

T. C.  
Sosyal Sigortalar Kurumu  
Süreyyapaşa Göğüs Kalp ve Damar  
Hastalıkları Eğitim Hastanesi  
Şef: Dr. Tülin ŞADOĞLU

KOAH OLGULARINDA SİGARAYA BAĞLI  
SİTOMORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN  
SİROMETRİ İLE İLİŞKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Birsen YILMAZ

İstanbul - 1997

T.C.  
Sosyal Sigortalar Kurumu  
Süreyyapaşa Göğüs Kalp ve Damar  
Hastalıkları Eğitim Hastanesi  
Şef: Dr. Tülin ŞADOĞLU

**KOAH OLGULARINDA SİGARAYA BAĞLI  
SİTOMORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN  
SİROMETRİ İLE İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr.Birsen YILMAZ**

İstanbul-1997

Değerli Aileme...

...

...

...

...

...

...

Değerli Aileme...

...

...

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim esnasında hiçbir zaman destek ve yardımlarını esirgemeyen yetişmemde emeği geçen Sayın Şef Dr. Tülin Şadoğlu'na,

Başhekimimiz Sayın şef Yard. Dr.Sinan Gürkan'a, Sayın Şef Dr.Ali Atasalihi'ye ve Sayın Şef Dr.Servet Aktüre'ye,

Bilgi ve tecrübeleriyle eğitimim ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen her konuda yanımda olan, asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan zevk duyduğum Sayın Şef Yard. Dr.Hatice Türker'e,

Tezimin hazırlanması sırasında yardımcı olan Patolog Dr. Canan Tahaođlu'na, tüm patoloji laboratuvarı çalışanlarına, solunum fonksiyon laboratuvarı çalışanlarına,

Tezime katkılarından dolayı Uz.Dr.Sibel Bođa ve Dr.Özer Ocaklı'ya,

Dört yıl boyunca birlikte uyum içinde çalıştığımız tüm şef yardımcısı, başasistan, uzman ve asistan arkadaşlarıma, tüm servis hemşireleri ve personeline teşekkür ederim.

**Dr.Birsen YILMAZ**

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
KOAH'ın tanımı.....	3
Fizyopatoloji.....	6
Risk faktörleri.....	9
Tütünün ve sigara dumanının öyküsü.....	12
Sigara dumanın yapısı.....	13
Patogenezde sigara içiminin rolü.....	15
KOAH'da koruyucu yaklaşım.....	19
Sigaranın bırakılması.....	20
MATERYAL METOT.....	22
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA .....	33
SONUÇLAR.....	41
ÖZET.....	43
KAYNAKLAR.....	44

## KISALTMALAR

ATS: Amerikan Thorasic Society

ERS: Europa Respiratory Society

IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu

MRC: Medical Research Council

SFT: Solunum Fonksiyon Testleri

FEV1: 1.saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Hacmi

FVC: Zorlu Vital Kapasite

CO: Karbonmonoksit

AAT: Alfa-1-Antitripsin

IL8: Interleukin 8

NE: Neutrofil elastaz

C5a: Compleman 5a

C3a: Compleman 3a

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı(KOAH) kronik bronşit ve amfizeme bağlı progressif hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalıktır.<sup>1</sup>

Akciğer kanseri ile birlikte 20. yüzyılın ikinci yarısındaki mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. NHIS (National Health Interview Survey) verilerine göre 1991 yılındaki tüm ölümlerin % 4.2'nin nedeni KOAH'dır.<sup>2</sup>

Yine 1991 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde 14.1 milyon KOAH'lı hasta ve 85544 KOAH nedeniyle ölüm, bildirilmiştir.<sup>3</sup>

Ülkemizde de Yataklı Tedavi Kurumları İstatistik Yıllığındaki verilere göre 1992 yılında 1086 hastanın kronik bronşit, amfizem ve astım nedeniyle kaybedildiği bildirilmektedir.<sup>4</sup>

Mortalite hızı ve prevalansı giderek artan KOAH'ın % 80-90'ı sigara içimine bağlıdır. Sigara içimine atfedilen KOAH mortalite fraksiyonu, ABD'de 1980 yılında erkeklerde 0.850, kadınlarda 0.694 olarak tespit edilmiştir.<sup>5</sup>

Son çalışmalar dünya çapında KOAH mortalitesinin özellikle yaşa bağlı olarak arttığını göstermektedir. Semptomları açısından hastanın sosyal aktivitesinin kısıtlanmasının yanı sıra tedavi ve hospitalizasyon giderlerinin getirdiği ekonomik yük önemli boyutlardadır. Sigarayı bırakma bu halk sağlığı sorununun en

kesin çözümdür. Ancak bu basit bir konu değildir. Sigara içimi yüksek derecede bağımlılık yaptığından yoğun sigara bırakma programlarına katılanların bile % 75'i bunu başaramamaktadır.<sup>6</sup>

Sigara dumanı herhangi bir belirti veya semptom vermeksizin birçok toksini ile bronşiyal mukozayı uyararak akciğerde hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere neden olur.<sup>7,8</sup>

Birçok araştırmacı sigara dumanının bronş epitelindeki biyolojik etkilerini göstermişlerdir.<sup>9,10</sup>

Bu değişiklikler ilerleyerek akciğer kanseri ve/veya KOAH oluşturmaktadır.

Günümüzde bilim adamları bu hastalıkları artık erken dönemde değerlendirmeyi, sigara bırakma ile oluşan hücrel değişiklikleri takip etmeyi amaçlamaktadırlar. Sigara bırakma yöntemleri de araştırmacılar tarafından incelenmekte ve yeni arayışlar devam etmektedir.

Biz de çalışmamızda bu konuda aday bir yöntem olarak sunulan kantitatif balgam sitolojisinin KOAH'ın erken tanısındaki yerini, sigara içenlerde, sigara içimiyle ilgili olarak solunum yolundaki irritasyonun oluşturduğu hücrel değişikliklerin hastalık öncesi evrede tanıda yararlı olup olmayacağını ve bu değişikliklerin spirometri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### KOAH TANIMI

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ( KOAH ) terimi hava akımı sınırlaması ile karakterize, akciğer hastalıkları arasında astımdan farklı olduğu kabul edilen, sık rastlanılan bir klinik antiteyi tanımlamakta kullanılmaktadır.<sup>11</sup>

Bu önemli akciğer sorunun ilk tarifi ilk kez 40 yıl kadar önce 1956 yılında Ciba Sempozyumu'nda kronik bronşit ve amfizemin tanımlanması ile gerçekleştirilmiştir<sup>12</sup>. Bu sempozyumu takiben o zamana kadar var olan kronik bronşit ve amfizemin kullanılmasındaki uluslararası çelişki ortadan kalkmıştır. Amfizem'in anatomik olarak ifade edilmesi gerektiği ileri sürülerek "terminal bronşiyollerin distalindeki havayollarının dilatasyonu ve obstrüksiyonu ile akciğerlerin normalden fazla hava kapsamalı hali" olarak tarifi; kronik bronşitin ise trakeobronşiyal ağacın rekurren veya kronik mukus hipersekresyonuna bağlı olarak öksürük ve balgam tükürme olarak klinik tarifi yapılmıştır. Generalize obstrüktif akciğer hastalığı deyimi irreversibl ve reversibl obstrüksiyonları içermektedir. Ancak reversibilitate eşliğinin tanımlanmasındaki zorluk günümüze kadar tartışmaya açık süregelmiştir.

KOAH'ın herkes tarafından onaylanmış net bir tarifinin halen olmamasına karşın günümüzde en çok kullanılan tarif 1987 yılında ATS tarafından oluşturulan "Astım ve KOAH Hastalarının Tanı ve Tedavi Standartları" yayınlarında ifade edilen tanımdır.<sup>13</sup> ATS ve ERS'nin 1995 yılında sundukları KOAH'ın tanı ve tedavisine ilişkin konsensuslarındaki KOAH tanımı ATS'nin 1987

yılına ait daha önceki tanımlarına benzerdir.<sup>1,14</sup> ATS'nin 1995 yılındaki konsensusunda KOAH "kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalıktır, hava akım obstrüksiyonu genellikle progressiftir, havayolu hiperreaktivitesi ile birlikte olabilir, kısmen reversibl olabilir " şeklinde tarif edilmiştir.<sup>1</sup>

Bu son konsensusta 1987 konsensusundan farklı olarak periferik hava yolu hastalığı tanımına yer verilmemiştir. 1987 yılında periferik havayolu hastalığı terminal ve respiratuvar bronşiyollerde inflamasyon, havayolu duvarlarında daralma ile birlikte fibrozis ve bronşiyal epitelde goblet hücre metaplazisinin varlığı şeklinde tanımlanmıştır. Bu değişikliklerin derecesi ve dağılımının kişiden kişiye farklılık gösterdiği, yapısal değişikliklerle solunum fonksiyon testlerine yansıyan fizyolojik anormalliklerin erken veya prelinik KOAH'ın kanıtı olduğu, ancak bu ilişkinin öneminin açıklanamadığı belirtilmektedir.

Kronik bronşit, bronşiyal ağaçta aşırı mukus sekresyonuyla karakterize bir hastalıktır. Birbirini takip eden iki yıl, öksürüğe ait başka bir neden olmaksızın her yıl 3 ay süreyle kronik prodüktif öksürüğün olmasıdır.<sup>1,13,15</sup> Bu sekresyonlar hava akım sınırlılığı olmadığına da meydana gelebilir. Bu tanımlarla kronik bronşit için öksürük ve sekresyon artışı semptomlarından bahsedilmektedir. Bunun yanı sıra klinikte solunum fonksiyon testlerinde saptanan hava akım obstrüksiyonu, farklı bir deyişle nefes darlığı semptomu tabloya eşlik etmeyebilir. 1965'de MRC kronik bronşiti basit kronik bronşit, rekürren mukopürülan bronşit ve kronik obstrüktif bronşit şeklinde üçe ayırmayı önermiştir. Bu ayırım halen geçerliliğini korumaktadır.<sup>16,17</sup>

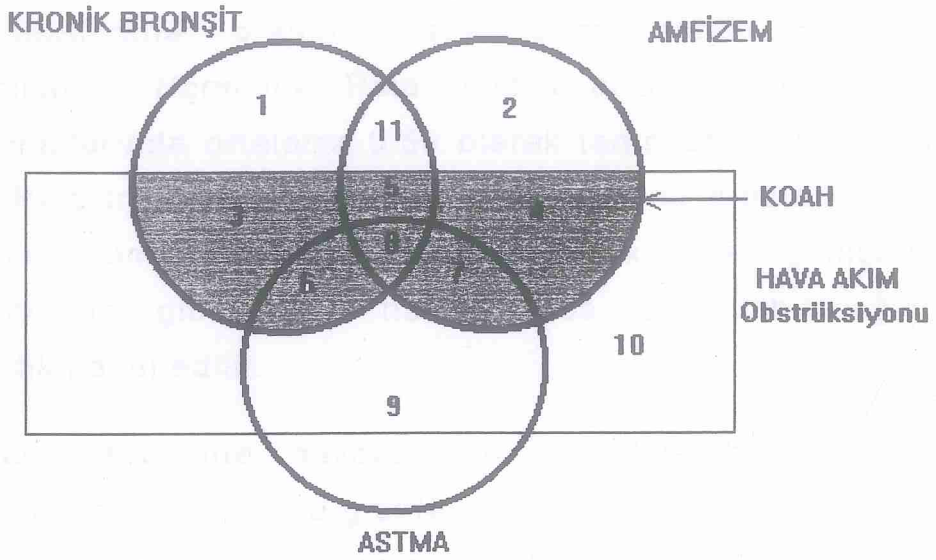
Amfizem ise kronik bronşitten farklı olarak belirgin fibrozis olmaksızın terminal bronşiyollerin distalindeki havayollarının

anormal genişlemesi ve duvarların destrüksiyonu ile karakterize bir durum olarak tanımlanır.<sup>1,13,14</sup>

Bu hastalıkların patogenezi ile ilgili iki popüler hipotez İngiliz ve Hollanda hipotezi bugün için klasik bilgilerimizde yer almaktadır. İngiliz hipotezine göre (British hypothesis) kronik obstrüktif bronşit sigara, hava kirliliği, tekrarlayan enfeksiyonların yarattığı bronş irritasyonu ve mukus sekrete eden glandlarda hipertrofi sonucu gelişmektedir.<sup>13</sup> Ancak yapılan araştırmalar, öksürük ve balgam yapımının her zaman progressif havayolu hastalığına yol açmadığını göstermiştir. Hollanda hipotezinde ise (Dutch hypothezis) bronşit ve astım aynı patolojinin değişik görünümleridir. Hastalığın ne yönde gelişeceği kişideki bronş hiperaktivitesi, atopi ve eozinofili gibi genetik özelliklere bağlıdır.<sup>16</sup>

Bu faktörlerden birine veya birden fazlasına sahip olmak kişileri sigara gibi zararlı irritanlara karşı duyarlı kılmakta ve zaman içerisinde akciğer fonksiyonlarında ilerleyici kayıplar ortaya çıkmaktadır. Ortaya atıldığı dönemde ABD ve İngiltere de kabul görmeyen bu teorinin günümüzdeki bilgilerle desteklendiği en azından tartışıldığı gerçektir. Ancak özellikle Kuzey Amerikalı araştırmacılar kronik bronşit, astım ve amfizemi üç ayrı hastalık olarak tanımlamaktadır. Kronik bronşit, amfizem, astım ve hava akımı obstrüksiyonu arasındaki ilişkinin gösterildiği Venn diyagramı'na göre hava akımı obstrüksiyonu tamamen reversibl olan astım hastalarında (alan 9) KOAH bulunmadığı kabul edilmektedir. Oysa kronik ve persistan astım hastalarını havayolu hiperreaktivitesi ile birlikte parsiyel reversibl hava akımı obstrüksiyonu bulunan kronik bronşit ve amfizem hastalarından ayırmak oldukça zor olmaktadır. Bu olgularda KOAH komponentinin olduğu bilinmektedir (alan 6,7 ve 8) (Şekil 1). Bronkoalveoler lavaj, havayolu biyopsileri ve postmortem patolojik

çalışmalar yakın gelecekte bu iki hastalığın ayırımında daha iyi kriterleri kullanılabilir hale getirecektir. Bu gün astım ve KOAH'da havayolu inflamasyonunun farklı hücrelerden oluştuğu; astım da eozinofiller, lenfositler, mast hücrelerinin yoğunlukta olduğu, buna karşın özellikle sigara içen KOAH hastalarında makrofaj ve nötrofillerin egemen olduğu bilinmektedir.<sup>18</sup>



**Şekil 1: Kronik Obsrütif Akciğer Hastalığı(Venn Diyagramı)**

(Murray Nadel Textbook of Respiratory Medicine Cilt 2 s.1334)

## KOAH'da FİZYOPATOLOJİ

KOAH temelde küçük havayolu hastalığı olmakla birlikte, oluşan patolojik değişiklikler santral havayolları, periferik havayolları ve akciğer parankimine aittir.<sup>19</sup> Çok ilerlemiş KOAH'da pulmoner dolaşım, sağ kalp ve solunum kaslarında da yapısal değişiklikler meydana gelir.

