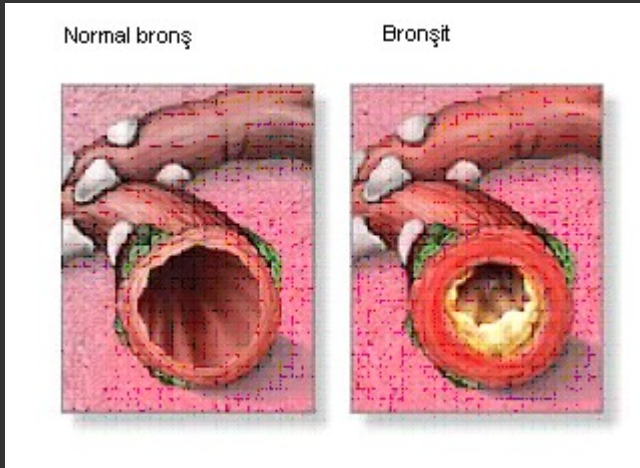
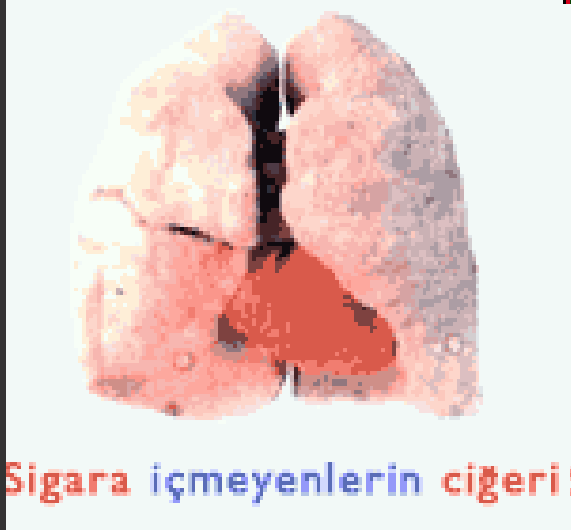


# SİGARA ve SOLUNUM HASTALIKLARI

Dr Figen Deveci





# Tütün ve ürünleri ile ilişkili Akc Hastalıkları

KOAH

Akc kanseri

Astım

Asbestozis

İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

Respiratuvar Bronşiolit ile ilişkili İAH

Desquamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP)

Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositozis (PLHH)

İdyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)

Good Pasture Sendromuna bağlı diffuz alveolar hemorajiler

Enfeksiyonlar

Nonspesifik enfeksiyonlar ve Pnömoni

Tüberküloz

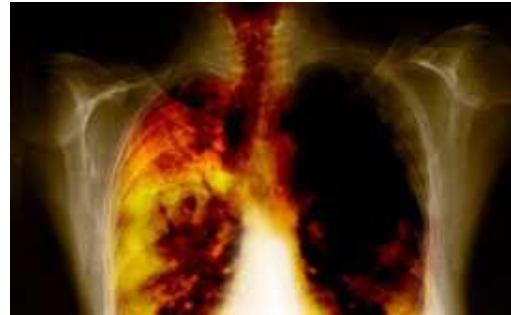
Spontan Pnömotoraks

Kortikosteroid farmakokinetiğine etkisi

Cerrahi girişim sonrası etkileri

## Sigara içmeye devam ederek hastalık riskinizi ne kadar artırdığınızı biliyor musunuz?

- Akciğer kanseri riski 13-22 kat
- Ağız kanseri riski 3-30 kat
- Diş eti kanseri riski 5-14 kat
- Dil kanseri riski 4-33 kat
- Bademcik kanseri riski 7-11 kat
- Gırtlak kanseri riski 16 kat
- Yemek borusu kanseri riski 8-10 kat
- Mesane kanseri riski 2-3 kat
- Pankreas kanseri riski 2 kat
- Rahim ağzı kanseri riski 16 kat
- Prostat kanseri riski 2 kat
- Felç olma riski 2-22 kat
- Bacak damarı hastalığı riski 2 k
- Ani ölüm riski 10 kat
- Kadınlarda kısırlik riski 10 kat
- Erkeklerde iktidarsızlık riski 10 k
- Ülser riski 2 kat
- Kronik bronşit riski 2-24 kat
- Kalp krizi riski 1-4 kat



# Sigara dumanı komponentlerinin solunum yollarındaki dağılımı

## Gaz fazı

- Antijenik
- Sitotoksik
- Mutajenik
- Karsinojenik


olarak bilinen  
yaklaşık 4000  
komponent

(Behr J, et al ERS  
Journals LTD 2002; 161-180)

## Partikül fazı

- Tar
- Nikotin
- Aromatik hidrokarbonlar
- Fenol

ortalama çap 0.1-0.5  $\mu\text{m}$   
küçük hy kadar ulaşır  
%10-30'u akciğere de depolanabilir

- 
- Sigara dumanı akciğerler ile doğrudan temastadır
  - Sigara dumanı
    - Sıcaklığı
    - İçerdiği kimyasallar

## [ Sigara dumanının solunum yolu epitel hücrelerine etkisi ]

- İnterselüler iletişimde bozulma
- Epitelyal geçirgenlikte artma
- Mukosiliyer klirensi azaltır
- Nörojenik inflamasyonu artırır
- Sitokin salınımını (IL-8, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, TGF- $\beta$ ) artırır ve hava yolu inflamasyonu
- Adezyon moleküllerinde değişiklik
- Sistemik inflamasyonu başlatır
- Maruziyet devam ettikçe hy epiteli onarım proçesi de bozulur

## Makrofajlar üzerine etki

- Alveolar makrofajların hy lumenine göçü ve fonksiyonlarında bozulma
- Antijen sunum fonksiyonları ve metabolik aktivitelerinde bozulma
- Makrofajlardan elastolitik enzimlerin salınımında artma
- NK hücrelerine baskılayıcı etki

(Mancini NM, et al. Lung 1993; 171: 277-291)  
(Takeuchi M, et al. Respiration 2001; 68: 262-267)



# Apoptozis

- Bronşiyal epitel hücrelerinin, Alveolar Makrofajlar (AlvM), lenfosit ve nötrofil apoptozisinde artma
- Apoptotik epitelyal hücrelerin antijen olarak hareket etmesi ve T sitotoksik / T supresör hücre oranının artması
- Apoptotik materyalin miktarının artması (apoptoz- nekroz yolağının değişmesi ile) sonucunda KOAH gelişen sigara içicilerinde gözlenen persistan inflamasyon

