

Epitel hasarının ve tamir mekanizmalarının akciğer hastalıklarındaki rolü

The role of epithelial injury and repair mechanisms in lung diseases

Pınar UYSAL¹, Nevin UZUNER¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Klinik Allerji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Division of Immunology and Clinical Allergy, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey

ÖZ

Hava yolu epiteli inhale irritanlar, allerjenler, patojenler ve zararlı maddelere karşı kompleks bir fizikokimyasal bariyerdir. Bronşiyal epitel, bariyer olarak görev yapmasına ek olarak, çeşitli epitel tamir mekanizmalarını gerçekleştirerek pulmoner doku savunmasını başlatmada ve artırmada önemli bir rol oynar. Epitel hücreindeki fonksiyonel değişimle başlayan akciğer doku tamir süreci epitel-mezenkimal dönüşüm hipoteziyle açıklanmaya çalışılmaktadır. Epitelin dendritik hücre, düz kas hücreleri ve fibroblastlar gibi diğer submukozal hücrelerle ilişkilerinin, çeşitli pulmoner hastalıkların başlamasında ve gelişmesinde koruyucu rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Yeni kanıtlar, bazı farklı tamir mekanizmalarının veya bozulmuş tamir sürecinin akut solunum sıkıntısı sendromu, astım, kistik fibrozis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve idiyopatik pulmoner fibrozis gibi pulmoner hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu derlemede, farklı pulmoner hastalıkların patogenezinde doku tamir mekanizmalarının rolüyle ilgili literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

(*Asthma Allergy Immunol 2012;10:107-120*)

ABSTRACT

The airway epithelium is a complex physicochemical barrier to inhaled irritants, allergens, pathogens and noxious substances. It is now clear that bronchial epithelium, in addition to acting as a barrier, plays a crucial role in initiating and augmenting pulmonary tissue defence by contributing various epithelial repair mechanisms. The pulmonary repair process by the contribution of epithelial cell functional transition is tried to be explained by epithelial-mesenchymal transition hypothesis. It is widely accepted that the relation of the epithelium with other submucosal cells such as dendritic cells, smooth muscle cells and fibroblasts has a sentinal role in the initiation and development of various pulmonary diseases. The recent evidence shows that some different repair mechanisms or altered repair process might play role in pathogenesis of pulmonary diseases including acute respiratory distress syndrome, asthma, cystic fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, and idiopathic pulmonary fibrosis. The purpose of this review is to revise the literature about the role of tissue repair mechanisms in the pathogenesis of various pulmonary diseases.

(*Asthma Allergy Immunol 2012;10:107-120*)

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Pınar UYSAL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Klinik Allerji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

e-posta: druysal.pinar@gmail.com

Anahtar kelimeler: Akciğer hastalıkları, epitel, epitel-mezenkimal dönüşüm, pulmoner hasar, pulmoner inflamasyon

Geliş Tarihi: 01/11/2011 • Kabul Ediliş Tarihi: 06/11/2012

GİRİŞ

Akciğerler devamlı olarak sigara, hava kirliliği, egzoz gazları, allerjenler, virüsler ve fiziksel travma (mekanik ventilasyon vb.) gibi çevresel faktörlere maruz kalır. Bu nedenle, solunum epiteli fiziksel dış ortamla akciğer dokusu arasında bariyer görevi görür^[1]. Solunum epiteli ayrıca akciğerlerdeki sıvı dengesini düzenler, inhale edilen zararlı maddeleri metabolize eder, hava yolu düz kas tonusunu ayarlar ve hasar gelişmesi durumunda da mukus, immünglobulin, lizozim, laktoferrin gibi antimikrobiyal ve araşidonik asit gibi proinflamatuvar maddeleri salgılayarak inflamasyonun başlatılmasını sağlar^[2].

HAVA YOLU EPİTEL HÜCRELERİNİN ÖZELLİKLERİ ve FONKSİYONU

Hava yolu epiteli yavaş fakat devamlı yenilenme gösteren dinamik bir dokudur. Solunum mukozası trakeadan alveollere kadar çok katlı psödostratifiye epitelden oluşurken alveollerde yerini tek katlı küboid epitele bırakır^[1,2].

Hava yolu epitelinde yapısal, fonksiyonel ve biyokimyasal özelliklere göre yaklaşık sekiz tip hücre tanımlanmıştır. Bu hücreler kolumnar silli, sekretuar ve bazal hücreler olmak üzere üç ana grupta incelenir^[1].

Kolumnar silli epitel hücreler, tüm hücrelerin %50'sinden fazlasını oluşturur. Bu hücreler en çok trakeada bulunur ve alveollere doğru sayıları gittikçe azalır. Düzenli siliyer aktiviteyle mukus klerensini sağlar. Bazal veya sekretuar hücrelerin farklılaşmasıyla oluşan kolumnar silli epitel hücrelerinin en gelişmiş (iyi diferansiye olmuş) hücre grubu olduğu kabul edilir^[1,2].

Sekretuar hücrelerden olan goblet hücreleri, trakeadan bronşiyollere kadar uzanır. Salgılandıkları mukusla solunum yollarına giren patojenler ve yabancı cisimler tutulur. Bu hücreler kendi kendilerini yenileyebilir veya silli epitel

Key words: Lung diseases, epithelium, epithelial-mesenchymal transition, pulmonary injury, pulmonary inflammation

Received: 01/11/2011 • Accepted: 06/11/2012

hücrelere dönüşebilir. Astım ve kronik bronşit gibi inflamatuvar hastalıklarda çoğalarak mukus hücre hiperplazisi ve metaplazisine neden olur^[3].

Bazal hücreler, büyük hava yollarından bronşiyollere kadar uzanır. Sayıları epitelin kalınlığıyla orantılıdır. İntegrinler ($\alpha6\beta4$) ve hemidesmozom kompleksleriyle bazal membrana sıkıca tutunur. Diğer hücrelere göre daha az farklılaşan (diferansiye olan) bazal hücreler, transkripsiyon faktör transformasyon-ilişkili protein 63 (*Trp63*) ile sitokeratin 5 ve 14 (KRT5 ve KRT14)'ü eksprese eder^[4,5]. Bu hücre grubu, akciğerlerde hasar olması durumunda primer kök hücre görevi üstlenerek kendilerini yeniler, goblet hücrelerine ve silli epitele dönüşebilir^[1,4]. Bazal hücrelerin sekretuar hücrelere dönüşebilmesi için komşu epitel hücrelerinden salınan Wnt, epitel büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) ve SPDEF (SAM pointed domain ETS faktör) gibi parakrin sinyallere ihtiyacı olduğu düşünülmektedir^[4,5].

Bazal hücreler, küçük hava yollarında yerlerini Clara hücrelerine bırakır. Clara hücreleri sürfaktan, lökosit proteaz inhibitör ve aromatik hidrokarbonları metabolize edebilen p450 monooksijenaz salgılar ve böylece inflamasyonu azaltır^[6]. Ayrıca bu hücreler, silli epitel ve mukus salgılayan hücrelere dönüşebilir, hasar olması durumunda ise progenitor/öncül hücre gibi fonksiyon gösterebilir^[4-6].

Pulmoner nöroendokrin hücreler epitel dokusu içinde dağınık şekilde larinksten bronşiyolo-alveoler birleşimine kadar yerleşir. Fetal akciğer dokusunun gelişiminde görev alır. Bazal hücrelerin hasarlanması durumunda ise kök hücre görevi üstlenir^[1].