Kronik bronşit olgularında mukus hipersekresyonunun çoğunluğu büyük havayollarından kaynaklanmaktadır. Başlıca

patolojik değişiklikler; havayollarında mukus sekrete eden hücrelerde büyüme, seröz glandlara karşı mukoz glandların orantısız olarak artışı, küçük havayollarında mukus birikimi, inflamasyon ve daralma, havayollarında bronkoskopik olarak görülen divertiküllerin gelişimi ve normalde steril olan havayollarında bakteriyal kolonizasyondur.<sup>20,21</sup>

Kronik bronşitteki glanduler hipertrofinin büyüklüğü yoğun olarak çalışılmıştır.<sup>21</sup> İlk kez mukoz gland kalınlığının bronş duvar kalınlığına oranını ifade eden Reid index'i ile gösterilmiştir.<sup>22</sup> Normalde Reid index'i ortalama 0.26, kronik bronşit olgularında ortalama 0.59 olarak tanımlanmıştır. Bununla beraber Reid index'i ile havayolu obstrüksiyonu arasında net bir ilişki bulunamamıştır.<sup>23</sup> Kronik bronşitte mukoz bez genişlemesi kistik fibrozis gibi diğer hastalıklarda da olabileceğinden nonspesifik kabul edilir.

Kronik bronşitte havayolunda düz kas hipertrofisi de bulunabilir. Astımda olduğu gibi KOAH'da da sağlam epitelle kaplı havayolu duvarının uzunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak bazal membranda kalınlaşma bulunamamıştır. Mukus birikimi ve havayolu obstrüksiyonu kronik bronşitin diğer patolojik özelliğidir. Kronik bronşit ve amfizemli hastalarda postmortem çalışmalarda havayolu mukusunun normalden 8 kat daha fazla arttığı gösterilmiştir.<sup>20</sup> İleri dönemlerde KOAH'da kartilaj atrofiside bulunabilir.

Periferik havayolu hastalığı terimine neden olan periferik havayolu lezyonları KOAH'lı hastalarda 30 yıldan uzun süredir bilinmektedir. Hogg ve arkadaşları<sup>24</sup> havayolu obstrüksiyonunun esas yerinin küçük (periferal) havayolları olduğunu göstermişlerdir. Histolojik olarak goblet hücre metaplazisi, intraluminal mukusta artma, kas kütlelerinde artma, inflamasyon,

obliterasyon ve havayollarında daralma ile seyreden küçük havayolu değişiklikleri periferik havayolu hastalığı ya da kronik obstrüktif bronşiyolit gibi terimlerle tarif edilmektedir.<sup>25</sup> Goblet hücre metaplazisi havayolu obstrüksiyonu ile sonuçlanır, inflamasyonun bir göstergesi olarak düşünülür ve sigara içimi ile önemli derecede ilişkilidir. Sigara içenlerde kahverengi pigmente alveoler makrofajlar respiratuvar bronşiyollerde birikerek erken yaşlarda bir respiratuvar bronşiyolit oluştururlar.<sup>26,27</sup>

Hem epitelde hem de bronşiyol duvarlarındaki anatomik anormallikler küçük havayolu disfonksiyonu ile birlikte. Hava akım obstrüksiyonu ve artmış hava akım resistansı bronşiyoler deformite ile ilişkilidir.<sup>28,29</sup>

Küçük havayolu inflamasyonunun amfizemin patogenezinde de esas faktör olduğu muhtemeldir.<sup>30</sup> Akciğer parankimasına ait patolojik değişiklik amfizemdir. Amfizem asinüs içindeki alveoler duvarların destrüktif kaybı ile karakterizedir. Sentraciner amfizem, panasiner ve distal asiner amfizem olmak üzere 3 farklı tip alveoler destrüksiyon bilinmektedir. Sentraciner amfizem, sentrilobuler amfizem veya proksimal asiner amfizem olarak da bilinir, burada primer olarak respiratuvar bronşiyoller tutulmuştur. Belirgin olarak üst lob tutulumu baskındır. Etkilenen akciğer dokusunda duvarlarda siyah pigmentasyon gözlenir ve sigara içimi ile ilişkili amfizem tipidir.<sup>1</sup>

KOAH'da irreversibl ve reversible komponentlerin oluşumu bir takım patolojik değişikliklere bağlı olarak meydana gelir. Akciğer elastin-kollajen doku yapısındaki proteolitik harabiyete bağlı elastisite kaybı ile oluşan veya küçük havayollarında obliterasyon, distorsiyon ve fibrozis ile oluşan hava akım obstrüksiyonu irreversibl komponenti oluştururken, havayolu düz

kaslarında kontraksiyon, mukus hipersekresyonu ile oluşan hava akım obstrüksiyonu ise reversibl komponenti oluşturur.<sup>31,32</sup>

## KOAH'da RİSK FAKTÖRLERİ

KOAH hastalarında risk faktörlerinin saptanması patogeneze zemin hazırlaması ve çevresel faktörlere karşı önlem alınması açısından önemlidir. KOAH'ın mortalite ve morbiditesinde artışa neden olan ve bilinen en önemli risk faktörü SİGARA'dır.<sup>5</sup> Sigaraya oranla diğer risk faktörlerinin katkısı çok daha azdır. Tablo 1'de KOAH için kesinliği kanıtlanmış, kuvvetle olası ve tahmin edilen risk faktörleri görülmektedir.

Tablo 1 KOAH'da risk faktörleri

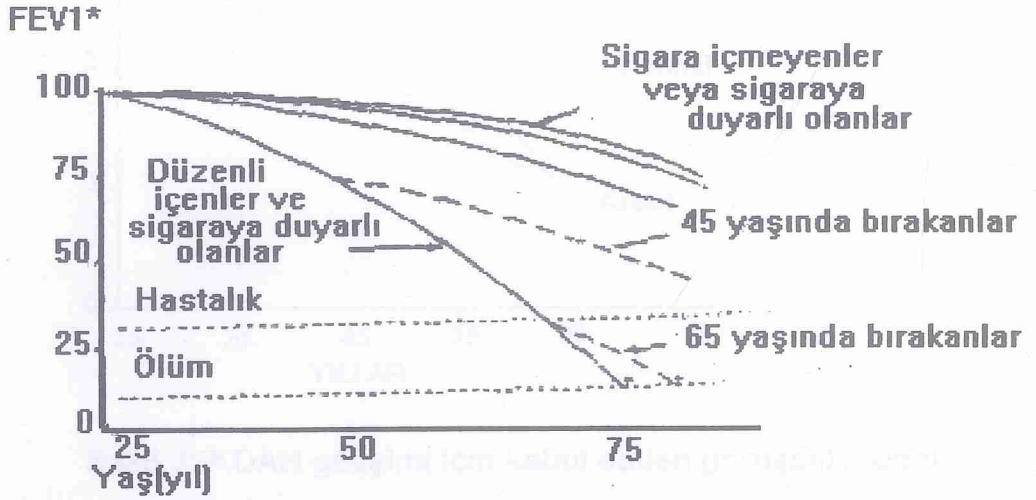
Kesinlik Derecesi	Çevre Faktörleri	Konakçı Faktörleri
<b>Kesin</b>	*SİGARA *Mesleksel maruziyet	*Alfa-1-Antitripsin YETMEZLİĞİ
<b>Büyük olasılıkla</b>	*Hava kirliliği *Sosyoekonomik durum *Alkol *Çocuklukta pasif sigara içimi *Diğer mesleksel maruziyet	*Düşük doğum ağırlığı *Çocuklukta solunum enfeksiyonu *Atopi(IgE yüksekliği) *Bronş hiperreaktivitesi *Aile öyküsü
<b>Tahmin edilen</b>	*Adenovirus enfeksiyonu *Diyette Vit c eksikliği	*Genetik predispozisyon *A grubu kan *Nonsekretuar IgA

Sigara içiminin KOAH gelişmesinde en önemli rol oynadığını kuvvetle düşündüren bir takım kanıtlar elde edilmiştir. Sigara içenlerde KOAH gelişme riskinin içmeyenlerden 30 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir.<sup>33,34</sup> ABD'de 1983'de KOAH'dan olan 60.000 ölümün % 80-90'ında sigara içiminin etken olduğu bulunmuştur.<sup>5</sup>

Sigara içen gençlerin sigara bırakma sonucu FEV1 lerinde bir düzelme gözlenmiştir.<sup>35</sup>

Pulmoner fonksiyonlarda düzelme olmasa bile FEV'in yıllık azalma hızında bırakanlarda sigara içenlere göre yavaşlama tespit edilmiştir.

Sigara ile KOAH gelişimi arasındaki en önemli ilişki değişken bireysel hassasiyettir. Sigara içenlerde pulmoner fonksiyonlarda azalma olduğunu gösteren en büyük çalışma 8 yıl takip edilen 792 İngiliz nakliyat işçisinde yapılan longitudinal bir çalışmadır, çalışma sonucunda elde edilen sigaranın fonksiyonel parametrelere etkisi Şekil 2'de gösterilmiştir.<sup>35,36</sup>



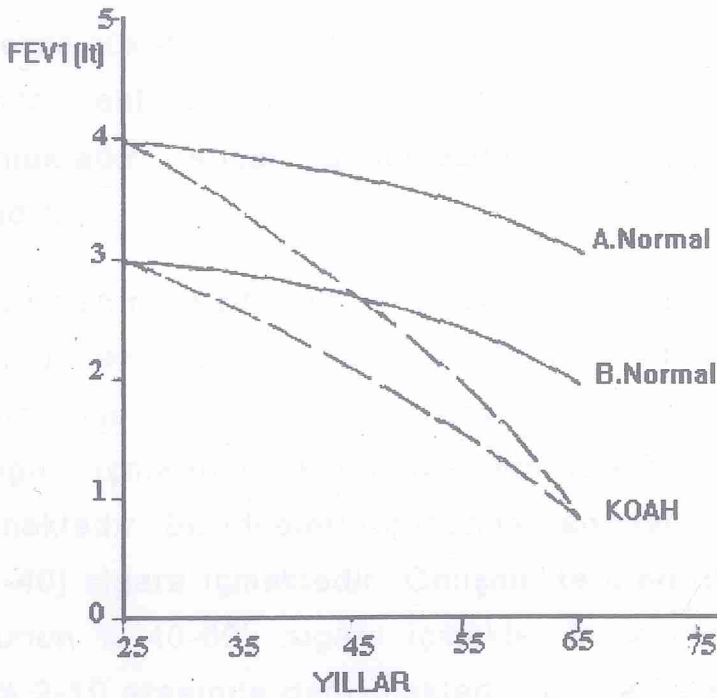
\* 25 yaşındaki değer %'si

**Şekil 2: Sigaranın FEV1'deki yıllık değişimlere etkisi**

(Paré F. Diagnosis of Diseases the Chest 1990 cilt:3 s.2090)

Sigara bırakma ile FEV<sub>1</sub> sigara içmeyenlerin seviyesine ulaşabilmektedir. Sigara içenlerde FEV<sub>1</sub>'nin yıllık azalma hızı içmeyenlerden bir kaç kat fazla bulunmuştur. Sigara içen bireyin defans mekanizmalarının ciddi pulmoner hastalık gelişip gelişmeyeceğini saptamada önemlidir. Bu çalışmada FEV<sub>1</sub>'de ki değişiklik sigara içenlerin % 10-15'i gibi küçük bir kısmında gözlenmiş, bu grup sigaranın etkilerine hassas grup olarak adlandırılmıştır.

Başka bir epidemiyolojik çalışmada sigara içenler ve içmeyenler karşılaştırıldığında sigara içenlerde KOAH gelişme riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Şekil 3).



**Şekil 3: KOAH gelişimi için kabul edilen görüştürsel model**

(Cherniack N.S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease 1991 s.251)

Sigara içenlerdeki yapısal değişiklikler ile fonksiyonel parametreler de gözlenen bu korelasyon KOAH ile sigara içimi arasındaki epidemiyolojik kanıtı tamamlar. Sigara içmeyenlerde

şiddetli amfizem ve hava yolu anormalliği nadirliği de KOAH sebebi olarak sigara içimi predominansını gösterir.

Sigara içimi ile KOAH arasındaki ilişki önemli olduğundan araştırmacılar sigara dumanının etki mekanizmalarını ortaya çıkarmak için yoğun olarak çalışmaktadır.

