Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Atağında TNF-α Düzeylerinin Belirlenmesi İnhaler Steroidlerin Klinik ve İnflamatuvar Belirleyiciler Üzerine Olan Etkileri

Pınar ERGÜN, Didem TERZİ*, Ülkü YILMAZ TURAY*, Yurdanur ERDOĞAN*, Müge AYDOĞDU*, Atila İhsan KEYF*, Atalay ÇAĞLAR***

** Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,*
*** Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, ANKARA*

ÖZET

Çalışmamızda, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) akut atağındaki olgularda serum TNF-α düzeylerinin belirlenmesi ve kısa dönemde yüksek doz inhaler steroidlerin, bu olgularda klinik ve inflamatuvar belirleyiciler üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmaya, KOAH akut atağında, FEV_1 < %70, beden kitle indeksi > 19 olan 26 hasta alındı. Olgulara 2 hafta süre ile yüksek doz inhaler steroid (1000 µg/gün/budesonid) tedavisine ek olarak standart akut atak tedavisi uygulandı.

Tedavi öncesi ve sonrası arteryel kan gazları (AKG), solunum fonksiyon testleri (SFT), difüzyon testi (DLCO), hemogram, beyaz küre, serum TNF-α düzeyleri, "American Thoracic Society (ATS)" dispne skoruna göre dispne dereceleri belirlendi.

Beyaz küre sayıları ve nötrofil sayıları; tedavi sonrası, öncesine göre istatistiksel anlamlı azaldı (sırasıyla; 9.2 ± 3, 6.4 ± 1.0 ve 8 ± 2.3, 5.1 ± 2.1) ($p< 0.001$). Serum TNF-α düzeyleri; tedavi sonrası, öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı (sırasıyla; 28.7 ± 7.2; 33.6 ± 1.1 pg/mL) ($p< 0.005$). Tedavi sonrası FEV_1 değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak belirgin düzelme izlendi (tedavi öncesi; %43.4 ± 22.7, tedavi sonrası; %50.2 ± 26.3) ($p< 0.05$). DLCO ölçümü 16 hastada yapılabildi, tedavi öncesi ortalama beklenenin %57.1 ± 26.8, tedavi sonrası %67.2 ± 24'ü idi ($p< 0.01$). AKG; tedavi öncesi pCO_2 ve PaO_2 değerleri sırasıyla, 41.9 ± 13.7 ve 56 ± 14.4 iken, tedavi sonrası 35.6 ± 6.7 ($p< 0.01$) ve 64.1 ± 11.6 $p< 0.01$) idi. ATS dispne skoruna göre tedavi öncesi, sonrası değerleri 3.2 ± 0.9 ve 1.8 ± 0.2 bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p< 0.001$).

Sonuç olarak, KOAH akut atağındaki olgularda tespit edilen yüksek serum TNF-α düzeyleri, bu sitokinin inflamasyon belirleyicisi olarak kabul edilebileceği görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda, kısa dönem yüksek doz inhaler steroidlerin serum TNF-α düzeyleri ile periferik kan nötrofil değerleri üzerindeki baskılayıcı etkisinin kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmekle birlikte, sonuçlarımız, KOAH akut atağındaki inflamasyonun kısa dönem yüksek doz inhaler steroidlerin etkilerine duyarlı olduğunu bildiren çalışmalarla uyumludur.

ANAHTAR KELİMELER: TNF-α, KOAH, inhaler steroid, inflamasyon

SUMMARY

THE ASSESSMENT OF SERUM TNF-α LEVELS IN ACUTE EXACERBATION OF COPD AND THE EFFECTS OF INHALER STEROIDS ON CLINICAL AND INFLAMMATORY DETERMINANTS

Aim of this study is to assess the serum TNF-α levels and the effects of high dose inhaler steroids used in short period, on clinical and inflamatory determinants, in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients.

Twenty-six patients, diagnosed as acute exacerbation of COPD with FEV_1 < 70% and body mass index (BMI) > 19, were included. Conventional therapy in addition to high dose inhaler steroids as 1000 µg/day budesonide were applied to these patients beside conventional therapy.

