

TÜTÜN İLİŞKİLİ AKCİĞER HASTALIKLARININ PATOLOJİSİ

4. BÖLÜM

Emine BOZKURLAR¹

Giriş

Sigara kullanımı ile sebep-sonuç ilişkisi kanıtlanmış uzun yıllardır bilinen hastalıklar olan başta amfizem olmak üzere kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve akciğer kanserinin yanı sıra son yıllarda sigara kullanımı ile bağlantılı "sigara ilişkili interstisyel akciğer hastalığı" ve "kombine akciğer fibrozisi ve amfizem" gibi yeni hastalıklar da tanımlanmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı şemsiyesi altında kronik bronşit ve amfizem yer alması ile başlayan sınıflama çabaları günümüzde sigara ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları çatısı altında devam etmektedir (1). Bu yazımızda tüm sigara/tütün ilişkili akciğer patolojilerinden bahsetmektense belli başlı hastalıklara odaklanıp, günümüz literatür bilgileri ışığında hastalıkların patogenezi ve bu hastalıklara patolojik yaklaşımı anlatmayı hedefledik.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KOAH'nın başlıca sebebi sigara kullanımudur. Tüm dünya üzerinde sigara kullanımının artışı ve insan nüfusunun yaşlanması nedeniyle önümüzdeki yıllarda KOAH'lı hasta sayısının artacağı öngörülmektedir. İyileştirilebilir olmayan kronik obstrüktif akciğer hastalarında, çeşitli tedavi yaklaşımlarıyla semptomların hafifletilmesi, hastala-

rın yaşam kalitesinin artırılması ve ölüm riskinin azaltılması hedeflenmektedir (2). Sigara kullanımı ile ilişkili KOAH çatısı altında bulunan başlıca hastalıklar kronik bronşit, amfizem ve küçük hava yolu hastalıklarıdır. Bu hastalıkların özellikle sigara içicilerinde birlikteliği sıktır.

Kronik Bronşit

Kronik bronşit tanımı için üç aydan uzun süren kronik prodüktif öksürüğün devamlı semptom olarak en az ardışık iki yıl boyunca görülmesi gerekir. KOAH'nın sıkça görülen bir tipi olan kronik bronşitte bronşlarda tekrarlayan inflamasyon izlenir. Bu durum zamanla bronş duvarının fibrozisle kalınlaşmasına neden olur. Sonuç olarak çok miktarda üretilen yoğun-yapışkan mukus bronş lümenini tıkar ve normal hava akımını engeller. Başta sigara kullanımı olmak üzere, tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı kronik bronşit gelişiminde bir numaralı risk faktörüdür. Aktif sigara içiciliği kronik bronşit için en yüksek risk faktörü ve risk potansiyeli ülkeler bazında değişmekle birlikte %40-70 arasında değişmekteyken, sigara içicilerinin sadece %15'i kronik bronşit gibi KOAH'ın herhangi bir formunun tanısını almaktadır (3, 4).

Patogenezi tütün kullanımı ve silika vb. daha pek çok endüstriyel ürün gibi zararlı mad-

¹ Dr. Öğr. Üyesi Emine BOZKURLAR, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD, eminebash@gmail.com

Sonuç

Sigara/tütün kullanımı akciğerde inflamasyonu ve beraberinde fibrozisi tetiklemektedir. DNA tamir mekanizmaları ve daha pek çok kanserojen mekanizma da etkilenmektedir. Patogenezinde sigara olan ve yıllardır bilinen KOAH ve akciğer kanserinin yanı sıra son yıllarda tanınmaya başlanan sigara ilişkili akciğer hastalıklarına karşı farkındalık artmıştır. Klinik bulgular, solunum fonksiyon testleri ve radyolojik bulguların yanında biyopsi örneklemelerinden elde edilecek histomorfolojik bulgularla birlikte değerlendirilebildiğinde bu geniş hastalık spektrumunda yolumuz bulmamız daha da kolaylaşacaktır.