Alveoler epitel hücreleri tip 1 ve tip 2 pnömositlerden oluşur. Tip 1 hücreler, hava-kan

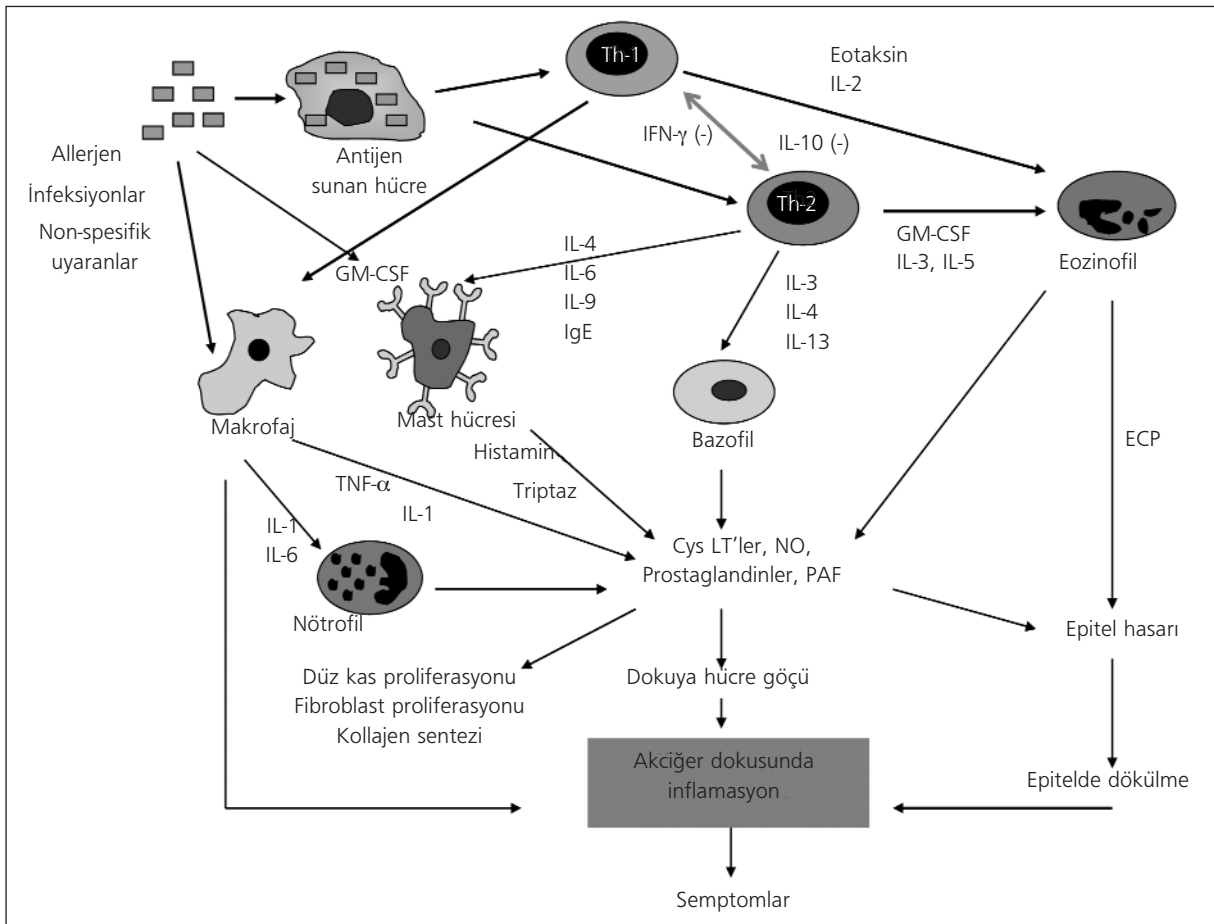
dolaşımı arasında bariyer görevi görürken, tip 2 hücreler sürfaktan sentezi, sekresyonu ve geri emilimini sağlar. Tip 2 hücreler, aynı zamanda, kök hücre fonksiyonunu üstlenir ve gerektiğinde tip 1 hücelere dönüşebilir^[7]. Epitel hücrelerinin dendritik hücreler, doku makrofajları ve fibroblastlar ile hücreler arası sinyalizasyon ağı ve çeşitli sitokin ve kemokinlerin etkisiyle yakından ilişkisi vardır^[1].

Epitel dokusuna ek olarak monosit ve dendritik hücre gibi inflamatuvar hücreler, doku makrofajları, polimorfonükleer lökositler, fibroblastlar ve düz kas hücreleri epitelin hemen altında yerleşerek epitel mikroçevresinin oluşmasında katkıda bulunur^[1]. Epitel hücrelerinin salgıladıkları sitokin ve kemokinler ile diğer hücrelerle ilişkileri Şekil 1'de özetlenmiştir.

AKCİĞER HASARI ve EPİTEL

Akciğer epiteli yavaş çoğalmasına rağmen epitel bütünlüğünü bozan bir hasarla karşılaşması durumunda hızla yenilenme kapasitesine sahiptir. Akciğer hasarının erken döneminde doku tamiri akciğerin her yerinde aynı iken, persistan akciğer hasarında tamir mekanizmaları akciğer dokusuna, dokunun matriks özelliklerine, oksijenasyon düzeyine, hasarlı bölgenin damarlara ve lenfatiklere komşuluğuna, sürfaktan ve mukus sekresyonu ile progenitör hücrelerin yoğunluğuna bağlı olarak değişir^[8].

Akciğer epitelinin tamir mekanizmaları, tamir basamaklarındaki aksaklıkların neden olduğu hastalıklar ve bu hastalıkların tedavileri halen bilinmezliğini korumaktadır. Ortaya atılan birçok varsayım olmasına rağmen henüz net bir



Şekil 1. Hava yolu epitel hücreleri, subepitel dokuda yer alan hücre tipleri ve bu hücrelerden salgılanan sitokin ve kemokinler arasındaki ilişki.

fikir birliğine ulaşamamıştır. Yapılan çalışmaların birçoğu farelerde psödostratifiye epitel özelliği gösteren trakea epitelinde gerçekleştirilmekte ve insan epitelindeki hasar-tamir mekanizmaları bu yolla açıklanmaya çalışılmaktadır^[5].

AKCİĞER DOKU TAMİRİNDE EPİTEL DİŞİNDA ROL ALAN DİĞER YAPILAR

Vitronektin ve İntegrinler

Epitel hücreleri vitronektin, tenaskin, osteopontin ve fibronektinin bağlandığı beş tip alfa V-integrin ekspres eder. Vitronektin, bir ekstraselüler matriks proteindir. Hücre adezyonu ve migrasyonunu sağlayarak yara iyileşmesinde önemli rol oynar. İntegrinler özellikle de av β 6, av β 3 ve av β 5 hücre migrasyonu, proliferasyonu, diferansiyasyonu, apoptozu, doku remodelingi ve TGF- β salınımını sağlar^[9].

Hyalüronan

Hyalüronan, akciğer epitel bütünlüğünün sağlanmasında rol oynayan glikozaminoglikan yapısında bir matriks bileşenidir. Alveol epitelindeki Toll-like reseptör (TLR)-2 ve TLR-4'e bağlanarak kemokin salınımına ve nötrofil göçüne neden olur. Epitel hücrelerini apoptozdan ve hasardan koruduğu düşünülmektedir^[10]. Astım, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve pulmoner fibroziste hyalüron eksikliği gösterilmiş, fakat patogenezi henüz açıklanamamıştır^[11].

CD44

CD44 bir adezyon molekülüdür. CD44 hyalüronanın, fibronektinin ve kollajenin hücrelere bağlanmasını sağlar. Akciğerlerde hasar esnasında hyalüronan, CD44, TLR-2, TLR-4 eksikliğinden herhangi birinin olması durumunda yeterli inflamatuvar yanıt gerçekleşmez ve ağır epitel hasarı görülür^[12].

Bazal Membran

Bazal membran, epitel hücrelerinin adezyonu, migrasyonu ve polaritesinin korunmasını sağlar. Dış ortamla arada bariyer oluşturması nedeniyle epitel dokusunun önemli bir yapı taşıdır. Bazal hücreler bazal membranın lamina

densa tabakasını ve fibroblastlar da lamina retikülaris tabakasını oluşturur. Fibrozisle seyreden kronik akciğer hastalıklarının hemen hepsinde kalınlığı artan bazal membran kısmının lamina retikülaris olduğu, bu nedenle de fibrozisin aşırı fibroblast yanıtına bağlı olduğu gösterilmiştir^[1].

