



**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

ASTIMDA KOMORBİDİTELER VE SİSTEMİK İNFLAMASYON

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sertan BULUT

Danışman

Doç. Dr. Emel CEYLAN

Aydın, 2015

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

ASTIMDA KOMORBİDİTELER VE SİSTEMİK İNFLAMASYON

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sertan BULUT

Danışman

Doç. Dr. Emel CEYLAN

Aydın, 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, desteğini yanında hissettiğimiz hocamız ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Fisun Karadağ'a,

Göğüs hastalıkları uzmanı olarak yetişmemi sağlayan, her zaman bilgilerinden faydalandığım, sayın hocalarım Prof. Dr. Orhan Çildağ, Prof. Dr. M.Polatlı, Doç. Dr. Osman Elbek, Yrd. Doç. Dr. Şule Taş Gülen'e

Uzmanlık eğitim süresince yardımlarını ve hoşgörülerini hep yanımda hissettiğim, mesleki bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan ve ayrıca tezimin oluşturulması aşamasından sonuçlanmasına kadarki süreçte engin bilgilerinden ve desteğinden faydalandığım sayın tez hocam Doç. Dr. Emel Ceylan'a

Göğüs hastalıkları kliniğinde birlikte çalıştığım asistan ,hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Rotasyon yaptığım tüm Anabilim Dallarındaki sayın hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan aileme,

Hekimlik ve uzmanlık eğitimim süresince desteğini hep yanında hissettiğim ,özverili ve fedakar eşim Rabia Bulut'a, varlığıyla neşe ve motivasyonumu arttıran sevgili oğlum Rüzgar Bulut'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Astım	5
2.1.1. Astım Tanımı	5
2.1.1.1. Astım fenotipleri	5
2.1.2. Astım Epidemiyoloji	6
2.1.3. Astım Risk Faktörleri	7
2.1.3.1. Kişisel etkenler	8
2.1.3.1.1. Genetik	8
2.1.3.1.2. Obezite	8
2.1.3.1.3. Cinsiyet	8
2.1.3.2. Çevresel etkenler	9
2.1.3.2.1. Allergenler	9
2.1.3.2.2. İnfeksiyonlar	9
2.1.3.2.3. Sigara	9
2.1.3.2.4. Dış ve iç ortam hava kirliliği	9
2.1.3.2.5. Diyet	10
2.2. Astımda İmmunopatogeneze	10
2.2.1. Astım Patogeneğinde Rol Oynayan Havayolu Yapısal Hücreleri ve İmmün Sistem Hücreleri	10
2.2.1.1. Havayolu epitel hücreleri	10
2.2.1.2. Dendritik hücreler	11
2.2.1.3. T hücre alt grupları	11
2.2.1.4. B hücreler	12
2.2.1.5. Doğal (İnnate) lenfoid hücreler	12
2.2.1.6. Eozinofiller	13

2.2.1.7. Mast hücreleri	13
2.2.1.8. Nötrofiller	14
2.2.2. Astımda Hava Yollarındaki İnflamatuvar Cevap ve Hava Yolu Yeniden Yapılanması.....	14
2.3.Astımda Sistemik İnflamasyon ve Önemi.....	16
2.4. Astımda Tanı.....	24
2.4.1. Klinik Tanı.....	24
2.4.1.1. Öykü ve semptomlar	24
2.4.1.2. Fizik inceleme	25
2.4.1.3. Laboratuvar yöntemleri	25
2.4.2 Ayırıcı Tanı.....	29
2.4.3. Astımın Değerlendirilmesi.....	30
2.4.3 1. Astım Ağırlığının Belirlenmesi.....	30
2.4.3.2. Astım kontrol durumunun belirlenmesi.....	32
2.5. Astım Tedavisi ve Kullanılan İlaçlar	34
2.5.1. Astımda Kontrole Dayalı Basamak Tedavisi.....	36
2.5.1.1. 1. basamak tedavi.....	36
2.5.1.2. 2. basamak tedavi	36
2.5.1.3. 3. basamak tedavi	37
2.5.1.4. 4. basamak tedavi	37
2.5.1.5. 5. basamak tedavi	37
2.6. Astımda Komorbiditeler.....	38
2.6.1 Üst hava yolu patolojileri	40
2.6.1.1. Rinit	40
2.6.1.2.Sinüzit ve nazal polip	41
2.6.2.Gastroözefageal Reflü (GÖR) Hastalığı.....	42
2.6.3. Obezite.....	43
2.6.4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)	45
2.6.5.Psikopatolojiler	46
2.6.7. Vokal Kord Disfonksiyonu Ve Hiperventilasyon Sendromu	47
2.6.8. Hormonal ve Metabolik Hastalıklar.....	47
2.6.9. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve Sigara Bağımlılığı	47

2.6.10. Diğer Nedenler	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Özellikleri, AKT ve SFT Sonuçlarına Göre Belirlenmesi.....	50
3.2.Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	50
3.3.Çalışmada Kullanılan Belirteçler ve Örneklerin Temini ve Saklanması.....	51
3.4. Sitokinlerin Biyokimyasal Değerlendirmesi	51
3.4.1. Serum Örneklerinde Adiponektin Düzeylerinin Saptanması.....	52
3.4.2.Serum Örneklerinde Osteopontin Düzeylerinin Saptanması.....	52
3.4.3.Serum Örneklerinde İnterlökin-8 (IL-8) Düzeylerinin Saptanması	52
3.4.4.Serum Örneklerinde İnterlökin-6 (IL-6) Düzeylerinin Saptanması.....	53
3.4.5.Serum Örneklerinde Eozinofil Katyonik Protein (ECP) Düzeylerinin Saptanması.....	53
3.4.6.Serum Örneklerinde High Sensitive C-Reaktif Protein (hs-CRP) Düzeylerinin Saptanması.....	54
3.5.İstatistiksel Yöntemler.....	54
4.BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	74
7.TÜRKÇE ÖZET	77
8. İNGİLİZCE İSİM VE ÖZET.....	79
9. KAYNAKLAR	80

KISALTMALAR DİZİNİ

SFT	: Solunum fonksiyon testi
FEV1	: Zorlu ekspiryumun birinci saniyesinde verilen hava hacmi
FVC	: Zorlu vital kapasite
PEF	: Zirve ekspirasyon akımı
FEV1/FVC	: Zorlu ekspiryumun birinci saniyesinde verilen hava hacminin Zorlu vital kapasiteye oranı
FEF25-75	: Zorlu eksprium ortası akım hızı
GINA	: Global Initiative for Asthma
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
IFN- gama	: İnterferon-gama
IKS	: İnhale kortikosteroid
AKT	: Astım kontrol testi
FeNO	: Ekshale nitrik oksit
IL	: İnterlökin
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MHC	: Majör histocompatibility kompleks
MMP	: Matriks metalloproteinaz
TGF-β	: Doku büyüme faktörü β
Th	: Yardımcı T hücre
TLR	: Toll-like reseptör
TNF-alfa	: Tümör nekrozis faktör-alfa
VKİ	: Vücut kitle indeksi
OUAS	: obstrüktif uyku apne sendromu
GÖR	: gastroözefageal reflü
ECP	: eozinofilik katyonik protein
hs-CRP	: yüksek duyarlıklı CRP
OPN	: Osteopontin
Ig	: immunglobulin
RSV	: <i>Respiratuvar sinsityal virüs</i>
TSLP	: timik stromal lenfopietin

ICAM-1	: Endotelyal Adezyon molekülü-1
CCR	: C kemokin reseptörü
MBP	: major basic protein
FcεRI	: yüksek affiniteli reseptörler
PGD2	: prostoglandin D2
LT	: lökotrien
FGF	: fibroblast büyüme faktörü
VEGF	: vasküler endotelyal büyüme faktörü
kDA	: Kilodalton
DM	: Diabet
Mcg	: Mikrogram
ACE	: Asetil Kolin Esteraz
NSAİİ	: Nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar
ÖDİ	: basınçlı ölçülü doz inhaler
KTI	: kuru toz inhaler
CFC	: klorofluorokarbon
HFA	: hidrofluoroalkan
SABA	: Kısa Etkili Beta 2 Agonist
LTRA	: Lökotrien Reseptör Antagonisti
LABA	: Uzun Etkili Beta 2 Agonist
anti-IgE	: Anti-immunglobulin E
SCF	: Stem Cell Faktör
CPAP	: Sürekli Pozitif Hava Basıncı
SPSS	: Statistical package for Social Sciences
ASKH	: Aterosklerotik Kalp Hastalığı

TABLolar DİZİNİ

Tablo I. Astımın ortaya çıkış ve gelişmesinde etkili risk faktörleri	7
Tablo II. günlük PEF değışkenliğı formülü.....	27
Tablo III. Astımda ayırıcı tanı	29
Tablo IV : Tedavi öncesi astım ağırlık derecelendirmesi	31
Tablo V. GINA'ya göre astım kontrol değırlendirmesi	32
Tablo VI. Astım kontrol anketi.....	34
Tablo VII. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar	35
Tablo VIII. Astım tedavisinin amaçları	35
Tablo IX: Astım ile birlikte görülebilen hastalık tabloları.....	39
TabloX: Rinit-astım ilişkisinde olası mekanizmalar	41
Tablo XI. Olgu ve kontrollerin demografik değırleri ve klinik semptomları ile ilgili özellikleri.....	56
Tablo XII. Astım olguları ve kontrol olgularında solunum fonksiyon parametrelerindeki değışiklikler	56
Tablo XIII. Olgu grubunda astım semptomları sıklığı	57
Tablo XIV. Olgu grubunda hasta tarafından bildirilen komorbiditeler	57
TabloXV. Olgu ve kontrollerin inflamatuvar ve sitokin parametreleri	58
Tablo XVI. Komorbidite varlığına göre gruplanan astım olgularının demografik ve klinik sonuçlarının karşılaştırılması	59
Tablo XVII. Komorbidite mevcut olan ve olmayan astım olgularının demografik ve klinik sonuçlarının karşılaştırılması	60
Tablo XVIII. Komorbidite varlığı olup olmamasına göre astımlı olguların bazı sitokin ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması	60
Tablo XIX. Astım grubunda Vücut Kitle İndeksine (VKİ) göre gruplandırılan olguların demografik özelliklerinin ve solunum fonksiyon testi değırlerinin karşılaştırılması	61
Tablo XX. Astımlı hasta grubunda vücut kitle indeksine göre yapılan gruplamada inflamatuvar ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması.....	62
Tablo XXI. Astımlı olgularda Vücut Kitle indeksi(VKİ), yaş, astım süresi, komorbidite yükü ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiler (r,korelasyon analizine göre).....	63
Tablo XXII. Astımlı olgularda cinsiyet dağılımına göre biyobelirteçlerin karşılaştırılması ...	64
Tablo XXIII. Kadın ve erkek olgularda semptom skoru açısından yapılan karşılaştırmalar ...	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	İnflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması.....	15
Şekil 2.	Komorbidite var olan ve olmayan olgularda IL-8 düzeyleri	64

1. GİRİŞ

Astım, çeşitli çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan kronik bir havayolu hastalığıdır. Hekimlerin günlük pratiğinde, poliklinik ya da hastanede yataklı servislerde önemli iş yüküne neden olur. Havayolunun kronik inflamasyonu ve değişken hava akımı kısıtlılığı hastalığın klinik özelliklerinden sorumludur. Çoğunlukla T hücre ağırlıklı ve steroide yanıtı iyi olan kronik inflamasyon nedeniyle düzenli antiinflamatuvar tedavi temel tedavi yaklaşımıdır. Hasta eğitimi, yaşam alanlarının astımlı hastaya göre düzenlenmesi, tetikleyicilerden korunma ve bireyselleştirilmiş tedavi ile genellikle astım kontrol altına alınabilmektedir (1,2). Ancak bazı durumlarda hastalık ya hiç kontrol altına alınamaz ya da çeşitli nedenlere bağlı olarak kontrol durumu bozulur. Dünyada farklı bölgelerde yapılan çalışmalar optimal astım kontrolünün halen %30-70 oranlarında olduğunu bildirmektedir (3,4,5, 6, 7).

Astım toplumda erişkinlerin yaklaşık %8'ini etkileyebilen oldukça kompleks, heterojen ve değişken özelliklere sahip bir hastalıktır. Bu heterojeniteden kısmen astıma eşlik eden hastalıklar ve komorbiditeler sorumludur (8). Komorbidite terimi söz konusu medikal durumdan bağımsız olarak gelişen ve o duruma eşlik eden tıbbi sorunlar olarak tanımlansa da, rutinde klinisyenler bu terimi daha geniş kapsamda kullanırlar. Astım özelinde ifade etmek gerekirse, astıma eşlik eden ve bununla beraber astımın tanı, tedavi ve izlemini etkileyebilen patolojik durumlar ya da hastalıkları belirtmek için kullanılır (8). Rinosinüzit, gastroözefageal reflü (GÖR), obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), kronik infeksiyonlar ve psikolojik rahatsızlıklar astımla birlikte en sık görülen durumlardır. Özellikle 55 yaş üstündeki astımlı hastalarda sıklıkla görülebilen kardiovasküler hastalık, inme, artrit, ve osteoporoz gibi hastalıklar yaşla ilişkilendirilmiştir (1). Kanada Toplum Sağlığı Araştırması'nda astımlı hastalar arasında tüm yaş grupları göz önüne alındığında %59'unda kronik komorbidite saptanmıştır. Bu çalışmada 55 yaş ve üstü astımlı hastalarda en az bir major komorbidite saptanma oranı %83 oranında bildirilmiştir (9).

Çeşitli çalışmalarda astımlı hastalarda komorbidite oranları farklı sıklıkta bildirilmesine karşın, komorbidite yükü ile hastalık kontrolünün bozulduğuna ilişkin çalışma sayısı oldukça azdır (9,10,11). Komorbidite ile birlikte olan astımda hastalığın kontrol altına

alınması daha güçtür ve bazen daha yoğun tedavi gerektirir. Astımda komorbiditelerin klinik önemi sadece hastalık kontrolü ile sınırlı değildir. Depresyon, gastroözefageal reflü, sinüs hastalıkları ve uyku apne sendromu gibi bazı komorbiditelerin astım atakları ile sıkı ilişkisi ortaya konulmuştur (11). Komorbiditeler tedaviye yanıt ve tanı karmaşıklığı, semptomların hatalı yorumlanması, hem astım ve hem de eşlik eden komorbid hastalığın şiddetinde artıştan da sorumlu olabilir. Ayrıca komorbiditelerin varlığı hastaların tedavi uyumunu da olumsuz yönde etkileyebilir (1,8,12). Astıma eşlik eden komorbiditelerin bilinmesi, hastanın daha uygun tedaviler almasını ve kullanılan sistemik steroid gibi ilaçların olası yan etkilerinden hastanın korunmasını da sağlayacaktır (8).

Kronik astımda, uzun yıllardır havayolu inflamasyonunun sürdürülmesinde eozinofillerin temel rol oynadığı kabul ediliyordu. Ancak hastaların %50'sinin eozinofilik olmayan ve nonallerjik hastalar olduğu gösterilmiştir (13,14). Astımda heterojen özellikli havayolu inflamasyonu başlıca IL-5 aracılığı ile ve eozinofilik inflamasyona bağlı alerjene özgü kazanılmış immün yanıtlar ya da IL-8 aracılı nötrofilik inflamasyonu içeren doğal immün yanıtların bozulması ile olur. (14). Astımlı hastalarda sistemik inflamasyonun özellikle nötrofilik havayolu inflamasyonu durumlarında arttığı düşünülmektedir (15). Astımlı hastaların indüklenmiş balgamında, BAL sıvısında ve trakeal aspirasyon örneklerinde kontrol olgulara göre daha yüksek oranda IL-8 saptanmıştır. Klinik olarak solunum fonksiyon testleri ile nötrofilik ya da eozinofilik astımın ayırt edilmesi olanaksızdır. Bahsedilen patolojik farklılıkların, nötrofilik inflamasyonda inhaler sterodlere yetersiz yanıtlar gibi, tedavi açısından önemli sonuçları olabilir. Bundan dolayı astım tanılı bir hastada, tedavi seçimine kılavuzluk etmek üzere havayolları inflamasyonunun doğasının saptanması için hızlı ve kesin tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Astımın patogenezi ve klinik tablosunda havayolu inflamasyonu ve yeniden yapılanmanın öneminin anlaşılmasından sonra, günümüzde her iki patolojik durumda görev alan biyobelirteçlerin klinik kullanımlarına ilgi artmıştır. Havayolu inflamasyonunu göstermeye yönelik olarak astımda çeşitli biyobelirteçlerin kullanımına ilişkin çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bazıları, hastalarda mevcut astım fenotipinin saptanması için ve klinisyenler tarafından en uygun tedavilerin belirlenmesi için kullanılmaktadır. Astımda biyobelirteçler serumda, balgamda, bronkoalveoler lavajda ve bronş biyopsilerinde düzeyleri ölçülerek değerlendirilebilir. Elbette ki astım için en değerli materyaller direkt olarak bronştan alınan biyopsiler ve BAL örnekleridir. Ancak bahsedilen yöntemler bronkoskopi gibi invazif

bir girişime ihtiyaç gösterir ve komplikasyon riski taşıdığından rutin uygulamada astımdaki inflamasyonu değerlendirmek amacıyla kullanılması önerilmez. Ekshale soluk havasında nitrik oksit (FeNO) ölçümü daha az invazif bir yöntem olup havayolu inflamasyonunun indirekt değerlendirmesini olanaklı kılar (16). Yine de sigara içen hastalarda ya da diğer obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda FeNO'nun tanısal değeri azalır. Astım atak, kontrolsüz astım, steroide dirençli astım ve antiinflamatuvar ilaç dozunun azaltıldığı olgularda soluk havasında nitrik oksit düzeyi artmaktadır. Ancak yönteme ya da sonuçların yorumlanmasına ilişkin standartlar henüz belirlenmemiştir (16).

Astımın sistemik hastalık olduğuna ilişkin kanıtlar son yıllarda giderek artmaktadır. Bundan dolayı kanda dolaşan metabolitlerin kan düzeyi ölçümü havayolu hastalıklarında yararlı olabilir. Serumda biyobelirteçlerin düzeyinin elde edilmesi ve değerlendirilmesi nispeten daha kolay bir yöntemdir. KOAH'da olduğu gibi serumda dolaşan bazı biyobelirteçler ya da proteinlerin takibi ile hastalığın etkileri kontrol edilebilir ya da tedavi yanıtı izlenebilir (16). Astımla ilgili çalışmalarda eozinofilik inflamasyon belirteçlerinden eozinofili, IgE, eozinofilik katyonik protein (ECP) ve periostin başta olmak üzere C reaktif protein (CRP), yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP), TNF-alfa, IL-6 ve IL-8 gibi eozinofilik olmayan inflamasyon belirteçleri çalışılmıştır. Sitokinler inflamasyonu başlatıp arttırabildikleri gibi bazı sitokinler, alerjik inflamasyon üzerine inhibitör ya da antiinflamatuvar etkiler de sergileyebilir. Hem antiinflamatuvar hem de modülatör etkilerine dair kanıtlar giderek artmaktadır ve bazı astım hastalarında bu sitokinlerin salınım defekti olabildiği gösterilmiştir.

Astımda sistemik inflamasyonun değerlendirildiği çalışmalarda serumda CRP düzeyinde artış görülebildiği bildirilmişse de bazı çalışmalar kontrol grubu ile benzer değerler ortaya koymuştur. CRP düzeyinin sadece alerjik olmayan astım hastalarında arttığını bildiren çalışmalar da vardır (17,18). Astımlı hastalarda obezitenin lokal ve sistemik inflamasyon üzerine etkisine bakıldığında hs-CRP, hem astım ve hem de obezite bulunan hastalarda, tek başına obez ve tek başına astımı olan gruplara göre daha yüksek olarak saptanmıştır(18). Astımda sistemik inflamasyonda hs-CRP ile birlikte IL-6 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin kandaki düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (19). Astımda epiteli de içeren havayolu yapısal hücreleri, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar kemokinler salarlar. Bu kemokinler, immün hücrelerin akciğerlere infiltrasyonunu arttırır. Astımda epitel ek olarak fas-ligand ve IL-25 gibi kemokinetik aktiviteyi başlatabilen ve inflamasyon bölgesine diğer inflamatuvar

hücrelerin toplanmasını sağlayan proteinazları salmaktadır. Bu kemokinler ve proteinazların dolaşan düzeylerini değerlendirme ve izlem astım atakları için erken uyarı niteliği taşıyabilir ya da hastada ortaya çıkan belirli bir inflamasyon alt tipi öngörülebilir(16).

Osteopontin (OPN) temelde interferon gamma ve interlökin 12 üretimini artırarak ve interlökin 10'u azaltarak Th1 immün yanıtlarla ilişkili hastalıkların gelişiminde rol oynar. İnsan çalışmalarında sarkoidoz, tüberküloz, romatoid artrit, Crohn hastalığı ve multipl skleroz gibi Th1 immün yanıtlarla ilgili hastalıklarda kan düzeylerinde artış gözlenmektedir (20). Son yıllarda Th2 ilişkili hastalıklarda da görev aldığı ortaya konulmuştur. OPN, astımlı hastaların havayolundaki bronş epitel hücrelerinden ve bronş çevresindeki inflamatuvar hücrelerden salınır. Astımda OPN'in neden arttığı tam olarak anlaşılamamış olsa da, havayolunda OPN'in indüksiyonunda görev alan TNF-alfa ve IL-1 beta bazı gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile açıklanabilir (20). Alerjik konjonktivit ve alerjik rinit gibi diğer IgE aracılı alerjik hastalıklarda da serumda OPN düzeyinin artmış olarak saptanması nedeniyle, bu mediatörün Th2 ilişkili kronik inflamatuvar hastalık patogenezinde rolü olduğunu düşündürmüştür.

Adiponektin endotel ve diğer hücre tiplerinde TNF-alfa ve IL-6 gibi proinflamatuvar hücrelerin etkilerini inhibe eder ve aynı zamanda antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti) ekspresyonunu indükler (21). Adiponektin temelde yağ hücrelerinden kana salınır ve havayolu epitelinden salınan miktarı daha az önem taşır. Obezitede adiponektin reseptörlerinin ve konsantrasyonunun azalması dikkate alındığında obezitede antiinflamatuvar etkilerinin kaybının astımın yaygınlığı ve şiddetine katkıda bulunabileceği düşünülebilir (21).

Komorbiditelerin astım kontrolüne ve sistemik inflamasyon belirteçleri üzerine etkileri ve bu etkilerin sonuçları iyi bir şekilde değerlendirilmemiştir. Ancak astımda komorbiditelerin ortaya çıkmasında ve klinik progresyonunda inflamasyonun rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (19). Astımda lokal akciğer inflamasyonunun sistemik yayılımı yol açabildiği ve taşma etkisi oluşturduğu düşünülmektedir. Düşük dereceli sistemik inflamasyonun akciğer parankiminde oluşturabileceği lokal etkilere, bronş inflamasyonuna ya da öngörülen etkileri potansiyalize etmeye yönelik bilgiler yetersizdir. Bu çalışmamızda biz, konu ile ilgili mevcut bilgilere katkı sağlamayı ve astımlı hastalarda mevcut komorbiditelerin sistemik inflamasyon belirteçleri üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım

2.1.1. Astım Tanımı

Astım, kronik havayolu inflamasyonu ile karakterize ve heterojen özelliği olan bir hastalıktır. Klinik, fizyolojik ve patolojik özelliklerine göre farklı şekillerde tanımlanabilir. Astımın oluşumunda çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol aldıkları bilinmesine karşın etiopatogenezi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu nedenle tanımı büyük ölçüde hastalık özelliklerini tarif edici niteliktedir. Astımda nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hırıltılı-hışıltılı solunum ve sıklıkla bunlara eşlik eden öksürük başlıca yakınmalar olarak bildirilir. Değişken hava akımı kısıtlaması ile karakterize olan hava yolu daralması astımın başlıca fizyolojik özelliğidir. Patolojik olarak bazı olgularda subepitelial fibrozis ve diğer yapısal değişikliklerin de eşlik ettiği kronik hava yolu inflamasyonu söz konusudur.

Değişken karakterli semptomlar, hırıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi, nefes darlığı ve öksürük ataklarına neden olan değişken ekspiratuvar havayolu kısıtlılığı ile ilişkilidir. Klinik semptomlar, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde meydana gelir, tekrarlayıcıdır, tedavi ile veya kendiliğinden düzelebilir. Astımda bahsedilen klinik tablodan ve fizyolojik değişikliklerden sorumlu temel patolojik değişiklik kronik inflamasyondur.

2.1.1.1. Astım fenotipleri

Astım altta yatan farklı hastalık tabloları ile heterojen özellikler sergileyen bir hastalıktır. Hastalığın tanımlanabilen çeşitli demografik, klinik ve/veya patofizyolojik özellikleri ile ayırt edilebilen kümeler, astım fenotipleri olarak isimlendirilir. Daha ağır astımlı hastalarda bazı fenotipe özgü tedaviler de mevcuttur. Bununla beraber, spesifik patolojik özellikler ve belirli klinik paternler ve tedavi yanıtları arasında günümüze değin güçlü ilişki saptanmamıştır. Birçok fenotipler ayırt edilmiştir. En sık olanlar şunlardır:

1. Alerjik astım: En kolayca tanınabilen astım fenotipidir, sıklıkla çocuklukta başlar ve geçmişte kişisel olarak egzema, alerjik rinit, besin ya da ilaç alerji öyküsü ya da ailede alerji öyküsü eşlik eder. Bu hastaların tedavi öncesindeki indüklenmiş balgamlarında eozinofilik havayolu inflamasyonu saptanır. Bu hastalar inhaler steroid tedaviye iyi yanıt verirler.

2. Alerjik olmayan astım: Bazı erişkinde astıma alerji eşlik etmeyebilir. Bu hastaların balgam incelemesi hücre profili nötrofilik veya eozinofilik olabilir ya da az sayıda inflamatuvar hücreden (paucigranülositik) oluşabilir. Bu gruptaki hastalar da inhaler kortikosteroid tedavilere iyi yanıt verebilirler.

3. Geç başlangıçlı astım: Bazı erişkin hastalarda, özellikle de kadınlar, astım semptomları ilk kez ileri yaşta ortaya çıkar. Bu hastalar genellikle alerjik değildirler ve inhaler steroid gereksinimi daha yüksektir. Bu grup diğerlerine göre kortikosteroid tedaviye daha dirençlidir.

4. Sabit havayolu kısıtlılığı ile karakterize astım: Uzun süredir astım nedeniyle izlenen bazı hastalarda havayolu remodellingine (yeniden yapılanması) bağlı olduğu düşünülen sabit havayolu kısıtlılığı vardır.

5. Obezite ile birlikte olan astım: Bazı obez astım hastalarında, belirgin solunum semptomları ve az eozinofilik inflamasyon vardır. (2)

2.1.2. Astım Epidemiyoloji

Dünya genelinde yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği kabul edilen astım, yıllık ortalama 250 bin kişinin ölümüne ve önemli ölçüde sağlık harcamalarına yol açan kronik bir hastalıktır. Dünyanın farklı bölgelerinden bildirilen çok sayıda araştırma sonuçları, prevalansın %1-18 arasında değişen oranlarda olduğunu göstermektedir (22). ISAAC-III çalışması, astım prevalansının Batı Avrupa’da ve İngilizce konuşulan bazı ülkelerde azaldığını ortaya koymuştur. Ancak eş zamanlı olarak gelişmekte olan birçok ülkede astım prevalansı halen artmaktadır (23).

Epidemiyolojik çalışmalar, astımın belli bazı gruplarda daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur. Örneğin, kentsel yaşam, Amerika’da zencilerde olduğu gibi bazı ırklar ve etnik gruplarda, çocuklarda ve düşük sosyoekonomik gelirli olanlarda daha sık olduğu gösterilmiştir.

Tanı alanındaki gelişmelere rağmen artan prevalans nedeniyle, astımın önemli bir sağlık sorunu olarak algılanmasına yol açar. Batı toplumunda atopinin artışı artan prevalansın bir nedeni olabilir. Hava kirliliğine bağlı olarak solunan havada bulunan partiküllerin konsantrasyonundaki artış, tütün kullanımında ve duman maruziyetinde artış ve obezite prevalansındaki artışlar da astım prevalansındaki artışlarda rol oynar. İnsanın biyolojik

gelişimi sırasında değişik dönemlerde maruz kalınan farklı çeşitlilikte mikrobiyolojik maruziyetler de astım gelişiminden belli ölçüde sorumludur. Fetal dönemde ve çocukluk döneminde beslenme ile ilgili birtakım faktörlerin astım gelişiminde rolüne ilişkin kanıtlar söz konusudur (24).

