
Kronik obstrüktif akciğer hastalığının patogenezi, steroid direnci ve tedavide teofilinin yeri

Hasan BAYRAM

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep.

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının patogenezi, steroid direnci ve tedavide teofilinin yeri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tam geri dönüşümü olmayan hava yolu kısıtlılığı ile karakterize olup, akciğerin zararlı partikül ve gazlara anormal inflamatuvar yanıtı ile ortaya çıkmaktadır. Hastalığın patogenezinde, proksimal ve periferik hava yolları ile akciğer parankimini ve pulmoner vasküler yapıları kapsayan karmaşık bir inflamasyon söz konusudur. İnflamasyon steroidlere dirençli olup, KOAH'ta bu ajanların antiinflamatuvar etkilerinde bir defekt olduğu düşünülmektedir. Son çalışmalar, steroid direncinin KOAH'lı hastaların akciğer hücrelerinde histon deasetilaz (HDAC)-2 aktivitesindeki azalma ile ilişkili olabileceğini bildirmektedir. Yakın zamanda yapılan laboratuvar çalışmaları teofilinin düşük dozlarda HDAC-2 aktivitesini artırarak, KOAH'ta steroid direncini ortadan kaldırdılabileceğini düşündürmektedir. Ancak, kliniğe uyarlanmadan önce, laboratuvar ortamında elde edilen bu sonuçların kapsamlı klinik çalışmalarla test edilmesi ve desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, patogenez, histone deasetilaz, steroid direnci, teofilin.

SUMMARY

The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease, steroid resistance and the place of theophylline in the treatment

Hasan BAYRAM

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Hasan BAYRAM, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Şahinbey 27310

GAZİANTEP - TURKEY

e-mail: bayram@gantep.edu.tr

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with airway obstruction, which is not fully reversible. It results from an abnormal inflammatory response of lungs to inhaled noxious agents and gases. There is a complex inflammation involving proximal and peripheral airways, lung parenchyma and pulmonary vascular structures in COPD. The inflammation is resistant to steroids, and it is believed that there may be a defect in the anti-inflammatory effects of these drugs in COPD. Recent studies reported an association between steroid resistance and decreased histone deacetylase (HDAC)-2 activity in lung cells of COPD patients. More recently, laboratory studies suggest that theophylline, at low doses, may reverse steroid resistance by enhancing decreased HDAC-2 activity. However, these findings need to be tested and confirmed in detailed clinical studies prior to implementation to clinical practice.

Key Words: COPD, pathogenesis, histone deacetylase, steroid resistance, theophylline.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), önlenilebilir bir hastalık olup, tam geri dönüşümü olmayan hava yolu kısıtlılığı ile karakterizedir (1). Hava yolu obstrüksiyonu genellikle ilerleyici olup, akciğerin zararlı partikül ve gazlara anormal inflamatuvar yanıtı ile birliktedir (1). KOAH, önemli bir halk sağlığı sorununu oluşturmaktadır ve gerek gelişmiş, gerekse de gelişmekte olan ülkelerde sağlık harcamalarında büyük bir paya sahiptir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, 1990 yılında sakat ya da güçsüz bırakma açısından 12. sırada yer alan KOAH mortalite nedenleri arasında da 6. sırada yer almıştır (2). Yine DSÖ öngörülerine göre, KOAH'ın bütün dünyada 2020 yılında 5. hastalık ve sakatlık nedeni olurken, mortalitenin de 6. sebebi olacağı beklenmektedir (2). Metodolojik sorunlar nedeniyle hastalığın dünyadaki prevalansı konusunda net bir rakam elde etmek zor olsa da, yapılan çalışmalar KOAH prevalansının sigara içenlerde hiç sigara içmemişlere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (3,4). Yine, 40 yaş ve üstündekilerde, daha genç olanlara, erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (1). Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda, metodolojik farklılık olmakla beraber KOAH prevalansı %13.6-20 arasında bulunmuş olup, ülkemizde halen 3 milyon civarında KOAH'lı hasta olduğu düşünülmektedir (5,6).

Hastalığın ortaya çıkmasında risk faktörü olarak sigara en önemli rolü oynasa da, sigara içmeyenlerde de KOAH ortaya çıkabilmektedir (1,7). Diğer risk faktörleri arasında, çevresel tütün dumanı ile iş yeri ortamındaki çeşitli kimyasallara ve tozlara maruziyet, iç ve dış ortam hava kirliliği yer almaktadır (1). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde iyi havalandırılmayan konutlarda pişir-

me ve ısınma amaçlı kullanılan biyomas türü yakıtların neden olduğu iç ortam kirliliği KOAH için önemli bir risk faktörünü oluşturmaktadır (8,9). Ülkemizde biyomas maruziyeti kırsal kesimde yaşayanlarda, özellikle kadınlarda KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak görülmüştür (10-12). Diğer risk faktörleri arasında, çocukluk çağında geçirilen infeksiyonlar ve düşük sosyoekonomik durum yer almaktadır (13,14). Aynı risk faktörlerine maruz kalan bütün bireylerde KOAH gelişmemesi, gen-çevre etkileşimini gündeme getirmektedir (1). En iyi ortaya konan genetik anormallik herediter olarak ortaya çıkan, serin proteazların en önemli inhibitörü olan α 1-antitripsinin yetmezliğidir (15). Diğer genetik çalışmalar KOAH'ın ortaya çıkmasında rolleri olan çeşitli genleri tanımlamışlarsa da çalışmaların sonucu birbirleriyle çelişkili bulunmuştur (1).