The decrease in white blood cell count and total neutrophil number were found statistically significant. The decrease in serum TNF-α levels in posttreatment period was also statistically significant (28.7 ± 7.2; 33.6 ± 1.1 pg/mL respectively). The FEV_1 values of patients were improved significantly (pretreatment; 43% ± 22.7; posttreatment 50.2% ± 26.3) ($p< 0.05$).

Before treatment DLCO was 57.1% ± 26.8 of mean predicted value; after treatment it was 67.2% ± 24 ($p< 0.01$).

In blood gas analysis statistically significant improvements were achieved. By using American Thoracic Society (ATS) dyspnea scorring system, pre and post treatment values were found as 3.2 ± 0.9 and 1.8 ± 0.2 respectively ($p< 0.001$).

As a result high serum TNF-α levels in patients with acute exacerbation of COPD can be accepted as the determinant of inflammation. Though the effects of high dose inhaler steroids on serum TNF-α, COPD, inhaler steroids, inflammation and neutrophil levels need to be studied in a controlled manner, our results were consistent with the other studies.

KEY WORDS: TNF-α, COPD, inhaler steroids, inflammation

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), zararlı partikül ve gazların kronik inhalasyonu sonucu akciğerlerde oluşan anormal inflamatuvar yanıtın neden olduğu ilerleyici hava akımı sınırlanması ve tekrarlayan akut ataklar ile karakterize bir hastalıktır. KOAH'ta ortaya çıkan patolojik bulguların esas kaynağı, inflamasyon ürünlerinin yarattığı harabiyet ve yapısal değişimlerdir. KOAH akut atakları hava yolundaki bu anormal inflamasyonu arttırır (1,2).

İnhaler steroidlerin astımlı olgularda, hava yolu inflamasyonunda azalma ve bununla ilişkili olarak bronş hiperreaktivitesi ile hava yolu obstrüksiyonundaki düzelme gibi olumlu etkilerinin gözlenmesi nedeniyle, KOAH'lı hastalarda da kullanılmaya başlanmıştır (3,4).

KOAH'lı bireylerin indüklenmiş balgam ve bronkoalveoler lavajlarında (BAL) yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiş olan TNF-α, IL-8 gibi sitokinler, lokal inflamasyondaki önemli rolleri nedeniyle proinflamatuvar sitokinler olarak isimlendirilmiştir. Sitokinlerin gen ekspresyonunun kortikosteroidlere cevap olarak (in vivo ve in vitro) azaldığı da bilinmektedir (3).

Biz çalışmamızda;

1. KOAH akut atağında serum TNF-α düzeylerinin inflamasyonun belirleyicisi olup olmadığı,

2. Kısa dönemde yüksek doz inhaler steroidlerin klinik ve inflamatuvar belirleyiciler üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışmaya, Haziran 2000-Nisan 2001 tarihleri arasında Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne KOAH akut atak tanısıyla kabul edilen ve yatırılarak izlenen, yaşları 36-76 (ortalama 60.8) yıl arasında değişen 22 (%84.6)'si erkek, 4 (%15.4)'ü kadın toplam 26 hasta alındı. Çalışma, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve çalışmaya başlamadan önce tüm hastalardan izin alındı.

KOAH akut atağında (orta şiddetteki) en az 10 paket/yıl sigara içme öyküsü ya da "biomass" maruziyeti olan, FEV_1 < %70, FEV_1/FVC < %70, beden kitle indeksi > 19 olan hastalar çalışmaya alındı.

Astım, atopi öykü ve semptomları olanlar, balgamda eozinofil saptananlar, total eozinofil sayıları 200'ün üzerinde, en az 6 hafta öncesinden beri oral ya da inhaler steroid kullanma öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca, böbrek fonksiyon bozukluğu, tüberküloz, pnömoni, gram-negatif sepsis ve şiddetli kalp yetmezliğinde TNF-α düzeyleri yüksek olarak saptanabildiğinden, bu tür patolojileri bulunan olgular çalışmaya alınmadı.

