

# **Obstrüktif ve Restriktif Akciğer Hastalıkları**

**Dr. Saba KİREMİTÇİ**

# Obstrüktif ve Restriktif Akciğer Hastalıkları

- ✓ **Kronik noninfeksiyöz diffüz pulmoner hastalıklardır.**
- ✓ **Obstrüktif akciğer hastalığı (OAH) ile restriktif akciğer hastalığı (RAH) ayırımı primer olarak pulmoner fonksiyon testleri ile yapılmaktadır.**
- ✓ **OAH; trakea ve büyük bronşlardan terminal ve respiratuar bronşiyollere kadar olan herhangi bir seviyede, parsiyel veya komplet obstrüksiyona bağlı hava akımına direnc artışı ile karakterizedir.**
- ✓ **RAH; düşük akciğer parankim ekspansiyonu ve azalmış total akciğer kapasitesi ile karakterizedir.**

# Obstrüktif ve Restriktif Akciğer Hastalıkları

## OAH

Ekspirasyonda havaakımı obstrüksiyonu birçok durumda ortaya çıkabilir;

Bunlar farklı patolojik özellikleri ve havayolu obstrüksiyon mekanizmalarına göre ayırt edilebilir

- **Kronik bronşit**
- **Bronşiektazi**
- **Astım**
- **Amfizem**
- **Küçük havayolu hast-bronşiolit**

## RAH

Restriktif defekt iki ana durumda ortaya çıkabilir;

1. **göğüs duvarı hastalıkları**
  - şiddetli obezite / plevral hastalıklar / kifoskolyoz / poliomyelit gibi nöromuskuler hastalıklar
2. **kronik interstisyel ve infiltratif hastalıklar**
  - pnömokonyoz / interstisyel fibrozis gibi

# Obstrüktif Akciğer Hastalıkları

## Sık karşılaşılan OAHLarı;

1. Amfizem
  2. Kronik bronşit
  3. Astım
  4. Bronşiektazi
- Herbirinin farklı patolojik bulguları ve klinik karakteristikleri vardır.

# Obstrüktif Akciğer Hastalıkları

## Sık karşılaşılan OAHLarı;

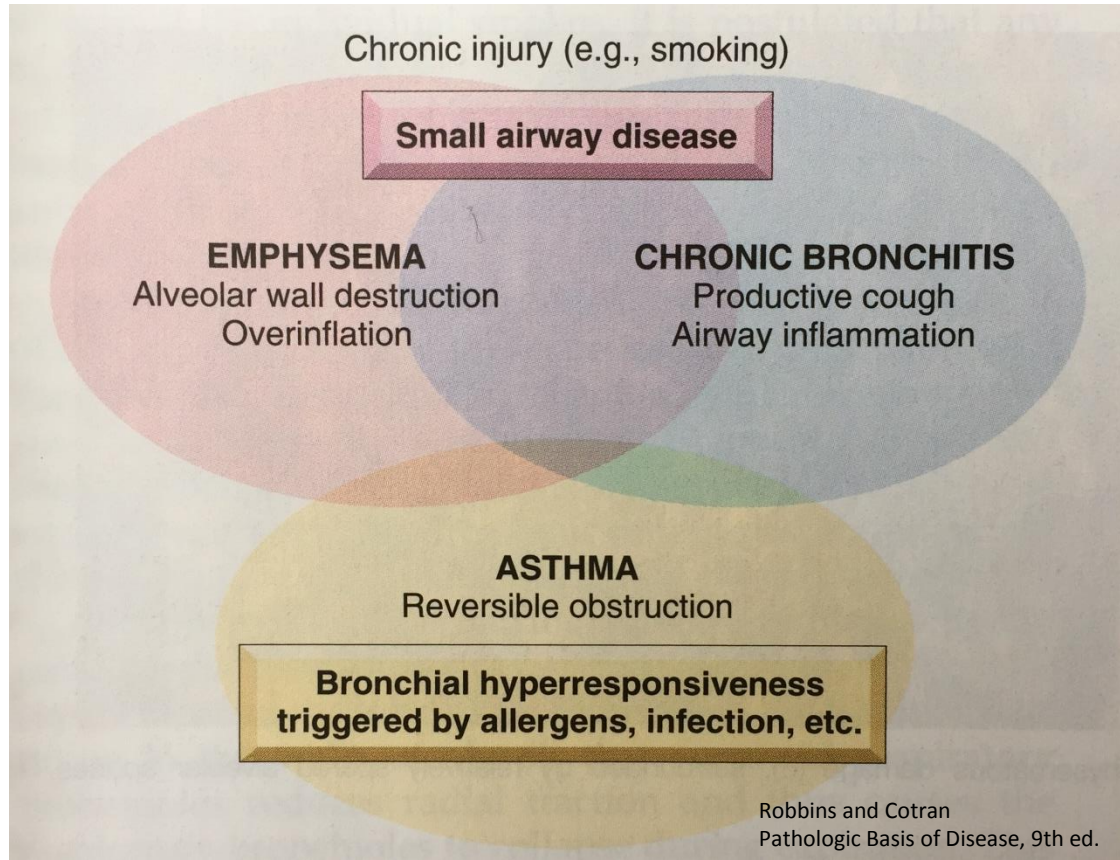
1. Amfizem
2. Kronik bronşit
3. Astım
4. Bronşiektazi



- klinik olarak birlikte gruplanır; **kronik obstrüktif pulmoner hastalık (COPD)** olarak isimlendirilir
- Hastalarda iki hastalığın da bulguları görülür; ortak tetikleyici sigara !
- küçük havayolu hastalığı kronik bronşiyolitis, iki hastalıkta da hava yolu obstrüksiyonuna katkıda bulunur.

- Herbirinin farklı patolojik bulguları ve klinik karakteristikleri vardır.

# ***Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları Overlap***



➤ **Astım; kronik bronşit ve amfizemden reversible bronkospazm olması ile ayırt edilebilirken bazı astım hastalarında irreversible komponent de gelişebilir**

➤ **COPD hastalarının bir kısmında da reversible komponent olabilir; klinik olarak COPD/astım olarak takip edilirler**

## Havayolu obstrüksiyonu ile ilişkili hastalıklar; kronik obstrüktif pulmoner hastalık spektrumu

Klinik terim	Anatomik bölge	Major patolojik değişiklikler	Etyoloji
Kronik bronşit	Bronş	Mukus gland hiperplazisi hipersekrezyon	Sigara içiciliği Hava kirliliği
Amfizem	Asinüs	Hava boşluğu genişlemesi Duvar destrüksiyonu	Sigara içiciliği
Bronşiektazi	Bronş	Hava yolu dilatasyonu skarlaşma	Persistan veya şiddetli enfeksiyonlar
Astım	Bronş	Düz kas hiperplazisi Yoğun mukus inflamasyon	İmmunolojik veya belirlenemeyen sebepler
Küçük havayolu hastalığı-bronşiolit (diğer hstlarla veya izole ob)	Bronşiyol	İnflamatuar skarlaşma obliterasyon	Sigara Havakirliliği Bilinmeyen