Bu derlemenin amacı, literatürdeki son veriler eşliğinde KOAH'ın patogenezi, hava yollarındaki inflamatuvar değişiklikleri, tedavide steroidlerin yerini ve teofilinin olası katkılarını ve tedavideki potansiyelini tartışmaktır.

KOAH'ın PATOGENEZİ

KOAH'taki patolojik değişiklikler proksimal ve periferik hava yolları ile akciğer parankimini ve pulmoner vasküler yapıları kapsamaktadır (1,16). Söz konusu alanlarda, kronik inflamatuvar değişiklikler, akciğerin değişik alanlarında spesifik inflamatuvar hücrelerin düzeylerindeki artış ve tekrarlayan hasarlanma ve tamirden kaynaklanan yapısal değişiklikler (remodelling) mevcuttur (1). Genel olarak, hava yollarındaki inflamatuvar ve yapısal değişiklikler hastalığın şiddeti ile ilişkili olup, çoğu zaman sigara bırakıl-

dıktan sonra da devam etmektedir (1). KOAH'taki inflamatuvar olayların oldukça karmaşık olduğu düşünülmektedir (17). İnflamasyon predominant olarak akciğer parankimi ve küçük hava yollarında olsa da, stabil KOAH'taki bronş biyopsi çalışmaları bronş mukozasında makrofaj ve interferon [(IFN)- γ , CXCL10 IFN γ -indüklenebilir 10-kD protein (IP-10)] ve interlökin (IL)-9 eksprese eden başta CD8⁺ler olmak üzere aktive T lenfosit infiltrasyonunun arttığını göstermiştir (17). Bundan başka, hava yollarında yaygın bir nötrofil söz konusudur (18). KOAH'lının bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvıları incelendiğinde genel olarak makrofaj ve nötrofil oranlarının sigara içmeyen ve sigara içip KOAH gelişmeyen bireylerden yüksek olduğu bulunmuştur (17). Lenfosit oranı da sigara içenlerde, içmeyenlere göre daha yüksektir (17). Benzer şekilde, indükte balgamda total hücre sayısı, nötrofil oranı, bazı hastalarda eozinofil oranı ve CD8⁺ T hücre sayısında artış olduğu gösterilmiştir (19,20). Alevlenmeler sırasında da eozinofil ve nötrofilde artış gözlenmiştir. Bu artışın, normal T hücreleri tarafından aktivasyon ile eksprese olan ve salınan protein [regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted (RANTES)] ile epitelial nötrofil aktive edici peptid-78 (CXCL5), IL-4 ve IL-5 ile ilişkili olduğu bulunmuştur (21-23). Diğer yandan, total elastaz aktivitesinin normal bireylere göre KOAH'lılarda arttığı ve antielastaz aktivitesinin azaldığı bildirilmektedir (24). Genel olarak KOAH'ta en yoğun çalışılan inflamatuvar mediatör IL-8 olup, bunun KOAH'lılarda arttığı ve hastalığın şiddeti ile (beklenen %FEV₁) korelasyon gösterdiği bulunmuştur (25,26). Sigara içen normal bireyler ile kıyaslandığında tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve soluma TNF- α reseptör düzeylerinin indükte balgamda arttığı görülmüştür (25,27). Yine nötrofil elastaz, matriks metalloproteinaz (MMP)-8, -9 ve -12 gibi proteazların KOAH'lıların balgamında arttığı saptanmıştır (28-30). Yoğunlaştırılmış ekspirasyon havası ile yapılan çalışmalar, hidrojen peroksit (H₂O₂), 8-isoprostane ve malondialdehid (oksidatif stresin belirteçleri) düzeyleri ile lökotrien (LT)-B₄, prostaglandin E₂ ve IL-6 düzeylerinin KOAH'lı hastalarda arttığı bulunmuştur (31-33). İn vitro kültür ortamındaki ça-

lışmalarda da KOAH'lılardan alınan makrofajların TNF- α , IL-8 MMP-9 gibi inflamatuvar proteinleri daha yüksek oranda eksprese ettikleri gözlenmektedir (17,34).