Tedavi

Hastalar 2 hafta süresince yatırılarak takip edildi ve bu süre boyunca yüksek doz inhaler steroid (1000 µg/gün budesonid, nebülizatör eşliğinde) tedavisi verildi. Hastalara ek olarak $ß_2$ agonist, antikolinerjik, metilksantinden oluşan bronkodilatatör, nazal O_2 ve nonspesifik antibiyotikten oluşan standart akut atak tedavisi verildi.

Parametreler

Tedavi öncesi ve sonrası arteryel kan gazları (AKG), solunum fonksiyon testleri (SFT), difüzyon testi (DLCO), hemogram, beyaz küre formül, total eozinofil sayısı, balgamda eozinofil, serumda TNF-α düzeyleri bakıldı. Yine tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere, hastalar "American Thoracic Society (ATS)"ye göre evrelendirildi ve ATS dispne skoruna göre de dispne dereceleri belirlendi.

Yöntem

TNF-α düzeyi ölçümü için, hastalardan alınan 5'er cc'lik venöz kan örnekleri 5000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Hücresel elemanlarından ayrılarak elde edilen serumlar, -20°C saklandı. Serum TNF-α düzeyleri ELISA tekniğiyle "CytElisa™ Human TNF-α" kiti kullanılarak ölçüldü (ELISA; sandviç tekniğiyle TNF-α'nın kantitatif ölçümünü sağlayan bir yöntemdir).

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistikleri bilgisayar yardımıyla "SPSS for Windows" yazılımı ile yapıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası olarak belirlediğimiz gruplar Student's t-testi ile karşılaştırıldı. Farklı parametreler arasındaki ilişkiler (korelasyonlar), "Pearson correlation" testi kullanılarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Hastalar

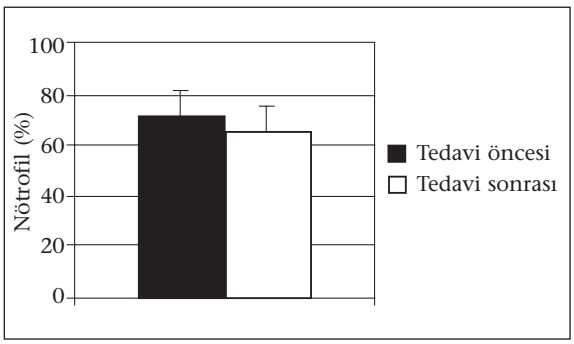
Çalışmaya alınan 26 hastanın yaşları 36 ile 76 (ortalama ± SS: 60.8 ± 10) yıl arasındaydı ve 22 (%84.6)'si erkek, 4 (%15.4)'ü kadındı. Hastalık öyküü yılları ortalama ± SS 12.1 ± 10 yıl olan hastaların, sigara içme durumları 50.7 ± 25.6 paket/yıl idi. Hastaların %26.9'u sigara içmeye devam ediyordu, %57.7'si sigarayı bırakmıştı, %15.4'ü ise hiç içmemişti. Hastaların beden kitle indeksleri ortalama ± SS: 24 ± 5.03 idi.

İnflamatuvar Belirteçler

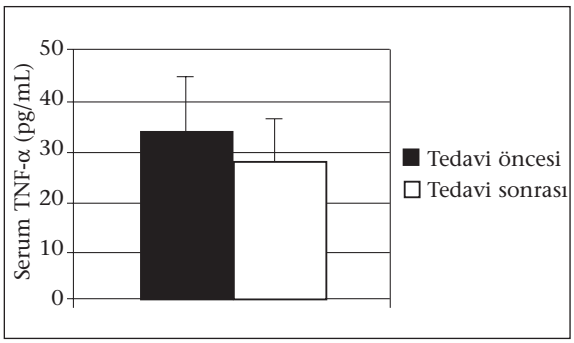
Beyaz küre sayısı, nötrofil (%) değerleri tedavi sonrası, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı (p< 0.001) (Şekil 1) (Tablo 1).

