateralis ve medialis'lerden, sağ ve sol iki krus halinde başlar.

Arcus lumbocostalis lateralis; m. quadratus lumborum fasiyasının, kasın üst kısmında kalınlaşmasıyla oluşmuştur. L1 vertebra transvers çıkıntısı ile 12. kosta alt kenarı arasında uzanır. *Arcus lumbocostalis medialis*; m. psoas major fasiyasının kasın üst bölümünde kalınlaşmasıyla oluşmuştur. L2 vertebra cismi ile L1 vertebranın transvers çıkıntısı arasında uzanır. Bu iki arkus'tan başlayan diyafragma liflerine crus denir. *Crus dextrum* (sağ krus) soldan daha geniştir. L1-L3 vertebraların cisimleri ve sağ arkuslardan başlar. Sağ krusun en iç lifleri özefagusun geçtiği deliğin sol tarafını da sararlar. *Crus sinistrum* (sol krus): L1 ve L2 vertebraların cisimleri ve sol arkuslardan başlar (**Şekil 5**). Her iki krusun tendonumsu en iç kenarları orta hatta, aorta'nın ön yüzünde birleşerek *ligamentum arcuatum mediana'yı* oluşturur (4–11).

Kruslardan başlayan lifler yükseldikçe birbirlerinden ayrılıp yelpaze gibi yayılırlar. Gerek kruslar, gerekse kostal ve sternal parçaların liflerinin hepsi kubbenin ortasına doğru giderler ve ortada centrum tendineum'a yapışırlar. Centrum tendineum sağlam, fibröz yapıdadır (**Şekil 5**). Orta hattından başlayan bazı kalınlaşmış fibröz lifler ortada gözle görülür bir çapraz yaparlar. Buna St. Andrew Çaprazı denir. Çaprazın sağ kolları arasında vena cava inferior'un geçtiği delik bulunur (5–8).

Diaphragmada üç büyük ve birkaç küçük delik bulunur.

1. *Hiatus venae cava inferioris*: En üsttedir. Sentral tendonun sağ yarısında yer alan en büyük deliktir. İçinden; vena cava inferior, sağ firenik sinirin bazı dalları ve lenf kanalları geçer. Bu deliğin hemen biraz sağından sağ firenik sinir, sentral tendonu delerek alt yüze çıkar.

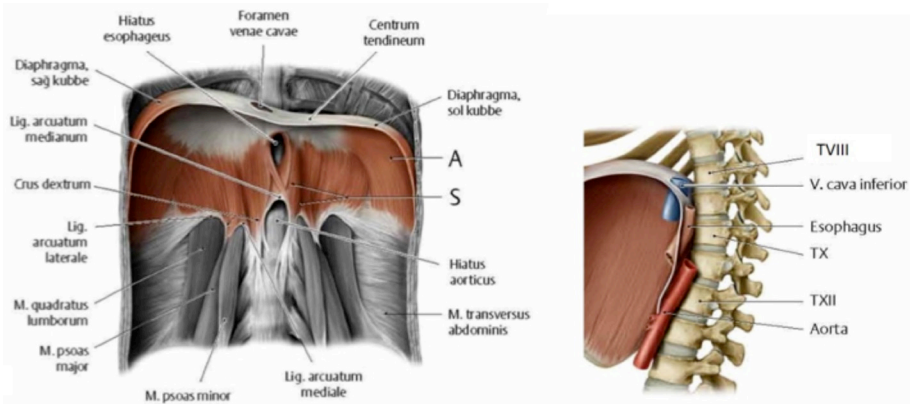
2. *Hiatus oesophageus*: Vena cava deliğinin biraz alt ve solundadır. Sağ krusun en iç lifleriyle sarılmıştır. İçinden: Özefagus, vagus sinirleri ve sol gastrik damarların özefagal dalları geçer.
3. *Hiatus aorticus*: Lig. arcuatum mediana ile omurga ön yüzü arasındadır. En alttaki deliktir. İçinden; aorta ve ductus thoracicus geçer.

Sağ ve sol krus lifleri arasından n.splanchnicus major ve minor'lar karın boşluğuna geçerler. Sağ yarıda bu iki sinir arasından v.azygos, sol yarıda v.hemiazygos arka mediastinum girerler. Sol firenik sinir sentral tendonun dışında, kas lifleri arasından alt yüze çıkar. Sağ ve sol arcus lumbocostalis medialis'lerin arkasından truncus sympathicus karın boşluğuna girer.

Hiatus vena cava inferius T8, hiatus oesophageus T10 ve hiatus aorticus T12 vertebra düzeyindedir. Her biri arasında hemen hemen ikişer vertebra seviyesi fark olduğu dikkate alınır, bu düzeyler kolayca akılda kalır (**Şekil 5**).

Diyafragmanın her bir yarısında, kas liflerinin arasında, yalnızca zar ve gevşek bağ dokusu ile kapalı ikişer zayıf kısım vardır: Birinci zayıf nokta, sternal ve kostal parçalar arasındadır. Üçgen biçimindeki bu alana trigonum sternocostale denir. İçinden a.epigastrica superior geçer. İkinci zayıf nokta, daha genişçedir. Arkada kostal ve krus parçaları arasında yer alır. Buraya trigonum lumbocostale adı verilir.

Diyafragmanın torakal yüzeyine aa. phrenica inferiores dağılırlar. Bunlar aorta dallarıdır. Ayrıca muskulofirenik ve perikardiakofirenik arterler diyafragmayı besler. Venleri aynı ismi alan yandaş venlerdir.



Şekil 5:

Diaphragma ve diyafragma deliklerinin bulunduğu düzeyler (Durgun B. ve 102 yazar. Gilroy Anatomi Atlası. (Atlas of Anatomy, Gilroy, A.M., MacPherson B.R, Ross, L.M.) Çeviri Editörleri: H.Hamdi Çelik, C. Cem Denk). Palme Yayıncılık Ankara, 673 s., 2010'dan değiştirilmiştir.)

Diyafragma servikal pleksusun bir dalı olan n.phrenicus tarafından innerve edilir. Firenik sinir diyafragmayı çalıştıran tek motor sinirdir. C3, C4 ve C5 düzeylerinden çıkar. Diyafragmanın duyları firenik sinir ve torakoabdominal sinirler tarafından taşınır. Diyafragma ağırları firenik sinir segmentlerine aksedeceği için boyun kökünde duyulur.

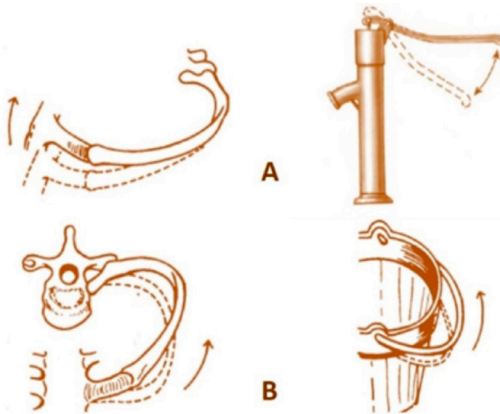
Toraks Hareketleri

Bütün toraks iskeleti ligamentler, kaslar ve zarlarla birbirine bağlı, elastik bir bütün oluşturduğu için toraks bütünüyle hareket eder. Toraks eklemleri yaptıkları hareket sayısı bakımından, vücutta kulak kemikçiklerinden sonra ikinci gelir. Bu eklemlerin hareketlerini azaltan herhangi bir etken doğrudan solunumu da etkiler.

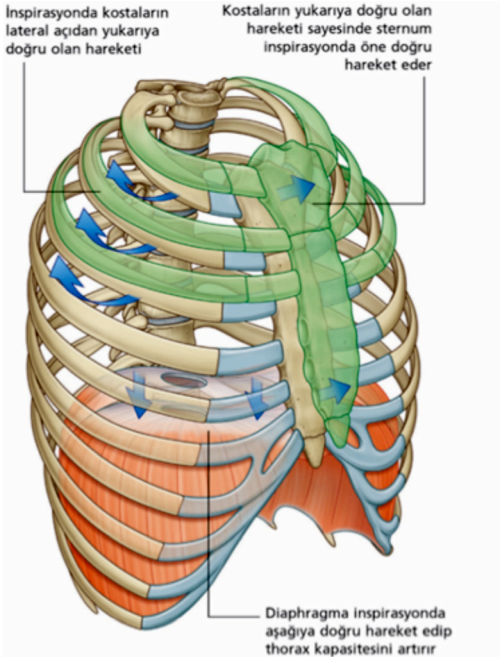
Kostaların sternal uçlarını yükselten hareket 2-6 kostalarda collum costae boyunca geçen eksen etrafında yapılır. Bu hareket bir tulumba kolu hareketini andırır (**Şekil 6a**). Toraksın ön-arka çapı genişler. İkinci eksen kosta açısı ile sternokondral eklemi birleştiren eksendir. Bu eksen etrafında daha çok 7-10 kostalar hareket ederler. Bu hareket kostaların açı yapmış olan orta kısımlarını alçaltır veya yükseltir. Bu tip harekete kova sapı hareketi denir (**Şekil 6b**). Bu tarzda toraksın alt bölümü enine olarak, yanlara doğru genişler, sternum biraz arkaya çekilir (5-11). Diyafragmanın kasılmasıyla, toraksa olan kubbeliği azaldığı için toraksın uzunlamasına çapı artar (**Şekil 7**).

Sakin solunumda aşağıdaki kaslar kasılır:

- Diyafragma
 - Üst interkostal aralıklardaki mm. intercostales interni
 - (Bazı bireylerde) skalen kaslar
- Buna göre inspirasyonun en önemli kası diyafragmadır.



Şekil 6: (a, b) Toraks hareketleri
A. Tulumba kolu hareketi,
B. Kova sapı hareketi (Durgun B ve 5 Editör. Dere Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. Akademisyen Kitabevi, 1111s. 2018'den alınmıştır.)

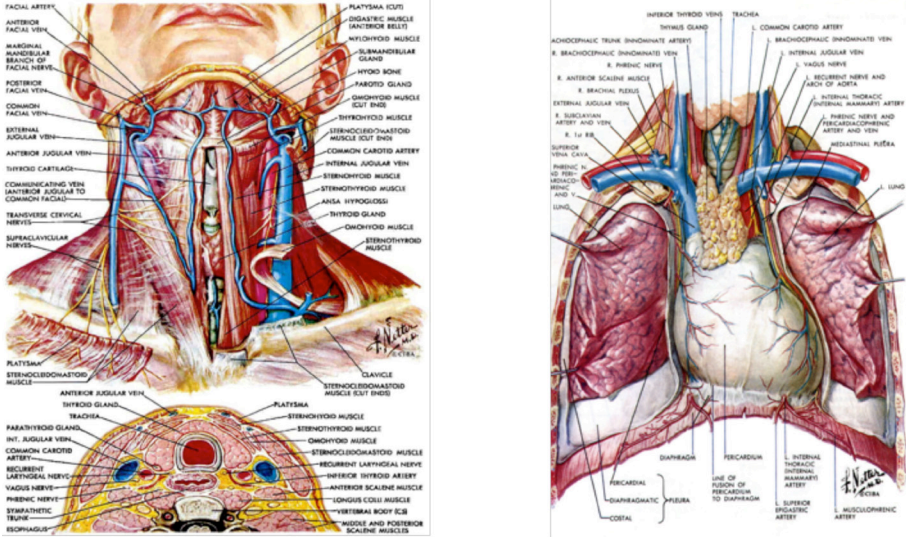


Şekil 7: Inspirasyonda toraksın genişlemesi (Durgun B. ve 57 yazar. Gray's Anatomi Atlası. Drake, R.L., Vogl A.W., Mitchell, A.W.M., Tibbitts R.M. ve Richardson P.E. (Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Sezgin İlgi, Prof. Dr. Mehmet Yıldırım) Güneş Kitabevi Kirt. Tic. Ltd. Şti., Ankara, 558 s., 2009'dan alınmıştır.)

Inspirasyon için şu olguların akılda tutulması yararlıdır: Toraks duvarını yukarıya çeken güç ister bir tek kosta veya kırırdağına ister sternuma uygulansın, bütün toraks duvarında ortak bir etki yaratarak, boşluğun genişlemesine neden olur. Derin (güçlü) solunumda omurganın torakal kurvaturu, m.erector spinae'nin kasılmasıyla gerilerek düzleşir. Böylece tulumba kolu hareketinde toraksın ön-arka çapı daha fazla genişler. Ayrıca bu durumda alt kostalar bölgesinde yana doğru genişleme de aşırıdır (6,7).

Diyafragmanın tepesi güçlü nefes almada 10 cm kadar aşağıya inebilir. Bu da toraksın yüksekliğini artırır. Güçlü solunumda aşırı kasılan diyafragma'nın sentral tendonu, karın içi basıncını belli bir oranda arttırdıktan sonra, daha aşağı inemeyerek origo gibi rol oynar. Bu durumda kasılmış diyafragma lifleri 7–12 kostaları yukarıya kaldırır. Güçlü solunumda bütün solunum ve yardımcı solunum kasları aktiftir. Skalen kaslar ve sternomastoid en önemli yardımcı solunum kaslarıdır. Sternum ile 1. ve 2. kostaları yukarı çekerek tüm göğüs kafesini yükseltirler. Öksürme gibi güçlü ekspirasyon durumunda bu kaslar iyice kasılırlar. Böylece üst kostaların aşağıya doğru çekilerek akciğer tepelerini zedeleme olasılığı önlenmiş olur. Dispne olayında bu kaslar genellikle aktiftir (4–8).

Güçlü ekspirasyonda karın kasları da (oblik kaslar ve transversus abdominis) rol oynarlar. M.rectus abdominis'in solunumda rolü yoktur. Bu kaslar istemli ekspiras-



Şekil 8: Trakea'nın servikal ve torakal parçalarının komşulukları (Netter FH. The Netter Collection of Medical Illustrations. Respiratory System. Volume 7, 1990'dan alınmıştır).

yonda, istemli maksimal ventilasyonun sonunda, öksürmede, gerinmede ve kusmada kasılırlar. Bunların kasılması karın içi basıncı artırır. Alt kostalar aşağıya ve içe doğru çekilirler. Güçlü ekspirasyonda interkostal kaslar da kasılır. Bu durumda kasların interkostal aralıkların gerilimlerini ayarladıkları ve artan göğüs içi basıncı karşısında aralıkların dışarı doğru balonlaşmasını engelledikleri sanılmaktadır. Bir şarkıcının uzun bir notayı çıkarması veya bir nefesli saz çalınması durumunda ekspirasyonun kontrolü gereklidir (4,6,7). Diyafragmanın yavaş yavaş gevşemesi ve origosu olan 12. kaburganın tespit edilmesi önemlidir. M. quadratus lumborum kasılarak 12. kaburgayı tespit eder.

Trakea, Bronşlar ve Akciğerler

Trachea

Larinks'in alt kısmından aşağıya doğru devam eden 10–12 cm uzunluğunda bir borudur. Birinci trakea kırıkdağı üstte membrana cricotracheale aracılığı ile krikoid kırıkdağ alt kenarına tutunmuştur. Buradan cavitas infraglottica boşluğu, doğrudan trakea lümeni ile devam eder. Trakea, lümeninin asla kapanmaması için duvarları hyalin kırıkdağ halkalarından yapılmıştır. Trakea C6 vertebra ile T4 vertebra'nın alt düzeyi arasında uzanır. Burada iki bronchus principalis'e ayrılır. İkiye ayrıldığı kısım (bifurcatio



Şekil 9: Trakea'nın ön ve yan yüz komşulukları plastik enjeksiyon yöntemi kullanılarak gösterilmiştir. 1. Gl. Thyroidea, 2. Trakea, 3. Truncus brachiocephalicus, 4. A. carotis communis, 5. V. jugularis interna, 6. V. cava superior (The Anatomy Project 1997 (12)'den alınmıştır.)

trachea) önde angulus sterni (Ludovici açısı), arkada linea interspinalis ile belirlenir (4–10). Trakea esnek, boyunu kolayca değiştirebilir. Derin inspirasyonda T6 vertebra düzeyine kadar inebilir. Trakeanın kesiti tam silindirik değildir. Arkada yassıdır.

Trakea'nın servikal ve torakal parçasının komşulukları farklıdır (**Şekil 4, 9, 10**).

Boyun parçası (pars cervicalis) önde; arcus venosus juguli, isthmus thyroidea, fascia pretrachealis, v.thyroidea inferior, thymus kalıntıları ve varsa a.thyroidea ima ile komşudur. Trakea boyun parçasının ön komşulukları traketomi ameliyatı nedeniyle klinik açıdan son derece önemlidir. Yanlarda; glandula thyroidea lobları, n.laryngeus recurrens, a.carotis communis ve a.thyroidea inferior ile komşuluk yapar.

Torakal parça (pars thoracica) üst mediastinum'da bulunur. Önde; manubrium sterni, thymus, v.thyroidea inferior, v.brachiocephalica sinistra, truncus brachiocephalicus, arcus aortae, ve a.carotis communis dextra ile komşudur. Sağda; sağ akciğer, v.azygos, v.brachiocephalica dextra, v.cava superior ve n.vagus ile, solda; arcus aortae, a.carotis communis sinistra, a. subclavia sinistra ve n.laryngealis recurrens ile komşuluk yapar.

Oesophagus trakea boyunca arka yüze yapışıktır.

Trakea ayakta dik-rahat pozisyonda tam dikey olarak değil biraz arkaya yatık olarak aşağıya iner. Sırt üstü yatar pozisyonda alt ucu daha arkada, üst ucu daha öndedir. Trakea yarım hyalin kıkırdak halkalarından yapılmıştır. Arada fibröz doku ve düz kas lifleri vardır. Mukoz zar lümeni döşer. Kıkırdakların sayısı 12–16 arasındadır.

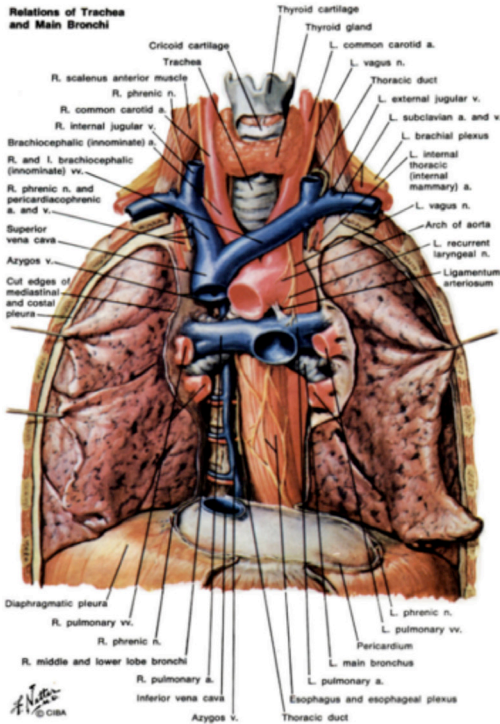
Trakea ve bronşlar bir (bronkoskop) ile muayene edilirse, trakea'nın iki esas bronşa ayrıldığı noktanın ortasında carina adı verilen kabarıntı görülür. Carina normalde orta hattadır. Eğer trakeobronşiyal lenf nodları herhangi bir nedenle şişerse (örneğin; bronkojenik kanserin lenf metastazı) carina yayvan ve tespit edilmiş durumda

görlür. Carina'nın mukoz zarı solunum sisteminin en duyarlı noktalarından biridir. Buraya herhangi bir şeyin dokunması şiddetli öksürük refleksine neden olur. Carina refleksi savunmasının en son çizgisidir (6,7).

Bronşlar (Bronchii)

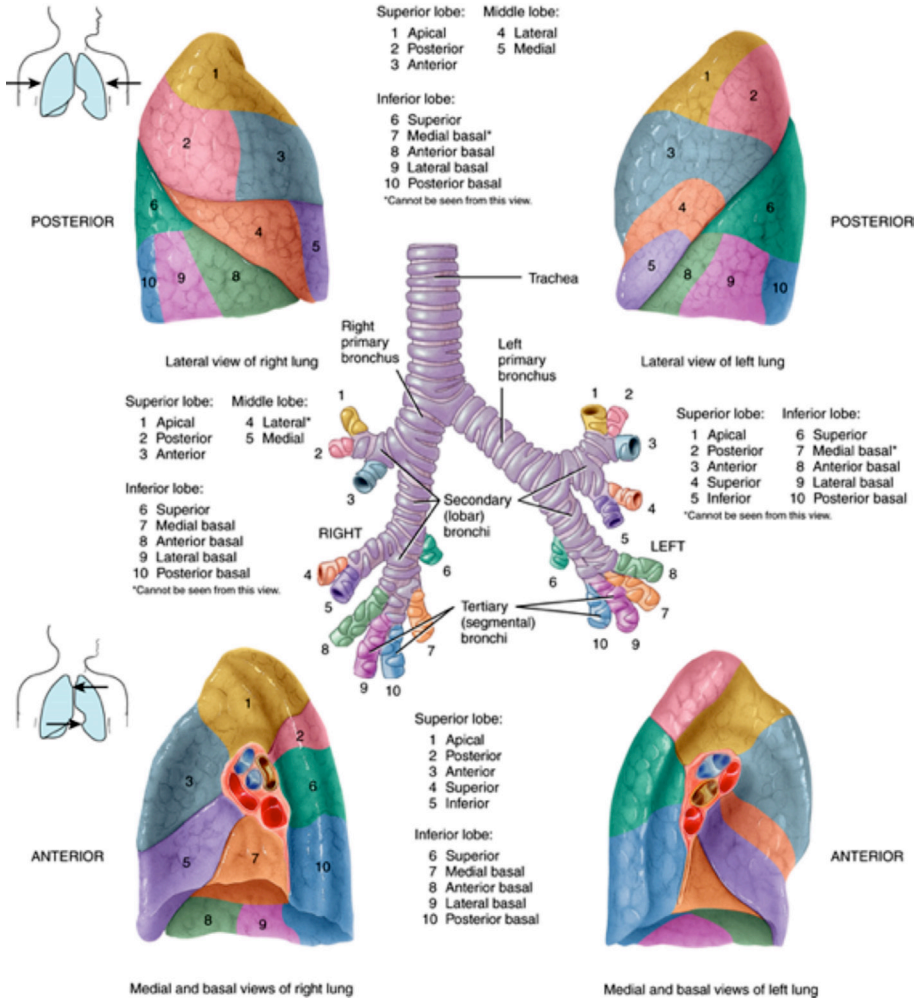
Trakea T4 vertebranın alt düzeyinde bifurcatio trachea'da (Y) şeklinde ikiye ayrılır. Sağ ve sol akciğere giren ve trakeanın devamı olan bu hava yollarına bronchus principales denir. Bronchus principalis sinistra 5 cm uzunluğundadır. T6 vertebra düzeyinde radix pulmonis'ten sol akciğere girer. Sol bronkus arcus aortae'nın altından geçer. Öze-fagus'u önden çaprazlar. A.pulmonalis sinistra sol bronkus'un üst ve ön tarafından geçer. Artere olan pozisyonuna göre sol ana bronşa hipoarteriel bronş denir (5–7). Akciğer hilus'unda bronchus lobaris superior ve bronchus lobaris inferior olmak üzere ikiye ayrılır. Her iki lobar bronş da hipoarteriel pozisyonundadır (Şekil 10).

Bronchus principalis dextra 2,5 cm uzunluğunda olup soldan daha kısa ve daha dikey pozisyonundadır. T5 vertebra düzeyinde sağ akciğere girer. A.pulmonalis dextra önce bronkus'un altında, sonra önündedir. Artere olan pozisyonuna göre sağ ana



Şekil 10: Bronchus principalis sinistra ve dextra'nın a. pulmonalis ile ilişkisi (Netter FH. The Netter Collection of Medical Illustrations. Respiratory System. Volume 7, 1990'dan alınmıştır).

bronşa epiarteriel bronş denir (Şekil 10). V. azygos bu bronşu arkadan çaprazlar. Sağ ana bronş akciğer hilus'unda superior, medius ve inferior olmak üzere üç adet bronchus lobaris'e ayrılır. Bronchus lobaris'ler akciğer içinde bronchus segmentalis adı verilen ve belirli pozisyonlarda dağılan dallara ayrılırlar. Bir bronchus segmentalis'in havalandırdığı akciğer bölümü tam bir anatomik ve fonksiyonel akciğer ünitesi oluşturur. Bir segmental bronşun dağıldığı bu akciğer birimine segmentum bronchopulmonale denir (Şekil 11). Bu segmentler akciğer içindeki anatomik pozisyon-

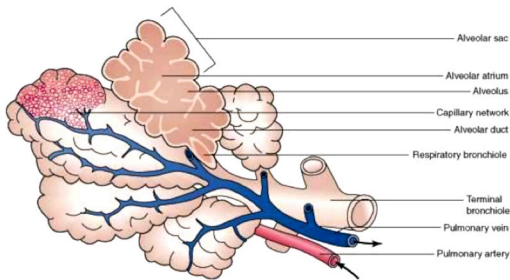


Şekil 11: Trakeobronşiyal ağacın dallanması ve bronkopulmoner segmentlerin akciğerlerde dağılımı (<https://www.google.com/imgres?imgurl> (13)'den alınmıştır. Erişim tarihi: 14.03 1989).

larına göre isim alırlar. Her bir bronkopulmoner segment visceral plevranın uzantısı olan bağ dokusu ile sarılmıştır. Enfeksiyonlar bir segmentten diğerine pek geçmezler fakat malign tümör ve tüberküloz bir segmentten diğerine geçebilir. Yeni toraks cerrahisinde bu segmentler önem kazanmışlardır: a) Hastalıklı segmentler ameliyatla çıkarılabilir, b) Tanı için içlerine radyoopak madde zerk edilebilir, c) Postür belirli bir şekilde ayarlanarak hasta segmentten doğal drenaj sağlanabilir. Alt ve üst lobların apikal segmentleri akciğer abselerinin en çok yerleştiği bölgelerdir (6,7).

Trakeobronşiyal ağaç dallandıkça ve alveollere yaklaştıkça duvarının yapısı değişir. Trakea, ana bronşlar ve lobar bronşların duvarları kıkırdak halkalarla açık tutulmasına karşın, segmental bronşların duvarında kıkırdak halkalar daha seyrek kıkırdak adacıkları halini alır. Bronş dallanıp inceldikçe kıkırdak adacıkları da seyrekleşir ve kıkırdağın yerini aktif düz kas dokusu almaya başlar. Bronşlar 15 sıra kadar dallanan küçük bronşlara ayrılırlar. Bu küçük bronşların distal ucunda kıkırdak tamamen kaybolur, duvarda yalnızca düz kas dokusu kalır. Bu noktadan itibaren hava yoluna bronchiolus adı verilir. Bunlar alveolar bölgenin proksimaline kadar giderek bronchiolus terminalis'lere dallanırlar (1–7). Trakeadan terminal bronşiyollere kadar olan kısım iletili hava yolları, daha distalde kalan kısım ise respiratuvar hava yolları olarak adlandırılır (14). Bronşlar, bronşiyoller ve terminal bronşiyollerde gaz alışverişi olmaz, bunlar anatomik ölü boşluk olarak adlandırılır. Anatomik ölü boşlukta bulunan hava hacmi 150 ml'dir. Anatomik ölü boşluk nedeniyle her bir solunum ile akciğerlere alınan 500 ml havanın yalnızca 350 ml'sinde gaz değişimi yapılmaktadır (2).

Gaz değişimi yapılan alanlar respiratuvar bronşiyol, ductuli alveolares ve alveol kesecikleridir. Bir tek terminal bronşiyolün havalandırdığı akciğer ünitesine acinus (primer lobül) denir. Sekonder lobül ise bir terminal bronşiyole bağlı 5–6 asinüsten oluşur (14). Acinus içinde terminal bronşiyol 3–8 tane bronchioli respiratorii'ye ayrılır. Bunlar da ductuli alveolares denilen kanalcıklarla alveol keseciklerine açılır (**Şekil 12**).



Şekil 12: Acinus (primer lobül) bir terminal bronşiyol, bu bronşiyolden dallanan respiratuvar bronşiyol ve ductuli alveolares ve alveollerden oluşur (Hicks GH. Cardio-pulmonary Anatomy and Physiology. First edition, Saunders, 2000'den alınmıştır).

Akciğerler

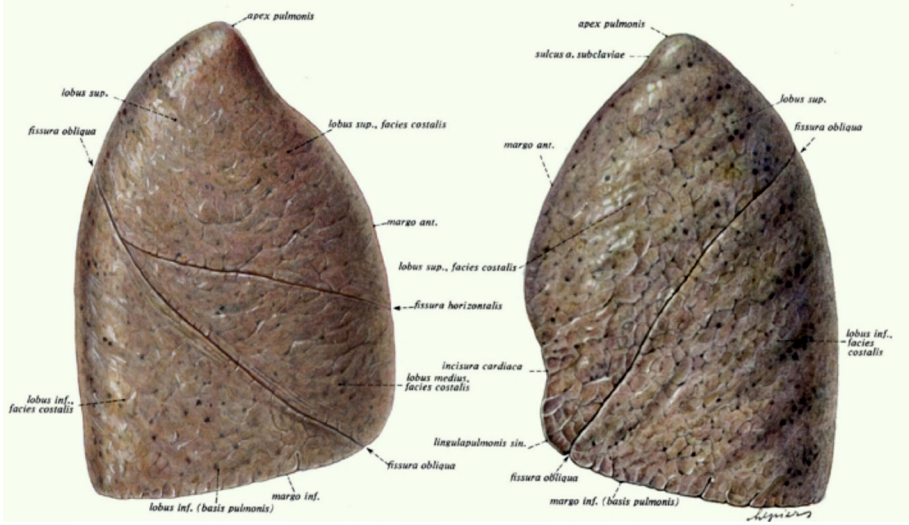
Asıl solunum organlarıdır. Mediastinum ile birbirinden ayrılmış iki akciğer vardır. Akciğer parlak pembe renkte, süngerimsi yapıdadır. Suda yüzebilir. Kolayca yırtılır. Çocukluktaki pembe renk yaşlılıkta griye dönüşür. Yüzeyinde karbon granülleri nedeniyle siyahı adacıklar ve çizgiler oluşur. Bu koyu renk erkeklerde daha fazla belirlidir. Arka kenarı ön kenarından daha koyu renktedir. Sağ akciğer 625 gr., sol akciğer 565 gr. gelir. Akciğer 3700 cc. hava alabilir. Ancak sakin solunumda 500 cc. hava alır. Derin solunumda toplam epitel yüzeyi 70 m² kadardır (4,7). Akciğerler hilum pulmonis denilen küçük birer kısımları dışında tamamen visseral plevra ile sarılmışlardır ve her biri bir plevra boşluğu içine yerleşmiştir. Bir akciğer kendi plevra boşluğunu biraz eksiği ile doldurur. Bu boşluk içinde serbesttir ve hareket edebilir. Akciğerler koni şeklindedir. Apex, basis üç kenar ve iki yüz içerirler.

Apex Pulmonis: Apertura thoracis superior'un öne doğru eğikliğine bağlı olarak, birinci kostal kırıldaktan 3–4 cm yukarı, boyun köküne doğru yükselir. Bu bölümü pleura cervicalis çadır gibi örter. Apex'in komşulukları plevra aracılığı ile dir (4–11). Ön yüzü; a. subclavia ile arka yüzü; ganglion cervicalis inferior (G.stellare), T1 sinirin ventral ramus'u ve a.intercostalis superior ile, dış yüzü; m. scalenius medius ile, iç yüzü sağda; truncus brachiocephalicus, sağ v. brachiocephalica, trachea ile solda; a. subclavia sinistra, sol v.brachiocephalica ile komşudur (**Şekil 8**). Akciğer oskültasyonunda apex'ler klavikula'nın 1/3 iç kısmının üstünden bir steteskopla ayrıca dinlenmelidir. Cupula pleura'nın delici yaralanmalarında akciğer apex'i de zarar görebilir.

Basis Pulmonis: Akciğerlerin alt yüzleri diyafragma'nın üstüne oturur. Diyafragma'nın toraks boşluğuna doğru gösterdiği konveksiteye uygun olarak akciğer tabanları da konkavdır. Bu konkavite sağda, alttaki karaciğerin varlığı nedeniyle daha fazladır (4–11). Basis'i çevreleyen akciğerin alt kenarları recessus costodiaphragmaticus'un içine keskin bir şekilde sokulur (**Şekil 8**).

Facies Costalis (Kostal Yüz): Toraks boşluğu duvarlarının iç yüzüne uyan bir konveksitesi vardır. Bu yüzde kostalar impressiones costales denilen izler bırakmıştır (**Şekil 13**).

Facies Medialis (İç Yüz): Arkada vertebral ve önde mediastinal olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur. Vertebral kısmı columna vertebralis'in yan yüzlerine uyar. Mediastinal yüzün ortasında, içine kalbin yerleştiği impressio cardiaca denilen geniş birer çukur bulunur. Bu çukur solda daha derindir. Bu konkavitenin üst arka kısmında hilum pulmonis denilen üçgen şeklinde birer çukur bulunur. Burada akciğere giren ve çıkan oluşumlardan oluşan radix pulmonis yerleşmiştir. Radix pulmonis'i saran plevra yaprakları hilum pulmonis'in altında ve impressio cardiaca'nın arka

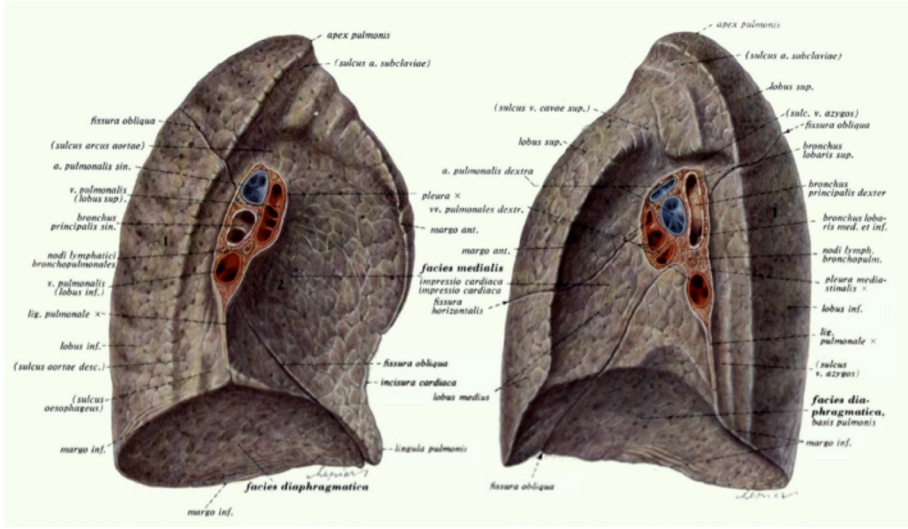


Şekil 13: Akciğerlerin kostal yüzü (Sobotta Atlas of Human Anatomy. Edited by H. Ferner and J. Staubesand. Tenth English edition Volume 2, Urban and Schwarzenberg Publishers, Baltimore, Maryland, 1983 (15)'den alınmıştır.)

sınırı boyunca aşağıya doğru sarkar. Mediastinal plevra'nın, radix pulmonis'in üst, ön ve arka yüzlerini sardıktan sonra, iki akciğer arasında enine olarak diyafragma'ya doğru sarkan bu uzantılarına ligamentum pulmonale denir. Bu oluşumlar dışında, mediastinal yüzde yine bazı çukur ve izler vardır (1,4–7). Ancak bunlar iki akciğerde farklıdır (**Şekil 14**).

Sağ akciğerde hilum pulmonis'in ön kısmından apex'in önüne doğru, dikey olarak sulcus v.cava superior yükselir. Bu oluk apex'in önünde sulcus v.brachiocephalica adını alır. Bu oluğun arkasında area trachealis yer alır. Onun da arkasında sulcus oesophagus tepeye kadar devam eder. Hilum pulmonis'in üstünü bir kavis şeklinde derin, sulcus v.azygos çaprazlar. Hilum pulmonis ve pulmoner ligamentin arka kenarları boyunca uzanan geniş sulcus oesophagus aşağıda alt kenarı keser. Pulmoner ligamentin önünde ve impressio cardiaca'nın altında alt kenar sulcus v.cava inferior tarafından kesilmiştir (1,4–7).

Sol akciğerde apex'in önü sulcus v.brachiocephalica ve sulcus a.subclavia ile çaprazlanmıştır. Hilum pulmonis'in arka kenarı boyunca derin sulcus aortae descendens yükselir. Bu sulcus radix pulmonis'in üstünden öne doğru kıvrılarak, kavis şeklinde devam eder. Bu kavise sulcus arcus aortae denir. Bazen alt kenara yakın, sulcus aortae descendens'in önünde oesophagus sol akciğere dokunur ve bir oluk yapar (1,4–7).



Şekil 14: Akciğerlerin medial yüzü (Sobotta Atlas of Human Anatomy. Edited by H. Ferner and J. Staubesand. Tenth English edition Volume 2, Urban and Schwarzenberg Publishers, Baltimore, Maryland, 1983 (15)'den alınmıştır.)

Alt kenar (margo inferior): Keskin bir kenardır olup basis'i kostal yüzden ayırır. Alt kenarlar recessus costodiaphragmaticus içine girerler. Recessus'un kostal kenarından 10 cm yukardadır.

Ön kenar (margo anterior): Akciğerlerin ön kenarları en keskin kenarlarıdır. Sol da, kalbin ön yüzünde ön kenar geniş bir çentik bırakır. Kalbin mutlak matite alanının bulunduğu bu çentiğe incisura cardiaca denir.

Sağ akciğer fissura obliqua ve fissura horizontalis ile lobus superior, medius ve inferior olmak üzere üç loba, sol akciğer fissura obliqua ile lobus superior ve inferior olmak üzere iki loba ayrılır.

Trachea ve Akciğerlerin Damar ve Lenfatikleri

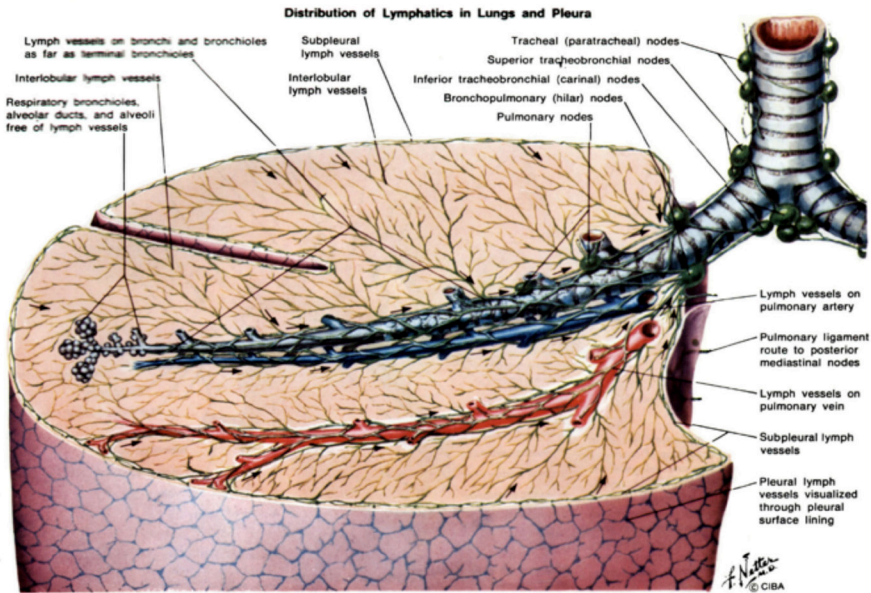
Trakea'nın üst bölümü kanını a.thyroidea inferior'dan alır. Asıl önemli olan alt bölümü ve trakeabronşiyal ağacı ise a.bronchialis'ler besler. Bunlar a.thyroidea inferior dalları ile anastomoz yaparlar. Venleri ise v. thyroidea inferior ve vv. bronchiales'e dökülür (4-7).

Akciğere hem dokularını beslemek için (vasa privatae), hem de vücudun genel çıkarları için (vasa publicae) kan gelir. A.pulmonalis; venöz kanı akciğerlere getirir. Segmental bronkuslarla birlikte paralel dağılır ve akciğeri segmental olarak besler. Bunların kapillerleri ile alveol havası arasında oksijen-karbondioksit değişimi gerçek-

leşir. Aa.bronchiales; trakeobronşiyal ağaç, akciğerin kendi dokusu, plevra ve pulmoner damarların duvarlarını besler. Sağda bir, solda iki tane bronşiyal arter vardır. Sağdaki çoğunlukla interkostal arterden çıkar. Soldakiler ise aorta descendens'ten doğarlar.

Vv.pulmonales; akciğerlerdeki oksijenli kanı kalbin sol atrium'una taşır. Pulmoner kapillerden başlayan venüller interlobuler septumlar içinde birleşerek daha büyük venleri yaparlar. Her bronkopulmoner segment içinde bir ven oluşur. Bu ven bronş'un önündedir. Sonunda akciğerlerden sağda ve solda ikişer vv.pulmonales çıkar. Pulmoner venler intersegmental karakterdedir. Vv. Bronchiales; bronşların büyükçe dallarından başlar. Sağ bronşiyal ven v.azygos'a, sol bronşiyal ven v.hemiazygos accessorius'a dökülür (3–11).

Pulmoner Trombo Embolizm (PTE)'de genellikle uzaktan örneğin; alt ekstremitte kırıklarından sonra bacak venlerinden gelen emboli pulmoner arteri kısmen veya tamamen tıkar. Sonuçta akciğerin bir bölümü hava almasına karşın, pulmoner arter kanı gelemediği için fonksiyon görmez. Büyük bir emboli truncus pulmonalis'in tamamını veya bir ana dalını tıkayabilir. Orta büyüklükte bir emboli bir bronkopulmoner segment arterini tıkayarak infarktüse yol açabilir (4–7).



Şekil 15: Akciğerlerin medial yüzü (Sobotta Atlas of Human Anatomy. Edited by H. Ferner and J. Staubesand. Tenth English edition Volume 2, Urban and Schwarzenberg Publishers, Baltimore, Maryland, 1983 (15)'den alınmıştır.)

Akciğerin lenf yolları yüzeysel ve derin iki pleksus'tan dökülürler. Yüzeysel pleksus'tan subplevral lenf derine, bronkial ve bronkus'ların çevresindeki kanallara doğru akar. Lenf akciğer içinde küçük pulmoner nodlardan geçerek hilum pulmonis'e doğru yönelir. Bronşların çevresindeki nodi lymphatici bronchopulmonale'yi (hilar nodlar) geçtikten sonra trakeobronşiyal nodlara ulaşır (**Şekil 15**). Alveollerin duvarında lenf kanalcıkları yoktur (5,7).

Tüm sağ akciğerin lenfi sağ trakeobronşiyal nodlara, tüm sol akciğerin lenfi sol trakeobronşiyal nodlara dökülür. Ancak sol akciğerin alt lobundan bir miktar lenf sağ trakeobronşiyal nodlara dökülür. Bu nedenle sağ trakeobronşiyal lenf nodlarındaki kanser hücreleri lenfojenik yolla sol akciğer alt lobuna metastaz yapabilirler. Her iki akciğerin lenfi venöz dolaşıma sağ ve sol bronkodiastinal trunkus'larla karışır (4-7).

Akciğerlerin İnnervasyonu

Akciğer ve visseral plevranın duyu lifleri n.vagus içinde giderler. Ağrı duyusu yoktur. Bu lifler solunumun refleks kontrolü, öksürük refleksi ve kan basıncının ayarlanması gibi önemli refleks faaliyetlerde rol oynarlar. Parasempatikler n. vagus'tan gelirler. Trakeobronşiyal ağaç düzeyinde, plexus pulmonalis içinde sinaps yaparlar. Parasempatikler vasodilatör, bronkokonstriktör ve sekretomotor'dur. Sempatik sinirlerin preganglionik lifleri T1-T5 segmentlerden çıkarlar. Alt servikal ve torakal sempatik zincir ganglionlarında sinaps yaparlar. Plexus cardiacus ve plexus pulmonalis'ler yoluyla akciğere yerleşir. Buradan lifler damarlar boyunca akciğer dokusuna dağılır. Sempatikler vasokonstriktör, bronkodilatör ve sekretoinhibitör olarak görev yaparlar (5,7).

Pleura

Her bir akciğeri ayrı ayrı saran seröz bir zarıdır. Toraks duvarı, mediastinum ve diyafragmanın üst yüzünü örten kısmına pleura parietalis, akciğerlerin dış yüzünü saran kısmına pleura visceralis denir. Visseral plevra akciğer fissurlarının da içine girer. Solunum sırasında parietal ve visseral plevraların birbirine bakan yüzleri hafifçe sürtünür. İkisi arasındaki boşluğa cavitas pleuralis denir. Burada çok ince bir kaygan sıvı tabakası vardır. Radix'lerde parietal ve visseral plevra birbirinin devamı olur.

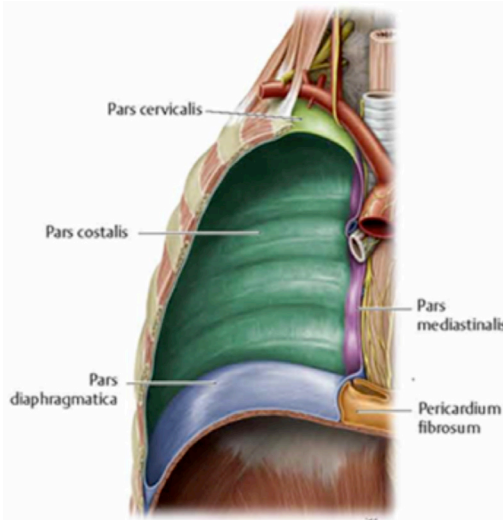
Parietal plevra bulunduğu yere göre adlandırılır ve dört parçası birbiriyle devam eder (**Şekil 16**).

a. *Kostal Plevra (Pars Costalis)*; Sternum, kostalar ve kasların iç yüzünü saran. Kostal plevra'nın altında fascia endothoracica denilen gevşek bağ dokusu vardır. Bu, karındaki fascia transversalis'e karşılık gelir.

b. *Mediastinal Plevra (Pars Mediastinalis)*; Önde kostal plevra mediastinum'a keskince kıvrılır ve mediastinal plevra ile devam eder. Bu kıvrılma kenarına plevra'nın ön kenarı denir. Bu kıvrılma köşesinde, plevra yaprakları arasında kalan aralığa recessus costomediastinalis adı verilir (**Şekil 9**). Mediastinal plevra mediastinum'un dış sınırlarını yapar ve akciğerlerin mediastinal yüzlerini sarar. Radix pulmonis üstünde kıvrılarak hilum pulmonis'in çevresinden akciğerlerin yüzeyine atlar ve visseral plevra halini alır. Radix pulmonis'in üst, ön ve arka yüzünü saran mediastinal plevra yaprakları çift tabaka olarak, oesophagus ile akciğerler arasında uzanır ve aşağı sarkar. Bu kısma ligamentum pulmonale denir. Mediastinal plevra arkada,oesophagus'un arkasına doğru iki kıvrım yapar. Bunların boşluğuna recessus retroesophagei adı verilir.

c. *Servikal Plevra (Cupula Pleurae)*; Akciğer apex'inin üzerinde costal plevra'nın devamıdır. Bu kısım fascia endothoracica'nın yaptığı kubbe şeklinde membrana suprapleuralis ile kuvvetlendirilmiştir. Bunun tepesine m.scalenius minimus denilen bir kas yapışır. Kubbenin tepesi C7 vertebra spinası hizasına kadar yükselir. Sternoklavikular eklemden, klavikula'nın 1/3 kısmına çizilen 2.5 cm yüksekliğinde bir eğik çizgi bu plevra'nın reflexionunu verir. Servikal plevra'ya cupula pleura adı da verilir (6–12). Çünkü bu plevra apertura thoracis superior'un kenarlarından yukarıya doğru bir kubbe biçiminde yükselir (**Şekil 16**).

Cupula pleura arkada truncus sympatheticus, ganglion cervicalis inferior (ganglion stellare) ve T1 sinir ile komşu olduğu için, bu bölgedeki akciğer hastalıklarında, elin intrinsik kaslarında paralizi ve Horner Sendromu görülebilir. Cupula pleura, klavikula'nın üstünü, boyuna doğru 2.5 cm. aştığı için, bu bölgedeki delici yaralanmalarda açık pnömotoraks oluşur (5–7).

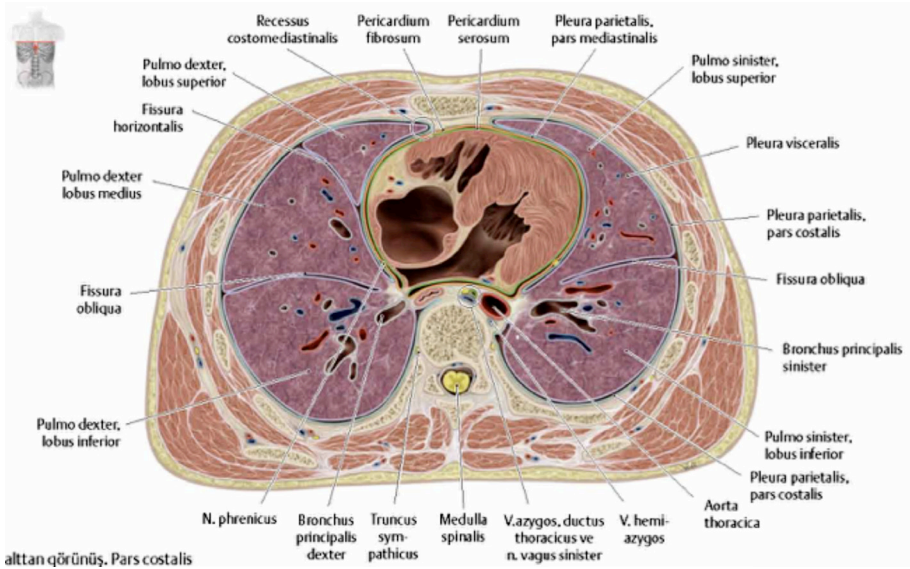


Şekil 16: Parietal plevra'nın kısımları (Durgun B., Gilroy Anatomi Atlası (Atlas of Anatomy, Gilroy, A.M., MacPherson B.R, Ross, L.M.) Çeviri Editörleri: H.Hamdi Çelik, C. Cem Denk) (Toplam 102 yazar). Palme Yayıncılık Ankara, 673 s., 2010'dan alınmıştır.)

d. *Diyafragmatik Plevra (Pars Diaphragmatica)*; kostal plevra costodiaphragmatic reflexion hattı boyunca diyafragmanın üst yüzüne atlayarak diyafragmatik plevra adını alır. Diafragmatik plevra yalnızca centrum tendineum bölgesinde, fascia endothoracica'dan oluşan fascia phrenicopleuralis aracılığıyla diyafragma'ya yapışmıştır. Diyafragma'nın çevresinde, diyafragmatik plevra'nın toraks duvarına atlayarak kostal plevra halini aldığı geçiş kenarlarında, plevra boşluğu daire şeklinde keskin birer çıkmaz yapar. Bu çıkmaza recessus costodiaphragmaticus adı verilir (**Şekil 8**).

Visseral Plevra: Hilum pulmonis'in sınırlarından mediastinal parietal plevra'nın akciğerlerin yüzeylerine atlayarak onları tamamen sarmasıyla oluşmuştur. Visceral plevra fissurların içine de girerek hilum pulmonis'e kadar uzanır ve akciğer loblarını birbirinden tamamen ayırır (**Şekil 17**). Visseral plevra'nın daha incelmış uzantıları akciğer dokusunun da içlerine girerek bronkopulmoner segmentler arasındaki ince bağ dokusu duvarlarını oluşturur (4–10).

Nefes alındığında, akciğerler recessus'lara sokularak onları doldururlar. Yalnızca recessus costodiaphragmaticus'u tamamen dolduramaz. Burada komplementer aralık denilen bir aralık kalır. Plevra iltihapları sırasında meydana gelen eksuda önce burada toplanır. Eksuda çoğalırsa akciğerleri yukarıya itebilir. 12. kosta ile plevra alt sınırı arasındaki ilişki önemlidir. Plevra alt sınırı, 12. kostayı m.erector spina'nın dış



Şekil 17: Enine kesitte plevranın kısımları (Durgun B., Gilroy Anatomi Atlası. (Atlas of Anatomy, Gilroy, A.M., MacPherson B.R, Ross, L.M.) Çeviri Editörleri: H.Hamdi Çelik, C. Cem Denk) (Toplam 102 yazar). Palme Yayıncılık Ankara, 673 s., 2010'dan alınmıştır.)

kenarında çaprazlar. Fakat bazen 12. kosta rudimenter kalırsa, 11. kosta 12. kosta zannedilebilir. Bu hizadan şak yapılırsa plevra boşluğuna girilebilir (5–7).

Akciğer alt kenarları:

a. Mid-klavikuler hatta 6. kosta,

b. Mid-aksiller hatta 8. kosta,

c. Mid-skapular hatta 10. kosta,

d. Arka median hattın 3 cm. uzakta T10 vertebra spinası düzeyine iner. Bu hatlarda plevra alt kenarı akciğer alt kenarından kabaca iki kosta aşağıdadır.

Plevra'nın Damarları: Parietal plevrayı, a. intercostalis, a. thoracica interna ve a.phrenica superior'dan çıkan dallar besler. Venleri aynı isimli venlere dökülür. Visseral plevrayı a. bronchialis dalları besler. Venleri pulmoner venlere dökülür. Intrapulmoner lenf sistemi ile pleval lenf sistemi ayrı olduğu için plevra abseleri akciğere geçemezler (4–7).

Plevra'nın Sinirleri: N. intercostalis'ler, n.thoracoabdominales, n. subcostalis ve n.phrenicus dalları parietal plevranın duyusunu taşırlar. Dokunma ve ısı uyarımları parietal plevrada ağrı meydana getirir. Visseral plevranın sinirleri plexus pulmonalis'ten gelirler. Visseral plevra'da ağrı duyusu yoktur. Parietal plevra (özellikle kostal kısımda) ağrıya karşı aşırı duyarlıdır. Kostal ve periferik diyafragmatik alanların tahrişi lokal veya akseden ağrıya neden olur. Bu ağrı toraks duvarında, karın duvarında, boyun alt kısımlarında ve omuzda hissedilebilir. Çünkü boyun alt kısmı ve omuzlar n.phrenicus çıkış segmentleri olan C3-C5 sinirler tarafından, karın duvarı ise thoracoabdominal sinirler (T7-T12) tarafından innerve edilir. Bu nedenle plevrözi veya pnömoni ağrıları apandisit ağrılarıyla karıştırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Cohen BJ. *Structure and Function of the Human Body. 8th edition, Lippincott Williams and Wilkins, 544 pp., 2005. ISBN-10: 0781751845.*
2. Dere, F. ve B.D. Yücel, *Spor Eğitimi İçin Fonksiyonel Anatomi, Okullar Kitabevi, Adana, 229 s., 1994. ISBN: 975-487-014-4,*
3. *Terminologia Anatomica. The Federative International Programme for Anatomical Terminology (FIPAT), Thieme Medical Publishers, pp. 304, 2011. ISBN: 9783131143624*
4. *Gray's Anatomy. Editor-in-Chief: Susan Standring. 41st edition, Elsevier, 1584 pp., 2016. ISBN: 9780702052309.*
5. *Netter FH. The Netter Collection of Medical Illustrations. Respiratory System. Volume 7, 1990.*
6. *Moore KL. Clinically Oriented Anatomy. First edition, Lippincott Williams and Wilkins, 1168 pp., 1992.*
7. *Durgun B ve 5 Editör. Dere Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. Akademisyen Kitabevi, 1111 s., 2018. ISBN: 9786052396896.*

8. Durgun B. ve 57 yazar. *Gray's Anatomi Atlası*. Drake, R.L., Vogl A.W., Mitchell, A.W.M., Tibbitts R.M. ve Richardson P.E. (Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Sezgin İlgı, Prof. Dr. Mehmet Yıldırım). Güneş Kitabevi Kırt. Tic. Ltd. Şti., Ankara, 558 s., 2009. ISBN: 978-975-277-211-3.
9. Durgun B. "Göğüs" Netter Klinik Anatomi içinde (Çeviri Editörleri: H. Hamdi Çelik, C. Cem Denk), Palme Yayıncılık, Ankara, 2012. ISBN: 9786053550747.
10. Durgun B ve 9 yazar. *Gray's Anatomi Öğrenciler için 3. Baskı*, (Çeviri Editörleri: Prof.Dr. Meserret Cumhur, Prof. Dr. Beliz Taşçıoğlu, Doç. Dr. Selçuk Tunalı), Ankara Nobel Tıp Kitabevi, 1159s., 2018. ISBN: 9786059215404
11. Durgun B. ve 102 yazar. *Gilroy Anatomi Atlası*. (Atlas of Anatomy, Gilroy, A.M., MacPherson B.R, Ross, L.M.) Çeviri Editörleri: H.Hamdi Çelik, C. Cem Denk). Palme Yayıncılık Ankara, 673s., 2010. ISBN: 973-605-582-990-2.
12. *The Anatomy Project*. 1997.
13. <https://www.google.com/imgres?imgurl>. Erişim tarihi: 14.03.2000
14. Hicks GH. *Cardiopulmonary Anatomy and Physiology*. First edition, Saunders, 2000. ISBN-10: 0721651992.
15. *Sobotta Atlas of Human Anatomy*. Edited by H. Ferner and J. Staubesand. 10th English edition Volume 2, Urban and Schwarzenberg Publishers, Baltimore, Maryland, 1983.

Solunum Histolojisi

Gözde Erkanlı Şentürk
Belisa Kaleci Pilafi

Solunum Sistemi Embriyolojisi

Nazal Kavite Gelişimi

Stomatodeumun etrafında 1 adet frontonazal prominens, 2 adet maksiller prominens ve 2 adet mandibuler prominens olmak üzere 5 tane fasiyal primordiyal prominens (plaklar) oluşur (1). Nazal kavitenin gelişimi 4. haftada stomatodeumun üstünde oluşan frontonazal prominens oluşumu ile başlar. 5. haftada bir ektodermal kalınlaşma ile olfaktor nazal plakodlar ortada konumlanır. Nasal plakodların ortadaki invajinasyonu nazal pitlerin oluşumu ve ilkel burun deliklerinin çukurlaşmasına yol açar. Gelişimin 6. haftasında nazal boşluk ile bağlantı kurarlar. İki burun boşluğunun arasındaki bölgede sekonder damağın oluşmasıyla burun kavitesinin lateralinde ilkel kohanalar gelişmeye başlar. Nazal septum, medial nazal kabartılardan köken alıp uzanır ve 12. haftada damak çukurluklarıyla birleşir (1).

Dördüncü hafta ilkel bağırsak taslağı (pirimitif gut) şekillenmeye başlar. Bağırsak taslağı ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut) ve son bağırsak (hindgut) olmak üzere üç kısma ayrılır. 22. günde ön bağırsak ventralinde solunum divertikülü gelişmeye başlar. Divertikül kaudal bölgeye doğru uzanır ve distal ucunda oluşan genişlemeler bronşiyal tomurcukları oluşturur. Laringotrakeal tüp ve akciğer tomurcukları dıştan splanknik mezoderm ile sarılı ve içi endoderm ile döşelidir (1–3).

Laringeal epitel ve bezleri, trakea, bronş ağacı, alveol epiteli ve bezleri bu divertikülün endoderminden gelişir. Bağı dokusu, kıkırdak, düz kas, kan ve lenf damarları ön bağırsağı çevreleyen splanknik mezoderminden gelişir. Solunum divertikülünün ön

bağırsak ile açık iletimi 6. haftada mezodermin invajinasyonu ile sonlanır, ventralde trakea ve dorsalde özofagus olmak üzere ayrılır (2).

Larinksin Gelişimi

Kıkırdak ve kaslar, dördüncü ve altıncı faringeal arkus mezenşiminden köken alır. Laringeal epitel ve bezler endodermden kökenlenirler (2). Kıkırdak oluşumundan sonra sekizinci haftada larinks epitelini hızla çoğalmaya başlar ve geçici bir kapanma olur fakat larinksin tekrar lümenizasyonu (rekanalizasyonu) 10. haftada gerçekleşir (1).

Trakeanın Gelişimi

Divertikül kaudal bölgeye doğru uzanır ve distal ucunda gelişen genişlemeleri akciğerin tomurcukları oluşturmaktadır. Laringotrakeal tüp ve akciğerin tomurcukları dıştan splanknik mezoderm ile sarılı ve içi endoderm ile döşenmiştir. Larinksin distalinde laringotrakeal tüpü döşeyen endodermden trakeanın epitelini ve bezlerini oluşturur. Trakeanın bağ dokusu, kıkırdak ve kasları splanknik mezodermden köken alırlar (1–3).

Bronşların ve Akciğerlerin Gelişimi

Beşinci haftada önceden oluşmuş bronş tomurcukları genişleyip sağ ve sol ana primer bronşları meydana getirir. Ana bronşlar sağda üç, solda iki tane lobar (sekonder) bronşa ayrılır. Bunun sonunda sağda üç, solda iki akciğer lobu gelişir. Daha ileride sağ lobar bronşlar 10 segmental ve sol lobar bronşlar 8 segmental bronşlara ayrılır. 24. haftaya kadar ortalama 17 dallanma oluşturulmuştur ve respiratuvar bronşiyoller gelişmiştir (1). Bronş kıkırdakları splanknik mezodermden gelişir, düz kas, bağ dokusu, damarlar da bu mezenşimden oluşur. Splanknik mezodermden akciğeri örten viseral plevra gelişir (1–3).

Akciğer gelişimi ve olgunlaşması; psödoglandüler evre, kanaliküler evre, terminal kese evresi, alveol evresi olmak üzere 4 dönemde gerçekleşir.

6-16. haftalar arası psödoglandüler evre yer almaktadır. Bu evrede terminal bronşiolere kadar oluşmaktadır fakat solunumu gerçekleştiren yapılar halen mevcut olmadıkları için bu evrede doğan fetüsler hayatta kalamazlar (1).

16. haftadan 26. haftaya kadar uzanan evre kanaliküler evredir. Respiratuvar bronşiyoller ve primordial alveoler kanallar oluşur.

Terminal kese evresi (26. hafta-32. hafta) alveoler keseleri oluşmaya başlar, damarlanma iyice artar (1). Kübik olan hücreler yassılaşıp Tip I alveol hücreleri meydana getirir. Altıncı ayın sonunda sürfaktan salgısını yapan Tip II alveol hücreleri gözlenmeye başlar (1–3).

Alveol evresi 32. gestasyonel haftada başlar ve doğumdan sonra 8 yaşına kadar devam eder (1,2). Bu dönemde terminal keselerin sekonder septaların bölünmesiyle alveoller tam anlamıyla oluşmaktadır. Tip I pnömositlerin incilmesiyle alveol kapiller membranı gaz değişimi gerçekleştirebilecek inceliğe ulaşır. Tip I pnömositlerin arasında dağıtılmış olarak Tip II pnömositler yerleşir. Alveol evresinde alveollerin kapanmasını engelleyen sürfaktan, Tip II pnömositler tarafından üretilmektedir. Erişkin alveollerin %95'inin oluşumu doğum sonrası gerçekleşir ve postnatal 3 yaşında çoğunlukla tamamlanmış olur. Yeni alveol eklenmesi postnatal 8 yaşa kadar devam etmektedir (1).

Solunum Sistemi Histolojisi

Solunum sistemi üst iletim bölümü ve alt solunum bölümü olmak üzere iki bölümde incelenmektedir. İletim bölümü olan üst kısım nazal boşluklar, paranazal sinüsler, nazofarinks, orofarinksten oluşmaktadır. Alt kısım olan solunum kısmı larinks, trakea, bronşlar, bronşiyoller, alveolar kanal, alveolar kese ve alveolden oluşmaktadır. Temel olarak akciğer parankimi dallanmış hava keselerinden oluşmaktadır (4–6).

a. İletim Bölümü

Akciğerlerde ki gaz değişiminin gerçekleştiği bölüm olan solunum kısmına havayı iletmekten sorumlu solunum sistemi bölümüdür. Bu kısım aşağıda ki bölümlerden oluşmaktadır.

Nazal Kavite

Solunum sisteminin üst kısmında bulunan içi hava dolu iki geniş boşluktan oluşur. Bu iki boşluk kemik ve kıkırdak yapıları geniş bir septum ile ayrılır. Bu boşluk ön taraftan iki adet nostril ile dışa açılmaktadır. Nazal kavite üç bölümden oluşur (4–6).

1. *Nazal Vestibül*: Nostrilden içeri doğru genişlemiş boşluklardır. Çok katlı yassı epitel ile örtülüdür dışarıda yüzün derisi (keratinleşmiş çok katlı yassı epitel) ile devam eder. Mukozası geniş partiküllerin içeri girmesini engelleyen çok sayıda vibrissia (4) denilen ince kıl foliküllerini bulundurur. Ayrıca sebaceous bezleri de bulunur, bu bezlerin salgısı partiküllerin tutulmasına yardımcı olur. Nazal vestibülün posteriyör son kısmında çok katlı yassı epitel incilir ve solunum epiteli olarak da isimlendirilen yalancı çok katlı epitele dönüşür. Bu bölümde kıl folikülleri ve sebaceous bezleri bulunmaz (4).

2. *Solunum Bölümü*: Nazal boşluğun ön 2/3'lük geniş kısmını oluşturur ve silyalı yalancı çok katlı epitel ile örtülü olan solunum mukozası ile kaplıdır. Epitelin hemen altında bulunan lamina propia komşuluğunda bulunan kemik ve kıkırdak yapılarının perikondriyum ve periostiyumlarına sıkıca bağlıdır. Solunum bölümünün iç yan duvarında nazal septum bulunurken dış yan duvarlarında 3 adet konka adı verilen kemiksi çıkıntılar bulunur. Bu konkalar yüzey alanını arttırmakla beraber hava akımında bir türbülans oluşturarak solunan havanın daha etkili olmasını sağlar.

Solunum mukozası solunulan havayı filtreler, ısıtır ve nemlendirir. Silyalı yalancı çok katlı epitel beş farklı tip hücreden oluşmaktadır (4,6):

1. Silyalı hücre: apikal yüzeyinde silya bulunan uzun prizmatik hücrelerdir.
2. Goblet hücresi: mukus salgılayan hücrelerdir.
3. Fırçamsı hücre: Epitelde en çok bulunan hücredir. Apikal yüzeyinde kısa ve küt mikrovilli içerir.
4. Küçük granül hücreler (Kulchitsky hücreleri): bazal hücrelere benzerler fakat sitoplazmalarında çok sayıda granül bulunur. Difüz nöroendokrin sistemin (DNES) endokrin hücreleridir.
5. Bazal hücreler: Diğer hücrelerin kökenlendiği kök hücrelerdir.

3. *Olfaktör Bölüm*: Nazal boşluğun üst 1/3 kısmında bulunur ve özelleşmiş olfaktuar mukoza ile kaplıdır. Canlı dokularda bu mukoza, olfaktör epitel ve onunla ilişkili olfaktör bezlerden kaynaklanan sarı kahverengi renge sahiptir. İnsanda olfaktör mukozanın toplam yüzey alanı yaklaşık 10 cm² dir. Hayvanlarda bu alan cinsine göre farklılık gösterebilir. Örneğin; bazı köpek türlerinde yüzey alanı 150 cm²'i geçebilir (4). Olfaktör mukozanın lamina propia'sı altında ki kemiğin periostiyumu ile devamlılık gösterir. Buradaki bağ doku, çok sayıda kan ve lenf damarı, myelinsiz olfaktör sinir, myelinli sinirler ve olfaktör (Bowman) bezlerini içerir. Bowman bezleri dallı tubuloalveolar bezlerdir ve salgı içeriği mukozanın koyu sarı rengini verir (4-6).

Olfaktör Epitel Aşağıda ki Hücreleri İçerir

Olfaktör Reseptör Hücresi: Bipolar olfaktör nöronlardır ve merkezi sinir sistemine girerler. Silya içeren apikal uzantıları vardır. Olfaktör reseptör hücrelerin, epitelyal yüzeyin üzerine düğüm benzeri olfaktör vezikül ile uzanan tek bir dendritik uzantıları vardır. Tipik olarak olfaktör veziküllerin bazal cisimciklerinden çıkan uzun, ince çok sayıda silyalar ışınsal olarak epitelyal yüzeye paralel olarak uzanır. Silyalar 200 µm uzunluğunda olabilir ve komşu olfaktör reseptör hücresinin silyası ile de üst üste örtüşebilir. Bu silyaların genellikle motilitesi yoktur. Reseptör hücrelerin bazal kısımları epitelyal bölgeden ayrılan myelinsiz akson uzantılarını verir. Olfaktör reseptör

hücrelerin aksonları tek bir sinir uzantısı yapmazlar fakat demetler yaparak etmoid kemiğin cribriform plate'inden geçerek dura ve araknoid materden geçer ve pia mater ile sarılarak beyinde ki olfaktör bulbus'a girer. Olfaktör reseptör hücrelerin aksonları olfaktör siniri (1. kraniyal sinir) oluşturur. Yapılan çalışmalar olfaktör sinirlerin yaşam ömrünün 1 ay olduğunu göstermiştir (4). Sinir sisteminde postnatal yaşamda yenilenebilen tek nöron olfaktör reseptör hücreleridir.

Destek ya da Sustantaküler Hücreler: Olfaktör epitelde en çok bulunan prizmatik hücrelerdir. Apikal sitoplazmada yerleşimli nukleusları, çok sayıda mitokondrisi, granülsüz ve az sayıda granüllü endoplazmik retikulumu, ve apikal yüzeyinde ki mikrovillularıyla ışık mikroskopik seviyede tanınabilen hücrelerdir. Nöroglia hücrelerine benzer şekilde mekanik ve metabolik destek sağlarlar. Odoran-bağlayıcı proteini salgılayarak olfaktör reseptör hücrelerine koku algılanmasında yardımcı olmaktadır (4).

Fırçamsı Hücreler: Büyük küt mikrovillular içerir. Fırçamsı hücreler bazal kısmında trigeminal sinirin sinir lifleri ile sinaptik bağlantı kurarlar. Solunum epitelinde bulunan fırçamsı hücrelerle benzer özellik taşımaktadırlar.

Bazal Hücreler: Epitelin bazal kısmında bulunan yuvarlak, küçük hücrelerdir. Diğer hücrelerin kök hücreleridir.

Farinks

Farinks yukarıdan aşağıya doğru sırasıyla nazofarinks ve orafarinks olarak iki bölüme ayrılır.

Nazofarinks solunum epiteli ile döşelidir. Nazofarinksin iç duvarında diffüz lenfoid doku bulunmaktadır. Bu alanda bulunan lenf düğümü topluluğuna faringeal tonsil adı verilir. Oral kaviteyi döşeyen orafarinks alanı ise kreatinleşmemiş çok katlı yassı epitel ile döşelidir (4).

Larinks

Larinks, orafarinks ve trakea arasında bulunan hava yolu geçitidir. Geçit olmasının yanı sıra ses üretiminden de sorumludur. Duvarında hiyalin ve elastik kıkırdak plakaları bulunur. Burada bulunan vokal kordların lümeneye bakan yüzeyleri çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Bu tip epitel sert hava akımına karşı alttaki dokuları aşınmaya karşı koruma görevinden sorumludur. Epiglottis'in superior yüzeyi çok katlı yassı epitel ile döşeliyken inferior yüzeyi yalancı çok katlı epitel ile döşelidir. Larinksin vokal kordlar dışında kalan yüzeyi tipik olarak solunum epiteli ile döşelidir. Epitelin altında ki bağ dokusunda ise yaygın şekilde yerleşmiş serömüköz bezler bulunmaktadır (4-6).

Trakea

Trakea, larinksden başlayarak toraksın ortasına kadar devam eder ve burada ikiye bölünerek iki primer bronşa ayrılır. Trakea'ya özgü olarak duvarında C şeklinde hyalin kıkırdak halkaları bulunmaktadır. Bu kıkırdak halkalar ekspirasyonda ve yutkunma sırasında trakea lümeninin kapanmasını önler. Özofagusa komşu olan posteriyor kısmında ve C şeklinde ki hyalin kıkırdağın birleşmeyen uç kısımları arasında fibroelastik bağ doku ve düz kas olan trekealis kası bulunmaktadır. Trakea duvarı dört ayrı tabakadan oluşmaktadır. Mukoza, submukoza, kıkırdak tabakası ve adventisya tabakasından oluşmaktadır. Mukoza tabakası, yalancı çok katlı silyalı epitel ve epitelin hemen altında ki elastik liften zengin lamina propiyadan oluşur. Submukoza tabakası, lamina propiyadan daha yoğun bağ dokusu içerir. Kıkırdak tabakası C şeklinde konumlanmış hyalin kıkırdaklardan oluşur. Trakea'yı en dıştan saran adventisya tabakasında lenf ve kan damarlarından zengin bağ doku bulunur (4–6).

Trakea epiteli; silyalı prizmatik hücrelerden, Goblet (müköz) hücrelerinden, bazal hücrelerden, fırçamsı hücrelerden, küçük granüllü hücrelerden oluşmaktadır.

Silyalı primaztik hücreler, apikal sitoplazmalarında bazal cisimcikler içerirler ve bu cisimciklere bağlı apikal yüzeylerinde çok sayıda silya bulunur. Burada bulunan silyaların tüm hava yolu boyunca tek yöne hareketiyle inhale edilen küçük partiküllerin uzaklaştırılması sağlanır.

Goblet hücreleri, sitoplazmalarında musinojen granül bulunan bu hücreler tüm epitel boyunca diğer hücrelerin aralarına serpiştirilmiş şekilde bulunur. Bu hücreler apikal sitoplazmalarında silyum içermezler.

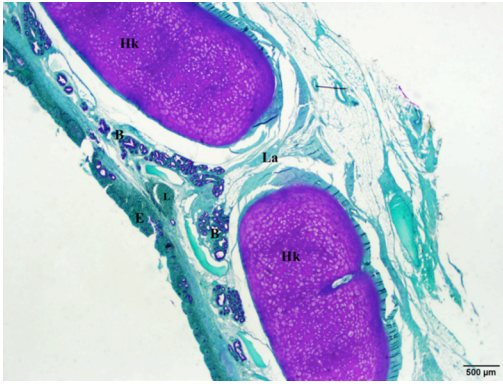
Bazal hücreler, diğer hücelere farklılaşma potansiyeli olan kök hücrelerdir.

Fırçamsı hücreler, prizmatik hücrelerdir apikal üzeylelerinde mikrovilluslar bulunmaktadır. Bazal yüzeylerinde ise afferent sinir sonlanmaları ile sinaps yaparlar. Bundan dolayı reseptör hücre görevi yapabileceği düşünülmektedir.

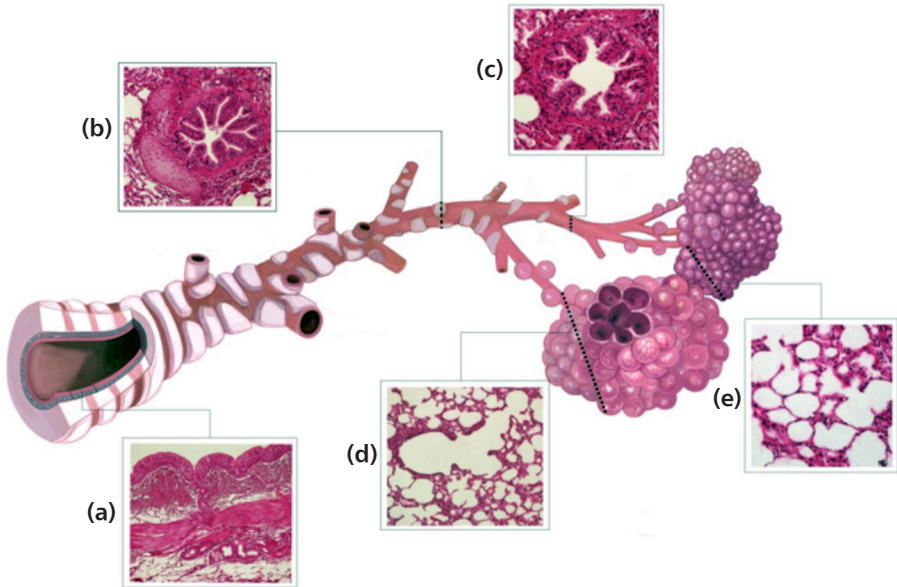
Küçük granüllü hücreler (Kulchitsky hücreleri) (4,5), sitoplazmalarında çok sayıda granül bulunduran bu hücrelerin bir tipinden katekolamin salgılanırken diğer tipinden serotonin, gastrin-serbestleştirici peptit ve kalsitonin salgılanır. İşlevsel olarak bağırsak sisteminde bulunan enteroendokrin hücelere benzemektedir.

Epitelin hemen altında gevşek bağ dokusu karakterinde olan lamina propia bulunmaktadır. Lamina propia ve submukoza tabakası ile ilişkili lenfoid doku bulunur. Bu lenfoid doku solunum yolu boyunca bu bölgelerde görülebilir ve adına bronş ilişkili lenfoid doku (BALT) adı verilir (4). Mukoza ve submukoza arasında elastik membran bulunur. Elastik lif boyamaları ile ışık mikroskopunda bu tabaka tanımlanabilir. Trakea'da submukoza tabakası gevşek bağ dokusu karakterindedir.

Bu bölgede karışık submukozal bezler bulunmaktadır. Bu bezler trakeanın posterior tarafında daha fazla görülmektedir. Submukoza tabakası hiyalin kıkırdakın peirkondriyumu ile sonlanır. Kıkırdak tabakasında insanda yaklaşık 16-20 adet C şeklinde kıkırdak halkası bulunmaktadır. Bazı vakalarda yaşlanma ile birlikte kıkırdak yapısında kemikleşme görülebilir. En dışta perikondrium adventisya tabakası ile devam eder (**Şekil 1, 2**).



Şekil 1: Trakea enine kesiti. Hk: Hiyalin kıkırdak, La: Ligamentum annularis, B: Bez, L: Lefatik nodül, E: Yalancı çok katlı epitel. PAS + Masson'un trikrom Boyaması. Bar: 500 µm.

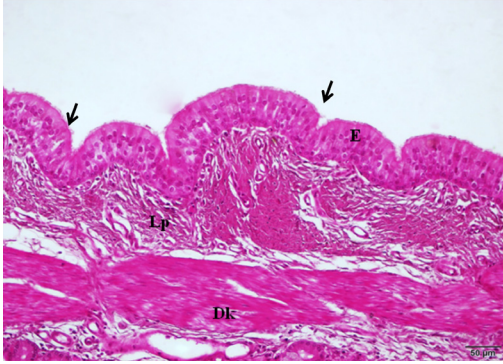


Şekil 2: Primer bronşların aşağı doğru inerek dallanması ve aralardan alınan histolojik kesitleri gösteren çizim. (a) İntrapulmoner bronş duvarı, (b) tersiyer bronş, (c) terminal bronşiyol, (d) respiratuvar bronşiyol, alveolar kanal, atrium, alveolar keser (e) alveolar keseler ve septum.

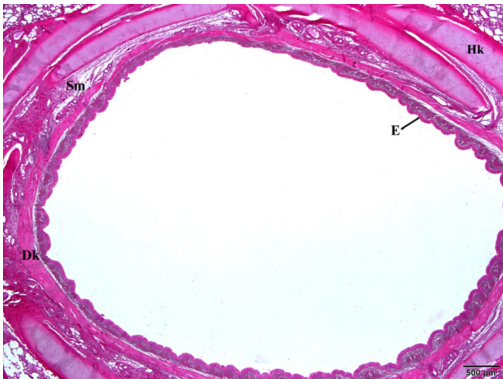
Bronşlar

Trakea sağ ve sol ana (primer) bronşlar olmak üzere ikiye ayrılır. Sağ bronş daha geniş ve kısadır. Akciğer hilusundan sonra tekrar dal vererek bölünür. İkinci dala, lobar (sekonder) bronş adı verilir. Lobar bronşlarlar sağ akciğeri üç loba sol akciğeri iki loba ayırır. Daha sonra tekrar dallanarak sol akciğer 8, sağ akciğer 10 segmental (tersiyer) bronşa ayrılır (4).

Bronş duvarları; mukoza, muskularis, submukoza, kıkırdak ve adventisya tabakası olmak beş tabakadan oluşur. Epitel tipik solunum epiteli olan yalancı çok katlı silyalı epitelidir. Lamina propiia gevşek bağ dokusundan oluşur (**Şekil 3**). Bronş çapı daraldıkça kalınlığı da azalır. Muskularis tabakası devamlı sirküler dizilmiş düz kaslardan oluşmaktadır. Submukoza tabakası gevşek bağ dokusundan oluşur. Kıkırdak tabakası aşağıya doğru indikçe ilk olarak plaka şeklinde görülen yapı daha sonra küçülerek azalır. Bronşları en dıştan saran adventisya tababası sıkı bağ dokusundan oluşur. Ve akciğer parankimasını bonşlardan ayırır (4–6) (**Şekil 4**).



Şekil 3: Intrapulmoner Primer Bronş. E: Epitel, ok: Silya, Lp: Lamina propriya, Dk: Düz kas, Bk: Bez boşaltma kanalı. Hematoksilen & Eosin Boyaması. Bar: 50 μ m.



Şekil 4: Intrapulmoner Primer Bronş. Hk: hiyalin kıkırdak, Sm: submukoza, Dk: düz kas, E: epitel. Hematoksilen & Eosin Boyaması. Bar: 50 μ m.

Bronşiyoller

Bronkopulmoner segmentler daha da bölünerek pulmoner lobülleri oluştururlar. Pulmoner lobüller pulmoner asinüslerden oluşur. Herbir asinüs; terminal bronşiyol, respiratuvar bronşiyol ve alveollerden oluşur.

Geniş çaplı bronşiyollerde epitel yalancı çok katlı iken lümen küçüldükçe tek katlı silyalı prizmatik epitele dönüşür. Terminal bronşiyollerde goblet hücresi bulunmaz. Ayrıca kıkırdak plakaları ve bezler de bulunmaz. Terminal bronşiyoller tek katlı kübik silyalı epitel ile döşelidir. Epitel hücrelerinin arasında Clara hücreleri bulunur. Clara hücreleri, silya içermeyen protein salgı yapan hücrelerdir. Clara hücreleri, yüzey aktif ajan ve clara hücresi salgı proteini salgırlar (4,5).

b. Solunum Bölümü

Respiratuvar bronşiyoller gaz değişiminin gerçekleştiği birimdir. Respiratuvar bronşiyollerin başlangıç kısımları silyalı kübik epitel ile döşelidir ve Clara hücreleri bulunur. Distal kısımlarında Clara hücre miktarı artmaktadır. Respiratuvar bronşiyollerin her bölgesinde fırçasmsı hücreler ve kübik hücreler bulunur. Alveoller respiratuvar hücre duvarına cep şeklinde açılma yaparlar. Respiratuvar bronşiyollerden alveollere hava giriş çıkışı sağlanarak gaz değişimine olanak sağlarlar. Respiratuvar bronşiyoller, alveolar kanallara, alveolar kanallar, alveolar keselere açılırlar (**Şekil 5**).

Alveoller

Alveoller, gaz değişiminin olduğu bölümdür. Akciğerlerde yaklaşık 150-250 milyon alveol bulunmaktadır. Toplam iç yüzey alanı 75 m²'dir. Morfolojik olarak her alveol 0,2 mm çapında polihedral şeklindedir ve bir alveol kesesine (sakus alveolaris) bağlıdır. Alveol keseleri alveollerin oluşturduğu kümeler ile çevrilmiş boşluktur.



Şekil 5:

Tersiyer bronş (enine kesit). Daire: Tersiyer bronş, B: Terminal bronşiyol, Yıldız: Respiratuvar bronşiyol, Ak: Alveol kanalları, Ake: Alveol keseleri, A: Alveol, PA: Pulmoner arter. Hematoksilin & Eosin Boyaması. Bar: 100 µm.

Alveol keseleri çoğu zaman alveol kanallarının ucuna bağlanmaktadır fakat bazen alveol kanallarının duvarına açılmış bir şekilde de görülebilir. Alveol kanallar, alveollere açılan hava yoludur. Duvarların yapısında tek katlı kübik epitel ve düz kas demetleri içeren çok ince bir bağ dokusu yer almaktadır. Alveollerin etrafında kan kapillerleri içeren çok ince bir bağ doku çevrilidir. Komşu alveoller arasında ki doku alveolar septum olarak tanımlanmaktadır ve bu bölgede kan hava bariyeri bulunmaktadır. Alveolar kanalların birden fazla alveole açıldığı alanlara atrium adı verilir (4–6).

Alveol epiteli, Tip I ve Tip II pnömositler ve az sayıda fırçamsı hücre, toz hücreleri ve dendiritik hücreler olmak üzere 3 temel hücreden oluşmaktadır (4) (**Şekil 6**).

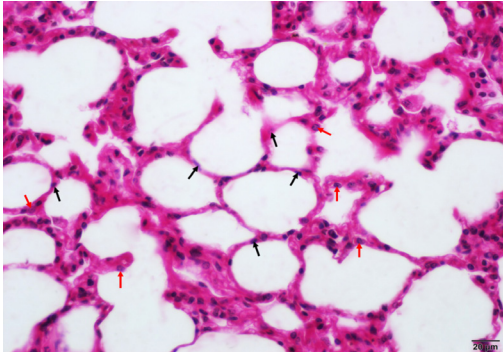
Tip I pnömositler, alveolleri oluşturan hücreler arasında %40 oranındadır. Yassı ve uzun hücrelerdir. Alveol yüzeyinin %95'ini kaplamaktadır. Tip I hücrelerde bölünme özelliği yoktur. Hava-kan bariyer oluşumunda görev almaktadır. Birbirleri ve diğer hücreleri ile sıkı bağlantılarla (zonula okludens) bağlanmaktadır.

Tip II pnömositler, septal hücreler olarak da tanımlanmaktadır. Bu hücreler Tip I pnömositlerin arasında yer almaktadır ve septal alanlarda küme şeklinde görünmektedir. Alveol duvarını oluşturan hücreler arasında en büyük oranda bulunan hücre olmasına rağmen farklı hücre morfolojisinden dolayı yüzeyin %5'ini döşemektedirler. Tip II pnömositler, alveolar hava boşluğuna doğru yer almaktadır. Hücrelerin apikalinde yer alan lamellar cisimcikleri sürfraktan yüzey aktif ajanı salgılar. Aynı zamanda progenitor hücrelerdir.

Fırçamsı hücreler alveol duvarında az sayıda bulunmaktadır. Reseptör görevi göerek solunan havanın kalitesini kontrol ederler.

Toz hücreleri, alveolar makrofajlardır. Alveolar lümende ve intertisyumda bulunurlar. Kemik iliğinden kökenlenirler.

Dendiritik hücreler, alveolar hava yüzeyindeki antijenleri T lenfositlerine sunarlar.



Şekil 6: Alveolar keseyi oluşturan alveolar hücreler. Siyah ok: Tip I pneumosit, Kırmızı ok: Tip II pneumosit. Hematoksilen & Eosin Boyaması. Bar: 200 μ m.

Alveollar septumda solunum sistemin çok önemli bir parçası olan kan-hava bariyeri yer almaktadır. Kan-hava bariyeri, Tip I pnömosit ve bazal laminası, kan kapillerinin endotel hücreleri ve onların bazal laminası ve pneumositleri döşeyen ince surfaktan tabakasından oluşmaktadır. İki bazal laminaları arasında yer alan bağ dokusunun kalınlığına göre bariyerin ince ve kalın kompartmanları olarak ayırt edilmektedir. Bariyerin ince kısmı gaz alışverişinin gerçekleştiği bölgedir (4).

KAYNAKLAR

1. Keith L. Moore, T. V. N. Persaud Mark G. Torchia, *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 10th ed. Elsevier 2016, 10: 195-207
2. T. W. Sadler. *Langman's Medical Embryology* 12th ed. Wolters Kluwer 2014; 12: 275-284
3. William J. Larsen *Human Embryology* 5th ed. Elsevier 2015, 11: 252-266
4. Ross M., Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas*. 7th ed. Wolters Kluwer Health 2015; 19: 662-697
5. Abraham L Kierszenbaum, Laura L. Tres. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*, 4th ed., Elsevier 2016: 13: 409-436
6. Leslie P. Gartner, *Color Atlas and Text of Histology*. 7th ed. Wolters Kluwer 2017; 12: 912-975

Solunumun Mekaniği

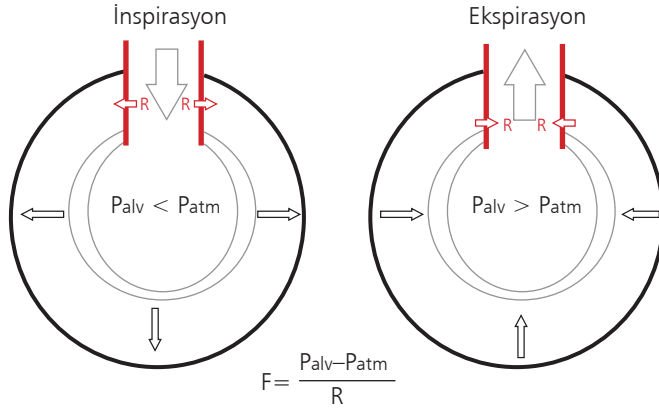
Metin Baştuğ

Solunum veya akciğer mekaniği, solunumun temel birimi olan alveollerin havalanmasının nasıl gerçekleştiğini fizik kanunları ile açıklar. Alveoller ve atmosfer arasında hava akışı olmadığı durumda akciğerler, solunum yolları ve göğüs duvarının fiziki özellikleri statik işlevleri oluştururlar. Havanın alveollere doğru içe veya atmosfere doğru dışa aktığı, akciğerlerde hacim değişikliği olduğu dinamik olaylarda ise durum oldukça karışık hale gelir.

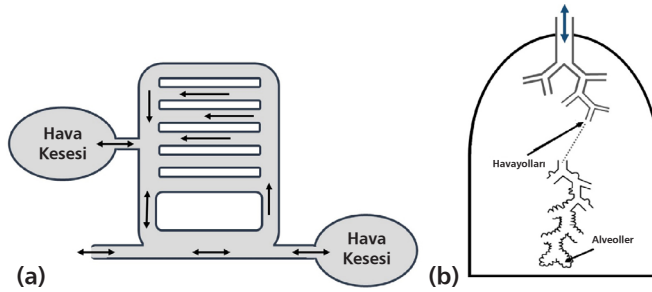
Bu bölümde; dinamik süreçte hava akımını sağlayan esas güç olan basınç farkının oluşum mekanizması, havanın akışına karşı solunum yolları direnci ve bunların ayrı ayrı etkileri tartışılacaktır. Bu etkileşim, Ohm yasasından uyarlanarak hava akımı, $F = \Delta P/R$ formülü ile ifade edilebilir (**Şekil 1**).

Akciğer mekaniğini ve akciğer mekaniği ile ilişkili hastalıkların (örneğin, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KOAH) nedenlerini daha iyi anlayabilmek için evrim sürecinde yaklaşık 300 milyon yıl önce evrilmiş kuş ve memelilerin akciğerleri arasındaki farkları ortaya koymak yararlı gözükmemektedir. Kuşların akciğerlerinde hava akışı tek doğrultuda gerçekleşirken, memelilerin akciğeri pistonlu olarak tanımlayabileceğimiz tarzdadır. Memelilerde akciğere hava aynı yollarla girip çıkmaktadır (**Şekil 2**). Bunlara ek olarak insanın iki ayağı üzerine kalkmış olması da beraberinde birçok soruna neden olmuştur.

Bu metinde **Şekil 1**'de şematik olarak da gösterilmiş olan Ohm yasasından uyarlanan solunum yollarında hava akışını gösteren formülde ifade edilen alveoller ve atmosfer arasında basınç farkı yaratan güçler ve solunum yolları direnci ayrı ayrı incelenecektir.



Şekil 1: Ohm yasasından uyarlanmış solunum mekaniği formülü (F =hava akımı, ΔP =basınç farkı ve R =solunum yolları direnci).

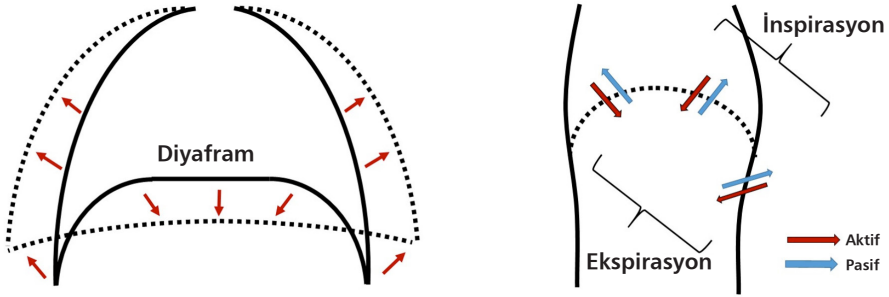


Şekil 2: Kuş (a) ve memeli (b) akciğerlerinin şematik karşılaştırması (Aoshiba 2015'den değiştirilerek alınmıştır).

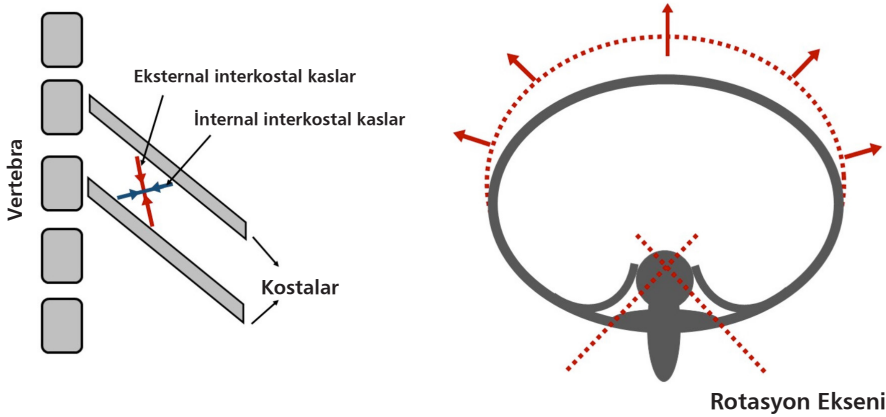
Basınç Farkını Sağlayan Güçler

Solunum Kasları

İnspirasyon Kasları: En önemli solunum kası diyaframdır. İnce, kubbe şeklinde bir kas tabakasıdır. Kasıldığında abdominal içeriği aşağı ve öne doğru hareket ettirir, göğüs kafesinin vertikal çapını artırır. Ayrıca kostaları köşelerinden yukarı ve dışarı doğru hareket ettirerek göğüs kafesinin transvers çapını da artırır (**Şekil 3**). Diyaframı 3.–4. servikal seviyeden çıkan n.phrenicus lifleri innerve eder. Bu sinirin felcinde diyafram aşağı doğru değil yukarı doğru hareket eder ve göğüs kafesinin hacmini daraltır. Diyaframı felç olan kişi inspirasyon yaparken paradoksal hareket gözlenir. Diyaframın etkinliği gebelik, aşırı şişmanlık, sıkı karın korselerinin kullanılması halinde azalır.



Şekil 3: Diyafram kasının kasılması ile göğüs kafesi hacminin artışı (West 2016'dan değiştirilerek alınmıştır).



Şekil 4: İnterkostal kasların göğüs kafesi hacmi üzerine etkisi (West 2016'dan değiştirilerek alınmıştır).

Diğer önemli inspirasyon kas grubu eksternal interkostal kaslardır. Kostalar arasında aşağı ve öne doğru uzanırlar. En üstteki kas omuz kuşağına bağlı olduğundan, kasılınca kostaları yukarı kaldırır. Kostaların kova sapının hareketine benzer hareketi ile öne ve yukarı doğru hareketi göğüs kafesinin ön-arka çapını artırır (**Şekil 4**). Spinal kanalın aynı seviyesinden çıkan interkostal sinirlerle innerve olurlar. İnterkostal kasların felci solunumu ciddi olarak etkilemez, çünkü diyafragma tek başına yeterli olabilir.

İnspirasyonla ilgili diğer kaslar aksesuar kaslar olarak ifade edilen skalen ve sternomastoid kaslardır. Bu kaslar sakin solunumda çok aktif değildirler, ancak egzersiz sırasında şiddetli şekilde kasılırlar. Solunumla ilgisi çok az olan diğer bir kas grubu yüz kaslarıdır. Burun deliklerinin açılıp kapanmasını sağlarlar.

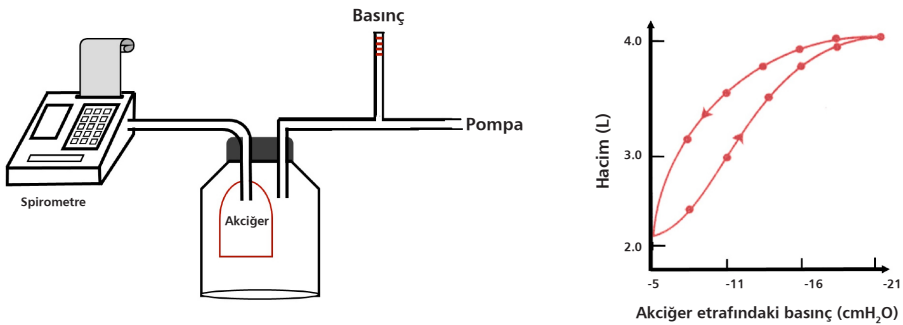
Ekspirasyon Kasları: Sakin solunumda ekspirasyon pasiftir. Akciğerler ve göğüs duvarı elastik özellikleri ile denge durumuna döner. Egzersiz veya istemli hiperventil-

lasyon sırasında ekspirasyon aktif hale gelir. Ekspirasyondan sorumlu en önemli kas grubu, rektus abdominus, transversus abdominus, internal ve eksternal oblik kasları içeren karın kaslarıdır. Kasıldıklarında karın içi basıncı artırarak diyaframayı yukarı doğru iter. Bu kaslar öksürük, kusma ve defekasyon sırasında da etkilidirler. İnternal interkostal kaslar da aktif ekspirasyona yardımcı olurlar. Kasıldıklarında kostaları aşağı ve içeri doğru hareket ettirirler (**Şekil 4**).

Akciğerlerin Elastik Özellikleri

Basınç-Hacim Eğrisi

Akciğerlerin elastik özelliklerini gösteren basınç-hacim eğrisi **Şekil 5**'te gösterilen bir deneysel düzende anlatılabilir. Bu düzende bir deney hayvanının akciğeri çıkarılıp trakeası aracılığıyla bir kavanozun içine yerleştirilmiş, trakeanın diğer ucu bir kanülle spirometreye bağlanarak akciğer hacmindeki değişiklikler kaydedilebilir hale getirilmiştir. Kavanozun ağzı kapatılmış, kavanoz içindeki havanın basıncını ayarlayan bir pompa yerleştirilmiştir. Böylece deneysel olarak akciğerler elastik olmayan bir göğüs kafesi içine alınmıştır. Akciğerlerle kavanoz arasında kalan boşluk intraplevral boşluğu temsil etmektedir. Deneysel düzeneğimizdeki pompa ile kavanoz içindeki basınç değişiklikleri ile akciğer hacminde meydana gelen değişiklikler kaydedilmiştir. Şekildeki grafikte basınç azaldıkça hacmin önce hızlı arttığı, belli bir basınçtan sonra değişmediği, akciğerlerin hava ile dolma eğrisinin ise sönme eğrisinden farklı bir yol izlediği görülmektedir. Bu davranışa *histeresiz* denmektedir ve eğrinin içindeki alan hesaplandığında akciğerlerin genişlemesi için sarf edilen güç bulunabilmektedir.



Şekil 5: Akciğer hacim-basınç eğrisi (West 2016'dan değiştirilerek alınmıştır).

Kompliyans

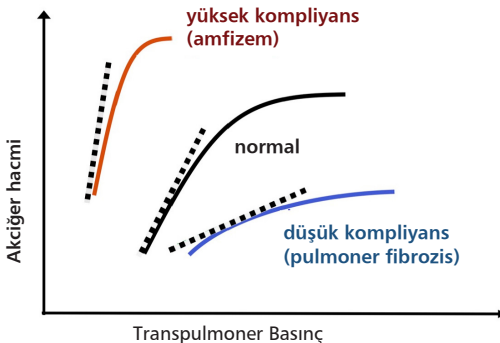
Basınç-hacim eğrisinde birim basınç değişikliğine karşılık gelen hacim değişikliği kompliyans olarak tanımlanır. Normal sınırlarda plevra içi basınç $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ 'dan $-8 \text{ cmH}_2\text{O}$ 'ya indiğinde insan akciğerlerindeki hacim değişikliği yaklaşık 600 ml ise kompliyansı $600/3=200 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ olarak hesaplanır. Bununla birlikte daha negatif basınç değerlerine gelindiğinde akciğerler daha katı olurlar, daha az genişlerler yani kompliyansları daha düşük olur. Benzer şekilde akciğer dokusunda fibröz doku artışı yada alveol ödemi gibi patolojik durumlarda kompliyans azalır. Ayrıca akciğerler, özellikle hacmi düşük olduğu için uzun süre ventilasyon yapmazsa, kompliyans azalmış olarak bulunur. Bu durum ateletazi ve yüzey geriminin arttığı koşullar nedeniyle oluşabilir (**Şekil 6**). Kompliyansın artışı, akciğer dokusunda elastik lif kaybının olduğu amfizemde ve yaşlanma ile gözlenir (**Şekil 6**).

Akciğer kompliyansı akciğerlerin büyüklüğüne de bağlıdır. Örneğin insan akciğerlerinin kompliyansı fare akciğerlerininkinden büyüktür. Bu nedenle akciğer hastalıklarında elastik özellikleri ifade etmek için spesifik kompliyans terimi kullanılır. Spesifik kompliyans, bulunan kompliyansın Fonksiyonel Rezidüel Kapasiteye (FRC) bölünmesi ile elde edilir.

Akciğerleri çevreleyen basıncın negatif olmasının nedeni akciğerlerin elastik güçleridir. Akciğerlerin elastik davranışından sorumlu olan iki önemli faktör vardır. Bunlardan biri alveollerin, damarların ve bronşların etrafını çeviren elastik ve kollajen liflerin geometrik düzenidir. Yaşlanma ve amfizemde oluşan elastik lif kaybı akciğer elastikiyeti artışında önemli bir faktördür. Akciğerlerin elastikiyetinde önemli bir diğer etken ise yüzey gerilimidir.

Yüzey Gerilimi

Yüzey gerilimi, alveollerin yüzeyini kaplayan sıvı moleküllerinin birbirlerini çekim kuvvetinden kaynaklanır. Yüzey geriminin en önemli özelliği bir balon basıncı oluş-



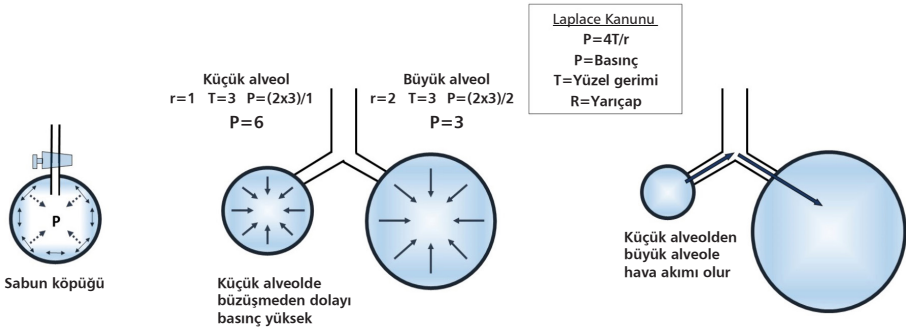
Şekil 6:

Akciğer kompliyansının arttığı ve azaldığı durumlar (Ganong 2016'dan değiştirilerek alınmıştır).

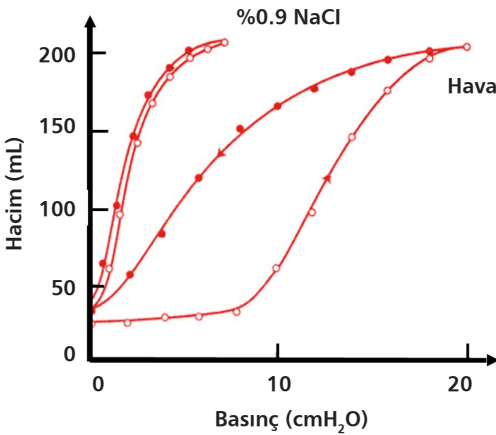
turmasıdır. En iyi örneği sabun köpüğünde gözlenir (**Şekil 7**). Fizyolojik tuzlu su ile doldurulmuş alveollerden elde edilen kompliyans eğrisi akciğerlerde yüzey gerilimini önleyen önemli bir faktörün, sürfaktan olduğunu göstermektedir (**Şekil 8**). Tip II pnömositlerin lameller cisimlerinde sentezlenen sürfaktan molekülü dipalmitolfosfatidil-kolin (DPPC) yapısındadır (**Şekil 9**).

Sürfaktan sentezi fetal yaşamın doğuma yakın günlerinde başlamaktadır. Sürfaktan sentezi başlamadan doğan prematüre bebeklerde yaşamın ilk günlerinde sıkıntılı solunum sendromu (Respiratory Distress Sendrom, RDS) gözlenir.

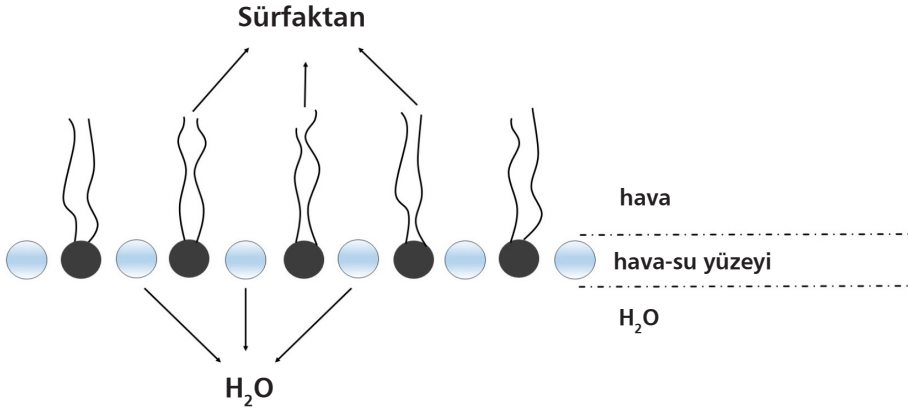
Sürfaktanın akciğerlerde bulunmasının 4 önemli avantajı vardır. Birincisi, alveollerde sağladığı daha düşük yüzey gerimi, akciğerlerin her inspirasyonda genişlemesi için harcanan enerjiyi azaltır, yani solunum işini azaltır. İkincisi, akciğerlerdeki yaklaşık 300 milyon alveolun stabil kalmasını sağlar, kollabe olmasına engel olur. Üçüncüsü,



Şekil 7: Sabun köpüğünde yüzey gerimi ve Laplace kanunu (Boron 2017'den değiştirilerek alınmıştır).



Şekil 8: İzole edilmiş akciğerlerin %0.9 NaCl ve hava ile elastik özelliklerini gösteren basınç-volüm eğrileri (West 2016'dan değiştirilerek alınmıştır).



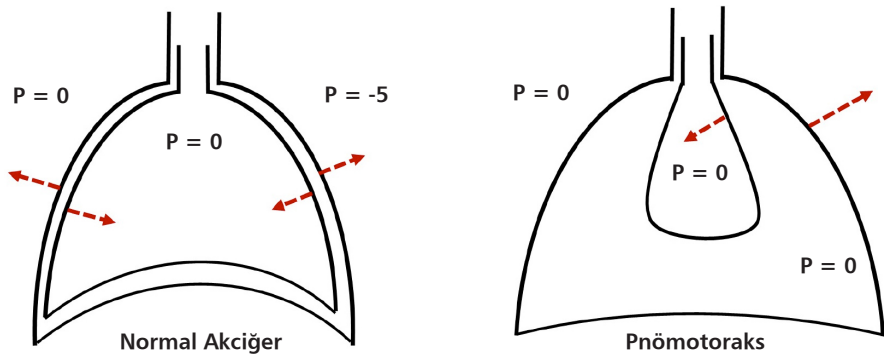
Şekil 9: Sümfaktanın yapısı ve fonksiyonları (Sperelakis 1993'ten değiştirilerek alınmıştır).

alveollerin kuru kalmasını sağlar. Yüzey gerilimi kuvvetleri kapillerlerden alveol içine sıvı sızmasına da neden olur. Alveollerdeki düşük hidrostatik basınç, yüzey geriliminin neden olduğu basınçla birlikte alveollerin kapillerden gelen sıvı ile dolmasına neden olabilir. Sümfaktan ile azalan yüzey gerilimi sayesinde alveollere sıvı sızması da önlenir.

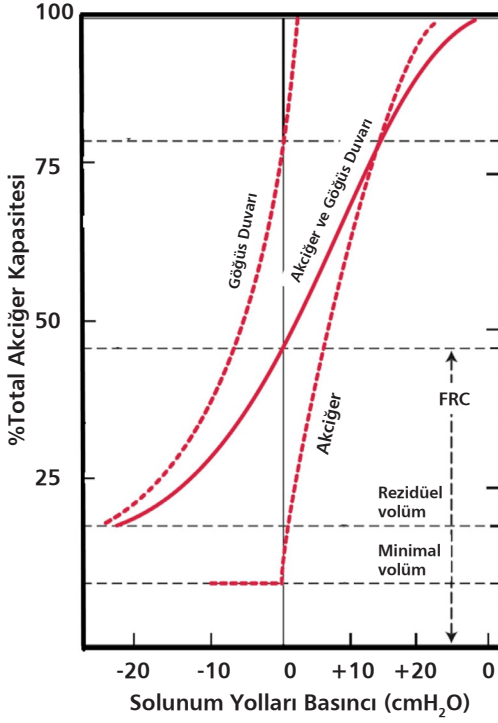
Göğüs Duvarının Elastik Özellikleri

Akciğerlerin olduğu kadar göğüs duvarının da elastikiyet özelliği vardır. İntraplevral boşluğa hava girdiğinde, negatif basıncın ortadan kalkmasıyla gelişen pnömotoraksta göğüs duvarının genişlemesi bunu en iyi gösteren örnektir (**Şekil 10**).

Akciğerler ve göğüs duvarının elastik özelliklerinin birbirleri üzerine olan etkisi, **Şekil 11**'de akciğerler ve göğüs duvarının solunum yolları basıncı ile akciğer hacmi



Şekil 10: Pnömotoraks (West 2016'dan değiştirilerek alınmıştır).



Şekil 11: Akciğer ve göğüs duvarının elastik özelliklerinin karşılaştırılması (West 2016'dan değiştirilerek alınmıştır).

arasındaki ilişkiyi gösteren grafikte izlenebilir. Grafikteki düz çizgi akciğerler ve göğüs duvarının sağlam ve birlikte olduğu durumda kaydedilmiştir. Burada sistemin FRC'de dengede olduğu görülür. Yani solunum yolları basıncı atmosfer basıncına eşittir. Akciğer hacmi arttıkça basınç pozitif yönde, hacim azaldıkça negatif yönde bozulur. Sadece akciğerlerin basınç-hacim değişimini gösteren kesikli eğri incelendiğinde, akciğerlerin Rezidüel Hacim (RV) den daha düşük bir basınçta, minimal basınçta dengede olduğu görülür. Buna karşın göğüs kafesi ise Vital Kapasitenin yaklaşık %80'inde denge konumuna gelir. Akciğerler ve göğüs kafesi arasındaki intraplevral aralıktaki negatif intraplevral basınç akciğerlerin kollabe olmasını ve beraberinde göğüs duvarının genişlemesini engellemektedir. Akciğerler ve göğüs kafesinin birbirine ters olan bu elastik özelliklerinin toplam kompliyans ile ifadesi aşağıdaki formülle yapılabilir (Denklik1).

$$1/C_T = 1/C_L + 1/C_{CW}$$

Denklik 1

(C_T : Toplam kompliyans, C_L : Akciğerlerin kompliyansı, C_{CW} : Göğüs duvarı kompliyansı).

Solunum Yolları Direnci

Akciğerlerde ventilasyonun gerçekleşmesi için solunum yollarındaki direncin yenilmesi gereklidir. Fransız fizikçisi Poiseuille direnci; $R = 8n/lr^4$ formülüyle ifade etmiştir. Bu formülde n gaz viskozitesi, l solunum yollarının uzunluğu ve r yarıçap'tır. Formülde direncin en önemli belirleyicisinin solunum yollarının yarıçapı olduğu açık bir şekilde görülmektedir. Bronş düz kaslarında kontraksiyona yol açan etkenler (parasempatik stimülasyon, histamin, SRS-A, pulmoner arterlerde obstrüksiyon gibi) solunum yolları direncini artırır.

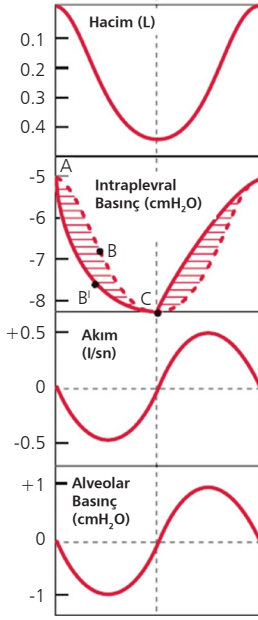
Solunum yolları dallanarak alveollere doğru yaklaştıkça, çapları azalmakla birlikte, sürekli dallandıkları için toplam kesit alanları da artar. Bu da direncin alveollere doğru yaklaştıkça, küçük hava yollarında azaldığını gösterir.

Formüle göre solunum yollarında uzunluğun artması da direnci artıran bir diğer faktördür. Bir hortum aracılığıyla solunum yapıldığında hava yollarında direncin arttığı göz önünde bulundurularak, obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerin dalgıçlık gibi mesleklerden ya da sporlardan uzak durması gerekmektedir. Solunan gazın yoğunluğunun artması da ancak atmosfer havasından farklı bir gazın solunması ile gerçekleşebilir. Bu durumla da yine dalgıçlıkta ya da hiperbarik (yüksek basınç) koşullarda karşılaşılabilir.

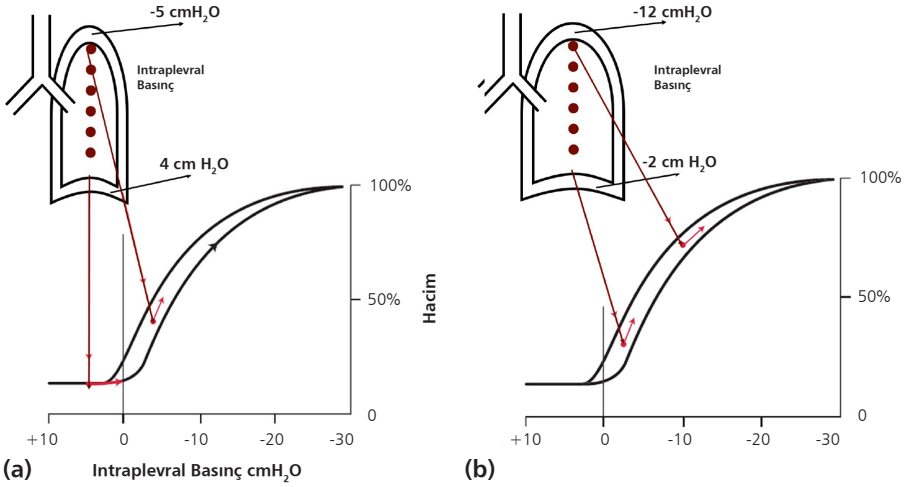
Solunum yollarında direnci etkileyen diğer önemli bir faktör ise akciğer hacmidir. Akciğerler genişledikçe, akciğerleri genişleten intraplevral negatif basınçtan kaynaklanan kuvvetler özellikle küçük hava yollarında dilatasyona, dolayısıyla solunum yolları direncinde azalmaya neden olur. Bu nedenle astımlı hastalar astım nöbetleri sırasında yüksek hacimli inspirasyonlar ile solunum yapmaya çalışırlar.

Solunum Döngüsü Sırasında Basınç Değişiklikleri

Dinlenme koşullarında bir solunum döngüsü sırasındaki basınç değişiklikleri **Şekil 12**'de görülmektedir. Bu şekilde FRC'de intraplevral basıncın -5 cmH₂O olduğu, inspirasyon sırasında -8 cmH₂O basıncına düştüğü ve ekspirasyon ile tekrar dinlenme değeri olan -5 cmH₂O basıncına ulaştığı izlenmektedir. Inspirasyon öncesinde alveollerin içinde ölçülen basınç atmosfer basıncına eşit iken, inspirasyon sırasında -1 cmH₂O basıncına kadar yükselir ve inspirasyonun sonunda tekrar atmosfer basıncına eşit hale gelir. Ekspirasyon sırasında alveol içi basınç $+1$ cmH₂O basınç değerine kadar çıkar, ekspirasyonun sonunda tekrar atmosfer basıncına eşit hale gelir. Solunum döngüsü sırasında solunum yollarından havanın akım hızı ölçüldüğünde, hızın inspirasyon öncesinde atmosfer basıncına eşit olduğu, inspirasyon sırasında 0.5 l/



Şekil 12: Solunum döngüsü sırasında intraplevral basınç ve alveol havası değişimi (West 2016'dan değiştirilerek alınmıştır).