Fibroblast ve Miyofibroblastlar

Akcığerin tamir mekanizmalarında bahsedilmesi gereken diğer bir konu da, fibroblastların akciğer hastalıklarının patogeneziindeki yeridir. Bu nedenle, akciğerlerdeki fibroblast kaynağı birçok araştırmacının ilgisini çekmiş ve bugüne kadar iki önemli hipotez ortaya atılmıştır. Hipotezlerin birincisi ve akciğer epitel tamir mekanizmalarının açıklanmasındaki en geçerli varsayım, epitel hücrelerinin bağlantılarını kaybetmeleri, hareket kazanmaları ve mezenkimal hücrelere dönüşmelerini açıklamaya çalışan epitel-mezenkimal dönüşüm (EMT) hipotezidir. EMT, epitelin altındaki mezenkim dokusu içinde bulunan fibroblast, ekstraselüler matriks, düz kas, damar, sinir hücreleri ile sinyalizasyonunu ve epitel hücrelerinin miyofibroblasta dönüşümünü ifade eder^[9,13]. Hipotezlerin ikincisi ise hasar durumunda kemik iliğinin aktifleşmesi, fibrosit olarak tanımlanan kemik iliği kök hücrelerinin akciğerlere göç etmesi, daha sonra akciğerlerde fibroblasta daha sonra da miyofibroblasta dönüşmeleridir^[14].

İlk hipotezde EMT'yi gerçekleştiren öncül/progenitör hücreler daha önce de bahsedildiği gibi proksimal trakeada, büyük hava yollarının submukozal bezlerinde ve bronşiyal kartilajöz bölgede bulunan p63, KRT5⁺ ve KRT14⁺ bazal hücreler, bronşiyolo-alveoler birleşim bölgesinde bulunan Clara hücreleri, alveol içindeki ATII hücreleri, bazal hücreler ile Clara hücrelerinin yokluğunda fonksiyon gören pulmoner nöroendokrin hücrelerdir^[9]. Ayrıca, bir grup yazar en gelişmiş hücre tipi olduğu kabul edilen silli epitel hücrelerinin de akut astım atağı veya viral infeksiyonlar esnasında mukus salgılayan hücrelere dönüşebileceğini öne sürmektedir. Hücrelerin dışında TGF- β ve E-cadherin de EMT'de düzenleyici görev yapar^[15].

İkinci hipoteze göre kemik iliği kaynaklı hematopoietik kök hücre, mezenkimal stromal hücre, endotel progenitör hücre ve dolaşan fibrositlerin farklılaşmış hava yolu epiteline dönüştükleri düşünülmektedir. Hücrelerin hasarlı bölgeye göçünü etkileyen en önemli faktör hastanın yaşı ve dolaşan hücrelerin tipidir^[16-18]. Hasarlı dokuya ulaşan hücrelerin herhangi bir değişim göstermedikleri, akciğer epitel hücreleriyle füzyona uğradıkları hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir^[19,20].

AKCİĞERİN SAVUNMA MEKANİZMALARI

Akcüğerin savunma mekanizmaları sağlam epitel dokusu, tight junctionlar, pattern-recognition reseptörler (PRR) özellikle de PRR'lerin alt grubu olan TLR'ler, mukosilyer klerens, lizozim, laktoferrin, kollektin ve dendritik hücrelerdir^[1,9]. PRR'ler, kendinden olan ve olmayan hücrelerin ayırt edilmesini sağlarken; TLR'ler bakteri, virüs, mantar veya parazitlerin kendilerine özgü bölgelerini tanıyarak hücre savunmasında yer alır. Bahsedilen reseptörlerden TLR-1, -2, -4, -5, -6 ve -9 bakterileri tanıma kapasitesine sahiptir; TLR-3, -7 ve -8 anti-viral yanıt oluşturur^[21,22].

Solunum mukozasında meydana gelen immün yanıt enfeksiyöz tehdidin yoğunluğuna bağlı olarak değişir. Enfeksiyonun olmadığı durumda, epitel hücreleri ve antijen sunan hücreler tarafından T lenfositlerini baskılayıcı TLR-ilişkili SIGIRR, Tollip, IRAK-M gibi inhibitör mediyatörler salgılanır. Enfeksiyon durumunda ise interferon-gama (IFN- γ) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) aracılığıyla TLR-2 uyarısı artırılır, antimikrobiyal yanıt oluşturulur ve inflamasyon başlatılır^[23].

Diğer taraftan enfeksiyon etkeninin tipi ve miktarı da inflamasyonu etkiler. Düşük doz lipopolisakkaridler epitel hücrelerinden TGF- α ve EGFR salgılanmasına neden olarak hasar sonucu epitelin iyileşmesini sağlarken, yüksek doz lipopolisakkaridler inflamasyonun şiddetlenmesine ve epitel hücrelerinde apoptoza neden olmaktadır. Tüm bu veriler mikroçevrenin immün dengesinde epitel hücrelerinin

belirleyici rolünün olduğunu göstermektedir^[24].

Hasar durumunda epitel hücrelerinden prostaglandin E₂ (PGE₂), PGF_{2 α} gibi lipid mediyatörler; interlökin (IL)-1, IL-6, IL-10, TNF- α gibi sitokinler; IL-8, RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted), monosit kemoattractan protein-1 (MCP-1), MCP-4, eotaksin-1 gibi kemokinler; TGF- β , EGF, granülosit monosit koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi büyüme faktörleri; nitrik oksit, beta-defensin, endotelin ve integrin salgılanır^[1,9]. PGE₂'nin hava yolu düz kasları, mukus sekresyonu ve sinir aktivasyonu üzerine baskılayıcı etkileri vardır^[25]. Nitrik oksitin bronkodilatör, EGF'nin epitel hücresinde migrasyon, proliferasyon, diferansiyasyon etkisi bulunmaktadır^[26]. Diğer taraftan, beta-defensin inhale edilen patojenlerin akciğer dokusunda artışını inhibe eder, mukosilyer klerens veya fagositozla temizlenmelerini sağlar^[27].

HASAR TAMİR MEKANİZMALARI ve EPİTEL-MEZENKİMAL DÖNÜŞÜM HİPOTEZİ

Akcüğerdeki hasarın tamirinde EMT önemli rol oynar. Hasarla birlikte epiteldeki persistan aktivasyon ve sinyalizasyon mikroçevrenin yeniden yapılanmasını sağlayan EMT'yi aktifler. EMT'de daha önce bahsedildiği gibi, epitel hücreleri mezenkim dokusu içinde bulunan birçok hücre etkileşime girer. Hasarlı dokuda epitel hücreleri kendi özelliklerini kaybeder ve diğer hücrelerin görevlerini üstlenir^[28]. Epitelin yüzeyinde bulunan CD44 ve hücre çekirdeğindeki NF- κ B ekspresyonu, TGF- β , FGF (fibroblast büyüme faktörü), PDGF (trombosit kökenli büyüme faktörü), TNF- α ve EGF EMT'yi düzenler^[29].

EMT'de ilk olarak hasarlı epitel hücreleri apoptoza uğrar. Apoptoz, inflamatuvar yanıtla bağlı olmadan hücrelerin hızlı ve etkili bir şekilde kendi kendini temizlemesidir. Apoptoz diğer bir deyişle programlanmış hücre ölümüdür. Apoptotik hücreler doku makrofajları tarafından tanınır ve hızla ortamdan uzaklaştırılır. Böylece doku en az hasarla tamir olur^[30].

Hayvan çalışmalarında gösterildiği üzere, kobaylarda yıkılan bronş epitel hücrelerinin hemen komşuluğundaki hücreler doku hasarının ilk 15 dakikasında hasarlı bölgeye doğru yayılmaya başlar (spreading evresi). Sonraki ilk 12-24 saatte hasarlı bölgeye doğru hücre göçü (migrasyon evresi) devam eder^[31].

Epitel tamirinin yayılma ve migrasyon aşamasında RhoA ve Rac 1 gibi sinyaller salgılanır. Bu sinyaller parakrin etkilerle hasarlı epitelin komşuluğundaki hücrelerin lamellipodiyal çıkıntılar oluşturmasını ve sinyalin kaynağına doğru yönlendirmelerini sağlar. Rac1 daha çok hücre migrasyonunda rol alırken, RhoA adezyonun sağlanmasına yardımcıdır. Fokal adezyon kompleksleri ve integrinler hücre içinde bulunan aktinle etkileşime geçer. Etkileşimler zaman içinde artar, hücreler arasında adezyonlara sebep olur ve hücreler hasarlı yeri kaplar^[32].