2.1.3 Astım Risk Faktörleri

Risk faktörleri kişiyi astıma yatkın kılan genetik ve kişisel faktörler yanında bahsedilen grupta astım gelişimine yol açan çevresel faktörler olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Astım gelişmesine yol açan faktörler yanı sıra astım semptomlarını tetikleyen faktörler de vardır (25).

Tablo I. Astımın ortaya çıkış ve gelişmesinde etkili risk faktörleri (22)

KİŞİSEL ETKENLER

Genetik (atopi, bronş aşırıduyarlılığı)

Cinsiyet

Obezite

ÇEVRESEL ETKENLER

Allergenler

İç ortam: Ev içi akarları, ev hayvanları (kedi köpek), hamamböceği ve küf mantarları

Dış ortam: Polenler ve küf mantarları

İnfeksiyonlar

Mesleki duyarlılaştırıcılar

Sigara

Hava kirliliği

Diyet

2.1.3.1 Kişisel etkenler

2.1.3.1.1. Genetik

İkiz bireylerin genetik değerlendirmesi ile yapılan hesaplamalar, astımın neredeyse %60 oranında kalıtsal olduğunu göstermiştir. Ebeveynlerden birinin astımlı olması, çocukta astım görülme riskini %20-30 oranında arttırmakta; her ikisinin de astımlı olması durumunda ise bu risk %60-70'ler oranlarına ulaşmaktadır. Çocukluk çağında başlayan astımdan 17q21 üzerinde yerleşmiş gen sorumlu tutulmaktadır (24). Astımın patogenezinde rol oynayan birçok gen vardır ve bunlar dört temel alanda etkili olmaktadır:

a) Allerjene spesifik IgE yapısında antikor üretimi (atopi)

b) Bronş aşırı cevaplılığında etkili olan genler

c) İnflamatuar mediyatörlerin (kemokinler, sitokinler ve büyüme faktörleri) sentezini etkileyen genler (9. ve 22. kromozom üzerinde lokalizedir) (24).

d) Th1 ve Th2 immün yanıt arasındaki dengenin belirlenmesi (hijyen hipotezi ile ilişkili olarak) (26).

2.1.3.1.2. Obezite

Obezite astım için risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve vücut kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$ olan kişilerde astım daha sıklıkla gözlenmektedir. Özellikle kadın astımlılarda obezitenin şiddeti ile astım arasında sıkı bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Astımın obezlerde daha sık görüldüğü bilinmesine karşın obezite ilişkili solunum yakınmaları da astımı taklit edebilir. Egzersiz dispnesi olan obez hastalarda, değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile astım tanısının kanıtlanması önemlidir. Obezlerdeki astımın yetersiz tanısı yanında obez bireylerin hatalı olarak astım tanısı alması dasöz konusu olabilmektedir. (2)

2.1.3.1.3. Cinsiyet

Çocukluk dönemi astımı için erkek cinsiyet önemli bir risk faktörüdür. On dört yaşından önceki dönemde erkek çocuklarında astım prevalansı kız çocuklarının yaklaşık iki misli olarak bulunmuştur. Yaş ilerledikçe bu fark kapanmakta, yetişkin döneme gelindiğinde kadınlarda astım daha sık görülür hale gelmektedir.

2.1.3.2. Çevresel etkenler

2.1.3.2. 1. Allergenler

Yenidoğan döneminden başlayan kohort çalışmaları, kedi ve köpek tüyü ile *Aspergillus*'un, evtozu akar allerjenlerinin, üç yaşına kadar astım benzeri semptomlar için risk faktörü olduklarını düşündürmektedir.

2.1.3.2.2. İnfeksiyonlar

Araştırılan birçok etken arasında şu ana kadar astım ile ilişkisi ortaya konulan tek patojen, *Respiratuvar sinsityal virüs* (RSV)'lerdir. RSV'ye bağlı ağır enfeksiyon geçiren çocukların yaşamlarının daha sonraki dönemlerinde %20 oranında astım riski öngörülmektedir (24). Bununla beraber yaşamın erken döneminde yüksek düzeyde mikrobiyal içerik ile (örneğin kırsalda çiftlik ortamında bulunmak ya da bakım evlerinde bulunmak gibi) çevresel maruziyet, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük astım yüküne yol açtığı ortaya konulmuştur. Bu etkilere hangi mekanizmaların aracılık ettiği belirsizdir. Bununla beraber, farelerde yapılan bir hayvan deneyinde, bakteriyel ürünler verildikten sonra, alerjik yolakların IL-10 aracılığı ile inhibe edildiğini göstermiştir (24). Astımdaki "hijyen hipotezi" de erken çocukluk döneminde infeksiyonlara maruziyetin, çocuğun immün sistemini "nonallerjik" yola kanalize edeceğini ve diğer allerjik hastalıklar ve astım riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir.

2.1.3.2.3. Sigara

Sigara kullanımı ve/veya sigara dumanına maruziyet olan astımlı kişilerde akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetlenmesi, astım semptomları ve ağırlığında artışa yol açmaktadır. Son yıllarda çocuk yaşlarda başlayan sigara kullanımı, çocukluk çağında gelişen astımın önemli nedenlerinden birisi olarak ön plana çıkmaktadır.

2.1.3.2.4. Dış ve iç ortam hava kirliliği

Hava kirliliğinin olduğu ortamda büyüyen çocuklarda akciğer gelişimi kısıtlı olmakla beraber, bunun astıma yol açıp açmadığı bilinmemektedir. Hava kirliliğine bağlı olarak solunan havada bulunan partiküllerin konsantrasyonundaki artış, daha yüksek astım oranlarından sorumlu olabildiği gibi astım semptomlarında artışa da yol açar.

2.1.3.2.5. Diyet

Genel olarak çalışmalar, soya proteininden veya inek sütünden elde edilen hazır mamalar ile beslenen çocuklarda, anneleri tarafından emzirilen çocuklara göre daha yüksek oranlarda vizing ortaya çıktığını ortaya koymuştur. Artmış oranlarda hazır gıda ile beslenme, artmış n-6 poliansatüre yağ asidi (margarin ve bitkisel yağlarda bulunan) alımı, düşük antioksidan (meyve, sebze) alımı, yetersiz oranlarda n-3 poliansatüre yağ asidi alımının (yağlı balıkta bulunan) son zamanlarda görülen astım ve atopik hastalıktaki artışa katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir

2.2. Astımda İmmunopatogenez

Farklı astım alt küme gruplarında değişen derecede inflamasyon, bronş hiperreaktivitesi, mukus üretimi ve yeniden yapılanma (remodelling) söz konusudur. Bu patolojik değişikliklerde çeşitli havayolu hücreleri ve immün yanıtılılıkta rol oynayan hücreler görev almaktadır. Astım patogenezinde esas mekanizma, havayolu duvarındaki inflamasyon ve bunun yol açtığı havayolu akımında kısıtlanma yanı sıra havayolu duyarlılığındaki artıştır. Bronş mukozasında ve lümende toplanan T lenfositleri, mast hücreleri, eozinofiller ve makrofajlar bu inflamasyonun karakteristik özellikleridir. Yapılan biopsi çalışmaları asemptomatik olgularda bile kronik inflamatuvar değişikliklerin olduğunu ve inflamasyonun yoğunluğu ile hastalık şiddetinin korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Kronik inflamasyona paralel olarak hasar görmüş epitelden kaynaklanan bir tamir süreci başlamakta ve remodelling olarak bilinen bazı yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin oluştmasına yol açmaktadır. Remodelling tanımlaması altında bazal membran kalınlaşması, goblet hücre hiperplazisi, bronş düz kasında kitlesel artış ve damarlanmada artış gibi değişiklikler yer almaktadır. (27,28)

2.2.1. Astım Patogenezinde Rol Oynayan Havayolu Yapısal Hücreleri ve İmmün Sistem Hücreleri

2.2.1.1. Havayolu epitel hücreleri

Havayolu epitelyum hücreleri, mekanik stres, oksidan stres, alerjenler, kirleticiler, infeksiyöz ajanlara karşı ve endojen sıvı kaçaklarına karşı bariyer oluşturan başlıca hücrelerdir. Burundan terminal solunum yollarının sonuna kadar uzanan epitel hücreleri, iki katlı mukus tabakası ile örtülüdür. Epitel hücreleri birbirlerine dezmozom adı verilen adezyon molekülleri ile sıkı sıkıya bağlıdır. Bazal membrana ise hemidesmozomlarla sıkı

sıkıya bağılı durumdadır. Epitel hücreleri bazı mediyatörler aracılığı ile düz kas hücrelerinin, sinirlerin, vasküler dokunun, sekretuar bezlerin kontrolünü sağlar. Bu hücreler mukosilier klirens ve sinyal yolaklarında da önemli görevler üstlenir. Epitel hücreler üzerinde, bu hücrelerin çeşitli infeksiyöz ve alerjik uyarılara yanıtını sağlayan Toll-like receptor 1 (TLR1) gibi reseptör tanıyan çeşitli patern tipleri açığa çıkar. Astımda epitel hücre kökenli IL-25, IL-33, timik stromal lenfopoietin (TSLP), granülositmakrofaj koloni uyarıcı faktör(GM-CSF) gibi sitokin ve kemokinler, alerjenlere, kirleticilere ve infeksiyöz ajanlara karşı tipik astım immün yanıtını oluşturmak için bazofil, eozinofil, mast hücreler ve lenfositleri de içeren efektör hücreler ve dendritik hücrelerle çeşitli sinyal yolakları ile uyarı gönderir (24). Havayolu epitel hücreleri, aslında antijen sunan hücre özelliğindedir. İnsan bronş epitel hücreleri MHC sınıf-2, CD40 ve ICAM-1 de salgılayabilmektedir ve CD40 ve ICAM-1'in salınımı IFN-gama tarafından arttırılabilmektedir.

2.2.1.2. Dendritik hücreler

Havayolu epitel hücreleri gibi dendritik hücreler de dış çevreye direkt olarak maruz kalırlar. Akciğerde yerleşmiş olan dendritik hücreler, antijen sunan hücre görevindedirler ve hücre yüzeyleri üzerinde çeşitli tanıma paternleri olan reseptörleri taşırlar. Dendritik hücreler, alerjen ve patojenlere yanıt olarak da havayoluna toplanabilirler. Bunlar, yüzeyine alerjenlerin ya da infeksiyöz ajanların bağlanması ile direkt olarak ya da havayolu epitelinden salınan IL-25, IL-33, TSLP, GM-CSF gibi mediatörlere yanıt olarak indirekt olarak aktive olurlar. Lokal olarak dendritik hücreler, eozinofillerin ortama toplanmasını sağlayabilir. Dendritik hücrelerin lenfatikler yoluyla bölgesel lenf bezine migrasyonunda birçok faktör rol oynar. Bunlar, C-C kemokin reseptör tip7 (CCR7), CCR8 ve CCRL2 dir. Dendritik hücreler, T hücre farklılaşmasını etkiler ve bazı durumlarda atopik astımda sıklıkla görülen Th2 hücre yanıtlarını oluşturur (24).

2.2.1.3. T hücre alt grupları

Astımda çeşitli T hücre alt gruplarının patogeneizde önemli rolleri vardır. T lenfositler diğer hücreler ile etkileşime geçerek IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinlerin salınmasını sağlarlar. Th2 hücrelerinin neden olduğu enflamasyonda havayolunda eozinofil infiltrasyonu, mukus aşırı sekresyonu ve bronşiyal aşırı duyarlılık görülürken; Th1 hücreleri nötrofil-ağırlıklı enflamasyona neden olur (29).

Geleneksel olarak IL-4, IL-5 ve IL-13 düzeylerinin artışıyla karakterize olan Th2 alt grubunun ağırlıkta olduğu düşünülmektedir. IL-4 ve IL-13 eozinofil ve B hücreleri uyarak inflamasyon artışına ön ayak olur. Ayrıca IL-4 ve IL-13, fibroblastlara, havayolu düz kaslarına, dendritik hücelere ve epitelyum hücrelerine sinyaller göndererek remodelling sürecini de yapılandırır. IL-5, B hücrelerin hayatta kalması, olgunlaşmaları ve eozinofilleri uyatabilmeleri için gereklidir. Bazı astımlı hastalar, Th1 hücrelerin ön planda olduğu bir inflamatuvar yanıt sergiler. Bu patern, IL-18'in ve IFN- γ etkisi altında gelişebilir ve IFN- γ 'nın daha fazla üretimine neden olur. IL-17 salgılayan CD4 pozitif T hücre olan Th-17'ler de astımlı hastaların bir alt grubunda rol oynayabilir. Nötrofillerin başlıca efektör hücre olmasına yol açan ve Th17 yolağının bir sonucu olan bu patern çok sık değildir. Th 9 hücreler IL-9 salan CD4 pozitif hücrelerdir. Th9 düzeyleri atopisi olan hastalarda yükselir ve bu hücreler, olasılıkla da mast hücreleri aktive ederek alerjik yanıtların oluşmasında rol oynar. T regülatör hücreler, transforming growth factor β (TGF- β) ve IL-10 oluşturur. Aşırı olmayan atopik yanıtlardaki rollerinden dolayı önemli oldukları düşünülmektedir (24).

2.2.1.4. B hücreler

IgE oluşturdıklarından dolayı atopik astımda önemlidirler. IL-5 ve B hücre aktive eden faktör, B hücre yaşamını destekler. IL-4 ya da IL-13'ün etkisi altında B hücreler, sırasıyla CD40 ve CD40 ligandı sayesinde T hücelere bağlanma ihtiyacındadırlar. Böylece B hücreler, genellikle de bölgesel lenf bezleri içerisinde, IgE oluşturmak üzere aktive edilmiş olur. Ortama salınan IgE, başlıca mast hücreleri ve bazofiller üzerinde bulunan yüksek affiniteli Fc epsilon reseptörlerine bağlanır; aeroalerjenle karşılaştığında bu hücrelerin degranüle olarak mediyatörlerini salmasını sağlar.

2.2.1.5. Doğal (İnnate) lenfoid hücreler

İnnate (doğuştan var olan) lenfoid hücreler, yakın zamanda tanımlanmış efektör lökosit hücreleri olup viral hastalık yanıtında rol oynayan IL-33 ve IL-25 tarafından aktive edilir. Bu hücrelerin sinyal işlevleri için transkripsiyon faktör ROR α 'ya gereksinimleri söz konusudur. Doğal lenfoid hücreler, süreç sırasında önemli miktarda Th2 sitokin oluşturarak ve eozinofilleri stimüle ederek makrofaj ve granülositlere ayrımlaşma potansiyeli taşırlar (24).

2.2.1.6. Eozinofiller

Eozinofiller astımda temel rol oynayan ve kemik iliğinden salınan granülositler olup inflamasyonun en önemli hücreleridir. Kemik iliğindeki farklılaşmasına IL-3, IL-5 ve GM-CSF aracılık eder. Kemik iliğinde farklılaşan eozinofiller daha sonra mikrovasküler kompartman aracılığıyla havayollarına geçerler. Eozinofillerin havayolunda toplanmasına, IL-13, histamine, prostaglandin tip 2 ve CCR reseptörleri yolu ile eotaksinler aracılık eder. Eozinofillerin ömrü IL-5 tarafından desteklenir ve apoptozis süreci siglec 8 ve siglec F reseptörlerinin bağlanması yoluyla sinyalizasyon olur (24). Eozinofiller, eozinofilik katyonik protein (ECP), eozinofilik peroksidaz, ve major basic protein (MBP) gibi temel proteinler yönünden çok zengin bir kaynaktır. Eozinofiller salgıladıkları onlarca sitokinler ve kemokinlerle Th2 yolu üzerinden inflamasyonu artırır ve havayolu epitelini hasara uğratar.

Allerjik inflamasyondaki rolleri yadsınamamakla birlikte, son zamanlarda eozinofillerin astım inflamasyonundaki temel hücre olma özelliği sorgulanmaktadır. Anti IL-5 monoklonal antikorları ile yapılan çalışmalarda, IL-5'in inaktive edilmesinden sonra periferik kan ve balgam eozinofillerinde belirgin azalma sağlanmasına rağmen bu düzelme geç astmatik yanıtta, havayolu fonksiyonlarında görülmemektedir. Yine eozinofilik bronşitli hastalarda da eozinofilik inflamasyona rağmen bronş aşırı duyarlılığı görülmez. Ancak buna rağmen subepitelial fibrozisin olması eozinofillerin havayolu fibrozisinde etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Son çalışmalarda eozinofillerin havayolunun yeniden yapılanmasında etkisi olabileceğini gösteren bazı sonuçlar alınmıştır. IL-5 blokajı olmasına rağmen dokuda bulunan eozinofillerin IL-5 reseptörlerini kaybetmiş olması olasıdır. Yine eozinofillerin TGF- β 1 salgıladıkları, kollagen sentezi, fibroblast proliferasyonu ve myofibroblast maturasyonunu destekledikleri bilinmektedir (30).

2.2.1.7. Mast hücreleri

IL-9 sayesinde mukoza yüzeyine yakın olarak tutulan mast hücreleri, kök hücre faktörün yüzey reseptör c-kit, çapraz bağlı IgE'ye bağlanması ile ya da tirozin kinaza bağlanarak aktive olurlar. Havayolu mukozasında bulunan mast hücreleri, yüksek affiniteli reseptörler (Fc ϵ RI) aracılığı ile ozmotik uyarılar ve alerjenler tarafından aktive edilirler. Aktif oldukları dönemde lökotrien (LT), histamin, ve prostoglandin D2 (PGD2) salgırlar. Bu mediyatörler havayolunda bronkokonstrüksiyon, ödem ve mukus sekresyonuna neden olur.

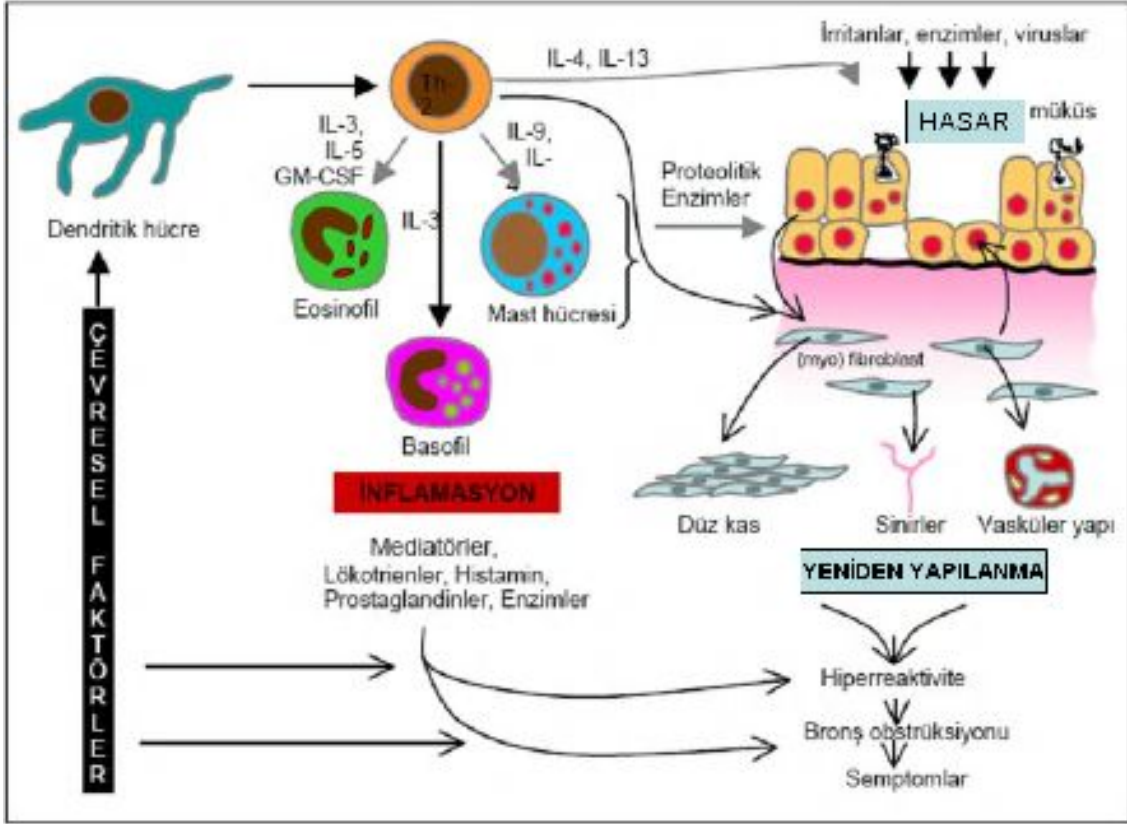
Mast hücreleri aynı zamanda salgıladıkları interlökin-4 (IL-4), IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerle kronik havayolu enflamasyonuna; transforming growth faktör- β (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGF), TNF-alfa, triptaz ve kimaz ile remodelinge katkıda bulunurlar. Mast hücre sayısının artması ile havayolu aşırı duyarlılığının ilişkili olduğu gösterilmiştir (31).

2.2.1.8. Nötrofiller

Nötrofiller olasılıkla spesifik astım alt tipinde rol oynayan hücrelerdir. Th 17 yolağı üzerinden havayolunda toplanan nötrofillerin sayısı, özellikle de inhaler steroide yanıtız olan astımlı hastalarda artar. Nötrofillerin ağır astım patogeneğinde sorumlu hücreler olduklarını kanıtlamak güçtür çünkü genellikle hastalar inhaler steroid kullanmış olduklarından havayolundaki eozinofilinin suprese olması mümkündür (24).

2.2.2. Astımda Hava Yollarındaki İnflamatuvar Cevap ve Hava Yolu Yeniden Yapılanması

Havayolu remodellingi ya da yeniden yapılanması, epitel hasarı, bazal membran kalınlığında artış, havayolu düz kas volümünde artış, goblet hücre metaplazisi, ve artmış havayolu damarlanması ve lenfanjiyogenezi de içeren birçok yapısal değişikliklerden oluşan bir grup patolojik değişiklikten oluşur. Bu patolojik değişikliklerden yukarıda saydığımız birçok hücre rol oynar. Havayolu epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarda bozulma ve hücre erozyonu formunda görülen hasarlanma söz konusudur. Dışarıdan gelen çeşitli stimüllere karşı hızlı tamir mekanizmaları ortaya koyarak inflamasyonda rol alan diğer hücrelerin sinyal yollarını aktive ederler. Tamir olaylarında epidermal büyüme faktörleri rol oynar ve bazen anormal tamir olayları söz konusu olabilir. Astımlı hastalarda hava yolu yeniden yapılanması sonucunda çeşitli yapısal değişiklikler ortaya çıkar. Kollajen liflerinin ve proteoglikanların bazal membranın altında depolanması sonucunda ortaya çıkan subepiteliyal fibrozis, çocuklar dahil tüm astım hastalarında görülür. Retiküler bazal membran kalınlaşmasında miyofibroblastlar rol oynar. Kollajen ve proteoglikan depolanması sonucunda hava yollarının diğer tabakalarında da fibrozis meydana gelir. Klinik ve fonksiyonel önemi tam olarak bilinmemektedir ve semptomlar başlamadan önce bile saptanabilir. Subepitelial fibrozis dışındaki bağ dokudaki değişiklikler, elastik tutamaktaki azalma ve hiperinflasyonla ilişkili olabileceği öngörülmektedir (24).



Şekil 1. İnflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması

Hava yolu düz kaslarında hipertrofi ve hiperplazi sonucunda havayolu düz kas kas kitlesinde artış olduğu ve hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Eozinofillerden sisteinil lökosit salınımı, bu patolojiye kısmen aracılık etmektedir. Büyüme faktörleri gibi enflamatuvar medyatörlerin neden olduğu bu süreç hastalık şiddetiyle ilişkili olabilir. Astımda çeşitli direkt ve indirekt uyarılarla gelişen bronkokonstrüksiyonda düz kasların rolü vardır ve hastalık sürecinde görülen yakınmalara, alevlenme semptomları ve remodelling süreçlerine katkıda bulunurlar. Düz kas kitlesindeki artışlar, TGF- β 1 ve trombosit büyüme faktörünü de içeren çeşitli büyüme faktörlerindeki artışlar ile ilişkili bulunmuştur. Kasın kendisi de sekretuar bir organ gibi çeşitli immün olaylarda rol alarak hasarlı tamire neden olur. Bu olaylarda rol alan önemli mediyatörler IL-5, IL-13, TGF- β 1, IL-1 β ve TNF-alfa'dır. Mukus aşırı sekresyonu, Ca^{++} ile aktive olan klorid kanal proteinlerinden sağlanır.

Hava yolundaki kan damarları vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörlerinin etkisi altında çoğalır ve böylelikle hava yolu duvarının kalınlaşmasına

katkıda bulunur. Hava yolu epitelindeki submukozal bezlerin büyümesi ve goblet hücrelerinin sayısının artması sonucunda mukus hipersekresyonu ortaya çıkar. Goblet hücre metaplazisi de Th2 aracılı astımda görülen bir yapısal değişikliktir, Th1 aracılığı ile olan inflamasyonda görülmez. IL-13 ve epidermal büyüme faktörünün etkilerine bağımlı bir aşama gibi görünmektedir ve IFN-gama ile inhibe edilebilir.

Astım patofizyolojisinde kronik inflamasyon ve hava yolunun yeniden yapılanması birbirine paralel ve birbirlerini güçlendirerek ilerleyen iki temel özelliştir (32).

2.3.Astımda Sistemik İnflamasyon ve Önemi

Klinik olarak iyi tanımlanmış bulguları ve fonksiyonel değerlendirmeler sayesinde astımın tanısında geniş ölçüde kabul görmüş standartlar mevcuttur. Ancak tedavi yanıtlarındaki farklılıklar, astımın heterojen doğasını ortaya koymuş ve altta yatan farklı fenotiplerin bulunduğu görüşlerini desteklemiştir. Astımda solunum fonksiyon testleri (SFT) ile hastalık tanısı konulabilmesine rağmen hastalığın kliniği kapsamlı olarak ve tüm yönleri ile değerlendirilememektedir. Çeşitli çalışmalarda, semptomlara ve inflamasyon tiplerine göre farklı klinik fenotipler belirlenmiştir. Bu fenotiplerin ve endotiplerin sınıflandırılmasında temel moleküler parametre eozinofilik havayolu inflamasyonudur. İnvazif ya da noninvazif yolla havayolundan alınan örneklerde temelde eozinofilik ve noneozinofilik olmak üzere iki tip inflamasyon tipi belirlenmiştir. Bahsedilen patolojik farklılıkların, nötrofilik inflamasyonda inhaler sterodilere yetersiz yanıtlar gibi, tedavi açısından önemli sonuçları olabilir(14).

Havayolu inflamasyonu doku biyopsileri, indükte balgam değerlendirmesi, ekshale soluk havasında çeşitli belirteçlerin değerlendirilmesi ile ölçülebilir. İndükte balgamda inflamatuvar hücrelerin değerlendirilmesi ve doku biyopsileri havayolu inflamasyonunun değerlendirilmesinde kabul edilmiş ölçümlerdir ancak her iki teknik de invazif, pahalı ve standardizasyonu güç olan yöntemlerdir. Bu özellikleri ile rutin pratikte kullanılması zor yöntemlerdir. Astımdaki biyobelirteç çalışmaları, daha çok ekshale soluk havasının içeriklerindeki değişikliklerin değerlendirilmesine odaklanmıştır(16). Steroid tedavisi uygulanmamış astımlı hastalarda, sağlıklı kişilere göre ekshale soluk havasında nitrik oksit düzeylerinin yüksek olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Astım ataklarında, kontrolsüz astımda, steroide dirençli astım olgularında ve antiinflamatuvar ilaç dozunun azaltıldığı olgularda soluk havasında nitrik oksit düzeyi artmaktadır. Ancak yönteme ya da sonuçların

yorumlanmasına ilişkin standartlar henüz belirlenmemiştir (16). Serumda biyolojik belirteç düzeylerinin değerlendirilmesi, çeşitli astım subtiplerine hızlı tanı koyabilme ve takip edebilme konusunda ümit vaat etmekte ve aynı zamanda bu değerlendirmelerin noninvazif yapılmasını da sağlamaktadır.