## TÜTÜNÜN VE SİGARA DUMANININ ÖYKÜSÜ

Tütün alışkanlığı günümüzde dünya nüfusunu tehdit eden en önemli önlenebilir ölüm nedenidir.

Tütün kutuplar ve Ekvator bölgesi dışında dünyanın her yerinde üretilmektedir; bu nedenle de kolaylıkla elde edilip çeşitli biçimlerde tüketilebilmektedir. Tütünün değişik kullanım biçimleri arasında enfiye, tütün çiğneme, pipo, puro ve sigara bulunmaktadır. Ancak günümüzde en yaygın tüketim biçimi sigaradır.

Dumanın keyif verici olarak kullanılmasının öyküsü tarih öncesi dönemlere değin uzanmaktadır. Uygar dünyanın tütünle tanışması ise, Amerikanın keşfiyle başlar. Gelişmiş ülkelerde bu gün sigara içme hızı erkek nüfusunun üçte biri ile yarısı arasında değişmektedir. Bu ülkelerin çoğunda kadınların yaklaşık üçte biri (% 20-40) sigara içmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise erkek nüfusunun % 40-60'ı sigara içmekte, buna karşılık kadınlardaki oran % 2-10 arasında değişmektedir. Bu verilere göre günümüzde gelişmiş ülkelerin bir çoğunda sigara içme eğilimlerinde azalma saptanırken, gelişmekte olan ülkelerde sigara tüketimi artmaktadır. Ülkemizde ise PİAR araştırmasına göre (1988), 15 yaş üstü nüfusta sigara içme hızı erkeklerde % 62.8, kadınlarda % 24.3, ortalama % 43.6 bulunmuştur.<sup>37</sup>

Bugün bir dünya salgını (pandemi) niteliği almış olan sigara alışkanlığının yaygınlaşması 20 yüzyılın bir olgusudur. Sigara içimi ile KOAH arasında herhangi bir şüphe olmaksızın ilişki vardır. Bununla ilgili kanıtlar 100 yıl önce birikmeye başlamıştır. Ancak sistemik olarak 40 yıldır toplanmaktadır.<sup>38</sup>

## SİGARA DUMANININ YAPISI

Sigara dumanı, tütünün yanmasıyla oluşan çeşitli yeni bileşiklerin oluşturduğu bir aerosol komplekstir. Çapları genellikle 0.1-1  $\mu\text{m}$  arasında değişen sıvı ve katı partiküllerle gazlardan oluşur, tütün yandığında ana akım (main stream) ve yan akım (side stream) denilen 2 duman akımı oluşur. Ana akım, sigara dumanı içe çekildiğinde yanan sıcak sigara bölümünde ortaya çıkar. Sigaranın yanan ucunda sıcaklığın 980-1050 C° olduğu gösterilmiştir. Sigara içen kişi için maruziyetin başlıca kaynağı bu ana akım dumanıdır. Çevresel yani pasif içiciliğe sebep olan sigara dumanının ana kaynağı ise yan akım dumanıdır.

Sigara dumanı gaz ve parçacık (partikül) olmak üzere 2 bölümden oluşmaktadır. Doğal bir çalışma odasında 20  $\mu\text{gr} / \text{m}^3$  olan partikül düzeyi, odada sigara içildiğinde 200  $\mu\text{gr} / \text{m}^3$ , yoğun sigara içilmesi durumunda ise 500-1000  $\mu\text{gr} / \text{m}^3$  e ulaşmaktadır. Sigara dumanında 4000'in üzerinde kimyasal madde bulunmaktadır.<sup>39</sup>

IARC Uluslararası kanser Araştırma Kurumu (IARC) tarafından yapılan incelemeler sonucu kanserojen olduğu saptanan maddeler arasında insanlardaki kanserle nedensel ilişki gösterilmiş 4-aminobifenil, arsenik, benzen, krom, nikel ve vinilklorür'den oluşan altı kimyasal madde tanımlanmıştır. Sigara

dumanının kanser dışındaki zararlı etkileri, içerdği CO, azotoksitler, amonyak, hidrojen siyanür ve akrolein gibi maddelere bağlıdır. Dumanın kimyasal yapısı, dumanın partikül ve gaz fazı içeriklerinin dağılımı dumanın soğuması ve dumanın hava ile karışması sonucu değişir. Reaktif olan gaz fazındaki serbest radikaller hızla kaybolur. Ancak daha stabil olan partikül fazındaki quinone-hydroquinone kompleksinin oluşturduğu serbest radikaller hemen kaybolmaz ve moleküler oksijeni superoksit indirgeyip hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri oluştururlar. İnhalasyondan sonra havayollarında artan nem ve yüksek partikül yoğunluğu nedeniyle kümeleşme eğilimi gösteren partiküllerin boyutları büyür. Partiküllerin aerodinamik çapı partiküllerin yerleşeceği yeri belirler. Aktif sigara içimi sırasında partiküllerin solunum sisteminde birikme oranı % 47-98 oranında değişmektedir ve biriken partiküllerin solubl kısmı epitel yüzeyinde absorbe olmaktadır. Bu nedenle akciğerler sigaradan en fazla zarar gören ünitelerdir.<sup>40,41,42</sup>

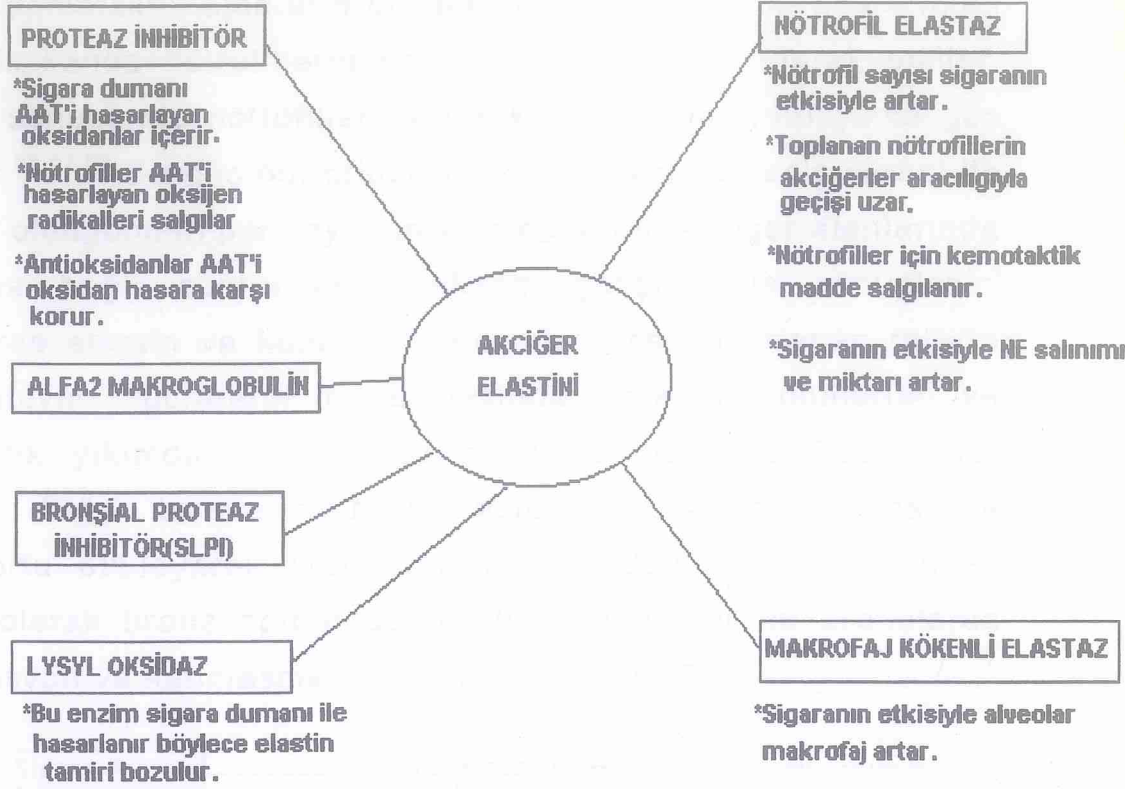
Normalde depolanma işleminden sonra duman partikülleri, akciğerlerden alveolar makrofajlar ve mukosilier transport gibi savunma mekanizmalarınca temizlenmeye çalışılır. Ancak dumanın akut ve kronik inhalasyonu bu savunma mekanizmalarını bozar. Akut inhalasyon ile bronşiyelleri daraltarak silyostaz gelişmesine yol açarken kronik inhalasyon ile silia yapısını, epitel yapısını, mukus miktarını ve mukusun karakterini değiştirir. Sonuçta bronş epitelinde sigara içenlerde enflamasyon, hipersekresyon, deskuamasyon, bazal hücrelerde hiperplazi, metaplazi ve atipik hücrelerde artış gözlenir. Tüm bu değişiklikler KOAH'ın karakteristik başlangıç lezyonu olan kahverengi pigmente makrofajların artmasıyla oluşan, asemptomatik seyreden respiratuvar bronşiyolitini nedeni oluşturur.<sup>43</sup>

Ayrıca mukosilyer klirensin bozulması sonucu, bronşiyollerin sekresyon anormallikleri, parankimde amfizematöz değişiklikler ve solunum fonksiyon bozuklukları meydana gelir.

## KOAH PATOGENEZİNDE SİGARA İÇİMİNİN ROLÜ

İlk kez Laurell ve arkadaşları Alfa-1-Antitripsin eksikliği ile ailevi panlobuler amfizemin ilişkisini göstermiştir.<sup>44</sup> Günümüzde geçerli olan amfizem patogenezi görüşüne göre, akciğer parankim harabiyeti akciğerdeki normal proteaz-antiproteaz dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır.<sup>45,46,47,48</sup> Proteolitik enzimlerden özellikle akciğerlerde nötrofil elastazın patogeneze yeri önemlidir. Hastaların çoğunda proteaz -antiproteaz dengesizliği belirgin olmayabilir. Ancak bunları büyük bir kısmı sigara içtiğinden sigara içimi akciğer elastaz miktarını artırır ve akciğer elastaz inhibitörlerinin fonksiyonunu baskılar.<sup>49,50,51,52,53,54,55</sup> Amfizem patogenezinde sigara dumanının etkisi değişik yollarla meydana gelir(Şekil 4). Bu bilgiler ışığında sigaranın akciğerde meydana getirdiği etkiler 3 başlık altında toplanabilir.

- 1.Elastaz salgılayan lökositlerin miktarını etkiler.
- 2.Elastaz inhibitörlerinin fonksiyonunu inhibe eder.
- 3.Elastaz sentezini etkiler.



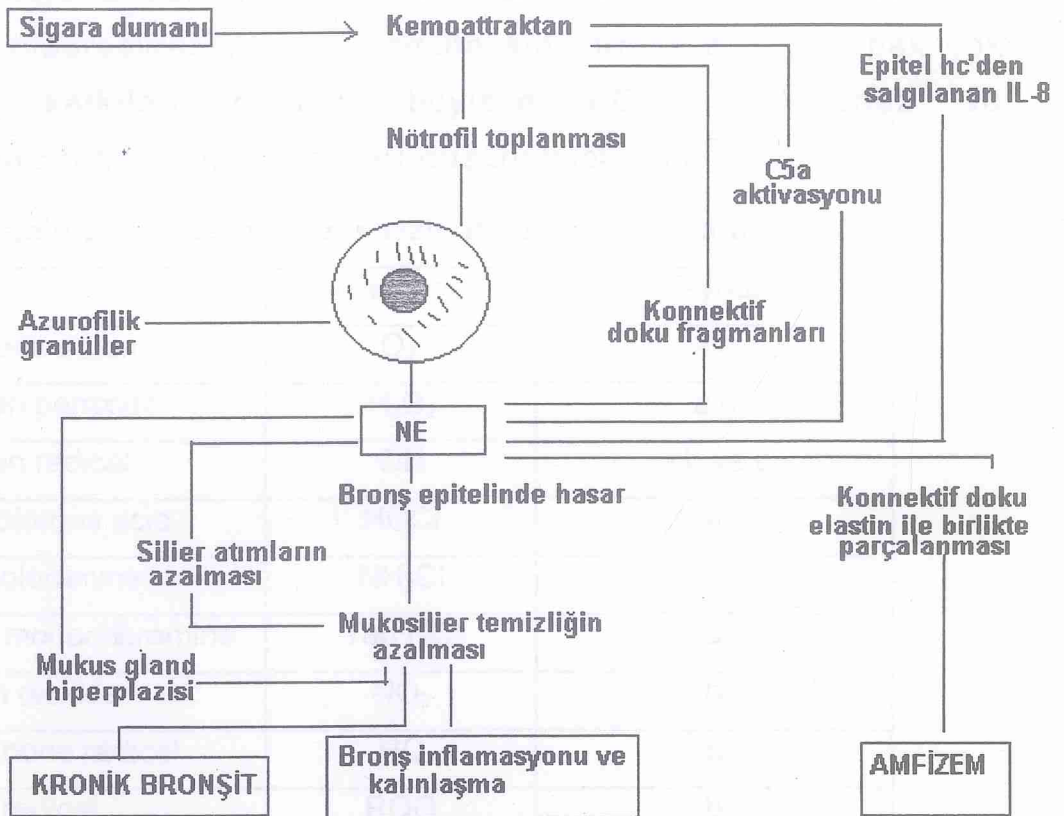
#### Şekil 4: AMFİZEMİN PATOGENEZİ

(Paré F. Diagnosis of Diseases of the Chest 1990 cilt:3 s.2100)

KOAH'da bronş duvarı ve lümende yer alan inflamatuvar hücreler nötrofillerdir. Son yıllarda bronkoalveolar lavaj çalışmaları ve bronş biopsilerinde artan hücrelerin nötrofiller olduğu gösterilmiştir.<sup>25,56,57</sup> Nötrofilisi % 20'nin üzerinde olanlarda spirometrik değerlerin daha düşük olduğu, obstrüksiyonun daha ağır olduğu görülür.<sup>58</sup>

Sigara dumanının direkt olarak nötrofiller üzerine kemotaksik etkisi yoktur.<sup>53</sup> Bilinen kemotaksik etkisini alveoler makrofajlar ve epitel hücrelerini etkileyerek onlardan salınan bazı maddelerle gösterir. Makrofajlardan salgılanan nötrofil kemotaksik faktör ve epitel hücrelerinden salgılanan İL8 iki önemli kemotaktik ajandır.<sup>52,59,60,61,62</sup> Potent bir kemotaktik madde olan C5a'yı da sigara dumanının aktive ettiği, bu komplemanında nötrofiller için kemoatraktan bir madde olduğu bilinmektedir.<sup>63,64</sup>

Sigara kemotaktik ajanların oluşmasında indirekt etki gösterirken periferik kanda nötrofillerin sayıca artışını direkt olarak etkiler. Bunun sonucunda nötrofiller periferik kandan intersitisyuma göç ederler.<sup>56,57,59</sup> Bu göç nötrofillerin tekrar dolaşıma geçiş süresi ile paralel olduğundan perfüzyonun az olduğu üst akciğer alanlarında sigaraya bağlı centrasiner amfizem gelişmesiyle sonuçlanır. Akciğerde elastin ve kollajen fragmanları ise hasarlanan tarafta inflamatuvar hücrelerin toplanmasında katkıda bulunurlar ve elastolitik yıkımda kısır döngüye neden olarak amfizeme yol açarlar. Diğer tarafta nötrofil elastaz mukosilyer klirensi ve transportu etkileyerek kronik bronşite neden olurken, enzimin direkt olarak bronş epitelinde oluşturduğu hasar ile bronşlarda inflamasyon ve kalınlaşma meydana gelir(Şekil 5).