Transkripsiyon düzeyindeki değişikliklere bakıldığında, KOAH'lı hastaların bronş epitel hücrelerinde nükleer faktör- κ B (NF- κ B) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunun arttığı, bunun hastalık şiddeti ile ilişki gösterdiği saptanmıştır (35). NF- κ B aktivasyonu KOAH'lı hastaların indükte balgamından elde edilen makrofajlarda, periferik akciğerlerinde ve hava yolu epitel hücrelerinde alevlenmeler sırasında daha da artmaktadır (35,36). Histon asetiltransferaz (HAT) ve histon deasetilaz (HDAC), kromatin yapısını modifiye ederek inflamatuvar genlerin ekspresyonunu düzenleyen nükleer enzim aileleridir (37). Çekirdek (core) histonların asetilasyonu, inflamatuvar genlerin transkripsiyonu ve aktivasyonu ile ilişkili olup, intrinsek HAT aktivitesi olan ko-aktivatör moleküllerce düzenlenmektedir (37). NF- κ B ve aktivatör protein (AP)-1 gibi proinflamatuvar transkripsiyon faktörleri bu ko-aktivatör moleküllere bağlanarak HAT'ı aktive etmektedir (38). Histon asetilasyonu, HDAC'lar tarafından geri döndürülmektedir (38). Memelilerde HDAC'ların 11 alt tipinin olduğu gösterilmiştir (38,39). HDAC'lar 2 gruba ayrılmaktadır: Grup 1'de yer alan HDAC 1, 2, 3, 8 ve 11 nükleusta lokalize iken, Grup 2'de HDAC 4, 5, 6, 7, 9 ve 10 bulunur ve bunlar nükleus ve sitoplazma arasında sürekli yer değiştirir (38). KOAH'ta alveoler makrofajlarda, bronşlarda ve periferik akciğerde HDAC aktivitesinde belirgin azalma olduğu, bunun artmış NF- κ B aktivitesi ve artmış inflamatuvar gen ekspresyonu ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (40,41).

Diğer yandan, NF- κ B ve AP-1 gibi KOAH'taki inflamasyondaki gen ekspresyonunu regüle eden birçok önemli transkripsiyon faktörü kinazlar tarafından düzenlenmektedir (42). KOAH'taki inflamatuvar yanıtta önemli olan birçok eksternal hücrel sinyal hücrelerdeki transmembran reseptörlere bağlanarak intraselüler kinazları aktive etmektedir (43). Mitojen aktive protein (MAP) kinazlara (MAPKs) ilave olarak, κ B kinaz inhibitörü (IKK)2, fosfo-inositol-3 (P-13) kinaz ve sinyale daha spesifik olan Janus ki-

nazlar (JAKs)/sinyal iletici ve transkripsiyon aktive edici (STATs) gibi yollar da inflamatuvar yanıt için gerekli olmaktadır (42). MAPKs'lerin alt grupları olan ekstraselüler regüle kinaz (ERK), c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve p38 MAPK da inflamasyonda aktif rol oynamaktadır (44). Fosfoinositid 3-kinazlar (PI-3Ks) hücre aktivasyonu, büyümesi/bölünmesi ve apoptozisi/yaşamını düzenleyen lipid yapısındaki ikincil mesaj ileticilerini (messenger) üreten önemli enzimlerdir (45,46). PI-3Ks'ler sitokinler, antijenler ve ko-stimülatuar moleküller tarafından başlatılan sinyal iletiminde de rol oynar ve reseptörle ilişkili tirozin kinazlar tarafından aktive edilir (42). PI-3Ks yolağının aşağı doğru olan anahtar efektörü bir serine-threonine kinaz olan Akt'dir (47). Akt PI-3K'nın aktivasyonuna yanıt olarak kinazlar (MAPKs), transkripsiyon faktörleri ve diğer regülatör moleküllerden oluşan bir dizi hedef molekülün aktivitesini düzenler (47). Akt'nin hücre yaşamı, proliferasyonu ve inflamasyonunda önemli rol oynadığı bildirilmektedir (42). Her yolağın kendisine spesifik transkripsiyon faktörlerini aktive edebilmesine rağmen, kinaz yolları arasında gerek membran öncesinde, gerekse de transkripsiyon faktörünün devreye girmesinin öncesinde bir çapraz iletişim olmakta, böylece sinyal bütünlüğü sağlanmaktadır (42). Kinaz yollarının bir diğer önemi, bu yollara selektif inhibitörlerin birçok inflamatuvar mediatörü ve adezyon molekülünü düzenleme yeteneğinde olmalarıdır (48,49). Bu inhibitörler, ayrıca granülosit apoptozisi ve kemotaksisi ile T hücreleri, makrofaj ve epitel hücre fonksiyonlarını kontrol etme yeteneğini göstermektedir (48,49). Bundan başka, kinaz inhibitörleri hava yolu düz kas proliferasyonu ve hava yolunun yeniden yapılanmasıyla ilişkili diğer faktörleri düzenleyebilmektedir (50). Diğer yandan, primer hücre çalışmaları ile hayvan ve klinik araştırmalar PI-3K/Akt inhibitörlerinin astım ve KOAH gibi hastalıklarda yeni tedavi olanakları sunacağını düşündürmektedir (46,51).