Astım havayolunda inflamasyonun takibi ile değerlendirilebildiği gibi son yıllarda sistemik etkilerine dair de oldukça birikmiş kanıtlar vardır (16). Kanda biyobelirteç düzeylerinin değerlendirilmesi, daha doğru hastalık tanısı, hastalık progresyonunun izlemi ve kişiselleştirilmiş tedavi oluşturmak için kullanılan noninvazif bir ölçüm olarak büyük potansiyele sahiptir. Kan alınması, serum ayrıştırılması ve bu serumlarda biyobelirteçlerin değerlendirilmesi oldukça standardize edilmiştir. Bu nedenlerden dolayı tutarlı veriler açısından da iyi bir değerlendirmedir ve en az invazif olarak kabul edilebilir. Serum proteinleri zaten diğer inflamatuvar akciğer hastalıklarında da biyobelirteçler olarak önem kazanmıştır. Örneğin troponin-T ve N-terminal pro-BNP gibi kardiyak belirteçlerin KOAH'lı hastalarda görülen mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu bulgular KOAH'ın sistemik bir hastalık olarak önemini ve kalp etkilerini ortaya koymaktadır. Astımda da eozinofilik katyonik protein (ECP) gibi çeşitli serum biyobelirteçlerinin astımla ilişkisi gösterilmiştir. ECP düzeyleri, alerjenlerle yoğun karşılaşma ya da provokasyona bağlı olarak artmakta ve alerjen teması giderilmesi ya da düzenli inhaler steroid kullanımı sonrasında azalmaktadır. Bahsedilen düzey azalmaları balgam eozinofilisinde düzelme ya da FeNO'daki düzelmeye göre daha geç dönemde olmaktadır(16). Serumda artmış ECP düzeyleri sadece astıma özgü olmayabilir. Çünkü çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalarda kistik fibrozis ve viral bronşiyolitlerde de ECP düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. ECP'nin hs-CRP düzeyleri ile de pozitif korelasyonunun gösterilmiş olması her ikisinin inflamatuvar belirteç olmasını da destekler niteliktedir (33).

CRP kompleman yolunu aktive ederek konak savunma mekanizmasını enfeksiyonlara karşı korurken doku hasarı, enfeksiyon ve inflamasyonda ortaya çıkan duyarlı bir göstergedir (34). CRP karaciğerde sentez edilir ve sentezi TNF-alfa ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenir. CRP enfeksiyon, doku hasarı ve akut inflamasyonun duyarlılığı yüksek olmakla beraber nonspesifik bir belirteçdir (34). CRP için yüksek duyarlılıkta ölçümler yapmak mümkündür ve kronik ama düşük dereceli inflamasyonla giden durumların yüksek duyarlılıklı CRP (hs-CRP) ile değerlendirilmesi olanağı vardır (35). Sağlıklı kadın ve erkek olgularda hs-CRP'nin gelecekte MI geçirme riski, inme riski, periferik arter

hastalığı ve ani kalp nedenli ölümler için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir. hs-CRP'nin artan serum seviyeleri ile hava yolu aşırı duyarlılığı arasında ilişkiler ortaya konulmuş ve sadece lokal inflamasyonda değil sistemik inflamasyonda da rolü olabileceği ileri sürülmüştür (36). Astımda IL-1, IL-6, NF-kappa B gibi hs-CRP'yi düzenleyen ve kontrol eden inflamatuvar göstergelerde değişen derecelerde artıştan bahsedilmektedir. Çalışmalarda inflamasyonun derecesi ile hs-CRP düzeyleri arasında doğrudan bir bağlantı olabileceği akla yatkındır. Bazı çalışmalar, CRP ve yüksek duyarlıklı CRP düzeyinin sadece alerjik olmayan astım hastalarında arttığını ancak alerjik astımlılarda artmadığını ortaya koymuştur (17,18). Alerjik olmayan astımda klinik semptomlarla hs-CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişkiler ortaya koyan çalışma sonuçları, astımda sistemik inflamasyonun belirlenmesinde hs-CRP'nin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşüncesine yol açmıştır(37,38).

Astım patogeneğinde aktive olmuş eozinofillerin rolleri önemlidir ve eozinofil kaynaklı granüler proteinlerin bronş epiteline etkileriyle bronş aşırı duyarlılığına katkıda bulunurlar. Eozinofil granül proteinleri, eozinofilik katyonik protein (ECP), major basic protein, eozinofil peroksidaz ve eozinofil derivative nörotoksindir. ECP en çok çalışılan eozinofil granül proteini olup bronş mukozasını infiltre eden eozinofillerin yaptığı hasardan büyük ölçüde sorumludur. Serumda ECP düzeyinin ölçülmesi, sadece eozinofillerin sayısı değil fakat aynı zamanda aktivite düzeylerinin belirlenmesini de sağlar. Bu nedenle eozinofil sayısına göre daha iyi bir inflamatuvar belirteç olabilir. Serumda ECP düzeyinin ölçülmesi, astım aktivite düzeyinin belirlenmesinde ve astım tedavisine karar vermede kullanılabilir. Serumda yüksek düzeyde saptanması yaklaşan astım atağının ön belirtici olabilir (33). Semptomlarda ve bronş yanıtılığı ile ilişkili fonksiyonel değerlendirmelerin yararlı olmadığı durumlarda alerjenin başlattığı bronşiyal inflamasyonun en erken belirleyicisi olmaya aday gibi görünmektedir. Ayrıca tedavi başlangıcında yüksek serum ECP düzeyi olan bir hastada tedavi yanıtının ve tedavi uyumunun değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir belirteç olarak önerilmiştir (33).

Osteopontin (OPN), ilk defa ekstrasellüler matriks proteini olarak kemikte belirlenmişse de, daha sonraları, inflamatuvar ve immün hastalıkların patogeneğinde rol oynayan immün sistemdeki birçok hücre tipinde de saptanmıştır. OPN, hücrenin adezyonuna, migrasyonuna, ve varlığını sürdürmesine aracılık eden hücre dışına salgılanmış bir formda ya da hücre içerisinde bulunur. OPN, immün sistemde T hücreler, B hücreler, makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller, doğal öldürücü hücreler ve mast hücreler gibi immün sistemde rol

oynayan birçok hücreden salınır. Ayrıca OPN, fibroblast dahil diğer yapısal hücreler, düz kaslar ve epitel hücrelerinden de salınabilir. OPN, tipik olarak Th1 hücrelere aracılık eden bir sitokin olarak sınıflandırılmıştır ve yaklaşık 15 yıldır çeşitli hastalıklarda çalışılmıştır. İnsanlarda, serumda artmış OPN, sarkoidoz ve tüberküloz gibi granümatöz hastalıklar ve pulmoner fibrozis gibi birçok Th1 aracılı akciğer hastalıklarında görülebilir. Ayrıca Crohn hastalığı, romatoid artrit ve multipl skleroz gibi sistemik hastalıklarda görülebilir(20).

İnterferon gamma ile OPN'in indüklenebilmesi ve insanda monosit ve dendritik hücrelerden salınan IL-4/IL-13 ile OPN'in supresyonu, astım gibi Th2 ilişkili hastalıklarda OPN düzeyinin, Th1 ilişkili immün hastalıklardan daha düşük düzeyde olması gerektiğini düşündürmektedir. Alerjik konjonktivit ve alerjik rinit gibi diğer IgE aracılı alerjik hastalıklarda da serumda OPN düzeyinin artmış olarak saptanması nedeniyle, bu mediatörün Th2 ilişkili kronik inflamatuvar hastalık patogenezinde rolü olduğunu düşündürmüştür. Astımlı hastaların bronş biyopsilerinde submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonuna eşlik eden ve epitel tabakanın immün boyası ile ortaya konulmuş artmış OPN düzeyleri saptanmıştır (20,39). Astımlı hastaların balgam ve bronkoalveoler lavaj sıvısında OPN'in artmış olduğu gösterilmiştir (20,40). Günümüzde Th2 aracılı inflamasyon ve remodellingte OPN'in aktif rolünü destekleyen kanıtlar ortaya çıkmaya başlamıştır. Astımlı hastaların havayolundaki subepitelial inflamatuvar hücrelerde OPN düzeylerinde saptanan artıştan dolayı eozinofillerin bu mediatörün kaynağı olabileceği öngörülmüştür. OPN, bronş epitel hücrelerinden ve T hücreler, CD11c pozitif boyanan dendritik hücreler, eozinofiller gibi astmatik havayollarında bulunan inflamatuvar hücrelerden salınır. Alerjenin tetiklediği havayolu inflamasyonu ile ilgili deneysel hayvan modellerinde, OPN'in iki yönlü bir immünmodülatör etkisi olduğu bulundu. Antijenik duyarlanma sırasında Th2'nin etkisini artırıcı etki; ve antijen ile tekrar uyarılma sonrasında ise Th2 üzerine baskılayıcı etki gösterir. Bu etkileri, plazma hücreleri ve dendritik hücrelerin migrasyonunun inhibisyonu ile gerçekleştirmektedir. Astımlı hastaların havayolunda OPN saptanması ve balgam eozinofili ile korele bulunmuş olması astım patogenezinde bu proteinin rolü olduğunu düşündürmektedir. Astımda OPN'in neden arttığı tam olarak anlaşılamamış olsa da, TNF-alfa ve IL-1 beta bazı gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile açıklanmaktadır. Astımda OPN düzeyinin değerlendirildiği az sayıdaki çalışmada kontrol olgulara göre serum düzeylerinin daha yüksek olduğu ve hastalık şiddeti ile OPN konsantrasyonu arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (39,40). Astımda OPN'in neden arttığı tam olarak anlaşılamamış olsa da,

havayolunda OPN'in indüksiyonunda görev alan TNF-alfa ve IL-1beta gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile açıklanabilir (20).

Astım, gen-çevre etkileşiminin sonucu olarak gelişen bir hastalık olması nedeniyle obezitenin rolü de önemlidir. Obezite önemli bir çevresel faktör olarak kabul edilebilir ve çeşitli çalışmalarda astımla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. Astımlı hastalarda obezitenin lokal ve sistemik inflamasyon üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada hs-CRP, hem astım ve hem de obezite bulunan hastalarda, tek başına obez ve tek başına astımı olan gruplara göre daha yüksek olarak saptanmıştır (18). Obezitede gözlenen yağ dokusu artışının mekanik etkilerinden başka önemli immünolojik etkileri de vardır. Bu etkiler, daha çok proinflamatuvar yolların harekete geçirilmesi şeklindedir.

Vücuttaki yağ metabolizması için leptin/adiponektin dengesi önemli bir düzenleyicidir ve obezitede bu oran değişir. Çeşitli çalışmalarda obez ve obez olmayan hastalarda kanda dolaşan leptin ve adiponektin düzeylerinde değişiklikler gösterilmiştir. İnsan adiponektini komplemanın C1q faktör ailesine mensup 244 aminoasitten oluşmuş 28 kDA ağırlığında bir proteindir (41). Adiponektin, dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda bulunan bir adipokindir ve temelde adipoz dokudan salınır ancak daha az oranda epitel hücrelerinden de salınır. Visseral adipoz doku, IL-6 gibi hepatositlerden hs-CRP sentezini indükleyen proinflamatuvar sitokinler için önemli bir kaynaktır. Astım ile ilgili olarak mevcut sınırlı sayıdaki çalışmalarda özellikle nonalerjik ve obez astımlılarda sistemik inflamatuvar parametrelerin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (42). Adiponektin temelde yağ hücrelerinden salındığı için sistemik inflamasyonu değerlendirmede serum düzeyine bakılması caziptir ve obezitede leptinden farklı olarak serum düzeyi artmaz. Adiponektinin insüline karşı duyarlaştırıcı etkisi, antiinflamatuvar ve antiaterosklerotik etkileri vardır(43). Adiponektinin adipoz dokuda otokrin/parakrin etkileri ve uzak dokularda ise endokrin etkileri vardır. Adiponektin TNF-alfa üreten makrofaj fonksiyonlarını inhibe ederek serumda TNF-alfa düzeyini azaltır ve IL-6 yapımını azaltır. IL-6 inflamasyonun akut fazında görev alan CRP ve diğer proteinlerin salınımını indükleyebilen önemli bir biyolojik belirteçtir ve azalması antiinflamatuvar etkiyi destekler. Ayrıca adiponektin IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti gibi antiinflamatuvar sitokinlerin yapımını uyararak da etki gösterir. Nükleer faktör κ B'nin adiponektin tarafından inhibisyonu bu etkilerin bir kısmını açıklayabilir. Adiponektinin akciğerlerdeki alerjik inflamasyonu azaltma potansiyeli vardır. Adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan daha düşüktür. Obezite, tip II DM ve koroner arter hastalığında da sağlıklı bireylerden daha

düşük adiponektin düzeyi söz konusudur. Obezitede azalan adiponektinin ise hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkileri vardır ve obezitedeki düşüklüğü IL-10'da azalma ile ilişkilidir (44). Adiponektin TNF-alfa, IL-6 yapımını azaltır, antiinflamatuvar özellikteki IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti gibi sitokinlerin yapımını uyarır. Ayrıca adiponektin, endotelial adezyon molekülü ICAM-1 ve vasküler hücre adezyon molekülü 1'in indüksiyonunu TNF-alfa veya resistin yoluyla azaltabilir. Adiponektinin akciğerlerdeki alerjik inflamasyonu azaltma potansiyeli vardır (45).

Serumda azalmış adiponektin düzeyleri, obezite, metabolik sendrom, insülin rezistansı ve kardiyovasküler hastalıklarda görülür (46). Tersine otoimmün hastalıklarda ve romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, inflamatuvar barsak hastalıkları, tip I DM ve kistik fibrozis gibi kronik inflamatuvar durumlarda serum düzeyleri artar (46).

IL-6, alerjen, solunum virüsleri ve egzersiz gibi çok çeşitli uyaranlara yanıt olarak inflamatuvar hücrelerden ve başlıca akciğerin epitel hücrelerinden ve makrofajlardan salınan proinflamatuvar bir sitokindir. Astımda havayolu yapısal hücrelerinden salınan IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar kemokinler immün hücrelerin akciğerlere infiltrasyonunu artırır. IL-6 ekspresyonunun artışı TNF-alfa ve IFN-gama ile olur ve IL-1 reseptör antagonisti ve CRP üretimini artırır. IL-6, efektör CD4 T hücresinin hangi hücreye ayrımlaşacağını düzenleyen bir molekül olarak ortaya çıkmıştır. Th2 farklılaşması sırasında IL-4'ün üretimini artırır, Th1 farklılaşmasını inhibe eder ve TGF beta ile birlikte Th17 hücre farklılaşmasını artırır(47). IL-6 lipolizi ve yağ oksidasyonunu indükler ve farklı akut faz reaktanlarının ekspresyonunu ve protein metabolizmasını düzenler (16). Aşırı havayolu inflamasyonu olmayan hafif alerjik astımlı hastalar ile ilgili bir çalışmada sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hastaların indükte balgamında artmış IL-6 düzeyi saptanmıştır. Bu hasta kohortunda indükte balgamda ne IL-1 beta ne de TNF-alfa düzeylerinde artış saptanmamıştır. IL-13 düzeyleri de astımlı hastalarda yüksek bulunmuş ancak IL-5 ya da IL-4 de kontrol grubuna göre farklı düzeylerde saptanmamıştır. İlginç olarak astımlı hastalarda artmış IL-6 düzeyleri artmış IL-13 düzeyleri ile korele bulunmuştur (48). Tüm astımlı hastaların yaklaşık %50 kadarını oluşturan alerjik astımlı hastaların bronkoalveoler lavaj sıvı IL-6 düzeyi ile karşılaştırıldığında, alerjik olmayan "intrensek" astımlı hastalarda daha yüksek sitokin düzeyi saptanması, astımda IL-6'nın alerjiden bağımsız bir rolü olduğunu düşündürmüştür.

Beyaz adipoz doku, dolaşımdaki IL-6'nın %30'unu yapar ve yapımın büyük kısmı organlardaki beyaz yağ dokusunda olur. Bu doku, obezitedeki artmış IL-6 ve CRP gibi akut faz reaktanlarının artışından sorumludur. Adipoz doku tarafından salınan majör sitokinlerden biri olan TNF-alfa, bronş epitel hücreleri tarafından Th2 tip sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-6, IL-1 β) yapımını artırır. TNF inflamasyon yolağı astım ve obezite için ortaktır ve her iki durumun birarada olduğu durumlarda daha aktif olması beklenebilir. Ayrıca, TNF-alfa adipoz dokudaki diğer genlerin ekspresyonunu da değiştirebilir. (47,48)

Astımda havayolu inflamasyonunun gelişimi ve havayolu aşırı duyarlılığında IL-8 de rol oynar. IL-8, nötrofiller için seçici kemoatraktan bir sitokindir ve astımda IL-8'in serum düzeyindeki artışın nedeni hasarlı akciğere toplanan nötrofillerin oluşturdukları doku hasarıdır. Bir tetik çeken mekanizmanın başlattığı hasar ve bu alana inflamatuvar hücrelerin toplanması, hasarlı ya da ölmüş hücrelerin uzaklaştırılması ve iyileşmenin uyarılması için gerekli normal bir fizyolojik yanıttır. İnflamatuvar hücrelerin hasarlanmış bölgede aşırı miktarlarda toplanması doku hasarına ve yavaş iyileşmeye neden olur. IL-8 makrofajlar ve hava yolu epitelinden salındığı gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörlere yanıt olarak nötrofiller tarafından da sentezlenmektedir. Böylece nötrofiller tarafından IL-8'in üretimi, otokrin bir şekilde önemli ölçüde nötrofil aktivasyon artışı ya da nötrofil aktivasyon sürecinin uzamasına ve böylece başka nötrofillerin de enflamasyon alanına toplanmasına yol açar (14). IL-8, romatoid artrit, gut, ağır travma, psoriasis, akut inflamasyon, infeksiyon, sepsis sendromu, kanser, sistemik lupus eritematozis, nefrit ve pek çok akciğer hastalığını da içeren çok geniş çerçevedeki patolojilerle ilişkili olarak gösterilmiştir. Bu hastalıklarda IL-8'in ölçümü sadece bu hastalıkların temellerinin anlaşılmasında değil fakat aynı zamanda hastalıkların prognozunun öngörülmesinde ve tanısal bir belirteç olarak da yararlı olduğu gösterilmiştir. IL-8'in astımda inflamasyon bölgesinde lenfosit, eozinofil ve bazofil aktivasyonunda ve migrasyonunda rol oynadığı raporlanmıştır. Ortama çekilen nötrofil ve eozinofiller aktive olurlar ve doku hasarından sorumlu inflamatuvar mediyatörleri, giderek artan miktarlarda salgırlar.

Astımlı hastaların indüklenmiş balgamında, BAL sıvısında ve trakeal aspirasyon örneklerinde kontrol olgulara göre daha yüksek oranda IL-8 saptanmıştır (47). Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastaların balgam ve BAL örneklerinde, IL-8 seviyesi yükselmiş ve akciğerlerde nötrofil sayısı artmıştır. Nötrofil ve eozinofil aktivasyonunda temel rol oynayan IL-8 havayolundaki inflamasyonun ciddiyetinin belirleyicisi olarak kullanılabilir.

Özellikle de ataklar sırasında balgamda IL-8 düzeylerindeki artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Hem nazal bölgenin hem de bronşun spesifik antijen stimülasyonu sonrasında IL-8 salınımında artış gösterilmiştir. İnhaler steroidlerin kesilmesinin ardından gelişen astım ataklarında, ekzazerbasyondan 2 hafta önce nötrofil göçü ve balgamda IL-8 düzeyinde artış gösterilmiştir. Bu önemli klinik sonuçları olabilecek bir gözlemdir çünkü astım tedavisinin düzenlenmesi için bir pencere dönemi oluşturabilecektir.

Astımlı hastalarda sistemik inflamasyonun rolü halen net değildir ve tartışılmaya devam edilmektedir. Biyolojik belirteçlerin klinik kullanıma dahil edilmesinden önce astımın heterojen bir hastalık olduğunu kabul etmek gereklidir. Astımda havayolu inflamasyonu heterojen yapıdadır ve IL-5 aracılığı ile olan eozinofilik inflamasyona bağlı alerjene özgü kazanılmış immün yanıtı ya da IL-8 aracılı nötrofilik inflamasyonu içeren doğal immün yanıtların bozulmasını kapsar (19). Astımlı hastalarda sistemik inflamasyonun, nötrofilik havayolu inflamasyonu durumlarında arttığı aşıkardır (15).

Hastaların altta yatan hastalık fenotiplerine bakılmaksızın tüm astımlıların tedavisinde ve izleminde tek bir biyobelirtece dayanmak gerçekçi bir beklenti olmaz. Günümüzde en iyi bilinen ve geliştirilmiş biyobelirteç FeNO'dur ama tüm astımlılarda kullanıldığı zaman altta yatan hastalık heterojenitesi yüzünden değerinin azaldığı gösterilmiştir. Pratikte altta yatan çok farklı hastalık alt tiplerine ait patolojileri tanımlamak için bir biyobelirteç paneline ihtiyaç vardır. Ancak bileşik bir biyobelirteç değerlendirme paneli, astımın farklı alt tiplerinin belirlenmesini ve objektif sınıflamasını mümkün kılacaktır (16). Böyle bir panel oluşturulurken protokollerin standardizasyonu çok önemlidir. FeNO umut vadeden bir biyobelirteçtir ancak günümüzde normal ve anormal değerler konusunda görüş birliği yoktur.

Ekshale soluk havası, çok zengin bir kaynak olan havayolu biyobelirteçlerinin elde edilmesi için kullanılabilecek önemli bir yöntemdir. Ancak klinik pratiğe sokulmasından önce standart toplama ve değerlendirme protokollerinin oluşturulması gereklidir. Tersine serumdaki biyobelirteçler ya da idrardaki metabolitlerin toplanması ve değerlendirilmesi için standart protokoller oluşturulmuştur. Çeşitli çalışmalarda salınan biyomarkır düzeylerinin çoklu değerlendirmesi ve monitörizasyonunun, astımlı hastaların tanı ve tedavi rejimleri oluşturulurken kullanılacak en iyi yol olabileceği ortaya konulmuştur (16).

Astımda inflamasyondan ayrı olarak altta yatan mevcut patolojilerden birisi de havayolunun yeniden yapılanmasıdır. Bundan dolayı epitelyum hasarı, mukoza hiperplazisi,

miyofibroblast proliferasyonu ve düz kas hipertrofisi gibi yapısal değişiklikleri temsil edecek biyolojik belirteçlerin ortaya konulmasına ihtiyaç vardır. Bu şekilde astımın fenotiplerinin de doğru bir şekilde ortaya konulması mümkün olabilecektir. Biyobelirteçler klinik tanı ve hastalığın monitörizasyonu için günümüzde yapılan değerlendirmelerin tamamlayıcısı olarak kullanılabilirler. Gelecekte ise biyobelirteçlerin aynı pnömonide olduğu gibi hastalığın değişik aşamalarını gösterecek şekilde solunum fonksiyon testlerinin yerini alması da olasıdır.

2.4. Astımda Tanı

Astım tanısı öksürük, göğüste hışıltı-hırıltı ve nefes darlığı gibi iyi bilinen semptomları olan hastalarda değişken ekspiratuvar havayolu kısıtlanmasının spirometri ile gösterilmesine dayanır. Astımda tedavi başarısı için doğru tanı çok önemlidir. Semptomlar zaman zaman ortaya çıkabildiği ve kendiliğinden de düzelebildiği için ve ek olarak astıma özgü olmadığından hem hastalar hem de hekimlerce yeterince önemsenmeyebilir. Yaşlılıkta veya morbid obezlerde görülen solunum sıkıntıları yanlış astım tanısına neden olabilir. Sigara öyküsü olan hastada öksürük yakınmaları sigaranın neden olduğu irritasyona bağlanabilir ya da hasta hatalı olarak KOAH tanısı alabilir. Bütün bunlar gereksiz astım tanısına ya da yetersiz tanınması sonuçlarına neden olur.

2.4.1. Klinik Tanı

2.4.1.1. Öykü ve semptomlar

Astım tanısında anamnez çok önemlidir. Tanısal testlerin pozitif olması tanıyı destekler ancak negatif olması tanıyı dışlamaz. Nöbetler halinde gelen nefes darlığı, öksürük, hırıltılı-hışıltılı solunum ve göğüste baskı hissi temel semptomlardır. Eşlik eden rinit ya da reflü gibi komorbiditelere ait semptomlar da bildirilebilir. Solunum semptom paterni önemlidir çünkü akut ya da kronik başka klinik durumlarda da benzer semptomlar görülebilir. Birden fazla astım semptomunun olması ve semptomların ve şiddetinin zamanla değişkenlik göstermesi astım tanısı lehinedir. Semptomların gün içi, günler içerisinde veya mevsimsel değişkenlik göstermesi, geceleri artış olması ve uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler. Viral enfeksiyonlara bağlı soğuk algınlığı, egzersiz, alerjene maruz kalma, iklim değişiklikler, toz ve duman ya da keskin koku gibi irritanlarla semptomların tetiklenmesi astımı destekleyicidir. Ailede astım öyküsünün bulunması ve diğer atopik hastalıkların varlığı tanıda yardımcı olan diğer özelliklerdir. Bazı duyarlı bireylerde, küf mantarları, polen gibi mevsimsel artış gösteren etkenlerle astım alevlenebilir.

Astımda görülen öksürük genel olarak gecenin geç saatlerinde veya sabahın erken saatlerinde olup kuru vasıfıdır ve mevsimsel değişkenlik gösterir. Yalnız başına öksürük olması ya da kronik balgamlı öksürük, astım tanısından uzaklaştırır. Göğüs ağrısı, inspiryumda hırıltılı nefes alma, başdönmesi ile birlikte olan nefes darlığı semptomları astım tanısından uzaklaştırır.

2.4.1.2. Fizik inceleme

Hasta semptomatik değilse solunum sistemi muayenesi tamamen normal bulunabilir fakat fizik incelemenin normal olması astım tanısını dışlatmaz. Astımda en sık rastlanan muayene bulgusu hava yolu obstrüksiyonunu göstergesi olan ronküsler ve vizingtir. Solunum sesleri normal olan bazı astımlı hastalarda dinlemekle zorlu ekspirasyon yaptırılması sırasında ronküs işitilebilir. Anamnez ve fizik inceleme sırasında hemen her derin inspirasyondan sonra öksürük gelişmesi, hava yolu duyarlılığının indirekt göstergesidir ve bu astımı düşündürür. Astım ataklarındaki hiperinflasyon ve hava akım kısıtlaması solunum işini belirgin düzeyde arttırır. Ciddi astım ataklarında ileri derecede azalmış ventilasyon ve ileri derecede havaakımı kısıtlılığı nedeniyle ronküs ve vizing duyulmayabilir (sessiz akciğer). Bu hastalarda atağın ciddiyetini gösteren siyanoz, uykuya meyil, konuşma güçlüğü, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler gibi diğer fizik inceleme bulguları gözlenir.

2.4.1.3. Laboratuvar yöntemleri

1) Solunum fonksiyon testleri

Astım değişken havaakımı kısıtlılığı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalık olup spirometri ile saptanabilen obstrüksiyon şiddeti zaman içerisinde değişkenlik gösterebilir. Aynı hastada havayolu obstrüksiyonu çok değişik şiddette seyredebilir; tamamen normal spirometri ile izlenen bir hastada farklı bir dönemde ya da atak sırasında ileri derecede obstrüksiyon saptanabilir. Kontrolsüz astımı olan bir hastada, havayolu aşırı duyarlılığı daha büyük boyuttadır.

Hava yolu kısıtlılığını değerlendirmek için spirometre ile ölçülen 1.saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) ile ifade edilen akım ve zorlu vital kapasite (FVC) değerleri ve PEF metre ile ölçülen zirve ekspiratuvar akım (PEF) ölçümleri yapılır. FEV1, FVC ve PEF ölçümlerinin beklenen değerleri, sağlıklı popülasyondan elde edilen yaş, cinsiyet ve boy ölçümlerine göre belirlenir.

Spirometri ile yapılan zorlu ekspirasyon manevrası ile FVC, FEV1, FEV1/FVC ve PEF ölçülebilir (49). Spirometri ile ölçülebilen FEV1 değeri, PEF metre ile yapılan ölçümlerden daha değerlidir. Çünkü aynı PEF metre kullanılarak yapılması gereken PEF ölçümlerinde bile farklı zamanlarda %20'lik değişkenlik görülebilir. Spirometri kullanımında ise iyi eğitilmiş ve deneyimli bir teknisyenin, günlük kalibrasyonun ve cihaz kontrolünün yapılması önemlidir (2). İlk başvuruda hastalık tanısını koymak ve ağırlığını belirlemek, tedavi sırasında ise hastanın en iyi değerlerini belirlemek için yapılan bir tanı testidir. Daha sonraki izlemlerinde rutin olarak yapılması önerilmez ancak semptomlar ortaya çıktığında tekrarlanabilir.

Solunum fonksiyon testi efora bağlı bir tetkik olması nedeniyle hastaya işlemin nasıl yapılacağı çok iyi anlatılmalıdır. Standartlara uygun olarak az 3 zorlu ekspirasyon manevrası yapılmalı ve sonuçta en yüksek değerleri içeren test kullanılmalıdır (50). Diğer obstrüktif havayolu hastalıklarında da FEV1 değeri düşük bulunabileceğinden, hava akımı kısıtlılığı tanısını koymak için en uygun test FEV1/FVC oranının kullanılmasıdır. Astımda FEV1/FVC oranının %75-80 olması normaldir eğer %75'den düşük değerde ise hava yolu obstrüksiyonunu gösterir (2).