Tedavi sonrası, öncesine göre, TNF-α düzeyindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi (p< 0.005) (Şekil 2) (Tablo 1).

Sedimentasyon değerlerinde düşme (24.6 ± 28.4'den 20.6 ± 21.9 mm/saat) vardı, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil 1. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası % nötrofil değerleri (p< 0.001).



Şekil 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum TNF-α düzeyleri (pg/mL) (p< 0.005).

Tablo 1. Tedavi önce ve sonrası TNF-α, periferik kan beyaz küre sayısı ve % nötrofil değerleri (ortalama ± SS).

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Beyaz küre sayısı	9.2846 ± 0.593	8.0923 ± 0.4606	0.007
Nötrofil %	70.6962 ± 2.0359	64.7269 ± 1.9595	0.001
Eozinofil %	1.9080 ± 0.4186	2.5480 ± 0.4282	0.024
Lenfosit %	19.4923 ± 1.4980	22.4231 ± 1.5835	0.015
TNF-α (pg/mL)	33.6160 ± 2.2214	28.7520 ± 1.4524	0.005
Değerler (ortalama ± SS)			

Klinik ve Fizyolojik Parametreler

Solunum fonksiyon testleri: Hastaların tedavi öncesi ortalama ± SS FEV_1 ve FEV_1/FVC değerleri sırasıyla beklenenin; %43.4 ± 22.7 ve %66.1 ± 25'i, tedavi sonrası %50.2 ± 26.3 ve %58.9 ± 20.6'sı idi. İstatistiksel olarak aradaki fark, FEV_1 için anlamlı ($p< 0.05$) bulunurken, FEV_1/ FVC için ($p< 0.10$) anlamlı değildi.

DLCO ölçümü 10 hastada teste uyum gösteremedikleri için yapılamadı. Onaltı hastanın tedavi öncesi DLCO değerleri beklenenin %57.1 ± 26.8'i, tedavi sonrası %67.2 ± 24'ü idi ($p< 0.01$).

AKG: Tedavi öncesi ortalama ± SS $PaCO_2$ ve PaO_2 değerleri sırasıyla, 41.9 ± 13.7 ve 56.0 ± 14.4 mmHg iken, tedavi sonrası 35.6 ± 6.7 ($p< 0.01$) ve 64.1 ± 11.6 mmHg ($p< 0.01$) idi.

ATS dispne skoru: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dispne algılama dereceleri ortalama ± SS; 3.2 ± 0.9 ve 1.8 ± 0.2 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p< 0.001$).

Tedavi öncesi ve sonrasında serum TNF-α ve nötrofil değerleri arasında, hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında pozitif bir korelasyon izlenmekle birlikte bu ilişkinin istatistiksel anlam taşımadığı saptandı (sırasıyla; $r= 0.056$, $p= 0.776$, $r= 0.049$, $p= 0.813$).

Serum TNF-α düzeyleri ile FEV_1 değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi ($r= 0.12$, $p= 0.57$, $r= 0.28$, $p= 0.20$).

TARTIŞMA

KOAH olgularında genetik ve çevresel etkenlerin oluşturduğu kronik bir inflamasyon vardır. Yapılan biyopsi çalışmalarında, bu inflamasyonun özellikle nötrofil, makrofaj, CD8 T-lenfositlerden zengin olduğu gösterilmiştir. Bu kronik inflamasyon sürecinde, artmış bir oksidan stres ve proteaz aktivitesi vardır. KOAH akut atağında ise varolan inflamasyon daha da artmaktadır (5).

KOAH fizyopatogenezinde inflamasyonun önemi bu bilgiler ışığında açığa çıkarken, tedavide direkt inflamasyonun durdurulması, hastalık sürecini etkileyebilecek en önemli basamaktır. Bugün için etkin bir antiinflamatuvar tedavi geliştirilememiş olsa da bu amaç için en çok araştırma steroidlerle yapılmış ve yapılmaktadır (6).