KAYNAKLAR

1. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*. 1995;8(8):1398-420.
2. chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/2017> [
3. Wheaton AG, Liu Y, Croft JB, VanFrank B, Croxton TL, Punturieri A, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Smoking Status - United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(24):533-8.
4. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009;18(114):213-21.
5. Saetta M, Turato G, Baraldo S, Zanin A, Braccioni F, Mapp CE, et al. Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(3 Pt 1):1016-21.
6. Dransfield MT, Wilhelm AM, Flanagan B, Courville C, Tidwell SL, Raju SV, et al. Acquired cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction in the lower airways in COPD. *Chest*. 2013;144(2):498-506.
7. Sloane PA, Shastry S, Wilhelm A, Courville C, Tang LP, Backer K, et al. A pharmacologic approach to acquired cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction in smoking related lung disease. *PLoS One*. 2012;7(6):e39809.
8. Raju SV, Jackson PL, Courville CA, McNicholas CM, Sloane PA, Sabbatini G, et al. Cigarette smoke induces systemic defects in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(11):1321-30.
9. Hessel J, Heldrich J, Fuller J, Staudt MR, Radisch S, Holmann C, et al. Intraflagellar transport gene expression associated with short cilia in smoking and COPD. *PLoS One*. 2014;9(1):e85453.
10. Merrick DT, Gao D, Miller YE, Keith RL, Baron AE, Feser W, et al. Persistence of Bronchial Dysplasia Is Associated with Development of Invasive Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9(1):96-104.
11. Denisov EV, Schegoleva AA, Gervas PA, Ponomaryova AA, Tashireva LA, Boyarko VV, et al. Premalignant lesions of squamous cell carcinoma of the lung: The molecular make-up and factors affecting their progression. *Lung Cancer*. 2019;135:21-8.
12. Henson PM, Vandivier RW, Douglas IS. Cell death, remodeling, and repair in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(8):713-7.
13. Grabiec AM, Hussell T. The role of airway macrophages in apoptotic cell clearance following acute and chronic lung inflammation. *Semin Immunopathol*. 2016;38(4):409-23.
14. Stone H, McNab G, Wood AM, Stockley RA, Sapey E. Variability of sputum inflammatory mediators in COPD and α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2012;40(3):561-9.
15. Doyle AD, Mukherjee M, LeSuer WE, Bittner TB, Pasha SM, Frere JJ, et al. Eosinophil-derived IL-13 promotes emphysema. *Eur Respir J*. 2019;53(5).
16. Fujii U, Miyahara N, Taniguchi A, Waseda K, Morichika D, Kurimoto E, et al. IL-23 Is Essential for the Development of Elastase-Induced Pulmonary Inflammation and Emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;55(5):697-707.
17. Kurimoto E, Miyahara N, Kanehiro A, Waseda K, Taniguchi A, Ikeda G, et al. IL-17A is essential to the development of elastase-induced pulmonary inflammation and emphysema in mice. *Respir Res*. 2013;14:5.
18. Hoshino Y, Mio T, Nagai S, Miki H, Ito I, Izumi T. Cytotoxic effects of cigarette smoke extract on an alveolar type II cell-derived cell line. 2001;281(2):L509-16.
19. Gharib SA, Manicone AM, Parks WC. Matrix metalloproteinases in emphysema. *Matrix Biol*. 2018;73:34-51.
20. Sharafkhaneh A, Hanania NA, Kim V. Pathogenesis of emphysema: from the bench to the bedside. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(4):475-7.
21. Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect*. 1985;64:111-26.
22. Nakayama T, Church DF, Pryor WA. Quantitative analysis of the hydrogen peroxide formed in aqueous cigarette tar extracts. *Free Radic Biol Med*. 1989;7(1):9-15.
23. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyhydrate, and peroxyhydrate. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;686:12-27; discussion -8.
24. Rangasamy T, Cho CY, Thimmulappa RK, Zhen L, Srisuma SS, Kensler TW, et al. Genetic ablation of Nrf2 enhances susceptibility to cigarette smoke-induced emphysema in mice. *J Clin Invest*. 2004;114(9):1248-59.
25. Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, Sandford A, Elliott M, Singh A, et al. Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(6):592-604.
26. Suzuki M, Betsuyaku T, Ito Y, Nagai K, Nasuhara Y, Kaga K, et al. Down-regulated NF-E2-related factor 2 in pulmonary macrophages of aged smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Res*

