

# Steroid Dirençli Astma

Gülfem ÇELİK\*, Zeynep MISIRLIGİL\*\*

\* Uz.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerjik Hastalıklar BD,

\*\*Prof. Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerjik Hastalıklar BD, ANKARA

Son yıllardaki gelişmeler, astmada kronik hava yolu obstrüksiyonun patogeneğinde havayolu inflamasyonunun ve immün aktivasyonun rolü üzerinde yoğunlaşmıştır. Glukokortikoidler potent antiinflamatuvar özellikleri nedeni ile astmada ilk tercih edilen ilaç grubu olarak yer almaktadır. Astmalı hastaların çoğunluğunda steroid tedavisine iyi yanıt alınarak klinik ve laboratuvar olarak (SFT, semptom skoru, bronş hiperreaktivitesi) düzelme sağlanır. Bunun yanı sıra, astmalı hastaların küçük bir grubunda, yüksek doz steroide rağmen klinik ve/veya laboratuvar bulgularında düzelme elde edilemediği gözlenmektedir. Bu hastalar "steroid dirençli" (SD) olarak tanımlanır ve steroide duyarlı astmalı olgulardan belirli immünolojik ve klinik özellikler ile ayrılır.

## Tanım

İlk kez 1968'de Schwartzs, astmalı 6 olguda, yüksek doz steroid tedavi verilmesine karşın hastalığın kontrol altına alınmadığına dikkatleri çekerek SD astma ile ilgili ilk olguları bildirmiştir (1). Yirmibeş yıl önceki bu ilk tanımlamadan sonra günümüzde astmalı olgularda steroide yanıtın değişkenliği bilinmektedir. Astmalı olguların çoğunda, 1 haftalık oral steroid tedavi sonrasında FEV1'de en az %15'lik bir düzelme sağlanmaktadır. Bu olgular "steroid duyarlı" olarak kabul edilirler. Astmalı olguların küçük bir kısmında ise oral steroide yanıt alınmaz ve bu olgular SD astma olarak kabul edilir.

SD astma tanımında kesin kabul edilmiş kriterler olmamakla birlikte birtakım özellikler taşınması beklenir. Bu hastalarda reversible kronik havayolu obstrüksiyonu (FEV1 <%70) olmalıdır. İkinci olarak bu olgularda nokturnal yakınmalarda artma olması nedeniyle geceleri sık

uyanma ve solunum fonksiyon testlerinde sabah belirgin düşme vardır. Üçüncüsü bu hastalarda oral steroid tedaviye (2 hafta 40 mg/gün prednizon) rağmen FEV1'de %15'e ulaşamayan bir iyileşme ile birlikte klinik yanıt-sızlık vardır. Birçok çalışmada astmalı olguların %90'ında 1 haftalık steroid tedavisi sonrasında FEV1'de %15'in üzerinde bir düzelme olduğu gözlenmiştir (2-4). Günümüzde SD astma olgularının insidansını belirten çalışmalar yetersizdir. Klinik deneyimler doğrultusunda yaklaşık olarak 1000 astmalı olgudan 1'inin SD astma olduğu kabul edilmektedir. Bu olguların astması daha ağırdır ve nokturnal yakınmaları daha belirgindir.