# Obstrüktif Akciğer Hastalıkları

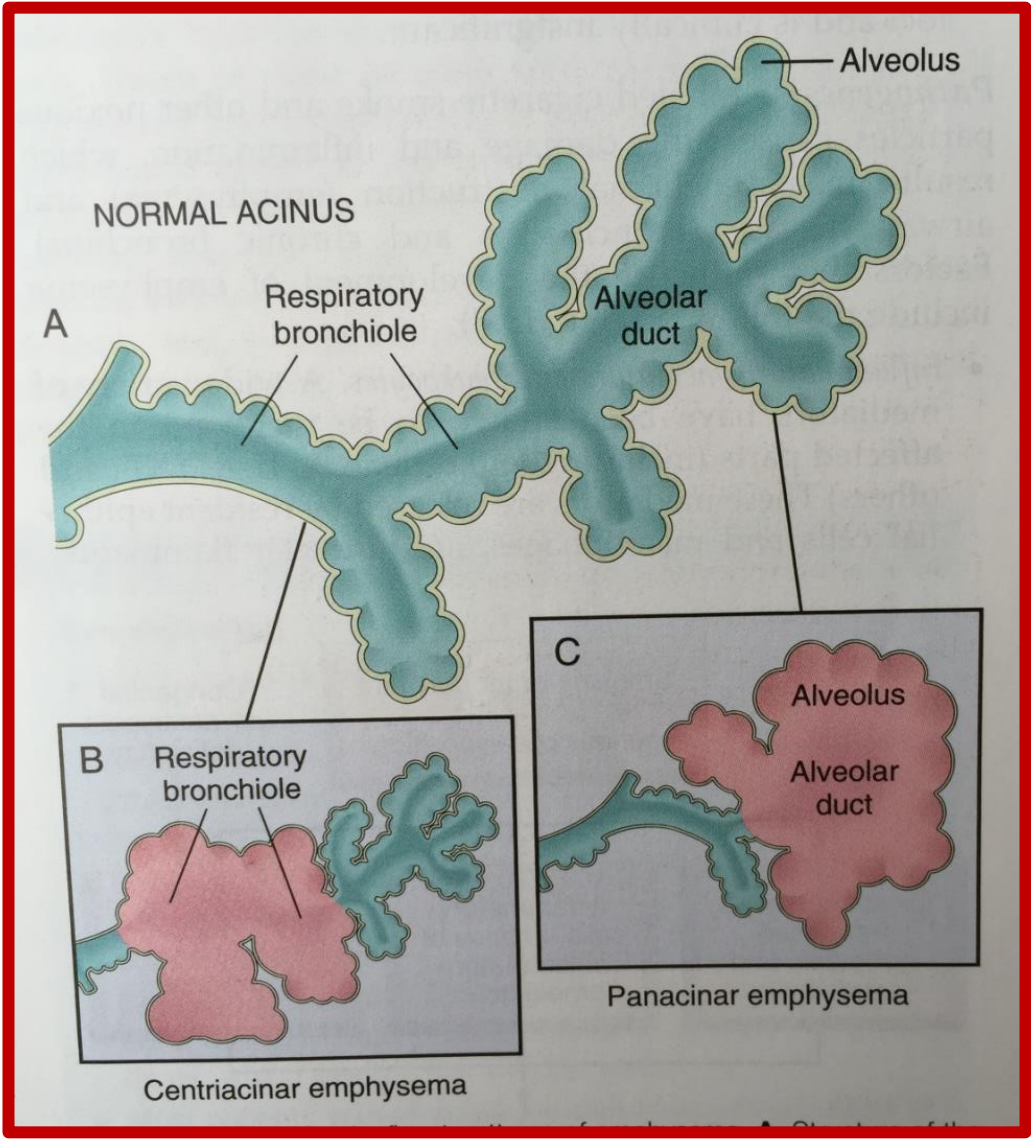
- ✓ **Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (amfizem + kronik bronşit) major toplumsal bir sağlık problemidir.**
- ✓ **ABD'de mortalite ve morbiditenin en sık 4. sebebidir.**
- ✓ **Ağır sigara içiciliği ile amfizem arasında net ilişki vardır.**
  - \***Ağır içicilerin %35-50'si COPD geliştirir,**
  - \***COPD vakalarının %80'i içicidir.**
- ✓ **Diğer risk faktörleri; çevresel ve mesleki kirleticiler, havayolu hiperresponsiveness ve genetik polimorfizmdir.**
- ✓ **Kadınlar daha duyarlıdır.**



# AMFİZEM

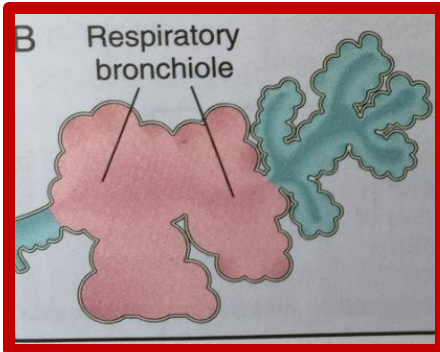
- Terminal bronşiyollerin distalindeki havayollarının irreversible genişlemesi ve buna eşlik eden duvar destrüksiyonu (aşıkâr fibrozis olmaksızın) ile karakterizedir.
- Lobül içindeki anatomik dağılımına göre klasifiye edilir. Respiratuar ünitenin etkilenen segmentine göre 4 ana tipe ayrılır:
  1. Sentrasiner\* (en sık, klinik anlamlı vakaların >%95)
  2. Panasiner \*
  3. Paraseptal
  4. İrregüler

\* klinik olarak anlamlı havayolu obstrüksiyonuna neden olur



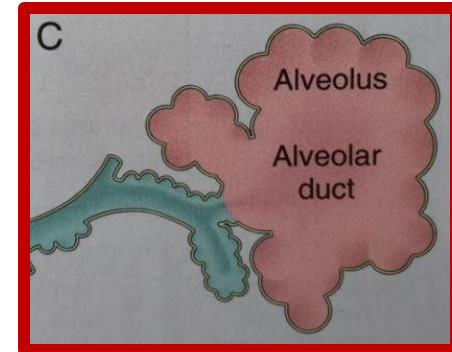
## Sentriasiner Amfizem

- Respiratuar bronşiyollerden oluşan sentral kısım veya asinusun proksimal kısmı etkilenir, distal alveol korunur.
- Aynı asinus ve lobül içinde amfizematöz ve normal havayolları birarada görülür.
- Üst loblarda öz apikal segmentte lezyonlar daha sık ve şiddetlidir.
- Bronş ve bronşiyoller çevresinde inflamasyon sık
- Şiddetli sentriasiner amfizemde distal asinüs de etkilenebilir; pansiner amfizemden ayırım zor olur.
- Predom. ağır içicilerde kronik bronşit ile birlikte görülür.



## Panasiner Amfizem

- Asinus respiratuar bronşiyolden terminal alveole kadar uniform olarak genişlemiştir.
- “Pan” takısı asinusun tamamını vurgulamaktadır, akciğerin tamamını değil !
- Sıklıkla alt zonları ve ön marginleri tutar ve en şiddetli bazalde görülür.
- Bu tip alfa1 antitripsin eksikliği ile ilişkilidir.



## Santriasiner amfizem



**Santral alanlar belirgin  
amfizematöz hasar  
gösterirken, çevresinde rölatif  
korunmuş alveoler boşluklar  
olur**

## Panasiner amfizem



**Tüm pulmoner lobülü tutan  
panasiner amfizem görünümü**

## Distal asiner (paraseptal) Amfizem

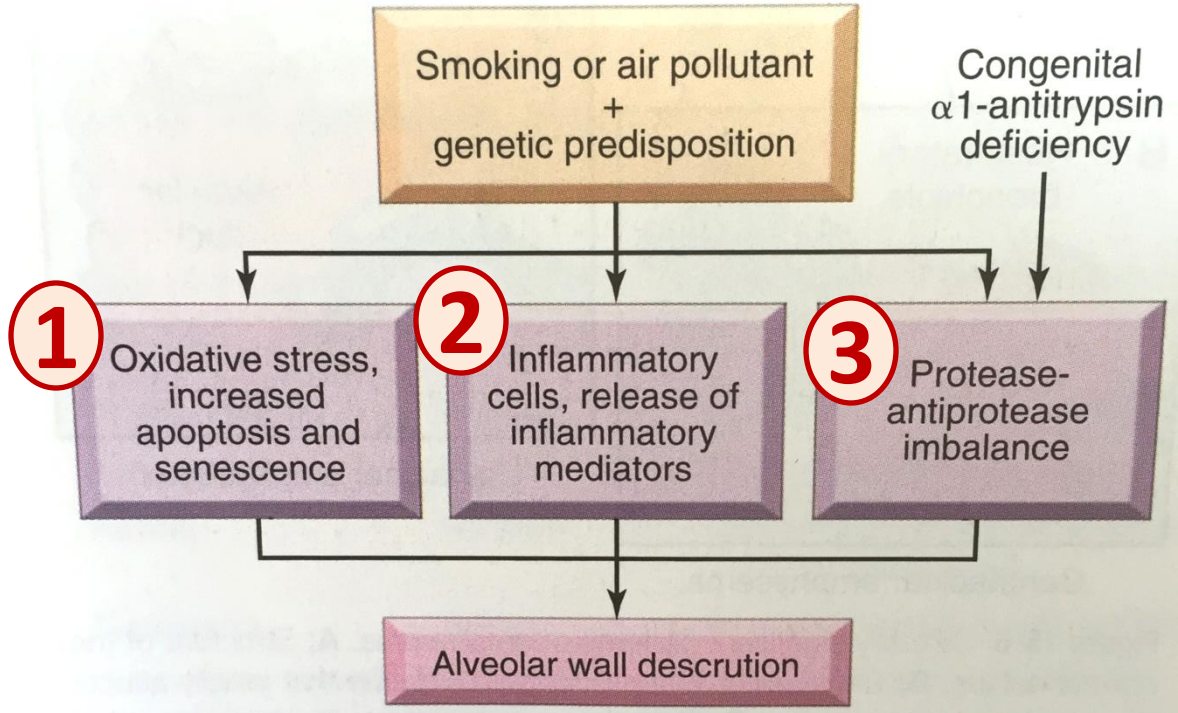
- Asinusun proksimal kısmı normal, distal kısmı etkilenmiştir.
- Amfizem plevraya komşu alanlarda, lobuler konnektif doku septaları boyunca ve lobül marjinlerinde daha belirgindir.
- Fibrozis, skarlaşma ve atelektazi alanlarına komşu ve sıklıkla akciğerin üst yarısında daha şiddetlidir.
- Karakteristik bulgusu; multiple, birbiri ile devam eden <0.5 cm ve >2cm olabilen genişlemiş hava boşlukları olur; bazen kist benzeri yapılar oluşturabilir.
- Genç erişkinlerde görülen spontan pnömotorakstan sorumlu olabilir

## İrregüler Amfizem

- **Fibrozisin eşlik ettiği hava yolu genişlemesi**
- Asinüsler irregüler olarak tutulmuştur
- Hemen her zaman skarlaşma ile ilişkilidir.
- Genellikle küçük bir odakta oluşur ve klinik olarak belirsizdir.