KOAH'ta hastalık sürecinin ne tür karakteristik fizyolojik anormalliklere ve semptomlara yol açtığı bugün daha iyi anlaşılabilir durumdadır (1). Örneğin; FEV₁'deki azalma primer olarak periferik hava yollarının inflamasyonu ve daralması-

dan, daha şiddetli amfizemde de dinamik hava yolu kollapsından kaynaklanmaktadır (1). Diğer yandan, hava yolu darlığının şiddeti akciğerdeki inflamasyonun derecesi ile korelasyon göstermektedir (41,52,53). İnflamasyon ve fibrozisin boyutu ile küçük hava yollarındaki eksüdasyon, FEV₁ ve FEV₁/FVC oranındaki düşme ile paralellik göstermektedir (1,54). KOAH'ta ventilasyon ve gaz değişimindeki bozulma hipoksemi, hiperkapni ve diğer ciddi sonuçlara yol açmakta, hastalığın progresyonu ile birlikte gaz transferindeki bozulma artmaktadır (1). Küçük pulmoner arterlerin hipoksik vazokonstriksiyonuna bağlı olarak hafif veya orta derecede pulmoner hipertansiyon ortaya çıkabilmektedir (1). Bundan başka, özellikle şiddetli hastalıkta, KOAH'ın çeşitli sistemik yan etkileri ortaya çıkmaktadır (55). Bu durum, yaşam süresi ve komorbid hastalıkların ortaya çıkması açısından önemli olmaktadır (1).

KOAH'TA STEROİD DİRENCİ

KOAH'ın tedavisinde, sigarayı bırakma ve diğer risk faktörlerinden uzaklaşma en önemli basamağı oluşturmaktadır (1). Hastalığın farmakoterapisinde, semptomları gidermede bronkodilatörler temel rolü oynamaktadır. Bronkodilatörler ya ihtiyaç duyulduğunda semptom giderici olarak ya da semptomları azaltmak için düzenli olarak verilir. KOAH'ta kullanılan bronkodilatörler β_2 -agonistler, antikolinergikler ve metilksantinlerden oluşmaktadır (1). Bütün bronkodilatörler, FEV₁'de bir değişikliğe yol açmasalar da KOAH'ta egzersiz kapasitesinde ve semptomlarda iyileşmeye neden olmaktadır (1). Sistemik steroidler ataklar sırasında belli oranda etkinlik gösterebilirler de, ciddi sistemik yan etkilerinden dolayı KOAH'ta uzun süreli tedavide önerilmemektedirler (1). Diğer taraftan, inhaler steroidler ile düzenli tedavinin KOAH'ta FEV₁'deki uzun dönemli düşüşü ve progresyonu baskılayamadığı bildirilmektedir (56-58). Sadece GOLD Evre 3 ve 4 KOAH'lı hastalarda atak sayısını azaltmada sınırlı da olsa inhale kortikosteroidlerin etkilerinin olabileceği ileri sürülmektedir (1). Ancak yan etkileri nispeten az olsa da, uzun dönemli inhale kortikoid tedavisinin güvenliği bilinmemektedir (1).

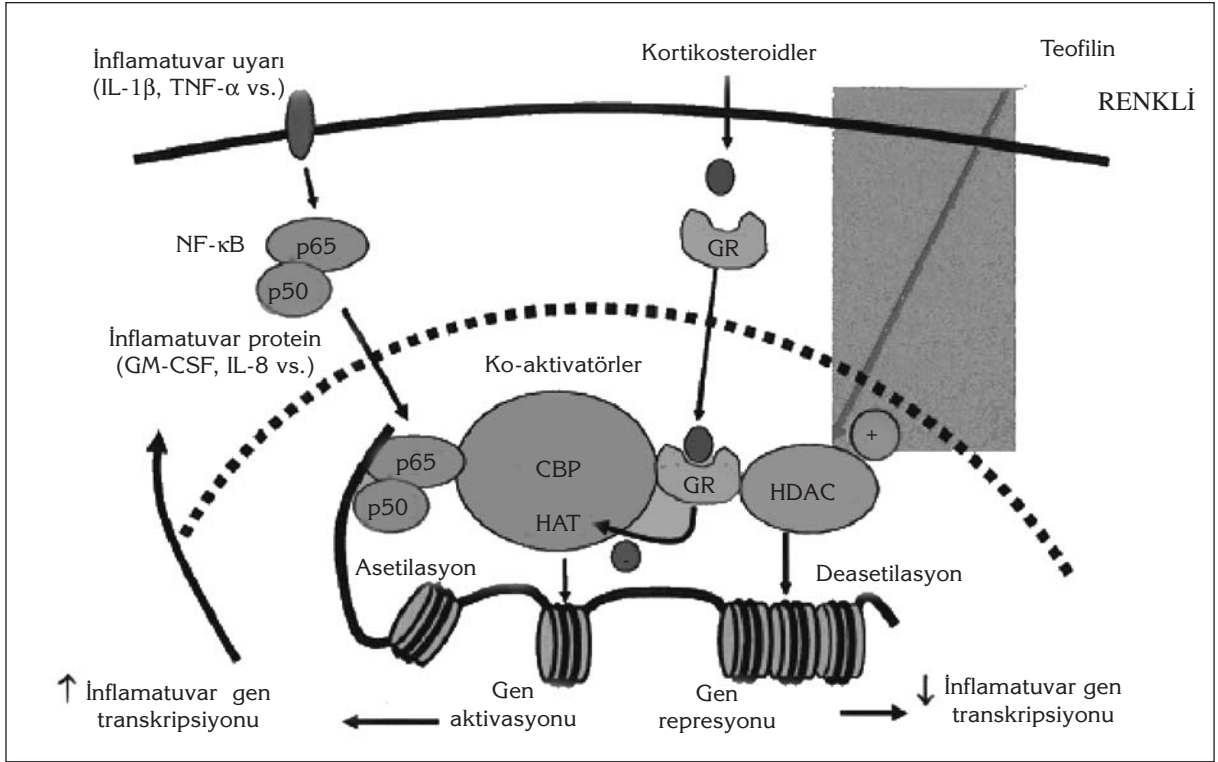
Kortikosteroidler, astımın kontrolünde, tipik eozinofilik inflamasyonu ve hava yollarındaki çeşitli inflamatuvar genleri baskılamada oldukça etkin ajanlardır (59). Buna karşın, steroidlerin yüksek dozları bile KOAH'taki inflamasyonu, dolayısıyla hastalığın progresyonunu baskılamada yetersiz kalmaktadır (60). Çalışmalar, inhale veya oral steroidlerin KOAH'lı hastaların indükte balgamlarında veya hava yolu biyopsilerinde inflamatuvar hücre sayıları, sitokinler, kemokin veya proteazlar üzerinde etkili olmadıklarını bildirmektedir (60). Aynı şekilde, kortikosteroidlerin KOAH'lı hastalardan alınan alveoler makrofajlardan salınan çeşitli inflamatuvar proteinleri baskılamada etkisiz kaldıkları görülmektedir (61). Bu durum, KOAH'ta steroidlerin antiinflamatuvar etkilerinde bir defekt olduğunu düşündürmektedir. Çünkü teofilin ve resveratrol gibi ajanlar aynı ortamda inflamasyon parametreleri üzerinde inhibitör etki göstermektedir (61,62). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, steroid direncinin KOAH'lı hastaların alveoler makrofajlarında, hava yollarında ve periferik akciğerlerinde HDAC2 aktivitesi ve ekspresyonundaki düşmeye bağlı olduğunu ileri sürmektedir (41). Çalışmalarda, HDAC'ın alveoler makrofajlarda proinflamatuvar sitokinlerin yapımını baskılayan anahtar bir molekül olduğu gösterilmiş, HDAC düzeyindeki bir azalmanın KOAH'ta artmış inflamasyonla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (60,63). Bundan başka, sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda da azalmış HDAC2 ekspresyonunun steroid yanıtı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (64). Bu gözlemler, HDAC2 ekspresyonunu azaltan kritik mekanizmaların oksidatif ve nitratif stres aracılığıyla olabileceğini ve bu enzimin steroide yanıtta kritik rol oynadığını düşündürmektedir (65). Nitekim, HDAC2'nin ekspresyonunun indüklenmesinin hücrelerin steroide yanıtını restore ettiği gösterilmiştir (41).