Geri dönüşümlü hava akımı kısıtlılığı ve PEF değişkenlik kavramları, spontan olarak veya ilaçlara yanıt sonucunda ortaya çıkan ve semptomlardaki değişikliklere paralel oluşan hava akımı kısıtlamasındaki değişiklikleri ifade eder. Reversibilite terimi genellikle FEV1 (veya PEF) değerinde, hızlı etkili bronkodilatörlerin etkisiyle veya inhaler kortikosteroidler gibi kontrol edici ilacın uygulanmasından günler veya haftalar sonra daha yavaş ortaya çıkan iyileşmeyi-düzelmeyi ifade eder. Geri dönüşümlü hava akımı kısıtlılığı, erken veya geç dönemde değerlendirilebilir. Erken reversibilite, hava yolu obstrüksiyonu saptanan hastalarda 4 puf salbutamol (400mcg) veya 4 puf terbutalin (1000 mcg) gibi kısa etkili beta-2 agonist inhalasyonundan 15-20 dakika sonra FEV1'de bazal değere göre >%12 veya >200 mL artış olması ile ya da PEF değerinde %20 artış olması demektir. Testin pozitif olması hava akımı kısıtlılığının geri dönüşümlü olduğunu gösterir (2).

Geç reversibilite: Bazı hastalarda geri dönüşümlü hava akımı kısıtlanması 2-3 hafta oral steroid (20-40 mg/gün prednizolon) veya altı-sekiz hafta uygun doz inhaler steroid tedavisi ile ortaya konulabilir. Tedavi sonrasında FEV1'de başlangıca göre %12'den fazla

veya >200 mL’lik artış görülmesi ya da PEF değerinde %20’nin üzerinde artış olması geç reverzibilite varlığı olarak tanımlanır.

Değişkenlik kavramı ise zaman içerisinde solunum fonksiyonlarında ve semptomlardaki iyileşme ve bozulmaları ifade etmektedir. Değişkenlik bir günün içinde olabileceği gibi günler, aylar veya mevsimler arasında da olabilir. Hastanın klinik öyküsünde bu tarz bir değişkenliğin varlığı astım tanısının önemli bir özelliği olup bunun yanında değişkenlik astım kontrol değerlendirmesinin de bir bölümünü oluşturmaktadır. Basitçe PEF metre ile yapılabilir ve genellikle PEF değerleri sabah bronkodilatör ilaç kullanılmadan önce yani PEF değerinin en düşük olmasının beklendiği zamanda; akşam ise değerlerin en yüksek beklendiği zamanda yani bronkodilatör kullanıldıktan sonra ölçülür. Günlük PEF değişkenliğini göstermenin bir yolu, o gün içerisindeki en yüksek ve en düşük PEF değerleri arasındaki farkın yüzde olarak ifade edilmesidir. Bu farkın %10’nin üzerinde olması astım lehine kabul edilir (2, 51).

Tablo II. Günlük PEF değişkenliği formülü (51)

$\text{PEF Değişkenliği} = \frac{\text{PEF akşam} - \text{PEF sabah}}{\frac{1}{2} (\text{PEF akşam} + \text{PEF sabah})} \times 100$
--

2) Havayolu aşırı yanıtılığının ölçülmesi

Semptomların astımı düşündürdüğü ancak solunum fonksiyon test sonuçlarının normal olduğu kişilerde metakolin, histamin, mannitol, adenozin veya egzersiz ile yapılabilen bronş provokasyonu, astım tanısında yardımcı olabilir. Güvenlik nedeniyle bu testi eğitimli personelin yapması uygun olacaktır. FEV1 beklenene göre <%65 ise non spesifik bronş provokasyon testinin yapılması tercih edilmez (49).

Bronş provokasyon testinde genellikle FEV1’de %20 azalmaya neden olan konsantrasyon baz alınmakta ve test sonucu bu oranda düşmeye yol açan konsantrasyon ya da doz, PD20 veya PC20 olarak ifade edilmektedir. Metakolin ile bronş provokasyon testinde PC20 değerinin 8 mg/ml nin altında olması pozitif sonuç olarak değerlendirilir ve bronş aşırı duyarlılığı olduğuna işaret eder. Eğer test sonlandığında FEV1’de %20 düşme olmadıysa test

sonucu astımı desteklemiyor olarak değerlendirilir (52). Bronş aşırı duyarlılığı, hava yollarının tetik çeken etkenler yani astım semptomlarına neden olan faktörlere karşı duyarlılığını gösterir. Test sonucu genellikle FEV1’de başlangıca göre %20 veya daha fazla azalmayı provoke eden doz (veya konsantrasyon) olarak ifade edilir. Bronş provokasyon testi astım için duyarlıdır fakat özgül değildir. Bu anlamda testin negatif olması, inhaler steroid kullanmayan bir hastada, astımın dışlanması açısından yararlıdır, fakat pozitif test her zaman hastanın astım olduğu anlamına gelmez. Çünkü hava yolu duyarlılığı alerjik rinit, KOAH, bronşektazi, kistik fibrozis gibi hastalıklarda da pozitif bulunabilir (49,50)

3) Alerjinin değerlendirilmesi

Astımı düşündüren solunum yakınmaları olan bir hastada atopi bulunması, alerjik astım tanısı olasılığını arttırır. Ancak alerji astıma özgü bir durum değildir ve tüm astım tipleri için de geçerli değildir. Alerji ya da atopi varlığı, deri prick testi ve serumda alerjene özgü IgE ölçümü ile tespit edilebilir. Sık görülen çevresel alerjenlere karşı duyarlılığın ölçülmesinde hızlı uygulanması, ucuz ve güvenli olması nedeniyle öncelikle deri prik testi tercih edilir. Deneyimli bir kişi tarafından ve standardize edilmiş antijen solüsyonları ile uygulandığı takdirde sensitivitesi de oldukça yüksektir. Günlük pratikte bu testin amacı, atopik astımlıları saptayarak hastanın duyarlı olduğu antijeni yaşam ortamından uzaklaştıracak tedbirlerin alınmasıdır. Eğer hastanın öyküsü test sonuçları ile uygunluk göstermiyorsa bu deri prick test değerlendirmesi anlam taşımaz. Ülkemizdeki atopik astımlı hastaların çoğunda da hemen hemen tüm dünya ülkelerindeki olduğu gibi ev tozu akarlarına karşı duyarlılık saptanmaktadır. Ülkemizin sahil kesimlerindeki akar duyarlı atopik astımlıların oranı, iç ve doğu kesimlerden fazladır. Atopik duyarlılığın saptanması için testlerde yer alması önerilen standart allerjenler; pozitif/ negatif kontrol, Dermatofagoides pteronyssinus, çimen poleni, kedi ve Alternaria allerjenleridir (53).

4) Ekshal Nitrik Oksit (FeNO)

Bazı merkezlerde rutin olarak yapılan ekshal nitrik oksit ölçümü özellikle eozinofilik astımda olmak üzere eozinofilik bronşit, atopi ve alerjik rinitte de yüksek saptanabilir. Astım tanısındaki yeri henüz bilinmemektedir. FeNO, sigara içenlerde ve bronkokonstrüksiyonun belirgin olduğu kişilerde düşük saptanmıştır. Viral solunum yolu infeksiyonları sırasında artabilir ya da azalabilir. Çalışmalar, nonspesifik solunum yolu semptomları olan ve sigara içmeyen hastalarda FeNO > 50 ppb olduğunda kısa süreli inhaler steroid uygulamasına yanıtın

iyi olduğunu göstermiştir. Ancak FeNO ölçümüne dayalı astım tedavisinin yeri hakkında daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

2.4.2 Ayırıcı Tanı

Astım ön tanısıyla değerlendirilen bir hastada dikkatli bir öykü ve solunum fonksiyon testindeki değişken hava yolu obstrüksiyonu doğru tanı için çoğunlukla yeterlidir. Ancak Tablo III'de gösterildiği gibi bazı hastalıklar astım semptomlarını taklit ederek tanıyı güçleştirebilir. Aynı zamanda bu hastalıkların astım ile birlikte bulunabilecekleri olasılığını da göz ardı etmemek gerekir.

Tablo III. Astımda Ayırıcı Tanı (2)

- Kronik üst havayolu öksürük sendromu
- Vokal kord disfonksiyonu
- Hiperventilasyon sendromları
- KOAH
- Bronşektazi
- Akut bronşit ve bronşiyolitler
- Obstrüktif olmayan akciğer hastalıkları
- Kistik fibrozis
- Üst hava yolu obstrüksiyonu ve yabancı cisim aspirasyonu
- Konjenital kalp hastalıkları
- Pulmoner emboli
- Akciğer dışı hastalıklar (kalp yetmezliği vb.)
- İlaç ilişkili öksürük

Alt solunum yollarının bakteriyel veya viral etkenlerinin neden olduğu akut bronşitler alt solunum yollarını tutarak öksürük ve hırıltılı solunuma yol açabilir. Semptomlar akut evreden sonra hafifler ancak 3 aya kadar devam edebilir. Yakınmaların tekrarlayıcı karakter göstermemesi ve uzun sürmemesi ile astımdan ayrılır. Üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra görülen hava yolu aşırı duyarlılığı öksürüğe neden olabilir. Öncesinde infeksiyon öyküsünün olması ve genellikle 3 aydan uzun sürmemesi ile astımdan ayrılır. Kronik sinüzit, postnazal akıntı, gastroözofageal reflü, ACE inhibitörü kullanımı gibi astım ile beraber veya

ayrı olarak bulunabilen patolojilere bağılı görülen tekrarlayıcı öksürük, öksürükle seyreden astım formu ile karışabilir (51).

Vokal kordların disfonksiyonu, vokalkordların paralizisi, larenks,trakea ve ana karinada bronş tümörleri, lenfoma, yabancı cisimler, larenks disfonksiyonu, bronkopulmoner displazi,bronş tüberkülozu astıma benzer semptomlarneden olabilir. Yakınmaların kalıcı, ilerleyici oluşu ve tedavi sonrasında reverzibilite göstermiyor oluşu nedeniyle astımdan ayrılır.

2.4.3. Astımın Değerlendirilmesi

Bu başlık, hem şu anda mevcut astım semptomlarının ve kliniğinin değerlendirilmesini hem de gelecekte astımın hasta için oluşturabileceği risklerin değerlendirmesini kapsar.

2.4.3 1. Astım Ağırlığının Belirlenmesi

Astım tanısı için gerekli değerlendirmeler sonucunda ilk kez tanı alan hastada başlangıç tedavisinin planlaması hastalık şiddetine göre yapılır. Solunum fonksiyon testleri ve semptomlar değerlendirilerek yapılan sınıflamada hafiften ağıra doğru intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak astımı sınıflandırmak mümkündür. Tanı başlangıcında yapılan sınıflamanın sonucunda önerilen tedavi ile, hastaların semptomlarının ne ölçüde kontrol altına alındığının değerlendirilmesi en önemli aşamalardan birisidir. Bu değerlendirmeye göre kontrol yetersizse ve semptomlar devam ediyorsa tedaviler artırılabilir ya da semptomlar tamamen kontrol altına alındıysa kontrol edici tedavilerin dozu azaltılabilir.(2, 22). Takipte astım ağırlık sınıflamasının önemi azalmıştır çünkü astımda hastalık şiddeti zaman içinde değişebilmektedir ve semptomlar her zaman ağırlıkla korele değildir. Ayrıca tedavi yanıtını öngörmede ağırlık değerlendirmeleri yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenlerdendir ki hastayı o anki semptom ve fonksiyonlarıyla değerlendirmenin astımın değişken doğasına aykırı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Kontrole göre değerlendirme yapıp basamak tedavisi şeklinde düzenlenebilir. Astım kontrolünde amaç sadece klinik semptomları kontrol altına almak değil aynı zamanda akciğer fonksiyonlarında azalma, alevlenmeler ve tedavi ile ilgili yan etkiler gibi hastanın gelecekteki olası risklerinin de azaltılmasıdır (54).

Tedavi öncesi astımın ağırlık derecesi, aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi 4 kategoride değerlendirilebilir:

Tablo IV. Tedavi öncesi astım ağırlık derecelendirmesi (22)

İntermittan • haftada birden az semptomlar mevcuttur. • kısa ataklar vardır • gece semptomları aydan ikiden azdır • FEV1 veya PEF beklenenin %80'i yada daha fazladır • PEF veya FEV1 değişkenliği %20'den azdır
Hafif persistan • semptomlar haftada birden fazla ,günde birden azdır. • ataklar aktivite ve gece semptomlarını etkileyebilir. • Gece semptomları ayda ikiden fazladır. • FEV1 veya PEF beklenenin %80'i yada daha fazladır • PEF veya FEV1 değişkenliği %20 ile %30 arasındadır.
Orta persistan • semptomlar günlük olarak gözlenir. • ataklar aktivite ve uykuyu etkileyebilir • gece semptomları haftada birden fazladır. • günlük kısa etkili inhale beta agonist kullanımı vardır. • FEV1 veya PEF beklenenin %60 ve %80 'i arasındadır. • PEF veya FEV1 değişkenliği %30'un üstündedir.
Ağır persistan • günlük semptomlar vardır. • sık eksestasyon görülür. • sık gece semptomları mevcuttur. • fiziksel aktivitelerde kısıtlanma vardır. • FEV1 veya PEF beklenenin %60'ından daha azdır • PEF veya FEV1 değişkenliği %30'un üstündedir.

Bu sorunlar göz önüne alındığında günümüzde astımın ağırlığını iyi astım kontrolü sağlamak için gerekli olan tedavi yoğunluğuna göre sınıflamak daha uygun görülmektedir (22).

Astımda artık kontrol bazlı astım izleme programı önerilmektedir (2). Buna göre hastanın değerlendirilmesi, tedavinin düzenlenmesi ve yanıtın gözden geçilmesi şeklinde bir döngü gündeme gelmiştir.

Hastanın değerlendirilmesinde bölümünde tanı, semptom kontrolü ve risk faktörleri (sigara, NSAİİ,maruziyetler gibi), inhaler teknik ve uyum ,hasta tercihleri değerlendirilir.

Sonraki aşamada astımın farmakolojik tedavisi, nonfarmakolojik tedavi ve risk faktörlerinin tedavisi düzenlenir. Bir sonraki aşamada ise semptomlar, alevlenmeler, yan etkiler, hasta tatmini ve solunum fonksiyonları ile yanıt gözden geçirilir (2).

2.4.3.2. Astım kontrol durumunun belirlenmesi

Günümüzde astım kontrolü hastalığın bulgu ve belirtilerinin kontrolü anlamına gelmektedir. Ancak kontrolün değerlendirmesi, sadece değerlendirmenin yapıldığı andaki gündüz ve gece semptomları, ihtiyaç halinde ilaç kullanımı, aktivite kısıtlılığı, akciğer fonksiyonları gibi klinik bulguların kontrol altına alınmasını değil, aynı zamanda alevlenmeler, akciğer fonksiyonlarında düşüş ve tedavinin yan etkileri gibi hasta açısından gelecekte beklenen risklerinde kontrol altına alınmasını da içermelidir. (22)

Tablo V. GINA'ya göre astım kontrol değerlendirmesi

ASTIM KONTROL DEĞERLENDİRMESİ				
A: ASTIM SEMPTOM KONTROLÜ		ASTIM SEMPTOM KONTROL DÜZEYİ		
Son 4 haftada hastada		İyi kontrollü	Kısmi kontrol	KontROLSÜZ
Günlük astım semptomları > 2/hf mı?	Evet Hayır	Bunlardan hiçbiri yok	Bunlardan 1-2 si var	Bunlardan 3-4'ü var
Astım nedeniyle gece uyanması	Evet Hayır			
Semptom giderici gereksinimi > 2/hf mı?	Evet Hayır			
Astıma bağlı aktivite kısıtlaması var mı?	Evet Hayır			
B. İYİ OLMAYAN ASTIM SONUÇLARI İÇİN RISK FAKTÖRLERİ				
Tanıda ve sonra da aralıklı olarak risk faktörleri değerlendirilir, özellikle de alevlenmeleri olan hastalarda				
Tedavi başlangıcında ve hastanın en iyi değerini belirlemek için kontrol edici tedavinin 3.-6. ayında FEV1 ölçülür; izlemde devam eden risk değerlendirmesi için periyodik olarak ölçülür				
Alevlenmeler için değiştirilebilirliği olan bağımsız risk faktörleri:				
- KontROLSÜZ astım semptomları - Aşırı kurtarıcı ilaç kullanımı (>1X200 dozluk kutu/ayda) - Yetersiz inhaler steroid: reçete edilmemesi; hatalı uygulama; tedavi uyumsuzluğu - Düşük FEV1, özellikle <%60 (beklenenin) - Önemli psikolojik ya da sosyoekonomik problemler - Maruziyetler: Sigara, atopik hastada alerjene maruz kalma - Komorbiditeler: Obezite, rinosinüzit, kanıtlanmış besin alerjisi - Balgam ya da kan eozinofilisi - Hamilelik				
Alevlenmeler için diğer major risk faktörleri				
- Astım nedeniyle yoğun bakımda yatma ya da entübasyon öyküsü - Son 1 yıl içerisinde en az bir veya fazla ağır alevlenme öyküsü				
Fiks(Sabit) havaakışı kısıtlanması için risk faktörleri				
- Inhaler steroid tedavi verilmemiş olması - Maruziyetler: Sigara, zararlı kimyasallar, mesleki maruziyetler - Başlangıç FEV1'in düşük olması, kronik mukus artışı, balgam ya da kan eozinofilisi				
İlaç yan etkileri için risk faktörleri				
- Sistemik: sık sistemik steroid kullanma, uzun süreli, yüksek doz ya da potent steroid kullanma - Lokal: Yüksek doz ya da potent inhaler steroid, kötü inhaler teknik				

Semptomlar kontrol altında olsa bile bu risk faktörlerinden bir ya da fazlası varsa alevlenme riski artar

Artık astım semptom kontrol düzeyi değerlendirmesinde Tablo VIII'deki dört kriter yerinin korunurken, akciğer fonksiyonları (SFT, PEF) bu değerlendirmeden çıkarılmış ve astım 1. basamakta daha rahat takip imkanı bulmuştur (2).

Astımın heterojen bir hastalık olarak kabul gördüğü günümüzde tedaviyi planlarken artık alevlenmeler için risk faktörlerini de dikkate almalıyız. Bu anlamda örneğin basamak 1 tedavisi sadece kısa etkili beta2 agonistin semptom giderici olarak kullanılması iken artık güncel yaklaşımda alevlenmeler için risk faktörlerinin taşıyan astımlı kişilerde 1. basamaktan itibaren düşük doz IKS tedavinin göz önünde bulundurulmasını öneriyor (2).

Astım kontrol testi, yetersiz kontrollü hastaları tanımlamak için kullanılan, 0 dan 5'e kadar puanlanabilen 5 maddeli hastanın kendi kendine uygulayabileceği hasta bazlı bir ankettir . Değerlendirme aracı olarak gece ve gündüz semptom sıklığı, aktivite kısıtlanması, kurtarıcı ilaç kullanımı, kontrolün hasta tarafından kendi kendine algılanması kullanılır(55). Puanların toplanması ile hastanın kontrol düzeyi belirlenir. En yüksek puan 25 iken en düşük puanı beş olarak alınır. 19 ve altı değerler hastalığın iyi kontrol altında olmadığını gösterir. Düşük sınır değer skorlarda, yüksek spesifisite ve düşük sensiviteye sahiptir. Aksine yüksek "sınır değer" skorlarında, göreceli olarak daha yüksek sensivite ve daha düşük spesifisiteye sahiptir. Sınır değer olarak "19" skoru alındığında AKT ve uzman değerlendirilmesi arasındaki uyum %78,2 oranında saptanmıştır (55).

AKT aşağıdaki şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo VI. Astım kontrol anketi

1. Son 4 haftada astımınız, sizin iste, okulda veya evde yapmak istediklerinizi ne kadar etkiledi?	Tamamen (1)	Çoğunlukla (2)	Bazen (3)	Nadiren (4)	Hiçbir zaman (5)
2. Son 4 hafta süresince ne kadar sıklıkta nefes darlığı hissettiniz?	Günde bir kezden fazla (1)	Günde bir kez (2)	Haftada üç-altı kez (3)	Haftada bir-iki kez (4)	Hiçbirzaman (5)
3. Son 4 hafta süresince astım sıkayetleriniz kaç gece veya sabah sizi normal kalkış saatinden önce uyandırdı?	Haftada en az dört gece (1)	haftada iki- üç gece (2)	Haftada bir kez (3)	Bir veya iki kez (4)	Hiçbirzaman (5)
4. Son 4 hafta süresince rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya salbutamol türü nebulizer cihazınızı kaç kez kullandınız?	Günde 3 kez veya daha sık (1)	Günde bir veya iki kez (2)	haftada iki ya da üç kez (3)	Haftada bir kez ya da daha az (4)	Hiçbirzaman (5)
5. Son 4 haftada astım kontrolünüzü nasıl değerlendirdiniz?	Hiç kontrol altında değil (1)	Zayıf düzeyde (2)	Orta düzeyde (3)	İyi düzeyde (4)	Tamamen kontrol altında (5)

Kontrol altında olmayan bir hastada kontrol altına alabilmek için öncelikle ilacı doğru kullanıp kullanmadığı ve risk faktörleri sorgulanıp ilaç dozu arttırılmalıdır. Tedaviye uyum sürecinde tetikleyici faktörlerden uzaklaştırılmalıdır. Sonrasında kontrol altına alınmayan hastalarda tedavi basamağı arttırılmalıdır (2).

Astım tedavinin değerlendirildiği 5 farklı basamakta hastaların kontrol durumları değerlendirmesine göre tedavi basamağı önerilen koşullar altında artırılıp azaltılabilir (22).

2.5. Astım Tedavisi ve Kullanılan İlaçlar

Astım tedavisinde kontrol edici ilaçlar ve rahatlatıcı ilaçlar olarak ayrılabilir.

Astımda kontrol edici ilaçlar: Esas olarak antiinflamatuvar etkileri yoluyla astımın kontrol altında tutulmasını sağlamak üzere her gün ve uzun süre kullanılan ilaçlardır. Bu grup;inhaler ve sistemik kortikosteroidleri, inhaler steroidler ile birlikte kullanılan uzun etkili inhaler beta2-agonistleri,lökotrien antagonistlerini, kromonlar, yavaş salınan teofilin, anti-IgE

ve sistemik steroid dozunun azaltılmasını sağlayan diğer tedavileri içerir. İnhal steroidler günümüzde kullanılan etkili kontrol edici ilaçlardır.

Rahatlatıcı ilaçlar: Hızla etki ederek bronkokonstriksiyonu düzelten, semptomları gideren ve lüzüm halinde kullanılan ilaçlardır. Bu grup hızlı etkili inhaler beta2-agonistleri, inhaler antikolinergik ilaçları, kısa etkili oral beta2-agonistleri ve kısa etkili teofilini içerir. (56)

Tablo VII. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar (56)

Kontrol edici ilaçlar	Semptom giderici ilaçlar
* İnhaler steroidler * Nedokromil sodyum * Sodyum kromoglikat * Uzun etkili beta iki agonistler * Yavaş salınan teofilinler * Anti-IgE * Lökotrien antagonistleri	* Kısa etkili beta iki agonistler * Sistemik steroidler * Antikolinergikler

Astım tedavinin amaçları tablo IX’da belirtilmeye çalışılmıştır.

Tablo VIII. Astım tedavisinin amaçları (2)

1. Kronik ve sıkıntı veren tüm belirtileri önlemek , normal veya normale yakın akciğer fonksiyonları sağlamak. 2. Egzersiz ve bedensel aktiviteler dahil normal günlük yaşantısını sağlamak 3. Tekrar eden astım ataklarını önlemek ve hastaneye yatırılma ya da acil servise başvurma sıklığını en aza indirmek 4. Tedavide yan etkisi en az ya da hiç olmayan ilaçları seçmek 5. Astım tedavisi ile hastaların beklentilerini karşılamak ve hastaları tatminini sağlamak
--

Astım tedavisi inhalasyon yoluyla, oral veya parenteral (subkütan, intravenöz ya da intramüsküler enjeksiyon) olarak uygulanabilmektedir. İnhaler tedavinin avantajı, ilaçların doğrudan hava yollarına verilmesi ile birlikte düşük sistemik yan etki riskinin olması ve bu bölgelerde daha yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşabilmesidir.

Astım için kullanılan inhaler ilaçlar; basınçlı ölçülü doz inhaler (ÖDİ), nefesle harekete geçen ÖDİ, kuru toz inhaleri (KTİ) ve nebulizasyon şeklinde bulunmaktadır. İnhaler cihazlar , ilaçları alt solunum yollarına ulaştırabilme etkinlikleri ile birbirinden ayrılmaktadır ve bu özellik cihazın şekline, ilaç formülasyonuna, partikül büyüklüğüne, aerosolün hızına (cihaza bağlı olarak) ve hastalara sağladığı kullanım kolaylığına bağlıdır.

Hastanın kendi tercihi, uygunluk ve kullanım kolaylığı gibi etkenler ilaç uygulamasının başarısını, hastanın tedaviye uyumunu ve uzun süreli kontrolü de etkiler.

ÖDİ'lerin kullanımı tecrübe eğitim ve beceri gerektirmektedir. Ölçülü doz inhalerlerin hava haznesi (spacer) ile birlikte kullanılması ilacın hastaya daha iyi aktarılmasını sağlar, lokal ve sistemik yan etkileri azaltabilir ve akciğerde birikmesini artırır (56).

Bu cihazlarda bulunan ilaçlar, klorofluorokarbonların (CFC) içinde süspansiyon olarak hazırlanabilir ya da hidrofluoroalkanların (HFA) içinde solüsyon oluşturacak şekilde hazırlanmakta olup bunlara modülite teknoloji eklenmiş olanlarda daha yüksek oranda periferik solunum yollarına ulaşım söz konusudur (57).

2.5.1. Astımda Kontrole Dayalı Basamak Tedavisi

Kontrol altında olmayan bir hastanın değerlendirmesinde hastanın kontrol altına alabilmesi için öncelikle ilacı doğru kullanıp kullanmadığı ve risk faktörlerinin (çevresel faktörler)

Sorgulanması ve ilaç dozunun artırılması gerekir. Tedaviye uyum sürecinde tetikleyici faktörlerden uzaklaştırılmalıdır. Sonrasında kontrol altına alınmayan hastalarda **tedavi basamağı arttırılmalıdır (2).**

2.5.1.1. 1. basamak tedavi

Semptomları gidermek için lüzum halinde kısa etkili bronkodilatörleri kullanmak birinci basamak tedavinin temelini oluşturur. Burada ilk seçenek ilaç kısa etkili inhaler beta-2 agonistlerdir (58). Ancak alevlenme için risk faktörleri olan hastalarda lüzum halinde SABA yanında düzenli düşük doz IKS göz önünde bulundurulmalıdır (2).

2.5.1.2. 2. basamak tedavi

Düşük doz IKS düzenli olarak kullanılır ve lüzum halinde kısa etkili B2agonist alınır.

Düşük doz IKS tedavisi ile astım semptomları azalır, akciğer fonksiyonları artar ve astıma bağlı ölüm-hastaneye yatış ve alevlenme riski azalır.

LTRA, IKS kullanımı için isteksiz ve beceremeyen, IKS'nin tolere edilemeyen yan etkilerinin görüldüğü hastalarda, veya beraberinde allerjik rinit olan hastalarda başlangıç tedavisi uygun olabilir (2).

2.5.1.3. 3. basamak tedavi

Düşük doz IKS + LABA idame tedavisi kombinasyonu ve lüzum halinde SABA kullanılır veya düşük doz IKS /formoterol (budesonid veya beklometazone) kombinasyonu hem idame tedavide hem de kurtarıcı tedavide kullanılır.(2)

Klinik pratikte, inhaler steroid ve uzun etkili beta-2 agonistlerin tek bir inhaler cihazda yer aldığı fiks kombinasyonlar, uzun etkili beta-2 agonistlerin, inhale steroid olmaksızın kullanımını önler ve ilaca uyumu arttırır. Bu sebeptendir ki uzun etkili beta-2 agonist ve inhaler steroid kombinasyon tedavisi kullanımı planlanan hastalarda, bu ilaçların birlikte olduğu kombinasyonun tercih edilmesi önerilmektedir (59).

2.5.1.4. 4. basamak tedavi

Düşük doz IKS/ formoterol kombinasyonu kurtarıcı ve idame tedavisinde kullanılır veya orta doz IKS/LABA kombinasyonu ve lüzum halinde SABA kullanılır.

4.basamakta tedavi seçimi 3.basamak tedavi seçimine bağlıdır. Tedavi arttırılmadan önce yanlış inhaler teknik, kötü uyum ve çevresel maruziyetler gözden geçirilmelidir ve semptomların astım yüzünden kaynaklandığı doğrulanmalıdır.