# Amfizem Patogenez:

- İn hale edilen sigara dumanı ve diğ er zararlı partiküller; parankim destrüksiyonu (amfizem) ve hava yolu hastalığı (bronşiolit ve kronik bronşit) ile sonuçlanan akciğ er hasarı ve inflamasyona neden olur.
- *Amfizem gelişimini etkileyen faktörler:*



# Amfizem Patogenez:

## *Proteaz-antiproteaz dengesizliđi:*

- ✓ İnflamatuar hücreler ve epitelyal hücrelerden bağ doku componentlerini yıkan birçok proteazlar salınır. → Amfizem geliştiren hastalarda protektif antiproteazların rölatif eksikliği (genetik bazı olabilen) sözkonusudur.
- ✓ Proteazların önemli olduğu fikri kısmen, antiproteaz alfa1 antitripsin genetik defekti olan hastaların çok belirgin olarak pulmoner amfizem geliştirme eğiliminin olması gözlemine dayanır.
- ✓ Amfizemli hastaların yaklaşık %1'inde bu defekt vardır.
- ✓ Alfa1 antitripsin normalde serum, doku sıvıları ve makrofajlarda bulunur. İnflamasyon sırasında nötrofillerden salınan proteazların (öz elastaz) major inhibitörüdür. Kro 14'te proteinaz inhibitör lokusta kodlanır.
- ✓ A1AT eksiliği olan vakaların %80'den fazlası erken yaşta semptomatik panasiner amfizem geliştirir. Akciđerde nötrofil aktivasyonunu artıran herhangi bir hasar (sigara gibi) lokal olarak proteazların salınımına neden olur; A1AT aktivitesi yokluğunda elastik dokunun yaygın sindirimi ve amfizem gelişir.

# Amfizem Morfoloji:

- İlerlemiş amfizemde akciğer volumü genişler ve kalbi örter.
- Akciğerlerin genellikle üst 2/3'ü daha şiddetli etkilenir.
- Büyük apikal bleb veya büller skarlaşmaya sekonder irregüler amfizemin ve distal asiner amfizemin karakteristiğidir. Akciğerlerin kesit yüzünde büyük alveoller rahatlıkla görülür.
- ***Mikroskopi;*** anormal büyük alveoller fokal sentriasiner fibrozisli ince septalar ile ayrılmıştır. Alveollerin küçük havayollarının dış duvarına tutunması kaybolmuştur.
- Uzamış vazokonstriksiyon pulmoner arteriyel hipertansif değişikliklere neden olur. Alveol duvarları destrükte oldukça kapiller yatak alanında azalma olur.
- İlerlemiş hastalıkta büyük anormal hava boşlukları, bleb ve büller olur ki bunlar respiratuar bronşiyelleri vaskülarizasyonu komprese ederler.

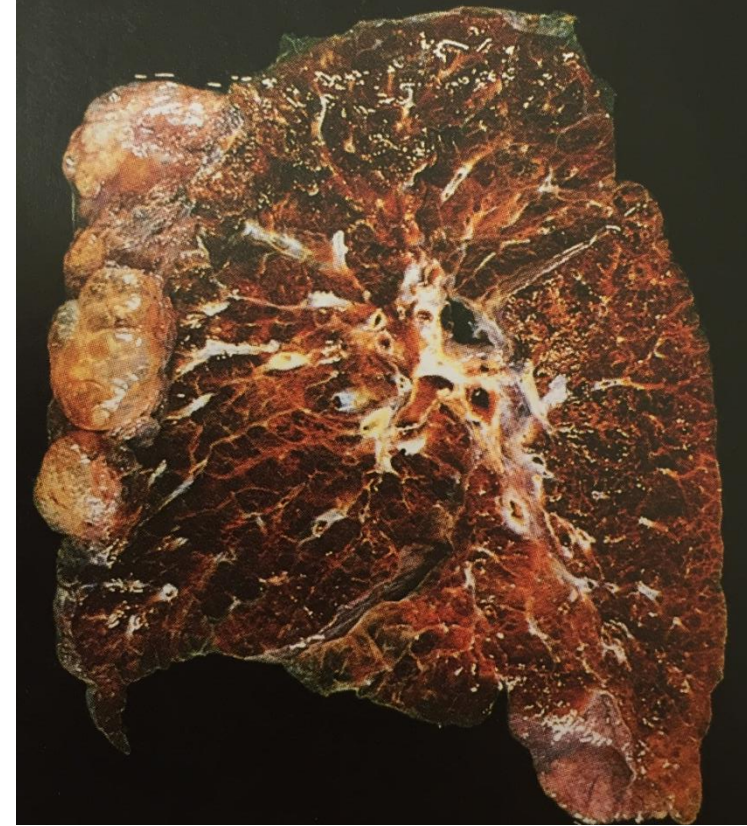


# Amfizemin Diğer Formları:

- Akciğer aşırı havalanması veya fokal amfizematöz değişiklikler ile karakterli durumlar;
- **Kompanzatuvar hiperinflasyon;**
    - Akciğer madde kaybına bağlı oluşan alveol genişlemesi
  - **Obstrüktif overinflasyon;**
    - İçinde hava hapsoldüğü için akciğer genişlemiştir.
    - En sık yabancı cisim veya tümör ile havayolunun subtotal obstrüksiyonu sonrası görülür.
    - İnfantlarda bronş kıkırdak hipoplazisinden kaynaklanan konjenital lobar hiperinflasyon örnektir.
    - Obstrüktif lezyonlarda overinflasyon iki şekilde gelişebilir; 1. obstrüktif ajan bir vana gibi davranır; inspirasyonda havanın içeri girmesini sağlarken, expirasyonda çıkışını engeller. 2. obstrüksiyonun ilerisinde kollateraller havayı getirir.

# Amfizemin Diğer Formları:

- **Büllöz amfizem;**
  - Herhangi bir amfizem formunda görülebilen, büyük (1cm'den büyük) **subplevral bleb veya büller** için kullanılan tanımlayıcı bir terimdir.
  - Bu lokalize amfizem alanları apeks yanında ve bazen eski tbc skarında ortaya çıkar.
  - Bül rüptürü pnömotoraksa neden olabilir.
- **İnterstisyel amfizem;**
  - Havanın akciğerin, mediastinum veya subkutanöz dokunun konnektif doku stromasına girmesi interstisyel amfizem gelişimine nob.



Robbins and Cotran  
Pathologic Basis of Disease, 9th ed.

# KRONİK BRONŞİT

- Klinik olarak; ardışık en az 2 yıl boyunca, en az 3 ay süren balgamlı persistan öksürük olması ve tespit edilebilir bir sebebin olmaması olarak tanımlanır.
- Sigara bağımlılarında siktir.
- Amfizem ile birlikte COPD spektrumunun iki ucunu temsil ederler. Hastaların çoğu iki hastalığın da özelliklerini taşıyarak spektrumun bir noktasında yer alır.
- Kronik bronşit yıllarca devam ettiği takdirde akciğer fonksiyonunda akselere düşüşe, kor pulmonale ve kalp yetmezliğine neden olabilir veya respiratuar epitelde atipik metaplazi ve displaziye neden olarak kanseröz transformasyona zemin hazırlar.

# KRONİK BRONŞİT

- **Patogenez:**

Kronik bronşiti tetikleyen primer faktör; sigara gibi zararlı veya iritan inhaler maddelere ve tahıl, pamuk ve silika tozlara maruziyettir.

Sigara bir çok yolla kronik bronşite predispozisyon oluşturur; havayolu epitelini hasarlayarak kronik inflamasyona n.o. / respiratuar epitelin silier fonksiyonunu etkileyerek mukus klirensini önler ve infeksiyon riskini artırır.

- **Mukus hipersekresyonu**
- **İnflamasyon**
- **İnfeksiyon**

# KRONİK BRONŞİT

- **Patogenez:**

- **Mukus hipersekresyonu**

- Kronik bronşitin en erken bulgusu büyük havayollarında-trakea ve bronşlar, submukozal glandların hipertrofisi ve mukus hipersekresyonudur.
- Temeli tam olarak anlaşılamamıştır; histamin ve IL13 gibi inflamatuvar medyatörler suçlanmaktadır.
- Zamanla küçük hava yollarında (küçük bronş ve bronşiyoller) goblet hücrelerinde belirgin artış olur ve yoğun mukus yapımı hava yolu obstrüksiyonunu artırır.
- Submukozal gland hipertrofisi ve goblet hücre artışının sigara ve diğer pollutanlara karşı koruyucu reaksiyon olduğu düşünülmektedir.