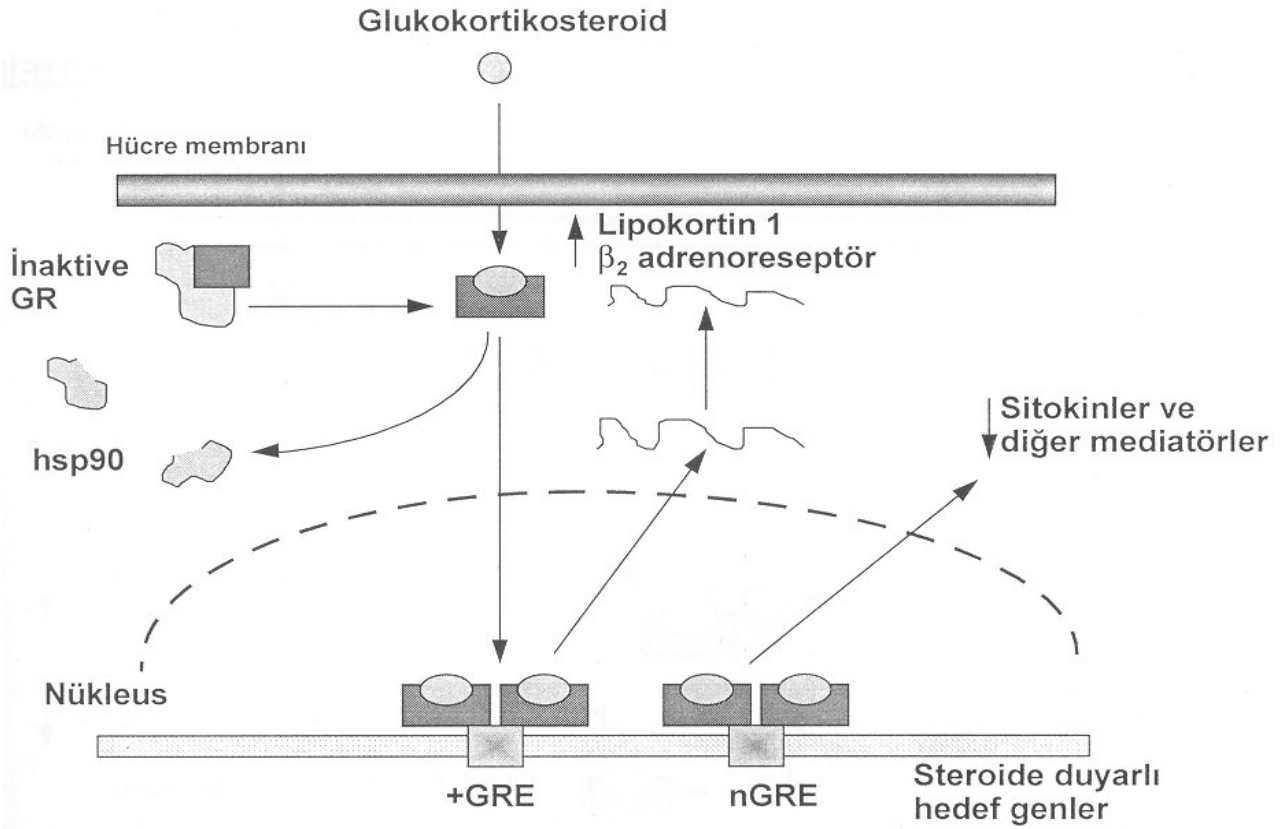
## Steroidlerin Havayolu İnflamasyonu Üzerine Etkisi

Steroidlerin, astmada hava yolu inflamasyonunu azaltıcı etki mekanizması tam olarak anlaşılmasına karşın, pek çok araştırmada steroidlerin astma kontrolü sağladığı, solunum fonksiyonlarını düzelttiği ve daha da önemlisi zaman içinde bronş aşırı duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (2,3).

Steroidlerin etki mekanizması ile ilgili bilgiler, yıllar içinde hızla değişmiştir. Önceleri steroidlerin nötrofiller içindeki lizozomları stabilize ederek inflamasyonu kontrol ettiği düşünülürken, 1960'lı yılların sonlarına doğru steroid reseptörlerinin bulunması ile bu görüş değişmiştir. Bu aşamada steroidlerin bazı genlerin ekspresyonunu etkilediği bulunmuştur. Birkaç yıl sonra Flower ve Hirata, glukokortikoidlerin antiinflamatuvar bir protein olan lipokortin oluşturduğunu ve lipokortinin, fosfolipaz A2 enzimi inhibe ederek prostoglandin ve lipooksijenaz ürünlerinin oluşumunu azalttığını göstermişlerdir. Ancak daha sonraki yıllarda gen transkripsiyonunun ortaya konması bu klasik bilginin, steroidlerin antiinflamatuvar etkinliğinde önemli yollar-dan sadece bir tanesi olduğu gerçeğini ortaya koymuştur. Günümüzde, steroidlerin gen transkripsiyonunu artırarak ve azaltarak inflamatuvar süreci kontrol altında tuttuğu görüşü kabul edilmektedir (2,3).

