

ASTIM PATOGENEZİNDE YENİ GELİŞMELER

İclal ÇAKICI (*)

A-TANIM VE PATOGENEZ ÜZERİNE GÖRÜŞLER

Astım, 1967'de Birleşik Devletler Ulusal Tüberküloz Birliği'nin tanımladığı üzere, trakea ve bronşların çeşitli uyarılara cevaplılığında bir artış ile karakterize ve solunum yollarının yaygın olarak daralması bağlı solunum güçlüğü ile kendini gösteren bir hastalıktır.

Yüzyılımızın başlangıcına dek, astımın nedeninin solunum yolunun sinirsel kontrol mekanizmalarındaki bir bozukluk olduğu düşünülüyordu. Vagus sinirinin elektriksel olarak uyarılmasının bronkokonstriksiyona neden olduğu ve hayvanlarda, burun mukozasının uyarılmasının refleks bronkokonstriksiyon oluşturduğunu gösteren çalışmalar bu görüşü destekliyordu. 1910'da Melzer, astım nöbetinin kobaylarda oluşturulan anaflaktik şoka benzediğini, bu yüzden de astımın immünolojik mekanizmalarla açıklanabileceğini öne sürmüştür. Bu tarihten sonra, astım patogenezi üzerine yapılan tartışmalar, bu iki ayrı görüş üzerinde gelişmiştir. Fizyologlar, astımlıların solunum yolları aşırı duyarlılıklarının immünolojik olmayan uyarılara bağlı olduğu üzerinde dururlarken, immünologlar, primer anormalliğin, mast hücrelerinden antijenik uyarı sonucu mediyatör saliverilmesi olduğunu savunmuşlardır. Daha sonraları ise astımlılarda görülen bronkokonstriksiyonun her iki nedenle ve hatta bu nedenlerin etkileşiminden doğabileceğine inanılmıştır.(1)

B-ASTIM PATOGENEZİNDE EPİTELİN ROLÜ

1980'lerde Ailegro ve Bianco, distile su aerosolünün inhale edilmesiyle astımlılarda bronkokonstriksiyonda artış oluşturulduğunu bildirmişlerdir. Hemen ardından, Avustralya'dan Anderson, Kanada'dan Elwood ve arkadaşları, astımlılarda hipoozmolar veya hiperozmolar çözeltilerden hazırlanan aerosollerin inhalasyonu ile bronkokonstriksiyon oluşturulabileceğini, oysa izotonik çözeltilerden hazırlanan aerosollerin herhangi bir etki oluşturmadığını göstermişlerdir. Normal kişilerde ise her üç aerosol ile de bronkokonstriksiyon oluşturulamamaktadır. Bu bulgular

(*) Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı Etiler-ANKARA

temelinde daha sonra yapılan çeşitli çalışmalardan alınan sonuçlar, solunum yollarının ozmotik strese çok zayıf uyum sağladığını göstermektedir. Bu nedenle astımlılarda temel işlevsizliğin epitelde olabileceği ve solunum yolunun yüzeyini kaplayan sıvının iyon konsantrasyonu ve ozmolaritesinin epitel tarafından kontrolünde bir yetersizlik bulunabileceği kanısına varılmıştır (2) (Şekil 1).

C-EPİTELİN ROLÜ İLE İLGİLİ DİĞER GÖRÜŞLER

Astımlıların solunum yolları çoğunlukla inflamasyonludur ve yer yer epitelin hasara uğradığı ve yokolduğu alanlar içerir. Epitel tabakasının kaybının izole solunum yolunun bronkokonstriktör maddelere cevaplılığını arttırdığı, ilk kez Flavahan ve arkadaşları tarafından köpeklerden izole edilen bronş halkalarında gösterilmiştir (3). Bunu izleyen diğer çalışmalarda, kobay, sığır, tavşan ve insanlardan izole edilen solunum yolu segmentlerinin epitelinin mekanik olarak uzaklaştırılmasının bronkokonstriktör maddelere cevaplılığı arttırdığı gözlenmiştir (4-8). Ayrıca, ovalbumin ile duyarılaştırılmış kobaylardan izole edilen trakea şeritlerinde epitelin uzaklaştırılmasının in vitro allerjen ile temas sonucu düz kas cevaplılığını önemli ölçüde arttırdığı da gösterilmiştir (9).