Migrasyon ve yayılma aşamasında hücreler kendine özgü özelliklerini kaybeder yani de-diferansiyasyona uğrar, yassılaştır ve tek katlı hücre tabakası şeklinde hasarlı yeri kaplar. Hasar tamirinde rol alan bu hücreler, öncelikle bazal hücreler ve distal hava yollarında bulunan Clara hücreleridir. Fizyolojik şartlarda aktif olmayan bu hücreler mikroçevreden salınan birçok sitokin ve kemokinin etkisiyle aktifleşir. Akciğer hasarı oluşturulduktan 1-2 gün sonra distal bronşiyollerde EGF, EGFR, TGF- α ve IL-1 β artar. Bu sitokinlerin etkisiyle ilk 24 saatte doku tamiri hızlanır, daha sonraki dört ile yedi gün içinde de yavaşlayarak devam eder. Hasarın 72. saatinde, farklılaşmamış hücrelerinden oluşan tek katlı epitel dokusu hasarlı bölgeyi tamamen kaplar. Yayılma aşamasını plazma eksüdasyonu izler. Eksüda, yoğun olarak fibrin, fibronektin, vitronektin, kollajen IV ve laminin içerir. Eksüda salınımıyla bazal membran tamiri için gerekli sitokinlerin hücrelere teması hedeflenir^[33].

Yüzeyin kaplanmasıyla birlikte hücrelerin çoğalması dönemi yani "proliferasyon evresi" başlar. Bu süre ortalama beş gündür. Proliferasyon evresinden sonra de-diferansiyasyon olmuş hücreler tekrar silli epitel hücrelere dönüşür yani re-diferansiyasyon gösterir^[9,33].

Hasardan sonraki ikinci hafta içinde hücre proliferasyonu daha da artar. Skuamöz hücrelere benzeyen epitel hücreleri (re-diferansiyasyon hücreleri) çok katlı bir yapı oluşturur. Yirmi beşinci günden sonra psödostratifiye epitel tabakası oluşmaya başlar. Otuz beşinci günden sonra ise hücrelerde farklılaşma gerçekleşir^[9,33]. Son olarak KRT5⁺ bazal hücreler submukozal kanalları oluşturmak üzere sekretuar hücrelere dönüşür^[4].

Hasarla birlikte subepitel bölgede de değişiklikler görülür. Yaklaşık bir hafta içinde subepitelyal fibroblastlar henüz tam olarak da bilinmeyen faktörlerin etkisiyle aktifleşir ve çoğalmaya başlar. Salınan sitokinlerden özellikle TGF- β 1 ve TGF- β 2, insülin-benzeri büyüme faktörü (ILGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve endotelin subepitelyal fibroblastların aktif miyofibroblastta dönüşmelerini sağlar. Miyofibroblastlar yara iyileşmesinde kilit rol oynar çünkü içerdikleri α -düz kas aktin proteinleri (α -SMA) ile migrasyon yapar, büyüme faktörleriyle kollajen ve diğer ekstraselüler madde birikimini sağlar^[14,33]. Bazal membran kalınlaşır, ekstraselüler matriks miktarı artar, miyofibroblast ve bazen de düz kas kalınlığı artar. Vasküler endotel hücreleri çoğalır ve neovaskülarizasyon gerçekleşir. Zaman içinde inflamasyonun azaltılması ve doku hasarının yaygınlaşmasının önlenmesi için makrofajlardan antiproteazlar, antiinflamatuvar ve antiimmün özelliği olan TGF- β , VEGF, HGF ve β -katenin salgılanır. Bu sitokinlerin etkisiyle dokuda hücre yenilenmesi ve neovaskülarizasyon yavaşlatılır^[8]. Daha sonra inflamasyonun baskılanması, apoptoz ve rezolüsyonla tamir basamakları tamamlanır^[8,9].

HAVA YOLU EPİTELİNİN TAMİR BOZUKLUKLARI ve SOLUNUM YOLU HASTALIKLARI

Akciğer hasarıyla oluşan tamir mekanizmalarında bir bozukluk olması durumunda ARDS, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kistik fibrozis, astım ve idiyopatik pulmoner fibrozis oluşur. Hava yolundaki değişiklikler sonucunda kıkırdağın destek yapısının kaybı, alveol-

lerde ve bronşlarda kollaps, hava yolu duvarında kalınlaşma, aşırı mukus yapımı, sil hareketlerinin kaybı, hava yolu darlığı, tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlara yatkınlık ve kronik inflamasyon gelişir^[30]. Tüm bu değişikliklerin farklı düzeylerde olması farklı hastalık bulgularına neden olur.

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)

ARDS pnömoni, gastrik içeriğin aspirasyonu, sepsis, kan transfüzyonu, hemorajik şok gibi durumlar sonucunda ortaya çıkan ve akut başlangıçlı solunum sıkıntısıyla karakterize olan bir hastalıktır. Hastalığın erken döneminde oluşan yaygın alveoler hasar, interstisyel ödem ve alveoler kollapsa neden olur^[34]. Tedavideki tüm gelişmelere rağmen halen mortalitesi yüksek seyretmektedir. Ölen olguların %55'inde yaygın pulmoner fibrozis görülmesi akciğerlerdeki bozuk tamir mekanizmalarını düşündürmektedir^[35,36].

Hastalık, inflamatuvar/eksüdatif, proliferatif ve fibrotik dönem olmak üzere üç ayrı histopatolojik dönemden oluşur. Hastalıkta bir taraftan inflamasyon süreci yaşanırken, diğer taraftan da tamir mekanizmalarıyla hasar onarılmaya çalışılır. Yani, alveoler epitelin yıkımıyla hiyalin membranın yapımı aynı anda olur. Bu nedenle fibrozing alveolit hastalığın ilk dönemlerinden itibaren görülür^[37].

Hastalığın inflamatuvar/eksüdatif fazında alveoler epitel tip 2 hücrelerinin artmış apoptozu görülür. Plazma eksüdasında bol miktarda bulunan serbest Fas epitel hücre membranına bağlı FasL ile etkileşir ve pnömositlerde erken apoptozu neden olur^[38]. Fas ve FasL yolağı ile ortaya çıkan apoptoz Şekil 2'de gösterilmektedir.

Diğer taraftan, alveoler boşlukta yaygın nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu, proteinden zengin sıvı eksüdasyonu inflamasyona eşlik eder. Nötrofillerden salgılanan nötrofil elastaz ile ekstraselüler matriks ve elastik bağlar yıkılır. Alveoler hücrelerde artmış apoptozun aksine, TNF- α , IL-8 ve IL-1 β etkisiyle hücre içinde NF-

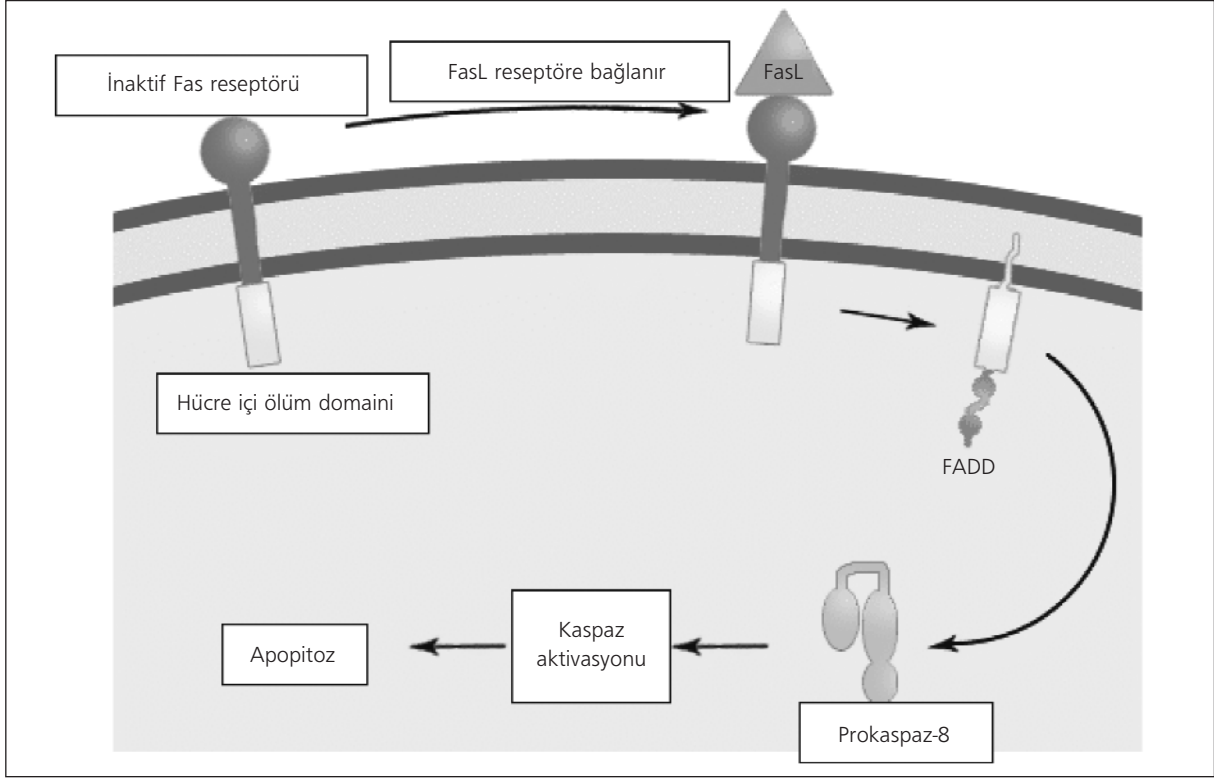
κ B nükleer translokasyonu artırılır ve böylece nötrofillerin apoptozu baskılanır. Ancak iyileşme döneminde tekrardan nötrofil apoptozu hızlanır, inflamasyon baskılanır ve hasarlı bölgede rezolüsyon olur^[39].