- **İnflamasyon**

- İnhalantlar hücre hasarına neden olarak nötrofil, lenfosit ve makrofajları içeren akut ve kronik inflamatuvar cevabı ortaya çıkartır.
- Uzun süren inflamasyon ve buna eşlik eden küçük hava yolu fibrozisi kronik hava yolu obstrüksiyonuna neden olur.

- **İnfeksiyon**

- Kronik bronşiti başlatan bir faktör değildir ancak devamlılığın sağlanmasında etkili olmaktadır.

# KRONİK BRONŞİT

## Morfoloji:

- Müköz membranlarda hiperemi, şişme ve ödem olur
- Sıklıkla yoğun müsinöz veya mukopürülan sekresyon eşlik eder, kondanse sekresyon ve pus bronş ve bronşiyolları tıkayabilir
- Karakteristik bulgular; havayollarının hafif kronik inflamasyonu (lenfosit predominant) ve trakea-bronşlarda mukus sekrete eden glandların genişlemesidir. Goblet hücrelerinin sayısı hafifce artarken, major değişiklik müköz glandların boyutunda olur (hiperplazi).

Bu artış Reid indeksi ile belirlenebilir;

**Reid indeksi** = muköz gland tabaka kalınlığı/epitel-kartilaj arası duvar kalınlığı  
→ normal değeri 0,4'dür.

- Bronş epitel skuamöz metaplazi ve displazi gösterebilir
- Mukus plugları, inflamasyon ve fibrozis ile bronşiyollerde şiddetli daralma olur
- En şiddetli vakalarda fibroze bağlı lümen obliterasyonu görülür; **bronşiolitis obliterans**

# ASTIM

- İletken hava yollarının kronik hastalığı
- Sıklıkla immünolojik reaksiyona bağlı ortaya çıkar
- Bir çok uyarana karşı havayolu sensitivitesinde artışa bağlı epizodik bronkokonstrüksiyon
- Bronşiyal duvarlarda inflamasyon
- Artmış mukus sekresyonu ile karakterize ...
  
- Gece ve/veya sabah erken saatlerde rekürren epizodlar şeklinde wheezing, soluksuzluk, sıkışma hissi, öksürük atakları ile presentasyon
  - ➔ Semptomlar yaygın, değişen şiddette bronkokonstrüksiyon ve hava akımı limitasyonu ile ilişkilidir.
  - ➔ Obstrüksiyon spontan veya tedavi ile reversibledir.

# ASTIM

- **Atopik veya non-atopik** olarak sınıflandırılabilir.
  - Atopik: allergen sensitizasyon bulguları ve immün aktivasyon,, sıklıkla allerjik rinit ve ekzeması olan hastalar
  - Non-atopik: allergen sensitizasyon bulgusu yok.
- Astım bronkokonstrüksyonu tetikleyici ajan veya olaya göre de sınıflanabilir;
  - Mevsimsel astım
  - Egzersiz ilişkili astım
  - İlaç ilişkili (öz aspirin)
  - Mesleksel astım



## Atopik astım

- Sık görülen formu
- Ig E aracılı klasik tip1 hipersensitivite reaksiyonudur.
- Hastalık çocukluk çağına başlar ve çevresel allerjenler (toz, polen, hamamböceği, hayvan tüyü ve yemekler gibi) ile tetiklenir
- Aile hikayesi vardır
- Deri testi hızlı reaksiyon verir

## Non-atopik astım

- Allergen sensitizasyon bulgusu yoktur
- Deri testi negatiftir.
- Aile hikayesi daha azdır.
- Viral respiratuar infeksiyonlar tetikleyicidir.

## İlaç ilişkili astım

- Birçok farmakolojik ajan astımı provoke eder
- Aspirin-sensitif astım; rekürren rinit ve nasal polipi ola hastalarda görülür..  
Birey, aspirinin ve NSAID düşük dozlarına duyarlıdır; astım atağı ve ürtiker geliştirebilir
- Araşidonik asit metabolizmasında siklooksijenaz yolağını inhibe ederek (PgE2'de hızlı düşüşe neden olur) astımı tetikler.  
(PgE2 proinflamatuvar medyatörleri - LT B4, C4, D4, E4 oluşturan enzimleri inhibe eder. )

## Mesleksel astım

- Duman (plastik), organik ve kimyasal tozlar (odun, pamuk, pplatın), gaz (toluen) veya diğer kimyasallar (formaldehit, penisilin türevleri) ile tetiklenir.
- Çok az miktarda kimyasal atağı tetikleme için yeterlidir.

# ASTIM

## Patogenez

- Atopik astım **genetik predispozan** bireylerde **çevresel alerjenlere TH2** ve **IgE** cevabı ile oluşur.
- Patofizyolojinin temeli **havayolu inflamasyonu**dur.
- **İnflamasyon, havayolu disfonksiyonuna neden olur; kısmen potent inflamatuvar medyatörlerin salınımı ve kısmen de havayolu duvarının remodeling vasıtasıyla.**
- Hastalık şiddetlendikçe lokal olarak growth faktör salınımı artar; mukus gland hipertrofisi, düz kas proliferasyonu, anjiyogenez, fibrozis ve sinir proliferasyonu gelişir.

# ASTIM

## Patogenez

### TH2 cevabı, IgE ve inflamasyon:

- **Astımdaki temel anomali normalde zararsız olan çevresel antijenlere karşı abartılı TH2 cevabının oluşması !**
  - TH2 → inflamasyonu teşvik eden sitokinler salgılar; B hücreleri IgE ve diğer antikoları üretmesi için stimüle olur
    - IL4; IgE yapımı
    - IL5; lokal toplanan eozinofillerin aktivasyonu
    - IL13; bronşiyal submukozal glandlardan mukus sekresyonu ve B hücrelerden IgE üretimi
  - T hücreler ve epitelyal hücreler ortama daha çok T hücre ve eozinofil toplanmasını sağlayan kemokinler sekrete eder ve reaksiyon daha alevlenir.
  - IgE submukozal mast hücrelerinde Fc reseptörlere bağlanır, allergene tekrarlayan maruziyet mast hücrelerini tetikleyerek granüllerini salmalarını ve sitokin ve diğer medyatörlerin üretimini sağlar.
- Böylelikle erken faz reaksiyon (immediate hipersensitivite) ve geç faz reaksiyon oluşur.

# ASTIM

## Patogenez

### Erken faz reaksiyonlar

- Bronkokonstrüksiyon
  - artmış mukus üretimi
  - değişen derecelerde vazodilatasyon
  - artmış vasküler permeabilitedir.
- bronkokonstrüksiyon subepitelyal vagal (parasempatik) reseptörlerin mast hücreleri ve diğer hücrelerden salınan medyatörlerle direk stimülasyonu ile tetiklenir.

### Geç faz reaksiyonlar

- lökositlerin birikmesi (eozinofil, nötrofil ve T hücreler)
  - \* dominant T hücre tipi TH2'dir.
  - \* TH17 de etkili olup nötrofillerin toplanmasını sağlar.

# ASTIM

## Patogenez

- Akut astım atağında lökositler ve epitel hücrelerinden salınan bir çok medyatör etkilidir. Bu medyatör çorbasının kompozisyonu bireylerde ve astımın farklı tiplerinde değişebilir.

### Bronkospazm:

1. Lökotrienler; **LT C4, D4, E4**; uzamış bronkokonstrüksiyon, vasküler permeabilite artışı ve artmış mukus sekresyonu
2. **Asetilkolin**; intrapulmoner parasempatik sinirlerden salınır. Muskarinik reseptörleri stimüle ederek hava yolu düz kas konstrüksiyonuna neden olur.

