

Derleme

Erişkin Astım Fenotipleri

S. ÇELİKEL*, G. KARAKAYA**, A.F. KALYONCU**

* Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, TOKAT,

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Allerji Ünitesi, ANKARA

Astım çeşitli çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan hava yollarının kronik inflamatuvar hastalığıdır. Klinikte görülen farklı fenotipleri nedeni ile heterojen bir hastalık izlenimi vermektedir. Bu farklı fenotipler klinisyenlerin daha önce dikkatini çekmiş olsa da, klinik ve patobiyolojik olarak çok iyi tanımlanmamıştır. Ayrıca, fenotipe

yönelik tedavi düşüncesi gittikçe güncellik kazanmaktadır. Bununla beraber, astım fenotiplerinin sınıflandırılmasının yöntemi hakkında henüz bir fikir birliği yoktur. Bu derlemede güncel bir sınıflama önerisi anlatılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Astım, Astım fenotipleri.

Asthma Phenotypes in Adults

Asthma is a chronic inflammatory disease of airways, influenced by the interaction of a variety of genes with numerous environmental factors. It seems to be a heterogeneous disease that presents with different clinical phenotypes. Although these different phenotypes have drawn attention of clinicians for many years, they have remained poorly characterised, with little known about the underlying

pathobiology contributing to them. Besides, idea of phenotype specific treatment becomes popular day by day. However there is no consensus about way of clasifying asthma phenotypes yet. In this review, a new suggestion for classification of asthma phenotypes is evaluated.

Key Words: Asthma, Asthma phenotypes.

Yazışma Adresi: Dr. S. ÇELİKEL

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, TOKAT

Astım en sık görülen kronik akciğer hastalığı olup, dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Her ne kadar çeşitli tanı ve tedavi rehberlerinde üzerinde fikir birliği bulunan tanımları yapılmış olsa da, aslında bu tanımlamaların hastalığın kliniğinde görülen heterojeniteyi, diğer bir deyişle farklı fenotiplerin hepsini birden yansıtması mümkün olmamaktadır^[1,2].

Fenotip, "bir organizmanın genetik özelliklerinin çevre ile etkileşimi sonrası dış görünüşünde ortaya çıkan gözlemlenebilir özellikler" şeklinde tanımlanmaktadır. Klinisyenler zaman içerisinde farklı astım fenotipleri gözlemlemiş olsa da bu fenotiplerin her birine özel biyomarkır, genotip veya patofizyolojik özellikler bugüne kadar yeterince etkin tanımlanamadığından, büyük çoğunluğu klasik astım tanımı altında toplanmıştır. Son yıllarda ortaya çıkan fenotiplere göre tedavi düşüncesi, daha detaylı fenotiplendirme çalışmalarına neden olmuştur. Bu çalışmaların en güncellerinden birinde astım fenotipleri klinik ve fizyolojik, tetikleyici faktör ve patolojik özelliklerine göre üç ana kategoride incelenmektedir (Tablo 1)^[3]. Bu sınıflamada da fenotipler arasında potansiyel kesişmeler olabileceği açıktır. Örneğin; aspirinle indüklenen astım bu sınıflamada tetikleyici faktörlere göre fenotiplendirilmişken, şiddetli astım ve erişkinlikte ortaya çıkan astım fenotipi olarak da değerlendirilebilir.

Tablo 1. Farklı kategorilere göre astımın fenotipik sınıflaması^[3].

Klinik ve fizyolojik özelliklerine göre fenotipler

- Şiddetine göre astım
- Atak eğilimine göre astım
- Kronik hava yolu obstrüksiyonuna göre astım
- Tedaviye direncine göre astım
- Başlama yaşına göre astım

Tetikleyici faktörlere göre fenotipler

- Aspirine duyarlı astım
- Allerjik astım
- Mesleksi astım
- Menstrüel astım
- Egzersizle tetiklenen astım

İnflamatuvar özelliklerine göre fenotipler

- Eozinofilik astım
- Nötrofilik astım
- Pauci-granülositik astım

KLİNİK ve FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE ASTİM FENOTİPLERİ

1. Şiddetine Göre Astım

Yakın zamana kadar uluslararası ve ulusal rehberlerin çoğunda astımı şiddetine göre sınıflama eğilimi mevcuttu^[1,2,4]. "Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (GINA)"nın daha önceki versiyonlarında hastalar ilk değerlendirme ve tedavi seçimi açısından intermittan, hafif, orta, ağır persistan olmak üzere dört grupta sınıflandırılıyordu. Solunum fonksiyonları, semptomlar ve ilaç kullanımına göre yapılan bu tip sınıflamalar, sağlık harcamalarını tahmin etmek ve araştırma amaçlı hastaları sınıflamak açısından etkin bulunsa da hastalığın gidişini, tedaviye yanıtını ve hastalığın kontrolünü değerlendirmede yetersiz kaldığı düşünülmüştür^[5]. Bu nedenle rehberlerde şiddet sınıflamasına göre değil de hastalığın kontrolde olup olmaması kavramına göre takip ve tedavi yapılması eğilimi ortaya çıkmaya başlamıştır^[6].