Tedavinin başlangıcındaki ve sonrasındaki durumun değerlendirilmesi, ancak invaziv metodlarla net olarak gösterilebilir. Bunun yapılması mümkün olmadığından, çalışmalarda indirekt metodlar kullanılmaktadır (5). Direkt inflamasyonun azalması ile ilgili parametrelerin kullanıldığı çalışma sayısı kısıtlı olmakla birlikte son yıllarda yoğunlaşmıştır.

Yapılan araştırmalarda KOAH'lı bireylerin indüklenmiş balgam ve BAL'larında TNF-α, IL-8 gibi sitokinler, yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (3). Keman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, akut ve kronik bronşitlilerde, kanda belirgin derecede yüksek miktarlarda IL-8 ve TNF-α tespit edilmesi, bu sitokinlerin bronşitli bireylerde lokal inflamasyonu gösteren önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (7). TNF-α başlıca aktif makrofajlar olmak üzere T-lenfositler, nötrofiller, mast hücreleri ve epitel hücreleri tarafından salınır. Sentez ve salınımından endotoksinler, toksik şok protein-1, mikobakteriyel proteinler, fungal antijenler, virüsler ve komplemanın C5a komponenti neden olabilir (8,9). TNF-α'nın kan seviyelerinin malnütrisyon, gram-negatif sepsis, böbrek hastalıkları, malignite, kollajen vasküler hastalık, şiddetli kalp yetmezliği nedeniyle arttığı bilinmektedir (10).

Yapılan bazı çalışmalarda sağlıklı bireylerde, TNF-α serum düzeyleri için 7.8 ± 3.9 pg/mL ve 0.01 ± 0.01 ng/mL gibi değerler bildirilmiştir (7,10). Biz de, TNF-α serum düzeyini yükseltebilecek diğer nedenleri ekarte ederek çalışmaya aldığımız KOAH'lı hastalarda, steroidlerle tedavi öncesi TNF-α serum düzeylerini 33.6 ± 0.01 pg/mL olarak tespit ettik. Tedavi öncesi, KOAH'lı hastalardaki bu yüksek serum TNF-α düzeyleri, TNF-α'nın lokal inflamasyonu gösteren bir belirteç olduğu düşüncesini desteklemiştir.

Balgam ve BAL örnekleriyle yapılan çalışmalarda IL-8 ve TNF-α'nın nötrofiller için potent kemotaktik faktörler olduğu gösterilmiştir (3,11,12). Bizim çalışmamızda yüksek serum TNF-α düzeylerine rağmen normal sınırlarda beyaz küre sayısı ve nötrofil değerlerinin olması, TNF-α'nın etkisiyle nötrofillerin inflamasyon bölgesine toplanmasına bağlanmış ve hastaların balgam ya da BAL örneklerinde inflamatuvar belirleyicilere bakılamadığından daha ileri yorum yapılamamıştır.

KOAH akut atak tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin, ciddi hava yolu sınırlanmasına bağlı gelişe-

bilecek ilaç yetersizliğinin önlenmesi amacıyla inhaler formlara tercih edilmelerine rağmen, yüksek dozlarda inhaler kortikosteroid (günde en az 1 mg flutikazon, 1200 µg budesonid veya 3 mg/gün beklometazon ve eşdeğerindeki dozlar) kullanılması ve bronkodilatatör sonrası uygulanmasıyla etkili olabileceği bildirilmiştir (13). Keatings ve arkadaşlarının çalışmasında ise 14 gün 1600 µg budesonid tedavisi ile indüklenmiş balgamda IL-8, TNF-α, eozinofilik katyonik protein düzeyleri değişmemiş, 30 mg/gün prednizolon ile de aynı sonuçlar elde edilmiştir (3).

Bizim çalışmamızda, KOAH akut atak nedeniyle hospitalize edilen olgulara 14 gün süreyle, nebülizatör eşliğinde 1000 µg/gün budesonid tedavisi uygulandı. Tedavi bitimi olan 15. günde serum TNF-α düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü gözlendi ($p< 0.005$).