Bir yıl içinde bir ve daha fazla alevlenmesi olan hastalarda kurtarıcı ve idame tedavi olarak kullanılan düşük doz IKS/formoterol kombinasyonları benzer doz IKS/LABA veya yüksek doz IKS tedavininden alevlenmeleri azaltmada daha etkindir.

4.basamak tedavide yüksek doz IKS/LABA kullanımı az ek fayda sağlar ve yan etki riskleri artar. Yüksek doz 3-6 aylık deneme tedavisi uygulanır ve iyi astım kontrolüne ulaşılmadığı zaman orta doz IKS/LABA ve/veya 3. kontrol edici ilaç kullanılır (örnek olarak, LTRA, Teofilin) (2)

2.5.1.5. 5. basamak tedavi

Beşinci basamak astım kontrolünde sorunların yaşandığı, ilaç yan etkileri pahasına kontrol sağlanmaya çalışıldığı, tedavi zorluğuya şanılan astımlı hastaları kapsar. (60)

Bu basamak tedavide ;

- Anti-immunglobulin E (anti-IgE) tedavi (omalizumab) tedavisi
- balgam değerlendirmesine dayalı tedavi düzenlemesi
- Bronşial termoplasti

-ek olarak düşük doz oral kortikosteroid tedavisi (7,5 mg /gün'den düşük prednisolon eşdeğeri) (2).

2.6. Astımda Komorbiditeler

Astım, havayollarının kronik inflamasyonuna bağlı olarak havayolu aşırı duyarlılığı ve bunun sonucunda gelişen değişken havayolu obstrüksiyonu ile karakterize olup öksürük ve dispne hastayı hekime getiren başlıca semptomlardır. Hastaların çoğunluğunda astım, uygun hasta eğitimi, yaşam alanlarının astımlı hastanın gereksinimlerine uygun hale getirilmesi, tetikleyicilerden korunma ve bireyselleştirilmiş tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir (61). Ancak bazı durumlarda hastalık ya hiç kontrol altına alınamaz ya da kontrol durumu bozulur. Örneğin KOAH, vokal kord disfonksiyonu, kalp yetmezliği ya da akciğer neoplazmı gibi astımla örtüşen semptomları olanlarda ilk tanı anından itibaren hastalık kontrol altına alınamayabilir. Hastanın ilaç gereksiniminin gerektiği ölçüde değerlendirilememesi ya da hasta uyumsuzluğuna bağlı olarak görülebilen tedavi yetersizliğinin olması durumunda hastalık kontrolü bozulabilir. Duyarlılaştırıcı ajanlara maruziyetin devamı (bunlar bilinen antijenler ya da çeşitli mesleki ajanlarla, veya sigara gibi iritanlarla olabilir) aynı şekilde astım kontrolüne etki eder. İnflamasyonun yoğun olduğu ya da tedaviye yanıtı az olduğu ağır astım durumunda hastalık şiddetinde artış söz konusudur. Ek başka hastalık varsa astım tedaviye yanıt vermeyebilir. Rinosinüzit, gastroözefageal reflü (GÖR), obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), ve psikolojik bozukluk söz konusu olduğunda astım tanısı karmaşılaşır ve hastalık kontrolü bozulabilir. Astıma eşlik eden bahsedilen durumlar, tanıya ya da tedavi yanıtını değerlendirmede karışıklığa yol açarak astım fenotipini değiştirebilirler (1,61,62).

Astımın alerjik rinit ya da sinüzitle birlikteliği sık olması nedeniyle ilk kez başvuran hastalarda rinit-sinüzit tedavisine yanıtı azlık varsa astım akla gelmelidir. Diğer bir durum ise, alerjik rinit, GÖR, sinüzit, vokal kord disfonksiyonu, sigara içimi gibi durumların hastada var olan astımı kötüleştirebileceğini akılda tutmaktır. Kondüsyonsuzluk ve obezite önemli kofaktörler olup astımlı hastada yaşam kalitesini etkileyebilirler. Bu durumların birçoğunun halen nedeni bilinmemekle beraber astıma ve astım tedavisine etkileri değişkendir. Klinikte astımlı hastalarda eşlik eden hastalıkların denetlenmesi ve tedavisi rutin izlemde çoğunlukla gözden kaçmaktadır. Ancak tedavi yanıtı azlığı ya da kontrolün bozulması söz konusu olduğunda yapılan incelemelerle ortaya konulabilmektedir. Astıma eşlik eden hastalıkların

tedavisi astım semptomlarını tamamen ortadan kaldırmasa bile, hastanın yaşam kalitesine olumlu etkisi nedeniyle önemlidir (63).

National Heart, Lung, and Blood Institute’ün oluşturduğu kohortta, ağır astımlı hastalarda aspirin intoleransında artma, GÖR sıklığında yaklaşık 3 kat artış, sinüzit ya da pnömoni sıklığında yaklaşık 2 kat artış saptanmıştır (64). ENFUMOSA (European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma) kohortunda, ağır astımın obezite, aspirin duyarlılığı ve kadınlarda sinüzitle sık birlikteliği saptanmıştır. Ancak atopi ile ağır astım negatif yönde ilişkili bulunmuştur (65). Brinke ve ark., ağır astımda sık astım alevlenmeleri ile ilişkili durumları değerlendirdiklerinde, ağır nazal sinüs hastalığı için 3.7 kat, GÖR için 4.9 kat, rekürren solunumsal enfeksiyonlar için 6.9 kat, psikolojik bozukluk için 10.8 kat ve OUAS için 3.4 kat risk bildirmişlerdir (11).

Tablo IX. Astım ile birlikte görülebilen hastalık tabloları

*** ÜST HAVAYOLLARI İLE İLGİLİ OLANLAR**

RİNİT -Alerjik rinit

-Alerjik olmayan rinit

NAZAL POLİPOZİS

SİNÜZİT

-Kronik rinosinüzit

VOKAL KORD DİSFONKSİYONU

-Hiperventilasyon sendromu

*** GASTROÖZEFAJEAL REFLÜ**

***OBEZİTE**

***UYKU BOZUKLUKLARI**

-Obstrüktif uyku apne sendromu

2.6.1 Üst hava yolu patolojileri

Üst havayolu bozuklukları en sıklıkla rinit, sinüzit ve rinosinüziti kapsar ve klinik olarak postnazal akıntı semptomları ön plandadır. Alerjik rinit en sık görülen rinit formu olup erişkinlerin %20'sini ve çocukların %30'unu etkilemektedir (8). Alerjik olmayan rinit ise erişkinlerde çocuklardan sık görülmekle beraber spesifik tanısal testlerin bulunmaması nedeniyle gerçek sıklık bilinmemektedir. Her iki tip rinitin overlap olması da söz konusu olabilmektedir. Üst havayolu semptomları, adenoid hipertrofi ve septum deviasyonu gibi üst havayolundaki anatomik yapılarıdaki patolojilere bağlı da gelişebilir. Ek olarak rinosinüzit ile birlikte görülebilen nazal polipozis durumunda da semptomlar gelişebilir. Polipozis genellikle nonalerjik rinit ile birlikte görülür.

2.6.1.1. Rinit

Birçok astımlı hastada tanıli ya da tanısız alerjik ya da alerjik olmayan rinit, astım tablosuna eşlik edebilmektedir (66). Astım ve alerjik rinit benzer tetikleyicilerden etkilenir ve aynı inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterli patofizyolojiyi paylaşır (67). Alerjik rinit astımla birlikte oldukça sık görülmesine rağmen astıma etkisiz olabilir ya da bu etki çok az olabilir. Astım gelişme riski, alerjik rinitli hastalarda 8 kat, alerjik olmayan rinit hastalarında ise yaklaşık 12 kat daha yüksek saptanmıştır. Alerjik rinitin ortak antijen duyarlılaşması nedeniyle astım gelişimine neden olabildiği bilinmesine rağmen nonatopik astımlı hastalarda da görülebilmesi alerji dışı mekanizmaların etkisini de göstermektedir. Astımı olan hastalarda alerjik olsun ya da olmasın rinit varlığında hastalık kontrolü ve yaşam kalitesi olumsuz etkilenir. Atopik olmayan astım olgularında bile rinitin bulunması tabloyu ağırlaştırabilir (68). Alerjik rinitin astım semptomlarını ve hastalık şiddetini, astım ilişkili doktor ve acil servis başvurusu ile hastaneye yatış oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. Morbiditede artış şeklinde ortaya çıkan bu durumların tümü sonuçta ek maliyete yol açmaktadır (69).

Alerjik rinit ve astım ilişkinin, üst havayolunun alt havayoluna etkisi ile ya da tersi durumda gelişen patolojiler mi yoksa ortak bir havayolu inflamatuvar süreci mi her iki hastalığa yol açıyor ayırt etmek oldukça güçtür. Bununla birlikte bu inflamatuvar yanıtların kemik iliğini etkilemesi ya da sistemik inflamasyonu aktive etmesi mümkündür (1, 70). Son 10 yılda “bileşik havayolları hipotezi” ileri sürülmüştür. “Tek havayolu, tek hastalık” kavramına dayalı bu hipotez, üst ve alt havayolu hastalıklarının her ikisinin de aynı

inflamatuvar olayın farklı görünüşleri olduğunu ileri sürmektedir (1,71). Rinit, astımı çeşitli mekanizmalarla etkileyebilir. Bunlar aşağıda Tablo X 'de gösterilmiştir.

TabloX. Rinit-astım ilişkisinde olası mekanizmalar (1)

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1) Üst havayollarından sistemik dolaşımın içerisine immünmediatörlerin salınımı2) Üst havayolundan alt havayoluna doğru inflamatuvar mediatörlerin akışı3) Daha yaygın havayolu inflamasyonuna neden olan nörojenik yanıtlar4) Kemik iliğinde inflamatuvar hücre progenitörlerinin artmış üretimi5) Başlangıçta üst havayollarında gelişerek daha sonra alt havayollarına da etkili olabilen alerjene karşı gelişen inflamatuvar yanıtılık |
|--|

Alerjik rinitli hastalarda burun işlevleri yetersiz kaldığında alt havayollarına daha fazla alerjen ulaşarak inflamatuvar değişiklikleri başlatabilir. Bu inflamatuvar etkilerle lokal olarak havayolu aşırı duyarlılığı gelişirken, sistemik dolaşıma salınan mediatörlerin uyarısıyla kemik iliği, eozinofil öncüllerini dolaşıma salar. Tüm bu olaylar, havayolunun tümünü kapsayan inflamasyon ya da alerji sürecini oluşturur. Tanı anlamında öksürük en önemli semptom olup astımla karışabilir. Astımda tedaviye rağmen inatçı öksürük varlığında üst havayolunun tedavisinin önemi ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hem üst havayolu ve hem de astım semptomları olan hastalarda, alerjiden korunma gibi genel tedbirler yanı sıra lökotrien reseptör antagonistleri, omalizumab ya da immünoterapi gibi sistemik tedaviler semptomların etkin kontrolünü sağlayacaktır (66).

2.6.1.2.Sinüzit ve nazal polip

Hafif ve orta astımlı hastaların %90'ında ve ağır astımda ise neredeyse %100 hastada sinüslerde radyolojik anormallikler rapor edilmiştir(35). Kronik rinosinüzit, hem daha ağır hem de kontrolü güç astımla ilişkilendirilmiştir (1) Astımlı hastalarda nazal poliple ilişkili olan ya da olmayan rinosinüzit, kronik rinosinüzitin bir alt grubudur. Kronik rinosinüzit ve astımda üst havayolunun diğer komorbid durumlarında olduğu gibi ilişki çift yönlüdür. Hastaların yaklaşık %75'inde astım şiddetinden bağımsız olarak kronik rinosinüzit semptomları bildirilmiştir. Ağır astımlı hastalarda ise %85' oranında sinüs BT ile kanıtlı

sinüzit saptanmıştır(72,73). Tersı durumda kronik rinosinüzitli hastalarda astım prevalansı, kullanılan tanısıl araçlara bağılı olarak %11-42 arasında değışebilir. Astımlı hastaların %5'inde aspirin intoleransı ve nazal polipozis ilişkili kronik rinosinüzit formu raporlanmıştır (1) Nazal polip sıklığı atopik olmayan astımlı hastalarda %15'e kadar yükselebilir (73) Nazal polip varlığında eozinofilin kemotaksisi, migrasyonu, aktivasyonu ve daha uzun yaşam süresine katkıda bulunan artmış sitokin (GMCSF, IL-5, eozinofil katyonik protein ve eotaxin gibi büyüme ve kemotaktik faktörler) üretimi söz konusudur. Nazal polipi olan ya da olmayan kronik rinosinüzitte medikal tedavide nazal steroidler ve daha ağır vakalarda oral steroid ilk sıra tedavi yaklaşımıdır. Endoskopik sinüs cerrahisi sadece medikal tedaviye refrakter vakalarda önerilir ve cerrahiden sonra semptomların tekrarlamasını önlemek için nazal steroid tedavinin devamı önemle vurgulanmalıdır.

2.6.2.Gastroözefageal Reflü (GÖR) Hastalığı

Gastrik içeriğın özefagusa doğru geri kaçışı gastroözefageal reflü; larinkse kaçışı ise laringofarengeal reflü olarak tanımlanmaktadır. Fizyolojik olarak normalde de görülebilmesine rağmen, asit reflünün sıklık ve süresi tanımlanan sınırları aştığı zaman GÖR olarak kabul edilir(8). Genel olarak özefagusa yerleştirilen basit bir pH manometresi ile ölçülebilir. Batı ülkelerinde erişkinde genel popülasyondaki sıklığı %10-20 oranında ve Asya ülkelerinde bu oran %5 olarak bildirilmektedir. Klinik olarak boğazda sıkışma, boğazını temizleme ihtiyacı, öksürük, göğüste sıkışma ve hırıltı semptomları tanımlanabilir. Bazı hastalar postnazal akıntı tanımlarlar ve esas sorun sanki burunda imiş gibi hissedilebilir. Öksürüğün kaynağı çoğunlukla boğaz ve gırtlak gibi hissedilebilir.

Reflü ve astım, birbirlerine karşılıklı etki ile hastalık şiddetini ve semptomlarını arttırabilirler. Astımlılarda reflü bazen semptomsuz seyretmesi ya da reflü tanısının dayandırıldığı yonteme göre %12-85 gibi geniş aralıkta bildirilmiştir (1). Astım intratorasik basınç değışiklikleri yoluyla ve/veya teofilin ve β 2-agonist gibi ilaçların alt gastroözefageal sfinktere etkisi ile GÖR oluşumunu kolaylaştırabilir. Tersı durum yani GÖR'ün astım gelişimine ya da hastalığın kontrolüne etkisi de söz konusudur. GÖR, vagal refleks arkı uyararak havayolu aşırı duyarlılığını arttırabilir. Ayrıca gastrik sıvının havayoluna kronik mikroaspirasyonu sonucu gelişen nörojenik uyarılar inflamasyonu arttırır ve buna bağılı olarak gelişen bronkokonstrüksiyon astım tablosunu kötüleştirir (1,74). Ek olarak özefagusta bulunan vagus reseptörlerinin pH düşmesi nedeniyle uyarılan vagal reflekse bağılı

bronkospazm gelişebilir. Diğer bir mekanizma olan mide içeriğinin havayoluna aspirasyonu ile inflamasyon ve sonuçta bronşiyal hiperreaktivite gelişir. Sonuçta astım ve GÖR, karşılıklı olarak birbirlerini etkileyerek bir kısır döngü gelişimine neden olabilir.

GÖR durumunda görülebilen öksürük ve göğüste sıkışma hissi astım ve üst havayolundaki patolojilerde de görülebildiği için bazen reflünün gözden kaçmasına neden olabilir. Astım ve reflü birlikteliği ile ortaya çıkan semptomların proton pompa inhibitörleri ile tedavi çalışmalarının sonuçları birbirleriyle tutarsız bulunmuştur. Bir Cochrane analizi, antireflü tedavinin astımlı hastalarda görülen semptomlarında iyileşme ortaya koymadığı sonucuna varmıştır (75). Bu nedenle reflü tedavi kararı bireyselleştirilerek semptomatik olup kontrolsüz olan astımda veya ağır astımda proton pompa inhibitörleri ve domperidon denemesi yapılabilir. Antireflü cerrahi uygulamasının solunum fonksiyonlarında değişiklik oluşturmaksızın astım semptomlarını iyileştirebileceği raporlanmıştır (76) Semptomatik reflü tanımlayan orta-ağır astımlı hastaların tedavi sonrasında, alevlenmelerinin azaldığını ve yaşam kalitelerinin düzeldiğini göstermişlerdir (1). Sonuçta GÖR ve obezite gibi astıma eşlik eden durumları, astımı kontrol altına almak için değil ama ayrı birer hastalık olarak kabul ederek tedavi verilmelidir (63).

2.6.3. Obezite

Tüm dünyada obezite prevalansının artışına paralel olarak astım prevalansı da artmaktadır. Obezite kg olarak ifade edilen ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile elde edilen vücut kitle indeksine (VKI) göre ifade edilir ve birimi kg/m^2 'dir. VKI'e göre $<25\text{kg/m}^2$ normal kilo, $25\text{--}30\text{kg/m}^2$ kilolu, ve $>30\text{kg/m}^2$ ise obez olarak sınıflandırılır. Ancak total kiloya göre yağ dokusunun vücutta santral bölgede depolanmasının daha önemli sağlık etkilerine yol açtığına ilişkin görüşler de söz konusudur. Yağ dokusunun inflamasyon üzerine etkileri olduğu ve adipositlerin rolünün adiposit tipine ve yerleşim yerine göre değiştiği kabul edilmektedir (44, 8).

Obezlerde astımın daha sık görülmesinin muhtemel sebeplerinden biri göğüs duvarındaki yağlanmanın hava yolları üzerine yarattığı basınca bağlı olarak akciğer volümlerinin azalması ve sonuçta fonksiyonel olarak saptanabilen bronş aşırı duyarlılığının artması olarak düşünülebilir. Obezitede yağ dokusu artışının havayolu inflamasyonu ve bronş hiperreaktivitesi gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (44). T hücre fonksiyonlarında obeziteye bağlı değişiklikler olur. Akut faz yanıtları ve proinflamatuvar

sitokinlerin salgılanması artar. IL-1, IL-6, IL-11, TNF-alfa, GM-CSF (Granülosit Monosit-Koloni Stimulan Faktör), SCF (Stem Cell Faktör) gibi proinflamatuvar sitokinler de astımdaki inflamasyona neden olan önemli mediatörlerdir. Bu olası mekanizma ile astımlılar için obezitenin havayollarındaki aşırı duyarlılık için neden predispoze bir durum olduğu açıklanabilir.

Bunun dışında kilo alma ya da kondüsyonsuzluğa bağlı astım semptomlarının artışı, solunum mekanikleri üzerine fonksiyonel etkiler, ya da azalmış inhaler steroid yanıtını da içeren olasılıklar varsayılmaktadır. Sorumlu tutulan diğer mekanizmalar genetik ya da gelişimsel faktörler, obezlerde artmış OUAS ya da GÖR gibi eşlik eden durumlardır (1,73,77). Obezlerde FRC azalır ve düşük volümlerde akciğer parankiminin havayollarını açmak üzere retraksiyon basıncı azalır ve havayolları daralır. Daralmış havayollarında havayolu aşırı duyarlılığı artar. Bu durum havayolunu daha da daraltır ve hastalarda tidal volüm azalır ve solunum hızı artar. Ölü boşluk hacmi artar ve düşük tidal volümlerde soluma gerçekleşir. Obez hastalar, düşük akciğer volümleri ile soluma, eozinofilik inflamasyon sıklığının daha az olması, astım tedavilerine yanıtta azalma ile karakterize özgül bir astım fenotipi oluştururlar (73).

Obez bir kişide, nefes darlığı, egzersiz ilişkili dispne, ve göğüste sıkışma gibi semptomların obeziteden mi astımdan mı kaynaklandığına karar vermek bazen güçtür ve hasta gereksiz yere astım tanısı alabilir. Obezlerin normal kişilerle karşılaştırıldığında %30 kadar fazla astım tanısı aldıkları ortaya konulmuştur (8). Obez astımlı hastalarda, yaşam kalitesi, astım kontrolü ve hastanede yatış gerektiren astım atağı sonuç ölçütlerinin daha kötüdeğerler sergilediği gösterilmiştir (78). Ayrıca obez astım hastalarında daha yüksek dozlarda beta2 agonist ve inhaler steroid gereksinimi olduğu gösterilmiştir (8). Obezite, astımlı hastada GÖR ya da OUAS gibi komorbiditelerle birlikte olduğunda hastalık kontrolü ve kontrolün sürdürülmesi daha sorunlu olabilir. Astımlı obezlerin tedavisi, obez olmayan astımlılardan farklı değildir ancak ideal olanı hastaların fazla kilolarından kurtulması olmalıdır. Çünkü obezite, astım tedavisinde en etkili ilaç olarak kabul edilen inhaler kortikoidlerin etkinliğinin azalması sonucuna yol açabilir. Astımlı hastalarda inhaler steroid yanıtında azalmadan sorumlu faktörler olarak eozinofillerin azalmış olduğu inflamasyon tipi, oksidatif stresin varlığı, ya da glukokortikoid reseptör defekti gibi farklı mekanizmalar ileri sürülmekle birlikte tedavi yanıtındaki azalmanın nedeni halen bilinmemektedir (1,79).

Hastalık kontrolü sağlanamayan obez hastalarda steroid direncinden kuşku duyulduğu durumda alternatif anti astım tedavilerinin eklenmesi yararlı olabilir. Astımda hastalığın kontrolü için etkin ve düzenli tedavi yanında eşlik eden komorbiditelerin tedavisi üzerinde de önemle durulmalıdır. Obez hastalarda kilo verilmesi ideal olarak önerilmekteyse de günlük pratikte çoğu hasta bunu başaramaz. Çeşitli çalışmalarda obezlerde, cerrahi veya diyet yolu ile hastanın zayıflatılması sonrasında, astım semptomlarında ve hastalık kontrolünde iyileşme ve ek tedavi gereksiniminde azalma gözlenmiştir (1,73,77). Sistematik bir metaanalizde obez bir hastanın hafif miktarda kilo vermesi ile bile astım sonuç değerlendirmelerinde iyileşme ortaya konulmuştur (80). Bu nedenle hastanın kilo vermesi için motive edilmesi, diyetisyen ve gerekli durumda cerrahi yöntemlerden yararlanılmalıdır.

2.6.4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

Obezite ile sık birliktelik gösteren OUAS'nun, havayolu aşırı duyarlılığında artma ve astımla ilişkisi de olasıdır (81). Kanıtlar bu ilişkinin obeziteden bağımsız olduğunu göstermektedir. Teodorescu ve ark, OUAS tanılı hastalarda kontrolsüz astım olasılığının arttığını göstermiştir. Bu çalışmada obezite gibi risk faktörleri kontrol edildiğinde, OUAS riski yüksek olgularda kontrolsüz astım riskinin yaklaşık üç kat fazla olduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenle astımın kontrol altına alınamadığı hastalarda polisomnografik inceleme yapılmasını önermişlerdir(82). Üst havayolu inflamasyonunun alt solunum yollarına etkilerinin sonucu olabileceği yorumu yapılmıştır. OUAS muhtemelen GÖR'yü arttırarak veya üst havayolunun başlattığı vagal uyarının neden olduğu bronkokonstrüksiyon ile astımı etkileyebilir(1,73). Alt havayolları özellikle uyku sırasında rezistif yükteki OUAS ilişkili artıştan da etkilenebilir. Öte yandan Yigla ve ark., kronik ya da sık oral kortikosteroid verilenlerde OUAS prevalansını artmış olarak saptamışlar ve bu durumun artmış havayolu kollapsibilitesine yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir (81).

OUAS'da özellikle yüksek IL-8 ve bronşiyal nötrofilinin eşlik ettiği üst havayollarının lokal ve sistemik inflamasyonu vardır (83). Bu durumun alt havayollarında oksidatif strese ve inflamasyona yol açabileceği ileri sürülmektedir (1,73) Biyolojik olarak bir hastalığın proinflamatuvar etkilerinin diğer hastalığın ortaya çıkmasını etkilemesi akla yatkındır. Bu durumda obezlerde artmış olan ve T hücreleri ile makrofajlardan salınan proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6, hem OUAS'da hem de astımda rol oynayabilir (73,83). OUAS'da karaciğer ve hepatositler tarafından sentezlenen ve IL-6'nın etkilediği CRP de yüksek olarak

saptanmıştır. Ancak OUAS'daki CRP yüksekliği daha çok obezite ile ilişkilendirilmektedir. Sistemik inflamasyonda rol alan bir sitokin olan TNF-alfa da, VKI'den bağımsız olarak, uyku apnede yükselmiştir ve astım patogeneğinde rol oynayabilir (83)

OUAS'nun eşlik ettiği astım olgularında polisomnografik değerlendirme ile tanı doğrulanır ve CPAP tedavisi ile hastanın semptomları izlenir. Çalışmalarda CPAP tedavisinin, astım semptomlarını iyileştirdiği, kurtarıcı bronkodilatör kullanımını azalttığı, PEF'i ve astıma spesifik yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (1,73).

2.6.5.Psikopatolojiler

Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi astım da anksiyete ve depresyon en sık olmak üzere psikolojik bozukluklara yol açabilir. Psikolojik hastalıklar ve stres durumlarında astım kontrolü ve tedavisi daha sıklıkla etkilenebilir. Genel populasyonla karşılaştırıldığında anksiyete, depresyon ve panik bozukluklar astım hastalarında %16-52 oranlarında saptanmıştır (8). Depresyon ve anksiyete hastalarda astım gelişiminde rol oynayabilir; ancak tersi de geçerli olabilir. Astımı olan bir kişide dispne gelişmesi durumunda hasta anksiyete ve depresyon yaşayabilir. Depresyon hastalarda tedavi uyumunu azaltarak astım kontrolüne olumsuz etkiler oluşturur. Kontrolü güç astımlı hastaların yarıdan fazlasında anksiyete ve depresyon bildirilmiştir (8). Özellikle sağlık hizmetlerinden daha çok yararlanmak zorunda kalan ağır astımlı hastalarda, psikolojik anormallikler daha sık gözlenmektedir (1). Astım atak yaşamış bir kişide daha sonra bunun tekrarlayabileceği korkusu, astım ilaçlarının anksiyojenik özellikleri, panik atakta gelişen hiperventilasyonun atağı tetiklemesi, psikiyatrik hastalığı olanlarda tedavi uyumunun ortadan kalkması gibi nedenler bu ilişkide rol oynayabilir (84). Ayrıca kronik bir hastalık olması, sürekli ilaç kullanma gereksinimi ve özellikle eşlik eden hastalıkların varlığı ile astım, hastalar için önemli bir sağlık yükü oluşturmaktadır.

Psikolojik durumlar, astımda semptom algısı ve bildirme eksikliği, hastalık kontrolü değerlendirmesi ve tedavi uyumunu etkileyerek astım kontrol ölçütlerini değiştirebilir. Bu hastalarda, bahsedilen nedenlerin tümü acil servis başvuruları ve hastaneye astım atak nedeniyle yatışları artırır (85). Psikolojik stresin infeksiyöz ve sistemik hastalıkların prevalansını arttırdığı ve ayrıca nöral ve hormonal yollarla immün hücre fonksiyonlarını düzenlediği gösterilmiştir. Kronik psikososyal stres kortikosteroid tedavi yanıtında azalmaya neden olabilir; olasılıkla bunu glukokortikosteroid reseptör ekspresyonu ya da fonksiyonunu etkileyerek gerçekleştirir.

2.6.7. Vokal Kord Disfonksiyonu Ve Hiperventilasyon Sendromu

Vokal kordların inspiryum sırasında paradoksal olarak kasılması sonucu gelişen vokal kord disfonksiyonu astımı taklit edebilir. Larinks ya da hipofarenksin iritanlara yanıtı sonucu gelişebileceği gibi emosyonel ya da stres durumuna ikincil olarak da gelişebilir. İnspirasyonda belirginleşen wheezing, horlama, ses kısıklığı ve öksürük semptomları tanımlanır. Söz konusu semptomlar iritanlar, stres ya da egzersiz ile ortaya çıkan epizodik karakterde olup tedavi ile ya da tedavisiz hızlı düzelme tipiktir. Kadınlarda ve yaşlılarda daha yüksek oranda görülür (73). Ayrıca obsesif kompulsif bozukluk, istismar kurbanlarında psikojenik bozukluğa yol açan durumlarla ilişkili olabilir (1,8). Reflü ve astım ile birlikte olabileceği gibi yalnız bir bulgu halinde de görülür ve astım tanısını karmaşılaştırır. Fleksibl nazolaringoskop ile vokal kordların direkt görüntülenmesi kesin tanı için gereklidir. Spirometrik değerlendirmede inspiryum kolunda eğrinin basıklaşması ile demonstre edilen akım yavaşlaması ve dalgalı seyir söz konusudur. Psikoterapi ve konuşma tedavisi ile iyi sonuçlar alınır (1, 8)

2.6.8. Hormonal ve Metabolik Hastalıklar

Kadınlarda puberte sonrasında astım prevalansının artması, kadınlarda daha sık atak geçirme, hastane yatışlarının daha fazla ve uzun olması gibi gözlemler hormonal faktörlerin astıma etkisini düşündürmüştür (86). Premenstrüel dönemde, kortikosteroid ve bronkodilatör ilaçlara olası tedavi yanıt azalması nedeniyle, kadınların %40'ında astım kötüleşebilir. Erişkin yaşta başlayan astım ve ağır astım sıklığının, kadınlarda erkeklerden fazla olması da hormonal etkileri destekleyici niteliktedir. Klasik olarak bilindiği üzere gebelik döneminde astımlıların 1/3'ünde astım kötüleşir, 1/3'ünde iyileşir ve kalan 1/3'ünde değişmeden kalır. Oral kontraseptif gibi hormonal tedavilerle havayolu aşırı duyarlılık yanıtının azaltılabildiğinin gösterilmesi epidemiyolojik verileri destekleyicidir.