Epitelin yaygın hasar görmesi sonucu alveoler yapı, sürfaktan yapımı ve iyon transportu bozular. Ortamda TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 artarken IL-10 azalır. Böylece, bakteriyel infeksiyonlara yatkınlık görülür, sepsis riski artar. Ayrıca, IL-1 β fibroblast aktivasyonunu artırır ve fibroze neden olur. Ancak, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mekanizmalar arasındaki dengeyi sağlayan faktörler henüz netlik kazanmamıştır^[39].

Daha önce de bahsedildiği gibi hiyalüronanın, hücreleri apoptozdan ve hasar sonucu ortaya çıkan yaygın doku kaybından koruduğu düşünülmektedir. Hiyalüronan yüksek molekül ağırlığında bir glikozaminoglukandır. Hiyalüronanın ARDS'nin gelişiminde de rolünün olabileceği düşünülmektedir. ARDS'de yüksek molekül ağırlıklı hiyalüronanın aksine düşük molekül ağırlıklı hiyalüronan artar ve henüz bilinmeyen mekanizmalarla doku hasarına ve inflamasyona neden olur^[39].

Hastalığın klinik olarak düzelmesi altta yatan akciğer patolojisinin düzelmesine bağlıdır. Eksüdanın içerdiği proteinler endositoz ile hücre içine alınırken, hücre içine doğru Na⁺ ve su transportu olur. Böylece eksüda rezorbe edilir. Hasarın erken evresinde apoptozu uğrayan tip 1 alveoler hücreler tamir mekanizmalarıyla tekrardan çoğalmaya başlar. Tip 2 hücreler tekrar sürfaktan sentezler ve endotel-epitel bariyerin oluşması için tip 1 hücrelere dönüşür. Mekanik ventilatör desteği sağlanan hastalarda gerilim kuvvetlerinin etkisiyle bu dönüşüm daha hızlı gerçekleşir^[37].

Hastalığın iyileşme dönemine girmesini sağlamak için fibrinolitik evrenin de başlaması gerekmektedir. Fizyolojik şartlarda fibrin birikimini engellemek için akciğer dokusundan sürekli olarak plazminojen aktivatör ürokinaz salgılanır. Ürokinaz ve doku plazminojen akti-



Şekil 2. Fas reseptörünün FasL ile aktivasyonu ve apoptoz mekanizması (Farmer E. Robbins Pathologic Basis of Disease, 2006. Şekil 22'den alıntılanmıştır).

vatörlerinin eksikliği ARDS'nin en önemli bulgularından olan fibrinozisi artırır. Yaşayan olgularda epitel remodelingi fibrozing alveolite neden olur ve değişen oranlarda akciğer fonksiyon kayıpları görülür^[37]. Ancak, hastalığın patogenezinin açıklanması için gerekli verilerin yetersiz olması nedeniyle yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

KOAH sigara, infeksiyon veya toksik gazlara maruziyet sonucu gelişen ve kısmen geri dönüşümlü olan progresif bir hastalıktır. Sigara dumanı veya diğer toksik maddelere maruz kalmak hava yolu epitel hücrelerinden IL-1 β ve TNF- α salınımına neden olarak inflamasyonu başlatır. KOAH'ta ortamda patojen olsa da olmasa da intraluminal IL-8 artışı submukozal nötrofil sayısının artışına neden olur. Nötrofillerden salınan nötrofil elastaz ve diğer inflamatuvar sitokinler epitel hasarını artırır^[2].

Kistik fibrozis dışındaki akciğer hastalıklarında da oksidan strese bağlı olarak kistik fibrozis transmembran iletim regülatör (CFTR) genindeki eksikliğinin gelişmesi, CFTR kanalının olmaması veya uygun olmayan bir yerde yerleşmesi bozulmuş mukosilyer klerens, hava yolu mukus tıkaçı, tekrarlayan akciğer infeksiyonları ve artmış inflamasyona neden olur. Epitel hücrelerinde cAMP'a bağlı Na⁺ atılımı olmadığı için hücre içinde Na⁺ ve su artar. Diğer taraftan ekstraselüler iyon dengesi bozulduğu için de hava yolu epitel sıvısı azalır, mukus koyulaşır ve mukosilyer aktivite bozulur^[39].

Mukusun koyulaşmasıyla içeriği de değişir. Antibakteriyel proteinlerin özellikle sIgA, laktoferrin, defensin ve kollektinin miktarı azalır. Epitel hücrelerinden salgılanan TNF- α ve IFN- γ etkisiyle epitelin geçirgenliği artar. Sağlıklı dokuda sıkı tight junctionlar nedeniyle hücrelerin bazolateral kısımlarına ulaşamayan patojenler, hasarla birlikte bu bölgelerdeki reseptörlere

bağlanır. Eş zamanlı epitel dökülmesi bağlanmayı artırır. Ek olarak, doku tamiri esnasında silli epitelin yerine geçen iyi diferansiye olmamış hücrelerin apikal yüzeylerinde bulunan glikoproteinler bakterilerin bu hücrelere daha kolay tutunmalarını sağlar. Özellikle viral infeksiyonlardan sonra solunum epiteline *Streptococcus pneumoniae*'nin tutunması kolaylaşır. Benzer şekilde daha önce epitelin apikal yüzeyinde bulunmayan $\alpha 5\beta 1$ integrinlerin yeni hücrelerde eksprese edilmesi *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarına neden olur. *P. aeruginosa* polaritesini kaybeden hücrelere, CFTR kanal fonksiyonlarının bozuk olduğu hücrelere ve migrasyon yapan hücrelere kolaylıkla bağlanabilir. Yine, *Haemophilus influenzae*, *P. aeruginosa* ve *S. pneumoniae* matris yapımında kullanılan fibronektine ve kollajene bağlanarak migrasyon aşamasındaki farklılaşmamış hücrelere bağlanabilir^[40].

Doku hasarının tamirinde daha önce bahsedilen koruma mekanizmalarından biri de apoptoz yani programlanmış hücre ölümüdür. KOAH'ın apoptoz defektine bağlı bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Ortaya atılan hipotezler göre ortamda bulunan fazla miktardaki nötrofil elastaz, TNF- α veya MMP-12'nin makrofajlarca apoptoza uğramış hücrelerin tanınmasını engellediği düşünülmektedir. Apoptoza uğramış hücrelerin makrofajlarla tanınmaması veya ortamdaki uzaklaştırılmaması tamir defektlerine neden olur. Aynı zamanda kolumnar silli epitelde hızlı bir dökülme olması TGF- β , VEGF, HGF ve β -katenin salgılanmasını engeller. Bu sitokinlerin salgılanmaması hücre replikasyonu, doku neovaskülarizasyonu ve inflamasyonun baskılanmasını engeller. Böylece inflamasyon kronikleşir ve devam eden bazal hücre replikasyonu sonucu skuamöz metaplazi ve fibrozis gelişir^[41]. Skuamöz metaplazi basamağından sonra tekrarlayan hasarlara maruz kalma re-diferansiyasyon ve epitelin son halini aldığı rezolüsyon basamağında kesinti olmasına neden olur^[39,41].