Monton ve arkadaşlarının mekanik ventilasyon gerektiren ciddi pnömonili hastalarda kortikosteroidlerin inflamatuvar cevaba etkilerini inceledikleri çalışmalarında, kortikosteroid tedavisi alan ve almayan grupların serum TNF-α düzeylerinin farklılık göstermediği saptanmış, ancak BAL TNF-α düzeyleri kortikosteroid tedavisi alan grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Her iki grubun, serum TNF-α düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandığı bildirilmiştir (14).

Levellin-Jones ve arkadaşları haftalık 1500 µg flutikazon tedavisi ile balgamda nötrofil kemotaktik aktivitesinin azaldığını, proteinaz/antiproteinaz dengesinin düzeldiğini, ancak süperoksit oluşumunda etkin olmadığını gözlemişlerdir (15). Confalonieri ve arkadaşları ise KOAH grubunda kontrollere göre, 2 aylık beklometazon tedavisi ile indüklenmiş balgamda total hücrelerde %65, nötrofillerde %21 düşme saptamışlardır (16). Bizim çalışmamızda da, nötrofil sayıları tedavi sonrası, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı ($p< 0.001$).

TNF-α'nın nötrofiller için potent bir kemotaktik faktör olduğu gözönünde bulundurularak tedavi öncesi ve sonrasında TNF-α ve nötrofil (%) değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildi. Hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında pozitif bir korelasyon izlenmekle birlikte, bu ilişkinin istatistiksel anlam taşımadığı saptandı (tedavi öncesi; $r= 0.056$, $p= 0.776$, tedavi sonrası; $r= 0.049$, $p= 0.813$).

Weir ve arkadaşları stabil KOAH'ta yüksek doz inhaler steroidlerin etkisini araştırdıkları çalışmalarında, FEV_1'de ve semptom skorlarında düzelme saptamışlar; fakat bronş aşırı duyarlılığı üzerine etkili olmadığını bildirmişlerdir (17).

Dahlen ve arkadaşları ise KOAH akut atağındaki olgularda yüksek doz inhaler steroid kullanımıyla, yüksek düzeylerde eozinofil markerları tespit edilenlerde, FEV_1'deki düzelmenin daha belirgin olduğunu göstermişlerdir (18).

Van Grunsven ve arkadaşlarının, orta ağır KOAH olgularında yüksek doz inhaler steroidlerin etkilerini araştıran uzun süreli ve plasebo kontrollü 3 araştırmanın sonuçlarını değerlendirerek yaptıkları meta-analiz sonucunda, tedavi alan grupta 2 yıl sonunda FEV_1'de başlangıç değerlere göre artış gözlenmiştir (19).

Çalışmamızda, FEV_1 değerlerindeki düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p< 0.05$).

Çalışmamızda hastaların serum TNF-α düzeyleri ile FEV_1 değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde, hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir ($r= 0.12$, $p= 0.57$; $r= 0.28$, $p= 0.20$).

KOAH'lı olguların büyük çoğunluğunun kortikosteroid tedavisiyle subjektif olarak kendilerini daha iyi hissettikleri bilinmektedir (16). Biz de hastaları subjektif olarak değerlendirebilmek amacıyla, ATS dispne skoruna göre tedavi öncesi ve sonrası dispne derecelerindeki değişimi inceledik. ATS dispne skoruna göre hastaların dispne derecelerinin azaldığı belirlendi, bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p< 0.001$).

Thompson ve arkadaşları oral steroidlerle yaptıkları çalışmada, tedavi alan grupta plasebo alan gruba göre, semptomlara ek olarak, AKG (PaO_2) ve solunum fonksiyonlarında ortaya çıkan düzelmeyi göstermişlerdir (20).

Biz de çalışmamızda tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre PaO_2 değerlerinde yükselme, $PaCO_2$ değerlerinde düşme gözledik ($p< 0.01$).