Yapılan çalışmalarda astım şiddetini etkileyebilecek çeşitli parametreler öne sürülse de, bulgular çelişkili olabilmektedir. Avrupa ve Amerika'da yapılan çok-merkezli çalışmalarda nonatopik olmak, düşük solunum fonksiyonlarına ve geçirilmiş pnömoni öyküsüne sahip olmak ağır astımla ilişkili bulunmuştur. Avrupa'da ağır astım kadınlarda daha sık saptanırken, aynı bulgu Amerika'da doğrulanmamıştır^[7,8]. "Transforming growth factor-beta (TGF- β)" interlökin (IL)-11, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve IL-8 gibi faktörler hafif ve ağır astımı ayırmada yardımcı olabilecek biyomarkırlar olarak öne sürülse de günlük pratikte kullanım alanı bulamamışlardır^[9,11].

2. Atak Eğilimine Göre Astım

Astımlı hastaların birçoğunun hastalıkları süresince en az bir kez orta-ağır astım atağı geçirdikleri bilinse de, bazı hastaların daha sık atak geçirme eğiliminde olduğu gözlenmektedir. Bu hastalar bir dönem "brittle astım" olarak da adlandırılmış olup, %90'ından fazlası atopiktir ve solunum fonksiyonları ataklar arasında normal, düşük veya değişken olabilir^[12]. Amerika'da Ağır Astım Araştırma Programı (SARP)'na dahil olan hastaların %40'ını atağa eğilimli bu hastalar oluşturmaktadır^[8]. Ağır astım ve astımda kötü prognozun en önemli göstergelerinden biri atağa eğilimli as-

tım fenotipi olduğu için bu fenotipi ayırmada yardımcı olacak immünopatolojik faktörlerin tespit edilmesi önemli bir hedeftir.

SARP'ta düşük FEV₁'in, siyah ırkın, erken başlayan astım hikayesinin, kronik sinüs infeksiyonlarının, rölatif immünglobulin eksikliğinin, aspirin duyarlı ve menstrüel astımın bağımsız olarak atağa eğilimli astım fenotipi için risk faktörleri olduğu bulunmuştur^[13]. Ayrıca, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik hastalıkların da muhtemelen tedaviye uyumu bozarak atak gelişiminde rolü olabileceği gösterilmiştir^[14]. Atağa eğilimli astımlılarda obstrüksiyon varlığında bile dispne algısının bozuk olduğu ve bunun, hastalarda semptomların fark edilmesini güçleştirdiği düşünülmektedir^[15]. Dispne algılamasındaki bu bozulmanın eozinofilik inflamasyon artışı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

3. Kronik Hava Yolu Obstrüksiyonuna Göre Astım

Astım rehberlerde geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalık olarak tanımlansa da, erişkin ve pediatrik hastaların bir kısmında geri dönüşümsüz, diğer bir deyişle fiks hava yolu obstrüksiyonu izlenmektedir. Bu oran erişkin astımlılarda %35-50 olarak tahmin edilmektedir. Bu hastaların kronik hava yolu inflamasyonuna ve "remodelling"e bağlanan fiks obstrüksiyonu olmasına rağmen semptomları genellikle azdır^[16].

Aynı bulgular pediatrik hastalarda da gözlenmiştir. "Children's Asthma Management Program (CAMP)" çalışmasında çocukluk çağında astımı başlamış olan bir grup hastanın beş yıllık takibinde, bu hastaların sadece bir bölümünde progresif solunum fonksiyon kaybı izlenmiştir. Bu çocukların, takiplerinde solunum fonksiyon kaybı göstermeyen çocuklara göre daha sıklıkla erkek ve nonatopik oldukları, atak eğilimlerinin daha az olduğu gözlenmiştir^[17]. Benzer sonuçlar, 4 binden fazla zor astımlı hasta kohortunu içeren "The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR)" çalışmasında da tespit edilmiştir^[18]. Öte yandan atopik ve geri dönüşümlü obstrüksiyonu olan hastaların astımı fiks hava yolu obstrüksiyonu olan hastalara göre daha fazla oranda atağa eğilimli ve zor astım şeklindedir; fakat, atopik

yapının solunum fonksiyon kaybına karşı koruyucu bir faktör olup olmadığı bilinmemektedir. Progresif FEV₁ kaybı olan hastaları patolojik olarak ayırt etmeye yönelik çalışmalar henüz yoktur. Genetik çalışmalarda ADAM33, IL-4, IL-4R ve TGF- β_1 'deki single nükleotid polimorfizmlerinin düşük solunum fonksiyon testleri (SFT) ile, IL-4 single nükleotid polimorfizminin ayrıca near-fatal astım atakları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^[19,20].