2.6.9. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) ve Sigara Bağımlılığı

KOA, çoğunlukla sigara içimi sonucu gelişen ve geri dönüşümlü olmayan havayolu daralması olarak tanımlanmaktadır. Bununla beraber çalışmalarda hastaların %60 kadarında agresif bronkodilatör sonrası yapılan spirometrik incelemede FEV1'de %15'lik reverzibilite görülebildiği bildirilmiştir. Yine de astımda görülebilen tamamen normal solunum fonksiyonları söz konusu değildir. Sigara içimi, genetik predispozisyonu olan hastalarda KOA'ya yol açabildiği gibi önceden astımı olan ve sigara içen hastalarda ek olarak KOA da ortaya çıkabilir.

Sigara içenler, yüksek oranda psikolojik hastalık bildirmeleri nedeniyle, nikotin bağımlılığı ve psikopatolojiler arasında güçlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Alerjik riniti olan ve sigara içen bireylerde astım gelişimi için daha yüksek risk bulunduğu gösterilmiştir (1). Astımda komorbid bir durum olarak sigara içilmesi, astımın fonksiyonel fenotipini değiştirebilir, tedavi yanıtını azaltabilir ve hasta sonuçlarını kötüleştirir. Sigara içilmesi inhaler steroidlere tedavi yanıtını azalabilir. Sigara içen astımlı hastalarda nötrofilik havayolu inflamasyonu söz konusudur ve kortikosteroid yanıtındaki azalmadan sorumlu olabilir. Nötrofilik havayolu inflamasyonu glukokortikoid reseptör oranında değişikliklere neden olarak veya histon deasetilaz aktivitesini azaltarak bahsedilen etkilere yol açabilir (87). Hem sigara içmeye devam eden hem de pasif sigara dumanına maruz kalan kişilerde astım semptomlarının kontrolü güçleşir ve solunum fonksiyonlarında hızlı bozulma görülebilir.

Astım ve KOAH'da semptomların benzer olması tanıda güçlüklerle yol açabilir özellikle sigara içen astımlı hastalarda KOAH erken dönemde görülebilir. Bu hastalarda daha ağır havayolu obstrüksiyonu ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir. Bununla beraber her iki hastalığın ayırıcı tanısı güç olabilir. Hastalığın ortaya çıkma yaşının geç olması, 10 paket-yıl sigara öyküsü, reverzibilite oranı daha düşük hava akımı obstrüksiyonu olması, elastik geri çekim gücünün azalması, istirahatte hiperinflasyon ve bozulmuş difüzyon kapasitesi KOAH tanısını desteklemektedir(1). Kişide atopi öyküsü olması ve indüklenmiş balgamda eozinofil oranının artması, semptomların çocukluk döneminden itibaren var olması veya 30 yaşından önceki dönemde ortaya çıkması, ailede astım ya da atopi öyküsü olması, üst havayolu patolojileri ile birlikte olması ise astımı destekler özelliklerdir (8).

Tedavi açısından her iki hastalıkta benzer ilaçlar farklı klinik durumlar için önerilmektedir. Astımda inhaler steroidlerin kullanımı ilk tercih olarak önerilir iken; KOAH'da düzenli bronkodilatör tedavi semptomatik hastada önerilir. KOAH'da daha ağır ve semptomatik hastalarda düzenli bronkodilatör tedavilere inhaler steroidlerin ilave edilmesi önerilmektedir. Astımda uzun etkili antikolinergikler çok ağır ve kontrol altına alınamayan astımlı hastalarda önerilmektedir (8, 2).

2.6.10. Diğer Nedenler

Hava yolu obstrüksiyonuna yol açabildiği için bronşektazi astım ve kronik bronşitle karışabilir. Ülkemizde bronşektazili hastalar hatalı olarak astım şeklinde tanı alabilmektedir.

Hastaların 1/3'ünde fizik muayenede ronküs duyulabilir. Ancak yıl boyu süren öksürük ve balgam semptomları astımdan ayırt edici olabilir. Özellikle remodelling gelişmiş ve geç dönemdeki ağır astımlı olgularda komorbid durum olarak da bir arada bulunabilecekleri unutulmamalıdır.

Atopik dermatit, erişkin dönemde astım gelişimi için önemli bir risk faktörü olup özellikle de ağır astım fenotipi ile birlikte (1). Beta blokör ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçların kullanımı bu ilaçlara duyarlı astım hastalarında semptom şiddetini arttırabilir. Komorbiditeler özellikle ağır astımda yüksek sıklıktadır ve bu durumlar bu hastalarda astım kontrolü için oldukça sorunlu olabilir (1,73). Yaşlılar bahsedilen komorbiditelerden etkilenebilen özel bir alt grubu oluşturur. Bu popülasyonda GÖR, obezite, kalp hastalıkları ve sigara ile ilişkili KOAH oldukça sıktır. Astımın tanı, tedavi ve hastalık kontrolü için komorbiditelerin ayrıntılı olarak gözden geçirilmesi ve eğer varsa tedavisi hastalığın önemli bir aşamasıdır.

Sonuç olarak günümüzde kontrollü astımda komorbiditelerin ortaya çıkıp çıkmayacağı, komorbiditelerin tedavisi ve iyi kontrolü ile astımın kontrol altına alınıp alınamayacağı ya da astımda komorbiditelerin varlığı durumunda tedavi değişikliği gerekli olup olmadığına ilişkin veriler yetersizdir. Ek olarak astım ve komorbiditeleri arasındaki bağlantıları sağlayan mekanizmalar halen belirsizdir. Astım için etkin tedavi planının oluşturulmasında bu bağlantıların iyi bir şekilde ortaya konulması temel olmalıdır. Ancak astımın heterojen yapıda bir hastalık olması bunun önündeki en temel engeldir. Günümüzde birçok astım fenotipi yanında fenotipler arasında geçişler olması nedeniyle hastayı belirli bir grubun içerisine dahil etmeyi imkansız kılmaktadır. Bu nedenlerden dolayı günümüzde mevcut veriler, spesifik bir astım feotipinin spesifik bir komorbidite ile ilişkili olabileceğini saptamamızı ve astım ile bu komorbidite arasındaki olası ilişkiyi saptamamızı da olanaksız kılıyor(19).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Özellikleri, AKT ve SFT Sonuçlarına Göre Belirlenmesi

Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Göğüs hastalıkları polikliniğine daha önce başvuran ve uygun tıbbi öykü ve kliniği ile astım düşünülerek solunum fonksiyon testleri ile astım tanısı kesinleşmiş 120 olgu çalışmaya alındı. Çalışma grubuna alınan 18-65 yaş arası olgular, Global Initiative for Asthma (GINA 2012) uzlaşısı raporunun önerileri doğrultusunda en az 6 aydır düzenli inhaler steroid tedavi kullanıyordu. Olguların tümü çalışmaya başlamadan önce en az son üç aydır solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş ve sistemik steroid kullanmamış olan stabil dönemdeki hastalardı. Yaş grubu ve vücut kitle indeksleri eşleştirilmiş ve ek olarak altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü 35 kontrol olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik bilgilerini ve geçmiş tıbbi öyküleri ve astım ile ilgili bilgilerini içeren bir değerlendirme formu tüm hastalara araştırmayı yapan doktorlar tarafından uygulandı. Yaşadığı yer yaşamının çoğunu geçirdiği yer olarak kabul edildi. Eşlik eden hastalıkları, hastanın daha önceden bildiği ve doktor tanılı olan tıbbi durumları komorbiditeler olarak işlendi. Alerji varlığı, daha önceden cilt prik testi ya da kanda spesifik IgE saptanarak olumlu sonuçlanan değerlendirmeye dayandırıldı.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

<18 yaş ve >65 yaşta olmak, kronik böbrek yetmezliği, psoriasis ve bağ doku hastalığı gibi kronik hastalıkları bulunanlar, astım hastalığı yanında akciğerde yaygın süpüre bronşektazi, akciğer fibrozisi ve interstisyel akciğer hastalığı ve hipersensitivite pnömonisi gibi kronik akciğer hastalığı olması, hastanın malignitesinin olması, son 6 içinde astım atak nedeniyle hastaneye yatışı olması, son 6 ay içinde sistemik steroid kullanımı olması, son 6 ay içerisinde ağır travma ya da cerrahi girişim geçirmiş olmak, kemoterapi alması, bağ dokusu hastalığı nedeniyle kortizon ya da diğer immunsupresif tedavi alıyor olmak.

Solunum Fonksiyon Testi:

Solunum fonksiyon testleri Jaeger MasterScope PC ile ATS/ERS standartlarına uygun olarak yapıldı. Her ölçüm üç kez tekrarlanarak en iyi değerler seçildi. Spirometrik değerlendirmelerden FEV₁, FVC, FEV₁/FVC çalışmada kullanıldı. Reversibilite testinde

200µg (2 puff) ölçülü doz salbutamol inhalasyonundan 15 dakika sonra FEV1 ve/veya FVC’de bazal değere göre en az 200ml’lik ve %12’lik artış, PEF’de %15’lik artış pozitif kabul edildi.

Astım Kontrol Testi (AKT)

Astım kontrol testi (AKT) gündüz ve gece astım belirtileri, kurtarıcı ilaç kullanımı ve astım nedeniyle günlük aktivitelerde etkilenme düzeyini sorgulayan 5 başlıktan oluşan bir ankettir ve bu çalışmada Türkçe validasyonu yapılmış formu uygulanmıştır. AKT skorlaması yapılırken 25 puan “Tam Kontrol”, 20-24 puan “İyi Kontrol” ve 20 puandan düşük “Kontrolsüz” olarak kabul edilmiştir.

3.3.Çalışmada Kullanılan Belirteçler ve Örneklerin Temini ve Saklanması

Çalışmaya katılmadan önce çalışmanın amacı ve yapılacak girişimler ile ilgili olarak bilgilendirilen hastalardan bilgilendirilmiş onam formunu imzalamaları istendi ve daha sonra kanları alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden astımlı hastalardan ve kriterlere uygun sağlıklı kontrollerden alınan kandan elde edilen serum örneklerinde eozinofilik katyonik protein (ECP), yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (CRP), IL-6, IL-8, Adiponektin ve Osteopontin gibi sitokin ve belirteçlerin değerlendirilmesi planlandı.

Tüm hastalardan ve kontrol grubundan kan alma işlemi kliniğimizde gerçekleştirildi. Hastalar ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında santrifüj edilip serumlar ayrılarak, kapaklı Eppendorf tüplerinde serum sitokin ve mediatör düzeyleri çalışılınca kadar -70 0C’de muhafaza edildi. Çalışmaya dahil edilecek tüm bireyler tamamlandıktan ve kitlerin temininden sonra serum sitokin ve mediatör düzeyleri ölçümü gerçekleştirildi. Bu belirteçler komorbidite varlığı, komorbidite yükü, vücut kitle indeksi, astım süresi, yaş, hastalık şiddeti ve kontrolü gibi klinik ölçütlerle karşılaştırıldı.

3.4. Sitokinlerin Biyokimyasal Değerlendirmesi

Kan örnekleri, 10-12 saatlik açlığı takiben sabah saat 08.00-11.00 arasında, rutin biyokimya testlerinde kullanılan jelli tüplere alındı. Örnekler alındıktan 30 dakika sonra 3500 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi, her bir örnek iki ependorf tübüne ayrıldı ve analiz gününe kadar Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında -80°C’deki derin dondurucuda saklandı.

3.4.1. Serum Örneklerinde Adiponektin Düzeylerinin Saptanması

Serum örneklerinde adiponektin düzeyleri eBioscience Platinum human ELISA kiti (katalog. no'su BMS 2032, Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter 2, 1030 Vienna, AUSTRIA) ile saptandı. Kit içeriğindeki stok standart çözelti kullanılarak 0, 3.13, 6.25, 12.5, 25.0 ve 50.0 ng/ml'lik standart çözeltiler hazırlandı. Antijen kaplı 96 kuyucuklu plak kullanılarak yapılan çalışmanın sonuçları ELISA ELX800 mikropalak okuyucu kullanılarak daha önce hazırlanan standart çözeltiler yardımıyla, 450 nm'de otomatik olarak hesaplandı. Kit içeriğine göre testin hassasiyeti 0.01 ng/ml olarak verilmiştir. 40 sağlıklı ve rastgele seçilen olguda (erkek ve kadın) yapılan çalışmalarda adiponektin için testin referans aralığı 1309 – 13929 ng/ml arasında saptanmış olup, ortalama değer 5377 ng/ml olarak verilmiştir.

3.4.2. Serum Örneklerinde Osteopontin Düzeylerinin Saptanması

Serum örneklerinde osteopontin eBioscience Platinum human ELISA kiti (katalog. no'su BMS 2066, Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter 2, 1030 Vienna, AUSTRIA) ile saptandı. Kit içeriğindeki stok standart çözelti kullanılarak 0, 0.94, 1.88, 3.75, 7.5, 15.0, 30.0 ng/ml'lik standart çözeltiler hazırlandı. Antijen kaplı 96 kuyucuklu plak kullanılarak yapılan çalışmanın sonuçları ELISA ELX800 mikropalak okuyucu kullanılarak daha önce hazırlanan standart çözeltiler yardımıyla, 450 nm'de otomatik olarak hesaplandı. Kit içeriğine göre testin hassasiyeti 0.26 ng/ml olarak verilmiştir. 40 sağlıklı ve rastgele seçilen olguda (erkek ve kadın) yapılan çalışmalarda osteopontin için testin referans aralığı 2.3 – 75.24 ng/ml arasında saptanmış olup, ortalama değer 20.3 ng/ml olarak verilmiştir.

3.4.3. Serum Örneklerinde İnterlökin-8 (IL-8) Düzeylerinin Saptanması

Serum örneklerinde IL-8 düzeyleri eBioscience Platinum human ELISA kiti (katalog. no'su BMS 204/3, Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter 2, 1030 Vienna, AUSTRIA) ile saptandı. Kit içeriğindeki stok standart çözelti kullanılarak 0, 31.3, 62.5, 125, 250, 500, ve 1000 pg/ml'lik standart çözeltiler hazırlandı. Antijen kaplı 96 kuyucuklu plak kullanılarak yapılan çalışmanın sonuçları ELISA ELX800 mikropalak okuyucu kullanılarak daha önce hazırlanan standart çözeltiler yardımıyla, 450 nm'de otomatik olarak hesaplandı. Kit içeriğine göre testin hassasiyeti 2.0 pg/ml olarak verilmiştir. 40 sağlıklı ve rastgele seçilen olguda (erkek ve kadın) yapılan çalışmalarda IL-8 için testin referans aralığı 34.8 - 666.4 pg/ml arasında saptanmış olup, ortalama değer 114 pg/ml olarak verilmiştir.

3.4.4.Serum Örneklerinde İnterlökin-6 (IL-6) Düzeylerinin Saptanması

Serum örneklerinde IL-6 düzeyleri eBioscience Platinum human ELISA kiti (katalog. no'su BMS 213/2, Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter 2, 1030 Vienna, AUSTRIA) ile saptandı. Kit içeriğindeki stok standart çözelti kullanılarak 0, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, ve 100 pg/ml'lik standart çözeltiler hazırlandı. Antijen kaplı 96 kuyucuklu plak kullanılarak yapılan çalışmanın sonuçları ELISA ELX800 mikropalak okuyucu kullanılarak daha önce hazırlanan standart çözeltiler yardımıyla, 450 nm'de otomatik olarak hesaplandı. Kit içeriğine göre testin hassasiyeti 0.92 pg/ml olarak verilmiştir. 40 sağlıklı ve rastgele seçilen olguda (erkek ve kadın) yapılan çalışmalarda IL-6 düzeyleri bireylerin % 47.5'inde saptanamamıştır. Böylece, IL-6'nın referans aralığı nd(non-detectable) – 12.7'dir. Geri kalan bireylerde elde edilen ortalama değer ise 5.8 pg/ml'dir.

3.4.5.Serum Örneklerinde Eozinofil Katyonik Protein (ECP) Düzeylerinin Saptanması

Serum örneklerinde ECP düzeyleri SunRed human ELISA kiti, katalog numarası 201-12-1392 (SunRed Biological Technology, No.128 Lane 628, Jufengyuan Road Baoshan, District, Shanghai, China) ile saptandı. Kit içeriğindeki stok standart çözelti kullanılarak 0, 1.5, 3, 6 ve 12 ng/ml'lik standart çözeltiler hazırlandı. Antijen kaplı 96 kuyucuklu plak kullanılarak yapılan çalışmanın sonuçları ELISA ELX800 mikropalak okuyucu kullanılarak daha önce hazırlanan standart çözeltiler yardımıyla, 450 nm'de otomatik olarak hesaplandı. Kit içeriğine göre testin hassasiyeti 0.126 ng/ml olarak verilmiştir. Testin referans aralığı 0.2 – 40 ng/ml arasında bulunmuştur.

3.4.6.Serum Örneklerinde High Sensitive C-Reaktif Protein (hs-CRP) Düzeylerinin Saptanması

Serum örneklerinde hs-CRP düzeyleri SunRed human ELISA kiti, katalog numarası 201-12-1806 (SunRed Biological Technology, No.128 Lane 628, Jufengyuan Road Baoshan, District, Shanghai, China) ile saptandı. Kit içeriğindeki stok standart çözelti kullanılarak 0, 1.5, 3, 6, 12 ve 24 mg/L'lik standart çözeltiler hazırlandı. Antijen kaplı 96 kuyucuklu plak kullanılarak yapılan çalışmanın sonuçları ELISA ELX800 mikropalak okuyucu kullanılarak daha önce hazırlanan standart çözeltiler yardımıyla, 450 nm'de otomatik olarak hesaplandı. Kit içeriğine göre testin hassasiyeti 9.478 mg/L olarak verilmiştir. için testin referans aralığı 0.15 – 40 mg/L arasında bulunmuştur.

3.5.İstatistiksel Yöntemler

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical package for Social Sciences, for Windows Release 16.0 licensed to University of California Davis USA) paket programından yararlanılmıştır. Kategorik ölçümler (cinsiyet, eğitim durumu, grup vb gibi) sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. Sürekli ölçümlerse (yaş, boy, kilo, vb gibi) ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir. Kategorik ölçümlerin karşılaştırmaları için Ki -kare testi uygulanmıştır. Güven aralığı %95 olarak kabul edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen ölçümlerin bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

4.BULGULAR

Çalışma grubumuzu yaş ortalaması $38,14 \pm 11,21$ (min.18 –maks.63) yıl olan 90 kadın 65 erkek olgu oluşturdu. Astım grubunda 71'i kadın (%59.2) ve 49'i erkek (%40.8) olmak üzere toplam 120 olgu mevcuttu. Kontrol olgularının ise 19'u kadın (% 54.3) ve 16'sı erkek (% 45.7) idi. Olgu ve kontrollerin yaş ortalaması, vücut kitle indeksleri (VKİ) ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo XI). Sigara içme öyküsü astım grubunda %14 oranında olup oldukça düşüktü. Kontrol grubu olarak seçilen olguların hiçbiri sigara içmiyordu. Tablo XI'de astımlı olgular ve kontrollerin demografik değerleri ve klinik semptomları ile ilgili özelliklerin dağılımlarını verilmiştir. Olgular ortalama $7,06 \pm 5,34$ (2-24) yıldır astım nedeniyle takip altında olup ortalama $4,24 \pm 3,74$ yıldır düzenli inhaler steroid tedavisi almakta idi. Olguların 63'ünde (%52,5) astımla uyumlu solunum semptomları (dispne, hırıltı, öksürük ve göğüste sıkışma) mevcuttu. Astım Kontrol Testi ile yapılan değerlendirmede olguların 63(%52,5)'ünde astım tam kontrol altında ve diğerleri iyi kontrollü saptandı.

Stabil ve kontrol altında olmalarına rağmen FEV1/FVC% ve FEV1% değerleri olgu grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük değerlerdeydi (Tablo XII). Erken havayolu obstrüksiyonunu gösteren FEF %25-75 değeri de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı bulundu.

Tablo XI. Olgu ve kontrollerin demografik değerleri ve klinik semptomları ile ilgili özellikleri

	ASTIM n=120	KONTROL n=35	p değeri
Yaş (yıl) (minimum-maksimum)	38,80 ± 11,93 (18-63)	35,86± 7,97 (23-49)	0,212
Cinsiyet dağılımı (K/E)	71 /49	19 /16	0,607
*Eğitim durumu (n %)			
Okur/yazar değil	3 (%40,5)	0 (%4,9)	0,001
İlkokul ve ortaokul	55 (%27,2)	6 (%26,9)	
Lise ve Yükseköğrenim	62 (%32,2)	29 (%68,3)	
#Yaşadığı yer			
Şehir	105 (%87,5)	35 (%100)	0,028
Köy	15 (%12,5)	0 (%0)	
VKİ (kg/m ²)	25,82 ± 5,07	25,69±4,61	0,879
&Sigara öyküsü varlığı	17 (%14,2)	0 (%0)	0,020
Komorbidite varlığı	47 (%39,2)	0 (%0)	0,000
Solunum semptom varlığı	63 (%52,5)	0 (%0)	0,000

* Ki-kare:10,755 df:1 p<0.001, #Ki-kare:4,813 df:1 p<0,028;

Tablo XII. Astım olguları ve kontrol olgularında solunum fonksiyon parametrelerindeki değişiklikler

	ASTIM n=120	KONTROL n=35	p değeri
*FEV1/FVC%	77,73 ± 11,05	82,00± 4,34	0.030
*FEV1 (Litre)	2,82 ± 0,84	3,16 ± 0,86	0,030
*FEV1%	88,80 ± 19,65	98,12 ± 9,44	0.004
FVC (%)	99,81 ± 18,86	102,48± 10,39	0,420
*FEF _{%25-75} (%)	76,77±23,14	61,75±24,07	0,001

*FEV1: 1.sn.deki zorlu ekspiratuvar volüm (Litre), FEV1%: FEV1'in beklenen değere göre oranı

*FEV1/FVC: FEV1'in zorlu vital kapasiteye oranı (%); FEF(%25-75)(%) : Küçük havayolu testi

Tablo XIII. Olgu grubunda astım semptomları sıklığı

SEMPTOMLAR*	n	%
Dispne varlığı	23	19,2
Öksürük	60	50,0
Hırıltılı solunum	7	5,8
Göğüste sıkışma	2	1,7
TOTAL	94	77 ,8

* Bazı olgularda birden fazla semptom mevcuttu.

Astım nedeniyle takip edilen ve en azından iyi kontrolde ve tam kontrolde olan olguların 66 (%54,5)'sında astım ilişkili semptom bildirildi. Hastaların %18,2'sinde dispne, %52,9'unda öksürük, %5'inde hırıltılı solunum ve %1,7'sinde göğüste sıkışma hissi mevcuttu (Tablo XIII). Test edilen biyokimyasal parametreler açısından semptom bildiren olgularla diğerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Olgu grubunda komorbidite sıklığı 47 (%39,2)'sinde komorbidite mevcuttu; kontrol grubunda doktor tanılı komorbidite yoktu. Olgu grubumuzdaki komorbiditelerin dağılımı tablo XIV'de yer almaktadır.

Tablo XIV. Olgu grubunda hasta tarafından bildirilen komorbiditeler

KOMORBİDİTELER*	n	%
Rinit	18	15
Sinüzit	13	10,8
Mide ülseri/gastrit	3	2,5
Reflü	15	12,5
Diabet	3	2,5
Hipertansiyon	8	6,7
ASKH/Hiperlipidemi	0	0
Anksiyete bozukluğu/depresyon	0	0
İnme/serebrovasküler hasar	0	0
Katarakt/glokom	0	0
Tiroid hastalığı	2	1,7
Uyku apne sendromu	0	0
TOTAL	104	62 ,6

* aynı hastada birden fazla komorbidite mevcuttur

Tablo XV’de gösterildiği gibi astımlı olgularda gerek eozinofilik inflamasyonla ilişkili biyobelirteçler gerekse sistemik inflamasyonun diğer belirteçleri daha yüksek düzeylerde saptandı. Bununla beraber astımlı olgularda sadece IL-8 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik ortaya konuldu.

TabloXV. Olgu ve kontrollerin inflamatuvar ve sitokin parametreleri

	ASTİM n=120	KONTROL n=35	p değeri
Adiponektin (ng/ml)	18.83± 13.34	16.21± 12.0	0.330
IL-6 (pg/ml)	13.69 ± 10.88	11,69 ±7.96	0.485
IL-8 (pg/ml)	399,25 ±568.49	159,87 ± 113,92	0.000
Osteopontin (ng/ml)	9,53± 6,41	8,51± 6,43	0.404
hs-CRP (mg/L)	8.41± 7.41	8,13± 6.93	0.836
ECP (ng/ml)	10.33± 7.62	8.94± 6.27	0.620

Komorbidite olan ve olmayan astım olguları arasında yapılan karşılaştırmalarda astım süresi, inhaler steroid kullanma süresi, vücut kitle indeksi, astım kontrol testi skoru ve solunum fonksiyon testleri arasında fark saptanmadı. Bununla beraber, komorbiditesi bulunan grubun yaş ortalaması daha yüksek olarak saptandı ($p<0,015$). Tablo XVI’de belirtildiği şekilde komorbiditesi olan grupta kadın cinsiyetin ağırlıkta olduğu ayırt edildi (Ki-kare:7,209, df:1, $p<0,007$). Tablo XVII’de olguların non-parametrik verilerine ait karşılaştırmalar verilmektedir. Astımlı olguların komorbidite varlığına göre semptom sıklığı, eğitim durumu, sigara içiyor olması, yaşadığı ortam, alerji varlığı gibi değişkenler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo XVI. Komorbidite varlığına göre gruplanan astım olgularının demografik ve klinik sonuçlarının karşılaştırılması

ASTİM	Komorbidite VAR n=47	Komorbidite YOK n=73	p değeri
Ortalama Yaş (yıl±SD)	41,96 ± 11,89	36,76 ± 11,59	0,022
Cinsiyet (K/E)^{&}	36/11	35/38	0,002
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26,60 ± 4,71	25,82 ± 4,52	0,317
Astım süresi (yıl)	7,85±5,96	6,55±4,87	0,282
İnhaler steroid kullanım süresi (yıl)	4,15± 3,67	4,30± 3,81	0,974
Astım kontrol testi skoru	23,09± 1,92	23,62± 1,80	0,114
FEV1(%)	91,02± 18,54	88,75± 17,56	0,613
FVC(%)	104,06 ± 16,19	98,49± 16,40	0,132
FEV1/FVC	77,04± 8,64	79,30 ± 8,22	0,206

[&]: Ki-kare:9,714, df:1, p<0,002

FEV1%: FEV1'in beklenen değere göre oranı; FEV1/FVC: FEV1'in zorlu vital kapasiteye oranı (%);

Tablo XVII. Komorbidite mevcut olan ve olmayan astım olgularının demografik ve klinik sonuçlarının karşılaştırılması

	Astım- Komorbidite VAR N=47	Astım- Komorbidite YOK n=73	Ki-kare değeri	p değeri
Cinsiyet (Kadın n %)	36 (%76,6)	35 (%47,9)	8,565	0,003
VKİ Normal	19 (%40,4)	35 (%47,9)	1,538	0,463
Hafif kilolu	16 (%34)	26 (%35,6)		
Obez	12 (%25,5)	12 (%16,4)		
Semptom varlığı n (%)	26 (%55,3)	37 (%50,7)	0,095	0,757
Sigara kullanıyor olması n (%)	4 (%8,5)	13 (%17,8)	1,340	0,247
EĞİTİM DURUMU				
Okur/yazar	2 (%4,3)	1 (%1,4)	1,142	0,565
İlkokul ve ortaokul	20 (42,6)	35 (%47,9)		
Lise ve yükseköğrenim	25 (%53,2)	37 (%50,7)		
Kırsalda yaşama n (%)	4 (%8,5)	11 (%15,1)	0,605	0,437
Alerji varlığı	20 (%42,6)	24(%32,9)	0,774	0,379

Tablo XVIII. Komorbidite varlığı olup olmamasına göre astımlı olguların bazı sitokin ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Astım- Komorbidite VAR n=47	Astım- Komorbidite YOK n=73	p değeri
Adiponektin (ng/ml)	19,44 ± 13,98	18,58 ± 12,85	0,805
IL-6 (pg/ml)	15,82 ± 10,63	12,41 ± 10,79	0,032
IL-8 (pg/ml)	555,09±781,95	298,90 ± 342,70	0,046
Osteopontin (ng/ml)	9,53± 6,13	7,90± 6,53	0,100
hs-CRP (mg/L)	9,25 ± 7,25	7,92 ± 7,48	0,055
ECP (ng/ml)	10,82 ± 7,43	10,02 ± 7,78	0,299

Tablo XIX. Astım grubunda Vücut Kitle İndeksine (VKİ) göre gruplandırılan olguların demografik özelliklerinin ve solunum fonksiyon testi değerlerinin karşılaştırılması

	OLGU GRUPLARI		
	VKİ<25 kg/m ² n=54 Ort±SD	VKİ=25-29,99 kg/m ² n=42 Ort±SD	VKİ≥30 kg/m ² n=24 Ort±SD
Yaş (yıl)&	32,93± 11,10	43,17± 11,51	44,38± 8,28
Hastalık süresi (yıl)	6,43± 4,54	7,29± 5,61	8,08± 6,46
İnhaler steroid süresi	3,69± 3,44	4,93± 4,47	4,29 ± 2,84
Komorbidite varlığı	3,69± 3,44	4,93± 4,47	4,29 ± 2,84
FEV1/FVC %*	80,67± 8,47	76,77± 8,51	76,25± 7,14
FVC%	101,56± 15,61	102,14 ± 17,75	96,13 ± 15,95
FEV1 (L) #	2,98 ± 0,86	2,84 ± 0,88	2,43 ± 0,61
FEV1%	91,50 ± 17,00	90,29 ± 19,41	84,33± 16,81
FEF(%25-75)(%)	67,30 ± 25,23	57,80 ± 23,23	55,83 ± 20,91

&p<0,0001; * p<0,023 # p<0,027

Tablo XIX’da VKİ’e göre oluşturulan gruplar arasındaki değerlendirmeler verilmektedir. Normal VKİ’e sahip grubun yaşı daha genç olup farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Ki-kare:25,109; df:2, p<0,0001). VKİ’e göre oluşturulan gruplar arasında astım süresi ve inhaler steroid kullanma süresi arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,505 ve p=0,259). Komorbidite sıklığı obez grupta %50, hafif kilolu grupta %38,1 ve normal VKİ olan grupta %35,2 oranda saptandı ve farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Ki-kare:1,538, df:2, p=0,463). Solunum fonksiyon testleri ile ilgili karşılaştırmalardan ise sadece FEV1/FVC% değeri, normal VKİ olan grupta daha yüksek olarak saptandı (Ki-kare:7,579; df:2, p<0,023). FEV1% ve FVC% değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık sergilemedi (sırasıyla p =0,191 ve p=0,215).