(Aoshiba K, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001; 281: 1392-1401)  
(Demedts IK, et al. Respir Res 2006; 7: 53)

# Nötrofiller ve oksidatif stres

- Sistemik dolaşım, balgam, bronşiyal biyopsi ve BAL sıvısında nötrofil oranında artma
- Oksidatif stres nedeniyle PNL yaşam süresinde uzama
- Nötrofil miktarının artmasına bağlı proteolitik enzimlerin miktarının artması
  - nötrofil elastaz (NE)
  - katepsin G
  - proteaz-3
- Nötrofil proteazlar
  - goblet hücrelerinden musin salgılamada artma
  - silyalı hücreler üzerine yıkıcı etki
  - ekstraselüler matriks yıkımı

(Amin K, et al. Thorax 2003; 58: 135-142)  
(Mancini NM, et al. Lung 1993; 171: 277-291)

# Eozinofil akışı

- Sigara ile oluşan hy inflamasyonunda eozinofiller önemli rol oynar
- İndükte balgam ve bronşiyal biyopsilerde submukozal alanlarda eozinofil düzeyleri artar

(Cosio MG, et al. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 21-5)  
(Domagala-Kulawik J, et al. Chest 2003; 123: 1054-9)

# [ Lenfositler ]

---

- Peristan inflamasyonda baskın olan lenfositlerdir
- NK hücrelerinin sayı ve fonksiyonlarında azalma
- Hy'da B lenfosit düzeylerinde artma
- BAL, bronşiyal biyopsi
  - CD4+/CD8+ oranı azalma

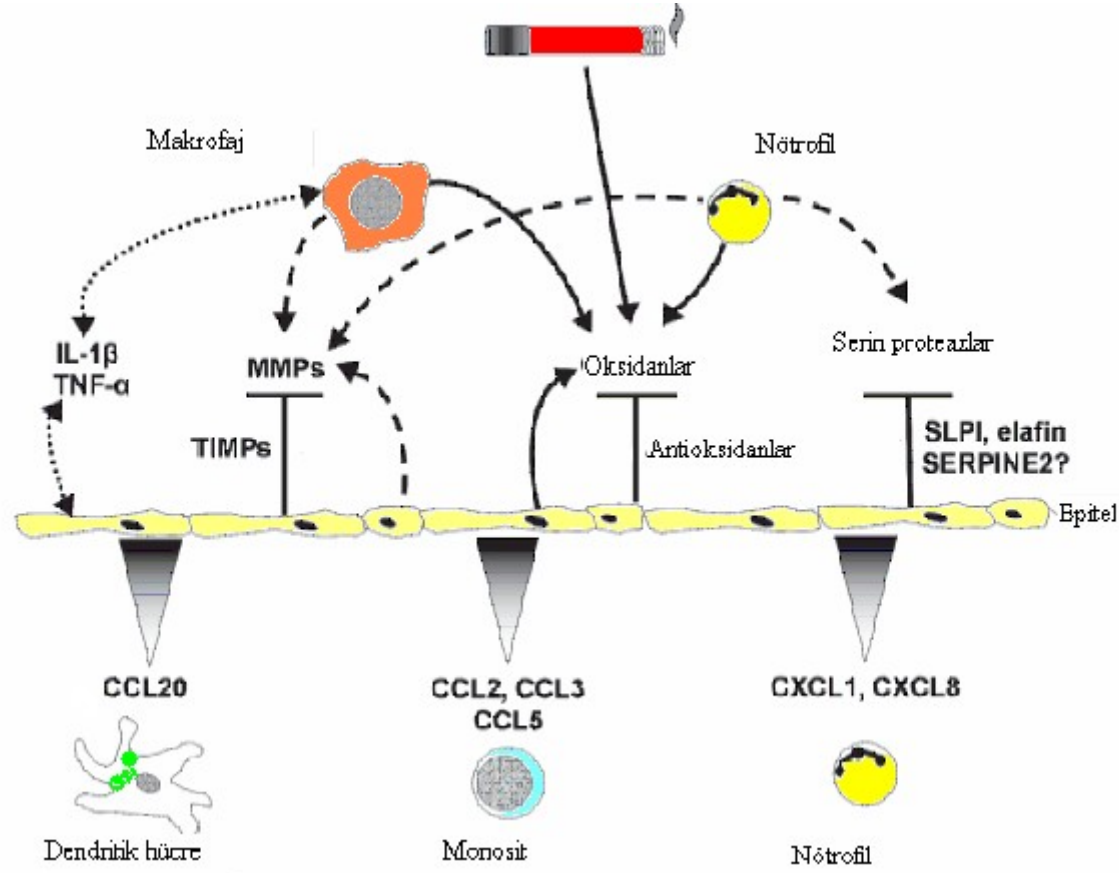
(Lams BE, et al. Eur Respir J 2000; 15: 512-6)  
(Takeuchi M, et al. Respiration 2001; 68: 262-7)  
(Tollerud DJ, et al. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 194-8)