KOAH'ta etkilenen akciğer dokusunda epitel hiperplazi, metaplazi, displazi, karsinoma in si-

tu veya malignite gelişebilir. Skuamöz metaplazinin en önemli nedeni, retinoik asit eksikliğinde ve EGF artışında *Trp63*⁺, *KRT5*⁺ ve *KRT14*⁺ bazal hücrelerinin aşırı proliferasyonudur. Bazal hücrelerin davranış değişiklikleri, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu aşamasında meydana gelen transkripsiyonel bozukluk sonucu olabilir^[2,41].

Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis, CFTR genindeki mutasyon sonucunda oluşan kronik bir hastalıktır^[42]. Mutasyon ile submukozal bezlerdeki CFTR klor kanallarıyla yüzey epitelindeki sodyum kanalları (ENaC) fonksiyon göremez. Böylece, hava yolu yüzey sıvısı azalır, dehidratasyon gelişir ve submukozal bezlerde hipertrofi ve hiperplaziye bağlı olarak yoğun mukus yapımı olur. Sonuçta, mukosilyer klerens etkilenir, hava yollarında tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlara yatkınlık olur^[43].

Tekrarlayan infeksiyonlar ve eşlik eden inflamasyon, hava yollarında tekrarlayan hasar ve tamiri başlatır^[44]. Birçok çalışma, CFTR kanallarının epitel hasarının erken iyileşme basamaklarında, özellikle de hücre yayılması ve migrasyon evresinde görev aldığı göstermiştir. Bu konuyla ilgili en açıklayıcı çalışma Schiller ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Hipoteze göre CFTR kanallarının yokluğunda hücre yayılımı ve migrasyonu yavaşlar ve yara iyileşmesi için gereken süre artar. Ancak, hasar tamir mekanizmalarından proliferasyon evresinde etkilenme olmaz^[45].

Kistik fibrozis transmembran iletim regülatör kanallarının etkisiyle hücre içine Cl^- girişi, Na^+ girişiyle dengelenir. Na^+ ve Cl^- 'un hücre içine girişi, suyun intraselüler kompartımana çekilmesini sağlar ve hücrede şişmeye neden olur. Hücre içindeki Cl^- dengesinin sağlanması için, aktif transport ile Cl^- hücre dışına atılır, böylece hücre zarında depolarizasyon meydana gelir ve hücre içine Ca^{2+} girişi sağlanır. Ca^{2+} , aktin polimerizasyonunu ve hücrenin yöneleceği yere doğru lamellipodyum oluşmasını sağlar. Lamellipodyumun oluştuğu ekstraselüler

bölge CI'un hücre içine alınmasıyla asidik pH'ya sahiptir ve oluşan asidik ortamın hücrenin bazal membrana tutunmasını sağladığı düşünülmektedir. Diğer taraftan, hücrenin arka kısımlarının tutunduğu yerden ayrılması dış ortamın pH'sının artırılmasıyla sağlanır. Bu nedenle de CFTR kanallarının etkisiyle HCO_3^- hücre dışına atılır. Böylece CFTR kanallarının rolü ile hücrelerin lamellipodyumları aracılığıyla bir yöne doğru yayılması ve migrasyonu gerçekleşir. Hücrenin arka kısmında ise kontraksiyon ve ekstraselüler membrandan ayrılma görülür^[46]. Sonuçta yara kapanmasında CFTR kanallarının hücrelerin kütleli hareketi için önemli bir kanal olduğu ve eksikliklerinde yara kapanmasının gecikeceği, bundan dolayı da mukozal bariyerin bozulup infeksiyonlara yakınlığı artacağı düşünülmektedir^[47].

Kistik fibrozisli bir hastanın epiteli sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığında epitelin yenilenme kapasitesi oldukça düşük bulunmuştur. Kronik veya tekrarlayan bakteriyel infeksiyonların neden olduğu süregelen inflamasyon, hava yolu duvarında doku yıkımı yapar. Kistik fibroziste ilerleyen dönemde bronşektazi gelişir. Bronşektazi varlığı, düşük solunum fonksiyonları ve bakteri kolonizasyonu morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır^[48].

Astım

Astım çeşitli düzeylerde bronş daralması, hava yolu hiperreaktivitesi ve inflamasyonuyla karakterize bir hastalıktır. Astım çeşitli fenotipik özellikleri içinde barındıran, genetik ve çevresel faktörlerin etkisinde kalan kompleks bir yapıya sahiptir. Astım patofizyolojisi hakkındaki genel kanı tekrarlayan epitel yıkımı ve yapımı arasındaki dengenin remodeling ile sonuçlanmasıdır.

Allerjenler, hava yolu iritanları, kimyasallar, viral solunum yolu etkenleri hava yolunda astım gelişim basamaklarını başlatan nedenlerdir. Hava yolu epitelinde dökülme, inflamasyon, bronşiyal aşırı duyarlılık ve hava yolu daralmasına neden olur. Önceleri bu değişimlerin geri dönüşümlü olduğu kabul edilse de bugün-

kü veriler tamir mekanizmalarının çocuklarda daha astım tanısı konmadan çok küçük yaşlarda başladığını ve kalıcı olduğunu göstermektedir. Remodeling olayının kronik seyri, antiinflamatuar tedavilere yanıtın yetersiz kalması ve zamanla gelişen solunum fonksiyonlarındaki azalmayı da açıklamaktadır^[49].

Tekrarlayan allerjen, toksik gaz ve viral infeksiyon maruziyeti epitel tamirinin tam ve yeterli olmasına izin vermez. Özellikle astım ve kronik akciğer hastalığı gibi hastalıklarda tamamlanamayan tamir mekanizmaları sonucunda, yaygın epitel dökülmesi, goblet hücre hiperplazisi ve metaplazisi, mukus aşırı yapımı, bazal laminada kollajen birikimi, bazal membran kalınlaşması, düz kas hipertrofisi, anjiyogenez ve hava yolu duvar kalınlığında artma gibi patolojik değişiklikler olur^[49].

Astımda epitelin patofizyolojisine bakıldığında, ev tozu akarı ve polenler gibi allerjenlerin proteaz aktivitesine sahip olduğu ve epitel hücreleri arasında bulunan bağlantıları yıktığı bilinmektedir. Hava yolu epitelinin süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan kapasitesinin az olduğu gösterilmiş, buna bağlı olarak da epiteldeki dökülme inflamatuvar olaydan çok hücrelerdeki artmış apoptoza bağlanmıştır^[50,51]. Dökülen epitel hücreleri silili hücrelerden oluşur ve Creola cisimcikleri şeklinde balgamda atılır. Artan apoptozla birlikte epitel direnci azalır, allerjen ve diğer toksik gazlara geçirgenlik artar ve allerjenler dendritik hücrelere kolaylıkla ulaşır. Dendritik hücrelerle epitelten salınan IL-4, IFN- γ ve TNF- α gibi proinflamatuar sitokinler, NF- κ B ile AP-1 gibi transkripsiyon faktörleri, STAT1 ve STAT3 gibi transkripsiyon artırıcılar inflamasyonun başlamasına ve giderek şiddetlenmesine neden olur^[49].

Epitel hasarı EMT'yi uyarak epitel hücrelerinin miyofibroblasta dönüşümünü gerçekleştirir. EMT NF- κ B, TGF- β , FGF, PDGF (platelet-derived growth factor), TNF- α , EGF, Sonic Hedgehog ve Wnt gibi sinyallerin salınımıyla düzenlenir. Doku tamiri esnasında TGF- β kollajen I, kollajen III, fibronektin, tenaskin ve proteoglikan yığılı-

mını; FGF matriks oluşumu; endotelin hava yolu düz kası ve fibroblast aktivitesini artırır. Ek olarak PDGF, EGF, TNF- α ve ILGF fibrozis oluşumunu sağlar. Lamina retiküleriste hiyalinizasyon ve kalınlaşmayla birlikte subepitelyal bölgede anjiyogenez başlar. Uyarının süresi ve şiddeti tamir mekanizmalarını etkiler, dokuda ya homeostaz sağlanır ya da remodeling oluşur^[49].