Geliş Tarihi: 15.07.1997

Yazışma Adresi: Dr.Gülfem ÇELİK  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Allerjik Hastalıklar BD, ANKARA



Şekil 1. Glukokortikosteroidlerin etki mekanizması şematik olarak gösterilmiştir.

Steroidler, plazma membranından difüzyon ile geçtikten sonra, hedef hücrenin sitoplazmasındaki inaktive durumdaki glukokortikoid reseptör (GR)'üne bağlanarak reseptörle birlikte aktif bir kompleks oluşturur (Şekil 1). İnaktive durumdaki GR, iki 90 kDA'luk ısı-şok proteini, bir 59 kDA'luk immünofilik protein ve çeşitli inhibitör proteinlerle bağlantı halindedir. Kortizolün GR'ye bağlanma afinitesi ise ≈30 mmol/l'tir. İnsan vücudunda tek bir tip GR vardır. Reseptör, steroidi C terminal ucu ile tanıır. Nükleusdaki DNA'ya ise, reseptörün ortasındaki parmak benzeri iki çıkıntı ile bağlanır. N terminal ucu ise diğer transkripsiyon faktörlerine bağlandığı bölgedir (5-8).

Glukokortikoid-GR kompleksi aktif hale geçtikten sonra nükleusa doğru transloke olur. Burada steroid duyarlı genlerin promoter bölgesindeki spesifik bir DNA dizilimine bağlanır. Bu işlem öncesinde dimerizasyon olur ve GR dimer olarak bu bölgeye bağlanır. GR-steroid kompleksinin nükleusta bağlandığı bu bölgeye "glucocorticoid response elements (GRE)" adı verilir. GRE ile GR-steroid kompleksinin etkileşimi sonucu, antiinflamatuar özelliği olan lipokortin, nötral endopeptidaz, plazminojen aktivatör inhibitörü gibi belirli protein ürünlerin gen transkripsiyonunda artma olur. Steroidler

Tablo 1. Steroid etkisi sonucu transkripsiyonu azalmış ve artmış genler görülmektedir.