# [ Lenfositler ]

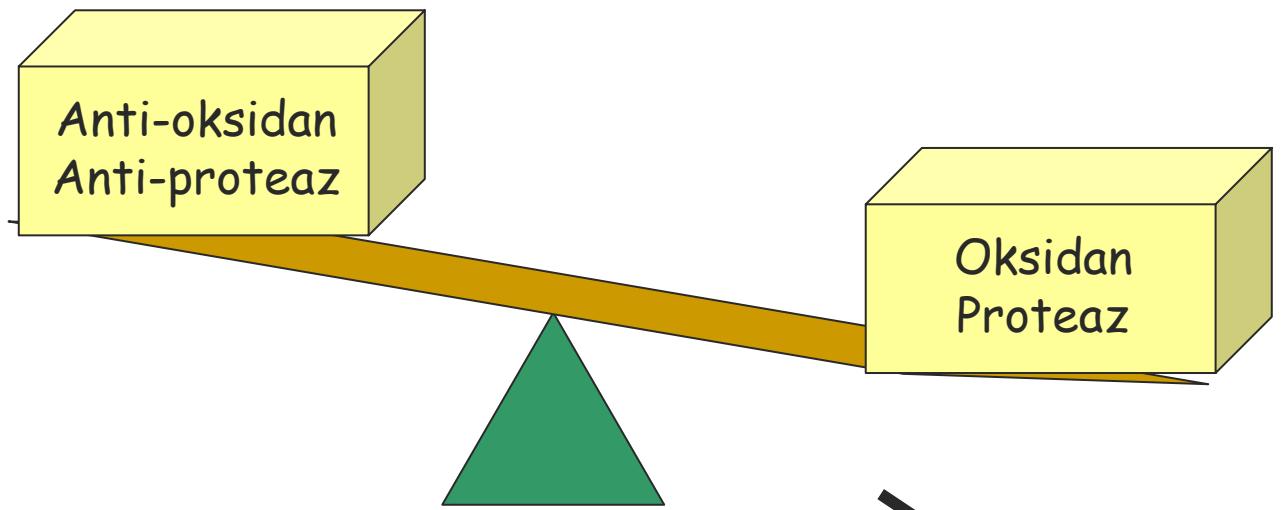
---

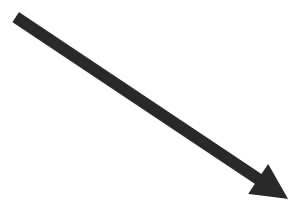
- NF-kB aktivasyonu
- Solunum yollarında ve sistemik dolaşımda IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  artar
- Histon asetilasyonu
  - histon deasetilaz (HDAC<sub>2</sub>) aktivitesinde azalma

# Sigara dumanı ile oluşan inflamasyonda epitelin rolü



(Thorley AJ. Int J COPD 2007;2:409-28)



 **Kronik  
İnflamasyon**

# Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

Tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı sınırlaması ile karakterize önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık (GOLD, ATS, ERS)



## Amfizem

- Terminal

bronşiyollerin distalinde kalan hava yollarında belirgin fibrozis olmaksızın anormal kalıcı dilatasyonların bulunması

- Patolojik tanım



## Kr bronşit

- Birbirini izleyen 2 yıl boyunca her yılın en az 3 ayında kronik öksürük ve balgam çıkarma hali

- Klinik tanım



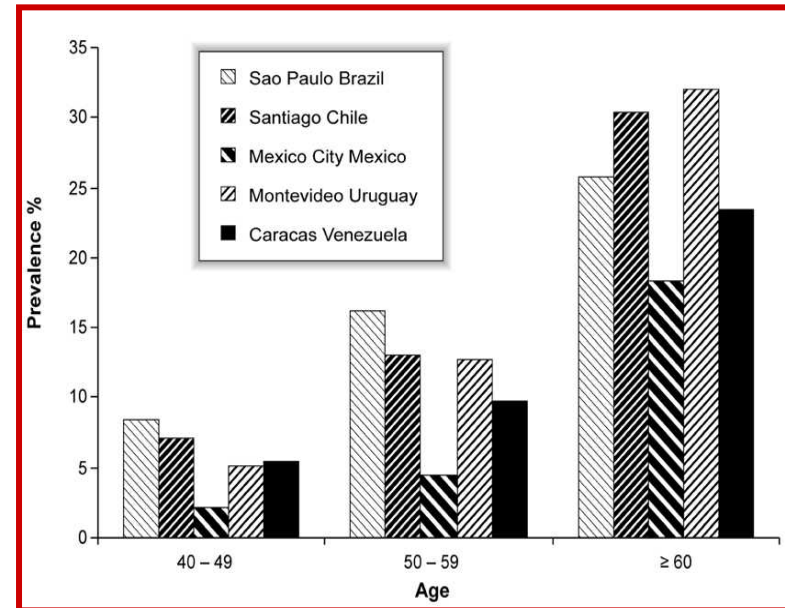
# KOAH'da küresel yük; prevalans

## KOAH

- Halen sigara içen ve içmiş bırakmışlarda
- > 40 yaş
- Erkeklerde daha sık

(Elliot MW et al. Am Rev respir Dis 1991;144:826-32)

Prevalans yaş ile birlikte  
artıyor  
(Latin Amerika-PLATINO)



## KOAH'da küresel yük; prevalans

- Avrupa Birliği Ülkelerinde erişkinde prevalans %6
- Sakatlığa göre düzeltilmiş yaşam yılı (DALY) kaybı açısından KOAH 2020 yılında en sık 5. hastalık olacaktır

## KOAH'da küresel yük; mortalite

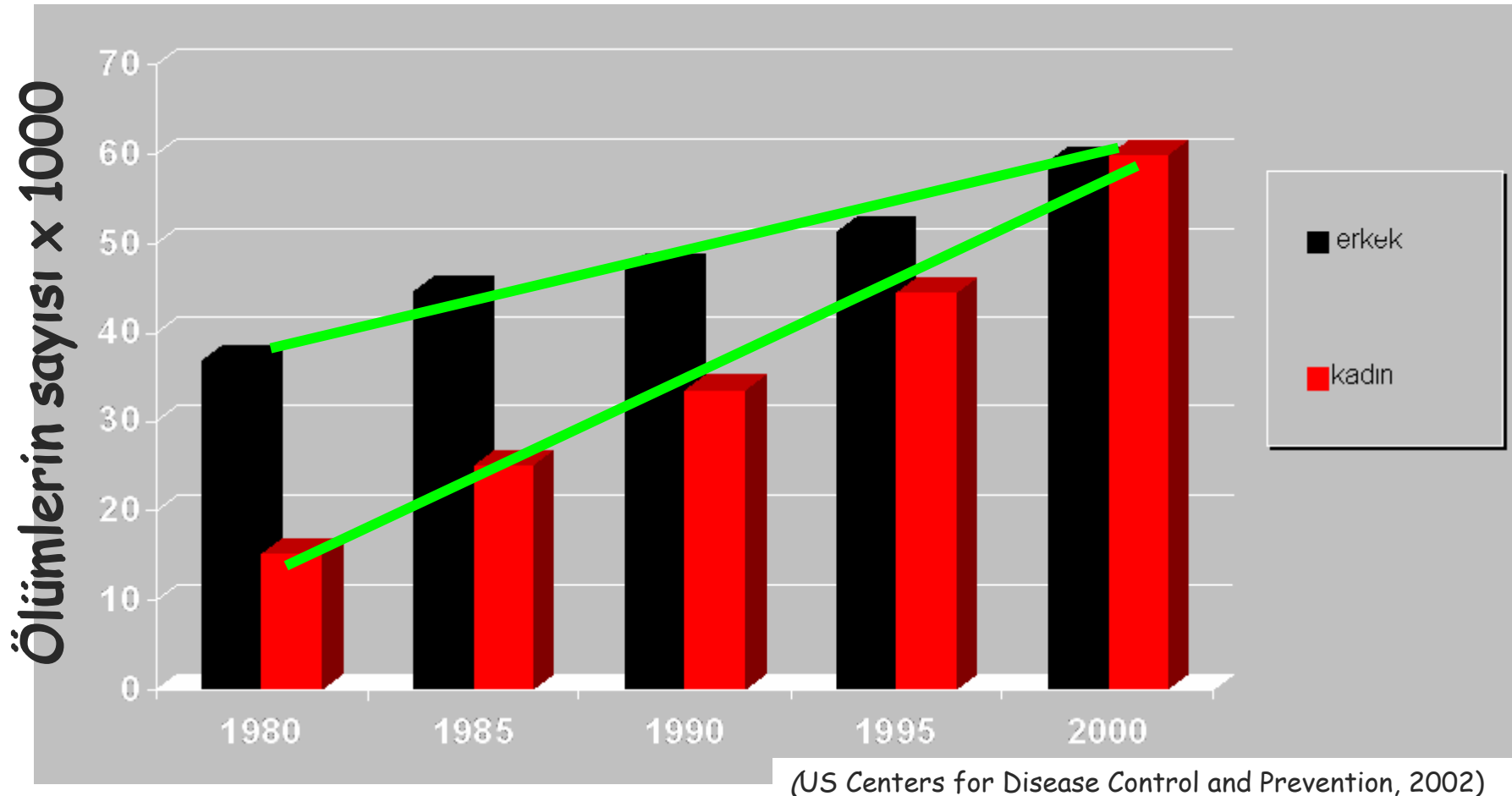
- DSÖ 2002 yılı verilerine göre dünyadaki 5. ölüm nedenidir ve 2030 yılında 4. ölüm nedeni olacaktır