Epitel kaybının bronkokonstriktör maddelere karşı nasıl aşırı cevaplılık oluşturduğu ise tartışma konusudur. Epitel kaybının, bronkokonstriktör maddelerin duysal sinir uçlarına ve düz kasa ulaşmalarını kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Gerçekten de epitel hasarının, duysal sinir uçlarının açıkta kalması nedeniyle refleks bronkokonstriksiyonda artış oluşturabileceği gösterilmiştir. Diğer yandan epitelin, büyük moleküllere ve antijen partiküllerine karşı bir diffüzyon engeli oluşturduğu ve epitelin kaybının düz kası bu tür uyarılara karşı savunmasız bıraktığı da öne sürülmüştür(5). Ancak bu görüş intravenöz yoldan verilen bronkokonstriktörlere karşı da aşırı cevaplılık gelişmesini açıklayamamaktadır.

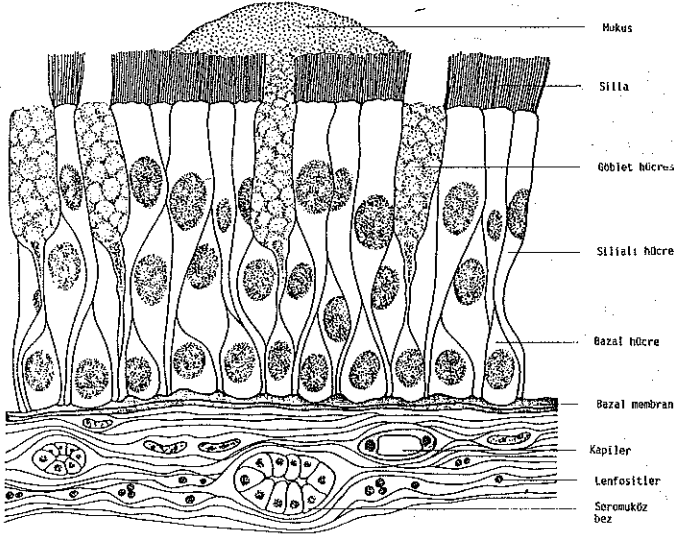
D-EPİTEL KÖKENLİ GEVŞETİCİ FAKTÖR

Diğer bir görüş, epitelin tıpkı damar endoteli gibi düz kasın cevaplarını düzenleyebilen bir inhibitör faktör (veya faktörler) salıverdiği şeklindedir. Epitelin tahrip edilmesi bu faktörün salıverilememesi nedeni ile -sonuçta düz kas üzerindeki güçlü bir inhibitör etki ortadan kalkmaktadır- bronkokonstriktör maddelere karşı, aşırı duyarlılık gelişmesine yol açmaktadır (10-16). Bu güçlü inhibitör faktör ya da faktörlerin yapısı henüz bilinmemektedir. Çeşitli biyoesey çalışmalarından alınan sonuçlar, son derece kısa ayrı ömre sahip olduğunu göstermektedir (10-13-15). Solunum yolu lümenine salıverilen inhibitör faktör, muküs tabakası tarafından bağlanıyor veya etkisiz hale getiriliyor olabilir. Ayrıca bu faktörün solunum yolu düz kasını doğrudan etkileyebileceği gibi, diğer epitel altı tabakaların (örn. duysal sinirler, kan damarları) cevaplarını da değiştirebileceği düşünülmektedir (16).

SONUÇ

İnsanlarda ve hayvanlarda deneysel olarak, solunum yolunda aşırı cevaplılık oluşturmakta kullanılan uyarılar (örn; ozon, allerjen veya respiratuvar virüs ile temas), epitelde akut inflamasyona neden olur. Astımlı hastaların solunum yolunun karakteristiklerinden biri de inflamasyonlu olmasıdır. Bu nedenle astımlılarda

solunum yolunun hemen her bölümünde epitel hasarı görülür. Bugün astimlilerde gözlenen aşırı bronkokonstriksiyonun nedenlerinden birinin inflamasyonlu bölgelerde rastlanan epitel hasarı olduğuna geniş ölçüde inanılmaktadır (17).