Şekil 13: Akciğerlerde eşit olmayan intraplevral basınçlar. (a) Fonksiyonel Rezidüel Kapasitede, (b) Rezidüel hacimde (West 2016'dan değiştirilerek alınmıştır).

sn değerine kadar yükseldiği, inspirasyon sonunda tekrar sıfır olduğu, ekspirasyon sırasında yine 0.5 l/sn hıza ulaştığı ve akciğer volümü FRC'ye döndüğünde sıfır olduğu görülmektedir.

Ventilasyonda Bölgesel Farklılıklar

Akciğerlerin bütün bölgeleri eşit olarak ventile olamamaktadır. Bunun nedeni akciğerlerin ağırlığının etkisiyle intraplevral negatif basıncın kişinin pozisyonuna göre akciğerlerin alt kesiminde daha yüksek olmasıdır. İntraplevral basıncın daha az negatif olduğu durumlarda akciğerlerin kompliyansı daha fazladır, dolayısıyla intraplevral basıncın yüksek olduğu akciğer bölgeleri daha fazla ventile olmaktadır (**Şekil 13a**).

Akciğer hacminin FRC'den daha düşük, RV'ye yakın olduğu durumlarda ise intraplevral basınç değerleri daha da yükselir. Özellikle akciğerlerin aşağı kesimlerinde intraplevral basınç RV'ye yakın hacimlerde pozitif değerler alır (**Şekil 13b**). Bu durumda intraplevral basıncın etkisiyle bu bölgedeki solunum yolları üzerindeki basınç artarak küçük hava yollarının kapanmasına neden olur. Ekspirasyon sırasında küçük hava yollarının kapanmaya başladığı akciğer hacmi *kapanma hacmi* (closing volume) olarak adlandırılır. Bu değer normalde vital kapasitenin yaklaşık %10'u kadardır. Ancak solunum yollarında direncin arttığı durumlarda, akciğer elastikiyetinin kaybolduğu patolojilerde artış gösterir.

KAYNAKLAR

1. Aoshiba K, Tsuji T, Itoh M, Yamaguchi K, Nakamura, H. An Evolutionary Medicine Approach to Understanding Factors That Contribute to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2015; 89: 243-52.
2. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 3rd ed. International Edition; 2017.
3. Barrett KE. *Ganong's review of medical physiology*. 25th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
4. Levitzky MG. *Pulmonary Physiology*. 7th ed. USA: Mc Graw Hill; 2007.
5. Lumb A, Pearl R. *Nunn's applied respiratory physiology*. 8th ed. Italy: Elsevier; 2017.
6. Murray JF, Nadel JA. *Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine*. Canada: Elsevier Saunders; 2016.
7. Sperelakis N, Banks OR. *Physiology*,. Little Brown and Company; 1993.
8. West JB. *West's Respiratory Physiology*. 10th ed. USA: Wolters Kluwer; 2016.

Solunum İşi

Kerem Tuncay Özgünen

Yaşamın sürdürülebilmesi için ihtiyaç duyulan oksijenin vücuda alınmasının temel sorumlusu olan solunum sistemi, canlının tüm ömrü boyunca durmaksızın çalışarak son derece başarılı bir performans sergiler. Her bir solunum döngüsünde atmosfer havası akciğerlere girmekte ve gaz alışverişi gerçekleştikten sonra, akciğer içerisindeki hava tekrar atmosfere bırakılmaktadır. Verimli bir ventilasyon için akciğer, göğüs duvarı ile solunum kaslarının eşgüdüm içerisinde çalışması oldukça önemlidir. Bu bölümde ventilasyonun gerçekleşmesi için etkinlik gösteren solunum kaslarının özellikleri, akciğerlerin elastik yapısı, göğüs kafesinin elastik özellikleri ve akciğerler ile göğüs kafesinin etkileşimi tartışılacaktır. Ayrıca, havanın akciğerlere girişi ve çıkışı sırasında hava yollarının bu akıma karşı göstermiş olduğu direnç ve ventilasyon sırasında solunum sisteminin yaptığı iş de irdelenecektir.

Solunum Kasları

Göğüs kafesi ile akciğerler arasındaki pleura boşluğunun basıncı atmosfer basıncına göre daha negatif olup, bu negatif basınç intraplevral bölgede bir vakum etkisi yaratır. Plevral sıvı sayesinde akciğerler göğüs duvarının iç yüzeyinde rahatça hareket edebilmekte ve bu sayede de göğüs duvarında meydana gelen hacim değişiklikleri dolaylı olarak akciğerlerin hacmini de etkiler. Ventilasyonda görev alan kasların kasılması ile göğüs kafesinin boyutları değişikliğe uğrar. Bu hacim değişikliği, anatomik yapı sayesinde akciğerlere yansırken, eş zamanlı olarak alveol içeriği ile atmosfer arasında bir basınç farkı yaratır. Bu farkın büyüklüğüne göre de hava atmosfer-

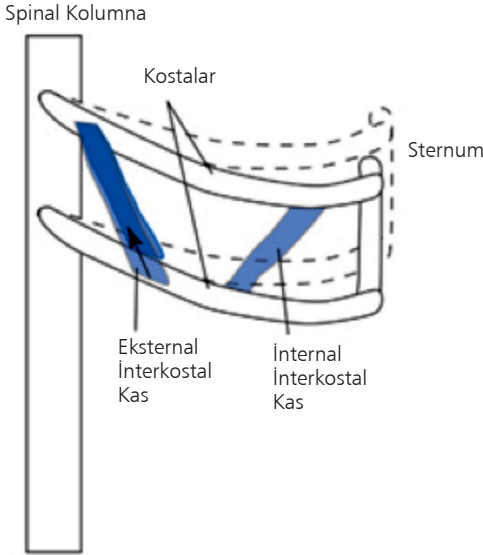
den alveollere ya da tam tersi yönde hareket eder. Solunumdan sorumlu temel kasların görevi ise göğüs kafesinde bahsi geçen boyut değişikliğini oluşturmaktır. Ventilasyonun iki evresi olan inspirasyon ve ekspirasyon sırasında farklı kas grupları çalışmakta olup, sağlıklı bir bireyde dinlenme koşullarında hava hareketine neden olan basınç farkı, temel olarak inspirasyonda yaratılmakta olup ekspirasyon evresi tamamen akciğerlerin elastik özelliklerinden dolayı pasif bir nitelik taşır. Egzersiz ve istemli hiperventilasyon gibi durumlarda ise ekspirasyon aktif bir nitelik kazanır.

Inspirasyondan Sorumlu Kaslar

Diyafram ventilasyonun inspirasyon evresinden temel olarak sorumlu kastır. Diyafram kası sternumun ksifoid parçası, alt 6 kostanın (6-12) kırıldak parçalarının iç yüzeyleri (kostal diyafram) ve L1-L3 arası lomber vertebralardan (krural diyafram) başlayarak orta kısımda birleşir ve santral tendonu oluşturur. Bu şekilde kas, göğüs boşluğunun tabanını tamamen kaplamaktadır. Innervasyonu 3., 4., ve 5. servikal segmentlerden köken alan frenik sinir tarafından sağlanır. Kubbe şeklinde bir kas olan diyaframın uyarılması ile birlikte santral tendon kaudal yönde yer değiştirerek abdominal yapıların aşağıya doğru itilmesine ve göğüs boşluğunun vertikal boyutlarını arttırır. Aynı zamanda kostal diyafram lifleri alt 6 kostaya kuvvet uygulayarak bu kostaların yukarı kalkmasına ve dış rotasyon yapmasına yol açar. Bu durum ise göğüs boşluğunun transvers çapında bir artışa neden olur. Göğüs boşluğunda hem vertikal hem de transvers düzlemde meydana gelen hacim artışı, intratorasik basıncı azaltarak akciğerlerin genişlemesini sağlar (1). Diyafram etkinliği ile oluşan inspirasyon, tek başına vital kapasitenin % 60-80'inden sorumludur (2).

Göğüs kafesinin her iki yanında 11'er adet bulunan eksternal interkostal kaslar, medulla spinalisin torakal segmentlerinden çıkan interkostal sinirler ile innerve olmaktadır. Eksternal interkostal kaslar, kostaların inferior yüzeylerinin proksimal parçalarından başlayıp, bir alttaki kostanın superior yüzeylerinin distal parçalarında sonlanır. Bu sayede aşağıya ve öne doğru bir eğimle komşu kostaları birbirlerine bağlar. Bağlanma biçimleri nedeniyle bu kasların alttaki kostaya bağlandığı nokta üstekine kıyasla hareket ekseninden (kostovertebral eklem) daha uzakta bulunmaktadır. Bu durum, söz konusu kasların kasılması durumunda, alttaki kostalarda üsttekilerden daha fazla tork (döndürme kuvveti) oluştururken, sonuçta göğüs kafesinin lateral ve anteroposterior çapı artar (**Şekil 1**). Inspiratuar kasların etkinlikleri ile göğüs boşluğunun hacmi artarken, toraks içi basıncın düşmesi de sağlanmış olur (1).

Solunumun inspirasyon evresinde görev alan bir diğer kas grubu da skalen kaslardır. Bu kaslar C2-C7 vertebralalarının processus transversuslarından çıkarak birinci ve ikinci kostaya bağlanır ve uyarıldıklarında kostaları yukarı kaldırır (3). Skalen

**Şekil 1:**

Eksternal ve internal interkostal kas liflerinin kostalar arasındaki yerleşimi ve bu liflerin kasılması durumunda kostalarda meydana gelen yukarı ve aşağı doğru hareket (Feher J, Quantitative Human Physiology, 2. Baskı, Academic press, 2012'den değiştirilerek alınmıştır).

kasların işlevleri bakımından sadece ilk iki kostayı yukarı kaldırıyor olmaları sebebiyle yardımcı solunum kası olarak tanımlanması uyumsuzluk konusu olmuşsa da, günümüzde temel solunum kası olarak kabul edilmektedirler. İğne elektrodlar ile yapılan ölçümler bu kasların sakin solunumda da etkin olduklarını göstermiştir (4). Skalen kaslar tarafından ilk kostanın yukarı kaldırılması interkostal kaslar için bir dayanak noktası oluşturmaktadır. İspirasyon anında kostaların bu sayede yukarıdan aşağıya doğru sırası ile hareket etmesi, skalen ve interkostal kasların işlevsel bir birim gibi çalıştığını göstermektedir.

Yardımcı solunum kasları dinlenim durumunda ventilasyona büyük ölçüde katılmazken, egzersiz gibi ventilasyonun artırılması gereken durumlarda esas solunum kaslarının işlevlerini desteklemek üzere devreye girer. Sternokleidomastoid kası, mastoid çıkıntından sternumun manubrium sterni bölümü ile klavikulanın orta üçte birlik parçasına bağlanır. Uyarıldığında temel etkisi sternumu yukarı kaldırmaktır. Pektoralis majör ve pektoralis minör, serratus anterior, serratus posterior superior ile latissimus dorsi gibi istemli çalışan göğüs ve sırt kasları solunuma yardımcı kaslar olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca farinks ve larinkteki üst hava yollarını kontrol eden kasların doğrudan göğüs kafesi ile bağlantısı bulunmamakla beraber, inspirasyon sırasında hava yollarını açık tutarak hava yolu direncini düzenlerler (3). Alae nasi kası ise burun kanatlarını açarak hava akımına karşı oluşan direnci belirli bir dereceye kadar düşürebilir, ancak direncin daha fazla düşürülmesi ağızdan nefes alma ile sağlanabilir.

Ekspirasyondan Sorumlu Kaslar

Dinlenim durumunda ekspirasyonu gerçekleştiren temel bir kas grubu bulunmamaktadır. Zira inspirasyon esnasında göğüs duvarı ve akciğerlerin genişlemesi ile birlikte ortaya çıkan elastik gerilme, bu yapıların ekspirasyon sırasında başlangıç durumlarına dönebilmelerinin temel sebebidir. Bu nedenle dinlenim ekspirasyonu pasif bir eylem olup gerçekleşebilmesi için bir kas etkinliğine ihtiyaç duymaz.

Egzersiz ya da hiperventilasyonda ise ekspirasyon aktif bir hal alır. Aktif ekspirasyondan sorumlu temel kaslar abdominal kaslar olup bunlar sırasıyla rektus abdominis, internal ve eksternal oblik kaslar ile transversus abdominis kaslarıdır. Bağlanma biçimleri nedeniyle abdominal kasların kasılması kostaları aşağıya çekerken, karın boşluğunu sıkıştırarak diyaframın alt kısmında basıncın artmasına yol açar. Bu basınç artışı da diyaframı yukarı ittirerek göğüs kafesi içerisindeki hacmin azalmasına, basıncın ise artmasına neden olur. Artmış basıncın atmosfer basıncının üzerine çıkması ise havanın akciğerlerden dışarıya, atmosfere doğru yönelmesini sağlar.

Aktif ekspirasyonda etkin olan bir diğer kas grubu da internal interkostal kaslar olup, eksternal interkostal kasların altına ve göğüs duvarının iç yüzeyine daha yakın bulunurlar. Kas lifleri kostalar arasında aşağıya ve geriye yönelimle yerleşmiştir. Bir diğer deyişle kas lifleri, yukarıda kalan kostaya, aşağıdaki kostaya kıyasla dönme eksenine (kostovertebral eklem) daha uzak kalacak şekilde yapışmaktadır. Bunun sonucunda da kas liflerinin kasılması ile birlikte üst kostalar alttakilere doğru yaklaşmakta ve göğüs kafesini küçülterek hacmini azaltmaktadır.

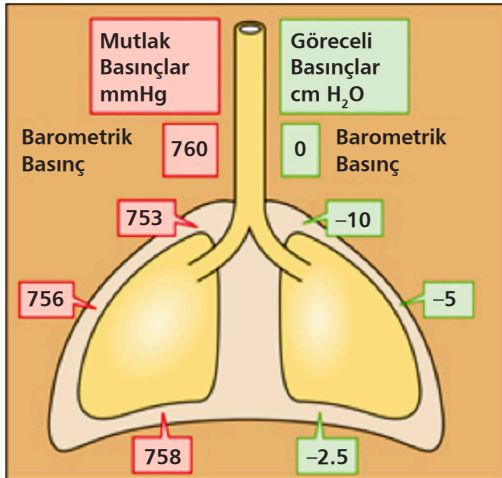
Akciğerlerin Elastik Özellikleri

Akciğer dokusunda kasılabilir yapıların bulunmamasından dolayı, hacminin değişebilmesi için solunum kaslarının etkinliğine ihtiyaç vardır. Solunum kasları, göğüs kafesinin hacmini etkileyerek akciğerlerde bir hacim değişimi yaratmaktadır. Akciğerler mekanik olarak göğüs duvarına bağlanmamış olup, göğüs boşluğunun içerisinde neredeyse serbest bir şekilde asılı durmaktadırlar. Böylesi bir durumda göğüs kafesinde meydana gelen hacim ve dolayısıyla basınç değişikliklerinin akciğerlere aktarılabilmesi plevral boşluk sayesinde mümkün olabilmektedir. Bu boşluk oldukça küçük olup (10 – 20 mikrometre) içerisinde plevral sıvı bulunmaktadır. Daha sonra detaylı biçimde bahsedilecek olmakla birlikte, intraplevral boşluk basıncı, dinlenim durumunda göğüs duvarı ile akciğerlerin birbirlerine zıt yönde uygulamış oldukları çekme kuvveti nedeniyle negatiftir. Göğüs duvarı ile akciğerlerin birbirleri üzerindeki hareketini tarif edebilmek için genelde cam levha analojisi kullanılmaktadır. Birbirlerine temas eden iki cam levha, aralarında bulunan çok ince bir sıvı katmanı saye-

sinde birbirleri üzerinde kayarak rahatça hareket edebilmekte ancak bu iki levhayı birbirlerinden ayırmak çok güç olmaktadır. Dolayısıyla göğüs duvarında meydana gelen hacim değişiklikleri, intraplevral sıvı sayesinde akciğerleri de doğrudan etkilemektedir.

Intraplevral boşluğun her noktasındaki negatif basınç eş düzeyde değildir. Genel olarak ortalama intraplevral basınç atmosfer basıncının altında olmakla birlikte akciğerin apeksindeki basınç, bazaline göre daha da düşük seviyededir. Bu durumun temel sebebi akciğerlerin yerçekimi etkisiyle aşağıya doğru çekilmesidir. Bazal kısımda akciğerin ağırlığı sebebiyle visseral ve parietal plevra parçaları birbirlerine yaklaştığı için intraplevral basınç atmosfer basıncına daha yakın iken, apikal bölgede basınç çok daha negatif değerlerdedir (**Şekil 2**). Tarihsel olarak küçük basınçların ölçümünde cıvalı manometreler yerine sulu manometreler kullanıldığı için akciğer içi basınçların ifadesinde mmHg yerine cmH_2O birimi kullanılmaktadır. Buna göre de apikal bölgedeki intraplevral basınç $-10 \text{ cmH}_2\text{O}$ iken bazal kısımda yaklaşık $2.5 \text{ cmH}_2\text{O}$ olarak ölçülür.

Intraplevral basınçlar yerçekimi etkisi ile değiştiğinden dolayı, ölçüm yapılan kişinin postürü de değerleri doğrudan etkilemektedir. Nitekim dik bir duruş sırasında akciğerlerin doğal uzunluğundan dolayı apikal ve bazal kısımlardaki intraplevral basınç farklılıkları, kişinin yatay pozisyona geçmesi halinde kaybolmaktadır. Ancak bu sefer de akciğerin ön kısmı yukarıda, arka kısmı da aşağıda kaldığından intraplevral basınç değerleri değişecektir. Ancak akciğerin horizontal eksenindeki kalınlığı, uzunluğuna göre daha kısa olduğundan, ortaya çıkan yeni basınç gradienti daha düşük olacaktır.



Şekil 2:

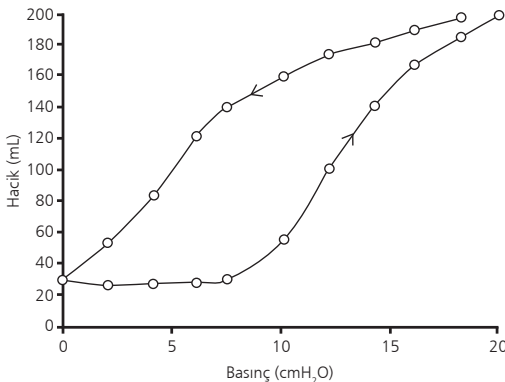
Plevral boşluğun farklı bölgelerindeki intraplevral basınçlar. Değerler, normal bir ekspirasyon sonundaki basınçları göstermektedir (Walter F. Boron & Emile L Boulpaep, Medical Physiology, A Cellular and Molecular Approach, Saunders, Elsevier, 2. baskı, 2012'den değiştirilerek alınmıştır).

Akciğerin hacminin değişebilmesi için çevresindeki basıncın da değişmesi zorunludur ve bu iki değişken arasındaki ilişki **Şekil 3**'te gösterilmiştir. Bu ilişki irdelendiğinde göze batan ilk bulgu akciğerin basıncı ile hacim değişimi arasında doğrusal nitelik taşımayan pozitif bir korelasyonun olduğudur. Ayrıca ok yönlerinden de takip edilebileceği gibi akciğerin şişmesi sırasında oluşan basınç – hacim eğrisi akciğerin sönmesi sırasında olduğundan farklıdır. Akciğerin inspirasyon ile ekspirasyondaki farklı tavrı histerezis olarak tanımlanmaktadır.

Esneklik, bir dış kuvvet sonucunda deforme olan bir cismin kuvvetin kalkmasından sonra başlangıç şekline dönebilme becerisi olarak tanımlanabilir. Akciğerler de dokusunda bulunan elastik nitelikli moleküllerden dolayı şekil değiştirebilmektedir. Akciğerler için çizilmiş olan basınç/hacim eğrisi aynı zamanda bu yapının elastik nitelikleri konusunda da fikir vermektedir. Eğri ne kadar dikse hacim değişimleri de o kadar fazla olduğu için doku daha "esnek", eğri ne kadar yatık ise doku o kadar "sert" olarak kabul edilmektedir. Birim hacim değişimini gerçekleştirebilmek için oluşturulması gereken basınç farkı kompliyans (C) olarak tanımlanır. Buna göre:

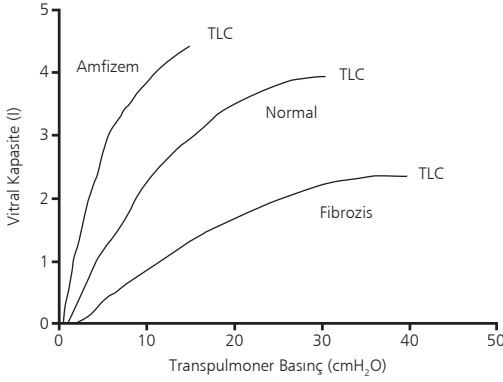
$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad \text{Denklik 1}$$

Kompliyans, akciğerlerin elastik niteliğinin dolaylı bir ifadesidir. Elastans ise esnek bir dokunun deformasyona karşı koyması ya da deformasyon sonrasında başlangıç şekline dönme becerisi olarak tanımlanabilmektedir. Tanım olarak elastans, kompliyansın tersi (1/C) olup birim hacim değişiminin ortaya çıkardığı basınç farkı olarak da tanımlanabilmektedir. Ayrıca elastans, solunum sırasında akciğerlerin genişleyebilmesi için inspirasyon kaslarının yaptığı işin bir ölçütüdür. Akciğerler, ancak solunum kaslarının dokunun artmış olan elastik direncinin üstesinden geldiği takdirde genişleyebilirler. Dolayısıyla elastik kuvvetlerdeki değişim kompliyansı doğrudan etkilemektedir. Kompliyans yaklaşık olarak solunum işinin %65'ini belirlemektedir.



Şekil 3:

İzole bir akciğerden alınan basınç – hacim kaydı.



Şekil 4: Normal, fibrotik ve amfizem akciğerlerinin kompliyansındaki değişim. TLC: Total akciğer kapasitesi.

Akciğerlerin kompliyansındaki azalma, solunum kaslarının akciğerleri şişirmek için daha fazla çalışacağını göstermektedir (7). Farklı akciğer hastalıklarında gözlenen kompliyans değişimleri **Şekil 4**'te gösterilmiştir.

Akciğer Kompliyansını Etkileyen Faktörler

Akciğerler vücudun dışına alındıklarında ya da göğüs boşluğunda bir delik açılarak çevrelerindeki basınç atmosferik basınca eşitlendiğinde, sönerek hacminin küçüldüğü görülür. Hacimdeki bu değişiklik temelde dokunun parankimi içerisinde bulunan elastin ve kollajen liflerden kaynaklanmaktadır. Pulmoner intersitisyumda yer alan bu elastik lifler, gerilmeye karşı koymakta ve uzatılacak olurlarsa da dinlenim boyunca dönmek için ters yönde bir kuvvet oluşturmaktadırlar. Sönmüş bir organda bu liflerin üzerinde gerilmelerine neden olabilecek bir etki olmadığından, lifler kısalabildiği kadar kısalmıştır. Akciğerin genişleyebilmesi için bu liflere, dinlenim direncini yenebilecek kadar yüksek bir kuvvetin uygulanmasına gerekir. **Şekil 3**'te de gösterildiği üzere, inspirasyonun ilk evresinde basınç artmasına karşın hacmin değişmiyor olması bu durumu işaret etmektedir. Liflere kendi gerim kuvvetlerinin üzerinde bir kuvvetin uygulanması, elastik liflerin boylarında bir uzama meydana getirir ve bu da eğrinin dik bölümündeki hızlı hacim artışı olarak kendisini gösterir. Inspirasyon eğrisinin üst kısmında ise lifler maksimum düzeyde gerildiği ve daha fazla zarar görmeden gerilemeyeceğinden dolayı, basınç artmasına karşın hacim çok fazla değişmez. Elastik liflerin akciğerin genişlemesine karşı koyucu içsel kuvveti akciğerin elastik direncinin %25–30'unu oluşturur ve aynı zamanda pasif olan ekspirasyonda intraalveoler basıncı artırarak havanın akciğerlerden çıkmasını sağlar. Elastik liflerin önemli özelliklerinden bir diğeri de alveoler yapının korunmasıdır. Alveollerin şeklinin korunması kendine has geometrisi ile mümkündür. Bir bölgede meydana gelen hacimsel daralma hemen komşuluktaki alveolleri gereğinden dolayı, bir alveolün

hacminin aşırı azalması komşuluğunda bulunan diğer alveoller tarafından kısıtlanmaktadır.

Akciğerlerin geri kalan %60–70’lik elastik gerilimini hava ile alveoler temas yüzeyinde, alveollerin iç yüzeyini kaplayan ince sıvı tabakasının yüzey gerilimi oluşturmaktadır. Sıvı halindeki suyu oluşturan moleküller birbirleri ile karşılıklı etkileşim halindedir. Bir su molekülü çepçevre diğer su molekülleri ile sarıldığından dolayı bu molekülün üzerindeki “net etkinin” sıfır olduğu söylenebilir. Ancak bu durum suyun yüzeyindeki moleküller için geçerli değildir. Burada su molekülleri özellikle daha derindeki moleküller tarafından çekilirken, “hava” yüzeyinde bu etkiyi dengeleyecek bir kuvvet bulunmaz. Bu nedenle de yüzeydeki moleküller su – hava temas yüzeyinden uzaklaşma eğilimindedirler. Bu durum, bir su damlasının küresel şekil almaya olan eğilimini açıklamaktadır. Yüzey gerilimi, sıvı moleküllerini sıvı-hava yüzeyinde bir arada tutan birim mesafedeki moleküllerin uyguladıkları kuvvet olup, birimi din/cm’dir. Normal koşullar altında, 37 C’de su – hava yüzeyindeki su moleküllerinin yüzey gerimi 70 din/cm’dir ve bu değer sabit kabul edilmektedir. Su - hava etkileşimi düz bir yüzeyden alveol gibi küresel olarak kabul edilebilecek bir yapıya taşındığında, birbirlerini çeken su moleküllerinin kürenin hacmini küçültme, dolayısıyla da iç basıncını artırma eğiliminde olduğu görülür.

Denge durumunda, kürenin daha fazla küçülmesini engelleyecek olan basınç, küre üzerinde küçültücü etkide bulunan yüzey gerilimine eşittir ve Young – Laplace denklemi ile tanımlanır:

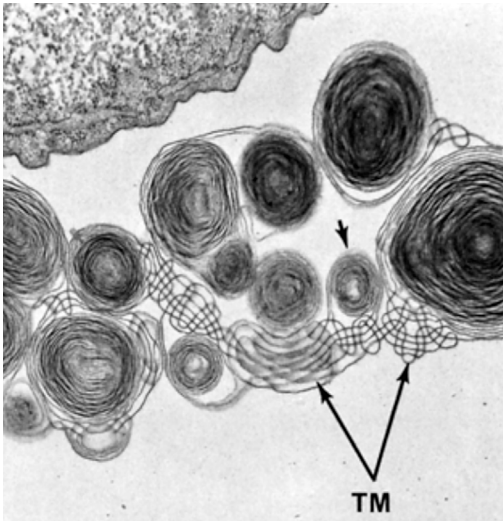
$$P = \frac{2T}{r} \quad \text{Denklik 2}$$

Burada, T yüzey gerilimi olup su – hava yüzeyi için sabit 70 din/cm değerine sahiptir. Eşitlikteki r değişkeni ise küresel yapının yarıçapını göstermektedir. Buna göre daha küçük bir kürenin yüzey geriliminin etkisi ile daha da küçülmesini engellemek için daha fazla bir basınca ihtiyaç vardır.

Alveollerin içerisindeki yüzey geriliminin total akciğer kompliyansına olan etkisinin kolay anlaşılabilmesi için küre örneği verilmiş olup gerçek koşullarda durum biraz daha karmaşıktır. İlk olarak alveollerin geometrik şekli gerçek anlamda küresel değildir. Ayrıca tüm alveollerin boyutları birbirlerine eş değildir ve son olarak da alveoller birbirleri ile bağlantı halindedir. Alveollerin içerisindeki basıncın yarıçapları ile ters orantılı olduğu düşünülecek olursa, birbirleri ile bağlantı halinde olan farklı büyüklükteki alveollerden küçük olanının zaman içerisinde büyük olanın içerisine boşalması beklenilir. Akciğer yapısı içerisinde farklı büyüklüğe sahip birbirleri ile bağlantılı alveollerde de buna benzer bir sonucun ortaya çıkması gerekirken pulmoner sürfaktan yüzey gerilimini azaltarak bu eğilimin önüne geçmektedir.

Sümfaktan (surfactant; surface acting agent. Yüzeeye etki eden madde), yapısında bulunan hidrofilik ve hidrofobik bölümleri sebebiyle, su – hava etkileşim yüzeyinde kendilerine yer bulmaktadır. Hidrofilik kısımları su ile etkileşirken hidrofobik kısımları sudan uzağa, su - hava yüzeyine doğru bir yönelim almaktadır. Bu sayede sümfaktan suyun içerisinde ziyade yüzeyindeki su molekülleri arasına yerleşmekte ve bunun sonucunda da su moleküllerinin birbirlerine yaptıkları çekim etkisini azaltarak yüzey gerilimini düşürmektedir.

Pulmoner sümfaktan akciğerlerde özellikle tip II hücreler tarafından üretilmekle birlikte, respiratuvar bronşiollerdeki Klara hücrelerinin de sümfaktan yapısındaki bazı molekülleri ürettiği gösterilmiştir (9). Lipitler, sümfaktan içeriğinin büyük kısmını (%90) oluşturmaktadır ve temel olarak sümfaktanın yüzey aktif etkisini sağlar. Sümfaktanı oluşturan lipitlerin yaklaşık yarısını dipalmitoil fosfatidilkolin oluştururken, yapıda fosfatidilkolin ve fosfatidil gliserol gibi moleküller de bulunur. Sümfaktan içeriğinin geri kalan kısmını (%10) proteinler oluşturmaktadır ve proteinlerin de yaklaşık yarısı sekretuar immünglobulin olan IgA sınıfı proteinlerdir. Sümfaktan protein içeriğinin kalan kısmını ise SD-A, SD-B, SD-C ve SD-D olarak isimlendirilen apoproteinler yapar. Bunların bazıları (SD-A ve SD-D) suda çözünabilir nitelikte olup, doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olarak çalışarak opsonin görevi üstlenirler. Ayrıca bu moleküller sümfaktan metabolizması ile tübüler miyelin oluşumundan da (aşağıya bakınız) sorumludurlar. Lipit çözünürlüğü yüksek olan apoprotein tipleri (SD-B ve SD-C) ise temel olarak alveol içerisindeki ince film tabakasının yapısına katılarak yüzey geriliminin düşürülmesine katkı sağlar.



Şekil 5:

Fetal sıçan akciğerinde, alveol içerisinde sümfaktan salgılayan lameller cisim (ok ile işaretlenmiştir) ile tübüler miyelin (TM) yapıların elektron mikroskopik görüntüsü (Williams M.C, Conversion Of Lamellar Body Membranes Into Tubular Myelin In Alveoli Of Fetal Rat Lungs, The Journal Of Cell Biology, 72: 260-277, 1977'den alınmıştır).

Sümfaktan içeriğini oluşturan lipitler hücre dışından tip II hücrelere alınırken, apoproteinler hücre içinde sentezlenmektedir. Daha sonra sümfaktan bileşenleri yaklaşık 1 µm çapında lameller cisim adı verilen iç içe geçmiş, konsantrik yapı içerisinde bir araya gelirler ve temel salgılanma yolu ile alveol yüzeyini döşeyen sıvı içerisinde bırakılırlar. Lameller cisim içerisindeki sümfaktan salgılandıktan sonra temel yapısal değişikliğe giderek ağısı bir hal alır. Apoprotein içeriği yönünden oldukça zengin olan bu ağısı yapı, tübüler miyelin olarak isimlendirilir (**Şekil 5**). Sentezlenen ve salgılanan sümfaktan daha sonra ya alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilir ya da tip II hücreler tarafından yıkılmak veya yeniden dönüştürölmek üzere geri alınır.

Pulmoner Sümfaktanın İşlevleri

Daha önce sümfaktanın alveol içerisindeki sıvıya karışıp su – hava yüzeyindeki su moleküllerinin arasındaki çekim gücünü azaltarak alveol içerisinde oluşan yüzey gerilimini düşürdüğünden bahsedilmişti. Yüzey gerilimindeki bu azalma sayesinde akciğerlerin kompliyansı artmakta ve daha kolay şişirilebilir hale geldiği için solunum işi azalmaktadır.

Sümfaktanın ikinci önemli etkisi yüzey geriliminin azalmasından dolayı alveol içerisinde sıvı birikiminin engellenmesidir. Yüzey gerilimi sebebiyle alveollerin kollabe olmaya eğilimi aynı zamanda intertisiyel bölgeden alveol içerisine sıvının “çekilmesi-ne” neden olmaktadır. Bu durumun doğal sonucu da gaz difüzyon aralığının kalınlaşmasından dolayı, difüzyonun olumsuz etkilenmesidir. Sümfaktanın yüzey gerilimini azaltması ile birlikte alveollerin kollabe olma eğilimleri azaldığından dolayı, sıvının hücreler arası boşluktan alveol içerisine geçişi kısıtlanmaktadır.

Son olarak sümfaktanın yaratmış olduğu üçüncü önemli etki alveoler stabilitenin sağlanması yönündedir. Önceden de ifade edildiği gibi Young – Laplace eşitliğine göre sabit bir yüzey geriliminde küresel bir yapıyı dengede tutabilmek için gereken basınç, kürenin yarıçapı ile ters orantılıdır. Doğal olarak bu akciğerlerin küçük alveolleri içindeki hava, büyük olanların içerisine geçme eğilimi gösterir. Sümfaktan varlığında ise büyük ve küçük çaptaki alveollerin içerisindeki yüzey gerilimi, sümfaktan yoğunluğuna bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hacmi hızlı artan büyük bir alveolün içerisindeki sümfaktan yoğunluğu, alveolün yüzey alanının artmasına bağlı olarak azalır. Bu durumda sümfaktanın seyrelmesine bağlı olarak bu molekülün yüzey gerilimi üzerindeki etkisi zamanla kaybolmakta ve alveolün genişleme hızı yavaşlamaktadır. Diğer yandan daha küçük hacimli, yavaş genişleyen bir alveolde, alveol iç yüzeyini kaplayan sümfaktanın görece daha yoğun olarak bulunması yüzey gerilimini azaltır. Bu da genişlemesinin daha büyük alveole göre daha kolay gerçekleşmesini sağlayacaktır. Bir başka deyişle sümfaktan daha hızlı genişlemeye meyilli alveollerin

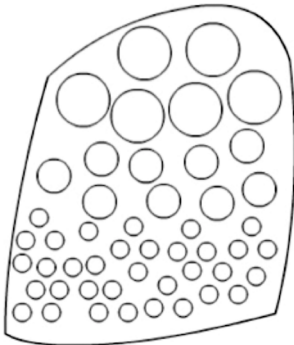
genişleme hızını düşürürken, daha yavaş genişlemeye meyilli alveollerin genişleme hızının arttırarak farklı alveollerin dengeli ventilasyonunu sağlar.

Akciğerde Bölgesel Elastik Gerilme Farklılıkları

Akciğerin kompliyansını ve dolayısıyla da elastansını etkileyen faktörler doku içerisindeki elastik nitelikli lifler ile sürfaktan molekülüdür. Bu iki faktör tüm akciğer dokusunda etkisini göstermekle birlikte, yerçekiminin akciğeri üzerinde yarattığı etki bölgesel elastik gerim farklılıklarına neden olur. Akciğerin ağırlığı nedeniyle apikal bölgesindeki intraplevral basıncın bazaline göre daha düşük olduğu daha önce açıklanmıştı (**Şekil 2**). Bu durum dinlenme halinde akciğerin apeksindeki elastik liflerin bazale kıyasla daha fazla gerilmesine neden olurken, basınç değişiminin yarattığı hacimsel farklılıklar apikal bölgede daha düşük kalır (**Şekil 6**).

Akciğerde dokunun farklı bölümlerindeki farklı düzeyde gerilmiş alveollerin ventilasyona katkısı basınç - hacim eğrisi üzerinden tartışılabilir. Fonksiyonel rezidüel kapasite seviyesinde inspirasyona başlayacak olan bir akciğerin şematik görünümü **Şekil 6**'da verilmiştir. Intraplevral basıncın daha düşük (daha az negatif) olduğu bazal bölgeler sigmoidal görünümdeki basınç - hacim eğrisinin dik parçasının başlangıcında oturmakta olup inspirasyon ile bu bölgelerde oluşacak hacim değişimi apikal bölgelerden çok daha fazla olmaktadır. Zira apikal bölgeler çevrelerindeki intraplevral basınç itibarıyla inspirasyona bağlı intraplevral basınç değişimi çok fazla bir hacim değişimi yaratamamaktadır. Bu durum doğal sonucu ise tidal hacimde gerçekleştirilen ventilasyonun akciğer içerisinde farklılık göstermesidir; bazal kısım daha iyi ventile olurken apikal bölgelerin ventilasyonu daha düşük kalmaktadır.

Nefes almaya fonksiyonel rezidüel kapasiteden değil de rezidüel hacimden başlanacak olursa ortaya daha farklı bir durum çıkar. Rezidüel hacime kadar ekspirasyon manevrası gerçekleştiğinde akciğerin bazalindeki intraplevral basınç pozitif değerlere



Intraplevral basınç daha negatiftir.
Transmural basınç gradienti artmıştır.
Alveoller genişlemiş kompliyansı düşüktür.
Az ventile olur.

Intraplevral basınç daha az negatiftir.
Transmural basınç gradienti azalmıştır.
Alveoller küçüktür, kompliyansı yüksektir.
Çok ventile olur.

Şekil 6:

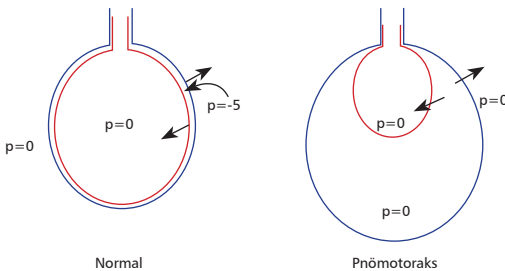
Akciğer bazal ve apeksindeki alveoller, transmural basınç ve buna bağlı alveol hacmi ile kompliyans değişiklikleri nedeniyle eşit miktarda havalanmaz.

ulaşacağından dolayı bu bölgenin basınç -hacim eğrisindeki pozisyonu sigmoidal eğrinin tabanına yaklaşacaktır. Apikal kısımlar ise eğrinin daha dik olan bölgelerine inecektir. Ayrıca pozitif intraplevral basınç değerlerinin bazal kısımlarda yol açacağı bir diğer durum daha sonra tartışılacak olan havayolu kapanmasıdır. Dolayısıyla çok düşük hacimlerde yapılan inspirasyonda apikal bölgelerdeki hacim değişimi daha fazla olduğu için bu bölgeler daha iyi ventile olurken, eğrinin tabanında bulunan bazal kısımlardaki hacim değişimi çok daha az olacaktır. Normal, sağlıklı bireylerde hava yolu kapanması düşük hacimlerde ortaya çıkarken ileri yaş ile birlikte akciğerin elastik geri çekim kuvvetlerinin azalmasına bağlı kompliyans düşüşü kapanmanın fonksiyonel rezidüel kapasitede bile görülmesine yol açar. Bu durumun yaratacağı en tipik etki de bazal kısımdaki ventilasyonun kesintili hale gelmesine bağlı gaz değişiminin bozulmasıdır.

Göğüs Kafesinin Elastik Özellikleri

Göğüs kafesi de akciğer gibi elastik bir yapıya sahiptir. Göğüs kafesinde meydana gelen hacimsel değişimler, subatmosferik intraplevral basınç sayesinde akciğerlere aktarılmaktadır. Her iki yapının kendi başlarına davranışlarını gözlemlemek için intraplevral basıncı atmosfer basıncına eşitlemek gerekir. Bu amaçla göğüs duvarında bir delik açılacak olursa (pnömotoraks) intraplevral basıncın vakum etkisi kaybolur. Bu durumda göğüs duvarı ile akciğerler farklı davranış sergilerler (**Şekil 7**). Göğüs duvarı genişleyerek hacmini artırırken, akciğerler küçülür. Dolayısıyla iki yapının birbirlerine zıt yönde mekanik bir etkide bulunduğundan bahsedilebilir. Normal koşullarda akciğerin elastik geri çekim kuvveti, göğüs kafesinin genişletici kuvveti tarafından dengelenmektedir. Pnömotoraks koşullarında iki yapının eşgüdüm içerisinde davranmasını sağlayan intraplevral basıncın etkisi ortadan kalktığı için akciğer elastik etki nedeniyle kollabe olurken, göğüs duvarı genişleyerek daha yüksek bir hacimdeki kendi denge noktasına ulaşır.

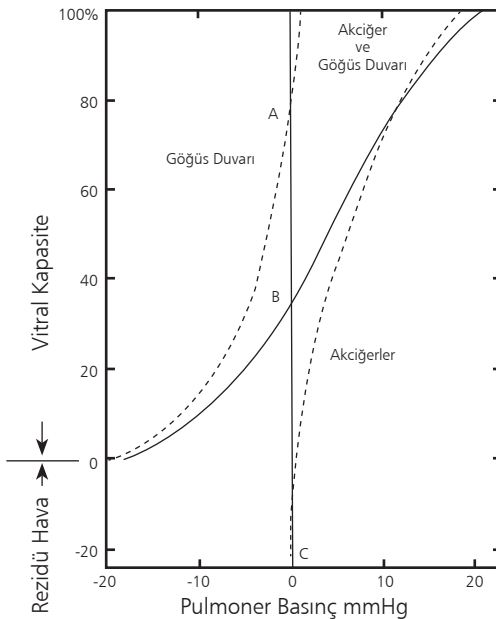
Acığer ile göğüs kafesinin etkileşimini değerlendirebilmek için basınç - hacim grafiklerinden yararlanılabilir (**Şekil 8**). Burada her yapının belirli akciğer hacimlerin-



Şekil 7:

Normal ve pnömotoraks koşullarında akciğerin ve göğüs kafesinin davranışları.

de yönelimine (genişlemesi ya da küçülmesi) bağlı oluşturdukları basınç gösterilmektedir. Ayrıca göğüs kafesi ile akciğerlerin birlikte yaratmış oldukları etki de bu grafikte bulunmaktadır. **Şekil 8**'nin sol bölümündeki kesikli grafikte akciğerin geri çekme etkisi olmaksızın göğüs kafesinin nasıl davrandığı görülmektedir. Grafiğe göre düşük akciğer hacimlerinde (vital kapasitenin %80'inin altında) göğüs kafesinin içerisindeki kas lifleri optimal uzunlukların altında kaldığı için göğüs kafesi genişleme eğilimindedir. Bu genişleme eğilimi de negatif bir basınç oluşturmaktadır. A noktası göğüs kafesinin denge durumunu göstermektedir. Bir başka deyişle intraplevral basınç atmosfer basıncına eşit hale geldiğinde göğüs kafesi bu noktaya kadar (vital kapasitenin yaklaşık %80'i) genişlemektedir. Bu noktanın ötesinde göğüs kafesinin içerisindeki kas lifleri fazlaca gerilmektedir ve kısalma eğilimleri pozitif bir basınç oluşturur. Sadece akciğerlerin genişleme – daralma eğilimleri eğrinin sağ bölümündeki kesikli grafikte gösterilmektedir. Buna göre pnömotoraks gibi bir durumda akciğerler sönmeye eğilimlidir. Akciğerin denge noktası (intraplevral basıncın atmosfer basıncına eşit hale geldiği durum) C ile gösterilmekte olup, rezidüel hacimden de küçük bir hacme karşılık gelir ve minimal hacim olarak adlandırılır. Bu hacmin üzerindeki tüm akciğer hacimlerinde akciğer elastik liflerinin gerimi giderek arttığından, akciğer tarafından yaratılan basınç her zaman pozitifdir. İki yapının karşılıklı etkileşimi ise grafiğin ortasında yer alan düz çizgi ile gösterilmiştir. Bu grafikteki B noktası fonksiyonel rezidüel kapasiteye denk gelmektedir. Bir başka deyişle



Şekil 8:

Göğüs duvarının, akciğerlerin ve göğüs duvarı – akciğer etkileşiminin yarattığı pulmoner basınç – hacim eğrileri. Basıncın negatif olduğu noktalarda ilgili yapı genişleme eğiliminde iken basıncın pozitif olduğu noktalarda ilgili yapı kollabe olma eğilimindedir (West J.B Respiratory Physiology: The Essentials. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 9. Baskı, 2012'den değiştirilerek alınmıştır).

normal bir ekspirasyonun son anında, göğüs duvarının genişleme yönünde yarattığı pozitif basınç ile akciğerlerin kollabe olma yönünde yarattığı negatif basınç birbirine eşittir. Dolayısıyla bu noktaya denge hacmi de denir.

Akciğerde Hava Akımı ve Hava Yolu Direnci

Solunum kaslarının etkinliği ile göğüs kafesi hacim değiştirmekte ve bu değişim de intraplevral basınç aracılığıyla akciğerlere yansımaktadır. Sonuçta, akciğerin hacmindeki değişim intraalveoler basıncı da değiştirmektedir. Alveoler basınç ile atmosfer basıncı arasındaki fark ise hava akımına yol açmaktadır. Böylesi bir durumda havanın akım hızı temel olarak basınç gradienti ve akıma karşı oluşan direnç tarafından belirlenmektedir. Buna göre havanın birim zamandaki akım hızı aşağıdaki şekilde ifade edilebilir.

$$\dot{V} = \frac{\Delta P}{R} = \frac{P_A - P_B}{R} \quad \text{Denklik 3}$$

Burada ΔP , basınç farkını; P_A ve P_B sırasıyla alveoler ve atmosferik basınçları; R ise toplam havayolu direncini göstermektedir. Gazları oluşturan moleküllerin aynı yönde, büyük oranda dağılım göstermeden, görece belirli bir düzen içerisinde aktığı laminer akımda direnci belirleyen belli başlı değişkenler, Denklik 4'te tanımlanmıştır. Poiseuille yasasına göre bir borunun direnci, borunun uzunluğu (l) ve gazın viskozitesi (η) ile doğru, borunun yarıçapının dördüncü kuvveti ile ters orantılıdır:

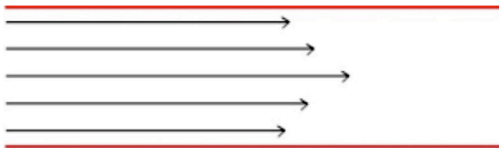
$$R = \frac{(8 \eta l)}{(\pi r^4)} \quad \text{Denklik 4}$$

Bu denklikte dikkati en fazla çeken bölüm direncin borunun yarıçapının dördüncü kuvveti ile değişiyor olmasıdır. Buna göre yarıçapta meydana gelecek sadece %10'luk bir daralma, direnci %52 oranında artıracak bu da hava akımının %34 civarında azalmasına sebep olacaktır. Direncin hesaplanması pratik olarak pek kolay olmayıp, hava akım hızı ile basınç gradienti kullanılarak dolaylı olarak hesaplanabilmektedir. Bunun için ihtiyaç duyulan değişkenlerden hava akım hızı bir pnömotakometre kullanılarak, alveoler basınç ise pletismografik ölçümler ile elde edilebilir. Normal koşullarda hava yolu direnci 0.6–2.3 $\text{cmH}_2\text{O/l/sn}$ olup, toplam pulmoner direncin yaklaşık olarak %80'ini oluşturmaktadır. Geri kalan %20'lik kısmı ise solunum sırasında göğüs duvarı ile akciğerlerin sürtünmesinden kaynaklanan doku direnci oluşturur.

Poiseuille yasası aynı yönde ve benzer hızda hareket eden partiküllerin laminer akımını tanımlamaktadır. Ancak akım her zaman laminer bir davranış göstermeye-

bilir. Laminer akım bazı durumlarda geçişli akıma (transitional) bazı durumlarda ise girdaplı (türbülant) akıma dönüşebilir (**Şekil 9**). Oluşan akımın biçimi, dolaylı olarak harcanacak enerji hakkında da bilgi vermektedir. **Şekil 9**'dan da görülebileceği gibi akımın karakteristiğinin değişmesi ile beraber, akım ile basınç ilişkisi de değişmektedir. Laminer akımda basınç, akım hızı ile orantılıyken, girdaplı akımda basınç akım hızının karesi ile orantılıdır. Bir başka deyişle laminer akımın sürdürülebilmesi için gereken basınç gradyanı ΔP iken, girdaplı akımda bu değer $\sqrt{\Delta P}$ olacaktır. Dolayısıyla akımın sürdürülebilmesi için daha yüksek bir ΔP 'ye ihtiyaç duyulacaktır.

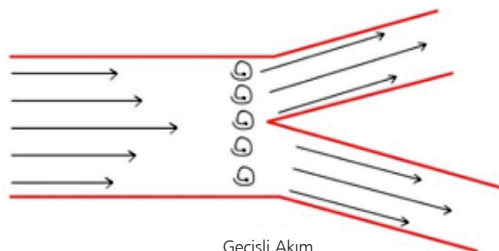
Sıvının hareketinin tanımında sonsuz inceliğe sahip tabakaların birbirleri üzerinde kayması benzeşimi kullanılabilir. Bu hareket sırasında hareket halindeki komşu tabakalar arasındaki sürtünme kuvveti ya da tabakaların harekete gösterdiği direnç, viskozite olarak tanımlanır. Diğer yandan sıvının momentumu ya da eylemsizliği hareketin değişmesine karşı sıvının gösterdiği bir direnç olup kütle ile hızın bir fonksiyonudur. Laminer akımda tanecikler birbirlerinin üzerinden kayarak hareket etmektedir ve bu nedenle orta hattaki tanecikler en hızlı şekilde hareket ederlerken, borunun çeperindeki taneciklerin akım hızları sıfıra yakındır. Borunun herhangi bir kesit alanındaki taneciklerin ortalama hızlarının giderek artış gösterdiği bir durumda, belirli bir hızdan sonra, laminer akım karakteristiğinde bozulmaların oluştuğu



Laminer



Girdaplı



Geçişli Akım

Şekil 9:

Laminer, geçiş ve girdaplı akım profilleri.

görülür. Reynolds sayısı (Re) birimsiz bir nicelik olup, sıvı içerisindeki eylemsizlik ile viskoz kuvvetlerin oranını işaret eder. Denklem pay kısmı eylemsizlik kuvvetlerini gösterirken payda kısmı da viskoz kuvvetleri göstermektedir.

$$Re = \frac{(2 r \bar{v} \rho)}{\eta} \quad \text{Denklik 5}$$

Bu denklikte r , borunun yarıçapını; \bar{v} , belirli bir kesit alandaki taneciklerin ortalama akım hızını; ρ , gazın yoğunluğunu ve η de viskozitesini göstermektedir. Reynolds sayısı akımın karakteristiği hakkında fikir sahibi olmamızı sağlamaktadır; değer 2000'lere yakın olduğu durumlarda akım laminer iken, 2000 – 3000 arasında kararlı bir hal alan akım, laminer ile girdaplı arasında değişkenlik gösterir. Reynolds sayısının 3000'in üzerinde çıktığı durumlarda ise akım girdaplı bir hal alır.

Reynolds sayısının geliştirildiği modelde akım olduğu borunun uzun, düz, pürüzsüz ve dallanmayan özelliklere sahip olduğu kabul edilmiştir. Ancak pulmoner hava yolları kurulan bu model ile pek benzerlik göstermemektedir. Havayolları yapısal olarak kısa, kıvrımlı, girintili çıkıntılı ve dallanan niteliktedir. Bundan dolayı özellikle dallanmalarda girdaplar oluşur, ilerleyen hava yolunda akım laminer hale döner ve bir sonraki dallanmada tekrar girdaplar ortaya çıkar. Bu nedenle bronşiyal ağacın büyük bölümünde akım, geçişli olarak oluşmaktadır. Üst havayollarının geçişli niteliği ve oluşan girdaplar ancak terminal bronşiol seviyesinde (burada Reynolds sayısı 1 civarındadır) sönümlenerek laminer bir hal alır. Oldukça büyük yarıçap ve yüksek akım hızına sahip trakea seviyesinde ise akım hızı girdaplıdır.

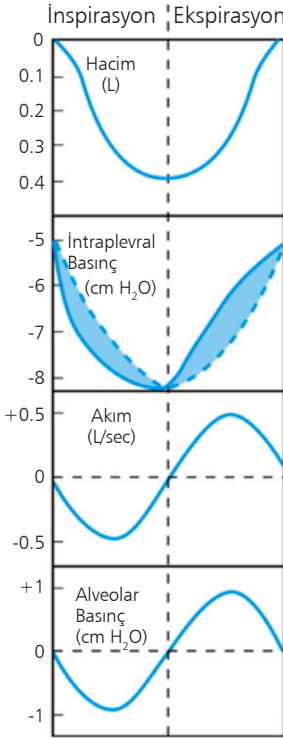
Daha önce de bahsedilmiş olduğu gibi laminer akımda basınç akımın hızıyla, girdaplı akımda ise akım hızının karesi ile orantılıdır (**Şekil 9**). Akımın geçişli özellik gösterdiği durumları tarif eden Rohrer denkliği hem laminer hem de girdaplı akım olduğu durumları içinde barındırmaktadır.

$$\Delta P = K_1 * \dot{V} + K_2 * \dot{V}^2 \quad \text{Denklik 6}$$

Burada K_1 , laminer akım sabitini; K_2 ise girdaplı akım sabitini göstermektedir. Birçok koşulda K_2 sabiti çok küçük olduğundan dolayı eşitlik $\Delta P = K_1 * \dot{V}$ şeklinde basitleştirildiğinde K_1 sabiti aynı zamanda havayolu direnci olan R 'yi gösterir. Girdaplı akımın artmasına dolayısıyla da ventilasyonun sürdürülebilmesi için daha yüksek basınçlı iş yapılmasına neden olan durumlar arasında egzersiz ve derin dalışlarda kullanılan yüksek yoğunluklu gaz ventilasyonu sayılabilir (11).

Solunum Döngüsünde Meydana Gelen Değişiklikler

Solunum sırasında oluşan basınç, hacim ve akım hızı değişimleri solunum döngüsü grafiği ile görsel hale getirilebilir (**Şekil 10**). Bu grafikte tek bir inspirasyon ve ta-



Şekil 10: Solunum döngüsü sırasında oluşan hacim, basınç ve akım hızı değişimleri (West J.B Respiratory Physiology: The Essentials. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 9. Baskı, 2012'den değiştirilerek alınmıştır).

kip eden ekspirasyon sırasında akciğer hacmi, intralevrall ve alveolar basınçlar ile akım hızı değişimleri eş zamanlı olarak gösterilmektedir. Solunum sırasında oluşan olayları değerlendirirken solunum mekaniğinin iki özelliğini göz önünde bulundurmak gerekir. Bunlardan ilki olan statik özelliklerde hava akımı oluşmazken, dinamik özelliklerde hava akımının olduğu durumlar irdelenir. Statik durumda akciğerde bir hacimsel değişimin oluşma koşulu yoktur. Bir başka deyişle akciğerin statik özelliklerini, akciğer hacmi ister rezidüel hacimde ister fonksiyonel rezidüel kapasitede hatta isterse vital kapasitede olsun, glottisin açık ve hava akımının bulunmadığı durumlardaki elastik kuvvetlerin yönü ve büyüklüğü belirlemektedir. Öte yandan hava akımı oluştuğunda dinamik özellikler için durum biraz daha karışıktır. Hacim değişikliği için statik kuvvetleri aşacak kuvvette bir iş yapılmasına ek olarak, hava akımının oluşturulabilmesi için doku ve hava moleküllerinin eylemsizliği ile direncini yenecek büyüklükte fazladan bir iş yapılması gerekmektedir.

Bir duvar ya da ayırıcı bir bölmenin iki yanı arasındaki basınç farkı transmural basınç olarak adlandırılır. Akciğerin statik ve dinamik özelliklerinin irdelenmesinde alveolar duvarının iki yanındaki basınçların ilişkisini tanımlayan transpulmoner basınç kavramından yararlanılabilir.

$$P_{TP} = P_A - P_{IP} \quad \text{Denklik 7}$$

Bu denklikte P_{TP} , transpulmoner basıncı; P_A , alveoler basıncı ve P_{IP} intraplevral basıncı göstermektedir. Ventilasyon sırasında temel işi yapan solunum kas aktivitesi, intraplevral basıncı doğrudan etkilemektedir. Dolayısıyla eşitlik bu yaklaşıma göre tekrar düzenlenirse aşağıdaki hali alır.

$$P_{IP} = P_A - P_{TP} \quad \text{Denklik 8}$$

Denklik, belirli bir hacimsel değişimin yaratılabilmesi için gereken toplam eforu göstermektedir. Burada transpulmoner basınç, üstesinden gelinmesi gereken statik kuvvetleri gösterirken alveoler basınç dinamik kuvvetleri göstermektedir. Daha önce de bahsedildiği gibi statik kuvvetler belirli bir hacmin oluşması için gereken eforu gösterirken dinamik kuvvetler de hava akımının oluşması için gereken eforu gösterir. Bu bilgiler ile **Şekil 10**'daki solunum döngüsü sırasında oluşan değişimler incelenecek olursa yaklaşık 400 ml tidal hacimde bir solunum yapıldığı grafiğin en üst panelindeki hacim eğrisinden görülebilir. Eğrinin üçüncü panelindeki akım hızı eğrisi bu hacimsel değişimin sebebinin açıklamaktadır. Akım hızı eğrisi aslında hacim eğrisinin eğimi ya da zamana bağlı türevidir. Bu eğriye göre akış hızı ilk olarak negatif yönde (inspirasyon) artmakta daha sonra azalarak sifıra düşmektedir. İnspirasyon sonu ekspirasyon başında hava akımı olmadığı için değer sıfırı göstermektedir. Daha sonra ekspirasyon ile tam ters yönde olan akımın hızı önce artmakta daha sonra benzer biçimde azalarak ekspirasyon sonunda sifıra düşmektedir. Daha önce de bahsedildiği gibi basınç ile akım hızı arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle dördüncü paneldeki alveoler basınç grafiği ile akım hızı grafiği oldukça benzerlik göstermektedir. Nitekim akım hızının temel sürücü kuvvetini (dinamik bileşen) göre alveoler basınç oluşturur. Son olarak ikinci panel intraplevral basıncı göstermektedir. İntraplevral basınç kendi içerisinde statik ve dinamik bileşenlere sahip olduğundan dolayı, grafikte iki farklı durum gösterilmektedir. Eğer statik bir kayıt alınıyorsa, bir başka deyişle basınç kaydı belirli bir hacme kadar ventilasyon yapılarak akım hızı durdurulduktan sonra yapılıyorsa ($P_A=0$) elde edilen kayıt grafik üzerinde kalın çizgiler ile gösterilen şekilde karşımıza çıkar. Kayıt normal bir solunum döngüsü esnasında alındığında ise (akım hızı oluşuyorsa) eğri kesikli çizgiler ile gösterilen biçimde oluşur. Burada temel fark alveoler basınca neden olan dinamik kuvvetlerin intraplevral basınç eğrisine yapmış olduğu etkidir. Dolayısıyla grafikteki taralı alan alveoler basıncı göstermektedir.

Havayolu Direncinin Belirleyicileri

Hava yolları trakeden itibaren yaklaşık 16 kez dallanarak terminal bronşiol seviyesine kadar iner. Hava yollarının dallanması ile birlikte çap da oldukça küçülmektedir. Trake yaklaşık 1.8 cm'lik bir çapa sahipken bu değer, terminal bronşiol seviyesinde 0.05

cm'ye kadar düşmektedir. Poiseuille denkliğine göre direncin, yarıçapın dördüncü kuvveti ile orantılı olduğu göz önüne alındığında, hava akımına karşı direncin en fazla küçük yarıçaplı hava yollarında oluşmasını beklemek mantıklı olmakla birlikte gerçekte durum daha farklıdır. Hava yolu direnci ilk birkaç dallanma ile artmakta, en yüksek değerine beşinci dallanmada ulaşmakta ve sonra giderek azalmaktadır. Öyle ki en düşük değerler terminal bronşiol seviyesinde karşımıza çıkar.

Her dallanma ile birlikte hava yollarının sayısı da artmaktadır. Beşinci dallanmada sadece otuz iki hava yolu varken, on altıncı dallanma da bu sayı 65.000'in üzerine çıkmaktadır. Bu nedenle her ne kadar terminal bronşiollerin yarıçapları beşinci dallanmadakilerin yaklaşık 1/5'i ise de toplam kesit alanları 40 misli artmıştır.

Küçük hava yollarının toplam hava yolu direncinin çok küçük bir kısmını (%20 kadar) oluşturması sebebiyle bu bölgeler ile ilişkili patolojik durumlar geç semptom vermektedir. Bu nedenle söz konusu bölgeler "sessiz bölgeler" olarak isimlendirilir. Ne yazık ki bu bölgelerde başlayan pek çok hastalık ancak hava yolu direncini etkileyecek kadar tahribat yaptıktan sonra fizyolojik testler ile tespit edilebilmektedir.

Sağlıklı bir akciğerde hava yollarının direnci, küçük hava yolları ve bronşiollerin çaplarının değiştirilmesi ile kontrol edilmektedir. Hava yollarının yarıçapı çevrelerindeki yapıların davranışı (çekmesi ya da sıkıştırması) veya hava yollarını oluşturan düz kasların kasılması ya da gevşemesi ile değiştirilebilir. Akciğer hacmi de hava yolu direncinin önemli bir belirleyicisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Hacim artışı ile birlikte hava yolu direncinde bir azalma meydana gelmektedir. Bronşioler çevre dokunun radyal çekim etkisi altındadır. Hacim artışı ile birlikte çevresel çekim gücü de artacağından dolayı bronşiolerin çaplarında da bir artış oluşmaktadır. Bu durum hava yollarının oluşturduğu direnci azaltmaktadır. Hacim azalmasında ise tam tersi özellikler kendisini göstermektedir. Özellikle düşük hacimlerde çevresel sıkıştırıcı etkiden dolayı akciğerin tabanındaki hava yollarında kapanmalar oluşabilmektedir (**Şekil 6**). Bu nedenle hava yolu direnci artmış olan hastalar, direnci dolayısıyla da solunum işini azaltabilmek için daha yüksek akciğer hacimlerinde ventilasyon yaparlar.

Hava yollarındaki direncin bir diğer belirleyicisi olan bronkomotor tonus otonom sinir sistemi tarafından düzenlenir. Parasempatik etki (vagal kolinerjik lifler) bronkokonstrüksiyona yol açarken, sempatik (noradrenerjik) lifler bronkodilatasyona ve sekresyonun azalmasına neden olur. Sempatik sisteme ait β reseptörlerinin noradrenalin duyarlılığı düşük olduğundan, sempatik liflerin etkisi zayıftır. Bronş düz kaslarının otonom sinir sistemi yanında, humoral faktörlerden de etkilendiği bilinmektedir. Sürrenal medulla kaynaklı epinefrinin β_2 reseptörleri üzerindeki kuvvetli etkisi nedeniyle, dolaşımdaki epinefrin güçlü bir bronkodilatatördür. Epinefrin benzeri β_2 reseptörleri üzerinden etki yapan sempatomimetikler de (isoproterenol gibi ilaçlar) benzer biçimde hava yolları çapında artışa yol açar. Hava yollarındaki mast hücreler-

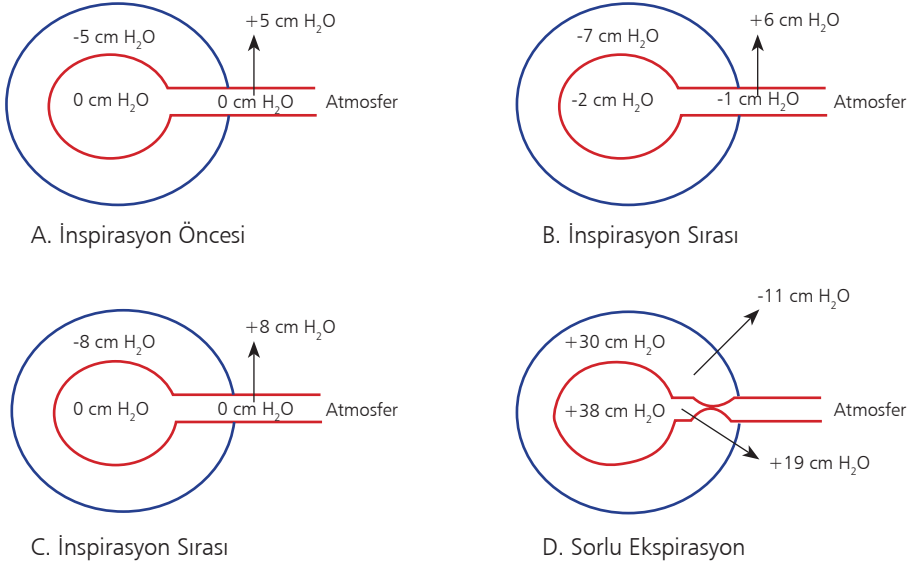
den salınan ya da pulmoner dolaşım ile akciğerlere ulaşan histamin ise oldukça etkili bir bronkokonstrüktördür. Sigara dumanı gibi iritanlar hava yollarında daralmaya yol açarken, PCO_2 'deki artış hava yollarında yerel bronkodilatasyon etkisi oluşturur.

Hava Yollarının Dinamik Sıkışması

Hava yolları, ventilasyonun zorlu ya da sakin biçimde gerçekleştiği durumlarda farklı tavır sergilemektedir. Kişi farklı eforlarda inspirasyon yaptığında artan efor ile birlikte inspiratuar akım hızları da orantılı olarak artmaktadır. Bu durum ekspirasyon için oldukça farklıdır. Inspiratuar hava akım hızı efor ile ilişkili iken ekspirasyon sırasında oluşan hava akım hızı özellikle total akciğer kapasitesinin yaklaşık yarısının altındaki hacimlerde efordan bağımsız görünmektedir.

Düşük akciğer hacimlerinde karşılaşılan ekspiratuar akım hızının efordan bağımsız olması hava yollarının dinamik sıkışması fenomeni ile açıklanmaktadır. Dinamik sıkışma, fizyolojik bir durum olup temelde hava yollarının transmural basıncına (hava yolunun içi ile dışı arasındaki basınç farkı) bağlıdır. Ekspirasyon evresinde transmural basıncı çeşitli faktörler etkilemekte olup bunlar; 1) hava yolunun dışındaki intraplevral basınç artışına yol açan ekspiratuar efor, 2) elastik geri çekme ile hava yollarının içindeki ve dışındaki basıncı etkileyen akciğer hacmi ile kompliyansı ve 3) alveollerden ağıza kadar olan hava yollarında basınç gradientinin oluşmasını sağlayan hava yolu direncidir. Dinamik sıkışmanın oluşum mekanizması **Şekil 11**'de gösterilmiştir.

Inspirasyondan hemen önce glottis açırken havayolları ile alveol içerisindeki basınç atmosfer basıncına eşit olduğundan ve bir basınç gradienti bulunmadığından hava akımı gerçekleşmemektedir. Göğüs kafesi ile akciğerin elastik yapısı birbirlerine zıt yönlü bir çekim etkisi yarattığı için, intraplevral basınç subatmosferik olup alveoller ile esneyebilen tüm havayollarını genişletmektedir (**Şekil 11a**). Inspiratuar solunum kaslarının çalışması ile göğüs kafesi genişler ve intraplevral basınç daha da düşer. Azalan intraplevral basıncın alveol içerisine yansımaları ile alveoler basınç atmosferik basıncın altına düşer ve bu şekilde oluşan basınç gradienti atmosfer havasından alveole doğru bir hava akımı oluşur (**Şekil 11b**). Inspirasyonun sonunda göğüs kafesinin tamamen genişlemesi ile intraplevral basınç halen subatmosferik iken, alveoler basınç atmosferik basıncına eşitlenmiştir. Bu eşitlenme ile gradient farkı ortadan kalktığı için hava akımı durmuştur. Transmural basıncın ($P_{\text{alveoler}} - P_{\text{intraplevral}}$) pozitif olması sebebiyle alveoller ile esneyebilen hava yolları bir miktar genişlemiştir (**Şekil 11c**). Zorlu bir ekspirasyonda solunum kaslarının etkisi nedeniyle intraplevral basınç değeri pozitif olur. Bu basınca eklenen akciğerlerin elastik geri çekim kuvveti alveoler basıncı intraplevral basıncın üzerine çıkarır. Oluşan basınç gradientine bağlı olarak hava akımı alveolden atmosfere doğru gerçekleşir. Ancak havayollarının bazı bölümlerinde intraplevral ba-



Şekil 11: Ventilasyonun çeşitli evrelerinde meydana gelen hava yolu içindeki basınçlar. Zorlu ekspirasyon ile havayollarında dinamik sıkışma oluşmaktadır (West J.B Respiratory Physiology: The Essentials. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 9. Baskı, 2012'den düzenlenerek yeniden çizilmiştir).

sınç havayolu basıncından daha yüksek olabilir. Bu bölgelerdeki pozitif transmural basınç elastik hava yollarının sıkışmasına hatta kollabe olmasına neden olabilir (**Şekil 11d**). Bu durum dinamik sıkışma (kompresyon) olarak adlandırılırken sıkışmanın olduğu havayolu bölgesi eş basınç noktası olarak isimlendirilir.

Dinamik sıkışma akciğerin elastik geri çekme kuvvetlerinin etkisinin daha az olduğu düşük akciğer hacimlerinde görülmektedir. Düşük geri çekme kuvvetinin alveoler basınç üzerindeki etkisi de az olacağından dolayı, intraplevral basınçta meydana gelen en ufak artış havayollarını sıkıştırabilmektedir. Bu durum, düşük akciğer hacimlerinde oluşan dinamik sıkışmanın neden efordan bağımsız olduğunu açıklamaktadır. Benzer bir etki kompliyans artışı için de geçerlidir. Artmış kompliyans aynı zamanda geri çekme kuvvetini de azaltacağından dolayı ekspiratuar akımı oluşturan pozitif alveoler basınç daha düşük seviyelerde kalacaktır. Bu da dinamik sıkışmanın daha kolay oluşmasını sağlar.

Son olarak havayolundaki direnç artışı da dinamik sıkışma üzerinde etki gösteren bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Direnç artışı havayolu boyunca gradient oluşmasını sağlayan basınçtaki azalmayı şiddetlendirerek ekspirasyon sırasındaki intrabronşiyal basıncın düşmesine yol açar. Bu durumda da dinamik sıkışma kolaylaşır ve eş basınç noktası alveole daha yakın bir yere kayar.

Amfizem gibi obstrüktif hastalıklarda akciğer dokusunun tahrip olması kompliyansın artmasına, hava yollarının daralması da hava yolları direncinin artmasına neden olarak dinamik sıkışmayı kolaylaştırmaktadır. Akciğer fibrozisi gibi restriktif hastalıklarda ise kompliyans azalacağından dolayı hava yollarının dinamik sıkışmasının oluşma olasılığı daha düşüktür.

Akciğerde Ventilasyonun Heterojen Dağılıma Nedenleri

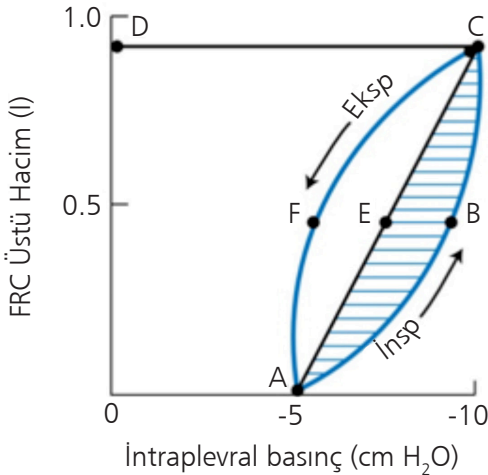
Daha önce akciğerde bölgeler arası elastik gerilme farklılıklarının ventilasyonun heterojen dağılımına yol açtığından bahsedilmişti (**Şekil 6**). Akciğerlerde yerçekiminin etkisi yanında ventilasyon eşitsizliğine yol açabilen bölge içi farklılıklar da bulunmaktadır. Bu yerel ventilasyon farklılıkların temel sebebi bölge içindeki kompliyans ile hava yolu direnç farklılıklarıdır. Zaman sabiti, belirli bir hacmi doldurabilmek için gereken süre olup kompliyans (C) ile havayolu direncinin (R) bir fonksiyonudur.

$$\tau = C * R \quad \text{Denklik 9}$$

Bu denkleme göre kompliyansı ve/veya daha yüksek dirence sahip terminal hava yolları daha düşük kompliyanslı ve/veya dirençli hava yollarına göre daha yavaş ventile olur. Bu nedenle akciğerde bölgesel tutulum gösteren hastalıklarda bölge içi ventilasyon farklılıkları ortaya çıkar.

Solunum İşi

Solunumda görev alan kaslar, akciğerin elastik geri çekilme ile akıma direnç oluşturan kuvvetlerini yenebilmek ve akciğer ile göğüs kafesini hareket ettirebilmek için



Şekil 12:

Solunum işinin değerlendirilmesine kullanılan basınç - hacim eğrisi (West J.B Respiratory Physiology: The Essentials. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 9. Baskı, 2012'den değiştirilerek alınmıştır).

enerji harcar. Solunum kaslarının harcamış olduğu bu enerji solunum işi olarak adlandırılır. Solunum işi doğrudan ölçülememekle birlikte basınç - hacim eğrisi yapılan işin yorumlanması için kullanılabilir (**Şekil 12**).

Şekil 12'deki ABC noktalarından geçen eğri inspirasyon sırasında oluşan basınç değişiminin neden olduğu hacim değişimini gösterirken, OABCD0 noktalarının içinde kalan alan ise solunum işini göstermektedir. Solunum işinin büyük bölümü (OAECD0 noktalarının içinde kalan alan) elastik kuvvetleri yenibilmek için yapılırken, görece küçük bir bölümü de (ABCEA noktalarının içinde kalan taralı alan) viskoz kuvvetlerin üstesinden gelebilmek için yapılmaktadır.

Ekspirasyonda ise hava yolu direncini yenibilmek için yapılan iş, AECFA noktalarının arasında kalan alandır. Dikkatli bakıldığı zaman bu alanın, elastik kuvvetlerini yenibilmek için yapılan işi gösteren OAECD0 noktalarının içerisinde kaldığı görülebilir. Dolayısıyla ekspirasyonda yapılan iş için gereken enerji, elastik liflerin gerilmesi ile depo edilen ve ekspirasyon sırasında serbestleşen enerjiden karşılanmaktadır.

Solunum sırasında kas aktivitesi ile gerçekleştirilen işin değerlendirilmesinde solunum kaslarının oksijen tüketimi (solunumun oksijen maliyeti) de kullanılmaktadır. Solunumun oksijen maliyeti dinlenim durumundaki sağlıklı bireylerde dinlenim oksijen tüketiminin %1-2'si kadar olup, şiddetli egzersiz gibi ventilasyonun arttığı durumlarda %15'lere kadar çıkabilmektedir. Oksijen maliyeti, solunum işini etkileyen faktörlerden (akciğerin elastik geri çekilme kuvveti, hava yolu ve doku direnci gibi) etkilenmekle birlikte iskelet kaslarının verimliliğine de bağlıdır. Verimlilik mekanik işin harcanan enerjiye oranı olup aerobik kas etkinliklerinde %20-25 seviyelerindedir. Bu nedenle solunum kaslarının verimliliğindeki azalma bireyin özellikle egzersiz sırasında daha erken yorulmasına yol açabilmektedir. Öte yandan farklı solunum işinin zorlandığı farklı patolojilerde de respiratuvar kasların kullandığı O₂ miktarı artış gösterir.

KAYNAKLAR

1. Ratnovsky A, Elad D, Halpern P. *Mechanics of respiratory muscles. Respiratory Physiology & Neurobiology* 2008; 163: 82-9.
2. Lasser EC. *Some Aspects of Pulmonary Dynamics Revealed by Concurrent Roentgen Kymography of Spirometric Movements and Diaphragmatic Excursions. Radiology* 1961;77: 434-44.
3. Aminoff MJ, Josephson SA. *Aminoff's Neurology and General Medicine. 5th ed. Academic press; 2014.*
4. Koulouris NG, Dimitroulis I. *Structure and function of the respiratory muscles. Pneumon* 2001; 14: 91-108.
5. Feher J. *Quantitative Human Physiology. 2nd ed. Academic press; 2012.*
6. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach. 2nd ed. Saun-*

ders: Elsevier; 2012.

7. Lu Q, Rouby JJ. Measurement of pressure–volume curves in patients on mechanical ventilation: methods and significance. *Crit Care* 2000; 4: 91-100.
8. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. *Berne-Levy Physiology*. 7th ed. Elsevier; 2018.
9. Hawgood S. Surfactant: Composition, Structure and Metabolism. In: Crystal RG, Barnes PJ, West JB, Weibel ER, editors. *The Lung Scientific Foundations*. 2nd ed. Lippincott-Raven; 1997. p. 557-2.
10. Williams MC. Conversion Of Lamellar Body Membranes Into Tubular Myelin In Alveoli Of Fetal Rat Lungs. *The Journal Of Cell Biology* 1977; 72: 260-77.
11. Johnson LR. *Essential Medical Physiology*. 3rd ed. Academic press; 2003.
12. West JB. *Respiratory Physiology: The Essentials*. 9th ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

Akciğerde Ventilasyon – Perfüzyon Oranı

Sanlı Sadi Kurdak

Akciğerlerin temel işlevi doku oksijenlenmesi için gerekli oksijen atmosfer havasından vücuda alması ve beraberinde metabolizma sonrası oluşan karbondioksiti uzaklaştırmasıdır. Konunun tartışılmaya başladığı ilk yıllarda, süreci esas belirleyen unsurun alveollerdeki gazların difüzyon hızı olduğu düşünülmüştü. Ancak yapılan çalışmalar sonrasında akciğerin söz konusu işlevini yerine getirmesinde, alveollerin ventilasyonu (havalanması) ve perfüzyonu (kanlanması) arasındaki oranın önemi anlaşılmıştır. Bu çerçevede arter kan gazı değerlerini belirlemede, ventilasyon / perfüzyon oranının (\dot{V}/\dot{Q}) en önemli unsur olduğu gösterilmiştir. Nitekim hem ventilasyon hızında hem de perfüzyonda meydana gelen değişiklikler alveol havası ile arter kanındaki oksijen ve karbondioksit parsiyel basınçlarını doğrudan etkilemekte ve pek çok patolojide bu oranda meydana gelen değişikliklerin hipoksiye neden olduğu bilinmektedir.

Aslında ventilasyon ile perfüzyon arasındaki oranın arter kan gazı derişimlerini belirleme önemli olabileceği yönündeki görüşlerin tartışılmasına yaklaşık 100 yıl önce başlanmıştır. Krogh ve Lindberd akciğerdeki bütün alveollerin eşit miktarda havalanamayacağını görüşünü dile getirmiştir (1). Farklı ventilasyon oranlarına sahip alveollerini terk eden kapillerler içindeki kanın oksijen, karbondioksit ve dolayısıyla da pH değerlerinin aynı olamayabileceği savını da bu araştırmacılar tartışmaya açmıştır. İlerleyen yıllarda konuyla ilgili çalışmalarını ön plana çıkaran Haldane'nin, havalanma ve kanlanma arasındaki ilişkinin bozulduğu durumların arteriyel hipoksiye neden olabileceğini göstermiş olması, ventilasyon / perfüzyon oranı hakkındaki çalışmaların başlamasına neden olmuştur (2).

II. Dünya savaşını izleyen yıllarda bilim insanları akciğer havalanması, kanlanması ve gaz alışverişi arasındaki ilişkiyi rakamlarla yorumlamaya başlamışlardır (3,4). Oksijen ve karbondioksit ayrışma eğrisinin bilgisayar yazılımları ile değerlendirmesinin başlaması, 1960'lı yıllardan sonra bu iki gazın taşınmasıyla ilgili bazı hesaplamaların yapılabilmesini mümkün kılmıştır (5-8). İzleyen yıllarda çoklu asal gaz eliminasyon tekniğinin de geliştirilmesi sonucunda yapılabilen ölçümler sayesinde, hem normal insanlarda hem de farklı patolojilerde ventilasyon / perfüzyon oranının ölçümleri yapılmış ve akciğer fizyolojisinin en önemli konularının önündeki sis perdesi de aralanmaya başlamıştır (9-11). Günümüzde ise değerlendirmeler ileri radyolojik görüntüleme tekniklerinin kullanılması ile gerçekleştirilebilmekte ve sintigrafik analizlerle ventilasyon/perfüzyon oranı ölçülebilmektedir (12).

Ventilasyon / perfüzyon oranını iyi yorumlayabilmek için öncelikle ventilasyon ve perfüzyonunun akciğer açısından önemini ve bu değişkenlerin arter kanı ve alveol içi O_2 , CO_2 parsiyel basınçları üzerine olan etkilerini iyi algılamış olmak gerekir (13).

Ventilasyon

Solunum sırasında akciğerlere giren hava hacmine ventilasyon hacmi adı verilir (V). Bu değerinin zamana bölünmesi ile birim zamanda akciğer giren hava hacmi hesaplanır (Denklik 1). Bu denklikte \dot{V}_T birim zamanda akciğerlere giren hava hacmini, t ise toplam süreyi ifade etmektedir (Denklik 1).

$$\dot{V}_T = \frac{V}{t}$$

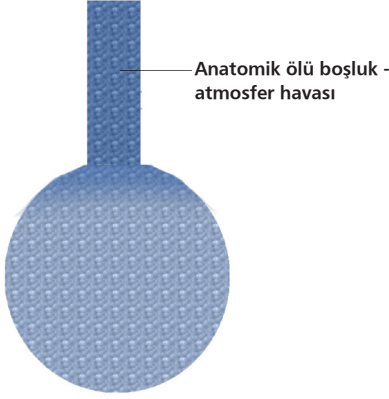
Denklik 1

Hesaplamanın fizyolojik olarak nesnelleştirilmesi ile dakika ventilasyon hacmini hesaplamak mümkün olabilir ve bu değer tidal hacim (V_T ya da V_T) ile solunum frekansının çarpımına eşit olduğu görülür.

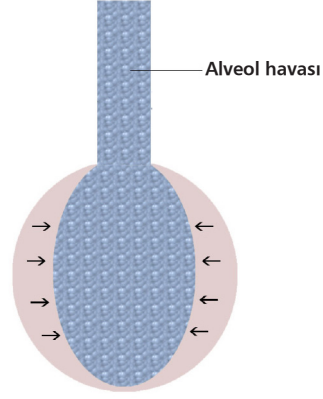
Normal koşullar altında sağlıklı bir erişkinde tidal hacmin yaklaşık 500 ml olduğu bilinmektedir. Ancak içeriği oksijenden zengin olan ve karbondioksit içermeyen atmosfer havasının ilk 150 ml'lik kısmı hava yollarında önceki ekspirasyondan kalmış havayı iterek alveollere doğru ulaşır ve alveollere ulaşan taze havanın hacmi yaklaşık 350 ml olarak hesaplanabilir. 70 kg ağırlığındaki sağlıklı bir insan için hesaplanan bu 150 ml'lik hava hacmine *anatomik ölü boşluk* adı verilir (**Şekil 1a**).

İnspirasyon ve ekspirasyon işlevi sırasında akciğerlere girip çıkan havanın içindeki gazların parsiyel basınçları irdelendiğinde, inspirasyon sonrası ölü boşluk içinde kalan hava atmosfer havasını yansıtırken, ekspirasyon sonunda ölü boşluk içinde bulunan havanın, alveol havasını yansıtması önemlidir (**Şekil 1b**). Alveoler seviyede kan akımının kesintisiz devam ettiği düşünüldüğünde, inspirasyon sırasında alveol içinde

(a) Inspirasyon Sonu



(b) Ekspirasyon Sonu

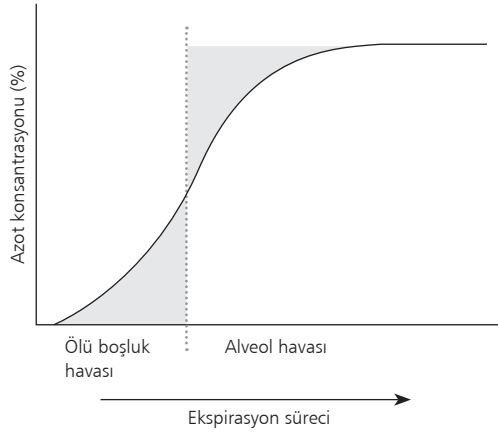


Şekil 1: (a) Inspirasyon sonunda ölü boşluk içinde kalan hava atmosfer havası değerini yansıtırken, (b) ekspirasyon sonunda ölü boşluk içinde kalan havanın içeriği alveol havasına eşittir.

O_2 parsiyel basıncı artarken, CO_2 parsiyel basıncının düştüğü, ekspirasyon sürecinde ise tam tersi değişikliklerin ortaya çıktığı görülür.

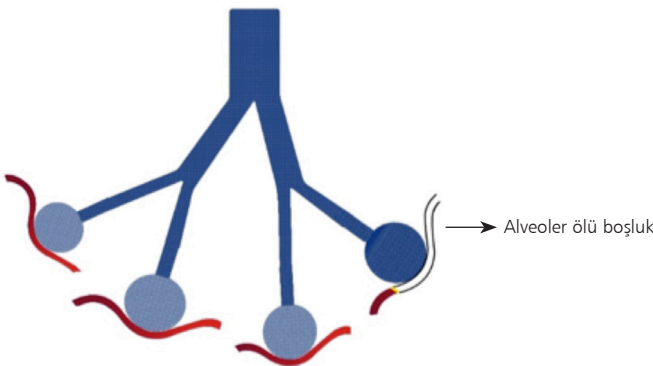
Akciğer ventilasyonunun doğru yorumlanabilmesi için bilinmesi gereken konuların başında alveol havası ile ilgili hesaplamaların yapılmış olması gerekir. Inspirasyon havasının belirli bir bölümü gaz alışverişine katılmaz ve *anatomik ölü boşluk* olarak tanımlanan yapıyı doldurur. Inspirasyon sırasında inhale edilen havanın hacminden, ölü boşluk hacmi çıkarıldıktan sonra kalan hava, alveole giden hava hacmine karşılık gelmektedir. Tek nefes %100 O_2 solutulmasıyla yapılan gaz analizleri sayesinde, anatomik ölü boşluk hacmini hesaplamak mümkündür. Atmosfer havasındaki oksijen fraksiyonunun %21 oranında olması bu testin ana hareket noktasını oluşturur. %100 solutulmasıyla yapılan inspirasyon sonunda, anatomik ölü boşlukta bulunan havanın O_2 içeriği de %100 olmak zorundadır. Buna karşın alveollere ulaşan hava, alveollerde bulunan hava ile karışır ve inspirasyon havasındaki O_2 basıncı azalır. Ekspirasyon havasının toplanması sırasında yapılan ayrıntılı değerlendirmede; ilk ekspirasyon havasında kaydedilen %100 oranındaki O_2 , belirli bir hacmin ekspire edilmesinden sonra azalmaya başlarken N_2 parsiyel basıncı artış gösterir ve bu gazın parsiyel basıncı belirli bir noktada sabit kalmaya başlar. Ekspirasyon havasının bu esaslar çerçevesinde analizi sonrasında anatomik ölü boşluğu hesaplamak mümkün olabilmektedir (**Şekil 2**).

Akılda tutulması gereken konulardan bir tanesi de, alveollere ulaşan havanın tümünün gaz alışverişine katılmak zorunda olmamasıdır. Bu durumda gaz alışverişinin gerçekleşmediği fazladan bir ölü boşluk hacminin de bulunduğunu söylemek müm-



Şekil 2: %100 oksijen solutulduktan sonra ekspirasyon süreci içinde azot gazının parsiyel basıncında görülen artış. Ekspirasyonun başlangıcında öncelikle anatomik ölü boşluk havası ekspire edildiğinden içinde azot bulunmazken, bu gazın parsiyel basıncı ekspirasyonun ilerleyen aşamalarında giderek artış gösterir. Alveol havasının ekspirasyonu başladıktan bir süre sonra azot gazının parsiyel basıncı sabit kalmaya başlar. Bu veriyi tanımlayan eğrinin irdelenmesi sayesinde anatomik ölü boşluk hacmini hesaplanmak mümkün olabilir ve taralı alan anatomik ölü boşluğa karşılık gelir.

kündür (**Şekil 3**). Söz konusu durumda karşımız çıkan ölü boşluk hacmi anatomik ölü boşluktan başka bir kavramı tartışmaya açar ve buna "*fizyolojik ölü boşluk*" adı verilir.



Şekil 3: Solunuma katılan alveollerin işlev görebilmesi için, havalanması yanında kanlanması da sağlanmış olması gerekir. Kanlanmayan bir alveolün havalanmasının vücuda taşınan oksijen ve uzaklaştırılan karbondioksit açısından bir anlamı da yoktur. Bu durumda kanlanması sağlıklı olmayan bir alveole ulaşan hava, ölü boşluk havalanması olarak kabul edilir ve alveoler ölü boşluk olarak isimlendirilir.

Söz konusu hacmin hesaplamasında ise değerlendirilen gaz CO₂'dir. Bu hesaplamada temel alınan esas bilgi ise arter kanı CO₂ parsiyel basıncının alveol havasındaki CO₂'ye eşit olmasıdır. Ekspirasyonun ilk bölümündeki havanın CO₂ parsiyel basıncı irdelenirken – anatomik ölü boşluk havasından kaynaklanmaktadır – içeriğinde CO₂ olmadığı görülür. Buna karşın ekspirasyonun ilerleyen aşamalarında CO₂ parsiyel basıncı artmaya başlar. Bu durumda ekspire edilen toplam havanın CO₂ parsiyel basıncı her durumda alveol havasının CO₂ parsiyel basıncından daha düşük olacaktır. Öte yandan gaz alışverişine katılan alveollerin içindeki CO₂ parsiyel basıncı gaz değişimine katılmayan alveollerden daha yüksektir. İşte bu temel bilginin kullanılması sayesinde *alveoler ölü boşluk hacmi* de hesaplanabilir. Akciğerlerde bulunan ölü boşluğu toplamı anatomik ölü boşlukla alveoler ölü boşluğun toplamına eşittir ve *fizyolojik ölü boşluk* olarak tanımlanır (Denklik 2). Sağlıklı bir insanda anatomik ölü boşluk ile fizyolojik ölü boşluk değerleri bir birine eşittir. Buna karşın alveollerin gaz alışverişine katılmadığı olası patolojik durumlarda fizyolojik ölü boşluk artış gösterir.

$$\text{Fizyolojik ölü boşluk} = \text{Anatomik ölü boşluk} + \text{Alveoler ölü boşluk} \quad \text{Denklik 2}$$

Akciğer işlevlerini değerlendirirken göz önüne alınması gereken konulardan bir tanesi de ölü boşluk hacmi ile tidal hacim arasındaki oranı olup, Bohr Denkliği ile hesaplanması mümkündür (Denklik 3). Bu denklikte; VD ölü boşluk hacmini, VE ekspire edilen hacmini, alveoler karbondioksit parsiyel basıncını, PECO₂ ekspire edilen toplam hava içindeki karbondioksit parsiyel basıncını ifade etmektedir. Pratikte ise PACO₂ değeri arter kanı CO₂ parsiyel basınç değerine eşittir.

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{PA_{CO_2} - PE_{CO_2}}{PA_{CO_2}} \quad \text{Denklik 3}$$

Bu denkliği akciğer fizyolojisi açısından anlamlı kılan bilgi ise olası iki uç koşulu nesnel olarak yorumlayabilmeye olanak sağlamasıdır. Bu koşullardan birincisi ölü boşluk hacminin sıfır olduğu olası bir senaryodur. Bu senaryoda alveoler CO₂ parsiyel basıncı ile ekspirasyon havasındaki CO₂ parsiyel basınçları birbirine eşit olmak durumunda kalacaktır (Denklik 4). Olası hesap değerlendirildiğinde, ölü boşluk ile tidal hacim arasındaki oranın "0" olduğu görülür;

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{PA_{CO_2} - PE_{CO_2}}{PA_{CO_2}} = \frac{0}{PA_{CO_2}} = \% 0 \quad \text{Denklik 4}$$

Olası ikinci senaryoda ise tidal hacimle solunan hava alveoler havaya ulaşamamaktadır. Bu durumda önemli konu ekspire edilen CO₂'nin asla alveol havası karışımını içermeyecek olması, sonuçta ise inspirasyon havasıyla aynı içerikte olacağı ve "0" kalacağıdır. Söz konusu durumda aşağıdaki denklik yeniden kurgulandığında ölü boşluk hacminin % 100'e karşılık geldiği görülür (Denklik 5).

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{PA_{CO_2} - PE_{CO_2}}{PA_{CO_2}} = \frac{PA_{CO_2} - 0}{PA_{CO_2}} = \frac{PA_{CO_2}}{PA_{CO_2}} = 1 \quad \text{Denklik 5}$$

Nitekim anatomik ölü boşluğun artması bir yandan sağlıklı alveollerdeki CO₂ miktarını artırırken, bir yandan da ekspire edilebilen CO₂ miktarının azalmasına yol açar. Sağlıklı bir insanda PACO₂'nin 40 mmHg, PECO₂'nin ise 28 mmHg olduğu bilinmektedir. Bu bilgilerin ışığı altında, söz konusu değişkenler Denklik 6'da yerine konduğunda normal bir akciğerde ölü boşluk – tidal hacim oranınının 0.3 olduğu görülür.

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{PA_{CO_2} - PE_{CO_2}}{PA_{CO_2}} = \frac{40 - 28}{40} = 0.3 \quad \text{Denklik 6}$$

Alveoler ventilasyonu hesaplamasının bir diğer yolu da, vücutta üretilen CO₂ ile vücuttan uzaklaştırılan CO₂'nin toplam miktarının karşılaştırmasını yapmaktır. Nitekim CO₂ parsiyel basıncı, alveoler ventilasyondan doğrudan etkilemektedir. Örnek olarak 200 ml dakikada CO₂ üretildiğinde ve alveoler ventilasyonun yaklaşık 4 lt olduğu göz önüne alındığında, alveol havasının yaklaşık % 5'lik kısmının CO₂ (alveol havasındaki CO₂ fraksiyonu; FACO₂) olduğunu hesaplamak mümkündür (Denklik 7). Bu denklikte \dot{V}_{CO_2} birim zamanda ekspire edilen toplam CO₂ hacmini, \dot{V}_A ise aynı zaman aralığında gerçekleşen alveoler ventilasyon hacmini ifade etmektedir. Denklik 7-2'de verilen "k" sabiti ise alveoler havadaki (37°C'da ölçülen) CO₂ parsiyel basıncına karşılık gelen CO₂ mol fraksiyonunu ifade eder ve bu değer 0.863 mmHg L/ml'dir (Denklik 7 -3).

$$\frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_A} = \text{Alveol havasındaki CO}_2 \text{ fraksiyonu (\%)} \quad \text{Denklik 7-1}$$

$$\dot{V}_A = \frac{\dot{V}_A}{\text{Alveol havasındaki CO}_2 \text{ fraksiyonu (\%)}} = k \frac{\dot{V}_{CO_2}}{PA_{CO_2}} \quad \text{Denklik 7-2}$$

$$\dot{V}_A = 0.863 \frac{\dot{V}_{CO_2}}{PA_{CO_2}} \quad \text{Denklik 7-3}$$

Bu denklikte PACO₂ tidal hacim sonu CO₂ parsiyel basıncına karşılık gelmektedir. Yukarıdaki denkliklerden anlaşılması gereken bir diğer konu da, alveoler PCO₂'nin ventilasyon hacmi ile ters orantılı olduğudur. Dolayısıyla alveoler PCO₂'yi aşağıdaki denklikle hesaplamak mümkündür (Denklik 8).

$$PA_{CO_2} = 0.863 \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_A} \quad \text{Denklik 8}$$

Bu denklikten, vücutta CO₂ üretiminin sabit olduğu durumlarda alveoler ventilasyonun iki misli artmasının arter kanı PCO₂'ni yarı yarıya azaltacağı, tam tersine

azalması durumunda CO₂ parsiyel basıncının benzer oranda artış göstereceği anlaşılmaktadır. Bu bilgilerin bütünü (\dot{V}/\dot{Q}) oranının kan gaz değerleri üzerine olan etkilerini yorumlamada temel unsurları içerdiğinden önemlidir.

Alveoler ventilasyonun artması (\dot{V}/\dot{Q}) oranını artırır. Birim zamanda vücuttan uzaklaştırılan CO₂ miktarının sabit kaldığı düşünülürse, arter kanındaki CO₂ parsiyel basıncı azalır ve devamında venöz kandaki CO₂ parsiyel basıncı düşer. Belirli bir süre sonrasında yeni bir denge koşulu kurulurken arter kanında da CO₂ parsiyel basıncı azalır. Dakika ventilasyon hacmindeki artış, alveol havasındaki O₂ parsiyel basıncını atmosfer havası değerine yaklaştırır. Ancak O₂-Hb ayrışma eğrisi göz önüne alındığında, O₂ parsiyel basıncındaki artış arter kanı O₂ içeriğinde anlamlı bir değişiklik yaratmaz. CO₂ parsiyel basıncındaki azalmanın bir diğer etkisi de arter kanı pH'sını alkalozaya kaydırması ve respiratuvar alkalozaya yol açmasıdır. Bu tabloda gelişen alkalozaya ikincil olarak ortaya çıkan serebral kan akımı azalması, kişide şuurun bulanmasıyla kendini belli etmeye başlar.

Alveoler ventilasyonda görülebilecek ikinci değişiklik, perfüzyon hızında herhangi bir değişiklik olmazken ventilasyon hızının azalması sonrası ortaya çıkan (\dot{V}/\dot{Q}) oranındaki azalmadır. Vücudun ürettiği CO₂ miktarının sabit kaldığında üretilen CO₂'nin tümü, ventilasyonun azalması nedeniyle dışarı atılamayacağından, kanda CO₂ birikmeye başlar. Sonuçta atılan CO₂ ile üretilen CO₂ birbirlerine eşit oluncaya kadar alveol içi CO₂ parsiyel basıncı artmaya başlarken, arter kanı pH'sında respiratuvar asidozla uyumlu değişiklikler ortaya çıkar. Alveoler ventilasyondaki azalmanın bir diğer sonucu da, arter kanı O₂ parsiyel basıncı üzerine olur. Alveoler ventilasyondaki azalmayla beraber vücuda giren O₂ miktarının azalması yanında, vücudun sabit miktarda oksijeni kullanmaya devam etmesi, alveoler O₂ parsiyel basıncının da düşmesine yola açar. Bu azalma etkisini O₂-Hb ayrışma eğrisi üzerinde de gösterir ve O₂ doygunluğu azalırken, arter kanı O₂ içeriğinde de belirgin bir düşüş meydana gelir. Bu durum, alveoler ventilasyondaki artma sonucunda görülen az miktardaki arter kanı O₂ içeriğindeki artışla karşılaştırıldığında, arteriyel hipoksinin daha belirgin sonuçları olacağını göstermektedir.

Alveol havasının O₂ parsiyel basıncını belirleyen unsurlar tartışılırken, değiştirilmesi mümkün olmayan değişkenlerden olan su buharı ile azot gazının parsiyel basınçlarını değerlendirmeye almanın herhangi bir anlamı yoktur. Bu çerçevede hesaplamalar, esas önemli unsurlardan olan alveoler CO₂ parsiyel basıncı göz önüne alınarak yapılmalıdır ve RQ değerinin irdeleniyor olması gerekir (Denklik 9). RQ değeri birim zamanda ekspire edilen karbondioksit ile birim zamanda kullanılan oksijenin birbirine oranına karşılık gelmektedir. Denklikten de anlaşılacağı üzere, alveoler oksijen parsiyel basıncı (PACO₂), inspirasyon havası oksijen parsiyel basıncından (PIO₂) alveoler CO₂ parsiyel basıncı çıkartılarak bulunur.

$$RQ = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_{O_2}} = 1 \text{ iken}$$

Denklik 9

$$PA_{O_2} = PI_{O_2} - PA_{CO_2}$$

Denklik 9-1

$$PA_{O_2} = 149 - 40 = 109 \text{ mmHg}$$

Denklik 9-2

Buna karşın RQ değerinin 0.8'e eşit olduğu durumlarda ise hesaplamada birim CO₂ ile yer değiştiren O₂ miktarını göz önüne almak gerekir ve hesaplamada oksijen gazının inspirasyon havasındaki fraksiyonu (FI_{O₂}) ile değerinin RQ ile oranlamasından elde edilen katsayı kullanılır (Denklik 10-11);

$$PA_{O_2} = PI_{O_2} - PA_{CO_2} \left(FI_{O_2} + \frac{1 - FI_{O_2}}{RQ} \right)$$

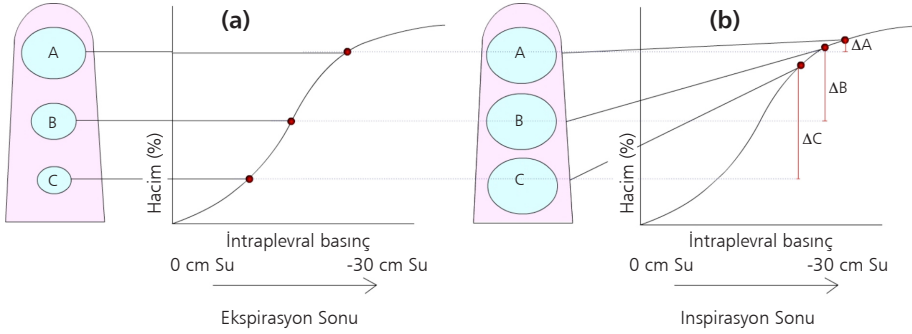
Denklik 10

$$PA_{O_2} = 149 - 40 \left(0.21 + \frac{1 - 0.21}{0.8} \right) = 101 \text{ mmHg}$$

Denklik 11

Akciğerde Ventilasyonun Dağılımı

Sağlıklı bir insanda alveollerin bütününün aynı miktarda havalanıp havalanmadığı sorusu akciğer fizyolojisi ilgili araştırmaların önemli konularından bir tanesi olmuştur. Bu amaçla ¹³³Xe gazının (asal gaz olup, çözünürlük katsayısı çok düşüktür) solutulmasıyla yapılan çalışmaların tarihsel bir önemi bulunmaktadır. Bu gazın tek nefes solutulması sayesinde akciğerlerde "ventilasyonun mutlak dağılımı" indeksini oluşturmak mümkün olmuştur. Ancak gazın tek nefeste solutulması, gazın akciğerde dağılımı için yeterli ortamı yaratmamış olabileceğinden, yanlış yorumlara neden olabilir. Bu nedenle önce ¹³³Xe gazının dengeye gelmesi için bireyin birkaç kez soluması sağlanmış ve izleyen aşamada kendisinden total akciğer kapasitesine kadar nefes alması istenmiştir. Bu sayede ¹³³Xe gazının "birim akciğerler hacimlerinin bölgesel dağılımı" verisine ulaşmak mümkün olmuştur. Yapılan irdelemede akciğer havalanmasının homojen olmadığı, kişinin postürü ve yerçekimi etkisine bağlı olarak farklılık gösterebileceği tespit edilmiştir. Akciğer dokusunun ağırlığından dolayı, ayakta duran bir kişide akciğerlerin diyaframa yaslanması, bazalindeki intraplevral basıncın, apeksine oranla daha az negatif olmasına neden olmaktadır. Akciğer bazali ve apeksindeki dokuların kompliyansının birbirlerinden farklı olmayacağı görüşünden hareketle, ventilasyondaki heterojenitenin intraplevral basınç değişikliklerinden kaynaklanabileceğini söylemek mümkündür. Nitekim akciğerin bazaline karşılık gelen bölümün akciğer basınç – hacim ilişkisinin daha dik bölümü oluşturması nedeniyle, olası bir basınç değişikliği sonucunda anlamlı miktarda havalanmayı mümkün



Şekil 4: Ayakta duran bir bireyde alveollerin anatomik konumuna göre barındırdıkları hava hacimlerinin bölgesel dağılım şeması. İntralevral basıncın bazalde apekse oranla daha yüksek olması nedeniyle, alveollerin içindeki hava miktarları birbirleri ile aynı olmaz. Akciğer apeksindeki havanın hacmi bazale oranla daha yüksek bulunur. Derin bir inspirasyon sonrası bütün alveollerin aynı hacime geldikleri düşünüldüğünde, bazaldeki alveolün apeksteki alveole oranla daha fazla havalandığı görülür.

kılmaktadır. Apekteki alveoller, intralevral negatif basıncın daha negatif olması nedeniyle, basınç hacim ilişkisinin maksimal değerlerine yakın noktalarda bulunur. İnspirasyon sırasında bu bölgelerdeki intralevral basınç azalması, ilgili akciğer bölümüne fazla miktarda hava girişine neden olmaz. Sonuçta akciğer bazalının akciğer apeksine oranla daha fazla havalanmasının nedeni, inspirasyon başında alveollerde bulunan hava hacmidir (Şekil 4) (14).

Alveollerin anatomik konumu yanında, patolojik koşullarda havalanmayı etkileyebilmektedir. Nitekim hava yolu direncine etki eden patolojiler sonuç itibarıyla alveol havalanmasını bozabilir. Akciğerlerin statik kompliyansının etkileyen ya da akciğerlerin genişlemesini bozan restriktif akciğer hastalıklarında ventilasyonun dağılımı bozulur. Bu durumlarda intralevral basıncın negatife kayarken, alveoller ventilasyonun hacmi düşük kalır. Öte yandan sağlıklı dokular, patolojik dokulara oranla daha fazla havalanır ve sonuçta akciğerlerde ventilasyonun dağılımı bozulur.

Akciğer ventilasyonunu olumsuz etkileyen hastalıklardan bir tanesi de obstrüktif akciğer patolojileridir. Hava yollarında farklı nedenlerle ortaya çıkabilecek daralmalar, bir yandan hava yollarında direnci artırırken, bir yandan da havalanma için gereken zaman sabitini uzatır. Bu durum tıkanıklığın distalinde kalan akciğer dokusunun inspirasyon ve ekspirasyonun sorunlu olmasına yol açarken, ventilasyonun diğer akciğer dokusuna yönlendirilmesi ventilasyonun dağılımını olumsuz yönde etkiler (15-16).

Akciğer Perfüzyonu

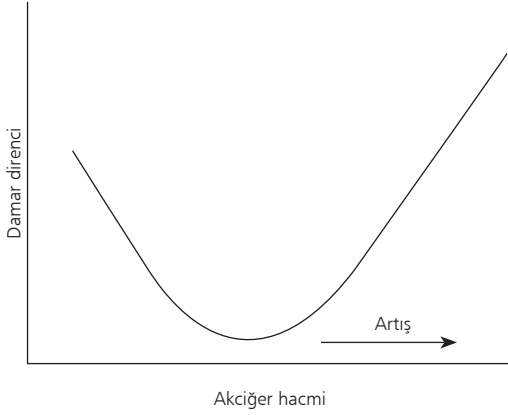
Sağlıklı bir insanda, sistemik dolaşım debisi ile pulmoner dolaşım debisi aynıdır. Ancak sistemik dolaşımdaki direnç damarlarından farklı olarak, pulmoner damar ağında direnç damarlarının olmaması nedeniyle, dolaşımın sürekliliği için gerekli basınç pulmoner sistemde daha düşük kalır. Ayrıca akciğer ve kalbin anatomik yapısından dolayı, sağ ventrikülü terk eden kanın sadece akciğer apeksinin kanlanması sağlayabilmek amacıyla basınca gereksinimi olur. Düşük kan basıncının önemli bir avantajı, alveollerde ödeme neden olabilecek hidrostatik kuvveti en aza indiriyor olmasıdır.

Pulmoner damar ağının önemli bir diğer özelliği de sistemik dolaşım damarlarına oranla daha kısa ve geniş olmasıdır. Ayrıca pulmoner damarların düz dokusundan zengin olmaması pulmoner dolaşımın yapısal bir özelliğidir. Sonuçta bu özelliklerinden dolayı pulmoner damar ağında direncin düşük olduğu görülür. Pulmoner damar ağını oluşturan dokunun inceliğinin sağladığı bir diğer etki de, damar kompliyansının yüksek olmasıdır. Bu sayede büyük miktarda kan hacminin dolaşımı sırasında ciddi miktarda basınç değişikliği olmazken, nabız basıncının da sistemik dolaşıma oranla daha düşük kalması sağlanmış olur.

Pulmoner damar ağında direnci belirleyen unsurlardan bir tanesi de akciğer hacmidir. Alveol ve damarların birlikteliğinin oluşturduğu anatomik yapı içerisinde, doku bütünlüğünü koruyacak bir destek yapının olmadığı görülür. Damarların açık kalabilmesi damar içi kan basıncı ile alveol içi basıncın etkileşmesi sonucunda belirlenen transmural basınç sayesinde olur. Akciğer hacminin residüel hacimden itibaren genişlemesine bağlı olarak intraalveoler damarların kesit alanı başta büyürken, kan damarlarındaki toplam direnç azalma eğilimi gösterir. Akciğer hacminin belirli bir noktadan sonraki artışı ise damarlarda gerilmeye neden olur ve toplam damar kesit alanının küçülterek sonuçta vasküler direnci artırır (**Şekil 5**).

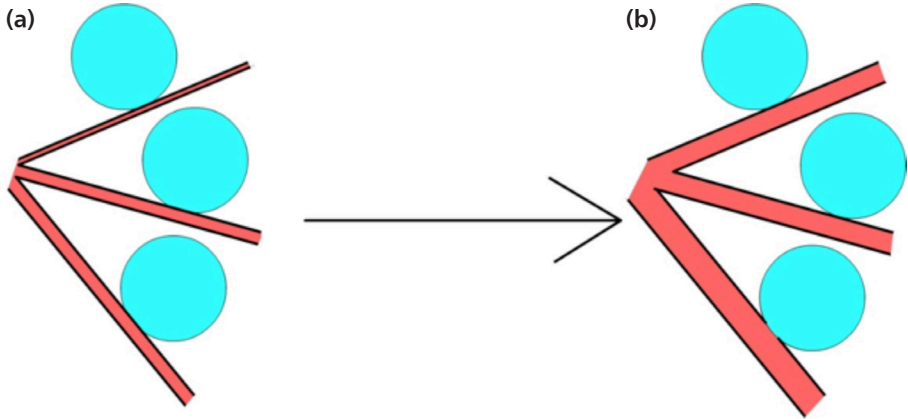
Pulmoner damar ağında direnci belirleyen unsurlardan bir tanesi de pulmoner arter basıncıdır. Pulmoner damar ağının önemli bir özelliği, pulmoner arter basıncındaki artışın, pulmoner damar ağında direnci azaltıyor olmasıdır. Bu aşamada görülen dramatik değişiklik ise pulmoner kan akımının artışından kaynaklanır.

Dinlenim koşullarında bazı pulmoner kapillerlerin açık olduğu ancak pulmoner dolaşıma etkin olarak katılmadığı, bazılarının ise kapalı olduğu görülmektedir. Pulmoner damar ağında basıncın artmasına bağlı olarak kapalı olan damarların içindeki basıncın artması, bu damarların içinde kan akımı başlatır. Bu durum dolaşıma katılan damar sayısını artırır ve dirençte azalmaya neden olur; bu olaya klasik fizyolojide rekrutment adı verilir. Kapiller içi transmural basıncın artışının ikinci etkisi ise zaten açık olan damarların daha da açılmaya başlamasıdır. Distansiyon olarak tanımlanan bu durumda da damar direncinin azaldığı görülür (**Şekil 6**).

**Şekil 5:**

Akciğer hacmindeki değişikliklerin vasküler yapının direnci üzerindeki etkisi irdelendiğinde; küçük akciğer hacimlerinde vasküler direncin yüksek olduğu, akciğer hacmindeki artışla eş zamanlı olarak azaldığı gözlenir. Buna karşın akciğer hacminin belirli bir seviyenin üstüne çıkması, damar yapısını gerer ve direnç yeniden artmaya başlar.

Pulmoner damar ağında kanlanmayı belirleyen önemli unsurlardan bir tanesi de hipoksidir. Oksijenin azalması ve pH'nın asidoza kayması, pulmoner damar sisteminde, sistemik dolaşımdan farklı olarak, konstrüksiyona yol açar. Ancak özellikle vurgulanması gereken konu, söz konusu oksijen azlığının kan kimyasında değil de, solunum havasındaki oksijenin parsiyel basıncındaki azalmadan kaynaklandığıdır. Söz konusu hipoksik vazokonstrüktör yanıtın izole akciğer preparatlarında da gösterilmiş olması, ortaya çıkan yanıtın sinir sistemi entegrasyonuna gereksinim olmaksızın gerçekleşebileceğini işaret etmektedir. Hipoksik vazokonstrüktör yanıtın me-

**Şekil 6:**

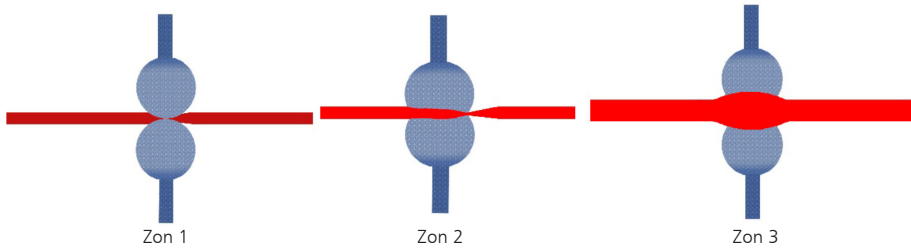
(a) Normal koşullar altında pulmoner dolaşıma katılan damarların tümü perfüze olmaz. (b) Buna karşın pulmoner arter basıncının artması bir yandan daha önce perfüze olan damarların çapını genişletirken (distansiyon), bir yandan da kapalı olan damarların da perfüzyona katılmasına (rekrutment) neden olur. Pulmoner arter basıncının yükselmesi, perfüze olan damarların toplam kesit alanını artırarak, dirençte azalmaya neden olur.

kanizması tam bilinmemekle beraber, hipoksi sırasında düz kas hücresi potasyum kanallarında meydana gelen inhibisyon sonucu oluşan depolarizasyonun voltaja duyarlı kalsiyum kanallarını açmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir. Oksijen azlığı yanında karbondioksit birikimi ve asit pH'nın da vazokonstrüksiyona neden olabileceği gösterilmiştir (15,16).

Perfüzyonun Dağılımı

Ventilasyon örneğinde de olduğu gibi pulmoner dolaşım ile akciğerlere ulaştırılan kan hacminin akciğerlerdeki dağılımının homojen olup olmadığı sorusu önemli araştırma konularından bir tanesini oluşturmuştur. ^{133}Xe ile yapılan çalışmalarda, pulmoner dolaşımın da aynı ventilasyon gibi heterojen olarak dağıldığı gösterilmiştir. ^{133}Xe perfüzyon çalışmasının sonucunda kan akımının akciğer bazalinde en yüksek değerine ulaştığı, buna karşın apekse çıktıkça görece azaldığı ve en düşük değerinin ise akciğer apeksinde ulaştığı kaydedilmiştir. Akciğer perfüzyonundaki heterojenitenin en önemli nedeninin de yerçekimi ve postürden kaynaklandığı düşünülmektedir (17).

Elbette pulmoner arter, pulmoner ven ve alveol içi basınçları bir arada düşünüldüğünde, kan akımının akciğerin farklı zonlarında değişiklikler gösterdiğini algılamak mümkündür (**Şekil 7**).



Şekil 7:

Alveol içi basıncın pulmoner kapillerler içinde kan akımı üzerine olan etkisi. Zon 1 olarak tanımlanan ve akciğer apeksine karşılık gelen akciğer loblarında intraalveoler basıncın pulmoner arter ve pulmoner ven basıncından yüksek olması kan akımını olumsuz etkiler (Alveol içi basınç > Pulmoner arter basıncı > Pulmoner ven basıncı). Zon 2 olarak tanımlanan akciğerin orta kısmına karşılık gelen bölümlerinde pulmoner arter basıncı alveol içi basınçtan daha yüksektir. Buna karşın alveol içi basıncın pulmoner ven basıncından yüksek olması nedeniyle kan akımı kesintili olarak devam eder (Pulmoner arter basıncı > Alveol içi basınç > Pulmoner ven basıncı). Zon 3 olarak tanımlanan akciğer bazallerinde ise pulmoner arter basıncı pulmoner ven basıncından yüksekken, alveol içi basıncın pulmoner ven basıncından daha düşük olduğu görülür. Bu nedenle akciğer bazalindeki kan akımı kesintisiz olarak devam eder (Pulmoner arter basıncı > Pulmoner ven basıncı > Alveol içi basınç).