### İkinci grup; suç mahalinde bulunan, ancak akut allerjik astımdaki rölatif olarak daha küçük rolü olan medyatörler

1. **Histamin**; potent bronkokonstrüktördür.
2. **Prostoglandin D2**; bronkokonstrüksiyon ve vazodilatasyon
3. **Platelet aktive edici faktör**; plateletlerin agregasyonu ve granüllerden serotonin salınımı

### Üçüncü grup şüphelilerden oluşmaktadır; bunların spesiifk antagonist ve inhibitörleri henüz yok.

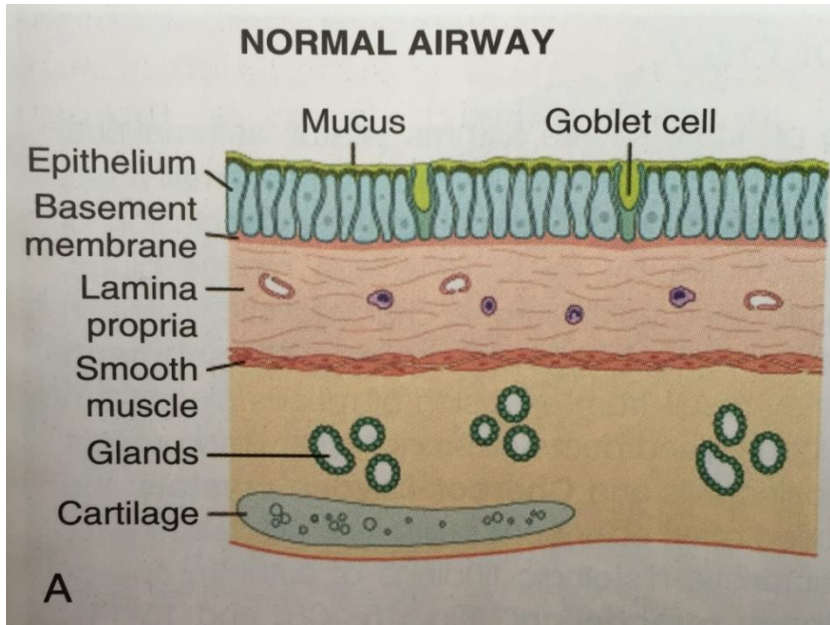
IL-13/IL-4 sinyal transdüksiyon yolları çalışıyor; IL-13 monoklonal antikorlar ve IL-4 reseptör antagonistleri

IL-1, TNF, IL-6, kemokinler, nöropeptidler, Nitrik oksit, bradikinin, endotelin

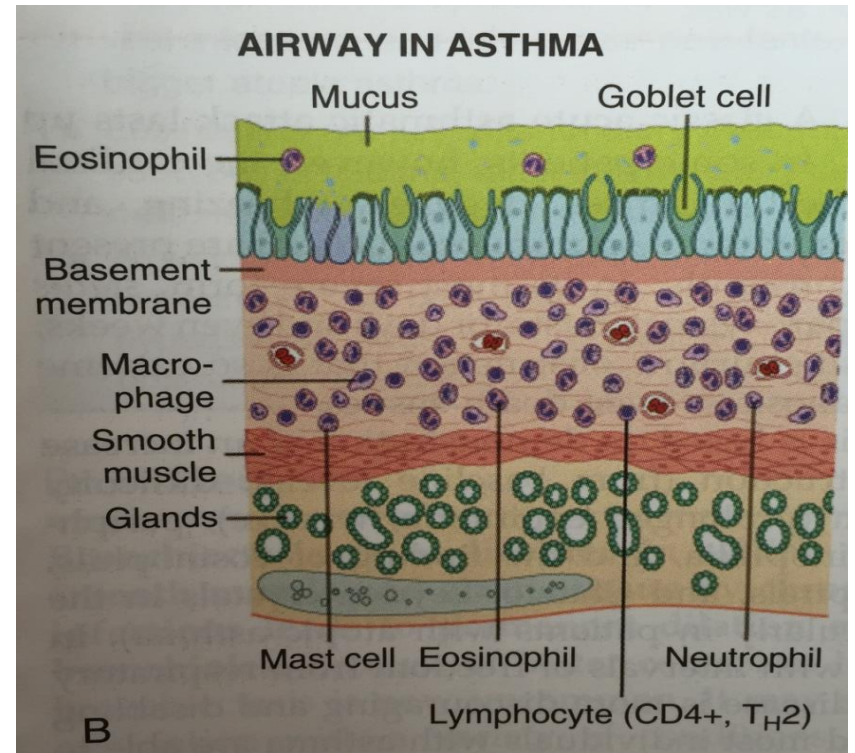
# ASTIM

## Genetik duyarlılık

- Atopik astım duyarlılığı multigeniktir ve sıklıkla diğer allerjik hastalıkların (allerjik rinit ve egzema gibi) insidansında artış ile ilişkilidir
- Genetik polimorfizm immün cevabı ve inflamatuvar reaksiyonu etkilemektedir.
- Astım için şüpheli lokus; **kro 5q**'da IL-3, IL-4, IL5, IL-9 ve IL13 sitokinlerini kodlayan gen kümesi ve IL-4 reseptör geninin yanında lokalizedir.  
→ Bu kümedeki genler arasında **IL-13 genindeki polimorfizm** astım ve allerjik hastalık ile ilişkisi en kuvvetli olandır.
- Özellikle klas II HLA alelleri IgE antikor yapımı ile ilişkilidir.
- Bir metalloproteinaz olan ADAM33 kodlayan gendeki polimorfizmler; bronşiyal düz kas hücreleri ve fibroblastların proliferasyonunda artış ile ilişkilidir
- IL-4 reseptör gen varyantları atopi, artmış serum IgE düzeyleri ve astım ile ilişkilidir.



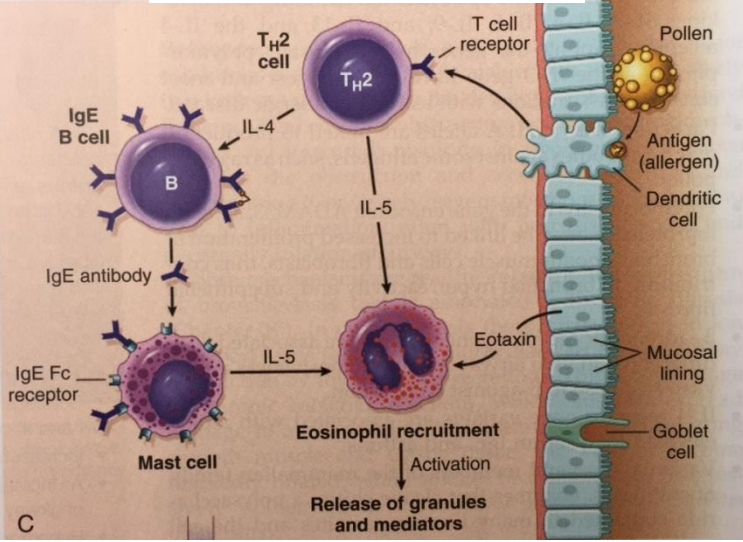
Robbins and Cotran  
Pathologic Basis of Disease, 9th ed.



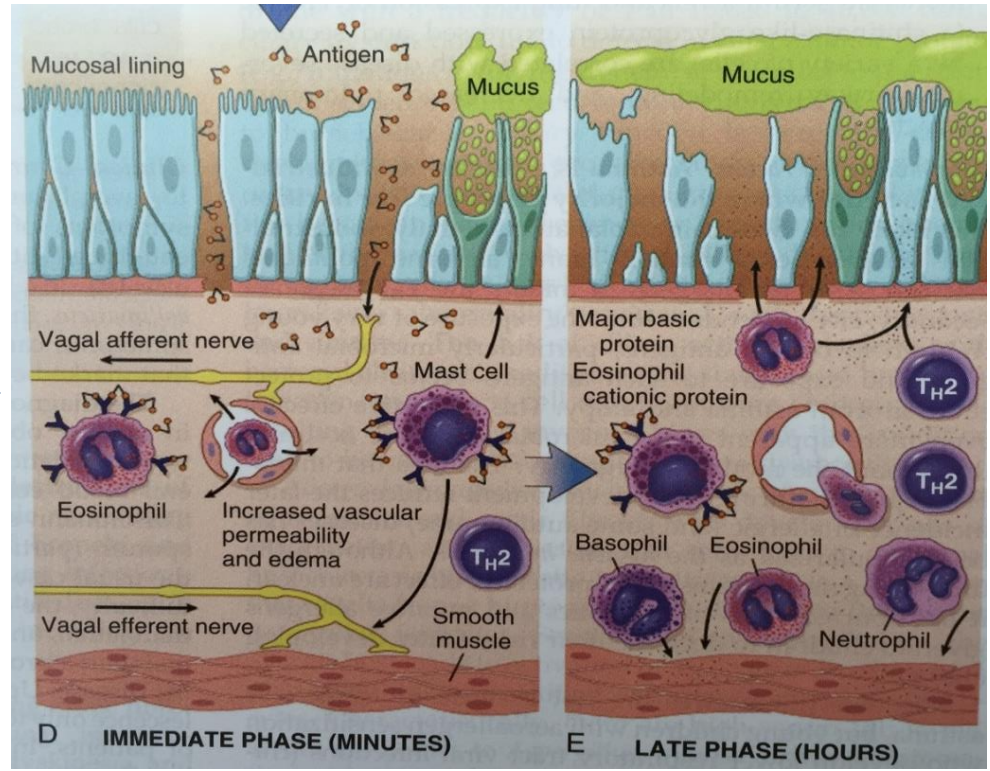
## Astımlı hava yolu ....