4. Tedaviye Dirençli Astım

Hava yollarındaki inflamasyonun kortikosteroidlerle kontrolü astım tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Astımlıların büyük kısmı inhale ve oral kortikosteroidlerle kontrol edilebildiği halde, hastaların %5-10'unda tedaviye direnç görülmektedir^[21]. Tedaviye dirençli astım daha çok ağır astımda görülmesine rağmen her şiddetteki astımda görülebilmektedir^[22]. Yapılan çalışmalarda, steroid direncinin çeşitli sebepleri olduğu gösterilmiştir. Glikokortikosteroid reseptörlerinde azalma, reseptör genlerinde mutasyonlar, histon deasetilasyon yolundaki anormallikler, nonfonksiyonel alternatif glikokortikosteroid reseptör beta'nın aşırı ekspresyonu, fonksiyonel glikokortikosteroid reseptör alfa'nın fonksiyonel bozuklukları bunlara örnek gösterilebilir^[21,23,24]. Bir kısım hastada ise farklı içerikte bir inflamasyon söz konusu olduğu için tedaviye yanıt alınmamaktadır. Yapılan çalışmalar, balgamda inflamasyon belirteci olan eozinofillerin yokluğunun ve yüksek sayıda nötrofil bulunmasının kortikosteroidlere yanıtı azaltabileceğini göstermiştir^[25]. Bu bulgular, balgamlarında yüksek sayıda nötrofil gözlenen sigara içen astımlıların tedaviye yanıtlarının neden kötü olduğunu da açıklamaktadır^[26].

5. Başlama Yaşına Göre Astım

Erken (çocukluk çağı) ve geç başlayan astım, sahip oldukları değişik klinik özellikler nedeni ile farklı fenotipler olarak kabul edilmektedir. On iki yaşından önce başlayan astım tanım olarak "erken başlayan astım" denilmektedir. Yapılan çalışmalarda erken başlayan astımlılarda daha fazla allerjik duyarlılık, ailede astım öyküsü, egzama ve allerjik rinit görülürken, hastalık süreleri daha kısa olmasına rağmen geç başlayan astımlılarda solunum fonksiyonları daha düşüktür ve hastalık daha şiddetli olma eğilimindedir^[1,26,27]. Sigara ve

kronik rinosinüzit kadın hakimiyeti gösteren geç başlayan astım için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Farklı tetikleyicilere göre geç başlayan astımın alt grupları tanımlanabilir. Aspirine duyarlı astım, mesleksi astım ve irri-tanların inhalasyonuna bağlı astım bunlara ör-nek verilebilir^[28,29].

TETİKLEYİCİ FAKTÖRLERE GÖRE FENOTİPLER

1. Aspirine Duyarlı Astım

Aspirinle ve nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlarla tetiklenen astım belki de astımın en iyi tarif edilmiş fenotipidir. Aspirine duyarlı astım görülme sıklığı erişkinlerde has-tanın öyküsü temel alındığında %3-5 iken, provokasyon yapıldığında %21'lere kadar çık-maktadır^[30]. Hastaların 2/3'ü kadın olup, 30-40 yaş arasındadır. Çocuklarda nadirdir. Ge-nellikle önce başlayan ve yıllar süren rinosinü-zit sonrasında nazal polip, astım ve aspirin du-yarlılığı gelişmektedir. Rinit bazı hastalarda astım sonrasında spontan olarak gerileyebilir. Astım ve aspirin duyarlılığı, rinosinüzit baş-langıcından bir-beş yıl sonra ortaya çıkmaktadı-r. Astım ve aspirin duyarlılığı ise genellikle bir yıl arayla ortaya çıkar. Aspirin duyarlılığı geliştikten sonra aspirin veya NSAİ alımını ta-kiben genellikle üç saat içerisinde nefes darlığı, hırıltı, hapsirik, burun tıkanıklığı, gözlerde sulanma, kızarıklık ve ürtiker gibi semptom-larla akut astım atağı, rinit ve konjunktivit tablosu ortaya çıkmaktadır^[31].

Bugünkü bilgiler ışığında aspirine duyarlı astımdan, araşidonik asit metabolizması ürün-lerinin prostainoidlerden lökotrienlere doğru kayması sorumlu tutulmaktadır. Bu değişimin sonucu olarak hava yollarında lökotrien artışına dokuda ve kanda eozinofil artışı eşlik etmektedir. Yapılan genetik çalışmalarda lökotrien sentez yolağındaki mutasyonların buna neden olduğu düşünülmüştür, ancak bu bulgular has-talığın erişkinlikte ortaya çıkmasını tek başına açıklayamamaktadır^[30]. Bu nedenle belki viral infeksiyon gibi çevresel bir faktörün süreci tetiklemesine ihtiyaç bulunmaktadır^[32]. Aspirine duyarlı astım fenotipinin kortikosteroidlere yanıtı genellikle kötü olduğundan astım şiddetleri çoğunlukla ağırdır. Patogenezdeki lökotrien artışı nedeni ile tedavide lökotrien reseptör an-tagonistlerinin tedavide özel bir yeri vardır^[33].