Buna göre akciğerler, kalbi referans olarak apeksten bazale doğru 3 ayrı zonda irdelendiğinde; Zon 1 olarak tanımlanan apeksteeki alveol içi basıncın pulmoner arter ve ven basıncından yüksek olduğu görülür. Bu nedenle büyük alveol içi basınç, alveolo-kapiller damar yapısını kollabe ederken, bu bölgedeki kan akımını da en düşük değerine düşürür. Zon 2 olarak tanımlanan orta zonda ise pulmoner arter basıncı alveol içi basınçtan daha büyüktür. Buna karşın pulmoner ven basıncının alveol içi basınçtan düşük olması, orta zondaki kan akımını da azaltır. Nitekim pulmoner arter basıncının artmasına bağlı olarak pulmoner ven basıncının artması, kapalı ya da kapanmaya eğilimli kan damarlarının dolaşıma katılmasına yol açarken, ilgili mekanizma recruitmentın ortaya çıkmasını sağlamaktadır.

Zone 3 olarak tanımlanan akciğer bazalinde ise pulmoner arter basıncı pulmoner ven basıncından, pulmoner ven basıncının ise alveol içi basınçtan daha yüksek olduğu görülür. Bu durum akciğer bazalindeki kan akımının, akciğerin daha üst segmentlerine oranla daha fazla olmasının nedenidir. Öte yandan pulmoner arter basıncındaki artışın bu akciğer zonunda distansiyona yol açması, pulmoner hipertansiyonda kan akımı direncinin düşüşünü açıklar.

Pulmoner dolaşımına ilgili akılda tutulması gereken bir diğer konuda hem sistol ve diyastol sırasında hem de inspirasyon ve ekspirasyon sırasında sırasıyla pulmoner arter ve alveol içi basınçlarının değiştiğidir. Sistol sırasında pulmoner arter basıncı artarken, diyastolde azalmakta, buna karşın inspirasyon sırasında azalan alveol içi basınç, ekspirasyon sırasında artmaktadır. Bu nedenle alveoler damarlardaki kan akımı en yüksek değerine sistol ve inspirasyon sırasında, en küçük değerine ise diyastol ve ekspirasyon anında ulaşır (15 – 16).

Ventilasyon – Perfüzyon Eşleşmesi

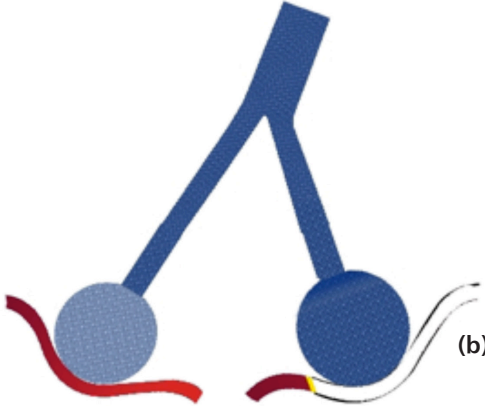
Tamamıyla sağlıklı bir insanda arter kanındaki, dolayısıyla da alveoldeki O_2 ve CO_2 parsiyel basınçlarını normal seviyede tutabilmenin birincil koşulu alveoler ventilasyonun kesintisiz devam etmesidir. Daha önce de açıklandığı üzere, ventilasyondaki artış alveoler O_2 ve CO_2 parsiyel basınçlarını atmosfer havası değerlerine yaklaştırır. Alveol havasının içeriğini belirleyen bir diğer etken ise perfüzyon hızıdır. Normal koşullar altında alveollerdeki O_2 gazının taşınması difüzyonla sınırlanmadığından, dokulara gönderilen O_2 miktarının ana belirleyicisi perfüzyon hızıdır. Perfüzyon sırasında alveoldeki oksijen dokulara taşınırken, beraberinde CO_2 alveol havasına ulaştırılır. Ventilasyonun sabit kaldığı, buna karşın perfüzyonun arttığı durumlarda, alveol havasının içeriği karışım venöz kan gazı değerlerine doğru yaklaşırken, tam tersi durumlarda da alveol havasının atmosfer havası değerlerine yaklaştığı görülür. Bu durumda akciğer ünitesindeki O_2 ve CO_2 parsiyel basınç değerlerinin (\dot{V}/\dot{Q}) oranı tarafından belirlendiğini söylemek mümkündür.

Ventilasyon / perfüzyon arasındaki değişikliklerin alveol havası, dolayısıyla da kapiller kan gazı değerleri üzerine olan etkisi O_2 ve CO_2 ayrışma eğrileri esas alınarak irdelenir. Olası tüm (\dot{V}/\dot{Q}) oran değerlerinde karşılaşılabilecek kan gazı ve alveol havası O_2 ve CO_2 parsiyel basınç değerleri Haldane ve Bohr etkileri kullanarak hesaplanmıştır. Ventilasyon havasının kanla hiç temas etmediği alveol içindeki O_2 ve CO_2 parsiyel basınç değerleri atmosfer havasına eşitlenir. (\dot{V}/\dot{Q}) oranının sonsuz olarak tanımlandığı bu koşulda alveol havasının O_2 parsiyel basıncı 149 mmHg iken CO_2 parsiyel basıncı "0" mmHg bulunur. Tanım gereği (\dot{V}/\dot{Q}) oranın "sıfır" olduğu bir birimde ise karışım venöz kanının ventile olan bir alveol ile temas etmediği koşullar modellenir. Bu durumda da ilgili alveolü terk eden kapiller içindeki O_2 'nin parsiyel basıncı 40 mmHg iken, CO_2 parsiyel basıncının 46 mmHg olduğu görülür. Bu iki uç noktanın işaretlenmesinden sonra olası tüm (\dot{V}/\dot{Q}) oran değerlerine karşılık gelen kan gazı verilerini hesaplamak mümkün olabilir. (\dot{V}/\dot{Q}) oranının 1 olduğu durumda arter kanı oksijen parsiyel basıncı 100 mmHg iken, karbondioksit parsiyel basıncı 40 mmHg'dir.

Yerçekimin etkisine bağlı olarak akciğer apeksinin bazaline oranla hem daha az perfüze olduğu hem de daha az ventile olduğu gösterilmiştir. Akciğer bazaline yaklaştıkça hem perfüzyonun hem de ventilasyonun arttığı bilinmektedir. Öte yandan ventilasyondaki artış perfüzyondaki artışla bir arada değerlendirildiğinde, perfüzyonun dağılımındaki değişikliklerin ventilasyona oranla daha belirgin olduğu görülür. Bu nedenle akciğerin bazali ve apeksindeki (\dot{V}/\dot{Q}) oranları arasında bir farklılık olduğu rahatlıkla anlaşılır. Nitekim yapılan hesaplamalardan hareketle, toplam akciğer dokusunun % 7'lik kısmına karşılık gelen apekte (\dot{V}/\dot{Q}) oranının yüksek olduğu, buna karşın akciğer bazalinde bu değer en düşük değerine ulaştığı gösterilmiştir. Nitekim akciğer apeksini terk eden kandaki O_2 parsiyel basıncı yüksek, CO_2 parsiyel basıncının düşük olduğu (atmosfer havası değerlerine yakın) ve bu alanı terk eden kanın pH'sının alkali olduğu bilinmektedir. Öte yandan akciğer bazalinde (\dot{V}/\dot{Q}) oranının düşük olması nedeniyle alveol havasının içeriği karışım venöz kanı değerlerine yaklaşır. Bu alveolleri terk eden kanın O_2 parsiyel basıncı düşükken, CO_2 parsiyel basıncı yüksek olacağından, kanın pH'sında da belirli bir oranda asidoz gelişeceği bilinmektedir. Sol atriya gelen kan ise akciğer apeksi ve bazali yanında bu iki segmentin arasını dolduran bütün akciğer segmentlerinin karışımını yansıtmaktadır. Akciğer bazalinin akciğer apeksine oranla daha iyi kanlanması nedeniyle, pulmoner kanın akciğer bazaline yakın değerleri yansıtır olması şaşırtıcı olmasa gerekir (16).

Ventilasyon / Perfüzyon Oranının Artması

Ventilasyon / perfüzyon oranının bozulmasıyla ilgili olasılıklardan bir tanesi bu oran artması ve sonuçta sonsuza ulaşmasıdır. Bu örnekte alveolü perfüze eden kan



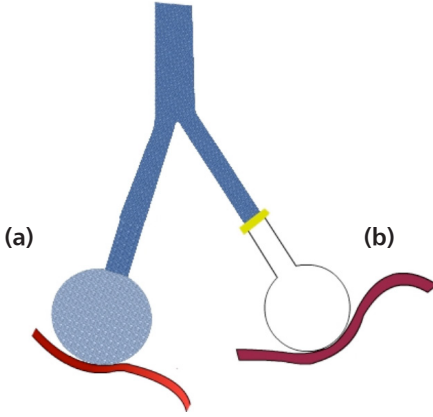
Şekil 8: Herhangi bir alveol biriminde kan akımının kesilmesi durumunda, ilgili alveol segmenti gaz alışverişine katılmaz. **(a)** Normal bir alveol yapısına oranla, **(b)** alveoler seviyede (\dot{V}/\dot{Q}) oranının artmış olmasının dokulara ulaştırılabilen oksijen miktarı üzerine herhangi bir katkısı olmaz.

hacmi azalmaya başlamıştır. Alveoler ventilasyonun tek başına gaz alışverişine bir etkisi olmadığından, fizyolojik açıdan söz konusu durumun karşılığı “fizyolojik ölü boşluğun” artmış olmasıdır. Ventilasyondaki artışa bağlı olarak ilgili alveol içindeki hava içeriği atmosfer havasına yaklaşacaktır. Elbette belirli bir akciğer bölgesine giden kan akımının azalması, kalp debisinin sabit kalacak olması nedeniyle pulmoner dolaşımı sağlam akciğer dokusuna yönlendirir ve akciğerin bu kısmında (\dot{V}/\dot{Q}) oranı azalma eğilimi gösterir. Meydana gelen değişiklik sonuçta ventilasyon ile perfüzyon arasındaki uyumsuzluğu daha da belirginleştirir (**Şekil 8**).

Akciğer dokusunun önemli bir özelliği, lokal CO_2 içeriğinin değişimine bağlı olarak, ortam pH’sında meydana gelen değişikliklerin intertisiyel bölgeyi etkilemesi sonucunda, bronşiolerde konstrüksiyona yol açmasıdır. Bu durum süreç içinde kan akımının azaldığı bölgede ventilasyonun da azaltır ve (\dot{V}/\dot{Q}) oranındaki bozukluk düzeltilmeye çalışılır. Ancak pulmoner dolaşımında meydana gelen bozulmanın bir önemli sonucu da, Tip II pnömositlerin başta lipitler olmak üzere yaşamı için gereken bileşenlerin kendilerine ulaştırılamamasıdır. Bu durum sürfaktan yapımının bozulmasına yol açarak alveollerin kompliyansını olumsuz etkilemeye başlar ve ventilatuvar süreci daha da olumsuz etkileyerek tabloyu kötüleştirir. Perfüzyonu bozulan bir alveolün ventilasyonunda bozuklukların ortaya çıkması sonucu ventilasyonun sağlam ve iyi perfüze olan akciğere yönlendirilmesi önemli bir savunma mekanizması olarak da yorumlanabilir.

Ventilasyon / Perfüzyon Oranının Azalması

(\dot{V}/\dot{Q}) oranındaki bozukluğun bir diğer örneğini, oranın azalmasıyla beraber seyreden durumlar oluşturur (**Şekil 9**). Akciğerde oksijenlenmeyen karışım venöz kanınım



Şekil 9:

Herhangi bir alveol biriminin ventilasyonunun durması, söz konusu alveolü perfüze eden damar sisteminin dokulara oksijen ulaştırmasını olumsuz etkiler. (a) Normal bir alveol yapısına oranla, (b) alveoler seviyede (\dot{V}/\dot{Q}) oranının azalmış olması, ilgili alveolün gaz alışverişine katılmasını olumsuz etkiler.

arteriyel dolaşıma katılması, arteriyel hipoksemiye yol açar. Akciğer ventilasyonunu kronik obstrüktif akciğer patolojileri yanında havalanmanın bozulduğu yabancı cisim, tümöral oluşumlar ile intertisiyel akciğer hatalığı bu konuyla ilgili verilebilecek örneklerdir (18-22). Hava yollarının aşırı duyarlılığı sonucu ortaya çıkan astım ataklarında ventilasyon – perfüzyon oranını azaltan bir diğer örneği oluşturması anlamında önemlidir (23 - 26).

Ventilasyonda meydana gelen olası azalmanın bir diğer sonucu da söz konusu dokuyu perfüze eden kan damarlarının süreç içinde etkilenmesidir. Alveol havasında PCO_2 artışı, PO_2 azalması ve beraberinde ortam pH'sının asidoza kayması vasküler düz kas hücrelerini etkiler ve pulmoner damar ağında vazokonstrüksiyon meydana gelir. Bu sayede kanın iyi ventile olan akciğer bölüklerine yönlendirilmesi sağlanır ve söz konusu değişiklik vücudun bir savunma mekanizması olarak da yorumlanabilir.

Ventilasyon / Perfüzyon Oranının Bozulması ve Sonuçları

Tüm akciğerin (\dot{V}/\dot{Q}) oranı normal olsa bile, akciğerin bazı bölgelerinde ortaya çıkabilecek (\dot{V}/\dot{Q}) oranı ile ilgili bozuklukların arter kanında hipoksi ve asidoza yol açabilir. Bunu doğru yorumlayabilmek için öncelikli olarak akciğerde meydana gelen normal süreci iyi anlamış olmak gerekir. İnsan vücudunun dinlenme anında dakikada 250 ml O_2 kullandığı, 200 ml CO_2 ürettiği bilinmektedir. Süreci dengede götürülebilmek için yaklaşık 4000 ml alveoler ventilasyon yaparken, kalbin dakika debisinin ise 5 lt olduğu anımsanması gereken bir diğer önemli bilgidir. Her iki akciğerin de normal olduğu durumlarda arter kanı oksijen parsiyel basıncı 100 mmHg iken, karbondioksit parsiyel basıncı 40 mmHg civarına kadar düşerken, bu arter kan gazı değerleri, alveol içi gazların parsiyel basıncıyla aynıdır.

Perfüzyonun Bozulması

Olası senaryolardan bir tanesinde, akciğerlerin bir bölümünde alveoler ölü boşluğun artmasına neden olan patolojiler tartışılır. Akciğerleri perfüze eden damar sistemlerinde meydana gelen bir obstrüksiyon bunun en güzel örneğini oluşturur (27 - 30). Bu durumda kan akımının kesildiği akciğer dokusunda (\dot{V}/\dot{Q}) oranı sonsuz olacak kadar artırmışken, kan akımının sağlam akciğer dokusuna yönlendirilmesi sağlam akciğerlerde (\dot{V}/\dot{Q}) oranını azaltır. Bu durumda vücutta üretilen CO_2 'i uzaklaştırmanın tek yolu kanda CO_2 parsiyel basıncını artırmaktır. Sonuçta tabloya belirgin bir respiratuvar asidoz tablosu eşlik eder.

Arter kanında CO_2 parsiyel basıncı artarken, perfüzyonu devam eden diğer akciğer dokusu vücudun gereksinimi olan O_2 'ni sağlamak durumunda kalır. Ancak perfüze olan ve verimli çalışabilen akciğer dokusunun azalmış olması O_2 parsiyel basıncının da azalmasına neden olur. Bu durumda tabloya arteriyel hipoksi de eklenmiş olur. Perfüzyonun bozulmuş olduğu akciğer ventilasyonun zaman içinde azalacak olması, ölü boşluk havalanmasını ortadan kaldırarak ventilasyonu sağlam akciğere yönlendirip sağlıklı fizyolojik koşulların yeniden kurulmasını sağlamaya çalışır.

Ventilasyonun Bozulması

Olası senaryoların ikincisinde ise akciğer bölüğünün havalanmasının durması, bunun sonucunda da ilgili dokuda O_2 ve CO_2 değişimine uğramayan karışım venöz kanının, şunt akımı gibi arter kanına karışmasının söz konusu olmasıdır. *Bu durumda ventilasyonun durduğu akciğer ünitesinde (\dot{V}/\dot{Q}) oranı "0" olurken, havanın tümüyle diğer akciğere yönelmesi, o bölgede (\dot{V}/\dot{Q}) oranını 2 misli artıracaktır.* Akciğerlerin bütünü irdelendiğinde (\dot{V}/\dot{Q}) oranının değişmemiş olduğunu söylemek mümkünken, söz konusu bölgesel değişikliklerin arter kan gazı değerlerini etkileyeceği de bilinmektedir.

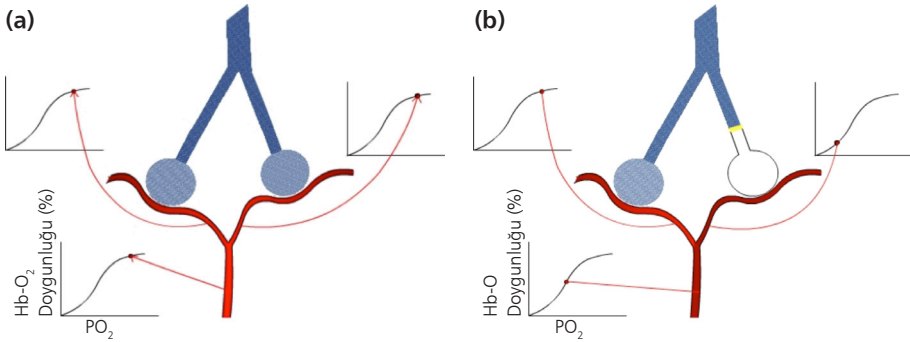
Bu senaryoyu anlayabilmek için vücudun ürettiği CO_2 miktarının sabit kaldığının düşünülmesi önemlidir. Ventilasyonu fazla olan alveol vücuttan atılması gereken CO_2 'i uzaklaştırırken, hava yolu tıkanmış ve havalanmayan alveolü perfüze eden damarın içindeki karışım venöz kanının içeriği değişmeyecektir. Bu durumda da karışım kanının CO_2 parsiyel basıncı yüksek kalacaktır. CO_2 birikimin kan gazı değerleri üzerindeki etkisi sonucunda respiratuvar asidoz gelişir.

Konu O_2 açısından irdelendiğinde ise ventilasyonun olmadığı bölgeye giden kanın oksijenlenmeden alveolo-kapiller membranı terk etmek durumunda kaldığı görülür. Ancak buradaki önemli konu düşük oksijen parsiyel basıncına bağlı olarak, arter kanı O_2 içeriğinde önemli bir düşüşün meydana gelecek olmasıdır. Buna karşın iyi ventile olan akciğer ünitesinde hava akımında artış olması, bu bölgeyi terk eden kapillerler-

deki O_2 parsiyel basıncını beklenilenin üstüne taşıyacaktır. Ancak oksijen – hemoglobin ayrışma eğrisi göz önüne getirildiğinde, belirli bir değerin üstünde kanın O_2 parsiyel basınç artışının, O_2 içeriği üzerinde anlamlı bir etkisi olmayacağı da görülür. Nitekim (\dot{V}/\dot{Q}) oranının düşük olduğu bölgeyi terk eden görece hipoksik kanın arter kanı O_2 içeriği normal kanla birleşmesi, belirgin arteriyel hipoksemiye yol açar.

Ventilasyonun kısıtlanması sonucu meydana gelen hipoksi, vazokonstrüksiyona neden olarak kanı daha iyi ventile olan akciğer bölgelerine yönlendirir. Bu savunma mekanizması bir anlamda (\dot{V}/\dot{Q}) oranının yeniden normalleşmesini sağlarken, ortamdaki CO_2 uzaklaştırılmasını da kolaylaştırır. Sonuç olarak (\dot{V}/\dot{Q}) 'nin arttığı durumlardaki karbondioksit birikimi ve dolayısıyla respiratuvar asidoz tablosu, (\dot{V}/\dot{Q}) oranının azaldığı koşullar kadar belirgin olmaz. Ancak benzer değişiklikler oksijen için söylemek mümkün değildir.

Sonuç olarak sağlıklı bir akciğerin ventilasyon ve perfüzyon oranının her koşulda akciğerin tüm bölgelerinde birbirine eşit olduğunu söylemek mümkün değildir. Öncelikle akciğerlerin bazali ve apeksinde hem kan akımı hem de ventilasyonun farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Apekte yüksek olan ventilasyon–perfüzyon oranı,



Şekil 10: (a) Akciğerlerdeki bütün alveoler yapılar (\dot{V}/\dot{Q}) oranının 1 olduğu bir modelde, alveolo - kapiller yapıyı terk eden kapillerlerin içindeki kanın oksijen parsiyel basınç değerleri birbirlerine eşit olacaktır. Dolayısıyla sistemik dolaşıma ulaşan arter kanının oksijen doyumluğu alveol içi değerleri ile uyumludur ve dokulara ulaştırılan oksijen içeriği fizyolojik olarak normal kabul edilebilecek değerlerdedir. (b) Akciğerlerdeki alveollerin bir bölümünde (\dot{V}/\dot{Q}) oranının azalması, ilgili alveolü terk eden kanın oksijen parsiyel basıncını azaltır. Oksijen – hemoglobin ayrışma eğrisi göz önüne alındığında, oksijen parsiyel basıncındaki azalmanın arter kanının oksijen içeriğinde de belirgin düşmeye neden olduğu görülür. Buna karşın diğer alveollerin (\dot{V}/\dot{Q}) oranının yüksek olması, dokulara taşınan oksijen miktarında anlamlı bir değişikliğe neden olmaz. Bu durumda her iki kanın karışımından oluşan arter kanındaki oksijen içeriği azalır ve hipoksemi meydana gelir.

bazale yaklaştıkça azalmaktadır. Sol ventrikülü terk eden arter kan gazı değerleri, alveollerden gelen kanın karışımını yansıtması açısından önemlidir. Öte yandan patolojik koşullarda ortaya çıkan ve fizyolojik mekanizmalarla kompanzasyonu yapılamayan (\dot{V}/\dot{Q}) uyumsuzluklarının sonuçta arter kanında hipoksemi, Hiperkapni ve asidoza neden olduğu bilinmektedir. Yapılan klinik değerlendirmelerde, akciğerleri doğrudan etkileyen pek çok hastalıkta görülen hipoksemi ve respiratuvar asidozun en önemli nedeninin (\dot{V}/\dot{Q}) oranında görülen anormalliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir (**Şekil 10**).

KAYNAKLAR

1. Krogh A, Lindhard J. The volume of the dead space in breathing and the mixing of gases in the lungs of man. *J Physiol (Lond)* 1917; 51: 59-90.
2. Haldane JS. *Respiration*. New Haven, CT: Yale University Press; 1922.
3. Fenn WO, Rahn H, Otis AB. A theoretical study of the composition of alveolar air at altitude. *Am J Physiol* 1946; 146: 637-53.
4. Riley RL, Cournand A. "Ideal" alveolar air and the analysis of ventilation/perfusion relationship in the lungs. *J Appl Physiol* 1949; 1: 825-47.
5. Kelman GR. Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation. *J Appl Physiol* 1966; 21: 1375-6.
6. Kelman GR. Calculation of certain indices of cardiopulmonary function using a digital computer. *Respir Physiol* 1966; 1: 335-43.
7. Kelman GR. Digital computer procedure for the conversion of PCO₂ into blood CO₂ content. *Respir Physiol* 1967; 3: 111-6.
8. Olszowka AJ, Farhi LE. A system of digital computer subroutines for blood gas calculation. *Respir Physiol* 1968; 4: 270-80.
9. West JB. Ventilation / Perfusion inequality and overall gas exchange in computer models of the lung. *Respir Physiol* 1969; 7: 88-110.
10. Wagner PD, Saltzman HA, West JB. Measurement of continuous distributions of ventilation / perfusion ratios: Theory. *J Appl Physiol* 1974; 36: 588-99.
11. Wagner PD, Laravuso RB, Uhl RR, West JB. Continuous distributions ventilation / perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100% O₂. *J Clin Invest* 1974; 54: 54-68.
12. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1356-70.
13. West JB, Wagner PD. Ventilation–perfusion relationships. In: Crystal RG, West JB, Barnes PJ, Weibel ER, editors. *The Lung*. Scientific Foundations. 2th ed. New York: Lippincott-Raven; 1997; chapter. 126: 1693-1709.
14. Dollfuss RE, Milk-Emili J, Bates DV. Regional ventilation of the lung, studied with boluses of ¹³³xenon. *Respiratorn Physiology* 1967; 2: 234-246.
15. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology A Cellular and Molecular Approach*. Saunders Elsevier 2012; chapter 31: 700-724.
16. West JB. *Respiratory Physiology: The Essentials*. In: Wolters Kluwer editor. 9th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

17. Hughes JMB, Glazier JB, Maloney JE, West JB. Effect of lung volume on the distribution of pulmonary blood flow in man. *Respir Physiol* 1968; 4: 58-72.
18. Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, Clausen JL, West JB. Ventilation-perfusion inequality in chronic pulmonary diseases. *Clin Invest* 1977; 59: 203-16.
19. Marthan R, Castaing I, Manier G, Guernard H. Gas exchange alterations in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1985; 87: 470-5.
20. Dantzker DR, D'Alanzo GE. The effect of exercise on pulmonary gas exchange in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1135-9.
21. Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, dePolo JL, Wasserman K, West JB. Distribution of ventilation – perfusion ratios in patients with intertisiyel lung disease. *Chest* 1976; 69: 256-7.
22. Sinzinger H, Rodrigues M, Kummer F. Ventilation/perfusion lung scintigraphy. Multiple applications besides pulmonary embolism. *Hell J Nucl Med* 2013; 16: 50-5.
23. Wagner PD, Dantzker DR, Iacovoni VE, Tomlin WC, West JB. Ventilation-perfusion inequality in asemptomatic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 511-24.
24. Rodriguez-Roisin R, Ballester E, Roca J, Torres A, Wagner PD. Mechanism of hypoxemia in patients with status asthmaticus requiring mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 732-9.
25. Balleste E, Reyes A, Roca J, Guitart R, Rodriguez-Roisin R, Wagner PD. Ventilation-perfusion mismatching in acute severe asthma: Effect of salbutamol and 100% oxygen. *Thorax* 1989; 44: 258-67.
26. Roca J, Ramis LI, Rodriguez-Roisin R, Ballester E, Montserrat JM, Wagner PD. Serial relationship between ventilation – perfusion inequality and spirometry in acute severe asthma requiring hospitalization. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1055-61.
27. D'Alanzo GE, Bower JS, DeHart P, Dantzker DR. Case report. The mechanisms of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 170-2.
28. Manier G, Castaing Y, Guenard H. Determinants of hypoxemia during the acute phase of pulmonary embolism in humans. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 332-8.
29. Dantzker DR, Wagner PD, Tornabene VW, Alazarki NP, West JB. Gas exchange after pulmonary thromboembolization in dogs. *Circ Res* 1978; 42: 92-103.
30. Young I, Mazzone RW, Wagner PD. Identification of functional lung unit in the dog by graded vascular embolization. *J Appl Physiol* 1980; 49: 132-41.

Gaz Taşınımı, Difüzyon, Kimyasal Reaksiyonlar, Oksijen Karbondioksit Difüzyon Kapasitesi ve Eritrosit Hız Kinetikleri

Çiğdem Özdemir

Akciğerlerin en temel işlevi oksijenin vücuda alınması ve hücre metabolizması sonrası ortaya çıkan karbondioksitin uzaklaştırılmasıdır. Atmosfer havasındaki oksijen ventilasyonla birlikte alveolo-kapiller yapıya doğru ilerlerken, karışım venöz kanı içindeki karbondioksit kapillerlerden alveollere doğru ters yöne hareket eder. Solunum sisteminde gaz hareketini ve gazların kan-gaz bariyerinden geçişini sağlayan temel mekanizma difüzyondur. Gaz alışverişinin fizyolojisi tartışılırken, alveoler seviyede gazların difüzyonuna etki eden unsurlar ile gazların kanda taşınması ile ilgili temel bilgiler ayrıntılı olarak irdelenir. Bu nedenle alveolden dokulara gazların taşınması ile ilgili fizyolojik olayların anlaşılmasında ilgili süreçler tartışılırken difüzyon özelliklerinin ve difüzyonu etkileyen faktörlerin de hatırlanması önemlidir.

Gazların Difüzyonu, Derişim ve Basınç Farkları

Akciğerlerde alveoller ile kapiller arasındaki gaz taşınım hızı temelde difüzyon yasalarıyla belirlenir. Gazların difüzyonu enerjiye bağlı olmayan ve sıvı/gaz ortamlarda da benzer şekilde gerçekleşen bir süreçtir (Henry yasası). Atmosferden akciğerlere alınan havadaki oksijen alveolden kana doğru ilerlerken, normal şartlar altında gaz difüzyonunun havadan sıvıya doğru sorunsuz devam edebildiği gözlenir. Bu anlamda *Fick yasasını* hatırlamak önemli olacaktır (Denklik 1);

$$\dot{V}_{net} = k \underbrace{\frac{A \cdot s}{a \cdot \sqrt{MW}}}_{D_L} (P_1 - P_2)$$

(Denklik 1)

Buna göre birim zamanda alveolo-kapiller membrandan geçen toplan gaz miktarını (\dot{V}), alveolo-kapiller membranın difüzyon kapasitesi (DL) belirler. DL; difüzyon yüzey alanı (A), gazın çözünürlüğü (s), parsiyel basınç farkları (P1-P2) ve difüzyon sabiti (k) ile doğru orantılı olarak, difüzyonun gerçekleştiği yapının kalınlığı (a) ve molekül ağırlığının (MW) karekökü ile ters orantılı olarak değişir (1).

Fick yasasında gaz değişimine etki ettiği belirtilen unsurların bir kısmı respiratuvar döngüde değişkenlik gösterir. Akciğerin inspirasyon sırasına genişliyor olması bir yandan alveol yüzey alanını arttırırken, bir yandan da alveolo-kapiller yapının incelmeye yol açar. Alveol içi PO_2 'nin atmosfer havasına en yakın olduğu değer inspirasyonun sonuna karşılık gelir. Öte yandan akciğerdeki alveollerin bütününe gaz difüzyon kapasitesi, alveollerin anatomik konumu ve membran özellikleri nedeniyle birbirlerinden farklıdır. Bu nedenle herhangi bir zaman dilimindeki herhangi bir alveolün difüzyon kapasitesini tanımlamak yerine, akciğerlerin ortalama kapasitesinin değerlendirilmesi esas alınır. Oksijen alımı aşağıdaki denklikte verilen değerlerle tanımlanmışken, CO_2 difüzyonunun aynı temel prensiplere göre O_2 difüzyonunun zıt yönünde gerçekleştiği bilinmektedir (Denklik 2). Bu denklikte VO_2 birim zamanda kullanılan toplam O_2 miktarını, PAO_2 alveol içi oksijen parsiyel basıncını, PcO_2 ise kapiller içi oksijen parsiyel basıncını tanımlamaktadır. Alveolo-kapiller membrandan kapillere geçen O_2 miktarı, vücudun kullandığı O_2 miktarına eşittir. Vücudun O_2 kullanımının arttığı koşullarda alveoler seviyede gaz taşınımının da artmış olması beklenir (1).

$$\text{Toplam } VO_2 = \sum_{\text{Alveol yapısına katılan tüm dokular}} \sum_{\text{Solunum döngüsünün tümü}} (DLO_2 [PAO_2 - PCO_2]) \quad \text{Denklik 2}$$

Bir gazın difüzyon hızına etki eden unsurlardan biriside iki kompartman arasındaki parsiyel basınçların farklarıdır. Alveol havasındaki O_2 önce plazmaya geçer, sonra eritrosit içindeki hemoglobine (Hb) bağlanır. Gazın Hb'e bağlanması sayesinde PO_2 'nin alveolle dengeye gelmesi ötelenmiş olur. Bu nedenle, Hb'e bağlanan O_2 miktarı ile bağlanma hızı difüzyon katsayısını etkiler. O_2 gazının difüzyonu alveol kapiller kan arasındaki parsiyel basınçlar eşitlendiği anda durur. Bu nedenle akciğerin difüzyon kapasitesi, alveolo-kapiller membranın difüzyon kapasitesi (DM) yanında O_2 gazının Hb'e bağlanma hızı tarafından da belirlenir (Denklik 3). Denklik 3'de belirtilen (\dot{C}), 1 ml kanın içindeki Hb'nin, 1 mmHg basınç karşılığında bağladığı ml cinsinden O_2 miktarını tanımlarken, V_c , pulmoner kapillerlerdeki kan hacmini ifade eder. Hb'nin O_2 bağlama hızı değerlendirildiğinde, akciğerin membran difüzyon kapasitesini belirleyen toplam direncin yaklaşık %5'i oranında direnç oluşturduğu belirtilmektedir. Öte yandan O_2 gazından farklı olarak CO_2 gazının Hb ile bağlanma

hızı daha yavaş olduğundan, akciğerin difüzyon kapasitesine olan etkisi, alveolo-kapiller membran difüzyon kapasitesi kadar önemlidir.

$$\frac{1}{DL} = \frac{1}{DM} + \frac{1}{\theta Vc}$$

Denklik 3

Gazların alveolden kana geçiş hızı, kapiller kan içindeki parsiyel basınçları yanında plazmadaki çözünebilirlik katsayıları ile de ilişkilidir (Henry yasası – Denklik 4). Plazma çözünebilirlik katsayısının yüksek olması difüzyon hızını artırırken, düşük olması difüzyon hızını olumsuz etkiler (1,2).

Parsiyel basınç=Çözünmüş gazın derişimi/çözünebilirlik katsayısı **Denklik 4**

Karbondioksitin çözünebilirlik katsayısının oksijenden 23 kat fazla olduğu ve CO₂'in vücuttan uzaklaştırılmasında difüzyonu zorlaştıran unsurlardan etkilenme ihtimalinin O₂ gazına oranla daha az olduğu düşünülebilir (**Tablo 1**) (2). Buna karşın DLCO₂'nin DLO₂'den sadece 3-5 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Eritrosit içinde CO₂ taşınımının Hb'e bağlanma, karbonikanhidraz enzimiyle etkileşim, Cl⁻ ve HCO₃⁻ kayması gibi karmaşık tepkimelerle gerçekleşiyor olması bu durumdan sorumlu tutulmaktadır (1-4).

Belirli bir gazın net difüzyonu, yüksek derişimde bulunduğu bir alandan daha düşük derişimde bulunduğu alana doğru gerçekleşir. Bu gazların alveol ve solunum yollarını oluşturan yüzey alanlarına çarpmasıyla basınç oluşur ve herhangi bir gazın basıncı yüzeye çarpan moleküllerinin toplam çarpma kuvvetiyle orantılıdır. Bu durumda basıncın ilgili gaz moleküllerinin derişimleriyle doğru orantılı olduğu kabul edilir. Her bir gazın tek başına oluşturabildiği basınca o gazın *parsiyel basıncı* denilir. Solunum havasındaki toplam hava basıncı, kendisini oluşturan gazların her birisinin parsiyel basınçlarının toplamına eşittir. Deniz seviyesinde 760 mmHg basınca sahip atmosfer havası yaklaşık olarak %79 azot, %21 oksijen ve %0.03 karbondioksit gazı içermektedir. Yüzdeler esas alınarak yapılan hesaplamalardan anlaşılacağı gibi her

Tablo 1: Bir atmosfer basınç ve birim hacim suda çözülmüş gazların vücut sıcaklığındaki çözünebilirlik katsayıları

Gazlar	Çözünebilirlik katsayıları
Oksijen	0.024
Karbondioksit	0.57
Karbonmonoksit (CO)	0.018
Azot	0.012
Helyum	0.008

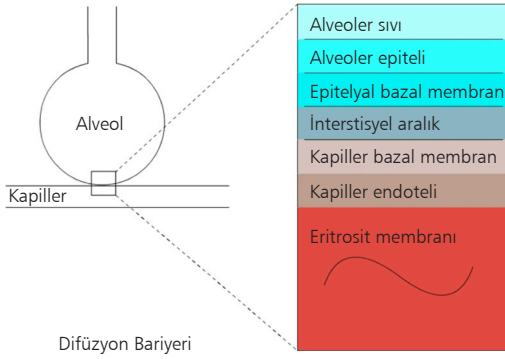
Tablo 2: Oksijen ve karbondioksit gazlarının atmosfer ve alveol havası ile arter ve venöz kandaki parsiyel basınçları

	Oksijen Parsiyel Basıncı (mmHg)	Karbondioksit Parsiyel Basıncı (mmHg)
Atmosfer	160	0
Alveol	100	40
Arter Kanı	100	40
Karışım venöz kanı	40	45

gaz kendi derişimi ile uyumlu olarak bir parsiyel basınca sahiptir ve oksijenin parsiyel basıncı (PO_2) 160 mmHg'dır (760×0.21). Kiş i soluk aldığı nda, alınan hava solunum yüzeyleri tarafından nemlendirilir. Normal vücut sıcaklığ ında ($37^\circ C$ 'de) su buharının parsiyel basıncı 47 mmHg'dır. Teorik olarak toplam basıncın sabit kalması için bir gazın parsiyel basıncı artarken bir diğ erinin azalması gerekir. Dolayısıyla su buharı karışıma dahil olduğ unda, PO_2 150 mmHg'ya düş er. Öte yandan sağlıklı bir akciğ erde alveol iç indaki PO_2 'nin 100 mmHg olduğ u gösterilmiştir. Atmosfer havasındaki PO_2 'nin alveol havasındaki PO_2 'den daha yüksek olmasının nedeni; O_2 'nin alveolden sürekli kana geçmesi yanında alveol ventilasyonu ile O_2 'nin sürekli yenilenmesi ve venöz kandan alveol iç ine CO_2 'nin ulaştırılıyor olmasıdır. O_2 'nin atmosfer havasından mitokondrilere kadar ilerlemesini sağlayan kuvvet bölükler arasındaki parsiyel basınç farklarıdır (atmosfer havası, alveoller, arteriyel kan, kapiller kan ve mitokondri) (**Tablo 2**). Öyle ki vücutun birçok hücrelerinde PO_2 1 mmHg'ya kadar düş ebildiğ inden atmosfer havasındaki oksijen mitokondriye kadar rahatça difüze olabilir (1-3).

Gazların Difüzyonu, Solunum Zarı Özellikleri

Gaz değ iş-tokuş unun gerçekleştiğ i ve terminal bronş iöl ün distalinde kalan akciğ er bölümleri klasik fizyolojide solunum bölgesi ya da respiratuar zon olarak ifade edilir. Her iki akciğ erde çok yoğun bir kapiller ağ ile sarılmış yaklaşık 300 milyon alveol bulunur. Solunum gazlarının bu bölgedeki difüzyonu sırasında kat etmesi gereken yapısal katmanlar; 1. İç inde sürfaktan bulunan alveoler sıv ı, 2. Alveol epitel i, 3. Epitel bazal membran ı, 4. Alveol epitel i ile kapiller membran arasındaki interstisyel boş luk, 5. Kapiller bazal membran ve 6. Kapiller endotel tabakasıdır (**Ş ekil 1**). Tabakaların çokluğ una karş ın solunum zarının toplam kalınlığı 0.2-0.6 μm 'dir. Diğ er taraftan terminal bronş iöl ile alveoler keselerin arasında yer alan mesafe sadece birkaç mm olup hacmi de yaklaşık 3000 ml'dir. Tüm bu özellikler bir araya getirildiğ inde akci-



Şekil 1: Alveolo-kapiller membranda gaz difüzyonunun gerçekleştiği yapılar.

ğerlerde gaz değişiminin gerçekleşebilmesi için yaklaşık 50-100 m²'lik bir difüzyon alanının bulunduğu hesaplanmaktadır. Alveollerin etrafında bulunan yoğun kapillerin çapları yaklaşık 10 μ 'dur. Bu kapiller çap, damarın içinden sadece bir eritrosit geçmesine izin verecek genişliktedir. Aslında bu sıkışık yapı, kapillerlerin içinden geçen eritrositlerin, alveole en yakın mesafede temas etmesine neden olmakta ve difüzyon mesafesini en aza indirmektedir. Bu sayede solunum gazlarının difüzyonu için anatomik olarak da ciddi bir katkı sağlanmış olur (1,2,5).

Difüzyon hızının belirlenmesinde yüzeyin kalınlığı ve yüzey alanının önemli olduğu bilinmektedir (5). Bazı hastalıkların patofizyolojilerinde bu yapının bozulmasının önemli olduğu gösterilmiştir. Örneğin, akciğer interstisyel alanları ve alveollerde meydana gelen ödem ya da fibröz doku oluşumuna neden olan bazı akciğer hastalıkları kan-gaz bariyerinin kalınlığını arttırır. Denklik 1'de bahsedilen Fick yasasına göre difüzyon hızı, kalınlığın artışıyla ters orantılıdır ve bu gibi durumlarda gazın zarlardan geçişi zorlaşır. İlgili patolojinin büyüklüğü ile orantılı olarak gaz değişimi önemli ölçüde bozulabilir. Amfizem gibi alveol duvarlarının birleştiği, ancak etkili yüzey alanlarının azaldığı patolojilerde ise yine Denklik 1'de ifade edildiği gibi etkin yüzey alanının azalmasına bağlı olarak difüzyon hızı ciddi oranlarda düşer. Bu tür patolojilerde toplam yüzey alanı normalin 1/4-1/5 oranında azalabileceğinden, gazların değişimi istirahat koşullarında bile istenilen düzeylerde gerçekleşemeyebilir. Buna benzer birçok durumda *solunum zarının difüzyon kapasitesinin* azaldığından bahsedilir (2).

Akciğer Kapillerlerinde Oksijen Alımı

Sağlıklı bir kişi her soluk alıp verdiğinde alınan oksijen alveollerden kana doğru geçiş gösterir. İnspirasyon sırasında alınan O₂ alveol içi O₂ parsiyel basıncını atmosfere havasına yaklaştırır. Alveol içi O₂ parsiyel basıncının kapiller kandan yüksek olması

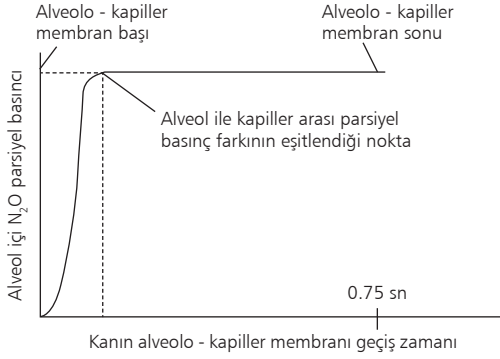
alveolden kana O_2 geçişini sağlayacak itici kuvveti yaratır. Normal bir inspirasyonla alınan havanın yaklaşık 350 ml'si alveollere ulaşır. Dolayısıyla her bir solunumda alveol içinde yenilenen hava miktarı, toplam alveol havasının tamamını oluşturmaz. Alveol havasının yavaş yenilenmesi, solunum gazlarının kandaki derişimlerinin ani değişimlerine engel olması açısından önem taşır. Bu sayede, doku düzeyindeki oksijenizasyon, karbondioksit parsiyel basıncı ve pH değişimlerinin kontrolü daha güvenilir bir şekilde yapılabilmektedir. Aslında alveolün ventilasyonu inspirasyonda devam ederken ekspirasyonda durur. Ancak her soluk almada alveolar PO_2 'deki dalgalanma yaklaşık 3 mmHg'dan fazla olmadığından difüzyonun kesintisiz devam etmesi sağlanmış olur. Dolayısıyla bu süreçte bir yandan oksijen kana geçerken, devam eden ventilasyon sayesinde alveole yeni oksijenin gelmesi, oksijen difüzyonunun sürekliliğini sağlamış olur (1,5).

Yukarıda da belirtildiği gibi atmosfer havasında yaklaşık 160 mmHg olan PO_2 , hava solunum sistemi içinde nemlendiğinden, alveolar seviyede yaklaşık 100 mmHg'ya kadar düşmektedir. Diğer taraftan venöz kan içindeki PO_2 ise yaklaşık 40 mmHg'dır. Gerek alveoller ile venöz kanı arasında bir basınç farkının ortaya çıkması, gerekse alveoler-kapiller difüzyon mesafesinin inceliği, oksijenin alveollerden kapiller kan yönüne çok rahat bir şekilde difüzyona uğramasını sağlar.

İstirahat koşullarında durum böyleyken, fiziksel aktivite gibi alveolar ventilasyonun ve pulmoner kan akımının arttığı koşullarda difüzyon kapasitesi de yükselir. Konuyla ilgili olarak temelde iki mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlardan ilki; istirahat halinde düşük dolaşım basınçlarında içlerinde ciddi oranda kan bulundurmeyen akciğer kapiller damarlarının, pulmoner arter basınç artışıyla birlikte dolaşıma daha etkin katılmaları (recruitment) ve/veya kanlanması devam eden kapillerin çapının daha da genişlemesidir (distansiyon). İkincisi ise egzersizde ventilasyon ve perfüzyonda meydana gelen değişikliklerin, ventilasyon – perfüzyon oranını olumlu yönde etkilemesidir. Bu iki koşul aslında, oksijenin difüzyonunu sağlayacak yüzey alanının artışıyla beraber difüzyon kapasitesinin yükseltildiği anlamına gelmektedir (2,5).

Farklı Gazlar İçin Perfüzyon-Difüzyon Kısıtlaması

İnspirasyonla alveollere alınan bir gazın kapillerlere geçişi, alveol ve pulmoner kapiller arasında basınç farkı olduğu süre boyunca devam eder. Basınç farkının ortadan kalkması durumunda difüzyon durur. Gazların çözünebilirlik katsayılarının farklı olması nedeniyle difüzyon özelliklerinin de farklı olacağı bilinmektedir. Kanda çözünmeyen ve eritrosit içindeki hemoglobinle bağlanmayan azot protoksit (N_2O) gibi gazların solunması durumunda, bu gazların kandaki parsiyel basınçları hızla yükselir ve alveoller ile kapiller arasındaki gaz dengesi çabuk kurulur (**Şekil 2**). Bu durumda

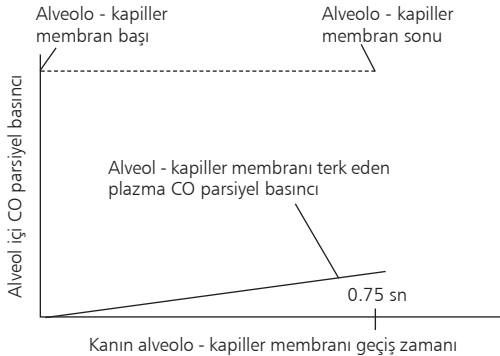


Şekil 2:

N_2O gazı alveolo-kapiller membranı hızla geçer ve plazma içindeki parsiyel basıncı alveol değerine hızla yaklaşır. Alveol ile kapiller arasındaki geçiş, iki yapı arasında denge kurulduğunda durur. Birim zamanda taşınan N_2O miktarını arttırmanın yolu perfüzyon hızını arttırmaktır.

birim zamanda dokulara ulaştırılabilen gaz miktarı, kan gaz engelini özelliklerinden etkilenmek yerine kan akımının hızına bağlı olarak değişir. Bir başka ifade ile dokulara taşınan N_2O miktarını arttırmanın tek yolu kan akımını hızlandırmaktır. Tam tersine kan akımının yavaşlaması ise taşınan N_2O miktarını orantılı olarak azaltır. Dolayısıyla N_2O 'in dokulara ulaştırılma hızının *perfüzyonla sınırlı olduğunu* söylemek mümkündür (1,4,5).

Alveolo-kapiller membrandan gaz geçişini irdelemede kullanılacak bir diğer örnek de çözünürlük katsayısı çok yüksek olan CO gazıdır. İnspire edilen CO alveolden kapiller içine hızla geçer ve eritrosit içindeki hemoglobine kolayca bağlanır. Yapılan çalışmalarda CO gazının solunması durumunda, Hb ile fazla bağlanması nedeniyle kandaki parsiyel basıncın artmadığı gözlenmiştir. Bu süre zarfında alveol ile kapiller arasında gaz alışverişi, iki bölük arasındaki parsiyel basınç farkı nedeniyle süreklilik gösterir (**Şekil 3**). Kan alveolo-kapiller membranı terk ettiği anda basınç gradienti ortadan kalkmadığından, kan akışını arttıracak olmanın transfer edilen CO gaz miktarına etkisi olmaz. Bu özellikleri nedeniyle CO gazının alveolo-kapiller zardan geçişinin difüzyonla sınırlı olduğu söylenebilir (1,4,5).

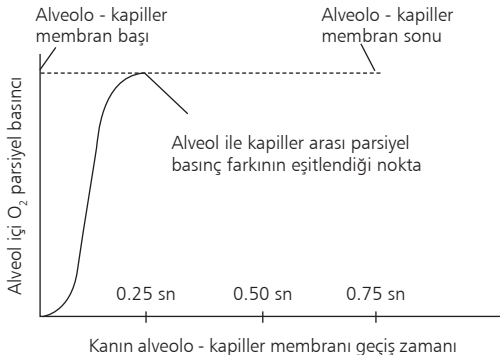


Şekil 3:

CO gazı alveolo-kapiller zarını hızla geçerek eritrositlere bağlanır. Bu nedenle plazma içi parsiyel basınç değeri alveol içi parsiyel basınçla dengeye gelmez. Taşınan CO miktarını arttırmanın yolu difüzyon kapasitesini arttırmaktır.

Diğer taraftan oksijenin zarlardan geçişi bu iki gazın geçiş özelliklerinin arasında yer alır. Çünkü oksijen, N_2O 'nun aksine kanda hemoglobinle bağlanır ancak affinitesi CO kadar fazla değildir. O_2 gazının eritrosite CO gazı kadar hızlı bağlanması nedeniyle arter kanında O_2 parsiyel basıncı artma eğilimi gösterir. Bu nedenle oksijenin bir eritrosit içine girdiğinde oluşturduğu parsiyel basıncın, aynı miktarda bağlanan CO ile karşılaştırıldığında çok yüksek olduğu görülür. Yapılan değerlendirmelerde kanın alveolo-kapiller mesafeyi 0.75 sn'de katettiği gösterilmiştir (**Şekil 4**). Karışım venöz kanda bir miktar oksijen bulunduğu hatırlandığında, dinlenim halinde akciğer kapillerlerinden geçen eritrosit kat etmesi gereken mesafenin yaklaşık 1/3'üne geldiğinde PO_2 'ı, yaklaşık olarak alveol gazının PO_2 değerine ulaşır. Bu durumda geri kalan 0.5 saniyelik zaman diliminde O_2 gazının alveolo-kapiller membrandan difüzyonu durmuş olacağından dinlenim koşullarında O_2 taşınımı perfüzyonla sınırlanmıştır. Söz konusu durumda birim zamanda dokulara daha fazla O_2 taşıyabilmek için kan akış hızının artmış olması gerekir. Diğer taraftan ileride bahsedileceği gibi kan – gaz bariyerinin kalınlaşmasına neden olabilecek patolojiler kandaki PO_2 değerini olumsuz etkileyecektir (1-5).

Egzersizde olduğu gibi kan akım hızının arttığı durumlarda, eritrositlerin kapillerlerde geçirdiği zaman kısalmır. Sürenin 0.25 saniyenin altına indiği durumlarda, kanın oksijenlenmesi olumsuz etkilenebilir. Söz konusu durumda alveolo-kapiller membranı terk eden kanın PO_2 'ı alveol içi PO_2 'den düşük olabileceğinden, taşınan O_2 miktarının difüzyon hızıyla sınırlandığını söylemek mümkündür. Nitekim dinlenim durumunda O_2 gazının taşınımı perfüzyonla sınırlanmışken, çok iyi sporcularda alveolo-kapiller parsiyel basınç dengesinin kurulmadığı ağır egzersiz durumlarında taşınım difüzyonla sınırlanabilmektedir. Yüksek rakım gibi inspirasyon havasındaki PO_2 'nin azaldığı durumlarda alveol ile kapiller arasındaki parsiyel basınç farkı düşme eğilimi gösterir. Alveol havasındaki hipoksik koşullar kana geçen O_2 miktarını azaltır. Yüksek rakımda yapılan egzersiz ise karışım venöz kan oksijen içeriğini daha da



Şekil 4:

O_2 gazının kapiller kanı içindeki parsiyel basıncı, 0.25 sn içinde alveol içi O_2 parsiyel basıncıyla dengeye gelir. Bu andan itibaren gaz geçişi durur. Dokulara taşınan O_2 miktarını arttırmamanın yolu perfüzyon hızını arttırmaktır.

aşağıya çekerken, O₂ taşınımı difüzyonla sınırlanmaya başlar. Bu etki akciğer yapısını bozan patolojilerde daha belirgin olarak gözlenir.

CO Difüzyon Testi

Tanım olarak difüzyon kapasitesi 1 mmHg'lık parsiyel basınç farkında, bir dakikada zardan difüzyona uğrayan gaz hacmini ifade etmektedir. Akciğer hastalıklarında arter kan gaz değerleri değişirken, PO₂ azalabildiğinden akciğerin difüzyon kapasitesini değerlendirmek önemli olabilmektedir. Buna karşın kan gaz bariyerinin yapısını canlı bir bireyde doğrudan değerlendirmek pek de mümkün değildir. Bu nedenle difüzyon kapasitesini belirlemek amacıyla taşınımı difüzyonla sınırlanmış olan CO gazı kullanılır. CO difüzyon testi (DLCO testi) klinikteki hastaların akciğer difüzyon özelliklerinin belirlenmesi amacıyla kullanılan önemli bir solunum fonksiyon testidir. Bu testin dayandığı temel prensip birim zamanda kana geçen CO miktarının, difüzyon hızını olumsuz etkileyen her türlü patolojide azalacak olmasıdır. Ölçüm sırasında bireyden çok düşük derişimdeki CO gazını inspire etmesi istenir. Sonrasında ekspirasyon havası toplanır ve ekspire edilen CO parsiyel basıncı kaydedilir. Difüzyon kapasitesinin yüksek olduğu durumlarda ekspirasyon havasındaki CO miktarı azalırken, difüzyonun bozulduğu patolojik koşullarda ekspire edilen CO miktarı yüksek kalır. Dolayısıyla CO gazının parsiyel basınçlarının değerlendirilmesi sayesinde akciğerin difüzyon kapasitesini irdelemek mümkün olabilmektedir (6).

Oksijen ve Karbondioksitin Periferik Dokulara Taşınması

Oksijenin Kanda Taşınması

Kanın içinde barındırdığı toplam O₂ miktarına oksijen içeriği denir. Oksijen kanda çözünmüş olarak ya da %98 ve daha fazla oranda eritrositlerin içinde hemoglobine bağlı olmak üzere iki farklı şekilde taşınabilir (Denklik 5). Standart bir sıcaklık ve basınçta belirli bir sıvı içinde çözünen gaz miktarı, o gazın parsiyel basıncıyla doğru orantılıdır. O₂'nin çözünebilirlik katsayısı esas alınarak yapılan hesaplamalarda, PO₂'nin her bir mmHg'ı için 100 ml kanda 0.003 ml O₂'nin çözünmüş olarak bulunduğu görülür. Bu hesaplama göre, PO₂ değeri 100 mmHg olarak kabul edilen arter kanının 100 ml'si 0.3 ml O₂ çözünmüş oksijen barındırır. Vücutun bir dakikada dokulara 5 lt kan gönderdiği anımsandığında, eriyik olarak metabolizma için kullanıma sunulan O₂ miktarının da 15 ml O₂/dk olduğu hesaplanır. 70 kg'lık sağlıklı bir bireyde dinlenme halinde dokuların kullandığı kabul edilen oksijen miktarı yaklaşık 250 ml/dk olduğundan, eriyik olarak taşınan O₂ miktarının da gereksinimleri karşılamada yetersiz olduğu görülür. Bu hesaplamalar insan kanındaki

Hb'nin O₂ taşımadaki hayati önemini vurgulamaktadır. Oksijen kullanımı birim zamanda dokuya taşınan O₂ içeriği ile venöz kandaki O₂ içeriğinin farkıdır (Fick yasası, Denklik 6) (1,5).

$$\text{Oksijen içeriği} = 1.39 + [\text{Hb}] \frac{\text{Doygunluk}}{100} + 0.003 \text{ PO}_2$$

Denklik 5

$$\dot{V}O_2 = \dot{Q} (CaO_2 - CvO_2)$$

Denklik 6

Bu denklikte; $\dot{V}O_2$ birim zamanda kullanılan oksijen miktarını, \dot{Q} Kalp debisini, CaO₂: arteriyel kan oksijen içeriğini, CvO₂ ise venöz kan oksijen içeriğini ifade etmektedir.

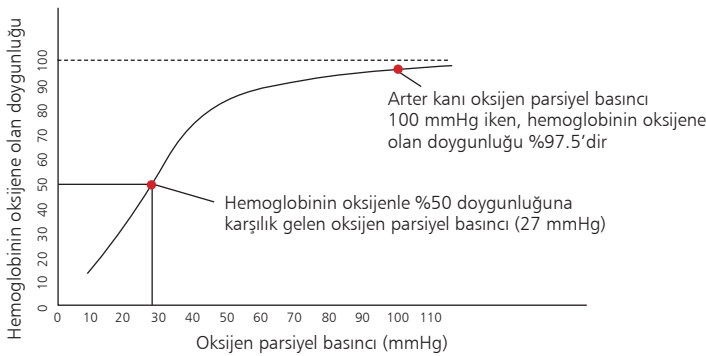
Hemoglobin (Hb), molekül ağırlığı yaklaşık 68 kDa olan, oksijen bağlayabilme kapasitesine sahip 4 adet 'hem' grubu ile bir adet 'globilin' içeren tetramer yapıda bir moleküldür. Hem molekülü yapısal olarak tek bir demir atomuyla bağlantılı bir porfirin bileşiği iken globülin parçası 4 adet polipeptid zinciri içeren bir proteindir. Sağlıklı yetişkin bir insan hemoglobini olan HbA'da 2 alfa ve 2 beta zinciri bulunur. Globülin zincirlerindeki aminoasit dizgesine göre farklı tipte insan hemoglobinleri de tanımlanmıştır. Hb'lerin en önemli özelliği PO₂'nin yüksek olduğu akciğer kapillerlerinde oksijenle bağlanıp, düşük olduğu doku seviyesinde bağlandığı oksijeni kolaylıkla bırakabilmesidir. Bu durum Hb'nin oksijenle gevşek ve tersinir olarak bağlanabilmesinden kaynaklanır (1,3,8).

Hb'nin O₂ ile ilişkisini değerlendiren ilk çalışmalarda deney tüpü içine alınan kan farklı PO₂'a maruz kaldıktan sonra santrifüj edilmiştir. Bu sayede eritrositler ile plazmanın birbirinden ayrılması mümkün olabilmış ve plazma içindeki eriyik O₂ miktarı tayin edilmiştir. Ayrıca eritrosit içindeki su hacmi tespit edilmiş ve bu hücrelerin içerisindeki eriyik O₂ miktarı da hesaplanmıştır. Tüpün içindeki toplam O₂ içeriğinden eriyik haldeki O₂'nin çıkarılması sayesinde eritrositlere bağlı O₂ miktarı da bulunmuştur. Aynı deney düşük PO₂ değerlerinden yüksek PO₂ değerlerine kadar kademeli olarak tekrar edildiğinde, PO₂ ile O₂ içeriği arasında sigmoidal bir ilişkinin olduğu da gözlenmiştir. Deneye PO₂'yi arttırarak devam edildiğinde, belirli bir noktadan itibaren Hb'nin %100 doygunluğa ulaştığı ve bu noktadan sonra artan O₂ parsiyel basıncın Hb'ne bağlanan oksijen miktarını değiştirmedeği de görülmüştür. Bir gram Hb'nin bağlayabileceği en yüksek O₂ miktarına O₂ kapasitesi adı verilmiş ve insanda bu değer 1.39 ml O₂ olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı bir insanın 100 ml kanında 15 gr/100 ml Hb olduğu kabul edilecek olursa, arter kanında dokulara taşınan O₂ içeriğinin 20.9 ml O₂/100 ml kanda olduğu bulunur (Denklik 5). Kalp debisinin

5000 ml olduğu anımsandığında dakikada dokulara taşınan O_2 miktarının da 1000 ml olduğu görülür (Denklik 5). Bu değer vücudun metabolizmada kullandığı 250 ml/dk'lık oksijen miktarını karşılamak için yeterlidir. Normal PCO_2 , pH ve sıcaklıkta, arteriyel kan PO_2 'i 100 mmHg iken Hb'nin O_2 ile olan doyumluğu yaklaşık %97.5 seviyesindedir. Buna karşın venöz kanda PO_2 'i 40 mmHg'ya düşüğünde satürasyon %75'ler seviyesine iner (1,2,5).

Normal şartlar altında kan arteriyel dolaşımdan geçerek doku kapillerlerini terk ettiğinde venöz kanın oksijen içeriği 15 ml'ye kadar azalır. Dolayısıyla arterio – venöz oksijen içerik farkı olan 5 ml/100 ml kan kadar oksijenin dokular tarafından kullanıldığı söylenilebilir. Ağır bir egzersizde ise artan metabolik ihtiyaçların karşılanabilmesi için dokulara ulaştırılması gereken oksijen miktarı artacaktır. Bu gibi durumlarda dokunun arter kanından alabileceği O_2 miktarı da egzersizin şiddeti ile uyumlu olarak artış gösterir. Nitekim maksimal egzersizde arterio-venöz oksijen içerik farkı 15 ml/100 ml kan değerlerine kadar artabilir (1,7).

Oksijenin eritrositler içindeki Hb'e bağlanmasıyla oksihemoglobin (HbO_2) meydana gelir. Hb'nin oksijen ile olan yüzde doyumluğu, oksijen-Hb ayrışma eğrileri ile ifade edilebilir (**Şekil 5**). Hemoglobinle bağlanan oksijen moleküllerinin miktarı kandaki PO_2 'a bağlıdır. Eğri incelendiğinde, Hb tarafından taşınan oksijenin, parsiyel oksijen basıncı artışıyla hızla yükselme eğilimi gösterdiği görülmektedir. PO_2 , 50 mmHg'dan daha yüksek seviyelere çıktığında ise eğrinin daha yatay bir şekilde yükseldiği izlenmektedir. Bu ayrışma eğrisinde, Hb'nin %50 oksijen doyumluğuna denk gelen parsiyel oksijen basıncı P_{50} olarak tanımlanır ve sağlıklı bir insanda yak-

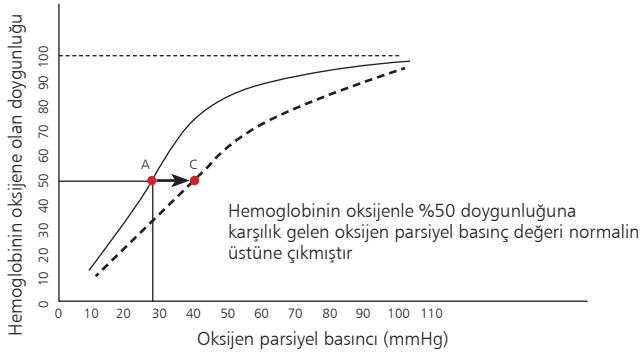


Şekil 5: Oksijen-hemoglobin ayrışma eğrisi sigmoidal karakterdedir. O_2 parsiyel basıncının 100 mmHg olduğu anda Hb'nin O_2 ile doyumluğu %97.5 oranındadır. O_2 parsiyel basıncının 60 mmHg'nin altına düşüğü anda doyumlukta belirgin bir azalma olur.

laşık 27 mmHg olarak kabul edilir. Aslında bu şekildeki bir eğrinin klinik karşılığı oldukça önemlidir ve PO_2 60 mmHg seviyesine geldiğinde Hb'nin O_2 ile doygunluğu yaklaşık %90'lara kadar ulaşabilmektedir. Bu noktadan sonraki parsiyel basınç artışları sadece yaklaşık %7 civarında etki yapar ve doygunluk üzerinde çok ciddi bir yükselmeye sebep olmaz. Dolayısıyla solunum sıkıntısı olan bir hastanın dokularına taşınan oksijen miktarı, PO_2 'de belirli bir seviyeye ininceye kadar anlamlı bir değişiklik olmadan devam edebilmektedir. Buna karşın eğrinin dik kısmı incelendiğinde, PO_2 değerlerindeki azalma, oksijenin hemoglobinden çok daha kolay ayrılmasına yol açacaktır (1,2,5,7).

PCO_2 'deki artış ya da azalış, pH'nın asit ya da alkali tarafa kayması, sıcaklığın düşmesi ya da yükselmesi yanında, 2,3 – difosfogliserat (2,3 DPG) derişiminde ortaya çıkan değişiklikler oksijen – hemoglobin ayrışma eğrisini sağa ya da sola kaydırarak, Hb'nin oksijeni dokuya bırakma hızını etkileyebilir (1-3,5,7). PCO_2 'nin ve dolayısıyla pH'nın, hemoglobin-oksijen ayrışma eğrisini etkilemesi ve eğri üzerinde değişiklik meydana getirebilmesi Bohr etkisi olarak tanımlanır. Hücrelerde CO_2 üretiminde artışa neden olan durumlarda, hem CO_2 'in Hb üzerindeki doğrudan etkisi nedeniyle, hem de hiperkapninin hidrojen iyonlarının artmasına neden olarak pH'yı düşürmesi sonucunda ayrışma eğrisi sağa kayar. Bu durum, oksijenin Hb'den kolaylıkla ayrılarak dokulara rahatlıkla geçebilmesi anlamına gelmektedir. Diğer taraftan, atılan CO_2 miktarı azaldığında ya da pH arttığında, eğri sola kayacak ve Hb'nin oksijene olan ilgisi artacaktır. Oksijen-hemoglobin ayrışma eğrisini etkileyen bir diğer önemli etken de sıcaklıktır. İskelet kas aktivitesinde olduğu gibi, vücut sıcaklığının yükseldiği durumlarda, dokulara bırakılması gereken oksijen miktarı artacağından, eğrinin sağa kayması doku oksijenasyonunu artırır. Tersine sıcaklığın azalması durumunda Hb'nin O_2 'e ilgisi artar ve doku oksijenasyonu olumsuz etkilenir. Hb- O_2 ayrışma eğrisine etki eden bir diğer faktör de 2,3 DPG'dir. Sağlıklı eritrositlerin mitokondri içermediği ve metabolizmasında anaerobik glikolizi kullandıkları bilinmektedir. Glikolizin bir ara ürünü olan 2,3 DPG derişimi, yüksek rakım ya da bazı kronik akciğer hastalığı gibi hipoksik koşullarda artar. Bu molekül hemoglobindeki oksijen bağlanma alanları için yarışa girdiğinden, hemoglobinin oksijene olan ilgisini azaltır ve dokuya daha kolay oksijen bırakılmasını sağlar. Bunun anlamı eğrinin sağa kaymasıdır. Bekletilmiş kan örneklerinde 2,3 DPG derişimi azalabildiğinden, kan transfüzyonu yapılan hastalarda taze kan kullanılması önemlidir (**Şekil 6**) (1,5,7-10).

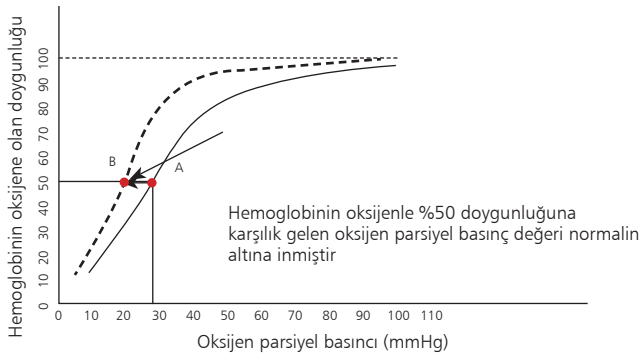
Metabolik olarak aktif olan dokuların bir yandan O_2 'e olan gereksinimi fazlaşırken, bir yandan da metabolik son ürün olan CO_2 'in miktarı da artar. CO_2 artışının bir sonucu olarak da pH asit tarafa kayar. Ek olarak metabolizmadaki hızlanma ortam sıcaklığını artırır. Bütün bunlar bir araya getirildiğinde de O_2 -Hb ayrışma eğrisinin



Şekil 6: Oksijen-Hb ayrışma eğrisinin sağa kayması. Ayrışma eğrisinin belirli bir O₂ parsiyel basıncında sağa kayması, Hb'e bağlanan O₂ miktarının azalmakta olduğunu gösterir. Bu durum dokulara bırakılan O₂ miktarının artabileceğine işaret eder.

sağa kayar ve dokulara gereksinimleri olan O₂'nin bırakılması kolaylaşır. Öte yandan PO₂ artması ile PCO₂ azalması ve ortam pH'nın alkali tarafa kayması O₂-Hb ayrışma eğrisini sola kaydırır ve O₂'nin Hb'e bağlanmasını kolaylaştırır (**Şekil 7**). Eğrinin sola kayması, özellikle eritrositin alveolo-kapiller membranı kat ettiği süre zarfında Hb'nin O₂ ile bağlanmasını hızlandırır (7-10).

Denklik 5'deki değişkenler dikkate alındığında, anemik hastalarda aneminin derecesiyle uyumlu olacak şekilde kan oksijen içeriğinin de azalacağı unutulmamalıdır.



Şekil 7: Oksijen-Hb ayrışma eğrisinin sola kayması. Ayrışma eğrisinin belirli bir O₂ parsiyel basıncında sola kayması, Hb'e bağlanan O₂ miktarının artmakta olduğunu gösterir. Bu durum dokulara bırakılan O₂ miktarının azalacağına işaret eder.

Diğer taraftan hematokrit düzeyindeki anormal artış olarak tanımlanan polisitemide, Hb değerlerindeki yükselme kan viskozitesini ve dolayısıyla da vasküler direnci arttırır. Bu durum hem sistemik hem de pulmoner kan basıncında artışa neden olurken ventilasyon-perfüzyon oranında uyumsuzluğa yol açarak arteryel Hb'nin desatürasyonuna ve hipoksiye neden olur. Oksijenin Hb ile bağlanmasını etkileyen hemoglobinopatiler ile methemoglobinemilerde de doku oksijenizasyonu bozulur (1,8,11).

Karbondioksitin Kanda Taşınması

Karbondioksitin vücuttaki en önemli kaynağı hücrelerdeki metabolik tepkimelerdir. Besin öğelerinin mitokondrilerde aerobik tepkimelerle yıkılması sonucu CO₂'nin ortaya çıktığı bilinmektedir. Ortamda bulunan CO₂'nin vücuttan uzaklaştırılmasında dolaşım sistemi temel belirleyici olarak rol oynar. CO₂'in dokulardan kana geçişi de aynı O₂'de olduğu gibi parsiyel basınç gradiyenti boyunca basit difüzyon ile gerçekleşir. Ancak CO₂ difüzyonunun yönü O₂'den farklı olarak hücrelerden kana ve kandan alveollere doğrudur.

1. *Çözünmüş CO₂ olarak taşınım*: CO₂ gazının çözünürlük katsayısı O₂'den yaklaşık olarak 23 kat daha fazladır. Çözünmüş olarak taşınabilen CO₂ miktarı toplam CO₂'nin yaklaşık %5'ine oluşturur. Bu rakam çözünmüş olarak taşınan O₂ ile karşılaştırıldığında, görece daha büyük bir orana karşılık gelmektedir.
2. *Karbonikasit (H₂CO₃)*: Metabolizma sonrası ortaya çıkan CO₂ dokularda ve özellikle de eritrositlerde bol miktarda bulunan karbonik anhidraz enzimi aracılığıyla H₂O ile birleşir ve karbonikasit oluşumuna neden olur. Ancak derişimi karbondioksit derişiminin 1/400'ü kadar olduğundan, CO₂'in bu şekilde taşınımı fizyolojik açıdan anlamlı değildir.
3. *Bikarbonat (HCO₃⁻)*: Karbonik asit H⁺ ve HCO₃⁻ iyonlarına ayrışır. Bu sayede metabolizma sonrası ortaya çıkan CO₂ denklik 7'deki tepkimede de gösterildiği üzere bikarbonat iyonuna dönüşmüş olur. Kanda CO₂'in taşınımında rol alan en önemli mekanizma budur ve toplam taşınan CO₂'in %90'nını oluşturur.
4. *Karbonat*: Vücutta CO₂'nin çok küçük bir kısmı da karbonat formunda taşınır. Bikarbonatın ayrışmasıyla oluşan karbonatın, CO₂ taşınımı üzerine olan etkisi pK değerinin yüksek olması (10.3) nedeniyle 7.4 olan fizyolojik pH'da anlamlı değildir.
5. *Karbamino bileşikleri*: CO₂, hemoglobinin serbest amino gruplarıyla hızlı ve geri dönüşümlü olarak bağlanır. CO₂'nin eritrosit içindeki Hb'e bağlan-

ması sonucu oluşan karbominohemoglobin (Hb-NH-COO⁻), kanda taşınan CO₂'nin yaklaşık %5'lik kısmıdır. Hb'nin eritrosit içindeki miktarının (~33 g/100 ml), plazmadaki albümin ve globülin miktarlarından (~7 g/100 ml) çok daha fazla olması, CO₂'in eritrosit içinde karbamino bileşikler şeklinde taşınımı daha ön plana çıkartır. Hb'nin, plazma proteinlerine göre daha kolay karbomino bileşikler oluşturabilmesi anlamlıdır (1,3,12).



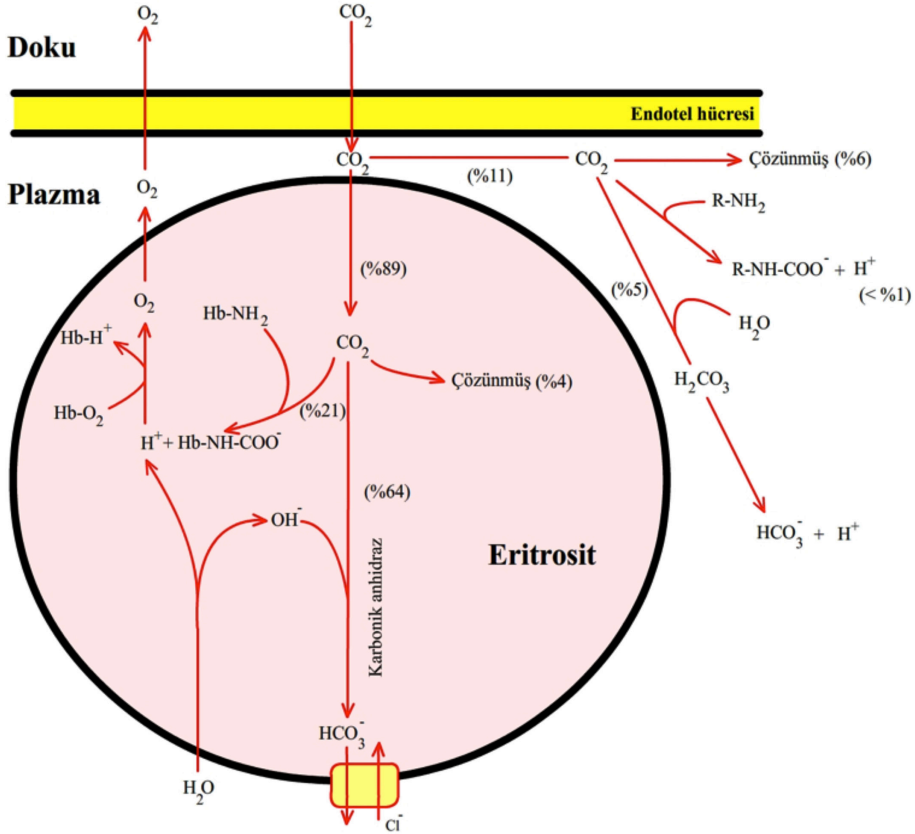
Denklik 7

Arteryel kandaki PCO₂ 40 mmHg, CO₂ içeriği ise 48 ml/100 ml kandır. Bunun %90'ı HCO₃⁻ formundayken, %5'i eriyik, %5'i karbomino bileşikler şeklindedir. Kapiller yatakta gaz alışverişi tamamlandığında venöz kandaki PCO₂ yaklaşık 45 mmHg'ya ve içeriği 52 ml/100 ml kan düzeyine ulaşır. Arteriyo-venöz CO₂ içerik farkı değerlendirildiğinde, venöz sisteme giren CO₂'nin yaklaşık %10'nun eriyik, %69'unun HCO₃⁻ ve %21'nin ise karbomino bileşikler olarak taşındığı görülür. Bu nedenle CO₂'in karbomino bileşikler şeklinde taşınan kısmı önem kazanır (1).

Metabolizma sonrası ortaya çıkan CO₂'nin plazmaya ulaşan kısmının yaklaşık %11'i plazmada kalır ve eriyik CO₂ ile HCO₃⁻ formunda taşınır. Plazma proteinlerine bağlanarak oluşan karbomino bileşiklerinin CO₂ taşınımı üzerinde anlamlı bir katkı yoktur. Geri kalan %89'luk bölümü ise eritrositler içine girer (1).

CO₂ eritrositin içinde, yaklaşık %4 oranında çözülmüş, %21'i Hb'e bağlanma-sıyla oluşturulmuş karbomino bileşikler ve yaklaşık %64 oranında da bikarbonat formunda taşınır (**Şekil 8**). CO₂'in plazmaya oranla eritrosit içinde çok fazla taşınıyor olmasının birkaç nedeni vardır. İlk olarak, eritrositlerin içinde yüksek oranlarda karbonik anhidraz enzimi bulunur ve bilindiği gibi bu enzim denklik 7'de verilen reaksiyonu kataliz eder.

Bu reaksiyonun süresi karbonik anhidraz enzimi varlığında birkaç milisaniye sürer. İzleyen aşamada, HCO₃⁻, eritrosit içinde oluştuktan sonra, plazmada yer alan Cl⁻ iyonu ile yer değiştirir, eritrosit içindeki HCO₃⁻ plazmaya çıkarken, Cl⁻ eritrosit içine alınır. Bu değişim eritrosit zarında bulunan, Cl⁻ ile HCO₃⁻'i zıt yönde taşıyan özel bir bikarbonat-klorürür değiştirici proteini aracılığıyla gerçekleşir ve olay klor kayması olarak tanımlanır (**Şekil 8**). Klor kayması bir yandan hücrelerin elektostatik dengesinin korunmasını sağlarken diğer yandan Cl⁻ hareketine su hareketinin eşlik etmesi ozmotik dengenin korunmasını sağlar. Son olarak HCO₃⁻ dışarıya çıkmasından sonra eritrosit sitoplazmasındaki serbest H⁺ iyonunun Hb tarafından tamponlanması, O₂-Hb ayrışma eğrisinin sağa kaymasına neden olarak O₂'nin dokulara daha kolay bırakılmasını sağlar. CO₂'in doku seviyesindeki taşınımı sırasında gerçekleşen tepkimeler, pulmoner kapiller seviyede tersine döner ve CO₂ alveoller yoluyla vücuttan dışarıya atılır (1,3,5).



Şekil 8: CO₂'nin taşınımı sırasında gerçekleşen tepkimeler.

CO₂'nin karbonik anhidraz enzimi aracılığıyla H₂O ile girdiği tepkime sonrası ortamda serbest H⁺ iyonlarının da arttığı görülür (Denklik 8). H⁺ iyon derişiminin artışı denklik 7'de verilen tepkimenin hem kinetiğini hem de yönünü değiştirebileceğinden ortamdan uzaklaştırılır ve hızlı bir şekilde tamponlanır. Bu nedenle venöz kanın pH değeri (pH: 7.35) arteriyel kana (pH: 7.40) göre biraz daha asidiktir. H⁺'nun Hb tarafından tamponlanması, O₂-Hb ayrışma eğrisini sağa kaydırır ve O₂'nin dokulara daha kolay bırakılmasını sağlar.

Daha önceden de belirtildiği gibi CO₂'in kanda taşınımı hemen tamamen PCO₂ ile ilişkilidir. Deoksihemoglobinin CO₂ bağlamaya olan ilgisi, oksihemoglobine göre daha fazla olduğundan, deoksihemoglobin moleküllerinin varlığı karbomino bileşiklerinin oluşumunu kolaylaştırır. Deoksihemoglobin molekülü H⁺ iyonlarını da daha kolay bağlar. Bunun anlamı venöz kanda arteriyel kana göre daha fazla CO₂ taşınabileceğidir. Oksihemoglobin doygunluğundaki değişikliklerin, PCO₂ ve CO₂ içeriği

üzerindeki etkisine Haldane etkisi adı verilir. Akciğerlerde Hb ile birleşen oksijen, hemoglobinin asidik özelliğini artırır, bu durum CO₂Hb oluşma eğilimini azaltarak, CO₂'in ayrılmasını ve alveollerden uzaklaştırılmasını kolaylaştırır. Aynı zamanda asidite, hidrojen iyonlarının salınımını artırır ve bu iyonlar sitoplazmadaki HCO₃⁻ ile birleşirler. Söz konusu durumda Denklik 8'deki reaksiyon tersine çalışır. H⁺ iyonlarının HCO₃⁻ ile girdiği tepkime sonrası bu kez H₂O ve CO₂ oluşur, oluşan CO₂'de ventilasyonla uzaklaştırılır. Bu durum Haldane etkisinin, kandan CO₂'in uzaklaştırılmasındaki önemini daha açık olarak göstermektedir (1,2,5).

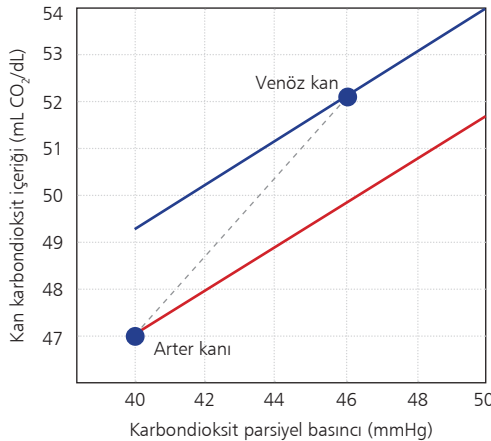


Denklik 8

Bir miktar CO₂'nin kanda çözülmüş olarak taşındığı da bilinmektedir. Venöz kanda PCO₂ 45 mmHg olup çözülmüş CO₂ miktarı yaklaşık 2.7 ml/100 ml iken, arteryel kanda PCO₂ 40 mmHg'ya ve dolayısıyla çözülmüş CO₂ miktarı da yaklaşık 2.4 ml/100 ml'ye düşer. Dolayısıyla 100 ml kanda, mevcut basınç farklarıyla ancak 0.3 ml'lik CO₂ çözülmüş olarak taşınır.

CO₂ Ayrışma Eğrisi

Kanda CO₂'nin taşınımı PCO₂, PO₂ ve plazma pH'sına bağlı olarak değişir. Kandaki CO₂ içeriği ile PCO₂ arasındaki ilişkiyi değerlendiren eğriye CO₂ ayrışma eğrisi denir (**Şekil 9**). Ortamda O₂'nin bulunmadığı durumlarda Hb'nin bağladığı CO₂ miktarının, O₂'nin bulunduğu koşullarla karşılaştırıldığında çok daha fazla olduğu görülür. Bu bilgi PO₂'nin taşınabilecek CO₂ miktarı üzerine doğrudan etkisi olduğunu gösterir



Şekil 9:

CO₂ ayrışma eğrisi. Kanda taşınan CO₂ miktarı, CO₂ parsiyel basıncı, O₂ parsiyel basıncı ve pH'ya bağlı olarak değişir.

ve Haldene etkisi olarak tanımlanır. Nitekim O_2 'nin Hb'e bağlanması karbomino-hemoglobin molekülünün stabilizasyonunu bozarak CO_2 'nin serbestleşmesini kolaylaştırır. Bu nedenle PO_2 'nin yüksek olduğu alveolo-kapiller membran bölgesinde CO_2 Hb'den ayrılabilmekte ve yerine O_2 bağlanmaktadır. Tam tersine doku kapillerlerinde PO_2 'nin azalışı Hb'den O_2 ayrışmasını kolaylaştırırken CO_2 'in de bağlanmasını hızlandırmaktadır. CO_2 ayrışma eğrisi üzerine etki eden bir diğer unsur da eritrosit içi H^+ derişimidir. Ortamda PO_2 artışı, Hb-H molekülünün stabilizasyonunu bozar ve H^+ iyonlarının stoplazmada serbestleşmesine neden olur. Serbestleşen H^+ iyonları ise Hb'nin CO_2 taşıma kapasitesini azaltarak karbominohemoglobinden CO_2 ayrılmasına yol açar. Diğer taraftan H^+ 'nin HCO_3^- ile girdiği tepkime ortamdaki CO_2 miktarını arttırır. Öte yandan Hb molekülüne O_2 'nin bağlanması karbominohemoglobin molekülünden CO_2 'in serbestleşmesine yol açar (1).

Bu bilgilerin ışığı altında, kandaki PO_2 ve PCO_2 arasındaki etkileşim Hb'nin bu gazlara olan affinitesini belirlemektedir. PCO_2 ve pH, Bohr etkisiyle O_2 -Hb ayrışma eğrisini, PO_2 ise Haldene etkisiyle CO_2 ayrışma eğrisini etkiler.

KAYNAKLAR

1. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology, A Cellular and Molecular Approach*, 2nd ed. Saunders: Elsevier, 2012.
2. Guyton and Hall, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*, In: Berrak Çağlayan Yeğen, editor. 12th ed. Nobel Tıp Kitapevi; 2011.
3. Berne RM, Levy MN, Koepfen BM, Stanton BA. *Berne & Levy Physiology*, Elsevier, 7th ed. 2018.
4. Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*, In: Hakkı Gökbek editor. 24th ed. Nobel Tıp Kitapevi; 2015.
5. West JB. *Respiratory Physiology: The Essentials*. 9th ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
6. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Task Force Report Ers/Ats Technical Standards*. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600016.
7. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer; 1999.
8. Mairbäurl H, Weber RE. *Oxygen Transport by Hemoglobin*. *Compr Physiol* 2012; 2: 1463-89.
9. Barcroft J, King WO. *The effect of temperature on the dissociation curve of blood*. *J Physiol* 1909; 39: 374-84.
10. Chanutin A, Curnish RR. *Effects of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes*. *Arch Biochem Biophys* 1967; 121: 96-102.
11. Böning D, Enciso G. *Hemoglobin-Oxygen Affinity in Anemia*, *Blut* 1987; 54: 361-8.
12. Arthur GJ, Sudhakar M. *Carbondioxide transport*, *Continuing Education in Anaesthesia. Critical Care & Pain* 2005; 5: 207-10.

Pulmoner Dolaşım

M. Onur Yaman

Giriş

Filogenetik değerlendirilmede sistemik dolaşımdan ayrı olarak gelişen bir akciğer dolaşımı amfibilerde görülmeye başlar. Karaya çıkma sürecinde artan oksijen ihtiyacını karşılamak için geliştiği kabul edilen akciğer dolaşımının insanlardaki varlığının fark edilmesi milattan önce 450-500 yıllarına, antik Yunan'a kadar dayanmaktadır. Ancak pulmoner dolaşımın gerçek anlamda tanımlanması 1200'lü yılların başlarına rastlar. Çalışmaları ile Fizyoloji ve Anatomi bilim dallarına önemli katkılar yapmış olan Arap anatomist ve diseksiyonist İbn Nefis, kanın akciğerlere yönlendirilmesini tarif eden ilk bilim insanıdır (1).

Akciğerlerimizin kan dolaşımı kendine has özellikleri ile diğer doku ve organlardan ayrılan bir karaktere sahiptir. Gerek fetal dönemdeki yapı ve fonksiyonu ile erişkin dönem arasındaki farklılıkları, gerekse gerçek anlamda iki ayrı kan dolaşımına sahip olan tek organ olması bu spesifik karakteristiği oluşturan nedenlerden bazılarıdır.

Kan, akciğerlere pulmoner dolaşım ve bronşiyal dolaşım olarak isimlendirilen iki damar ağı ile ulaşır. Pulmoner dolaşım kalbin sağ ventriküler debisinin tamamını alarak venöz kanı akciğerlere, alveoler seviyeye taşıırken, bronşiyal dolaşım sol ventriküler debinin küçük bir kısmını alarak sistemik arteriyel kanı, trakeo-bronşiyal ağaç olarak isimlendirilen hava yollarının, terminal bronşiyolleri seviyesine kadar ulaştırır. Pulmoner dolaşımın temel görevi alveollerin etrafını bir ağ gibi saran pulmoner kapillerdeki venöz kanı gaz değiş-tokuşunun gerçekleşeceği solunum membranına

ulaştırmakken, bronşiyal dolaşımın görevi, trakeo-bronşiyal ağacın yanı sıra akciğer dokusunda bulunan pulmoner arter ve venlerin, sinir dokuların, plevranın visseral yaprağının ve lenfatik yapıların metabolik ihtiyaçlarını karşılamaktır.

Pulmoner dolaşımda, gaz değiş-tokuşu fonksiyonunun yanı sıra önemli diğer fonksiyonlarda gerçekteşir. Bazı vazoaaktif maddelerin pulmoner dolaşımda metabolize edildiği bilinmektedir. Akciğer mikrosirkülasyonu tüm kardiyak debiyi alan tek organ olduğundan, kanla taşınan maddeleri düzenlemek için eşsiz bir avantaja sahiptir. Anjiyotensin I dönüştürücü enzimin (ACE) pulmoner vasküler yatağın endotel hücrelerinden eksprese edilen bir enzim olduğunu bilir. Çok güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II, pulmoner yataktan geçişte aktive olur (2). Aynı enzim bradikininlerin inaktivasyonunda da önemli rol oynar. Norepinefrin, bazı prostaglandinler ve serotonin de pulmoner vasküler yatakta belirli derecelerde inaktivasyona maruz kalan maddelerdir. Gerek koagülasyon gerekse immün reaksiyonlarda rol oynayan birçok molekül yine pulmoner kapillerler endotelden sentezlenmektedir (3). Tüm bu fonksiyonların yanı sıra pulmoner dolaşım bir kan filtresi ve gerektiğinde bir rezervuar gibi işlev görebilir.

Fonksiyonel Anatomi

Pulmoner dolaşımın kendine has karakteristiğinin ve buna bağlı olarak gelişen farklı fonksiyonel cevaplarının daha iyi anlaşılabilmesi için- fetal dönem de dahil olmak üzere- temel anatomik yapısının bilinmesi gerekir.

Embriyonik, fetal ve neonatal dönemde pulmoner damarların gelişimi hava yollarının gelişimi ile koordineli olarak gelişir. Bu durum akciğerin normal gelişiminde önemli yer tutar (4). Histolojik olarak değerlendirildiğinde akciğer gelişimi beş aşamada şekillenir. İlk aşama embriyonik aşama olarak adlandırılır (gebeliğin 4.-7. haftaları). Ardından sırasıyla psödoglandüler (5.-17. haftalar), kanaliküler (16.-26. haftalar), sakküler (24.-38. haftalar) ve alveoler aşamalar (36. haftalar - bebeklik) gelir (5). Büyüme sürecinde hava yolları ve pulmoner damar sistemi birlikte gelişir. Akciğer vaskülarizasyonu mezeneşimal hücrelerden köken alır. Epitel kaynaklı vasküler endotel büyüme faktörüne cevap olarak (VEGF), endotel hücreleri alveoler epitele doğru ilerleyerek gaz değişiminin gerçekteştiği solunum membranının oluşumunu sağlar (6). Akciğer damar sisteminin gelişimi doğumdan sonrada devam eder. Deney hayvanları üzerinde gerçekteştirilen çalışmalar ışığında akciğer vasküleritesinin prenatal dönem gelişimi ile ilgili oldukça ayrıntılı veri elde edilmiştir. Gebeliğin ilerlemesi ile birlikte pulmoner damarların kesit alanı da artar. Bununla birlikte, pulmoner yatak oksijene karşı hassasiyet geliştirir ve hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon (HPV) cevabı bu dönemde şekillenir. Fetal yaşamda, akciğerler gaz deği-

şimi yapmadığından, pulmoner vasküler direnç, kısmen hipoksik vazokonstriksiyon nedeniyle çok yüksektir ve kardiyak debinin sadece %15'i akciğerlerden geçer. Geri kalan %75'lik kısım ductus arteriosus- yoluyla akciğerleri pas geçer (7).

Doğum ile birlikte gerçekleşen ventilasyon ve takip eden oksijenasyon, vazodilatasyona neden olarak pulmoner kan akımını artırır. Aslında gestasyon döneminde ve doğum sonrası erken dönemde pulmoner arterin duvar kalınlığı nerdeyse Aorta'nın duvar kalınlığı ile aynıdır ancak zaman içerisinde pulmoner arter duvarını oluşturan elastik doku azalır ve duvar kalınlığı sistemik arterlere oranla daha ince hale gelir (8).

Pulmoner arter kökü, sağ ventrikülde, pulmoner kapağın bulunduğu açıklıktan yükselir. Yaklaşık 3 cm çapında ve 5 cm uzunluğunda olan arter gövdesi tamamen perikardın içinde bulunur. Pulmoner arter gövdesi, aort arkının yukarı ve geriye doğru yöneldiği bölgede sağ ve sol olmak üzere iki ana pulmoner artere bölünür. Sağ ana pulmoner arter, sol ana pulmoner arterden biraz daha büyük ve uzundur. Her iki damarda, dallanmalarında pozisyonel olarak çok az değişiklik gösterir. Sağ ana arter iki kola ayrılır: sağ orta ve alt lobları besleyen daha büyük bir alt dal ve üst lobu besleyen daha küçük bir üst dal. Solda ise ana arter, ilk dal ayrılana kadar ana bronşun üzerinde uzanır ve daha sonra bronşun arkasından aşağıya doğru yönelir. Ana damarların aksine hem sağ hem de sol akciğer loblarını besleyen arteriyel dallar, dallanmada farklılıklar göstermeye başlar. Pulmoner arterler ve bronşlar aynı bağ dokusu kılıfı içine seyreder ve alveoler seviyeye ulaşıncaya kadar birlikte dallanırlar (9).

Pulmoner arteriyel dolaşımda dallanmalar intrapulmoner ve ekstrapulmoner damarlar olarak ikiye ayrılır. Hava yolları ile birlikte gelişen ve birlikte seyreden olağan arterler yaşamın ilk 18 ayında alveoler kanalların ve alveollerin gelişimine de eşlik eder. Bu damarlar hem intrapulmoner hem de ekstrapulmoner yerleşim gösterirler. Olağan damarların dışında, genellikle daha küçük boyutlarda olan ve direkt olarak ana arteriyel kanallardan köken alan ekstra damarlar da mevcuttur. Bu damarların tamamı intrapulmonerdir; ana arter kanallarından, respiratuvar bronşiyollerin sonuna kadar uzanırlar. Bu dallar, hilum yakınındaki pulmoner arter yatağının toplam kesit alanının yaklaşık %25'ini ve periferik pulmoner arter yatağının toplam kesit alanının ise yaklaşık %40'ını oluştururlar. Bu ekstra damarlar, olağan arteriyel damarlardan farklı olarak yaklaşık 8 yaşına kadar gelişimlerine devam ederler. Bu damarlar gaz değişiminin gerçekleştiği bölgelere önemli miktarda kan akımı sağlar. İnsanlarda, arter çapı 2 mm'den daha büyük olan pulmoner arterlerin kas tabakası daha kalındır. Ancak, musküler pulmoner arterler olarak anılan bu damarlar aynı çaptaki sistemik arterler ile karşılaştırıldığında kas tabakası ince kalır. Buna ek olarak pulmoner arterlerdeki düz kas hücreleri, sistemik arterdeki homojen ve yoğun yerleşimin aksine heterojen ve seyrek bir yerleşim gösterir. Her ne kadar musküler arterler

olarak isimlendirilseler de normalde bu damarların musküler tabakasının kalınlığı, toplam duvar kalınlığının %5'ini geçmez. Bu değerin üzerindeki kalınlıklar pulmoner arteriyel hipertansiyon patogenezi ile ilişkilendirilir. Musküler arterler bronşiyollere eşlik ederler. Damar çapları 1-2 mm arasındaki pulmoner arterler daha elastiktirler. Bu arterlerde musküler tabakanın içine gömülmüş farklı elastik lif katmanları bulunur. Damar çapları azaldıkça düz kas kütlesi de azalır. Dallanma devam ettikçe damar duvarı yalnızca tek kat endotel ve ince bir elastik laminadan oluşur hale gelir. Pulmoner arteriyoller den çapı 30 μm 'den daha küçük olan damarlarda düz kas hücresi görülmez. Deneysel çalışmalardan elde edilen bilgilere göre kronik hipoksik maruziyetin damarlar üzerindeki en belirgin etkisi küçük çaplı arteriyollerdeki düz kas varlığını arttırmasıdır (10).

Pulmoner venlere bakıldığında arterlerden daha ince duvarlara sahip oldukları görülür. Bu durumun temel nedenlerinden bir tanesi musküler tabakanın iyi gelişmemiş olmasıdır. Küçük intrapulmoner venüller, giderek daha büyük damarlar oluşturmak için art arda birleşir ve nihayetinde her lobdan çıkan tek bir lobar damara dönüşür. Sağ üst ve sağ orta lobar venler genellikle bir araya geldiklerinden, venöz drenaj, her bir akciğer için bir anterior ve bir inferior pulmoner ven ile sonlanır. Bu dört pulmoner ven daha sonra sol atriyal duvarının üst arka kısmındaki deliklerden atriya girer, bazen iki sol damar birleşir ve ortak bir açıklıktan içeri girer (11).

Pulmoner damarlar, kolinerjik ve sempatik lifler tarafından innerve edilir. Innervasyon türe spesifiktir ve hayvandan hayvana değişebilir. Periferik damarlarla karşılaştırıldığında, innervasyon paterni daha seyrek olup, pulmoner arterlerin dallanma noktasında en belirgin halini alır. Kesin fonksiyonu tam olarak tanımlanmamasına rağmen sempatik ve parasempatik lifler, pulmoner damarların aksine küçük bronşiyollerde ve bronşiyal dolaşımın arteriyollerinde belirgindir. Chumasov ve ark. tarafından ratlar üzerinde yapılan çalışmalar, bronşiyal duvarlardaki damarların yoğun innervasyonunu ve sinaptofizin-immünoreaktif terminallerin, intrapulmoner parasempatik gangliyadan kaynaklanan nöronların aksonları tarafından oluştuğunu göstermiştir (12). Ayrıca, sempatik pulmoner vasküler nöronların, hipoksiye yanıt olarak arteriyel kemoreseptörler yoluyla aktive edildiği bilinmektedir.

Tüm bunlar değerlendirildiğinde, pulmoner vasküler yatağın, düz kas içeriğinin yanı sıra elastin ve kollajen liflerinin de daha az olmasından dolayı, daha ince bir damar duvar kalınlığına sahip olduğu açıktır. Bu benzersiz yapı, bu yatağın daha kolay genişleyebilir ve baskılanabilir bir karaktere bürünmesini sağlar. Kısacası gerek içeriden gerekse dışarıdan kaynaklanan etkilere daha duyarlı bir vasküler yataktır. Ayrıca kısa mesafede hızlıca dallanan bir yapıya sahip olması total kesit yüzeyinin hızlıca artmasını sağlayan en önemli faktördür.

Pulmoner Kan Akımı

Fizyolojik olarak değerlendirildiğinde, bir vasküler sistemde kanın yeterli miktarda sirküle edebilmesi, o sistemdeki başlangıç basıncının yeterli olmasına bağlıdır. Doku seviyesinde homeostatik ihtiyaçlarının giderilmesi için gerçekleştirilecek olan değiş-tokuş işlevinin kapiller damarlarda meydana geldiği bilinir. Kapillerlerde kan akımının devam edebilmesi için arteriyel uçtaki basınç ile venöz uçtaki basınç arasında bir farklılık olmalıdır. Çünkü bu farklılık kanın akışını sağlayacak olan itme basıncını oluşturur.

Dolayısıyla Pulmoner yataktaki kan akımını etkileyecek temel faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- Pulmoner vasküler direnç,
- Arterio-venöz basınç farkı,
- Akciğer hacim değişiklikleri,
- Alveoler basınç,
- Yerçekimi,
- Mekanik stres,
- Hipoksi

Pulmoner Vasküler Direnç (PVD)

Vasküler direnç; bir vasküler yatakta kanın akışına karşı oluşan dirençtir. Bu direnç sistemdeki basıncın oluşumundaki en temel etkidir. Sistemik dolaşımında basıncın yüksek olması, total periferik direncin yüksek olması ile mümkündür. Ancak pulmoner dolaşıma ev sahipliği yapacak olan vasküler yatağın özellikleri göz önüne alındığında pulmoner dolaşımında kan akımına karşı oluşacak direncin sistemik dolaşımdakine göre daha düşük olacağı apaçık ortadadır. Düşük direnç özelliği, düşük vasküler tonusla birleştiğinde; sistemik periferik vasküler direncin ancak onda biri kadar direnç oluşturabilen bir vasküler yatak ile karşılaşırlar. Kabaca şu formül ile hesaplanır;

$$\frac{(\text{Pulmoner arteriyel basınç (Pa)} - \text{Pulmoner venöz basınç (Pv)})}{(\text{Pulmoner kan akımı})}$$

Sistemik dolaşımında kanın akışına karşı oluşturulan direncin büyük bir kısmı (yaklaşık %70) direnç (rezistans) damarları olarak adlandırılan sistemik arteriyollerden

kaynaklanır. Ancak pulmoner dolaşımda direnç neredeyse üç eşit kısma ayrılmıştır; her birinde birbirine yakın yüzdeler de olmak üzere; pulmoner arteriyollerde, pulmoner kapillerlerde ve pulmoner venlerde. Bu homojen dağılım pulmoner vasküler yatağın spesifik karakterinin bir sonucudur. Sistemik dolaşımdan farklı olarak pulmoner dolaşımda vasküler yatağın beslediği akciğer dokusunda kan akımını farklı bölgelere yönlendirme ihtiyacı belirgin değildir. Sonuçta gaz değişiminin yapılacağı alveolo-kapiller ünitelerin fonksiyonu neredeyse eşittir. Hipoksik maruziyetler dışında böyle bir düzenlemeye ihtiyaç duyulmaz. Ayrıca akciğerler, tepesi ile tabanı arasında yaklaşık 30 cm'lik yükseklik farkı bulunan organlardır. Dolayısıyla yer çekiminden kaynaklanan hidrostatik basınç farklılıkları sistemik dolaşımdaki güçlüklerle karşılaştırılmayacak kadar düşüktür.

Vasküler yatağın yapısı dikkate alındığında direncin belirlenmesinde damar dışı faktörlerin de önemli bir etki oluşturduğu görülür. Pulmoner vasküler direnci etkileyen faktörler; pasif ve aktif faktörler olarak kategorize edilebilir.

Pasif faktörler;

- Transmural Basınç
- Akciğer Hacim Değişiklikleri
- Kan Akımı
- Viskozite
- Yerçekimi

Transmural Basınç: Damar içi basınç ile damar dışı basıncın farkı olarak tanımlanabilir. Kolay genişleyebilir ve baskılanabilir bir vasküler yatak söz konusu ise, transmural basınç farkı, damar çapının önemli bir belirleyicisidir. Transmural basınç farkı arttıkça, damar çapı artar ve direnç düşer; transmural basınç azaldıkça, damar çapı azalır ve direnç artar. Pulmoner dolaşımda transmural basınç normalde pozitifdir (13).

Akciğer Hacim Değişiklikleri: Akciğer hacim değişikliklerinin PVD üzerindeki etkileri irdelenirken iki farklı grup pulmoner damarın dikkate alınması gerekir. Bunlar;

- Alveoler kapillerler
- Extra-alveoler damarlar
 - Geniş arter ve venler
 - Köşe damarlar

Normal bir inspirasyon sırasında akciğer hacmi arttıkça, alveollerin hacmi de artar. Alveoller genişlerken uyguladıkları çekme etkisi ile aralarında bulunan pulmoner kılcal damarların boyu da uzar. Bu damarlar gerildiğinde, çapları azalır. Hem boyun uzaması hem de çapın azalması bu damarlardaki direncin artması anlamına gelir.

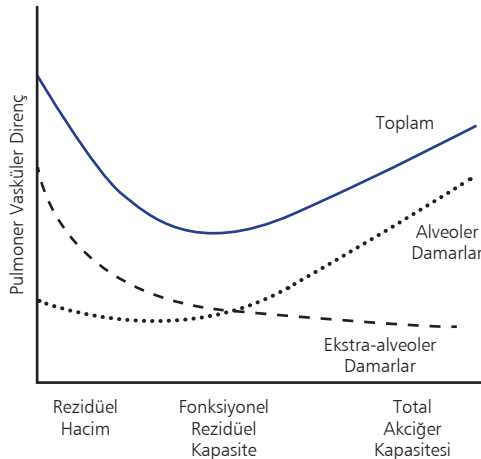
Bir ekspirasyon sırasında ise bu etkilerin tam tersi ortaya çıkar. Dolayısıyla yüksek akciğer hacimlerinde, alveoler kapillerlerdeki direnç büyük ölçüde artarken düşük akciğer hacimlerinde, alveoler kapillerlerin kan akışına direnci azalır.

Ekstra alveoler damar grubu geniş damarlar ve köşe damarlardan oluşur. Bu damarlar, intraplevral basınç değişikliklerinden etkilenir. Normal bir inspirasyon sırasında intraplevral basınç negatifliği artarken geniş damarların transmural basınç farkı da artar ve geniş ekstra-alveoler damarlar daha da genişler. Ayrıca yüksek akciğer hacimlerinde bağ doku ve alveoler septa radyal traksiyon uygulayarak bu damarları genişletir. Bu nedenle, yüksek akciğer hacimlerinde, ekstra-alveoler damarların direnci azalır. Bununla birlikte, düşük akciğer hacimlerine, intraplevral basıncın negatifitesi azaldıkça geniş ekstra-alveoler damarlarda daha az radyal traksiyon uygulanır. Bu durumda damarların direnci artar.

Köşe damarlar için benzer bir durum geçerlidir. Bu damarlar alveollerin arasında bulunmalarına karşın alveoler septal kesişiminde yer aldıklarından, yüksek akciğer hacimlerinde genişlemiş alveoller radyal traksiyon uygulayarak bu damarları genişletir.

Görüldüğü gibi akciğer hacim değişikliklerinin farklı damar grupları üzerine etkileri farklı yönde gelişir. Alveoler ve extra-alveoler damarlar birbirleri ile seri direnç gurupları olarak düşünülebileceğinden herhangi bir akciğer hacminde dirençleri toplanır. Fonksiyonel rezidüel kapasite seviyesinde PVD en düşük durumdadır. Yukarıda açıklanan kombine etkiler nedeniyle hem yüksek hem de düşük akciğer hacimlerinde PVD gittikçe artar (14) (**Şekil 1**).

- *Kan Akımı:* Kardiyak debinin birkaç kat arttığı durumlarda (egzersiz gibi) dahi pulmoner arteriyel basınçta sınırlı bir artış gözlenir. Nasıl olurda debi arttığı halde basınca yansması sınırlı kalabilir? Bu durum ancak vasküler dirençte meydana gelen



Şekil 1: Pulmoner vasküler direncin akciğer hacim değişiklikleri ile ilişkisi.

bir azalma ile açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda PVD de meydana gelen bu azalmanın, nöral ya da hümorale aktif düzenlemelerden ziyade pasif mekanizmalar ile gerçekleştiğine işaret eder. Bu mekanizmalar şunlardır;

- Recrutement (takviye)
- Distension (genişleme)

Dinlenme durumunda tüm pulmoner kapillerler perfüze edilmez. Damarların bir kısmı diğerlerine nispeten yüksek bir kritik açılma basıncına sahip olabilir. Yani, bu damarların açılabilmesi için, daha yüksek bir perfüzyon basıncı gerektirir. Bunun nedeni daha yüksek tonik aktiviteye sahip olmaları veya pozisyonel farklılıklardan dolayı daha pozitif alveoler basınca maruz kalmaları olabilir. Dolayısıyla kan akışının artırılması ortalama pulmoner arter basıncını artırarak, hidrostatik kuvvetlere karşı çıkan ve dinlenme durumunda perfüze olmayan damarlardaki kritik açılma basıncını aşan seviyeye ulaşabilir. Sonuçta pulmoner yatakta yeni yollar açılır. Bu durum recruitment olarak adlandırılır.

Perfüzyon basıncı arttıkça, pulmoner kan damarlarının transmural basınç farkı artar ve bu değişim damarların genişlemesine neden olur. Damarların genişlemesi yarıçaplarının artması anlamına gelecektir ve sonuçta direnç azalacaktır (15).

• *Viskozite:* Poiseuille yasasına göre kan viskozitesinde meydana gelecek bir artış PVD'de de orantılı bir artış meydana getirir (16). Temelde hematokrit değeri viskoziteyi belirleyen birincil faktördür. Aslında viskozite, eritrositlerin pulmoner kapillerlerde deforme olabilirliğinin bir fonksiyonudur. Her ne kadar tartışmalı olsa da yüksek irtifada artan PVD'ye katkıda bulunan ana faktörlerden birisi hipoksi kaynaklı polisitemi olarak görülmektedir.

• *Yerçekimi:* Akciğerler tabanı ile apeksi arasında ortalama 30 cm'lik bir yükseklik farkına sahip organlardır. Bu yükseklik farkından dolayı akciğerin tabanı ile apeksi arasında ortalama intravasküler basınç değişikliği oluşması kaçınılmazdır. Alveoler basınç tüm akciğerde sabit kaldığından, kan akımı arterio-venöz basınç farklılığına bağlı olarak değişikliğe uğrayacaktır. Dolayısıyla ayakta duran bir kişide akciğerin apeksi ile tabanı arasındaki hidrostatik kuvvetlerin farklılığı bölgesel olarak farklılık gösterecektir. Bu anlamda akciğerlerimiz 4 temel bölgeye (zone) ayrılarak incelenir. 1. Bölge (Zone 1) akciğerin en üst yani apeks bölgesidir. Bu bölgede alveoler basınç arterio-venöz basınçlardan fazla olarak kabul edildiğinden damarlar çökmüş ve kan akışı sınırlı olarak kabul edilir. 2. Bölge (Zone 2) tabana doğru yaklaştıkça arteriyel uçtaki basıncın alveoler basınçtan daha fazla olduğu ve kan akışının rahatladığı bölgeye denk gelir. Ancak alveoler basınç halen venöz uçtaki basınçtan yüksektir. 3. Bölge (Zone 3) perfüzyon basıncının damarları genişletecek düzeyler ulaştığı ve dolayısıyla damar direncini azaltarak kanın rahatlıkla hareket ettiği bölgedir. Gaz

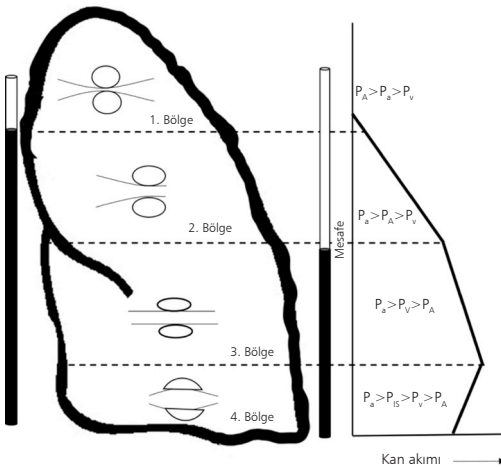
değişiminin gerçekleştiği ana bölge olarak kabul edilir çünkü hem ventilasyonu hem de perfüzyonu üstün olan bölgedir. 4. Bölge (Zone 4) ise akciğerin tabanına uyar. Bu bölge, alveoler ventilasyonun zayıf hatta nerdeyse hiç gerçekleşmediği bölge olarak kabul edilir. Aslında bölgeye giden hava yollarının daraldığı dolayısıyla yerel alveoler hipoksinin, arteriyel vazokonstrüksiyonun ve PVD'de bir artışın meydana geldiği bir bölge olduğu için akciğer tabanındaki koşulların bir yansıması olarak görülür. Perivasküler ödemlere yol açan patolojik durumlar, bölgenin gelişimi veya genişlemesi ile ilişkilendirilebilir (**Şekil 2**).

Normal koşullar altında, hâkim intravasküler basınçlar nedeniyle, sağlıklı insanların akciğerlerinde, dik pozisyondayken bile 1. bölge koşulları yoktur. Normal akciğerlerin çoğunluğu 3. bölge koşullarında fonksiyon gösterir. Sadece apeks kısmında 2. bölge koşulları görülür. İntravasküler basınçlarda azalmaya neden olacak durumlar (hemorajik şok veya end-ekspiratuvar basınç artışına bağlı alveoler basınç artışı) 2. bölge koşullarını genişletebilir ve hatta 1. bölge koşulları yaratır.

Aktif faktörler;

- Nöral Kontrol
- Hümorale Kontrol
- Diğer Mekanizmalar
- Hipoksi

• *Nöral Kontrol;* Giriş bölümünde de bahsedildiği gibi türler arasında farklılıklar olmak kaydı ile hem dağılım hem de innervasyon derecesinde önemli farklılıklar bulunur. Yapılan incelemelerde, birçok memelilerin pulmoner arter ve venlerinde adrenerjik ve/veya kolinerjik efferent innervasyona rastlanmıştır ancak fonksiyonel



Şekil 2:

Dik pozisyondayken akciğerde bölgelere göre kan akımı. PA: Alveoler basınç; Pa: Arteriyel basınç; Pv: Venöz basınç; Pis: İntrastisyel basınç.

etkinliği konusu halen araştırılmaktadır. Pulmoner damar sisteminin innervasyonu sistemik arter damarlarından daha seyrekdir. Innervasyon yoğunluğu, geniş damarlar ve dallanmanın gerçekteştiği noktalarında en yüksektir. α -adrenerjik reseptörler, pulmoner vasküler yatakta, özellikle yüksek bazal vazomotor tonusun ve α -adrenerjik stimölasyona hassasiyetin fazla olduğu fetal dönemde oldukça baskındır. α -adrenerjik reseptörlerin uyarılması, pulmoner damarların daralmasına aracılık ederken, β -adrenerjik reseptörler dilatasyona aracılık eder (17). α -Adrenerjik mekanizmalar normal yetişkin pulmoner vazomotor tonusa asgari düzeyde katkıda bulunur, çünkü α -adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesi ne bazal pulmoner vazomotor tonusu ne de hipoksiye karşı verilen tepkiyi değiştirmez. Pulmoner damarlar normalde dilate olduğundan, β -adrenerjik tepkiler de çok belirgin değildir. Bununla birlikte β -adrenerjik blokaj hem α hem de β reseptörlerini uyaran ve β -adrenerjik ajanlara verilen yanıtlarda artış oluşturan katekolaminlere karşı oluşan vazokonstrüktör yanıtını arttırır (18). Bu sinirlerin uyarılmasının neden yetişkin akciğerinde vazomotor tonusda nispeten küçük değişiklikler meydana getirdiği açık değildir.

Konu ile ilgili olarak öne sürölen bir olasılık, sinirsel mekanizmaların, vasküler direncin ve dolayısıyla kan akımının titizlikle düzenlendiğidir. Bir başka olasılık da pulmoner vasküler yatakta baskın bir vazodilatator etkinlik (endotel kaynaklı NO, vs....) olduğu ve konstrüksiyon cevabının maskelendiğidir.

• *Hümorale Kontrol*; Pulmoner vasküler yatakta, özellikle de düz kas hücrelerinde çok sayıda reseptör mevcuttur. Birçok vazokonstrüktör medyatör (norepinefrin, anjiyotensin II, endotelin, trombosit aktive edici faktör, vb....), bu reseptörlere bağlanarak tonik düzenlemeler yapar. Vazodilatör etkinlik ise ağırlıkla NO üzerinden gerçekteşir. Pulmoner yatakta vazodilatör olarak işlev gören medyatörleri arasında; asetilkolin (etkisinin kısmen NO salınımına aracılık ettiği belirtilmiştir), bradikinin (NO bağımlı ya da direkt etki), prostasiklin ve prostaglandin E1 bulunur (19). Sistemik dolaşımda olduğu gibi, pulmoner vazomotor tonusun düzenlenmesinde de vazokonstrüktör ve vazodilatör medyatörlerin dengesi belirleyicidir. Bu denge vazomotor tonusa bağlı olarak değişebilir, örneğin trombosit aktive edici faktör gibi normalde vazokonstrüktör etki gösterirken; yüksek vazomotor tonusda vasküler yatakta dilatasyon yönünde etki edebilmektedir. Bu farklı etkilerin mekanizması belirsizdir, ancak pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde ikinci haberci yollarının, farklı yanıtları ile açıklanabilir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin pulmoner vasküler regölasyondaki rolü iyi bilinir. Sisteminin temel bileşeni olan vazokonstrüktör anjiyotensin II, pulmoner yatakta şekillenir. Renin-anjiyotensin sistemi, pulmoner hipertansiyon ve fibrotik akciğer hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli akciğer hastalıklarında rol oynar, ayrıca pulmoner vasküler leak sendromlarının (VLS) patofizyolojik süreçleriyle bağlantılı olduğu öne

sürülmektedir. Örneğin, ACE ve anjiyotensin II'nin akut solunum sıkıntısı sendromunda (ARDS) koruyucu bir rol oynadığı belirtilirken ACE2, anjiyotensin II ve anjiyotensin I'in akciğer ödemi ve ARDS ile ilişkili hasara aracılık ettiği de belirtilmektedir.