**Steroidlerin etkileri:**

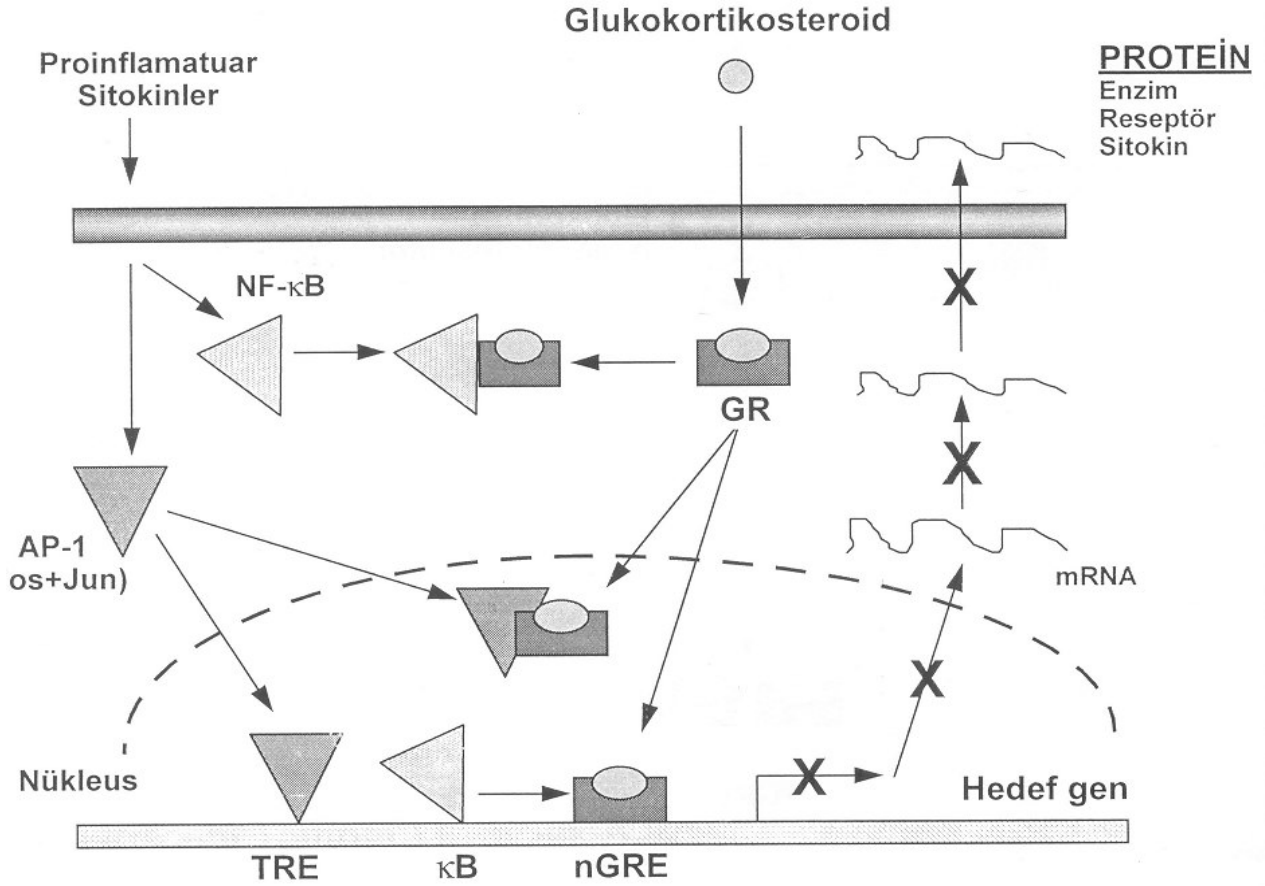
**Artmış transkripsiyon**

Lipokortin  
β<sub>2</sub>-adrenoreseptör  
Endonükleazlar  
Sekretuar lökosit inhibitör protein

**Azalmış transkripsiyon**

Sitokinler : IL-1b, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-13, TNF-α, GM-CSF, RANTES, MIP-1α, SCF  
Uyanabilir NOS  
Uyanabilir siklooksijenaz  
Uyanabilir fosfolipaz A2  
Endothelin-1  
NK<sub>1</sub> reseptörleri  
Adezyon molekülleri (ICAM-1)

tarafından regüle edilen gen sayısı 10 ile 100 arasında değişmektedir (5-8) (Tablo 1).



**Şekil 2.** GR'nin transkripsiyon faktörleri ile etkileşimi görülmektedir. Ortamda varolan NF-κB ve AP-1 ile serbest GR birleşir. Bu durumda transkripsiyon faktörleri ile oluşacak olan sitokinlerin sentezinde inhibisyon olur.