2. Allerjik Astım

Allerjenlerle tetiklenen astım erişkinlerde ve çocuklarda en sık rastlanan astım fenotipi-dir. Bu fenotip her yaşta ortaya çıkabilir, ancak daha sıklıkla erken çocuklukta başlar^[34]. Aile-de astım hikayesi ve allerjenlerle temas, aller-jik astım gelişimi için önemli faktörlerdir, fakat allerjenlerle temasın neden bazı kişilerde astı-ma, diğerlerinde solunum dışı allerjik semp-tomlara neden olduğu tam aydınlatılamamıştır. Allerjik astımlılar allerjik olmayan astımlılarla karşılaştırıldıklarında solunum fonksiyonları-nın daha iyi olduğu, ancak daha sık atak geçir-dikleri görülmüştür.

Daha önceleri yapılan patolojik çalışmalarda, allerjik astımdaki inflamatuvar sürecin aller-jik olmayan astımdakine benzediği ve her ikisinde de Th2 sitokinlerinin veya IgE'nin veya her ikisinin birden önemli rolünün olduğu ileri sürülmüştür^[35]. Ancak daha sonraki çalış-malar, bu iki fenotip arasındaki patolojik fark-lılıkları ortaya koymuştur. Allerjik astımda orta-ya çıkan inflamatuvar patoloji, aradaki pa-ralellik nedeni ile en iyi erken tip aşırı duyarlı-lık modeli ile açıklanabilir. Allerjiye yatkın bi-reylerde, diğer bir deyişle atopiklerde, bazı an-tijenlere duyarlı hale gelmek T-hücrelerinin Th2 hücreleri yönünde farklılaşmasına ve IgE antikor yapımına neden olmaktadır. Kişi du-yarlı olduğu antijenle tekrar karşılaştığında iki fazlı bir yanıt geliştirir. Erken fazda mast hü-cresine bağlanmış IgE antikorlarının antijenle birleşmeleri sonucu mast hücreleri degranüle olarak vazodilatasyon, mukus hipersekresyonu, ödem, bronkokonstrüksiyon gibi akut değişiklikler ortaya çıkar. Erken fazda ortaya çıkan çeşitli mediatörler, hücreden zengin geç faz yanıtlarına zemin hazırlar. İnflamasyon alanında bu hücrelerden açığa çıkan sitokin ve toksik ürünler ise mukus bezi hiperplazisi, bronş düz kas hipertrofisi, subepitelyal fibrozis ve revas-külarizasyon gibi kalıcı değişikliklere yol aç-maktadır^[36].

Allerjik astımdaki inflamatuvar sürecin daha iyi aydınlatılabilmesi, astımda yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinin önünü açacaktır. Bu alanda en önemli güncel alternatiflerden biri, ağır persistan astımda kullanılmak üzere geliştirilen humanize anti-IgE monoklonal antikor "omalizumab"tır. Yapılan çalışmalarda "omalizumab"ın atakları azalttığı gösterilmiş-

tir. Ancak ilginç olarak, spesifik IgE veya prik testi pozitifliğiyle allerjik astım olarak tanımlanan hastaların hepsi bu tedaviye yanıt vermemiştir^[37]. Bu bulgu, bugün allerjik astım olarak tanımlanan fenotipin de subfenotipleri olan heterojen bir grup olduğunu düşündürmektedir. Fenotiplere yönelik tedavilerin olası başarısı, değişik astım fenotiplerinin altında yatan patobiyolojiyi ortaya çıkarmaya çalışan çalışmalarını teşvik edecektir.

3. Mesleksel Astım

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen mesleki solunumsal hastalıktır ve erişkin astımlılarda prevalansı bazı yerlerde %20'lere kadar çıkmaktadır. Astım tanısı olan bir kişinin semptomlarının iş yerinde artması "işle tetiklenen astım (work-aggravated asthma)" olarak tanımlanırken, iş yerindeki maruziyetlere bağlı astım gelişmesine "mesleksel astım" denilmektedir^[38,39].

Alta yatan mekanizmalara göre mesleksel astım üç subfenotipe ayrılmaktadır. Birincisi, reaktif hava yolu disfonksiyonu sendromu olarak da bilinen, yüksek orandaki duman ve klor gazı gibi iritan kimyasallara karşı ani gelişen nonimmünolojik reaksiyonları içeren bir tablodur. İkincisi, yüksek moleküler ağırlıklı maddelere karşı, allerjik astımda olduğu gibi IgE aracılığıyla gelişen immünolojik bir tablodur. Üçüncüsü ise düşük moleküler ağırlıklı maddelere karşı gelişen, yine immünolojik bir yanıtıdır. Ancak her zaman IgE aracılığı ile olmayabilir. Her iki immünolojik subfenotipte görülen hava yolu inflamasyonu benzerdir ve eozinofiller, lenfositler, mast hücreleri ve bazal membran kalınlaşması ile karakterizedir. Buna karşın, iritanlarla olan nonimmünolojik subfenotipte ise eozinofilik inflamasyon olmaksızın bronş duvarında fibrozis ve epitelde dökülme, submukozada fibrohemorajik eksüda görülür. Eğer mesleksel astıma neden olan ajana maruziyet kısa zamanda sonlandırılırsa astım düzelebilir, ancak inflamatuvar süreç başladığında her iki immünolojik subfenotipte de maruziyet olmasa bile süreç geri döndürülemez^[16,40].

