

ASTIM - BİR ENFLAMASYON HASTALIĞI

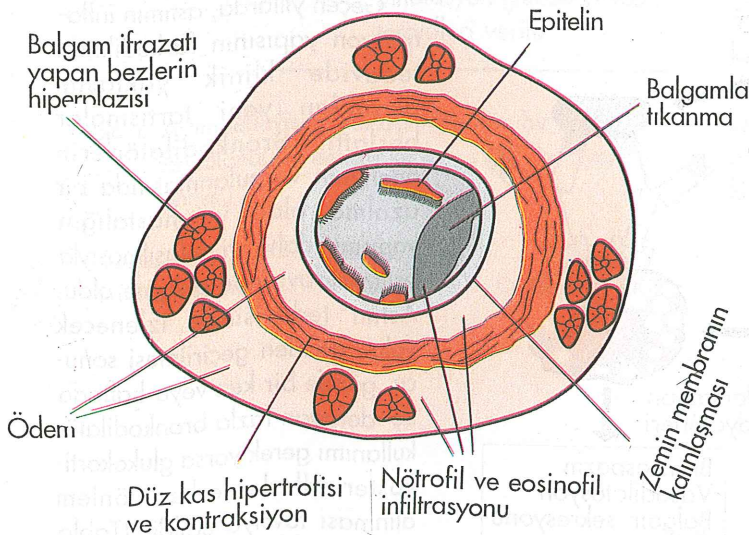
Çev. Ecz. Betül Bilgetekin

Astım, dünya nüfusunun %5'ini etkilemektedir. Hafif şiddette ve aralıklı nöbetlerden şiddetli ve kronik vakalara kadar sınıflandırılabilir. Bazı olağanüstü vakalarda hasta iş yapamaz hale gelebilir veya yaşamı tehdit edici olabilir.

Astımın klinik özellikleri bronş mukozasının iritasyonlarına ve allerjenlere maruz kalmasıyla şiddetlenen enflamasyondan kaynaklanır. Astım hastalarında akciğerlerin bronkoskopi ile tetkiki enflamasyonu açığa çıkartmakla beraber çok hassas vakalarda bu enflamasyon yalnızca biyopsi ile saptanabilir.

Astım hastalarının bronşlarında genelde beş tip patolojik değişiklik görülür:

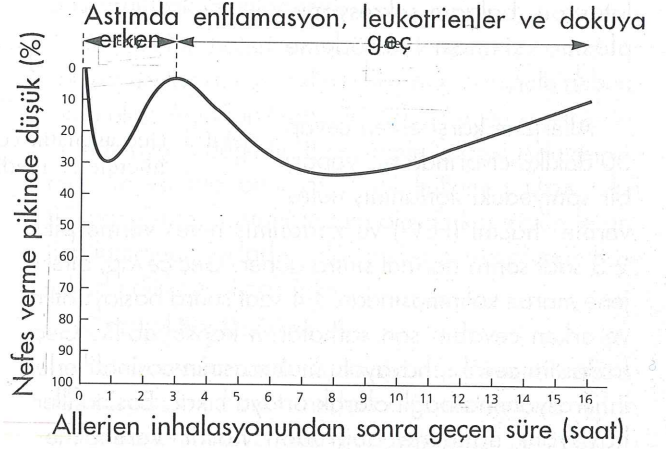
- ▲ hava yolları mukozasının ödemi
- ▲ hava yolları epitelinin zemin membranının kalınlaşması sonucu bozulması,
- ▲ düz kasın hipertrofisi
- ▲ küçük hava yollarının balgamla tıkanması



Şekil 1. Astımda karakteristik patolojik değişiklikleri gösteren enflamasyonlu bir havayolu kesiti.

▲ enflamasyon hücreleriyle infiltrasyon (Şekil 1). Bu özelliklerin hepsi aynı anda görülmeyebilir.

Astımın immun kaynağı



Şekil 2. Atopik astım hastalarının en az %50'si allerjene karşı çift-faz tepkisini gösterir.