**Şekil 5: Sigaranın KOAH patogenezindeki yeri**

(Stockley P. Am J Respir Crit Care Med, 150:109-113,1994)

KOAH patogenezinde önemli bir diğer kavramda  $O_2$  radikallerinin rolüdür. Tablo 2'de KOAH patogenezinde rolü olan oksidanlar görülmektedir. Havayolu obstrüksiyonu olan sigara içenlerde stimulus olduğunda periferik nötrofillerden obstrüksiyon alanında daha çok intrasellüler ve ekstrasellüler oksidan birikir. Sigara dumanının gaz fazı oksidan ajanlardan oldukça zengindir. Fagositoz esnasında nötrofillerden büyük miktarda salınan oksijen radikalleri akciğer epitel ve endotel hücrelerinde hasar yaptıkları gibi direkt olarak AAT de etkilerler. Alveolar makrofajlarda  $O_2$  radikalleri salarlar. Sigara dumanı nötrofil ve makrofaj kökenli oksidanlar AAT methionin-serini okside ederek etkisiz hale getirirler. Antioksidan mekanizma sigara dumanının da katkılarıyla ortadan kalkmıştır. Ayrıca oksidanların ferritinden  $Fe^{++}$  mobilizasyonunda, siklooksijenaz aktivasyon stimülasyonunda, mukus hipersekresyonu ve kemotaksin formasyonu gibi pek çok olayda katkıları olduğu, böylece KOAH patogenezi ve progresyonunda etkili oldukları düşünülmektedir.<sup>65</sup>

**Tablo-2: Amfizem Patogenezinde rolü olan oksidanlar**

Örnek	Sembol	Kaynak
Superoxide anion	$O_2^-$	a,c
Hydrogen peroxide	$H_2O_2$	a,c
Hydrogen radical	OH	a,b ve c
Hypochlorous acid	HOCl	a
Monochloramine	$NH_2Cl$	a
Taurine monochloramine	Tau NCl	a
Nitrogen dioxide	$NO_2$	b
Semiquinone radical	HQ	c
Peroxy radical	ROO	b

a= Fagositik "Respiratuvar Burst" b= Sigara Dumanının Gaz Fazı

c= Sigara Dumanının Katranı

(Cherniac N.S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease;199:45)

## KOAH'DA KORUYUCU YAKLAŞIM

KOAH kronik, irreversibl ve progressif karakterde, iyileşmesi mümkün olmayan bir hastalık olduğundan KOAH'da tedavinin amacı semptomları azaltmak, akut atakları önlemek, solunum fonksiyonlarının giderek kötüleşmesini korumaya çalışarak yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir.

Tedaviyi yönlendirirken KOAH'ın doğal seyri daima akılda bulundurulmalıdır. KOAH'da unutulmaması gereken havayolu obstrüksiyonun reversibl olduğu bir başlangıç dönemi vardır. Tedaviye erken evrede veya klinik olarak hava akım obstrüksiyonunun henüz oluşmadığı dönemde başlanması, tedaviye cevabı ve kalıcı harabiyeti önleyerek hastalığın progresyonunu etkiler. Tablo-3'de KOAH'da tedavi girişimleri evrelendirilerek verilmiştir<sup>6</sup>.

Burada ilk evrenin amacı hastalık başlamadan hastalığı durdurmaktır. Bu nedenle kişilerin sigara içme alışkanlığını önlemek, KOAH'ı tetikleyen çevresel maruziyeti azaltmak gerekmektedir. Aynı tedaviler ikinci evrede de geçerlidir.

**Tablo-3: KOAH'da Tedavi Girişimleri**

Evre	Amaç	Tedavi Şekilleri
İlk Evre	Hastalığın gelişmesini önlemek	Sigaraya başlamayı önlemek Sigaranın bırakılması Çevresel maruziyetin azaltılması
İkinci Evre	Hastalığı erken evrede durdurmak	Sigaranın bırakılması Çevresel maruziyetin azaltılması
Üçüncü Evre	Yerleşmiş hastalığın progresyonunu durdurmak	Pnömonokok aşısı İnfluenza aşısı Bronkodilatörler Antiinflamatuvar ajanlar

(Burst AS, Lung and Respiration XI, 1994)

## **SİGARANIN BIRAKILMASI**

KOAH'da progresyondan sorumlu en önemli faktör sigaradır. Bu nedenle en önemli tedavi sigaranın bırakılmasıdır. Sigaranın bırakılması ile solunum semptomları azalmakta, akciğer fonksiyonları % 5 kadar düzelmekte ve yaşa ilişkin akciğer fonksiyonları kayıpları oldukça yavaşlamakta, mortalite düşmektedir.

Bütün bunlara rağmen sigara bırakma ile ilgili çalışmalar ümit verici değildir. Son 10 yıl içinde her yıl 1-3 milyon kişi sigarayı bırakmaya çalışmaktadır. İçenlerin % 70-90'ı, sigarayı bırakmak istemelerine rağmen, 65 yaşından önce her 3 kişiden biri bunu başarabilmiştir. <sup>6</sup>

Akciğer hastalarında 6-7 yıllık takipler ile sigarayı tamamen bırakma oranı % 27 kadardır. Bu rakamlar sigara içenlerin

sigarayı bırakma başarısızlığını gösterirken karşılaştıkları zorlukları ve sigarayı bırakmaya karar verenlere önerilen tedavi stratejileri ile yardım edilmesi gerektiğini göstermesi bakımından önemlidir. Sigarayı bırakmak ve sigarasız yaşam sürekliliğini sağlamanın zorluğu bu konuda etkin ve bilimsel yöntemlerin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. ATS tarafından öne sürülen sigara bırakmaya ilişkin protokol Tablo-4'de görülmektedir. <sup>1</sup>

#### **Tablo 4: Sigara Bırakma Protokolü**

1.BAŞLANGIÇ: Doktor yada yardımcı personel kişiye sigara içmenin risklerini anlatır ve bırakması için telkinde bulunur. Belirli bir sigarayı bırakma gününün saptanmasında yardımcı olur. Bireysel veya grup tedavisine katılmasını önerir.

2.ERKEN TAKİP: Sigarayı bıraktıktan sonra 3-5 gün içinde hastaya telefon edilir, olayın gelişimi hakkında konuşulur. 1-2 hafta sonra tekrar aranır ve gerek duyuldukça aramalara devam edilir.

3.TEŞVİKİN SÜRDÜRÜLMESİ: Doktor ya da diğer elemanlar tarafından, uzun süreli takip sürdürülür, sonraki vizit, kişi sigarayı bıraktıktan sonra 2 ay içinde yapılmalıdır. İdrar, kan ya da tükürükteki kotinin düzeyleri ve ekspire edilen havadaki CO düzeyleri saptanmalıdır. Eğer sonuçlar negatif ise kişi sigara içmemiş demektir. Bir sonraki kontrole kadar aylık telefonlar ile takip sürdürülür. Bırakma gününden itibaren 12 aya kadar aralıklar giderek uzatılarak takibe devam edilir.

4.BAŞARISIZLIK YADA YENİDEN BAŞLAMA: Eğer bırakılmaz yada bıraktıktan sonra yeniden sigara içmeye başlarsa, doktor ve diğer personel hasta ile birlikte programı yeniden gözden geçirir. Başarısızlık nedenleri bulunur. Alternatif öneriler getirilir. Nikotin replasmanı önerilir. Daha nadir olarak ilaçlarla farmakolojik terapi (Clonidine, buspire), hipnoz önerilir. Ancak tek seans yetersizdir, akupunkturun yararı yoktur.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Ocak-Mart 1997 tarihleri arasında SSK Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi polikliniğine başvurup tetkik edilmek üzere yatırılmış 45 KOAH' lı olgu, ayaktan tetkik edilip KOAH tanısı almamış 16 olgu ve gönüllü bireylerden oluşan 8 olguyu kapsamaktadır. KOAH tanısı konulan 45 olgunun yaşları 27-78 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $59\pm 9$  idi. Kontrol grubu olarak alınan KOAH tanısı almamış 16 olgu ve gönüllü bireylerden oluşan 8 olgu olmak üzere toplam 24 olgunun yaşları 29-50 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması  $42\pm 7.5$  idi.

Endüstriyel irritana maruz kalanlar, astım komponenti, radyolojik olarak parankimal hastalık veya kanser görüntüsü olanlar ile akciğer cerrahisi geçirenler çalışma dışı bırakılmıştır.

Sigara anamnezi sorgulandığında halen sigara içen 22 olguda KOAH tanısı mevcuttur. Sigarayı bırakıp KOAH tanısı almış olgu sayısı 23 idi. 10 olgu halen sigara içip KOAH tanısı almamıştı, 6 olgu ise KOAH tanısı almamış sigarayı bırakanlardan oluşuyordu, gönüllü 8 olgu ise hiç sigara içmemişti. Sigarayı bırakan KOAH' lı hastalarda sigarayı bırakma süresi ortalama  $10\pm 9$ , KOAH gelişmeyen olgularda  $7\pm 5$  yıl idi. Sigara içen KOAH gelişmiş 22 olguda hastalık süresi ortalama  $6\pm 3$  yıl, sigarayı bırakan 23 KOAH' lı olguda ise ortalama  $7\pm 6$  yıl idi. Solunum fonksiyon testlerinden FEV<sub>1</sub> / FVC sigara içen veya bırakan KOAH

olmayan olgularda % 70'in üzerindeydi. KOAH tanısı alanlarda FEV<sub>1</sub> / FVC % 70'in altında bulunmuştur (Tablo 5).

Hastaların rutin solunum sistemi muayenesi yapıldı. Öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı, wheezing, göğüs ağrısı semptomları kaydedildi. Tüm hastalara aynı saatte olmak üzere solunum fonksiyon laboratuvarında vitalograf ile solunum fonksiyon testleri yapıldı. Hasta laboratuvarında 15 dakika dinlendirildikten sonra test 3 kez tekrarlanarak en iyi sonuç değerlendirilmeye alındı. Bulunan sonuçlar yaş ve boya göre hazırlanmış prediksyon cetvelinde öngörülen beklenen değerler ile karşılaştırılarak analiz edildi. KOAH'lı hastalarda 2 puff salbutamol inhalasyonundan 15 dakika sonra reversibilite tayini için test tekrarlandı. 8 olgu reversibl kaydedildi.