- pir Cell Mol Biol. 2008;39(6):673-82.
27. Myers JL, Veal CF, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135(4):880-4.
 28. Higham A, Quinn AM, Cañado JED, Singh D. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respir Res.* 2019;20(1):49.
 29. Allen TC. Pathology of small airways disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(5):702-18.
 30. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics.* 2008;28(5):1383-96; discussion 96-8.
 31. Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J.* 2002;19(5):794-6.
 32. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamate interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc.* 1989;64(11):1373-80.
 33. Craig PJ, Wells AU, Doffman S, Rassel D, Colby TV, Hansell DM, et al. Desquamate interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology.* 2004;45(3):275-82.
 34. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J.* 2006;27(6):1272-85.
 35. Yousem SA, Dacic S, Nikiforov YE, Nikiforova M. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: profiling of multifocal tumors using next-generation sequencing identifies concordant occurrence of BRAF V600E mutations. *Chest.* 2013;143(6):1679-84.
 36. Roden AC, Hu X, Kip S, Parrilla Castellar ER, Rumilla KM, Vrana JA, et al. BRAF V600E expression in Langerhans cell histiocytosis: clinical and immunohistochemical study on 25 pulmonary and 54 extrapulmonary cases. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(4):548-51.
 37. Mourah S, How-Kit A, Meignin V, Gossot D, Lorillon G, Bugnet E, et al. Recurrent NRAS mutations in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1785-96.
 38. Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D, Banchereau J. GM-CSF and TNF-alpha cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells. *Nature.* 1992;360(6401):258-61.
 39. Tazi A, Bonay M, Bergeron A, Grandsaigne M, Hance AJ, Soler P. Role of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in the pathogenesis of adult pulmonary histiocytosis X. *Thorax.* 1996;51(6):611-4.
 40. Tazi A, Moreau J, Bergeron A, Dominique S, Hance AJ, Soler P. Evidence that Langerhans cells in adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis are mature dendritic cells: importance of the cytokine microenvironment. *J Immunol.* 1999;163(6):3511-5.
 41. Tazi A, Bonay M, Grandsaigne M, Battesti JP, Hance AJ, Soler P. Surface phenotype of Langerhans cells and lymphocytes in granulomatous lesions from patients with pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(6 Pt 1):1531-6.
 42. Allen CE, Li L, Peters TL, Leung HC, Yu A, Man TK, et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol.* 2010;184(8):4557-67.
 43. Prasse A, Stahl M, Schulz G, Kayser G, Wang L, Ask K, et al. Essential role of osteopontin in smoking-related interstitial lung diseases. *Am J Pathol.* 2009;174(5):1683-91.
 44. Lucattelli M, Bartalesi B, Cavarra E, Fineschi S, Lunghi B, Martorana PA, et al. Is neutrophil elastase the missing link between emphysema and fibrosis? Evidence from two mouse models. *Respir Res.* 2005;6:83.
 45. Inomata M, Ikushima S, Awano N, Kondoh K, Satake K, Masuo M, et al. An autopsy study of combined pulmonary fibrosis and emphysema: correlations among clinical, radiological, and pathological features. *BMC Pulm Med.* 2014;14:104.
 46. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3063-72.
 47. Langfort R, Rudziński P, Burakowska B. [Pulmonary neuroendocrine tumors. The spectrum of histologic subtypes and current concept on diagnosis and treatment]. *Pneumonol Alergol Pol.* 2010;78(1):33-46.
 48. Herde RF, Kokeny KE, Reddy CB, Akerley WL, Hu N, Boltax JP, et al. Primary Pulmonary Carcinoid Tumor: A Long-term Single Institution Experience. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(1):24-9.
 49. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
 50. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e1S-e29S.
 51. Oyama T, Kawamoto T, Mizoue T, Sugio K, Kodama Y, Mitsudomi T, et al. Cytochrome P450 2E1 polymorphism as a risk factor for lung cancer: in relation to p53 gene mutation. *Anticancer Res.* 1997;17(1B):583-7.
 52. Tseng CH, Chiang CJ, Tseng JS, Yang TY, Hsu KH, Chen KC, et al. EGFR mutation, smoking, and gender in advanced lung adenocarcinoma. *Oncotarget.* 2017;8(58):98384-93.
 53. Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, Berry LD, Dias-Santagata D, Wistuba II, et al. Multi-institutional Oncogenic Driver Mutation Analysis in Lung Adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol.* 2015;10(5):768-77.
 54. Dogan S, Shen R, Ang DC, Johnson ML, D'Angelo SP, Paik PK, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res.* 2012;18(22):6169-77.
 55. Rusch V, Klimstra D, Linkov I, Dmitrovsky E. Aberrant expression of p53 or the epidermal growth factor receptor is frequent in early bronchial neoplasia and coexpression precedes squamous cell carcinoma development. *Cancer Res.* 1995;55(6):1365-72.
 56. Jeong EH, Lee TG, Ko YJ, Kim SY, Kim HR, Kim H, et al. Anti-tumor effect of CDK inhibitors on CDKN2A-defective squamous cell lung cancer cells. *Cell Oncol (Dordr).* 2018;41(6):663-75.

57. Wistuba II, Gazdar AF, Minna JD. Molecular genetics of small cell lung carcinoma. *Semin Oncol.* 2001;28(2 Suppl 4):3-13.
58. Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT, Mermel CH, Lockerman EL, Garcia AR, et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun.* 2015;6:6377.
59. Travis WD. The 2015 WHO classification of lung tumors. *Pathologie.* 2014;35 Suppl 2:188.
60. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest.* 2001;119(6):1647-51.
61. García-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago T, Duque JL, Heras F, Cerezal LJ, et al. Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish Multicenter Study. Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). *Ann Thorac Surg.* 2000;70(1):258-63.