(Mathers CD. PloS Med 2006;3;442)

- Ulusal Hastalık Yükü çalışması verilerine göre ülkemizdeki 3. ölüm nedeni

(TC Sağlık Bakanlığı. Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet-Etkililik Projesi Hastalık Yükü Final Rapor. Aralık 2004: 1-477)

# Cinsiyetle ilgili KOAH mortalitesi, (US, 1980-2000)



## KOAH Risk Faktörleri

- Genler
- Partiküllere maruziyet
  - Tütün dumanı
  - Mesleki tozlar, organik ve inorganik
  - İç ortam hava kirliliği
  - Dış ortam hava kirliliği
- Akciğerin büyüme ve gelişmesi
- Oksidatif stres
- Cinsiyet
- Yaş
- Solunumsal enfeksiyonlar
- Sosyoekonomik durum
- Beslenme
- Ek hastalıklar

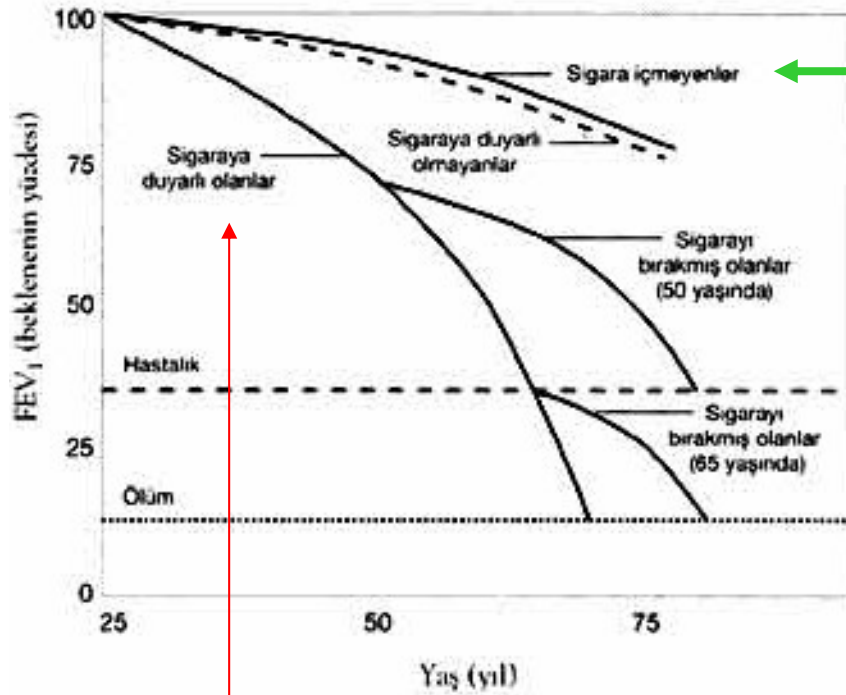
Tütün ile KOAH arasında doza bağımlı  
ilişki var

- **Sigara içme süresi**
- Günlük içilen miktar

# Sigara-KOAH

- Sigara içimi KOAH gelişiminde en önemli çevresel risk faktörü
- Sigara içicilerin %20'sinde klinik olarak KOAH gelişiyor
- Sigara içicilerinde solunumsal semptomlar ve solunum fonksiyon bozuklukları daha yaygın
- FEV<sub>1</sub>'deki yıllık azalma daha hızlı
- KOAH mortalite hızı daha fazla
- Pasif sigara içimi de KOAH riskini artırıyor

# Sigara içme / bırakma durumunun SFT'deki yıllık azalmaya etkisi



18-30 ml/yıl

Sigara bırakıldığında SFT tam olarak düzelmez  
SFT'deki azalma AZALIR

120-150 ml/yıl  
(sigara içenlerin %15-20'si)



Sigara dumanı  
Biomass partiküller



KOAH patogenezi

Konakçı faktörü

AKC İNFLAMASYONU

Anti-oksidanlar

Anti-proteinazlar

Oksidatif  
stres

Proteinazlar


Onarım  
mekanizmaları

KOAH PATOLOJİSİ



## KOAH'ın insidansı

- ✓ Halen sigara içenlerde %32
- ✓ Sigarayı bırakanlarda %14
- ✓ İçmeyenlerde %12

- 
- KOAH görölme sıklığı
    - 20 pk-yıl'dan fazla sigara içenlerde %22.7 iken
    - Sigara içmeyenlerde sadece %1.8

(Johannessen A, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 926-32)

- Tütüne karşı kadınlar daha duyarlı
  - KOAH tanılı kadınlarda yıllık FEV<sub>1</sub> azalması KOAH tanılı erkeklere göre daha hızlı

(Henschke CI, et al. Lung Cancer 2004; 43: 1-5)



Sigaranın bırakılması KOAH'ı önleyen veya ilerlemesini durduran tek, en etkili, maliyeti en düşük yöntem (**GOLD**)