• *Diğer Mekanizmalar:* Pek çok peptid ve madde, musküler pulmoner damarlarının tonusunu değiştirebilir, ancak bu maddelerin fizyolojik koşullar altında rolleri hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bunlar arasında anjiyotensin II, bradikinin, vazopressin, atriyal natriüretik peptid, endotelin, somatostatin, arazişidonik asit kaskadı hem siklooksijenaz hem de lipoksijenaz kollarının ürünleri ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid bulunur. Bazıları konsantrasyonlarına bağlı olarak vazokonstriksiyon veya vazodilatasyona neden olur (20).

Mekanik Stres

Akciğerlerimizdeki kan akımı, gerek inspirasyon-ekspirasyon döngüsünde gerçekleşen basınç değişiklikleri, gerekse yerçekiminden kaynaklanan hidrostatik etkilerden dolayı pulsatil bir karaktere sahiptir. Dolayısı ile pulmoner vasküler endotel tekrarlayan mekanik uyarılara maruz kalır. Bu uyarılar; apopitoz, remodeling, proliferasyon ve permabilite değişiklikleri gibi sonuçlar doğurabilir. Sonuçta vasküler yataktaki mekanik streste meydana gelecek değişiklikler, fizyolojik ve patolojik değişikliklere neden olacak yanıtların oluşumunu tetikler. Bu mekanik etkiler temelde 2 grup altında incelenir (21). Bunlar;

- Shear stres
- Siklik stres

• *Shear Stres:* Vasküler yataktaki kan akımının gerçekleştiği damar herhangi bir dış baskıya/basınca maruz kalmadığı sürece kan akımı laminer olarak devam eder. Laminer akım sırasında akan kanın damar endoteline sürtünmesi sonucu endotelde shear stres oluşur. Normalde endotel hücre belirli bir mekanik stres seviyesine uyum sağlamıştır ve bu etki fizyolojik düzenlemede önemli rol oynar. Endotel hücrelerin bu mekanik uyarılara karşı verdikleri yanıt; vasküler remodeling, düz kas gerginliğinin düzenlenmesi, inflamatuvar yanıtlar ve homeostatik düzenlemelerin gerçekleştirilmesi olarak sıralanabilir. Endotel hücre yüzeyinde bulunan çeşitli membran reseptörleri mekanik stresin düzenleyici etkisinden sorumlu tutulmaktadır. İntegrinler, iyon kanalları ve vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör tip-2 bunlardan bazılarıdır (22). Bu reseptörlerin uyarılması ile değiştirilen gen ekspresyonu sayesinde hücre iskeletinde değişiklikler olanaklı hale gelmektedir. Ayrıca endotelial kaynaklı reaktif oksijen türleri ROS oluşumu sonucu gerek inflamatuvar süreçlerin gelişimi gerekse damar çapının düzenlenmesi ile ilgili mekanizmalar tetiklenir.

• *Siklik Stres*: Siklik stres, pulsatil karakterdeki kan dolaşımı ve ritmik solunumu hareketleriyle akciğer dolaşımında oluşan önemli bir mekanik kuvvettir. Kan basıncı, damar gerilmesinin ana belirleyicisidir. Shear strese benzer şekilde, siklik stres de damar endotelinde enine yönde remodeling düzenler. İn vitro endotel hücrelerin %5'lik Siklik stres'e (fizyolojik seviye) maruz bırakılması, hızlı bir Rac GTPaz aracı olarak aktin ve kortaktinin hücrenin periferine doğru tekrar dağılması ile sonuçlanır. Buna karşın, İn vitro veya in vivo olarak aşırı Siklik stres maruziyetinin uzaması, endotel yüzeyinden yayılan mikro partiküllerin çoğalmasını da artırır ve kronik inflamasyona yol açar. Klinik olarak, yüksek hacimli mekanik ventilasyon, hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesini tetikler. Sonuçta mekanik stres; artmış inflamatuvar sitokin üretimi, makrofaj aktivasyonu, akut inflamasyon ve pulmoner ödeme sonuçlanan bariyer disfonksiyonu ile son bulur (23). Mekanik ventilasyonda tidal volümü azaltmak, mekanik stresi ve sonuçta hücre dışı matris düzensizliğini azaltarak ventilatöre bağlı akciğer hasarından kaynaklanan hasta ölümlerinde iyileşme sağlar. Pulmoner yatağın artmış Siklik stres'e kronik olarak maruz kalması vasküler hücre proliferasyonuna, kollajen ve fibronektin sentezine ve alveoler ve vasküler remodeling neden olacaktır (24).

Hipoksi

Pulmoner arteriyollerin hipoksik maruziyet karşısında vazokonstriksiyon cevabı verdiği bilinmektedir. Bu eşsiz cevap hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon (HPV) olarak adlandırılır ve mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Tepki lokal olarak, yani yalnızca alveoler hipoksi alanında gerçekleşir. Merkezi sinir sistemine bağlantı gerekli değildir. Bunu kanıtlamak için şöyle bir deney yapılabilir. İzole edilen bir akciğer mekanik bir pompa ile kan kullanılarak perfüze edilirken, hipoksik gaz karışımı ile ventile edilirse perfüzyon basıncının arttığı gözlemlenir. Bu PVD'deki artışın, sinirlerin etkisi olmadan gerçekleşebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun son zamanlarda kalp-akciğer nakli yapılan insanlarda kalıcı olduğunun kanıtlanması şaşırtıcı değildir. Hipoksik uyarının bu yanıtı hangi mekanizma ile tetiklediği kesin olarak belirlenememiştir. Hipoksi pulmoner endotelden veya mast hücrelerinden vazoaaktif bir maddenin salınmasına neden olabilir. Histamin, serotonin, katekolaminler ve prostaglandinlerin bu maddelerden bir olabilir ancak deneysel çalışmalarda bu maddelerin hiçbiri HPV yanıtını tamamen taklit edemez. Bu süreçte NO salınımının baskılanması da başka bir yolak olarak düşünülebilir. Ancak muhtemeldir ki birkaç yolak birlikte hareket eder. Son çalışmalar, hipoksinin, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon üretmek için doğrudan pulmoner vasküler düz kas üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Hipoksi, düz kas hücresinde bulunan ve

hücre dışına K^+ akışını sağlayan kanalları bloke ederek hücrenin de polarize olmasını ve voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının açılmasını sağlar, intraselüler Ca^{+2} konsantrasyonunun artışı damar düz kaslarında kasılmaya neden olur.

Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon yanıtı dereceli bir yanıttır; alveoler PO_2 100 ila 150 mmHg aralığındayken başlar, 20 ila 30 mmHg seviyelerine kadar artarak devam eder.

Lokalize hipoksideki hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun fonksiyonu oldukça açıktır. Akciğerin bir bölgesi lokal hava yolu tıkanması nedeniyle hipoksik hale gelirse veya lokalize ateletazi meydana gelirse, o bölgeye ulaşacak venöz kan gaz değiş-tokuşunu yeterli seviyede gerçekleştiremeyecektir. Bu durum sistemik arteriyel PO_2 'nin azalmasına ve hatta arteriyel PCO_2 'nin artmasına neden olacaktır. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon cevabı vasküler direnci lokal olarak artırarak, kan dolaşımını yetersiz havalandırılmış bölgelerinden uzaklaştırır. Böylece venöz kan, akciğerin daha iyi havalandırılan alanlarına gönderilir. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon ile ilgili problem, bunun çok güçlü bir cevap olmamasıdır, çünkü pulmoner damarlarda çok az düz kas vardır.

KAYNAKLAR

1. West JB. *Ibn al-Nafis, the pulmonary circulation, and the Islamic Golden Age. J Appl Physiol (1985) 2008; 105: 1877-80.*
2. Marshall R. *The Pulmonary Renin-Angiotensin System. Curr Pharm Des 2003; 9: 715-22.*
3. Rounds S, Lu Q, Harrington EO, Newton J, Casserly B. *Pulmonary endothelial cell signaling and function. Trans Am Clin Climatol Assoc 2008; 119: 155-67.*
4. Townsley MI. *Structure and Composition of Pulmonary Arteries, Capillaries, and Veins. Compr Physiol 2012; 2:675-709.*
5. Thébaud B, Abman SH. *Bronchopulmonary dysplasia: Where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 978-85.*
6. Schwarz MA, Caldwell L, Cafasso D, Zheng H. *Emerging pulmonary vasculature lacks fate specification. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009; 296: L71-81.*
7. Rudolph AM. *Aortopulmonary transposition in the fetus: Speculation on pathophysiology and therapy. Pediatr Res 2007; 61: 375-80.*
8. Gao Y, Ray J. *Regulation of the Pulmonary Circulation in the Fetus and Newborn. Physiol Rev 2010; 90: 1291-335.*
9. Horsfield K. *Morphometry of the small pulmonary arteries in man. Circ Res 1978; 42: 593-7.*
10. Cahill E, Rowan SC, Sands M, Banahan M, Ryan D, Howell K, et al. *The pathophysiological basis of chronic hypoxic pulmonary hypertension in the mouse: Vasoconstrictor and structural mechanisms contribute equally. Exp Physiol. 2012; 97: 796-806.*
11. Shoukas AA. *Pressure flow and pressure volume relations in the entire pulmonary vascular bed of the dog determined by two port analysis. Circ Res 1975; 37: 809-18.*

12. Chumasov EI, Voronchikhin PA, Korzhevskiğ DĖ. [Efferent innervation of pulmonary blood vessels and bronchi in rat (an immunohistochemical study)]. *Morfologija*. 2012; 142: 49-53.
13. Naeije R. *Physiology of the pulmonary circulation and the right heart*. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 623-31.
14. Levitzky MG. *Levitzky's Pulmonary Physiology (Lange Physiology)*. 7th ed. Lange physiology series pulmonary physiology. McGraw-Hill Medical; 2007.
15. Glazier JB, Hughes JM, Maloney JE, West JB. Measurements of capillary dimensions and blood volume in rapidly frozen lungs. *J Appl Physiol* 1969; 26: 65-76.
16. Chien S. Biophysical behavior of red cells in suspensions. *The red blood cell* 1975; 2: 1031-133.
17. Colebatch HJ. Adrenergic mechanisms in the effects of histamine in the pulmonary circulation of the cat. *Circ Res* 1970; 26: 379-96.
18. Voelkel NF, Laurent G, Darley-Usmar V, Rabinovitch M, Emery C. Regulation of pulmonary vascular tone. *European Respiratory Review* 1993.
19. Vanhoutte P. Modulation of Vascular Smooth Muscle Contraction by the Endothelium. *Annu Rev Physiol* 1986; 48: 307-20.
20. Bloom SR, Polak JM. Regulatory peptides and the lung. *Pediatr Pulmonol* 1985; 1: S30-6.
21. Lehoux S, Castier Y, Tedgui A. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. *J Intern Med* 2006; 259: 381-92.
22. Chen K Den, Li YS, Kim M, Li S, Yuan S, Chien S, et al. Mechanotransduction in response to shear stress. Roles of receptor tyrosine kinases, integrins, and Shc. *J Biol Chem* 1999; 274: 18393-400.
23. Pelosi P, Rocco PR. Effects of mechanical ventilation on the extracellular matrix. *Intensive Care Med* 2008; 34: 631-9.
24. Nomellini V, Chen H. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. Academic Press 2012.

Solunum İmmünolojisi

Sibel Akyol

1. Doğal İmmün Sistem ve Akciğerler

Doğal immün sistem, patojenlere karşı organizmayı koruyan, karmaşık, çok aşamalı bir sistem olarak defans geliştiren, doku hasarının tespiti ve yanıtında önemli rollere sahip olan, endojen ve eksojen moleküller ile etkileşime girerek doku sağlığını ve bütünlüğünü düzenleyen güçlü bir mekanizmadır.

Doğal immün sistem iki ana gruba cevap verecek şekilde organize olmuştur:

- eksojen mikrobiyal kökenli moleküller
- doku hasarından kaynaklanan endojen moleküller.

Her bakteri türü, potansiyel olarak benzersiz özelliklere sahip bir LPS (Lipopolisakkarit) üretir. LPS'ler, gram negatif bakterilerin dış membranında bulunan PAMP'dir. Hatta tek bir bakteri içinde farklı uzunluklarda LPS yan zincirleri, immün sistemin tanıması gereken çeşitli molekülleri üretebilme yeteneğine sahiptir. Kalıp tanıma reseptörü aileleri (PRR'ler), geniş bir molekül yelpazesini tanımak üzere gelişmiştir.

a) PAMPs- Patojenle İlişkili Moleküler Kalıplar

Patojenle ilişkili moleküler kalıplar (PAMP'ler) terimi, PRR'ler tarafından bağlanan patojenik bakteri ve virüslerden kaynaklanan moleküller için kullanılmaktadır. Proteinler ve lipopeptitler, lipopolisakkaritler, RNA türleri, DNA ve flajelleri de içeren bu tür moleküllerin birçok çeşidi tanımlanmıştır.

Bununla birlikte, PRR ailesinin, kommensal organizmalardaki (iki organizmanın kurduğu ortak yaşamda, bir canlının yarar sağladığı, diğerinse bu ortaklıktan etkilenmediği yaşam türü) moleküllere etkili bir şekilde yanıt verdiği görülmektedir. PRR'leri aktive eden endojen mediatörlere alarmin adı verilmektedir. Doğal immün sistemde yer alan makrofaj ve dendritik hücreler tarafından eksprese edilen tip 1 transmembran proteinleri olan Toll like reseptörlerin (TLR) aktivasyonunda rol oynayan endojen mediatörler, ısı şok proteinleri, transkripsiyon faktörleri, doğal RNA ve DNA, hiyalüronan ve fibronektin gibi doku matrisi bileşenleri ve fibrinojen gibi humoral proteinleri içerir.

PRR Aileleri

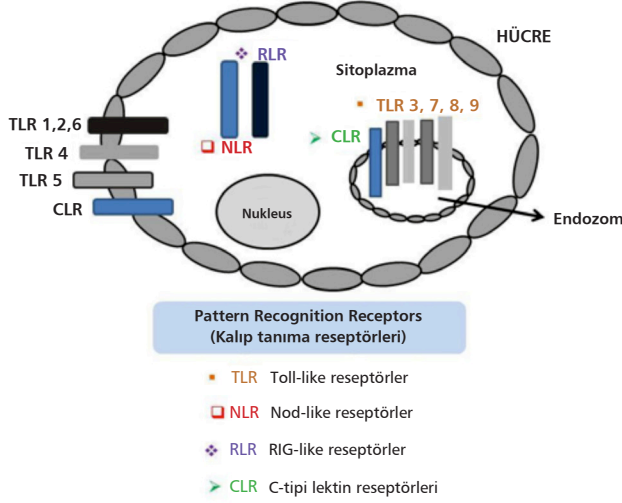
PRR aileleri içinde en kapsamlı çalışılanı hücre yüzeyi ve endozomda yer alan Toll-like reseptörler (TLR)'dir. Mikrobiyal istilanın belirlenmesinde rol oynayan diğer reseptörler ise hücre yüzeyi scavenger reseptörler ve intrasitoplazmik Nod benzeri reseptörlerdir (NLR'ler).

Doğal immün hücrelerde bulunan bu reseptörler, akciğerin yapısal hücrelerinde de farklı miktarlarda bulunmaktadır. Sinyal yollarındaki ortak özelliklerine rağmen, TLR reseptörler çeşitli uyarılara karşı birbirinden farklı yanıtlar oluştururlar.

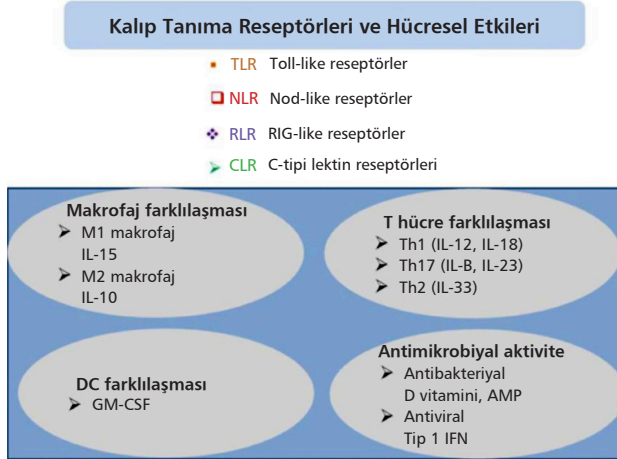
Diğer önemli reseptör grubu ise çok çeşitli patojenleri bağlayan ve fagositozu uyaran Scavenger reseptörleridir (**Şekil 1** ve **Şekil 2**).

Tablo 1: Patern Tanıma Reseptörleri (PRR)

Reseptör Ailesi	Üyeleri ve Ligandları
Toll-Benzeri Reseptörler (TLR'ler)	TLR-1-bakteriyal lipoproteinler (TLR-2 ile)
	TLR-2-lipopeptidler, lipoteikoik asit
	TLR-3-dsRNA
	TLR-4-Lipopolisakarrit, endojen mediatörleri
	TLR-5-Flajel
	TLR-6-Lipopeptidler (TLR-2 ile)
	TLR-7/8-ssRNA, imidazokuinolinler
	TLR-9-CpG DNA motifleri
	TLR-10- Bilinmiyor
	NOD-Benzeri Reseptörler
RIG-Benzeri Helikazlar	RIG-1 ve mda5-viral RNA'lar



Şekil 1: Patern Tanıma Reseptörleri (PRR).



Şekil 2: Patern Tanıma Reseptörleri ve Hücresel Etkileri.

1. Toll-like reseptörler (TLR)

TLR 3 bölümden oluşmaktadır.

1. Ekstraselüler bölüm; ligandların tanınmasından sorumlu
2. Transmembran heliks bölümü
3. İntraselüler toll-like/interlökin-1 reseptör (TIR) bölümü; sinyal yollarının başlangıcı

TLR'ler immün defans mekanizmasının ilk basamağını oluşturan yapılardır. İnflamatuar süreçte makrofajlar, konakta bulunmayan fakat patojenlerde yer alan "patojenle ilişkili moleküler kalıpları" (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) TLR aracılığı ile tanırlar. Enfeksiyonun erken aşamasında TLR sinyal mekanizmasının uyarılmasıyla proinflamatuar sitokin ve nitrik oksit üretimi tetiklenir, makrofajlar mikroorganizmaları yok etmeye aktive olurlar. Patojenlerin yok edilmesinde doğal immün sistem aktivasyonu sınırlı iken, spesifik immün sistem aktivasyonu daha geniş ve güçlü yanıt oluşturmaktadır.

TLR yolağının aktivasyonu ile periferik ve lenfoid dokular arasında iletişimi sağlayan dendritik hücre aktivasyonu başlar ve spesifik immün sistemde T-hücre aktivasyonu uyarılır. TLR'ler, çok çeşitli endojen ve eksojen inflamatuar mediatörlere cevapta önemli rol oynamaktadırlar. Hücre hasarı ve doku zedelenmesi olan bölgelerden salınan bir dizi endojen moleküle (alarmin) yanıt oluştururlar.

Endojen agonistler, ısı şok proteini 60 ve 70'i, fibronektin parçalarını, hyaluronik asit, oligosakkaritlerini ve yüksek hareketli grup kutusu-1'i (HMGB-1) içerirler.

Agonistlere (hücre reseptörlerine bağlanarak hücrede bir tepki oluşturan bileşik) bağlanan TLR, sitokinlerin yeni gen transkripsiyonunu sağlayan MAPK'ların (mitojenle aktive protein kinazları) ve NF- κ B (Nükleer faktör Kappa- β)'nin oluşturduğu klasik pro-inflamatuar sinyal yollarına bağlanan spesifik adaptör proteinlerin aktivasyonunu sağlarlar.

Günümüzde insanlarda 13 TLR varlığı gösterilmiştir. Bu TLR'lerin her biri farklı DAMP'lara yanıt verirler. TLR'ler genel olarak antibakteriyel (TLR-1, -2, -4, -5, -6 ve -9) ve antiviral yanıt oluşturanlar (TLR-3, -7, -8) olmak üzere iki guruba ayrılırlar. Çapraz iki grup oluşturmalarına rağmen örneğin bazı viral proteinler TLR-4'ü aktive ederken, viral DNA TLR-9'u aktive edebilmektedir. Diğer yandan TLR-3, TLR-7 ve TLR-8; tip 1 interferon (IFN)'un indüksiyonu için antiviral immün yanıtta önemli rol oynarlar.

TLR'ler membran yüzeyinde, endozom, lizozom, endolizozom gibi interselüler organellerde lokalize olurlar. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 ve TLR10 hücre yüzeyinde yer alırken TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, TLR11, TLR12 ve TLR13 hücre içinde endozomlarda bulunurlar.

Bakteri hücre duvarının farklı bileşenlerine yanıt veren TLR-2 ve TLR-4 en kapsamlı araştırılan reseptörlerdir. TLR-2 (TLR-1 veya TLR-6 ile heterodimer olarak davrandığı), gram-pozitif bakterilerin hücre duvarının bileşenleri olan lipoproteinlere ve lipoteikoik aside (LTA) yanıt oluştururlar. TLR-4 ligandlarına doğrudan bağlanmazlar. MD2 molekülü, TLR-4'ün ekstraselüler kısmı ile bağlanır ve TLR-4'ün ligandları

ile etkileşime girmesini kolaylaştırır. TLR-4, gram negatif bakterilerden endotoksinler ve lipopolisakkarit bağlayıcı proteinleri tanıır.

TLR-3, TLR-7 ve TLR-8, çift sarmallı (TLR-3) ve tek sarmallı (TLR-7/8) RNA'yı tanıyarak antiviral yanıtların oluşumunda etkin rol oynarlar.

İnterferon yanıt faktörü (IRF), TLR-3, TLR-7 ve TLR-8, tip 1 IFN oluşumunu aktive eder. Tüm reseptörler, MAPK'ler ve fosfoinositid 3 kinaz (PI3 kinaz) yoluyla başka hücre aktivasyon yollarına bağlanabilirler.

TLR-5, *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella* spp. gibi bakterilerin hareketine yardım eden flagella'nın bir bileşeni olan flagellin'i tanıır.

TLR-9, insan DNA'sı ile diğer canlıların DNA'sını ayırt edebilmektedir. İnsan DNA'sı reseptörden uzakta bölümlere ayrılmıştır.

2. Nod-Benzeri Reseptörler (Nod-Like Receptor)

Birçok bakteriyel, mikobakteriyel ve viral patojen, immün defans mekanizmasını geçerek sitoplazmaya girebilir. TLR'lerin aksine, hem RLH (retinoic acid-inducible gene-like helicases (RIG-like helicases, RLHs))'ler hem de Nod benzeri reseptörler (NOD-like receptors) hücre içi PAMP'leri ortaya çıkaran sitoplazmik proteinleri içirirler.

Bugüne kadar, 20'den fazla NLR tanımlanmıştır. NLR'ler bakteriyel patojenlerin tanınmasında, RLH ler ise viral enfeksiyonların belirlenmesinde önemli rol oynarlar. Bunların bir çoğu sitokinlerin ve inflamatuvar kaspazların regülasyonunda etkilidir. İki prototipik NLR olan NOD1 ve NOD2'nin stimülasyonu, mitojenle aktive olan protein kinazları ve NF- κ B'yi aktive eder.

NOD aktivasyonu ile spesifik adaptörler ve sinyal proteinleri uyarılır, sonuçta NF- κ B ve MAPK yolları aktive olur. NLR'lerin inflamatuvar sitokin sürecindeki işlevi çok önemlidir. İnterlökin (IL)-1 önemli bir proinflamatuvar sitokindir ve aktivasyonu için bir pro-molekülden IL-1 β 'ye kadar işlenmesi gerekir. NLR'ler, kaspaz içeren, inflamazom denilen sitoplazmik protein komplekslerinin birleştirilmesinde rol oynarlar. İnterlökin aktivasyonu, bakteriyel replikasyonu önleyerek konağı koruyabilen hızlı konak hücre ölümüne (pyroptosis) yol açabilir.

3. Scavenger (Çöpçü) Reseptörler (Scavenger receptors)

Scavenger reseptörler (SRs) polianyonik ligandlarla etkileşime giren geniş reseptör ailesidir. A Sınıfı SR'ler tarafından düşük yoğunluklu (LDL) lipoproteinlerin alınımında ve lipopolisakkaritlerin yok edilmesinde rol oynarlar. Bu durum sepsisteki hücrel immün yanıtları etkiler.

2. Solunum Sisteminin Yapısı ve İmmün Sistemin Organizasyonu

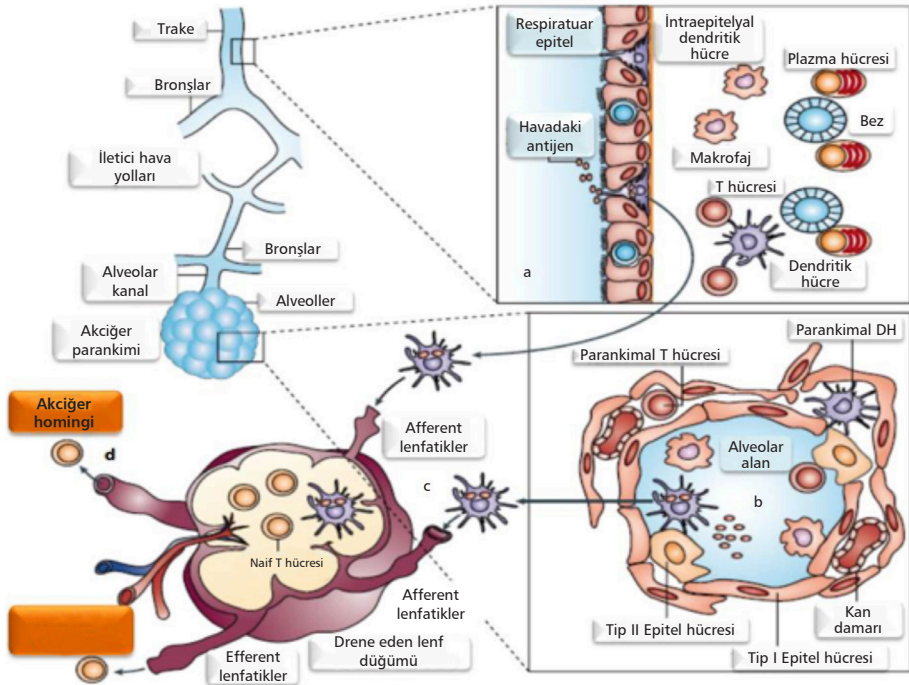
a) Solunum Yolları

Akciğerler fonksiyonel olarak iki bölüme ayrılmıştır;

1. Mukozal doku ile kaplanmış iletken solunum yolları
2. Gaz değişimi için özelleşmiş ince duvarlı alveolleri içeren akciğer parankimi (**Şekil 3**).

İmmün hücre popülasyonları, solunum sistemi boyunca havadaki antijenlere maruz kalma seviyelerine göre, farklı fonksiyonlara sahip dokuların oluşturduğu komşu bölgelerde farklı yerleşim gösterirler.

Solunum sistemi, üst solunum yolları (burun boşluğu, farinks, gırtlak), alt solunum yolları (trakea, bronşlar, bronşiyoller) ve alveollerden oluşur. Dört ana hücre tipi, silli hücreler, mukus salgılayan goblet hücreleri, antimikrobiyal bileşikler üreten kulüp hücreleri (Bronchiolar ekzokrin hücreler, Clara hücreleri) ve kulüp hücreleriyle birlikte bazal hücreler, solunum yolları enfeksiyonuna karşı bölgesel progenitör (öncü) hücreler olarak fiziksel ve kimyasal bir bariyer oluştururlar.



Şekil 3: İletici solunum yolları ve akciğer parankimi.

Solunum yolu epiteli, solunum yolu ile alınan patojenik antijenlerle ilk temas yeridir. Epitel hücreleri, müsin, defensin, lizozim, laktoferrin gibi çeşitli maddeler salgılar ve nitrik oksit non-spesifik yolla solunum yolunu mikrobiyal ataktan korur.

Epitel hücreleri ayrıca, inflamatuvar hücrelerini inflamasyon bölgesine yönlendirmek için reaktif oksijen radikalleri, sitokinler (TNF- α , IL-1 β , granülosit/makrofaj koloni-stimule faktör [GM-CSF]) ve trombosit aktive edici faktörler gibi çeşitli mediatörler üretmektedir.

Sitokinler, membrandaki lipidlerden araşidonik asit salınımını uyarır. Stimülasyon sonucu goblet hücreleri ve doku inflamasyonu, mukus salgılanmasını daha da arttıran eikozanoid üretimine yol açarlar.

Plazma hücreleri tarafından salgılanan IgA, epitelyal yüzeyde mikrobiyal adezyonu engelleyen epitel koruyucu bariyer oluşturur ve bazı viral enfeksiyonların (influenza and rotavirus) entegrasyon işlemlerine müdahale ederek onları inhibe eder.

Salgisal IgA, fagositoz ve antikora bağlı hücre aracılı sitotoksositeye neden olan patojenlere bağlanır. Selektif IgA'nın eksikliğinde atopi ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları meydana gelmektedir.

İmmünoglobulin E (IgE), solunum sisteminde tip 1 aşırı duyarlılığa neden olur. Mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller ve B lenfositlerin yüzeylerindeki IgE reseptörlerine bağlanarak ciddi reaksiyonlara neden olurlar. Aynı antijenle tekrar karşılaşmada degranülasyonla histamin, prostaglandinler, lökotrienler ve triptaz gibi pro-inflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olurlar.

Salınan bu mediatörler, vasküler geçirgenliği, bronşlarda daralma ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu artırır. Solunum yolu mukozal epitelinde lokal olarak salgılanan sIgA, sekretuar goblet hücreler ve silli hücreler solunum yolu ile alınan antijenlerin mukosilyer temizliğinde etkin rol oynarlar. Silyalar sürekli olarak farinkse doğru hareket ederler. Bu hareketi mukustan yapılmış bir yürüyen merdivene benzetebiliriz. Bu yürüyen merdiven sayesinde solunum havasındaki toz mukusa yapışır ve yavaş ama sürekli hareket halindeki silya hareketleriyle farinkse doğru iletilir ve farinkse varınca burada yutulur veya dışarı atılır.

Mukoza, yaşamın erken dönemlerinde gelişen dendritik hücreler (DC'ler) ve makrofaj popülasyonlarını içerir. Dendritik hücreler immün sistemde savunmanın ilk basamağında görev alan, T hücrelerine antijen sunan, allo- veya oto-antijenlerin toleransını indükleyen ve koruyan, immünojenik veya tolerojenik doğal hücrelerdir. Dendritik hücreler, klasik dendritik hücreler(miyeloid dendritik) (cDC) ve plazmasitoid dentritik hücreler (pDC) olmak üzere iki ana alt gruba ayrılır. Özellikle solunum yolu mukozasında miyeloid dendritik hücreler (cDC) daha fazla bulunmaktadır.

Solunum yolundaki yerleşik (resident) mukozal dendritik hücreler (AMDC'ler), antijenlerin alımı ve immün denetleme için özelleşmiş hücrelerdir. Ancak etkin antijen sunma yeteneğine sahip değildirler. Yüzey epitelinin içinde ve hemen altında yerleşerek solunum yolu lümenine çıkıntılarını uzatırlar ve lümeninden antijenlerin kolaylıkla alımını sağlarlar.

T hücreleri, hem intraepitelyal hem de lamina propria içerisindeki mukozada yüksek sayıda bulunurlar. Çoğu intraepitelyal tabakada T hücresi CD8⁺'i ekspres ederken, CD4⁺ T hücreleri lamina propriada daha fazla bulunurlar. Her iki tabaka, CD45RO tarafından tanımlanan efektör ve/veya hafıza hücresi fenotipine sahiptir.

Lamina propria ayrıca mast hücreleri (BOX 1), plazma hücreleri (çoğunlukla polimerik IgA üreten) ve az miktarda B hücrelerini içerir. B hücrelerinin esas antikor üretimi yanında bölgesel antijen sunumunda da etkin rol oynadığı görülmektedir.

Solunum yolu mukozası, efektör hücre popülasyonlarıyla birlikte, potansiyel uyarıcı bölgeler olarak tanımlanan bronşlarla ilişkili lenfoid dokuları (Bronchial-Associated Lymphoid Tissue, BALT) da içermektedir. Klasik BALT, tonsiller dokuya ve Peyer plaklarına benzer özel bir epitelin altında bulunan farklı lenfoid hücre kümelerini oluştururlar.

İndüklenebilir bronşla ilişkili lenfoid doku (iBALT), önceden programlanmamış, ancak enfeksiyona yanıt olarak veya kronik inflamatuvar koşullar altında gelişen organize üçüncü derecede lenfoid yapıdır.

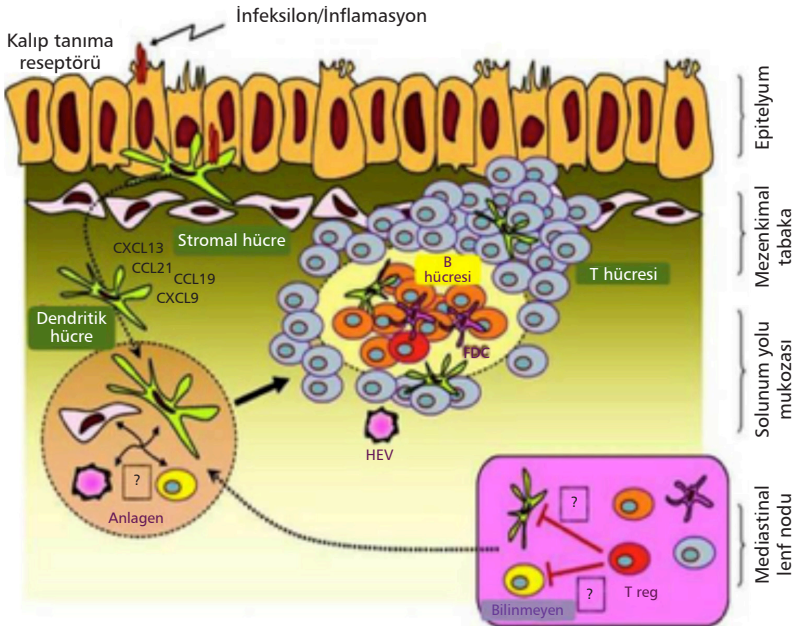
iBALT, enfeksiyona yol açan ajanların temizlenmesine yardımcı olmak için T-hücrelerini aktivasyona hazırlama ve B-hücrelerinin eğitimi için uygun bir ortam sağlar. iBALT, solunum yolu patojenlerine karşı immün defansı geliştirmek için düzenlenebilir ve kullanılabilir. Her ne kadar iBALT oluşumu lenfotoksin- α ve homeostatik kemokinler, CXCL13, CCL19 ve CCL21 gibi sekonder lenfoid organogenezisin çeşitli standart faktörleriyle ilişkili olsa da, bu sitokinler iBALT organizasyonu ve fonksiyonunu etkilese bile oluşumu için zorunlu değildirler. Benzer şekilde, lenfoid doku indükleyici hücreler, iBALT oluşumu için gerekli değildir. Buna karşılık, dendritik hücreler, iBALT varlığını oluşturmak ve sürdürmek için gerekli çok önemli hücrelerdir. Regülatör T hücrelerinin, mekanizmaları detaylı tanımlanmamış olmasına rağmen, iBALT'nin gelişimini azalttığı görülmektedir.

Bronşlarla ilişkili lenfoid doku (BALT), ilk olarak, üst bronşların çatallanmaları boyunca ve arter ile bronşlar arasında bulunan lenfositlerden oluşan foliküler agregasyonlar olarak tanımlanmıştır. Günümüzde ise BALT'ın, Peyer plaklarının (PP'ler) mikrofoid hücrelerine benzer hücreleri içeren lenfoendotelyum üzerinde bulunan T-hücre bölgesinde yüksek endotelyal venüller (HEV'ler) olup, T ve B hücre alanları ile organize bir yapı olduğu kabul edilmektedir.

BALT içerisindeki foliküler dendritik hücreler (FDC'ler) antijenleri B hücrelerine sunar ve aynı zamanda germinal merkezlerde (GC'ler) B hücresi aktivasyonunu ve proliferasyonunu artıran ko-stimülator sinyaller sağlar. BALT içerisindeki hücrelerin çoğu, $IgM^{lo}IgD^{hi}$ eksprese eden B hücreleridir. Ancak immünooglobulin (Ig) G1, IgA ve hatta IgE-pozitif plazma hücreleri de burada antijenin yapısına bağlı olarak immün yanıt oluşturmaktadırlar. BALT, diğerlerinin yanı sıra bağırsakla ilişkili lenfoid doku ve burun ile ilişkili lenfoid dokuyu (NALT) içeren entegre mukozal sistemin bir parçası olarak kabul edilmektedir.

Bilinen sekonder lenfoid organların (SLO'ların) aksine üçüncü dereceden bir lenfoid doku olarak kabul edilir. BALT gelişimi önceden programlanmaz, postnatal dönemde başlar ve non-lenfoid bölgelerde anatomik olarak meydana gelir. BALT oluşumu, kronik inflamasyon, enfeksiyon veya otoimmünite ile karakterize edilen bir dizi hastalık durumunda uyarılabilir ve "uyarılabilir BALT" olarak adlandırılmaktadır (iBALT). iBALT klasik BALT'dan farklıdır. Her zaman üstlerini örten bir epitelyuma sahip değildirler ve her zaman solunum yolu ile ilişkileri bulunmamaktadır. Akciğer parankimi içerisinde oluşabilirler (**Şekil 4**).

Enfeksiyon / inflamasyon koşulları altında, çeşitli antijenler bronkoepitelyal hücreleri veya DC'lerde yer alan PRR'leri (TLR'ler gibi) uyarırlar. iBALT oluşumu, aktif-



Şekil 4: iBALT oluşumu.

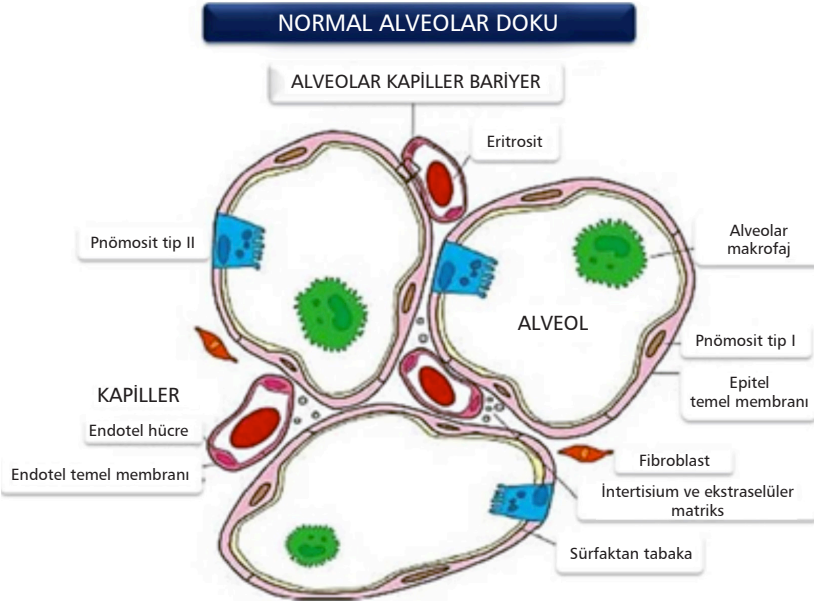
leştirilmiş DC'ler ve stromal hücreler dahil olmak üzere bir dizi hücre tipi arasındaki karmaşık etkileşimlere dayanır. Bir dizi kemokin, sitokin salınımı ve yüksek endotelial venüller (HEV'ler) üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonuyla, B ve T hücreleri farklı bölgelere giderek, farklı görev yapmaktadırlar. Foliküler dendritik hücreler (FDC), ko-stimülator sinyallerin uyarıldığı ve B hücrelerine antijen sunumunun yapıldığı bölgelerde bulunurlar. DC'ler, iBALT yapılarının korunması için önemli hücrelerdir. Drene mediastinal lenfoid nodlardaki (dMLN) Treg'ler, iBALT oluşumunu azaltabilir (16).

b) Akciğer Parankimi

Trakeadan sonra bronşlar, bronş kanallarının akciğere uzandığı alanda ise daha dar çaplı bronşöller yer alır. Bronşöller, alveoler kanallar ve keselere ayrılırlar.

Alveoller, pulmoner kılcal damarlar ve bazı stromal hücreler içeren alveoler boşlukta ince interstisyum duvarları ile birbirinden ayrılırlar (Şekil 5). Alveollerin duvarında Tip I ve Tip II (sürfaktan salgılayan) (granüler pnömositler) hücre gruplarıyla birlikte makrofajlar, lenfositler, plazma hücreleri ve mast hücreleri bulunmaktadır.

Akciğer parankimindeki immün hücreler, hem terminal havayollarında hem de parankimin içinde alveoler epitelin üstünde bulunmaktadır.



Şekil 5: Normal alveolar doku.

Normal koşullarda, alveoler boşluktaki lökosit popülasyonundaki hücrelerin %90'ından fazlasını alveolar makrofajlar meydana getirirken, geri kalan kısmını ise dendritik hücreler ve T hücreleri oluşturmaktadır.

Akciğer parankimi, makrofaj, dendritik hücre ve T hücrelerinin yanı sıra B hücreleri ve mast hücrelerini de içerir. Ancak plazma hücresi içermez. Burada yer alan T hücreleri diğer hücrelerden ayrı olarak bulunmaktadır. Bu immünolojik hücre topluluğunun immünolojik homeostaza etkisi net olarak tanımlanmamıştır ancak birçoğu antijenik yapılara karşı yanıt oluşturmaz yani anerjiktir.

Solunum yolu, yaşam için gerekli olan gaz değişimini yerine getirerek hayati fonksiyonların devamını sağlamaktadır. Bu sistem içinde yer alan immün mekanizmalar, solunum yollarının antijenik yapılara karşı korunmasında hayati fonksiyonla uyumlu olarak çalışmalıdır. Solunan hava ile giren mikroplar ve antijenik yapılar immün defans mekanizmasını aşarak belli dokulara yerleşirlerse solunum sistemi hastalıklarına neden olabilirler. Solunum yolları ile vücuda giren antijenik yapıların immün sistem tarafından hızlı bir şekilde elimine edilememesi durumunda solunum yolları tıkanarak şişebilir ve inflamatuvar yanıtla neden olabilir.

Antijenik tutulumu sağlamak için, solunum sistemi içindeki immün mekanizmalar, farklı savunma basamaklarını aktive ederek düzenli ve aşamalı bir program takip ederler. Lokal sensör hücreler öncelikle işgalci mikroorganizmayı tanıyıp patojeni taşıyan hücre-içindeki savunma yanıtını tetikler. Antijenik uyarılara ilk ve hızlı yanıtı oluşturan nötrofillerin enfekte bölgeye göçünü sağlamak için kemoatraktan maddeler salgılanır. Hemen ardından sitokinlerin salgılanması ile akciğerde bulunan lenfoid hücreler uyarılır.

Sitokinlere ilk yanıt veren dokudaki yerleşik lenfositler, doğal lenfoid hücreler (ILC'ler), lenfositler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve dokuda yerleşik olarak bulunan hafıza T(Tissue-Resident Memory T cells (TRM)) hücreleridir.

Bu lenfositler, sırayla, birinci dereceden sitokin sinyallerini, patojenleri ortadan kaldıran veya yabancı parçacıkları dışarı çıkarabilen, efektör hücrelerin aktivasyonunu geliştiren ikinci dereceden sitokinlere dönüştürür. Sürecin her aşamasında, enfeksiyonu kontrol edebilen ve inflamasyonu sınırlandırarak immün yanıtın aktivasyonunu önleyebilecek efektör mekanizmalar da aktive edilmektedir. Bu aşamalı immün savunma programı, bir mikroorganizma için gerekli minimum yanıtın oluşumunu sağlar.

Spesifik duysal (sensör) ve efektör mekanizmalar değişmekle birlikte, bu aşamalı yanıtlar, hem tip 1 immün yanıtlar, hem de tip 2 immün yanıtlar için geniş bir patojen yelpazesinde ortak olarak ortaya çıkan immün regülasyon modelini oluşturmaktadır.

Çeşitli iç ve dış etkenler, patolojik faktörlerle birlikte, bu mekanizmaların aktivasyonunu veya regülasyonunu değiştirebilirler. Özellikle sıcaklık ve kirliliğe yol açan maddeler gibi dış çevresel faktörler, akciğer hastalığı, yaşlanma ve obezite gibi iç faktörlerle birlikte antimikrobiyal yanıtları da değiştirir.

Her hücre tipinin ve ilgili immün savunma mekanizmalarının niteliği solunum yolu çapıyla uyumludur. Solunum yollarında, silli hücreler ve mukus salgılayan hücreler geniş solunum yollarında savunma bariyerleri oluştururken, küçük solunum yollarında mukus salgılayan hücreler daha az ve salgı hücreleri ise daha fazla sayıda bulunur.

1- Solunum Yolu Epitel Hücreleri (AEC)

Solunum yolu epiteli (AEC'ler) birçok patojen, bakteri ve virüslerin hedefidir. AEC, enfeksiyonun en erken aşamasında bu bölgeye lökositlerin toplanmasını ve inflammatuar yanıtların oluşumunu engelleyerek solunum yollarını sürekli ve aktif olarak korur. Bu durum solunum yollarının açık kalmasını sağlar.

Solunum yolu epiteli patojenleri hızlı bir şekilde tespit etmek ve bunlara yanıt oluşturmak için TLR'ler ve RLH(RIG (retinoik asitle uyarılan gen)- benzeri helikaz)lerle donatılmıştır.

Akciğer membranı, mukosilier sistem tarafından patojenler ve antijenik yapıların ortamdaki uzaklaştırılmasıyla sürekli temizlenir. Bu membranın bariyer defansına ek olarak membranda yer alan epitelyal hücrelerin hücre içi doğal immün mekanizmaları tetikleyerek enfeksiyon oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir. Bu hücreler aynı zamanda antijenik uyarı sonrası ilk salınan sitokinler aracılığıyla yerleşik lenfositleri uyaran, enfeksiyonun ana sensörleri olarak görev yapmaktadır.

Alveoller içinde alveolar tip 1 hücreleri, gaz değişimini kolaylaştırırken, alveolar tip 2 hücreleri, pulmoner sürfaktan madde salgırlar. Akciğer membran sıvısı özel fonksiyonlar için tasarlanmış birçok humoral faktör içeren bir mukus salgısıdır.

Alveollerin yüzeyinde bulunan sürfaktan madde dört sürfaktan protein (SP A-D) içermektedir. Akciğer yüzey gerilimini azaltan bu proteinler, alveolar yüzeye sürfaktan emiliminde kritik bir rol oynamaktadır.

SP-A ve SP-D ayrıca defans mekanizmasına da katılırlar. Bakteriyel yüzey moleküllerini bağlarlar, lökosit aktivitesini düzenleyerek patojen opsonizasyonunu gerçekleştirirler.

Bunlar arasında bakteriyel lipopolisakariti (LPS) bağlayan, onları nötralize eden veya doğal immün sisteme sunan sürfaktan proteinler bulunur. Defensinler ve kat-helisidinler gibi çok çeşitli antimikrobiyal moleküller bakterileri bağlar ve öldürür.

Tip 2 alveoler epitel hücreleri TLR-2 ve TLR-4 le mRNA'yı eksprese etmekte ve lipopolisakaritler ve peptidoglikana yanıt olarak sitokinlerin salınması ile fonksiyonel yanıt oluşturmaktadır.

Solunum yolu epitel hücreleri TLR-1 ila TLR-10 için mRNA'yı eksprese eder ve çeşitli TLR agonistlerinin stimülasyonu, çeşitli pro-inflamatuar sitokinlerin üretimi ile proinflamatuar yanıtları indükler. İmmün defans solunum yolunun boyutuna göre düzenlenir. Geniş solunum yollarında kalın mukus tabakası etkili savunmayı oluştururken, dar solunum yollarında zararlı olabilir.

Dendritik Hücreler

İnsan solunum sisteminde bronşiyoller ve alveoller dahil olmak üzere distal havayolları her gün yaklaşık 8.000-9.000 litre hava filtreler. Bu nedenle sürekli olarak solunan çeşitli katı ve sıvı parçacıklara, alerjenlere ve havadaki mikroplara maruz kalırlar. Bunlar çoğunlukla akciğer yerleşik makrofajlar ve dendritik hücreler (DC'ler) tarafından alınır ve çıkarılır.

Enfeksiyöz bir organizmanın olmadığı bir ortamda, bu işlem genellikle bir tolerojenik ve anti-inflamatuar modda meydana gelir ve yerleşik DC altkümeleri, düzenleyici T hücreleri ve akciğer epitel hücreleri tarafından kontrol edilir.

Uygun olmayan akut veya uzun süreli inflammatuar yanıtlar, bozulmuş gaz değişimi ve hayatı tehdit eden akciğer yetmezliği ile sonuçlanan ödem, astım, fibroz ve amfizem gibi çeşitli hastalıkların nedenidir.

Epitel bariyerinin enfeksiyonu veya hasarından sonra, patojenin temizlenmesi ve dokunun onarımı iyi kontrol edilerek, inflamasyon sınırlandırılmalıdır. Bu dengeleme hareketinden sorumlu olan anti-inflamatuar alveoler makrofajların (AM'ler), akciğer DC'lerinin ve solunum yolu epitel hücrelerinin çapraz karmasıdır.

Dendritik hücreler, doğal ve spesifik immün yanıtların oluşumunda önemli bir role sahiptir. Dendritik hücreler, deri, gastrointestinal sistem ve solunum yollarının lenfoid doku ve epitelinde dolaşan, kemik iliğinin öncü hücrelerinden köken alan hücrelerdir. Pasif dönemde, T hücreleri yoluyla spesifik immün yanıtı aktive etme yetenekleri sınırlıdır. Aynı zamanda, antijeni yakalama kapasitesine sahiptirler. DAMP'lerin uyarısıyla paralel olarak olgunlaşırlar. T hafıza hücresi immün yanıtı oluşturmak için bölgesel lenf düğümlerine giderek antijen sunarlar.

a) Akciğer Dendritik Hücreleri

Akciğerlerde yerleşik olan dendritik hücrelerle, diğer lenfoid olmayan dokulardan gelen dendritik hücreler benzer birçok fenotipik özelliğe sahiptir. Tipik olarak, düşük

CD8, CD40, CD80 ve CD86 ekspresyonu ile birlikte yüksek MHC II sınıfı ve CD205 ekspresyonunu içerirler.

Dendritik hücreler sabit durumda antijen alımı ve işlenmesi için uzmanlaşmışlardır. Normalde RLN'lere geçtikten sonra geliştirdikleri etkin antijen sunma kapasitesine sahip değildirlir.

Akciğer DC'lerinin birkaç farklı alt popülasyonu tanımlanmıştır. Yakın bir zamana kadar araştırmaların ana odağı, özellikle solunum yolu mukozasında bulunan miyeloid dendritik hücreler olmuştur.

Solunum yolu mukozal dendritik hücrelerinin (AMDC) benzersiz bir özelliği, sabit durumlarda son derece yüksek devir oranı ve bölgesel inflamasyonlarda çok hızlı regülasyon kapasitesine sahip olmalarıdır.

Plazmasitoid dendritik hücrelerin (pDC) potansiyel olarak önemli fonksiyonlarının bir başka göstergesi, belirgin TLR ekspresyon paternine sahip olmaları ve beraberinde mikrobiyal stimülasyona yanıt olarak yüksek kapasitede interferon- α (IFN α) üretmeleridir (**Tablo 2**).

Bununla birlikte, miyeloid dendritik hücrelerin aksine, insan plazmasitoid dendritik hücrelerin antijen sunum aktivitelerinin zayıf olduğu ve pDC'nin akciğer dokularından göç ettikleri konusunda hiçbir kanıt bulunmamaktadır. Aksine, lenfositler gibi davranırlar, kandan lenfoid organlara girer ve bölgesel inflamasyona yanıt verirler.

Akciğerdeki Dendritik hücre kompartmanı, sentinel hücrelerinin kompleks bir ağını oluşturan çeşitli kökenlere ve fonksiyonlara sahip hücrelerden oluşur. Akciğer DC'leri, her biri bağımsız bir gelişim gösteren konvansiyonel DC'ler (cDC'ler), plazmasitoid DC'ler (pDC'ler) ve monosit türevli DC'ler (moDC'ler) olarak sınıflandırılır. Genel olarak, akciğer cDC'leri ve moDC'leri, integrin CD11c ve MHC II'nin yüksek ekspresyonu ile tanımlanabilir.

Tablo 2: Akciğer dendritik hücrelerinde TLR ekspresyonu

Dendritik hücre sub gurupları	mRNA markerleri	Protein markerleri	Ligand stimülasyon
Miyeloid DC1 (CD1C ⁺)	TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR6, TLR8	TLR1, TLR2, TLR4	TLR2, TLR3, TLR4
Miyeloid DC2 (BDCA3 ⁺)	TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR6, TLR8	TLR1, TLR2, TLR4	TLR2, TLR3, TLR4
Plazmasitoid DC (CD123 ⁺)	TLR1, TLR6, TLR7, TLR9	TLR9	TLR7, TLR9

BDCA3: Kan DC antijen 3; CD: Dendritik hücre; TLR: Toll-Like Röseptör.

DC gelişimi kemik iliğinde gerçekleşir ve periferik dokulardaki olgun DC'lerin sürekli yenilenmesi gerekliliği nedeniyle sürekli olarak oluşan bir süreçtir. cDC gelişimi için, hematopoetik kök hücreler, erken progenitörlerle daha sık kullanılan DC progenitörlerine (CDP'ler) farklılaşan daha sınırlı -kısıtlı makrofaj-DC progenitörlerine dönüşür. CDP'ler, DC'lerle sınırlı ilk progenitörlerdir. CDP'ler kemik iliğinden periferik organlara göç eden ve lokal olarak matür cDC'lere farklılaşan pre- DC'leri oluşturur.

Pulmoner cDC kompartmanının gelişimi, diğer periferik organlardaki gelişime benzer şekilde meydana gelir. Bazı özellikler diğer lenfoid olmayan organların özelliklerinden farklıdır. Pre-DC'ler akciğer dokusuna girer ve lokal olarak matür DC alt-kümelerine farklılaşır.

Kemik iliği ve periferik organlardaki pre-DC'ler, çeşitli DC gelişim basamaklarının işareti olan bir sitokin; Flt3L (reseptör tirozin kinaz Flt3 için ligand), CDC'lerin oluşumundaki işlevi yanı sıra periferde pre-DC ve matür cDC'lerin farklılaşmasını ve çoğalmasını sağlar. Flt3L'nin kemik iliğinde pDC oluşumunda önemli bir rolü vardır.

Kemik iliğinde pDC gelişimi, Flt3L ile birlikte M-CS, IL-7 ve trombopoietin gibi diğer pleiotropik sitokinler tarafından desteklenir. PDC'lerin oluşumu, Flt3 ve E2-2'nin downstream IRF8 ve STAT3 gibi bir dizi transkripsiyon faktörüne bağlıdır. Periferde pDC'lerin uygun şekilde olgunlaşması için, transkripsiyon faktörü Runx2 de gereklidir. GM-CSF ve STAT5 yoluyla sinyal, IRF8'in supresyonu ile pDC oluşumunu inhibe eder.

moDC'ler akciğerlerde bulunur. Bu hücreler benzer yüzey markırları nedeniyle CD11b +cDC'lerden uzun zaman ayırt edilememişlerdir. Monosit orijinlidirler. mo-DC'lerin (monositik dendritik hücreler) gelişimleri monositlerle aynı faktörlere (kemokin reseptörü CCR2 ve sitokin CSF-1 gibi) bağlıdır.

Akciğer DC'lerin Fonksiyonu

Akciğerler tarafından solunan yabancı maddeler ve patojenler, akciğerlerdeki yerleşik DC'leri uyarır ve uygun immün yanıtın başlamasını tetiklerler. Dendritik hücreler akciğerlerde, epitelin bazolateral tarafında bulunurlar. İletken havayolları ve alveollerin lümenindeki antijenleri tanırlar. Dendritik hücrelerin antijeni tanınması temelde akciğerlerdeki konumlarına bağlıdır. Alveolar septada yer alan DC'ler birçok dendritik çıkıntıya sahiptir ve sürekli antijenleri tanıyarak seçerler.

Akciğer DC subgrupları arasında işlevsel işbölümü artar. Farklı DC'ler sağlıklı ve inflamatuvar koşullarda spesifik fonksiyonlara sahiptirler. Solunum yolu viral enfeksiyonlarında, DC'lerin akciğer drene lenf dğümlerine göçü CD8 + T hücrelerinin antiviral yanıtlarının uyarılmasından sorumludur ve kemokin reseptörü CCR7'nin ve

kompleman aktivasyonuna bağlıdır. CD103 + DC'ler, CD8 + T hücrelerinin antiviral yanıtları için, antijeni çapraz sunma yeteneklerinden dolayı önemlidirler.

2- Innate Lenfoid Hücreler – (ILCs) Doğal Lenfoid Hücreler/Gelişimleri ve Dağılımları

Doğal lenfoid hücreler (ILC'ler), lenfoid doku oluşumunda, dokunun yeniden şekillenmesinde, doku stromal hücre homeostazında, enfeksiyona ve inflamasyona karşı verilecek yanıtların regülasyonunda rol oynayan doğal immün sisteme ait önemli hücre popülasyonudur.

Spesifik lenfositlerle karşılaştırıldığında, doğal lenfoid hücreler (ILC'ler) lenfoid dokuda daha az sayıda bulunmasına rağmen, cilt, bağırsak ve akciğer gibi doku ve organların yüzeylerinde, adipoz ve bazı mukozal hücreler ile ilişkili lenfoid dokularda daha fazla sayıda bulunurlar.

Tipik lenfoid hücrelerle kıyaslandığında, ILC'ler üç temel özellikle karakterize edilirler:

- 1) Antijen reseptörlerinin yeniden düzenlenmesine bağlı rekombinasyon aktive edici (RAG) genlerin yokluğu,
- 2) Miyeloid hücrelerin ve dendritik hücrelerin fenotipik markırlarının eksikliği,
- 3) Özel lenfoid morfolojileri ile.

Doğal lenfoid hücre (ILC) ailesinin prototipleri, doğal öldürücü (NK) hücreler ve lenfoid doku indükleyici (Lti) hücrelerdir.

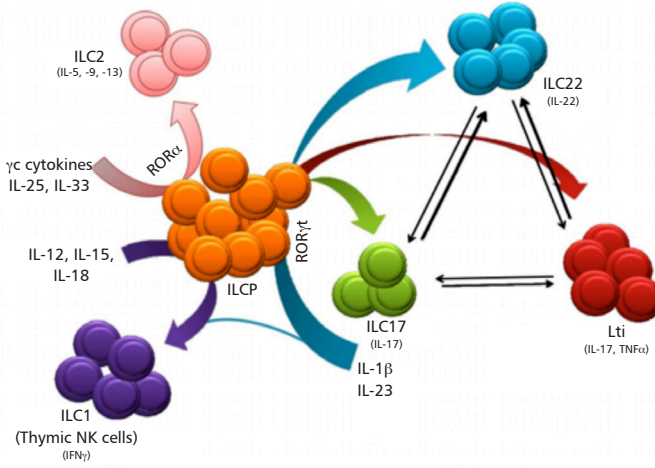
Fenotipik ve fonksiyonel özelliklerine bağlı olarak da, ILC'ler üç alt gruba ayrılır.

1. ILC 1'ler, interferon- γ (IFN- γ) üreten NK hücrelerini içerir.
2. ILC 2'ler tip 2 sitokinleri üretirler, örn. IL-5 ve IL-13, gelişimleri ve fonksiyonları için GATA bağlayıcı protein 3'e (GATA3) ve retinoik asit reseptörü ile ilişkili reseptör- α 'ya (ROR- α) bağlıdır.
3. ILC 3'ler, IL-17 ve / veya IL-22 üreten tüm doğal lenfoid hücre alt tiplerini içerirler ve onların gelişim ve fonksiyonları için ROR- γ t transkripsiyon faktörüne bağlıdır.

Doğal ve spesifik immün sistemin moleküler ve hücresel bileşenleri, hem akciğer homeostazını hem de akciğer hastalıklarının gelişimini etkiler ve düzenlerler (**Şekil 6**).

İnterlökin (IL) -12, -15 veya -18 uyarısıyla ILC progenitör (ILCP) hücreleri, interferon (IFN) - γ üreten doğal öldürücü (NK) hücreler gibi ILC 1 hücrelerini üretmek için indüklenir.

Buna karşılık, ILCP hücreleri IL-25 ve IL-33 gibi sitokinlerin uyarısıyla, IL-5-, -9- ve -13 üreten ILC 2 hücrelerini indükler.



Şekil 6: Çeşitli doğal lenfoid hücre (ILC) alt tiplerinin üretimini düzenleyen mediatörler (15).

Th2 sitokin üretimi için, transkripsiyon faktörü retinoik asit reseptörü orphan reseptörü (ROR) α gereklidir. ILC 3 hücreleri, IL-1 ve IL-23'ün kontrolü altında ROR γ t içeren ILCP hücrelerinden üretilir.

Ağırlıklı olarak IL-22 (ILC 22), IL-17 (ILC 17) veya hem IL-17 hem de TNF- α (lenfoid doku indükleyici, Lti) hücrelerini eksprese eden ILC 3 hücrelerinin subpopulasyonları bulunur. Bazı ILC 3 hücreleri, hem IL-17A hem de IL-22'nin eşit miktarda üretilmesini sağlar.

a) Akciğerlerdeki ILC'ler

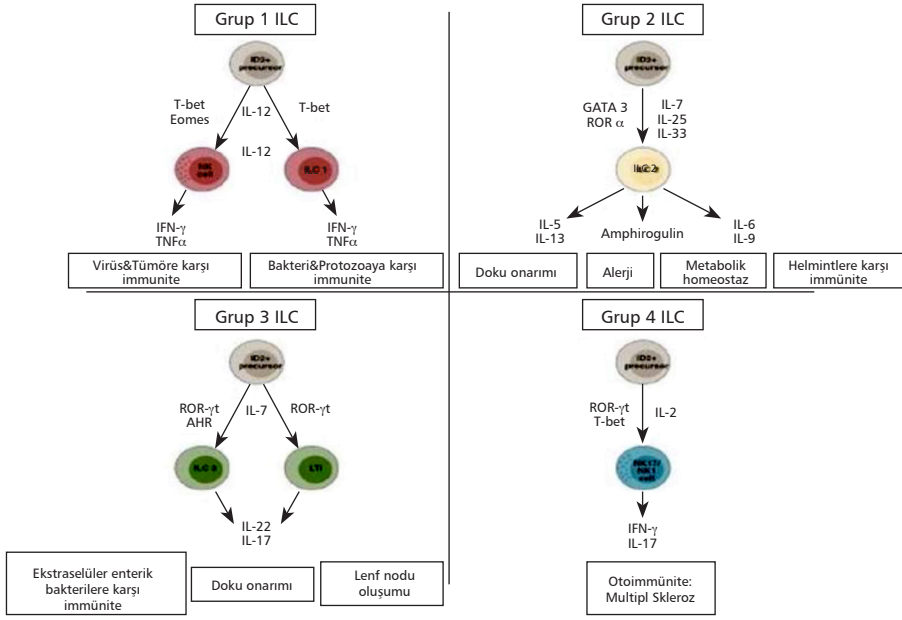
Hem lenfoid hem de lenfoid olmayan organlardaki doğal lenfoid hücreler (ILC'ler), akut engellere cevap vermek için lokal, yenilenen ve genişleyen dokuda bulunan yerleşik hücrelerdir. ILC'lerin yaşamının devamlılığı farklı mikro ortamlarda ve fizyolojik koşullarda kendi kendilerini yenileme yeteneklerine bağlıdır.

Akciğerlerde ve solunum yollarında ILC'ler saptanmıştır. Akciğer dokusunda, ILC'lerin yaklaşık %60'ını ILC 3'ler oluştururken, en fazla miktarda NCR-ILC 3 sınıfı bulunmaktadır.

ILC 1'ler %10, ILC 2'ler ise %30 oranında bulunmaktadır.

ILC 2'ler, sayıca az olmasına rağmen, Th 2 sitokinleri ve doku büyüme faktörlerini salgılayarak doğal bağışıklıkta ve hastalığın ilerlemesinde önemli rol oynarlar (**Şekil 7**).

ILC 3 hücreleri, eşit miktarda IL-17A ve IL-22 üreten, genellikle dördüncü bir ILC 3 alt kümesi olarak kabul edilmektedir. Bu alt grupların farklı hücre tiplerini tem-



Şekil 7: Doğal immünyetede ve hastalığın ilerlemesinde transkripsiyon faktörleri ve sitokin profillerine göre dört grup ILC'nin aktivasyonu. AHR: Aril hidrokarbon reseptörleri; Eomes: Eomesodermin (Hafıza hücrelerinin gelişiminde önemli rol oynayan transkripsiyon faktörü); GATA3: GATA3 bağlayıcı protein; IFN-γ: İnterferon gama; IL: İnterlökin; ILC: Doğal lenfoid hücre; NK: Doğal öldürücü hücre; ROR: Retinoik asit reseptörü ile ilişkili orphan reseptörü; T-bet: T-box transkripsiyon faktörü-TbX21; TNF-α: Tümör nekroz faktör alfa.

sil edip etmediği veya tek bir plastik hücre tipindeki bölgesel çevresel uyarıların sonucu olup olmadıkları konusunda tartışmalar vardır. ILC'ler, Th1, Th2 ve Th17 sitokinlerini sentezleme ve salgılama yeteneklerine göre 3 farklı sınıfa ayrılırlar. Tip 1 ILC (ILC 1) hücreleri, interferon (IFN) -γ, tip 2 ILC (ILC 2) hücreleri, IL-5, IL-9 ve IL-13 üretirken tip 3 ILC (ILC 3) hücreleri, IL-17A ve IL-22 üretir.

Konvensiyonel ve IFN-γ üreten doğal olmayan öldürücü (NK) hücreler, ILC 1 grubundandır. Th1 CD4 + hücrelerine karşı benzer olarak T-bet transkripsiyon faktörü kontrolü altında IFN γ üretir.

ILC 17 ve lenfoid doku indükleyici hücreleri (LTi hücreleri) içeren ILC 3 hücreleri, embriyonik gelişim sırasında Peyer plaklarına ek olarak sekonder lenfoid düğümlerin oluşumunu destekler. IL-17A'nın ILC 3 hücreleri tarafından ekspresyonu ve daha sonraki fonksiyonları, RORγt ve aril hidrokarbon reseptörü (Ahr) gibi Th17 ile ilişkili transkripsiyon faktörlerine bağlıdır.

ILC 3'ler, retinoid ilişkili orphan reseptör γ t (ROR γ t) olarak bilinen ILC'lerin en heterojen alt kümesidir. IL-17, IL-22, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve/veya IL-23, IL1-P ve aril hidrokarbon reseptörü (AHR) ligandlarına cevap olarak tümör nekroz faktörü α 'yı (TNF α) üretir.

ILC 3'ler iki sınıfa ayrılırlar;

- 1- Lenfoid organogenez ve sekonder lenfoid doku gelişiminde rol oynayan, fetal ve yetişkin-ekivalent LTi benzeri hücreler içeren lenfoid doku indükleyici hücreler (LTi hücreleri)
- 2- Doğal sitotoksikite reseptörleri Nkp 44 ve/veya Nkp 46'yı eksprese edebilen veya etmeyen LTi olmayan ILC 3'ler.

ILC 3'ler vücutta yaygın şekilde; akciğer, karaciğer, bağırsak, dalak, deri ve sekonder lenfoid dokular gibi mukoz bariyerlerinde bulunurlar. Bu bölgelerde, sitokinlerin üretilmesi ve spesifik bağışıklık sistemi ile immünite ve doku homeostazında önemli rol oynarlar. ILC 3'lerin solunum yolu hastalıklarındaki rolü daha azdır. Bunlar bağırsak gibi diğer mukozal bariyerlerdeki homeostaz, enfeksiyon ve inflamasyonda önemli rol oynamaktadırlar. ILC 3'ler IL 17 / IL 22 açısından, akciğer sağlığının önemli aktörlerdir. ILC 3'ler; akciğer dokularında en yaygın olan gruptur. IL-17A ve IL-22'nin hızlı salgılanması, IL-17 / IL- 22 olarak akciğerde inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklar üzerine araştırmalara neden olmuştur. IL-17 / IL-22 akciğer sağlığı için çok önemli sitokinlerdir.

Her üç ILC alt grubu solunum yollarında tanımlanmış olsa da, bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu, doku tamirinde, helmint enfeksiyonlarından korunma ve multiple alerjik hastalıklar da ILC 2'ler odak noktayı oluşturmaktadır.

GM-CSF; alerjik solunum yolu hastalığında, antimikrobiyal pulmoner konak defansında önemli bir rol oynar ve sürfaktan homeostazı için gereklidir.

Astım, hava akımı obstrüksiyonu, aşırı inflamasyon ve solunum yolunun yeniden şekillenmesi ile karakterize kronik solunum sistemi hastalığıdır. IL-17, bu koşulları yönlendiren önemli bir sitokindir. IL-17 eksprese eden hücreler, örneğin, hem balgam hem de Bronkoalveolar lavaj sıvısında (BALF) astımlı hastalarda yükselmektedir. Günümüzde, özellikle IL-17 + ILC 3'lerin şiddetli astım hastalarında BALF'de arttığı gözlemlenmiştir.

Akciğer Homeostazı

Akciğer mukozal yüzeyleri, çok çeşitli, durağan ve enfeksiyöz ajanlara yoğun maruz kalan bölgelerdir ve immünolojik homeostaz için özel mikroçevreler oluştururlar. Bu bölgelerdeki T hücreleri, sterilize immün sistemi tetikleyerek, enfeksiyonla mücadele-

de hızlı yanıt vermeli ve aynı zamanda, durağan, tekrarlayıcı olmayan antijenlere karşı güçlü inflamatuvar yanıt oluşturmamalıdır. Bu homeostazın bozulması, soluk yoluyla alınan allerjenlere karşı aşırı reaksiyonların oluşmasına neden olduğu gibi, rinit ve astım dahil olmak üzere birçok solunum yolu hastalıklarının patogenezi için yol açar.

Mukozal ortamlarda bulunan APC'ler antijeni alarak immün sistem tarafından tanınacak şekilde işleyerek sunarlar ve sistemde düzenleyici rol oynarlar. Mukozada bulunan APC populasyonları arasında, dendritik hücreler (DC'ler), ilk immün yanıtı etkili bir şekilde uyaran eşsiz hücrelerdir. Yüksek miktarda MHC ve ko-stimülasyon moleküllerinin ekspresyonu ile bağlantılı olarak yüksek miktarlarda antijen tanıma özelliği ile DC'ler en güçlü APC'lerdir.

Solunum yollarının mukozal yüzeyleri, patojenlerle en sık temas eden bölgelerdir. Bu bölgelerdeki yoğun ve çok aktif dendritik hücre toplulukları, konak-koruyucu immün yanıtların regülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Dendritik hücrelerin fonksiyonel aktiviteleri, olgunlaşma durumları ve buldukları bölgeler ile yakından ilişkilidir. Periferal dokularda bulunan yerleşik immatür DC'ler antijen alımı için uzmanlaşmışken, sekonder lenfoid organlarda bulunan matür DH'ler antijen alımından sorumludur.

Bu iki farklı fonksiyon ikilemi sürekli antijene maruz kalan bölgelerde (özellikle mukozal) kronik T hücresi aracılı doku hasarından kaçınılması için kuramsal bir mekanizma sağlar. Yani aktive edici sinyallerin dendritik hücreler tarafından T hücrelerine iletilmesi, normal olarak merkezi lenfoid organlara, özellikle de lenf düğümlerine geçtikten ve fonksiyonel olgunlaşmadan sonra meydana gelir.

Olgun dendritik hücrelerin önemli bir fonksiyonel rolünün, bu hücreler tarafından yüksek düzeyde IL-12 üretiminin hızlı indüksiyonu ile kolaylaştırılan IFN γ üretimi ve Th1-aracılı yanıtların artmasına yol açan enfeksiyon ajanlarının temizlenmesi olduğu düşünülmektedir.

Bununla birlikte, solunum yoluyla alınan solubl protein antijenlerine ilk yanıtta, Th 2'ye bağlı IgE üretimi ve/veya solunum yolu mukozasında bulunan bölgesel lenf düğümlerinden salınan Th2 sitokinlerinin üretimi hakimdir. İnsanda sağlıklı solunum yollarında alveolar makrofajlar hakimdir (>%95). Geri kalanların %5'i, ağırlıklı olarak CD103 +, / veya / TCR ekspresyon eden T hücreleridir ve bunlar genellikle CD4- / CD8- veya bu fenotiplerin kombinasyonlarıdır.

Alveolar makrofajlar tipik fenotipik markerlar olan F4 / 80 +, CD11c^{hi}, CD11b^{int} i ekspresyon etse de, akciğer parankiminin submukozal dokularına kıyasla dokularda fonksiyonel olarak daha farklı davranırlar.

Daha az sayıda MHC II ve kostimülasyon molekülleri olan alveolar makrofajlar, dokuda-yerleşik bulunan makrofajlara göre antijen sunumunda daha az etkilidir.

Stabil ortamda hazır bulunan alveolar makrofajlar, IL-10, nitrik oksit veya TGF salgılayarak supresif özellik gösterirler. Prostaglandinlerin ve transforme edici büyüme faktörü beta (TGF) aracılığıyla T hücre yanıtlarını aktif olarak inhibe ederler.

Alveoler makrofajlar, ya ko-stimülatör moleküllerin hatalı ekspresyonu ya da negatif T hücre reseptörü CTLA-4'e bağlanan CD80 reseptörünün artan ekspresyonu ile reversible T hücre inaktivasyonuna neden olurlar. Alveoler makrofajların, solunum yollarındaki diğer hücrelerle doğrudan veya dolaylı etkileşimi, aynı zamanda sabit durumdaki inflamatuvar yanıtlarını da sınırlandırır. T hücre aktivasyonunun supresyonuna ek olarak, alveolar makrofajlar ayrıca havayollarında kenetlenmiş durumdaki dendritik hücrelerin antijen sunum fonksiyonunu aktif olarak inhibe ederler. Karşılıklı olarak, solunum yolu lümeninde antijenle karşılaşan dendritik hücreler, lokal inflamatuvar yanıtı daha da sınırlandıran geniş spektrumlu inhibitör sitokin olan IL-10 üretirler. Solunum yollarındaki makrofajlar, fenotipik olarak diğer dokulara göre fonksiyonel olarak farklıdır ve başka supresif yollarla kombinasyonları, dış uyaranlara karşı yanıtlarını sınırlandırır.

Hava-sıvı arayüzündeki yüzey gerilimini azaltan alveolar boşluklarda bol miktarda bulunan sürfaktan proteinler ve lipidler; hava boşluklarının açık kalmasını sağlar. Sürfaktan protein A'nın (SP-A) TLR2 ve TLR4'ten aktivasyon yolağıyla aşağıya doğru akış (downstream) sinyallerini inhibe ettiği ve bunun sonucunda uyarılan solunum yolu makrofajlarından pro-inflamatuvar sitokin üretiminin azaldığı gösterilmiştir. SP-A, TLR4'e bağlanarak LPS'nin reseptöre bağlanmasını engeller ve downstream aktivasyon sinyallerini bloke eder. Ayrıca, SP-A, aile üyelerinden biri olan SP-D ile birlikte, bu hücreler üzerinde yüksek oranda eksprese edilen inhibitör reseptör olan Sinyal İnhibitör Düzenleyici Protein Alfa (SIRP α) ile bağlanır ve SIRP ları aktive eder, alveolar makrofajların fagositik aktivitesini azaltır.

Solunum yolu mukozal bölgelerinde epitel hücrelerinin oluşturduğu bariyerin fonksiyonu, fizyolojik ve immünolojik uyaranlara maruz kalmayı sınırlandırmaktadır. ILC (Doğal lenfoid hücreler)'ler solunum yolu bariyer bütünlüğünün ve doku homeostazının korunmasında çok önemli hücrelerdir. IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 içeren ILC 2 ile indüklenen mediatörler, akciğer homeostazını korunmasında önemlidir. Doğal lenfoid hücrelerin 2 (ILC 2) azalması, hiperplastik epitel hücre üretimini arttırarak, epitel hücre dejenerasyonuna ve nekroza yol açar. Akciğerde ILC 3'ler tarafından üretilen IL-22, akciğer epitel hücre fonksiyonunun sürdürülmesinde ve akciğer inflamasyonunun negatif regülasyonunda da rol oynamaktadır.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, akciğer homeostazı sırasında, ILC 2'lerin epitelyal hücrelerin devamlılığını IL-9 aracılığıyla koordine ettiği gösterilmiştir. Otokrin IL-9, iletken solunum yollarında optimal epitel yanıtı için gerekli olan IL-5 ve IL-13 üretimini uyarmaktadır. IL-5 ve IL-13, mukus üretimini ve doku ona-

rımını uyarırlar. Böylece, ILC 2'ler, bariyer görevine ve epitelyal yanıtlara da katkıda bulunurlar. Lenfoid progenitörleri (CLP'ler), spesifik immün sistemin hücrelerine farklılaşırlar. Örneğin T ve B hücreleri; bununla birlikte, bir CLP alt kümesi ILC'yi oluştururlar.

Doğal lenfoid hücreler başlangıçta fetal karaciğerde ve daha sonrada kemik iliğinde gelişimlerini tamamlarlar. CLP'lerden (Lenfoid progenitörleri) doğal lenfoid hücrelerin gelişimi, antijen reseptörlerinin RAG-bağımlı yeniden düzenlemesinden bağımsız olarak birkaç transkripsiyon faktörü ile sağlanır.

Doğal lenfoid hücrelerin (ILC), CLP'lerden farklılaşması için, DNA bağlayıcı 2(Id2), düzenlenmiş nüklear faktör interlökin-3 (NF-IL 3) ve timosit seçimi ile ilişkili high mobility group box proteini (TOX) inhibitörünü içeren transkripsiyonel faktörleri gereklidir.

Akciğer İnflamasyonunun Regülasyonu

Doğal immün sistem mikroorganizmalara karşı mükemmel bir koruma mekanizması sağlar. Akut inflamasyon, doğal immün defansın yaralanma, enfeksiyon ve irritasyona nötrofiller ve eozinofiller gibi granülosit efektör hücreler aracılığıyla verdiği birincil yanıttır. İnflamatuar cevabın stimülasyonunda gerçekleşebilecek herhangi bir yetersizlik durumunda; yüksek seviyelerde aktifleşmiş infiltrate granülositlerin neden olduğu doku hasarı kronik inflamasyona yol açabilir.

Inflamasyonun başarılı bir şekilde iyileşmesi, granülositlerin ortamdan uzaklaştırılmasına bağlıdır. Normal fizyolojik koşullar altında, makrofajlar, dendritik ve epitelyal hücreler tarafından fagositik tanıma ve yok etme işleminden önce apoptoz (programlanmış hücre ölümü) olayı gerçekleşir. Akciğer epiteli sürekli olarak çok sayıda havadaki patojenlere, alerjenlere ve yabancı parçacıklara maruz kaldığından, inflamasyon solunum mukozasında immün savunmaya katkıda bulunur. Solunum mukozasında inflamasyonun iyileşmesi sırasında gerçekleşebilecek herhangi bir eksiklik birçok akciğer hastalıklarına neden olur.

Akut inflamatuvar yanıtlar, konağı sistemik enfeksiyondan koruyan ve doku homeostazının geri kazanılmasına yardımcı olan yaralanma, enfeksiyon ve iritasyon ile başlatılır. Bu nedenle inflamasyon, koruyucu ve hayati öneme sahip bir savunma mekanizmasını temsil etmektedir. Akut inflamatuvar yanıtlar sırasında yaygın olan moleküler olaylar ve hücresele etkileşimler, olası doku homeostazının restorasyonuna ve dolayısıyla akut inflamatuvar yanıtın düzenlenmesine yol açan hasar, enfeksiyon veya iritasyonu en aza indirmede önemli bir faktördür. Bununla birlikte, büyüklük veya süre bakımından kontrol edilemeyen bir akut inflamatuvar yanıtın oluşması hastalıklara yol açabilir.

Akciğerde düzensiz akut inflamasyon, temel gaz değişim süreçlerini ciddi şekilde etkileyen pulmoner fibrozise neden olarak akciğerde hasar oluşturur. Bu nedenle, akciğer inflamasyonunun ciddiyeti ve süresini sıkıca düzenleyen sayısız mekanizmalar vardır.

Eğer tam anlamıyla iyileşme sağlanmazsa, akut akciğer hasarı ve / veya akciğer inflamasyonu (ALI) gibi kronik inflamasyonlara neden olan, akut solunum yetmezlik sendromu (ARDS), astım, kistik fibroz (KF) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi akciğer hastalıkları ortaya çıkar.

Birçok pro ve anti-inflamatuar sitokin ve kemokin, inflamasyonun başarılı bir şekilde durdurulmasına yardımcı olan proinflamatuvar medyatörlerin etkilerini azaltan, çok sayıda inflamasyon moleküler medyatörlerin bulunduğu bilinmektedir.

Inflamasyonu başarılı bir şekilde sonlandıran "programlanmış iyileşme süreci"ne büyük ölçüde katkı sağlayan lipoksinler, resolvinler, protektinler ve maresin(multimeric protein)ler gibi endojen olarak çözülebilen birçok biyoaktif lipid mediatörler (immüno-çözücüler) bulunmaktadır.

Inflamasyonun başarılı bir şekilde iyileşmesini sağlayan proinflamatuvar hücre fenotipinden daha güçlü antiinflamatuvar / pro-rezolüsyon fenotipine geçişi ve fagositik hücrelerde efferositoz olarak adlandırılan apoptotik hücrelerin fagositik klirensini içeren süreçler bulunmaktadır. Enfektif (hastalık yayan veya hastalık yayma eğiliminde olan maddeler) ajanların, alerjenlerin, yabancı partiküllerin ve yaşlı hücrelerin akciğer mukosilier temizleme aşamasında ortaya çıkar.

Akciğer inflamasyonu esnasında doğal immün defans değişik hücre tipi ve hücrel etkileşimi içerir. Bunlar, polimorfonükleer granüositler (nötrofiller, eozinofiller, bazofiller) ve agranüositler (monositler, makrofajlar), akciğer epitel / endotel hücreleri, mast hücreleri, doğal öldürücü (NK hücreleri) ve dendritik hücreler gibi lökositlerdir.

a) Nötrofiller

Nötrofiller kemik iliğinde üretilen, dolaşımda en fazla bulunan granüosit lökositlerdir ve dolaşımdaki lökositlerin % 70'ini oluştururlar, 7-10 saatlik ömürleri vardır. İnflamasyon sırasında veya kimyasal uyarıcılara yanıt olarak, 48 saate kadar veya daha uzun süre hayatta kalabilirler. 12-15 μ m çapındaki bu hücreler, multi-loblu nükleusları vardır. Primer (azurofilik), sekonder (spesifik) olmak üzere dört farklı işleve sahip granül içerirler. Bu granüller, migrasyon, adezyon ve anti-mikrobiyal aktivite gibi hücrel süreçlerde yer alan >300 protein içerir. Nötrofiller solunum yolu lümeninde fazla sayıda bulunurken, mononükleer hücreler, makrofajlar, CD8 + T hücreleri ve B hücreleri daha büyük solunum yolu duvarlarında yer alırlar.

Nötrofiller çok yönlüdür ve inflamasyondan sonra hızlı bir şekilde infeksiyon bölgesine doğru göç ederler. Konağın fagositoz, degranülasyon, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu veya mikroorganizmaları yakalamak ve öldürmek için nötrofil dışı tuzakları (NET) üretimi yoluyla kromatin ağlarını serbest bırakarak savunmaya yardımcı olurlar. Nötrofilleri inflamatuvar yanıt oluşturduktan sonra, pro-inflamatuvar tipten anti-inflamatuvar fenotipe değişebilmektedir.

Nötrofiller, lökotrien B4 (LTB4) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi pro-inflamatuvar mediatörlerin üretimini durdurarak pro-resolving biyoaktif lipidler (örn. Lipoksinler) üretmeye ve salmaya başlayarak inflamasyonu güçlendirirler.

Nötrofiller fizyolojik işlevlerini yerine getirdiğinde, zararlı hücre içeriğinin ve hücre içindeki patojenlerin ekstrasellüler ortama kontrolsüz salınımını önlemek üzere membran bütünlüğünü koruyarak apoptoza uğrarlar. Apoptoza özgü hücre değişiklikleri; makrofajlar, dendritik hücreler ve epitel hücreleri gibi fagositler tarafından nötrofillerin tanınmasını ve alımını artırır.

Nötrofil aktivasyonunun durdurulması (switched off), apoptoz geçirmesi ve inflamasyonun başarılı bir şekilde iyileşmesinde esastır. Eğer doğru bir çözümlenme olmazsa, akut inflamasyon, kitleler halinde nötrofillerin lokalize bir bölgeye girmesiyle konakta doku hasarına neden olan kronik inflamasyona yol açabilirler. Bu, ROS oluşumu sırasında nötrofil akını ile serbest radikal türlerinin üretilmesi, NET üretimi sırasında granülasyon ve dejenerasyon sırasında proteolitik ve anti-mikrobiyal granüllerin degranülasyonu ve yüksek anti-mikrobiyal özelliklere sahip nükleer, granüller ve sitozolik proteinler ile kaplanmış olan eksternal kromatin salgılaması şeklinde meydana gelebilir.

Inflamasyonda sıkça karşılaşılan hipoksik koşullar (%1 oksijen) sırasında, aktif B hücrelerinin aktivasyonunu ve proil hidroksilaz 3 ekspresyonunu arttıran, hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF)-1 α 'ya bağımlı nükleer faktör kappa hafif (NF- κ β) zincirin aracılık ettiği, hipoksi ile indüklenebilir nötrofil sağkalımı gözlenmektedir. Nötrofiller farklı fenotipler sergileyen heterojen popülasyonu oluşturmaktadırlar. İnflamatuvar yanıtlara bağlı olarak nötrofiller inflamatuvar alanı, ters migrasyon denilen bir işlemle terk etmektedir.

Nötrofillerin dominant olduğu inflamasyonlarda, ALI / ARDS, CF, COPD, idiyopatik pulmoner fibroz (IPF), bronşektazi, atopik / atopik olmayan astım ve ağır astım gibi bir dizi inflamatuvar akciğer hastalığına neden olur. Nötrofiller, yaralanma veya enfeksiyon bölgesinde, lökotrien B4 (LTB4), C5a ve IL-8 gibi pro-inflamatuvar mediatörlerin üretimi ile hızlı bir şekilde toplanan ilk hücrelerdir.

Nötrofillerin PRR'ler ve proinflamatuvar mediatörler tarafından yakalanan bakterilerle karşılaşması, güçlü antimikrobiyal yanıtları başlatır. Patojenler, fagositozdan

sonra öldürülür ve fagozomun içine reaktif oksijen türleri ve proteazlar salınır. Bunlar aynı zamanda ekstraselüler olarakta salınabilir. Buldukları ortamlarda antimikrobiyal etki yaparlar, fakat aynı zamanda kalıcı doku hasarına da neden olurlar. Patojenlerin temizlenmesine yardımcı olmak için kemokinleri salgılayarak o bölgeye immün hücreleri toplayarak aktive ederler.

Nötrofiller kısa ömürlü hücrelerdir. Patojenlerin temizlenmesinden sonra apoptozla ölmeleri, normal dokunun iyileşmesine ve onarımına yardımcı olan anti-inflamatuar bir süreci başlatmaktadır. Patojenlerin temizlenmesine yardımcı olmak için nötrofil apoptoz süreci konakçı tarafından ertelenebilir.

b) Eozinofiller

Eozinofiller dolaşımdaki lökositlerin <%5'ini oluşturur ve 12 saate kadar hayatta kalırlar. Ancak gerekirse yaşam sürelerini en az bir hafta daha uzatabilme yeteneğindedirler.

Nötrofiller gibi, eozinofillerin de sitoplazmalarında granüller bulunur. Eozinofilik granüller, solunum yolu epitel hücreleri üzerinde sitotoksik etkiye sahip olan eozinofilik katyonik protein, majör bazik protein, eozinofil peroksidaz ve eozinofilden türetilmiş nörotoksin gibi farklı bileşenler içermektedir. Eozinofiller ayrıca mitokondriyal veya nükleer DNA'dan oluşan eozinofil hücre dışı tuzaklarının (eosinophil extracellular traps, EET'ler) salınması yoluyla da konak savunmasına yardımcı olurlar.

Bu EET'ler, in vitro ve in vivo olarak mikroorganizmaları yakalayabilen ve öldürebilen eozinofilden türetilmiş granül proteinleri ile birleşen mitokondriyal DNA salınımı yoluyla anti-mikrobiyal savunmaya katılırlar.

Eozinofiller ayrıca apoptoz geçirebilir, bunlar daha sonra IL-5 ile modüle edilen makrofajlarla fagositoz yoluyla temizlenirler. Eozinofiller hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar fenotip ve fonksiyon gösterme yeteneğindedir. Eozinofillerin anti-inflamatuar aktiviteleri, LTB₄, C₄ (LTC₄) ve D₄ (LTD₄)'ün eozinofil peroksidaz aracılı inaktivasyonu ile aşırı duyarlılık reaksiyonları sırasında önemli bir düzenleyici role sahiptir.

Eozinofil peroksidaz, mast hücreleri ve eozinofillerin her ikisinin de var olduğu inflamasyon bölgelerinde, hem eozinofil peroksidaz hem de mast hücre granülleri arasında oluşan aktif komplekslerin ekstraselüler oluşumuyla proinflamatuvar aktivitelerde bulunabilirler. Eozinofiller, atopik / atopik olmayan astım ve alerjik rinit gibi alerjik solunum yolu inflamasyonu sırasında baskındır. Eozinofillerin akciğer homeostazının sürdürülmesinde ve onarımda önemli rolleri vardır.

c) Bazofiller

Bazofiller, dolaşım da en az sayıda bulunan granülosittir. Granülleri; histamin, heparin, serotonin, nötr proteazlar ve hidrolazlar gibi çeşitli maddeleri içerir. Uyarıldıklarında granüller içeriklerini serbest bırakırlar ve biyoaktif lipidler, sitokinlerin sentezini yapabilirler. Alerjenlerle karşılaştıklarında aktif hale gelerek atopik / atopik olmayan astım ve alerjik rinit gibi hastalıklarda inflamasyonu arttırarak hızlı bir şekilde degranüle olurlar.

d) Monosit ve Makrofajlar

Monositler, çoğunlukla internalize mikroorganizmaların fagositozla yok edilmesine yardımcı olan lizozomal enzimler içeren çok sayıda küçük granül içerir. İnflamasyonun olmadığı sağlıklı koşullarda monositler kemik iliği ve kanda bulunurlar.

Bununla birlikte monositler, inflamasyon sonrası hızlı bir şekilde kan dolaşımından inflamasyonlu dokuya göç ederek yerleşik fagositik makrofajlara farklılaşırlar. Ortam koşullarına bağlı olarak, makrofajlar duruma göre farklı fenotiplere değiştirebilirler. Örneğin, daha fazla pro-inflamatuar yapıda olan (genellikle M1 veya klasik makrofajlar olarak adlandırılır), anti-inflamatuar fenotipe (M2 veya alternatif makrofajlar olarak adlandırılır) veya pro-resolving fenotipe dönüşebilirler.

M1'lerin dönüşümü; intrasellüler patojenler, lipopolisakkarit (LPS) gibi bakteriyel hücre duvarı bileşenleri, lipoproteinler ve sitokinler interferon gama (IFN γ) gibi soluble medyatörler ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi medyatörlerle oluşur. Bu dönüşüm, inflamasyonu şiddetlendiren çeşitli proinflamatuar sitokinler / medyatörler (IL-1, IL-6, IL-8, TNF, IFN γ , LTB4) ve ayrıca mikroorganizmaların etkili şekilde öldürülmesine yardımcı olan nitrik oksit (NO) oluşumu ile de indüklenebilirler.

M2 dönüşümüne, çeşitli parazitler ve mantar hücreleri yol açar ve immün kompleksler, apoptotik hücreler ve makrofaj koloni stimüle edici faktör IL-4, IL-10, IL-13 ve transformasyonlu büyüme faktörü beta (TGF- β) içeren solubl mediatörler tarafından indüklenebilir. M2 makrofajları, pro-inflamatuar uyarıların salınmasını durdurarak IL-10, TGF- β ve prostaglandin E2 (PGE2) gibi anti-inflamatuar sitokinler / medyatörler salgılar.

Ayrıca, M2 makrofajların fagositik yetenekleri gelişmiştir. Bunların en önemli işlevi inflamasyonun sonuçlanmasında rol oynayan apoptotik hücrelerin etkin bir şekilde temizlenmesidir. Akciğer infeksiyonu ve hasarı sırasında, monosit ve makrofaj popülasyonlarının migrasyonu ve tutulması, akciğer inflamasyonunun tetiklenmesi ve sürdürülmesinde rol oynar.

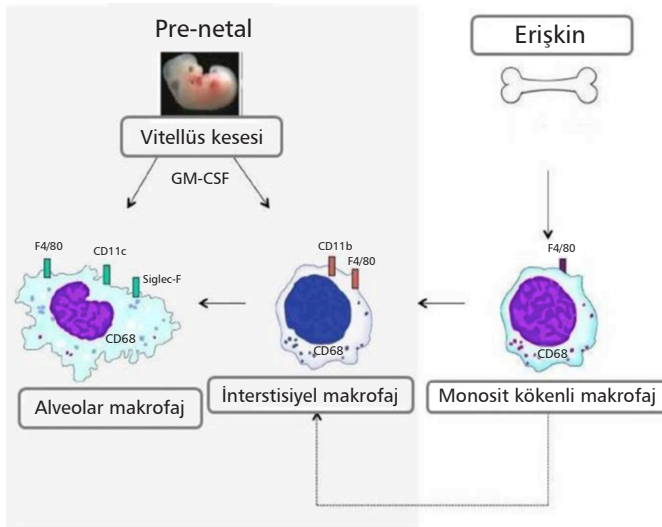
a) Alveolar Makrofajlar

Şekil 8 açıklaması: Akciğer homeostazında, alveolar makrofajlar (AM'ler) ve interstisyel makrofajlar (IM'ler) olarak adlandırılan en az iki farklı makrofaj popülasyonu vardır. Alveolar makrofaj ve interstisyel makrofaj popülasyonları, CD11b ve CD11c integrinlerinin ekspresyon kalıplarına göre tanımlanırlar. AM'ler, doğum öncesinde yerleşmiş ve devamlılığını sürdüren uzun ömürlü hücrelerdir. İnflamatuar koşullar altında, monosit kaynaklı makrofajlar dolaşımdan toplanabilir.

Homeostazda ve konak savunmasında önemli rol oynayan alveolar makrofajlar, akciğerde interstitium ve alveollerde bulunurlar. Sağlıklı akciğerde en fazla sayıda bulunan profesyonel fagositik hücrelerdir.

Alveolar makrofajlar (AMw), akciğer epitelinde yer alırlar. Doğrudan dış atmosferle temas ettiklerinde, yüksek kısmi oksijen basıncını ve sürfaktan madde içinde solunum gazı değişiminin ve pulmoner homeostazın tüm temel bileşenlerini algırlar. Fiziksel lokasyonları nedeniyle solunan patojenlere ve çevresel toksinlere karşı ilk savunma hattını oluştururlar. İnflamasyonu başlatarak fagositoz ve öldürme işlevlerini yerine getirirler. Aynı zamanda antijen sunan hücreler olarak da işlev görürler. Ancak bu işlev en etkili şekilde dendritik hücreler (DC'ler) tarafından yerine getirilir. Makrofajlar ve DC'ler, MHC sınıf II eksprese ettikleri için CD4+ T hücreleri için APC'lerdir.

Akciğerdeki makrofajlar ve dendritik hücrelerin aktivasyonu ve farklılaşmaları akciğerlerin korunmasında, akciğer patolojisinde veya her ikisinde de önemli bir rol oy-



Şekil 8: Alveolar makrofaj gelişimi.

namaktadır. İnflamatuar yanıtın başlamasından sonra, makrofajlar sayıca artmakta ve yavaş yavaş alveoler monositler makrofajlara dönüşmektedir.

Sağlıklı ortamda intrinsik düzenleyici aktivite gösteren ve antijen sunan akciğer doku makrofajları ve alveolar makrofajlar, Foxp3⁺ ve LAP⁺ Foxp3⁻ iTreg hücrelerinin farklılaşmasını ve akciğerde T-hücrelerinin delesyonunu veya anerjisini uyararak toleransa katkıda bulunurlar.

Normal ortam koşullarında ve enfeksiyonun gelişmediği dönemde alveolar makrofajlar pasif durumdadır. Düşük seviyede sitokin üreterek doğal ve spesifik immüntenin uyarılmasını önlerler. Yine de alveolar makrofajlar, partiküllü antijenleri ve kısa ömürlü epitel hücrelerini solunum yollarından temizlemek için yüksek fagositik aktivite gösterirler.

Sürveyans hücrelerinin patojen tanıma reseptörleri (PRR'leri) akciğerdeki tüm hücreler tarafından eksprese edilir. Ancak patojenlerin ve PRR'lerin ilk temas noktaları alveoler makrofajların (AM'ler) veya epitel hücrelerinin yüzeyidir. Alveolar makrofajlar akciğerde sabit bir durumda bulunmaktadır. Ancak patojenlerin nötralizasyonu ve inflamasyonun başlatılmasında kolayca aktive olurlar.

Monositik hücrelerin inhale endotoksine verilen yanıtların başlatılmasında, potansiyel olarak epitel, düz kas ve endotel de doku hücrelerinin aktivasyonu ile yanıtları yönlendirme ve arttırmada çok önemlidir. AMw homeostazı kısmen granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ile düzenlenmektedir. Alveolar makrofajlar patojenlere yanıt olarak tip I IFN(IFN α and IFN β)'leri üretirler. Tip I IFN'ler miyeloid hücrelerin enfeksiyon bölgesine girişini sağlarlar.

Savunmada Alveolar Makrofajlar

Herhangi bir patojenle enfeksiyonda TLR ailesinin, C tipi lektin ailesinin, NLRP ailesinin ve / veya scavenger reseptör ailesinin birkaç patojen tanıma reseptörünün birleşik ligasyonu ile alveolar makrofajlar serbestlenir ve inhibitör reseptörlerin negatif sinyalleri etkisiz kalır.

Alveolar makrofajlar (AMs), alveolar lümenindeki lokalizasyonları nedeniyle, alt solunum yollarında ilk doğal hücresel savunma hattı olarak hareket ederler ve bu arada alveolar epitel hücrelere yapışır ve alveoler sıvı akışı ile kendilerine doğru taşınan mikropları yok ederler.

Alveolar makrofajlar bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlara karşı savunmada ve enfeksiyon aracılı hasar sonrası normal yapının bozulması ve restorasyon yoluyla akut akciğer hasarının önlenmesinde kilit bir rol oynamaktadır.

Güçlü fagositik kabiliyetleri sayesinde alveolar makrofajlar, Streptococcus pneu-

monia, Mycobacteria tuberculosis, Pseudomonas aeroginosa ve Pneumocystis carinii de olmak üzere pulmoner enfeksiyonların bakteri ve mantarlardan temizlenmesini sağlar.

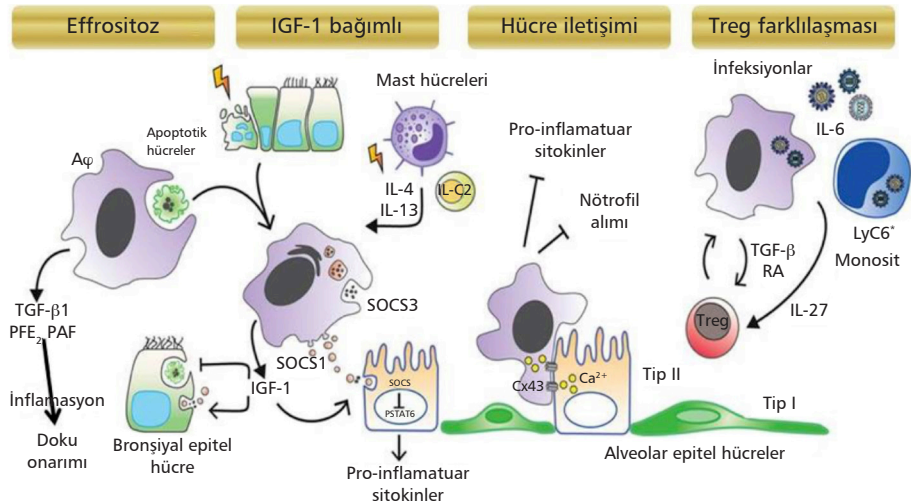
Ölü hücrelerin (efferositöz) uzaklaştırılması dahil AM'lerin fagositik yeteneği, inflammatuar koşullarda veya enfeksiyonlarda büyük ölçüde artar. Ayrıca, Kolektin ailesi molekülleri SP-A, SP-D ve C1q, globüler başları, patojen ile ilişkili moleküler kalıplara veya apoptotik hücrelere, kollajen kuyrukları ile AM'lerdeki calreticulin-CD91'e bağlanarak fagositözla birlikte inflamasyonda teşvik eder (**Şekil 9**).

Bu nedenle, çevresel etkenlere bağlı olarak, SP-A ve SP-D, AM'ler üzerinde pro-inflamatuar etki oluştururlar. Bu kuyruğun veya sürfaktan proteinlerin başının, AM'ler üzerindeki farklı reseptörlerle etkileşimi ile sağlanır (yani, calreticulin-CD91 veya SIRPa).

SP-A ve SP-D'nin ikiyüzlü (Janus-faced) aktivitesinden farklı olarak, C1q fagositöz ve inflamasyonu teşvik ederken, anti-inflamatuar aktiviteye sahip değildir. Bununla uyumlu olarak, kompleman aktivasyonu fulminant enfeksiyonlarında AM aracılı pnömokokal enfeksiyon kontrolünü teşvik eder.

A sınıfı scavenger reseptörü MARCO Streptococcus pnömoni etkenini yok eder ve fagositöz ile fatal pnömoniden korur.

AM'ler T hücrelerine antijen sunma konusunda etkisizken, onların ko-stimülator moleküllerinin ekspresyonu gerekenden azdır. Alveolar makrofajlar bakterileri akciğerlerden hızlıca drene lenf nodlarına aktarırlar.



Şekil 9: Doku hasarı kontrolünü sağlayan alveolar makrofajların anti-inflamatuar stratejileri.

Alveolar makrofajlarda CD200R'nin alveolar epitel hücreler üzerindeki ligand CD200 ile etkileşimi, influenza virüsü ile enfeksiyonu takiben inflamatuvar akciğer hasarı ve morbiditesinden korur.

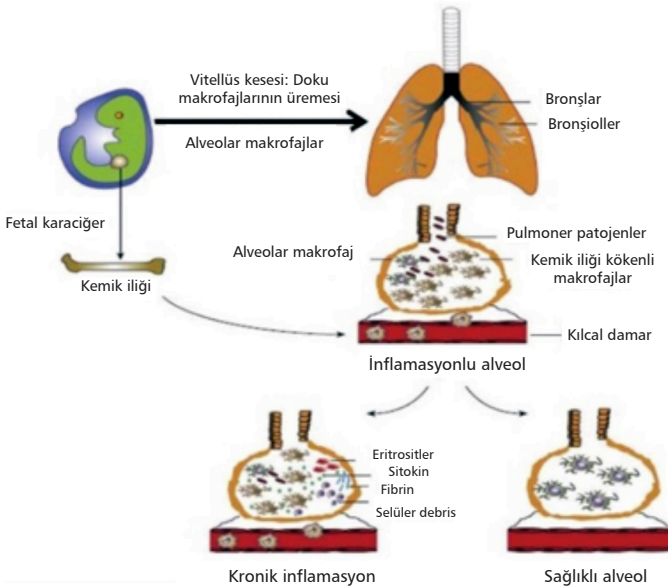
Hem CD200 hem de CD200R'nin ekspresyonu, influenza A virüsü ile enfeksiyon sırasında aşamalı olarak düzenlenir ve bunların etkileşimi, artan viral replikasyon yanısıra proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve lökositlerin alımını inhibe eder.

3. Solunum yollarında İnflamasyon Mekanizması

İnflamasyon, vücudun patojenler, iritanlar ve hasarlı hücreler gibi zararlı uyarınları uzaklaştıran ve iyileşme sürecini başlatan akut veya kronik olarak gelişen doğal savunma mekanizmasıdır (**Şekil 10**).

Akut inflamasyon, yaralı bölgeyi stabil hale getirmek ve iyileştirmek için immün hücrelerin kısa sürede aktif hale gelmesini sağlayan süreçtir.

Bunun yanısıra kronik inflamasyon, akut dönemdeki immün defans mekanizmasının yetersiz olduğu, yaralanmalara çözümün oluşturulmadığı ve problemin büyüdüğü süreçtir. Bu süreçte dokular tipik olarak inflamatuvar yanıtı arttırmak için kan dolaşımıyla immün hücreleri uyarmaya devam ederler. İyileşme sürecini başlatmak için hatalı bir uyarının oluşması sağlıklı dokuların tahrip olmasına neden olabilir.



Genel olarak inflammatuar mekanizmalar, istilacı patojenler tarafından eksprese edilen moleküler kalıpları tanımak için, bir grup kalıp tanıma reseptörü (pattern recognition receptors, PRR) kullanırlar. Bu reseptörler membran yüzeyinde, örneğin Toll-benzeri reseptörler (Toll-Like receptors, TLR'ler) ve C-tipi Lektin Reseptörleri (CLR'ler) veya sitoplazmanın içinde, örneğin Nod-Benzeri Reseptörler (Nod-Like Receptors NLR'ler) ve RIG-I-Benzeri Reseptörler (RIG-I-Like Receptors, RLR'ler) dir.

Daha sonra, apoptozla birlikte, aktive olmuş inflammatuar hücrelerin temizlenmesini içeren iyileşme süreci başlar. Ardından, doku onarımı işlemi ile hasarlı doku kurtarılmaya çalışılır. Solunum yolu inflamasyonuna genellikle patojenler, toksinler, iritanlar ve alerjenler neden olmaktadır.

TLR'ler, insan bronş epitel hücreleri üzerinde eksprese edilir ve agonistlerine yanıt verir. TLR'ler, patojenler tarafından kullanılan moleküler kalıpları tanır ve aktiveleştirilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kapp β (NF- κ β) -hafif zincir geliştiricisi gibi inflammatuar hücreleri aktive ederler. Büyüme faktörleri, kemokinler, pro-inflamatuar sitokinler interlökin 8 (IL-8) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) üreterek iyileştirme sürecine başlarlar. IL-8, nötrofilleri uyarır ve TNF- α , akciğer kapillerlerinden endotel hücre adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırırlar.

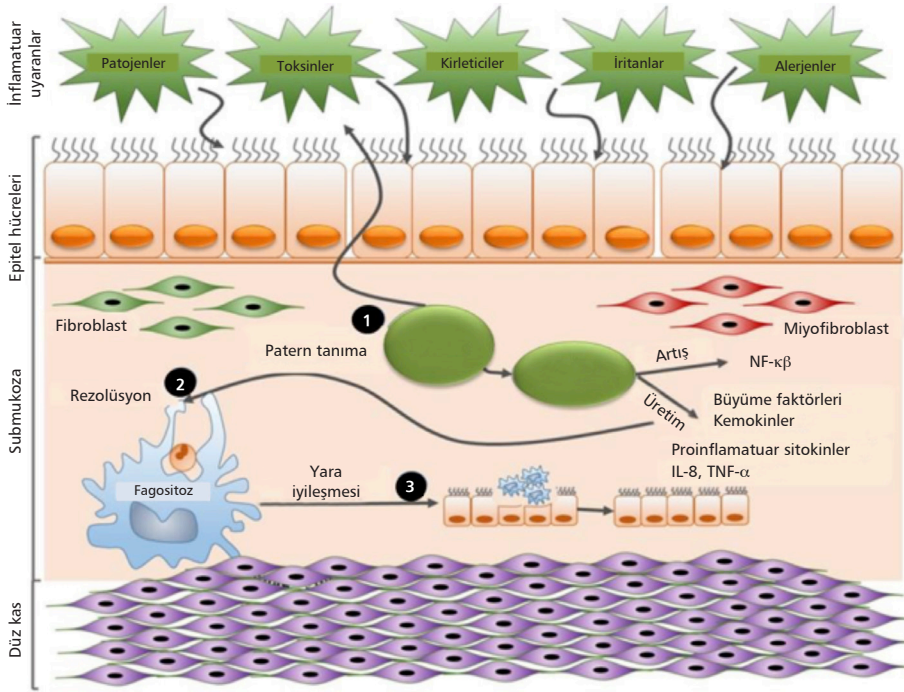
Ayrıca, matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1), siklooksijenaz-2 (COX), sitozolik fosfolipaz A2 (cPLA2) gibi bilinen inflammatuar hedef proteinlerin çoğu solunum yolu inflamasyonunda uyarılara yanıt olarak oluşurlar.

Şekil 11, genel inflammatuar sinyal yollarını ve inflammatuar medyatörlerin solunum yolu hastalıklarına olan desteğini göstermektedir. Akciğer, vücuttaki tüm organlara zorunlu oksijen sağlayan hayati bir organdır ve aşırı inflamasyon gelişimi hayati tehlike oluşturabilir.

Patojenler, toksinler, kirleticiler, iritanlar ve alerjenler, solunum yolu epitel hücrelerini inflammatuar uyarıcı olarak aktive ederler. TLR'ler patojenler tarafından paylaşılan kalıpları (kalıp tanıma) tanır ve NF- κ β , büyüme faktörleri, kemokinler, IL-8 ve TNF- α gibi inflammatuar hücreleri aktive ederler.

Inflamasyon ve anti-inflamasyon arasında hassas bir dengenin olması akciğer homeostazı için önemlidir. Bu nedenle, akciğer inflamasyonu olan hastaların tedavisinde inflammatuar mekanizmaların kapsamlı bir şekilde anlaşılması tedavinin olumlu sonuç vermesi açısından çok önemlidir. Dokunun mikrobiyal florası, hastalık, enerji, stres, çevre ve mevsimsel değişimler gibi inflammatuar yanıtı etkileyen farklı faktörler belirlenmiştir.

Genel olarak, nötrofiller ve epitel hücreleri arasındaki etkileşim, doku mikroçevresinin sinyal yollarında etkili olup, immün hücrelerin inflammatuar dokuya girmelerini tetikler ve inflammatuar yanıtların oluşumu için gerekli iletişimi sağlar.

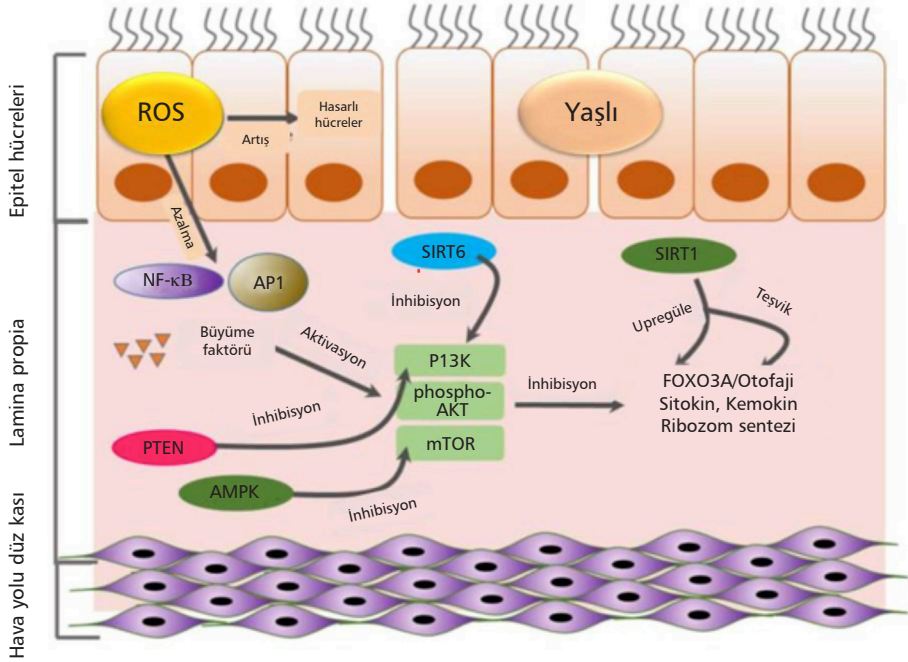


Şekil 11: Solunum yolu hastalığında inflammatuar yanıtlar. TLR'ler: Toll-like reseptörler; NF- κ B: Aktifleştirilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kappa-hafif zincir arttırıcı; IL-8: Proinflammatuar sitokinler interlökin 8; TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa.

Tüm yaşamsal organlar yaş ile birlikte işlevlerini kaybetmeye başlarlar. İnsan akciğerleri 20-25 yaşına kadar olgunlaşır ve yaklaşık 35 yıl sonra işlevselliklerini yitirmeye başlar. Sağlıklı bireylerde ortamdaki kirleticileri solumak veya eksojen oksidanlar akciğer dokusunda hüresel hasara neden olur. Hasar çok fazla olursa, hücreler onkojenik değişiklikleri önlemek için yaşlanmaya devam eder. Yaşlılık sinyali, hasarlı hücrelerin yerini almak için kök hücreleri aktive eder. Yaşlanan hücrelerde ve yaşlanmaya bağlı hüresel salgılarda artış, daha fazla inflamasyon, alveoler yıkım, endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (**Şekil 12**).

Ayrıca, aşırı ROS oluşumu yaşlılarda kusurlu bir onarım mekanizması ile hücrelere verilen zararı artırır. Yaşlanma ve ROS, kök hücrelerin yenilenememesi ile sonuçlanan kök hücre yaşlanmasına da neden olur.

Klasik yaşlanma yollarında, büyüme faktörü sinyali yaşlanmayı hızlandıran PI3K(-Fosfatidilinositol 3-kinazlar), fosfo-AKT ve mTOR(serin/treonin protein kinaz)'u aktive eder. mTOR sinyallerinin inhibisyonu ömrü uzatır. Fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN) gibi yaşlanma karşıtı (antiaging) molekülleri, PI3K inhibe eder ve AMPK(5'



Şekil 12: Solunum yollarında inflamasyon mekanizması-Klasik yaşlanma yolu.

adenozin monofosfatla aktive olan protein kinaz), mTOR sinyal yolunun aşırı aktivasyonunu önler.

Sirtuinler (SIRT1 ve SIRT6), FOXO3A'yı düzenler ve otofajiye neden olur. Pozitif regülatörlerin kusurlu mekanizması (SIRT1, SIRT6, PTEN ve AMPK) sitokin, kemokin ve ribozom sentezini uyarır. Hücre proliferasyonunu ve büyümesini destekleyen büyüme faktörlerini salgılar.

SIRT1 hücre apoptozunu veya hücre yaşamını, endokrin sinyalizasyonu, hücre farklılaşmasını, metabolizmayı, kalorik kısıtlamayı (CR) ve kromatinin yeniden şekillenmesini düzenlemede önemli rol oynar. SIRT1, p53, Ku70, forkhead transkripsiyon faktörü ve NF- κ B'nin deasetilasyonundaki etkisinden dolayı bir apoptoz inhibitörüdür.

KOAH yüksek ROS seviyesi ile tanımlanır. Ayrıca ROS biyolojik molekülleri, sinyal yollarını ve antioksidan molekül fonksiyonunu değiştirir. KOAH'ta PTEN ve SIRT1 seviyesindeki azalma, ROS tarafından P13K aktivasyonu ile mTOR yaşlanma yolunun aktivasyonuna yol açar.

FOXO3A inhibisyonu ve otofaji kaybı ile antioksidan korumanın azalmasına neden olur. Otofaji kaybı, kusurlu mitokondrilerin temizlenmesini önleyebilir ve ROS üretimini daha da artırabilir.

Kusurlu otofaji, KOAH'ta bakterilere ve hücrel homoeostaza karşı immün yanıtı azaltır. Bunun yanında, aşırı ROS seviyesi NF- κ B / AP-1 aktivasyonunu ve kronik inflamasyonu artırır.

APC'ler Tarafından Treg Hücreleri ve Solunum Yolu Toleransının Kontrolü

Solunum yolu, dış çevre ile eşsiz bir ara yüz oluşturarak sıklıkla regüle edilen immün yanıtlarla, karmaşık pulmoner yapının bozulmasını en aza indirerek enfeksiyona karşı korunmada kritik defansı sağlar. Farklı regülatör B / T hücre popülasyonları (IL-35), miyeloid hücreler (IL-27) veya çeşitli hücrel kaynaklar (TGF- β ve IL-10) tarafından üretilen regülatör sitokinler immün yanıtları düzenleyen hassas biyomedyatörlerdir.

Sitokinler ve immün hücre tiplerinde bu "işbölümü", akciğer gibi dokularda çok sayıda immün defans mekanizmasında ve inflamasyonun regülasyonunda otokrin, parakrin veya endokrin fonksiyonları vardır. Farklı hücre tipleri aynı sitokini salgılayabilir. Belirli bir sitokin, diğer sitokinleri stimüle veya supresse etmek için birkaç hücre tipine (pleiotropi) etki edebilmektedir.