**Tablo 5: Olguların Özellikleri**

		OLGU	YAŞ	SİGARA (P/YIL)	SİGARA BIRAKMA SÜRESİ	HASTALIK SÜRESİ	FEV <sub>1</sub> / FVC
HALEN SİGARA İÇEN	KOAH+	22	59 ± 9	51 ± 34	-	6 ± 3	50 ± 12
	KOAH-	10	44 ± 9	19 ± 7	-	-	80 ± 4
SİGARAYI BIRAKAN	KOAH+	23	61 ± 11	46 ± 35	10 ± 9	7 ± 6	52 ± 14
	KOAH-	6	41 ± 5	13 ± 6	7 ± 5	-	79 ± 4
HİÇ SİGARA İÇMEYEN		8	40 ± 7	-	-	-	83 ± 7

Balgam sitomorfolojik incelemesi için hastalardan 3 gün üst üste sabah balgam örnekleri alınarak patoloji laboratuvarına gönderildi. Her örnekten yayma ile 2 preparat hazırlandı. Bu preparatlar papanicolaou metodu ile boyanarak, ışık mikroskobunda hücresel ve hücresel olmayan balgam komponentlerinin analizi yapıldı. Hücresel komponentlerden

alveolar makrofaj, pigmente makrofaj, nötrofil, kolumnar hücre, metaplastik ve diplastik hücreler, hücresel olmayan komponentlerden mukus ve mukus spiralleri sayıldı. Tüm komponentler 0-10 arasında skorlandı. Değerlendirme bir preparatta sigara içenlerde en az 300 makrofaj, sigara içmeyenlerde 150 makrofaj tespit edilen numunelerde yapıldı.<sup>66</sup>

### **İstatistiksel Yöntem**

Verilerin değerlendirilmesi SPSS for Windows 5.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında non-parametrik bir test olan Mann Whitney-U, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, değişkenlerin birbirleriyle ilişkisinin değerlendirilmesi için Pearson korelasyon analizi ve FEV<sub>1</sub> /FVC'yle en fazla ilişkili olan değişkenlerin saptanması için Multiple Regression analizleri uygulandı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan olgulardan sigara anamnezi veren KOAH tanısı konmuş 45 olgu KOAH gelişmemiş 16 olgu ile yaş, sigara içme süresi (paket/yıl), solunum fonksiyon testleri (FEV<sub>1</sub>/FVC) ve sitolojik değişiklikler (makrofaj, pigmente makrofaj, nötrofil, mukus, mukus spiralleri, kolumnar hücre, metaplastik ve displastik hücreler) açısından karşılaştırılmıştır. 45 olgunun yaş ortalaması 59±9, 16 olgunun yaş ortalaması 43±8 idi. KOAH gelişen 45 olgunun sigara içme süresi ortalama 48.0±34.6, 16 olgunun sigara içme süresi ise 16,3±7.3 idi. KOAH(+) ve KOAH(-) olgularda FEV<sub>1</sub>/FVC sırasıyla 51.0±12.8, 79.8±4.1 olarak tespit edildi. Her iki grup yaş, sigara ve FEV<sub>1</sub>/FVC'leri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Hücresel komponentler her iki grup arasında karşılaştırıldığında, KOAH gelişenlerde nötrofil ve mukus spiralleri KOAH gelişmeyen gruba göre sayıca yüksek idi ve bu durumunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0.05). Aynı gruplar semptomlar açısından incelendiğinde KOAH(+) olgularda tüm semptomların görülme süresinin diğer gruba göre daha fazla olduğu tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001) (Tablo 6).

**Tablo 6: KOAH(+) ve KOAH(-) olguların yaş, FEV<sub>1</sub>/FVC, sigara içme süresi sitolojik değişiklikler ve semptomlar açısından karşılaştırılması**

Özellikler	KOAH+(n:45)	KOAH-(n:16)
Yaş	59± 9	43 ± 8***
Sigara içme süresi (p/yıl)	48,0 ±34,6	16,3 ± 7,3***
FEV <sub>1</sub> /FVC	51,0 ± 12,8	79,8 ± 4,1***
Makrofaj	5,5 ± 1,8	4,5 ± 2,1
M.Pigmente	4,8 ± 2,0	3,6 ± 2,1
Nötrofil	6,5 ± 2,2	4,7 ± 2,2*
Mukus Spiral	4,4 ± 2,4	2,0 ± 1,9**
Kolumnar	2,2 ± 1,0	1,7 ± 1,5
Mukus	5,6 ± 2,2	4,4 ± 2,2
Metaplazi	0,6 ± 1,1	0,5 ± 1,4
Displazi	0,4 ± 1,0	0,5 ± 1,3
Göğüs ağrısı	2,3 ± 4,3	0 ± 0***
Wheezing	3,1 ± 4,2	0,1 ± 0,5***
Dispne	6,3 ± 4,2	0,1 ± 0,2***
Balgam	9,2 ± 5,8	2,5 ± 2,4***
Öksürük	9,3 ± 5,8	1,5 ± 2,4***

\* p<0.05

\*\*p<0.01

\*\*\*p<0.001

KOAH(+) 45 olgu sigara anamnezine göre halen sigara içenler ve sigarayı bırakanlar olmak üzere iki gruba ayrılmış, sigara içme durumuna göre semptom ve sitolojik değişiklikler açısından kıyaslanmıştır. Halen sigara içen KOAH(+) 22 olgunun yaş ortalaması 59±9, sigarayı bırakan 23 olgunun yaş ortalaması 61±11 idi. İki grup arasında solunum semptomları açısından fark

görülmedi. Ancak hücresel komponentler karşılaştırıldığında halen sigara içen KOAH gelişen 22 kişilik grupta pigmente makrofajların sigarayı bırakanlara göre sayıca arttığı görülmüş, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0.01$ )(Tablo7).

**Tablo 7: KOAH(+)** olguların sigara içme durumuna göre semptom ve sitolojik değişiklikler açısından karşılaştırılması

	KOAH+ SİGARA İÇEN (n:22)	KOAH+ SİGARAYI BIRAKAN (n:23)
Göğüs ağrısı	3,1 ± 5,8	1,6 ± 2,0
Wheezing	3,7 ± 4,4	2,5 ± 4,1
Dispne	6,1 ± 3,0	6,6 ± 5,1
Balgam	9,9 ± 5,4	8,5 ± 6,2
Öksürük	10 ± 5,2	8,6 ± 6,3
Makrofaj	6,1 ± 1,6	4,9 ± 1,8
M.Pigmente	5,7 ± 1,6	4,1 ± 2**
Nötrofil	7,1 ± 2,1	6,0 ± 2,2
Mukus Spiral	4,5 ± 2,5	4,3 ± 2,3
Kolumnar	2,1 ± 1,0	2,3 ± 1,0
Mukus	6,0 ± 2,1	5,3 ± 2,3
Metaplazi	0,7 ± 1,3	0,4 ± 0,9
Displazi	0,5 ± 1,3	0,2 ± 0,5

\*\* $p<0.01$

KOAH tanısı dikkate alınmaksızın yaş, sigara içme süresi, ve solunum fonksiyon testleri açısından fark göstermeyen sigara içen 32 kişi, sigarayı bırakan 29 kişilik grup ile karşılaştırılmıştır. 2 grup arasında sitolojik parametreler açısından, nötrofil, mukus

spiral, mukus, metaplastik ve displastik hücrelerde fark görülmezken makrofaj, pigmente makrofaj, kolumnar hücrelerde sigara içen grupta belirgin artış saptanmış, bu artış sigarayı bırakanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(Sırasıyla;p<0.01, p<0.001, p<0.05)(Tablo 8).

**Tablo 8: KOAH tanısı dikkate alınmaksızın sigara içme durumuna göre olguların FEV<sub>1</sub>/FVC ve sitolojik değişiklikler açısından karşılaştırılması**

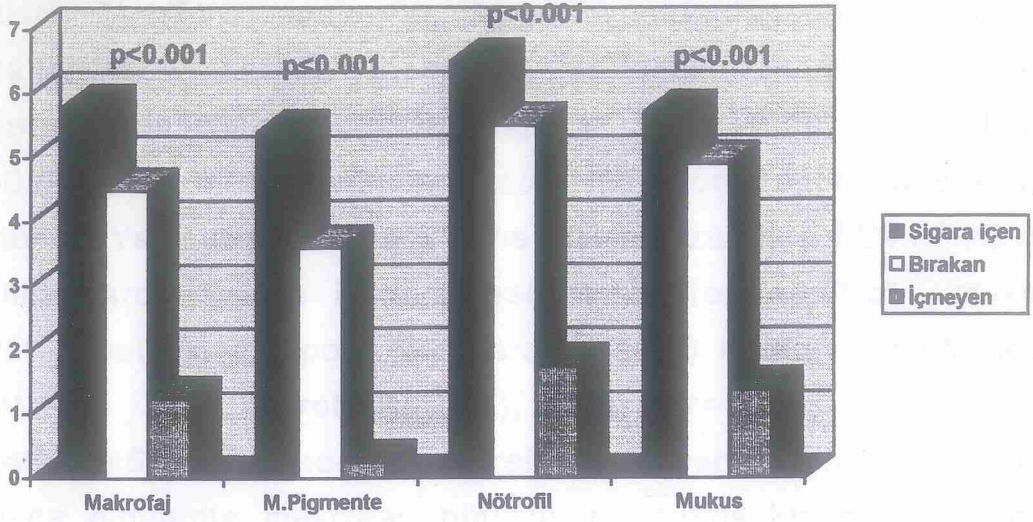
Özellikler	Sigara İçenler (n:32)	Bırakanlar (n:29)
Yaş	54 ± 11	57 ± 13
Sigara İçme süresi (p/yıl)	41 ± 32	39 ± 34
FEV <sub>1</sub> /FVC	59 ± 17,6	58 ± 1,6
Makrofaj	5,8 ± 1,7	4,5 ± 1,9**
M.Pigmente	5,4 ± 1,7	3,6 ± 2***
Nötrofil	6,5 ± 2,2	5,5 ± 2,4
Mukus Spiral	3,8 ± 2,5	3,8 ± 2,5
Kolumnar	2,2 ± 1,1	1,9 ± 1,3 *
Mukus	5,7 ± 2,1	4,9 ± 2,4
Metaplazi	0,8 ± 1,4	0,4 ± 0,8
Displazi	0,7 ± 1,4	0,2 ± 0,4

\* p<0.05

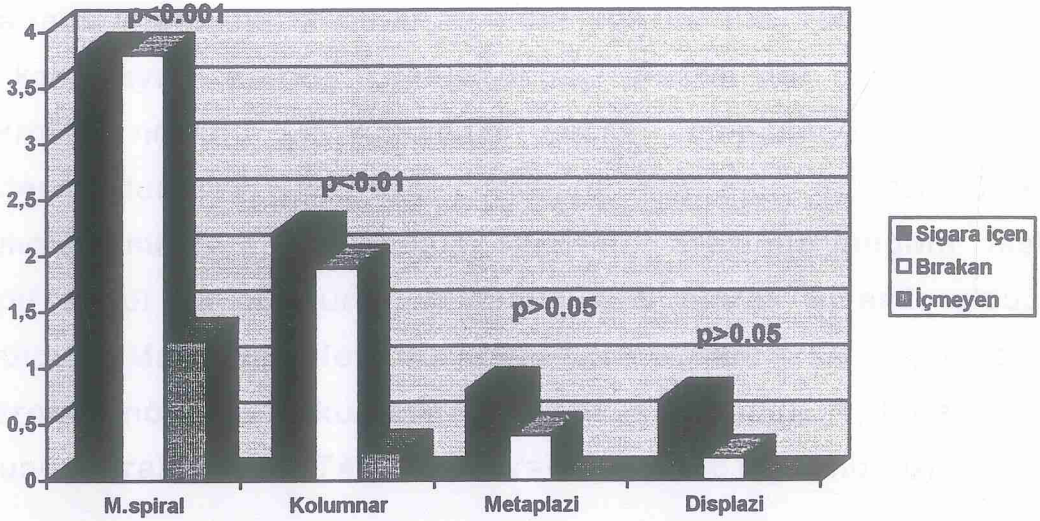
\*\*p<0.01

\*\*\* p<0.001

Çalışmaya alınan toplam 69 olgu sigara anamnezi gözönüne alınarak 3 gruba ayrılıp(halen sigara içen 32 kişi, sigarayı bırakan 29 kişi ve sigara içmeyen 8 kişi) sigara içme durumuna göre sitolojik komponentler açısından Kruskall-Wallis analizi ile değerlendirildiğinde makrofaj, pigmente makrofaj, nötrofil, mukus spiral, mukus ve kolumnar hücreler her üç grup arasında kıyaslandığında birbirine göre anlamlı derecede farklı bulunmuştur(p<0.001)(Grafik 1A, 1B).



**Grafik 1A: Sigara içme durumuna göre olguların sitolojik skorları (Makrofaj, M.pigmente, nötrofil,mukus) ( $p < 0.001$ )**



**Grafik 1B: Sigara içme durumuna göre olguların sitolojik skorları (m. spiral, kolumnar, metaplazi, displazi) ( $p > 0.05$ )**

Halen sigara içen 32 kişilik grupta tüm parametreler yaş, sigara içme süresi(paket/yıl), solunum fonksiyon testleri(FEV1/FVC), makrofaj, pigmente makrofaj, nötrofil, mukus spiralleri, kolumnar hücre, mukus, metaplazi ve displazi kendi aralarında bivariante analiz yapıldığında yaş( $r = -0.72$ ) ve paket -yıl ( $r = -0.66$ ) ile FEV1/FVC arasında (-) korelasyon gösterdiği gözlemlendi. Yani yaş ve sigara içme süresi uzadıkça FEV1/FVC'de azalma vardı. Sigara içme süresi ile makrofaj, nötrofil, mukus spiral ve mukus komponentleri arasında (+) korelasyon görüldü. FEV1/FVC ile nötrofil( $r = -0.41$ ), mukus( $r = -0.37$ ) ve mukus spiral( $r = -0.59$ ) arasında (-) korelasyon tespit edildi. Makrofaj arttıkça pigmente makrofaj, nötrofil ve mukus komponentlerinin artmakta olduğu dikkati çekti(sırasıyla;  $r = 0.66$ ,  $r = 0.80$ ,  $r = 0.55$ ). Pigmente makrofaj ile nötrofil arasında aynı zamanda metaplazi ile displazi arasında(+) korelasyon tespit edildi(sırasıyla;  $r = 0.61$ ,  $r = 0.70$ )(Tablo 9).

29 kişilik sigarayı bırakan grupta aynı şekilde tüm özellikler bivariante analiz ile kıyaslandığında, yaş ile FEV1/FVC arasında (-) korelasyon dikkati çekti( $r = -0.52$ ). Paket /yıl ile pigmente makrofaj, nötrofil ve kolumnar hücre komponentleri (+)ilişki gösteriyordu(sırasıyla  $r = 0.57$ ,  $r = 0.38$ ,  $r = 0.37$ ). FEV1/FVC ile pigmente makrofaj ve mukus spiralleri arasında negatif ilişki tespit edildi ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Makrofaj ile hücresel komponentlerden pigmente makrofaj, nötrofil, mukus spiral ve mukus arasında (+) korelasyon bulundu(sırasıyla; $r = 0.74$ ,  $r = 0.68$ ,  $r = 0.73$ ,  $r = 0.61$ )(Tablo 10).