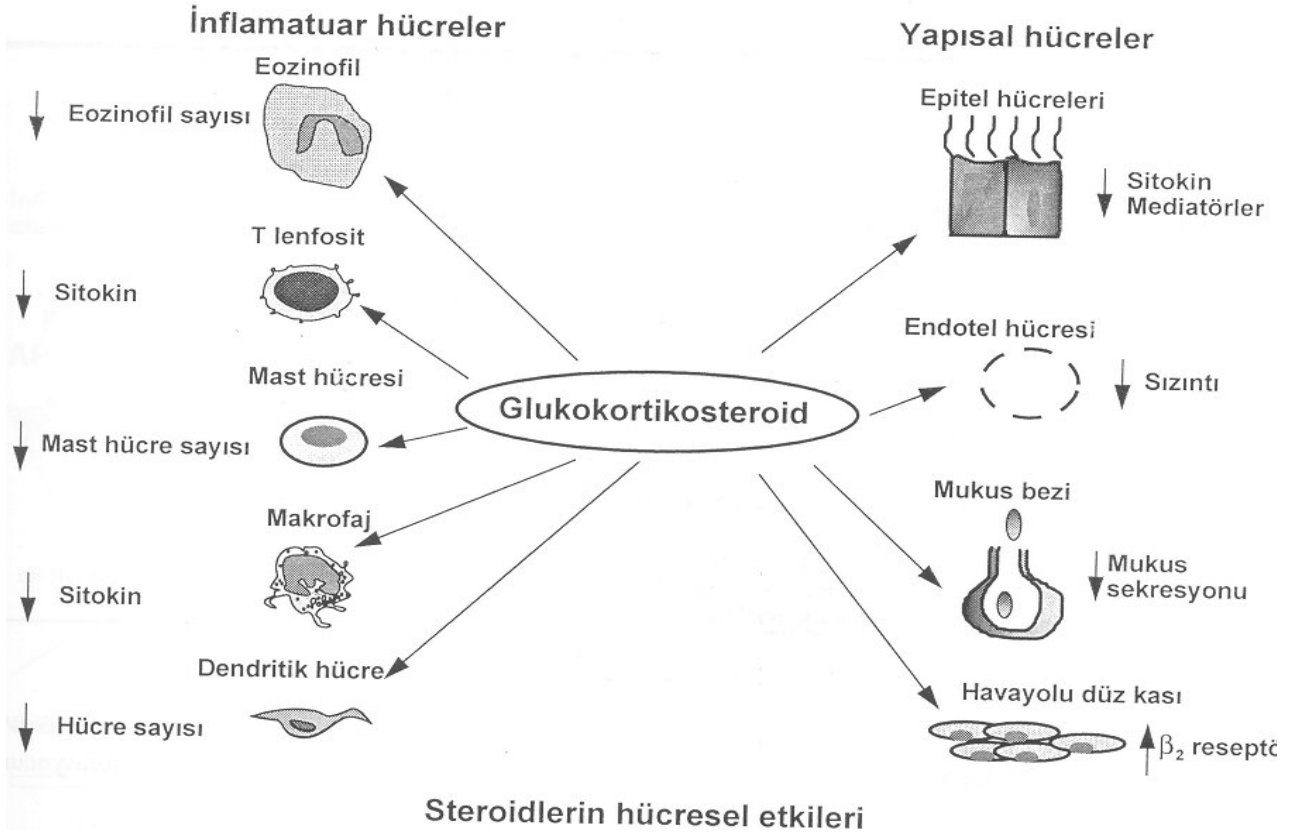
Gen regülasyonunu bu şekilde upregüle etmesinin yanı sıra, steroidler, birtakım sitokinlerin oluşumunu sağlayan genlerin transkripsiyonunda da inhibisyona neden olur. Bunu ya negatif GRE ya da diğer transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girmesi ile sağlar. Bu etkileşim, steroid cevabını belirlemede en önemli noktalardan biridir. Bu transkripsiyon faktörlerinden bir tanesi aktivatör protein-1 (AP-1)'dir. Bu, jun ve fos onkoproteinlerinin bir heterodimeridir. AP-1, DNA'da spesifik bir bölge olan 'Tetradecanoylphorbol 13-acetate = TPA response element' (TRE)'e bağlanır (Şekil 2). Aktif AP-1, nükleusa transloke olur ve promotor bölgeye bağlanarak taşikininler ve substance P gibi peptidleri kodlayan genlerin ekspresyonuna yol açar. Oluşan bu ürünler proinflammatuar özelliktedir. GR-steroid kompleksi AP-1 ile birleştiği zaman AP-1'in sitokin oluşturma etkisinde down regülasyon yapar. İlginç olarak TNF-α ve phorbol esterleri gibi pre-inflamatuar sitokinler daha fazla AP-1 oluşumuna neden olarak AP-1'in DNA'ya bağlanmasını kolaylaştırır. Bu durumda ortamda artmış olan AP-1, aktive GR ile bir protein-protein kompleksi