Sitokinler, pro-inflamatuar veya anti-inflamatuar sitokinler olmak üzere 2 sınıfa ayrılır. Pro-inflamatuar sitokinler TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve IFN γ 'dir. İmmün sistemi aktive ederler ve akciğer gibi organlarda akut inflamatuvar yanıtta rol oynarlar.

Başlıca anti-inflamatuar sitokinler arasında IL-10, TGF- β ve IL-1ra (doğal bir IL-1 reseptör antagonisti) bulunur. Alveoler makrofajlar, akciğerlerdeki inflamatuvar yanıtı azaltmak için anti-inflamatuar sitokinleri salgırlar. TGF- β reseptörleri hemen hemen tüm hücrelerde bulunur. TGF, yara iyileşmesi ve skar oluşumunda fonksiyoneldir.

Th2 hücrelerinin aktivasyonu eozinofilleri uyaran IL-5 üretimine neden olur. Mast hücreleri ve eozinofiller tarafından salınan mediatörler astım ataklarına neden olurlar.

TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 ve GM-CSF gibi birçok sitokin kronik obstüriktif akciğer hastalığı (KOAH) ile ilişkilidir.

Regülatör ve proinflamatuar sitokinler arasındaki dengenin altında yatan mekanizmaların şekli, sitokin regülasyonunun solunum yolu enfeksiyonunun toleransı ve klirensindeki rolünün anlaşılmasında önemlidir.

Solunum yolu, immün regülasyon için önemli bir bölgedir; patojenlere karşı koruyucu immüniteyi sağlarken, doku hasarını en aza indirerek, solunum yolu ile alınan alerjenlere karşı istenmeyen inflamatuvar yanıtları önler. Çeşitli hücre tipleri, regülatör ve efektör T hücreleri, solunum yolu ve interstisyel makrofajlar, dendritik hücreler ve solunum yolu epiteli, solunum yolundaki immün yanıtları kontrol etmek ve immün toleransı korumak için uyum içinde çalışırlar.

TGF- β , IL-10, IL-27 ve IL-35 gibi sitokinler, akciğer dokularındaki immün yanıt regülasyonunun önemli koordinatörleridir. Solunum yolları, sürekli olarak dış çevreden solunum yoluyla alınan partiküller, patojenler, alerjenler ve kirleticilerin saldırısına uğramaktadır.

İmmün aracılıklı doku hasarı, solunum yolunda gaz değişimini tehlikeye sokabileceğinden, pulmoner immünite, gereksiz, aşırı veya kronik yanıtlardan kaçınırken, patojen temizliğinin sağlanması ve homeostazın hızlı restorasyonunu mümkün kılacak şekilde düzenlenmektedir. Anormal pulmoner immünite, solunum yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olan astımın temel özelliğidir. Astım, farklı klinik fenotipe sahip kompleks bir sendromdur. Birçok hasta, birden fazla solunum yolu alerjenine karşı duyarlı ve Th2 immün yanıtla karakterize edilen alerjik astım bulgularını taşımaktadır. Yüksek oranda oluşan pulmoner immün yanıtlar, solunum yolu enfeksiyonlarında morbidite ve mortalite oranını arttırmaktadır.

Patojenlerin immün sistem aracılı yok edilmesi konakçı için faydalı olsa da, şiddetli immünopatoloji ile de sonuçlanabilir. Enfeksiyonun "tolerans" olarak adlandırılan, daha uygun bir immün yanıt şekli ile önlenmesi tercih edilen bir mekanizmadır. Aktivasyon ve pulmoner immünitenin regülasyonu arasındaki denge hem astım hem de solunum yolu enfeksiyonunun patogenezi için kritik önem taşır.

Solunum yolunun antijenik yapılarla karşılaşması immün toleransa yol açabilmektedir. İmmün tolerans, antijenin çeşidine ve vücuda nereden girdiğine bağlı olarak antijenin inhalasyonuyla sağlıklı bireylerin akciğerlerinde oluşabilir. Tolerans, etkili veya güçlü bir immün yanıtın oluşmadığı, antijene karşı yanıtızlık hali olarak tanımlanmaktadır.

Böylece akciğerde istenmeyen solunum yolu inflamasyonunun gelişmesi önlenir, hatta aynı antijenler daha sonra immünojenik formda solunum yoluna tekrar girdiğinde inflamasyonun gelişimini de kısıtlayabilir. Tolerojenik mekanizmanın çoğu, çevresel antijenlere karşı reaktif olan T hücreleri ile meydana gelmektedir.

Antijene spesifik T hücrelerinin delesyonu ve anergi (yanıt vermemesi), inflamatuvar immün yanıt oluşturmaması solunum yolu toleransının oluşumuna katkı sağlar. İnsanlarda yapılan çalışmalar, CD4+ T regülatör hücrelerinin (Treg hücreleri), akciğerin stabil durumda tutulmasında ve patojen hücrelerin aktivitesini suprese ederek alerjik astım hastalığına bağlı inflamasyonun sınırlandırılmasında önemli rol oynadığını göstermiştir.

T regülatör (Treg) hücreleri, Th1 ve Th2 inflamasyonu kontrol eder, IL10 ve TGF- β gibi supresif sitokinleri eksprese ederler. Treg hücrelerinin azalması Th2 hücrelerinin kontrolsüz gelişimine yani alerjik inflamasyonun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Treg hücreleri CD4+CD25hi, immün yanıt gerekmediğinde, otoimmün

yanıtların baskılanmasında ve enfeksiyon sonrasında patojenlerin temizlenmesinde etkin rol oynamaktadırlar. Enfeksiyon hastalıklarında Treg ve IL-10 üreten hücrelerin eksikliği Th2 yanıtlarının supresyonuna neden olmaktadır.

Yapılan son çalışmalarda, astımlı çocukların bronkoalveolar lavaj sıvılarında Treg hücrelerinin sayısı ve fonksiyonlarının azaldığı saptanmıştır. Bu durumda Treg hücre sayısı ve fonksiyonlarının artırılması ile Th2 aracılıklı inflamasyon kontrol altına alınabilir. Özellikle IL-2/anti IL-2 uygulamaları solunum yolu aktivitesini supresse etmektedir.

FoxP3 + ve FoxP3– (Treg) subgrupları, yerleşik solunum yolu makrofajları (AM'ler), interstisyel makrofajlar (IM'ler), dendritik hücreler (DC'ler), iletici solunum yolu ve alveol epitelini de içeren, akciğerde immün yanıtların regülasyonunda rol oynayan çeşitli hücre tipleri bulunmaktadır. Immün sistemdeki bu hücreler arasındaki etkileşimler, sitokinlerin aracılık ettiği sinyallerle gerçekleştirilmektedir.

İnsanlarda, Forkhead box P3 (Foxp3) ve/veya IL-10 eksprese eden Treg hücre aktivasyonunun artması akciğer inflamasyonunun supresyonunda etkin olmaktadır.

TGF- β

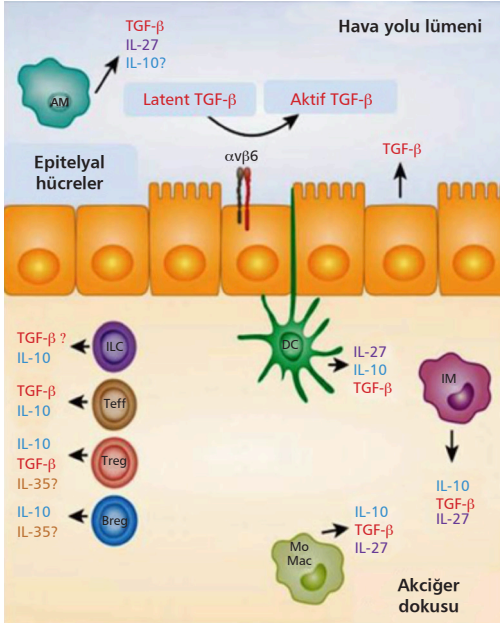
Immün regülasyonda etkili prototipik bir sitokin olan TGF- β , aktive olan AM'ler tarafından salınan trombospondinin, solunum yollarındaki proteaz plazmininin aktivasyonunda etkili olmaktadır.

TGF- β , CD4 + T hücrelerinde Th1 ve Th2 hücrelerini supresse ederlerken, diğer sitokin sinyalleriyle entegrasyona bağlı bir şekilde Th9, Th17 ve FoxP3 + ile indüklemlenir. Treg farklılaşmasını düzenlemektedir. TGF- β ayrıca, immün regülasyonda rol oynayan makrofajlar ve doğal öldürücü (NK) hücreler gibi doğal lökositler üzerinde anti-inflamatuar etkilere sahiptir.

TGF- β , doku onarımının yara iyileşmesi ve fibrozis gibi çeşitli aşamalarında master regülatör olarak görev yapar. Uygun büyüklük, zamanlama, TGF- β ekspresyonu ve aktivasyonunun yeri, fibrozu önlerken, immün yanıtları düzenlemek ve doku bütünlüğünü geri kazanmak için önemlidir. TGF- β , AM (alveolar makrofaj) fenotipinin belirlenmesi ve fonksiyonunun kontrolünde oldukça önemlidir (**Şekil 13**).

TGF- β , yerleşik makrofajlar, monosit türevli makrofajlar (MoMac'lar) dahil olmak üzere, infiltre regülatör ve efektor T hücreleri (Tregs and Teffs) akciğerdeki hem stromal hücreler (örneğin, bronşiyal, bronşiyolar ve alveoler epitel hücreleri) hem de lökositler tarafından üretilir.

Akciğer epitel hücrelerinde integrin $\alpha\beta6$, latent TGF- β 'nın aktivasyonu için önemlidir.



Şekil 13: Akciğerdeki immün regülatör sitokinlerin hücresel kaynakları.

Akciğerlerde T hücreleri ve interstisyel makrofajlar (IM'ler) en fazla IL-10 üreten hücrelerdir. Ayrıca; dendritik hücrelerde (DC'ler), regülatör B hücrelerinde (Bregs) ve ILC'lerde de eksprese edilmektedir.

IL-27, AM'ler, DC'ler, ayrıca yerleşik IM'ler ve toplanan MoMac'ler gibi pulmoner miyeloid hücreler tarafından üretilir. IL-35 ekspresyonu ise Tregs and Bregs ile sınırlıdır. TGF-β1, AM'ler üzerindeki regülatör bir reseptör olan CD200R'nin ekspresyonunu artırır; CD200R'nin epitel hücre üzerindeki CD200 ile ligasyonu, influenza enfeksiyonuna verilecek proinflatuar yanıtları sınırlar.

Alveolar makrofajlar (AM) akciğerde önemli bir TGF-β1 kaynağıdır ve bununla beraber; AM'lerin in vitro ortamda saf CD4+T hücrelerinde FoxP3 ekspresyonunu indüklemesi için TGF-β gereklidir.

Son zamanlarda, TGF-β sinyalinin erken yaşamda embriyonik prekürsörlerden AM gelişimi için önemli olduğu ve postnatal dönem sonrası otokrin TGF-β1'in AM maturasyonunda gerekli olduğu gösterilmiştir.

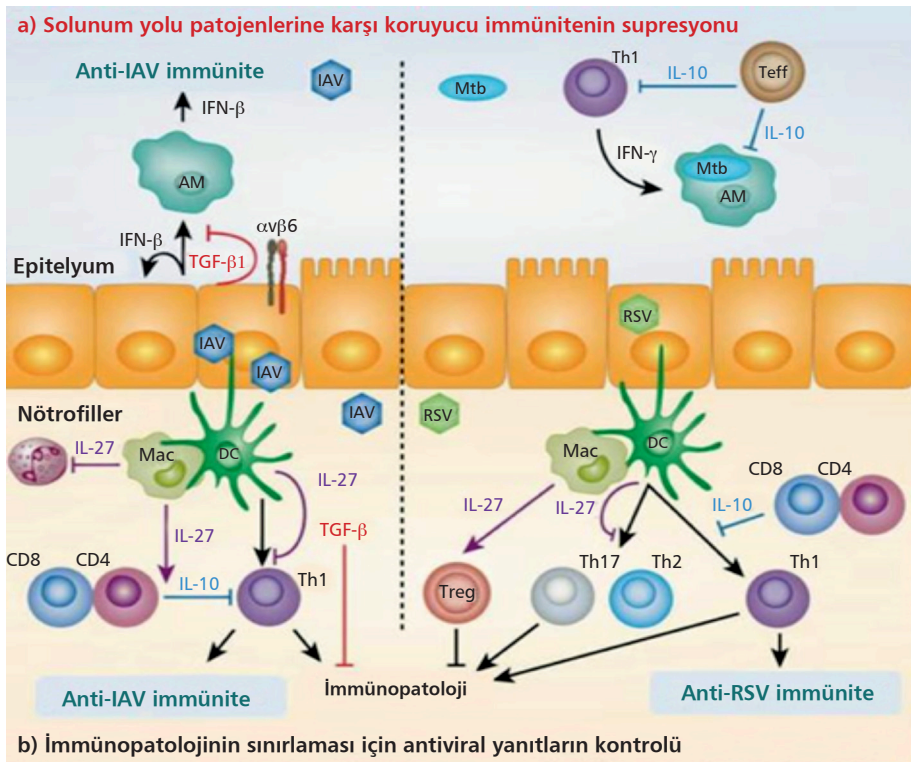
TGF-β, influenza enfeksiyonuna karşı immün yanıtların ana düzenleyicisidir. İnfluenza A virüsü (IAV) hava yolunun lümenine, biyoaktif TGF-β1'in enzimatik ve integrin aracılıklı salınımını tetikler, TGF-β1'in IAV nöraminidaz ile ayrılmasının yanı sıra, kulüp hücrelerinde kendiliğinden sentezlenir.

Primer influenza enfeksiyonu sırasında tüm TGF- β izoformlarının antikor blokajı, aşılardan 6 gün sonra morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır, bu süreçte pik yapan hücre aracılıklı spesifik immün yanıtı kontrol etmek için TGF- β gereklidir (Fig. 11). Tersine, bazı durumlarda TGF- β influenzaya karşı koruyucu spesifik immün yanıt oluşumuna yardımcı olmaktadır.

Influenza enfeksiyonu sırasında TGF- β sinyalinin bulunmaması, CD4 + T hücrelerinin T foliküler yardımcı hücrelere farklılaşmalarını engeller. TGF- β 'nin, T hücre farklılaşması ve Th1 supresyonu için IL-2 sinyalini sınırlaması gerekmektedir. Bu bağlamda, influenzaya özgü en uygun mukozal IgG ve IgA yanıtlarını oluşturmak için TGF- β gereklidir (**Şekil 14**).

a) Regülatör sitokin aktivitesi, solunum yolu ile alınan patojenlerin temizlenmesini engelleyebilir.

Influenza A virüsü (IAV), solunum yolu epitel hücrelerini viral nöraminidaz ve integrin $\alpha\beta6$ ile aktive ederek, TGF- β 1 ekspresyonunu arttırmırlar. Biyoaktif TGF- β ,



Şekil 14: Solunum yolu enfeksiyonu sırasında regülatör sitokin fonksiyonu (WJ Branchett and CM Lloyd).

epitel hücreleri ve AM'ler tarafından interferon (IFN) üretimini baskılayarak IAV enfeksiyonu ve yayılmasını kolaylaştırır. Pulmoner makrofajlarda (AM'ler dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere) intraselüler Mycobacterium tuberculosis (Mtb) enfeksiyonunun kontrolü, IFN- γ 'nın aktivasyonuna bağlıdır ve T-hücrelerinden salınan IL-10 tarafından baskılanırlar.

b) Solunum yolu viral enfeksiyonu sırasında immüнопatolojinin engellenmesi için seçilen mekanizmalar Fig.11 de gösterilmektedir.

IAV enfeksiyonu sırasında, T hücreleri türevli IL-10, Th 1'e bağlı immüнопatolojiyi sınırlar ve ekspresyonu miyeloid türevli IL-27 ile artırılır. IL-27, IL-10'dan bağımsız olarak IAV'ye Th1 yanıtını baskılayabilir ve nötrofiller gibi doğal hücrelerin infiltrasyonunu sınırlayabilir. TGF- β , IAV enfeksiyonunda geç T hücre-bağımlı immüнопatolojiyi sınırlandırmak için gereklidir.

Solunum sinsitiyal virüs (RSV) enfeksiyonu sırasında, IL-27, patojenik Th2 ve Th17 yanıtlarına karşı koruyucu olarak Th1 immün yanıtlarını uyarır ayrıca, T regülatör hücrelerinin (Treg'ler) supresyonunu artırarak RSV immüнопatolojisini de sınırlandırır. T hücrelerinden salınan IL-10 ile Th1 yanıtlarını kontrol ederek immüнопatolojiyi sınırlandırır.

İmmün defans üzerindeki etkilerine ek olarak, influenza enfeksiyonu sırasındaki TGF- β aktivasyonu, Smad3 ve $\alpha\text{v}\beta 6$ integrinine bağlı olarak epitel hücre apoptozu ve kollajen birikimini uyarır. TGF- β , influenzaya karşı koruyucu spesifik immün yanıt oluşumunu uyarmaktadır (**Şekil 15**).

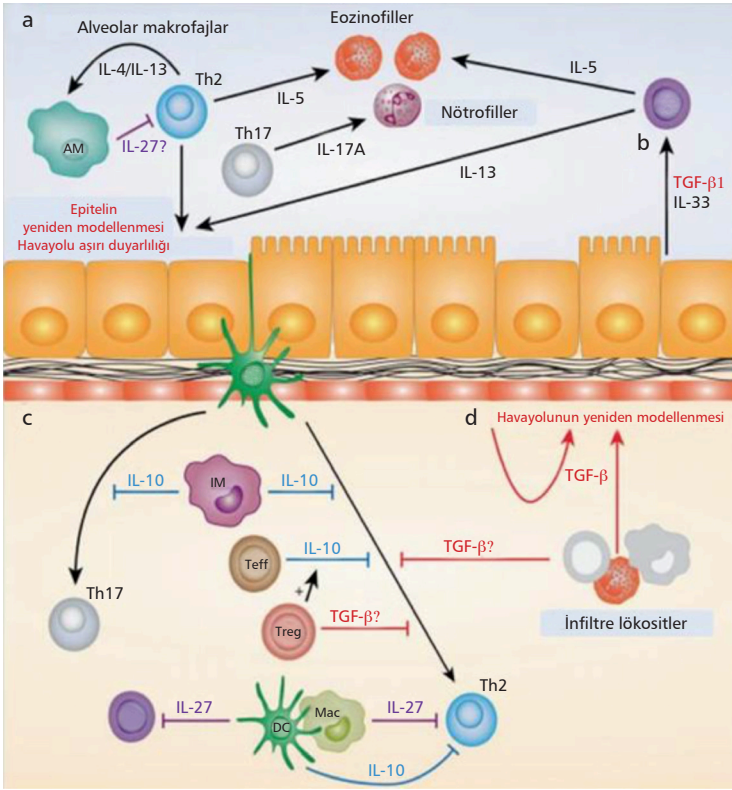
a) Th 2 sitokinler (IL-4, IL-5 ve IL-13), eozinofilik inflamasyon, epitelde yapısal değişiklikler ve makrofajların aktivasyonu ile alerjik solunum yolu hastalığının (AAD) multipl patojenik özelliklerini yönlendirir. Alerjene karşı; IL-27 ile patojenik Th 2 yanıtını sınırlandırmak için solunum yolu makrofajları (AM'ler) gereklidir.

b) Epitel kulüp hücreleri, alerjen veya IL-33 etkisiyle TGF- β 1'i salgırlar. Aynı zamanda Th 2 doğal lenfoid hücre (ILC2) aktivasyonunda IL-33 ile birlikte hareket ederler.

c) İnterstitiyel makrofajlardan (IM) salınan IL-10, alerjene karşı Th2 ve Th17 yanıtlarını sınırlamaktadır. Etektör T-hücrelerinden (Teff) salınan IL-10, alerjenlere karşı Th2-hücre yanıtlarını sınırlandırır ve IL-10 ekspresyonu regülatör T hücreleri (Treg'ler) tarafından artırılır.

TGF- β , alerjene karşı Th2-hücre yanıtlarını sınırlandırırken burada hangi hücrenin (Tregler, sıızan lökositler veya diğer hücre tipleri) fonksiyonel olarak baskın olduğu belirgin değildir.

Miyeloid türevli IL-27, alerjene karşı hem ILC 2 hem de Th 2 hücre yanıtını sınırlandırabilir. Dendritik hücrelerden salgılanan IL-10'un toleransı arttırdığı ve Th 2



Şekil 15: Alerjik akciğer inflamasyonunun sitokin regülasyonu.

yanıtlarını supresse ettiği gösterilmiştir. Potansiyel olarak lökositlerden ve stromal hücrelerden salınan TGF- β solunum yolu duvarının ekstraselüler matrisi, mezenkimal hücreler ve epitelin yeniden modellenmesini desteklemektedir.

IL-10

IL-10, T hücreleri, NK hücreleri ve monositler tarafından pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe eder. Sitokinler için reseptörlerin bir parçasını da oluşturan IL-10 R α 'yı ve onun sinyal ortağı IL-10R β 'yi içeren heterodimerik IL-10 reseptörü (IL-10R) üzerinden sinyal verir. IL-10R, genel olarak hematopoetik hücreler tarafından eksprese edilir. IL-10 uyarılara karşı yanıtı arttırmak için aktive olur (IL-10R α), monositler, nötrofiller ve bazı CD4 + T hücre subgruplarında reseptör sayısında artış meydana gelir.

IL-10R α ve IL-10R β birlikte, gen ekspresyonunda aracılık eden STAT1, STAT3 ve STAT5 kombinasyonlarının fosforilasyonu ile ilişkili Jak1 ve Tyk 2'nin transfosforilas-

yonunu tetikler. Bu sırada, sitokin sinyali 3'ün anti-inflamatuar supresörünün indüklenmesi ve IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuar medyatörlerin üretiminin supresyonu gibi değişiklikler meydana gelir.

Th2 hücre tarafından IL-10'un üretilmesi ve Th1 hücreleri tarafından üretilen IFN- γ 'yı inhibe etmesi nedeniyle tip 2 sitokin olarak sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte, IL-10, Th1 ve Th17 efektor CD4 + T hücresi (Teff) subgrupları, FoxP3 + ve FoxP3-Treg'ler, CD8 + T hücreleri, DC'ler ve regülatör B hücrelerinin subgrubu (Bregs), NK hücreleri, monositler, makrofajlar dahil olmak üzere çeşitli lökosit popülasyonları tarafından da üretilmektedir.

IL-10, hem antijen sunumunu hem de makrofajlar ve DC ler tarafından üretilen sitokinleri sınırlayan antijen sunan hücre (APC) fonksiyonunun güçlü bir supresördür. Ayrıca IL-10 doğrudan CD4 + T hücreleri üzerinde etkilidir. CD4 + T hücrelerinde IL-10R'nin bulunmadığı veya aktivasyonunun bloklandığı durumlarda IL-10 sinyalinin bulunmaması Th 17 ve Th 2 hücrelerinin aktivasyonunda düzensizliğe neden olmaktadır.

Sitokin salınımindaki dengesizlik birçok akciğer hastalığının önemli bir göstergesidir. Örneğin, alerjenler Th 2 hücrelerini stimüle ederler. Alerjik astımda APC'ler, Th 2 hücrelerini IL-4 ve IL-13 üretmek üzere aktive eder ve bu da B hücrelerini IgE ve ardından mast hücresi degranülasyonunu teşvik eder.

IL-27

IL-27, öncelikle STAT 1 ve 3'ün fosforilasyonunu harekete geçirerek, IL-27R α (ayrıca WSX-1 olarak da bilinir) bir reseptör kompleksi ve ortak ko-reseptör glikoprotein 130 (gp130) ile standart bir sinyal oluşturur. Makrofajlar, monositler ve DC'ler gibi miyeloid hücreler tarafından eksprese edilirler. IL-27 reseptör kompleksi ise, lökositler, özellikle NK hücreleri ve T hücreleri üzerinde eksprese edilir ve ekspresyonu, aktivasyon durumuna göre değişebilir.

IL-27, hem T bet hem de IL-12 reseptörünün β 2 sub ünitesinin ekspresyonunu arttırarak, CD 28 ko-stimülasyonunu veya naif CD4 T hücrelerinden IFN- γ üretimini ve proliferasyonunu indükleyerek Th1 immün yanıtlarına katkıda bulunan pro-inflamatuar sitokindir.

NK hücrelerinde T bet ekspresyonunu ve sitotoksik aktiviteyi destekler ve monositlerde Th 1 ilişkili sitokinler olan IL-12 ve IL-18'i eksprese ederler. Ayrıca, naif CD4 + T hücrelerinden IL-17A ekspresyonunu kısmen azaltarak Th 1, 2 ve 3 immün yanıtları sınırlar.

IL-27, naif CD4 + T hücrelerinden IL-10 üretimini indükler, özellikle IFN- γ + IL-10 + 'Tr1' regülatör T hücre popülasyonunun oluşumunu sağlar. Th 17 hariç Th 1 ve

Th 2 altında CD4 + T hücrelerinden IL-10 üretimini artırabilir, polarizasyon koşullarında, çeşitli T yardımcı hücre sub gruplarının regülasyonunda rol oynar.

IL-35

IL-35, FoxP3 + Treg'ler tarafından eksprese edilirler ve ekspresyonları Treg'lerin optimal supresif aktivitesi için gereklidir. Naif veya efektör CD4 + T hücreleri tarafından eksprese edilmezler. IL-35 başlangıçta CD4 + T hücrelerine sinyal verir ve yalnızca STAT1 ve STAT4 aktive eder, IL-12R β 2 zinciri ve gp130'un homodimerleri aracılığıyla da farklı sinyaller oluşturur. Diğer sinyal yolağı ise B hücrelerine, gp130'dan bağımsız olarak STAT1 ve STAT3 ile sinyal veren bir IL-12 R β 2 ve IL-27Ra'nın bir heterodimeri olan bir başka belirgin reseptör kompleksi aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu klasik olmayan ve değişken reseptör zincir kullanımı, IL 35 fonksiyonunun çok yönlülüğünü arttırmaktadır.

Solunum yolu enfeksiyonlarında IL-35 ekspresyonu hem akciğerlerde hem de serumlarında artış göstermektedir. Ancak yapılan çalışmalarda hastalığın ciddiyeti ile IL-35 seviyesi arasında ilişki gösterilememiştir.

AAD (allergic airway disease; alerjik solunum yolu hastalığı) modelinde, IL-35'in aşırı pulmoner ekspresyonunun, Th 2 sitokin üretimini arttırdığı ve eozinofillerin supresyonunu sağladığı gösterilmiştir.

Solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan adenoviral vektörler kullanılarak yapılan araştırmalarda solunum yollarında IL-35'in eksprese edildiği yerlerde IL-17A üretiminin baskılanması ve pulmoner FoxP3 + Treg sayısının artması ile birlikte özellikle lokal IL-35'in akciğerde alerjik inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir.

IL-35, alerjene karşı pulmoner Th17 yanıtlarını baskılayabilmektedir. Th17 hücrelerden salınan IL-17 nin insan bronş epitel hücrelerinden ve fibroblastlardan nötrofillerin gelişimini ve IL-6, G-CSF gibi moleküllerin sentezini arttırmak gibi önemli rolleri bulunmaktadır.

Astımlı hastaların balgamlarındaki IL-17 ile nötrofil sayıları arasında korelasyon olduğu, bronş submukozalarında IL-17A ve IL-17F sentezinin arttığı ve nötrofilik inflamasyonun olduğu gösterilmiştir.

AAD'de IL-35 fonksiyonu ile ilgili sınırlı çalışma olmasına rağmen, pediatrik ve yetişkin alerjik astım hastalarında hem EB13 hem de IL12A genlerinin ekspresyonunu, kontrollerle karşılaştırıldığında, periferik kan mononükleer hücrelerinde, Th 2 sitokin IL-4 ile ters orantılı olarak plazma IL-35 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular, yetersiz IL-35 üretiminin, alerjik astımda anormal Th 2 immüniteye neden olacağını düşündürmektedir.

Son yıllarda, IL-35'in SAR (seasonal allergic rhinitis; mevsimsel alerjik rinit) hastalarından alınan hücrelerde polene spesifik Th 2 hücre yanıtlarının ve ILC 2'ler tarafından üretilen IL-5 ve IL-13 ün supresse edildiği gösterilmiştir. Ayrıca, IL-35 + Treg'leri SAR hastalarının periferik kanında daha az görülmüştür, ancak sublingual allerjen immünoterapisi ile sayıları yükselmiştir.

Regülatör sitokinler, SAR ve astım gibi solunum yollarının alerjik hastalıklarında, özellikle CD4 + T hücrelerinde sitokinlerin indüksiyonunda başarılı immünoterapi ile ilişkisi olduğundan terapötik açıdan büyük ilgi çekmektedir. Bu tür mekanizmalar, Th1 IFN'lerin Tüberküloz enfeksiyonunda potansiyel patojenik rolü ile IL-10'un indüklenmesi ve Th1 immünesinin azaltılmasıyla açığa örneklenmiştir.

Özellikle, patojenlerin Mtb (*Mycobacterium tuberculosis* ve influenza'da olduğu gibi) hayatta kalmaları için konakçı regülatör sitokinlerin düzenini bozduğu mekanizmaların anlaşılması önemlidir.

IL-33

İnterlökin 33 (IL-33), mast hücreleri, Th 1 ve Th 2 hücreleri, regülatör T (Treg) hücreleri, grup 2 innate lenfoid hücreleri (ILC 2'ler), CD8 + T hücreleri ve doğal öldürücü hücreleri (NK) içeren aktif lökositler tarafından eksprese edilen kendine özgü ST2 reseptörünü (tümörijenisite 2'nin baskılanması; ayrıca IL1RL1, T1 ve IL-33R olarak da bilinir) taşıyan, doğal ve spesifik immünitede doku homeostazisi ve çevresel strese yanıt oluşturan bir markırdır.

IL-33 normalde bir alarmin olarak görev yapan hasarlı veya nekrotik bariyer hücreleri (endotel ve epitel hücreleri) tarafından salınır. Spesifik primer reseptörü ST2 ve ko-reseptörü, IL-1 reseptörü aksesuar proteini (IL-1RAcP; IL1RAP olarak da bilinir) tarafından oluşturulan bir heterodimere bağlanarak sitokin aktivitesini uyarır.

IL-33 bir sinyal dizisi içermez ve bu nedenle geleneksel bir sitokin gibi salgılanmaz. Bunun yerine, travma veya enfeksiyon sırasında oluşan doku hasarından sonra immün sistemi uyarmak için salınan endojen tehlike sinyali veya nükleer alarmin olarak fonksiyon görür.

Alerjenlerin intranasal olarak verilmesi (örneğin *Alternaria* spp., papain veya ragweed gibi), alerjene maruz kalınmasından (≤ 1 saat) kısa bir süre sonra bronkoalveolar lavaj (BAL) veya nazal lavaj sıvılarında IL-33 seviyelerinin hızla arttığı gösterilmiştir.

IL-33, endotelial, epitelyal ve fibroblast benzeri hücreler dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinin nükleuslarında yüksek miktarda eksprese edilir.

Stabil durumda yüksek seviyelerde bulunmasına rağmen, IL-33'ün ekspresyonu inflamasyon sırasında daha da artabilir. Örneğin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı

(KOAHA) hastaların solunum yolu epitelinde, graft-konakçı hastalığına yakalanan kemik iliği alıcılarından intestinal epitelde (GVHD) ve atopik dermatitli hastaların deri keratinositleri ve kan damarlarında nükleer IL-33 seviyeleri artış gözlenmiştir.

Epitel ve endotelial hücrelere ek olarak, aktive fibroblastlar, fibroblast benzeri hücreler ve miyofibroblastlar inflamasyon sırasında, özellikle doku fibrozu, mukozal iyileşme ve yara onarımı ile ilişkili hastalıklarda önemli IL-33 kaynaklarıdır.

Bir nükleer alarmin olarak IL-33 nükleer lokalizasyonu veya tutulması, IL-33'ün güçlü pro-inflamatuar etkilerini sınırlandırarak immün homeostazın sağlanmasında hayati öneme sahiptir.

Kaspazların aktivitesinde, in vivo inflamasyonu tetiklemeyen bir işlem olan apoptoz sırasında IL 33'ün pro-inflamatuar özelliklerini sınırlayan veya baskılayan başka bir önemli mekanizma olabilir.

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, akciğerlerde tip 2 immün yanıtlar IL-33'ün inaktive edilmesiyle sınırlandırılmaktadır. Bu sınırlandırma da özellikle kaspaz 1 ve kaspaz 7'nin etkin rol oynadığı gösterilmiştir. IL-33'ün salınmasından sonra değişik mekanizmalarla biyoaktivitesi sınırlandırılır. Çözünebilir ST2 (serumla uyarılmış fibroblastlar tarafından üretilen ve IL-1R ile yüksek derecede benzerliğe sahip olan bir mRNA'dır) ve IL 1RAcP, IL-33'ü nötrleştiren tuzak reseptörler olarak bilinmektedir. IL-33 ekstraselüler ortamda hızla inaktive olur (~ 2 saat). İnflamatuar proteazlar, IL-33 aktivitesinin sonlandırılmasında önemli rol oynamaktadır.

IL-33 Kaynaklı Sinyal ve İmmün Regülasyon

IL-33'ün ST2'ye bağlanması IL1RAcP alımına ve IL 1R ile ilişkili kinaz 1 (IRAK1), IRAK4 ve tümör nekroz faktörü (TNF) reseptör ile ilişkili faktör 6 (TRAF6) ve mitojenle aktive edilen protein kinazların (MAPK'ler) ve nükleer faktör κ B'nin (NF κ B) aktivasyonu, miyeloid farklılaşma primer yanıt proteinini 88'i (MYD88) içeren heterodimerik bir sinyalleşme kompleksinin oluşumuna yol açar.

Hem miyeloid hem de lenfoid hücrelerin IL-33 aracılı stimülasyonu proliferasyonlarını ve hayatta kalmalarını destekler, güçlerini yönlendirir ve Th 2 immün medyatörlerinin, özellikle IL-5 ve IL-13'ün güçlü üretimine neden olur.

ST2 + lenfoid hücreleri, Th2 hücrelerini, Treg hücrelerini ve ILC 2'leri içerir. ST 2'yi eksprese ettiği gösterilen ilk hücreler olan Th2 hücreleri, üretimleri ve Th 2 fonksiyonları için GATA3 transkripsiyon faktörünü gerektirir.

Akciğerlerde, primer ve sekonder lenfoid dokularda, adipoz dokularda ve bağırsaklarda ST2 + FOXP3 + GATA3 + Treg hücresi subgrupları bulunmaktadır.

Bu hücrelerin, timustan kaynaklanmış Treg hücrelerinin (tTreg hücreleri) veya periferik olarak kaynaklanan Treg hücrelerinin (pTreg hücreleri) benzersiz bir alt kümesi-

ni temsil edip etmedikleri açık değildir. Bunlar aktivasyon, proliferasyon veya farklılaşma sırasında ST2'yi eksprese etmeye yönlendirilmiş populasyonların tipik hücreleridir.

IL-33, ST 2 + Treg hücre proliferasyonunu ve immün regülatör fonksiyonları geliştiren ve doku onarımını destekleyen epidermal büyüme faktörü benzeri molekül amphiregülinin (AREG) ekspresyonunu indükler.

ST2 + ILC 2'ler ayrıca GATA 3'e bağımlıdır ve IL-33'e cevap olarak Th 2 sitokinler olan IL-5 ve IL-13'ü üretir.

Th 1 immün yanıt, hücre içi patojenlere karşı büyük bir savunma mekanizması olduğu için, ST 2'nin Th1 hücreleri tarafından eksprese edilmesi, CD8 + T hücreleri ve NK hücreleri, Th 2'nin IL-33 indüklemeye kapasitesini alternatif efektör programlara yönlendirmek için etkili bir mekanizmayı temsil etmektedir.

IL-33'ün, patojenlerin ortadan kaldırılmasından sonra ILC 2'leri ve Treg hücrelerini uyarma yeteneği, enfeksiyonun bir sonucu olarak zarar gören dokuların tamirine izin vermektedir.

ST 2 yoluyla IL-33 sinyali immün sistem üzerinde önemli etkilere sahiptir ve IL-33'ün ST 2 ile etkileşiminin engellenmesi sST2 (tuzak (yalancı) reseptör) tarafından regüle edilir. Hematopoetik olmayan hücreler (endotel hücreleri, epitel hücreleri, kardiyak miyositler ve fibroblastlar) ST2'yi eksprese eder. Bununla birlikte, bu hücreler tarafından ST 2 ekspresyonu, özellikle pro-inflamatuar uyaranların etkisiyle sST2 tarafından gerçekleştirilir.

IL 33-ST 2 sinyal yolu ayrıca ST2 ve IL 1RAcP dimerizasyonunu bozan tek immünoglobulin domeni IL 1R ile ilgili molekül (SIGIRR; TIR8 olarak da bilinir) ve ST'yi bozan ubikuitin-proteazom sistemi tarafından inhibe edilmektedir. İnflamatuar hastalıklar patojenlere karşı immün defansın karanlık yüzüdür. Enfeksiyona yol açan ajanların aracılık ettiği, hücre ölümü veya stres yoluyla salınan IL-33, lokal ve sistemik dokularda kollateral hasara neden olarak aşırı inflammatuar yanıtı neden olmaktadır.

IL-33 kaynaklı düzenleyici ve onarıcı cevapların (Treg hücrelerini, ILC 2'leri veya M2 makrofajları içeren) hatalı oluşması inflammatuar hastalıklara neden olmaktadır.

Solunum ve Alerjik Hastalıklar

Son yapılan çalışmalarda, IL-33'ün solunum yolu inflammatuar hastalıklarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. IL-33 seviyeleri klinik astım şiddeti ile ilişkilidir ve IL-33 varyantları, alerjik rinite ve astım riskine duyarlılıkta gösterilmiştir.

IL-33'ün invivo uygulanması, eozinofilleri harekete geçiren ve M2 makrofajları polarize eden Th 2 sitokinler üreten ILC 2'lerin aktivasyonu ile solunum yolu inflamasyonuna yol açmakta, akciğer yüzeylerinde Th 2 sitokin aracılı patolojiyi indükler.

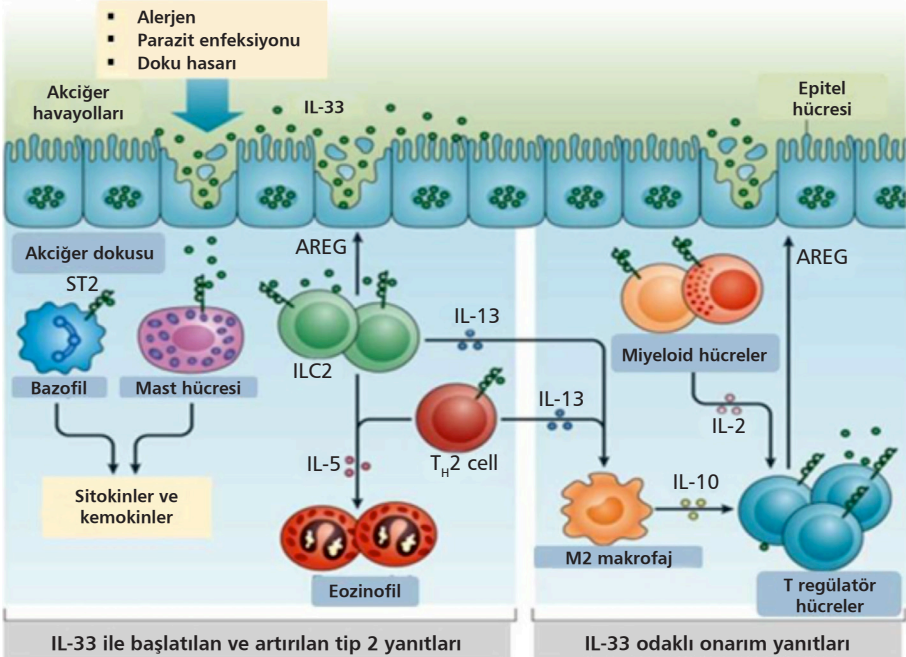
mektedir. IL-33'ün hedeflenmesi, solunum yolu aşırı duyarlılığı ve alerjik hastalıkların tedavisinde terapötik bir seçenek olarak düşünülebilir.

IL-33 ve Doku Onarımı

IL-33, inflamasyon ve doku hasarının onarımında önemli bir role sahiptir. Bunun nedeni IL-33'ün ST2 + Treg hücrelerini ve ILC 2'leri hedeflemesidir. Proinflamatuvar uyarılar, ILC 2 ve Treg hücrelerini etkilerler ancak inflamasyonun iyileşmesi konusu net değildir (**Şekil 16**).

Akciğer epiteline alergen veya parazitin girişi sırasında salınan IL-33, tümörjenisite 2 (ST 2) + bazofiller, mast hücreleri, grup 2 doğal lenfoid hücrelerin (ILC 2'ler) ve T yardımcı (Th 2) hücrelerinin supresyonunu stimüle ederek Th 2 yanıtlarını oluşturur. Th 2 hücreleri, Th 2 sitokinler, kemokinler ve eozinofil kemotaktik proteinler üretirler. Bu hücreler parazitlerin atılmasına aracılık eder, ancak bu yolun kronik aktivasyonu alerji ve doku fibrozisine neden olur. Bu koşullar altında, IL-33 regülatör T (Treg) hücre proliferasyonunu desteklemek için IL-33 ile sinerjik IL-2'nin salgılanması için miyeloid hücreleri uyarır.

a Akciğerlerde IL-33 aktivitesi



Şekil 16: Akciğerlerde IL-33 aktivitesi.

IL-33, ILC 2 popülasyonlarını arttırabilir ve kök hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını destekleyen ILC 2 ve ampiregülinin (AREG) Treg hücre ekspresyonunu indükleyebilir. IL-33 ile aktive edilen ILC 2'ler ayrıca onarımla ilişkili M2 makrofajları polarizasyonu için IL-13'ü salgırlarlar.

Kronikleşmiş doku hasarı sonucu sürekli IL-33 salınımı, Th 2 sitokin kaynaklı fibrotik hastalıklara neden olabilmektedir. Onarımı gerçekleşmemiş hasar sonucu sürekli IL-33 salınımı, lokal salınan IL-33 ile gerçekleşen onarımlar, Th 2 sitokin destekli fibrotik hastalıklara yol açabilir. IL-33'ün aşırı ekspresyonu, akciğerlerin fibrotik hastalıkları ile bağlantılıdır.

Kronik İnflamatuar Akciğer Hastalıklarında Doğal ve Spesifik IL-17 Üreten Lenfositler

CD4+ T hücreleri, konak savunmasında, immüno-regülasyonda ve otoimmünitede kritik öneme sahip hücrelerdir ve sınırlı sitokin paternleri üreten farklı subgruplara ayrılır. Bu hücreler yanıtlarını B lenfositlerine, CD8+ sitotoksik T hücrelerine ve doğal immün sistemin tamamlayıcısı olarak, karşılaşılan tehdidin karakterine göre adapte ederler. T hücresi aktivasyonundaki ilk adım, sitokin sinyalleri ve transkripsiyon faktörlerini de içeren T hücresi reseptörlerinin uyarılması ile oluşan sinyallerle gerçekleşir.

CD4+ T-hücresi Th1 ve Th2 hücreleri olmak üzere iki temel gruba ayrılır. Sırasıyla T-box transkripsiyon faktörü (T-bet) ve trans-etkili T-hücreye özgü transkripsiyon faktörünün (GATA3) kontrolü altındadır. IFN- γ , IL-12, lenfotoksin (LT)- α , tümör nekroz faktör (TNF) - α , granzimler, IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13'ü üretmektedir.

Regülatör T (Treg) ve IL-17 üreten yardımcı T (Th17) hücreleri aktivasyonlarını IL-10, IL-35, TGF- β , IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23 gibi kendi sitokinleri ve mastır regülatörler P3 (FoxP3)'e karşı retinoik asit reseptörü ile ilişkili orphan reseptör C2 (RORC2) aracılığıyla değiştirir.

Th1, Th2 ve Th17 hücreleri, hücre içi patojenler, helmintler ve hücre dışı bakteri / mantarların yok edilmesinde önemlidir. Patolojik durumlarda, Th1 ve Th17 hücreleri otoimmün hastalıklarda rol alırken, Th2 hücreleri alerjik yanıtlara katılır.

Th-17 hücrelerinin IL-17 üretiminde temel oluşturmaktadır. Spesifik immün sistem içinde de, bazı sitotoksik T (Tc) hücreleri de IL-17 üretebilir. Tc hücreleri, antijen eksprese eden hedef hücrelerin doğrudan sitolizine neden olurlar. Tc hücrelerinin subgrupları, akciğerde ve sindirim mukozasında Tc17 hücrelerinin dağılımına paralel olarak daha az miktarda IL-17'yi (Tc17 hücreleri) üretmektedir.

Diğer yandan, doğal immün sistem hücrelerinin (değişmeyen doğal öldürücü T [iNKT] hücreler, lenfoid doku kaynaklı indüklenmiş [LTI] T hücreleri ve $\gamma\delta$ T hücrelerinin) IL-17 üretimi ile ilgili bilgiler yetersizdir. Doğal IL-17 yanıtının temel özelliği,

antijenik uyarı alanına hızlı nötrofil akışını sağlamaktır. Bu durum, mukozal bariyer bütünlüğünün korunmasına, otoimmünitenin potansiyel indüksiyonuna ve enfeksiyonun daha etkin bir şekilde rezolüsyonuna yol açmaktadır.

Doğal immün sisteminin üyeleri olan $\gamma\delta$ T hücreleri, $\gamma\delta$ -TCR'yi eksprese ederler ve epitoplara, antikorlar gibi bağlanırlar. IL-17 üretimi, tipik Th17 hücre transkripsiyon faktörlerini paylaşan (RORC2, AhR vb), sitokinleri farklılaştıran/stimüle eden sitokinler (IL-1 β , IL-6, IL-23) ve efektor sitokinler (IL-17, IL-22), $\gamma\delta$ T ($\gamma\delta$ T-17) hücrelerinin sub grubunda bulunmaktadır. $\gamma\delta$ T-17 hücreleri, spesifik olarak Toll benzeri reseptör-1 (TLR1), TLR 2 ve dektin-1'i eksprese ederken, Th17 hücrelerini doğrudan veya dolaylı olarak IL-23 üretimi için aktive ederler.

Böylece, bu hücreler hızlı bir şekilde IL-17 üretimini sağlarlar. Ayrıca timusta üretilen iNKT hücrelerinin bir alt kümesi de IL-17'yi üretir. Spesifik immün yanıtları arttırma ve düzenleme kapasitesine sahip iNKT hücreleri, T hücrelerinin ve NK hücrelerinin özelliklerini gösterir ve değişmeyen TCR α zincirini, TCR β zincirinin sınırlı bir varyasyonu ile birleştirerek eksprese ederler. Dakikalar ve saatler içinde hızlı doğal bir yanıt oluşturdıkları için immün yanıtların oluşumunda önemli rol oynarlar.

IL-17 üreten doğal öldürücü T (NKT-17) hücreleri, CD4-NK1.12'dir. Bunlar özellikle akciğer içindeki NKT hücrelerinin küçük bir kısmını, ancak periferik lenf nodlarındaki NKT popülasyonunun daha büyük bir kısmını oluşturan hücrelerdir.

İnsanlarda IL-17 üreten son hücre tipi, NK, NKT ve CD41 T hücrelerinin primitif prekürsör LTi hücreleridir. Spesifik olarak immatür NK hücreleri, LTi hücreleri ile yakından ilişkilidir. LTi hücreleri sekonder lenfoid doku oluşumunu teşvik ederek primer CD41 T-hücreleri hafıza yanıtlarını devam ettirir. LTi hücreleri, bağırsak, nazal veya bronşla ilişkili lenfoid dokular, lenf düğümü, dalak ve tonsil gibi postnatal sekonder lenfoid dokularda bulunur. Bazı LTi hücreleri LT- α , LT- β , TNF- α , IL-17 ve IL-22'yi üretir, RORC2 tarafından kontrol edilir. LTi-17 hücreleri, sadece IL-23 ile uyarıldıktan sonra IL-17 salgılayabilir.

Akciğer Hastalığında IL-17 T Hücre İnflamasyonu

IL-17 T lenfositleri, IL-17'yi üreterek kronik inflamasyona neden olarak o bölgede ciddi nötrofiliye neden olurlar. IL-17 T hücrelerinin kronik akciğer hastalıklarının oluşumundaki etkisini incelerken dikkate alınması gereken önemli noktalar vardır.

İlk olarak, kronik akciğer hastalıklarında, öncelikle IL-17 T hücrelerinin aracılık edebileceği, ikinci olarak, IL-17 T hücrelerinin (ve nötrofillerin) akciğerlerdeki lokalizasyonu belirlenmeli, son olarakta uygun analiz yöntemleri kullanılmalıdır.

IL-17 T hücrelerini tanımlamak için özellikle IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23 sitokinleri ve IL-23R, RORC2'ye odaklanmak önemlidir. IL-17 T hücreleri solunum

yolu (alt) mukozasında bulunurken nötrofiller solunum yolu lümeninde bulunurlar.

Akciğer transplantasyonunda IL-17'nin iskemi-reperfüzyon hasarı (IRI), akut rejeksiyon, enfeksiyon, kronik rejeksiyon veya bronşiyolit obliterans sendromu (BOS) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

IL-17, CXCL8 (IL-8) ve solunum yolu nötrofilisi ile pozitif ilişkiye sahiptir (**Şekil 17**, faz 1 ve 3).

İn vitro çalışmalarda, IL-17'nin CXCL8, CXCL1 (GRO-a) üretimi ile solunum yolu epitel hücrelerinde GM-CSF, düz kas hücrelerinde, endotel hücrelerinde ve fibroblastlarda nötrofilik akışı düzenlediğini doğrulanmıştır.

Temel immünolojik araştırmalar, akut rejeksiyon, IRI iskemi-reperfüzyon hasarı veya enfeksiyonda doğal IL-17 T hücrelerinin ($\gamma\delta$ T-17, NKT-17 ve LTi-17) tetiklendiğini ve birkaç saat içinde hızlı solunum yolu nötrofilisine neden olduğunu göstermiştir (**Şekil 17**, faz 1, 2).

Bu ilk tetikleyici, dendritik hücreleri, Th17 hücrelerini ve ikincil lenfoid organları içindeki Tc17 hücrelerini içeren spesifik bir immün yanıtı açar. Tetikleyicilere ve devam eden mukozal yaralanmalara kronik veya tekrarlayan maruz kalma; dengenin toleranstan spesifik IL-17 T hücrelerine (Th17 and Tc17) geçişi doğal immün sistem hücreleri ($\gamma\delta$ T-17, NKT-17 ve LTi-17), tarafından desteklenir. Bu balans değişimi bronşiyolit obliterans sendromunun (BOS) tipik şiddetli nötrofilik inflamasyonunu tetikler (**Şekil 17**, faz 3).

Sonunda, dengelenmemiş immün aktivasyon, immün düzensizliğe yol açarak, fibrositlerin / fibroblastların infiltrasyonuna ve çoğalmasına, epitelial ve mezenkimal hücrelere geçişi ile fibrotik olaya neden olur. Bu solunum yolu tıkanmasına ve sonunda terminal solunum yetmezliğine neden olacak şekilde solunum yolu tahrip ve tıkanmasına yol açacaktır (**Şekil 17**, faz 4).

Solunum yolu tıkanması ve amfizematöz tahribat nedeniyle geri dönüşümsüz hava akımı sınırlaması ile karakterize olan KOAH da IL-17 T hücrelerinin potansiyel bir rol oynadığı gösterilmiştir.

Sigara içme, merkezi ve periferik solunum yollarında ve akciğer parankiminde kronik bir inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Bu da doku tahribatına, aşırı mukus üretimine, doku onarımına ve solunum yolu duvarı kalınlaşmasına / fibrozisine yol açar.

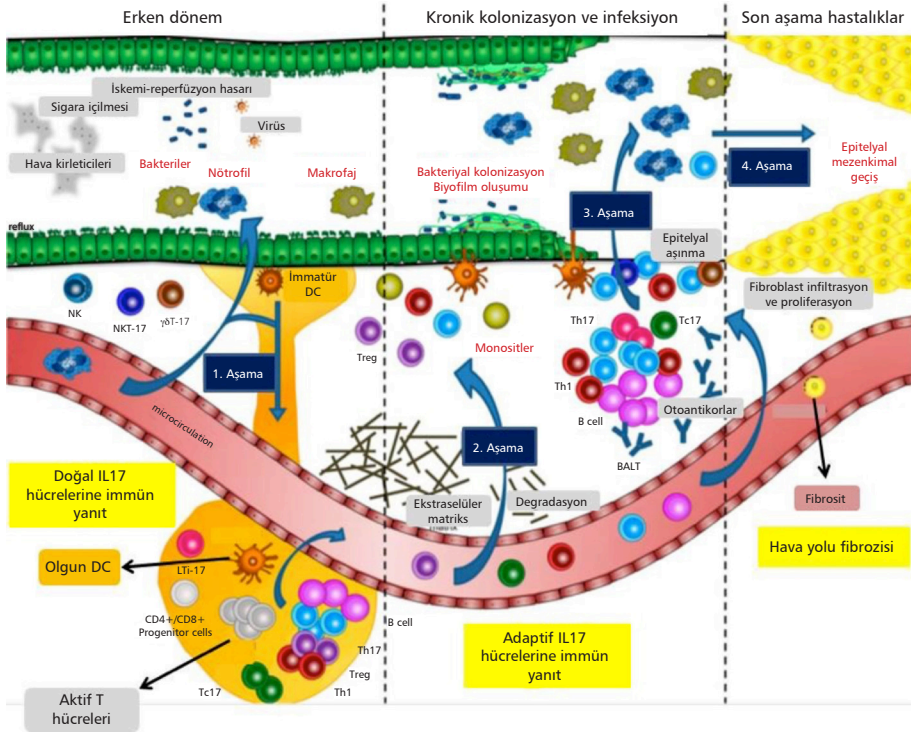
Akciğer inflamasyonunda doğal immün sistem (makrofajlar, nötrofiller ve NK hücreleri), ve spesifik immün sistemin her ikisi de aktif rol oynamaktadır. Solunum yolu yeniden şekillendirilmesine yol açan solunum yolu nötrofilisi ve fibrozis, akciğer transplantasyonundan sonra bronşiyolit obliterans sendromundaki(BOS) mekanizmalara benzerlik göstermektedir.

Bu mekanizmada etkin olan, spesifik immün yanıtta lenfosit folikülü lenfoid doku (BALT) grubu olarak adlandırılan lenf folikülleridir (**Şekil 17**, faz 3). Normal şartlarda az miktarda bulunan BALT, solunum yollarını kolonize eden / enfekte eden patojenlere karşı oluşan aşırı spesifik yanıt nedeniyle şiddetli ve çok şiddetli KOAH'da çok yüksek seviyede bulunurlar. BALT, mikroorganizmalara ve alt solunum yoluna giriş yapan yabancı partiküllere yanıt olarak veya sürekli hasara uğrayan akciğer dokusunda gelişen otoantijenlere yanıt olarak gelişir.

Nötrofillerin ve otoimmünitenin (periferde akciğer ve otoreaktif T hücrelerinde, B hücresi foliküllerinin ve otoantikorların varlığında) potansiyel rolü, COPD patogenezinde CD41 T-hücresi tutulumunu göstermektedir (**Şekil 17**, faz 3).

KOAH'ta Th17 hücrelerinin merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. Patojenler, hem doğal hem de spesifik immün sistemi içeren bir IL-17 T hücre yanıtını indüklemektedir.

Faz 1: Sigara içme, bakteri, virüs, reflü ve iskemi hasarı gibi primer akut olaylar, IL-17-üreten $\gamma\delta$ T [$\gamma\delta$ T-17] hücrelerin, IL-17-üreten doğal katil T [NK-17] hücrelerin



Şekil 17: Kronik akciğer hastalıklarında spesifik IL-17 T hücre aracılıklı nötrofilinin immün mekanizmasına genel bakış.

doğuştan gelen inflamatuvar yanıtlarına neden olur. NKT-17 hücreleri ve IL-17 üreten lenfoid doku kaynaklı [LTi-17] hücreler, solunum yolunda hızlı bir şekilde (4 ila 5 saat içinde) nötrofil ve makrofaj akışına neden olur.

Faz 2: Aynı zamanda, dendritik hücrelerin (DC'ler) aktivasyonu ile spesifik bir yanıt başlatılır. Erken aşamada, düzenleyici T (Treg) hücreleri tarafından tolerans korunur. Doğal IL-17 T hücreleri, uzmanlaşmış IL-17 üreten yardımcı T hücresi (Th17) ve sitotoksik T hücresi (Tc17) yanıtının geliştirilmesine yardımcı olur.

Faz 3: Zaman içinde, tekrarlanan veya kronik maruz kalma durumunda, spesifik yanıt Th17, Tc17 ve Treg hücrelerini güçlendirir ve ciddi bir nötrofilik inflamasyona neden olur. Bu bozulmaya, solunum yolunun kronik olarak kolonileşmesi, biyofilm oluşumu ve kirpik kaybı eşlik eder ve epitel tahribatına yol açar. Bu aşamada, solunum yolu duvarı yıkımı ile birlikte bronşla ilişkili lenfoid doku (BALT) ve B hücreleri otoimmün antikorlar üretir.

Faz 4: Bu düzensiz spesifik immün yanıt, aşırı solunum yolu duvarı onarımını ve remodellingini indükler, epitelial-mezenkimal geçişin eşlik ettiği fibroblast / fibrosit infiltrasyonunu ve çoğalmasını uyarır. Sonuçta solunum yolunun fibrozisine neden olur.

Sonuç

Solunum yolu hastalıklarında, çoğunlukla anormal immün yanıt ile ilişkili olan heterozigot sendromlar gelişmektedir. Bu bölümde solunum yollarında patojenik uyarılara karşı karmaşık, karmaşık olduğu kadar da koordineli immün yanıtların oluşum mekanizmalarını etkili immün hücre ve faktörleri ana hatlarıyla açıklamaya çalıştım. Tüm sistemlerde olduğu gibi solunum sisteminde de immün yanıtların teröpatik ajan ve yöntemlerin belirlenmesinde merkezi rol oynayacağına inanıyorum.

KAYNAKLAR

1. Kopf M, Schneider C, Nobs SP. The development and function of lung-resident macrophages and dendritic cells. *Nat Immunol* 2015; 16: 36-44.
2. Galeas-Pena M, McLaughlin N, Pociask D. The role of the innate immune system on pulmonary infections. *Biol Chem* 2019; 400: 443-56.
3. Iwasaki A, Foxman EF, Molony RD. Early local immune defenses in the respiratory tract. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 7-20.
4. Nicod LP. Lung defences: an overview. *European Respiratory* 2005; 14: 45-50.
5. Woodland DL, Scott I. T cell memory in the lung airways. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 126-31.
6. Aghasafari P, George U, Pidaparti R. A review of inflammatory mechanism in airway diseases. *Inflamm Res* 2019; 68: 59-74.

7. Lai DM, Shu Q, Fan J. The origin and role of innate lymphoid cells in the lung. *Mil Med Res* 2016; 3: 25.
8. Hrusch CL, Tjota MY, Sperling AI. The role of dendritic cells and monocytes in the maintenance and loss of respiratory tolerance. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 494.
9. Holt PG, Strickland DH, Wikström ME, Jahnsen FL. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8: 142-52.
10. Duan W, Croft M. Control of regulatory T cells and airway tolerance by lung macrophages and dendritic cells. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: S306-13.
11. Chaudhuri N, Sabroe I. Basic science of the innate immune system and the lung. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9: 236-42.
12. Robb CT, Regan KH, Dorward DA, Rossi AG. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation. *Semin Immunopathol* 2016; 38: 425-48.
13. Shane HL, Klonowski KD. Every breath you take: the impact of environment on resident memory CD8 T cells in the lung. *Front Immunol* 2014; 5: 320.
14. Allard B, Panariti A, Martin JG. Alveolar macrophages in the resolution of inflammation, tissue repair, and tolerance to infection. *Front Immunol* 2018; 9: 1777.
15. Marashian SM, Mortaz E, Jamaati HR, Alavi-Moghaddam M, Kiani A, Abedini A, et al. Role of Innate Lymphoid Cells in Lung Disease. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2015; 14: 346-60.
16. Foo SY and Phipps S. Regulation of inducible BALT formation and contribution to immunity and pathology. *Mucosal Immunology* 2010; 6: 537-44.
17. Branchett WJ, Lloyd CM. Regulatory cytokine function in the respiratory tract. *Mucosal Immunology* 2019; 12: 589-600.
18. Denney L, Branchett W, Gregory LG, Oliver RA, Lloyd CM. Epithelial-derived TGF- β 1 acts as a pro-viral factor in the lung during influenza A infection. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 523-35.
19. Kariyawasam HH, Pegorier S, Barkans J, Xanthou G, Aizen M, Ying S, et al. Activin and transforming growth factor-beta signaling pathways are activated after allergen challenge in mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 454-62.
20. Snelgrove RJ, Goulding J, Didierlaurent AM, Lyonga D, Vekaria S, Edwards L, et al. A critical function for CD200 in lung immune homeostasis and the severity of influenza infection. *Nat Immunol* 2008; 9: 1074-83.
21. Soroosh P, Doherty TA, Duan W, Mehta AK, Choi H, Adams YF, et al. Lung-resident tissue macrophages generate Foxp3 + regulatory T cells and promote airway tolerance. *J Exp Med* 2013; 210: 775-88.
22. Ojiaku CA, Cao G, Zhu W, Yoo EJ, Shumyatcher M, Himes BE, et al. TGF- β 1 evokes human airway smooth muscle cell shortening and hyperresponsiveness via Smad3. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018; 58: 575-84.
23. Hartl D, Koller B, Mehlhorn AT. Quantitative and functional impairment of pulmonary CD41 CD25hi regulatory T cells in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1258-66.

Solunum Sistemi Farmakolojisi

Vahide Savcı

Solunum sistemi farmakolojisi ilaç tedavisi gerektiren akciğer hastalıklarının farmakoterapisiyle ilgilidir. İlaçların akciğer ve solunum yollarına etkisi, farmakodinamik ve farmakokinetik mekanizmalarının incelenmesi, bu bölümün temel yaklaşım biçimi olacaktır. İlaç tedavisi gerektiren akciğer hastalıkları arasında maligniteler, bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonlar da yer almakla birlikte, bu bölümde başlıca, dünyada en sık görülen kronik hastalıklar içinde yer alan, havayollarında kronik inflamasyonla karakterize astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) tedavisi ele alınacak ve ayrıca mukoaktif ve antitusif etkili ilaçlarla ilgili bilgi verilecektir.

Bir hastalığın farmakolojik olarak tedavisinin sağlanabilmesi için hastalığı ya da semptomlarını oluşturan mekanizmaları anlamak gerekir. Bu nedenle farmakoterapiye geçmeden önce, ilgili hastalıkların bugün bilinen mekanizmaları kısaca açıklanacaktır.

Astım ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Mekanizması

GINA 2018 raporuna göre (1) astım; dünyada çeşitli ülkelerde nüfusun %1-18'ini etkileyen, havayolunda kronik inflamasyonla karakterize, heterojen yapılı, hırıltılı solunum, öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, şiddeti değişen oranlarda ekspirasyon kısıtlılığı gibi semptomlarla seyreden kronik bir havayolu hastalığıdır. Tipik olarak alerjen veya fiziksel bir uyarının tetiklediği mast hücre aktivasyonu sonucu salıverilen, histamin, LTD4, PGD2 vb. mediyatörler bronkonstriksiyona, kapiller geçirgenlikte artışa ve plazma eksudasyonuna neden olurlar. Astımda kronik inflamasyonun mekanizması tam anlaşılammakla birlikte, Th2 lenfositlerin aktivasyo-

nu, eozinofilik infiltrasyon ve B lenfositler tarafından oluşturulan IgE temel yönetici elemanlar gibi görülmektedir. Kronik inflamasyon, uzun dönemde, yapısal değişikliklere yol açar; havayolu düz kas hücreleri, kan damarları ve mukus salgılayan hücrelerin sayı ve boyutlarında artış olur. Astımdaki karakteristik histoloji eozinofilik inflamasyona bağlı hava yolu epiteli bazal membranı altında fibrozis gelişmesidir. Astım, kortikosteroid tedavisine oldukça iyi yanıt verir. Ancak tedavi kesilince bulgular yeniden geri döner. Günümüzde astım, tam olarak iyileştirilemeyen, ancak kontrol edilebilen bir hastalık olarak da görülebilir. Hastalığın ciddiyeti de başlangıçtaki şekliyle devam etme eğilimindedir. Örneğin hafif başlangıçlı bir astım bu şekilde devam ederken, orta veya ciddi başlangıçlı astım olguları da aynı şekilde devam etme eğilimindedir. Nadiren, geç ve ciddi başlangıçlı astım olgularında ilerleme ve pulmoner fonksiyonlarda kayıp ortaya çıkabilir (2,3).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı da, günümüzde ölüme neden olan hastalıklar arasında 4. sırada yer alan ve giderek üst sıralara yükselen, akciğerlerde özellikle periferik havayollarında ve parankimde kronik inflamasyonla seyreden bir diğer önemli akciğer hastalığıdır (4). Sigara içme en önemli nedeni olmakla birlikte, farklı toksik gaz ve partiküllere maruz kalmak da benzer patolojilere ve obstrüktif hastalığa neden olabilir. Karakteristik özellikleri, küçük hava yollarında daralma ve parankim harabiyetidir. İlerleyici bir hastalıktır. Pulmoner fonksiyon kaybı zamanla artar. Astım gibi kronik inflamasyonun eşlik ettiği bir hastalık olmakla birlikte, iki hastalığın inflamasyon yapıları birbirinden farklıdır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında makrofaj aktivasyonu, T ve B lenfositlerin artışı ve nötrofil infiltrasyonu karakteristiktir. Doğal ve edinsel immün sistemler uyarılır ve dendritik hücre aktivasyonuna yol açar. Eozinofillerin burada astımdaki kadar rolü yoktur. Eozinofil varlığı ve artışı hastalığın astımla birlikte olduğu ve kortikosteroidlere yanıt verebilirliğini işaret eder. Oksidatif stres KOAH'da önemli bir inflamasyon nedenidir. Serbest oksijen radikalleri havayollarında ve parankimde inflamatuvar yanıtı artıran etkiler sergilerler. Oksidatif strese bağlı olarak gelişen moleküler patolojiler tedavi yanıtını da değiştirirler. Örneğin oksidatif stres histon asetiltransferaz (HAT) aktivitesini artırarak çok çeşitli inflamatuvar gen transkripsiyonlarını uyarır ve bu genleri susturacak histon deasetilaz 2 (HDAC2) aktivitesini azaltır ki, bu durum kortikosteroidlere alınan yanıtta direnç oluşumuna neden olur (5,6).

Astım ve KOAH arasında seyir ve inflamatuvar mekanizmalar açısından fark olsa da, tedavilerinde benzer ilaç grupları kullanılmaktadır. Bu ilaç grupları kullanım özelliklerine göre iki ana sınıfta toplanabilir:

- a) Bronkodilatörler (semptomatik)
- b) Antiinflamatuvarlar (profilaktik veya kontrol edici)

Bronkodilatörler

Bronkodilatörler obstrüktif pulmoner hastalıklarda ana tedavi elemanlarıdır. Çeşitli nedenlerle kasılmış bronş düz kasını gevşeterek havayolu tıkanıklığını hızla geri döndürürler. Bu grup ilaçlar havayolunda direnci azaltır, alveolar ventilasyon oranlarını iyileştirir, egzersiz kapasitesini artırır. Bugün klinik olarak bronkodilatör etkileri nedeniyle kullanılan ilaçlar başlıca 3 grup altında toplanır:

- Beta2 -adrenerjik agonistler
- Muskarinik reseptör antagonistleri
- Metilksantinler

Antiinflamatuvar etkili ilaçlar başlığı altında anlatılan "anti-lökotrienler" (LT reseptör antagonistleri ve 5'-lipoksijenaz inhibitörleri) bazı astımlı hastalarda hafif bronkodilatör etki sağlayarak bronkokonstriksiyonu önleyebilirler.

Beta2-Adrenerjik Reseptör Agonistleri

Beta2-adrenerjik reseptör agonistleri, günümüzde, akut bronkokonstriksiyonun tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç grubudur. İzoproterenol gibi nonselektif beta-adrenerjik agonistler (beta1- ve beta2 -adrenerjik reseptörleri uyarıcı) veya adrenalini gibi hem alfa hem de beta adrenerjik reseptörleri uyarıcı semptomatikler de etkili bronkodilatasyon sağlayabilmekle birlikte, kardiyak alfa1 ve beta1 adrenerjik reseptörlerin uyarılması taşikardi, kardiyak aritmiler, hipertansiyon vb ciddi yan etkilere neden olduklarından, günümüzde daha etkili ve yan etki riski daha düşük olan beta2-selektif agonistler tercih edilmektedir. Bu ilaçlar genel olarak inhalasyon yoluyla kullanılırlar. Bu şekilde, hem hava yolundaki etki en güçlü haliyle elde edilmiş ve aynı zamanda sistemik yan etkiler de azaltılmış olur. Genel yaklaşım olarak, adrenalini gibi katekolaminlerin veya nonselektif beta adrenerjik reseptör agonistlerinin kullanımı ya da beta agonistlerin sistemik yolla uygulanması acil durumlarda tercih edilmelidir (7,8).

Etki Mekanizması

Beta2-selektif agonistler, bronş düz kası ve çeşitli farklı hava yolu hücrelerinde membran üzerinde yer alan Gs-proteinleriyle ilişkili reseptörlerine bağlanır ve reseptörleri aktive ederler. Bu aktivasyon sonrası adenilsiklaz-cAMP-PKA yoluyla uyarılır ve ardışık fosforilasyonlarla düz kas gevşemesi gerçekleşir. Beta2-selektif agonistlerin akut dönemde sergilediği hızlı bronkodilatör etki, büyük ölçüde, bronş düz kasındaki beta2-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Inhalasyonla alınan beta2-agonistler çok düşük dozlarda, plazma konsantrasyonunda anlamlı ar-

tışlar yapmadan, oldukça etkili bronkodilatasyon yapabilirler. Bu grup ilaçlar, ayrıca, havayolundaki kolinerjik sinirlerden bronkokonstriktör etkili asetilkolin saliverilmesini inhibe ederek ve mast hücresi, makrofaj vb inflamatuvar hücrelerden bronkokonstriktör ve inflamatuvar mediyatör (örneğin histamin, prostaglandin D2, LTD4) saliverilmesini engelleyerek de bronkodilatasyona aracılık edebilirler. Bunun yanı sıra beta2-selektif agonistler, dolaylı olarak, mukosilyer klerensi artırıcı, mikrovasküler kaçağı önleyici ve böylece bronşial ödem gelişmesini azaltıcı etkiler de sergilemektedir. Bu son etkiler, inflamatuvar mediyatör saliverilmesinin engellenmesi ile birleşince bu ilaçların antiinflamatuvar etkileri de olabileceği düşüncesini doğurmuştur. Ancak düzenli olarak beta2-selektif agonist kullanan bireylerin bronkoalveolar lavaj incelemeleri ve biyopsi sonuçları, solunum yollarındaki inflamasyonda anlamlı bir azalma olmadığını göstermektedir. Bu durumun inflamatuvar hücreler üzerindeki beta2-reseptörlerin hızlı desensitizasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir (8).

Klinik Kullanım

Beta2 -adrenerjik reseptör agonistleri farmakolojik ve klinik açıdan “kısa etkili” ve “uzun etkili” olarak iki grupta sınıflandırılırlar. Kısa etkili agonistler genellikle bronkokonstriksiyonun geri döndürülmesi için semptomatik olarak kısa süreli kullanılırken, uzun etkili olanlar tedavide kontrol edici ve profilaktik etki sağlarlar.

Kısa Etkili Beta2-Adrenerjik Reseptör Agonistleri

Bu ilaçlar bronkokonstriksiyonun fonksiyonel olarak geri döndürülmesi ve bronkodilatasyon sağlanmasında en etkili ve en yaygın kullanılan gruptur. Ayrıca astımın çeşitli uyarımlarla tetiklenmesine karşı koruyucu etki de sergilerler. Klinik kullanımı olan kısa etkili beta2-adrenerjik reseptör agonistleri arasında albuterol (salbutamol), levalbuterol, metaproterenol, terbutalin, pirbuterol, fenoterol, tulobuterol, rimiterol sayılabilir. İlaçların beta2 seçiciliklerinde küçük farklılıklar olsa da, bunun klinik önemi yoktur.

Oral, parenteral veya inhalasyon yoluyla kullanılabilirler. Akut ciddi astımın tedavisinde, alevlenme dönemlerinde ya da ilave bronkodilatasyon istenen durumlarda, oral veya parenteral kullanım endikasyonu oluşabilir. Hatta nokturnal astımda kullanım endikasyonu olan, oral kullanılan yavaş salımlı preparatlar (örn yavaş salımlı albuterol ve bambuterol) da vardır, ama sistemik yollarla kullanım yan etkilerin (**Tablo 1**) ortaya çıkma olasılığını da artırır. Bu nedenle inhalasyon yolu; kullanım rahatlığı, hızlı etki başlangıcı ve düşük yan etki riski nedeniyle en çok tercih edilen yoldur. İlaçlar inhalasyon yoluyla alındıklarında, 1-5 dakika içinde başlayan ve 3-6 saat boyunca devam eden etkili bir bronkodilatasyon oluştururlar.

Tablo 1: Beta2-reseptör agonistlerinin yan etkileri

Taşikardi, kardiyak aritmi
Hipoksemi
Kas tremorları
Hipokalemi
Huzursuzluk
Metabolik (Glukoz, laktat, pirüvat, serbest yağ asitleri, insulin artışı)

Beta2-agonistlerin inhalasyon ile verilmeleri için “ölçülü doz inhalerler”, “kuru toz inhalerler”, “soft mist inhalerler” ve nebulizerler yaygın olarak kullanılmaktadır. Preparatlarda kullanılan partikül yapısı ve büyüklükleri ilacın farmakokinetik özelliklerini de belirler. Örneğin çok küçük partiküller akciğerlerde çökerek sistemik emilim oranlarını artırabilirken, daha büyük çaplı olanlar orofarengeal bölgede çökebilirler.

Genel olarak hepsi, uygun kullanıldıklarında, akciğerlere etkin şekilde ilaç verilmesini sağlayabilirler. Inhaler preparatlar arasında nebulizer kullanımıyla daha fazla sistemik yan etki görülme olasılığı varsa da, nebulizerler intravenöz yoldan daha güvenli ve onun kadar etkili bir yoldur. Ayrıca ciddi astımın akut alevlenmelerinde veya solunum yeteneği çok azalmış, ileri derecede obstrüksiyonu olan KOAH olgularında, diğer cihazları kullanamayan bebek veya küçük çocuklara ilaç uygulamalarında klinikte nebulizer kullanımı daha çok tercih edilmektedir.

Inhalasyon yoluyla kısa etkili beta2-adrenerjik reseptör agonist kullanımı, genellikle “gereksinim halinde” alınmasına yönelik olup, kullanım sıklığının artması (haftada 2 defadan fazla) antiinflamatuvarların tedaviye eklenmesi gerekliliğini işaret eder.

Uzun Etkili Beta2-Adrenerjik Reseptör Agonistleri

Bu gruptaki ilaçların hepsi inhalasyon yoluyla kullanılırlar. Etki sürelerine göre uzun ve ultra uzun etkili olarak sınıflandırılacak iki grup vardır: i) uzun etkili olanlar, salmeterol, formoterol ve arformoterol’dür. Yaklaşık 12 saat boyunca etkilidirler ve bu nedenle günde 2 kez kullanılırlar. (Etki süreleri aynı olmakla birlikte, tam agonist olan formoterolün etkisi, parsiyel agonist olarak davranan salmeterolün etkisine göre, daha hızlı başlar.) ii) ultra uzun etkili olanlar indakaterol, olodaterol, vilanterol ve bambuterol’dür. Bunlar 24 saat boyunca etkilidirler ve günde bir kez kullanılırlar.

Uzun etkili beta2-adrenerjik reseptör agonistleri KOAH ve astımın kronik tedavisinde daha etkili kontrol sağlamışlardır. Bu gruptaki ilaçlar etki gösterdikleri süre bo-

yunca bronkodilatasyon yaratır ve bu süre içinde bronkokonstriksiyona karşı koruma oluştururlar. Formoterol ve salmeterolün bronkodilatör ve bronkoprotektif etkilerine karşı tolerans geliştiği düşünölmekle birlikte, bunun klinik önemi şüphelidir.

Uzun etkili beta2- agonistler, KOAH'da tek başlarına kullanılabilirler veya anti-kolinergiklerle ya da kortikosteroidlerle kombine edilebilirler. Ancak astımda asla tek başlarına kullanılmamalıdır. Çünkü altta yatan kronik inflamasyon tedavi edilmediği için, yaşamı tehdit eden veya ölümcül astım ataklarının ortaya çıkması riskini artırır. Bu nedenle astımda uzun etkili beta2-agonistler daima kortikosteroidlerle birlikte ve kombine sabit doz inhaler ile kullanılmalıdır.

Yan Etkiler

Beta2-adrenerjik reseptör agonistlerinin yan etkileri, genellikle, kullanım yolu ve dozuna bağılı olarak, ilacın sistemik dolaşıma geçmesi ve solunum yolları dışında yerleşik beta-adrenerjik reseptörleri uyarması nedeniyle görülür. Dolayısıyla inhalasyon yoluyla kullanımda yan etki görülme sıklığı oldukça az; oral ve intravenöz kullanımda oldukça yüksektir. Başlıca yan etkiler; kas tremorları, taşikardi, çarpıntı, aritmi, hipokalemi, hipoksemi ve metabolik değişiklikler şeklinde sıralanabilir. Kas tremorları iskelet kasındaki beta2-adrenerjik reseptörlerin uyarılmasına bağılı olarak ortaya çıkar ve KOAH'lı hastalarda daha sık görülür. Kardiyak yan etkiler, hem atrial beta2-adrenerjik reseptörlerin uyarılması, hem de periferik vazodilatasyona bağılı olarak gelişen refleks kardiyak uyarılma sonucu görülür. Hipokalemi ciddi ve tehlikeli bir yan etkidir. İskelet kasına K⁺ iyonu girişinin uyarılması sonucu görölmektedir. Hipoksemi; ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğunun neden olduğu bir etkidir. Tedavi başlangıcında, beta2-adrenerjik reseptörlerin uyarılması sonucu pulmoner damar yatağında yaygın vazodilatasyon olur. Böylece hipoksik vazokonstriksiyona bağılı olarak kötü ventile olan bölgelerin perfüzyonu da artar; bu durum geçici olarak arteriyel oksijen basıncını (PaO₂) düşürür. Dışardan oksijen desteğiyle hızla geri döndürölebilen bir durumdur ve rutin tedaviyle sağlanan genel bronkodilatasyon sonrası tekrar karşılaşılması olasılığı çok düşüktür. Beta2-agonistler karaciğerde glikojenolizi uyararak kan şekerini artırabilirler. Bu nedenle diyabetik kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Bunun dışında insülin ve glukagon artışı, serbest yağ asitlerinde artış gibi metabolik etkiler de gözlenebilir.

Tolerans

Beta2-adrenerjik reseptörlerin uzun süreli kullanımına bağılı tolerans gelişmesi beklenen bir durumdur. Özellikle havayolu dışındaki beta2-adrenerjik reseptör aracılıklı etkilere, örneğin tremor, kardiyak ve metabolik yan etkiler, hızla tolerans gelişir. Ancak, düzenli kullanımda beta2-adrenerjik agonistlerin bronkodilatör etkilerine to-

lerans gelişmesi çok daha nadirdir. Havayolu düz kaslarında beta2 reseptör ekspresyonu oldukça yüksek, reseptörleri fosforile eden ve ligand bağlı reseptörleri inaktifleştiren GRK2 (G protein-ilişkili reseptör kinaz 2) aktivitesi düşüktür; dolayısıyla solunum yolları düz kaslarında beta2-adrenerjik reseptör rezervi oldukça yüksektir. Öyle ki, ilaç kullanımı sırasında reseptörlerin %90'ına yakını kaybolsa bile, kalanlar ile hala etkili bir bronkodilatasyon sağlanabilmektedir. Bu nedenle bronkodilatör etkiye kolayca tolerans gelişmemektedir (9). Diğer taraftan beta2-reseptör agonistlerinin, indirekt yolla, inflamatuvar hücrelerden bronkokonstriktör mediyatör saliverilmesini inhibe etmesi sonucu sergilediği bronkoprotektif etkiye tolerans gelişebilmektedir. Bunu da inflamatuvar hücrelerin beta2-adrenerjik reseptör kapasitesinin çok düşük olmasına bağlamaktadırlar.

Muskarinik Reseptör Antagonistleri

Tarihte Datura stromonium bitkisinin yapraklarının astımlı hastalarda kullanılması, bitkinin aktif alkaloidlerinden biri olan atropinin bu alanda kullanılmak üzere saflaştırılmasına yol açmıştır. Atropin kullanımı sırasında, sistemik dolaşıma yüksek oranda geçmesi nedeniyle görülen yan etkiler, kuaterner amonium türevlerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Bu alanda ilk geliştirilen antimuskarinik ipratropium bromiddir. İpratropium'un gastrointestinal sistemden absorpsiyonu oldukça zayıf olduğundan, yüksek dozlarda inhale edilebilme ve yan etkilerden muaf olma gibi bir üstünlüğü vardır. Yakın zamanda daha uzun etkili tiotropium, aklidinium, umeklidinium gibi antimuskarinik ilaçlar geliştirilmiştir.

Etki Mekanizması

Asetilkolin (ACh) parasempatik sistemin nörotransmitteridir. Hava yollarında vagusun efferent sinir uçlarından saliverilen asetilkolin bronş düz kasında postsinaptik yerleşimli muskarinik reseptörleri uyarır ve Gq-PLC-IP₃-Ca²⁺ sinyal yolağını aktive ederek bronkospazm yaratır. Asetilkolin ayrıca havayollarında mukus sekresyonunu da artırır. Yakın zamanda, çeşitli hayvan ve klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, asetilkolinin etkisinin sadece bronkokonstriksiyon ve mukus sekresyonu artışı ile sınırlı olmadığını göstermektedir. Asetilkolin inflamatuvar yanıtta da aracılık edebilmektedir (10). Havayollarında M₁, M₂ ve M₃-muskarinik reseptörlerin hepsi yer almakla birlikte, asetilkolinin belirtilen etkilerine aracılık eden esas reseptör alt tipinin M₃ olduğu giderek açıklık kazanmaktadır. M₃-muskarinik reseptörleri solunum yollarında hem yapısal, hem de inflamatuvar hücrelerde bulunmaktadır. Ama inflamatuvar yanıtın, esas olarak, yapısal hücrelerde yer alan M₃ reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (11,12).

Asetilkolinin proinflamatuvar etkisinin kronik inflamatuvar akciğer hastalıklarında rol oynayabileceğiyle ilgili önemli bir kanıt yakın zamanda KOAH hastalarında gerçekleştirilen bir çalışmada elde edilmiştir. Bu çalışmada akciğerde hedefe yönelik parasempatik denervasyon yapılan kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerde bronş yıkama sıvısında nötrofil birikiminin ve IL-8 de dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin azaldığı gösterilmiştir (13,14).

Muskarinik reseptör antagonistleri asetilkolin ile yarışarak muskarinik reseptörleri bloke eder ve bronkodilatasyona, mukus sekresyonunda ve inflamatuvar yanıtta azalmaya neden olurlar. Bu etkilerin temel olarak M_3 reseptörler aracılığıyla gerçekleştiği büyük ölçüde bilinmekle birlikte, klinik olarak kullanılan antimuskarinik ilaçların hepsi M_1 , M_2 ve M_3 reseptörlerini eşit affiniteye bağlar; ancak ipratropium hariç, diğerleri M_2 reseptörlerinden hızla ayrıldıklarından M_2 reseptör antagonisti etkileri çok düşüktür. Muskarinik M_1 ve M_3 reseptörlerden farklı olarak, presinaptik yerleşimli M_2 muskarinik reseptörlerinin uyarılması ACh saliverilmesini inhibe eder. Dolayısıyla bu reseptörlerin bloke edilmesi ACh saliverilmesini artırmış olacağından, M_3 reseptör aracılıklı etkileri gölgeleyebilir veya zayıflatabilir. Bu durumda antimuskarinik ilaçların M_2 antagonistik etkilerinin zayıf olması bir avantaj yaratır (10).

Antimuskarinik ilaçlar etkin bronkodilatörlerdir; ancak vurgulamak gerekir ki, bu ilaçlar yalnızca kolinerjik aktivasyona bağlı olarak gelişen bronkospazmı geri döndürürler; dolayısıyla etkileri muskarinik reseptör aracılı yanıtın derecesine ve bireylere göre değişiklik gösterir.

Klinik Kullanım

Astımda antimuskarinik ilaçların etkinlikleri beta2-reseptör agonistlerine göre daha düşüktür. Günümüzde akut ve kronik astım tedavisinde, beta2 agonistlerle yeterli kontrolün sağlanamadığı olgularda, antimuskarinik ilaçlar ilave tedavi olarak eklenebilirler ve bu durumda ek bir iyileşme sağlayabilmektedirler. Yaşlı astım hastalarında ise inhale beta2-agonistlerin kullanımında görülen tremorlar problem olduğunda veya teofilin kullanımında sorun varsa antimuskarinik ilaçlar düşünülmelidir.

Diğer taraftan KOAH hastalarında antimuskarinik ilaçlar en az beta2-agonistler kadar ve hatta bazen onlardan daha etkilidirler. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kolinerjik tonus artmıştır ve bu hastalarda havayolu obstrüksiyonunu geri döndürebilmenin en önemli yolu kolinerjik aktivasyonu geri döndürmek veya bloke etmektir. Bu nedenle antimuskarinik ilaçlar KOAH'da etkili bronkodilatörler olarak kullanılmaktadır. Antikolinerjikler KOAH'lı bireylerde egzersiz toleransını ve yaşam kalitesini artırmaktadır. Özellikle antiinflamatuvar etkileri de gösterildiğinden beri, antimuskarinik ilaçların KOAH'daki değeri giderek artmaktadır (10,13).

Klinik olarak kullanılabilen muskarinik reseptör antagonistleri arasında, kısa etkili olarak bilinen ipratropium bromid ve uzun etkili olarak bilinen tiotropium bromid, glikopironium bromid, umeklidinium ve aklidinium bromid vardır. İnhalasyonla alındıktan sonra ipratropium etkisi 30-60 dakikada maksimuma ulaşır ve 6-8 saat kadar bronkodilatasyon sağlar. Etkisi geç başladığından, semptomlara bağlı gereksinim üzerine kullanılmaktan ziyade, düzenli olarak günde 3-4 kez kullanımı önerilmektedir. Uzun etkililerden tiotropium, glikopronyum bromid ve umeklidinium günde 1 kez, aklidinium günde 2 kez kullanılmaktadır.

Antimuskarinik ilaçların beta2 agonistlerle sabit doz inhalelerde kombine preparatları da geliştirilmiştir. Örneğin günde tek doz kullanılan albuterol/ipratropium, indakaterol/glikopironium, vilanterol/umeklidinium bromid, olodaterol/tiotropium bromid, tiotropium ve günde 2 kez kullanılan formoterol/glikopironyum bromid, formoterol/aklidinium bromid formülasyonlarının, her bir ilacın tek başlarına kullanımına göre daha etkili rahatlama sağladıkları gösterilmiştir. Stabil KOAH olgularında uzun etkili muskarinik antagonistlerle uzun etkili beta agonistlerin kombine kullanımının, uzun etkili beta agonist/kortikosteroid kombinasyonlarına göre alevlenmelerin sıklığını azalttığı yönünde raporlar olmakla birlikte daha fazla kanıt gereksinim vardır (15). Yine son zamanlarda inhale kortikosteroid/beta agonist ve antikolinergik üçlü kombinasyonların kullanımı gündeme gelmektedir. Bu üçlü kombinasyonların hastalığın ilerlemesini geciktirdikleri yönünde raporlar da bulunmaktadır (16). Özellikle uzun etkili muskarinik antagonist/uzun etkili beta agonist tedavisi almaktayken akut alevlenmeler yaşayan, kan eozinofil sayımları >300 hücre/ul olarak saptanan KOAH olgularında üçlü tedavinin klinik öneminin daha fazla olduğu bildirilmiştir (17). Ancak halen daha fazla sayıda, daha geniş katımlı, meta-analitik çalışmalara gereksinim olduğu da açıktır.

Yan Etkiler

Kısa ve uzun etkili antikolinergik ilaçların klinik kullanımda yan etki riskleri çok düşüktür. Çünkü gastrointestinal sisteme absorpsiyonları çok azdır. Kolinergik agonistlerin mukus sekresyonunu artırıcı etkileri vardır ve antikolinergiklerin bu etkiyi bloke ederek mukus sekresyonunu azaltması ve bunun sonucunda viskoz bir mukus ile mukus tıkaçlarının oluşmasını hızlandırması konusunda endişeler olmuştur. Ancak tiotropium ve ipratropim kullanımında yüksek dozlarda bile bu endişeyi haklı çıkaracak bir gelişme saptanamamıştır. İpratropium ile ağızda acı tat ve yüz maskeli nebülizer ile göze doğrudan etkisi ile glokom gelişimi bildirilmiştir. Yaşlı hastalarda idrar retansiyonu ve hastaların %10-15 kadarında ağız kuruluğu görülebilmektedir. İpratropium ile paradoksik bronkokonstriksiyon rapor edilmiştir. Bunun nedeni olarak ipratropium tarafında presinaptik M_2 reseptörlerin bloke edilmesi ve ACh salıverilmesindeki artış gösterilebilir. Diğerleriyle böyle bir yan etki bildirilmemiştir.

Metilksantinler

Teofilin, klinikte en yaygın kullanılan metilksantindir. Kimyasal yapı olarak kafeine benzer. Astım tedavisinde 1930'lardan beri kullanılmakla birlikte, günümüzde, daha etkili bronkodilatasyon sağlayan inhale beta2-reseptör agonistleri ve daha güçlü antiinflamatuvar etki sergileyen inhale kortikosteroidler teofilinin yerini almıştır. Teofilinin en önemli avantajı ucuz olmasıdır ve bu avantajı nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde daha yaygın kullanılmaktadır. Ayrıca halen ciddi astım ve ciddi KOAH olgularında ana tedaviye eklenebilecek kullanışlı bir ilaç olmayı sürdürmektedir (18).

Günümüzde teofilin yanısıra çeşitli metilksantin türevleri de kullanıma girmiştir. Bunlardan enprofilin ve doksofilin güçlü bir bronkodilatasyon sağlarken, daha düşük yan etki riski taşımaktadırlar. Çünkü enprofilin adenosin reseptörlerini antagonize etmemekte, doksofilin de zayıf antagonistik etki göstermektedir. Aminofilin, en sık kullanılan teofilin tuzudur.

Etki Mekanizması

Teofilinin etki mekanizmaları hala kesinlik kazanmamıştır. Sadece bronkodilatör etkisi değil, antiinflamatuvar etkileriyle de astım ve KOAH'da işe yarayabildiği düşünülmekle birlikte, bu konu hala tartışmalıdır. Farmakolojik olarak ileri sürülen temel etki mekanizmalarının başında fosfodiesteraz (PDE) inhibisyonu gelmektedir. Teofilin yüksek konsantrasyonlarda nonselektif PDE inhibisyonu yapmaktadır. Dolayısıyla hücre içinde cAMP ve bazı dokularda cGMP artışına neden olmaktadır. cAMP ve cGMP düz kas gevşemesi, immün ve inflamatuvar sistemin baskılanması gibi etkilerden sorumludur. Teofilinin ileri sürülen diğer bronkodilatör etki mekanizması, adenosin reseptörlerini antagonize etmesidir. Adenosin mast hücrelerinden histamin ve lökotrien salıverilmesine yol açarak bronkokonstriktör etki oluşturmaktadır. Dolayısıyla adenosinin etkisinin reseptör düzeyinde antagonize edilmesi bronkokonstriksiyonu engellemektedir. Ancak adenosin A1 reseptör antagonizması, aynı zamanda, kardiyak aritmiler ve nöbetler gibi yan etkilerden sorumludur. Diğer taraftan adenosin reseptörlerini antagonize etmeyen ksantin türevi enprofilin'in hala güçlü bir bronkodilatör etki sergileyebilmesi, adenosin reseptör antagonizmasının teofilinin bronkodilatör etkisindeki rolünü sorgulatmaktadır.

Teofilinin antiinflamatuvar etki gösterdiğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Astımda kronik oral kullanımının allerjen ve diğer uyanarlara geç reaksiyonları engellediği, havayollarında lenfosit ve eozinofil infiltrasyonunu azalttığı, KOAH hastalarında tedavinin kesilmesiyle semptomların kötüleştiği bildirilmiştir. Antiinflamatuvar etki mekanizmalarının başında histon deasetilazları aktive etmesi gelmektedir. Histonların asetilasyonu inflamatuvar gen transkripsiyonun uyarırken, deasetilazla-

rın aktivasyonu bunu inhibe eder ve antiinflamatuvar gen transkripsiyonunu uyarır. Bu etkisiyle düşük dozda teofilinin kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkilerini güçlendirebileceği düşünülmektedir. Ancak henüz bu amaçla kullanımı klinik olarak benimsenmemiştir.

Klinik Kullanım

Teofilin oral veya parenteral olarak kullanılır. Terapötik aralığı dar olan bir ilaçtır ve plazma konsantrasyonlarının ölçülebildiği koşullarda tercih edilmelidir. Tedavi edici konsantrasyon aralığı 5-15 mg/L olarak belirlenmiştir. Bunun üzerindeki konsantrasyonlarda yan etkilerin (**Tablo 2**) görülme sıklığı artar.

Teofilinin oral kullanımda absorpsiyonu gayet iyidir, ama hepatik metabolizmaya bağlı klerens oranları bireyler arasında değişkenlik gösterir. Karaciğerde başlıca CYP1A2 tarafından metabolize olur. Klerensini etkileyen faktörler **Tablo 3**'de verilmiştir. Metabolizmadaki bireysel farklılıklar nedeniyle, her bireyde, tedavide optimum doza erişilinceye kadar plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi gereklidir. Optimum doza ulaşıldıktan sonra rutin izleme gerek yoktur. Ancak klerens oranlarında değişiklikten veya toksisiteden şüphelenilen durumlarda gereklidir.

Aminofilin, teofilinin etilen diamin esteri, intravenöz yolla akut ciddi astım tedavisinde (6 mg/kg, 20-30 dakikada, 0.5 mg/kg/saat, idame) yıllarca kullanılmıştır. Günümüzde teofilinin kontrollü salınım preparatları da oral kullanımda (yaklaşık 8 mg/kg, günde 2 kez) en az aminofilin kadar etkilidir. Ancak günümüzde akut astımda beta2-agonistler daha etkili olduğundan, intravenöz aminofilin sadece beta2-agonistlerin tolere edilemediği veya yanıtta başarısızlık olduğu durumlarda tedaviye eklenmelidir. Benzer şekilde, inhale kortikosteroidler, beta2-agonistler ve

Tablo 2: Teofilin yan etkileri

<ul style="list-style-type: none">• PDE4 inhibisyonu ile ilişkili<ul style="list-style-type: none">Bulantı, kusmaBaş ağrısıGastrik irritasyon
<ul style="list-style-type: none">• Adenozin A1 reseptör antagonizması ile ilişkili<ul style="list-style-type: none">DiürezEpileptik nöbetler
<ul style="list-style-type: none">• PDE3 inhibisyonu ve A1 reseptör antagonizması ile ilişkili<ul style="list-style-type: none">Kardiyak aritmiler
<ul style="list-style-type: none">• Nedeni belli olmayan<ul style="list-style-type: none">Davranış bozuklukları

Tablo 3: Teofilin klerensini ve serum düzeylerini etkileyen faktörler**KLERENSİ ARTIRIP SERUM DÜZEYLERİNİ AZALTANLAR**

- Sigara içmek (CYP1A2 indüksiyonu yapar)
- Enzim indüksiyonu (özellikle CYP1A2 indüksiyonu) yapan ilaçların eş zamanlı kullanılması (rifampin, barbitüratlar vb)
- Alkol
- Proteinden zengin karbonhidrattan fakir beslenme
- Izgara et tüketimi
- Çocukluk çağı

KLERENSİ AZALTIP SERUM DÜZEYLERİNİ ARTIRANLAR

- Konjestif kalp yetmezliği
- Karaciğer hastalıkları
- Enzim inhibisyonu yapan ilaçların eş zamanlı kullanılması (simetidin, eritromisin, siprofloksasin, allopurinol, fluvoksain, zileuton, zafirlukast)
- Pnömoni
- Viral enfeksiyonlar, aşılama
- Yüksek karbonhidratlı diyet
- Yaşlılık

antimuskarinikler teofilinden daha etkili olduklarından, teofilin bu tedavilerle yeterli kontrolün sağlanamadığı durumlarda yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır. Gerçekten de düşük doz inhale kortikosteroidlere eklendiğinde, kortikosteroid dozu artırılarak elde edilenden daha iyi bir yanıt alındığı ve uzun etkili beta2- agonistlere eklendiğinde de klinik tabloda ilave bir iyileşme olduğu bildirilmiştir (19).

Yan Etkiler

Teofilin ile gözlenen yan etkiler (**Tablo 2**) genellikle plazma konsantrasyonunun 15 mg/L üzerinde olduğunda belirgindir; 5-10 mg/L aralığında ciddi bir yan etki görülmeden kullanımı mümkündür. Başlıca yan etkiler bulantı, kusma, gastrik irritasyon, baş ağrısı, huzursuzluk hissi, diürez, kardiyak aritmiler ve çok yüksek konsantrasyonlarda nöbetler şeklinde sayılabilir (**Tablo 2**).

Antiinflamatuvar Etkili İlaçlar

Astım ve KOAH patogeneğinde farklı nedenlerle gelişen havayollarındaki kronik inflamasyonla mücadelede antiinflamatuvar etkili ilaçların düzenli kullanımı önem taşımaktadır. Bu amaçla kullanılan ilaç grupları aşağıda verilmiştir:

- Kortikosteroidler
- Antilökotrienler
- İmmünmodülatör tedaviler
- Fosfodiesteraz inhibitörleri

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler (ya da glukokortikoidler) inflamasyon ve immün sistem aktivasyonu ile seyreden patolojilerin tedavisinde en çok kullanılan ilaç grubudur. Özellikle astımda kortikosteroidler ilk tedavi seçeneği haline gelmiştir ve inhalasyon yoluyla kullanılabilir olmaları, dolayısıyla sistemik yan etkilerin de azaltılması, ilaçların kronik kullanımını kolaylaştırmıştır. Buna karşılık kortikosteroidlerin etkinliği, KOAH ve kistik fibrozis gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda daha düşüktür.

Kortikosteroidler bronkodilatasyon yapmazlar; ancak düzenli kullanımda hava yolu hiperreaktivitesini ve atakların sıklığını azaltırlar. Bahsedilen hastalıklardaki yararları büyük ölçüde güçlü antiinflamatuvar etkilerine bağlıdır (20).

Etki Mekanizması

Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etki mekanizmalarını daha ayrıntılı olarak anlayabilmek ve hem de nasıl olup da bazı inflamatuvar hastalıklarda diğerleri kadar etkili olmadığını açıklayabilmek için inflamatuvar sürece yakından bakmak gerekmektedir. Bu alandaki bilgilerimiz her geçen gün daha fazla netleşmektedir.

Kronik inflamatuvar hastalık olarak tanımlanan astım ve KOAH, farklı inflamasyon karakteristiklerine sahip olsalar da, tüm inflamatuvar patolojilerde ortak olan bazı inflamatuvar proteinlerin ekspresyonlarının artışı bu hastalıklar için de geçerlidir. Söz konusu proteinlerin ekspresyonlarının artışı, gen düzeyinde çeşitli proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile yönetilir. Bu faktörler arasında yer alan nükleer faktör- κ B (NF- κ B) ve aktivatör protein-1 (AP-1), astım ve KOAH da dahil olmak üzere, tüm inflamatuvar olaylarda aktive olur ve inflamatuvar sürecin şekillenmesi ve sürdürülmesinde önemli rol oynarlar. Gen transkripsiyonunun başlayabilmesi için, bu transkripsiyon faktörlerinin büyük boyutlu koaktivatör moleküllerle etkileşmesi ve intrinsik histon asetiltransferaz (HAT) aktivitesine sahip olan bu moleküller aracılığıyla çekirdek histonların asetilasyonu ve kapalı durumdaki kromatin yapının açık aktif hale getirilmesi gereklidir. Bu süreç geri dönüşlüdür. Histon deasetilaz (HDAC) aktivitesine sahip korepresör moleküllerin aktivasyonu ile asetillenmiş histonlar deasetile olur ve aktive genler tekrar susturulur. Kortikosteroidler bu süreçte rol oynarlar.

Kortikosteroidler lipid eririliği yüksek moleküllerdir ve hücreye kolayca girebilirler. Reseptörleri sitoplazmada yerleşik, ısı şoku proteinleri gibi çeşitli şaperon moleküllerle bağlı durumdadır. Ligand-reseptör bağlanması bu şaperon molekülleri uzaklaştırır ve ligand-reseptör kompleksinin nukleusa translokasyonuna izin verir.

Nukleusta DNA üzerinde glukokortikoid yanıt elementleri (GRE) adı verilen spesifik genlerin üzerindeki spesifik dizilere bağlanır. Sonuçta genlerin transkripsiyonlarını ve gen sentezini artırır ya da daha az olarak azaltır.

Glukokortikoid reseptörünün (GR) iki izoformu vardır. GR-alfa kortikosteroidlere bağlanan ve etkilere aracılık eden form olarak bilinmektedir. Normalde çok az eksprese edilen ve kortikosteroidlerle aktive olmayan GR-beta izoformunun fonksiyonu tam olarak açıklanmamıştır; kortikosteroid direncinde rolü olabileceği düşünülmektedir.

Kortikosteroidler tarafından transkripsiyonları düzenlenen çok sayıda gen vardır. Bunların çoğu çeşitli transkripsiyon faktörleri ve koaktivatör/korepresör moleküllerle etkileşim sonucu dolaylı olarak gerçekleşir. Yüksek konsantrasyonda kortikosteroidlerin antiinflamatuvar genlerin transkripsiyonlarını artırdığı, gen süpresyonu aracılığıyla gerçekleşen bazı etkilerin yan etki olarak (osteoporoz, deri incilmesi, büyüme geriliği gibi) karşımıza çıktığı bilinmektedir. Ancak düşük dozlarda veya inhalasyonla alınan kortikosteroidlerle elde edilen antiinflamatuvar etkilerde asıl mekanizmanın aktifleşmiş proinflamatuvar genlerin söndürülmesi olduğu düşünülmektedir. Üstelik bu etkiler DNA bağlanması gerektirmeden gerçekleşebilmektedir. Aktifleşmiş glukokortikoid reseptör-ligand kompleksi, HDAC2 enzimini, hastalık sürecinde aktive olmuş inflamatuvar gen bölgesine toplayarak, asetillenmiş histonların deasetile olmasını sağlamak ve inflamatuvar genleri susturmaktadır.

Kortikosteroidler ayrıca inflamatuvar yolları etkileyen iki temel proteinin sentezini de artırmaktadır. Bunlardan biri NF- κ B ve AP-1'i inhibe eden GILZ (glucocorticoid-induced leucine zipper protein) ve MAP-kinaz yolunu inhibe eden MAP-kinaz fosfataz-1 proteinidir. Ancak bunlar da yüksek konsantrasyonlarda gerçekleşen etkilerdir ve klinikte düşük konsantrasyonlarda gözlenen etkilere aracılık edip etmediği tartışmalıdır.

Kortikosteroidler antiinflamatuvar etkileriyle çeşitli sitokinlerin sentez ve salıverilmesini baskılayarak havayollarındaki ödem oluşumunu engeller ve klinik rahatlama sağlar. Ayrıca submukozal bezlerden mukus glikoprotein sekresyonunu baskılar. Kortikosteroidlerin havayolu düzkaslarındaki kontraktıl yanıtı bir etkisi yoktur. Akciğer fonksiyonlarının iyileşmesi ve güçlenmesi, büyük olasılıkla, havayollarındaki inflamasyonu baskılaması, ödemi ve mukus sekresyonunu azaltması ve hiperreaktiviteyi azaltmasına bağlıdır. Tek dozda inhale kortikosteroid ile allerjene erken yanıtta bir azalma olmaz (bu da mast hücre mediyatör salıverilmesine etkisi olmadığını gös-

terir) ama allerjene geç yanıtı (ki muhtemelen makrofaj, eozinofil ve havayolu ödeme olan etkilerine bağlı olarak) inhibe eder ve solunum yollarında hiperreaktiviteyi de azaltır. İnhalasyon kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkileri birkaç saat içinde görülür (21). Ancak etkinin maksimum düzeye ulaşması birkaç hafta veya ayı bulabilir.

Kortikosteroidler ile beta2-reseptör agonistleri arasında da birbirlerinin etkilerini güçlendirici bir ilişki bulunmaktadır. Kortikosteroidler, beta2-agonistlerin bronş düz kasındaki etkilerini potansiye eder, beta reseptör desensitizasyonunu da engeller ve geri döndürürler. İn vitro koşullarda kortikosteroidlerin akciğerde beta2-reseptör geninin transkripsiyonunu artırdığı gösterilmiştir. Beta2-agonistler de kortikosteroidlerin etkilerini artırır. Ligand-reseptör kompleksinin nükleer translokasyonunu ve reseptör kompleksinin DNA daki spesifik elementlere bağlanmasını artırır. Bu etki astımlı hastaların inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta2-agonist sonrası alınan balgam örneklerindeki makrofajlarda gösterilmiştir (22).

Klinik Kullanım

Kortikosteroidlerin düzenli kullanımı astımın kontrol altına alınmasında çok etkilidir. Kortikosteroid kullanımıyla astımlı hastalarda semptomların ciddiyeti azalır, bronşial reaktivite ve ataklar azalır, havayolu kalibrasyon testleri iyileşir; sonuçta yaşam kalitesi artar. Kronik kortikosteroid kullanımında inhalasyon yolu tercih edilmektedir. Çünkü sistemik kullanımda ciddi yan etki riski ortaya çıkar. Bu nedenle oral veya parenteral kortikosteroid kullanımı acil durumlarda, örneğin bronkodilatör (özellikle beta2-agonistler) ilaçlarla yeterli bronkodilatasyon sağlanamadığında ya da yüksek doz idame tedaviye rağmen semptomlar kötüleşiyorsa, kısa süreli olarak tedavide yer alabilir.

Ciddi astım ataklarında veya alevlenmelerinde genellikle intravenöz yolla hidrokortizon (3-4 mg/kg) veya metilprednizolon (0.5-1 mg/kg) kullanılabilir. Tatmin edici yanıt alındıktan sonra oral tedaviye geçilir. Oral yolla genellikle prednizon veya prednizolon (30-60 mg/gün; oral) kullanılır. Alışılmış idame dozları 10-15 mg/gün şeklindedir. Hastaların bazılarında dozun azaltılması semptomların tekrar kötüleşmesine yol açsa da, çoğu hastada 1-2 haftada sistemik kortikosteroid tedavisi sonlandırılır. Bir iki haftalık kısa süreli oral tedavide adrenal yetmezlik riski olmasa da hastayı güvende tutmak adına kullanım 1 hafta süreyle azaltılarak sonlandırılmalıdır. Eğer oral yolla steroid kullanımı 2 haftayı geçmiş ve tedaviye suprafizyolojik dozlarda devam edilmişse, bu durumda inhalasyon yoluyla tedaviye geçilirken, oral kullanım dozu (kronik kullanım süresi ve dozuna bağlı olarak değişen derecelerde) mutlaka azaltılarak sonlandırılmalıdır. Oral tedavide dozun sabah alınması, fizyolojik olarak sabah daha yüksek olan plazma kortikosteroid konsantrasyonuyla uyumlu olacağından adrenal supresyon oluşması riskini azaltacaktır.

Kortikosteroidlerin inhalasyon yoluyla kullanımı en etkili yoldur ve inatçı astım olgularında ilk tercihtir. Haftada iki defadan daha sık beta2-agonist inhaler kullanımı olan her hastada inhalasyon yoluyla kortikosteroid başlanması endikedir. İnhalasyon yoluyla kullanımı ile sistemik yan etkilerden büyük ölçüde kaçınılmış olunur. Günümüzde çok sayıda kortikosteroid preparatı inhaler cihazlarla kullanılmak üzere piyasada bulunmaktadır. Bunlar arasında beklometazon, budesonid, siklesonid, flunisolid, flutikazon, mometazon ve triamsinolon sayılabilir. Günde ortalama 800 ug inhale beklometazon, günde 10-15 mg oral prednizolon kullanımına eşdeğer bir astım kontrolü sağlayabilir. Ama genellikle çok daha düşük dozda (<400 ug) beklometazon veya eşdeğeri ile yeterli fayda sağlanabilmektedir. Kontrolün sağlandığı olgularda alışılmış ve uyuncu artıran kullanım biçimi günde iki kezdir. Ama flutikazon (tüm hastalarda), budesonid, siklesonid, mometazon (hafif olgularda) günde bir kez kullanılabilir. Günde 800 ug ve üstü gerektiğinde ölçülü doz inhaler cihazların hazne yardımıyla kullanımı ağızda orofarengeal yan etkilerden kaçınılmasını sağlar. Çocuklarda da inhale kortikosteroid kullanımı yetişkinlere benzer şekildedir. Günde 400 ug veya daha az dozda kullanımda büyüme üzerine anlamlı bir negatif etki bildirilmemiştir. Ölçülü doz inhaler kullanımının mümkün olmadığı küçük çocuklarda kortikosteroidlerin nebulizer ile kullanımı daha uygun olabilir.

Bazı hastalarda standart dozlarda inhale kortikosteroid tedavisiyle astım kontrolü sağlanamadığında devamlı oral prednizolon da kullanmak gerekebilir. Bu durumda en mantıklı yaklaşım inhale kortikosteroid dozunu artırmak ve oral tedavi gereksinimini azaltmaktır. Çünkü yüksek dozlarda bile inhalasyon yoluyla alınan kortikosteroidlerin neden olduğu sistemik yan etkiler ve hafif adrenal supresyon, sistemik kortikosteroid kullanımında ortaya çıkandan çok daha az ve önemsizdir.

Kortikosteroidler hastalık semptomlarını ortadan kaldırır, ancak hastalığı tedavi etmezler. İnflamasyon bulgularını ortadan kaldırarak hastanın yaşam kalitesini yükseltirler. Etkileri kullanıldığı sürece devam eder ama kesildiğinde bulgular geri döner. Hafif olgularda birkaç haftada semptomlar geri gelir.

Kortikosteroidlerin KOAH tedavisindeki etkileri çok yetersizdir. İn hale kortikosteroidlerin KOAH'da ilerlemeyi durdurmadığı ve mortaliteyi anlamlı olarak etkilemediği rapor edilmiştir. Hatta bu hastalarda kortikosteroid yanıtına bir direnç olduğu da düşünülmektedir. Bu durumun KOAH hastalarındaki oksidatif stress sonucu HDAC2 aktivitesindeki hasarlanma gösterilmektedir (20,23).

Yan Etkiler

Kortikosteroidlerin yan etkileri kullanım yolu ve doza bağlı olarak değişmektedir (**Tablo 4**). Sistemik kullanımda hipotalamohipofizer aksın baskılanması söz konusu

Tablo 4: İnhaled kortikosteroidlerin yan etkileri**SİSTEMİK YAN ETKİLER**

- Adrenal korteks baskılanması ve yetmezliği
- Osteoporoz
- Katarakt
- Deri incelmeleri, morarmalarda artış
- Glokom
- Metabolik anormallikler (hiperglisemi, insulin artışı vb)
- Pnömoni
- Psikiyatrik bozukluklar (öfori, depresyon vb)
- Büyümede gerilik (?)

LOKAL YAN ETKİLER

- Orofarengeal kandidiyazis
- Disfoni
- Öksürük

olacaktır. Bu baskılanma ancak günde 7.5-10 mg'dan daha yüksek dozlarda oral prednizolon kullanımında ortaya çıkar. Ayrıca 1-2 haftalık kısa süreli kullanımda görülen baskılanma çok önemli değildir ama aylar hatta yıllar süren tedaviler uzun süreli baskılanmaya neden olacağından, oral tedavinin dereceli olarak azaltılarak bırakılması gerekmektedir. Aksi takdirde steroid yoksunluk sendromu ortaya çıkacaktır. Bu sendromun semptomları arasında halsizlik, bitkinlik, kas-eklem ağrıları ve nadiren ateş sayılabilir.

Uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımının diğer yan etkileri arasında iştah artışı, kilo alma, osteoporoz, osteonekroz, sıvı retansiyonu, hipertansiyon, kapiller fragilite, peptik ülser, katarakt ve psikoz sayılabilir.

İnhaled kortikosteroidlerin kullanımında sistemik yan etki görülme riski çok azalmakla birlikte halen vardır. Adrenal yetmezliğin inhale kortikosteroid kullanımında ancak günde 1500-2000 ug üzeri dozlarda beklometazon veya eşdeğeri kullanımında sözkonusu olduğu düşünülmekle birlikte, çocuklarda günde 400 ug beklometazon ile kemik metabolizması üzerine bazı etkilerinin görülebileceğine dair raporlar olmakla birlikte henüz netlik kazanmamıştır. Bu nedenle inhale tedavinin mümkün olan en düşük tedavi dozlarında başlanması önerilmektedir. Yine çocuklarda büyümenin baskılanmasıyla ilgili endişeler olmakla birlikte, tam olarak tedaviyle ilişkilendirilmemiştir. Yaşlılarda yüksek dozlarda inhale steroidlerin kullanımıyla deride incelleme ve kapiller fragilite gibi sistemik yan etkiler görülebilmektedir. Diğer katarakt, osteoporoz gibi yan etkiler genellikle inhale tedavinin yanısıra sıklıkla oral kortikosteroid tedavisi de alan hastalarda ortaya çıkmaktadır.

Inhale kortikosteroid kullanımının lokal yan etkileri vardır (**Tablo 4**). Yaklaşık hastaların %5'inde ilacın orofarenkste çökmesine bağlı olarak orofarengeal kandidiyazis görülmektedir. İlacın larenkste çökmesine bağlı olarak vokal kordlarda atrofi ve dolayısıyla ses kısıklığı (%40 hastada) görülen önemli yan etkiler arasındadır. Ayrıca öksürük de özellikle ölçülü doz inhalerlerin kullanım sırasında büyük ölçüde ilave maddelerin neden olduğu boğaz irritasyonuna bağlı olarak ortaya çıkabilir. Kuru toz inhalerler ile bu sorunun çok azaldığı belirtilmektedir.

Inhale kortikosteroid kullanımının KOAH'da daha sık olarak pnömoniye neden olduğu bildirilmektedir (6).

Kortikosteroid Direnci

Sigara içenlerde, ciddi astımlı hastalarda ve KOAH'lı hastaların çoğunda kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkilerine yanıtın giderek azalması önemli bir problem haline gelmektedir. Bu olayın moleküler mekanizmaları araştırılmaya devam etmektedir (24). Bugüne kadar dikkati çekenler arasında GR-alfa'nın steroidle bağlandıktan sonra nükleer translokasyonunda azalma olması, GR-beta'nın ekspresyonunun artması ve buna bağlı olarak aktif GR-alfa ile yarışması ve GR-alfa'nın inhibisyonu, HDAC2 ekspresyonunun azalması sayılabilir. HDAC2, kortikosteroidlerin aktifleşmiş inflamatuvar genleri inhibe etmesine aracılık eden önemli bir mekanizmadır. Ciddi astım olgularında, astımı olan ve sigara içen bireylerde, KOAH'da oksidatif stress nedeniyle fosfoinozid 3-kinaz delta aktivasyonu aracılığıyla HDAC2 ekspresyonu azalır. Steroid direncini geri döndürebilecek alternatif stratejiler arasında HDAC2 ekspresyonunu artıran tedavilerin devreye sokulması gündemdedir. Bu tedaviler arasında teofilin ve fosfoinozid 3 kinaz delta inhibitörü nortriptilin sayılabilir. Ayrıca uzun etkili beta2-agonistler GR-alfa'nın fosforilasyonunu geri döndürerek steroid yanıt verirliliğini artırabilmektedirler (25) Olayın moleküler mekanizmaları aydınlatıldıkça daha farklı ve etkili antiinflamatuvarlar da kullanıma sunulabilecektir.

Yeni Nonsteroidal Selektif Glukokortikoid Reseptör Agonistleri

Glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkilerinin başlıca NK-kB veya AP-1 gibi transkripsiyon faktörlerini inhibe etmesinden kaynaklandığı, DNA ile etkileşerek hedef genlerin aktivasyonunun/represyonunun ise özellikle yan etkilerden sorumlu olduğu giderek artan bir şekilde kabul edilmektedir. Bu durumda DNA etkileşimi olmadan sadece transkripsiyon faktörlerinin inhibe edilmesini sağlayacak spesifik GR agonistleri geliştirilme aşamasındadır (26).