**Tablo 9: Halen sigara içen grupta yaş, sigara anamnezi, sitomorfolojik komponentler ve solunum fonksiyonları arasında bivariate ilişki(N:32)**

	Yaş	p/yıl	FEV1 /FVC	Makrofaq	M.Pigmente	Nötrofil	Mukus Spiral	Kolumnar	Mukus	Metaplazi	Displazi
Yaş	-										
p/yıl	0,45**	-									
FEV1/FVC	-0,72***	-0,66***	-								
Makrofaq	0,18	0,45**	-0,29	-							
M.Pigmente	-0,11	0,22	-0,15	0,66***	-						
Nötrofil	0,27	0,43*	-0,41*	0,80***	0,61***	-					
Mukus Spiral	0,42*	0,44*	-0,59***	0,43*	0,07	0,62***	-				
Kolumnar	-0,19	0,02	0,03	0,32	0,17	0,42*	0,41*	-			
Mukus	0,20	0,42*	-0,37*	0,55***	0,33	0,70***	0,77**	0,47**	-		
Metaplazi	0,06	0,04	0,01	0,41*	0,16	0,37*	0,20	0,39*	0,24	-	
Displazi	0,09	0,01	0,02	0,25	-0,14	0,19	0,22	0,25	0,02	0,70***	-

\* p<0.05

\*\*p<0.01

\*\*\* p<0.001

**Tablo 10: Sigarayı bırakan grupta yaş, sigara anamnezi, sitomorfolojik komponentler ve solunum fonksiyonları arasında bivariate analizi(N:29)**

	Yaş	p/yıl	FEV1 / FVC	Makrofaj	M.Pigmente	Nötrofil	Mukus Spiral	Kolumnar	Mukus	Metaplazi	Displazi
Yaş	-										
p/yıl	0,45*	-									
FEV1/FVC	-0,52**	-0,18	-								
Makrofaj	0,24	0,52	-0,44*	-							
M.Pigmente	0,29	0,57***	-0,39*	0,74***	-						
Nötrofil	0,14	0,38*	-0,27	0,68***	0,65***	-					
Mukus Spiral	0,23	0,35	-0,39*	0,73***	0,60***	0,66***	-				
Kolumnar	0,42*	0,37*	0,36	0,38*	0,36	0,60***	0,61***	-			
Mukus	0,03	0,06	-0,28	0,61***	0,58***	0,76***	0,78***	0,56***	-		
Metaplazi	0,19	0,10	-0,35	0,04	0,36	0,15	0,32	0,35	0,23	-	
Displazi	0,08	0,12	-0,24	0,36	0,29	0,16	0,59***	0,25	0,48**	0,28	-

\* p<0.05

\*\*p<0.01

\*\*\*p<0.001

## TARTIŞMA

KOAH için sigara tüketiminin tek başına en büyük katkıda bulunan faktör olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Kronik, irreversibl ve progresif karakterde, iyileşmesi mümkün olmayan bir hastalık olan KOAH'ın sigara tüketimine paralel olarak prevalansı giderek artmaktadır. Tedaviye erken evrede veya klinik olarak hava akım obstrüksiyonunun henüz oluşmadığı preklitik dönemde başlanması kalıcı harabiyeti önleyerek hastalığın progresyonunu etkiler. Bu nedenle günümüzde medikal ilerlemeler prevansiyon, erken tanı ve tedavi konusundadır. Primer prevansiyon olarak kabul edilen sigara bırakma programlarının genişletilmiş olmasına rağmen uzun süreli bırakma oranları tatmin edici değildir. Primer olarak prevansiyon yokluğunda, KOAH'ın erken tanı ve tedavisi hastalığın kontrolünde tek yoldur (sekonder prevansiyon).<sup>67</sup> Buna dayanarak son zamanlarda ki araştırmalar sigara dumanının irritatif etkisiyle trakeobronşiyal sistemde oluşan erken sitomorfolojik değişikliklerin ışık mikroskopik olarak analizi ve bu sitomorfolojik değişikliklerin preklitik KOAH tanısındaki yeri üzerine yoğunlaşmaktadır.<sup>68</sup>

Biz de çalışmamızda sigara içenlerde balgam sitolojisinin KOAH'ın erken tanısında yeri olup olmadığını, anormal SFT ile değişik sitolojik bulgular arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Sigara anamnezi veren KOAH'lı olgularla KOAH gelişmemiş olgular yaş, sigara içme süresi, solunum fonksiyon testleri, semptom ve

hücresel değişiklikler açısından kıyaslandığında KOAH'lı olgularımızda solunum fonksiyon testlerini hastalık olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulduk. Chalon ve arkadaşları<sup>69</sup> sigaranın akciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir değişiklik yapmadan önce sitomorfolojik değişikliklere yol açtığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Madison ve arkadaşlarıda<sup>70</sup> reaktif bronşiyal hücrelerin ve squamoz metaplazinin KOAH için indikatör test olan FEV<sub>1</sub>/FVC anormal değerlere ulaşmadan önce geliştiğini gözlemlemişlerdir. Bizde çalışmamızda sigara anamnezi veren, FEV<sub>1</sub>/FVC'leri normal olan yani KOAH gelişmeyen olgularımızda da KOAH gelişen olgularımızda gözlediğimiz sitolojik değişiklikleri tespit ettik. Her iki grupta da makrofaj, pigmente makrofaj, nötrofil, mukus spiralleri, mukus, kolumnar hücre, metaplastik ve displastik hücreler artmıştı. Ancak gruplar arasında bu hücresel ve hücresel olmayan komponentler açısından kıyaslama yaptığımızda nötrofil ve mukus spirallerini KOAH'lı olgularda hastalık gelişmeyen gruba göre sayıca yüksek bulduk ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik.

Kronik nötrofil varlığının KOAH patogeneğinde ön planda olduğu bilinmektedir<sup>71,72</sup>. Sigara içenlerin alt solunum yollarındaki epitelyal sıvılarında ve alveolar yapılarında belirgin sayıda nötrofil izole edilmiştir<sup>73,74</sup>. Bunların akciğerlerindeki nötrofillerin varlığının sadece nonspesifik bir inflamatuvar cevap olması muhtemel değildir. Çünkü Hunninghake ve arkadaşları<sup>63</sup> çalışmalarında sigara içmeyen sarkoidozlu hastaların alveol yapılarında nötrofilleri gösterememişlerdir. Aynı çalışmacılar sigara içenlerin alveol makrofajlarını incelemeleri sonucu sigara dumanının nötrofilleri akciğer parankimine çektiğini kanıtlar bir mekanizma bulmuşlardır. Buna göre normal alveolar makrofajlar invitro olarak sigara dumanına maruz kalmaları sonucu nötrofiller için bir kemotaktik faktör salgılamak üzere indüklenirler. Bizimde

halen sigara içen 32 kişilik olgu grubumuzda tüm parametreler (yaş, sigara içme süresi, FEV<sub>1</sub>/FVC, makrofaj, pigmente makrofaj, nötrofil, mukus, mukus spiralleri, metaplastik ve diplastik hücreler) kendi aralarında bivariate analiz yapıldığında yaş ve sigara içme süresi FEV<sub>1</sub>/FVC ile negatif korelasyon gösteriyordu. Sigara içme süresi uzadıkça makrofaj, nötrofil, mukus spiralleri, mukus sayıca artmaktaydı. FEV<sub>1</sub>/FVC ile nötrofil sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon gözlerken, makrofaj ile nötrofiller arasında anlamlı pozitif korelasyon dikkatimizi çekti. Hunninghake ve arkadaşlarının<sup>63</sup> çalışmalarını destekler şekilde alveolar makrofajlar sigara içme süresi ile paralel olarak arttıkça nötrofillerin de sayıca anlamlı olarak arttığını gözlemledik.

Pulmoner amfizem patogeneğinde elastaz kaynağı olarak gösterilen alveolar makrofajlar, sigara içenlerde büyük miktarlarda mevcut olsa da; kanıtlar bu hücrelerin sigara içenlerin akciğerlerindeki elastaz yükünün artmasında nötrofiller kadar önemli olmadığını destekler.<sup>26,75</sup> Bu kanıtlardan birincisi nötrofillerin alveolar makrofajlara göre daha fazla miktarda elastaz salgılayıp depolamalarıdır.<sup>76,77,78</sup> Tahmini kıyaslamalara göre nötrofiller bin kez daha güçlü elastaz üreticisidirler.<sup>79</sup> Ayrıca kültüre edilen insan alveolar makrofajlarının elastaz salmaları en azından 48 saat gerektirmesine rağmen, insan nötrofilleri enzimi dakika ve saatler içinde salarak dokuya yollarlar.<sup>80,81</sup> İkinci kanıt sigara içenlerin alveolar makrofajlarının invitro olarak elastaz salgıladıkları gösterilmiş olsa bile salınan elastazın bu hücreler tarafından mı yapıldığı yoksa diğer hücreler tarafından salınıp (örn: nötrofiller ) makrofajlar tarafından mı alındığı pek açık değildir.<sup>82</sup> Bu konuda Campbell ve arkadaşlarının<sup>83</sup> yaptığı çalışmada alveolar makrofajların reseptöre bağlı bir mekanizma ile nötrofil elastazı fagosite edebildikleri gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar alveolar makrofajların proteaz yükünü arttırmaları yanı

sıra azaltabildiklerine de dikkati çekmektedir. KOAH patogenezinde nötrofillerin ön planda olduğunu destekler üçüncü kanıt bu hücrelerin yaşam süreleri ile ilgilidir. Nötrofillerin yaşam süresi sadece birkaç saattir. Bu nedenle dokuda nötrofil varlığında, doku sadece nötrofilin fonksiyonel olduğu dönemde değil, aynı zamanda nötrofil harabiyete uğradığında da daha önce depoladığı elastaza maruz kalacaktır. Bu özellikler açısından bakıldığında nötrofiller sigara içenlerin akciğerlerindeki tüm inflamatuvar ve immun efektör hücrelerin % 5'ini temsil ettiğinden sigara içen kişi aşırı miktarda kronik nötrofil elastaz yüküne maruz kalacaktır. Gary E. Swan ve arkadaşları<sup>84</sup> sigara bırakma programına devam eden 143 kişide balgam sitomorfolojisi ile pulmoner fonksiyonları karşılaştırdıklarında FEV<sub>1</sub>/FVC oranı % 70'in altında olan olgularda nötrofil seviyelerini yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da sigara içen olgu grubunda FEV<sub>1</sub>/FVC ile nötrofil sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon vardı. Yani nötrofiller arttıkça solunum fonksiyon testlerinden FEV<sub>1</sub>/FVC'de azalma gözlemlendi.

Olgularımızı mukus ve mukus spirali gibi hücreyel olmayan komponentler açısından kıyasladığımızda bunlardan mukus komponentinde KOAH'lı olgularda istatistiki olarak anlamlı bir yükseklik bulamadık. Kronik mukus hipersekresyonu ve kronik hava yolu obstrüksiyonu aynı kişide sıklıkla birlikte bulunan iki durumdur. Sigara içimi her ikisine de sebep olur ve bu yaygın neden aynı bireyde mukus hipersekresyonu ve hava yolu obstrüksiyonunun birlikte oluş sıklığının birincil sebebidir. Bu iki durum arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırmak için Fletcher ve Peto<sup>85</sup> sigara alışkanlığı ve mukus hipersekresyonu olan yaklaşık bin işçiyi sekiz yıllık periyod esnasında prospektif olarak analiz etmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda kronik hava yolu obstrüksiyonu ile mukus hipersekresyonunun altta yatan tek

bir hastalığın iki farklı yönü olarak değil, iki ayrı hastalık olarak göstermişlerdir. Sigaranın indüklediği anormal mukus sekresyonu büyük havayollarındaki değişikliklerden kaynaklanırken hava yolu obstrüksiyonunun nedeni başlangıçta küçük hava yollarındaki değişikliklerdir.<sup>20</sup> Böylece bu iki durum bronşiyal sistem içinde farklı anatomik bölgelerden kaynaklanıyor gözükmektedir. Fletcher ve Peto<sup>85</sup> belirgin balgam üretimine yol açan mukus hipersekresyonu ile hava yolu obstrüksiyonu arasında herhangi bir ilişki gösterememişlerdir. Bir çalışmada sigaranın indüklediği mukus hipersekresyonunun, mesleki ajanların yol açtığı akciğer kanserine karşı koruyucu rol oynadığı gösterilirken farklı bir çalışmada mukus hipersekresyonun artmış akciğer kanseri prevalansı ile korele olduğu bildirilmektedir.<sup>85,86</sup> Biz de çalışmamızda sigara anamnezi veren olgu grubumuzda tüm parametreler açısından bivariate analiz yaptığımızda displazi, mukus ve mukus spiralleri arasında pozitif korelasyon tespit ettik. Mukus komponenti artıkça displastik hücre sayısının da önceki çalışmalarla paralellik gösterecek şekilde arttığını gözlemledik. Akciğer kanser prevalansı ile mukus hipersekresyonu arasında pozitif korelasyondan bahsedilirken prelinik KOAH'ın derecesi ve tespitinde mukus hipersekresyonunun ilişkisi kabul edilmemektedir.<sup>85</sup>

KOAH'lı olgularımızı sigara anamnezine göre halen sigara içenler ve sigarayı bırakanlar olarak iki gruba ayırıp, sigara içme durumuna göre semptom ve hücresel değişiklikler açısından karşılaştırdığımızda iki grup arasında solunum semptomları açısından anlamlı bir fark göremedik. Ancak hücresel komponentler açısından karşılaştırdığımızda sigarayı bırakan KOAH'lı grupta halen sigara içenlere göre pigmente makrofajların sayıca azaldığını gördük ve bu durumu istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Nieweohner ve arkadaşları<sup>26</sup> aniden ölen 19 sigara

içmeyen ve 20 sigara içen gencin akciğerlerini postmortem incelediklerinde sigara içenlerde pigmente alveolar makrofaj kümelerini respiratuvar bronşiyollerde tespit etmişlerdir. Bu gözlemler diğer araştırmacılar tarafından da teyid edilmiştir. Mc Laughlin ve Tueller<sup>87</sup> sigara içenlerde amfizem alanlarına komşu akciğer parankiminde pigmente makrofaj kolleksiyonu tanımlamışlardır. Gary E. Swan ve arkadaşları<sup>84</sup> sigara içenlerin balgam sitolojilerini incelediklerinde, alveolar pigmente makrofajları sayıca artmış bulmuşlar ve bu yüksek pigmente makrofaj varlığının düşük solunum fonksiyon testleri ile birlikte olduğuna dikkati çekmişlerdir.