- ✓ Mukozal mukus sekrete eden goblet hücre artışı
- ✓ Submukozal gland hipertrofisi
- ✓ Bronşiyal lümeninde mukus akümülyasyonu
- ✓ Eozinofil, makrofaj ve diğer inflamatuvar hücrelerin toplanması; yoğun kronik inflamasyon
- ✓ Bazal membranda kalınlaşma
- ✓ Düz kas hücrelerinin hipertrofi ve hiperplazisi

## Astım Tetikleyicileri



Robbins and Cotran  
Pathologic Basis of Disease, 9th ed.



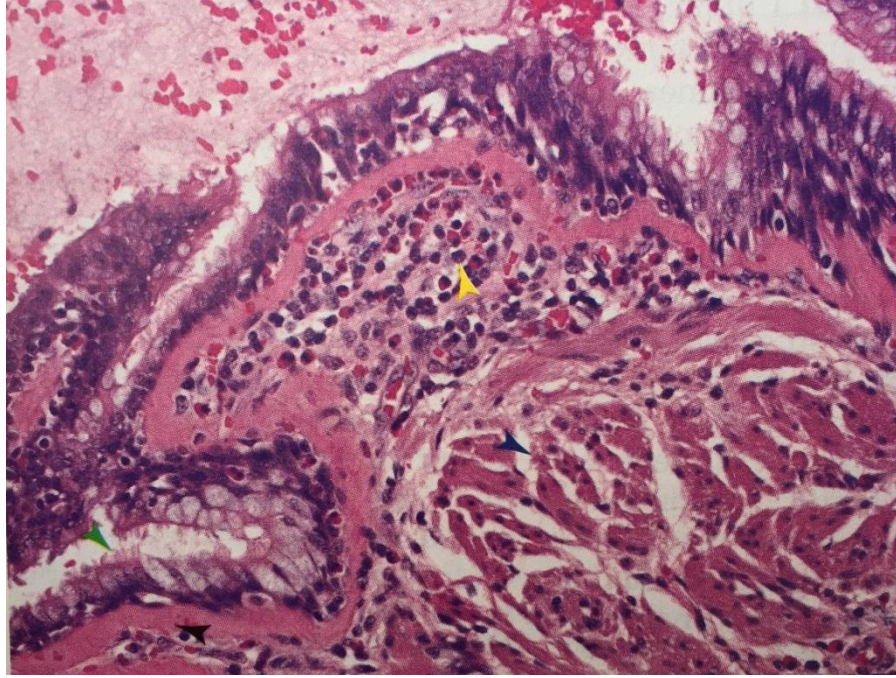
- ✓ İn hale allerjen (antijen) **TH2 aracılı** cevabı tetikleyerek **IgE yapımı** ve **eozinofillerin toplanmasını** uyarır.
- ✓ Antijen ile tekrar karşılaşma sonrası; çok hızlı reaksiyon olarak IgE'nin mast hücrelerindeki Fc reseptörlerine çapraz bağlanması görülür.
- ✓ Mast hücreleri önceden oluşturulmuş medyatörleri salar ve direk veya nöronal refleks yoluyla bronkospazm, artmış vasküler permeabilite, mukus üretimi ve lökosit toplanması gerçekleşir
- ✓ Ortama toplanan lökositler ek medyatörler salgılayarak astımın geç fazını başlatır.
- ✓ Eozinofillerden salınan bir çok faktör (major basic protein, eozinofil katyonik protein) ayrıca epitel hasarına neden olur.



# ASTIM

## Morfoloji

- Akut şiddetli astım atağında ölen hastalarda (status asthmaticus) akciğerler overinflasyonla genişlemiştir ve küçük atelektazi alanları vardır.  
→ En çarpıcı bulgu bronş ve bronşiyollerin kalın, yapışkan mukus tıkaçları ile oklüzyonudur.
- Balgam veya bronkoalveoler lavaj sıvısında; karakteristik Curschmann kristalleri olur (subepitelyal mukozal gland duktuslarından veya bronşiyollerden kalıp şeklinde çıkan mukus tıkaçları).  
\* Çok sayıda eozinofil ve Charcot-Leyden kristalleri (galectin 10 denilen eozinofil proteinden oluşur)
- Astımın diğer histolojik bulguları ; “**havayolu remodeling**” başlığı altında toplanır;
  - Havayolu duvar kalınlaşması
  - Tip I ve III kollajen depozisyonuna bağlı subbazal membran fibrozisi
  - Artmış vaskülarite
  - Submukozal gland boyutunda büyüme-hipertrofi, goblet hücre sayısında artış
  - Bronş duvarında kas hipertrofisi ve/veya hiperplazisi→ Akut hava yolu obstrüksiyonu primer olarak muskuler bronkokonstrüksiyon, akut ödem ve mukus tıkaçlarına bağlansa da **kronik irrversibl hava yolu obstrüksiyonunu** “hava yolu remodeling “ değişiklikleri sağlar.



Robbins and Cotran  
Pathologic Basis of Disease, 9th ed.

## **Astım hastası, bronş duvarı**

Goblet hücre hiperplazisi

Subbazal membran fibrozisi

Eozinofilik inflamasyon

Kas hipertrofisi

# BRONŞİEKTAZİ

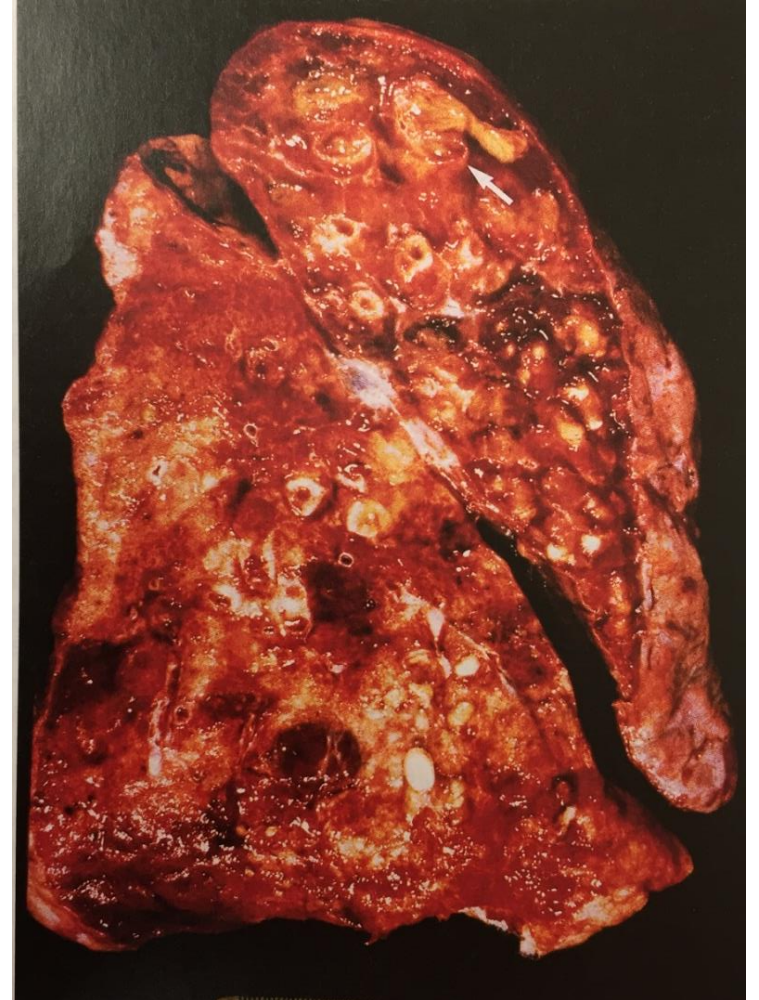
- **Bronş ve bronşiyollerde, kronik nekrotizan infeksiyonlarla oluşan düz kas ve elastik doku destrüksiyonu sonucu gelişen kalıcı dilatasyonla karakterize hastalık**
- Akciğer infeksiyonları etkili tedavi edilebildiği için, günümüzde sık rastlanmıyor. İlişkili olduğu durumlar;
  - Konjenital ve herediter durumlar: kistik fibrozis, intralobar sekestrasyon, immün yetmezlikler, primer silier disknezi, Kartagener sendromu
  - İnfeksiyonlar: nekrotizan pnömoni
  - Bronşiyal obstrüksiyon: tümör, yabancı cisim veya mukus tıkaçları
  - Diğerleri; RA, SLE, İBH, COPD, Posttransplant
  - İdyopatik

# BRONŞİEKTAZİ

- Patogenez:
  - Major etkenler; **obstrüksiyon ve infeksiyon**dur (ikisinin birlikteliği gerekir!)
  - Bronşiyal obstrüksiyon sonrası normal temizleme mekanizmaları bozulurak; obstr distalinde sekresyonların birikmesine, sekonder infeksiyon ve inflamasyona neden olur.
  - Bunun tersine; bronşların şiddetli infeksiyonu inflamasyona neden olur; nekroz, fibrozis ve sonunda hava yollarının dilatasyonu görülür.
- Genellikle alt lobları bilateral olarak etkiler
- Distal bronş ve bronşiyollerde daha şiddetlidir
- Tümör veya yabancı cisim aspirasyonuna bağlı gelişen bronşiektazilerde tutulum tek bir segmentte lokalize olabilir.