Kromalin ve Nedokromil

Kromalin sodium ve nedokromil sodium eskiden astım kontrolünde yaygın olarak kullanılırken günümüzde daha etkili tedavi araçlarının geliştirilmesiyle artık neredeyse hiç kullanılmamaktadır. Bu ilaçların mast hücre degranülasyonunu inhibe ederek mediyatör saliverilmesini baskıladığı düşünülmektedir. Kronik kullanımda, özellikle efora bağlı, astım ataklarının sıklığını, ciddiyetini ve bronkodilatör gereksinimini azalttığı bilinmektedir. Gastrointestinal sistemden absorpsiyonları oldukça düşüktür ve bu nedenle inhalasyonla kullanıldığında yan etki riski de düşük olmaktadır. Ancak inhale kortikosteroidler kadar etkili ve güçlü değildirler (27). Bugün kromalin, allerjik rinokonjonktivit olgularında göz damlası olarak, sistemik mastositozis'te oral solüsyon olarak kullanılmaktadır.

Antilökotrienler

Bu başlık altında kullanılan ilaçlar başlıca 5-lipoksijenaz inhibitörü, zileuton, ve lökotrien reseptör antagonistleri zafirlukast, montelukast ve pranlukast'tır.

Etki Mekanizması

Lökotrienler, çeşitli allerjik, inflamatuvar veya kimyasal stimülasyonlarla membran fosfolipidlerinden serbestleşen araşidonik asidin 5-lipoksijenaz ürünleridir. Birçok inflamatuvar hastalıkta ve allerji ve anafilakside önemli aracılıkları olduğu düşünülmektedir. Astımda havayollarındaki inflamatuvar hücrelerde, örn. mast hücreleri, makrofajlar, eozinofil, bazofil, bol miktarda sentezlendikleri bilinmektedir. Özellikle sisteinil lökotrienler (Cys-LT) olarak bilinen LTC₄, LTD₄ ve LTE₄, bronkokonstriksiyon, mukus hipersekresyonu, mukozal ödem ve bronşial hiperreaktiviteye neden olmaktadır. Dolayısıyla bunların etkilerinin bloke edilmesi astım gibi inflamatuvar ve allerjik temelli hastalıkların tedavisinde önemli bir yaklaşım olarak benimsenmiştir. Bu amaçla 5-lipoksijenaz enzim inhibitörleri veya cys-LT reseptör antagonistleri geliştirilmiştir (28).

Zileuton bugün piyasalarda bulunan tek 5-LOX inhibitörüdür. Enzimi bloke ederek araşidonik asitten lökotrien sentezini engeller ve böylece lökotrienlerin aracılık ettikleri inflamatuvar ve allerjik semptomların azalması amaçlanır. Diğer taraftan cys-LT reseptör antagonisti olarak zafirlukast, montelukast, pranlukast geliştirilmiş ve kullanılmaktadır. Bunlar cys-LT1 reseptörlerini bloke ederek lökotrienlerin bu reseptör üzerinden gerçekleşen etkilerini engellemiş olurlar.

Klinik Kullanım

Yukarda bahsedilen antilökotrien etkili ilaçlarla yapılan klinik çalışmalarda hepsinin astım kontrolünde etkili oldukları ve alevlenmelerin sıklığını azalttığı gösterilmiştir.

Kullanıldıklarında lökotrien aracılıklı inflamasyonun engellenmesi yanısıra bronkodilatasyon yarattıkları da bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bronkodilatör etki, bireyler arasında değişkenlik göstermektedir. Çünkü lökotrien aracılı bronkokonstriksiyonun derecesi bireylere göre değişmektedir. Hatta genel olarak bu grup ilaçlardan bazı hastaların daha fazla fayda görmesi, bazılarının faydalanmaması da lökotrien sentezinin bireysel farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Bu grup ilaçlar, astımda beta2-agonistler kadar güçlü bronkodilatör değildirler ve inhale kortikosteroidler kadar etkili kontrol sağlayamazlar. Dolayısıyla ilk seçenek olarak düşünülmezler. Antilökotrien ilaçlar, inhale kortikosteroidlerle kontrol edilemeyen hastalarda yardımcı tedavi olarak kullanılırlar. Bu şekilde kullanımda bile, inhale kortikosteroid dozu artırıldığında veya tedaviye uzun etkili beta2-agonist eklendiğinde elde edilenden daha az fayda sağladıkları düşünülmektedir. Antilökotrienlerin aspirine duyarlı astım olgularında faydalı olabileceği düşünülmektedir. Egzersizin tetiklediği astımda da etkili olduğu gösterilmiştir. Onun dışında inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta agonistin kontrol edemediği olgularda tedavi şemasına eklenmesinin önemli bir katkısı olmayacaktır. Bu grup ilaçlar daha çok allerjik rinit gibi durumlarda daha etkilidir ve antihistaminiklere benzer etkililik gösterirler (28,29).

Antilökotrienlerin en önemli avantajları oral yolla kullanılmaları ve kortikosteroidler kadar ciddi yan etki riski taşımadıkları izlenimlidir. Bu nedenle bazen astımlı çocuklarda kortikosteroid kullanımının yan etkilerinden kaçınmak istendiğinde (özellikle ailelerin ciddi endişeleri olduğunda) ve oral kullanım avantajları olduğundan tercih edilebilmektedirler. Montelukast bu grupta en çok kullanılan ilaçtır. Günde bir kez kullanım için uygun oral preparatları vardır. Yetişkinlerde 10 mg/gün, çocuklarda 5 mg/gün kullanılır. Astımlı bireylerde eşzamanlı ortaya çıkan allerjik riniti tedavi edebildiği, ancak akciğer fonksiyonlarını iyileştirmede o kadar başarılı olmadığı gösterilmiştir. Yukarıda da bahsedildiği gibi, astım patofizyolojisinde çok sayıda mediyatör aracılık etmektedir ve lökotrienler onlardan sadece biridir. Yalnızca inflamasyon ve bronkokonstriksiyondaki rolleri kadar faydalı olabilirler.

Yan Etkiler

Zileuton, zafirlukast, montelukast hepatic fonksiyonları etkilerler ve kullanılmaları sırasında karaciğer enzimlerinin periyodik aralıklarla izlenmesi önemlidir. Ayrıca astımlı hastalarda lökotrien reseptör antagonistleriyle tedavi sırasında Churg-Strauss Sendromu (sistemik vaskülit ile seyreden ve astımın kötüleşmesi, pulmoner infiltratlar ve sistemik eozinofili ile karakterize bir tablo) görülme riskinin olduğu ve tedavi seyrinde hastaların bu yönden de izlenmeleri gerektiği bildirilmiştir (30).

İmmünomodülatör Tedaviler

Astımdaki inflamatuvar yanıtın azaltılmasında belirli immünolojik mekanizmaların bloke edilmesi de bir yaklaşım olarak kullanılmaktadır. İmmünsistemi baskılayıcı tedaviler de, ancak çaresiz kalınan durumlarda denenmekle birlikte, ciddi yan etkileri olması ve kortikosteroidlere göre daha az etkin olmaları nedeniyle, rutin yaklaşımda yer almamaktadırlar. Günümüzde bu amaçla IgE ve çeşitli interlökinlere karşı geliştirilen monoklonal antikolarla tedavi yaklaşımları benimsenmeye başlanmıştır (29).

Anti-IgE Monoklonal Antikorları

Allerjik astımda spesifik IgE konsantrasyonları yüksektir. Bu grupta Omalizumab ilk geliştiren humanize monoklonal antikordur. IgE üzerinde bir bölgeye bağlanarak, onun mast hücreleri üzerindeki yüksek affiniteli reseptörlerine (FceR1) ve diğer inflamatuvar hücreler üzerindeki (T ve B lenfositleri, makrofajlar, eozinofiller vb) düşük affiniteli reseptörlerine (FceRII, CD23) bağlanmasını bloke eder. Böylece mast hücrelerinin ve diğer inflamatuvar hücrelerin aktifleşmesini engeller (31).

Omalizumab allerjene duyarlı ciddi astım olgularında kullanılır. Hastanın total IgE düzeyleri ve vücut ağırlığına göre doz ayarlaması yapılarak, subkutan yolla 2-4 haftada bir enjekte edilir. Kullanımı sırasında hastanın serbest plazma IgE düzeylerini düşürdüğü ve allerjene karşı erken ve geç bronkospastik yanıtı azalttığı bildirilmiştir. Omalizumab tedavisine en iyi yanıt veren hastalar, sık ve ciddi alevlenme yaşayan, kortikosteroid tedavi gereksinimi yüksek olan ve akciğer fonksiyonları zayıf hastalardır. Omalizumab kullanımı ile hastaların alevlenme ve ataklar nedeniyle hastaneye yatma oranlarında %88 azalma olduğu bildirilmektedir. Omalizumab tedavisi aynı zamanda kronik tekrarlayıcı ürtiker ve fıstık allerjisinde de etkilidir. Omalizumab tedavisinde nadir de olsa (<0.1%) anafaksi geliştiği bildirilmiştir.

Anti-IL-5 Antikorları

İnterlökin-5, T2 lenfositlerinden sekrete edilen proeozinofilik bir sitokindir. Astımda solunum yolları ve periferde yüksek eozinofili yaygındır. İnterlökin-5'e karşı geliştirilen antikolarla eozinofilik hastalarda semptomların engellenmesi ve düzelmeye amaçlanmaktadır. Mepolizumab ve reslizumab IL-5'in kendisine, benralizumab ise IL-5 reseptörüne karşı geliştirilmiştir. Bu moleküllerle gerçekleştirilen klinik çalışmalarda ciddi eozinofilik astımlı hastalarda alevlenmeleri önlediği gösterilmektedir. Yan etki olarak nadir anafaksi ve hipersensitivite artışı, injeksiyon bölgesinde reaksiyon, baş ağrısı, sırt ağrısı, yorgunluk rapor edilmiştir (29,32).

Anti-IL-13/IL-4Ralfa Antikorları

Astımda Th2 hücrelerin aktivasyonu önemlidir. Bu hücrelerden salınan sitokinler IL-13 ve IL-4 eozinofilik inflamasyona aracılık ederler. Dupilumab, IL-4 reseptörüne karşı geliştirilen monoklonal antikordur, astım, atopik dermatit ve nazal polipli kronik rinosinüzit olgularında kullanım onayı almıştır. IL-13'e karşı geliştirilen lebrikizumab ve tralokinumab klinik çalışmaları devam eden iki moleküldür. Atopik dermatitte etkili olduklarına dair bulgular vardır. Ancak astımda tralokinumab klasik tedavilerden üstün bulunmamıştır (29).

Fosfodiesteraz İnhibitörleri

Günümüzde siklik nükleotidleri (cAMP ve cGMP) yıkan fosfodiesteraz (PDE) enziminin çeşitli tipleri tanımlanmıştır. Bunlardan PDE4, nötrofillerde, T-hücreleri ve makrofajlarda bulunan başlıca PDE tipidir ve PDE4 inhibisyonunun antiinflamatuvar etkilerinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla geliştirilen roflumilast'ın kronik bronşitli, alevlenme öyküsü olan, sistemik kortikosteroid kullanan ciddi KOAH olgularında alevlenmeleri azalttığı, ılımlı bir klinik iyileşme sağladığı bildirilmiştir (29). Astımlı hastalarda da kısmi faydaları gösterilmiş olmakla birlikte ciddi astımlı olgularda çalışmalar eksiktir. Bronkodilatasyon yapmaz.

Roflumilast günde 1 kez oral kullanılır. Başlıca yan etkileri diyare, bulantı, kusma, iştah kaybı, kilo kaybı, karın ağrısı, baş ağrısı, uyku bozukluğu şeklinde sıralanabilir. Yan etkiler erken dönemde görülen, genellikle gerileyen bir nitelik taşımakla birlikte kilo kaybı açısından hastaların izlenmesi, normal kilosunun altında olan bireylerde kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Ayrıca roflumilastın depresyonlu bireylerde de dikkatli kullanılması gerekmektedir. Bu yan etkilerden kaçınmak için geliştirilen inhaler formları etkisiz bulunmuştur. Diğer taraftan izoenzim-selektif inhibitörlerin geliştirilmesi çalışmaları da yapılmaktadır. Örneğin PDE4B inhibisyonunun antiinflamatuvar etkilerden sorumlu olabileceği, PDE4D inhibisyonunun bulantı ve kusmaya neden olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla spesifik PDE4B inhibitörleri geliştirilmektedir; ancak klinik çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır. Benzer şekilde bronkodilatasyon sağlayan PDE3 inhibisyonu ile antiinflamatuvar etki oluşturan PDE4 inhibisyonunu kombine eden PDE3/4 inhibitörleri geliştirilmiştir. Ancak bu formülasyonla PDE3 inhibisyonuna bağlı ciddi kardiyovasküler toksisite endişesi vardır.

Astım ve KOAH Tedavisinde Yeni Gelişmeler

Günümüzde uzun etkili beta 2 agonistler ve uzun etkili antimuskarinik ilaçlar ile astım ve KOAH tedavisinde etkili bir bronkodilatasyon sağlansa da yeni bronkodilatör etkili

moleküllerin geliştirilmesine devam edilmektedir. Magnezyum sülfat, kromokalim, vazoaktif intestinal polipeptid, Rho-kinaz inhibitörleri bronkodilatör etkileriyle geliştirilmektedir (**Tablo 5**). Miyozin hafif zincir kinazın inflamatuvar hastalıklarda aşırı eksprese edilmesinden yola çıkılarak miyozin hafif zincir kinaz inhibitörleri ya da acı tat reseptör agonistleri üzerinde de klinik öncesi çalışmalar gerçekleştirilmektedir (24).

Astım ve KOAH inflamasyon karakteristikleri ve klinik özellikleri açısından birbirinden farklılıklar gösteren iki hastalıktır. Klinikte değişik fenotipik yapılar taşıyan hastalar da olabilmektedir. Bu yapıların aydınlatılması tedavi biçimini ve seçeneklerini de değiştirmektedir. Örneğin eozinofil sayısı artmış KOAH olgularında kortikosteroidlere veya spesifik antieozinofil tedavilere (anti IgE, anti IL-5) daha iyi yanıt alınabilir. Ya da ciddi astımlı veya sigara içen astımlı bireylerde KOAH olgularındaki gibi nötrofilik infiltrasyon belirgin hale gelebilir. Bu durumda kortikosteroidlere yanıt azalabilir ve farklı antinötrofilik tedavilerin başarı şansı daha yüksek olabilir. Dolayısıyla günümüzde halihazırda kullanılan antiinflamatuvar etkili ilaçların yanısıra, daha spesifik etkili moleküllerin, antieozinofilik ve antinötrofilik yeni tedavilerin geliştirilmesine gereksinim vardır. Bu amaçla sitokin modülatörleri, CRTH2 (T helper tip 2 hücrelerinde eksprese edilen kemotraktan molekül-DP2 reseptörü) blokörleri, NF-kb inhibitörleri, MAP kinaz inhibitörleri, kemokin reseptör antagonistleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir (**Tablo 5**).

Farmakogenomik Çalışmalar

Astımlı hastaların yaklaşık %50'sinden fazlasında genetik faktörlere bağlı olarak farmakolojik tedavi yanıtında farklılıklar olabileceği ileri sürülmektedir. Günümüzde astım tedavisinde kullanılan klasik ilaçlardan beta2-agonistler, kortikosteroidler ve lökotrien modülatörlerine yanıtta farklılıklar gösteren heterojen yapılu astımlı hasta popülasyonlarında bazı genetik varyasyonlar (FCER2:inhale kortikosteroidler, ABCC1 ve LTC4S: antilökotrienler, ADRB2: beta2-agonistler vb) saptanmıştır. Ancak elimizdeki veriler, bu genetik farklılıkların tedavi yanıtındaki etkilerinin çok küçük, hatta önemsiz olduğunu ima etmektedir. Astım tedavisinde bireysel genetik farklılıklar gözetilerek düzenlenen tedavilerle daha iyi ve güçlü yanıtlar alınıp alınamayacağını saptanabilmesi için iyi tasarlanmış kontrollü klinik çalışmalara ve gözlemsel araştırmalara ciddi gereksinim vardır (36,37).

Mukoaktif İlaçlar

Mukus jel yapısında, su ve çeşitli makromoleküler glikoproteinlerden oluşan bir polimerdir. Sağlıklı insanlarda sekrete edilen mukus siliyer epitel hücreler tarafından

Tablo 5: Astım ve KOAH tedavisinde yeni gelişmeler		
İlaç/Molekül Adı	Etki Mekanizması	Klinik Bilgiler
Bronkodilatör Etkili İlaçlar/Moleküller		
Magnezyum sülfat	Havayolları düz kaslarında hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını düşürerek bronkodilatasyon yapar.	Ucuz ve iyi tolere edilen bir ilaç olmasına rağmen etkinliği düşüktür. İntravenöz ve nebulizatörler yardımıyla kullanılır. Ciddi astım ataklarında nebulize beta2- agonistlerle birlikte kullanıldığında pulmoner fonksiyonları güçlendirdiği ve ek bir rahatlama sağladığı gösterilmiştir. KOAH' da etkisi çok azdır. Yan etkileri bulantı ve yüzde kızarmadır.
Kromokalim, levkromokalim	Potasyum kanal açıcıları olarak hücrelerde hiperpolarizasyona ve havayolu düz kaslarında gevşemeye neden olmaktadır.	Klinik çalışmalarda etkili bir bronkodilatasyon sağlanamamış ve bronkokonstriktör uyarıları engelleyememişlerdir. Ayrıca oral kullanımda postural hipotansiyon, yüzde kızarma gibi yan etkiler ortaya çıkmış, inhalasyon yoluyla alımlarında da sıkıntılar oluşmuştur.
Vazoaktif intestinal polipeptid	VPAC1 ve VPAC2 reseptörlerine bağlanır. G protein-ilişkili reseptörleri aracılığıyla hücre içinde adenilsiklaz-cAMP/ cGMP-PKA yolağı aktivasyonu ile güçlü bronkodilatasyon sağlanır.	Çok kısa yarı ömrü (t1/2 1-2 dakika) ve oluşan güçlü vazodilatasyona bağlı yan etkiler nedeniyle klinik kullanımı sınırlı olmuştur. Yakın zamanda geliştirilen daha stabil VİP analogu ve inhale formu (Ro 25-1533) astımlı hastalarda hızlı bronkodilatasyon sağlamakla birlikte formoterolden daha kısa etkilidir.
Rho-kinaz inhibitörleri (Y-27632) [(+)-(R)-trans-4-(1-aminoethyl)-(4-pyridyl) cyclohexanecarboxamide dihydrochloride]	Havayollarında G-protein aracılıklı Ca++ sensitizasyonunu inhibe ederek gevşeme sağlar.	Y-27632 ile ilgili klinik öncesi çalışmalar devam etmektedir (33). İn vitro ve in vivo deneylerde bronkodilatör etkisi yanısıra beta-agonistlerin etkisini güçlendirdiği gösterilmiştir. Sistemik kullanımda vazodilatasyona bağlı yan etkiler sorun oluşturmaktadır. İnhalasyonla kullanılmaları gerekmektedir.

Tablo 5: Astım ve KOAH tedavisinde yeni gelişmeler (devamı)

İlaç/Molekül Adı	Etki Mekanizması	Klinik Bilgiler
Antiinflamatuvar Etkili İlaçlar/Moleküller		
CRTh2 antagonistleri	Prostaglandin D2 aracılıklı inflamatuvar yanıtın engellenmesi amaçlanmaktadır.	Astım ve KOAH'da kullanımlarıyla ilgili klinik çalışma sonuçları hayal kırıklığı yaratmıştır. Bu çalışmalarda hasta fenotipi dikkate alınmamıştır. Eozinofilili hastalarda daha iyi sonuçlar alınabileceği belirtilmektedir.
CXCR2 antagonistleri	Kemokin reseptörü CXCR2 nötrofil ve monositlerde eksprese edilir ve nötrofilik havayolu inflamasyonuna aracılık eder. Antagonistler bu yolu inhibe ederek nötrofilik inflamasyonu azaltabilirler.	Oral yolla kullanılan navariksın ile gerçekleştirilen çalışmalarda KOAH olgularında balgam nötrofil sayısında anlamlı azalma saptanmasına rağmen klinik faydası çok azdır veya yoktur. Doz artırıldığında ciddi nötropeni ve enfeksiyonlara duyarlılık artışı problem oluşturmaktadır.
NF-kB inhibitörleri	NF-kB, proinflamatuvar genlerin regülasyonundan sorumlu transkripsiyon faktörüdür. İnhibisyonu ile inflamatuvar yanıtta baskılanma beklenmektedir.	NF-kB sinyal yolu, kappa B kinaz kompleksi (IKK-beta) tarafından kontrol edilir. IKK-beta inhibitörleri geliştirilmiş ve klinik öncesi çalışmalarda inflamatuvar uyaranlara yanıtları baskıladığı gösterilmiştir (34). Bu grup ilaçların kullanımında genel olarak enfeksiyonlara duyarlılıkta artış olabileceği endişesi bulunmaktadır.
MAP kinaz (MAPK) inhibitörleri	P38MAPK yolu inhibitörleri çeşitli inflamatuvar enzim, sitokin ve kemokin sentezini inhibe ederek kronik inflamasyonu baskılayabilirler.	PH-797804, selektif ve potent p38-MAPK inhibitörü, ile yapılan çalışmalarda orta-ciddi KOAH olgularında dispne ve akciğer fonksiyonlarında kısmi iyileşme gözlenmekle birlikte, doz artışı ile yan etkilerin de artması problem oluşturmaktadır (35). Çeşitli inhaler formları geliştirilme aşamasındadır.

sürekli olarak larenkse taşınır ve yutularak uzaklaştırılır. Ancak astım, KOAH, kistik fibrosis gibi ciddi akciğer hastalıklarında, özellikle kronik inflamasyona/enfeksiyona bağlı olarak, solunum yollarında aşırı mukus sekresyonu olur; bu durum goblet hücreleri ve submukozal bezlerde hipertrofi ve hiperplaziye yol açar. Kronik inflamasyon, hava yollarında çeşitli hücrelerin kaybına ve siliyer fonksiyonun bozulmasına, surfaktan yüzeyin harabiyetine ve sonunda mukusun kimyasal ve biyofiziksel yapısında değişikliklere neden olur.

Havayollarında sekresyonu etkileyen çeşitli ilaçlar uzun yıllardır bilinmekte ve kullanılmaktadır. Genel olarak mukusun viskoelastik yapısını ve sekresyon özelliklerini değiştiren ilaçlara "mukoaktif" ilaçlar denmektedir (38,39). Bu ilaçları etki mekanizmalarına göre birkaç gruba ayırmak mümkündür; i) ekspektoranlar, ii) mukoregülatörler, iii) mukolitikler ve iv) mukokinetikler.

Ekspektoranlar

Halk arasında balgam söktürücü ilaçlar olarak da bilinen ekspektoran ilaçlar, mukusun hava yollarından dışarı atılmasını ve bronşların boşaltılmasını kolaylaştırır (40). Doğal olarak mukusun gevşetilip üst solunum yollarına taşınması için öksürük de gerekir. Küçük, orta veya büyük boy hava yollarını tıkayan mukusun atılmasıyla akciğerlerin havalanması kolaylaşır ve mukus plağına bağlı nöral ve kimyasal irritasyon da ortadan kalkmış olur. Ekspektoran etkili ilaçlar eskiden oldukça sık reçete edilmelerine rağmen, günümüzde, klinik etkinlikleriyle ilgili tarafsız ve güçlü bir kanıt yoktur veya çok azdır.

Bu ilaçların etki mekanizmaları tam anlaşılammış olmakla birlikte, genellikle yarattıkları gastrik irritasyona bağlı olarak parasempatik refleksi tetikleyerek mukusun glandüler boşalmasını uyardıkları düşünülmektedir (40). Bu ilaçların çoğu emetik etkili olup subemetik dozlarda alınırlar. Günümüzde sık kullanılan ekspektoran ilaçlar arasında hipertonic tuzlu su ve guaifenesin (gliserol gayakolat) sayılabilir. İyotlu gliserol, domiodol, nebulize UTP de bu grupta yer almakla birlikte sık kullanımları sözkonusu değildir. Aerosol olarak kullanılan hipertonic tuzlu su veya hipertonic solüsyonların uzun dönemde pulmoner fonksiyonu güçlendirdiğine dair çalışmalar olmakla birlikte, kısa süreli çalışmalarla yapılan meta analizde nebulize hipertonic salinin sadece kistik fibrozisde mukus klerensini artırdığı, ancak DNAz dan daha az etkili olduğu bildirilmiştir. Günümüzde guaifenezin ABD'de bu amaçla kullanımı onaylanmış tek ilaçtır. Bazen ekspektoran etki için yeterli sıvı alımı ile birlikte buhar banyosunun da etkili olduğunu söylemek doğru bir yaklaşım olacaktır.

Mukoregülatörler

Mukus sekresyonunu düzenleyen ilaçlardır (41). Mukusun aşırı sekresyonu astım, KOAH, kistik fibrosis gibi hastalıklarda, sigara içmeye bağlı kronik bronşitte sık görülen ve nöral ve inflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşen bir tablodur. Aktifleşen nötrofillerden saliverilen elastaz, proteinaz-3 veya mast hücre kökenli kimaz oldukça güçlü mukus sekretagogu enzimlerdir. Epidermal büyüme faktörü reseptörlerinin mukus sekresyonunu regüle ettiği de bilinmektedir. Tüm bu bilgiler, bu tabloyu düzeltmede yol haritasını göstermekle birlikte, elimizde klasik birkaç ilaç dışında mukoregülatör molekül bulunmamaktadır.

Antikolinergik ilaçlar sistemik etkileriyle mukosilyer klerensi azaltırlar, ama inhale antimuskarinik ilaçlarla bu etkinin klinik yansıması görülememiştir (42). Muhtemelen inhasyonla alınan antikolinergiklerin sistemik dolaşıma absorpsiyonlarının zayıf olması bunu açıklayabilir. Beta2-agonistlerin invitro koşullarda gösterilen mukus üretimini artırıcı etkileri klinikte anlamlı karşılık bulamamaktadır. Diğer taraftan antiinflamatuvar ilaçlar, örn glukokortikoidler, astımda mukus hipersekresyonunu azaltmakta oldukça etkilidirler.

Makrolid antibiyotikler, mukus hipersekresyonunu azaltan, sistemik ve pulmoner sitokin profilini modüle eden, doğal immün sistemi baskılayıcı etkiler sergileyen özellikleriyle kronik inflamatuvar akciğer hastalıklarında kullanılmaktadır. Bugün kistik fibrosis hastalarında, azitromisin veya klaritromisin standart tedavinin bir parçası olarak düşünülmektedir. Klinik olarak ciddi bronkore, diffüz panbronşit, sinobronşial sendromda balgamı azalttığı gösterilmiştir. Ancak KOAH'da yararı ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır ve uzun süreli kullanım güvenliği ile ilgili daha fazla kanıt gereksinim duyulmaktadır.

Mukolitikler

Mukus viskozitesini azaltan ilaçlardır. Sistein türevleri bu grup ilaçların başında yer almaktadır. Sistein türevleri glikoproteinleri albumin, sekretuar IgA gibi diğer proteinlere bağlayan disulfid bağlarını azaltırlar ve jel yapısını zayıflatırlar. N-asetilsistein, karbosistein, erdosteine, bunlar arasında sayılabilir. Bu ilaçlar aynı zamanda antioksidan ve antiinflamatuvar etkiler de sergilerler. Hatta etkilerinin mukus üzerine direkt etkiden çok antioksidan özelliklerinden kaynaklandığı da düşünülmektedir. Oral yolla oldukça iyi tolere edilirler. Karbosistein aynı zamanda sialomüsinlerin sentezini artırabilir ve mukusun viskoelastik yapısını onarabilir. Bu mukolitik/antioksidan etkili ilaçların kronik bronşit, KOAH ve astımlı hastalarda düzenli kullanımının hastalığın seyrine ve alevlenmelerin azaltılması üzerine etkileriyle ilgili farklı sonuçlar raporlanmakla birlikte, son GOLD dokümanında (4)

bu ilaçların KOAH'da akut alevlenme riskini azalttığı ve genel sağlık durumunu iyileştirdiği belirtilmiştir (43–46).

DNAz alfa mukustaki DNA'yı hidroliz ederek mukus viskozitesini azaltır. Kistik fibrosis hastalarında ön denemelerde akciğer fonksiyonlarını geliştirdiği gösterilirse tedaviye alınması endikedir (47). Astım ve KOAH'da etkinliğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Mukokinetikler

Bromheksin ve onun aktif metaboliti ambroksol, sürfaktan üretimin uyararak mukus sekresyonunu artırır ve yapışkan sekresyonlardaki mukus viskozitesini normale döndürürler (38). Sekretuar ve mukokinetik etkileriyle kronik bronkopulmoner hastalıklarda sık kullanılırlar. Ayrıca antioksidan, antiinflamatuvar, antiinfektif ve lokal anestetik etkileri de bildirilmiştir. Ambroksol, uzun süreli kullanımında, kronik bronşit ve KOAH'da pulmoner fonksiyonları geliştirebilmekte ve alevlenmeleri azaltmaktadır (48). İyi tolere edilir. Kullanımı sırasında ciddi bir yan etki rapor edilmemiştir.

Beta2-agonistlerin mukosilyer klerensi artırdığına dair kanıtlar olsa da, klinik yansımaları ile ilgili kanıtlar net değildir (49).

Antitussif İlaçlar

Öksürük, havayollarındaki aşırı sekresyonu veya yabancı materyali dışarı atmak üzere afferent sinirlerin üzerindeki reseptörlerin uyarılmasıyla oluşan bir reflekstir. Bilinçli olarak da gerçekleştirilebilir. Genel olarak koruyucu bir reflekstir. Ancak tekrarlı, durdurulamaz veya aşırı olduğunda kişilere sorun yaşatan bir semptomdur.

Öksürük değişik nedenlerle ortaya çıkabilir. Kendisi patolojik bir duruma karşı gelişen refleks olduğu için mutlaka altta yatan nedeni bulmak ve varsa hastalığı tedavi etmek gerekir. Sadece öksürüğü tedavi etmek yanıtıcı ve hatta zararlı da olabilir. Akut ve kısa süreli (3-4 haftadan az sürede sonlanan) öksürük genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarından kaynaklanır. Kronik öksürük ise (8 haftadan uzun süren) pulmoner astım, KOAH, akciğer kanseri gibi nedenlerle olabileceği gibi kullanılan ilaç tedavisi (örn ACE inhibitörleri) veya gastroöfageal reflü hastalığı nedeniyle de olabilir. Altta yatan neden saptanmalı ve onlara yönelik tedaviler de yapılmalıdır. Örneğin astımda inhale kortikosteroidler öksürüğü de ortadan kaldırmakta oldukça faydalıdır. Ya da üst solunum yolu enfeksiyonları uygun şekilde tedavi edildiğinde, gastroöfageal reflü engellendiğinde, ACE inhibitörü yerine başka bir antihipertansif ilaç kullanıldığında öksürük semptomu da kendiliğinden kaybolacaktır. Bazen de, belirli bir nedene bağlı olmayan kronik idiyopatik öksürük

ya da havayollarındaki nöral aşırıduyarlılığa bağlı allerjik öksürük gibi durumlar da olabilir. Günümüzde öksürük en çok tedavi gereksinimi oluşturan semptomlardan biri olmakla birlikte, bu amaçla kullanılan ilaçlar yeterince etkin olmadığı gibi, ciddi merkezi sinir sistemi yan etkileri nedeniyle tolere edilebilirlikleri sınırlıdır. Halen daha güvenli ve etkili ilaç geliştirilmesine gereksinim vardır (50,51).

Günümüzde öksürük tedavisinde kullanılan ilaçların başında dekstrometorfan ve opioidler gelmektedir. Dekstrometorfan merkezi sinir sisteminde NMDA reseptörlerini antagonize ederek etki gösteren bir ilaçtır. Birçok öksürük kesici preparatın içinde bulunmasına ve oldukça yaygın kullanılmasına rağmen etkililiğine dair konusunda yeterli kanıt yoktur. Üstelik yüksek dozlarda halüsinojen etkisi ve bağımlılık yapma potansiyeli vardır. Benzer şekilde opioidler de beyinde medüller öksürük merkezindeki mü opioid reseptörlerine bağlanarak öksürük refleksini inhibe ederler. Opioidlerin periferik havayollarındaki reseptörleri de etkileyebileceği düşünülmektedir. En çok kodein ve folkodin kullanılmakla birlikte etkili olmalarıyla ilgili güçlü kanıtlar yoktur. Hatta ciddi yan etkileri (konstipasyon, sedasyon, bağımlılık vb) nedeniyle sınırlı kullanımları vardır. Morfin ve metadon akciğer malignitelerine veya bronş kanserine bağlı durdurulamayan ciddi öksürük varlığında etkindir ve bu koşullarda endikedir (51).

Gabapentin ve pregabalin GABA analoglarıdır ve genellikle nöropatik ağrı tedavisinde kullanılırlar. Kronik idiopatik öksürük ve nöral aşırıduyarlılığa bağlı öksürükte etkili olabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir. Ancak somnolans, baş dönmesi gibi yan etkileri vardır ve düşük dozlarda başlanmalıdır (51).

Öksürük kesici etkisiyle kullanılan ilaçlar arasında lokal anestetik etkili benzonat sayılabilir. Havayollarındaki gerim reseptörleri üzerine olan anestetik etkisiyle öksürük refleksini baskılar. Benzonat metaboliti olan para-amino benzoik asite allerjisi olanlarda aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir. Disfaji, baş dönmesi ve hatta akut yüksek doz alımlarda nöbetler ve kardiyak arrest olduğu bildirilmiştir.

Levodropropizin yeni geliştirilen ve merkezi sinir sistemi etkilerinden muaf bir öksürük kesici olarak piyasada bulunmaktadır (52). Etki mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte, havalollarında vagal C-liflerinin sensorial uyarılara yanıtını değiştirdiği düşünülmektedir.

Pulmoner hastalıklarda ortaya çıkan öksürüğün azaltılması için kullanılan diğer ilaçlar arasında metilksantin türevi olan teobromin, ekspektoran etkisiyle bilinen ama akut viral öksürükte de etkisi gösterilmiş olan guaifenezin, periferik hava yollarında ATP-duyarlı K kanal açıcı etkisiyle öksürük semptomlarını azaltabilen moguste in sayılabilir.

Bu alanda yeni geliştirilen ilaçlar da vardır. Bunların başında iyon kanalları antagonistleri gelmektedir. Havayollarındaki afferent vagal sinir uçlarında bulunan iyon

kanalları çeşitli uyanarlarda aktive olabilmekte ve öksürük refleksine neden olabilmektedir. Özellikle transient receptor potential (TRP) ailesine ait TRPV1 (ki vanilloid reseptörler olarak da bilinmektedirler) ve TRPA1 umut vaadeden hedefler olarak seçilmişlerdir. TRPV1 reseptörleri hem havayollarında hem de vagal ganglionlarda bulunurlar. Kapsaisin ve resiniferatoksin TRPV1 reseptörlerini aktive ederek güçlü öksürük refleksine neden olurlar. TRPV1 aktivasyonu sinir uçlarından öksürük refleksine neden olduğu bilinen çeşitli nöropeptidlerin, substans P, kalsitonin gen ilişkili peptid, nörokinin A gibi, saliverilmesini uyararak dolaylı yolla da öksürüğe neden olmaktadır. Bu nedenle TRPV1 antagonistlerinin güçlü bir aday olacağı düşüncesiyle çeşitli moleküller geliştirilmiş, ancak klinik aşamalara gelen ikisi (SB-705498 ve XEN-D0501) de başarısız olmuşlardır. Ayrıca hipertermi ve termal uyarılara yanıtta bozulma gibi ciddi yan etkiler de klinik gelişimlerine engel olmuştur.

Bu grupta, oksidatif stres ve çeşitli iritanlarla aktive olan ve öksürük refleksi oluşumuna aracılık eden TRPA1 iyon kanallarına karşı antagonist geliştirilme çalışmaları devam etmektedir.

Havayollarındaki duysal sinirler üzerindeki ATP reseptörü olan ve iyon kanalı olarak davranan P2X3 aktivasyonunun öksürük refleksine neden olduğu gösterilmiş ve P2X3 antagonisti ilaçlar bu amaçla geliştirilmeye başlanmıştır (53). Klinik çalışmaları devam eden AF-219 ile kronik idiyopatik öksürükte azalma rapor edilmiş, ancak tat duyusunun kaybı hastaların tedaviyi tolere etmelerinin önünde bir engel oluşturmuştur (54). Bu alanda daha ileri çalışmalara ve yeni moleküllerin geliştirilmesine gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative For Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management And Prevention. In: Global Initiative for Asthma. 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>. Accessed Mer 9, 2020.
2. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 57-65.
3. Trejo-Bittar HE, Yousem SA, Wenzel SA. Pathobiology of severe asthma. *Annu Rev Pathol* 2015; 10: 511-45.
4. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. 2019. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. Accessed Mer 9, 2020.
5. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; 35: 71-86.
6. Barnes PJ. Inhaled corticosteroids in COPD: A controversy. *Respiration* 2010; 80: 89-95.
7. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012; 64: 450-504.

8. Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Matera MG. $\check{G}2$ -agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 690-6.
9. Penn RB, Panettieri RA Jr, Benovic JL. Mechanisms of acute desensitization of the $\check{G}2AR$ -adenylyl cyclase pathway in human airway smooths muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 338-48.
10. Kistemaker LE, Gosens R. Acetylcholine beyond bronchoconstriction: roles in inflammation and remodelling. *Trends in Pharmacological Sciences* 2015; 36: 164-71.
11. Kistemaker LE, Bos IS, Hylkema MN, Nawijn MC, Hiemstra PS, Wess J, et al. Muscarinic receptor subtype-specific effects on cigarette smoke-induced inflammation in mice. *Eur Respir J* 2013; 42: 1677-88.
12. Kistemaker LE, Van Os RP, Dethmers-Ausema A, Bos IS, Hylkema MN, Van Den Berge M, et al. Muscarinic M3 receptor s on structural cells regulate cigarette smoke induced neutrophilic airway inflammation in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 308: L96-L103.
13. Yamada M, Ichinose M. The cholinergic pathways in inflammation: A potential pharmacotherapeutic target for COPD. *Frontiers in Pharmacology* 2018; 9: 1426.
14. Kistemaker LE, Slebos DJ, Meurs H, Kerstjens HA, Gosens R. Anti-inflammatory effects of targeted lung denervation in patients with COPD. *Eur Respir J* 2015; 46: 1489-92.
15. Cazzola M, Rogliani P. In stable COPD, long-acting muscarinic antagonist plus long-acting beta-agonists resulted in less exacerbations, pneumonia and larger improvement in FEV1 than long-acting beta-agonists plus inhaled corticosteroids. *Evid Based Med* 2017; 22: 183-4.
16. Singh D, Fabbri LM, Vezzoli S, Petruzzelli S, Papi A. Extrafine triple therapy delays COPD clinically important deterioration vs ICS/LABA, LAMA, or LABA/LAMA. *Int J COPD* 2019, 14; 531-46.
17. Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, Matera MG. Triple therapy versus dual bronchodilatation and inhaled corticosteroids/long-acting beta-agonists in COPD: Accumulating evidence from network meta analyses. *Pulm Ther* 2019; 5: 117-26.
18. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 901-6.
19. Lim s, Tomita K, Carramori G, Jatakanon A, Oliver B, Keller A, Adcock I, et al. Low-dose theophylline reduces eosinophilic inflammation but not exhaled nitric oxide in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 273-6.
20. Barnes PJ. Glucocorticoids: Current and future directions. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 29-43.
21. Erin EM, Zacharasiewicz AS, Nicholson GC, Tan AJ, Neighbour H, Engelstatter R, et al. Rapid effect of inhaled ciclesonide in asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2008; 134: 740-5.
22. Black JL, Oliver BGG, Roth M. Molecular mechanisms of combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting \check{G} -agonists. *Chest* 2009; 136: 1095-100.
23. Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Eng J Med* 2015; 371: 1241-9.
24. Barnes PJ. Development of new drugs for COPD. *Curr Med Chem* 2013; 20: 1531-40.
25. Mei D, Tan WSD, Wong WSF. Pharmacological strategies to regain steroid sensitivity in severe asthma and COPD. *Current Opinion in Pharmacology* 2019; 46: 73-81.
26. Potamitis C, Siakouli D, Papavasileiou KD, Boulaka A, Ganou V, Roussaki M, et al. Discovery of New non-steroidal selective glucocorticoid receptor agonists. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2019; 186: 142-53.
27. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003558.
28. Calhoun WJ. Anti-leukotrienes for asthma. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 230-4.
29. Barnes PJ. Therapeutic approaches to asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap

- syndromes. J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 531-45.
30. Nathani N, Little MA, Kunst H, Wilson D, Thickett DR. Churg–Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax* 2008; 63: 883-8.
 31. Colombo GL, Di Matteo S, Martinotti C, Oselin M, Valentino MC, Bruno GM, et al. Omalizumab and long-term quality of life outcomes in patients with moderate-to-severe allergic asthma: a systematic review. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2019; 13: 1-14.
 32. Caminati M, Bagnasco D, Vaia R, Senna G. New horizons for the treatment of severe, eosinophilic asthma: benralizumab, a novel precision biologic. *Biologics* 2019; 13: 89-95.
 33. Fernandes LB, Henry PJ, Goldie RG. Rho kinase as a therapeutic target in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2007; 1: 25-33.
 34. Ziegelbauer K, Gantner F, Lukacs NW, Berlin A, Fuchikami K, Niki T, et al. A selective novel low-molecular-weight inhibitor of I κ B kinase- $\bar{\zeta}$ (IKK- $\bar{\zeta}$) prevents pulmonary inflammation and shows broad anti-inflammatory activity. *Br J Pharmacol* 2005; 145: 178-92.
 35. Mac Nee W, Allan RJ, Jones L, DeSalvo MC, Tan LF. Efficacy and safety of the oral p38 inhibitor P-797804 in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised clinical trial. *Thorax* 2013; 68: 738-45.
 36. Garcia-Menaya JM, Cordobes-Duran C, Garcia-Martin E, Agundez JAG. Pharmacogenetic factors affecting asthma treatment response. Potential Implications for Drug Therapy. *Frontiers in Pharmacology* 2019; 10: 1-16.
 37. Matera MG, Rinaldi B, Calzetta L, Cazzola M. Pharmacogenetic and pharmacogenomic considerations of asthma treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017; 13: 1159-67.
 38. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 127-33.
 39. Rubin BK. The pharmacological approach to airway clearance: mucoactive agents. *Respir Care* 2002; 47: 818-22.
 40. O'Neill K, O'Donnell AE, Bradley JM. Airway clearance, mucoactive therapies and pulmonary rehabilitation in bronchiectasis. *Respirology* 2019; 24: 227-37.
 41. Rogers DF, Barnes PJ. Treatment of airway mucus hypersecretion. *Ann Med* 2006; 38: 116-25.
 42. Tagaya E, Yagi O, Sato A, Arimura K, Takeyama K, Kondo M, et al. Effect of tiotropium on mucus hypersecretion and airway clearance in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2016; 39: 81-4.
 43. Cazzola M, Calzetta L, Facciolo F, Rogliani P, Matera MG. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Respir Res* 2017; 18: 26.
 44. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Rogliani P, Matera MG. Thiol-Based Drugs in Pulmonary Medicine: Much More than Mucolytics. *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40: 452-63.
 45. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Hanania NA, Matera MG. Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: A pair-wise and network meta-analysis. *COPD* 2017; 14: 552-63.
 46. Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/ antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N- acetylcysteine. *Respir Res* 2019; 20: 104.
 47. Jones AP, Wallis CE. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD001127.
 48. Cazan D, Klimek L, Sperl A, Plomer M, Kölsch S. Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in patients. *Expert Opinion on Drug Safety* 2018; 17: 1211-24.
 49. Bennett WD, Almond MA, Zeman KL, Johnson JG, Donohue JF. Effect of salmeterol on muco-

- ciliary and cough clearance in chronic bronchitis. Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 96-100.
50. Morjaria JB, Dickinson RS, Morice AH. Novel antitussive strategies. *Drug Discovery Today* 2013; 18: 380-8.
 51. Dicipinigaitis PV, Morice AH, Birring SS, McGarvey L, Smith JA, Canning BJ, et al. Antitussive drugs-past, present, and future. *Pharmacol Rev* 2014; 66: 468-512.
 52. Birringa S, Blasiob F, Dicipinigaitisc PV, Fontanad G, Lanatae L, Page C, et al. Antitussive therapy: A role for levodropropizine. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2019; 56: 79-85.
 53. Basoglu OK, Barnes PJ, Kharitonov SA, Pelleg A. Effects of Aerosolized Adenosine 5 β -Triphosphate in Smokers and Patients With COPD. *Chest* 2015; 148: 430-5.
 54. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, Layton G, McCarthy BG, Ford AP, et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet* 2015; 385: 1198-205.

Sağlıklı Kişide Solunum Sisteminin Egzersize Cevabı

Sertaç Yakal
Gökhan Metin

Günümüz literatüründe –kas-iskelet sisteminin mutlak devrede olduğu- fiziksel aktivitelerin amaca uygun olarak yapılmasının insan sağlığı üzerine olan olumlu etkileri, hem farklı hastalıklara sahip hem de sağlıklı bireylerde yürütülen birçok farklı çalışma ile ortaya konmuştur. Bu doğrultuda, düzenli uygulanan egzersiz programlarının kan, kas ve kardiyovasküler yapıya ait adaptasyonların yanı sıra solunum sistemine ait fonksiyonel kapasiteyi de artırıcı etkilerinin olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır (1).

Bilindiği üzere akut bir egzersiz sırasındaki fizyolojik uyum gereği iskelet kaslarının metabolik aktiviteleri *-yapılan egzersizin şiddetine bağlı olarak-* istirahat düzeylerinin oldukça üzerine çıkarken organizmanın bu duruma yönelik desteği oksijen (O_2) temini ve tüketimini artırmak yönünde olmaktadır (2,3).

Her ne kadar bireysel özellikler ve çevresel faktörlerin belirleyici rolleri olsa da bu sırada yapılan egzersizin şiddet ve süresine paralel bir şekilde katkı veren aerobik ve anaerobik metabolizmaların bir çıktısı olan karbondioksit (CO_2) üretiminde de fazla miktarlarda artış doğal olarak gerçekleşmektedir.

Bu noktada solunum sisteminin temel fonksiyonu dış ortam havasından O_2 'i vücuda alırken CO_2 'i atmosfere geri vermektir. Bu işlem sırasında akciğerlerde gerçekleşen ventilasyon (VE), perfüzyon ve difüzyon uyumları ise yukarıda vurgulanan gazların (O_2 - CO_2) değişiminde önem arz eden fizyolojik süreçlerdir. Bu sayılan süreçler içinde pulmoner ventilasyon beyin sapındaki solunum merkezi olarak bilinen nöron grupları tarafından düzenlenebilen bir faaliyet olup o da diğerlerine benzer şekilde şiddet ve/veya süreyle paralel olarak egzersiz sırasında artış göstermektedir.

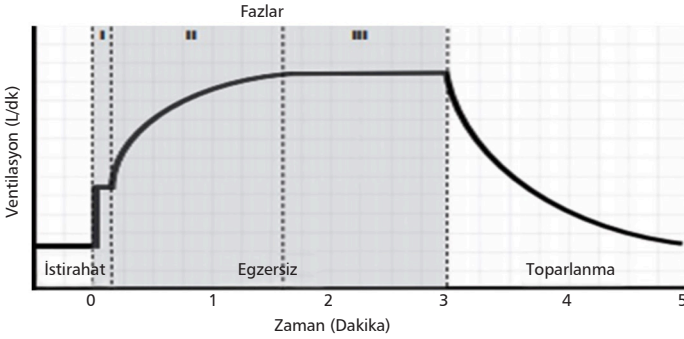
Solunum sisteminin mekanik bir süreci olan pulmoner ventilasyon gerekli inspiratuar ve ekspiratuar akımları sağlamak için çalışan solunum kasları ile gerçekleştirilmektedir. Diyafram ve eksternal interkostal kasların kasılması inspiratuar akım için ihtiyaç olan kuvveti sağlarken, ekspiratuar akım akciğerlerin pasif olarak boşalması sonucunda oluşmaktadır. Bununla birlikte ekspirasyon faaliyeti, rektus abdominis ve internal interkostal kasların kasılması sayesinde aktif olarak da gerçekleşebilir. Bu sırada diyafram ve eksternal interkostal kaslar medulla spinalisin sırasıyla C3-C5 ve T1-T12 segmentlerinden köken alan frenik ve eksternal interkostal sinirlerden, internal interkostal kaslar ve rektus abdominis kasları ise spinal kordun T1-T12 ve L1-L5 segmentlerinde bulunan motor nöronlardan kaynaklanan efferent uyarılara cevap olarak kasılmaktadır (4).

Solunum merkezindeki nöronal grupların aktivitesi ise direk ve indirek olarak kimyasal veya sinirsel yollarla düzenlenmektedir. Eklem, kas ve tendon proprioseptörlerinden gelen afferent uyarılar, arteryel kandaki hidrojen (H^+), iyon yoğunluğu, deri ve vücut sıcaklığında meydana gelen değişiklikler, PCO_2 , PO_2 ve pH değişimlerine duyarlı periferik kemo-reseptörler ve akciğer gerim reseptörlerinden kaynaklanan afferent uyarılar bu nöronal odakların egzersiz sırasındaki faaliyetleri üzerinde etkin rol oynamaktadırlar (3,4).

Akut bir egzersiz sırasında solunum sisteminin uyumu ile ortaya çıkan VE 'deki artış, farklı uyarılar tarafından etkilenebilen unsurlar olan soluk hacmi ve soluk hızındaki artışlar ile sağlanır (5). Bu süreçte inspirasyon öncesi dilatatör kasların aktive edilmesiyle üst havayollarında gerçekleşen genişleme de havayolu direncini düşürerek hava akışını ayrıca kolaylaştırmaktadır (6). $\dot{V}E$ 'de ilk görülen ve faz I olarak adlandırılan ilk tepki hemen egzersizin başlangıcında gerçekleşir (grafik 1). Hem O_2 hem de CO_2 pulmoner gaz değişiminde eşzamanlı bir artışla birlikte egzersizin hemen öncesinde ani bir yükselme şeklindedir.

Bu değişiklikler genellikle O_2 tüketimi ($\dot{V}O_2$) ve CO_2 üretimindeki ($\dot{V}CO_2$) metabolik değişikliklerle o kadar yakından eşleşir ki solunum değişim oranı (Respiratory Exchange Ratio-RER) egzersizin ilk 15 saniyesi süresince sabit kalır. Ancak pulmoner gaz değişimindeki artış metabolik değişimle eşleşmezse, tidal CO_2 seviyesi düşer, O_2 seviyesi yükselir ve ventilasyon 15-20 s boyunca kısa bir süre boyunca plato yapabilir (grafik 1). Henüz fizyolojik ihtiyaç oluşmadan gerçekleşen bu artma nörolojik bir süreçtir (7). Solunum merkezine beyindeki üst merkezlerden gelen uyarılar ile ilişkilidir (3).

Daha sonra $\dot{V}E$ 'nin kademeli bir artış gösterdiği faz II ile $\dot{V}E$ 'nin sabit olarak devam ettiği faz III görülür (**Şekil 1**) (3,7). $\dot{V}E$ yanıtının karakteri O_2 alımı ve CO_2 üretimindeki hızlı artışlarla şekillenir. Bununla birlikte, hızlı O_2 alımının zaman sabiti 30-40 sn iken CO_2 eliminasyonu 60-70 sn'lik bir zaman sabiti ile daha yavaş yanıt verir. Bu fark muhtemelen O_2 'e kıyasla CO_2 için daha büyük depolama kapasitesinden



Şekil 1: Egzersize ventilasyon cevabı.

kaynaklanmaktadır. Ek olarak, $\dot{V}E$ 'deki hızlı artışın zaman sabiti, CO_2 'in giderilmesi için ölçülen değerden biraz daha uzundur. O_2 alımı, CO_2 eliminasyonu ve $\dot{V}E$, RER ve parsiyel arteryel O_2 basıncı (PaO_2) arasındaki bu kinetik ayrışmanın bir sonucu olarak bu dönemde düşme eğiliminde olur ve bu süre içinde parsiyel arteryel CO_2 basıncı ($PaCO_2$) artar (8).

İlimli ve sabit yükte yapılan egzersize verilen cevap Faz III'deki gibi sürekli ve sabit bir VE seviyesidir. Bu egzersiz seviyesindeki pulmoner gaz değişimi, metabolizma hızına uyma eğilimindedir. Böylece RER, $PaCO_2$ ve PaO_2 istirahat seviyelerine yakın kalır. Kan laktat konsantrasyonu ise orta dereceli egzersizin sabit durumu sırasında dinlenme değerlerine yakın kalmaktadır (8). Sabit yüklü egzersiz sonlandıktan sonra $\dot{V}E$ 'de görülen düşüş ilk olarak ani bir şekilde olur. Sonrasında daha yavaş bir şekilde dinlenme seviyelerine iner. Ani azalma genellikle egzersiz başlangıcındaki ani artıştan daha düşüktür ve ağır bir egzersiz sonrasında genellikle fark edilemez (9).

$\dot{V}E$ artışının üç farklı faz halinde görülmesinin nedeni, harekete bağlı eklem, kas ve tendon proprioseptörlerinden gelen afferent uyarılarla, daha çok aktivite sırasında görülen sıcaklık artışı, CO_2 ve H^+ gibi metabolik ürünler ve O_2 gereksinimi ile ilişkilidir (10-14).

Submaksimal sabit yüklü bir egzersizin erken safhalarında gerçekleşen $\dot{V}E$ artışı genellikle soluk hacmindeki artışla sağlanır. Eforun şiddeti arttıkça soluk frekansında da artma ortaya çıkar. Böylece $\dot{V}E$ istirahat düzeyinin üzerinde devam eder. Ancak bu sıradaki arteryel pH, PCO_2 ve PO_2 değerleri fizyolojik sınırlar içindedir ve $\dot{V}E$ artışı için sorumlu unsurun hangisi olduğu halen tartışılmaktadır (2).

Bu sırada kan gazlarının $\dot{V}E$ ile ilişkisine bakıldığında $\dot{V}E$ ile $\dot{V}O_2$ düzeyi arasında doğrusal bir ilişki gözlenmektedir. Metabolik enerji harcama düzeyinin göstergesi olan $\dot{V}O_2$ seviyesi egzersiz şiddeti sabit kaldığı sürece kararlı durum gösterir. Egzersiz şiddeti artığında ise hem $\dot{V}O_2$ hem de $\dot{V}E$ yeni duruma uyum gösterecek şekilde

artış gösterirler. Bu bağlamda $\dot{V}E$ 'yi tetikleyici unsur olarak PO_2 'deki değişikliklerin öncelikli bir role sahip olduğu düşünülmüştür. Çünkü aynı yoğunluktaki bir egzersiz yapılırken, kişinin %100 O_2 soluması halinde ortaya çıkan $\dot{V}E$ artışı, atmosfer havası solunurken ortaya çıkan $\dot{V}E$ değerinden %10-20 daha az olmaktadır (2).

Diğer yandan, egzersizin neden olduğu plazma K^+ iyonundaki artış periferik kemoreseptörleri uyarabilir. Ayrıca uzayan egzersiz vücutta enerji üretimiyle bağlantılı olarak vücut iç sıcaklığını da artırır. Sonuçta tüm bu durumlar solunum merkezini etkileyen unsurlardır (2). Bunların yanı sıra egzersiz sırasında $PaCO_2$ düzeyinde gerçekleşen küçük dalgalanmalar ve solunum merkezinde CO_2 'e duyarlılığın artışı gibi etkenler, $\dot{V}E$ 'de görülen artışta *-ortalama $PaCO_2$ değeri yükselmese de-* CO_2 katkısının olabileceğini de düşündürmektedir (2).

Yukarıda yazılanların tümünden anlaşılacağı üzere orta dereceden yoğun şiddette kadar submaksimal düzeyde bir egzersiz sırasında görülen $\dot{V}E$ cevabını oluşturan mekanizmada netlik olmamakla beraber, birden fazla farklı etmenin birlikte rol alması kuvvetle muhtemeldir (2,3).

Eğer egzersiz maksimuma doğru şiddetleniyor ise; bu sıradaki anaerobik metabolik katkı oranının yükselmesiyle birlikte artan laktik asit miktarlarının tamponlanmasıyla daha fazla CO_2 üretilmektedir. Bu durum $\dot{V}E$ 'yi daha da artırır. $\dot{V}E$ artışıyla metabolik CO_2 yapımındaki yükselmenin birbiriyle orantılı olduğu bu süreçte (izokapnik tamponlama dönemi) parsiyel alveolar CO_2 basıncı ($PaCO_2$) ve $PaCO_2$ miktarları çok fazla değişmez (2,7).

Fakat egzersiz şiddetine bağlı olarak daha fazla laktik asit birikmesinin meydana geldiği süreçte görülen $\dot{V}E$ artışı metabolik CO_2 üretimini açacak olursa, bu kez hem $PaCO_2$ hem de $PaCO_2$ birlikte düşer. $PaCO_2$ 'nin düşmesi ise aşırı laktik aside bağlı metabolik asidozun solunumsal dengelenmesini (respiratuar kompensasyonu) sağlamaktadır (7,10). Asidoz nedeniyle ortaya çıkan $\dot{V}E$ 'deki bu ilave artış muhtemelen karotis cisimlere bağlıdır (7) ve bunların -deneysel olarak- çıkarılmasıyla bir daha görülmez (10).

Egzersiz bitince kas, tendon ve eklemlerdeki reseptörlerden kaynaklanan afferent uyarılar kesilir ve $\dot{V}E$ 'deki düşüş ilk önce hızlı olur. Daha sonraki düşme yavaş bir şekilde gerçekleşir ve istirahat düzeyine inmesi dakikalar ya da saatler alır (7). Egzersizin süresi, şiddeti ve bireyin özelliklerine göre gerçekleşen bu geri dönüş, artışta olduğu gibi arteryel kanın pH'sı, $PaCO_2$ ve PaO_2 değerleri, ısı ve satürasyon düzeyleriyle ilişkilidir. Ancak $\dot{V}E$ düzenleyici unsurun daha çok laktik asit birikimi nedeniyle artan H^+ iyon yoğunluğu olduğu ileri sürülmektedir (2).

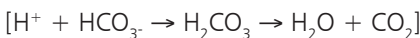
Egzersiz sırasındaki $\dot{V}E$ 'nin verimliliği $\dot{V}E$ miktarının $\dot{V}O_2$ düzeyine olan oranı ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$) ile ifade edilmektedir. " O_2 tüketimi için solunumsal eşdeğerlik oranı" olarak isimlendirilen bu oran, birim O_2 tüketimi başına gerçekleşen $\dot{V}E$ miktarını gös-

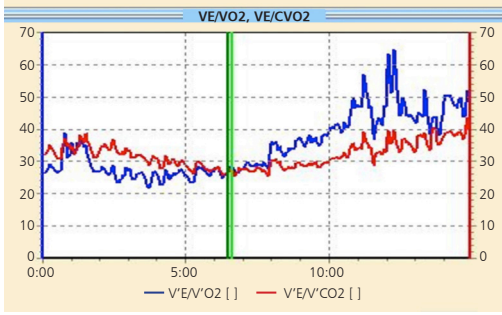
termektedir (3). Örneğin bir egzersizde $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ oranı 10 olduğunda, bir litre O_2 tüketimi için 10 litre $\dot{V}E$ yapıldığı anlaşılmaktadır. Bu oranın çok veya az olması aynı metabolik şiddetteki bir iş sırasında çok veya az $\dot{V}E$ yapıldığını ifade eder. $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ oranı ise “ CO_2 üretimi için solunumsal eşdeğerlik oranı” anlamına gelir (3). Bu oran egzersiz sırasında oldukça sabit seyredir. Başka deyişle $\dot{V}E$ 'nin artması akciğerlerden CO_2 atılımını da artırır. Bu ilişki sayesinde $\dot{V}E$ ile $\dot{V}CO_2$ değişimi birbirine çok bağımlı bir şekilde devam eder.

Sabit şiddetteki bir egzersiz sırasında metabolik ihtiyaç olarak kararlı bir duruma ulaşılmışsa bu sıradaki $\dot{V}O_2$ ve $\dot{V}CO_2$ değerleri sabit bir düzeyde devam ederler (3). Başka bir deyişle O_2 tüketimi ve CO_2 üretimi tam da egzersizin metabolik ihtiyacını sağlayacak kadar artmış ve dengeye ulaşmıştır. Bu aşamada $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ ve $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ göstergeleri de oldukça sabittir. Hatta solunum ekonomisini sağlamak için hafifçe düşme bile gösterebilirler. Yani egzersiz şiddeti değişmezken bu sıradaki metabolik iş için gerçekleştirilen VE işi azalabilmektedir (3).

Diğer yandan, eğer şiddeti giderek artan bir egzersiz yapılıyor ise egzersizin başında $\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$ ve $\dot{V}CO_2$ değerleri egzersiz şiddetindeki artışa bağlı olarak doğrusal ve birbirlerine paralel artarlar. Egzersiz şiddetinin belirli düzeyinden sonra ise $\dot{V}O_2$ egzersiz şiddetine uygun olarak doğrusal bir artış gösterirken hem $\dot{V}E$ hem de $\dot{V}CO_2$ -*önceki paragraflarda da yazıldığı üzere*- egzersiz şiddeti artışına göre daha fazla bir artış gösterirler (2).

Bu sırada $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ ve $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ oranlarına bakılacak olursa egzersizin başında iki parametrenin birbirine paralel seyrettiği görülmektedir. Egzersiz şiddeti yükselirken bir aşamada $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ eğrisi (kırmızı) doğrusal olarak aynı çizgide kaldığı halde $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ eğrisi (mavi) daha fazla artış göstererek $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ eğrisini keser (**Şekil 2**). Çünkü bu noktada VE 'de görülen artış, $\dot{V}CO_2$ artışı ile aynı, fakat $\dot{V}O_2$ artışından daha büyük olduğu için bu oran değişmekte ve VE/VO_2 'nin doğrusal hareketinde ani bir yükselme meydana gelmektedir (3). Egzersiz şiddeti artışına paralel olarak, $\dot{V}O_2$ 'deki artıştan daha fazla VE artışı olan bu bölgeye solunumsal eşik (veya anaerobik eşik) adı verilir (grafik 2'de yeşil çizginin mavi ve kırmızı çizgileri kestiği bölge. Yeşil dik çizgi ile işaretlenmiştir). Şiddeti giderek artan bir egzersizde $\dot{V}CO_2$ artışının hızlandığı bu nokta aynı zamanda kan pH'ında belirgin bir azalmayla ortaya çıkmaktadır (2). $\dot{V}E$ 'deki artış bu aşamadan sonra sadece organizmanın ihtiyacı olan O_2 'i karşılamak için olmaz. Yazımızın önceki kısımlarında da vurgulandığı üzere bu sıradaki $\dot{V}E$ artışı ile daha fazla CO_2 'in atılması sağlanarak asidoza eğilim gösteren kan pH'ı dengelenmektedir. Egzersiz şiddeti daha da fazla arttığı sonraki aşamada ortaya çıkan H^+ iyonları (asidoz) ise, HCO_3^- ile tamponlanarak CO_2 üretimini artırmakta ve $PaCO_2$ düzeyinde artışa yol açmaktadır.





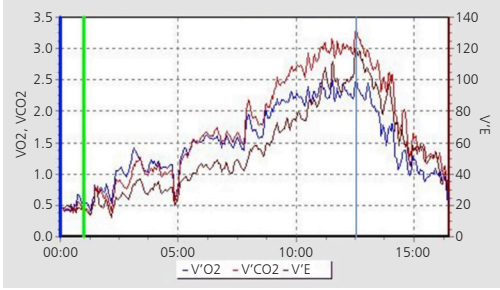
Şekil 2: Egzersize $\dot{V}E/\dot{V}O_2$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ yanıtı.



Şekil 3: Egzersize $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$ yanıtı.

Kanda artan H^+ iyonları ve CO_2 gazı kemoreseptörler aracılığı ile ventilasyonu uyarırlar ve VE hızlandığında atmosfere verilen CO_2 de artar. Solunumsal eşğin ortaya çıktığı bu aşama farklı grafiksel yöntemlerle ortaya konabilmektedir. Egzersizin başında paralel giden $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ eğrisinin $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ eğrisini kestiği bölge (grafik 2'de yeşil dik çizgi ile işaretlenmiştir) veya aralarındaki paralel ilişkinin bozulmasıyla $\dot{V}CO_2$ eğrisinin (kırmızı) $\dot{V}O_2$ eğrisini (mavi) keserek daha fazla yükseldiği bölge (Şekil 3'de yeşil dik çizgi ile işaretlenmiştir) anaerobik eşği ortaya koyan grafiksel yöntemlerdir.

Bisiklet ergometresi veya koşu bandı hızının her dakika standart bir yükte arttığı egzersiz testinin ilk birkaç dakikasında $\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$ ve/veya $\dot{V}CO_2$ ölçümü ile belirlenen metabolik hıza oranla artar. Bu doğrusal ilişkinin bir sonucu olarak, $PaCO_2$ basıncı ve arteriyel kanın pH değeri dinlenme seviyelerine yakın kalır, ancak PaO_2 basıncı düşer. İş yükü bireye ait $\dot{V}O_2$ maks değerinin yaklaşık %40-60'ına karşılık gelen bir düzeye yükseldiğinde ise $\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$ 'ye göre orantısız şekilde artarken (15) $\dot{V}E$ ve $\dot{V}CO_2$ 'nin bu noktada paralel olarak artmaya devam ettiğini bildirilmiştir (16). $\dot{V}E$ 'deki bu lineer olmayan artışın başlangıç noktası, önceden de belirttiğimiz üzere solunumsal eşik veya anaerobik eşik olarak adlandırılmıştır. Yük artışının devam ettiği ileri süreçte metabolik hız bireye ait VO_2 maks değerinin yaklaşık %70-90'ına eş değer olduğu koşulda, $\dot{V}E$ 'de doğrusal olmayan ikinci bir artış daha gözlenir. Solunum kompensasyon noktası veya ikinci solunum eşği olarak etiketlenen bu bölgede



Şekil 4: Egzersize $\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$ yanıtı.

$\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$ 'nin yanı sıra $\dot{V}CO_2$ 'ye göre çok daha fazla artmaktadır (Şekil 4'de kahverengi çizginin kırmızı çizgiyi geçtiği bölge. Açık mavi dik çizgi ile işaretlenmiştir). Bu cevaba laktik asitte bir artış, H^+ ve HCO_3^- azalma ve belirgin bir arteriyel hipokapni eşlik etmektedir (15).

Yukarıda da yazıldığı üzere egzersiz şiddeti yüksek düzeylere çıktığında sağlıklı bireylerdeki $\dot{V}E$ artışı $\dot{V}O_2$ artışından daha fazla olmaktadır. Kademeli bir egzersizle $\dot{V}O_2$ 'nin maksimum olduğu aşamada dahi $\dot{V}E$ artışı görülmektedir. Hatta birey egzersize devam edebilse $\dot{V}E$ daha da artabilecektir. Yine yukarıda vurgulandığı üzere maksimuma yakın eforlar sırasında alveolar PCO_2 belirgin bir şekilde azalmaktadır. Ancak alveolar PO_2 'nin değişmediği ya da hafifçe düştüğü görülür. Bu sıradaki egzersiz sırasında arteriyel Hb saturasyonu çok fazla değişmemektedir. Bütün bunların hepsi şiddetli egzersiz sırasında dahi dokulara O_2 sağlamada solunum sisteminin bir yetersizlik oluşturmadığını, kana yeteri kadar O_2 ulaştırabildiğini gösterir (3). Kısacası sağlıklı bireyin solunum kapasitesi *-ilerideki paragraflarda belirtilecek bazı durumlar dışında-* egzersiz performansına dair bir kısıtlama oluşturmamaktadır.

Egzersiz sırasında solunum sistemi gibi kardiyovasküler sistemde de meydana gelen uyum gereği akciğerlerdeki alveollerin kanlanması, yani perfüzyonu da artar. Böylece ventilasyon ve perfüzyon dağılımı akciğer bölümlerinde daha eşit hale gelir. Bu sayede akciğerlerdeki gaz değişiminin verimliliği artar. İstirahatte alveollerden kana geçiş yapan O_2 'in difüzyon hızı 21 ml/dak iken maksimum egzersiz seviyelerinde bu miktar *-bireysel kondisyon düzeyleri ve çevresel koşullara bağlı olarak-* 80 ml/dak'ya kadar çıkabilmektedir (17).

Egzersiz tiplerine göre $\dot{V}E$ yanıtlarında bazı farklılıklar görülür (18). Örneğin vücudun üst bölgesi ve üst ekstremitelerle yapılan egzersizlerde $\dot{V}E$ yanıtı göreceli olarak bisiklet egzersizinden daha büyük olur. Ayrıca statik egzersizin de dinamik egzersize göre daha büyük $\dot{V}E$ yanıtı oluşturduğunu gösteren araştırma sonuçları bulunmaktadır (19).

Diğer yandan egzersiz yüküne bağlı olarak orantılı bir şekilde artan soluk hacmi ve frekans etkenlerinin katkıları kişinin kondisyon düzeyiyle ilişkilidir. Fiziksel kapasite-

tesisi daha iyi olan kişiler aynı egzersiz yükünde kondisyonu az olan kişilere göre daha düşük soluk frekansı ile egzersizi sürdürebilirler. Keza daha yüksek $\dot{V}E$ düzeylerine erişerek ve bunu daha uzun süre sürdürerek egzersiz performansına olumlu katkı sağlayabilirler (3,17).

Yukarıda anlatılana benzer şekilde, aynı kişinin yeterli süre dayanıklılık egzersizi yaptıktan sonra, önceki haline göre gösterdiği gelişim de benzerdir. Bu kişilerin istirahat soluk sayıları kondisyon düzeyleri arttıktan sonra azalır. Maksimum egzersiz yükünde erişebildikleri soluk frekans ve hacimleri artar. Bu şekilde solunum sistemi kardiovasküler ve musküler yapılara göre çok daha büyük bir adaptasyon göstererek $\dot{V}E$ değerini istirahat seviyelerinin 20 katına kadar çıkarabilir (20). Elit sporcularda ise maksimum $\dot{V}E$ değerinin 150-200 litreleere -yani istirahat seviyelerinin 30 katına kadar çıkabildiği bildirilmiştir (21).

Ventilatuar kaslarının özel olarak çalıştırılmasıyla solunum sistemine ait kapasitenin artırılması mümkündür. Kaslar bu sırada hacimsel yük (izokapnik hiperpne) veya dirence karşı nefes alıp verme şeklinde antrene edilebilmektedir. Böylece hacimsel yük yapılan antrenmanlarla maksimum istemli ventilasyon düzeyinde ve sürdürülebilir maksimum kapasitede artışlar elde edilebilirken (22,23), direnç yükü ile maksimum inspiratuar basınçta %45'e kadar yükselme görülebilir (24). Başlıca yüzme ve su altı sporlarında bu tür egzersizler kullanılmaktadır (25).

Ancak yukarıdakine benzer şekildeki özel egzersiz yapılmaksızın da $\dot{V}E$ artışını tetikleyecek düzeyde ve düzenli olarak -her türlü- egzersiz yapıldığında, akciğerlerin ve dolayısıyla solunumun fonksiyonel kapasitesi belirli parametrelerde artmaktadır. Özellikle dayanıklılık tipinde ve uzun süreli yapılan egzersizlerde ve egzersiz sırasında maksimum $\dot{V}E$ seviyelerine ulaşılan yüksek şiddetli interval çalışmalarında akciğer statik-dinamik kapasiteleri ve solunum kaslarının kuvvet ve dayanıklılığında belirgin artışlar olmaktadır (25).

Egzersiz sırasında $\dot{V}E$ arttığında, ilgili inspirasyon ve ekspirasyon kaslarının enerji harcamaları da doğal olarak artmakta, kısacası bu mekanik sürecin bir metabolik maliyeti olmaktadır. Yukarıda yazılanlarda da vurguladığımız üzere şiddetli egzersizlerde soluk hacmi artışı belirli bir yere kadardır. Daha sonra sabit düzeyine ulaşır. Bu noktadan sonra düzeyleri artan egzersizlerde görülen ilave $\dot{V}E$ artışı soluk sıklığının artırılması ile sağlanır.

Solunum kaslarının enerji metabolizmasında görülen artışın ne ölçüde $\dot{V}E$ artışı sağladığını belirleyen etkenler ise 1) toraks ve akciğerlerin kompliyansı 2) hava yollarının direncidir (3).

Sağlıklı bir kişide toraks ve akciğerler'in gerilmeye karşı direnci azdır. Bu özellikle hava ile doldukça genişlemelerini kolaylaştırır. Bu yüzden solunum kaslarının çok

enerji harcamadan işini yapması sağlanır. Havanın alveollere ulaşımı sırasındaki hava yolları direnci ise hava yollarının çapı ile kontrol edilir. Poiseuille yasasına göre, bir akışa karşı olan direnç, akışın geçtiği çapın 4. kuvveti ile ters orantılıdır. Kısacası bronşların çapı yarısına düşerse, buradan geçen havaya karşı olan direnç 16 kat artar. Havanın geçişine karşı direncin artması ise VE için solunum kaslarının daha çok çalışmasını gerektirir (3).

Sağlıklı bireylerde bronş ve bronşiolerin çapı dirençsiz hava geçişine izin verecek kadar geniştir. Önceden de belirttiğimiz üzere sakin solunum sırasında sadece inspirasyon kasları çalışırken, ekspirasyon göğüs kafesi ve akciğerlerin pasif elastik geri dönüşü ile gerçekleştirilmektedir. Bu nedenlerden dolayı $\dot{V}E$ 'nin metabolik maliyeti, yani harcanan enerji çok fazla değildir (2). Fakat egzersizin farklı aşamaları sırasında soluk hacmi ve sıklığını artırmak için ekspirasyon kasları da devreye girer ve ekspirasyon süresi önemli ölçüde kısalır. Ayrıca ekspirasyon sonrası akciğer hacmi (end-expiratory lung volume; EELV) de azalır (6). Bu sırada ekspirasyonu etkileyen en önemli unsur küçük hava yollarının çapları ve bunların oluşturduğu dirençtir. Ekspirasyon kasları bu dirence karşı kuvvet oluşturur. Bu sebeple şiddetli bir egzersiz yapılırken iskelet kaslarının yanı sıra solunum kaslarına ait enerji tüketimi de önemli miktarlarda artar. Çok şiddetli bir egzersiz esnasında toplam enerji harcamasının neredeyse %10-20'sinin solunum işine yönlendirildiği bildirilmektedir (3).

Bir diğer bilinen ise solunum mekaniğine ait kaslar içinde en büyüğü olan diyaframın aerobik kapasitesinin oldukça yüksek düzeyde olan bir kas olduğudur ve dolayısıyla metabolik olarak yorgunluğa karşı çok dayanıklıdır (3). Ayrıca sağlıklı bireylerde egzersiz sırasında ortaya çıkabilecek hava yolu ve gaz değişim limitasyonları nadirdir. Görüldüğü durumlarda ise sıklıkla aşırı şiddetteki egzersizlerde ve esas olarak yüksek düzeyde kondisyona sahip *-hem her iki cins hem de genç ve yaşlı-* bireylerde ortaya çıkmaktadır (6). Egzersizle tetiklenen hipoksemi (Exercise Induced Hypoxemia-EIH), toraks içi ve/veya dışı obstrüksiyon, ekspiratuar hava akımında limitasyon ve *-diyafram da dahil olmak üzere-* solunum kaslarının yorgunluğu gibi sebepler, iskelet kaslarının egzersiz performansı üzerine sınırlayıcı faktörler olabilmektedirler (6,7).

Sonuç

Düzenli olarak yapılan fiziksel aktivitenin insan sağlığı üzerine olumlu etkileri oldukça fazladır. Egzersiz ile birlikte organizmanın bu sürece desteği O_2 tüketimi ve CO_2 üretimini artırmak yönünde olmaktadır. Bu süreçte akciğerlerde gerçekleşen ventilasyon, perfüzyon ve difüzyon uyumları gazların değişiminde önemli bir rol oynar. Egzersiz sırasındaki $\dot{V}E$ artışı farklı fazlarda ve farklı hızlarda meydana gelirken, bu

adaptasyon değişik uyarılar tarafından etkilenebilen unsurlar olan soluk hacmi ve soluk hızındaki artışlar ile sağlanmaktadır.

Sabit şiddetteki bir egzersizde $\dot{V}O_2$ ve $\dot{V}CO_2$ değerleri sabit bir düzeyde devam ederken bu aşamada $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ ve $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ oranları da oldukça sabit seyreder. Egzersiz şiddeti artmaya devam ederse egzersizin başından itibaren doğrusal ve birbirine paralel olarak artış gösteren $\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$ ve $\dot{V}CO_2$ değerleri artmaya devam eder, ancak solunumsal –anaerobik- eşik adı verilen bölgeye ulaşıldığında $\dot{V}O_2$ artışı aynı devam ederken $\dot{V}E$ ve $\dot{V}CO_2$ artışları daha fazla olmaya başlar.

Bütün bunlar olurken akciğerlerde PaO_2 değişmez, bazen bir miktar azalır. Ancak arteriyel Hb saturasyonunda bir değişiklik olmaz. Tüm bu veriler, şiddetli egzersiz sırasında dahi dokuların oksijenlenmesi sırasında solunum sisteminden kaynaklanan bir yetersizlik olmadığını göstergesidir. Dolayısıyla sağlıklı bireylerdeki solunum sistemi fonksiyonları nadir sayılabilecek durumlar dışında egzersiz performansları adına kısıtlayıcı rol oynamamaktadır.

KAYNAKLAR

1. McKenzie DC. Respiratory physiology: adaptations to high-level exercise. *Br J Sports Med* 2012; 46: 381-84.
2. Şahin G. Solunumun düzenlenmesi. In: İsoğlu Alkaç Ü, Ermutlu MN, editors. *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*. 25th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2018. p. 655-68.
3. Bediz C. Egzersiz ve Solunum Sistemi (Temel Yapısı). In: Ünal M, editor. *Egzersiz Fizyolojisi*. 1st ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri; 2018. p. 223-36.
4. Mateika JH, Duffin J. A review of the control of breathing during exercise. *Eur J Appl Physiol* 1995; 71: 1-27.
5. Nicolò A, Marcora SM, Bazzucchi I, Sacchetti M. Differential control of respiratory frequency and tidal volume during high-intensity interval training. *Exp Physiol* 2017b; 102: 934-49.
6. Dempsey JA, McKenzie DC, Haverkamp HC, Eldridge MW. Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. *Chest* 2008; 134: 613-22.
7. Ward SA. Ventilatory control in humans: constraints and limitations. *Exp Physiol* 2007; 92: 357-66.
8. Whipp BJ, Ward SA. Ventilatory control Dynamics during muscular exercise in man. *Int J Sports Med* 1980; 1: 146-59.
9. Mateika JH, Duffin J. Ventilatory responses to exercise performed below and above the first ventilatory treshold. *Eur J Appl Physiol* 1994; 68: 327-35.
10. Bruce RM. The control of ventilation during exercise: a lesson in critical thinking. *Adv Physiol Educ* 2017; 41: 539-47.
11. Bennett FM, Reischl P, Grodins FS, Yamashiro SM, Fordyce WE. Dynamics of ventilatory response to exercise in humans. *J Appl Physiol* 1981; 51: 194-203.
12. Casaburi R, Barstow TJ, Robinson T, Wasserman K. Influence of work rate on ventilatory and gas exchange kinetics. *J Appl Physiol* 1989; 67: 547-55.
13. Dejours P. Control of respiration in muscular exercise. In: Fenn WO, Rahn H, editors. *Handbook*

- of Physiology*. Washington, DC: American Physiological Society; 1959. pp. 631-48.
14. Whipp BJ, Ward SA, Lamarra N, et al. Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. *J Appl Physiol* 1982; 52: 1506-13.
 15. Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. *Circulation* 1990; 81: 14-30.
 16. Wasserman K, Koike A. Is the anaerobic threshold truly anaerobic? *Chest* 1992; 101: 211-17.
 17. Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. *Physiology of Sport and Exercise*. 6th ed. USA; 2015: p 184.
 18. Nag PK. Circulo-respiratory responses to different muscular exercises. *Eur J Appl Physiol* 1984; 52: 393-9.
 19. Wiley RL, Lind AR. Respiratory responses to simultaneous static and rhythmic exercises in humans. *Clin Sci Mol Med* 1975; 49:427-32.
 20. Warburton DER, Sheel WA, McKenzie DC. Cardiorespiratory adaptations to training. In: Schwellnus MP, ed. *The Olympic Textbook of Sports Medicine*. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2008: 93-111.
 21. McArdle WD, Katch VL, Katch FI. *Essentials of Exercise Physiology*. IV. The Physiologic Support Systems. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011.
 22. Sheel AW. Respiratory muscle training in healthy individuals: physiological rationale and implications for exercise performance. *Sports Med* 2002; 32: 567-81.
 23. Fairbairn MS, Coutts KC, Pardy RL, McKenzie DC. Improved respiratory muscle endurance of highly trained cyclists and the effects on maximal exercise performance. *Int J Sports Med* 1991; 12: 66-70.
 24. Sonetti DA, Wetter TJ, Pegelow DF, Dempsey JA. Effects of respiratory muscle training versus placebo on endurance exercise performance. *Respir Physiol* 2001; 127: 185-99.
 25. Cordain L, Stager J. Pulmonary structure and function in swimmers. *Sports Med* 1988; 6: 271-78.

Hava Yolu Açıklığı

Mehmet Altan

Hava yollarının ağız ve burundan başlayarak terminal bronşiyollere kadar olan bölümü, havayı ileten bölüm olup gaz değişimine katılmaz ve havanın atmosferden akciğer alveollerine veya alveollerden atmosfere taşınmasına aracılık eder. Hava yollarının bu iletili bölümünün açıklığının uygun bir şekilde devam ettirilmesi akciğerlerin ventile olmasını sağlar. Dolayısıyla vücudun yaşamsal fonksiyonlarının devam ettirilebilmesi için açıklığının sürdürülmesi hayati öneme sahiptir. Hava yollarının çeşitli kimyasallara, gazlara, partiküllere, biyolojik ajanlara, shear strese, ani sıcaklık ve ozmotik değişikliklere maruz kalması hava yolu açıklığının bazen ölümcül olabilecek kadar azalmasına neden olabilir (1).

Hava yollarının açıklığı nöral, hümoral, lokal hücrel mekanizmalarla veya fiziksel ve kimyasal uyarıların direkt etkileriyle kontrol edilir (2). Hava yolu açıklığını kontrol eden mekanizmaların çoğu hava yollarını innerve eden sinirlerin uyarılmasıyla başlar (3). Bu sinirlerin uyarılması akciğerlerin temel fonksiyonu olan gaz değişimini sürdürebilmek için gereken çeşitli homeostatik ve savunma reflekslerini başlatır (4). Bu süreçte rol alan mekanizmalar içinde otonom sinir sistemi hava yolu açıklığının kontrolünde temel rolü oynar (5).

Solunum sisteminin iletili bölümlerinden geçen hava, her solukta, solunum sisteminde yerleşmiş ve havanın içeriğindeki değişikliklere yanıt veren reseptörlerle aralıksız bir şekilde takip edilir. Ayrıca havanın akciğerlere dolması sırasında, içinde bulunduğu iletili bölümlerinde oluşturduğu fiziksel etkiler de doku düzeyinde bu reseptörlerce sürekli bir şekilde takip edilerek uygun hava yolu açıklığı sağlanır.

Havanın alveollere iletimi sırasında farinks ve larinksin açıklığı refleks yoldan düzenlenerek havanın orofarinks ve nazofarinksten aşağı hava yollarına iletimi sağla-

nır. Larinksin distalinde kalan ve trakeadan terminal bronşiyollere kadar uzanan alt hava yollarında, hava yollarının duvarında yerleşmiş olan hava yolu düz kası, hava yolu açıklığının düzenlenme noktasıdır ve hava yolu düz kasının kasılması (bronkokonstriksiyon) ya da gevşemesi (bronkodilatasyon) solunum yollarının bu bölümünde hava akımının belirleyicisidir. Hava yollarının çapının daralması, solunum havasında bulunan yabancı partiküllerin distal hava yollarına ulaşmasını engellediği gibi havanın irrite olmamış akciğer alanlarına yönlendirilmesini de sağlar (6). Ayrıca bronkokonstriksiyonla artan hava yolu direnci, lümen içinde akan havanın hızının yavaşlamasını ve solunum havasındaki partiküllerin hava yolu duvarı tarafından tutulmasını da sağlar (6).

Trakeada ve ana bronşlarda "C" şeklinde bulunan kıkırdak doku, ana bronşların takip eden dallanmalarında progresif olarak azalarak tabakalar halinde bulunmaya başlar. Ana bronşlarda bulunan bu kıkırdak doku bronşlara yapısal bir sertlik katarak hava yolu açıklığının özellikle ekspirasyonda sürdürülmesini sağlar (3,6). Hava yollarında bulunan düz kas lifleri bu kıkırdak dokunun C şeklindeki yapısının uçlarını birbirine bağlar ve kıkırdak doku bronşlarda azaldıkça düz kas da bronşların etrafında helikal bir hal alır ve distal hava yollarına doğru düz kas tabakası kalınlaşır (6). Hava yollarında bulunan hava yolu düz kası da kıkırdak doku gibi hava yollarının yapısal sertliğine katkı sağlar (6).

Alt hava yollarında ortaya çıkan bronkokonstriksiyonun merkezinde her ne kadar hava yolu düz kası olsa da bu süreç mast hücreleri, inflamatuvar hücreleri, mukoza epitelini, submukozal dokuları, duysal ve motor nöronları da içine alan kompleks bir süreç olarak ortaya çıkabilir. Bu yanıtın sonucunda wheezing, göğüste sıkışma hissi, dispne gibi bir dizi semptom ortaya çıkar (1).

Hava Yolu Düz Kası

Hava yolu düz kası hava yollarının proksimal bölümlerinde bulunan C şeklindeki kıkırdak yapının iki ucunu birbirine bağlarken intralobar bronşlar seviyesinden terminal bronşiyole kadar hava yollarında ise lümenin etrafını çepeçevre sarar ve düz kas tabakasının kalınlığı distal hava yollarına doğru artar (6). Hava yolu düz kasının hava yollarının çapını kontrol etmesi yanında hava yollarının stabilizasyonuna, ventilasyon/perfüzyon eşleşmesinin sağlanmasına, hava yollarının yapısal bütünlüğünü korunmasına, anatomik ölü boşluğun optimize edilmesine yardımcı olmak gibi görevleri de olduğu öne sürülmektedir (7).

Fizyolojik koşullarda hava yolu düz kası parasempatik sinir sistemi kontrolü altında hafifçe kasılmış durumdadır ve bu durumdaki hava yolu düz kasının tonusu

bazal bronkomotor tonus olarak da adlandırılır ve otonom sinir sistemi tarafından belirlenir. Hava yolu düz kasının kasılmasını ve ayrıca bazal bronkomotor tonustan sorumlu olan otonom sinir sistemi bölümü parasempatik sinir sistemidir (5). İnsanlarda hava yolu düz kasının yoğun bir noradrenerjik innervasyonu yoktur ancak beta-2 adrenoreseptörler düz kas hücrelerinde bolca bulunur (3,8). Otonom sinir sisteminin non-kolinergik non-adrenerjik sistem (NANC) nöronları, hava yollarını dilate edebilen yegâne innervasyonudur. Bu sistemin bazı canlılarda kontraksiyon oluşturan bir kompartmanı da bulunmasına karşın insan hava yollarında çok gelişmiş değildir (3).

Hava yolu düz kası membranında bulunan ve pek çoğu G proteinleriyle eşleşmiş reseptörün parasempatik sinir sistemi sinir uçlarından serbestlenen asetil kolin, inflamasyon yanıtında yer alan çeşitli mediyatörler, epitel hücrelerinden serbestleşen çeşitli bronkokonstriktör maddelerle etkileşmesi hava yolu düz kasında kasılmayı başlatır. Bu reseptörlere agonistlerin bağlanması, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun başlıca sarkoplazmik retikulum kaynaklı olacak şekilde artmasına neden olarak aktin ve miyozin arasındaki etkileşimi tetikler (9,10). Bronkokonstriksiyona neden olan faktör ne olursa olsun, ekstrasellüler ortamdan hücreye kalsiyum girişine ve hücre içi depolardan kalsiyum serbestleşmesine sonuçta da hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artmasına neden olur. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda zaman içinde görülen değişiklikler, hava yolu düz kas hücresinin kontraktıl faaliyetinde değişikliklere neden olur. Hava yolu düz kas hücresinin kontraktilitesini etkileyen bu kalsiyum konsantrasyonu değişiklikleri kalsiyum sinyali olarak da adlandırılır ve bu sinyal hücre içinde kalsiyum konsantrasyonunu arttıran ve azaltan sistemlerin birlikte çalışmasıyla ortaya çıkar (3,11). Hava yolu düz kasının kasılmasının başlangıcında hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda artış şeklinde ortaya çıkan kalsiyum sinyali, kasılmaya neden olan uyarının hangi uyarıcı olduğundan bağımsız olarak hava yolu düz kas kasılmasını belirleyen anahtar olaydır (11). Kalsiyum sinyali sonucunda oluşan kalsiyum kalmodulin kompleksi, kalsiyum-kalmodulin kompleksine bağımlı miyozin hafif zincir kinazının aktifleşmesini bu da miyozin hafif zincirinin fosforilasyonunu sağlar. Bu fosforilasyon sonucunda miyozin ATPaz aktivitesinin artmasıyla aktin ve miyozin etkileşimi sağlar. Miyozinin hafif zincirinin defosforilasyonu miyozin hafif zincir fosfatazla gerçekleştirilir.

Hava yolu düz kasının kontraktilitesinde, uyarılma-kasılma eşleşmesi sırasında gerçekleşen hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikler önemli bir rol oynar (3,12,13). Uyarılma-kasılma eşleşmesi sırasında hücre içine kalsiyum girişi L-tipi voltaj kapılı kalsiyum kanallarından, reseptör aracılı kanallardan, non-spesifik yollarından ve depo yönetimli kalsiyum kanallarından [store operated calcium entry (SOCE)] sağlanır (3,14). Yakın bir zaman önce tanımlanmış olan SOCE aracılı kalsiyum girişi

önemlidir çünkü bu yol aynı zamanda sarkoplazmik retikulumun kalsiyum içeriğini stromal etkileşim molekülü (STIM)/kalsiyum salınımla aktive olan kalsiyum düzenleyici (ORAI) yolağıyla düzenler (15–18). STIM adı verilen ve hücre membranı ve sarkoplazmik retikulumda bulunan bu protein, sarkoplazmik retikulumun kalsiyum içeriğinin azaldığını algılar ve hücre membranındaki ORAI kalsiyum kanallarını aktive ederek hücre dışından kalsiyum girişini sağlar (3,19). Bu yolla bir yandan sarkoplazmik retikulumun kalsiyum içeriği korunurken veya yenilenirken diğer yandan agonist aracılı kasılmaların da devamlılığı sağlanır. Bu nedenle bu yol astım gibi bronko-konstriksiyona neden olan hastalıkların tedavisinde yeni bir hedef olabilir (14).

Hava Yolu Düz Kasının Sarkoplazmik Retikulumundan Kalsiyum Serbestleşmesi

Uyarılma kasılma eşleşmesi sırasında hücre içinde gerçekleşen kalsiyum konsantrasyonu artışı başlıca sarkoplazmik retikulumda depolanmış kalsiyumdan karşılanır ayrıca bir miktar kalsiyum mitokondriden de sitoplazmaya serbestleşir (20). Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum serbestleşmesi, agonistlerin G proteinleri ile eşleşmiş reseptörleri aracılığıyla sağlanır. Muskarinik M3 reseptörleri, histaminerjik H1 reseptörleri, pürinerjik PY2 reseptörleri gibi reseptörleri uyaran agonistler hava yolu düz kasının sarkoplazmik retikulumundan kalsiyum serbestleşmesi için bu yolu izler (3). Bu agonistlerin reseptörleriyle etkileşmesi Gq proteinini aktive ederek fosfolipaz C'nin aktifleşmesini sağlar. Fosfolipaz C'nin aktifleşmesiyle fosfotidilinozitol difosfat, diaçilgliserol ve fosfotidil inozitol 3-fosfata (IP3) hidrolize edilir. Bu hidroliz işleminin sonucunda ortaya çıkan IP3 sarkoplazmik retikulumda bulunan IP3'e duyarlı reseptörünü uyarak sarkoplazmik retikulumdan sitoplazmaya, aktin miyozin etkileşimini başlatacak olan kalsiyumun serbestleşmesini sağlar. Sarkoplazmik retikulumda bulunan bir diğer kalsiyum kanalı ise ryanodine duyarlı kalsiyum kanalıdır. Bu kanal kalsiyum aracılı kalsiyum salınımı ve uyarılma kasılma eşleşmesinin başlangıcında sitozolda ortaya çıkan kalsiyum konsantrasyonu artışını sağlar. Sarkoplazmik retikulumdan ryanodin aracılı kalsiyum salınımının, insan hava yolu düz kasının kolinerjik yoldan uyarılmasına ne derecede etkisi olduğu henüz tam olarak anlaşılamamıştır (3,20–22).

Uyarılma kasılma eşleşmesi sırasında gerek hücre dışından gerekse hücre içi kaynaklar vasıtasıyla sağlanan hücre içi kalsiyum konsantrasyonu, aslında sabit bir konsantrasyonda seyretmez. Aksine hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesini sağlayan bir çok mekanizma ile konsantrasyon dinamik bir değişim içindedir (14). Hava yolu düz kasının kontraktıl faaliyeti de yüksek oranda hücrede ortaya çıkan kalsiyum sinyalinin paternine bağlıdır (3).

Hücre İçi Ortamdan Kalsiyumun Uzaklaştırılması

Hücre içinden kalsiyum iyonları üç yolla uzaklaştırılır. Bu mekanizmalar sayesinde hücre içi kalsiyum konsantrasyonu nispeten düşük seviyelerde tutulur (20). Hücre içinde bulunan kalsiyum hücre dışına Ca^{2+} -ATPaz ile veya Na^{+} - Ca^{2+} antiportu ile taşınabildiği gibi hücre içi organeller tarafından da geri alınır. Diğer bir yol ise kalsiyumun çeşitli hücre içi proteinlere bağlanmasıdır. Hücre içinde kalsiyum, başta sarkoplazmik retikulum olmak üzere mitokondri ve nükleer membranda da depolanır (23,24). Sarkoplazmik retikuluma kalsiyum sarkoplazmik endoplazmik retikulum Ca^{2+} -ATP az (SERCA) ile alınır. Bu yol dinlenme durumundaki hava yolu düz kasının sarkoplazmik retikulum kalsiyum depolarını sürdürebilmenin en önemli yoludur (20).

Hava Yolu Düz Kasının Otonom Sinir Sistemi Tarafından Kontrolü

Alt hava yollarının açıklığının nöral kontrolü otonom sinir sistemi tarafından gerçekleştirilir. Hava yollarından geçen havanın neden olduğu etkiler, aferent sinirlerle santral sinir sistemine iletdikten sonra ortaya çıkan bronkokonstriksiyon, mukus sekresyonu ve kan akımındaki değişikliklere neden olan koruyucu reflekslerin ortaya çıkması otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır (25). Otonom sinir sisteminin pregangliyonik nöronları beyin sapında nucleus ambiguus ve dorsal motor nükleusun rostral bölümünde yerleşmiştir (26).

Bu bölümde sempatik ve parasempatik sinir sistemi ile NANC sistemin trakeobronşiyal ağaçta ortaya çıkardığı etkiler ele alınacaktır.

Sempatik Sistem

Akciğerlerin sempatik innervasyonunu sağlayan sinirler medulla spinalisin üst segmentlerinden köken alır ve sinapslarını sempatik gangliyonlarda yaparlar. Sempatik sisteme ait sinirler akciğerlerde submukozal bezleri ve bronşiyal damarları innerve ederler. Hava yollarının düz kaslarının insanlarda sempatik innervasyonu yoktur ancak hava yolu düz kası membranında beta-2 adrenoreseptörler yoğun bir şekilde bulunur (3,8). Beta-2 adrenoreseptörlerin yoğunluğu periferik hava yollarına doğru daha da artar (27). Bu reseptörler astım gibi hava yolu obstrüksiyonuna neden olan hastalıklarda bronkodilatasyon sağlamak amacıyla hedeflenen temel reseptörlerdendir. Beta-2 adrenoreseptörler dolaşımdaki adrenaline oldukça duyarlıdır fakat dolaşımdaki adrenalinin bazal seviyelerinin hava yolu düz kasının tonusuna etkisi yoktur veya çok azdır (2). Hava yolu düz kasının bu yolla uyarılması egzersiz sırasın-

da veya stres yanıtına bağlı ortaya çıkar ve bu etkiden sürrenal bezden salgılanan adrenalin sorumludur (2). Ayrıca insan parasempatik ganglionlarında sempatik sistemin asetil kolin salınımı üzerine düzenleyici bir etkisi de olabilir (28). İnsan hava yollarında bulunan alfa reseptörlerin ise klinik bir önemi yoktur ancak bazı türlerde hava yolu düz kasında bulunan alfa-1 ve alfa-2 reseptörlerin agonistleriyle uyarılması bronkokonstriksiyona neden olur (2,5).

Beta-2 reseptörlerin uyarılması G proteinine bağlı adenilat siklazın aktive olmasına ve siklik AMP (cAMP) oluşumuna neden olur. Oluşan cAMP hücre içi depolardan IP3 fosfat aracılı kalsiyum serbestleşmesini inhibe ederek düz kasın kasılmasını önler (29). cAMP ayrıca protein kinaz A'yı aktive ederek aktin miyozin etkileşiminde yer alan birçok proteini fosforile ederek düz kas kasılmasını inhibe eder (30).

Parasempatik Sistem

Parasempatik sinir sisteminin innervasyonu hava yollarında bronkokonstriksiyon sağlayan temel sistemdir ve bazal hava yolu düz kas tonusundan ve hava yolu çapından sorumludur (31,32). Sağlıklı kişilerde parasempatik sistemin etkisinin muskarinik antagonist ilaçlarla ortadan kaldırılması durumunda bazal bronkomotor tonus azalır ancak bu azalmanın solunum üzerine anlamlı etkisi olmaz (33). Bir başka deyişle bazal bronkomotor tonus sağlıklı bir bireyin solunum faaliyeti sırasında hava akımına karşı ciddi bir direnç oluşturmaz. Parasempatik sistemin hava yolu düz kasında sağladığı bazal tonusta santral ve periferik mekanizmalar rol oynar ancak bu kontrolde hangi mekanizmanın daha baskın olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır (34).

Çeşitli çevresel kaynaklı iritanlar, hava yolu mukozasının hasarlanması, solunan havadaki partiküller, hipertonic sıvılar, akciğer kompliyansının azalması, akciğer ödemi ve kollapsı, dinamik akciğer inflasyonu, birçok inflamatuvar mediyatör, çeşitli parasempatomimetik ilaçlar akciğerlerde bulunan C lifleri ve hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin (RAR) uyarılması parasempatik uyarının artmasına neden olarak hava yolu düz kasının kasılmasına neden olur. Derin inspirasyonda yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin (SAR) uyarılması parasempatik tonusu azaltır (34). İnflamatuvar mediyatörler hava yolu düz kasının kolinerjik uyarıya duyarlılığını arttırarak, daha güçlü bronkokonstriksiyon oluşmasına neden olur (27,35).

Parasempatik ganglionlar akciğer ve trakeada yerleşmiştir ve yoğunlukları proksimal hava yollarında daha fazladır ve distal hava yollarında doğru yoğunlukları azalır (8,34). Ganglionlardan çıkan kısa postsinaptik nöronlar hava yolu düz kasına ve mukus glandlarına ulaşır (3). Hava yollarının parasempatik ganglionları kendilerine

gelen iletileri sadece postsinaptik sinirlere aktaran birer istasyon değildir. Bu gangliyonlar santral sinir sisteminin farklı bölümlerinden ulaşan impulsları kendi içinde düzenleyerek hava yolu düz kası tonusunun düzenlenmesine katkı sağlar (34). Nukleus ambiguusun rostral bölümünden köken alan pregangliyonik nöronların bronkomotor tonusunun düzenlenmesine etkileri olduğu gösterilmiş olmasına karşın, dorsal motor nukleustan köken alan presinaptik nöronların hava yolu düz kası tonusunun düzenlenmesindeki rolleri açıklık kazanmamıştır (36).

Parasempatik uyarı hava yolu düz kasına muskarinik reseptörler üzerinden aktarılır. Tanımlanmış beş farklı muskarinik reseptörden M_2 ve M_3 tipi hava yolu düz kasının kasılmasında rol alır. M_2 reseptörlerinin sayısal olarak hava yolu düz kasında M_3 reseptörlerinden daha fazla bulunmasına karşın bronkokonstriksiyondan başlıca sorumlu olan M_3 reseptörleridir. M_2 reseptörleri düzenleyici Gi proteini ile eşleşmiştir ve adenilat siklazın aktivasyonu ile indirekt yoldan hava yolu düz kasının kasılmasına etki eder (37). Hava yoluna etki eden ve bronkodilatasyon sağlayan sistemi kısmen antagonize eder (37,38). Bunun yanı sıra negatif feed back sağlayarak postsinaptik sinir uçlarından asetil kolin serbestleşmesini de inhibe eder (5,34,38). Asetil kolin salınımı üzerine olan bu etkilerinden dolayı M_2 reseptörleri aynı zamanda otoreseptörler olarak da adlandırılır. M_2 reseptörlerinin uyarılmasının farklı etkiler ortaya çıkartabilmesi nedeniyle insan düz kas hücrelerindeki rolü henüz net olarak aydınlatılamamıştır (38). M_1 reseptörleri parasempatik gangliyonlarda bulunur ve gangliyonik nikotinik reseptörlerden ileti geçişini kolaylaştırır (37,38).

M_3 reseptörlerinin asetil kolin ile uyarılması Gq proteini üzerinden fosfolipaz C aktivasyonu sağlayarak hücre içinde IP_3 yapımını sağlar (33). Taşikininler, histamin ve lökotrienler gibi bronkokonstriksiyona neden olan mediyatörler de buna benzer bir şekilde hava yolu düz kasının kasılmasına neden olur (2).

Nonadrenerjik Nonkolinerjik Sistem

NANC sistem canlı türleri arasında etki yönünden büyük farklılıklar gösterebilen bir sistem olmakla birlikte varlığı insanlarda da gösterilmiştir (39). İnsanlarda bu sistemin hava yolu çapının kontrolündeki etkisi çok azdır (3). NANC sinir sistemi hedef dokudaki etkilerini kendi presinaptik ve postsinaptik bölgelerinde bulunan spesifik reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir (31,37,40). NANC sistem bronkodilatasyon oluşturan inhibitör-NANC (i-NANC) ve bronkokonstriksiyon oluşturan eksitator-NANC (e-NANC) olmak üzere iki bölümden oluşur.

İnsan hava yolu düz kasının tek bronkodilatatör innervasyonunu sağlayan i-NANC sisteminin eferent lifleri hava yolu düz kasına vagal sinir aracılığıyla ulaşır ve

bu sistem hava yolu düz kasında yavaş ve uzun süreli bir relaksasyon sağlar (2,8). i-NANC sisteminin etkileri şu şekilde gösterilebilir. Beta-2 noradrenerjik reseptörler propranolol ve muskarinik reseptörler atropin ile bloke edilmesiyle hava yolu düz kasına gelen sempatik ve parasempatik tüm uyarılar bloke edilir. Bu durumda histamin veya serotonin gibi hava yolu düz kasının kasılmasını sağlayan bir agonist uygulanırsa hava yolu düz kası tonusu artar. Bu etkiler altındayken vagal sinir stimüle edilirse bronkodilatasyon ortaya çıkar (39). Ortaya çıkan bu etkiden i-NANC sorumludur.

i-NANC sisteminin iki ana nörotransmitteri NO ve VIP'tir (37). NO, insan hava yollarındaki i-NANC sisteminin esas nörotransmitteridir (27). L-argininden NO sentaz enzimiyle sentezlenir ve hava yolu düz kasında relaksasyona neden olur. VIP'e ait reseptörler pulmoner vasküler düz kası, büyük bronşların hava yolu düz kası, hava yolu epiteli ve submukozal bezlerinde bulunur (27,41,42). Hava yolu düz kasındaki etkileri beta-2 adrenerjik reseptörlere benzerdir, etkisini hücre içinde cAMP'yi artırarak gösterir ve bronkodilatasyona neden olur. VIP hava yolu düz kasının en potent relaksanı olarak da değerlendirilmektedir (27).

e-NANC sistemi bazı canlı türlerinde gösterilmiştir fakat insan hava yolu düz kasındaki rolleri açık değildir. Bu sistemin nörotransmitterleri [kalsitonin gen ilişkili peptid (cGRP), substans P (SP), taşikininler, nörokinin A vb.] miyelinsiz C-lif sonlanmalarından sigara dumanı, irritan gazlar, kapsaisin gibi eksojen, histamin ve bradikinin gibi endojen maddelere yanıt olarak retrograd iletimle salınır ve hava yolu düz kasında bulunan reseptörleri üzerinden bronkokonstriksiyona neden olur (37).

Akciğerler Reseptörleri

Soluduğumuz havanın içeriği, sıcaklığı, pH'sı, ozmolaritesi gibi fiziksel ve kimyasal özellikleri, içinde bulunduğumuz çevre koşullarına göre sürekli değişkenlik gösterir. Çevresel havada görülen değişiklikler, hava yolları ve akciğerlerde bulunan reseptörlerle doğrudan sürekli bir şekilde monitörize edilir. Bu reseptörlerin topladığı verilerle gerek solunumun paterni gerekse hava yollarının çapı sürekli bir şekilde düzenlenir. Hava yollarında, çeşitli kimyasal ve mekanik uyarılara yanıt veren en az dokuz tip reseptör tanımlanmıştır (43). Bu reseptörlerin solunan havanın fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre uyarılması farklı canlı türleri arasında farklı farklı refleks yanıtlara neden olabilir. Bronkopulmoner aferentler olarak da adlandırılan bu reseptörlerin topladığı veriler vagal sinir tarafından santral sinir sistemine aktarılır (2). Bu reseptörler mekanik uyarılara yanıt vererek mekanoreseptör aktivitesi gösterebildikleri gibi kimoreseptör aktivitesi göstererek kimyasal uyarılara da yanıt verebilir. Bu bölümde solunum sisteminde yerleşmiş SAR, RAR, C lifleri ve nöroepitelyal cisimler (NEB) ele alınacaktır. Nöroepitelyal cisimlerin diğerlerinden farklı olarak iletiyi santral

sinir sistemine taşıyıp taşımadıkları veya bir refleks devresinin parçası olup olmadıkları net olarak bilinmemektedir (43).

Yavaş Adapte Olan Akciğer Gerim Reseptörleri

SAR'lar hava yolu düz kasında yerleşmişlerdir ve yüksek ileti hızına sahip vagal lifler tarafından innerve edilirler. Hava yollarında yoğunlukları trakeadan daha distal hava yollarına doğru giderek azalır ve karina bölgesinde yoğunlukları en fazladır (43,44). Hava yolu düz kasının trakea bölgesinde sadece arka duvarda bulunması nedeniyle trakeadaki lokalizasyonları düz kasın bulunduğu alanla sınırlıdır. Hava yollarının trakeadan sonraki bölümlerinde ise hava yollarını çepeçevre saracak şekilde düz kas tabakasında yerleşirler (43). Trakenin arka duvarında bulunan epitel dokusunun uzaklaştırılması durumunda SAR'lardan çıkan impulslar oluşmaya ve vagal sinir tarafından iletmeye devam eder (43,44).

SAR'ların kimyasallara duyarlılıkları yoktur veya çok azdır ancak iritan gazların inhale edilmesi sonucu RAR'ların uyarılması ile gelişen bronkokonstriksiyon hava yollarında basınçların artmasına ve dolaylı yoldan mekanik olarak SAR'ların da uyarılmasına neden olur. Bu durumda artan SAR aktivitesi hava yolu düz kasına olan parasempatik uyarıların azalmasına, bir başka deyişle hava yolu düz kasının tonusunun azalmasına neden olur. Akciğer gerim reseptörlerinin bu karşılıklı etkileşimleri göz önüne alındığında hava yolu düz kas tonusu, akciğer hacmi ve gerim reseptörleri arasında kapalı bir feedback düzenleme vardır (5,37,44).

SAR'lar ayrıca Hering Breuer refleksinin ortaya çıkmasında ve solunum paterninin belirlenmesinde de rol oynar. Öpneik solunum sırasında düzenli deşarjlar oluştururlar, inspirasyon sırasında akciğerlerin hava ile dolmaya başlaması SAR'lardan çıkan deşarj frekansının artmasına neden olurken akciğerin hacminin ekspirasyon sırasında azalması SAR'lardan çıkan deşarj frekansının azalmasına neden olur. İspirasyonda, alveollerin yeterince hava ile dolması ise SAR'lardan çıkan impuls frekansını arttırarak inspirasyonun sınırlandırılmasına neden olur. Bu şekilde ortaya çıkan faaliyet Hering-Breuer refleksi olarak adlandırılır (6,46,47). Uyarılmaları bronkodilatasyon yanında ayrıca taşikardi ve sistemik vazodilatasyona da neden olur. SAR aktivitesi akciğer kompliyansının artması ile azalırken kompliyansın azalması faaliyetlerinin artmasına neden olur (48).

Hızlı Adapte Olan Akciğer Gerim Reseptörleri

Tarihsel süreç içinde deflasyon reseptörleri, uyarılmaları ile öksürük ortaya çıktığı

için öksürük reseptörleri, kimyasallarla da uyarılabilmeleri nedeniyle pulmoner kimo-reseptörler ve sigara dumanı vb irritan gazların solunmasıyla uyarılmaları nedeniyle irritan reseptörler gibi isimler de almışlardır (44). Günümüzde RAR olarak adlandırılan bu reseptörlerin topladığı aferent impulslar kalın miyelinli vagal lifler tarafından taşınır ve akciğerin sabit bir basınçla şişirilmesi durumunda oluşan düzenli mekanik uyarıya hızlı bir adaptasyon gösterirler. SAR'larda ise bu adaptasyon yavaş gerçekleşir. RAR'lar hava yolu epiteli ve submukozasında yerleşmişlerdir ve nazofarinksten başlayarak larinks ve bronşların da dahil olduğu hava yollarında bulunurlar fakat daha küçük bronşlarda sayıları azalır. Trakeanın sadece arka duvarında değil tamamında bulunurlar ve en yoğun olarak buldukları bölge karinadır. Bu bölgenin mekanik stimülasyona en hassas bölge olduğu göz önünde bulundurulursa, öksürük refleksinde de önemli bir role sahiplerdir (44,49,50). SAR'lardan farklı olarak nikotin, kapsaisin, histamin, 5-hidroksitriptamin vb. gibi bir çok endojen ve egzojen kimyasal tarafından da uyarıldıkları gösterilmiştir (44,47). Uyarılmaları bronkokonstriksiyona neden olur.

Sakin solunum sırasında çoğu inaktiftir, aktivite gösterenler ise düzensiz deşarjlar yaparlar fakat aktiviteleri akciğerlerin inflasyonu sırasında artar ve dinamik değişiklikleri algırlarlar. RAR'lar akciğer hacmindeki değişikliklere, hava yollarındaki hava akımının hızındaki ve hava basıncındaki değişikliklere yanıt verirler (44). Akciğerin elastik özelliklerinin azalması durumunda RAR'lar güçlü bir şekilde uyarılırlar (44).

Otonom sinir sisteminin hava yolları üzerine olan parasempatik etkileri başlıca RAR'ların kimyasal veya mekanik olarak uyarılmasıyla ortaya çıkar. Uyarılmaları bronkospazm, hiperpne, öksürük, laringospazm gibi etkilere neden olur (36,50). Uyarılmaları aynı zamanda NANC liflerinin de uyarılmasına neden olur ki bu etki parasempatik sistemin neden olduğu bronkospazmı azaltarak dengeleyici bir rol ortaya koyar (37,44).

Son yıllarda farklı tür hayvanlarda daha önceleri SAR veya RAR olarak değerlendirilen iki reseptör tipi daha araştırılmaya başlanmıştır. Bunlardan deflasyonda aktive olan reseptörler [deflation activated receptors (DAR)] olarak adlandırılan ve akciğerdeki dağılımları RAR ve SAR'lara benzeyen reseptörler, akciğerlerin zorlu deflasyonu sırasında aktive olurlar ve impulslarını santral sinir sistemine miyelinli vagal liflerle iletirler ve tıpkı RAR'lar gibi hem mekanik hem de kimyasallarla uyarılırlar. Bir diğer reseptör tipi ise yüksek eşikli AĞ reseptörleri [high threshold AĞ receptors (HTAR)] olarak adlandırılır. HTAR'ların pek çok özelliği C-liflerine benzerdir. Yüksek bir uyarılma eşiğine ve yüksek basınçlı akciğer inflasyonu sırasında bile düşük deşarj frekansına sahiptirler. Günümüzde, RAR'lar üzerinden gerçekleştiği düşünülen birçok refleks yanıtın aslında HTARs'lar üzerinden gerçekleşiyor olabileceği öne sürülmektedir (44,47).

C Lifleri

C lifleri iletiyi miyelinsiz vagus lifleri ile santral sinir sistemine taşır ve bu ileti vagal bronkopulmoner aferentlerin büyük bir kısmını (%80'ini) oluşturur (44). Pulmoner dolaşımdan kan alan C-lifleri pulmoner C lifleri olarak adlandırılırken bu liflerin pulmoner kapillerlere yakın olarak yerleşenleri ise J reseptörleri olarak adlandırılır. Bronşiyal dolaşıma yakın olan C lifleri ise bronşiyal C lifleri olarak adlandırılır (13,44,52). Mikst venöz kana verilen kapsaisin gibi maddelere bronşiyal C lifleri, muhtemelen lokalizasyonlarına bağlı olarak pulmoner C liflerinden daha geç yanıt verir (52).

C lifleri hem dolaşım yoluyla hem de aerosol olarak akciğerlere taşınan kimyasallara yanıt verirler ve yanıt verdikleri kimyasal ajanların spektrumu oldukça geniştir (44). Bu reseptörler tüm akciğerde bulunmalarına karşın özellikle büyük hava yollarında ve lümene yakın olarak yerleşirler. Eksojen ve endojen pek çok kimyasala (hidrojen iyonları, adenosin, reaktif oksijen türleri, kapsaisin, fenilguanid, histamin bradikinin, sigara dumanı vb.), sıcaklık ve osmolarite değişikliklerine yanıt verirler ancak mekanik olarak uyarılmadıkları kabul edilir (44). Dolayısıyla solunumun mekanik faaliyetlerine bağlı olarak uyarılmazlar. Uyarılmaları durumunda mukus sekresyonu, hipotansiyon, bradikardi, bronkokonstriksiyon, laringokonstriksiyon ve hava yolu mukozasında vazodilatasyon ortaya çıkar. Solunum paterninin ise apne ve/veya hızlı yüzeysel solunum olacak şekilde değişmesine neden olurlar (43). Uyarılmaları sonucu ortaya çıkan apne veya yüzeysel solunum, uyarının yoğunluğuyla ilişkilidir. Uyarının yoğunluğunun artması apneye neden olur (44).

Hava yollarının çapının C lifleri aracılığıyla azalmasında iki mekanizma rol oynar. Bunlardan ilkinde santral sinir sistemine ilettikleri impulslar yoluyla santral refleks başlatarak hava yolu düz kasının kasılmasına neden olurlar. Diğer yandan lokal faktörlerle hava yolu çapını daraltırlar. Sinir uçlarından salınan SP, nörokininler ve cGRP hava yolu düz kasının kasılmasını başlatabildiği gibi, mukozal vazodilatasyon, mukus sekresyonunu uyarmaları ve plazma ektravazasyonu gibi etkileri de hava yolu obstrüksiyonuna neden olan lokal etki mekanizmalarıdır (37,53).

Nöroepitelyal Cisimler

Hava yolu epiteline çok sayıda nöroendokrin hücre bulunur. Bu hücreler tek başına olabildikleri gibi kümeler halinde de toplanırlar. Bu hücrelerin bir kısmı zengin bir şekilde innerve olarak NEB adını alır. Bu yapıların hipoksiye yanıt olarak salınan ve lokal etkilere neden olan (hava yolu düz kası, pulmoner ve bronşiyal vasküler yatağa) bir çok nöroendokrin ve biyoaktif maddeyi depoladıkları düşünülmektedir

(43,47). Membranlarında hipoksiye duyarlı K⁺ kanalları tanımlanmıştır (43,54). NEB'lerin sinir lifleri medulla spinalis veya nodoz gangliyona uzanır ve antikörlerin hedefi olabilen çok sayıda biyoaktif madde ve peptid içerirler (cGRP, SP vb.) (37,43,44).