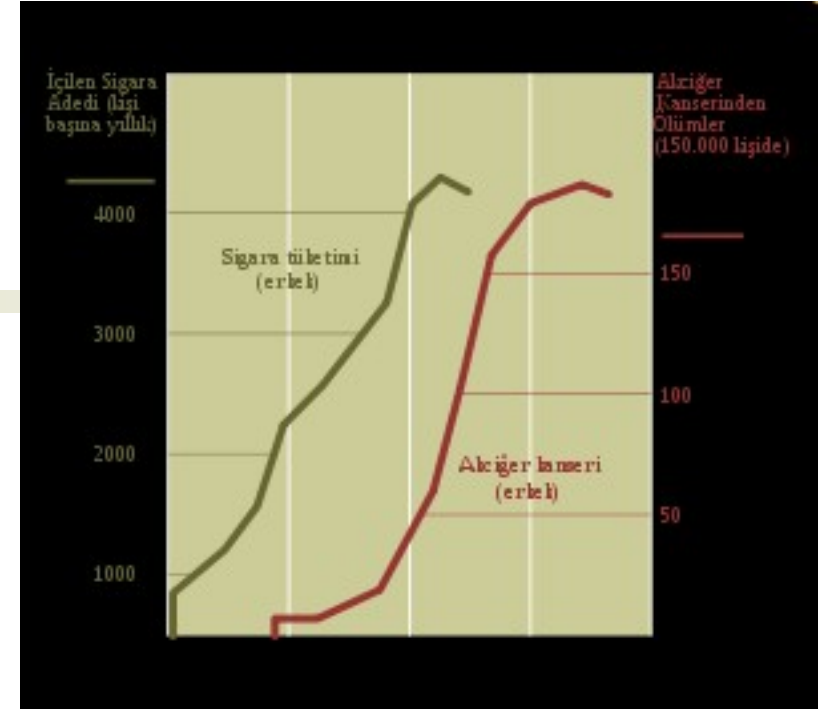
Sigarayı bırakanlarda mortalite riski %32-84 azalır

# Akciğer Kanseri

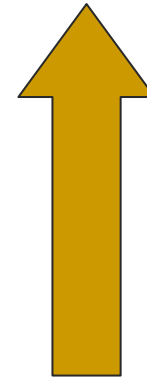
- En sık ve önlenabilir kanser nedeni tütün
- Akciğer kanserinin %94'ünün nedeni
- Akciğer kanseri gelişme riski sigara içenlerde içmeyenlere göre 20 kat daha yüksek
- Pipo ve puro içiminde 7 kat risk artar
- Ülkemizde akciğer kanseri hastalarında sigara içme oranı %91.5

# [ Akciğer kanseri gelişme riski;

- sigara içme süresi
- sigara miktarı
- sigaraya başlama yaşı
- pasif sigara maruziyeti ve düşük miktarda sigara içimi



**Risk**





- Tütündeki kanserojenlere kadınlar erkeklerden daha hassas
- Dünyada
  - Kadınlarda en sık görülen kanser: Meme Ca
  - 1975-85 meme CA'daki artış %33
  - 1975-85 akc Ca'daki artış %73
  - Kadınlarda sigara içme oranındaki artışa bağlı

(Chollat-Traquet C. WHO,1992)  
(Boyle P. Lung Cancer 1997; 17:1-60)

- 1950 ile 1990 yılları arasında Akc Ca'dan ölüm oranları %400 oranında artış göstermiş

(Bilello KS, et al. Clin Chest Med 2002; 23:1-25)

Sigara ile ilişkili akc Ca tipi

- Epidermoid tip
- Küçük hücreli

**Light sigara** (daha düşük tar ve nikotin düzeyi)

**Akc Ca için daha az riskli değil !!!!**

Daha fazla sayıda tüketim ve derin inhalasyon

En sık AdenoCa (periferik yerleşim)