oluşturur. Bu durumda, nükleustaki DNA'ya bağlanacak serbest GR azalır. Dolayısı ile steroid cevabında beklenene göre bir azalma elde edilir (5-8).

Steroidlerin etkileşime girdiği bir diğer potent bir inflammatuar transkripsiyon faktörü Nükleer faktör-κB (NF-κB)'dir (Şekil 2). NF-κB, normalde T lenfositlerde inhibitör proteinine bağlı olarak inaktive bir durumdadır. TNF gibi bir proinflammatuar sitokin hücre membranına bağlandığı zaman NF-κB'nin inhibitörü olan IκBα fosforile olur. IκBα fosforile olduğunda ise NF-κB, serbest halde kalır ve nükleusa ulaşarak, uygun promotor bölgeye bağlanarak sitokin sentezine yol açar (3,4,8).

Steroidler bu etkiyi Iκ-Bα oluşumunu indükleyerek azaltır. IκBα düzeyi arttıkça, bu sitoplazma ya da nükleusdaki serbest NF-κB ile bağlanarak, NF-κB kaynaklı sitokin oluşumunu inhibe eder. GR bununla etkileşime girdiğinde ise yine DNA'ya bağlanan GR azalacağı için steroid cevabı azalır (5-8).

İnflamatuar cevabı başlatacak olan sinyal, bu tür transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna neden olur.



Şekil 3. Steroidlerin hüresel etkileri görülmektedir.

Bunun sonucu olarak da inflamasyonda rol alacak sitokin ve enzimlerin ekspresyonu gerçekleşir. Steroid ile süprese olan genler arasında kollajenaz, elastaz, plazminojen aktivatörü, nitrik oksit sentetaz, siklooksijenaz tip II ve birçok sitokin ve kemokin genleri yer alır (Tablo 1) (3,4,8).

Özetle aktive GR, lipokortin, nötral endopeptidaz, plazminojen aktivatör inhibitörleri gibi antiinflammatuar genlerin transkripsiyonunu upregüle eder. Bununla birlikte steroidlerin inflamasyonda rol alan genlerin transkripsiyonunu inhibe etmesi de sözkonusudur. Bu anlamda aktif GR ya negatif GRE'ye ya da AP-1 ve NF- $\kappa$ B gibi transkripsiyon faktörlerine bağlanır ve gen ekspresyonunu down-regüle eder (5-8). GR, negatif GRE'ye bağlandığı zaman IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-2, 6, 8, RANTES, MIP-1 $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin gen transkripsiyonunda azalma olur. Diğer sitokinlerin transkripsiyonunun kontrolü ise daha farklıdır. IL-8, NF- $\kappa$ B ile RANTES ise NF- $\kappa$ B ve AP-1 ile regüle edilir (5-8).

$\beta_2$  agonistler, c-AMP oluşumu ve protein kinaz A aktivasyonu ile gende c-AMP'ye cevaplı elemente bağlanan transkripsiyon faktörünün aktivasyonuna yol açar. c-AMP cevaplı element bağlayan protein (CREB)

ve GR arasında direkt bir etkileşim olduğu gösterilmiştir.  $\beta_2$  agonistler, in vitro, insan akciğerinde CREB'i artırır, aynı zamanda GRE bağlanmasını azaltırlar. Bunun sonucu olarak steroid cevabında bir azalma izlenmektedir (3,4,5).