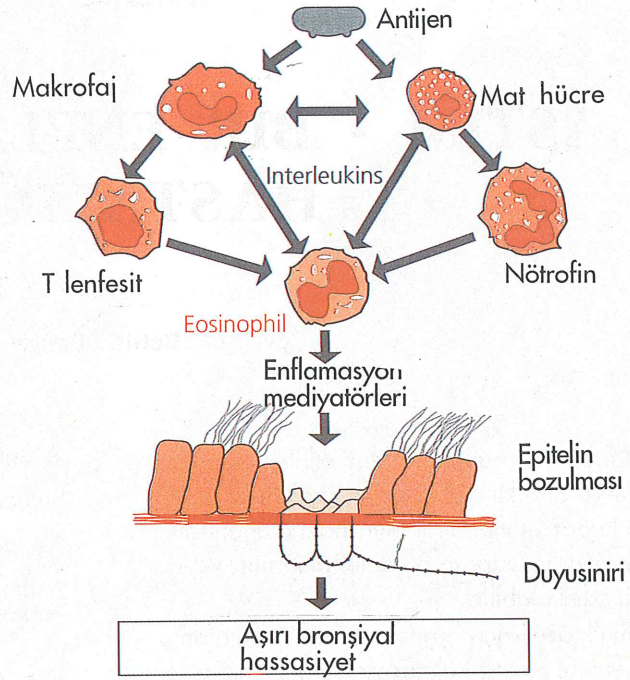
hücum eden proteinler gibi enflamasyon mediyatörlerinin faaliyetleri sonucunda meydana gelir. Allerjen veya egzersiz tarzında spesifik olmayan bir uyarının provokasyonu sonucu bu mediyatörlerin salınımı olur.

Akciğer fonksiyon testleriyle gösterildiği üzere (Şekil 2) atopik astım hastalarının en az %50'si allerjen provokasyonuna çift-faz tepkisini gösterirler. Bu tepki, hava akımı sınırlanmasının hemen veya erken fazını ve gecikmiş veya geç faz cevabını kapsar. Geri kalan atopik astım hastalarının az bir kısmı yalnızca geç tepkiyi gösterirken çoğu erken faz tepkisini gösterir.

Allerjik astımdaki ani astmatik cevap, immunoglobulin E (IgE) (Şekil 3) aracılığıyla meydana gelir. Allerjene maruz kalma, B lenfositlerinin mast hücrelerine ve bazofillere bağlanan Ig E antikorlarını üretmesine neden

olur. Aynı alerjene daha sonra maruz kalınması, önceden oluşmuş intraselüler mediyatörlerin salınmasını stimüle ederek bu hücrelerin yüzeylerinde antijen-antikor kompleksini oluşturur. Buna ek olarak trombositi aktive eden faktör (PAF) ve eicosanoidler (prostaglandinler ve leukotrienler) sentez edilir ve salınır. Bu mediyatörler hava yolu düz kaslarına, duyu sinirlerine, kan damarlarına, balgam ifrazatı yapan hücrelere, endotele ve endotel hücrelerine etki ederek bronkospazm, vasodilatasyon, balgam sekresyonu, plasma sızması ve ödeme neden olur.

Allerjene karşı erken cevap 30 dakika civarında pik yapar; bir saniyedeki zorlanmış nefes verme hacmi (FEV₁) ve zorlanmış nefes verme piki 2-3 saat sonra normal sınıra döner. Geç cevap, alerjene maruz kalınmasından 3-4 saat sonra başlayabilir ve erken cevabın son safhalarını kapsayabilir. Geç faz astım cevabı, havayolu mukozasının eosinofillerle infiltrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Eosinofiller havayolu epiteline doğrudan hasar veren mediyatörlerin salınımına neden olur. Geç cevap 8-12 saatte pik noktaya ulaşır ve yaklaşık 24 saat sonra

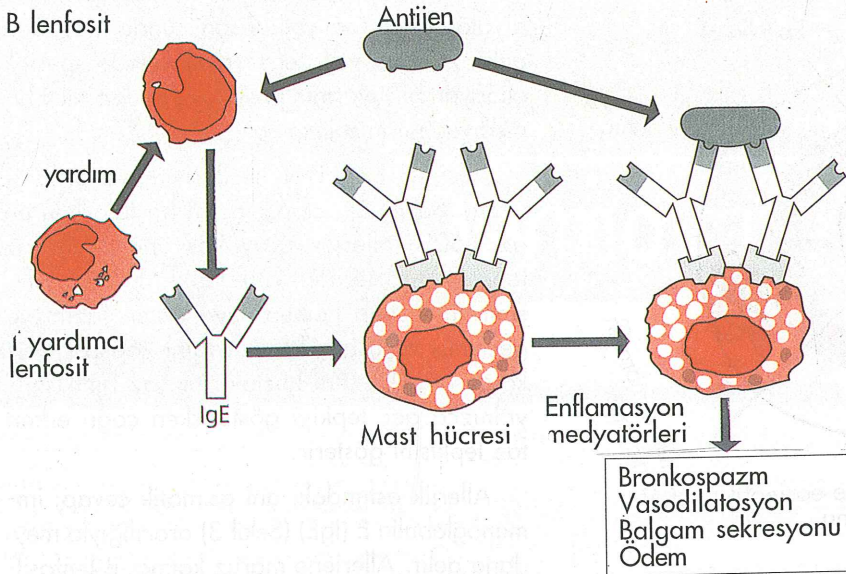


Şekil 4. Geç astmatik cevapta ve aşırı bronşiyal hassasiyette enflamatuor hücrelerle mediyatörler arasındaki etkileşim.