# Sigara dumanındaki karsinojenler

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar

Aza-arenler

N-Nitrozaminler

Aromatik aminler

Heterosiklik aromatik aminler

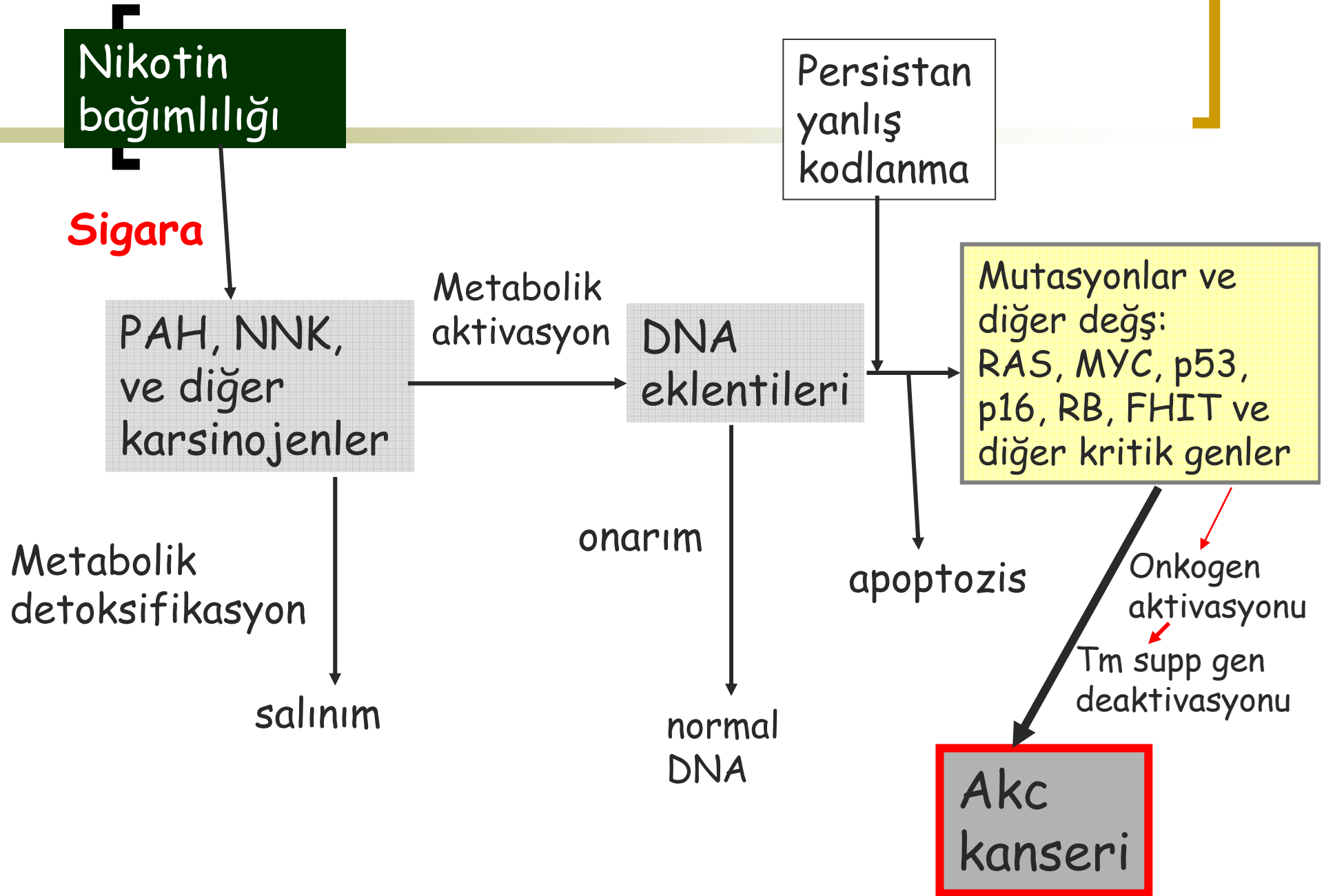
Aldehidler

Organik bileşikler

İnorganik bileşikler



# Mekanizma



## Sigarayı bırakma

- Akc Ca gelişme riski yıllar içerisinde dereceli olarak azalır

**Table 2. Relationship between stop smoking and lung cancer (adapted from Simonato L, et al. Int J Cancer 2001).**

Time after cessation	Relative risk	
	Male	Female
2-9 years	0.66*	0.41*
10-19 years	0.27*	0.19*
20-29 years	0.170	0.08*
> 30 years	0.08*	0.13*
Never smoked	0.04*	0.11*
Current smoker	1.00	1.00

\* p< 0.05.

## Tedavi sırasında sigara bırakılmalıdır

- Sigara içmeye devam edildiğinde Ca tedavisi zorlaşır
- KT'ye tm yanıtı azalır
- RT ile pulmoner fibrozis gelişme riski %20 artar
- CA rekürrens oranı artar
- Yaşam süresi kısalır
- Akc rezeksiyonundan sonra postop. komplikasyon oranı ve akc fonksiyon kaybı artar

(Gritz ER. Br J Addict 1991; 86: 549-54)  
(Kawahara M, et al. Br J Cancer 1998; 78: 409-12)

# ASTİM BRONŞİALE

- Hava yollarında kronik inflamasyon
- Bronş hiperreaktivitesi
- Reversibl hava yolu obstrüksiyonu

# Risk Faktörleri

## Kişisel faktörler

- Genetik
- Atopi
- Hava yolu aşırı duyarlılığı
- Cinsiyet
- Obezite

## Çevresel faktörler

- Allerjenler
- Solunum sistemi enfeksiyonları
- **Sigara dumanı maruziyeti**
- Mesleksel ajanlar
- Hava kirliliği
- Beslenme

# [ Sigara ve Astım ]

- Aktif ve pasif sigara maruziyeti astımda daima zararlı etkiler oluşturur
- Genç erişkinlerde düzenli sigara içilmesi astım riskini 4.4 kat artırır
- Gebeliği sırasında annesi sigara içenlerde ve ailede çevresel sigara dumanına maruz kalan çocuklarda astım riski artar

(Pietinalho A, et al. Allergy 2009; 64: 1722-7)

(Jaakkola MS. Scand J Work Environ Health 2002;28 (Suppl 2):52-70)