Vücut kitle indeksine göre oluşturulan gruplamalarda hs-CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo XX). Bu farklılık özellikle obez grupta hs-CRP düzeyinin düşük saptanmasından kaynaklanmaktadır. Farklı VKİ'e göre yapılan sınıflamalarda IL-6 açısından grup ortalamaları arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı ($p=0,950$). IL-8 düzeyi açısından yapılan karşılaştırmada ise, IL-8'in hafif kilolu grupta bir miktar düşük saptanması nedeniyle istatistiksel anlamlılığa yol açtığı gözlemlendi ($p<0,045$). IL-8, normal ve obez gruplar arasında anlamlı farklılık ortaya koymadı. Adiponektin açısından grup ortalamaları arasındaki farklılık anlamlı bulundu ve VKİ artışı ile daha düşük adiponektin düzeyleri ortaya konuldu. Osteopontin düzeyleri açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,196$).

Tablo XX. Astımlı hasta grubunda vücut kitle indeksine göre yapılan gruplamada inflamatuvar ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması

	OLGU GRUPLARI		
İnflamatuvar belirteçler	VKİ<25 kg/m ² n=54 Ort±SD	VKİ=25-29,9 kg/m ² n=42 Ort±SD	VKİ≥30 kg/m ² n=24 Ort±SD
hs-CRP (mg/L)*	9,14 ± 7,64	9,12± 7,66	5,52± 5,89
IL-6 (pg/ml)	13,69 ± 11,56	13,51± 9,17	13,98± 12,42
IL-8 (pg/ml)&	448,55 ± 600,48	309,46±559,04	445,42± 511,36
Adiponektin (ng/ml)	21,64 ± 13,18	18,06± 14,42	13,85± 10,20
Osteopontin (ng/ml)	9,63 ± 6,52	7,75± 6,69	7,32± 5,57
ECP (ng/ml)	11,55 ± 8,02	10,03 ± 7,83	8,40 ± 5,62

* $p<0,035$ (Kruskal-Wallis Test)

& $p<0,045$ (Kruskal-Wallis Test)

Tablo XXI'de astımlı olgularda bazı demografik ve klinik veriler ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiler verilmektedir. hs-CRP ile yaş ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki belirlenirken; komorbidite varlığı ile hs-CRP arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı. Komorbidite varlığı ile IL-8 ve IL-6 arasında da pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ancak düşük dereceli bir ilişki saptandı. Astım kontrol testi skoru ve hastalık süresi ile proinflamatuvar belirteçler arasında anlamlı ilişki gösterilemedi.

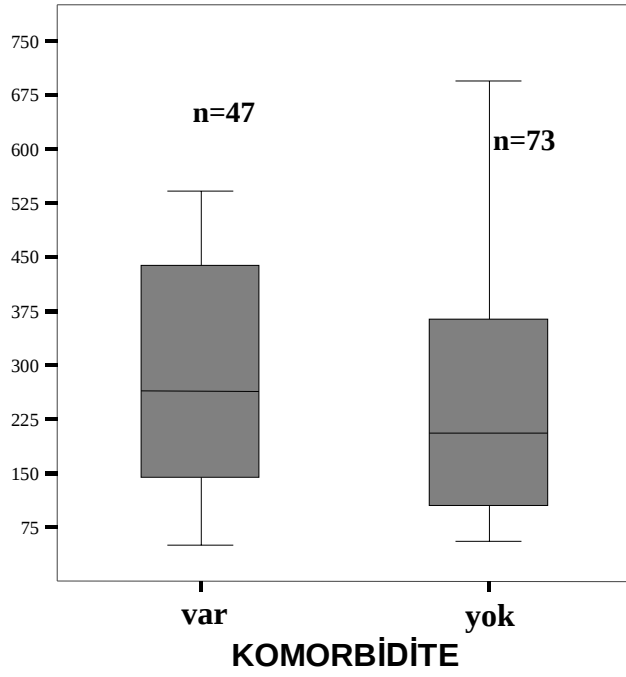
Semptom skoru ile proinflatuvar belirteçler değerlendirildiğinde sadece IL-6 ile anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı.

Tablo XXI. Astımlı olgularda Vücut Kitle indeksi(VKİ), yaş, astım süresi, komorbidite yükü ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiler (r,korelasyon analizine göre)

	Hastalık süresi	Yaş	Astım kontrol testi	Semptom skoru	VKİ	Komorbidite
hs-CRP (mg/L)	AD	r:-0,195 p:0,032	AD	AD	r:-0,210 p:0,021	r:0,149 p:0,048
IL-6 (pg/ml)	AD	AD	AD	r:0,154 p:0,041	AD	r:0,166 p:0,027
IL-8 (pg/ml)	AD	r:0,216 p:0,018	AD	AD	AD	r:0,150 p:0,046
Adiponektin (ng/ml)	AD	AD	AD	AD	r:-0,261 p:0,004	AD
ECP (ng/ml)	AD	r:-0,193 p:0,035	AD	AD	r:-0,229 p:0,012	AD
Osteopontin (ng/ml)	AD	AD	AD	AD	AD	AD

AD:Anlamlı değil

IL8 (pg/ml)



Şekil 2. Komorbidite var olan ve olmayan olgularda IL-8 düzeyleri

Tablo XXII. Astımlı olgularda cinsiyet dağılımına göre biyobelirteçlerin karşılaştırılması

	Kadın n=71	Erkek n=49	p değeri
Adiponektin (ng/ml)	22,37± 14,91	13,92± 8,25	0.001
IL-6 (pg/ml)	14,92 ± 11,06	12,05 ±10,33	0.160
IL-8 (pg/ml)	454,60 ±662,41	319,03 ± 387,58	0.423
Osteopontin (ng/ml)	8,72± 5,64	8,28± 7,42	0.332
hs-CRP (mg/L)	9,57± 7.76	6,80± 6,55	0.012
ECP (ng/ml)	11,43± 7.97	8,88± 6,75	0.077

Tablo XXIII. Kadın ve erkek olgularda semptom skoru açısından yapılan karşılaştırmalar

CİNSİYET	SEMPTOM VARLIĞI				TOPLAM	
	VAR		YOK			
	n	%	n	%	n	%
Kadın	30	42,3	41	57,7	71	100
Erkek	33	67,3	16	32,7	49	100
TOPLAM	63	%52,5	57	%47,5	120	%100

Ki-kare:6,349; df:1, $p<0,012$

5. TARTIŞMA

Astımda semptomların kontrolü tedavide önemli stratejilerden biridir. Dünya verileri halihazırda optimal astım kontrolünün %30-70 oranları ile istenilen kontrol düzeyine ulaşamadığını göstermektedir(3,4,5, 6, 7). Astım kontrolünün istenilen seviyelerde olmaması hastalık ve hastalarla ilgili birçok faktöre bağlı olabilir. Hastanın ilaç gereksiniminin gerektiği ölçüde değerlendirilememesi ya da hasta uyumsuzluğuna bağlı olarak görülebilen tedavi yetersizliği durumunda hastalık kontrolü bozulabilir. Duyarlaştırıcı ajanlara maruziyetin devamı aynı şekilde astım kontrolüne etki edebilir. Tedavi uyumu yeterli olmayan hastalarda tedavi uyumunun düzeltilmesi gibi bazı faktörlerin düzeltilmesi astım kontrolünü sağlayabilir. Ancak diyabet ve ASKH gibi komorbiditeler, hastalık kontrolünde rol oynayabilecek değiştirilemez nitelikteki faktörlerdir. Rinosinüzit, gastroözefageal reflü (GÖR), obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), kronik infeksiyonlar ve psikolojik rahatsızlıklar astımla birlikte en sık görülen komorbiditelerdir. Kanada Toplum Sağlığı Araştırması'nda astımlı hastalar arasında tüm yaş grupları göz önüne alındığında %59'unda kronik komorbidite saptanmıştır. Bu çalışmada 55 yaş ve üstü astımlı hastalarda en az bir major komorbidite saptanma oranı %83 oranında bildirilmiştir(9).

Çalışmamızda kontrol grubunda doktor tanıli komorbidite bildirilmez iken astımlı olgu grubunda 47 (%39,2) olguda komorbidite mevcuttu. Ancak obezite ve alerji komorbidite kategorisinde değerlendirilmedi. En sık 18 (%15) kişide rinit olmak üzere GÖR 15 (%12,5) ve sinüzit 13(%10,8) hastada mevcuttu. Hipertansiyon 8 (%6,7), diyabet 3(%2,5) olguda ve 3(%2,5) olguda da gastrit ve ülser mevcuttu. Serebrovasküler hastalık, anksiyete bozukluğu ve uyku apne sendromu gibi komorbiditeler hiç bildirilmedi. Çalışmamızın birincil amacı, komorbiditelerin sistemik inflamasyona etkisini değerlendirmek olduğu için özellikle son 6 ay içerisinde atak geçirmemiş stabil astım olguları çalışmamıza alınmıştır. Kafa karıştırıcı faktörleri en aza indirmek için olgu grubumuzun titiz bir şekilde seçilmiş olması nedeniyle literatürde bildirildiğinden daha az oranlarda komorbidite saptanmış olması olasıdır.

Komorbiditeler tanı ya da tedavi yanıtının değerlendirmesinde karışıklığa yol açarak hastalık fenotipinde değişikliğe bile neden olabilirler (1,61,62). Komorbidite ile birlikte olan astımda hastalığın kontrol altına alınması daha güçtür ve bazen daha yoğun tedavi gerektirir. De Llano ve ark, komorbiditesi bulunan astımlı hastaların %90'ından fazlasında astım

kontrolünün bozulmuş olduğunu saptamışlardır. Özellikle de komorbidite sayısı birden fazla ise astımı kontrol altına almak daha da güçleşir. Kontrolsüz astımlı vakalarda 3 ya da daha fazla komorbidite sıklığı %44 iken astımı kontrol altında olan olgularda 3 ya da üzerinde komorbidite oranı %23,2 saptanmıştır (10). Çeşitli çalışmalarda, astımlı hastalarda komorbidite oranları farklı sıklıkta bildirilmesine karşın, komorbidite yükü ile hastalık kontrolünün bozulduğuna ilişkin çalışma sayısı oldukça azdır (9,10,11). Avustralya’da %11,2’lik astım oranı tespit edilen geniş populasyon değerlendirmesinde astım ile birlikteliği olan diyabet, artrit, kalp hastalığı, inme, kanser ve osteoporoz gibi kronik sağlık durumları ve bunların yaşam kalitesine etkisi değerlendirilmiştir (88). Bu çalışmada astımı olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında astımlı olgu grubunda kronik komorbiditelerin daha fazla olduğu görülmüştür (%31,1 vs %27,1; $p<0,01$). Ek olarak son bir ayda işe gidememe ya da günlük aktivitelerini yapamama durumu, komorbid hastalığın etkisi açısından değerlendirildiğinde 55 yaş üzerindeki grupta astımı olanlarda bu oran %31 iken astımı olmayanlarda %14,9 olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Birden fazla komorbiditesi olanlarda bu oranlar daha yüksek olarak bulunmuştur (88). Börekçi ve ark., GÖR ve alerjik rinokonjonktivit astımda yaşam kalitesi ve astım kontrolü üzerine olumsuz etkisini göstermişler; ayrıca kötü uyku kalitesinin de kötü astım kontrol testi skorları ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir (89).

Ten Brinke ve ark, belirli bir komorbiditenin daha sık astım atağı oluşturma olasılığını 18-75 yaşlarındaki 136 kontrolü zor astımlı hastanın incelenmesi ile değerlendirmiştir. Astımla birlikte sık görülen komorbiditeler ile sık astım atağı riski arasındaki ilişkinin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Sık astım atak riski için depresyonun 10,8 kat; GÖR’nün 4,9 kat; ağır sinüs hastalığının 3,7 kat ve obstrüktif uyku apnesinin 3,4 kat risk oluşturduğu belirlenmiştir. Sık astım atağı geçirme açısından bağımsız risk faktörleri olarak nazal sinüs hastalığının 5,5 kat risk oluşturduğu ve psikolojik bozuklukların da 11,7 kat risk oluşturduğu belirlenmiştir(11). Günümüzde kontrollü astımda komorbiditelerin ortaya çıkıp çıkmayacağı, komorbiditelerin tedavisi ve iyi kontrolü ile astımın kontrol altına alınıp alınamayacağı ya da astımda komorbiditelerin varlığı durumunda tedavi değişikliği gerekli olup olmadığına ilişkin veriler yetersizdir. Bizim olgu grubumuz iyi ve tam kontrollü olgulardan oluşturulmuş olmasına rağmen olguların yarısında öksürük ve %20’ye yakınında dispne semptomu mevcuttu.

Kanda biyobelirteç düzeylerinin değerlendirilmesi, astımda daha doğru hastalık tanısı, hastalık progresyonunun izlemi ve kişiselleştirilmiş tedavi oluşturmak için kullanılabilecek noninvazif bir ölçüm olarak büyük bir öneme sahiptir. Hatta bu kemokinler ve proteinazların serumdaki düzeylerini değerlendirmenin ve izlemenin, astım atakları için erken uyarı niteliği taşıyabilmesi ya da hastada ortaya çıkan belirli bir inflamasyon alt tipini bile gösterebilmesi olasıdır. İnflamasyonun yoğun olduğu ya da tedaviye yanıtızsız olduğu ağır astım durumunda hastalık şiddetinde artış söz konusudur. Astım semptomları ile inflamasyon arasındaki bağı anlayabilmek hastalık kontrolünü sağlamak için önemlidir. Bu nedenle araştırmacılar astım semptomları ile ilişkili inflamasyon belirteçlerini saptayabilmeye yönelik çalışmalar da planlamışlardır. Kony ve ark., wheezing gibi solunum semptomları ve artmış CRP düzeyleri arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır(36). Astımlı hastalarda CRP düzeylerinde artış saptandığını bildiren birçok çalışmadan ayrı olarak toplum çalışmalarında, CRP düzeyi yüksek olan astımlı hastalarda FEV1 düzeyi ne kadar düşüğe bronş aşırı duyarlılığının o ölçüde yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Eozinofilik astım ve kontrol olgularla karşılaştırıldığında eozinofilik olmayan astımlı hastalarda hs-CRP düzeyi daha yüksek olarak saptanmıştır(37). Bu çalışmalarında araştırmacılar, alerjik olmayan astımlılarda artmış CRP seviyeleri ile güçlü bir ilişki saptamışlardır ve bu ilişkiyi alerjik astımda gözlememişlerdir (37). Takemura ve arkadaşları hiç steroid kullanmamış olan astımlı hastalarda, steroid kullanan hastalara göre hs-CRP değerlerinde anlamlı bir artış saptamışlardır(90). Bu çalışmada serum hs-CRP düzeyi, solunum fonksiyon parametreleri ile olumsuz bir ilişki sergilerken balgam eozinofil miktarı ile olumlu ilişki gösterilmiştir (90). Ek olarak inhaler kortikosteroid kullanan hastaların serum hs-CRP düzeylerinin ise kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde farklılık göstermediği raporlanmıştır. Sonuçta araştırmacılar, astımlı hastaların tedavisinde kullanılan inhaler kortikosteroidlerin potent antiinflamatuvar özelliklerinin serum hs-CRP düzeylerini düşürdüğü çıkarımını yapmışlardır (90).

Astımın şiddeti ile serum hs-CRP düzeyi arasında bir ilişki bulunabileceğini ileri süren Kılıç ve ark.ları, stabil astımlı olgularda hs-CRP ile astım şiddeti arasında olumlu yönde bir ilişki ortaya koymuşlardır. Hafif astımlılara göre orta düzeyde astımlılarda hs-CRP değerlerinde artış saptamışlardır (91). Razi ve ark.ları hafif astımlı hasta grubunda FVC, FEV1%, FEF%25-75 gibi solunum fonksiyon testleri parametreleri ile hs-CRP arasında bir ilişki saptamamışlardır. Bu hasta grubunda hs-CRP ile serum total IgE, lökosit sayısı ya da eozinofil miktarı arasında da anlamlı ilişki ortaya koymamışlardır (92). Ramirez ve ark,

solunum fonksiyon testi değişiklikleriyle hs-CRP arasında bir ilişki ortaya koymamışlardır (93). Bizim astımlı çalışma grubumuzda hs-CRP ile solunum fonksiyon testi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde ancak düşük dereceli bir ilişki saptandı. Kılıç ve ark.ları, kontrolsüz astım ile kontrol altında olan kronik stabil astımlı olguları karşılaştırdıklarında hs-CRP değerleri ile astım kontrol testleri arasında olumsuz yönde bir ilişki saptamışlardır(94). Tamamını kontrollü astımlı olguların oluşturduğu çalışma grubumuzda astım kontrol testi ile sadece hs-CRP değil, ayrıca diğer proinflatuvar sitokinlerle de ilişki saptanmadı.

Eozinofilik granül proteinlerinden birisi olan eozinofilik katyonik protein (ECP) astımda bir belirteç olarak uzun yıllardır tanımlanmıştır. ECP serum düzeyleri, alerjenlerle yoğun karşılaşma ya da provokasyona bağlı olarak artmakta ve alerjen temasın ortadan kalkması ya da düzenli inhaler steroid kullanımı sonrasında azalmaktadır(16). ECP'nin hs-CRP düzeyleri ile de pozitif korelasyonunun gösterilmiş olması her ikisinin inflamatuvar belirteç olmasını da destekler niteliktedir (33). Sileem ve ark, hiç tedavi almamış astımlı hastalarda ECP, hs-CRP, eozinofil sayısı ve total IgE değerlerinin serum düzeylerini sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca olgu grubunda hs-CRP ve ECP düzeyleri ile astım kontrol testi ve FEV1% arasında anlamlı negatif ve astım şiddeti ile hs-CRP ve ECP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır(33). Serum ECP düzeyleri eozinofil aktivitesinin belirteci olarak kabul edilmektedir ve klinik belirtilerden önce kan düzeyinde artış saptanabilir. Bu çalışmada astım tedavisinden 2 ay sonra, FEV1%'in düzeldiği ve astım kontrol testi skorlarının belirgin olarak arttığı dönemde ECP kan düzeylerinin düştüğü de gösterilmiştir (33). zşeker ve ark., inhaler steroidlerle tedavi edilmemiş hastalarda serum ECP düzeyinin kontrollere göre yüksek düzeylerde saptamıştır. 6 aylık inhaler steroid tedaviden sonra nötrofil düzeyleri azalmazken balgam ve serum ECP düzeylerini azalmış olarak bulmuşlar ve kontrollerle farklılık saptamamışlardır (95). Başyiğit ve ark, tedavi öncesi ve sonrası balgamda total hücre sayısı, eozinofil sayısı ve ECP düzeyi ile serum ECP düzeyini değerlendirmiştir (96). Hastalar lökotrien reseptör antagonisti, inhaler steroid(budesonid), oral teofilin alacak şekilde randomize edilmişlerdir. 8 hafta sonra balgamda total hücre ve eozinofil miktarında azalma tüm tedavilerde saptanmış ancak inhaler steroid grubunda en belirgin düzeyde bulunmuştur. Balgam ECP düzeyi de zafirlukast ve inhaler steroid grubunda belirgin iken teofilin grubunda balgam ECP'de azalma saptanmamıştır. Bu çalışmada, serum ECP düzeyi hiçbir tedavi grubunda azalmamıştır(96).

Bizim çalışmamızda kontrol olgularına göre astımlı hasta grubunda ECP kısmen yüksek saptanmakla beraber gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,620$). Olgu grubumuz düzenli inhaler steroid kullanıyor olması nedeniyle, elde ettiğimiz sonuçlardan hastaların tedaviye iyi yanıt vermiş oldukları çıkarımı yapılabilir. Gerçekten de kronik komorbidite varlığı açısından grupları karşılaştırdığımızda her iki grubun ECP düzeyleri birbirine denk olarak saptandı. Stabil astımlı ve düzenli inhaler steroid kullanan hasta grubumuzda ECP'nin yaş ve vücut kitle indeksi ile istatistiksel olarak anlamlı ve düşük derecede olumsuz ilişkisi ortaya konuldu (sırasıyla $p=0,035$ ve $p=0,012$).

Hayvan çalışmaları ve insanlardaki klinik çalışmalar, Th2 hücrelerin IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 ve IL-13 gibi hücreleri oluşturarak astım patogenezinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Bununla beraber, IL-6'daki artış oranı en anlamlı bulgulardandır. Aşırı havayolu inflamasyonu olmayan hafif alerjik astımlı hastalar ile ilgili bir çalışmada sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hastaların indükte balgamında artmış IL-6 düzeyi saptanmıştır. Oysa bu hasta kohortunda indükte balgamda ne IL-1beta ne de TNF alfa düzeylerinde artış saptanmamış. IL-13 düzeyleri de astımlı hastalarda yüksek bulunmuş ancak IL-5 ya da IL-4 de kontrol grubuna göre farklı düzeylerde saptanmamıştır. İlginç olarak astımlı hastalarda artmış IL-6 düzeyleri artmış IL-13 düzeyleri ile uyumlu bulunmuştur (48). Yokoyama ve ark, serumda IL-6 düzeylerini astımlı hastalarda yüksek bulmuşlardır ve astım atağı sonrasında kan düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (97). KOAH'da TNF-alfa ve IL-6'nın serum düzeylerinde artış saptanmasının malnütrisyonla ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Ghaffari ve ark, ağır ve hafif astımlı hasta serumlarında IL-6 ve IL-8 proinflamatuvar sitokin düzeylerini karşılaştırmıştır. Gruplar arasında proinflamatuvar sitokin düzeylerinde çok az bir farklılık saptanmış olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Kontrol grubu olmaksızın farklı şiddetteki astımlıların karşılaştırıldığı bu çalışmada, testlerin normal düzeyleri temel alınmıştır. Astımlı hasta örneklerinde IL-6 ve IL-8 düzeyleri normal sınırlardan yüksek düzeyde saptanmıştır. Her iki biyobelirteç için farklı astım şiddetinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada standart normal değerlere göre astımlı hastalarda sitokin düzeylerinin yüksek bulunması astımın inflamatuvar özelliğine atfedilmiştir. Ağır ve hafif astım hastalarının değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadığı için sitokinlerin serum düzeyinin astımlıların hastalık şiddetinin belirleyicisi olmayabileceği yorumunda bulunulmuştur (98).

IL-8 nötrofiller için seçici kemoatraktan bir sitokindir. Makrofajlar, nötrofiller ve havayolu epitel hücrelerinden salınabilir ve astımlı hastaların indükte balgam ve BAL sıvılarında yüksek konsantrasyonda bulunduğu gösterilmiştir (99, 100). IL-8'in salımı havayolunda nötrofil ve T lenfosit kemotaksisini ve nötrofil aktivasyonunu gösterir. Astımda serum IL-8 düzeyindeki artışların nedeni, hasarlı akciğere nötrofillerin toplanarak doku hasarı oluşturmalarıdır. Doku hasarına yanıt olarak hasarlı alana inflamatuvar hücrelerin toplanması, hasarlı ya da ölmüş hücrelerin uzaklaştırılması ve iyileşmenin uyarılması için gerekli normal bir fizyolojik yanıttır. Ancak bu hücrelerin inflamasyon bölgesinde aşırı miktarlarda toplanması doku hasarına ve yavaş iyileşmeye neden olur. Ali Hasan ve ark, astımlı hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, yaş, kilo, boy, bel kalça oranı ve vücut kitle indeksi gibi parametrelerde farklılık olmamasına rağmen, IL-8 düzeylerinde anlamlı artış ortaya koymuşlardır(101). Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında IL-8 düzeyi istatistiksel anlamlılığa ulaşacak düzeyde farklı bulundu. IL-6 da kontrollere göre daha yüksek düzeyde saptanmakla birlikte, aralarındaki farklılık anlamlı değildi. Astımlı olguları komorbidite varlığına göre sınıfladığımızda, hem IL-8 hem de IL-6 düzeyleri komorbidite olan grupta istatistiksel olarak anlamlılık gösterecek düzeyde farklı bulundu. Komorbidite bulunan grupta ek olarak hs-CRP ve osteopontin de yüksek saptanmasına rağmen farklılık gruplar arasında anlamlı bulunmadı. IL-8'in yaş artışı ve komorbidite varlığı ile anlamlı ve olumlu yönde bir ilişki gösterdiği ayırt edildi ancak zayıf bir bağlantı olarak değerlendirildi. Çalışmamızda astımlı olguların tümünün kısmi ya da tam kontrolde olmasına ve olguların tamamının inhaler steroid tedavi almalarına karşın IL-8 düzeyindeki anlamlı farklılık kısmen komorbidite yüküyle ilişkili olabileceğini düşünmemize neden oldu. Ayrıca vücut kitle indeksi ile IL-8 ilişkili bulunmadı. Kanda saptanan IL-6 düzeyinin de komorbiditelerle ve semptom varlığı ile olumlu yönde ancak zayıf anlamlı bir ilişki gösterdiği ayırt edildi.