Alt solunum yollarının sterilizasyonunda birincil derecede önemli olan pulmoner alveolar makrofajlar sigara içenlerin çoğunda artmış olarak bulunmuştur.<sup>88</sup> Laurenzi ve arkadaşları<sup>89</sup> radyoaktif Labeled bakteri yöntemi kullanarak akciğer parankiminde canlı organizmaların hızla kaybolduğunu göstermişlerdir. Bu gözlemler alveolar makrofajların yabancı partikülleri fagosite ettiklerini, bu fagositoz işleminden sonra mukosilier sistem aracılığı ile veya bölgesel lenf yollarına göç ile akciğerleri terk ettiklerini kanıtlamıştır. Sigara dumanı gibi inhaler veya aspire edilen toksik-infeksiyöz ajanlar alveolar makrofajlar tarafından nötralize edilemediğinde patolojik değişiklikler oluşur. Harris ve arkadaşları<sup>90</sup> sigara içenler ile içmeyenlerin makrofajlarını ultrastrüktürel açıdan karşılaştırdıklarında en belirgin fark olarak sigara içenlerin makrofajlarının çok sayıda büyük lizozomal cisimcikler içerdiğine dikkati çekmişlerdir. Alveolar makrofajların içinde var olan büyük rezidüel cisimciklerin çeşitli derecede life benzer yapıda materyal içerdiğini gözlemlemişlerdir. Daha sonra makrofajda kahverengi pigmentasyona neden olan bu life benzer pigmentlerin sigara dumanının kahverengi asidik polimerik maddesine benzediği

gösterilmiştir.<sup>91</sup> Bu paralellik sigara içenlerin alveoler makrofajlarında sigara dumanından derive edilen maddelerin bulunduğu çalışmalarla desteklenmektedir.<sup>92,93</sup> Sigara dumanındaki partikulatların fagositozu ile oluşan pigmente makrofajlar sigaranın indüklediği KOAH'ın erken safhasında gözlenen respiratuvar bronşiyolit ile birlikte dir.<sup>26</sup> Sigara dumanı bu şekilde nötrofil ve alveolar makrofajları akciğerlere toplamak suretiyle elastaz yükünü arttırarak KOAH patogenezinde önemli derecede rol oynamaktadır.

Sigaranın KOAH ve akciğer kanseri için tartışmasız bir şekilde en büyük risk faktörü kabul edildiği günümüzde, medikal ilerlemeler prevansiyon, erken tanı ve tedavi konusuna ilave olarak sigara bıraktırma yöntemlerini ön plana çıkarmaktadır. Sigara dumanının irritatif etkisiyle oluşan trakeobranşial sistemdeki sitolojik değişikliklerin analizi, KOAH ve akciğer kanserini prelinik evrede değerlendirmek için takipte faydalı olduğu gibi, bu sitomorfolojik değişikliklerin analizinin amaçlarından biride sigara bıraktırma programlarına katkıda bulunmaktadır. Bedrossien ve arkadaşları<sup>94</sup> sigaranın indüklediği hücresel değişikliklerin gösterildiği objektif kanıtın, sigara bıraktırma programındaki hasta tarafından bilinmesinin klinisyene sıklıkla yardımcı olduğuna dikkati çekmişlerdir. Sigarayı bırakma ile bu sellüler değişikliklerin azaldığı, sigaraya tekrar başlamak ile arttığı rapor edilmiştir. Bizde çalışmamızda bunu destekler şekilde sigarayı erken dönemde bırakan olgularımızı halen sigara içenler ile karşılaştırdığımızda pigmente makrofaj sayısının sigarayı bırakan grupta anlamlı derecede düşük olduğunu gözledik. Sigarayı erken dönemde bırakan bu olgularda akciğer fonksiyon testlerini normal sınırlarda bulduk. Bu durum muhtemelen sigaraya bağlı kronik hava yolu inflamasyonu, epiteliyal permeabilitenin artması, bronş epiteliyal hasarı gibi

olumsuz etkileri büyük ölçüde reversibl olmasıyla açıklanır. Sigara içimine bağlı değişiklikler, sigara içiminin erken dönemlerinde gelişerek küçük hava yolu disfonksiyonuna neden olurken, kronik hava yolu obstrüksiyonu; ya 50 yaşında ortaya çıkar yada sigara başlangıcından 20-30 yıl sonra kendini gösterir.<sup>95</sup> Kronik hava yolu obstrüksiyonun henüz oturmadiğı başlangıç döneminde sigara bırakılırsa küçük hava yolu fonksiyonları normale döner. Geriye dönüş için gereksinilen süre genelde 1-5 yıldır.<sup>96</sup>

Sonuç olarak bizde çalışmamızda daha önce yapılmış çalışmalara paralel şekilde, sigaranın trakeobronşiyal sistemde sitomorfolojik değişikliklere yol açtığını, balgamın sitolojik incelemesiyle gösterdik. Sigaranın; KOAH gelişmeyen olgularımızda akciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir değişiklik yapmadan önce spesifik hücresel değişiklikler oluşturduğunu saptadık. Elde ettiğimiz bulgular, sigara içenlerde kronik hava yolu obstrüksiyonunun henüz gelişmediğı yani prelinik KOAH döneminde bu sitomorfolojik değişikliklerin takibinin FEV<sub>1</sub>/FVC'deki değişikliklere göre daha hassas bir metod olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, KOAH gelişimi için risk grubu oluşturan sigara içenlerde sitolojik bulguların periyodik olarak incelenmesi, KOAH erken tanısında yararlı olabilecek, uygulanımı kolay bir yöntemdir.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda sigara içenlerde kantitatif balgam sitolojisinin KOAH'ın erken tanısında yeri olup, olmadığını anormal solunum fonksiyon testleri ile değişik sitolojik bulgular arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Sigara anamnezi veren KOAH'lı olgularla KOAH gelişmemiş olgular semptomlar, solunum fonksiyon testleri ve sitolojik değişiklikler açısından kıyaslandığında, KOAH gelişenlerde tüm semptomların görülme sıklığı daha fazla, solunum fonksiyon testleri anlamlı derecede düşük tespit edildi. Sitolojik komponentler her iki grupta da artmakla birlikte, nötrofil ve mukus spiralleri KOAH'lı olgularda anlamlı derecede farklı bulundu.

Sigara içen ve sigarayı bırakan KOAH'lı olgular karşılaştırıldığında iki grup arasında semptomlar açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak halen sigara içen KOAH'lılarda pigmente makrofaj anlamlı derecede yüksek bulundu.

KOAH tanısı dikkate alınmaksızın sigara içme durumuna göre olgular kıyaslandığında halen sigara içenlerde makrofaj ve pigmente makrofaj anlamlı derecede farklı bulunurken, diğer sitolojik bulgularda anlamlı bir farklılık görülmedi. Aynı gruplar, ayrı ayrı tüm parametreler açısından bivariate analizle değerlendirildiğinde sigara içenlerde yaş, sigara içme süresi ile solunum fonksiyon testleri arasında ters yönde bir ilişki, sigara içme süresi ile makrofaj, nötrofil, mukus spiral ve mukus

komponentleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Pigmente makrofaj ile nötrofil arasında, aynı şekilde makrofaj ile pigmente makrofaj arasında pozitif ilişki gözlemlendi. Solunum fonksiyon testleri ile nötrofil arasında ters yönlü bir ilişki dikkati çekti.

Tüm olgular sigara içme durumuna göre(halen sigara içenler, sigarayı bırakanlar, sigara içmeyenler) sitolojik skorlanmaya tabi tutulduğunda makrofaj, pigmente makrofaj, nötrofil, mukus, mukus spiral ve kolumnar hücreler açısından birbirlerine göre anlamlı derecede farklı bulundu.

## ÖZET

KOAH, sigara tüketimine paralel olarak mortalite ve morbiditesi giderek artmakta olan kronik ve progressif bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavisi hastalığın kontrolünde tek yoldur. Günümüzdeki medikal ilerlemeler de prevansiyon, erken tanı ve tedavi konusundadır. Son zamanlardaki araştırmalar sigaranın etkisiyle akciğerlerde oluşan erken sitomorfolojik değişikliklerin analizi ve bu değişikliklerin prelinik KOAH tanısındaki yeri üzerine yoğunlaşmaktadır. Biz de sigaranın yol açtığı değişiklikleri balgam sitolojik incelemesiyle göstermeye çalıştık. Sigaranın, KOAH gelişmeyen olgularımızda akciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir değişiklik yapmadan önce spesifik hücresel değişikliklere yol açtığını gözlemledik. Buna bağlı olarak risk grubunu oluşturan sigara içenlerde, prelinik KOAH döneminde, sitomorfolojik değişikliklerin tayininin KOAH'ın erken tanısında kullanılabilir, uygulanımı kolay bir yöntem olduğu kanısına vardık.

7-Auerbach O, Slone P, Hanigan D. The epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103: 1-11.

8-Bacconinno G, Archer V.F, Auerbach O. The epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103: 1-11.

## KAYNAKLAR

- 1-American Thoracic Society. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and staging. Am J Respir Crit Care Med;152:78-121,1995.
- 2-National Center for Health Statistics: Advance report of final mortality statistics, 1991. Monthly Vital Statistics Report 42(2) suppl,1993.
- 3-Adam, F.F., Benson, V.: Current estimates from the National Health Interview survey, 1991. National center for Health Statistics. Vital Health Stat 10(184), 1992.
- 4-Yataklı Tedavi Kurumları İstatistik Yıllığı 1993: T.C Sağlık Bakanlığı Yayınları. Sağlık Bakanlığı Basımevi.Ankara,1994.
- 5-U.S Department of Health Service: Chronic Obstructive Lung Disease. The Health Consequences of Smoking. A Report of the Surgeon general Washington, D.C., U.S Office of the Assistant Secretary for Health, Office of Smoking and Health, DHHS publication;84:2677,1984.
- 6-Henningfield, J.E.: Pathophysiology of tobacco dependence proceedings of the Smoking Cessation Consensus Meeting. Chest;4-5,1992.
- 7-Auerbach, O., Stout, A.P., Hammond, E.C., Gartinkel, L.: Bronchial epithelium in former smokers. N Eng J Med;267:119-25,1967.
- 8-Sacomanno, G., Archer, V.E., Auerbach, O., Sauders, R.P., Brennan, C.M.: Development of Carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells Cancer;33:250-70,1974.

9-Saccomanno, G., Saunders, R.P., Klein, M.G., Archer, V.E., Brennan, L.: Cytology of the lung in reference to irritant, individual sensitivity and healing. *Acta Cytol*;14:377-81,1970.

10-Swank, P.R., Greenberg, S.D., Montalvej., et al.: The application of visual cell profiles in the study of premalignant atypia in sputum. *Acta Cytol*;29:373-8,1985.

11-Tatlıcıoğlu, T.: Solunum Fonksiyon Testlerinin Klinik Uygulaması. *Yeni Tıp Dergisi (Akciğer Hastalıkları Özel Sayısı)* ;7(2):17-33,1990.

12-Ciba Quest Symposium Report. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax*;14:286-99,1959.

13-American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and Asthma. *Am Rev Respir Dis*;136:225-244,1987.

14-European Respiratory Society Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive, pulmonary disease (COPD) *Eur Respir J*;8:1399,1995.

15-Meneely, G.R., Renzetti, A.D., Steele, J.D., Wyatt, J.P., Harris, H.W.: American Thoracic Society:Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am.Rev Respir Dis*;85:762-768,1962.

16-Fletcher, C.M., Pride, U.B.: Definitions of emphyseme, chronic bronchitis, asthma and airflow obstruction: 25 years on from the Ciba Symposium. *Thorax*;39:81-85:1984.

17-Wilson, R.: Outcome predictors in brochitis. *Chest*;108(2):535-575,1995.

18-Jeffery, P.K.: Morphology of the airway wall in asthma and COPD. *Am Rev Respir Dis*;143:1152-1158,1995.

19-Subramanian, D., Guntupalli, K.K.: Diagnosing obstructive lung disease why is differentiating COPD from asthma important ? Postgrad med;95(8):69-85,1994.

20-Thurlbeck, W.M., Henderson, J.A., Fraser, R., Bates, D.V.: Chronic obstructive lung disease: a comparison between clinical, roentgenologic, functional and morphologic criteria bronchitis, emphysema, asthma and bronchiectasis. Medicine;49:81-145,1970.

21-Thurlbeck, W.M., Angus, G.E., et al.: Mucous gland hypertrophy in chronic bronchitis and its occurrence in smokers. Br J Dis Chest;57:73-78,1963.