# BRONŞİEKTAZİ

- Hava yolları normal genişliğinin 4 katından fazla genişlemiştir.
- Karakteristik olarak, bronş ve bronşiyoller o kadar genişlemiştir ki plevral yüzeye kadar takip edilebilir. (normalde plevral yüzeyden 2-3 cm uzaklığa kadar çıplak gözle bronşiyoller izlenemez)
- Akciğerin kesit yüzünde dilate bronşlar kistik özelliktedir ve mukopürülan sekresyonla doludur.



# BRONŞİEKTAZİ

- Histolojik bulgular hastalığın aktivite ve kronisitesine göre değişir
- Aktif hastalıkta;
  - Bronş ve bronşiyol duvarlarında yoğun akut ve kronik inflamatuvar eksudasyon, epitelde dökülme ve geniş ülser alanları izlenir.
  - Skuamöz metaplazi
  - Nekroz duvar destrüksiyonu yaparsa abse oluşabilir
- Kronik hastalıkta;
  - Bronş ve bronşiyol duvarlarında fibrozis; değişen derecelerde bronşiyoler lümen obstrüksiyonu

# KRONİK DİFFÜZ İNTERSTİSYEL (RESTRIKTİF) HASTALIKLAR

- **Predominant olarak pulmoner interstisyumun inflamasyonu ve fibrozisi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır.**

## **1. Göğüs duvarı hastalıkları**

- şiddetli obezite / plevral hastalıklar / kifoskolyoz / poliomyelit gibi nöromuskuler hastalıklar

## **2. Kronik interstisyel ve infiltratif hastalıklar**

- pnömokonyoz / interstisyel fibrozis gibi

## Kronik İnterstisyel Akciğer Hastalığı Major Kategorileri

### Fibrozis İlişkili

- Usual interstisyel pnömoni (idyopatik pulmoner fibrozis)
- Nonspesifik interstisyel pnömoni
- Kriptojenik organize pnömoni
- Pnömokonyozis
- İlaç reaksiyonları
- Radyasyon pnömonitis

### Granülatöz

- Sarkoidoz
- Hipersensitivite pnömonitis

### Eozinofilik

### Sigara ilişkili

- Deskuamatif interstisyel pnömoni
- Respiratuar bronşiolitis ilişkili interstisyel akciğer hastalığı

### Diğer

- Langerhans hücre histiositozisi
- Pulmoner alveoler proteinozis
- Lenfoid interstisyel pnömoni



## Fibrozis İlişkili Hastalıklar

### İdyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF)

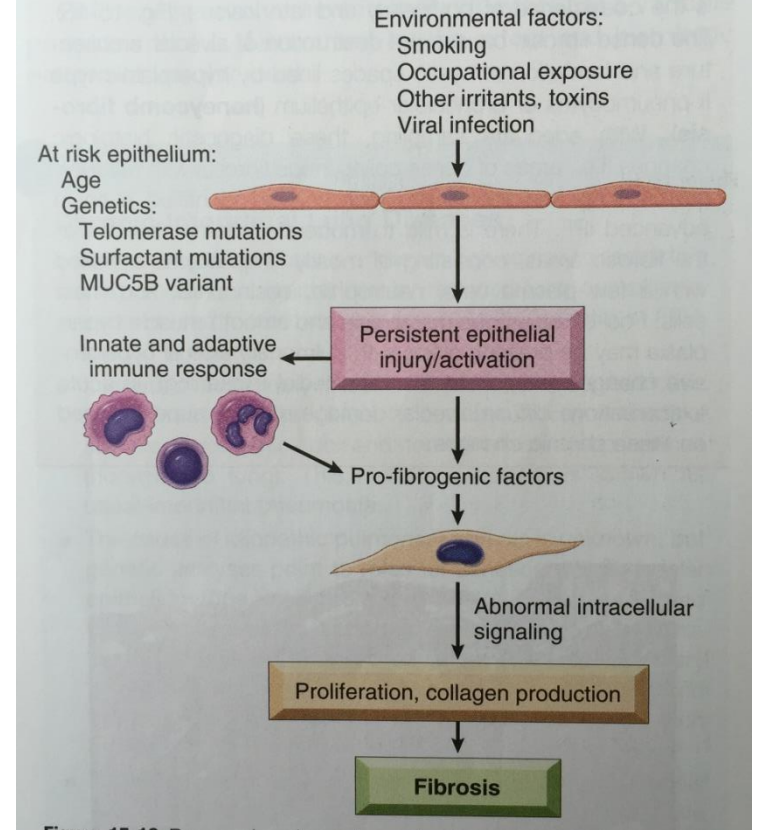
- “Usual İnterstisyel Pnömoni” (UIP)  
“**Cryptogenic fibrosing alveolitis**”, Avrupa
  - Progresif interstisyel pulmoner fibrozis ve solunum yetmezliği ile karakterli klinikopatolojik bir sendrom
  - Karakteristik radyolojik, patolojik ve klinik bulguları vardır
  - **Histolojik fibrozis paterni karakteristik görüntüsü ile BT ile de tespit edilebilir.**  
UIP paterni başka hastalıklarda da görülebilir;
    - \* konnektif doku hastalıkları
    - \* kronik hipersensitivite pnömonisi
    - \* asbestoz
- ➔ IPF'den ayırım diğer klinik, laboratuvar ve histolojik bulguları ile yapılır.

# Fibrozis İlişkili Hastalıklar

## İdyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF)

Patogenez:

- IPF'nin sebebi henüz bilinmiyor
- Genetik predispoze bireyler; çevresel maruziyete bağlı rekürren alveoler epitel hücre hasarlarının anormal tamirine eğilimli hastalar
- Genetik faktörler:  
Telomeraz komponentlerini kodlayan TERT ve TERC genlerinde germline loss-of-function mutasyonlar
- İleri yaş hastalığı, nadiren 50 yaş altında görülebilir.
- Çevresel faktörlerin alveoler epitel ile etkileşimi
- Genetik ve yaş ilişkili olarak persistan epitelyal hasar riski
- Hasarlı aktive olmuş epitelden faktörlerin salınımı
- İnate ve adaptif immün sistem hücrelerini salgıladığı faktörler ile tehlike sinyallerine cevap çoğalır ve interstisyel fibroblastların aktivasyonu
- Aktive fibroblastlar; PI3K/AKT yolağında sinyal artışı ile ilişkili / kollajen üretimi



## Fibrozis İlişkili Hastalıklar

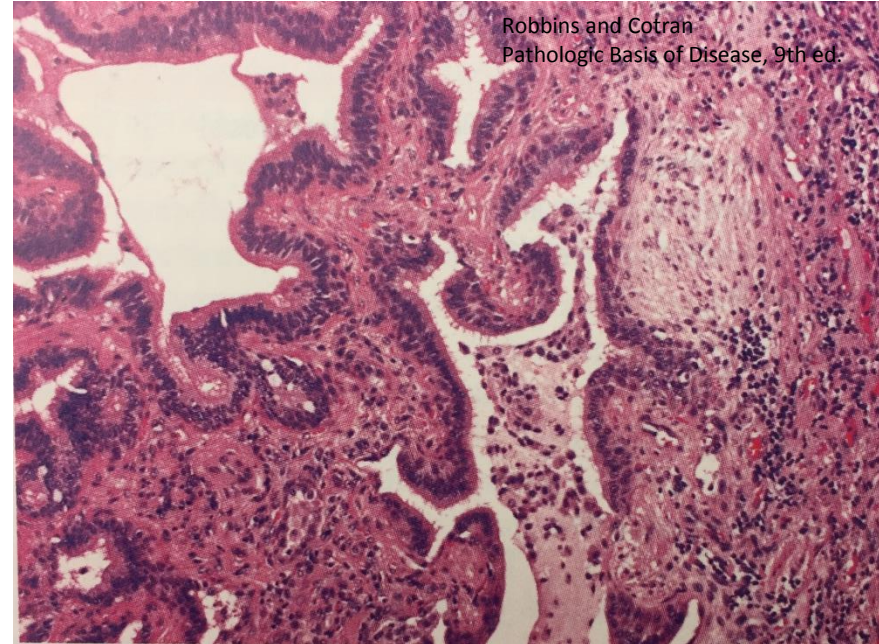
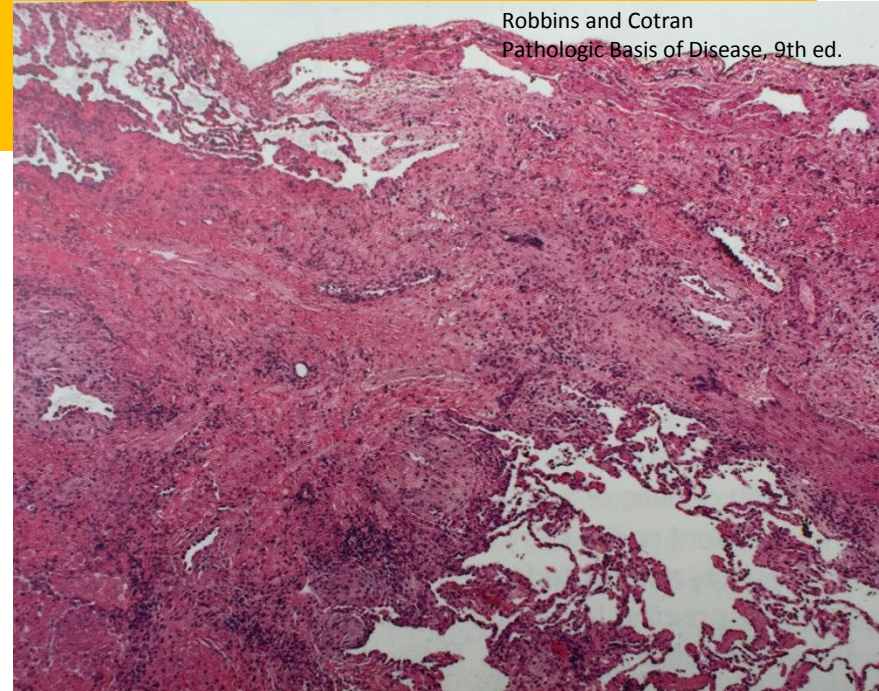
# İdyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF)