Üst Hava Yollarının Açıklığı

Üst hava yolları solunum sisteminin iletim bölümünün bir parçasıdır ve açıklığının korunması solunumun devam ettirilebilmesi için gereklidir. Üst hava yollarının akciğerlere iletim görevi yanında fonasyon, havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi, havanın filtrasyonu gibi görevleri de vardır. Tıpkı alt hava yollarında olduğu gibi, üst hava yollarında bulunan reseptörlerden kaynaklanan impulslarla üst hava yollarının açıklığı sürdürülür. Bu reseptörlerden toplanan aferent impulsları taşıyan sinirler, santral sinir sisteminde parasempatik eferentlerle de sinapslar yaparlar. Dolayısıyla bu reseptörlerin uyarılmaları bronkokonstriksiyona da neden olabilir. Yutma sırasında gerçekleşen refleks faaliyetler de besinlerin trakeobronşiyal ağaca aspirasyonunu önler (55).

Üst hava yollarında kollabe olmaya en yatkın olan bölüm farinkstir. Çünkü farinksin ön ve lateral duvarları kemik bir destek dokudan yoksundur. Dolayısıyla bu bölgenin açıklığını farinksin konstriktör ve dilatatör kaslarının aktiviteleri belirler (56). Larinkste ve farinkste bulunan düşük basınca duyarlı mekanoreseptörler, inspirasyon sırasında üst hava yollarındaki basıncın hafifçe subatmosferik seviyelere inmesiyle uyarılır ve farinksin dilatatör kaslarını aktive ederek inspirasyon sırasında kollabe olmasını önler. Farinksin dilatatör kaslarının tonik ve fazik aktiviteleri vardır ve inspirasyon sırasında fazik aktivite artar (2). Ayrıca bu kasların inspirasyon sırasında ortaya çıkan fazik aktiviteleri diyaframın inspirasyon sırasında kasılmasıyla senkronizedir (57). Inspirasyon sırasında farinkste ortaya çıkan bu refleks faaliyet uyku sırasında zayıflar ve bazı sağlıklı kişilerde farinks kısmen kollabe olarak hava akımına karşı direncinin artmasına neden olur (56–58). Aynı zamanda dilin pozisyonu da farinks açıklığını belirleyen önemli bir faktördür (55). Geniohyoid ve genioglossus kaslarının inspirasyon sırasında dili öne doğru çekmesi dilin hem yer çekiminin hem de farinksteki negatif basınç nedeniyle arkaya kayarak hava yolu açıklığını kapatmasının önüne geçer (58).

Larinksten çıkan aferent impulslar santral sinir sistemine superior laringeal ve rekürren laringeal sinirlerle iletilir (56). Larinkste bulunan iritan reseptörlerin sigara dumanı, sıvılar vb etkenlerle uyarılması öksürüğün ortaya çıkmasına neden olduğu gibi aynı zamanda alt hava yollarında bronkokonstriksiyona neden olarak hava akımına karşı direnci artırır (59). İrritanlarla ortaya çıkan bu refleks faaliyetin iletiminin büyük bir kısmı santral sinir sistemine superior laringeal sinirle gerçekleşir. Rekürren laringeal sinirin katkısı ise çok azdır (56).

KAYNAKLAR

1. Bacsı A, Pan L, Ba X, Boldogh I. Pathophysiology of bronchoconstriction: role of oxidatively damaged DNA repair. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16: 59-67.
2. Lumb A. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 8th ed. Elsevier; 2017.
3. N Ouedraogo, E Roux. Physiology of airway smooth muscle contraction: an overview *J Pulm Respir Med*, 2014, 4: 6.
4. Peter J Barnes. *Neuronal control of the airways*. Section Editor: Bruce S Bochner. Deputy Editor: Helen Hollingsworth. Up To Date. Waltham, MA: Up To Date Inc. <https://www.uptodate.com>
5. Canning BJ, Fischer A. Neural regulation of airway smooth muscle tone. *Respir Physiol* 2001; 125: 113-27.
6. Wilmott R, Bush A, Deterding R, Ratjen F, Sly P, Zar H, Li A. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 9th ed. Elsevier; 2017.
7. Mitzner W. Airway smooth muscle: the appendix of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 787-90.
8. Belvisi MG. Overview of the innervation of the lung. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 211-5.
9. Chand N, Duane Sofia R. Histamine. Airways smooth muscle: neurotransmitters, amines, lipid mediators and signal transduction. In: Raeburn D, Giembycz MA editors. Basel: Birkhäuser Verlag; 1995.
10. Hyvelin JM, Roux E, Prévost MC, Savineau JP, Marthan R. Cellular mechanisms of acrolein-induced alteration in calcium signaling in airway smooth muscle. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 164: 176-83.
11. Yong-Xiao Wang. *Calcium Signaling In Airway Smooth Muscle Cells*. Cham: Springer; 2014.
12. Prakash YS. Airway smooth muscle in airway reactivity and remodeling: what have we learned? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 305: L912-33.
13. Hill-Eubanks DC, Werner ME, Heppner TJ, Nelson MT. Calcium signaling in smooth muscle. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3: a004549.
14. Chen J, Sanderson MJ. Store-operated calcium entry is required for sustained contraction and Ca²⁺ oscillations of airway smooth muscle. *J Physiol* 2017 ; 595: 3203-18.
15. Peel SE, Liu B, Hall IP. ORAI and store-operated calcium influx in human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 38: 744-9.
16. Prakash YS, Iyanoye A, Ay B, Sieck GC, Pabelick CM. Store-operated Ca²⁺ influx in airway smooth muscle: Interactions between volatile anesthetic and cyclic nucleotide effects. *Anesthesiology* 2006; 105: 976-83.
17. Peel SE, Liu B, Hall IP. A key role for STIM1 in store operated calcium channel activation in airway smooth muscle. *Respir Res* 2006; 7: 119.
18. Liu B, Peel SE, Fox J, Hall IP. Reverse mode Na⁺/Ca²⁺ exchange mediated by STIM1 contributes to Ca²⁺ influx in airway smooth muscle following agonist stimulation. *Respir Res* 2010; 11: 168.
19. Koziol-White CJ, Panettieri RA Jr. Modulation of Bronchomotor Tone Pathways in Airway Smooth Muscle Function and Bronchomotor Tone in Asthma. *Clin Chest Med* 2019; 40: 51-7.
20. Hirota S, Helli P, Janssen LJ. Ionic mechanisms and Ca²⁺ handling in airway smooth muscle. *Eur Respir J* 2007; 30: 114-33.
21. Narayanan D, Adebijoyi A, Jaggar JH. Inositol trisphosphate receptors in smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H2190-210.

22. Jude JA, Wylam ME, Walseth TF, Kannan MS. Calcium signaling in airway smooth muscle. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 15-22.
23. Roux E, Marhl M. Role of sarcoplasmic reticulum and mitochondria in Ca²⁺ removal in airway myocytes. *Biophys J* 2004; 86: 2583-95.
24. Sanders KM. Invited review: mechanisms of calcium handling in smooth muscles. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1438-49.
25. Udem BJ, Potenzieri C. Autonomic neural control of intrathoracic airways. *Compr Physiol* 2012; 2: 1241-67.
26. Udem BJ, Potenzieri C. Autonomic neural control of intrathoracic airways. *Compr Physiol* 2012; 2: 1241-67.
27. van der Velden VH, Hulsmann AR. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. *Neuroimmunomodulation* 1999; 6: 145-59.
28. Rhoden KJ, Meldrum LA, Barnes PJ. Inhibition of cholinergic neurotransmission in human airways by beta 2-adrenoceptors. *J Appl Physiol* (1985) 1988; 65: 700-5.
29. Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: S146-53.
30. Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Matera MG. G₂-agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 690-6.
31. Barnes PJ. Modulation of neurotransmission in airways. *Physiol Rev* 1992; 72: 699-729.
32. Widdicombe JG. Regulation of tracheobronchial smooth muscle. *Physiol Rev* 1963; 43: 1-37.
33. Barnes PJ. Pharmacology of airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: S123-32.
34. Udem BJ, Potenzieri C. Autonomic neural control of intrathoracic airways. *Compr Physiol* 2012; 2: 1241-67.
35. Jongejan RC, de Jongste JC, Raatgeep RC, Stijnen T, Bonta IL, Kerrebijn KF. Effects of inflammatory mediators on the responsiveness of isolated human airways to methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1129-32.
36. Mazzone SB, Canning BJ. Central nervous system control of the airways: pharmacological implications. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 220-8.
37. Şahin G. Nörojenik mekanizmalar. In: Gemicioğlu B editor. *Tanımdan Tedaviye Astım. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*: 2005.
38. Barnes PJ. Distribution of receptor targets in the lung. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 345-51.
39. Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW. *Fetal and Neonatal Physiology*. 5th ed. Elsevier; 2017.
40. Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG. Neuropeptides in the respiratory tract. Part I. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1187-98.
41. Carstairs JR, Barnes PJ. Visualization of vasoactive intestinal peptide receptors in human and guinea pig lung. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239: 249-55.
42. Sharma RK, Addis BJ, Jeffery PK. The distribution and density of airway vasoactive intestinal polypeptide (VIP) binding sites in cystic fibrosis and asthma. *Pulm Pharmacol* 1995; 8: 91-6.
43. Widdicombe J. Airway receptors. *J. Respir Physiol* 2001; 125: 3-15
44. Lee LY, Yu J. Sensory nerves in lung and airways. *Compr Physiol* 2014; 4: 287-324.
45. Richardson CA, Herbert DA, Mitchell RA. Modulation of pulmonary stretch receptors and airway resistance by parasympathetic efferents. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984; 57: 1842-9.
46. Simon PM, Zurob AS, Wies WM, Leiter JC, Hubmayr RD. Entrainment of respiration in humans

- by periodic lung inflations. Effect of state and CO₂. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 950-60.
47. Mazzone SB, Udem BJ. Vagal Afferent Innervation of the Airways in Health and Disease. *Physiol Rev* 2016; 96: 975-1024.
 48. Chen Y, Plenderleith MB, Hills BA. Influence of surfactant on the activity of slowly adapting stretch receptors in the lung. *Respir Physiol* 1998; 112: 135-43.
 49. Karlsson JA, Sant'Ambrogio G, Widdicombe J. Afferent neural pathways in cough and reflex bronchoconstriction. *J Appl Physiol* (1985) 1988; 65: 1007-23.
 50. Widdicombe J. Sensory mechanisms. *Pulm Pharmacol* 1996; 9: 383-7.
 51. Şahin G. Solunum Fizyolojisi. In: Kartaloğlu Z. Okutan O. editors. *Solunum Sistemi Fonksiyonel Değerlendirmesi*. Deomed Yayıncılık; 2013.
 52. Coleridge JC, Coleridge HM. Afferent vagal C fibre innervation of the lungs and airways and its functional significance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1984; 99: 1-110.
 53. Audrit KJ, Delventhal L, Aydin Ö, Nassenstein C. The nervous system of airways and its remodeling in inflammatory lung diseases. *Cell Tissue Res* 2017; 367: 571-90.
 54. O'Kelly I, Stephens RH, Peers C, Kemp PJ. Potential identification of the O₂-sensitive K⁺ current in a human neuroepithelial body-derived cell line. *Am J Physiol* 1999; 276: L96-L104.
 55. Miller AJ. Oral and pharyngeal reflexes in the mammalian nervous system: their diverse range in complexity and the pivotal role of the tongue. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 409-25.
 56. Pierce RJ, Worsnop CJ. Upper airway function and dysfunction in respiration. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 1-10.
 57. MR Rajagopal, Jerry Paul *Applied anatomy and physiology of the airway and breathing*. *Indian J Anaesth* 2005; 49: 251-6
 58. Wheatley JR, Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep on genioglossus muscle activation by negative pressure in normal men. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 597-605.
 59. Karlsson JA, Sant'Ambrogio G, Widdicombe J. Afferent neural pathways in cough and reflex bronchoconstriction. *J Appl Physiol* (1985) 1988; 65: 1007-23.

Akut Akciğer Hasarı

Gülderen Şahin

Giriş

Akut akciğer hasarı (ALI) ve onun daha ağır formu olan akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) hastalık değil bir sendromdur. Diffüz alveoler hasara neden olan şiddetli bir inflamatuvar süreç ile karakterize edilen ve değişken derecelerde ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu, şiddetli hipoksemi ve azalmış akciğer kompliyansı ile sonuçlanan akciğer hastalıklarının bir spektrumunu oluşturur (1,2). Son yıllarda, ALI/ARDS insidansı ve mortalitesinde azalma olmasına rağmen, halen özellikle mortalitesi oldukça yüksektir. Sendromun erken teşhis edilmesi uygun bakım sağlamada hayati bir adım oluşturmaktadır.

Tanım

İlk olarak 1967 yılında Ashbaugh ve arkadaşları (3), hızlı bir başlangıç olarak takipnö ve hipoksemi ile beraber akciğer ödemi, akciğer kompliyansı kaybı ve akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlar tanımladılar. Öncelikle "Adult respiratory distress syndrome" olarak isimlendirilmesine karşın daha sonra çocuklarda da ortaya çıkışı göz önüne alınarak "akut solunum sıkıntılı sendromu" (ARDS) olarak isimlendirildi. Bu dönemdeki tanımlamalar kardiyojenik pulmoner ödemin ayırt edilmesi gibi spesifik kriterler içermediğinden, 1988 yılında Murray ve arkadaşları (4) yeni bir tanımlama kullanıma sunmuştur. Bunlar üç fizyolojik değişken; hipoksemi, akciğer uyumu ve uygulamalı PEEP; ve dördüncü bir radyolojik değişken olan alveoler konsolidasyonun derecesini içeren bir skorlama sistemidir (5,2).

ALI/ARDS'nin en yaygın kullanılan tanımları, 1994 yılında Amerikan Avrupa Konsensus Konferansı (AECC) komitesi tarafından önerilendir. "Akut akciğer hasarı" terimi, pulmoner parankimal hasarlanmaya karşı geniş bir yelpazedeki patolojik tepkileri tanımlamak için kullanılır. Artmış vasküler permeabilitenin eşlik ettiği akut ve persistan akciğer inflamasyonu olarak tanımlanmıştır (6,7). AECC, raporuna göre ARDS'nin tanımı ALI ile aynı olup, sadece hipoksinin daha ağır olması nedeni ile ALI'nin daha şiddetli formu olduğu kabul edilmiştir. Hem ALI hem de ARDS'nin teşhisi için gerekli kriterler; akut başlangıçlı, oksijenasyonun bozulması, ciddi hipoksi, frontal akciğer grafilerinde görülen pulmoner ödemle uyumlu bilateral infiltratlar ve sol atriyal hipertansiyonun herhangi bir kanıtı olmadan pulmoner arter wedge basıncının (PAWB) 18 mmHg'ye eşit veya daha düşük olmasıdır (8,9).

ALI, $\text{PaO}_2 \leq 300$ mmHg veya daha düşük bir $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı ile tanımlanırken, ARDS, pozitif son ekspiratuar basınç seviyesinden (PEEP) bağımsız olarak, PaO_2 ; 200 mmHg veya daha düşük bir $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ile tanımlanır (5,10).

Bununla birlikte, özellikle hipoksi düzeyleri ve görüntüleme yorumlanması ile ilgili olarak, ALI ve ARDS tanımına uygulanan ve örtüşen kriterler nedeniyle bazı karışıklıklar devam etmiştir. 2011 yılında, Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği tarafından onaylanan ve Berlin'de yayınlanan ARDS tanımında, hipoksi derecesine dayalı, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 201-300$ oranına göre hafif, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ orta ve $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ ağır olarak 3 ayrı ARDS kategorisi önerildi (1). Hipokseminin derecesine bağlı olarak AECC tanımlarına kıyasla mortalite için üstün prediktif geçerlilik sağlandı. Ayrıca bilinen bir risk faktörü ve pozitif son ekspirasyon basıncı (PEEP) ≥ 5 kriteri eklendi. Artmış hidrostatik basıncın o andaki solunum sıkıntısının primer kaynağı olup olmadığı belirlenmesi gerektiği belirtildi (9,11).

Yıllar içerisinde ALI/ARDS ile eş anlamlı, günümüzde kullanılan ve bir ölçüde karışıklığa neden olan isimlendirmeler vardır. Bu isimler; erişkin hiyalin membran hastalığı, akut solunum yetersizliği, konjestif atelettazi, şok akciğer, akciğer pompası, Da Nang akciğeri'dir (2,7,9). ALI'nin şiddetini belirleyebilmek için önemli tanı kriteri olarak, APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) yaygın olarak kullanılır. ARDS için önemli diğer tanı kriterleri, Murray'in Akciğer Hasar Skoru (LIS) (4) ve Delphi konsensüs kriterleridir (11,12).

Epidemiyoloji

ALI/ARDS'nin tahmini insidansı, heterojen popülasyonların tanımlanmasına neden olan tanı kriterleri sınırlamaları nedeniyle değişir. 2005 yılında ABD'deki yoğun bakım ünitelerinin bir araştırması, ARDS'nin insidansını, yılda 141500 yeni vaka ve yılda 59000 yıllık ölüm oranı olan 58/100 000 kişilik yıl olarak tahmin etmiştir (13).

1994 AECC'den önce yapılan çalışmalar, 100 000'de 1.5 ile 100.000'de 8.4 arasında değişen bir insidans bildirmiştir. Avrupa insidansı yılda 4.2 ve 13.5/100 000 kişi olarak daha muhafazakar değişiklik belirlenmiştir. İnsidanstaki fark, tek tip bir tanımın olmayışı ve popülasyonun heterojenitesi, tedavi stratejileri ile ilgili olabilir. AECC tanımlarını kullanan sonraki çalışmalar, 100.000'de 13.5 ve 100.000'de 12.6 ARDS insidansını bildirmiştir. 2003 yılında İskoçya'da yapılan bir denetim çalışması, ARDS'nin görülme sıklığının yılda 16/100 000 olduğunu bildirmiştir (6,13).

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Etiyoloji

ALI/ARDS'nin birçok nedeni vardır. Pulmoner veya pulmoner kökenli olmayan sepsis vakaları önemli nedendir (2,13).

Ölüm oranı, etiyolojiye göre değişir, travmalı hastaların ölüm oranı, sepsisli hastalardan daha düşüktür. Genetik yatkınlık klinik sonucu ve birçok kişiyi etkileyebilir. Bir çok aday genler belirlenmiştir. Kronik alkol kullanımı, yaş, kronik karaciğer hastalığı, immünoşüpresyon ve obezite ALI/ARDS gelişimi ile ilişkilidir. Buna karşın, diabetes mellitusun koruyucu gibi görüldüğü fikri belirsizdir. Bunun diyabetemi, yoksa insülinin anti-inflamatuar etkisizliği bağlı olduğu açık değildir. Siyah ırkta mortalite ve raporlanan ölüm oranlarının yüksek olduğu etnik farklılıklar iyi bilinmemekte olup, bunun hastalığın ciddiyetinin artışına bağlı olduğu düşünülmektedir (2,13).

Risk faktörleri

Akut Akciğer Hasarı Nedenleri

Genel olarak risk faktörleri, akciğer hastalığının bulunması, kronik alkol kullanımı, düşük serum pH' sı, ileri yaş ve sepsistir (10,13). Gattinoni ve arkadaşları (14) ALI/ARDS'li hastaların iki ayrı grup olarak düşünülmesi gerektiğini ileri sürdüler. Pulmoner ARDS direkt akciğer hasarı oluştururken, ekstrapulmoner ARDS indirekt akciğer hasarı oluşturan klinik durumdur. Patolojileri ve tedavileri farklı olduğu halde mortalite oranlarında fark yoktur (1,2).

ALI/ARDS'nin gelişmesiyle ilişkili riskler, akciğere doğrudan zarar veren pulmoner (pirimer, direkt) ve sistemik inflamasyonun aktivasyonu ile akciğere zarar veren ekstrapulmoner (sekonder, indirekt) risk faktörleridir (7,13).

Direkt Nedenler: Pulmoner ALI/ARDS'nin direkt nedenleri; Pnömoni, gastrik aspirasyon, iskem/reperfüzyon (akciğer cerrahisi), dalma, yağ ve amnion sıvı embolisi, pulmoner yaralanma, alveolar hemoraji, sigara ve toksik gaz inhalasyonu, tek taraflı akciğer reimplantasyonu ve hiperoksidir (2,10).

İndirekt Nedenler: Sepsis, ARDS için çok yaygın bir risk faktörüdür. Sepsisli hastaların %40'ında ALI/ ARDS gelişir. Ekstrapulmoner ALI/ARDS'nin diğer yaygın risk faktörleri; şok, multipl transfüzyonla olan şiddetli travma, kardiopulmoner bypass, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), akut pankreatit, yanıklar, salisilat / narkotik (aşırı doz), pre-eklemsi, anafilaksi, aorta cerrahisi (İskemi/reperfüzyon), boğulma, aspirasyon pnömonisi, şiddetli torasik olmayan travmadır. Ayrıca, kronik alkol kullanım öyküsü ve daha yüksek APACHE II skorları, ARDS'nin yüksek oranda görülme sıklığı ile ilişkilidir.

Mortalite: ARDS sonucu genel mortalitenin son yıllarda azalmakta olduğuna dair kanıtlara rağmen, mortalite %40-50 arasında olup oldukça yüksektir. ARDS'li hastaların çoğunluğu hipoksemiden değil, çoklu organ yetmezliğinden ölür. Mortaliteyi öngören risk faktörleri arasında kronik karaciğer hastalığı, prulmoner organ disfonksiyonu, sepsis ve ilerlemiş yaş vardır (15). Sepsisle ilişkili ARDS'nin mortalite riski yüksektir. Uzun süreli sepsis ve çoklu organ yetersizliği %25-30; 28 gün ve hastane mortalitesi %38.5 dür. Buna karşı majör travmanın neden olduğu ARDS'li hastalar ise çok daha olumlu bir prognoza sahiptir. ABD'de yılda 190.00 vaka ve her yıl 74.500 ölüm oranı vardır. Hastane mortalitesi ALI için %38.5, ARDS için %41.1 olarak verilmiştir (9,13).

Her ne kadar akciğer fonksiyon parametreleri ARDS hastalarında iyileşme eğilimi gösterse de, fiziksel kısıtlamalar ve kötü yaşam kalitesi yaygındır. Ayrıca depresyon, anksiyete ve travma sonrası stres bozukluğu ve hafıza zayıflığı, dikkat ve görev yürütme ile ilgili bilişsel bozukluklar da yaygındır. Fiziksel ve psikolojik rehabilitasyon stratejileri ALI/ARDS'li hastalarda sonuçları iyileştirmek için önemlidir (16).

Akut Akciğer Hasarı Patogenezi

Pulmoner veya ekstrapulmoner ALI/ARDS inflamatuvar yanıtın başlattığı bir tablodur.

Klasik olarak akciğer hasarı patogenezi; İnflamator faz (Akut, Eksudatif), Proliferatif faz ve Fibrotik faz olmak üzere net olarak birbirinden ayıramayan, bazen karışabilen 3 fazdan oluşmaktadır. Histopatolojik dönemler akut akciğer hasarını başlatan nedene, nosokomial pnömoninin eklenip eklenmemesine, ventilatör tedavisi uygulanıyorsa, onun potansiyel etkilerine göre değişiklikler gösterebilmektedir (1,17).

1. *İnflamator Faz (Eksudatif Faz):* Akut faz ilk bir hafta içinde gözlenmektedir. Endotel ve epitelyal bariyerlerin hasarlanması sonucu, sitokinlerin lokal ve sistemik salınımı ile karakterizedir (18). Solunum yetmezliğinin başlamasından itibaren ilk 48 saat içinde başlar ve bir hafta içinde sonlanan diffuz alveolar hasar oluşur. Alveoler nötrofil infiltrasyonu, makrofajlar ve diğer pro-inflamatuvar hücrelerden salınan sito-

kinlerden sonuçlanır (7). Bu süreçte, Tip I hücrelerde hasar, hiyalen membran oluşumu, kapiller konjesyon, protein birikimi, sürfaktan hasarı, interstisyel ve alveolar ödem, hemoraji, intravasküler fibrin oluşumu, trombosit ve mikrotrombüslerin birikimi meydana gelir. İnflamator faz, hasarın derecesiyle orantılıdır. Tip II hücrelerinde belirgin reaktivite gelişir ve eksüdatif fazın sonunda hiperplastik olur (6,19,20).

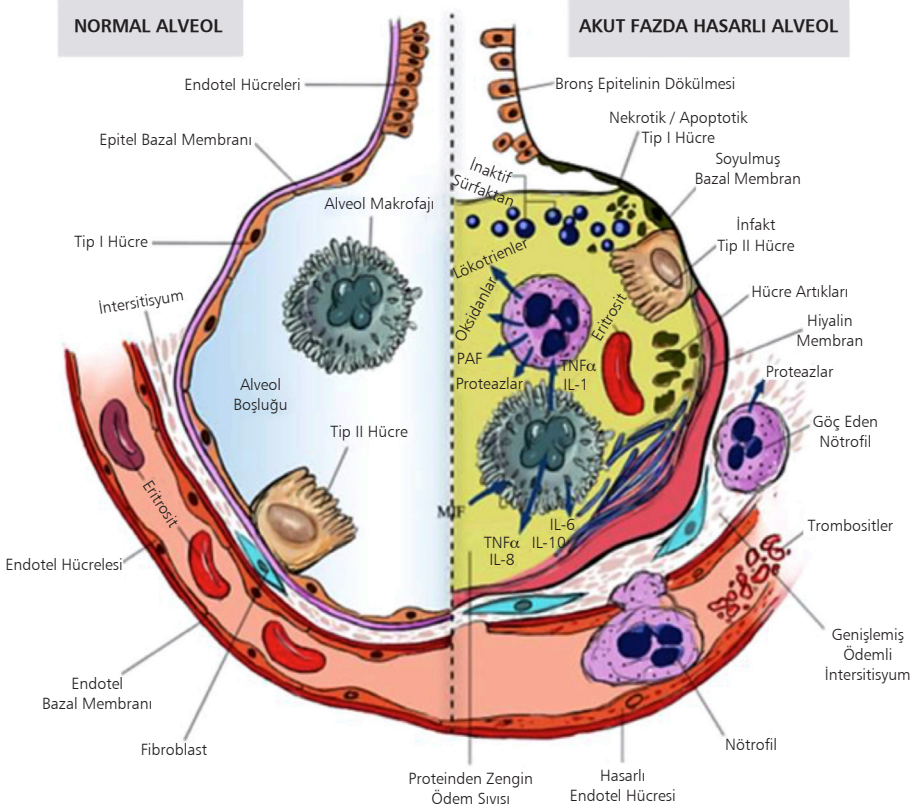
2. *Proliferatif Faz*: Tip II hücreler tarafından epitelyumun rejenerasyonunu gösterir. Tip II hücrelerinin proliferasyonu ve Tip I hücrelerine differansiyasyonu oluşur (18). Alveolar içeriğin organizasyonu meydana gelir. Fibroblast proliferasyonu, migrasyonu ve eksüdaya geçişleri sonucu fibroblastlar eksüdayı granülasyon dokusuna çevirir. Kollajen birikimi, fibröz doku oluşumu ve vasküler tıkanmalar, alveol duvarında matriks oluşumuna yola açar ve alveolar duvarlar kalınlaşır (7). Alveol içi eksüdanın interstisyel dokuya dönüşümü, makrofaj ve monosit infiltrasyonu sonucu matriks hasarı oluşur. Bir hafta içinde başlayan bu hasar 2 hafta içinde sonlanır (5-10. gün) (6,9).

3. *Fibrotik Faz*: Kütle oluşumu ve Tip III kollejen birikimidir. Başlangıç olarak karışık görünümündedir. Başlangıçtan sonra, bir hafta içinde başlar ve hasarın derecesine ve kişilere göre değişik zamanlarda sonlanır (5). Tip III kollejen, Tip I e çevrilir. Sindirici matriks metalloproteazları ve jenetilazlarla interstisyel ve intraalveolar fibrozis azaltılmaya çalışılır. Skar, kist oluşumu ve amfizematöz değişiklikler oluşur. Vasküler yapılarda trombotik, fibroproliferatif değişiklikler ve arterlerde kıvrılmalar gözlenir (7). Solunum yetmezliğinin başlangıcında akciğer sıvısı veya serumda, kollejen sentezinin habercileri olan yüksek prokollejen peptid konsantrasyonları, erken fibroproliferasyonun derecesini belirtir. Bu erken bulgu zayıf prognozla ilgilidir (10-14 gün) (6,19,20).

Sağlıkta Alveola Kapiller Membran

Normal akciğer fonksiyonu, yeterli gaz değişimini gerçekleştirmek için perfüzyonu olan kapiller damarlara yakın yerleşmiş alveolleri gerektirir. Alveol ile interstisyum arasında alveolar epitelyum bulunur (21). Normal akciğerin sağlıklı sirkülasyonu, intravasküler proteinlerin onkotik basıncı, interstisyel lenfatikler ve alveoller arası bağlantılarla sağlanır (5). Akciğer mikrodolaşımında pulmoner kapillerler, interstisyum ve alveol yapılarının önemli rolleri vardır. Kapillerlerin iç yüzeyi endotel hücreler ile örtülüdür. Alveolar epitelyum ve pulmoner kapiller endotelyum 0.1-0.2 μm 'lik mesafe ile ayrılır (**Şekil 1**).

Normal şartlarda alveolar epitelin permeabilitesi vasküler endotele kıyasla daha azdır. Alveolar epitel iki tip hücreden oluşmaktadır. Alveol Tip I hücreleri ve daha dayanıklı olan Tip II hücreleri içerir. Tip I hücreleri epitelyal yüzeyin %90'ını kaplar ve



Şekil 1: Alveolün sol yarısı sağlıklı alveolü ve sağ yarısı akut akciğer hasarı (ALI) ve akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS)'nun akut fazındaki hasarlı alveolü gösteriyor.

metabolik olarak daha az aktiftir. Hasarlanmaya çok hassas olan hücrelerdir. Tip II hücrelerinin sayıları daha az olmasına karşın (%10) yüzey gerilimini azaltan, alveolün genişlemesini ve kompliyansını sağlayan sürfaktan yapımı ve iyon pompalanması gibi önemli metabolik görevlere sahiptir. Tip II hücreleri hasara daha dayanıklıdır ve hasar sonrasında bölünüp farklılaşma göstererek Tip I hücrelerini oluşturur (20,22).

Kapiller endotel, seçici geçirgen membran tarafından sıvılar arasındaki dengeyi kontrol ederek, özellikle protein geçişine bariyer oluşturur. Böylece serum proteinlerinin intravasküler kalmasını ve sıvıların onkotik kuvvetlerle geri tutulmasını sağlar. Sadece az miktarlarda sıvı, onkotik gradyan veya interstisyel lenfatik sistem tarafından yeniden absorbe edildiği interstisyuma girer (19,22).

Pulmoner mikrodamarların ve endotel hücrelerinin yapısı, tüm kalp debisinin başlangıçta ve efor sırasında verimli gaz değişimini mümkün kılacak şekilde uyar-

lanır. Bu amaçla, geçirgenlik ve vasküler tonus düşük tutulur ve anjiyotensin II (AT II), prostasiklin (PGI_2), tromboksan (Tx) A2, nitrik oksit (NO) ve endotelin-1 (ET-1) gibi çeşitli vazoaktif bileşiklerin sentezi ve salınımı ile perfüzyon eşleştirilir. Akciğerin yüksek vasküler uyumu, kan rezervuarı gibi davranmasını sağlar. Pıhtılaşma ve trombolizin düzenlenmesi ve bir dizi sistem tarafından sıvı dengesinin düzenlenmesi, hızlı ve engelsiz kan akışını sürdürmeye yardımcı olur.

Ayrıca, akciğer endotel hücreleri (EH) metabolik olarak oldukça aktiftir. Çeşitli enzimlerin (anjiyotensin dönüştürücü enzim, endotelin dönüştürücü enzim, nükleotidazlar, NO sentaz ve lipoprotein lipaz gibi), reseptörleri ve sinyal iletim moleküllerini eksprese eder ve anti-koagülant ve hemostatik faktörleri sentezler. Akciğer EH'lerinin diğer önemli fonksiyonları; ilaçların uzaklaştırılması ve biyotransformasyonu, immün reaksiyonlara katılım, immün komplekslerin bağlanması, mikroorganizmaların ve lökositler ve trombositler gibi kan komponentlerinin içselleştirilmesini sağlar (7,21).

Hasarda Alveola-Kapiller Membran

Anatomik ve fizyolojik perspektifte akciğerler özellikle hasarlanmaya yatkındır. Akciğer özellikle büyük epitelyal yüzeye (alveolar yüzey alanı yaklaşık 50-100 m²) ve aşırı kapiller yatağa sahip olup, tüm kalp debisini alan ve marjinal nötrofillerin büyük rezervuarını içerir. Akciğerin direkt hasarı epitelyal bariyeri etkileyerek başlarken, indirek hasar endotelyumu etkileyerek başlar (19,22,23).

ALI/ARDS'de epitelyal integrite değiştiğinde, akut fazda bronşiyal ve alveolar epitelyal hücreler haraplanır ve bazal membran üzerinde proteinden zengin hiyalin membran oluşur. Alveolar Tip I hücre tabakası, komplement, fibrin ve immunoglobulin içeren hiyalin membran tarafından değiştirilir. Böylece Tip I hücreleri hızla haraplanır ve altındaki bazal membrana maruz kalır. Bariyerin bir buçuk katının kaybolması, Tip I hücrelerinin sıvıyı uzaklaştırma özelliğinin kaybolmasına neden olur. Böylece proteinden zengin ödem sıvısı pıhtılaşmanın başladığı alveolar boşluğa hızlı bir şekilde geçer ve interstisyel nitelikte ödem gelişir (24) (**Şekil 1**).

Pulmoner ALI/ARDS'nin akut fazında proteinden zengin alveolar ödem oluşumu daha fazladır. Diğer taraftan, proteinden zengin alveolar ödem sıvısı ve inflamasyon, mevcut sürfaktanın fonksiyonunun bozulmasına yol açar ve katı (*Stiff*) akciğer oluşumuna katkıda bulunur. Sürfaktanın etkisiz hale gelmesi ile, sitokin ve kemokin kaskadı daha da güçlenir. Nötrofiller hasarlanmış kapiller endotelyuma yapışır ve interstisyum boyunca protein içeren ödem sıvısı ile dolu olan hava boşluğuna geçer (21). Butün bu yanıtlar nötrofillerden başka makrofajların ve çeşitli inflamatuvar hücrelerin alveolar bölmeye çekilmesine yol açar (5). Böylece Tip II hücrelerinin de

hasarlanması ödem sıvısının alveollerden atılımının yanısıra, sürfaktan yapımının ve dönüşümünün de bozulmasına neden olur. Tip II hücrelerinin alveolar proliferasyonuna yol açarak tamir etmeye çalışır ve aynı zamanda fibroze yol açar. Gaz değişim yüzeyi hasarlı olduğundan ve alveolün sıvı ile dolması nedeniyle hipoksi gelişir (5,22).

Ekstrapulmoner ALI/ARDS'de sistemik olarak aktive olan inflamatuvar hücreler, humoral sistem ve mediatörlerin ilk hedefi vasküler endoteldir. İntraalveolar alanlar pulmoner ALI/ARDS'ye kıyasla nispeten daha az etkilenmektedir. Mikrovasküler konjesyon, interstisyel ödem ve bunlara sekonder olarak ortaya çıkan alveolar kollaps, akciğer mekaniğinde ve gaz değişiminde bozulmaların oluşmasına neden olur (18).

Endotelial bariyerin hasarı, pulmoner ALI/ARDS'nin akut fazındaki kadar olmamakla beraber, permeabilitenin artışına yol açarak, ALI/ARDS olarak karakterize edilen pulmoner ödem, ve alveolar hemorajiye katkıda bulunur (22). Endotel hücresi, adezyonu önleyici, düşük geçirgenliğe sahip bir bariyerden, adezyon özelliği olan, yüksek geçirgenliğe sahip bir hücre katmanına dönüştürülerek, çeşitli etkenlere yanıt vermektedir (25). Yaygın endotelial etkiler arasında mikroplar (örneğin, bakteri, virüs, protozoa), hiperoksi, radyasyon, immün kompleksler, ilaçlar, iskemi / reperfüzyon, toksinler, mekanik gerilme ve mikroemboli bulunur (12,21).

Endotel hücresi yüzeyindeki adhezyon molekülleri, ayrıca, serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimler gibi sitotoksik maddeler ve mikrobisidal salgılayan dolayındaki bağışıklık hücrelerinin göçünü düzenler. Artmış endotelial permeabilite ve vasküler tonus, endotel hücresi, trombositler, nötrofiller, hava yolu epiteli ve makrofajlar gibi sayısız hücrelerden trombin, anjiyotensin II (AT II), endotelin-1 (ET-1), tromboksan (Tx) A₂, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlökin-8 (IL-8) gibi çeşitli vazoaktif maddelerin salınmasına neden olur (25). Sayısız anti inflamatuvar mediatörler; IL-1- reseptör antagonisti, solubul TNF reseptör, IL-8 e karşı antikor ve IL-10,11 alveolar ortamda bulunur (12,17).

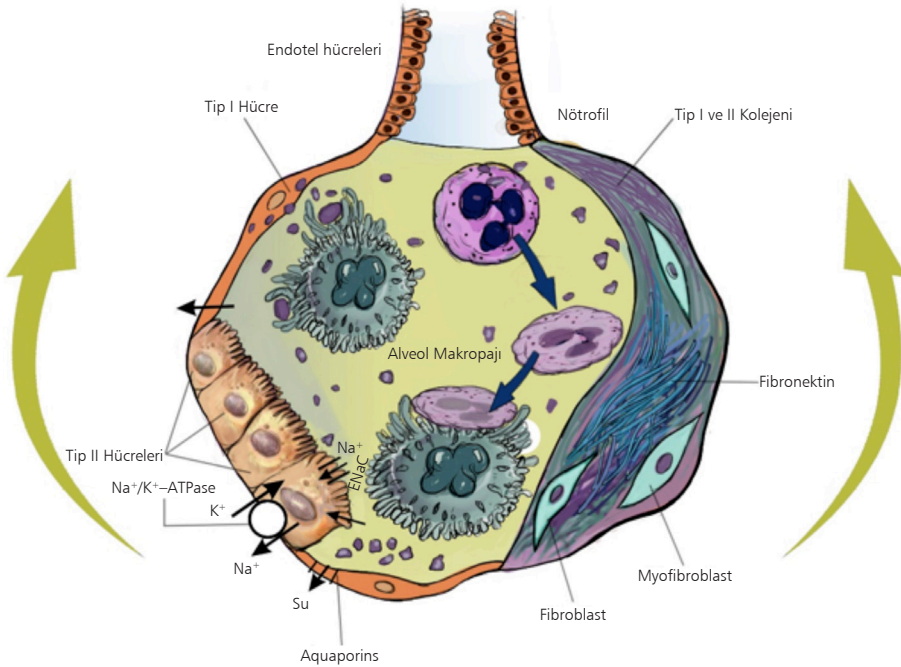
Bu değişiklikler, çoğu durumda vasküler bütünlüğü başarılı bir şekilde geri kazandıran bir dizi anti-enflamatuvar ve onarım sürecini tetikler. Kapiller hasar ve tıkanma aynı zamanda pulmoner basınca ve vasküler reaktiviteye etki eder.

Son yıllarda endotelial yüzey tabakası glikokaliksin kritik bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir. Daha önceleri proteoglikandan zengin tabaka olarak bilinen vasküler lümeninde bulunan tabakaydı. Endotelial yüzey tabakası proteoglikanlar, hidrate glikozamin glikan polimerleri ve diğer yüzey yapıları kan damarının iç kısmında uzanan koruyucu bir tabaka oluşturur. Polimerize heparin sülfat (HS) epimerizasyon ve sulfasyon işlemlerle negatif deşarj sağlar ve pozitif şarj proteinlerle birleşimi kolaylaştırır. Bunlar sinyal fonksiyonları için önemlidir. Bulgulara göre ALI/ARDS ve

diğer inflamatuvar durumlarda endotelial glikokaliks hasarı erken bulgudur. Endotelial yüzey tabakası harabiyetinin biomarkırları tedavi için yararlı olabilir (26,27).

Resolüsyon

Bu dönemde alveolar epitelyum, alveolar Tip II hücrelerinin differansiyasyonu ve proliferasyonu ile yeniden yapılandırılır (**Şekil 2**). Hava boşluğundan alveolar ödem klirensi, muhtemelen Tip I hücrelerinde bulunan aquaporinler diye adlandırılan su kanalları içeren epitelyum boyunca, su hareketini osmotik olarak yönetmesini takiben, sodyumun aktif transportu ile oluşur. Sodyum, epitelyal sodyum kanalları (ENaC) ve Tip II hücrelerinin bazolateral membranı boyunca sodyum pompası ile ($\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPaze}$) taşınır (22). Cl taşınması belli değildir. Suyun bir kısmı paraselüler yol ile geçebilir. Çözünebilen proteinler primer olarak paraselüler difüzyonla, sekonder olarak alveolar epitelyal hücreler tarafından endositozla temizlenir. Alveolar ödem sıvısı tekrar emilir. Makrofajlar, çözünemeyen proteinleri ve apoptotik nötrofilleri fagositozla uzaklaştırır. Ayrıca alveolde, tedrici yeniden yapılanma ve intraalveolar ve interstisyel granülasyon dokusunun çözünmesi ve fibrozis görülür (6,23).



Şekil 2: Akut akciğer hasarı (ALI) ve akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS)'nın resolüsyonundaki önemli mekanizmalar

ALI/ARDS'nin Moleküler Mekanizmaları

Akciğerler, parankimal olmayan çok yabancı alveolar makrofajdır. Bunlar çeşitli mekanizmalarla normal akciğer yapı ve fonksiyonunu devam ettirmede santral rol oynarlar (fagositoz, spesifik hücre yüzey reseptörlerinin ekspresyonu, çeşitli mediatörlerin sentezi ve salınması). Ayrıca, yapısal hücrelerin çoğu örneğin epitelyal hücre, endotel hücre, ve interstisyel hücreler, çeşitli uyarılara yanıt olarak esas pro-inflamatuar mediatörleri oluşturabilirler (20,22,23).

Hücrel Mediatörler

ALI/ARDS, akciğer parankiminde oluşan akut inflamatuvar cevapla karakterizedir. İnflamatuar cevap direkt ve indirekt etkilerle trigirılır. Bunlar kandaki lökositlerin toplanması, doku makrofajlarının aktivasyonu ve sitokinler, kemokinler, oksijen radikalleri, arışidonik asit metabolitleri, komplemant ve koagülasyon basamaklarıdır (21). İnflamatuar aktivitenin sonuçları, artmış alveolar kapiller permeabilite, mikrotrombus oluşumu ve bozulmuş hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon ve ventilasyon-perfüzyon ilişkisi ile beraber endotel ve epitelyal bozulmalardır. Sonuçta alveolar ödem, azalmış akciğer kompliyansı ve en sonunda refrakter hipoksemiye neden olur (17,25).

Nötrofiller: ALI/ARDS oluşumu ve şiddeti, aktive edilmiş alveolar makrofajlara yanıt olarak, nötrofillerin akciğerlere göçünden oldukça etkilenir (7). Aktive olmuş nötrofiller inflamatuvar yanıtın önemli bileşenleridir. Nötrofiller, ALI/ARDS li hastalarda histolojik kesitlerde, pulmoner ödem sıvısında ve BAL sıvısında yoğundur. Bu hücreler toksik oksijen radikalleri, elastaz, kollogenaz gibi proteazlar, TNF- α gibi sitokinler ve arışidonik asit metabolizma ürünleri salarak, artmış vasküler permeabilite ile endotel hücrelerini hasarlar, hemorajiye ve parankimal hasara yol açar (22).

Akciğerde aktive edilmiş nötrofiller, granüler enzimler, reaktif oksijen türleri, biyoaktif lipitler, çeşitli pro-inflamatuar sitokinler ve ekstraselüler NETosis yoluyla patojenleri hapseden nötrofil ekstraselüler tuzakları (NET'ler) olmak üzere çok sayıda sitotoksik maddeler üretir. NET'ler, daha düşük seviyelerdeki sürfaktan proteinleri A ve D sayesinde ARDS li hastalarda akciğerlerden yavaşça temizlenir (28). Ne olursa olsun, hasar yapıcı moleküller ve kompleman aktivasyonu ortaya çıkar ve ALI / ARDS gelişimi için kritik öneme sahiptir (17).

Nötrofillerin pulmoner tutulumlarında önemli bir basamak endotel hücrelere adezyonudur. Bu olaya lökositlerin yüzeyinde β 2 integrinler (CD11/CD18) ve intraselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) ve endotel hücre yüzey üzerinde lokalize olan ICAM-2 arasındaki ilişkiler aracılık eder. Bu moleküllerin ekspresyonu ve aktivasyonu adez-

yonu, komformasyonel değişime ve nötrofillerin damar dışına çıkmasına müsaade eder. Ayrıca adezyon molekülleri nötrofiller tarafından mediatörlerin salınmasında da etkili olabilir (19,25).

Her ne kadar nötrofillerin akciğer hasarı gelişmesinde esas rol oynadığı görülse de, nötropenik hastalarda da ARDS gelişebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle nötrofiller önemli ama ALI/ARDS gelişiminde gerekli komponentler değildir. Diğer hücreler inflamatuvar cevapta rol oynayan makrofajlar ve trombositlerdir (22).

Makrofajlar: Alveolar makrofajlar çeşitli sitokinler, IL-1, 6, 8, 10 dışında, nötrofilleri aktive eden ve kemotaksisi uyaran TNF- α ve ekstraselüler matriksin yapımını stimüle edebilen IL-1 β gibi pro-inflamatuvar sitokinler salar. Ayrıca trombosit türevli büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü beta (TNF- β), insülin - benzeri büyüme faktörü ve endotelin-1 (ET-1) gibi profibrotik büyüme faktörleri de salar. Böylece makrofajlar sadece inflamatuvar cevabın başlamasında değil, aynı zamanda ARDS'nin daha sonraki seviyesinde fibroblast fonksiyonun regülasyonunda da önemli mediatörler olabilir. Trombositler serotonin, tromboksan ve trombosit aktive edici faktör gibi vazoaktif mediatörlerin salınmasına neden olarak vasküler hasarı arttırabilir (8).

Humoral Mediatörler

Yapılan çalışmalarda, *toll-like receptor* (TLR) sinyal yollarının sadece ALI/ARDS gelişmesinde değil, aynı zamanda onun resolüsyonunda da etkili olduğu gösterilmiştir. İnsanda 10 çeşit TLR varlığı belirlenmiştir. Örneğin, doku hasarından sonra üretilen hücre dışı bir matriks glukosaminoglikan olan, hiyalüronanın bozunma ürünleri, ALI'ye yol açan inflamatuvar tepkileri indüklemek için TLR4 ve TLR2 ile etkileşime girer (17). Ayrıca, akciğer epitelyal hücrelerinde yüksek moleküler kütleli hyalüronanın aşırı ekspresyonunun, akciğer hasarı ve apoptozise karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (27). Hücrel hasarın diğer önemli ürünleri kardiyolipin, formil peptidler ve mitokondrial DNA içeren mitokondriyal moleküllerdir.

Sitokinlerin kompleks ağı ve diğer pro-inflamatuvar maddeler signal molekülleri olarak önemli rol oynarlar. Bunlar ALI ve ARDS de inflamatuvar cevabı başlatır, ampilifiye eder ve devam ettirirler. Sitokinler sadece inflamatuvar hücrelerden değil aynı zamanda akciğer epitelyal hücrelerden ve fibroblastlardan da oluşabilir. TNF- α ve IL-1 β , makrofajlardan, nötrofillerden ve aynı zamanda diğer tip hücrelerden oluşturulan çok önemli iki erken cevap sitokinleridir (25). Bunlar epitel hücrelerden, endotel hücreler ve fibroblastlardan diğer sitokinlerin oluşumuyla inflamatuvar aktivasyonu başlatır ve ampilifiye eder. Bu arada, nötrofiller, eosinofiller ve diğer immun cevap hücreleri de bu sürece katılır (17,19).

ARDS'li hastalarda veya risk altındakilerde TNF- α ve IL-1 β , BAL sıvısında bulunursada, değerler başlangıç olarak morbidite ve mortalite ile korele değildir. Diğer sitokinler (IL-2, IL-4, IL-6 ve IL-8) vasküler permeabiliteyi ve nötrofil kemotaksisini arttırmak suretiyle ALI/ARDS de inflammatör cevabta rol oynarlar. Sayısız çalışmalarda TNF, IL-1, IL-6, IL-8 ve diğer proteinler için bir regülatör transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NF-KB) nin rolü üzerinde durulmuştur (25).

Sitokinlerin inflammatuar olaylardaki rolüne rağmen, klinik çalışmalarda, sepsisli hastalarda TNF- α ve IL-1 β 'nin bloke edilmesi akciğer hasarının başlamasını engellemede veya sonucun düzelmesinde yetersiz kaldığı görülmüştür. Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar mediatörler arasındaki dengenin, her bir sitokin konsantrasyonundan daha büyük fizyolojik ve klinik öneme sahip olduğu ileri sürülmüştür (6,25).

Anti-inflamatuar Mediatörler: Pro-inflamatuar mediatörler kendilerine özgü doğal inhibitörlerce denetim altında tutulmaya çalışılır. Bu inhibitörlerin örnekleri çözümlü TNF- α reseptörleri (srTNF- α), çözümlü IL-1 reseptörleri (IL-1sRI ve IL-1sRII), ILI reseptör antagonistleri (IL-1Ra) ve çözümlü IL-6 reseptörleridir (IL-6sR). Ancak bu doğal inhibitörlere ek olarak anti-inflamatuar etkiye sahip olan ve pro-inflamatuar etkiyi dengelemeye çalışan IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinlerde mevcuttur (5,6).

Toksik Oksijen ve Nitrik Oksit (NO) Metabolitleri: Nötrofiller, makrofajlar ve diğer hücrelerin uyarılmasıyla salınan oksijen ve NO kaynaklı toksik metabolitlerin, akciğer hasarının önemli bir mekanizması olarak ileri sürülmüştür (22). Reaktif oksijen ürünleri (ROSS); moleküler oksijenin türevleri, süperoksit radikal anyonları (O₂⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksil radikalleri (OH) içerir. Reaktif nitrojen ürünleri (RNSs), NO dan türer ve peroksinitrat (ONOO⁻), peroksi nitroz asit (ONOOH) ve nitrojen dioksit içerir. Bu maddeler lipidler, protein ve DNA gibi çeşitli hücrel maddelerle ilişkiye girerler. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz (selenyum bağımlı enzim) ve katalaz gibi enzimatik antioksidant sistemler ve vitamin C ve E gibi enzimatik olmayan antioksidanlar normal olarak bu radikalleri nötralize eder (22,29).

ROSS ve RNSs akciğerde hem endotelial hem de epitelyal fonksiyonları bozabilir. Bunlar endotelial ve epitelyal permeabiliteyi artırır, sodyum iyonlarının alveolar epitelyal transportunu bozar ve tip II alveolar epitelyal hücreler tarafından yapılan sürfaktant sentezini inhibe eder. ALI/ARDS li hastalar artmış oksidant yapımı ile beraber azalmış plazma anti-oksidant seviyeleri gösterir (29). ALI/ARDS'li hastalarda nitrit ve nitratın konsantrasyonlarının, risk altındaki hastalara göre arttığı gösterilmiştir. ALI/ARDS'li hastaların pulmoner ödem sıvısında, nitratlanmış pulmoner sürfaktan proteinlerinin konsantrasyonu, kardiyojenik ödemli hastalarinkine göre daha yüksektir (6).

Apoptosis: Epitelyal hasara diğer bir enteresan katkı apoptosis yollarının dis-regülasyonudur. FAS/FAS ligant (FasL) yolunun aktivasyonu alveolar epitelyumun

apoptosizi için çok önemlidir ve akciğer hasarının deneysel modellerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. FasL'nin etkileri, akciğer sıvısında bulunan farklı faktörlerle modüle edilir. Bunlar dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β), sürfaktan protein A ve anjiotensin II dir. Ayrıca granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-GSF) ve monosit-koloni uyarıcı faktör (GM-GSF) lerin de etkileri olur. Epitelyal apoptosise ilave olarak, gecikmiş nötrofil apoptosisi inflamatuvar cevabı devam ettirebilir (30).

Koagülasyon Basamakları: İnflamasyon ve pıhtılaşma, enfeksiyon ve hasarlanmaya karşı kritik ana cevaplardır. Alveoler kompartmanların çoğu kısmında lokalize olan pıhtılaşma, fibrinoliz, ve ayrıca vasküler ve ekstravasküler fibrin birikmesi, ALI/ARDS 'nin patogeneğinde önemli rol oynar (6). Sağlıkta, akciğer endoteli, doğal immün sistemin inflamatuvar yollarını koagülasyon basamakları ile bütünleştiren bir yüzey sağlar. ALI/ARDS'deki intravasküler pıhtılaşma, hemostatik faktörlerin pıhtılaşma önleyici faktörlere üstünlüğünü gösterir ve böylece sıvı dengesini koruyan mekanizmayı bozar (21).

Nitekim, artmış prokoagülant aktivite ve deprese olmuş fibrinolitik aktivitenin göstergeleri ALI/ARDS li hastaların BAL sıvısında gösterilmiştir (31). EH'nin kötüleşmesini takiben erozyona uğramış damarlarda, intrinsik yolun aktive olmasıyla intravasküler trombüs oluşabilir (21,22). Prokoagülant cevap faktör VII ile ilgili doku faktörünün aşırı ekspresyonu ile ilgilidir. Ayrıca makrofajlar dahil, EH ve diğer hücrelerde doku faktörü ekspresyonu ve faktör X oluşumu ile başlatılan ekstrinsik yolun aktivasyonu ile de oluşabilir (20). Doku fibrin vasküler permeabiliteyi arttırabilir, makrofajlar dahil pro-inflamatuvar hücreleri uyarır ve fibrosisi tetikler (6).

Azalmış fibrinolitik aktivite, pazminojen aktivatörün inhibitör-1 ile urokinaz plazminojen aktivatörün inhibisyonuna ve anti-plazminlerle plazminin inhibisyonuna bağlıdır (25). İnterlökin-6 gibi sitokinler, doku faktörü ekspresyonunu indüklerken tümör nekroze edici faktör-a (TNF-a), pıhtılaşmayı inhibe edici yolları ve fibrinolitik yolları bloke eder (31).

Koagülasyon/fibrinolitik yollar ve diğer inflamatuvar yollar arasındaki ilişkiler komplement ve kinin sistemleri gibi, inflamatuvar cevabı yükseltebilir. Ayrıca, tromboksan B2 ve ET-1 gibi pulmoner vazokonstriktörlerin aşırı ekspresyonu ile ilgili intravasküler mikrotromboembolizm genellikle ALI/ARDS'li hastalarda sıklıkla görülen orta derecede pulmoner arteriyel hipertansiyondan sorumludur (21,22).

Sürfaktan Değişimi: ALI/ARDS'li hastalarda sürfaktanın fosfolipid kompozisyonu ve ilgili proteinleri etkilenir ve yapısı değişir. Sürfaktanın disfonksiyonu alveolar kolapsı, alveolar ödem ve gaz değişim anormalliklerini kuvvetlendirir (5).

Fibroblast Proliferasyonu: İntra-alveolar ve interstisyel fibrozis fibroproliferatif evrede karakterizedir ve hastalığın seyrinde erken olarak meydana gelir (19). TNF- α ,

IL-1 β , TGF- β , insülin-benzeri büyüme faktör-I ve ET-I gibi çeşitli mediatörler, kollejen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu uyarabilir. ALI/ARDS'li hastaların BAL sıvısında ve serumdaki prokollegen III'ün ilk ve artmış seviyeleri prognozun kötüye gidişini gösterir (21,22).

Resolüsyon: ALI/ARDS nin resolüsyonunun altında yatan mekanizmalar, erken inflamatuvar akciğer hasarındaki gibi kompleks ve önemlidir (23). Daha iyi oksijenasyon, daha kısa süreli mekanik ventilasyon ve artmış yaşam süresi alveolar ödemi uzaklaştırma kapasitesi ile ilgilidir (19). Tip II hücrelerinin proliferasyonu ve onların Tip I hücrelerine diferansiyasyonu epitelyal integretyi düzeltir. Bu işlemlerin regülasyonu için keratinosit ve hepatosit büyüme faktörleri gibi büyüme faktörlerine ve TGF- β gibi hücre ilişkilerinin modülatörlerine gerek vardır ve böylece epitelyal integrin ekspresyonunu etkiler. İnflamatör süreçlerin ve fibrosiz resolüsyonunun oluşma mekanizmaları açık değildir. Apoptozis, nötrofil klirensine ve alveolar Tip II hücrelerinin fazlaşmasına mücadele eder ve fibrotik matriksin klirensi kollajeni bozan, matriks metalloproteazları ve gelatinazları içerebilir (23).

Genetik Etki: Genetik bilgisindeki hızlı ilerleme, akut akciğer hasarına karşı genetik duyarlılık konusunun araştırılmasına yol açmıştır. Hücrel ve humoral immün cevapların polimorfik genetik kontrolde konu olduğu ile ilgili bulgular vardır (6). Risk altındaki hastalarda ALI/ARDS gelişimine karşı farklı duyarlılık ve farklı sonuçlar açıklanmıştır. Genetik polimorfizimler çeşitli sitokinler için belirlenmiştir. TNF- α , IL-1, IL-10, IL-1ra, sürfaktan protein-B ve angiotensin konverting enzim (ACE) polimorfizimi, önceden ALI/ARDS nin gelişeceği ile ilgili bilgi verebilir (7,32).

Bazı Güncel Maddelere Karşı Pulmoner Endotelial Yanıtlar

1. Vazoaktif Bileşikler

Pulmoner vazodilatörler ve vazokonstriktörler arasındaki normal denge, ALI/ARDS de vazokonstriksiyon yönünde bozulur ve böylece pulmoner vasküler direnç ve pulmoner hipertansiyonun artması şeklinde sonuçlanır. ALI/ARDS'deki vasküler değişikliklerin çoğu, endotelial hücre ve vasküler düz kas hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanan ve geçirgenliği, vasküler tonusu ve gen ekspresyonunu etkileyen immün hücreler, EH veya trombositler tarafından salgılanan mediatörler tarafından düzenlenir. Bu mediatörler; trombin, oksijen ve serbest azot radikalleri (NO, süperoksit radikali), prostaglandinler, lökotrienler, sitokinler ve büyüme faktörleri (TNF- α , interlökin-8, transforme edici büyüme faktörü- β , vasküler endotel büyüme faktörü-1), endotelinler ve anjiyotensin II dir (20,21).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS): RAAS, akciğer ve sistemik vasküler homeostazda kilit bir rol oynayan güçlü bir biyolojik sistemdir. Anahtar RAAS enzimi

olan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), pulmoner mikrovasküler EH yüzeyinde yüksek oranda eksprese edilir; ACE temel olarak anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye hidrolizinden ve bradikininin parçalanmasından sorumludur (20). İlave olarak, c-Jun N-terminal kinazını (JNK) içeren belirgin bir dıştan içe yola sahiptir. Anjiyotensin II, düz kas kasılmasını, proliferasyonu ve büyümeyi artırırken, ACE tarafından aktive edilirse, bradikinin vazodilatatör, anti-enflamatuvar ve anti-trombotik eylemler oluşturur. Anjiyotensin II, çeşitli ilave pro-inflamatuvar etkilere sahiptir: anjiyotensin reseptörü 1 (AT1) yoluyla etki ederek, ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon molekülleri IL-1, IL-6 ve IL-8'in ekspresyonunu uyarır, ve NF- κ B transkripsiyonunu indükler (25). Buna karşılık, anjiyotensin reseptörü 2'nin (AT2) uyarılması, temel olarak IL-6 ve NF- κ B'deki düşüşler ve IL-10'un artmış ekspresyonu gibi anti-inflamatuvar etkilerle ilişkilidir (21).

Deneysel sonuçlar, akciğerlerde RAAS'ın ve özellikle anjiyotensin II'nin aktivasyonunun, akciğer hasarını arttırdığını gösterir. Anjiyotensin II, fibroproliferatif yanıtın patogenezinde ve takiben ALI/ARDS'nin oluşması ile ilgilidir (33). ACE'nin inhibisyonu ve AT1'in bloke edilmesi ile etki düzeltilmiştir. Bu nedenle, anjiyotensin II'nin akciğerlerdeki zararlı etkilerini bloke etmek, ALI ve ARDS gelişimine karşı koruma sağlayabilir.

Pulmoner Endotelial ACE: Pulmoner endotelial ACE, lüminal EH yüzeyi boyunca düzgün bir şekilde dağılmış, katalitik bölgesi kan akışına maruz kalmış bir ektoenzimdir (12). Aktivitesi, indikatör seyreltme tipi teknikler vasıtasıyla in vivo olarak ölçülebilir. Kılcal damarlarda da çok yüksek enzim konsantrasyonları bulunur. Farklı metodlarla ALI oluşturulan hayvan modellerinde, çeşitli belirtiler arasında ACE aktivitesinin azalması en erken bulgu olmuştur (22).

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE2). 2000 yılında ACE2 adlı bir ACE homologu tanımlandı. ACE2 bir karboksipeptidaz olarak işlev görür, ancak ACE'den farklı substrat spesifikliğine sahiptir; anjiyotensin- (1-9) üretmek için anjiyotensin I'den tek bir kalıntı ve anjiyotensin- (1-7) üretmek için anjiyotensin II'den tek bir kalıntı ayırır. Bu yeni RAAS ekseninin, ACE ve anjiyotensin II'nin pro-inflamatuvar etkisini dengelediğini göstermektedir (21). Bu bakımdan, mutant farelerde ACE2 ekspresyonunun kaybı, akciğer vasküler geçirgenliğini ve ödem oluşumunu ve ayrıca nötrofil birikimini artırırken, rekombinant ACE2 ile tedavi, hem vahşi tipte hem de ACE2 nakavt farelerde ALI'yi iyileştirir gibi görünmektedir (20).

2. Anjiyojenik Büyüme Faktörleri

Vasküler endotel büyüme faktörleri (VEGF'ler), anjiyopietinler ve efrinler olmak üzere üç farklı bileşik aile olarak sürece katılır. VEGF ve anjiyopietinlerin ALI / ARDS'nin patogenezi ve patobiyolojisine katkısının olduğu gösterilmiştir (12).

VEGF, anjiyogenez, su ve proteinlere vasküler geçirgenlikte etkili bir vasküler regülasyon aracıdır. VEGF'nin mikrovasküler geçirgenliği histaminden yaklaşık 20.000 kat daha etkilidir. EH'lerin ve fonksiyonlarının düzelmesinde önemli bir rol oynar. En iyi çalışılan VEGF-A'dır. Endotel üzerindeki etkileri ve diğer etkileri arasında; NO ve prostasiklin salınımı, apoptozun inhibisyonu ve hücre sağ kalımı ve farklılaşması, anjiyogenez ve vaskülojenездir. Akciğerde VEGF, akciğer gelişimi, vasküler geçirgenlik ve anjiyogenezin regülasyonu için gerekli pluripotent bir büyüme faktörü görevi görür.

ALI/ ARDS'nin erken döneminde VEGF seviyelerinin azalması, EH apoptozisi ile ilişkilidir. VEGF plazma seviyelerinin artışı hastaların mortalitesi ile ilişkilidir (34). Hiperoksinin pulmoner VEGF düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. VEGF mRNA ekspresyonu hipoksi, endotoksin, büyüme faktörleri ve IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler tarafından indüklenir (7).

3. Anjiyopöietinler

Anjiyopöietinler (Angs), esasen sepsis ve ALI'nin patofizyolojisinde yer alan yeni bir anjiyogenik büyüme faktörü sınıfıdır. Tanımlanan 4 aile üyesinden üçü, yani Ang-1, 2 ve 4 insanlarda gösterilmiştir. Ang-1 ve Ang-2 şimdiye kadar en iyi karakterize edilmiş bileşiklerdir (21). Ang-1, EH göçünü ve kılcal benzeri yapıların oluşumunu indükleyen, EH apoptozisini inhibe eden, vasküler geçirgenliği ve enflamasyonu azaltan ve vasküler bütünlüğü destekleyen bir tirozin kinaz reseptör 2 (Tie2) agonistidir. Buna karşılık Ang-2, bir Tie2 agonisti veya antagonisti olarak görev yapan bağlamsal bağımlı etkilere sahiptir. Ang-1'in in vitro endotelin-1 transkripsiyonu ve protein seviyeleri üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Ang-1 geni, deneysel ALI/ARDS modellerinde pulmoner dolaşıma aktarıldığında, akciğerde inflamasyon belirgin şekilde azalmış ve akciğer hasarına karşı koruma sağlanmıştır (35).

Anjiyopöietin-2 temel olarak endotelial bariyer bozulmasının bir modülatörü olarak işlev görür. Kritik septik ve cerrahi hastalarda ALI/ARDS'nin gelişmesi vasküler sızıntıyı kuvvetlendirir. Serum Ang-2 düzeylerinin, şiddetli sepsiste arttığı ve serum TNF- α ve hastalık şiddeti ile korele olduğu ve artışın hastalarda mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36).

ALI/ARD Patofizyolojisi

Pulmoner Hipertansiyon. ALI/ARDS'de inflamatuvar yanıt, sağlıklı pulmoner endotelinin normal yapısı gereği mevcut olan antikoagülan ve profibrinolitik ortamı, prokoagulan ve antifibrinolitik hale çevirir ve mikrotromboz ve mikroembolizm gelişir (6).

Vasküler tıkanıklıklar iskemik hasar oluşmasına, trombin aktivasyonu ve fibrin oluşumu endotel hücreler ve trombositlerden Endotelin-1, tromboksan-A2 (TXA₂), ve serotonin (5-HT₂) gibi vazoaaktif mediyatörlerin salınmasına neden olur. Oluşan endotel hasarı, mikrotrombozis ile birleştiğinde pro-trombotik faktörlerin salınmasından kaynaklanan, vasküler yeniden şekillenmeye neden olur. Böylece pulmoner arteriyel endotelde şişme, medial hipertrofi, fibrozis ve ödeme bağlı olarak gelişen perivasküler basınç artışı ve sonuçta, pulmoner arteriyel basınç ve pulmoner vasküler dirençte artış oluşturur (6,7).

Ayrıca ALI/ARDS de, prostoglandinler, endotoksinin etkisi ile COX2 ve indusibil nitrik oksit sentetaz (iNOS) gibi vazodilatatörler de salınır. Pulmoner vasküler direnci arttıran ve azaltan çeşitli mediyatörlerin arasındaki dengenin bozulmasıyla hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon yanıtı kaybolur ve genellikle pulmoner hipertansiyon gelişir. Bu arada sağ kalp rezervine bağlı olarak sistemik hemodinamik komplikasyonlar da gelişebilir (6).

Hipoksemi: ALI/ARDS'nin en çarpıcı özelliklerinden biri, refrakter hipoksemidir. Sağlıklı insanlarda lokal hipoksiye yanıt olarak pulmoner vazokonstriksiyon gelişir (Hipoksik-pulmoner vazokonstriksiyon). Böylece kan iyi havalanmayan alveollerden uzaklaştırılır (5,6).

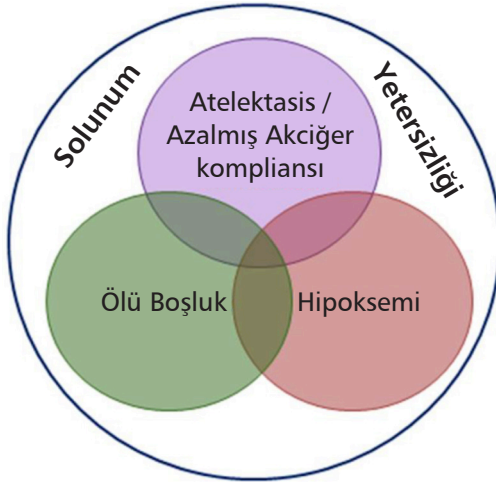
ALI/ARDS'de akciğerde hipoksik pulmoner vazokonstriktör yanıtın kaybolması nedeniyle, kan akımının havalanması çok az olan veya hiç olmayan alanlara yönlendirilmesi sonucu şant gelişir. Şant fraksiyonu artışı veya alveolar ventilasyon-perfüzyon eşitliğinin (V/Q) aşırı bozulması oksijene yanıtızsız hipoksemisinin (refrakter hipoksemi) temel nedenlerini oluşturur (7). ALI/ARDS'de gelişen şantın ve dolayısıyla V/Q eşitliğinin bozulmasının nedenleri; akciğerde hipoksik pulmoner vazokonstriktör yanıtın kaybolması, pulmoner tromboembolik olaylar, pulmoner vasküler rezistans artışı, alveolar kollaps, alveolar konsolidasyon gibi patolojilerdir. Ayrıca alveolakapiller membranda gelişen interstisyel ve alveolar ödem, interstisyel fibrozis ve atelektaziler, komplansta azalmaya ve gaz difüzyonunun bozulmasına katkıda bulunur (**Şekil 3**). Yetersiz ventilasyon refrakter hipoksemiye artırır (5,7) (**Şekil 4**).

Başlangıçta hipokapni veya normokapni varken daha sora hiperkapni de gelişebilir. Ekstrapulmoner ALI/ARDS'nin erken döneminde akciğer yapısı genel olarak korunur. Buna karşı pulmoner ALI/ARDS'de ödem ve buna bağlı dependent zonlarda kollaps oluşumu vardır. Şantın temel nedeni alt dorsal (dependent) zonlardır. V/Q orta zonlarda düşüken, üst vertikal (nondependent) zonlar açıktır ve muhtemelen hiperventile olmaktadır. Böylece karbondioksitin atılma problemi yoktur. PEEP (pozitif ekspiryum sonu basınç) uygulanması kollebe bölgelerin açılması, ventilasyonu yetersiz olan bölgelerin daha iyi havalanmasının sağlanması yolu ile şantın azalmasını ve V/Q oranının düzelmesini temin eder. ALI/ARDS'nin geç döneminde akciğer-



Şekil 3:

Akut akciğer hasarı (ALI) ve akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS)'nda hipoksi oluşum mekanizmaları.



Şekil 4:

Akut akciğer hasarı (ALI) ve akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS)'nda solunum yetersizliği oluşum mekanizması.

rin yapısı fibrozis, kapiller hasar, amfizematöz ve bronşektazik gelişmelerle önemli oranda bozulur. Yapısal değişiklikler hipokseminin yanısıra karbondioksit birikimine de neden olabilmektedir. ALI/ARDS'de, hipoksiye cevap olarak endotel hücrelerden adenosin salınır ve hipoksi ile tetiklenen pro-inflamatuar yanıtı egelleyen koruyucu bir mekanizma oluşturur (5,7).

Azalmış Akciğer Kompliyansı ve Solunum Mekanizması Değişimi: Akciğerlerin sertleşmesi sonucu interstisyuma sızan sıvı, lenfatiklerin kapasitesini aşar. Sert akciğerlerin oluşması hasara eklenir ve refrakter hipoksemi yetersiz havalandırma ile daha da kötüleşir. Bunun temel nedeni sürfaktan yapımı ve fonksiyonunun bozulması sonucu yüzey aktif madde kaybıdır. Alveoller, artan yüzey gerilimi nedeniyle ekspirasyon sırasında kolla olmaya başlar. Gaz değişimi için yüzeyin kaybolması ve

hava alanlarının çökme ihtimali artar. Açık kalanların çoğu genellikle ödem sıvısı ile dolar. Bu durum normalden daha fazla basınç gerektirdiğinden, genişlemesi zor alveollere neden olur. Alveoller ve interstisyel ödem ve hücrel hava boşluklarının dolması, sert akciğerleri birleştirir (5,37).

ARDS'de solunum sisteminin statik kompliyansı (akciğer + göğüs duvarı) 300 ml.kPa⁻¹ (30 ml. cmH₂O) civarındadır. Pulmoner ARDS'li hastalarda göğüs duvarının kompliansının normal olduğu, buna karşı akciğerlerin kompliansının düştüğü kabul edilmektedir. Buna karşı, ekstrapulmoner ARDS vakalarında akciğer kompliyansına ek olarak göğüs kafesi kompliyansında da düşüş olduğu gösterilmiştir. Fonksiyonel residüel kapasite, artmış elastik rekoil ve kollaps tarafından azaltılır. Hava akımına karşı ortalama total rezistans 1.5-2 k Pa.l⁻¹.s⁻¹ veya aynı teknikle ölçülen normal akciğerleri olan anestezi uygulanan hastaların yaklaşık üç katıdır (5,7).

ALI/ARDS'nin geç döneminde akciğerin yapısı fibroproliferatif değişiklikler, kapiller hasar, amfizematöz ve bronşektazik gelişmelerle önemli oranda bozulmuştur. Bu durum yüksek hava yolu basınçlarına ve büyük ölçüde artmış solunum işine neden olur. Böylece solunum yetmezliği kaçınılmazdır (5,7).

Görüldüğü gibi alveolar hasar, kapiller hasar, ödem sıvısının sızması, inflamatuvar hücrel infiltratlar, V/Q eşitsizliği, atelektazi, torasik kompliyansın azalması, ölü boşluğun artması, hipoksik vazokonstriksiyonun azalmasının birarada etkileşimleri ile hipoksi oluşmaktadır. Sonuçta Atelektazi/azalmış kompliyans, ölü boşluk artması ve hipoksinin iç içe geçmesi solunum yetersizliği olarak ortaya çıkar (6) (**Şekil 3, 4**).

Mekanik Ventilasyon

Mekanik ventilasyon hayat kurtarıcı ve ileri yaşam desteğinin vazgeçilmez öğelerinden biridir. Bununla birlikte, diğer tedaviler gibi özellikle doğru kullanılmazsa kompliyasyonlara neden olabilir, akciğerlere zarar verebilir ve akut akciğer hasarı oluşturabilir. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ALI/ARDS'ye benzeyen klinik tabloya ventilatör ilişkili akciğer hasarı "*ventilator-associated lung injury*" (VALI) denir (9). ALI/ARDS'ye mekanik ventilasyonun neden olduğu kanıtlanabiliyorsa, bu duruma ventilatör kaynaklı akciğer hasarı "*Ventilator-Induced Lung Injury* (VILI) adı verilir (11,37).

Yüksek volüm, yüksek basınç, alveollerin periyodik açılıp kapanmasına yol açan yetersiz pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP), kapalı alveollerin açılarak kullanılabilir hale getirilememesi gibi uygulamaların oluşturduğu mekanik etkilerin yanısıra, inflamatuvar yanıtı da tetikleyerek VALI oluşumuna neden olduğu ve çoklu organ yetersizliğinin (MODS) gelişimine yol açtığı bilinir (6,22).

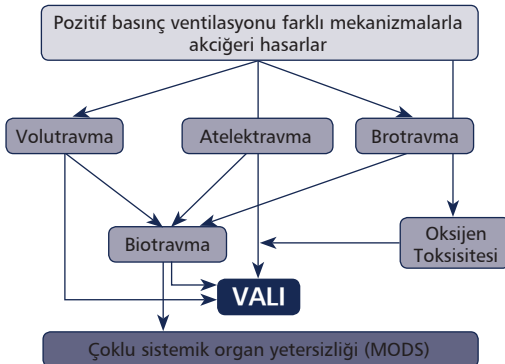
Alveollerin ALI/ARDS'de genişlemesi zordur ve eğer normal bir tidal hacim (10-15 ml/kg) kullanılırsa, akciğer bölgeleri fazla gerilebilir. Sürfaktan kaybı, ekspirasyonda birçok alveollerin tamamen çökmesine neden olur. Genişletme ve çökmenin döngüsel yapısı, yüksek hava yolu basınçlarıyla (>30 cm H₂O) birleştiğinde, pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını ve fibroproliferasyonu uyandırır. Bu süreç sağlıklı akciğerlerde görülebilir, ancak hasarlı akciğerlerde daha kolay meydana gelir. ALI/ARDS'li hastaların havalandırılmasında, koruyucu düşük tidal hacimli havalandırma stratejisi kullanılarak daha fazla hasarlanma sınırlandırılır (7,38).

VALI'nin gelişmesinde önemli rol oynayan iki faktör; alveollerin aşırı gerilmesi (volutravma), ve siklik atelektazidir (atelekt travma) (**Şekil 5**).

Volutravma, Gerilme Hasarı: Yüksek transpulmoner basınçlar (Alveolar-Plevral basınç farkı) tarafından alveollerin aşırı gerilmesi ile oluşan hasardır. Kapiller endotelial ve epitelyal kırılmalara yol açar ve proteinlerin sızmasını artırır. Akciğerdeki siklik değişiklikler ile oluşur, sürfaktan fonksiyonunu değiştirir, atelektazi gelişimini kolaylaştırır (11,38). Alveolar membran hasarı, özellikle yüksek solunum basıncından (barotrauma) değil, yüksek tidal hacimlerle ortaya çıkar ve alveollerin yırtılmasına, akciğer ödemi, hücre ölümü, makroskobik pnömotoraks, pnömomediastin ve subkutan amfizeme neden olur (38).

Atelekt travma: Atelekt travma, alveollerin tekrarlanan açılması (recruitment) ve kapanması (*de-recruitment*, kollaps) sonucu oluşan shear-stress kuvvetleri ile ilişkili akciğer hasarıdır (11). Çalışmalar, toplam son ekspiratuar çöküşün ve distal hava yollarının yeniden açılmasının, önemli shear strese ve bölgesel hipoksiye, ardından hücre hasarına, sürfaktanın bozulmasına, enflamasyona ve akciğerde gelişen hasarın daha da ilerlemesine neden olduğunu göstermiştir (38).

Barotravma: Yüksek inflasyon basıncı ile indüklenen akciğer hasarıdır. Hava yolu basıncının yüksekliğine bağlı komplikasyonlar kendini, pnömomediastinum,



Şekil 5:

Mekanik ventilasyona bağlı akut akciğer hasarı ve çoklu sistemik organ yetersizliği sendromu (MODS) gelişim mekanizmaları.

pnömotoraks veya subkütan amfizem olarak gösterse de VALI/VILI'nin barotravma sonucunda oluşmadığı ileri sürülür (11,12). Çoğunlukla altta kalan (dependan) akciğer zonlarında ortaya çıkmaktadır. Akciğerlerin açılıp kapanması sırasında bronko-alveoler bileşkede ayrılma, interstisyel ve plevral aralığa hava sızması, diffüz alveolar hasar meydana gelir (38).

Mekanik Ventilasyon Hasarının Oluşum Mekanizması

Mekanik ventilasyon sırasında alveolo kapiller bariyer permeabilitesini değiştiren mekanizmalar; artmış transmural vasküler basınç, sürfaktan inaktivasyonu, endotelial hücrelerin mekanik değişimi ve bozulması, inflamatuvar hücrelerin bölgesel aktivasyonudur.

Bu nedenle mekanik ventilasyonun hasar oluşumu üzerine etkileri, biyofiziksel ve biyokimyasal olarak gelişir.

Biyofiziksel Hasar Etkileri: Shear stress, aşırı gerilme, siklik gerilme ve intratorasik basınçta artıştan oluşan biyofiziksel hasar, alveolar kapiller permeabiliteyi arttırırken, kalp debisini ve buna bağlı organ perfüzyonunu azaltır (5–7).

Mekanik uyarıcıları etkileyerek dönüştürdüğü yolaklar ve hücrel işlevi etkileyen kimyasal sinyaller tam olarak anlaşılmasada, gerilmiş-aktive edilmiş iyon kanalları ve matris-integrin-hücre iskeleti yolu en çok dikkati çeken yolaklardır (6,38).

Akciğer parankiminde, düşük gerilme seviyelerinde hücre zarının gerilme yetmezliğinin meydana gelmesi, önceden oluşan mediatörlerin salınmasında inflamasyonlu bir yanıtın oluşması ve bilinen bir mekanik transdüksiyon yolunu oluşturmadan, pro-inflamatuvar bir etkinin gelişmesi sonucu mekanik transdüksiyonda normal dışı yolların oluşmasına neden olabilir (11,38).

Gerilmeye (ve gadolinyum'a) duyarlı iyon kanallarına bağlı sinyaller, matriks, integrin ve hücre iskeleti sinyal yolu arasındaki ekstraselüler sinyal yolu, hücreler arası temaslar yoluyla sinyal ve hücreler arası çözünen taşımacılık, subletal geçici hücre membranı bozulmasından kaynaklanan spesifik olmayan geçişler, mekanik transdüksiyon yolunun değişiminden sorumlu yapılardır. Gerilmeyle aktive olan iyon kanallarının oluşumu, her iki yönde geçişleri kolaylaştırarak mevcut homeostasisin bozulmasına neden olur (7,38).

Biyokimyasal Hasar Etkileri: Mekanik ventilasyon biyokimyasal hasar etkileri ile akciğerlerden makrofajlar, endotelial ve epitelyal hücreler, trombositler ve nötrofiller gibi çeşitli hücrelerden, sitokinler, komplement, prostaglandinler, lökoteriyenler, reaktif oksijen ürünleri ve proteazların salınmasına neden olur. Akciğere toplanan fibrotik proliferasyon hücreleri ve gelişen atelektazi kimyasal mediyatörlerin salınımını kolaylaştırır (6,22,39).

Alveollerden dolaşım sistemine geçen biyokimyasal mediyatörler ve bakteriler, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)'nun oluşmasına yol açar. SIRS, diğer organ sistemlerini ve distal organları da etkilenir. Sonuç olarak etkilenen organlarda inflamatuvar mediyatörler ve hücreler nedeniyle doku hasarı oluşur. Oksijen dağılımı bozulur ve bakterilerin dolaşıma geçmesi ile bakteremi gelişir. Böylece, mekanik ventilasyonun, olumsuz fiziksel etkilerine ek olarak bölgesel ve sistemik inflamatuvar yanıtı tetikleyerek akciğer hasarını artırdığı, çoklu organ yetersizliği sendromu (MODS) gelişimine yol açtığı ve böylece mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Mekanik ventilasyonun yukarıda özetlenen fiziksel etkilerine ikicil olarak ortaya çıkan bu biyokimyasal etkilere bağlı gelişen hasar biyotravma olarak isimlendirilir (6,37).

Alı/Ards Biyobelirteçleri

ALI/ARDS şiddetini tahmin etmek için şu anda klinik olarak yararlı moleküler biyobelirteçler yoktur; Bununla birlikte, PAO_2/FiO_2 oranı (alveoler parsiyel oksijen basıncı / inspire edilen oksijen oranı) klinik olarak şiddeti tahmin etmek için kullanılır (8,17).

Plazma veya bronkoalveolar lavaj (BAL) numunelerinde, birçoğu şu anda aktif olarak hayvan araştırmalarında araştırılan birkaç potansiyel biyolojik belirteç bulunmaktadır. Ancak, bunlar genellikle insanlarda klinik denemelerde önemli sonuçlar göstermekte başarısız olmuştur. Pro-inflamatuvar sitokinler arasında TNF-a, IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-18, morbidite ve mortaliteyi öngörmeye en umut verici potansiyel moleküler biyobelirteçlerdir. Travmalı hastalarda bronkoalveolar lavajda (BAL) yüksek seviyede interlökin-8 (IL-8) ARDS gelişmesini düşündürür (2,5,11).

Diğer taraftan, plazma IL-4, IL-2, anjiyopietin-2, Krebs von den Lungen-6 ve protein C (azalmış düzeyler) konsantrasyonları ARDS'li hastalarda mortalite ile en güçlü ilişkiyi göstermiştir (8,17,21).

ALI/ARDS'de Temel Tedavi Prensipleri

ALI/ARDS'nin tedavi prensiplerinde yeterli doku oksijeni sağlanması, primer nedenin tedavisi, metabolik destek, komplikasyonların önlenmesi ve tedavisidir. Mekanik ventilasyon ALI/ARDS tedavisinde ana terapatik yöntemdir. Son senelerde Farmakoterapi yaklaşımları ve araştırmaları gittikçe artmaktadır (8,17,21).

Çeşitli ajanların etkileri ve etki mekanizmaları araştırılmaktadır. Örneğin; nöromusküler ajanlar, inhale NO ve prostanoidler gibi vazodilatatörler, antioksidantlar, anti-inflamatuvar ajanlar, sıvı yönetimi ve alveolar sıvı klirensi, immunonutrition, mezenşimal stem hücreleri, kortikosteroidler, eksojen sürfaktan, aktive protein C,

beta-2 agonistler, keratinosit büyüme faktörü (KGF), insülin-benzeri büyüme faktör-1(IGF-1), araşidonik asit metabolizma ürünleri, prostaglandin E1, araşidonik asit metabolizması inhibitörleri, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) gibi ajanlarla yapılan tedavilerdir. Bu ajanların deneysel araştırma sonuçları ile insandaki etkileri farklılıklar göstermektedir. Bizim araştırmalarımızda sıçanlarda oluşturduğumuz ALI/ARDS modelinde non-trisiklik serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetin'in kullanılmasında ALI'nin kriterlerinde düzelme oluştuğunu gösterdik (39).

Son senelerde Farmakotedavide gündeme gelen yeni ajanlar.

AP 301 nanopeptid; sentetik peptid yapısı insan TNF α 'sının lektin benzeri domene dayanır. Pulmoner epitelyal ve endotelyal ENaC sodyum kanallarını aktive ederek alveolar sıvı klirensini güçlendirir. SB-681328; selektif P38 alfa inhibitörü olup, mitojen aktive protein kinaz (MAPK) yoluna müdahale ederek inflamatuvar cevabı bastırır. İnterferon beta-1a; endotelyal bariyer fonksiyonundan sorumludur. CD73 upregülasyonunu meydana getirerek, ALI/ARDS patofizyolojisinde çok önemli olan vasküler sızıntıyı önler. Mikro RNA; çeşitli genlerin ekspresyonlarının post transkripsiyonel regülasyonunda görevlidir. C5a; nötrofil hücre dışı tuzakların (NET'ler) görünümünü destekleyen, güçlü bir anafilatoksin olarak görev yapan bir tamamlayıcı bölünme ürünüdür (11).

Sonuç olarak, ALI/ARDS'de patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması ilerledikçe, deneysel epitelyal ve endotelyal hedefli tedavilerde gösterildiği gibi, akciğerleri kritik hastalıklarda koruyan terapötik yöntemleri geliştirmek daha olası olacaktır. Bu ilerleme, sendromla ilişkili hala çok yüksek mortalite ve morbiditeyle başa çıkmak için zorunludur.

KAYNAKLAR

1. *Mc Cormack V, Tolhurst-Cleaver S. Acute respiratory distress syndrome. Bja Education 2017; 17: 161-5.*
2. *Dushianthan A, Grocott M, Postle A, Cusack R. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. Postgraduate medical journal 2011; 87: 612-22.*
3. *Ashbaugh D, Bigelow DB, Petty T, Levine B. Acute respiratory distress in adults. The Lancet 1967; 290: 319-23.*
4. *Murray Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 720e3.*
5. *Lee W, Slutsky A. Hypoxemic respiratory failure, including acute respiratory distress syndrome. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine 2005.*
6. *Crimi E, Slutsky AS. Inflammation and the acute respiratory distress syndrome. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2004; 18: 477-92.*
7. *Lumb AB. Nunn's applied respiratory physiology: Elsevier Health Sciences 2005.*
8. *Johnson ER, Matthay MA. Acute lung injury: epidemiology, pathogenesis, and treatment. Jour-*

- nal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery* 2010; 23: 243-52
9. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *The Lancet* 2007; 369: 1553-64.
 10. Khalil M, Allen TC, Kurdowska A. Acute Respiratory Distress Syndrome: A Review Article. *AJSP: Reviews & Reports* 2017; 22: 3-7.
 11. Wohlrab P, Kraft F, Tretter V, Ullrich R, Markstaller K, Klein KU. Recent advances in understanding acute respiratory distress syndrome. *F1000 Research* 2018; 7.
 12. Fanelli V, Ranieri VM. Mechanisms and clinical consequences of acute lung injury. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12: S3-S8.
 13. Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 327-36.
 14. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes? *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998; 158: 3-11.
 15. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009; 179: 220-7.
 16. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme Jr JF. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005; 171: 340-7.
 17. Butt Y, Kurdowska A, Allen TC. Acute lung injury: a clinical and molecular review. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2016; 140: 345-50.
 18. Tsushima K, King LS, Aggarwal NR, De Gorordo A, D'Alessio FR, Kubo K. Acute lung injury review. *Internal medicine* 2009; 48: 621-30.
 19. Prudhomme JB, Ware LB. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: mechanisms and potential new therapies. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2004; 1: 123-8.
 20. Jain S, Bellingan G. Basic science of acute lung injury. *Surgery (Oxford)* 2007; 25: 112-6.
 21. Maniatis NA, Kotanidou A, Catravas JD, Orfanos SE. Endothelial pathomechanisms in acute lung injury. *Vascular pharmacology* 2008; 49: 119-33.
 22. Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 337-49.
 23. Matthay MA, Zimmerman GA. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 2005; 33: 319-27.
 24. Maniatis NA, Orfanos SE. The endothelium in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Current opinion in critical care* 2008; 14: 22-30.
 25. Orfanos S, Mavrommati I, Korovesi I, Roussos C. Pulmonary endothelium in acute lung injury: from basic science to the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1702-14.
 26. Rizzo AN, Dudek SM. Endothelial glycocalyx repair: building a wall to protect the lung during sepsis. *American Thoracic Society*; 2017.
 27. Sieve I, Münster-Kühnel AK, Hilfiker-Kleiner D. Regulation and function of endothelial glycocalyx layer in vascular diseases. *Vascular pharmacology* 2018; 100: 26-33.
 28. Zawrotniak M, Rapala-Kozik M. Neutrophil extracellular traps (NETs)-formation and implications. *Acta Biochimica Polonica* 2013; 60.
 29. Ward PA. Oxidative stress: acute and progressive lung injury. *Annals of the New York Academy*

- of Sciences* 2010; 1203: 53-9.
30. Galani V, Tatsaki E, Bai M, Kitsoulis P, Lekka M, Nakos G, et al. The role of apoptosis in the pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): an up-to-date cell-specific review. *Pathology-Research and Practice* 2010; 206: 145-50.
 31. Schultz MJ, Haitsma JJ, Zhang H, Slutsky AS. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia—a review. *Critical care medicine* 2006; 34: 871-7.
 32. Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, Montgomery HE, Chaudhari B, McAnulty RJ, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002; 166: 646-50.
 33. Marshall RP, Gohlke P, Chambers RC, Howell DC, Bottoms SE, Unger T, et al. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2004; 286: L156-L64.
 34. Medford A, Millar A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS): paradox or paradigm? *Thorax* 2006; 61: 621-6.
 35. McCarter SD, Mei SH, Lai PF, Zhang QW, Parker CH, Suen RS, et al. Cell-based angiopoietin-1 gene therapy for acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007; 175: 1014-26.
 36. Gallagher DC, Parikh SM, Balonov K, Miller A, Gautam S, Talmor D, et al. Circulating angiopoietin 2 correlates with mortality in a surgical population with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome. *Shock (Augusta, Ga)* 2008; 29: 656.
 37. Nieman GF, Andrews P, Satalin J, Wilcox K, Kollisch-Singule M, Madden M, et al. Acute lung injury: how to stabilize a broken lung. *Critical Care* 2018; 22: 136.
 38. Pinhu L, Whitehead T, Evans T, Griffiths M. Ventilator-associated lung injury. *The Lancet* 2003; 361: 332-40.
 39. Guner I, Yaman MO, Aksu U, Uzun D, Erman H, Inceli M, et al. The effect of fluoxetine on ischemia–reperfusion after aortic surgery in a rat model. *Journal of surgical research* 2014; 189: 96-105.

Obezite ve Akciğerler

Q. Fuat Sönmez

Giriş

Kilo fazlalığı ve obezite vücutta sağlığı bozabilecek düzeyde aşırı veya anormal yağ birikimi olarak tanımlanır. Sıklığı son yıllarda çarpıcı bir şekilde artmış olup, dünya çapında en yaygın metabolik hastalık haline gelmiştir ve günümüzde küresel bir salgın olarak da nitelendirilmektedir (1). Etiyolojisi incelendiğinde, obezite karmaşık ve çok faktörlü bir tablo olarak karşımıza çıkar. Genler, çevresel faktörler, yaşam tarzı ve duygusal faktörlerin karşılıklı etkileşiminin bir sonucu olabildiği gibi bu faktörlerin sadece bir tanesi bile obezitenin ortaya çıkmasına neden olabilir. Modern yaşam tarzı obezite için çok önemli bir risk faktörüdür. Bu yaşam tarzında fiziksel aktivite seviyelerinin azalması ve kalori alımının artması obeziteye katkıda bulunan önemli sebepler olarak ortaya çıkar (2,3). Obezite ve ilişkili hastalıklar tıbbi anlamda ciddi bir ekonomik yük oluşturmasının yanı sıra bireyin yaşam kalitesinin bozulmasına, sosyalleşme problemlerine, iş verimliliği kaybına, mesleki maluliyetlere bağlı erken emekliliğe ve hatta ölümlere yol açar (4).

Yağ dokusunun, vücutta normal sınırların üstünde birikmeye başlaması, birikimin sebebinin ne olduğundan bağımsız olarak sağlık üzerine olumsuz etkileri başlatır. Yağ birikimi sıklıkla vücut kitle indeksi (VKİ) ile değerlendirilir. VKİ kişinin kilosunun (kg), boyunun metrekaresine (m^2) bölünmesiyle hesaplanır ve birimi kg/m^2 'dir. Bireyin VKİ değeri $18.50 kg/m^2$ 'den az ise zayıf kilolu, $18.50-24.99 kg/m^2$ arasında ise normal kilolu, $25.00-29.99 kg/m^2$ arasında ise fazla kilolu ve $30 kg/m^2$ 'nin üzerinde ise obez olarak kabul edilir. Obez bireyler de kendi içinde hafif obez $30.00-34.99$

kg/m², orta derecede obez 35.00–39.99 kg/m², morbid obez 40.00–49.99 kg/m² ve süper obez \geq 50.00 kg/m² olmak üzere dört kategoriye ayrılır (**Tablo 1**) (5,6).

Obezite her yaş ve sosyal sınıftan insanı etkileyen bir salgın halini almıştır ve obez sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Vücutta aşırı yağ birikimi VKİ'ye göre sınıflandırılabilirdiği gibi yağ birikiminin vücutta dağılım şekline göre jinoid ve android olarak da sınıflanabilir. VKİ obezitenin değerlendirilmesinde sık kullanılan pratik bir değerlendirme aracıdır ancak vücut kas kitlesi fazla olan bireylerde olduğu gibi, bazı durumlarda vücudun yağ içeriğini değerlendirmede yetersiz kalabilir. Bu sebeple obezite değerlendirmesi yapılacak bireylerde çok yönlü bir yaklaşımın benimsenmesi gerektiği unutulmamalıdır. Vücudun yağ dağılımı ve kütlesi antropometrik ölçümler, elektriksel biyoempedans ve dual enerji X-ray absorpsiyometrisi gibi yöntemler kullanılarak da değerlendirilebilir (7–9).

Kilo fazlalığı vücutta yapısal ve metabolik değişikliklere neden olarak vücudun pulmoner, kardiyovasküler, gastrointestinal, renal ve biliyer sistem hastalıklarına ve bazı tümörlere yatkın hale gelmesine neden olur. Bu bölümde obezitenin solunum sisteminde neden olduğu değişiklikler ve bazı hastalık tabloları ele alınacaktır. Obezite solunum sisteminde obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), astım, pulmoner hipertansiyon, obezite hipoventilasyon sendromu (OHS), pnömöni ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gibi hastalıklar için majör risk oluşturan faktörlerden biridir. Obezite ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) arasında sıkı bir ilişki olduğuna dair bulgular artmaya başlamıştır (10,11).

Vücutta android paternde yağ birikimi, diyaframın kasılmasına karşı daha fazla direnç oluşmasına neden olarak solunum mekaniklerini bozar. Dolayısıyla da akciğer hacim ve akciğer kapasitelerini olumsuz yönde etkileyebilir. Örneğin, aynı VKİ

Obezite Sınıflaması	Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)
Zayıf	\leq 18.50
Normal	18.50–24.99
Fazla kilolu	25.00–29.99
Obez	\geq 30
Hafif obez	30.00–34.99
Orta derecede obez	35.00–39.99
Morbid obez	40.00–49.99
Süper obez	\geq 50.00

değerine sahip obez erkeklerin, aynı VKİ değerine sahip obez kadınlara göre birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV₁) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerlerinde kayıp yaşamasının nedeni kadınlarda jinoid paternin daha yaygın olmasıdır (12,13).

Obezitenin yaygınlığının artması ve toplumsal bir sağlık sorunu haline gelmesiyle birlikte obezitenin solunum sisteminde neden olduğu değişiklikler son yıllarda yoğun bir şekilde araştırılmaktadır ancak halen solunum sisteminde neden olduğu tabloların fizyopatolojik mekanizmaları net olarak aydınlatılamamıştır. Solunumun gerçekleşebilmesi için solunum sistemini oluşturan yapıların uyum içinde çalışması gerektiği bilinmektedir. Obeziteye bağlı olarak torasik, abdominal ve mediastinal bölgedeki yapısal değişiklikler diyafram ve torasik kafesin hareketlerini sınırlar bunun sonucunda da ventilasyonun mekaniği bozulur. Ayrıca adipoz doku hem endokrin hem de parakrin bir organ olarak ürettiği biyoaktif mediatörlerle ve sitokinlerle proinflamatuvar bir durum oluşturur. Bunun sonucunda atopi, bronşiyal sensitivite, akciğer gelişiminin etkilenmesi, astım riskinin artması ve hastalık ile ilişkili fenotipik değişiklikler ortaya çıkar (14).

Inflamatuar Süreç

Obezitede vücutta görülen yağ birikimi, yapısal ve mekanik etkilere neden olduğu gibi kronik sistemik inflamatuvar bir süreci de başlatır ve birçok organ ve dokuyu etkiler. Bu süreçte birçok inflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatör rol alır. Adipoz dokudaki adipositlerden, makrofajlardan ve diğer hücrelerden üretilen adipositokinler inflamatuvar sürecin merkezinde yer alır. İnflamatuar süreçte *proinflamatuvar adipositokinler ve mediatörler* (leptin, resistin, vaspin, TNF- α , IL-1 β , ve IL-6) ile *antiinflamatuvar adipositokinler ve mediatörler* [adiponektin, omentin, SFRP5 (Secreted frizzled-related protein 5), vaspin, ZAG (Zinc- α 2-glycoprotein), interlökin-10, interlökin-1RA, TGF- β 1, GDF-15] arasındaki denge bozulur (15). Bu sürece makrofajların M₂ formundan M₁ formuna polarizasyonu ve T helperların faydalı formları olan Treg ve Th₂'nin zararlı formlar Th₁ ve Th₁₇'ye dönüşümü eşlik eder. Bu proinflamatuvarlar mediatörlerden zengin inflamatuvar karışım, Toll-like reseptör 4, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) ve diğer sinyal yollarını aktive eder ve inflamatuvar süreç kaskadını oluşturur (16). Bu değişiklikler doğuştan ve kazanılmış immünite yanıtlarını modüle eder ve akciğerlerin hasara karşı duyarlılığını düzenler (17). Akciğerlerin mide asidi, ozon, bakteriyel ve bakteriyel olmayan partiküllere maruz kalması gibi akciğer sağlığını tehdit eden bu faktörler, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar adipositokinler arasındaki dengeye etki ederek akciğerleri zedelenmeye karşı daha duyarlı hale getirebilir (18).

Kronik inflamasyon doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile başlar ve vücutun proinflamatuvar mediatörlerini ve oksidatif stresi artırır, sonuç olarak akut

faz yanıtı ortaya çıkar (19). Ayrıca bu inflamatuvar durum obezite ile ilişkili çeşitli komplikasyonların patogeneğinde çok önemli bir rol oynar. Yağ dokusu tanım olarak adiposit, fibroblast, endotelial hücreler ve immün hücrelerden oluşan ve enerjinin depolandığı endokrin bir organdır. Bu hücrelerden salınan adipositokinler fizyolojik veya patolojik koşullarda ROS oluşumunu indükler, oksidatif stres tetikler, bu durum diğer adipositokinlerin yapımının artmasına yol açar. İmmün sistem hücreleri de serbest radikal üreterek sistemik proinflamatuvar durumun artmasına katkıda bulunur (20). Fazla miktarlarda biriken yağ dokusu TNF- α , IL-1 β , ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olur (21). TNF- α inflamatuvar yanıtta rol oynamasının yanında, yağ hücrelerinin apoptozisinde, lipid metabolizmasında, karaciğerde lipogenezde ve oksidatif stresin tetiklenmesi sürecinde de rol oynar. Bahsedilen etkilerini IL-6 ve diğer proinflamatuvar mediatörlerin salınımını arttırarak ve de adiponektin gibi antiinflamatuvar etkili molekülleri azaltarak yapar. TNF- α düzeyleri obez bireylerde artmış bulunurken kilo kaybı ile düzeyleri azalır (22).

IL-1 β da tıpkı obezitede artış gösteren IL-6 ve diğer sitokinler gibi proinflamatuvar yanıtla ilişkilidir (23). IL-6 adipositler, makrofajlar, monositler, endotelial hücreler ve pankreas hücreleri tarafından salgılanır. Enerji homeostazisi ve inflamasyonunun düzenlenmesinde görev alır. IL-6 proinflamatuvar sitokin sentezini stimüle ederken antiinflamatuvar sitokinleri baskılar ve inflamasyonun akut durumdan kronik duruma geçişini etkiler (24). IL-6, viseral yağ dokusunda, subkutan yağ dokusuna göre 2-3 kat daha fazla üretilir. Ayrıca insanlardaki IL-6 yüksekliğinin glukoz intoleransı, tip 2 Diabetes Mellitus, hipertansiyon ve obezite ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (25). IL-6 ayrıca lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe eder ve hipotalamik olarak iştah düzeyini değiştirir (26).

Vücutta yağ dokusunun, özellikle de viseral yağ dokusunun artması proinflamatuvar sitokinlerin sentezini indükler. Bunun sonucunda makrofajlar ve monositler tarafından üretilen reaktif oksijen ve nitrojen türevleri ve oksidatif stres artar, bu süreçte obez hastalar oksidatif hasara daha duyarlı hale gelir (21). Yağ dokusundan salınan adipokinler leptin, adiponektin, visfatin, resistin, apelin ve tip I plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-I) hem fizyolojik durumlar hem de oksidatif stres de içeren patolojik durumlar ile ilişkilidir (19). Örneğin leptinin, C reaktif protein (CRP) seviyesini arttırdığı ve proinflamatuvar yanıtı etkilediği gösterilmiştir (27). Adiponektin ise leptine zıt etki gösterir ve antiinflamatuvar etkiler ortaya çıkarır (28). Adipositlerle beraber makrofajların da bu faktörlere majör bir katkı sağladığına inanılmaktadır. Obezitede sistemik inflamasyon artışı ile birlikte dolaşımda artan TNF- α , CRP, IL-6 gibi diğer proinflamatuvar sitokinler, kemokinlere bağlı olarak antiinflamatuvar etkili adiponektin, omentin ve SFRP5 düzeyleri azalmaktadır (29,30). Adiponektin, omen-

tin ve SFRP5 gibi adipositokinlerin terapötik olarak verilmesi kilo kaybını kolaylaştırabilir ve inflamasyonu azaltabilir (31).

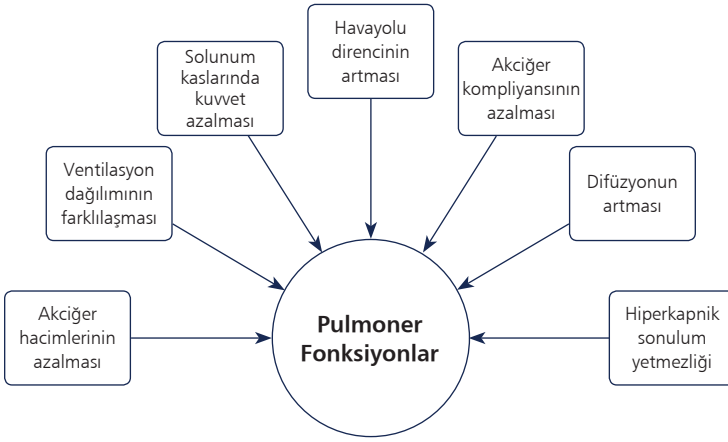
Solunum Üzerine Etkisi

Adipoz dokunun endokrin ve parakrin bir organ olması nedeniyle birçok biyoaktif mediatör üretmesi ve proinflamatuvar bir süreç oluşturması obez bireylerde atopi, bronşiyal hiperreaktivite (BHR), pulmoner hipoplazi ve astım gibi risklerin ortaya çıkmasına neden olur (32). Obezitede inflamatuvar sürecin yanında göğüs duvarı, abdomen ve üst hava yollarında yağ dokusunun artması da solunum sistemini etkiler. Solunum yükü artar, nöronal solunum uyarımı artar ayrıca solunumsal uyku bozuklukları ve sonuç olarak hiperkapnik solunum yetmezliği meydana gelebilir (33). Solunum fonksiyon testleri obez bireylerde solunum sistemindeki değişimlerin fizyolojik olup olmadığını araştırmada kullanılabilir. Obez bireylerde tespit edilen bu değişiklikler önemlidir çünkü bu değişikliklerin çoğu kilo kaybı ile veya obezite cerrahisi ile geri döndürülebilir.

Ökapnik obez bireylerde solunum fonksiyonlarında yaygın olarak görülen tablo aşağıda sıralanmıştır (11).

- Göğüs duvarı ve akciğer kompliyansının azalması
- Küçük hava yollarında fonksiyon bozukluğu ve ekspiratuvar akımın kısıtlanması
- FEV1/ FVC oranının korunması
- Ventilasyon kas gücü ve dayanıklılığının azalması ve/veya aynı kalması
- Solunum işinin ve solunumun için gerekli O_2 miktarının artması
- Karbon monoksit difüzyon kapasitesinin artması veya normal kalması
- Anormal ventilasyon/perfüzyon ilişkileri ve arteryel O_2 desatürasyonu
- Santral solunum uyarımının artması veya normal kalması

Sağlıklı ve normal kilolu bir bireyde inspirasyon sırasında diyafram kasılır, abdomen içeriği aşağı ve ileri itilir, eş zamanlı olarak eksternal interkostal kasların kasılması da kostaları yukarı ve ileriye doğru çekerek atmosferden alveollere hava akışı sağlanır (34). Obez bireylerde ise göğüs duvarı ve abdomeni kaplayan aşırı yağ dokusu sebebiyle solunum kaslarının hareketi kısıtlanır ve bu mekanizma bozulur. Toraks ve abdomendeki bu değişiklikler diyafram hareketliliğini ve kosta hareketlerini kısıtlar, solunum dinamiklerini değiştirir, kompliyansı azaltır, sonuç olarak solunuma aracılık eden çizgili kasların mekanik fonksiyonları bozulur (**Şekil 1**) (35). Ayrıca toraksta biriken yağ dokusu nedeniyle solunumun nöronal kontrolünde değişiklikler olur ve torasik kan akımı da artar (32).

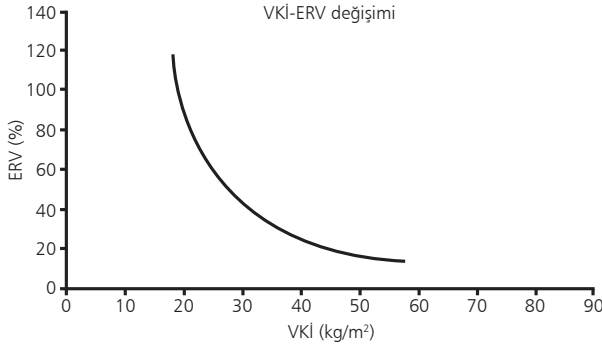


Şekil 1: Obezitenin pulmoner fonksiyonlar üzerine etkileri (36).

Akciğer Hacimleri Üzerine Etkisi

Obez bireylerde vücutta biriken yağ dokusunun solunum sistemi üzerinde oluşturduğu etkiler, nihayetinde akciğer hacim ve kapasitelerini de olumsuz yönde etkiler. Obezlerde statik akciğer volümleri değerlendirildiğinde öncelikle ekspiratuar rezerv volüm (ERV), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve total akciğer kapasitesinde (TLC) azalma olduğu görülür. Vücut ağırlığının hafifçe artmasında bile FRC ve ERV'deki azalmalar tespit edilebilir. Bu durum toraks ve abdomen etrafında biriken yağ dokusunun kütleli yükü nedeniyle akciğerlerde görülen inflasyon ve deflasyon sırasındaki basınç dengesinin bozulmasından kaynaklanır (37). Karın içi basıncın artışının göğüse doğru iletilmesi FRC ve ERV'yi azaltır. Bu durumda hastalar belirgin şekilde basınç-volüm eğrilerinin daha az verimli bir bölgesinde nefes almak zorunda kalır ve buna bağlı olarak solunumun iş yükü de artmış olur (33). VKİ artışı ile ERV, FRC ve TLC azalması arasında ekspanansiyel bir korelasyon vardır ve bu durum göğüs ve abdomende biriken yağ dokusunun mekanik etkileri ile doğrudan korelasyon gösterir (**Şekil 2**) (38).

Fazla kilolu veya obez bireylerde spirometri ve tüm vücut pletismografisi ile yapılan ölçümlerde akciğer hacmindeki başlıca değişimin ERV'deki azalma olduğu gösterilmiştir (39). ERV'deki bu azalmanın ana nedenlerinden biri torako-abdominal bölgede biriken yağ dokusudur. ERV'deki anlamlı azalmanın ventilasyonun dağılımında dengesizliklere, akciğerlerin dependan hava yollarının kapanmasına ve ventilasyon perfüzyon oranında düzensizliklere yol açabileceği bilgisi önemlidir ve unutulmamalıdır (37).



Şekil 2: ERV ve VKİ ilişkisi

Obezitenin akciğer hacim ve kapasiteleri üzerine bildirilen bir diğer önemli etkisi de FRC'deki azalmadır (38,40). Göğüs duvarı, karın ve viseral kavite içerisindeki yağ dokusu kütlesi, akciğer ve göğüs kafesinin mekanik özelliklerini etkiler. Diyaframın yukarı pozisyonda kalması aşağıya hareketinin kısıtlanmasına ve plevral basıncın artmasına neden olur, akciğerin inflasyon ve deflasyon basınç dengesi üzerinde değişim meydana gelir. Bu da FRC'nin azalması ile sonuçlanır ve FRC rezidüel volüme (RV) yaklaşacak şekilde belirgin azalabilir (38,41–43).

TLC ve RV'de belirgin değişiklikler görülmez. Kilo artışı ile beraber TLC'de azalma görülür ancak bu değişiklikler ciddi obez bireylerde bile normalin sadece alt sınırında kalır (38,44,45). TLC'deki bu azalma muhtemelen yağ dokusunun mekanik etkisine bağlıdır, kilo kaybı ile TLC tekrar artarak eski haline döner (46).

Obezite RV üzerine hafif bir etki gösterir ve RV düzeyi genellikle iyi korunur (47). Obez bireylerde RV/TLC oranı normal veya hafifçe artmıştır. RV değeri normal sınırlar içindeyken TLC'nin hafifçe azalması durumunda FRC'de görülen azalmanın en önemli nedeni ERV'nin azalmasıdır. Ayrıca inspiratuar kapasitede artış da görülebilir (38,48).

Tidal volüm (TV) ciddi derecede obez bireylerde azalarak solunum genellikle hızlı ve yüzeysel bir hale gelir (49). Bu solunum şekli muhtemelen solunum sisteminin esnekliğinin obezite nedeniyle azalmasına bağlıdır. Hızlı ve yüzeysel bir solunum paterni tipik olarak elastik yüke karşı oluşan bir solunum sistemi yanıtıdır (50). Obez bireyler egzersiz sırasında sağlıklı bireylere göre solunum frekanslarını daha fazla arttırırken, TV'lerinde görülen artış daha azdır (51,52). Solunumun hızlı ve yüzeysel olması rölatif olarak ölü boşluk hacmini arttırır ve solunumun verimliliği net bir şekilde azalır. Bu, obez bireylerin maksimum istemli ventilasyon (MVV) gibi yüksek düzeyde solunum çabası gerektiren solunum fonksiyon testlerinde neden kötü performans gösterdiğini açıklayabilir (53). Hafif veya orta derecede obezitede ise TV'ler

genellikle normal aralıktadır, solunum frekansı ve derinliği de normal kilolu bireylere benzer olarak tespit edilir (37).

VKİ hem yağlı hem de yağsız vücut kitlesini içeren bir tanımlamadır ve vücut yağ dağılımındaki farklılıkları dikkate almaz ancak obezitede görülen akciğer hacim ve kapasitesi değişikliklerinde, yağ dokusunun vücutta dağılımı önemlidir. Çünkü akciğer hacim ve kapasitelerinde görülen değişim yağ dokusunun doğrudan mekanik etkisine bağlıdır. Abdominal ve torasik bölgede görülen yağ birikimi diyaframın hareketlerine ve göğüs duvarına doğrudan etki ederken kalçada ve uylukta biriken yağın akciğerlere doğrudan etki etmesi beklenmez.

Solunum Mekanikleri Üzerine Etkisi

Obezitede solunum sisteminin tamamında esneklik azalır. Bunun akciğer ve göğüs duvarı kompliyansı üzerine olan etkilerin bir bileşimi sonucu olduğu düşünülmektedir (54,55). Obez bireylerde akciğer kompliyansı azalır, bu azalma VKİ ile ters orantılıdır. Kompliyansın azalmasında pulmoner kan hacminin artması ve depandan hava yollarının kapanması etkilidir. Ayrıca obez bireylerde görülen küçük atelektazi alanları veya FRC'deki azalma da alveolar yüzey gerilimini arttırarak kompliyansın azalmasına katkı sağlar (37).

Göğüs duvarı kompliyansı yağ dokusunun vücutta dağılımına bağlı olarak değişmekle beraber özellikle bel-kalça oranı artmış obez bireyler bu değişimden daha fazla etkilenir (55,56). Obezite düzeyine ek olarak fazla miktarda vücut yağı ve bu yağın vücutta dağılımı da obezitenin sağlıkla ilgili risklerini etkiler. Örneğin bel-kalça oranı 1'in üzerinde olan erkekler ve 0,85'in üzerinde olan kadınlar abdominal yağ birikimine sahip olarak tanımlanırlar. Bu bireyler daha yüksek bir kardiyovasküler ve metabolik hastalık riskine sahiptir (57).

Obezite respiratuar sistem mekaniklerine, respiratuar sistem direncine, respiratuar kas fonksiyonlarına, akciğer hacimlerine, solunum işine ve enerji harcanması üzerine olumsuz etkileri ile solunum fonksiyonlarını ciddi anlamda değiştirebilir. Fazla miktarda yağ dokusunun göğüs duvarı ve abdomen üzerinde oluşturduğu ekstra yük de solunum sistemi kompliyansının azalmasına neden olur ve obezite düzeyi arttıkça akciğer kompliyansındaki azalma daha da belirginleşir (55,58-60).

VKİ artışına paralel bir şekilde obezitede hava yolunun, göğüs duvarının ve solunum sisteminin direnci artar. Akciğerler ve solunum sisteminin direncinin artmasında akciğer hacminde görülen azalma önemli bir rol oynar. Akciğer hacminde görülen azalma büyük hava yollarından ziyade daha çok küçük hava yollarındaki direncin artmasına neden olur. Hava yolu direncinde görülen bu artış obez bireylerin özellikle ekspiratuar faaliyetlerinin daha zorlu gerçekleşmesine neden olur (61).

Hava Yolu Fonksiyonu Üzerine Etkisi

Obezitenin akciğer hacim ve kapasitelerini azaltmasına rağmen dinamik akciğer kapasiteleri değerlendirildiğinde FEV₁/FVC değerinin korunduğu hatta arttığı görülür. Bu durum morbid obez bireyler için de geçerlidir (56,62). Morbid obezlerde yapılan spirometrik testlerde FEV₁ ve FVC değerlerinin her ikisinde de görülen orantılı azalma, FEV₁/FVC oranının korunmasına neden olur ve akciğerlerde restriktif tipte bir değişime işaret eder (14,63,64). Daha ciddi düzeyde restriktif bulguları olan morbid obezlerde FEV₁ ve FVC'de görülen azalma obezitenin derecesi ile doğrudan ilişkilidir. Obez bireylerde akım ölçümleri yapılırken FVC'deki azalmaya göre bir düzeltme yapılmadığı sürece ekspiratuvar akımda görülen azalmanın bronşiyal obstrüksiyonu gösterme olasılığı düşüktür (37). Obez bireylerde solunum yollarının mekanik özelliklerini değerlendirmede daha iyi bir ifade ile hava yolu direncinin ölçülmesinde tüm vücut pletismografisi, impuls osilometrisi veya zorlu osilasyon tekniği de kullanılabilir.