Mesleksel astımın tedavisinde en önemli faktör tetikleyici ajandan uzaklaşmak olsa da, bu tip astımın farklı subtiplerine ait inflamasyon özelliklerinin daha iyi anlaşılması tedavide yeni alternatiflerin sunulmasına yardımcı olacaktır.

4. Menstrüel Astım

Menstrüel siklus ile astım arasındaki ilişki henüz tam anlaşılammış olup, prevalans çalışmalarının sonuçları çelişkilidir. Çok düşük oranlar veren çalışmaların yanı sıra, perimenstrüel dönemde astım semptomlarının kötüleştiğinin bizzat hastalar tarafından belirtildiği ve bu oranın %30-40'lara kadar çıktığını bildiren çalışmalar da vardır. Bunların bir kısmında semptomlar ağır olabilir^[41,42]. Menstrüasyona bağlı astım ataklarının mekanizması aydınlatılmamıştır. Yapılan çalışmalarda, hem östrojenin ve hem de progesteronun duruma göre pro-inflamatuvar veya antiinflamatuvar etkilerinin olabileceği gösterilmiştir^[43]. Bu hormonların kan seviyelerindeki dalgalanmaların ve birbirine oranlarında ortaya çıkan değişikliklerin ataklarda rol oynayabileceği düşünülmüştür^[41]. Ayrıca, acil başvurusu sırasında hastaların menstrüel siklus fazlarını inceleyen çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. Bir çalışmada perimenstrüel fazda, diğerinde preovulatuvar fazda, bir diğerinde ise hem perimenstrüel hem de preovulatuvar fazda acil başvuruları daha fazla bulunmuştur^[44-46]. Cinsiyet hormonlarının hava yolu inflamasyonu üzerine etkileri hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. Egzersizle Tetiklenen Astım

Egzersiz, astımlıların %50-90'ında görülen bronkospazmın en sık görülen tetikleyicisidir. Astımı veya atopisi olmayan kişilerin %10'unda da egzersizle bronkospazm ortaya çıkabilmektedir^[47]. Egzersizle indüklenen astımı astımın farklı fenotiplerinden biri olarak kabul edilmesine karşın, egzersizle ortaya çıkan bronkospazmın tüm astımlıların ortak bir karakteri mi, yoksa astımlıların sadece bir kısmında görülen bir özellik mi olup olmadığı net olarak bilinmemektedir.

Egzersizle ortaya çıkan bronkospazmın mekanizması henüz yeterince aydınlatılmamıştır. Bugünkü hipoteze göre, kuru havanın hiperventilasyonu hava yollarında sıvı kaybına ve hiperozmolar bir ortamın oluşmasına neden olmaktadır. Hiperozmolar ortamda salınan inflamatuvar mediatörler ise bronkokonstrüksiyona ve mukus üretimine yol açmaktadır^[48]. Astımı olmayan atletlerde görülen egzersizle indüklenen bronkospazm ise farklı bir antitedir. Bu antitede inflamasyonun ne ölçüde rol oynadığı bilinmemektedir; egzersizle indükle-

nen astım ile egzersizle indüklenen bronkopazm arasındaki patobiyolojik farkların belirlenebilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

İNFLAMATUVAR ÖZELLİKLERİNE GÖRE FENOTİPLER

Astım patogenezindeki inflamatuvar komponentin keşfi aynı zamanda astım tedavisinde de yeni ufuklar açmış ve inhale steroidlerin yaygın kullanımına zemin hazırlamıştır. Tedavi görmemiş astımlılarda yapılan ve inflamasyonu ortaya koyan ilk çalışmalarda hava yolları mukozasında bol sayıda eozinofil ve lenfosit tespit edilmiş ve inhale kortikosteroid tedavisi ile bu hücrelerin önemli ölçüde azaldığı ve solunum fonksiyonlarının düzeldiği gösterilmiştir. Daha sonraki çalışmalar ise bu inflamasyonun içeriğinin her hastada aynı olmadığını, farklı klinik fenotiplere göre farklı bir içerik oluşturduğunu ortaya koymuştur^[49]. Baskın olan hücre çeşidine göre başlıca eozinofilik, nötrofilik ve pauci-granülositik astım olmak üzere üç farklı inflamatuvar astım fenotipi tarif edilmiştir. Tanımlanan inflamatuvar fenotiplerin farklı klinik ve tedaviye yanıt özelliklerinin olduğu düşünülmektedir^[49,50].