Solunum sistemi bütünlüğü içerisinde trakeadan bronşiolere kadar yapılan epitel tabakası ile kaplıdır. Sillialı hücreler tüm solunum yollarında bronşiyollere kadar bulunur. Sekresyon göblet hücreleri ile sillialı hücreler arasından mukus tabakasına karışır. Bazal hücrelerin işlevi hala tartışma konusudur, fakat bunların bozulan veya tahrip olan epitelyal sillialar ve göblet hücrelerinin yenilenmesine olanak sağladıkları bilinmektedir. İnce bazal membranın altında, içinde kapillerlerin bulunduğu gevşek bir lif ağı yer alır.

KAYNAKLAR

1. Barnes, P.J. Pathogenesis of asthma: a review. J.Roy.Soc.Med. 76:580-586, 1983.
2. Hogg, J.C., Eggleston, P.A. Is Asthma An Epithelial Disease?. Am. Rev. Respir. Dis. 129: 207-208, 1984.
3. Flavahan, N.A.; Aarhus, L.L.; Rimele, T.J. and P.M. Vanhoutte. Respiratory epithelium inhibits bronchial smooth muscle tone. J. Appl. Physiol. 58 (3) : 834-838, 1985.



4. Barnes, P.J.; Cuss, F.M.; Palmer, J.B. The effect of airway epithelium on smooth muscle contractility in bovine trachea. *Br.J.Pharmac.* 86: 685-691, 1985.
5. Holroyde, M.C. The influence of epithelium on the responsiveness of guinea-pig isolated trachea. *Br.J. Pharmac.* 87: 501-507, 1986.
6. Farmer, S.G.; Fedan, J.S.; Hay, D.W.P.; Raeburn, D. The effects of epithelium removal on the sensitivity of guinea-pig isolated trachealis to bronchodilatör drugs. *Br.J.Pharmac.* 89: 407-414, 1986.
7. Raeburn, D.; Hay, D.W.P.; Farmer, S.G.; Fedan, J.S. Epithelium removal increases the reactivity of human isolated tracheal muscle to methacholine and reduces the effect of verapamil. *Eur. J. Pharmacol.* 123: 451-453, 1986.
8. Hay, D.W.P.; Farmer, S.G.; Raeburn, D.; Robinson, V.A., Fleming, W.W.; Fedan, J.S. Airway epithelium modulates the reactivity of guinea-pig respiratory smooth muscle. *Eur J. Pharmacol.* 129:11-18, 1986.
9. Hay, D.W.P., Raeburn, D., Farmer, S.G.; Fleming, W.W., Fedan, J.S. Epithelium modulates the reactivity of ovalbumin-sensitized guinea-pig airway smooth muscle. *Life Sci.* 38: 2461-2468, 1986.
10. Tschirhart, E., Landry, Y. Airway epithelium releases a relaxant factor; demonstration with substance P. *Eur. J. Pharmacol.* 132: 103-104, 1986.
11. Aizowa, H., Miyazaki, N., Shigematomov, N., Tomooka, M. A possible role of airway epithelium in modulating hyperresponsiveness. *Br.J.Pharmacol* 93: 139-145, 1988.
12. Jones, G.L., Lane C.G., Daniel, E.E., O'Byrne, P.M. Release of epithelium-derived relaxing factor after ozone inhalation in dogs. *J.Appl. Physiol.* 65 (3): 1238-1243, 1988.
13. İlhan, M., Şahin, İ. Tracheal epithelium releases a vascular smooth muscle relaxant factor: Demonstration by bioassay. *Eur. J. Pharmacol.* 131: 293-296, 1986.
14. Hay, D.W.P., Muccitelli, R.M., Horstemeyer, D.L., Wilson, K.A. and Raeburn, D. Demonstration of the release of an epithelium-derived inhibitory factor from a novel preparation of guinea-pig trachea. *Eur. J. Pharmacol.* 136: 247-250, 1987.
15. Güç, M.O., İlhan, M., Kayaalp, S.O. The rat anococcygeus muscle is a convenient bioassay organ for the airway epithelium-derived relaxant factor. *Eur.J.Pharmacol.* 148:405-409, 1988.
16. Stuart. Smith, K., Vanhoutte, P.M. Airway epithelium modulates the responsiveness of porcine bronchial smooth muscle. *J.Appl. Physiol.* 65 (2):721-727, 1988.
17. Vanhoutte, P.M. Epithelium, derived Relaxing Factor (s) and Bronchial Reactivity. *Am.Rev. Respir.* 138 (6):524-530, 1988.