Çalışmamızın sonucunda; KOAH akut atağındaki olgularda tespit edilen yüksek serum TNF-α düzeyleri, bu sitokinin inflamasyon belirleyicisi olarak kabul edilebileceğini desteklemektedir. KOAH akut atak tanısıyla hospitalize edilen hastalarımıza non-

spesifik antibiyotik tedavisi de verilmiştir. Bu nedenle yüksek doz inhaler steroidlerin serum TNF-α düzeyleri ile periferik kan nötrofil değerleri üzerindeki baskılayıcı etkisinin kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşündürmüştür.

KOAH akut atağında inflamasyon belirleyicisi olarak serum TNF-α düzeylerinin kullanılabilmesi için; serum, BAL ve balgam örneklerinin birlikte kullanıldığı çalışmalarla elde edilen sonuçlara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Tatlıcıoğlu T. Tanım ve ayırıcı tanı. Umut S, Erdinç E, eds. Tanım ve Ayırıcı Tanı. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul: Toraks Kitapları, 2000;1-7.
2. Toraks Derneği; Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2000;1(Suppl 2):1-25.
3. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:542-8.
4. Erdinç E. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisinde inhale steroidlerin yeri. Umut S, Erdinç E, eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul: Turgut Yayıncılık, Toraks Kitapları, 2000;105-12.
5. Süerdem M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akut atak tedavisi. Umut S, Erdinç E, eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul: Turgut Yayıncılık, Toraks Kitapları, 2000;188-97.
6. Yıldırım N. Fizyopatoloji. Umut S, Erdinç E, eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul: Turgut Yayıncılık, Toraks Kitapları, 2000;45-56.
7. Keman S, Willemse B, Tollerud DJ et al. Blood IL-8 production is increased in chemical workers with bronchitic symptoms. Am J Ind Med 1997;32:670-3.
8. Khair OA, Davies RJ, Devalia JL. Bacterial-induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells. Eur Respir J 1996;9:1913-22.
9. Aydıntuğ O. Sitokinler. Tokgöz G, ed. Klinik İmmünoloji. Ankara: Öncü Yayıncılık, 1997;85-100.
10. D Francia M, Barbier D, Mege JL et al. Tumor necrosis factor-α levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:1453-5.
11. Smıth WB, Gamble JR, Clark-Lewıs I, Vadas MA. Interleukin-8 induces neutrophil transendothelial migration. Immunology 1991;72:65-72.
12. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflamatory markers in patients with chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:893-8.
13. Gordon LS, Jack F, Stephen IR. Chronic bronchitis and emphysema. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998;1331-83.
14. Monton C, Torres A et al. Influence of glucocorticoids on the inflamatory response in severe pneumonia (abstract). Eur Respir J 1997;10(Suppl 25):272.
15. Lewellyn-Jones CG, Harris AJ, Stockley RA. Effects of fluticasone propionate on sputum of patients with chronic bronchitis and emphysema. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:616-21.
16. Confalonieri ME, Mainardi PR, Della S et al. Inhaled corticosteroids reduced airway inflamation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1998; 53:583-5.
17. Weir DC, Burge PS. Effects of high dose inhaled beclometasone dipropionate, 750 µg and 1500 µg twice daily and 40 mg per day oral prednisolone on lung function, symptoms and bronchial hyperresponsiveness in patients with nonasthmatic chronic airflow obstruction. Thorax 1993;48:309-16.
18. Dahlen I, Janson C, Bjornsson E et al. Inflamatory markers in acute exacerbations of obstructive in relation to smoking history. Respir Med 1999;93:744-51.
19. Van Grunsven PM, van Schayck CP, Derenne JP et al. Long term effect of inhaled corticosteroids in COPD: Meta-analysis. Thorax 1999;54:7-14.
20. Thompson WH, Nielsen CP, Carvalho P et al. Controlled trial of oral prednisolone in out patients with acute COPD exacerbation. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:407-12.

Yazışma Adresi

Pınar ERGÜN

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve

Göğüs Cerrahisi Eğitim ve

Araştırma Hastanesi

ANKARA