1. Eozinofilik Astım

Astımda görülen patolojik değişiklikleri araştıran ilk çalışmalar, eozinofilik inflamasyonun tüm hastalardaki karakteristik değişiklik olduğunu düşündürmüştür. Gerçekten de, semptomatik astımı olup hiç kortikosteroid kullanmamış hastaların %80'inde, kullananların %50'sinden fazlasında balgamda çok sayıda eozinofil bulunmuştur^[57]. Balgam eozinofilisinin kortikosteroidlere yanıtı tahmin etmekte ve tedaviyi yönlendirmekte yararlı olduğuna dair kanıtlar vardır. Yapılan bir çalışmada, balgamında eozinofil görülmeyen ve astım nedeni ile tedavi alan tüm çocuklarda kortikosteroid dozu azaltılabiliştir^[52].

Eozinofilik inflamasyonun şiddeti arttıkça astımın da şiddetinin arttığını iddia eden çalışmaların yanı sıra, böyle bir ilişkinin olmadığını bildiren çalışmalar da vardır^[7,49,53]. Persistan eozinofilik inflamasyon daha sıklıkla aspirine duyarlı astımda ve erişkin astımında görülür^[27]. Eozinofilik inflamasyonu belirgin olan hastalarda diğer patolojik fenotiplere göre semptomların daha ağır ve atak riskinin daha fazla olduğu ve hastalık kontrolünün daha zorlaştığı düşünülmektedir^[5]. Eozinofilik infla-

masyon belirgin olmasına rağmen, proeozinofilik kabul edilen IL-5 ve eotaksininin inhibisyonuna yönelik tedaviler klinikte bu hastalarda pek fayda sağlamamıştır^[54].

Eozinofilik astım fenotipinin belirlenmesinde klasik olarak balgam tetkiki ve endobronşiyal biyopsiden yararlanılmaktadır. Son zamanlarda nitrik oksit (NO) de bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda balgam ve biyopsilerdeki eozinofil sayısı ile ekshale NO korele bulunmuş, ancak ekshale NO'ya göre yönlendirilen astım tedavilerinde beklenen başarı sağlanamamıştır^[55].

Yapılan bir çalışmada, daha önce noneozinofilik ve ağır astım olarak kabul edilen hastaların %50'sinde distal bronşlarda eozinofilik inflamasyon tespit edilmiştir^[56]. Bu bulgular, kortikosteroid dirençli astımlılarda yüksek akım hızlarında ölçülen alveoler NO ile standart yöntemle ölçülen NO'nun karşılaştırıldığı bir çalışmada desteklenmiştir. Klasik yöntemle ölçülen ve proksimal hava yollarını yansıtan NO normal sınırlarda bulunurken, yüksek akım hızlarında ölçülen ve distal hava yollarını yansıttığı düşünülen NO anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yüksek akım hızlarında ölçülen NO'nun balgam eozinofil sayısından ziyade lavaj eozinofil sayısı ile korele bulunması, bu yöntemle ölçülen NO'nun distal eozinofilleri yansıttığının kanıtı olarak kabul edilmektedir^[57].

Yeni tanımlanmış bir fenotipin kliniğe yapacağı en önemli katkı, tedavi yaklaşımına getirebildiği farklılıktır. Balgam eozinofil sayısını %3'ün altında tutma stratejisi ile klasik rehber yaklaşımını karşılaştıran bir çalışmada, toplam kullanılan kortikosteroid dozu farklı olmamakla beraber, tedavileri eozinofil sayısına göre yönlendirilen hastalarda daha az ağır atak görülmüştür^[5]. Bu bulgular daha fazla sayıda hasta içeren benzer bir çalışma ile desteklenmiştir^[58]. Ancak eozinofilik inflamasyonun hastalarda kalıcı bir durum mu ya da kullanılan tedaviye veya hastalığın kontrol seviyesine göre değişen bir durum mu olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Sonuç olarak, astımlılarda inflamatuvar fenotipinin belirlenmesinin tedavi kararlarına ve sonuçlarına katkıda bulunabileceği söylenebilir. Bu yaklaşımın gelecekte astım tedavisini yönlendireceği açıktır.

2. Nötrofilik Astım

Astım hastalarında yapılan patolojik çalışmalar eozinofilik inflamasyonun tüm hastalar için karakteristik olmadığını, bir bölüm hastada nötrofillerin tabloya hakim olduğunu göstermiştir. Nötrofilik inflamasyonun sebebi tam bilinmemektedir. Altmış nötrofilik hastanın 199 eozinofilik astımlı olgu ile karşılaştırıldığı çalışmada, nötrofilik hastaların daha fazla oranda nonatopik ve kadın olduğu, astımlarının genellikle daha geç olarak 4. dekatta ortaya çıktığı görülmüştür^[59]. Başka çalışmalarda sigara, düşük molekül ağırlıklı mesleki duyarlaştırıcılar, viral infeksiyonlar ve obezite ile ilişkili bulunmuştur, ancak bu bulguların epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir^[60]. Nötrofilik astım daha çok ağır astıma eşlik etmekte, astım atağından ölen hastaların otopsilerinde nötrofil hakimiyeti görülmektedir^[61,62]. Ağır astımla ilişkili bulunması, tedavide kullanılan yüksek doz kortikosteroidlerin nötrofil apoptozisini azaltması ile açıklanmaktadır^[63]. Nötrofilik astımda nötrofil elastaz aktivitesi ve remodelling daha belirgindir, bu nedenle fiks obstrüksiyon görülür. Ancak ilginç olarak nötrofilik astımda eozinofilik astıma göre daha az sayıda ve daha hafif ataklar görülmektedir^[60].