TEDAVİDE TEOFİLİNİN YERİ

Mevcut KOAH rehberlerinde, teofilinin KOAH'ın rutin tedavisinde etkisinin sınırlı olduğu ve önceliğin β_2 -agonistlere verilmesi gerektiği ileri sürülmesine rağmen, birçok kontrollü klinik çalışma teofilinin gerek atakların azaltılmasında, gerekse de, stabil KOAH'ın tedavisinde yararlı etkileri

olabileceğini göstermektedir. Teofilinler, hücre içindeki siklik nükleotidleri yıkan fosfodiesteraz (PDE) enzimini zayıf ve nonselektif olarak inhibe ederek intraselüler cAMP ve cGMP düzeyini artırmak suretiyle hava yolu düz kas relaksasyonuna dolayısıyla bronkodilatasyona yol açmaktadır (38). Bu etkileri, 10-20 mg/L'lik plazma konsantrasyonlarında ortaya çıkmaktadır. Teofilinin bir diğer etkisi adenosin reseptörlerinin potent inhibitörü olmasıdır. Normal hava yolu düz kası üzerine etkisi zayıf olsa da, adenosin özellikle astmatik hava yollarında histamin ve lökotrien salınımını artırarak bronkokonstrüksiyona yol açmaktadır (38). Diğer yandan yüksek dozlardaki teofilin, KOAH'ta düzeyi azalan ve yaygın antiinflamatuvar etkileri olan IL-10 salınımını artırmaktadır (72). Teofilin transkripsiyon düzeyinde, bir proinflamatuvar transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'nin nükleusa translokasyonunu önlemektedir (38). Kinazlar üzerindeki etkilerine bakıldığında teofilinin, hücre yaşamı, proliferasyonu ve inflamasyonunda önemli rol oynayan PI-3Ks'leri direkt olarak inhibe ettiği bildirilmektedir (38). KOAH'taki kronik inflamasyonda apoptozlarının baskılanması nedeniyle granülositlerin yaşam sürelerinin uzaması önemli olabilir. İn vitro ortamda teofilin nötrofil, eozinofiller ve T lenfositlerin apoptozisini indükte etmektedir (38,73). Teofilinin sayılan bu etkilerinin genel olarak yüksek dozlarda olduğu ileri sürülmektedir (38).