### Morfoloji:

- İnterlobüler septalar boyunca skar retraksiyonları plevral yüzeylerde arnavut kaldırımı görüntüsüne neden olur.
- Akciğerin kesit yüzü sert, sıklıkla alt loblarda ve subplevral alanlar ve interlobüler septalar boyunca beyaz fibrozis alanları izlenir

### Mikroskopi:

- Ana bulgu yamasal interstisyel fibrozis!; yoğunluğu ve yaşları değişkendir.
  - \*En erken lezyon; fibroblastik fokus!
  - \*Zamanla bu odaklar daha kollajenöz ve daha az selüler hal alır
  - \*Tipik olarak erken ve geç lezyonların birarada görülür.

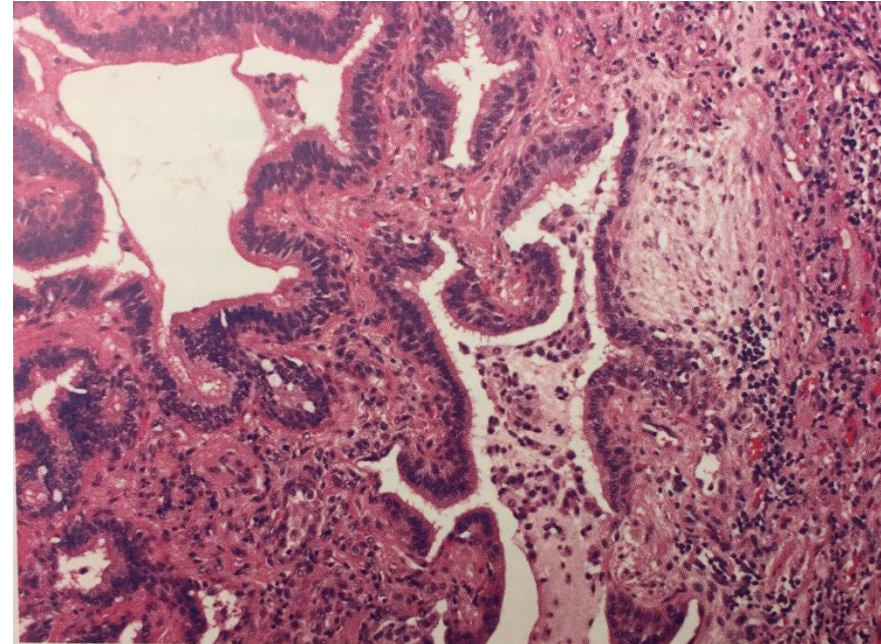
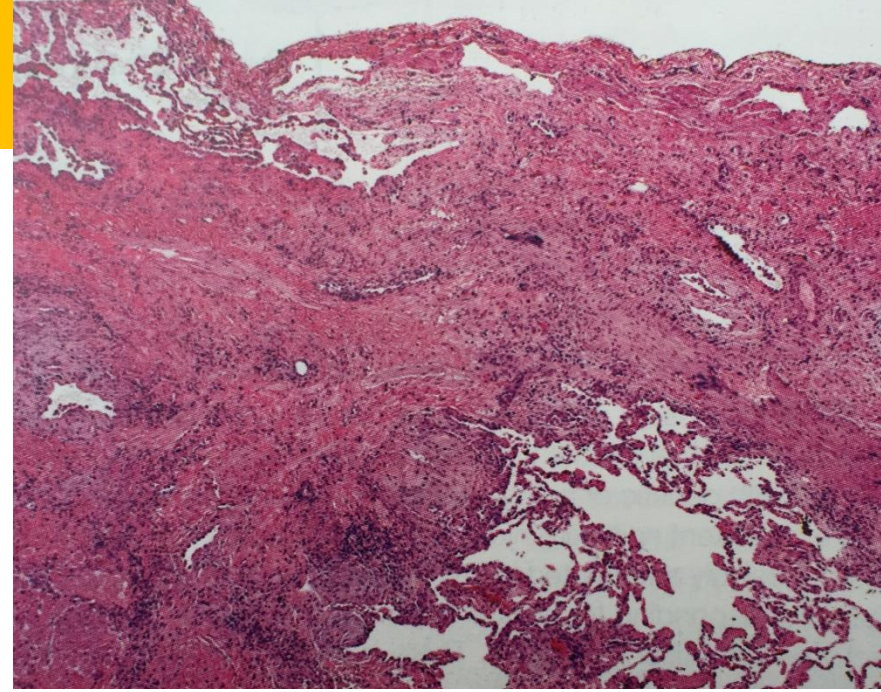


## Fibrozis İlişkili Hastalıklar

### İdyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF)

#### Mikroskopi:

- Yoğun fibrozis, alveoler arkitektürü bozarak kist oluşumuna neden olur (hiperplastik tip 2 pnömositler veya bronşiyoler epitel ile döşeli kistler)
- Fibrotik alanlarda hafif-orta şiddette inflamasyon; lenfositten zengin, az plazma, nötrofil, eozinofil ve mast hücreleri
- Skuamöz metaplazi ve düz kas hiperplazisi
- Pulmoner arteriyel hipertansif değişiklikler
- Akut alevlenmelerde bu kronik değişikliklerin üzerine diffüz alveoler hasar süperimpozisyonu



# Fibrozis İlişkili Hastalıklar

## Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni

- Diffüz interstisyel akciğer hastalığı olan bir grup hasta; biyopsilerinde diğer interstisyel hastalık bulguları yok
- “Nonspesifik” isimlendirmeye rağmen bu antitenin farkedilmesi önemli; bu hastaların prognozu UIP2ye göre çok daha iyi
- İdyopatik veya konnektif doku hastalığı ile ilişkili olabilir.

### Morfoloji:

- İki ayrı patern;
  1. selüler patern: başlıca uniform veya yamasal dağılım gösteren hafif-orta kronik interstisyel inflamasyon (lenfositten zengin, az plazma hücresi)
  2. fibrosing patern: aynı gelişim evresinde diffüz veya yamasal interstisyel fibrotik lezyonlar (UIP'den ayırimda önemli)
- Fibroblastik fokus, bal peteği görünümü, hyalin membranlar ve granülomlar yoktur.

# Pnömonkozlar

- Mineral tozlarının inhalasyonuna karşı gelişen nonneoplastik akciğer reaksiyonu

Mineral tozu	Hastalık	Maruziyet
<b>Kömür tozu</b>	Antrakozis / maküller /progresif masif fibrozis /Caplan sendromu	Kömür madeni
<b>Silika</b>	Silikozis / Caplan sendromu	Metal döküm iş, kumlama, taş kesme
<b>Asbestoz</b>	Asbestozis / plevral plak / Caplan sendromu / mezotelyoma /akciğer, larinks, ide ve kolon ca	Maden, değirmencilik, imalat, izolasyon işi
<b>Berilyum</b>	Akut berilyozis / berilyum granülomatozis / akciğer ca?	Maden, imalat
<b>Baryum sülfat</b>	Baritozis	Maden
<b>Kalay oksit</b>	Stannosis	Maden