Nötrofilik astım fenotipine yönelik özel bir tedaviyle planlanmış ve sonuçlandırılmış bilinen bir çalışma yoktur; ancak edinilen klinik tecrübe, nötrofilik astımın kortikosteroidlere yanıtının eozinofilik astıma göre daha az olduğu şeklindedir^[60]. Bu nedenle nötrofilik inflamasyon gösteren sigara içen astımlıların kortikosteroidlere kötü yanıt vermesi şaşırtıcı değildir^[64]. Sigara içtiği halde eozinofilik inflamasyon gösteren bir kısım astımlının kortikosteroid yanıtı ise ilginç olarak, sigara içmeyen astımlılara benzemektedir. Bu patolojik fenotipe uygun tedavinin geliştirilebilmesi için kortikosteroidlerin etkinliği ve alternatif tedavilerle ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

3. Pauci-Granülositik Astım

Astım inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlansa da bazen patolojik olarak belirgin lenfosit, eozinofil ve nötrofil gibi inflamatuvar hücrelerin artışı olmadan da görülebilir^[49]. Ancak bu durumun patolojik materyalin örnekleme yetersizliğine mi bağlı olduğu, yoksa gerçekten farklı bir patolojik fenotip mi oldu-

ğu tam olarak bilinmemektedir. Bu hastaların bir kısmının yüksek doz kortikosteroidlere rağmen semptomatik olması, semptomlara mast, epitel veya düz kas hücresi gibi değişik hücrelerin veya patolojilerin sebep olabileceğini düşündürmektedir^[27]. Ancak bu fenotipi belirleyecek bir biyomarkır henüz bulunamamıştır. Bazı çalışmalarda bu hastaların kortikosteroidlere yanıt vermediği, hatta kortikosteroid dozunun düşürülmesinden fayda gördükleri belirlenmiştir. Geçirilen astım ataklarına ve kortikosteroid dozlarında azalmaya bağlı olarak hastaların bir kısmında granülositik fenotipe dönüş olabileceği iddia edilmektedir^[65].

Yeni bir fenotip tanımlamak ancak bir hastalığın doğasını anlamakta yeni bir bakış açısı kazandırıyor ve bunun sonucu olarak tedavi ve prognozda önemli değişiklik potansiyeli sunuyorsa anlamlıdır. Günümüzde en güncel sınıflamalarda bile klinik ve patolojik fenotipler arasında belirgin örtüşmeler mevcuttur. Bu anlamda değişik astım fenotipleri arasındaki benzerlikleri ve farklılıkları daha iyi tanımlamak için genetik, immünolojik ve patolojik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar sonucu tespit edilecek olası biyomarkırlar sayesinde astım fenotipleri birbirinden daha iyi ayrılabilir ve fenotipe özel tedaviler geliştirilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi (Koordinator: Toraks Derneği). Toraks Dergisi 2000;1(ek).
2. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma; Expert Panel Report 2; NIH Publication: No 97-4051 July 1997.
3. Wenzel SE. Asthma: Defining of the persistent adult phenotypes. Lancet 2006;368:804-13.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung and Blood Institute. Publication no: 02-3659, updated 2004.
5. Green RH, Brightling CE, McKenna S ve ark. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: A randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1715-21.
6. National Heart, Lung and Blood Institute/WHO Workshop Report. Global Initiative for Asthma (GINA). Revised 2006.
7. The ENFUMOSA cross-sectional European multi-centre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. Eur Respir J 2003;22:470-7.