22-Reid, L.M.: Measurement of bronchial mucous gland layer. A diagnostic yardstick in chronic bronchitis. Thorax;15:132-141,1960.

23-Kalyoncu, A.F.: Hava Yolu Hastalıkları. Solunum Hastalıklarına Temel Yaklaşım. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları. Barış İY. ANKARA:106-121,1995.

24-Hogg, J.C., Mackleen, P.T., Thurlbeck, W.M.: Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med;278:1355,1968.

25-Lacoste, J.Y., Bousquet, J., Chanez, P., Uyve, T.U., et al.: Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. J All Clin Immunol;92(4):537-548,1974.

26-Niewoehner, D.E., Kleinerman, J., Rice, D.B.: Pathologic change in the peripheral airways of young cigarette smokers. N Engl J Med;291:755-758,1974.

27-United States Public Health Service.: The health consequences of smoking. Chronic obstructive lung disease: A report of the Surgeon general. Rockville. M.D.: U.S Government Printing Office, 9,75-118, 185-260, 348-352, 361-412. DHHS Publ (PHS) 84-50205,1984.

- 28-Nagai, A., West, W.W., Thurlbeck, W.M.: The National Institutes of Health Intermittant Positive-Pressure Breathing Trial: Pathology studies correlation between morphologic findings, clinical findings, and evidence of expiratory airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis*;132:946-953,1985.
- 29-Nagai, A., Yamawaki, I., Takizawa, T., et al.: Alveolar attachment in emphysema of human lungs. *Am Rev Respir Dis*;144:88-891,1991.
- 30-Burrows, B.: Airways obstructive disease: Pathogenetic mechanisms and natural histories of the disorders. *Med Clin North Am*;74(3):547-559,1990.
- 31-Thurlbeck, W.B.: Pathology of chronic airflow obstruction. Cherniack. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Philadelphia. Saunders, W.B Company;3-20,1991.
- 32-Gross, N.J.: Airway inflammation in COPD. *Chest*;107:210-13,1995.
- 33-Fielding, J.E.: Smoking health effects and control. *N Engl J Med*;313:491-498,1985.
- 34-Dresler, C.: Smoking cessation. *Pulmonary Perspectives*;10(2):1-3,1993.
- 35-Camilli, A.E., Burrows, B., Knudson, R.J., et al.: Longitudinal changes in forced respiratory volume in one second in adults: effect of smoking and smoking cessation. *Am Rev Respir Dis*;135:794-799,1987.
- 36-Fletcher, C., Peto, R.: The natural history of chronic airflow obstruction, *Br Med J*;1:1645-1648,1977.
- 37-Sigara alışkanlıkları ve sigara ile mücadele kampanyası. PIAR, 1988.
- 38-U.S Department of Health, Education, and Welfare: The Health Consequences of Smoking. *Chronic Obstructive Lung Disease*. U.S. Department of Health and Human Service, Public Health Service, Office of Smoking, Rockville, MD 20857, DHHS (PHS) 84-50705,1984.

39-U.S Department of Health on Human Service. The health consequences of smoking: 25 years of progress (DHSS Publication No CDC 89-8411) Atlanta, Centers for Disease Control Office on Smoking and Health 1989.

40-Paré, F.: Diagnosis of Disease of the chest, Third Edition, W.B.Saunders Company, Philadelphia;3:1969-2221:1989.

41-Fishman, A.P.: Pulmonary Disease and Disorders. Second Edition. Mc Graww Hill Book Company;2:1159-1325,1988.

42-Uçan, E.S.: Sigara ve Akciğer. Akciğer Hastalıkları Derneği 1991-92 Sempozyumları "Sigaraya Hayır" 1992.

43-Gazioğlu, K.: Sigaranın tüm sistemlere etkisi. Akciğer hastalıkları derneği. 1991-92 Sempozyumları "Sigaraya Hayır", 1992.

44-Laurell, C.B., Erikson.: Scan. J. Clin, Lab. Invest;15:132,1963.

45-Cox, D.W.:  $\alpha_1$  AT deficiency. In Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Walle, D., eds.: The metabolic basis of inherited disease. New York: Mc Graw. Hill:2409-37,1989.

46-Hubbard, R.C., Crystal, R.G.: Vulnerability of the lung to proteolytic Injury In: Crystal, R.G., West, J.B., Barnes, P.J., Cherniak, N.S., Weibel, E.R., eds.: The lung scientific foundation New York: Raven Press:2059-72,1991.

47-Janoff, A.: Elastase in tissue injury. Annu Rev Med;36:207,1985.

48-Snider, G.L.: The pathogenesis of emphysema-20years of progress. Am Rev Respir Dis;124:321,1981.

49-United States Department of Health, Education, and Welfare. The health consequences of smoking: a report of the surgeon general. Chap 3. Washington, D.C: US Government Printing Office, (DHEW publication no. (HSM)72-7516,1972.

50-Auerbach, O., Garfinkel, L., Hammond, E.C.: Relation of smoking and age to findings in the lung paranchyma: a microscopic study. *Chest*;65:29-35,1974.

51-Lieberman, J.: Elastase, collagenase, emphysema, and alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency *Chest*;70:62-7,1976.

52-Hunninghake, G.W., Gadek, J.E., Kawanami, O., Ferrans, U.J., Crystal, R.G.: Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease: evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am J Pathol*;97:149-206,1979.

53-Stockley, P.A.: The role of proteinases in the pathogenesis of Chronic Bronchitis *Am J Respir Crit Care Med*;150:109-113,1994.

54-Hoidal, J.R., Niewoehner, D.E.: Pathogenesis of emphysema. *Chest*;83:679,1983.

55-Kuhn, C., Seviar, R.M.: The role of elastases in the development of emphysema. *Lung* ;155:185,1978.

56-Sparrow, D., Glynn, R.J., Cohen, M., et al.: The relationship of the peripheral leukocyte count and cigarette smoking to pulmonary function among adult man. *Chest* ;86:383,1984.

57-Martin, T., Raghu, G., Maunder, R., et al.: The effects of chronic bronchitis and chronic airflow obstruction on lung cell populations recovered by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis*;132:254,1985.

58-Gadek, J.E., Fells, G.A., Zimmerman, R.L., et al.: Antielastases of the human alveolar structures-implications for the protease-antiprotease theory of emphysema. *J Clin Invest*;68:889,1981.

59-Kazmierowski, J.A., Gallin, J.I., Reynolds, H.Y.: Mechanisms of the inflammatory response in primate lungs: demonstration and partial characterization of an alveolar-macrophage derived chemotactic factor with preferential activity for polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Invest*;29:273-81,1977.

- 60-Hunninghake, G.W., Galan, J.I., Favel, A.J.: Immunologic reactivity of the lung: the in vivo and invitro generation of neutrophil chemofactic factor by alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis*;117:15-23, 1978.
- 61-Di Stefano, A., Maestrelli, P., Roggeri, A., et al.: Upregulation of adhesion molecules in the branchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*;149:803-10,1994.
- 62-Ras, G., Wilson, R., Todd, H., et al.: The effect of bacterial products on neutrophil migration in vitro. *Thorax*;45:276-80,1990.
- 63-Hunninghake, G.W., Crystal, R.G.: Cigarette smoking and lung destruction accumulation of neutropils in the lung of cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis*;128:833,1983.
- 64-Kew, R.R., Ghebrehivvet, B., Janoff, A., et al.: Cigarette smoke can activate the alternative pathway of complement invitro by modifying the third component of complement. *J Clin Invest*;75:1000,1985.
- 65-Jenkinson, S.G.: Free radicals effects on lung metabolism. *Clin Chest Med*;10:37-49,1989.
- 66-Johnston, W.W., Elson, E.C.: Cytology of other Body Sites. In. *Comprehensiye Cytopathology*. Eds; Marluce Biblo, W.B Saunders Company USA:320-398,1991.
- 67-Hesson, E.H., Albores-Saavedra, J.: Diagnostic pathology and a new biology. *Pathologist*:18-20,1986.
- 68-Roby, T.J., Swan, G.E., Sorensen, K.W., et al.: Dicriminant analysis of Lower Respiratory tract components associated with cigarette smoking, based on quantitative sputum cytology. *Acta cytol*;34:147-154,1990.
- 69-Chalon, J., Tayyab, M.A., Ramanathan, S.: Cytology of respiratory epithelium as a predictor of respiratory complications after operation. *Chest*;67:32-35,1975.

70-Madison, R., Afifi, A.A., Mittman, C.: Respiratory impairment in coke oven workers: Relationship to work exposure and bronchial inflammation detected by sputum cytology. *J Chron Dis*;37:167-176,1984.

71-Damiano, V.V., Tseng, A., Kucich, U.: Immunolocalization of elastase in human emphysematous lungs. *J Clin Invest*;78:482-493,1986.

72-Jonoff, A.: State of the art. Elastases and emphysema: Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am Rev Respir Dis*;132:417-433,1985.

73-Cohen, A.B., Batra, G., Peterson, R., Podony, J., Nguyen, D.: Size of the pool of alveolar neutrophils in normal rabbit lungs. *J Appl Physiol*;47:440-4,1979.

74-Reynolds, H.Y., Merrill, W.W.: Airway changes in young smokers that may antedate chronic obstructive lung disease. *Med Clin North Am*;65:667-89,1981.

75-Harris, J.O., Olsen, G.N., Castle, J.R., Maloney, A.S.: Comparison of proteolytic enzyme activity in pulmonary alveolar macrophages and blood leukocytes in smokers and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis*;111:579-86,1975.

76-Barrett, A.J.: Proteinases in mammalian cells and tissues: a review. Vol 2. New York: North-Holland and Publishing Co,1977.

77-Rodriguez, R.J., White, R.R., Serior, R.M., Levine, E.A.: Elastase release from human alveolar macrophages: comparison between smokers. *Science*;198:313-4,1977.

78-Levine, E.A., Serior, R.M., Butler, J.H.: The elastase activity of alveolar macrophages: measurements using synthetic substrates and elastin. *Am Rev Respir Dis*;113:25-30,1976.

79-Jonoff, A., White, R., Carp, H., Harel, S., Dearing, R., Lee, D.: Lung injury induced by leukocytic proteases. *Am J Pathol*;97:111-36,1971.

80-Gadek, J.E., Fells, G.A., Hunninghake, G.W., Zimmerman, R., Crystal, R.G.: Alveolar makrophage-neutrophil interaction: a role for inflammatory cell cooperation in the disruption of lung connective tissue (abstract). Clin Res;27:397,1979.

81-Gadek, J.E., Fells, G.A., Hunninghake, G.W., Crystal, R.G.: Interaction of the alveolar macrophage (A.M) and the circulating neutrophil: AM-induced neutrophil activation (abstract). Am Rev Respir Dis;119:66,1979.

82-Joneff, A., Sloan, B., Weinbaum, G.: Experimental emphysema induced with purified human neutrophile elastase: tissue localization of the instilled protease. Am Rev Respir Dis;115:461-78,1977.

83-Campbell, E.J., White, R.R., Senior, R.M., Rodriguez, F.J., Kuhn, C.: Receptor-mediated binding and internalization of leukocyte elastase by alveolar macrophage in vitro. J Clin Invest;64:824-33,1970.

84-Swan, G.E., Roby, T.J., Hodgkin, J.E., Mittmen, C., Peters, J.A., Jacobo, N.: Relationship of cytomorphology to spirometric findings in cigarette smokers. Acto Cytol;38:547-553, 1994.

85-Peto, R., Speizer, F.E., Cochrane, A.L., Moore, F., Fletcher, C.M., Tinker, C.M., Higgins, I.T.T., Gray, R.G., Richards, S.M., Gilliland, T., Norman-Smith, B.: The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mukus hipersecretion, to mortality from choronic lung disease. Am Rev Respir Dis;128:491-500,1983.

86-Sterling, T.D.: Possible effect of occupational lung cancer from smoking related changes in the mukus content of the lung. J Chron Dis;36:669-676,1983.

87-Mc Laughlin, R.F., Tuellar, E.E.: Anatomic and histologic changes of emphysema. Chest;59:592-599,1971.

88-Laurenzi, G.A., Potter, K.T., Kass, E.H.: Bacteriologic flora of the lower respiratory tract. *N Engl J Med*;265:1273,1961.

89-Laurenzi, G.A., Gueneri, J.J., Endriga, R.B., Caray, J.P.: Clearance of bacteria by the lower respiratory tract. *Science (Washington)*;142:1572,1963.

90-Harris, J.O., Swenson, E.W., Johnson, J.E.: Human alveolar macrophages: comparison of phagocytic ability, glucose utilization and ultrastructure in smokers and nonsmokers. *The Journal of Clin Invest*;49:2086,1970.

91-Stedman, R.L.: The chemical composition of tobacco and tobacco smoke. *Chem Rev*;68:153,1968.

92-Brody, A.R., Craighead, J.E.: Cytoplasmic inclusions in pulmonary macrophages of cigarette smokers. *Lab Invest*;32:125-32,1975.

93-Pratt, S.A., Smith, M.H., Ladmen, A.J., Finley, T.N.: The ultrastructure of alveolar macrophages from cigarette smokers and nonsmokers. *Lab Invest*;24:331-8,1971.

94-Bedrossian, C.W.M., Accetta, P.A., Kelly, L.V.: Cytopathology of nonneoplastic pulmonary disease. *Lab Med*;4:86-95,1983.

95-Mueller, R.E., Keble, D.L., Plummer, J., et al.: The prevalence of chronic bronchitis, chronic airway obstruction and respiratory symptoms in a Colorado city. *Am Rev Respir Dis*;103:209,1971.

96-Tashkin, D.P., Clark, V.A., Coulson, A.H., et al.: The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease. VIII. Effects at smoking cessation on lung function: a prospective study of a free-living population. *Am Rev Respir Dis*;130:707-15,1984.