Diğer taraftan epitel hasarı goblet hücre hiperplazisine, artmış mukus salgısına ve düz kas hiperplazisine neden olur. Kalın mukus tabakası nedeni EGF ve diğer sitokinlere maruziyetin artmasıyla düz kas hacminde ve kontraksiyonunda artış görülür. Dengeleyici faktörlerin yeterli olmaması nedeniyle de tekrarlayan bronkokonstrüksiyonlar meydana gelir^[52].

Astımda dokudaki Th2'ye bağlı inflamatuvar yanıt yedi gün içinde gerilerken, matriks oluşumu miyofibroblast sayısına ve artışına bağlı olarak uzun süre devam eder. Bazal membranda kalınlaşma sadece fibroblastlar tarafından yapılan lamina retiküleriste gerçekleşir. Hastalığın prognozunu belirleyen eozinofilik infiltrasyondan ziyade lamina retiküleristeki kollajen birikimi ve eşlik eden fibroblast proliferasyonudur. Sonuçta, astımda kollajen yapımı ve yıkımıyla denge sağlanmaya çalışılsa da kollajen birikimi ya da yapılan kollajenin yıkılamaması bazal membran kalınlaşmasına neden olur ve olay fibrozisle sonuçlanır^[53]. Fakat, astım kliniğinin ve ağırlığının tüm bu patolojik değişimlerle açıklanmaya çalışılmasına rağmen bazal membran kalınlaşması ile hastalığın ağırlığıyla aralarında doğrudan bir ilişki henüz gösterilememiştir^[54].

Sonuçta, yoğun epitel hasarı, inflamatuvar yanıtı karşılık yetersiz koruma faktörleri ve çeşitli çevre-gen-epitel etkileşimleri sonucunda konakta artmış immün yanıt baskılanamaz. Doku hasarı, bozuk tamir basamakları ve inflamasyon sonucunda hava yolunda daralma, bronş aşırı duyarlılığı ve ilerleyici akciğer fonksiyon kaybı astım tablosuyla karşılaşmamıza neden olur^[55].

İdiyopatik Pulmoner Fibroz

İdiyopatik pulmoner fibrozis ilerleyici akciğer fibrozisi ile seyreden kronik bir hastalıktır. Çocuklarda nadir görülmekle birlikte etyolojisi henüz net olarak bilinmemektedir. Hastalığın kronik inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülse de inflamasyonun derecesiyle hastalığın ağırlığı arasındaki ilişki gösterilememiştir^[56]. Öte yandan tedavide immünsüpresif ilaçların kullanılmasıyla hastalığın gidişatı durdurulamamaktadır. Sonuçta, hastalığın patogenezi, bilinmeyen bir nedenle oluşan epitel hasarı ve inflamasyondan bağımsız gelişen anormal doku tamiriyle açıklanmaya çalışılmaktadır^[57].

Hipoteze göre alveolo-kapiller bariyerin ve bazal membran bütünlüğünün bozulması olayların başlangıcını oluşturmaktadır. İnterstisyel pnömoni, toksik madde veya allerjen teması gibi bir nedenle bazal membran yapısının bozulması, tip 1 alveol hücrelerinin kaybı, alveoler yapıların kollabe olması, bazal membranın düzensiz bir şekilde yapılanması ve hasar yerindeki fibroblastların aşırı aktifleşmesi patolojik fibrozis gelişimine neden olur. Fibrozisin sürekliliği için persistan hasar ve sürekli bir proteinaz maruziyeti gereklidir. Yani, persistan hasar ile devamlı bir EMT veya kemik iliğinden fibrozit transferi görülür. Orantısız olarak artan fibrozis yapısal olarak organize olamayan alveolde fibrotik odak oluşumuna neden olur^[58].

Günümüz verilerine göre fibrozisin oluşumuna neden olan en önemli madde TGF- β 'dir. Tek başına TGF- β 'nin artmış olması yeterli olmamakla birlikte devamlı yüksek düzeylerde kalması kronik fibrotik hasarın ilerleyici olmasıyla sonuçlanır. Epitel hücrelerinden salgılanan IL-1 β da etkilerini TGF- β üzerinden etkisini göstererek inflamasyonun ve doku hasarının devam etmesine diğer taraftan da reepitelizasyonun durdurulmasına neden olur. Benzer şekilde IL-13 düzeyi de kronik hasarla artar ve etkisini yine TGF- β üzerinden göstererek fibrozis oluşumuna katkıda bulunur. Eşlik eden anjiyogenez, vasküler remodeling ve alveol yapısının bozuk bir ekstraselüler matriks üzerine inşa edilmesi restriktif akciğer hastalığıyla sonuçlanır^[59].

İdiyopatik pulmoner fibroze %55 oranında mediastinal lenfadenomegali eşlik etmektedir. Mediastinal lenfadenomegalinin büyüklüğü akciğer hasarı ve fibrozisin derecesiyle ilişkili bulunmuştur. Kesin olmamakla birlikte lenfadenomegalinin varlığı akciğerde üçüncül lenf dokusunun olma olasılığını, devam eden inflamatuvar yanıtın ilerleyici fibrozis gelişimine neden olduğunu ve bunların sonucunda da immünsüpresif tedavilere yanıt alınmasının pek de mümkün olmadığı gibi düşünceleri gündeme getirmiştir^[60]. Bu konuyla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

Diğer bir ilgi çekici yaklaşım pulmoner fibroziste miyofibroblastların neden olduğu kollajen birikimine epitel apopitozunun neden olmasıdır. Yapılan hayvan çalışmalarında miyofibroblast aktivasyonunun en yoğun olduğu bölgelerde epitel hücrelerinin eş zamanlı olarak anjiyotensin II etkisiyle apopitoza uğradığı, bunun da, inflamatuvar süreçten bağımsız olarak geliştiği gösterilmiştir. Mekanizma incelendiğinde alveoler ve bronşiyal epitel ile diğer inflamatuvar hücrelerde Fas sinyal yolağının uyarılması hücre ölümünü başlatırken bir hafta sonra aynı bölgede fibrozis kendini gösterir^[61]. Bu nedenle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve diğer anjiyotensin oluşum basamaklarını durduran ilaçların idiyopatik pulmoner fibroziste kullanımıyla ilgili çalışmalar gelecek için umut verici gibi gözükmektedir.

SONUÇ

Hava yolu epiteli, maruz kaldığı çevresel faktörlerin neden olduğu hasara karşı yavaş fakat devamlı yenilenme gösteren bir dokudur. EMT hipoteziyle açıklanmaya çalışılan epitel tamir mekanizmaları, solunum yollarının maruz kaldıkları hasarlara karşı oluşturulan önemli savunma sistemleridir. Epitel mezenkim hücreleri arasındaki ilişkiler ve tamir basamaklarında görülen diğer farklı mekanizmalar çeşitli solunum yolu hastalıklarına da neden olmaktadır. Bu nedenle solunum yolu hastalıklarının patogenezinin açıklanması ve tedavi yaklaşımlarının geliş-

tirilebilmesi için çalışmalar epitel ve mezenkim hücreleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu hücrelerin birbirleriyle ilişkilerinin anlaşılabilmesi yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilebilmesi için oldukça önemlidir. Gelecekte, epitel ve mezenkim hücrelerinin fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmasıyla ortaya çıkacak yeni tanısal testler ve tedavi seçenekleri, solunum yolu hastalıklarının önlenmesi veya hastalıkların neden olduğu morbidite ve mortalitede azalmaya neden olması açısından umut vadetmektedir.

KAYNAKLAR

1. Knight DA, Holgate ST. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. *Respirology* 2003;8:432-46.
2. Puchelle E, Zahm JM, Tournier JM, Coraux C. Airway epithelial repair, regeneration, and remodeling after injury in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:726-33.
3. Lumsden AB, McLean A, Lamb D. Goblet and Clara cells of human distal airways: evidence for smoking induced changes in their numbers. *Thorax* 1984;39:844-9.
4. Evans MJ, Plopper CG. The role of basal cells in adhesion of columnar epithelium to airway basement membrane. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:481-3.
5. Rock JR, Onaitis MW, Rawlins EL, Lu Y, Clark CP, Xue Y, et al. Basal cells as stem cells of the mouse trachea and human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:12771-5.
6. Hong KU, Reynolds SD, Watkins S, Fuchs E, Stripp BR. Basal cells are a multipotent progenitor capable of renewing the bronchial epithelium. *Am J Pathol* 2004;164:577-88.
7. Berthiaume Y, Voisin G, Dagenais A. The alveolar type I cells: the new knight of the alveolus? *J Physiol* 2006;572:609-10.
8. Rock JR, Randell SH, Hogan BL. Airway basal stem cells: a perspective on their roles in epithelial homeostasis and remodeling. *Dis Model Mech* 2010;3:545-56.
9. Crosby LM, Waters CM. Epithelial repair mechanisms in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;298:715-31.
10. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007;23:435-61.
11. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev* 2011;91:221-64.