Daha düşük, yani terapötik dozlarda ise teofilinin HDAC'ın aktivasyonu ile ilgili yeni mekanizmaların yer aldığı etkileri tanımlanmıştır (38,74) (Şekil 1). Çalışmalar, teofilinin HDAC aktivitesini artırdığı ve böylece inflamatuvar genlerin ekspresyonunu baskıladığını göstermiştir (74,75). Teofilinin terapötik konsantrasyonlarında (10^{-6} - 10^5 M) ortaya çıkan bu etki, daha yüksek konsantrasyonlarda (10^{-4} M) kaybolmakta ve nonselektif HDAC inhibitörü trichostatin A tarafından baskılanmaktadır. Düşük doz teofilinle (ortalama plazma konsantrasyonu 5 mg/mL civarında) tedavi edilen astmatiklerin bronş biyopsilerinde HDAC aktivitesinde anlamlı bir artış gözlenmiş olup, bu da düşük terapötik konsantrasyonların in vivo ortamda HDAC'ı aktive etmede yeterli olduğunu göstermektedir (75). Te-



Şekil 1. Teofilin direkt olarak histon deasetilazları (HDAC) aktive eder. Bu da NF-κB gibi transkripsiyon faktörleri tarafından uyarılan granülosit-makrofaq koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve interlökin (IL)-8 gibi inflamatuvar proteinlerin süpresyonuna yol açar. Kortikosteroidler de bir başka mekanizmayla, bir moleküler köprü olarak görev yapan glukokortikoid reseptörleri (GR) aktive ederek aktive transkripsiyonel kompleks bölgesine HDAC'ları toplamak suretiyle HDAC'ı aktive eder. Bu da teofilin ve kortikosteroidlerin inflamatuvar gen ekspresyonunu baskılamada sinerjistik etkilere sahip olduklarını düşündürmektedir. (38 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

ofilinin antiinflamatuvar etkilerinin kortikosteroidlerinkinden farklı olduğu, direkt olarak HDAC'ı aktive ettikleri düşünülmektedir (61). Düşük doz teofilinin HDAC üzerindeki etkisinin altında yatan mekanizmalar henüz bilinmemesine rağmen, bu etkinin teofilinin bilinen tüm yan etkilerinden sorumlu olan fosfodiesteraz inhibisyonu veya adozin reseptör antagonizminden bağımsız olduğu ve oksidatif stres altında çıktığına inanılmaktadır (38). Bu etki oksidatif strese bağlı olarak HDAC aktivitesinin düşmesi ile ilişkili olabileceği gibi, bir diğer olasılık teofilinin oksidatif stres tarafından aktive edilen sinyal ileti yolak(lar)ı ile etkileşimi olabilir (38). KOAH'lı hastaların makrofaqlarında, HDAC aktivitesinde belirgin bir azalma söz konusu olup, bu düşük doz teofilin tarafından normale, hatta normalin üstüne çıkarılabilmektedir (61). Son zamanlarda yapılan çalışmalar teofilinin KOAH'lı hastalardan alınan akciğer hücrelerinde, HDAC2 eksp-

resyonunu artırarak steroidlerin antiinflamatuvar etkilerini restore edebileceği gösterilmiştir (76). Diğer yandan, çalışmalar düşük doz teofilinin, steroidlerin tersine, KOAH'lı hastaların indükte balgamında nötrofil, IL-8 ve miyeloperoksidaz düzeylerini azalttığını göstermiştir (77). İlginç olarak, ayrı ayrı verildiklerinde herhangi bir etki görülmemesine rağmen, düşük doz teofilin (10^{-5} M) ve deksametazon (10^{-10} M) kombinasyonları hem makrofaqlarda hem de epitel hücrelerinde inflamatuvar sitokin salınımını azaltmaktadır (61). Bu durum düşük doz teofilinin KOAH'ta antiinflamatuvar etkisinin olabileceğini ve steroidlerin antiinflamatuvar etkilerine olan direncin kalkmasına yardımcı olacaklarını düşündürmektedir. Dolayısıyla, KOAH'ta steroidler tarafından baskılanamayan inflamasyon ve hastalık progresyonu, teorik olarak teofilinlerin bu etkisi sayesinde durdurulabilir. Diğer yandan, astımlı hastalarla yapılan klinik çalışmalar da teofilinin

oral yoldan kullanımının steroidlerin akciğer fonksiyonları üzerindeki etkilerini artırabileceğini telkin etmektedir (78,79). Teofilinin kullanımını kısıtlayan sıkça görülen önemli yan etkileri plazma konsantrasyonları 20 mg/L'nin üzerine çıktığında görülmektedir (38). Bu yan etkiler sıklıkla baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, gastrik yakınmalar olup, yüksek konsantrasyonlarda konvülsiyonlar, kardiyak aritmiler ve ölüm ortaya çıkabilmektedir (38). Bu durumda, HDAC'ı aktive eden düşük dozların daha güvenli oldukları düşünülebilir.