8. Moore WC, Bleecker ER, Curan-Everett D ve ark. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:405-13.
9. Minshall E, Chakir J, Laviolette M ve ark. IL-11 expression is increased in severe asthma: Association with epithelial cells and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:232-8.
10. Balzar S, Chu HW, Silkoff P ve ark. Increased TGF-beta2 in severe asthma with eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:110-7.
11. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS ve ark. Tumour necrosis factor (TNF alpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005;60:1012-8.
12. Miles J, Cayton R, Ayres J. Atopic status in patients with brittle and non-brittle asthma: A case-control study. *Clin Exp Allergy* 1995;25:1074-82.
13. Wenzel SE, Everett D, Murphy J. Factors associated with severe and very severe asthma exacerbations. American Thoracic Society Annual Meeting 2005. USA, San Diego, CA, 2005:A676.
14. ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Zwinderman AH ve ark. Psychopathology in patients with severe asthma is associated with increased health care utilization. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1093-6.
15. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G ve ark. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *New Engl J Med* 1994;330:1329-34.
16. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:44-50.
17. Covar RA, Spahn JD, Murphy JR, Szeffler SJ. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:234-41.
18. Lee JH, Haselkom T, Borish L ve ark. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: Insights from the TENOR study. *Chest* 2007;132:1882-9.
19. Sandford AJ, Chagani T, Zhu S ve ark. Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FCER1B genes and asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:135-40.
20. Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A ve ark. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:757-60.
21. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:522-43.
22. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS ve ark. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.
23. Lane SJ, Adcock IM, Richards D ve ark. Corticosteroid-resistant bronchial asthma is associated with increased c-fos expression in monocytes and T lymphocytes. *J Clin Invest* 1998;102:2156-64.
24. Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: Importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J* 2005;25:552-63.
25. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M ve ark. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest* 2006;129:565-72.
26. Cox G, Whitehead L, Dolovich M ve ark. A randomized controlled trial on the effect of inhaled corticosteroids on airways inflammation in adult cigarette smokers. *Chest* 1999;115:1271-7.
27. Miranda C, Busacker A, Balzar S ve ark. Distinguishing severe asthma phenotypes: Role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:101-8.
28. Hsu JY, King SL, Kuo BI, Chiang CD. Age of onset and the characteristics of asthma. *Respirology* 2004;9:369-72.
29. Kowalski ML. Aspirin-sensitive rhinosinusitis and asthma. *Clin Allergy Immunol.* 2007;19:147-75.
30. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913-21.
31. Kalyoncu AF. Aspirinle indüklenen astma (Samter Sendromu). Kalyoncu AF (editör). *Bronş Astması*. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2001:93-9.
32. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988;18:15-20.
33. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E ve ark. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:9-14.
34. Tang EA, Wiesch DG, Samet JM. Epidemiology of asthma and allergic disease. In: Elliott Middleton J, (eds). *Allergy Principles and Practice*. Philadelphia: Mosby, 2003;1127-68.
35. Humbert M, Durham SR, Ying S ve ark. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: Evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1497-504.
36. Prussin C, Metcalfe DD. 5. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2006;2:450-6.
37. Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E: A review of clinical trials of omalizumab. *Respir Med* 2006;100:1907-17.
38. Banks DE, Jalloul A. Occupational asthma, work-related asthma and reactive airways dysfunction syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:131-6.

39. Boulet LP, Lemière C, Gautrin D, Cartier A. New insights into occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:96-101.
40. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:280-305.
41. Vrieze A, Postma DS, Kerstjens HA. Perimenstrual asthma: A syndrome without known cause or cure. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:271-82.
42. Martinez-Moragon E, Plaza V, Serrano J ve ark. Near-fatal asthma related to menstruation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:242-4.
43. Sunday LN, Tran MM, Krause DN, Duckles SP. Estrogen and progestagens differentially modulate vascular proinflammatory factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E261-7.
44. Skobeloff EM, Spivey WH, Silverman R ve ark. The effect of the menstrual cycle on asthma presentations in the emergency department. *Arch Intern Med* 1996;156:1837-40.
45. Zimmerman JL, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA. Relation between phase of menstrual cycle and emergency department visits for acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):512-5.
46. Brenner BE, Holmes TM, Mazal B, Camargo CA Jr. Relation between phase of the menstrual cycle and asthma presentations in the emergency department. *Thorax* 2005;60:806-9.
47. Parsons JP, Mastrorarde JG. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Chest* 2005;128:3966-74.
48. Anderson SD. How does exercise cause asthma attacks? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:37-42.
49. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL ve ark. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1001-8.
50. Simpson JL, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:559-65.
51. Pavord ID, Sterk PJ, Hargreave FE ve ark. Clinical applications of assessment of airway inflammation using induced sputum. *Eur Respir J* 2002;37:(Suppl)40-3.
52. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, (Suppl) Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1077-82.
53. Louis R, Lau LC, Bron AO ve ark. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:9-16.
54. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J ve ark. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144-8.
55. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP ve ark. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352:2163-73.
56. Balkissoon RC, Balzar S, Rhodes D ve ark. Eosinophils persist in the distal lung of severe asthma despite low numbers in proximal airways. American Thoracic Society Annual Meeting, San Diego, CA, USA, 2006. A15.
57. Berry M, Hargadon B, Morgan A ve ark. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: Evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005;25:986-91.
58. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ ve ark. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: Effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006;27:483-94.
59. Green RH, Brightling CE, Woltmann G ve ark. Analysis of induced sputum in adults with asthma: Identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;57:875-9.
60. Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: A distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1043-52.
61. Sur S, Crotty TB, Kephart GM ve ark. Sudden-onset fatal asthma—a distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993;148:713-9.
62. James AL, Elliot JG, Abramson MJ, Walters EH. Time to death, airway wall inflammation and remodelling in fatal asthma. *Eur Respir J* 2005;26:429-34.
63. Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes. *J Immunol* 1995;154:4719-25.
64. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24:822-33.
65. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999;353:2213-4.