Akciğer hacim ve kapasitelerinde ortaya çıkan değişiklikler hava yolu direnci üzerine önemli bir etkiye sahiptir. Obez bireylerde FRC'nin azalması hava yolu direncinin artmasından sorumlu faktörlerden biri olarak öne çıkar. Ancak hava yolu direncinde görülen artışın tamamen azalmış akciğer hacmi ile açıklanamayacağı, akciğer volümleri için hava yolu direnci düzeltildiğinde obez ve obez olmayan bireyler arasında farklılıkların devam edebileceği de öne sürülmektedir (65,66). Bu artışta hava yolu yapısının proinflamatuvar adipokinlere veya lipid birikimine maruz kalması ve yeniden yapılandırılması (remodelling) da rol oynuyor olabilir (37).

Respiratuvar Kas Gücü Üzerine Etkisi

Solunum işi orta düzeyde obez bireylerde normal bireylere göre 3-4 kat artmıştır (67). Obezitede solunum kaslarının fonksiyonu olasılıkla diyaframın maruz kaldığı yük nedeniyle bozulur. Solunum kaslarında görülen fonksiyon bozukluğu göğüs ve abdomen bölgesinde aşırı düzeyde biriken yağ dokusunun direnci arttırması ile kısmen açıklanır. Bu etki kaslara mekanik olarak zarar verir (68).

Solunum kaslarının gücü maksimal inspiratuvar basınç (MIP) ve maksimal ekspiratuvar basınç (MEP) ölçülerek değerlendirilebilir. Obezlerde hem MIP hem de MEP değerleri azalmış olarak tespit edilir. Solunum kaslarındaki bozulma multifaktördür, bazı çalışmalar obez bireylerde diyafram kasının normal kilolu bireylerden daha fazla EMG aktivitesi gösterdiğini belirtse de obez bireylerde efektif olmayan kas kasılması ve erken yorulma görülür (32,69,70). Torasik ve abdominal bölgedeki yağ birikimi nedeniyle diyafram kası gerilebilir, solunum eforu artabilir ve efektif olmayan

kas biyomekanikleri ortaya çıkabilir. Bunların sonucunda MIP ve MEP değerlerinde azalma görülür. Ayrıca supin pozisyonda iken obez bireylerde abdomenin ağırlığı, diyaframın göğüse doğru yükselmesine ve akciğer tabanındaki küçük hava yollarının kapanmasına neden olur. Bu durum intrinsik bir ekspirasyon sonu pozitif basınç [positive end-expiratory pressure (PEEP)] meydana getirir, böylece ventilasyon işi artar, kasta fonksiyon bozukluğu ve/veya zayıflığı ile sonuçlanır (69,70).

Ventilasyon ve Gaz Değişimi Üzerine Etkisi

Obez bireylerin çoğunda parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO_2) normal sınırlar içerisinde. Fakat morbid obez kişilerde alveolo-arterial oksijen farkı ($PA-aO_2$) hafifçe artmıştır. Bunun nedeni akciğerlerde atalektazik alanların bulunması ve ventilasyonun dağılımının iyi olmamasıdır. Bu durum büyük bir ventilasyon perfüzyon dengesizliğine neden olabilir. Morbid obez bireylerde akciğerin alt bölgeleri olasılıkla da küçük hava yollarının kapanması nedeniyle nispeten daha zayıf ventile ve perfüze olur, akciğerin üst bölgelerinde ise ventilasyon artmıştır (62,71).

Akciğer karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLco) değerlendirilirken akciğer dokusunun perfüzyonu belirleyici bir faktördür. Perfüzyonu daha fazla olan alanlarda eritrosit konsantrasyonları daha yüksektir ve sonuç olarak gazın difüzyonu, iyi perfüze olmayan alanlara göre daha fazladır. Akciğer dokusunun perfüzyonu obezlerde gaz difüzyonunu değerlendirmede önemlidir. Torasik bölgedeki yağ birikimi bu alanlarda vaskülarizasyonun artışına yol açar. Bu durum obezlerde gözlemlenen DLco artışını kısmen açıklar (72). Torasik bölgede yağ birikimi ile DLco artışı gözlemlenmiştir (73).

Obez bireylerde öpneik solunum sırasında solunumun iş yüküne bağlı O_2 tüketimi (VO_2) daha fazladır. Özellikle morbid obez hastalar, öpne sırasında bile solunum için orantısız derecede yüksek toplam VO_2 gösterebilmektedir. Solunum işine karşı VO_2 'deki verimsizlik ventilasyonda bir azalmaya işaret ettiği gib aynı zamanda hafif bir pulmoner veya sistemik rahatsızlıkta bile solunum yetmezliğine yatkınlık oluşturur (74).

Hastalıklar ile İlişkisi

Efor Dispnesi

Efor dispnesi obezlerde yaygın görülen bir durum olup insidansı normal popülasyona göre daha fazladır ve obez bireylerin yaklaşık yarısında görülür. Obez bireylerde solunum sisteminin esnekliğini kaybetmesi nedeniyle egzersiz gibi efor gerektiren

işleri sürdürmek ancak solunumun mekanik işlerini arttırarak mümkündür. Bunun sonucunda da VO_2 ve CO_2 üretimi artar. Dinlenme durumuna göre dakika ventilasyonunda (VE) hafif bir artış bile obez bireylerde VO_2 'nin solunum iş yüküne oranını ciddi olarak arttırabilir ve bu durum dispne ile sonuçlanır (75–77).

Astım

Obezite astım gelişimi için bir risk faktörüdür ve obez bireylerde astımın hem görülme sıklığı hem de hastalığın şiddeti artmıştır. Obez bireylerde görülen astımda ilaçlara yanıt zayıflar, kontrol edilmesi daha zordur ve yaşam kalitesinin daha fazla bozulmasına neden olur. Diyetle veya cerrahi yöntemlerle sağlanan kilo kaybının astımın semptomlarını ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (78–80). Obez bireylerde astım sıklığı sağlıklı bireylere göre yaklaşık 1.5 kat artmıştır ayrıca VKİ'de 3 birimlik bir artış astım riskini yaklaşık %35 oranında arttırır (81,82). VKİ'nin artışı ile astımın kontrolü zorlaşır ve alevlenmelerin görülme riski artar (83).

Obez bireylerde akciğer hacimleri azalır ve bu azalma ekspiratuar hava akımının kısıtlanmasına ve dinamik hiperinflasyona yol açabilir (84). Astım tanısı almış obezlerde bu durum bronkospazm ile daha da kötü hale gelir (85). Artmış ağırlıktan kaynaklanan metabolik yük ve egzersiz için artan VO_2 ile birlikte bu dinamik hiperinflasyon muhtemelen, obez bireylerde ve özellikle astım hastalarında görülen efor dispnesine katkıda bulunur (86,87).

Sistemik inflamasyon ve oksidatif stresin artması astımlı obez hastalarda da görülür. Hava yollarının inflamatuvar sürecini ve inflamasyonun şiddetini etkiler. Astımlı obez hastaların hava yollarında görülen inflamatuvar yanıt, astımda görülen tipik inflamatuvar yanıtından farklıdır. Bu hastaların balgamlarında daha fazla nötrofil ve daha az eozinofil bulunduğu gösterilmiştir (79). Obezitedeki inflamatuvar süreç, obez bireylerdeki astımın klinik belirtilerini de etkileyebilir. Leptin, adiponektin, TGF- β , TNF- α , CRP ve eotaksin gibi sitokinlerin seviyelerinin artmasını içeren inflamatuvar süreç, astımdaki inflamatuvar süreç ile çakışır ve bu sitokinlerin hava yolu kaslarının kontraktilesi üzerindeki etkisini şiddetlendirebilir (37,88).

Hava yolları ve bitişindeki parankim birbirlerine komşulukları nedeniyle akciğerin inflasyonu ve deflasyonu sırasında fiziksel anlamda etkileşir. Bu nedenle obezitede hava yolu çapı fonksiyonel akciğer hacminin azalması ile değişebilir. Bu durum astımı olmayan obez bireylerde bile BHR gelişmesine neden olabilir. BHR'nin ise obezitenin hava yolu kapanması ve dolayısıyla da ventilasyonun dağılımı üzerine olan etkilerini arttırma potansiyeli vardır (37).

Obezite ve astım arasındaki ilişki halen tam olarak aydınlatılmamış olsa da obezlerde erken başlangıçlı alerjik form ve geç başlangıçlı alerjik olmayan form ol-

mak üzere 2 farklı astım fenotipi tanımlanmıştır. Bu formlardan erken başlangıçlı formda hava yollarının inflamasyona bağlı kalınlaşması görülürken geç başlangıçlı formunda ise hava yolları daha iyi bi kompliyanza sahiptir (89).

Kronik Obstritif Akciğer Hastalığı

KOAH hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize, dünya genelinde morbiditeyi ve mortaliteyi etkileyen bir hastalıktır. Benzer etiyolojilere sahip kronik bronşit ve amfizem tablolarını içerir. Tanısında akciğer fonksiyonlarının spirometri ile değerlendirilmesi belirleyici bir role sahiptir ve FEV1/FVC oranı azalmış olarak tespit edilir.

Obezitenin solunum sisteminde birçok olumsuz etkisinin olması nedeniyle KOAH ile vücut bileşimi arasındaki ilişki de önemlidir. Yetersiz beslenme gibi vücut direncinin azalmasına neden olan durumlar KOAH hastalarında hastalığın kötüleşmesine neden olabilmektedir. Düşük kilolu veya düşük VKİ'ye sahip olmak KOAH'lı hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörleridir. Literatürde KOAH hastalarının vücut ağırlığı ile mortalitesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda ilginç bir şekilde şiddetli KOAH'lılarda obezitenin potansiyel koruyucu etkisi olduğu gözlemlenmiştir (90). Düşük kilolu ve düşük VKİ'ye sahip olmak KOAH'lı hastalarda bir risk faktörü iken obezite ile hastalığın klinik tablosunda görülen iyileşmeler arasındaki bu olası ilişki, epidemiyolojik verilerle çelişmektedir, çünkü obezite genellikle azalmış yaşam süresi ile ilişkilidir. Bu fenomen "obezite paradoksu" olarak bilinir ve olası mekanizmalar halen net olarak aydınlatılamamıştır (91).

KOAH hastalarında da obeziteye benzer bir şekilde sistemik bir inflamasyon vardır ve KOAH hastalarının dolaşımında proinflamatuvar mediatörlerde artış görülür (90). Ayrıca KOAH'lı olup aşırı yağ kitlesine sahip hastalar ile ilgili olarak sistemik inflamasyon düzeylerinde artış bildirilmiştir. Özellikle TNF- α , interlökin IL-6 ve leptinin plazma seviyelerinin aşırı kilolu veya obez KOAH hastalarında anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (92). KOAH'lı obez hastalar kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve metabolik sendrom gibi komorbid durumların gelişimi için risk altındadır (90).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Obezite OUAS gelişiminde en yaygın karşılaşılan risk faktördür. OUAS da sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Obezitede görülen inflamatuvar sürece benzer şekilde OUS'ta da sitokinlerde artışlar ve yine benzer metabolik süreçler görülmektedir. Abdominal obezite ve artmış boyun çevresi OUAS için zemin hazırlayıcı faktörlerdir (36).

OUAS hastalarında uyku sırasında inspirasyon çabasına rağmen hava akımı azalır veya tamamen kesilir. Bu durum zayıf alveolar ventilasyona ve oksihemoglobin de-

satürasyonuna neden olur. Hava akımının ilettiminin bozuk olduğu bu süreç uzadıkça parsiyel arteriyel CO₂ basıncında progresif bir artış meydana gelir (93). Metabolik sendrom ile OUAS arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu durum OUAS hastalarındaki yüksek düzeydeki viseral yağlanma ile ilişkili gibi görünmektedir (94).

Obezite Hipoventilasyon Sendromu

Bazı obez bireylerde obezite, gündüz hipoventilasyonu ve uykuda solunum bozukluğu üçlüsü ile tanımlanan OHS görülür. Bu hastalarda altta yatan nöromusküler, mekanik veya metabolik bir neden yoktur. Ayrıca obstrüktif veya restriktif bir solunum sistemi hastalığı veya santral sinir sistemi kaynaklı hipoventilasyon da bulunmaz. OHS Pickwick sendromu olarak da tanımlanır (95). OUAS'lı hastalarda yaklaşık %10 oranında görülürken obez hastalarda görülme oranı %25'ler seviyesine çıkar. (36). Bu hastalar sağlıklı düzeyde kan CO₂ konsantrasyonuna sahip (ökapnik) obezlerle karşılaştırıldığında, OHS hastalarında ciddi üst solunum yolu obstrüksiyonu, restriktif pulmoner hasar, santral solunum uyarımında azalma bulunur. Pulmoner hipertansiyon insidansı ve mortalite de artmıştır (95). OHS'li hastaların ökapnik obez hastalara göre aynı zamanda göğüs duvarı kompliyansı yaklaşık 2.5 kat azalmış, pulmoner rezistansları ve solunum işi ise artmıştır (96). OHS'de apne ve hipopnelere bağlı artan CO₂ renal bikarbonat absorpsiyonunun artmasına neden olur ve sonuç olarak asid baz dengesinde değişiklikler meydana gelir. Bu hastalığın patogenezinde leptin direnci de etkili olabilir. Bu hastalarda kan leptin ve insülin like growth faktör düzeylerinde değişiklikler bildirilmiştir (97).

KAYNAKLAR

1. World Health Organization, WHO, *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894)* at http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/. Accessed 10 Feb 2016.
2. Manna P, Jain SK. *Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. Metab Syndr Relat Disord* 2015; 13: 423-44.
3. *Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome, ABESO, Brazilian Obesity Guidelines 2009/2010* at http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade_2009_2010_1.pdf. Accessed 22 Jan 2016.
4. de Oliveira ML, Santos LM, da Silva EN. *Direct healthcare cost of obesity in Brazil: an application of the cost-of-illness method from the perspective of the public health system in 2011. PLoS One* 2015; 10: e0121160.
5. *Obesity and overweight Fact sheet N°311". WHO. January 2015. Retrieved 2 February 2016. http://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/18767/WHO_Obesity_and_overweight.pdf*
6. *Obezite tanı tedavi Klavuzu. 6th ed. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Türkiye: 2018.*

7. Cheung AS, de Rooy C, Hoermann R, Gianatti EJ, Hamilton EJ, Roff G, et al. Correlation of visceral adipose tissue measured by Lunar Prodigy dual x-ray absorptiometry with MRI and CT in older men. *Int J Obes* 2016.
8. Rondanelli M, Klersy C, Perna S, Faliva MA, Montorfano G, Roderi P, et al. Effects of two-months balanced diet in metabolically healthy obesity: lipid correlation with gender and BMI-related differences. *Lipids Health Dis* 2015; 14: 139.
9. Tarnoki AD, Tarnoki DL, Medda E, Cotichini R, Stazi MA, Fagnani C, et al. Bioimpedance analysis of body composition in an international twin cohort. *Obes Res Clin Pract* 2014; 8: e201-98.
10. Zammit C, Liddicoat H, Moonsie I, Makker H. Obesity and respiratory diseases. *Int J Gen Med* 2010; 3: 335-43
11. Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AM. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax* 2008; 63: 1110-7.
12. Steele RM, Finucane FM, Griffin SJ, Wareham NJ, Ekelund U. Obesity is associated with altered lung function independently of physical activity and fitness. *Obesity* 2009; 17: 578-84.
13. Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlò F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computer tomography. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 739-46.
14. Melo LC, Silva MA, Calles AC. Obesity and lung function: a systematic review *Einstein (Sao Paulo)* 2014; 12: 120-5.
15. Leal VDO, Mafrá D. "Adipokines in obesity," *Clinica Chimica Acta* 2013; 419, pp: 87-94.
16. Olefsky J.M. Olefsky and Glass C. K., "Macrophages, inflammation, and insulin resistance," *Annual Review of Physiology* 2009; 72, pp: 219-46.
17. Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. "Host innate defenses in the lung: the role of cytokines," *Current Opinion in Infectious Diseases* 2003; 16: pp. 193-8.
18. Mancuso P. "Obesity and lung inflammation," *Journal of Applied Physiology* 2010; 108: pp. 722-8.
19. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci* 2014; 16: 378-400.
20. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 3117-32.
21. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine: organ: from theory to practice. *J Pediatr* 2007; 83: 192-203.
22. Möller K, Ostermann AI, Rund K, Thoms S, Blume C, Stahl F, et al. Influence of weight reduction on blood levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and oxylipins in obese subjects. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2016; 106: 39-49.
23. Stienstra R, Tack CJ, Kanneganti TD, Joosten LA, Netea MG. The inflammasome puts obesity in the danger zone. *Cell Metabol* 2012; 15: 10-8.
24. Naugler WE, Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol Med* 2008; 14: 109-19.
25. Pedersen JM, Budtz-Jørgensen E, Mortensen EL, Bruunsgaard H, Osler M, Sørensen TI, et al. Late midlife C-reactive protein and interleukin-6 in middle aged danish men in relation to body size history within and across generations. *Obesity* 2016; 24: 461-8.
26. Stenlöf K, Wernstedt I, Fjällman T, Wallenius V, Wallenius K, Jansson JO. Interleukin-6 levels in the central nervous system are negatively correlated with fat mass in overweight/obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4379-83.

27. Hukshorn CJ, Lindeman JH, Toet KH, Saris WH, Eilers PH, Westerterp-Plantenga MS, et al. *Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1773-8.
28. Deng Y, Scherer PE. *Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. Ann N Y Acad Sci* 2010; 1212: E1-19.
29. Herder C, Carstensen M, Ouwens DM. "Anti-inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes," *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013; 15, pp: 39-50.
30. Tan BK, Adya R, Randeve HS, "Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease," *Trends in Cardiovascular Medicine* 2010; 20: pp. 143-8.
31. Kralisch S, Klein J, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. "Therapeutic perspectives of adipocytokines," *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2005; 6: pp. 863-72.
32. de Lucas RP, Rodríguez González-Moro JM, Rubio SY. *Obesity and lung function. Arch Bronconeumol* 2004; 40: 27-31.
33. Steier J, Lunt A, Hart N, Polkey MI, Moxham J. *Observational study of the effect of obesity on lung volumes. Thorax* 2014; 69: 752-9.
34. Koo P, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. *Physiology in Medicine: physiological basis of diaphragmatic dysfunction with abdominal herniasimplications for therapy. Appl Physiol* 2015; 118: 142-7.
35. Unterborn J. *Pulmonary function testing in obesity, pregnancy, and extremes of body habitus. Clin Chest Med* 2001; 22: 759-67.
36. Mafort TT, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. *Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. Multidiscip Respir Med* 2016; 11: 28.
37. Salome CM, King GG, Berend N. *Physiology of obesity and effects on lung function. J Appl Physiol* 2010; 108: 206-11.
38. Jones RL, Nzekwu MM. *The effects of body mass index on lung volumes. Chest* 2006; 130: 827-33.
39. Mafort TT, Madeira E, Madeira M, Guedes EP, Moreira RO, de Mendonça LM, et al. *Intragastric balloon for the treatment of obesity: evaluation of pulmonary function over a 3 month period. Lung* 2012; 190: 671-6.
40. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Tredici S, Pedoto A, Lissoni A, et al. *The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. Anesth Analg* 1998; 87: 654-60.
41. Watson RA, Pride NB, Thomas EL, Fitzpatrick J, Durighel G, McCarthy J, et al. *Reduction of total lung capacity in obese men: comparison of total intrathoracic and gas volumes. J Appl Physiol* 2010; 108: 1605-12.
42. Behazin N, Jones SB, Cohen RI, Loring SH. *Respiratory restriction and elevated pleural and esophageal pressures in morbid obesity. J Appl Physiol* 2010; 108: 212-8.
43. Peters U, Suratt BT, Bates JHT, Dixon AE. *Beyond BMI: Obesity and lung disease. Chest* 2018; 153: 702-9.
44. Collins LC, Hoberty PD, Walker JF, Fletcher EC, Peiris AN. *The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. Chest* 1995; 107: 1298-302.
45. Watson RA, Pride NB. *Postural changes in lung volumes and respiratory resistance in subjects with obesity. J Appl Physiol* 2005; 98: 512-7.
46. Thomas PS, Milledge JS. *Respiratory function in the morbidly obese before and after weight loss. Thorax* 1989; 44: 382-6.

47. Sood A. Altered resting and exercise respiratory physiology in obesity. *Clin Chest Med* 2009; 30: 445-54.
48. Biring M, Lewis M, Liu JT, Mohsenifar Z. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999; 318: 293-7.
49. Sampson MG, Grassino AE. Load compensation in obese patients during quiet tidal breathing. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1269-76.
50. Axen K, Haas SS, Haas F, Gaudino D, Haas A. Ventilatory adjustments during sustained mechanical loading in conscious humans. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1211-8.
51. Dempsey JA, Reddan W, Rankin J, Balke B. Alveolar-arterial gas exchange during muscular work in obesity. *J Appl Physiol* 1966; 21: 1807-14.
52. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, O'Donnell DE. Ventilatory and perceptual responses to cycle exercise in obese women. *J Appl Physiol* 2007; 102: 2217-26.
53. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J* 2006; 13: 203-10.
54. Naimark A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol* 1960; 15: 377-82.
55. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Vicardi P, Gattinoni L. Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients. *Chest* 1996; 109: 144-51.
56. Littleton SW. Impact of obesity on respiratory function. *Respirology* 2012; 17: 43-9.
57. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716-20.
58. Sharp JT, Henry JP, Sweany SK, Meadows WR, Pietras RJ. The total work of breathing in normal and obese men. *J Clin Invest* 1964; 43: 728-39.
59. Alexander JK, Dennis EW, Smith WG, Amad KH, Duncan WC, Austin RC. Blood volume, cardiac output, and distribution of systemic blood flow in extreme obesity. *Cardiovasc Res Cent Bull* 1962; 1: 39-44.
60. Milic-Emili J, Torchio R, D'Angelo E. Closing volume: a reappraisal (1967-2007). *Eur J Appl Physiol* 2007; 99: 567-83.
61. Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Ann Intern Med* 1990; 112: 828-32.
62. Brazzale DJ, Pretto JJ, Schachter LM. Optimizing respiratory function assessments to elucidate the impact of obesity on respiratory health. *Respirology* 2015; 20: 715-21.
63. Carpio C, Santiago A, de García Lorenzo A, Alvarez-Sala R. Changes in lung function testing associated with obesity. *Nutr Hosp* 2014; 30: 1054-62.
64. Thyagarajan B, Jacobs Jr DR, Apostol GG, Smith LJ, Jensen RL, Crapo RO, et al. Longitudinal association of body mass index with lung function: the CARDIA study. *Respir Res* 2008; 9: 31.
65. Pellegrino R, Gobbi A, Antonelli A, Torchio R, Gulotta C, Pellegrino GM, et al. Ventilation heterogeneity in obesity. *J Appl Physiol* 2014; 116: 1175-81.
66. Mahadev S, Salome CM, Berend N, King GG. The effect of low lung volume on airway function in obesity. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 188: 192-9.
67. Babb TG, Ranasinghe KG, Comeau LA, Semon TL, Schwartz B. Dyspnea on exertion in obese women: association with an increased oxygen cost of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 116-23.
68. Manuel AR, Hart N, Stradling JR. Correlates of obesity-related chronic ventilatory failure. *BMJ Open Respir Res* 2016; 3: e000110.

69. Chlif M, Keochkerian D, Choquet D, Vaidie A, Ahmaidi S. Effects of obesity on breathing pattern, ventilatory neural drive and mechanics. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 168: 198-202.
70. Arena R, Cahalin LP. Evaluation of cardiorespiratory fitness and respiratory muscle function in the obese population. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56: 457-64.
71. Rivas E, Arismendi E, Agustí A, Sanchez M, Delgado S, Gistau C, et al. Ventilation/perfusion distribution abnormalities in morbidly obese subjects before and after bariatric surgery. *Chest* 2015; 147: 1127-34.
72. Saydain G, Beck KC, Decker PA, Cowl CT, Scanlon PD. Clinical significance of elevated diffusion capacity. *Chest* 2004; 125: 446-52.
73. Mafort TT, Madeira E, Madeira M, Guedes EP, Moreira RO, deMendonça LM, et al. Six-month intragastric balloon treatment for obesity improves lung function, body composition, and metabolic syndrome. *Obes Surg* 2014; 24: 232-40.
74. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci* 2001; 321: 249-79.
75. Bernhardt V, Stickford JL, Bhammar DM, Babb TG. Aerobic exercise training without weight loss reduces dyspnea on exertion in obese women. *Respir Physiol Neurobiol* 2016; 221: 64-70.
76. Salvadego D, Sartorio A, Agosti F, Tringali G, Patrizi A, Mauro AL, et al. Acute respiratory muscle unloading by normoxic helium-O2 breathing reduces the O2 cost of cycling and perceived exertion in obese adolescents. *Eur J Appl Physiol* 2015; 115: 99-109.
77. Gibson N, Johnston K, Bear N, Stick S, Logie K, Hall GL. Expiratory flow limitation and breathing strategies in overweight adolescents during submaximal exercise. *Int J Obes* 2014; 38: 22-6.
78. Farah CS and Salome CM. Asthma and obesity: A known association but unknown mechanism. *Respirology* 2012; 17: 412-21.
79. Carpaij OA, van den Berge M. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications. *Curr Opin Pulm Med* 2018; 24: 42-9.
80. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1169-79.
81. Brumpton BM, Leivseth L, Romundstad PR, Langhammer A, Chen Y, Camargo Jr CA, et al. The joint association of anxiety, depression and obesity with incident asthma in adults: the HUNT study. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 1455-63.
82. Hjellvik V, Tverdal A, Furu K. Body mass index as predictor for asthma: a cohort study of 118,723 males and females. *Eur Respir J* 2010; 35: 1235-42.
83. Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, Chen W, Sajjan S, Allen-Ramey F, et al. Prospective study on the relationship of obesity to asthma impairment and risk. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 560-5.
84. Ferretti A, Giampiccolo P, Cavalli A, Milic-Emili J, Tantucci C. Expiratory flow limitation and orthopnea in massively obese subjects. *Chest* 2001; 119: 1401-8.
85. Sutherland TJ, Cowan JO, Taylor DR. Dynamic hyperinflation with bronchoconstriction: differences between obese and nonobese women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 970-5.
86. Ora J, Laveneziana P, Ofir D, Deesomchok A, Webb KA, O'Donnell DE. Combined effects of obesity and chronic obstructive pulmonary disease on dyspnea and exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 964-71.
87. Ora J, Laveneziana P, Wadell K, Preston M, Webb KA, O'Donnell DE. Effect of obesity on respiratory mechanics during rest and exercise in COPD. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 111: 10-9.
88. de Lima Azambuja R, da Costa Santos Azambuja LS, Costa C, Rufino R. Adiponectin in asthma and obesity: protective agent or risk factor for more severe disease? *Lung* 2015; 193: 749-55.
89. Bates JH. Physiological mechanisms of airways hyperresponsiveness in obese asthma. *Am J*

Respir Cell Mol Biol 2016.

90. Hanson C, Rutten EP, Wouters EF, Rennard S. Influence of diet and obesity on COPD development and outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 723-33.
91. Lavie CJ, Ventura HO, Milani RV. The "obesity paradox": is smoking/lung disease the explanation? *Chest* 2008; 134: 896-8.
92. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, Fournier G, Tremblay A, Poirier P, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 35-41.
93. Pierce AM, Brown LK. Obesity hypoventilation syndrome: current theories of pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 557-62.
94. Baffi CW, Wood L, Winnica D, Strollo PJ, Gladwin MT, Que LG, et al. Metabolic syndrome and the lung. *Chest* 2016.
95. Chau EH, Lam D, Wong J, Mokhlesi B, Chung F. Obesity hypoventilation syndrome: a review of epidemiology, pathophysiology, and perioperative considerations. *Anesthesiology* 2012; 117: 188-205.
96. Chau EH, Lam D, Wong J, Mokhlesi B, Chung F. Obesity hypoventilation syndrome: a review of epidemiology, pathophysiology, and perioperative considerations. *Anesthesiology* 2012; 117: 188-205.
97. Iftikhar IH, Roland J. Obesity Hypoventilation Syndrome. *Clin Chest Med* 2018; 39: 427-36.

Solunum, Uyku-Uyanıklık ve Sirkadyen Kontrol

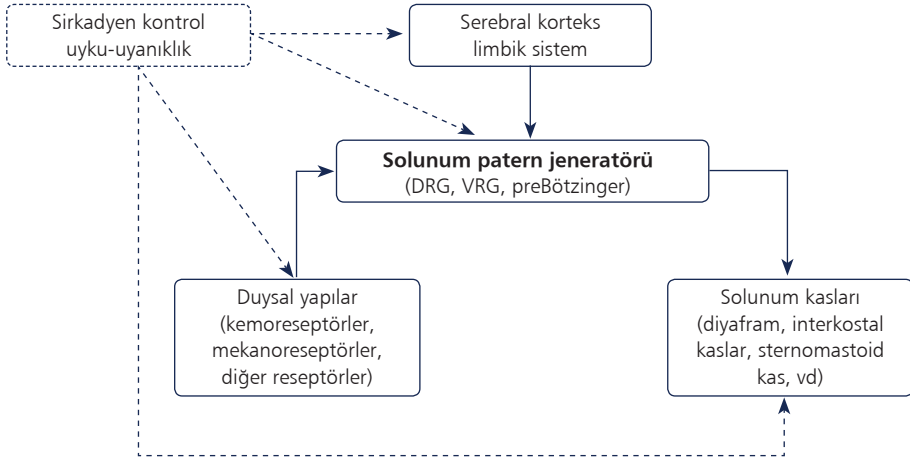
Levent Öztürk

Fizyolojik işlevler içinde belki de en yaşamsal ve öncelikli olanı solunumdur. Solunum işlevi herhangi bir bilinçli müdahale gerektirmeden solunum kaslarının ritmik kasılmalarıyla otomatik olarak sürdürülür. Solunum, yaşamsal süreçler ve aerobik metabolizma için gerekli oksijen (O_2)'in dış ortamdan alınması ve asit-baz dengesi için karbondioksit (CO_2)'in uzaklaştırılması ile homeostasisin sürdürülmesine katkıda bulunur. Solunum sisteminin, solunum işlevini ihtiyacı karşılayacak şekilde gerçekleştirmesi için çeşitli kaynaklardan gelen bilgileri değerlendirmesi ve bu değerlendirme ışığında uygun düzenlemeleri gerçekleştirmesi gerekir. Solunumun düzenlenmesinde görev alan yapıları üç grupta toplamak mümkün: merkeze bilgi gönderen duysal yapılar, merkez kumanda bölgeleri ve solunum kasları (**Şekil 1**). Bu bölümde solunum düzenlenmesi üzerine sirkadyen kontrol ve uyku-uyanıklığı etkileri tartışılacaktır.

Sirkadyen kontrol ve uyku-uyanıklık döngüsü duysal yapıların duyarlılığını etkileyerek merkeze gönderdikleri bilgiyi modüle edebilir, medüller solunum merkezleri üzerine etkili olabilir ve yüksek merkezler üzerine etki edebilir.

Uykunun Solunum Üzerine Etkileri

Sağlıklı bireylerde uyanıklıktan uykuya geçişle birlikte görülen değişiklikler solunum üzerine kısıtlayıcı ya da zorlayıcı olabilir. Bu değişiklikler temelde solunum mekaniğini ve düzenlenmesini kapsar ve obstrüktif uyku apne sendromu gibi bazı klinik durumların görülmesine zemin hazırlayabilir. Uyku homojen bir süreç değildir ve birbirinden farklı özellikler gösteren alt evrelerden oluşur. Uykuya yavaş göz hare-

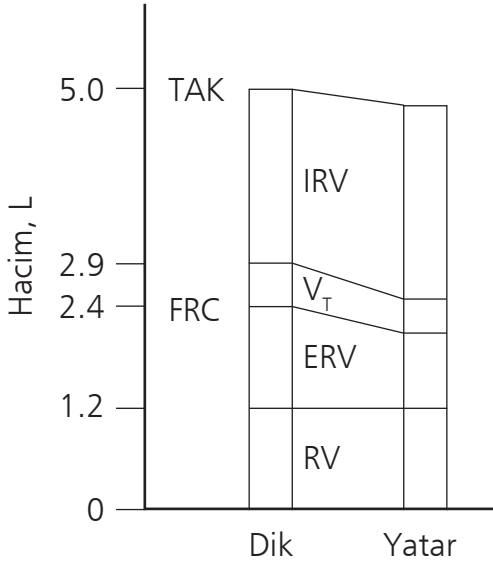


Şekil 1: Solunumun düzenlenmesi üzerine sirkadyen kontrol ve uyku-uyanıklık etkileri. Kesikli çizgiler uyku-uyanıklık döngüsü ve sirkadyen kontrolün solunumla ilgili hangi yapılara etkili olabileceğini göstermektedir. DRG: Dorsal respiratuvar grup; VRG: Ventral respiratuvar grup; PreBöttinger: Medüller PreBöttinger kompleksi.

ketleri ve elektroensefalografi (EEG)'de teta aktivitesi ile karakterize evre 1 yüzeysel uyku ile girilir ve kısa süre içinde EEG'de uyku içcikleri ve K-kompleksleri görülen evre 2 yüzeysel uykuya geçilir. Evre 3 derin uyku EEG'de delta dalgaları, kas tonusunda azalma ve düzenli solunum ile karakterizedir. İlk uyku döngüsü hızlı göz hareketleri, kas atonisi, kalp ve solunum düzensizliği ve EEG'de düşük amplitüdü karışık frekanslı aktivite ile karakterize olan REM uykusu ile sonlanır. Bu döngüler gece uykusu boyunca 4-6 kez tekrarlar. Gecenin ilk yarısında non-REM (NREM) baskınlığı varken, ikinci yarısında REM baskınlığı görülür. Bu bölümde uykunun solunum üzerine etkileri araştırma verileri izin verdiği ölçüde uyku evrelerine özgü ele alınacaktır.

Yatar Pozisyona Geçişin ve Uykunun Solunum Mekanikğine Etkisi

Sağlıklı bir birey uyumak için öncelikle vücut pozisyonunu değiştirir ve yatar duruma geçer. Uyku öncesinde görülen bu postür değişikliği solunum üzerine etkilidir. Diyafram ve karın üzerine yerçekiminin etkisi azalır ve bu azalma göğüs duvarının akciğerleri dışa doğru çekme gücünü azaltır. Akciğerler kendilerini dışa doğru çeken kuvvetler ile içe doğru çeken kuvvetlerin etkisi altındadır. Bu kuvvetlerin toplamının sıfır olduğu, yani tüm sistemin dengede olduğu nokta fonksiyonel rezidüel kapasitedir. Yatış pozisyonuna geçince göğüs duvarının dışa çekme gücünün azalması ve abdominal içeriğin diyaframı göğüs kafesi içine itecek şekilde yer değiştirmesi



Şekil 2:

Dik ve yatar durumda akciğer hacim ve kapasitelerinin değişimi. Yatar pozisyona geçildiğinde ortaya çıkan temel değişiklik ERV azalmasına bağlı FRC azalmasıdır. TAK: Total akciğer kapasitesi; FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite; IRV: İnspirasyon yedek hacmi; VT: Soluk hacmi; ERV: Ekspirasyon yedek hacmi; RV: Rezidüel hacim.

fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalmasına neden olur. Ancak, diyafram aktivitesi önemli oranda değişmez. Fonksiyonel rezidüel kapasitede meydana gelen bu azalma rezidüel hacim değişikliğine bağlı değildir ve temelde ekspiratuvar yedek hacminin azalmasına bağlıdır (Şekil 2). Fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması her bir nefes arasında alveoler PO_2 'nin daha hızlı düşmesine ve alveoler PCO_2 'nin daha hızlı yükselmesine neden olur (1). Soluk hacminde de hafif azalma meydana gelir. Bu azalma uyku derinleştikçe artar. Oturur pozisyona kıyasla yatar pozisyonda göğüs kafesinin kompliyansı da %30 daha azalmıştır.

Uyku sırasında torakoabdominal kaslarda aktivite artışı özofagus içinde basınç dalgalanmalarına neden olur. Sağlıklı bireylerde bu özofageal basınç dalgalanmaları fizyolojik sınırlarda kalsa da, uyku apneli hastalarda mide asidinin özofagus içine reflüsüne yol açabilir. REM uyku döneminde interkostal kaslarda aktivite azalırken, diyafram aktivitesi artar. Diyafram aktivitesindeki artışa rağmen, transdiyafragmatik basınç gradyeni azalır. Bu da uyanıklık ve NREM uykuya kıyasla REM'de gastroözofageal reflü görülme olasılığını azaltır.

Uygunun Ventilasyona Etkileri

Uyanıklıktan uykuya geçiş kardiyorespiratuvar düzensizlikle birliktedir. Evre 1 uyku ve Evre 2 uykunun başlarında henüz uyku stabil hale gelmeden önce ventilasyonda artış ve azalmalarla seyreden bir düzensizlik görülür. Bu değişim 1800'lü yıllarda

dikkati çekmiş ve o dönemde “periyodik solunum” olarak adlandırılmıştır (2). Periyodik solunum, sağlıklı bireylerin %40-80’inde bildirilmiştir. Solunum frekansında çoğu zaman değişiklik olmadan meydana gelen bu amplitüd artış ve azalmalarına, azalmanın en yüksek olduğu noktalarda apneler eşlik edebilir (3). Uyanıklıktan uykuya geçiş sırasında gözlenen bu periyodik solunum epizotları ortalama 80-90 saniye kadar sürer ancak 120 saniyeye kadar uzayabileceği bildirilmiştir (4). Uykunun stabilite göstermesine kadar, solunumda bu düzensizlik devam edebilir. Solunum amplitüdünde artışlar, beyin elektriksel aktivitesinde uyanıklığa doğru gidişle (frekans artışı ve uyanma reaksiyonları ile) birliktedir.

Uykuya geçiş dönemi tamamlanıp Evre 2 uykusu stabil hale geldiğinde solunumun hem amplitüdü hem de frekansı düzenli hale gelir ve dakika ventilasyonu azalır. Ventilasyon uyanıklıktan derin uykuya doğru giderek azalır ve derin uykuda uyanıklık düzeyinin %15’i civarına düşer beraberinde soluk hacminde de düşüş gözlenmektedir. Soluk hacminde azalma NREM uykunun derinleşmesiyle artar ve REM uykuda soluk hacmi uyanıklığa kıyasla %25 daha azalmıştır. Obstrüktif uykusu apnesi olan hastalarda sıkça gözlenen bir bulgu da derin uykusu dönemlerinde solunumun düzenli hale gelmesi ve anormal solunum olaylarının nispeten gözlenmemesidir. Bu durum iki yoruma yol açmıştır. Bazı araştırmacılar solunum stabil hale geldiğinde derin yavaş uykuya dalmanın mümkün olabileceğini ileri sürerken bazı araştırmacılar da yavaş dalga uykusunun –ya da derin uykunun- solunumu stabilize ettiğini savunmaktadır (5). Uyanıklıktan kaynaklanan solunum stimulusunun ortadan kalkması ve metabolizmanın düşmesinin de buna katkısı olabileceği düşünülmektedir.

REM uykusu ise solunumun hem frekansında hem de amplitüdünde ani değişiklikler görülen düzensiz solunum ile karakterizedir. Bu düzensizlik, uyanıklıktan uykuya geçerken gözlenen düzensizlikten farklıdır ve bu evreye adını veren hızlı göz-küresi hareketleri (rapid eye movement, REM) ile birliktelik gösterir. Göz hareketleri REM uykusu süresince epizotlar halinde ortaya çıkar bu nedenle de fazik bileşenler arasında ele alınır. Göz hareketleri başladığında solunum amplitüdünde hızlı düşüşler görülür. Santral tipte apneler ve hipopneler ortaya çıkabilir. Uyanıklık dönemi ile karşılaştırıldığında dakika ventilasyonu azalmıştır. Ancak, NREM uykusu dönemi ile karşılaştırıldığında REM uykusu döneminde dakika ventilasyonunun arttığını, azaldığını veya değişmediğini bildiren yayınlar mevcuttur (6).

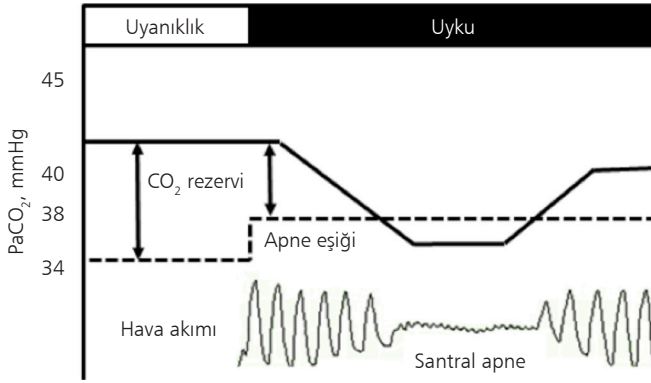
Uykusu Süresince Havayolu Direnci

Havayollarında hava akımının genelde laminar olduğu kabul edilmekle birlikte küçük etkilerle akım türbülans hale gelebilir. Uykuda normal olarak ağız kapalıdır ve nazal havayolu kullanılır. Üst havayolu bölgesinde kasılma ve gevşeme yoluyla lümen açık-

lığı etkileyen 20 civarında kas bulunmaktadır. Dik pozisyondan yatar pozisyona geçişle birlikte solunum mekaniği etkilenir. Üst havayolunu oluşturan tensor palati gibi kaslarda tonus azalır. NREM uykuda azalan kas tonusu, evre 4 derin uykuda uyanıklık döneminin %20-30'u civarına düşer. Kasların tonik aktivitesindeki bu kayıp üst havayolu direncini arttırır. Diğer yandan geniogyoid ve genioglossus kasları gibi esas olarak fazik inspiratuvar aktivite gösteren kaslar NREM uykü süresince etkilenmezler. Sirtüstü yatışta dilin geriye doğru yer değiştirmesiyle retroglossal açıklıkta daralma meydana gelir. Sonuçta, NREM uykuya geçişle birlikte üst havayolu direnci 2-2,5 kat artar (7). Direnç artışının inspirasyon süresince özellikle palatal ve hipofarengal bölgelerde olduğu ileri sürülmüştür (8). Elektroensefalografide sakin uyanıklık süresince gözler kapalı ile gözlenen alfa (8-12 Hz) aktivitesinden Evre 1 yüzeysel uykuda görülen teta (4-7 Hz) aktivitesine geçerken genioglossal ve palatal kas aktivitelerinin azaldığı gösterilmiştir (9, 10). Öztürk ve ark.nın (11) yaptığı bir çalışmada ekstratorasik havayolu obstrüksiyonu ile uykü apnesi şiddeti arasında ilişki kurulmuştur. Üst havayollarında direnç artışına bağlı olarak meydana gelen solunum eforu artışı, özellikle uykü apneli hastalarda uyanma –arousal- reaksiyonlarına neden olarak hastalığın önemli klinik bulgularından biri olan gün içi uykululuk artışına da yol açabilmektedir (12). REM uykusu süresince havayolu direnç ölçümleri yapılan çalışmaların sonuçları birbiri ile uyumlu değildir. Bu uykü evresinde görülen kas atonisi nedeniyle havayolu direncinin REM uykusunda en yüksek düzeylerde olması beklenir ancak durum böyle değildir. Uyanıklık ve REM süresince havayolu direncinin benzer düzeylerde olduğu ve NREM uykuya göre daha düşük olduğu söylenmektedir (6).

Kemoduyarlılık ve Apne Eşiği Kavramı

Periferik ve santral kemoreseptörlerin CO₂ duyarlılığı nedeniyle kanda PCO₂ artışı, beyinsapında solunum merkezinin uyarılmasına ve solunum kaslarına giden uyarıların artmasına yol açar. Diğer yandan PaCO₂ belli bir düzeyin altına düştüğünde solunum merkezinde CO₂'ye bağlı uyarı ortadan kalkar. "Apne eşiği" olarak bilinen bu kritik PaCO₂ düzeyi genellikle karbondioksit ayar noktasının 2-6 mmHg altındadır (**Şekil 3**). Uyanıklıktan uykuya geçişle birlikte karbondioksit ayar noktası 40 mmHg'dan 45 mmHg düzeyine yükselir. Uykü ile birlikte PaCO₂ düzeyleri uyanıklığa kıyasla 3-8 mmHg artar. Uykü apnesi görülen hastalarda anormal solunum olayı nedeniyle uyanma reaksiyonları ve bunu takiben yeniden uykuya dalma görülmektedir. İşte bu uyanma/uyuma döngüsü, aynı zamanda CO₂ ayar noktasının 40 mmHg ile 45 mmHg arasında sürekli değişmesine de yol açar. Anormal solunum olayının sonunda uyanma reaksiyonu ile birlikte görülen hiperventilasyon sonucu



Şekil 3: Apne eşiği genellikle karbondioksit ayar noktasının 2-6 mmHg altındadır. Uyanıklıktan uykuya geçerken karbondioksit ayar noktası ve apne eşiği yükselir. Uykuya dalmanın hemen öncesinde görülen hiperventilasyon sonucu atılan CO₂ nedeniyle PaCO₂ apne eşiğinin altına düşerek santral apneye neden olur.

PaCO₂ düzeyleri santral apneleri indükleyecek apne eşiği altında kalabilir. Bir yandan hiperventilasyonla kanda CO₂ düzeyi azaltılırken diğer yandan yeniden uykuya dalma nedeniyle apne eşiğinin 40 mmHg'dan 45 mmHg'ya kayması, o anda PaCO₂ düzeyini beyinsapından solunum uyarısını ortadan kaldıracak kritik düzeyin altına indirebilir. Yukarıda belirtilen ventilasyon değişiklikleri ile birlikte ele alındığında bu durum post-arousal santral apnelerin ortaya çıkmasına neden olabilir (Şekil 3).

Sirkadyen Ritimler ve Solunum

İnsan vücudunda pek çok fizyolojik işlevin ve davranışın periyodik özellik gösterdiği bilinmektedir. Bu periyodik ritimler yaklaşık bir gün süreyle tekrarladığı için sirkadyen ritim adını alır. Sirkadyen kelimesi Latince yaklaşık anlamına gelen circa ile gün anlamına gelen diem kelimelerinden türetilmiştir. Saat gibi zamanla ilgili ipuçlarından arındırılmış ve dış ortama kapalı mekânlarda bile bu ritimlerin yaklaşık bir gün süreyle devam etmesi bunların bir endojen ritim jeneratörü yani dâhili bir saat mekanizması ile yönetildiğini göstermiştir. Sirkadyen zamanlama sistemi adı verilen bu sistemin merkez saati hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdektir. Sirkadyen düzenleme genel olarak önceden tahmin edilebilirlik sağladığı için yararlı ve avantajlı olmakla birlikte bazen olumsuz yönlere de sahip olabilir. Solunum üzerine sirkadyen kontrolün uykuda solunum bozuklukları için yatkınlık oluşturduğu ileri sürülmüştür (13).

Ventilasyonda Sirkadyen Ritimler

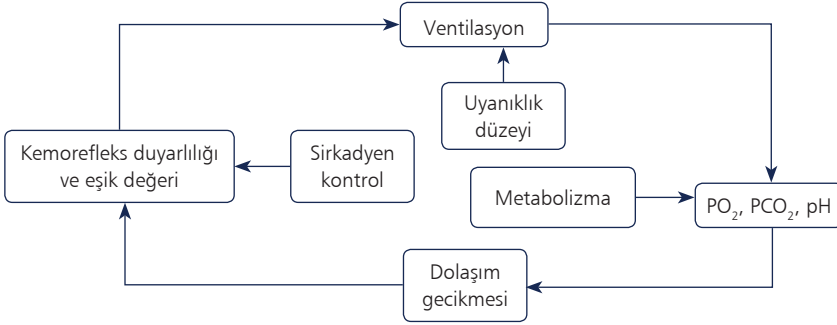
Sağlıklı bireylerde yapılan bazı çalışmalar dakikadaki solunum sayısı, soluk hacmi ve dakika ventilasyonu ölçümlerinin günün farklı saatlerinde farklı değerler verdiğini, diğer bir deyişle bu parametrelerin sirkadyen ritim gösterdiğini ileri sürmüştür (14–17). Bonnet ve ark. (14) kardiyak ritim düzenleyici (pacemaker) takılan onüç hastada yaptıkları çalışmada diurnal fazdan nokturnal faza geçildiğinde dakika ventilasyon değerinin ortalama %39 azaldığını, solunum frekansının %18 ve solunum genliğinin %28 düştüğünü bildirdiler. Dakika ventilasyonundaki azalma genelde soluk hacmi azalmasına, bazı hastalarda ise solunum hızındaki azalmaya bağlıydı. Dakika ventilasyonu ve solunum frekansındaki bu sirkadyen ritimlerin normoksi koşullarında korunduğu ancak hipoksi koşullarında ortadan kalktığı (16), ancak yüksek irtifadan etkilenmediği (15) ileri sürüldü. Her iki çalışma da “sabit rutin – constant routine” koşullarında yapıldığı için katılımcılar metabolik açıdan da standardize edilmişlerdi. Son olarak, Spengler ve ark. (17) metabolizmada anlamlı sirkadyen dalgalanma saptamalarına rağmen soluk hacmi, solunum frekansı ve ventilasyonda sirkadyen ritim gösteremediler. Bu bölümde sözü edilen çalışmaların tümünde görülen önemli bir kısıtlılık, katılımcı sayısının düşük olmasıdır.

Havayolu Direncinde Sirkadyen Ritimler

Havayolu direncinin 24 saat süreli değerlendirilmesinde önemli bir karıştırıcı faktör uyku-uyanıklık döngüsüdür. Uyku süresince üst havayollarında kas tonusu azalacağı için üst havayolu direncinin artması beklenir. Uykuya bağlı etkilerin elimine edilerek sirkadyen ritimlerin çalışılabilirdiği protokoller oluşturulmuştur. Sabit rutin protokolünün kullanıldığı bir çalışmada 10 sağlıklı gönüllüde, uyku-uyanıklık döngüsünden bağımsız olarak FEV₁ ve FEV₁/FVC ölçümlerinde endojen sirkadyen ritim gösterilmiştir (18). Havayolu direncinin gece saatlerinde artması özellikle obstrüktif akciğer hastalığı olanların kliniğini etkilemektedir. Astım hastalarında alt solunum yollarında direncin astımı olmayanlara kıyasla iki katına çıktığı uzun zamandır bilinmektedir (19). Özetle az sayıda çalışma, sağlıklı bireylerde alt havayolları direncinin düşük amplitüdü sirkadyen ritim gösterdiğini düşündürmekte, ancak üst havayolları direncinde sirkadyen dalgalanma konusunda çalışma bulunmamaktadır.

Solunumun Düzenlenmesinde Sirkadyen Ritimler

En önemli solunum düzenleyici faktörlerin kimyasal uyarılar olduğu söylenebilir. Oksijen ve karbondioksit parsiyel basınçları (sırasıyla PO₂ ve PCO₂) kemoreseptörler



Şekil 4: Ventilasyonun kontrolündeki sirkadyen değişimler temelinde kemoreflks duyarlılığı ve kemoreflks eşik değeri arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Bu sirkadyen ritimler metabolik hız ve uyanıklık düzeyinden bağımsızdır. 19'dan alınmıştır.

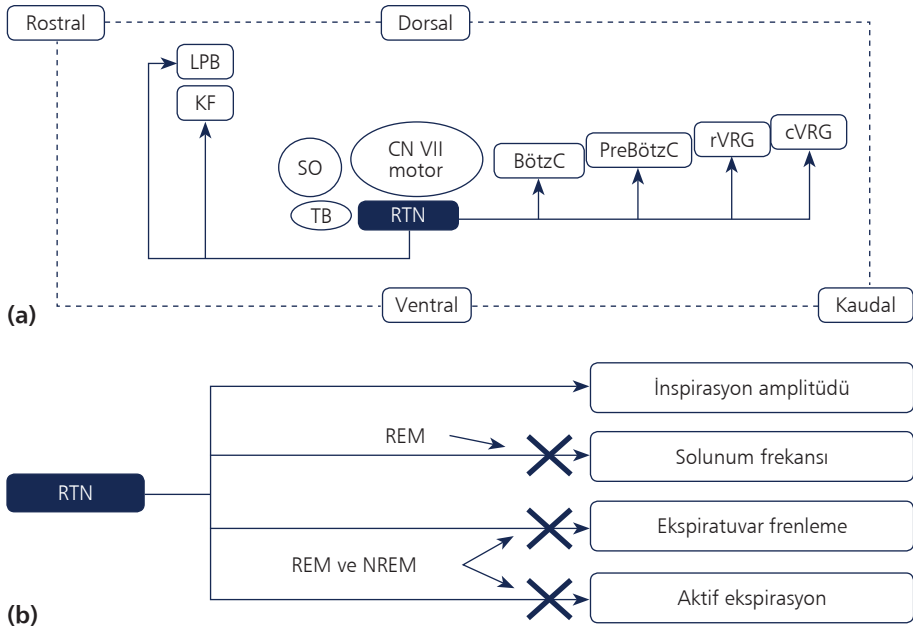
tarafından izlenir. Oksijen kemoduyarlılığı temelinde periferik kemoreseptörler tarafından sağlanırken CO₂ kemoduyarlılığını santral kemoreseptörler üstlenir. Ventilasyonun düzenlenmesindeki sirkadyen ritimlerin temeli kemoreflks yanıtındaki sirkadyen değişimlerdir (**Şekil 4**).

Ventilasyon kontrolünde kemoreflks yanıtı ve sirkadyen ritim varlığı ilk kez 1980'lerin sonlarında gösterilmiş, hiperkapni ve hipoksiye verilen ventilasyon yanıtının öğleden sonra geç saatlerde zirve yaptığı ve sabahın erken saatlerinde en düşük değerlerine ulaştığı görülmüştür (20). Bu değişimlerin metabolik hız ve beyinin uyanıklık düzeylerinden etkilenmiş olabileceği de düşünülmüştür. Daha sonra yapılan iki çalışma ventilasyon kontrolündeki sirkadyen ritmin metabolik hız ve uyanıklık düzeyinden bağımsız olarak kemoreflks değişiminden kaynaklandığını ortaya koymuştur (21,17). Ancak, bu iki çalışmadan biri (17) kemoreflks duyarlılığının değiştiğini iddia ederken, diğeri (21) kemoreflks eşik değerinin değiştiğini bildirmiştir. Bu noktada önceki çalışma (17) hiperoksi koşullarında yapılarak sadece santral kemoreflks yanıtını değerlendirirken sonraki çalışma (21) doğrudan kemoreflks eşik değerini ölçtüğü ve bu ölçümü hafif hipoksi koşullarında yaparak hem santral hem de periferik kemoreflks yanıtını uyardığı için yöntem bakımından daha üstün görünmektedir. Sonuçta her iki çalışma da ventilasyon kontrolündeki sirkadyen değişimlerin kemoreflks aktivitesinden kaynaklandığını doğrulamaktadır.

Retrotrapezoid Çekirdek, Solunum ve Uyku

1989 yılında solunum araştırmacılarının kelime dağarına yeni bir terim eklendi: "retrotrapezoid çekirdek". Smith ve ark. (24) medulla oblongata'da fasyal sinirin motor

çekirdeğinin hemen altında yerleşmiş ve trapezoid cisimciğin kaudal ucuna doğru uzanan bu ince hücre tabakasına retrotrapezoid çekirdek (RTN) adını verdiler. RTN santral respiratuvar kemoreseptörler içeriyor ve ventral respiratuvar kolunu innerve ediyordu. Kısa bir süre içinde RTN bölgesinde CO₂-duyarlılığı gösteren nöronların transkripsiyon faktörü Phox2b ile birlikte VGLUT2 ifade ettiği saptandı (25). Bu nöronlar hiperkapniye son derece duyarlıdır ve santral respiratuvar kemorefleksin büyük bir bölümünden sorumlu oldukları gösterilmiştir. RTN nöronları tüm ventral respiratuvar grubu innerve eder. Pre-Bötzinger kompleksine gönderdiği sinyallerle solunum hızını düzenlemeye katkı sağlar. Tüm bu özellikleriyle RTN nöronları kemorefleks integratörü işlevi de gören santral respiratuvar kemoreseptörler olarak kabul edilmektedir (**Şekil 5a**). Solunumun kemorefleks kontrolünün bir özelliği de uyku-uyanıklık durumundan etkilenmesidir. Örneğin, REM uykusu süresince respiratuvar kemorefleksler işlev görmesine rağmen solunum frekansı hipoksi ve hiperkapniden



Şekil 5: (a) Beyinsapı sagittal kesit şemasında retrotrapezoid çekirdek ve beyin sapındaki diğer solunum merkezleri ile bağlantıları. (b) RTN'nin solunum üzerine bilinen dört etkisi ve uyku uyanıklık döngüsünden etkilenmeleri (22 ve 23 no.lu kaynaklardan uyarlanmıştır). RTN: Retrotrapezoid çekirdek; TB: Trapezoid cisim; CN VII: Fasyal sinir motor çekirdek; SO: Superior olivar; BötzC: Bötzinger kompleksi; rVRG: Rostral ventral respiratuvar grup; cVRG: Kaudal ventral respiratuvar grup; LPB: Lateral parabrakial çekirdek; KF: Kölliker-Fuse çekirdeği.

etkilenmez (26). RTN nöronlarının optogenetik yöntemlerle uyarıldığı ve baskılandığı bir çalışmada RTN kaynaklı solunum sürümünün hiperkapnik ventilatuvar refleksinde olduğu gibi uyku-uyanıklık bağımlı olduğu gösterildi (23). Uyanıklıkta ve non-REM uykuda RTN hem solunum frekansını hem de soluk hacmini düzenlerken REM uykuda RTN'nin solunum frekansı üzerine kontrolü ortadan kalkmaktadır. Diğer yandan rostral RTN'nin uyarılması inspirasyon sonrası hava akımını azaltırken aktif ekspirasyon ortaya çıkarmakta ancak bu etki sadece uyanıklıkta görülmektedir (23). REM döneminde solunum frekansı üzerine RTN etkisinin ortadan kalkması, diğer bir deyişle solunum frekansının kemoreseptör kontrolü altında olmaması santral uyku apnelerinin neden esas olarak non-REM uykuda görüldüğünü açıklayabilir. Çünkü, ventilasyonun PaCO₂ bağımlılığı REM uykusunda ortadan kalkmaktadır. Özetle, RTN nöronlarının solunum üzerine bilinen dört etkisi inspiratuvar amplitüdü arttırması, solunum frekansını arttırması, ekspiratuvar frenleme yaparak aktif ekspirasyon yaptırmasıdır. Bu etkilerden üçü uyanıklık durumundan etkilenmektedir. REM döneminde solunum frekansı üzerine etkisi ortadan kalkmakta, ekspiratuvar frenleme ve aktif ekspirasyon etkileri ise hem REM hem de non-REM uykuda ortadan kalkmaktadır (Şekil 5b).

KAYNAKLAR

1. Levitzky M. G. *Pulmonary physiology, 8th edition*. McGraw Hill, 2013
2. Mosso A. *Periodische athmung and luxusathmung*. Arch. Physiol. (Suppl): 37 – 116, 1886.
3. Krieger J. *Breathing during sleep in normal middle-aged subjects*. Sleep 13(2): 143 – 154, 1990.
4. Webb P. *Periodic breathing during sleep*. J. Appl. Physiol. 37: 899 – 903, 1974.
5. Saboisky J., D. Eckert, A. Malhotra. *Stable breathing through deeper sleeping*. Thorax 65: 95 – 6, 2010.
6. Horner R. L. *Respiratory physiology: central neural control of respiratory neurons and motoneurons during sleep*. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of sleep medicine 5th edition*. Elsevier Saunders, Bölüm 21: 232 – 244, 2011.
7. Lopes J. M., E. Tabachnik, N. L. Muller, H. Levison, C. Bryan. *Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep*. J. Appl. Physiol. 54: 773 – 777, 1983.
8. Hudgel D. W., C. Hendricks. *Palate and hypopharynx sites of inspiratory narrowing of the upper airway during sleep*. Am. Rev. Respir. Dis. 138: 1542 – 1547, 1988.
9. Tangel D. J., W. S. Mezzanote, D. P. White. *Influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airways resistance in normal man*. J. Appl. Physiol. 70: 2574 – 2581, 1991.
10. Mezzanote W. S., D. J. Tangel, D. P. White. *Influence of sleep onset on upper airway muscle activity in apnea patients versus normal controls*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 153: 1880 – 1887, 1996.
11. Öztürk L., G. Metin, Ç. Çuhadaroğlu, A. Utkusavaş, B. Tutluoğlu. *FEF25-75/FVC measurements and extrathoracic airway obstruction in obstructive sleep apnea patients*. Sleep & Breathing 9: 33 – 38, 2005.

12. Pelin Z., D. Karadeniz, L. Öztürk, E. Gözükırmızı, H. Kaynak. *The role of mean inspiratory effort on daytime sleepiness.* *Eur. Respir. J.* 21: 688 – 694, 2003.
13. Stephenson R. *Do circadian rhythms in respiratory control contribute to sleep-related breathing disorders?* *Sleep Med. Rev.* 7: 475 – 490, 2003.
14. Bonnet J. L., F. Vai, G. Pioger, S. Garrigue, J. Clementy, S. Cazeau. *Circadian variations in minute ventilation can be reproduced by a pacemaker sensor.* *Pacing Clin. Electrophysiol.* 21: 701 – 705, 1998.
15. Vargas M., D. Jimenez, F. Leon-Velarde, J. Osorio, J. P. Mortola. *Circadian patterns in men acclimatized to intermittent hypoxia.* *Respir. Physiol.* 126: 233 – 243, 2001.
16. Bosco G., A. Ionadi, S. Panico, F. Faralli, R. Gagliardi, P. Data, J. P. Mortola. *Effects of hypoxia on the circadian patterns in men.* *High Alt. Med. Biol.* 4: 305 – 318, 2003.
17. Spengler C. M., C. A. Czeisler, S. A. Shea. *An endogenous circadian rhythm of respiratory control in humans.* *J. Physiol. Lond.* 526: 683 – 694, 2000.
18. Spengler C. M., C. A. Czeisler, S. A. *Endogenous circadian rhythm of pulmonary function in healthy humans.* *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162: 1038 – 1046, 2000.
19. Ballard R. D., M. C. Saathoff, D. K. Patel, P. L. Kelly, R. J. Martin. *Effect of sleep on nocturnal bronchoconstriction and ventilatory patterns in asthmatics.* *J. Appl. Physiol.* 67: 243 – 249, 1989.
20. Stephenson R. *Circadian rhythms and sleep-related breathing disorders.* *Sleep Med.* 8: 681 – 687, 2007.
21. Stephenson R., R. M. Mohan, J. Duffin, T. M. Jarsky. *Circadian rhythms in the chemoreflex control of breathing.* *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 278: R282 – R286, 2000.
22. Guyenet P. G., D. A. Bayliss, R. L. Stornetta, R. Kanbar, Y. Shi, B. B. Holloway, G. M. Souza, T. M. Basting, S. B. Abbott, I. C. Wenker. *Interdependent feedback regulation of breathing by the carotid bodies and the retrotrapezoid nucleus.* *J. Physiol.* 596(15): 3029 – 3042, 2018.
23. Burke P. G. R., R. Kanbar, T. M. Basting, W. M. Hodges, K. E. Viar, R. L. Stornetta, P. G. Guyenet. *State-dependent control of breathing by retrotrapezoid nucleus.* *J. Physiol.* 593(13): 2909 – 2926, 2015.
24. Smith J. C., D. E. Morrison, H. H. Ellenberger, M. R. Otto, J. L. Feldman. *Brainstem projections to the major respiratory neuron populations in the medulla of the cat.* *J. Comparative Neurol.* 281: 69 – 96, 1989.
25. Stornetta R. L., T. S. Moreira, A. C. Takakura, B. J. Kang, D. A. Chang, G. H. West, J. F. Brunet, D. K. Mulkey, D. A. Bayliss, P. G. Guyenet. *Expression of Phox2b by brainstem neurons involved in chemosensory integration in the adult rat.* *J. Neurosci.* 26: 10305 – 10314, 2006.
26. Nakamura A., W. Zhang, M. Yanagisawa, Y. Fukuda, T. Kuwaki. *Vigilance state-dependent attenuation of hypercapnic chemoreflex and exaggerated sleep apnea in orexin knockout mice.* *J. Appl. Physiol.* 102: 241 – 248, 2007.

Uçak Yolculuğu ve Akciğer

Menduh Savaş İlbasmış

Giriş

Uçak yolculuğu günümüz seyahat seçenekleri arasında hem hızlı hem de keyifli yolculuklardan birisidir. Son yıllarda çabukluk, rahatlık ve hatta ekonomik olması nedeniyle giderek daha çok tercih edilmekte olan bir seyahat vasıtasıdır. 2019 yılı itibarıyla dünyada 3 milyar, ülkemizde ise 100 milyonun üzerinde yolcu uçak seyahatini tercih etmektedir. Yolcu sayılarının, uçuş mesafe ve sürelerinin giderek artmakta olduğu hesaba katıldığında yaşlı ve hasta yolcu sayılarında ve uçuş esnasında tıbbi müdahale gerektiren durumlarda artış gözlenmesi kaçınılmazdır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada 3 yıllık bir sürede havayolları tarafından 11.920 kez tıbbi acil çağırısı yapıldığı bildirilmiştir. Bu da her 600 uçuşa 1 tıbbi acil vakaya denk gelmektedir. Bunların da %12'si solunum sistemi ile ilgili olduğu bildirilmiştir (1-3). Uçak yolculuğu uçuş süreleri kısa (1-3 saat), orta (3-6 saat), uzun (6-12 saat) ve çok uzun mesafeli uçuşlar (12 saat üzeri) olarak sınıflandırılabilirler (4).

Uçakla seyahat etmenin avantajları olduğu kadar birtakım dezavantajları ve riskleri de bulunmaktadır. Uçak yolculuğu, sağlıklı ve zinde kişiler için sorun oluşturmamakta, bununla beraber yaşlı ve kronik hastalığı olanlar için sorun oluşturması için ise uçuş öncesinde tıbbi değerlendirme gerekebilmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken iki husus bulunmaktadır. Bu hususlardan birisi, uçak yolculuğu yapacak kişide daha önceden mevcut olan bir hastalığın uçak yolculuğu ile alevlenme ihtimali, diğeri ise uçuş ortamının ani olarak ortaya çıkabilecek tıbbi problemlerin tehlikesini artırma potansiyelidir. Bu nedenle hastalarına doğru bilgi vermek ve

yönlendirebilmek açısından hekimlerin uçuş ortamının riskleri ve stresleri hakkında yeterince bilgiye sahip olmaları gerekmektedir. Bu aşamada bir hastanın uçak yolculuğuna elverişli olup olmadığı ya da uçuş esnasında ne tür bir tıbbi desteğe ihtiyacı olabileceği hakkında karar verme sorumluluğu çoğunlukla hastanın doktoruna düşmektedir. Uçuş esnasında yolcularda karşılaşılabilecek acil tıbbi durumlara nasıl müdahale edileceği ve yönetimi konusunda havayolu şirketlerinin gerekli tedbirleri alması gerekmektedir. Akılda tutulması gerekli bir diğer konu ise uçuş esnasında ortaya çıkabilecek tıbbi sorunlar ile sadece uçuş stresleri sebebiyle değil aynı zamanda uçuş esnasında geçirilen zaman nispetinde rastlantısal olarak da karşılaşılabileceğidir (5,6).

Uluslararası Hava Taşımacılığı Birliği (IATA) düzenlemeleri, havayolu şirketlerini normal yolcuların sağlıklı bir şekilde seyahat etmelerinden, herhangi bir hastalığı olan yolcuların sağlıklı bir şekilde seyahat edebilmesi için alınması gereken tedbirlerden ve uçuş esnasında gelişebilecek acil bir tıbbi duruma müdahale etmekten sorumlu tutmaktadır (6).

İrtifa Fizyolojisi ve Akciğer

Fizyolojik olarak sağlıklı bir insanın, 3.048 m (10.000 ft) yüksekliğe kadar gözlenen oksijen yetersizliğine (hipobarik hipoksi) önemli bir tıbbi sorun gelişmeden tahammül edebileceği kabul edilir. Bunun aksine deniz seviyesinde yaşayan birisinin kısa sürede örnek olarak Everest tepesine 8.882 m (29.141 ft) eşdeğer bir yüksekliğe çıkarılması halinde ise oksijen yetersizliğinden birkaç dakika içinde bilincini kaybedip hayati tehlike söz konusu olabilir. Havanın yeryüzüne yaklaştıkça yoğunlaşması nedeniyle atmosferik basınç, irtifa arttıkça eksponansiyel olarak düşüş gösterir. Dalton gaz kanunu gereği aynı olay parsiyel oksijen basıncı için de geçerlidir. **Tablo 1**'de akut olarak düşük atmosfer basınçlarına maruz kalmanın yükseklerde alveoldeki gaz konsantrasyonuna ve arteryel oksijen doygunluğuna etkileri gösterilmiştir. Yine barometrik basıncın düşmesi ve bununla orantılı şekilde oksijen basıncının düşmesi irtifa fizyolojisindeki tüm hipoksik problemlerin temel nedenidir. Burada dikkat edilmesi gereken oksijen oranının (%21) irtifa ile değişmemesidir (7–9).

CO₂ çok yükseklerde bile sürekli pulmoner arterlerden alveollere atılır. Aynı anda solunum yüzeylerinden buharlaşan su da soluk havasına katılır. Böylece bu iki gaz alveollerdeki oksijeni seyrelterek konsantrasyonunu düşürür. Vücut sıcaklığı normal kaldığı sürece su buharı basıncı irtifa ile değişmeksizin alveollerde 47 mmHg olarak kalır. CO₂'ye gelince yükseklerde çıkıldığında alveol PCO₂'si deniz seviyesindeki değeri olan 40 mmHg'dan daha aşağıya düşer. Bunun sonucu olarak kanda hi-

Tablo 1: Akut olarak düşük atmosfer basınçlarına maruz kalmanın alveoldeki gaz konsantrasyonuna ve arteryel oksijen doygunluğuna etkileri (Hall, Guyton, 2013, s. 528)

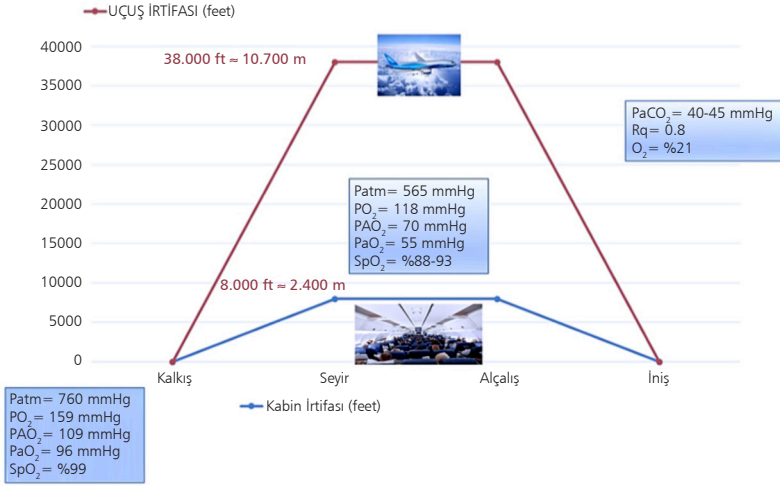
Yükseklik (ft)	Barometrik Basınç (mmHg)	Havada PO ₂ (mmHg)	Hava Solunumu			%100 Oksijen Solunumu		
			Alveolde PCO ₂ (mmHg)	Alveolde PO ₂ (mmHg)	Artaryel Oksijen Doygunluğu (%)	Alveolde PCO ₂ (mmHg)	Alveolde PO ₂ (mmHg)	Artaryel Oksijen Doygunluğu (%)
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)	40	673	100
10.000	523	110	36 (23)	67 (77)	90 (92)	40	436	100
20.000	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)	40	262	100
30.000	226	47	24 (8)	18 (30)	24 (38)	40	139	99
40.000	141	29				36	58	84
50.000	87	18				24	16	15

**Parantez içindeki sayılar aklimatize değerlerdir.*

pokapni gelişir. Hipokapni de beyine kan akışının azalmasına neden olur. Deniz seviyesinden 2.438-3.048 m (8.000-10.000 ft) yüksekliğin üzerinde alveoler PO₂ solunumu hızlandıracak seviyelere düşmektedir. Bunun sonucu olarak artmış alveoler ventilasyon nedeniyle alveoler PCO₂ düşmeye başlar. Akut hipoksidede dinlenme durumunda venöz PO₂ ile alveoler PO₂ arasındaki fark belirgin olarak azalmaktadır. Fakat alveol ve kılcal difüzyon karakteristiği sayesinde akciğer toplardamar PO₂'si ile alveol PO₂'si eşit olabilmektedir. Bu sayede orta seviyede bir hipoksidede arteryel PO₂ alveoler PO₂'den yalnızca 8 mmHg düşükken alveoler PCO₂, arteryel PCO₂ ile yaklaşık aynı olabilir. Bununla beraber aynı irtifadaki hipoksi altında kanda ve alveoldeki gaz basınç değerleri aynı kişide zamana bağlı olarak ve kişiden kişiye oldukça değişkenlik göstermektedir (8).

Uçak Kabin Ortamı ve Stresleri

Ticari havayolu uçaklarının seyir irtifası yaklaşık 35.000 ila 40.000 feet (10.000-12.000 m) civarındadır. Bu irtifalardaki atmosfer basıncı ile insan vücudunun yeterli oksijenlenmesi mümkün değildir. Bununla beraber Dekompresyon Hastalığı riskinin de olması nedeniyle uçak kabinleri suni basınçlandırma sistemlerine sahiptirler. Uçak motoru yardımı ile dışardaki havanın basınçlandırılarak kabin içine verilmesi sonucu dış ortam ile kabin içerisi arasında bir pozitif basınç farkı oluşturulur. Bu basınçlandırma insan fizyolojisi için ideal koşullar olan deniz seviyesi (760 mmHg) eşdeğer basıncı yerine daha düşük bir değer olan 5.000-8.000 feet (632-565 mmHg) civarı eşdeğer basınca ayarlanmaktadır (**Şekil 1**). Bu değer 8.000 feet eşdeğer basıncın altında ol-



Şekil 1: Ticari havayolu uçuşlarında karşılaşılan uçuş koşulları ve sağlıklı bireylerdeki fizyolojik parametreler.

maması şart koşulmuştur. Optimal değer belirlenmesinin amacı bir yandan yolcu ve mürettebatın arteriyel oksijen saturasyonunu %90 üzerinde tutarak konforlu bir seyahat sunmak, aynı zamanda hava aracını da fiziksel ve ekonomik olarak zorlamayacak bir iç-dış basınç farkı değeri elde edebilmektir. Bu koşullar hipoksi açısından sağlıklı bireyler tarafından rahatça tahammül edilebilmektedir. Acil ve zorunlu durumlarda ise özellikle hasta nakil ambulans uçaklarında olmak üzere bazı uçaklarda deniz seviyesi ile eşdeğer kabin basınçlandırma oluşturmak mümkün olabilmektedir fakat bu durumda uçağın içi ve dışı arasındaki basınç farkını çok açmamak için düşük irtifadan özel izinlerle uçularak hasta taşımak mümkün olabilir (6,10).

Uçakla ilgili acil bir durum olan ani kabin basınç kaybı gibi durumlarda, kabin içerisindeki yolcuların da hipoksiden korunabilmeleri için oksijen desteğine ihtiyaçları bulunmaktadır. Ticari havayolu uçakları kabin basınç kaybı gibi acil durumlarda yolcular için oksijen maskesi sistemine sahiptirler. Bu maskenin düşmesi durumu ve kullanıma usulleri her uçuş öncesi kabin görevlileri tarafından yolculara uygulamalı olarak anlatılmaktadır. Bu şekilde yolculara 40.000 feet irtifaya kadar oksijen saturasyonlarını %90'ın altına düşürmeyecek kapasitede, 15 dakika süresince oksijen desteği sağlanabilmekte ve bu süre zarfında pilotların uçağı oksijen seviyesi hayatı tehdit etmeyecek güvenli bir irtifaya (Ör: 10.000 ft altı) alçaltmaları gerekmektedir (8).

Bir diğer sorun olan basınç değişiminin fizyolojik etkileri ise Boyle gaz yasasına göre açıklanmaktadır. Kabin basıncı 760 mmHg'den 565 mmHg'ye (~8.000 feet eşdeğer basıncı) düşerken kapalı bir hava boşluğunun %30-40 civarı genişlemesi söz konusu olmaktadır. Burada dikkat edilmesi gereken husus vücutta içi hava dolu

kaviteler, su buharı da içermeleri nedeniyle normalden daha fazla genişleme göstermesidir. Bunun nedeni dış ortam basıncı ile vücut içindeki hava boşlukları arasında bir basınç dengesi olmasıdır. Boyle gaz yasasına göre; yüksek irtifaya çıkıldıkça basınç düşmekte ve gazların hacminde artış olmaktadır, deniz seviyesine inerken ise dış basınç artışıyla gazların hacmi azalmaktadır. Dış ortam ile vücut boşlukları arasında basınç dengesi sağlanamazsa özellikle alçalış veya tırmanış sırasında barotravma diye bilinen durumla karşılaşılabilir. Örneğin orta kulak barotravmasından korunmak için sakız çiğneme, yutkunma ve çene hareketleri faydalı olabilirken, en etkili manevra olarak Valsalva manevrası uygulanması önerilir. Düşük irtifalarda basınç farkı daha fazla olduğundan, 5.000-10.000 feet gibi düşük irtifalarda barotravmalara daha sık rastlanmaktadır. Vücutta orta kulak boşluğu dışında paranasal sinüsler, mide-barsak sistemi ve akciğerler olmak üzere kapalı hava boşlukları mevcuttur, bu nedenle dış ortamdaki bir basınç değişimi bu bölgelerde de sorunlar oluşturabilir. Akciğer büllerinde bulunan hava eğer bir havayolu bağlantısı yoksa genişlemeye müsaittir. Büyük bir büle genişlemek suretiyle çevre dokulara bası yapmaya başlar. Rüptür olması durumunda ise pnömotoraks veya serebral gaz embolisi yapabileme ihtimali bulunmaktadır (8).

Yolcu uçağı kabin havasındaki nem de oldukça düşüktür, seyahat konforunu düşürür ve solunum yollarında kuruluk ve iritasyon yapabilir. Kabin içinde yaklaşık %10-20 civarında bir nem oranı vardır. Yolcu uçaklarında kullanılan kabin basınçlandırma ve iklimlendirme sistemleri sayesinde kabinde bulunan havanın %50'si devir dayım olarak mikroorganizma, toz ve mikro partiküllerden arındırılmak amacıyla HEPA filtresinden geçirilirken, kalan %50 ise motordan gelen steril hava ile karıştırılarak kabine verilir (2).

Bunların yanında özellikle uzun mesafeli uçak yolculuklarında sıkışık bir koltukta uzun süre hareketsiz kalmanın riskleri bulunmaktadır. Bu durum çoğu yolcu için bir sorun olmayabilirken, bazı yolcular için periferik ödem, kramplar gibi dolaşım problemlerine yol açma potansiyeline sahiptir. Bunlardan dikkat edilmesi gerekli olan durumlar arasında derin ven trombozu ve pulmoner emboli bulunmaktadır. Jet-Lag veya sirkadiyen ritim kayması olarak adlandırılan vücut saatinin çevresel uyarılar ile uyumsuzluk göstermesi durumları da uçak yolculuklarında karşılaşılan stresler arasında sayılabilir (10).

Havayolu şirketleri engelli ve hasta yolcular için özel yemekler, havaalanından uçağa kadar tekerlekli sandalye ve sedye gibi ilave özel hizmetler verebilmektedirler. Bununla beraber ilave oksijen, POC (taşınabilir oksijen konsantratör- portable oxygen concentrator) veya CPAP (sürekli pozitif hava yolu basıncı- continuous positive airway pressure) gibi solunum cihaz desteği ve ilaç gereksinimi olan yolcular için sunulabilecek uçak içi tıbbi destekler konusunda havayolu şirketine önceden bilgi

verilmesi ve başvuru yapılması gerekmektedir. Uçuş esnasındaki emniyet riskleri nedeniyle tüm havayolu şirketleri, oksijen desteği veya hastanın kendi oksijen tüpünü ya da cihazını kullanmasına izin vermeyebilmektedir. Kabin basınç kayıplarında kullanılan acil durum oksijen maskelerinin genel tıbbi amaçla kullanılmalarına müsaade edilemez. Bu kapsamda tıbbi açıdan uçak seyahati ile ilgili riskli bir durumu olan hastanın uçak yolculuğu esnasında ihtiyaç duyabileceği tıbbi destek veya yardımların havayolu firmasına iletilmesi amacıyla IATA'nın önermiş olduğu MEDIF (Medical Information Form) doldurulması ve seyahat rezervasyonu esnasında havayoluna bildirilmesi gerekir. MEDIF iki kısımdan oluşmaktadır. İlk kısım (Attachment A) özel tıbbi destek ihtiyacı olan yolcular için rezervasyon aşamasında doldurulmaktadır. İkinci kısım (Attachment B) ise hastanın kendi doktoru tarafından doldurulan ve uçak yolculuğu için detaylı tıbbi uygunluk değerlendirilmesinin yapılabildiği kısımdan oluşmaktadır. Sık sık seyahat eden kronik hasta yolcuların her seferinde MEDIF doldurmasına gerek olmasın diye bir çeşit kimlik kartı olan FREMEC (Frequent Traveller's Medical Clearance) kullanılması önerilir (6,11).

Uçuş Öncesi Değerlendirme

Uçuş öncesi değerlendirmenin gerekli olduğu birçok hasta bu durumun yeterince farkında değildir ve hastalığı ile ilgili değerlendirme yapılmadan uçak yolculuğuna çıkmaktadırlar. Konu ile ilgili olarak kendisine danışılan hekimler için uçuş öncesi değerlendirme bir bütün olarak ele alınmalıdır. Check-in işlemlerinden başlayarak uçağın kalkışına kadar ve aktarma/iniş sonrası olabilecek stresler, güvenlik prosedürleri, rötarlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca uçuş süresi, mesafesi ve terminaller arası geçiş zorlukları da dikkate alınmalıdır. Bu kapsamda hastalara seyahat edilen bölgeyle olabilecek saat farklılıkları göz önünde bulundurularak düzenli kullandıkları ilaçları zamanında almaları ve acil durumlarda gerekli olabilecek ilaçlarını uçuş sırasında kolay ulaşabilecekleri şekilde yanlarında veya el bagajlarında bulundurmaları tavsiye edilmelidir. Sonraki aşama tıbbi açıdan seyahat etmesi riskli bir durumu olan hastanın uçak yolculuğu esnasında ihtiyaç duyabileceği tıbbi destek veya yardımların havayolu firmasına iletilmesi ve seyahat rezervasyonu esnasında havayoluna bildirilmesi gerekir. Bunlar arasında sedye, tekerlekli sandalye, oksijen, nebulizer gibi ihtiyaçlar bulunmaktadır. Uçuş esnasındaki riskler nedeniyle tüm havayolları bu tür tıbbi destekleri vermeyebilmektedir (11).

Genel olarak solunum sistemi açısından uçuş öncesi değerlendirme gereken yolcular; önceki uçak seyahatinde solunum problemleri yaşayan, bilinen veya muhtemel hipoksi ve hiperkapni riski olan ağır restriktif akciğer hastalığı ($VC < 1$ litre) olan, ciddi ($FEV_1 < \%30$ pred.) kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astımı olan,

kistik fibrozis hastalığı olan, serebrovasküler veya kardiyopulmoner komorbiditesi olan, pnömotoraks veya venöz tromboemboli öyküsü olan, günlük hayatında veya bir önceki uçak yolculuğunda oksijen, CPAP veya ventilatör desteği alan yolculardır. Hava yolu ile bulaşan hastalığı, majör hemoptizisi, tam iyileşmemiş pnömotoraksı, 4 l/dk'nın üzerinde oksijen ihtiyacı ve pnömomediastinumunu olan yolcularda uçak yolculuğu kontrendikedir (11,12).

Uçuş öncesi hastaya yaklaşımda özellikle hikâyede hastanın son iki yılda herhangi bir havayolu seyahati yapıp yapmadığı, yaptı ise bu seyahati esnasında ya da sonrasında bir sağlık problemi (dispne, göğüs ağrısı, konfüzyon veya senkop) yaşayıp yaşamadığı sorgulanır. Eğer uçakla seyahate engel bir kontraendikasyon yoksa spirometrik değerlendirme önemli bulgular verebilir. İstirahat pulseoksimetre ve tamamlayıcı bir arteryel kan gaz ölçümü de yapılmalıdır. İstirahat PaO₂'i 55 mmHg'nin altında olması yüksek oranda uçuşta oksijen desteği gerekeceğini belirtir. PaCO₂'nin yüksek olması da zayıf bir pulmoner rezervi işaret eder ve irtifada oksijen desteği bile olsa risk göstergesidir. Klasik akciğer grafisinde görülebilecek patolojiler (özellikle pnömotoraks, amfizem, bül, pnömoni vb.) göz önünde bulundurulmalıdır. Son yıllarda DLCO difüzyon kapasitesi testinin de uçuş esnasında bir satürasyonu problemi olup olmayacağı yönünde katkı sağlayabileceği konusunda yayınlar bulunmaktadır. Yürüme testleri, PaO₂ ve SpO₂ tahmin denklemleri, Hipoksik Gaz İnhalasyon Testi (HGİT) ve Alçak Basınç Odası Testi gibi hipoksi risk tahmin yöntemleri ile hastanın uçuş esnasında hipoksik kalma riski değerlendirilebilir. Bu kapsamda en ideal değerlendirme Alçak Basınç Odası ile sağlanan koşullar ile elde edilebilir fakat bu imkânın çok kısıtlı merkezlerde bulunması nedeniyle şu an için en pratik ve güvenilir yöntemin Hipoksik Gaz İnhalasyon Testi olduğu değerlendirilmiştir (11,13,14).

i) 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT): Efor sırasında nefes darlığından şikâyet eden hastanın nefes darlığı düzeyini efor sırasında ölçmek veya eforda ortaya çıkabilecek belirtileri saptamak için faydalı bir testtir. Hasta en az 30 metrelik düz bir koridorda yapabildiği kadar hızlı, ama koşmadan yürütülür. 6 dakika içinde kaç metre yürüdüğü ölçülür. Hasta test sırasında temposunu ve hızını değiştirmez. Bu testi başarılı olan hastanın kardiyorespiratuar rezervinin yeterli olduğu ve uçuşa uygun olduğu değerlendirilmiş fakat uçuşta hipoksi nedenli komplikasyonlar ve aritmi riski olması nedeniyle güvenilirliği tartışmalıdır. Ayrıca mobilite sorunları olan hastalara da uygulanması mümkün değildir. Bunun yanında sınırda vakalar için de uygun olmayıp, KOAH, interstisyel akciğer hastalığı ve kistik fibrozis hastalıklarında gereksiz fazla ilave oksijen hesaplanmasına yol açmaktadır (11).

ii) Hipoksik Gaz İnhalasyon Testi (HGİT): İrtifadaki hipoksemi riskini değerlendirme yöntemi olarak tercih edilmesi gereken bir yöntemdir. Bu testte, normobarik şartlarda kabin içi ortamı simüle edecek şekilde hastalara 20 dakika hipoksik hava solutulurken

aynı anda SpO_2 ve PaO_2 ve EKG ölçümü yapılır. Pulsoksimetre sabit bir değer okurken kan gazı ölçümü yapılır. $FiO_2 = \%15$ olan testte, 8.000 ft. (2438 m) irtifadaki oksijen yoğunluğu taklit edilir. Test sırasında PaO_2 'nin 50 mmHg'nin, oksijen satürasyonu ise $\%85$ 'in altına düşen yolcuların oksijen desteği ile uçuşması gerektiği bildirilmiştir. Hastanın uçak içinde fiziksel aktiviteleri (koridorda yürüme, lavabo ihtiyacı gibi) oksijen tüketimini artıracığı ve satürasyonu daha fazla düşüreceği göz önünde tutulmalıdır. Oksijene bağımlı hastaların gerekli önlemler alınarak uçmalarında bir sakınca yoktur. Havayolunun izni ile hastalar kendi oksijen soluma ekipmanlarını yanlarına alabilirler. Genellikle oksijen gereken uçuşlarda havayoluna önceden bildirilerek hastalara oksijen desteği uçakta da verilebilmektedir. Bunun yanında ekstra nemlendirici cihaz kullanımı ile ilgili de havayoluna danışmak gerekmektedir. Oksijen nazal kanül ile genellikle 2-4 l/dk ilgili havayolunun direktifleri doğrultusunda verilmektedir. Mini taşınabilir oksijen konsantratörleri son zamanlarda oldukça yaygınlaşmıştır ve birçok havayolu bunların kullanımına müsaade etmektedir (11,14).

Uçak Yolculuğu ve Akciğer Hastalıkları

Akciğer hastalığı olanların, göğüs hastalıkları uzmanları tarafından dikkatli bir değerlendirme sonrası güvenli bir şekilde uçak yolculuğu yapabilmelerinin mümkün olduğu değerlendirilmiştir (15). Uçuş sırasında problem yaşanmaması açısından akut veya kronik bir akciğer hastalığı olan uçak yolcularının uçuş öncesi değerlendirilmeleri önem taşımaktadır. Bu değerlendirme ile uçuş esnasında gelişebilecek akciğer ile ilgili tıbbi acillerin sıklığı ve riskleri de azalacaktır. Bunların haricinde bulaşıcı hastalığı olanlar (influenza, tbc vb.), major hemoptizi, tam iyileşmemiş pnömotoraks, 4 l/dk'nın üzerinde oksijen ihtiyacı olan ve pnömomediastinum hastalarının uçakla yolculuk etmeleri kontrendikedir. Mutlak kontrendikasyon oluşturmamakla beraber bazı akciğer hastalıklarında uçuş öncesi ileri tıbbi değerlendirme gerekmektedir (16).

Astım

Uçak yolculuğu astım hastaları için bir komorbidite (serebrovasküler veya kardiyak hastalık, pulmoner hipertansiyon vb.) yoksa belirgin risk oluşturmaz. Fakat kabin havasının düşük nem oranı nedeniyle bronş mukozasından sıvı kaybı sonucu bronkospazm olabilir. Bu nedenle uçuşta ani astım alevlenmeleri ve bronkospazm gibi durumlara karşı hastanın bronkodilatör ilaçlarını ve aerosol hazne gibi cihazlarını yanında veya kolay ulaşılabilir bir yerde tutması önem taşımaktadır. Uçak içi acil müdahale kitinde inhale bronkodilatör bulunmakta fakat hazne ya da nebülizer bulunmamaktadır. Ağır astım nöbet riski olan hastaların zorunlu olmadıkça uçak

seyahatine çıkmamaları daha uygundur. Hastaya değerlendirme amacıyla HGİT yapılmalıdır ve uçuşta hastanın yanında acil durumlar için oral steroid ve gerekebilecek cihazlar belirlenip gerekiyorsa hava yolu firmasına bildirilmelidir (11,17).

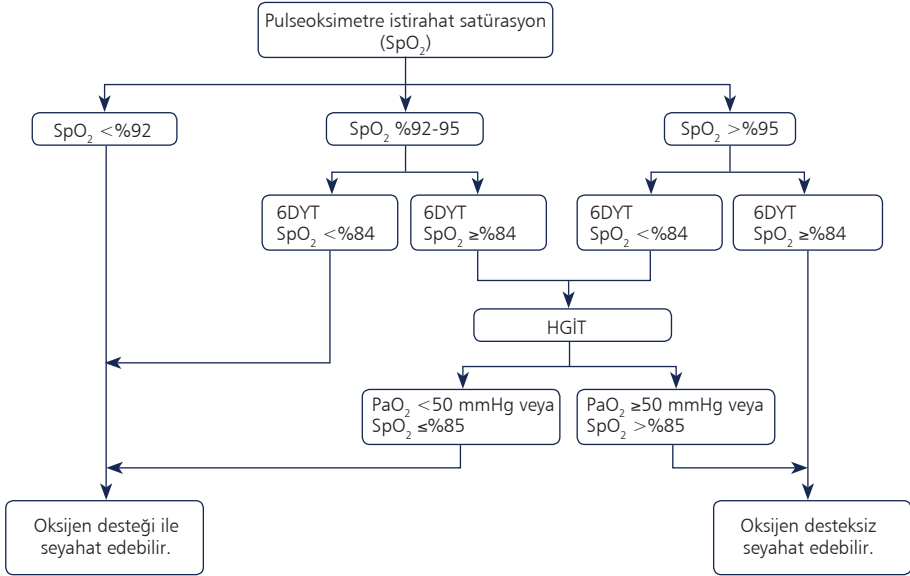
KOAH

KOAH'lı hastalar için uçak yolculuğundaki en önemli riskler oksijen parsiyel basıncının azalması ve kapalı hava boşluklarının (bül ve pnömotoraks) genişlemesi ile ortaya çıkabilmektedir. Kronik bronşit ve amfizemli hastalar uçuşta hipoksemi gelişmesi bakımından daha hassastırlar. KOAH hafif semptomlarla seyredebileceği gibi kronik hipoksik bir seyir izleyebilir. KOAH'lı bir hastanın uçak yolculuğu için uçuş öncesi 6DYT veya 50 m yürüme testini semptomsuz tamamlaması havayolu şirketlerinin medikal departmanları tarafından kabaca yeterli görülmekte fakat stabil KOAH durumlarında bile uçuşta hipoksiye bağlı komplikasyon ve aritmi gelişme riski olduğu mutlaka akılda tutulmalıdır. Diğer taraftan uçuş öncesi FEV₁ ve DLCO değerleri ile uçuş esnasındaki PaO₂ değerleri arasında korelasyon tespit edilen çalışmalar da bulunmaktadır (18,19).

Kronik hipoksi ile seyreden KOAH hastalarında hipoksiye adaptasyon söz konusu olabilir mi diye bir soru akla gelebilir fakat KOAH hastalarında adaptif ventilasyon artışı, solunum kapasite artışı gibi sağlıklı hipoksi adaptasyon mekanizmaları çalışmamaktadır. Halihazırda oksijen ihtiyacı olan KOAH hastalarının uçak yolculuğunda daha fazla oksijen ihtiyacı olacağı akılda tutulmalı ve 4 l/dk oksijen ihtiyacı olan yolcuların uçak yolculuğu yapmamaları önerilmelidir (11). Yalnızca pulseoksimetre ölçümünün yetersiz sonuç vermesi ve HGİT testinin de uzun ve zahmetli bir test olması nedeniyle KOAH hastalarının uçuşta oksijen ihtiyacı olup olmayacağını pratik, güvenilir ve non invazif olarak değerlendirebilmek amacıyla **Şekil 2'**de görüldüğü gibi Edvardsen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada önerilen algoritmanın faydalı olacağı değerlendirilmiştir (20).

Kistik Fibrozis

Kistik fibrozisli hastaların enfeksiyöz hastalık riski nedeniyle tüm toplu seyahat tiplerinde dikkatli olunması gerekmektedir. Kistik fibrozisli hastaların uçak yolculuğunda hipobarik hipoksiye ve düşük nem oranına sekonder havayolu direnci, pulmoner vasküler rezistans artışı mekanizması ile alevlenme artışı riski bulunmaktadır. Akciğer enfeksiyonunun önlenmesi, sekresyonların kontrol altına alıp temizlenmesi için bu hastalarda önlem alınması gerekmektedir. Uygun antibiyoterapi, yeterli hidrasyon, etkili öksürme ve tıbbi oksijen desteği sağlanmalıdır. Aerosolized rekombinant human enzyme deoxyribonuclease (rhDNase) balgam viskozitesinin azaltılmasında bu tür hastalarda düşünülebilir. Bu grup hastaların risk yönetiminde FEV₁ <%50 ise



Şekil 2: KOAH hastalarının uçuşta oksijen ihtiyacının belirlenmesi amacıyla oluşturulan algoritma (Edvardsen et.al. 2012).

HGİT gerekir. HGİT bu hastaların değerlendirilmesinde oldukça güvenilirdir. Sadece spirometri veya pulseoksimetre değerlerine göre tahmin yapmak yeterli olmaz. Uçuş esnasında oksijen desatürasyon riski (%90 altına) kistik fibrozisli çocuk yolcularda daha fazladır (10,11).

Bronkojenik Kist

Uçuş esnasında düşük ortam basıncı nedeniyle bronkojenik kistlerin rüptüre olma riski mevcuttur. Bunun sonucu pnömotoraks ve serebral gaz embolisi gibi ciddi durumlara neden olabildiğine dair raporlar bulunmaktadır. Uçak yolculuğu ile ilgili kararın detaylı inceleme sonrası verilmesi, hastaların mümkünse bronkojenik kistleri tam olarak tedavi edilmeden uçak yolculuğu yapmamaları önerilmelidir (21).

Akciğer Kanseri

Akciğer malignitelerinde ve diğer malignitelerde yaşam süreleri uzadıkça ve yeni tip tedaviler ile hastalar normal hayatlarına dönme imkânı bulabilmektedirler ve doğal olarak uçak seyahatlerine de ihtiyaç duymaktadırlar. Bununla beraber bazı hastalarda klasik yöntemlerle şifa bulunmadığında ve hastalığın ileri dönemlerinde tıbbi, tamamlayıcı ya da cerrahi yöntemlere ulaşabilmek amacıyla yurt dışına

çıkma isteyebilmektedir. Bu hastaların özellikle sistemik olarak ve ciddi pulmoner komplikasyonlar açısından değerlendirilmeleri gerekmektedir. Bu değerlendirmenin onkoloji uzmanı ile koordineli olarak yapılması önerilir. Primer veya metastatik akciğer malignansilerinde hastanın güvenli olarak uçak seyahatine anemi, hiponatremi, hipokalemi ve hiperkalsemi gibi bozuklukların düzeltilmesi gibi bazı önlemler alınarak müsaade edilebilir. Major hemoptizi ve ciddi anemi varsa uçak seyahati tercih edilmemelidir. Hemoglobinin 8.5 g/dl'nin üzerinde olması önerilir. Artmış protrombotik eğilim nedeniyle kanser hastalarında venöz tromboemboli riski artmıştır. Hipoksemi, enfeksiyon, plevral efüzyon, lokal ağrı veya metastatik hastalık (ör: serebral metastaz) açısından uçuş öncesi değerlendirme gerekebilir. Havayolları bir yolcunun geçirdiği konvülsiyon nöbeti ardından en az 24 saat uçuşuna müsaade etmemektedir. Kemoterapi alan hastaların enfeksiyon risk artışı söz konusu olup özellikle nötropeni düzelmeden uçak seyahati yapmalarını uygun olur. İleri seviye kanser, kemik metastazları ve pansitopeni gibi sorunları olan hastaların genel durumları bozulabileceği için uçak yolculuğu tavsiye edilmemektedir (11).

İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

Komorbiditesi olan interstisyel akciğer hastalıklı yolcuların uçak yolculuğu öncesi dikkatli değerlendirilmeleri gerekmektedir. İdiyopatik pulmoner fibrozis ve sarkoidoz hastaları uçak yolculuğunu genellikle iyi tolere ederler. Ağır durumlarda ve yüksek bölgelere seyahat edilmesi halinde ise oksijen desteği gerekli olabilir. Akut alevlenme riskine karşı oral steroid ve antibiyotik başlanması faydalı olabilir. Uçuş sonrası enfeksiyon riski mevcut olup acil tıbbi bakım gerekebilmektedir (11).

Nöromusküler Hastalıklar ve Kifoskolyoz

Spinal kord hasarı, obezite, hipoventilasyon sendromu, kifoskolyoz, müsküler distrofi gibi nöromusküler hastalıklarda sınırlı hiperventilasyon ve sekresyon temizleme kabiliyeti bulunmaktadır. Ciddi tüm extrapulmoner restriktif akciğer hastalıklarında seyahat öncesi HGİT testi yapılmalıdır. Normal koşullarda istirahat SpO_2 'si %95'ten fazla olsa da FVC'si 1 litreden daha düşük olan hastalar HGİT ile desatüre olmaya meyillidirler. Hastanın varsa önceki uçuşu, klinik ve HGİT sonuçlarına göre uçuşta oksijen non-invaziv ventilasyon (NINV), aspirasyon ve tıbbi oksijen desteği hasta özelinde gerekebilir. NINV desteği, CPAP (continuous positive airway pressure) sürekli pozitif hava yolu basıncı, IPAP (intermittent positive airway pressure) aralıklı pozitif hava yolu basıncı, BİPAP (bilevel positive airway pressure) inspiratuar ve ekspiratuar basınç düzeyleri ayrı ayrı belirlenebilen pozitif hava yolu basıncı şekillerinde tercih edilebilmektedir (11).

OSAS (Obstruktif Sleep Apne Sendromu)

Rahat bir yolculuk için ihtiyaç duyulabilecek cihazlar için havayolu şirketi tarafından doktor raporu istenebilmektedir. Ekstra el bagajı şeklinde CPAP cihazı getirilebilir. A/C güç kaynaklı CPAP cihazlara uçakta izin verilmemektedir o nedenle kuru bataryaya sahip ve düşük basınçta çalışmaya uygun cihazlar tercih edilmelidir. Transmeridyen uçuşlardan sonra ortaya çıkabilecek aşırı jet-lag sorunu nedeniyle uykuda CPAP kullanılması önerilir. Alkol, uyku hapi ve sedatif ilaçlardan kesinlikle uzak durulmalıdır. Vücut kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$ üzerinde olan yolcuların venöz tromboemboli açısından orta riskli olduğu kabul edilmeli ve 8 saatin üzerinde sürecek seyahatlerde dikkatli değerlendirilmeleri gerekmektedir (10,11).

Bül ve Pnömotoraks

Tedavi edilmemiş pnömotoraks, bül ve bleb gibi kapalı hava ihtiva eden bir akciğer patolojisi ile uçak yolculuğu, bu kapalı hava boşlukların genişmesi riskini beraberinde getirmektedir. Kapalı pnömotoraks hastalarının havayolu seyahati yapması kontrendikedir. Daha önce pnömotoraks geçirmiş hastaların, akciğer radyografisi ile tam rezolüsyon açısından değerlendirilmeleri gereklidir. Spontan pnömotoraks hastalarında radyolojik olarak tam rezolüsyonun ardından en az 1, tercihen 2 hafta sonra uçuşa müsaade edilebilir. Torakotomi tedavisi ya da travmatik pnömotoraks hastalarında ise tam iyileşme ardından en az 2-3 hafta uçak yolculuğuna müsaade edilmemelidir. Bir havayolu bağlantısı bulunan akciğer kisti veya bül genellikle sorun olmaz, bronkodilatör ve sekresyon giderici ilaçlarla uçuşa müsaade edilebilir. Lenfanjiioleiomiyomatozis hastalarının uçak yolculuğu yapmaları halinde pnömotoraks risklerinde artış olabileceği konusunda uyarılmaları gerekmektedir ve bu hastalar ancak göğüs ağrısı, nefes darlığı vb. semptomları bulunmuyorsa uçuşlarına müsaade edilebilir (2,10,11).

Plevral Efüzyon

Plevra zarları arasındaki boşlukta sıvı artışı olarak tanımlana plevral efüzyonda etyolojik olarak birçok neden bulunmaktadır. Hastanın uçak yolculuğuna karar vermede plevral efüzyona neden olan hastalık öncelikli olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Geniş bir plevral efüzyon mevcutsa tanı ve tedavi amacıyla uçak yolculuğundan en az 14 gün önce drene edilmelidir. Uçuş öncesi akciğer grafisi ile torasentez sonrası plevral sıvı birikmesi veya pnömotoraks olup olmadığı açısından değerlendirme yapılmalıdır (10).

Toraks Cerrahisi

Herhangi bir toraks cerrahisi geçiren ve uçak yolculuğu planlayan hastaların tam iyileşme olmadan uçmamaları gerekmektedir. Drenaj kateteri uygulaması geçiren hastalarda operasyon sonrası akciğerlerde tam genişleme radyografide gözlenmelidir. Bu şekilde tam rezolüsyondan en az 2 hafta sonra uçak yolculuğuna müsaade edilebilir. Uçuş açısından değerlendirmede altta yatan hastalık ve plevral hava kalıp kalmadığı önem taşır. Trakeostomili veya transtrakeal oksijen kateterli hastalarda kabin içindeki düşük nem nedeniyle artan sekresyona karşı nemlendirici kullanılabilir ve aspirasyon yapılabilir (10,11).

Pulmoner Vasküler Hastalıklar

2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü venöz tromboemboli (VTE) ile uçak yolculuğu arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu kabul etmiştir. Özellikle VTE riskinin 4 saatin üzerindeki uçak yolculuklarında iki kat, 8 saatin üzerindeki uçak yolcularında ise 4 kat arttığı bildirilmiştir. Bununla beraber kısa süreli fakat sık aralıklarla yapılan uçak yolculuklarında da VTE riski artmaktadır. Yapılan bir çalışmada uzun mesafeli uçak yolculuğundan 2 ay sonra değerlendirilen yolcularda özellikle 5.000 km üzerindeki mesafeli uçuşlarda pulmoner emboli riskinin 0.03/milyon'dan 0.5/milyon'a 17 kat arttığı gösterilmiştir (22).

Uçak yolculuğunda hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstrüksiyon, pulmoner arter basıncının daha fazla artışı ve kardiyak output azalması riskleri, daha önce geçirilmiş pulmoner emboli veya pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda daha fazladır. Özellikle New York Heart Association (NYHA) Sınıf III ve IV pulmoner hipertansiyon hastalarında özellikle dikkatli olunmalıdır ve oksijen desteği ile uçuş değerlendirilmelidir. NYHA Sınıf I ve II pulmoner hipertansiyon oksijen desteksiz uçabilir. Antikoagülan kullanımı, oksijen desteği ve uçuşta alt ekstremitelerin izometrik egzersizleri bu riskleri azaltır. Uzun uçuşlarda hareketsizlik, konjestif kalp yetmezliği, flebit gibi risk faktörlü hastalarda tromboflebit ve pulmoner emboli riskini artırmaktadır. Bu hastalarda uçuşta alkol ve kafein kısıtlaması, alt ekstremitelerin izometrik egzersizleri ve varis çorabı kullanımı önerilmelidir. Venöz tromboemboli gelişen hastalar en az 4 hafta ve tam iyileşmeden uçak yolculuğu yapmamaları gerekmektedir (10,11).

Pulmoner Arteriovenöz Malformasyonlar (PAVM)

Pulmoner arteriovenöz malformasyonlar, pulmoner ve sistemik dolaşım arasında kapillersiz bağlantılardır. Genellikle herediter hemorajik telenjiektazi hastalarında gözlenen bir durumdur. Sağdan sola şant nedeniyle pulmoner arter kanı oksijenlenemez ve hipoksemi söz konusu olur. Dahası kapiller filtreleme olmadığı için sis-

temik emboli komplikasyon riski de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda orta derecede VTE risk artışı mevcuttur. Bununla beraber PAVM'li hastalar ciddi hipoksemiye önemli bir sorun yaşamadan tolere edebilirler. Hastaların uçak yolculuğunda oksijen desteği gerektirecek bir uçuş öncesi eşik değeri (SpO_2 , PaO_2 , vb.) tanımlanmamıştır. Yinede ciddi hipoksemi mevcutsa uçuşta oksijen desteği faydalı olur. Daha önce VTE veya sistemik emboli öyküsü olan hastalarda uçuş öncesi tek doz heparin uygulaması düşünülebilir (11).

İnfeksiyöz Hastalıklar

Akut veya kronik herhangi bir solunum yolu hastalığı olanların uçak seyahati öncesi tıbbi olarak değerlendirilmeleri önerilir. İnfeksiyöz tüberkülozu olan yolcuların hiçbir şekilde uçak seyahati yapmamaları gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütüne göre bu tür hastalar en az iki ardışık balgam smear testinin negatif olması halinde bulaşıcı olmadığı kabul edilebildiği ve uçak yolculuğuna müsaade edilebileceği bildirilmiştir. Yine multi-drug ve totally-drug rezistant tüberküloz olguları da bulaşıcı olmadığı kanıtlanana kadar uçak yolculuğu yapamazlar. Bunun dışındaki özellikle fatal seyirli (Ör: SARS) ve solunum yolu ile bulaşabilen tüm viral akciğer hastalıklarında uçak yolculuğu kısıtlanması uygulanmaktadır (11).

Uçuş Esnasında Gelişebilecek Akciğer ile İlgili Tıbbi Aciller

Ticari havayolu uçuşlarında yolcularda rastlanılan uçak içi acil durumlar giderek sıklığı artmakta olan ve nasıl yönetilmesi gerektiği hususunda üzerinde tam bir uzlaşma oluşturulamamış durumlardır. Ayrıca kabin ortamının farklılığı, sıkışıklığı ve acil tıbbi müdahale için gereken tıbbi imkanların kısıtlılığı gibi zorlukların yanında müdahalenin kimin tarafından yapılması gerektiği gibi tartışmalı konulara da sahiptir (1). Bu değişkenler genellikle havayolu firmasına göre değişmekte olsa da uluslararası havacılık teşkilatları (IATA, AsMA, ICAO vb) tarafından belli standartlar oluşturulmaya çalışılmaktadır (23).

Uçak içinde sağlıklı bireyler için sorun oluşturmayan kabin ortamı, kardiyopulmoner komorbiditesi olan yolcular için hipoksi ve bağlantılı semptomların ortaya çıkmasını sağlayabilir. KOAH, interstisyel akciğer hastalığı veya pulmoner hipertansiyon olguları, istirahat dispnesi, öksürük, halsizlik, uykuya meyil, anksiyete ve ajitasyon bulguları ile tıbbi yardım talep edebilirler. Bununla beraber pnömotoraks, konjestif kalp yetmezliği gibi hayati risk oluşturabilecek durumlara da acilen tıbbi olarak müdahale edilmesi gerekmektedir. Yolcu uçaklarında bulunan acil tıbbi müdahale kitleri ülkeden ülkeye ve havayolundan havayoluna bazı farklılıklar gösterebilir de acil tıbbi müdahale için gerekebilecek çeşitli ilaç ve malzemeler ihtiva etmektedir. Hatta gidecek yaygınlaşan şekilde otomatik eksternal defibrilatör (AED) de bulunan havayolu

uçakları mevcuttur. Uçak içinde acil müdahalede bulunacak ilk yardım ve CPR eğitimi almış kabin memuru, doktor/sağlık görevlisinin müdahaleden önce ilgili kitleri isteyip bir ön inceleme yapması faydalı olabilir (24). Acil müdahale kiti ancak içeriğindeki ilaçları kullanma yetkisi olan bir sağlık profesyoneli bulunması halinde açılabilir. Ayrıca bazı havayolu şirketleri tıbbi müdahale sırasında acil müdahalede bulunacak kişiye yerdeki uçuş doktoru tarafından telekonferans yöntemi ile yardım sağlayabilmektedir. Hatta bu konuda son teknolojik gelişmeler sonucu hastanın tansiyonu, oksijen saturasyonu ve EKG'si vb. verilerinin teletıp yöntemi ile aktararak ve görüntülü bağlantı kurularak daha etkin bir iletişim sağlanabilmektedir. Bu şekilde uçakta bir doktor olmasa da acil durumlarda hastaya order yoluyla ilaç yapılabilmesi mümkün olabilir (7).

Sonuç olarak akut veya kronik akciğer hastalığı olan hava yolu seyahat adayı yolculara tıbbi ön değerlendirilme yapılması önerilmesi uygun görülmüştür. HGİT ile muhtemel hipoksi riski ve oksijen destekli uçuş gereksinimi belirlenmesi önerilmektedir (25). Bu kapsamda ülkemizde hastane ve tıp merkezlerine HGİT yapabilme imkân ve kabiliyeti kazandırılması gerekmektedir. Uçuş öncesi değerlendirmede sadece kabin ortamını değil aynı zamanda hava alanı stresleri, aktarma durumları, uçuş süreleri ve seyahat planı gibi faktörleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Uçuşa uygun olarak değerlendirilen hastaların; tedavileri optimize edilmeli, gerekebilecek aşılamaları yapılmalı ve hastanın acil durumda kullanabileceği ilaçlarını kolay ulaşılabilecek şekilde yanına alması için gerekli tedbirler alınmalıdır. Sigara kullanımı uçuştan en az 48 önce saat kısıtlanmalıdır (11). Böylece akciğer rahatsızlığı olan yolcuların daha konforlu ve sorunsuz uçak seyahatleri yapmaları mümkün olacak ve müdahale güçlüğü teşkil eden ve uçuş esnasında ortaya çıkacak tıbbi acil durumların sıklığında azalma sağlanabilmesi mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

15. Martin-Gill C, Doyle TJ, Yealy DM. In-flight medical emergencies: a review. *Jama*. 2018; 320: 2580-90.
19. Nicholson TT, Sznajder JI. Fitness to fly in patients with lung disease. *Annals of the American Thoracic Society* 2014; 11: 1614-22.
20. Peterson DC, Martin-Gill C, Guyette FX, Tobias AZ, McCarthy CE, Harrington ST, et al. Outcomes of medical emergencies on commercial airline flights. *N Engl J Med*. 2013 May 30;368(22):2075-83.
24. Wilkerson J, Jacobson MZ, Malwitz A, Balasubramanian S, Wayson R, Fleming G, et al. Analysis of emission data from global commercial aviation: 2004 and 2006. *Atmospheric Chemistry and Physics* 2010; 10: 6391-408.
5. Cummin AR, Nicholson AN. *Aviation medicine and the airline passenger*. Arnold 2002.
10. IATA Medical Manual. 11th ed. International Air Transport Association. Montreal, Geneva: 2018.

3. Chandra A, Conry S. *In-flight medical emergencies. Western Journal of Emergency Medicine* 2013; 14: 499.
9. *Ernsting's Aviation Medicine. In: Gradwell D, Rainford DJ, editors. 4th ed. London, UK: CRC Press; 2006.*
22. *Tıbbi Fizyoloji. Hall JE, Guyton AC. Editorler; Yeğen BÇ, Alican İ, Solakoğlu Z. 12. Basım. Nobel Tıp Kitapevleri, 2013.*
16. *Medical Guidelines for Airline Travel. 2nd ed. Aviat Space Environ Med. 2003. 74, A1-A19.*
2. *Ahmedzai S, Balfour-Lynn I, Bewick T, Buchdahl R, Coker R, Cummin A, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. Thorax 2011; 66: i1-i30.*
23. *Tsiligianni IG, van der Molen T, Siafakas NM, Tzanakis NE. Air travel for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a case report. Br J Gen Pract 2012; 62: 107-8.*
17. *Mortazavi A, Eisenberg MJ, Langleben D, Ernst P, Schiff RL. Altitude-related hypoxia: risk assessment and management for passengers on commercial aircraft. Aviation, space, and environmental medicine 2003; 74: 922-7.*
21. *Robson A, Innes J. Problems of air travel for patients with lung disease: clinical criteria and regulations. Breathe 2006; 3: 140-7.*
4. *Coker R, Shiner R, Partridge M. Is air travel safe for those with lung disease? European Respiratory Journal 2007; 30: 1057-63.*
14. *Lien D, Turner M, Committee CTSS. Recommendations for patients with chronic respiratory disease considering air travel: a statement from the Canadian Thoracic Society. Canadian respiratory journal. 1998; 5: 95-100.*
8. *George PM, Orton C, Ward S, Menzies-Gow A, Hull JH. Hypoxic challenge testing for fitness to fly with severe asthma. Aerospace medicine and human performance. 2016; 87: 571-4.*
6. *Dillard TA, Rosenberg AP, Berg BW. Hypoxemia during altitude exposure: a meta-analysis of chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1993; 103: 422-5.*
12. *Kelly PT, Swanney MP, Stanton JD, Frampton C, Peters MJ, Beckert LE. Supplemental oxygen effect on hypoxemia at moderate altitude in patients with COPD. Aviation, space, and environmental medicine. 2009; 80: 815-9.*
7. *Edvardsen A, Akerø A, Christensen CC, Ryg M, Skjønsberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. Thorax 2012;67: 964-9.*
25. *Zaugg, M., Kaplan, V., Widmer, U. R. S., Baumann, P. C., Russi, E. W. (1998). Fatal air embolism in an airplane passenger with a giant intrapulmonary bronchogenic cyst. American journal of respiratory and critical care medicine, 157(5), 1686-1689.*
13. *Lehmann R, Suess C, Leus M, Luxembourg B, Miesbach W, Lindhoff-Last E, et al. Incidence, clinical characteristics, and long-term prognosis of travel-associated pulmonary embolism. European heart journal. 2008; 30: 233-41.*
18. *Nable JV, Tupe CL, Gehle BD, Brady WJ. In-flight medical emergencies during commercial travel. New England Journal of Medicine 2015; 373: 939-45.*
1. *Adwani SH, Jhorar P, Grant-Kels JM. Is there a doctor onboard? The ethical conundrum of a specialist asked to provide in-flight medical assistance. Journal of the American Academy of Dermatology 2018; 79: 387-9.*
11. *Josephs LK, Coker RK, Thomas M. Managing patients with stable respiratory disease planning air travel: a primary care summary of the British Thoracic Society recommendations. Primary Care Respiratory Journal 2013; 22: 234.*