Teofilinin oksitriplin, teofilin kalsiyum salisilat, teofilin sodyum asetat ve teofilin glisinat gibi tuzlarından oluşan deriveleri ile organik bazlarla yaptığı ve suda daha fazla çözünen kompleksleri söz konusudur (80). Bunlardan en çok kullanılanı etilendiamin ile yaptığı kompleks olan aminofilin olup, ağırlığının %90 kadarı teofilinle eş değerdir (80). Aminofilin, teofilin ve diğer türevlerinin inhalasyon yoluyla verilmesi suretiyle daha önceki yıllarda sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır (81,82). Bunlardan Cushley ve arkadaşlarının çalışmasında aminofilin, inhalasyon yoluyla verildiğinde teofilin ve diğer türevleri (glisin teofilinat ve diprofilin) arasında astımlı hastalarda spesifik hava yolu iletkenliğini (sGaw) en çok artıran ajan olmuştur. Bu çalışmalar, söz konusu ajanların astımlı hastalarda değişik oranlarda bronkodilatör etki gösterebileceğini ve distile suyun yol açtığı bronkokonstrüksiyonu önleyebileceğini bildirmektedir (81-83). Ülkemizde de geçmiş yıllarda gerek KOAH'lı gerekse de astımlı hastalarda aralarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Bölümünün de olduğu kimi merkezlerde inhale aminofilin tedavisi uygulanmış, sonuçları bilimsel parametrelerle değerlendirilmese de genel olarak hastaların yarar gördükleri gözlenmiştir (Yayınlanmamış gözlemler). Ancak inhalasyon yoluyla verilen aminofilin ve diğer teofilin türevlerinin bu etkilerinin altında yatan mekanizmalar ve KOAH'taki etkisi bilinmemektedir. Yine, teofilinin KOAH'ta inhale steroid tedavisinin etkinliğini artırıp artıramayacağı bilinmemektedir.

Sonuç olarak, KOAH'ta karmaşık ve steroidlere dirençli bir hava yolu inflamasyonu söz konusudur. Teofilin ile yapılan laboratuvar çalışmaları,

bu ajanın steroidlerin antiinflamatuvar etkinliğini yerine koyma potansiyeli taşıdıklarını göstermektedir. Ancak laboratuvarda gözlenen bu etkilerin geniş klinik çalışmalarla test edilmesi gerekmektedir. Araştırmaların olumlu çıkması halinde KOAH'ın tedavi ve takibinde çığır açacak gelişmeler yaşanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-55.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
3. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81.
4. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-32.
5. Tatlıcıoğlu T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve geleceği. *Tuberk Toraks* 2007; 55: 303-18.
6. Kocabaş A. KOAH'da doğal gelişim. Umut S, Yıldırım N (editörler). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları ABD Kitapları Dizisi, 2005: 10-27.*
7. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005; 118: 1364-72.
8. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005; 366: 104-6.
9. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, et al. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 542-6.
10. Kiraz K, Kart L, Demir R, Oymak S, et al. Chronic pulmonary disease in rural women exposed to biomass fumes. *Clin Invest Med* 2003; 26: 243-8.
11. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005; 99: 93-8.
12. Sezer H, Akkurt I, Guler N, et al. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 59-62.
13. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth we-

- ight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-5.
14. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: Results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999; 13: 1109-14.
 15. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365: 2225-36.
 16. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709-21.
 17. Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 6-14.
 18. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1277-85.
 19. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1480-5.
 20. Tzanakis N, Chrysofakis G, Tsoumakidou M, et al. Induced sputum CD8⁺ T-lymphocyte subpopulations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2004; 98: 57-65.
 21. Saetta M, Distefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1646-52.
 22. Zhu J, Qiu YS, Majumdar S, et al. Exacerbations of bronchitis: bronchial eosinophilia and gene expression for interleukin-4, interleukin-5, and eosinophil chemoattractants. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 109-16.
 23. Qiu Y, Zhu J, Bandi V, et al. Biopsy neutrophilia, chemokine and receptor gene expression in severe exacerbations of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 968-75.
 24. Fujita J, Nelson NL, Daughton DM, et al. Evaluation of elastase and antielastase balance in patients with chronic bronchitis and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 57-62.
 25. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 530-4.
 26. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, et al. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 349-55.
 27. Vernooij JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1218-24.
 28. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 893-8.
 29. Vernooij JH, Lindeman JH, Jacobs JA, et al. Increased activity of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in induced sputum from patients with COPD. *Chest* 2004; 126: 1802-10.
 30. Demedts IK, Morel-Montero A, Lebecque S, et al. Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from COPD patients. *Thorax* 2006; 61: 196-201.
 31. Dekhuijzen PNR, Aben KHH, Dekker I, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 813-6.
 32. Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattini G, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. *Thorax* 2003; 58: 585-8.
 33. Bucchioni E, Kharitonov SA, Allegra L, Barnes PJ. High levels of interleukin-6 in the exhaled breath condensate of patients with COPD. *Respir Med* 2003; 97: 1299-302.
 34. Russell RE, Culpitt SV, DeMatos C, et al. Release and activity of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26: 602-9.
 35. Di Stefano A, Caramori G, Capelli A, et al. Increased expression of NF- κ B in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *Eur Respir J* 2002; 20: 556-63.
 36. Caramori G, Romagnoli M, Casolari P, et al. Nuclear localisation of p65 in sputum macrophages but not in sputum neutrophils during COPD exacerbations. *Thorax* 2003; 58: 348-351.36.
 37. Urnov FD, Wolffe AP. Chromatin remodeling and transcriptional activation: The cast (in order of appearance). *Oncogene* 2001; 20: 2991-3006.
 38. Barnes PJ. Theophylline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New Horizons. Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 334-9.
 39. de Ruijter AJM, van Gennip AH, Caron HN, et al. Histone deacetylases (HDACs): Characterization of the classical HDAC family. *Biochem J* 2003; 370: 737-49.
 40. Ito K, Caramori G, Lim S, et al. Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 392-6.
 41. Ito K, Ito M, Elliott WM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1967-76.
 42. Adcock IM, Chung KF, Caramori G, Ito K. Kinase inhibi-