12. Cichy J, Bals R, Potempa J, Mani A, Pure E. Proteinase-mediated release of epithelial cell-associated CD44. Extracellular CD44 complexes with components of cellular matrices. *J Biol Chem* 2002;277:44440-7.
13. Hackett TL. Epithelial-mesenchymal transition in the pathophysiology of airway remodelling in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:53-9.
14. Leslie KO, Mitchell J, Low R. Lung myofibroblasts. *Cell Motil Cytoskeleton* 1992;22:92-8.
15. Noble PW, Jiang D. Matrix regulation of lung injury, inflammation, and repair: the role of innate immunity. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:401-4.
16. Singhal S, Achary S, Mahajan S, Wanjari A, Agarwal A. Stem cells and lung diseases. *J Assoc Physicians India* 2011;59:433-6.
17. Sueblinvong V, Weiss DJ. Stem cells and cell therapy approaches in lung biology and diseases. *Transl Res* 2010;156:188-205.
18. Son BR, Marquez-Curtis LA, Kucia M, Wysoczynski M, Turner AR, Ratajczak J, et al. Migration of bone marrow and cord blood mesenchymal stem cells in vitro is regulated by stromal-derived factor-1-CXCR4 and hepatocyte growth factor-c-met axes and involves matrix metalloproteinases. *Stem Cells* 2006;24:1254-64.
19. Crystal RG, Randell SH, Engelhardt JF, Voynow J, Sunday ME. Airway epithelial cells: current concepts and challenges. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:772-7.
20. Spees JL, Olson SD, Ylostalo J, Lynch PJ, Smith J, Perry A, et al. Differentiation, cell fusion, and nuclear fusion during ex vivo repair of epithelium by human adult stem cells from bone marrow stroma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:2397-402.
21. Keogh B, Parker AE. Toll-like receptors as targets for immune disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2011;27:11-3.
22. Mayer AK, Dalpke AH. Regulation of local immunity by airway epithelial cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2007;55:353-62.
23. Li L. Regulation of innate immunity signaling and its connection with human diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004;3:81-6.
24. Shaykhiev R, Sierigk J, Herr C, Krasteva G, Kummer W, Bals R. The antimicrobial peptide cathelicidin enhances activation of lung epithelial cells by LPS. *FASEB J* 2010;24:4756-66.
25. Knight DA, Stewart GA, Thompson PJ. Prostaglandin E2, but not prostacyclin inhibits histamine-induced contraction of human bronchial smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1995;5:272:13-9.
26. Högman M, Frostell CG, Hedenström H, Hedenstierna G. Inhalation of nitric oxide modulates adult human bronchial tone. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1474-8.
27. van Wetering S, Sterk PJ, Rabe KF, Hiemstra PS. Defensins: key players or by standers in infection, injury, and repair in the lung? *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1131-8.
28. Park KS, Wells JM, Zorn AM, Wert SE, Laubach VE, Fernandez LG, et al. Transdifferentiation of ciliated cells during repair of the respiratory epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34:151-7.
29. Rickard KA, Taylor J, Rennard SI, Spurzem JR. Migration of bovine bronchial epithelial cells to extracellular matrix components. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;8:63-8.
30. Beers MF, Morrisey EE. The three R's of lung health and disease: repair, remodeling, and regeneration. *J Clin Invest* 2011;121:2065-73.
31. Persson CG. Epithelial cells: barrier functions and shedding-restitution mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:9-10.
32. Fukata M, Nakagawa M, Kaibuchi K. Roles of Rho-family GTPases in cell polarisation and directional migration. *Curr Opin Cell Biol* 2003;15:590-7.
33. Erjefält JS, Erjefält I, Sundler F, Persson CG. In vivo restitution of airway epithelium. *Cell Tissue Res* 1995;281:305-16.
34. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
35. Dos Santos CC. Advances in mechanisms of repair and remodelling in acute lung injury. *Intensive Care Med* 2008;34:619-30.
36. Suntharalingam G, Regan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Influence of direct and indirect etiology on acute outcome and 6-month functional recovery in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2001;29:562-6.
37. Bachofen M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1982;3:35-56.
38. Wang R, Zagariya A, Ang E, Ibarra-Sunga O, Uhal BD. Fas-induced apoptosis of alveolar epithelial cells requires ANG II generation and receptor interaction. *Am J Physiol* 1999;277:1245-50.
39. Shimabukuro DW, Sawa T, Gropper MA. Injury and repair in lung and airways. *Crit Care Med* 2003;31:524-31.
40. Maestrelli P, Saetta M, Mapp CE, Fabbri LM. Remodeling in response to infection and injury. Airway inflammation and hypersecretion of mucus in smoking subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:76-80.
41. Henson PM, Vandivier RW, Douglas IS. Cell death, remodeling, and repair in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:713-7.

42. Tirouvanziam R, de Bentzmann S, Hubeau C, Hinnrasky J, Jacquot J, Péault B, et al. Inflammation and infection in naïve human cystic fibrosis airway grafts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:121-7.
43. Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 2004;23:146-58.
44. Boucher RC. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J Intern Med* 2007;261:5-16.
45. Chmiel JF, Davis PB. State of the art: why do the lungs of patients with cystic fibrosis become infected and why can't they clear the infection? *Respir Res* 2003;4:8.
46. Schiller KR, Maniak PJ, O'Grady SM. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is involved in airway epithelial wound repair. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;299:912-21.
47. Kirk KL. CFTR channels and wound healing. Focus on "Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is involved in airway epithelial wound repair". *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;299:888-90.
48. Hajj R, Lesimple P, Nawrocki-Raby B, Birembaut P, Puchelle E, Coraux C. Human airway surface epithelial regeneration is delayed and abnormal in cystic fibrosis. *J Pathol* 2007;211:340-50.
49. Tang ML, Wilson JW, Stewart AG, Royce SG. Airway remodelling in asthma: current understanding and implications for future therapies. *Pharmacol Ther* 2006;112:474-88.
50. Comhair SA, Ricci KS, Arroliga M, Lara AR, Dweik RA, Song W, et al. Correlation of systemic superoxide dismutase deficiency to airflow obstruction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:306-13.
51. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, Berry GJ, Wahlström J, Kronenberg M, et al. CD4+ invariant T-cell-receptor+natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1117-29.
52. Tschumperlin DJ, Drazen JM. Chronic effects of mechanical force on airways. *Annu Rev Physiol* 2006;68:563-83.
53. Demayo F, Mino P, Plopper CG, Schuger L, Shannon J, Torday JS. Mesenchymal-epithelial interactions in lung development and repair: are modeling and remodeling the same process? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:510-7.
54. Cho SH, Seo JY, Choi DC, Yoon HJ, Cho YJ, Min KU, et al. Pathological changes according to the severity of asthma. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1210-9.
55. Boulet L, Belanger M, Carrier G. Airway responsiveness and bronchial-wall thickness in asthma with or without fixed airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:865-71.
56. Selman M, King TE, Pardo A; American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;134:136-51.
57. Strieter RM, Mehrad B. New mechanisms of pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;136:1364-70.
58. Coward WR, Saini G, Jenkins G. The pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2010;4:367-88.
59. Qian BF, Wahl SM. TGF-beta can leave you breathless. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:454-61.
60. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Martinez FJ. Thoracic lymph node enlargement in usual interstitial pneumonitis and nonspecific-interstitial pneumonitis: prevalence, correlation with disease activity and temporal evolution. *J Thorac Imaging* 2006;21:288-92.
61. Uhal BD. Apoptosis in lung fibrosis and repair. *Chest* 2002;122:293-8.