Osteopontin (OPN)'in Th2 aracılı hastalıklardaki rolü son yıllarda giderek daha fazla araştırmaya konu olmaya başlamıştır. Kronik rinosinüzitli hastalarda ve alerjik konjonktiviti olan hastaların göz yaşında OPN düzeyinde artış bildirilmiştir. Astımlı hastaların bronş biyopsilerinde submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu yanında epitel tabakada immün boyama ile saptanmış OPN düzeyinde artış raporlanmıştır. Samitas ve ark., 35 hafif ve orta astım ve 19 ağır astımlı hastada ve 17 kontrol olguda bronkoskopik biyopsi ile dokuda, BAL sıvısında ve serumda OPN düzeylerini değerlendirmiştir. Stabil astımlı olguların serum ve

BAL sıvısında OPN düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ek olarak ağır astım hastalarının biyopsilerinde subepitelial inflamatuvar hücrelerin orta ve hafif astımlı hastalardakinden daha fazla OPN eksprese ettikleri gösterilmiş ve hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bu lokal bulgular serum düzeylerinde benzer sonuçlara yol açmamıştır. Ağır ve hafif/orta astımlılarda OPN'in BAL sıvısı ve serumdaki düzeyleri arasında belirgin istatistiksel farklılık saptanmamış. Doku ve serum örnekleri arasındaki bu farklılığın muhtemelen intrasellüler OPN formunun artışı ile ilişkili olabileceği öngörülmüştür. Serumda OPN artışı, lokal inflamasyonun sistemik dolaşıma taşması ve bronş dokusunda OPN eksprese edecek hücre sayısındaki artışı yansıtır olabilir. Biyopsilerde OPN ekspresyonunun retiküler bazal membran kalınlığı ile korele bulunmuş olması nedeniyle astımdaki yeniden yapılanmada OPN'in rolü olabileceği ileri sürülmüştür(39). Samitas ve ark., küçük bir astım grubunda alevlenme sırasında serum osteopontin düzeylerinin düştüğünü de bildirmişlerdir (39). Zhao ve ark., farklı astım şiddetindeki gruplarda ve kontrol olgularda OPN düzeylerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada astımlı hasta serumlarında, kontrol olgulara göre OPN daha yüksek düzeylerde saptanmış ve bu yüksekliğin hastalık şiddetinden bağımsız olduğu ortaya konulmuştur(40).

Bizim çalışmamızda kontrollerle karşılaştırıldığında astımlı olgu grubunun tamamında osteopontin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak tüm çoğu inflamatuvar parametrelerde olduğu gibi OPN düzeyleri de kısmen yüksekti. Komorbidite bildiren ya da bildirmeyen olgular karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki verilere göre astım grubunda hafif bir OPN düzey artışı saptamakla beraber istatistiksel olarak anlamlı oranda bir artış saptanmadı. Olguların düzenli inhaler steroid ve bazı olgularda lökotrien reseptör antagonisti tedavisi alma öyküsü de mevcuttu.

Liu ve ark., astım komorbiditesi olan ve olmayan 58 alerjik rinit hastasında ve 24 kontrol olgusunda OPN düzeylerini çalışmışlardır(102). Çalışma sonuçlarında alerjik rinit olgularında kontrollere göre serum OPN, ECP ve IL-5 düzeyleri anlamlı ölçüde artmış olarak bildirilmiştir. Alerjik rinitin klinik şiddeti ile serum OPN düzeyleri ilişkili bulunmuştur. Astımı olan olgular ile olmayanlar arasında yapılan karşılaştırmalarda, astım ve alerjik rinit birlikteliğinde daha yüksek serum OPN düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya konulmuştur. Araştırmacılar, alerjik riniti olan hastalarda serum OPN düzeyinin yüksek saptanması durumunda, eozinofil migrasyon ve aktivasyonunu başlatan sistemik yanıtın aktivasyonunun astım komorbiditesine katkıda bulunabileceği yorumunda bulunmuşlardır.

Liu ve ark.nın bulgularını çalışma grubumuzda test etmek üzere yaptığımız analizlerde, rinosinüziti olan olgularda OPN ve hs-CRP düzeyleri daha yüksek saptanmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmadı. Ek olarak çalışmamızda OPN'in serum düzeyi ile astım hastalık süresi, yaş, vücut kitle indeksi, astım kontrol testi skoru, semptom skoru ve komorbiditeler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Astım gelişiminde adiponektinin özellikle kadın cinsiyette koruyucu rolü olduğuna ilişkin çalışmalar mevcuttur. Sood ve ark.nın çalışmasında yüksek serum adiponektin düzeyinin, erkek astım olgularında aktif hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Daha yüksek serum adiponektin düzeyi ile daha sık solunum semptomları, daha fazla sayıda astım ilacı ve ilaç kullanma miktarı ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Ayrıca vücut kitle indeksi sadece astımlı kadınlardaki olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştu $r(103)$.

Bizim çalışmamızda VKİ ve yaş grupları benzer ve cinsiyet dağılımları da denk kontrol olgulara göre astımlı olgularda adiponektin kısmen daha yüksek saptandı ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. $VKİ>30\text{kg/m}^2$ olan olgularda adiponektin düzeyleri literatürle uyumlu olarak düşük saptandı. Astımlı olguların kendi aralarında komorbidite varlığına göre yapılan karşılaştırmalarda ise komorbidite olanlarla olmayan astımlı olgularda adiponektin düzeyinde anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. Cinsiyetler arasındaki karşılaştırmada gerçekten de literatürle uyumlu olarak kadın olgularda adiponektin düzeyleri daha yüksek bulundu ve farklılık gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$). Ek olarak yüksek adiponektin düzeyi saptanan astımlı kadın olgularda erkek olgulara göre semptom sıklığı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşüktü (sırasıyla %42,3 ve 67,3; $p<0,012$). Obezite varlığı açısından kadın ve erkek olgular arasında fark bulunmamış olmamız, sonuçlarımızın vücut kitle indeksinden bağımsız olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan tedavinin bu sonuçları etkileyip etkilemediğine ilişkin olarak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Astım kendine özgü heterojen klinik, fizyolojik ve laboratuvar bulgularla seyirli bir hastalıktır. Tedavide semptom kontrolü önemli bir strateji olmasına rağmen Türkiye ve dünya verileri astım kontrolünün istenildiği ölçüde sağlanamadığını ortaya koymuştur. Hastalık kontrolü, yetersiz tedavi, tedavi uyumsuzluğu, duyarlılaştırıcı ajanlara maruziyetin devamı ,risk faktörlerine maruziyetin devam etmesi ve komorbiditeler gibi nedenlere bağlı olarak bozulabilir.

2. Astımın sistemik hastalık olduğuna ilişkin kanıtlar son zamanlarda giderek artmaktadır. Bundan dolayı kanda dolaşan metabolitlerin kan düzeyi ölçümü hava yolu hastalıklarında yararlı olabilir. Kanda biyobelirteç düzeylerinin değerlendirilmesi, astımda daha doğru hastalık tanısı, hastalık progresyonunun izlemi ve kişiselleştirilmiş tedavi oluşturmak için kullanılabilecek noninvazif bir ölçüm olarak umut vaat etmektedir.

3. Astımlı hastalarda kanda sistemik inflamasyon ve sitokinlerin değerlendirildiği çalışmalarda astımın eozinofilik ve noneozinofilik inflamasyon özellikleri ve bronş epitel kaynaklı sitokin ve biyobelirteçler araştırılmıştır. Astımın bahsedilen özelliklerinin sonucu olarak serumda ECP, Osteopontin, IL-6, IL-8, Adiponektin ve, hs-CRP gibi biyobelirteçler çalışmamızda değerlendirilmiştir.

4. Biyobelirteçlerin serum düzeyleri olgu ve kontrollerde karşılaştırılarak komorbidite varlığının bu düzeyleri nasıl etkilediği değerlendirilmiştir. Çalışmamızda olgu ve kontroller çeşitli demografik verileri, solunum fonksiyon test sonuçları, akciğer semptomları, komorbidite varlığı gibi özellikleri açısından ve biyokimyasal değerlendirme sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

5. Çalışmamızda vücut kitle indeksi ve yaş grupları benzer ve cinsiyet dağılımları da denk kontrol olgularla astımlı olgular hem demografik ve klinik özellikleri hem de biyokimyasal ölçümlerle karşılaştırıldı. Sonuçlarımıza göre kontrol grubunda doktor tanılı komorbidite görülmezken, astımlı olgu grubunda 47 (%39,2) olguda çeşitli komorbiditeler mevcuttu. Astımlı olgu grubunda 18(%15) olguda alerjik rinit en sık olmak üzere sırasıyla GÖR, sinüzit, HT, DM, gastrit ve ülser saptandı. Literatürde astım ile sıklığı bildirilen ve

sorguladığımız anksiyete bozukluğu ve uyku apne sendromu gibi komorbiditeler bizim olgu grubumuzda hiç görülmedi.

6. Olgu ve kontrol olguları araştırılan biyobelirteç düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, sadece IL-8 düzeyi olgu grubunda anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı. Çalışmamızda astımlı olguların tümünün kısmi ya da tam kontrolde olmasına ve olguların tamamının inhaler steroid tedavi almalarına karşın IL-8 düzeyindeki anlamlı farklılık kısmen komorbidite yüküyle ilişkili olabileceğini düşünmemize neden oldu. IL-6, adiponektin ve ECP serum düzeyleri kontrol olgularına göre hasta grubunda kısmen yüksek saptanmakla beraber gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Osteopontin düzeyi açısından olgu grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında tüm proinflatuvar parametrelerde olduğu gibi OPN düzeyleri kontrol grubuna göre kısmen yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

7. Astımlı hastalar komorbidite bulunup bulunmamasına göre ayrı bir şekilde değerlendirildiğinde, komorbidite bulunan grupta IL-6 ve IL-8 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olarak gözlemlendi. ECP düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesi olasılıkla olguların düzenli inhaler kortikosteroid tedavi kullanmaları ve tedaviye yanıtın bir yansıması olarak yorumlanabilir. Komorbidite bildirilen ya da bildirilmeyen olgular karşılaştırıldığında astım grubunda hafif bir OPN düzey artışı saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmadı.

8. Biyokimyasal değerlendirmelerle bazı hasta ve hastalık özellikleri arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde IL-8'in yaş artışı ve komorbidite varlığı ile olumlu yönde ve anlamlı bir ilişki gösterdiği ancak bu bağlantının zayıf olduğu saptandı. Ayrıca IL-8, vücut kitle indeksi ile ilişkili bulunmadı. Serumda ölçülen IL-6 düzeyinin de komorbiditelerle ve semptom varlığı ile olumlu yönde ancak zayıf anlamlı bir ilişki gösterdiği ayırt edildi. Biyobelirteç düzeylerinden hs-CRP ile solunum fonksiyon testleri arasında istatistiksel anlamlı ve pozitif yönde ancak düşük dereceli bir ilişki saptandı.

9. Çalışmamızda VKİ ve yaş grupları benzer ve cinsiyet dağılımları da denk kontrol olgulara göre astımlı olgularda adiponektin kısmen daha yüksek saptandı ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. VKİ>30kg/m² olan olgularda adiponektin düzeyleri literatürle uyumlu olarak düşük saptandı. Astımlı olguların kendi aralarında komorbidite varlığına göre yapılan karşılaştırmalarda ise komorbidite olanlarla olmayan astımlı olgularda

adiponektin düzeyinde anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. Cinsiyetler arasındaki karşılaştırmada gerçekten de literatürle uyumlu olarak kadın olgularda adiponektin düzeyleri daha yüksek bulundu ve farklılık gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$). Ek olarak yüksek adiponektin düzeyi saptanan astımlı kadın olgularda erkek olgulara göre semptom sıklığı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşüktü (sırasıyla %42,3 ve 67,3; $p<0,012$). Obezite varlığı açısından kadın ve erkek olgular arasında fark bulmamış olmamız, sonuçlarımızın vücut kitle indeksinden bağımsız olabileceğini düşündürmektedir.

10. Bulgularımız, astımlı hastalarda komorbiditelerin sistemik inflamasyona kısmen de olsa etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bizim çalışmamızda bu durum net bir şekilde gösterilememiştir. Olguların tümünün düzenli inhaler steroid tedavi ve çoğunluğunun da lökotrien reseptör antagonisti ilaç tedavisi kullanıyor olmaları araştırılan biyobelirteç sonuçlarını etkilemiş olabilir. Olguların tümünün iyi ve tam kontrolde olmaları nedeniyle araştırılan komorbiditelerin astım kontrolüne etkisi açık bir şekilde ortaya konulamamıştır.

11. Olgu seçiminde koyduğumuz sıkı çalışmaya dahil edilme kriterleri nedeniyle, olasılıkla kontrolsüz astım olgusu çalışmamızda yer almamıştır, bu açıdan olgu seçiminde istemsiz şekilde bir taraflılık söz konusu olmuş olabilir. Kontrolsüz olguların dahil edildiği bir çalışma grubunda olasılıkla daha fazla komorbidite sıklığı söz konusu olabilirdi. Bu konuyu değerlendirecek daha fazla sayıda ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.TÜRKÇE ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda astımlı hastalarda komorbiditelerin hastalık tablosuna ve sistemik inflamasyon belirteçleri üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma popülasyonu Aralık 2013 ve Eylül 2014 tarihleri arasında hastanemiz göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmuş ve GINA kılavuzuna göre astım tanısı ile izlenen ve çalışmaya katılmaya gönüllü olgulardan oluşturuldu. 71'i kadın ve 49'u erkek toplam 120 kişiden oluşan astımlı olgu grubu, stabil klinik tabloda olup kılavuza uygun şekilde astım tedavisi alıyordu. Kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyet dağılımı sergileyen 19'u kadın ve 16'sı erkek toplam 35 gönüllüden oluşturuldu. Usulüne uygun şekilde alınan kanlar santrifüjlendikten sonra ayrılan serumlar çalışma tarihine kadar -80°C derecede derin dondurucuda saklandı. Demografik veriler, solunum fonksiyon testi sonuçları, komorbidite varlığı ve astım kontrol testi skorlaması kaydedildi. Biyobelirteç ve sistemik inflamasyon belirteçlerinden ECP, Osteopontin, IL-6, IL-8, Adiponektin, hs-CRP serum düzeyleri olgu ve kontrol gruplarında ticari ELISA kitleri kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR: Yaş ve cinsiyet olarak benzer dağılım sergileyen olgu ve kontrol grubunda sırasıyla yaş ortalaması $38,80 \pm 11,93$ yıl ve $35,86 \pm 7,97$ yıl olarak saptandı. Astım kontrol testine göre astımlı olgular iyi ve tam kontrolde olmalarına rağmen %50 öksürük ve %19 oranda dispne bildirdiler. Astımlı grupta 47 olguda (%39,2) araştırılan komorbiditeler mevcuttu ve en sık eşlik eden durumun alerjik rinit(%15) olduğu belirlendi. Astımlı olgularda diğer eşlik eden hastalıklar sırasıyla GÖR, sinüzit, hipertansiyon, diabet, gastrit ve ülser olarak saptandı. Kontrol grubunda doktor tanılı komorbidite bildirilmedi. Araştırılan biyobelirteç düzeyleri ile ilgili karşılaştırmalardan sadece IL-8 düzeyi kontrollere göre, olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı.

Komorbidite varlığına göre astımlı olgular ayrıca değerlendirildiğinde, komorbiditesi olanların yaş ortalaması daha fazla ve çoğunluğu kadınlardan oluşuyordu. Araştırılan biyokimyasal belirteçlerden IL-6 ve IL-8 düzeyi komorbidite bulunan grupta anlamlı derecede yüksekti. Olgu grubunda komorbidite yükü ile biyobelirteç düzeyi arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde hs-CRP, IL-6 ve IL-8 düzeyi ile komorbidite yükü arasında pozitif yönde ve anlamlı ilişki saptandı. VKİ indeksi ile adiponektin, hs-CRP ve ECP düzeyleri arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

SONUÇ: Bu çalışmada kontrol altında olan astımlı hastalarda bile semptom sıklığının yüksek olduğu gösterildi. Bulgularımız, komorbidite varlığının sistemik inflamasyona kısmen etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Komorbiditelerin astım kontrolü ve sistemik inflamasyon belirteçleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Astım, komorbiditeler, sistemik inflamasyon, biyobelirteçler.

8. İNGİLİZCE İSİM VE ÖZET

COMORBIDITIES AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN ASTHMA

OBJECTIVE: In this study we aimed to evaluate the effect of co-morbidities on clinical manifestations and systemic inflammation in asthma patients.

MATERIALS AND METHODS: We selected our study group among volunteer asthma patients who applied to our pulmonology clinic between December 2013 and September 2014 and have been diagnosed based on GINA guideline. Our study group consisted of 120 (71 Female, 49 male) clinically stable asthma patients who have been treated according to the guideline. 35 volunteer patients (19 female, 16 male) with similar age and gender distribution were included in our control group. After centrifugation of duly obtained blood samples, acquired serums were preserved in -80°C degrees at deep freezers until study date. Demographic data, respiratory function test results, presence of comorbidities and asthma control test scores were recorded. Among systemic inflammatory and bio-markers; ECP, Osteopontin, IL-6, IL-8, Adiponectin and hs-CRP serum levels of both study and control groups were evaluated using commercial ELISA kits.

RESULTS:

Study and control groups had similar age and gender distributions, mean age for groups were $38,80 \pm 11,93$ and $35,86 \pm 7,97$ years accordingly. IL-6 and IL-8 serum levels were significantly high in group of patients with comorbidities. In study group, by evaluating the relation between comorbidity load and bio-markers, a significant positive association between hs-CRP, IL-6, IL-8 and comorbidity load was detected. Also a negative and statistically significant association between BMI and adiponectin, hs-CRP and also ECP was identified.

CONCLUSION:

This study demonstrates the high frequency of symptoms even in patients under medical control. Our findings suggest the possibility of impact of comorbidities on systemic inflammation. To evaluate the impact of comorbidities on asthma control and systemic markers, further studies are needed.

Keywords: Asthma, comorbidities, systemic inflammation, biomarkers.

9. KAYNAKLAR

1. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009; 33: 897–906
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2014
3. Killian KJ, Watson R, Otis J, et al. Symptom perception during acute broncho constriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:490-6.
4. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults : the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:40-7.
5. Şekerel BE, Gemicioğlu B, Soriano JB. Asthma insights and reality in Turkey (AIRET) study. *Respir Med* 2006;100:1850-4.
6. Demoly P, Gueron B, Annunziata K, *et al.* Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur Respir Rev* 2010; 19:150– 157.
7. Fuhlbrigge A, Reed ML, Stempel DA, et al. The status of asthma control in the U.S. adult population. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30:529–533.
8. Ledford DK, Lockey RF. Asthma and comorbidities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013, 13:78–86.
9. Zhang T, Carleton BC, Prosser RJ, et al. The added burden of comorbidity in patients with asthma. *Journal of Asthma* 2009; 46:1021–1026.
10. De Llano LAP, González FC, Añón OC, et al. Relationship between comorbidity and asthma control. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(10):508-513.
11. Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2007; 5: 812–818.
12. Thomas M, Price D. Impact of co-morbidities on asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2008; 4:731–742.
13. Wouters EF, Reynaert NL, Dentener MA, et al. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: is there a connection? *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6:638–647.
14. Monteseirín J. Neutrophils and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; Vol. 19(5): 340-354
15. Wood LG, Baines KJ, Fu J, et al. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest* 2012; 142: 86–93.
16. Wadsworth SJ, Sin DD, Dorscheid DR et al. Clinical update on the use of biomarkers of airway inflammation in the management of asthma. *Journal of Asthma and Allergy* 2011;4 77–86.

17. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutat Res* 2010; 690:24–39.
18. Sutherland TJ, Cowan JO, Young S, et al. The association between obesity and asthma: interactions between systemic and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:469-475.
19. Cazzola M, Segretti A, Calzetta L, et al. Comorbidities of asthma: current knowledge and future research needs. *Curr Opin Pulm Med* 2013, 19:36–41.
20. Role of osteopontin, a multifunctional protein, in allergy and asthma. *Clinical Et Experimental Allergy* 2011;41:1360-1368.
21. Sood A, Shore SA. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma: Basic Mechanisms through Population Studies. *J Allergy (Cairo)*. 2013;2013:785835.
22. .Turk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, 2014
23. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62:758-66
24. Olin JT, Wechsler ME. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. *BMJ* 2014;349:g5517
25. Woolcock AJ, Peat JK: Evidence for the increase in asthma worldwide. *Ciba Found Symp* 206:122-134,discussion 134-139, 157-159, 1997.
26. Holgate ST. Genetic and enviromental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1139-46
27. Banchereau J, Briere F, Caux C, Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000;18:767-811.
28. Holt PG, Stumbles PA. Regulation of immunologic hemeostasis in peripheral tissues by dendritic cells: the respiratory tract as a paradigm. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:421-429.
29. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:789-815.
30. Holgate S. Pathogenesizi of asthma in allergy and allergic diseases Edited by Kay AB, Kaplan AF, Bousquet J, Holt PG 2nd Ed 2008, Blackwell Publishing Chapter 78 1608-31
31. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:58-65.
32. Holgate ST, Davies DE, Lochie PM. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:193

33. Sileem AE, Embarak S, Meleha MS. Serum eosinophilic cationic protein and high sensitive C-reactive protein as alternative parameters for differentiation of severity stages and monitoring control in bronchial asthma patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2014; 63:765-770.
34. Pepys MB, Hircfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12.
35. Wilkins J, Gallimore JR, Moore EG, et al. Rapid automated high sensitivity enzyme immunoassay of C-reactive protein. *Clin Chem* 1998;44:1358-61.
36. Kony S, Zuerik M, Driss F, et al. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein: a population based study. *Thorax* 2004;59:892-896.
37. Olafsdottir IS, Gislason T, et al. C reactive protein levels are increased in non-allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiologic study. *Thorax* 2005;60:451-454.
38. Savykoski T, Harju- T, Paldanius M, et al. Chlamydia pneumoniae infection and inflammation in adults with asthma. *Respiration* 2004;71:120-125.
39. Samitas K, Zervas E, Vittorakis S et al. Osteopontin expression and relation to disease severity in human asthma. *Eur Respir J* 2011; 37:331-41.
40. Zhao J-J, Yang L, Zhao F-Q, et al. Osteopontin levels are elevated in patients with asthma. *The Journal of International Medical Research* 2011.;39:1402-1407.
41. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, et al. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2006 May;8(3):264-80.
42. Magnussen H, Watz H. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: relation with comorbidities. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6:648-651.
43. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, et al. Plasma adiponectin and leptin levels in Japanese patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008 Nov;159(5):1207-8. Epub 2008 Sep 15.
44. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:1087-1093
45. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:326-30.
46. Wert SE. Does adiponectin play a role in pulmonary emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294: L1032-L1034.
47. Rincon M, Irvin GC. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. 2012; 8(9):1281-1290
48. Neveu WA, Allard JL, Raymond DM, et al. Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function. *Respir Res* 2010; 11: 28.

49. Expert Panel Report 3(EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-Full Report 2007, J Allergy ClinImmunol 2007;120:94-138.
50. Global Initiative forAsthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2007.
51. Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Toraks Dergisi 2000; Ek 1.
52. Cockcroft DW, Bronchoprovocation methods. Direct challenges. Clin Rev Allergy İmmunol 2003;24:19-26
53. Kalyoncu F, Çöplü L, Selçuk ZT, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. Allergy 1995;50:451-5.
54. Bateman, E., Bousquet, J., Keech, M, et al The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. European Respiratory Journal, 2007; 29 (1), 56-62.
55. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol 2004;113(1):59-65.
56. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. Thorax 1993;48:233-8.
57. Lewis DA, Ganderton D, Meakin BJ, et al. Modulite: a simple solution to a difficult problem. Respiration 2005;72:3-5.
58. Using beta 2-stimulants in asthma. Drug Ther Bull 1997;35:1-4.
59. British guideline on the management of asthma: A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network; British Thoracic Society 2008, updated 2012.
60. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2000;2.
61. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Bethesda MD. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health; 2004, NIH publication 02-3659. Updated November 2006.
62. Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, et al. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. Eur Respir J 2008; 31:320–325.
63. Pascual RM, Peters SP. Asthma. Med Clin N Am 2011;95:1115–1124
64. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute’s Severe Asthma Research Program. J Allergy Clin Immunol 2007;119: 405–413.

65. Wenzel SE, Busse WW. The National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program, Severe asthma: lessons from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:14–21.
66. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic rhinitis and its impact on Asthma(ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GALEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63:(Suppl.86), 8-160.
67. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 73–80.
68. Kanani AS, Broder I, Greene JM, et al. Correlation between nasal symptoms and asthma severity in patients with atopic and nonatopic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*2005; 94, 341–347.
69. Vandenplas O, Dramaix M, Joos G *et al.* The impact of concomitant rhinitis on asthma-related quality of life and asthma control. *Allergy* 65, 1290–1297 (2010).
70. Price D. Asthma and allergic rhinitis: linked in treatment and outcomes. *Ann Thorac Med* 2010; 5: 63–64.
71. Rowe-Jones JM. The link between the nose and lung, perennial rhinitis and asthma – is it the same disease? *Allergy*1997; 52(Suppl. 36), 20–28.
72. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:583-93.
73. Boulet LP, Boulay MA. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5(3), 377-393.
74. McCallister JW, Parsons J, Mastronarde JG. The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: an update. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 5(2), 143–150 (2010).
75. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane. Database. Syst.Rev.*2, CD001496(2003).
76. Field SK, Gelfand GA, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* 1999; 116: 766–774.
77. Claude S Farah, Cheryl M Salome. Asthma and obesity – a known association but unknown mechanism. *Respirology* 2012
78. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, et al. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:507–511.
79. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006; 27: 495-503

80. Eneli IU, Skybo T, Camargo CA Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax* 2008; 63: 671-676.
81. Yigla M, Tov N, Solomonov A, et al. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma* 2003; 40: 865–871.
82. Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV et al. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest* 2010; 138, 543–550.
83. Kimoff RJ, Hamid Q, Divangahi M *et al.* Increased upper airway cytokines and oxidative stress in severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2011 Jul;38(1):89-97.
84. Cazzola M, Calzetti L, Bettoncelli G, et al. Asthma and comorbid medical illness. *Eur Respir J* 2011; 38: 42–49.
85. Lavoie KL, Bacon SL, Barone S et al. What is worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both? *Chest.* 2006 Oct;130(4):1039-47.
86. Rey E, Boulet LP. Asthma in pregnancy. *BMJ* 2007; 334:582-585.
87. Thomson NC, Shepherd M, Spears M, et al. Corticosteroid insensitivity in smokers with asthma: clinical evidence, mechanisms, and management. *Treat Respir Med* 2006; 5: 467–481.
88. Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW, et al. Coexistent chronic conditions and asthma quality of life: a population-based study. *Chest* 2006; 129: 285-291.
89. Hayat E, Börekçi Ş, Gemicioglu B. Reflux, allergic rhinitis, and sleep disorders with asthma control and quality of life. *J Clin Anal Med* 2014;5(6): 453-6.
90. Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27: 908-912.
91. Kılıç H, Karalezli A, Hasanoglu HC, et al. The relationship between hs- CRP and asthma control test in asthmatic patients. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012; 40(6): 362-367.
92. Razi E, Ehteram H, Akbari H, et al. Evaluation of high- sensitivity C-Reactive protein in acute asthma. *Tanaffos* 2012; 11(1): 32-37.
93. Ramirez D, Patel P, Casillas A, et al. Assessment of high sensitivity C-reactive protein as a marker of airway inflammation in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(6): 485-9.
94. Kılıç H, Karalezli A, Hasanoglu HC, et al. The relationship between hs- CRP and asthma control test in asthmatic patients. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012; 40(6): 362-367.
95. Ozseker F, Buyukozturk S, Depboylu B, et al. Serum amyloid A (SAA) in induced sputum of asthmatics: A new look to an old marker. *Int Immunopharmacol* 2006; 6(10):1569-76.

96. Basyiğit İ, Yıldız F, Kacar Özkara S, et al. Effects of different anti-asthmatic agents on induced sputum and eosinophil cationic protein in mild asthmatics. *Respirology* 2004;9(4):514-20.
97. Yokoyama A, Kohno N, Fujino S, et al. Circulating interleukin-6 levels in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1354–8.
98. Ghaffari J, Rafiei AR, Ajami A, et al. Serum interleukins 6 and 8 in mild and severe asthmatic patients, is it difference? *Caspian J Intern Med* 2011; 2 (2):226-228.
99. Stankiewicz W, Dabrowski MP, Chcialowski A, et al. Cellular and cytokine immunoregulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Mediators Inflamm*. Oct 2002; 11(5): 307–312.
100. Hollander C, Sitkauskiene B, Sakalauskas R, et al. Serum and bronchial lavage fluid concentrations of IL-8, SLPI, sCD14 and sICAM-1 in patients with COPD and asthma. *Respir Med* 2007;101(9):1947–1953.
101. Ali Hasan H, Ibrahim AI. Risk factors that are associated with interleukin-8 level in Iraqi asthmatic patients. *Asian J Pharm Clin Res* 2013; 6 (2); 245-248.
102. Liu W, Xia W, Yunping F, et al. Elevated serum osteopontin level is associated with blood eosinophilia and asthma comorbidity in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1416-1418.
103. Sood A, Dominic E, Qualls C, et al. Serum adiponectin is associated with adverse outcomes of asthma in men but not in women. *Frontiers in pharmacology* 2011;2:1-11