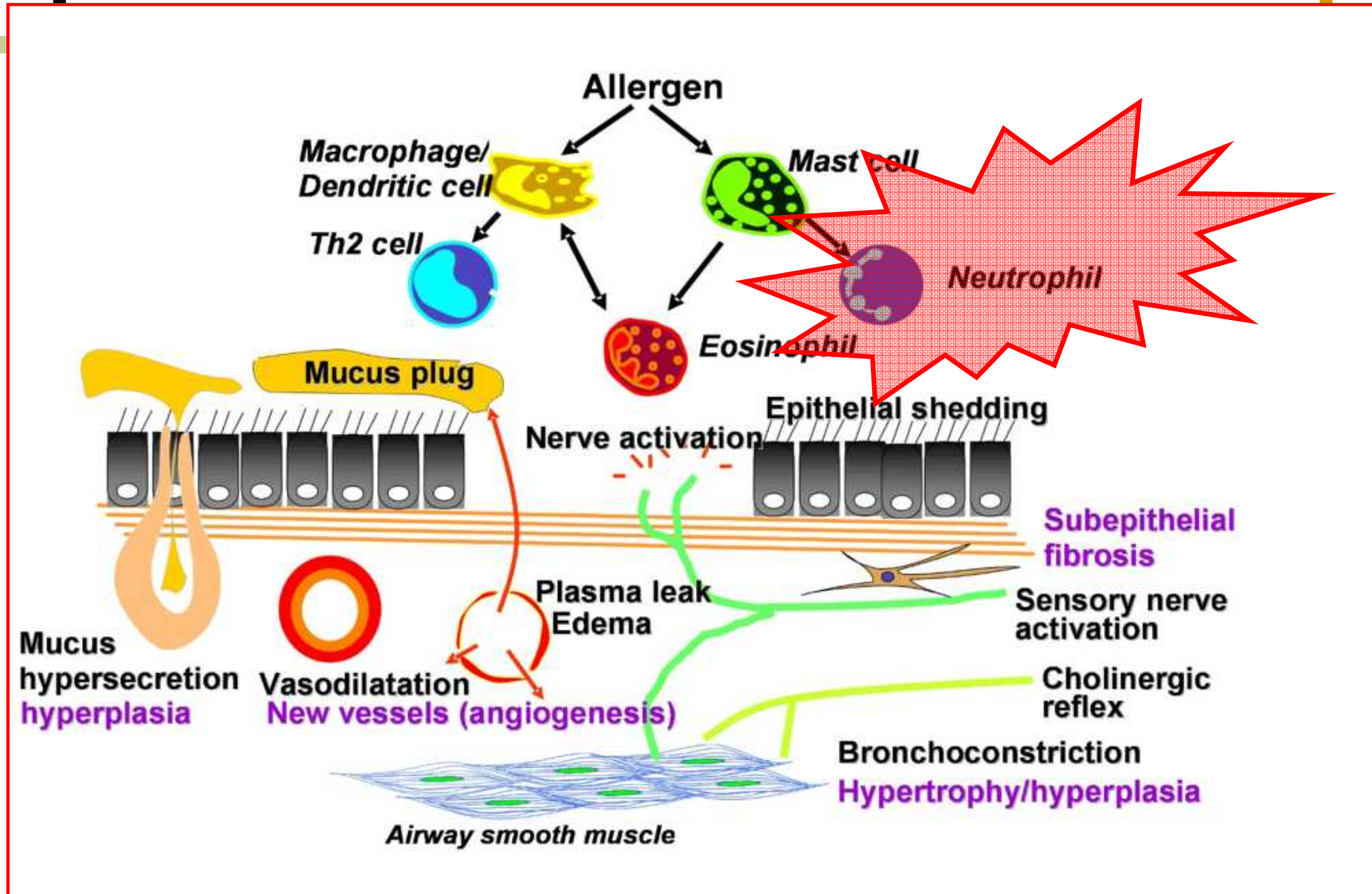
## Astımlı sigara içenlerde

- semptomlar daha ciddi seyreder
- astım atakları daha sık ve daha ağır
- yıllık FEV<sub>1</sub> değerindeki azalma daha fazla
- alerjik duyarlılık riski artar
- BHR artar
- total IgE düzeyleri artar
- inhaler ve sistemik kortikosteroidlere yanıt azalması olur


# Sigara içen astımlılarda hava yolu inflamasyonunda

## "nötrofil" hakimiyeti

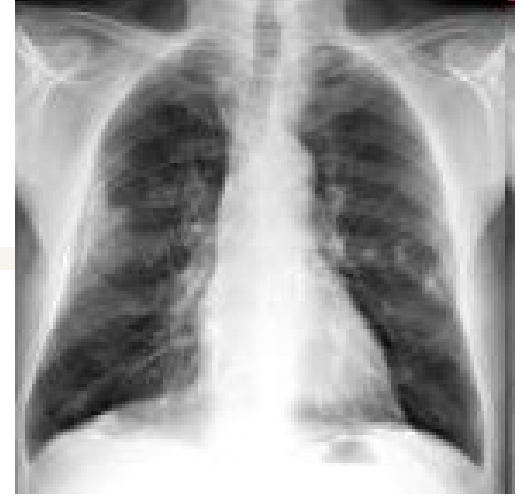
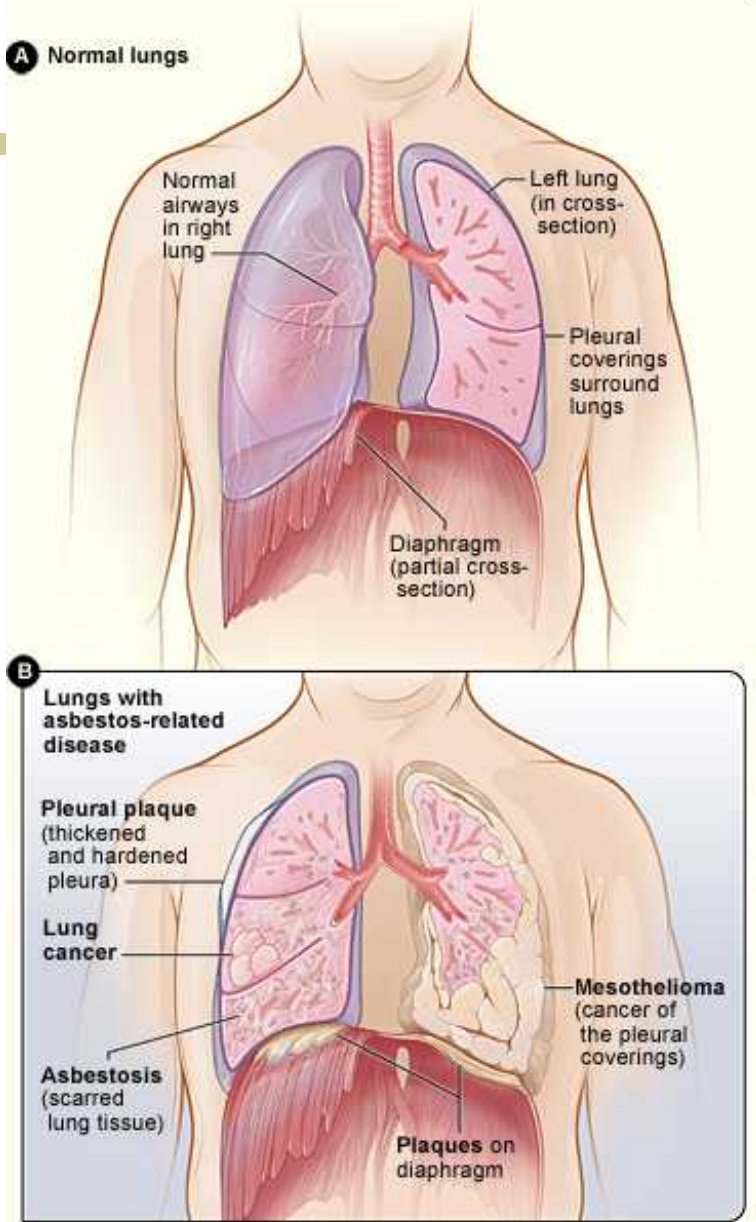
(Chalmers GW, et al. Chest 2001;120:1917-1922)