normal sınıra döner. Yalnızca bu antijene maruz kalma sonucu, birkaç hafta sürebilecek uzamış aşırı bronşiyal hassasiyet oluşabilir. Bu uzamış reaksiyon, eosinofil ve T yardımcı lenfositler gibi inflamasyon hücrelerinin ve interleukinler gibi hücre haberleşmesini sağlayan maddelerin varlığıyla bağlantılıdır. (Şekil 4)

Astımın Tedavisi

Geçen yıllarda, astımın inflamasyon yapısının farkedilmesi tedavide klinik yaklaşım açısından yeni tartışmalar başlattı. Bronkodilatörlerin öneminin vurgulanmasında bir azalma oldu ve hastalığın yapısının daha iyi anlaşılmasıyla astım tedavisinde gelişme oldu. Astım tedavisinde izlenecek yolun gözden geçirilmesi sonucu, günde bir kez veya haftada üç defadan fazla bronkodilatör kullanımı gerekiyorsa glukokortikosteriodlerle erken önlem alınması tavsiye edildi. (Tablo 1); bronkodilatör tedavisinin akut atakların tedavisinde gerektiği belirtildi.



Şekil 3. Alerjik astımda IgE aracılığıyla erken faz cevabı.

	Şiddeti	Tedavisi
1. derece	Hafif	Kısa etkili β 2-agonist gereklidir. Haftada üç defadan fazla uygulanmamalıdır.
2. derece	Orta	Günlük antiinflamatuvar ajan inhalasyonu (ör. glukokortikosteroid, 200-750 μ g). Çocuklarda disodyum cromoglycate kullanılmalıdır.
3. derece	Orta	Bir uzman denetiminde günde 800-1000 μ g veya > 1000 μ g glukokortikosteroid inhalasyonu. Özellikle gece sendromlarında, uzun etkili-oral veya inhalasyon bronkodilatörleri kullanılabilir. Kısa etkili β 2-agonist gereklidir. Bu da günde 3-4 defadan fazla olmamalıdır.
4. derece	Şiddetli	3. derecede olduğu gibi oral glukokortikosteroidler gerekli olabilir. Oral steroidleri minimumda tutabilmek için \leq 2 mg/gün inhalasyon glukokortikosteroidleri verilir.

Tablo 1. Astım tedavisine yaklaşımdan kısa bir özet (International Consensus Report, 1992'den uyarlanmış.)

* Turbuhaler inhalasyon Sistemi, G.K. Crompton, 1993

Glukokortikosteroidlerin yeni jenerasyonu

Glukokortikosteroidler, inflamasyon kaynaklı astımı doğrudan etkileyen, güçlü ve etkili antiinflamatuvar ajanlardır. Etkilenmiş hava yollarına inhalasyonla verildiği zaman terapötik etkileri gerektiği yere yönlendirilmiş olur ve sistemik etkileri çok azalır. İlk inhalasyon glukokortikosteroidi olan budesonide potent topikal ve minimum sistemik etkisi olacak şekilde geliştirilmiştir. Budesonide enflamasyon kaynaklı ve havayollarının daralmış olduğu astımın uzun süreli tedavisinde önerilir, advers etkide de minimal risk vardır.

β 2-agonistlerin yeri

Topik veya sistemik olarak uygulanan β 2-agonistler gibi bronkodilatörler yakın zamanda anti astım tedavisinde geleneksel olarak birinci başvurulacak uygulamayıdır.

Bu ilaçlar halen semptomatik tedavide anahtar rolü oynarlar ancak enflamasyon üzerinde hiçbir etkileri olmadığından kronik hastalığın uzun süreli tedavisinde uygun değildir. Bu nedenle idame tedavisinde glukokortikoidler bunların yerine kullanılır. Uzun etkili β 2-agonistler, hastalığın tam olarak kontrolünde antiinflamatuvar ilaçlarla tedavide başarısız olunan hastalarda dikkate alınabilirler.

Optimal ilaç Dağılımı

Astımın tedavisinde ilaç dağılımı için tercih edilen inhalasyondur, bunun nedeni de inhalasyonla ilacın enflamasyonlu hava yollarına doğrudan ulaşması ve minimum sistemik etkiye sahip olmasıdır. Yeni bir inhalatör sistemi olan Turbuhaler geliştirilmesi sonucu itici gazların ve katkı maddelerinin bu sistemde olmaması, hassas hastalarda bu maddeler astımı kötüleştirdiğinden Turbuhalerle anti-astım tedavisinde inhalasyonun yararlarını maksimum noktaya çıkarır. Dahası, inhalasyon tedavisi acil yardım gerektiren ciddi solunum güçlüğü olan hastalarda da etkilidir.