- tors and airway inflammation. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 118-32.
43. Lee M and Goodbourn S. Signalling from the cell surface to the nucleus. *Essays Biochem* 2001; 37: 71-85.
 44. Cuenda A, Rousseau S. p38 MAP-kinases pathway regulation, function and role in human diseases. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1358-75.
 45. Condliffe AM, Cadwallader KA, Walker TR, et al. Phosphoinositide 3-kinase: A critical signalling event in pulmonary cells. *Respir Res* 2000; 1: 24-9.
 46. Finan PM, Thomas MJ. PI 3-kinase inhibition: A therapeutic target for respiratory disease. *Biochem Soc Trans* 2004; 32: 378-82.
 47. Paez JG and Sellers WR. *PI3K/PTEN/AKT pathway*. T.H.E. Editor(s) (ed.). A critical mediator of oncogenic signaling. Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands, 2002: 1-6. http://research.dfci.harvard.edu/sellerslab/publications/Paez_bkchapter_2002.pdf.
 48. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144-8.
 49. Kumar S, Boehm J, Lee JC. p38 MAP kinases: Key signalling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 717-26.
 50. Eynott PR, Nath P, Leung SY, et al. Allergen-induced inflammation and airway epithelial and smooth muscle cell proliferation: Role of Jun N-terminal Kinase. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 1373-80.
 51. Ito K, Caramori G, Adcock IM. Therapeutic potential of phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors in inflammatory respiratory disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321: 1-8.
 52. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, et al. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1304-9.
 53. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
 54. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128: 2099-107.
 55. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002; 121: 127-130.
 56. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-53.
 57. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.
 58. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease: Lung Health Study II. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-9.
 59. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Revised 2006). Global initiative for asthma. Available at www.ginasthma.org.
 60. Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004; 363: 731-3.
 61. Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, et al. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med* 2004; 200: 689-95.
 62. Donnelly LE, Newton R, Kennedy GE, et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: Molecular mechanisms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287: 774-83.
 63. Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin-1 beta induced histone H4 acetylation on lysines 8 and 12. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 6891-903.
 64. Marwick JA, Kirkham PA, Stevenson CS, et al. Cigarette smoke alters chromatin remodeling and induces proinflammatory genes in rat lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 633-42.
 65. Ricciardolo FL, Caramori G, Ito K, et al. Nitrosative stress in the bronchial mucosa of severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1028-35.
 66. Hanania NA, Donohue JF. Pharmacologic interventions in chronic obstructive pulmonary disease: Bronchodilators. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 526-34.
 67. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003; 327: 643.
 68. Duffy N, Walker P, Diamantea F, et al. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 713-717.
 69. Cyr MC, Beauchesne MF, Lemièrre C, Blais L. Effect of theophylline on the rate of moderate to severe exacerbations among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Clin Pharmacol* 2007 (in press).
 70. Ram FS. Use of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: Examining the evidence. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 132-9.
 71. Rennard SI. Treatment of stable chronic obstructive pul-

- monary disease. *Lancet* 2004; 364: 791-802.
72. Takanashi S, Hasegawa Y, Kanehira Y, et al. Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers. *Eur Respir J* 1999; 14: 309-14.
73. Yasui K, Hu B, Nakazawa T, Agematsu K, Komiyama A. Theophylline accelerates human granulocyte apoptosis not via phosphodiesterase inhibition. *J Clin Invest* 1997; 100: 1677-84.
74. Hansel TT, Tennant RC, Tan AJ, et al. Theophylline: Mechanism of action and use in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Today* 2004; 40: 55-69.
75. Ito K, Lim S, Caramori G, Cosio B, et al. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 8921-6.
76. Ito K, Yamamura S, Essilfie-Quaye S, et al. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-kappaB suppression. *J Exp Med* 2006; 203: 7-13.
77. Culpitt SV, de Matos C, Russell RE, et al. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1371-6.
78. Lim S, Jatakanon A, Gordon D, et al. Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice. *Thorax* 2000; 55: 837-41.
79. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1412-8.
80. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2. 5. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık, 1990: 1545-51.
81. Thompson PJ, Kemp MW, McAllister W, Turner-Warwick M. The use of aminophylline by inhalation. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14: 463-4.
82. Cushley MJ, Holgate ST. Bronchodilator actions of xanthine derivatives administered by inhalation in asthma. *Thorax* 1985; 40: 176-9.
83. Fontana GA, Hanson PJ, Cardellicchio S, et al. Effect of aminophylline aerosol on the bronchial response to ultrasonic mist of distilled water in asthmatic patients. *Respiration* 1988; 54: 241-6.