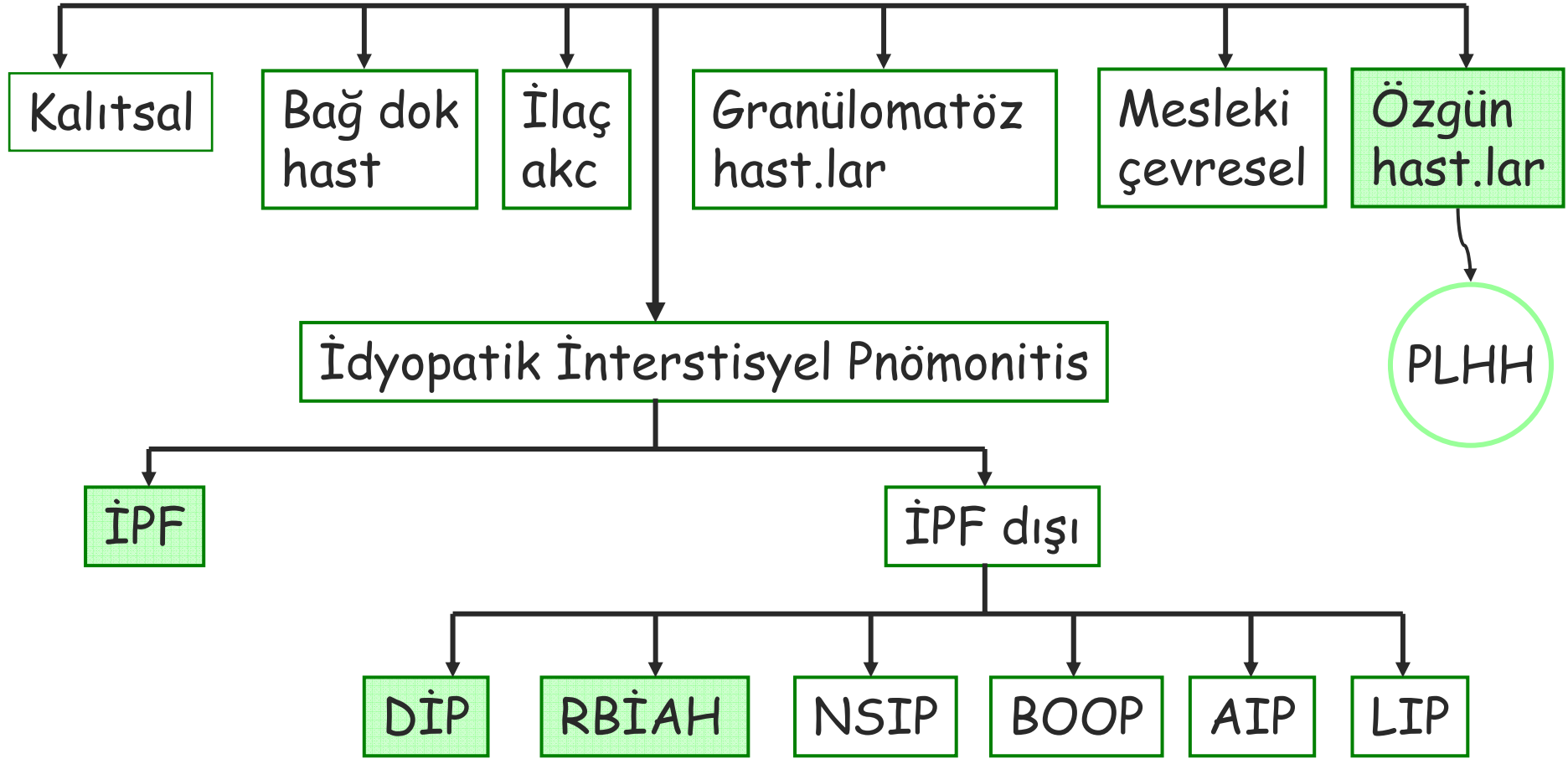
- 
- Artmış nötrofil sayıları sigara içen astımlılardaki inhaler ve oral KS'lere yanıtın düşük olmasına yol açar
  - Astımlı olguların sigarayı bırakması
    - solunum semptomlarında azalma
    - histamine bağlı BHR'de azalma

# ASBESTOZİS



- ★ Tütün ..... yüksek oranda asbeste bağlı plaklar
- ★ Sigara içen asbestlilerde mortalite oranı yüksek SFT'leri daha düşük
- ★ Tütün + asbest
  - İnterstisyel fibrozis riski yüksek
  - Akc Ca riski yüksek

# İTERSTİSYEL AKCIĞER HASTALIKLARI



## RB-İAH

- Alveollerde pigmente makrofaj birikimi
- İnterstisyel inflamasyon
- Peribronşiyal fibrozis
- Patoloji birinci ve ikinci respiratuvar bronşiyollerde
- Sigara içenlerde aşırı yaygın
- 40-50'li yaş
- 30 paket-yıl sigara
- Erkeklerde daha sık

## DİP

- Alveollerde pigmente makrofaj birikimi
- Alveollerde yaygın tutulum
- 40 yaş
- Erkeklerde sık
- %90'ında sigara içme öyküsü vardır

**Sigaranın bırakılması temel tedavi**

# PLHH

- Genç sigara içen erişkinlerde
- Akciğer, deri, kemik, hipofiz bezi
- Terminal ile respiratuvar bronşiyol epitellerinde akciğere özgü histiyositler olan Langerhans hücrelerinin aşırı birikimi
- 30-40'lı yaş
- Cinsiyet dağılımı eşit
- Olguların %90'ından fazlası sigara içmiştir ya da halen sigara içmekte
- Sigaranın bırakılması en önemli ve etkili tedavi yaklaşımıdır

# İPF

- Akciğerlerde sınırlı kronik fibrozan idyopatik interstisyel pnömoni
- Sigaranın direkt olarak İPF oluşumundaki kanıtlar?
- Sigara İPF gelişme riskini artırır
- Sigara içenlerde İPF gelişme riski 1.6 kat fazla
- İPF olgularında sigara içme prevalansı %41-83

# ENFEKSİYONLAR

Aktif, pasif sigara içimi solunum sistemi ve diğer sistemik enfeksiyonlar için önemli bir risk faktörü

Tütün yapısal ve immunolojik defans mekanizmalarında değişikliklere yol açar

## Yapısal değişiklikler

- peribronşiyal inflamasyon ve fibrozis
- mukozal permeabilitenin artması
- mukosilyer klirensin bozulması
- patojen adherensinde değişiklik
- solunumsal epitelin bütünlüğünde bozulma



# [ İmmunolojik mekanizmalar ]

## Hücresel immun-yanıt;

- Periferel beyaz küre hücre sayılarında artış (%30)
- PNL'lerin migrasyonu ile kemotaksisinde azalma
- Alveolar makrofajların hücresel immun-yanıt üzerine baskılayıcı etkisinde artma
- IL-1, IL-6 ve TNF-a gibi proinflamatuar sitokin salınımında azalma
- CD4+ sayılarında azalma
- CD8+ sayılarında artma
- CD4+/CD8+ oranında azalma

# İmmunolojik mekanizmalar

## Humoral immun-yanıt;

- IG düzeylerinde (IgA, IgG, IgM) %10-20 azalma
- Akciğer sıvılarında ise IgG düzeyleri yüksek

Sigaranın yol açtığı bu immunolojik değişiklikler sigaranın bırakılmasıyla 6 hafta içerisinde geriler



- Toplum kökenli pnömoni (2 kat artırır)
- Pnömonokokkal pnömoni (özl. KOAH hastalarında)
- İnfluenza enfeksiyonları daha şiddetli seyreder
- *M. Tuberculosis*
  - enfeksiyon ve tüberküloz hastalığı gelişme riskini
  - tüberküloza bağlı mortaliteyi artırır
  - daha ağır hastalık formlarının gelişmesine neden olur
  - TDT reaktivitesini, TDT konversiyonunu artırır



**Teşekkürler**