#### Astmada steroidlerin rolü

Steroidler astmatik hava yolundaki lokal salınan sitokinleri değiştirerek inflamatuvar hücrelerinin proliferasyonunu aktivasyonunu ve ortama göçünü önlerler. Bir diğer etkisi  $\beta_2$  adrenoreseptör sayısını artırarak, bu ilaçların etkisini artırır. Ayrıca lipokortin-1 sentezini artırarak inflamasyonda rol alan çeşitli lipid mediatörlerin oluşumunu azaltır. Yukarıda tanımlanan özelliklerden IL-1 ve TNF- $\alpha$  inhibisyonu lökosit-endoel adezyonunu azaltır. IL-4, IL-5, IL-6 ekspresyonun azalması IgE yapımını ve Th2 hücre cevabını azaltır (3,4,6,8).

IL-3, IL-5 ve GM-CSF inhibisyonu eozinofil sayı ve fonksiyonunu azaltır. Ayrıca  $\beta_2$  reseptörleri artırır. Lipokortin ekspresyonunu artırır. Makrofaj ve mast hücre degranülasyonunu inhibe eder. Eozinofil priming'i inhibe eder. Steroidlerin çeşitli hüresel elemanlar üzerine olan etkileri şekil 3'te görülmektedir (Şekil 3) (3,4,6,8).

**Tablo 2.** Steroid direncinde görülen patolojiler**Monositler:**

Steroid tedavisini takiben monosit tamamlayıcı reseptör ekspresyonunun süpresyonunda yetersizlik,  
Steroidlerin nötrofil priming'inde rol oynayan monosit kökenli protein yapımını süprese edememesi,  
Steroide bağlı PPD'de negatif cevapta azalma  
TNF süpresyonunda yetersizlik

**T lenfositler:**

Fitohemaglutininle indüklenen T hücre proliferasyonunun inhibisyonunda yetersizlik  
HLA-DR gibi yüzey aktivasyon belirleyicilerinin ekspresyonlarında artma  
BAL'da T lenfositlerde IL-2 ve IL-4 mRNA düzeyinde artma  
Steroid tedavisi sonrasında BAL T lenfosit IL-4 mRNA ekspresyonunda azalma olmayışı ve <sup>γ</sup> IFN ekspresyonunda artma

**Glukortikoid reseptör bağlama özelliği**

SD hastaların T hücrelerinde, steroid duyarlılara göre GR bağlanma afinitesinde azalma  
Hücre başına düşen GR bağlanma bölgesinde azalma  
SD astmalı olgularda GR-GRE bağlanmasında belirgin düşme olması  
AP-1 ve NF-<sup>κ</sup>B gibi transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunda artma ve bunun sonucu olarak bu faktörlerin serbest GR ile kompleks oluşturmak yoluyla steroid cevabını azaltmaları

**Steroid Direnci**

Steroid dirençli astmada immünolojik ve hücrel olarak 3 tip defekt oluşur (Tablo 2).

**Periferik kan çalışmaları**

Son 10 yılda periferik kanda yapılan çalışmalar sonucunda steroid direncinden başlıca hücrel olayların sözkonusu olduğu öne sürülmüştür. Özellikle SD astmalı olgularda steroidin, periferik kandaki monositler üzerindeki süpresyon yapıcı etkisinin azaldığı gösterilmiştir (9).

1981'de Kay ve arkadaşları, SD astmalı olgularda, steroid ile periferik kanda monositlerde complement reseptör ekspresyonunda bir azalma olmadığını göstermişlerdir (10).

Wilkinson ve arkadaşları sitokinlerin SD astmada önemli rol oynadığını göstermişlerdir. Bu araştırmacılar çalışmalarında steroid tedavi ile SD astmalı olgularda monositlerin nötrofil priming aktivitesinin (NPA) inhibe olmadığını göstermişlerdir (11). Steroid tedavisi sonrasında monositlerde TNF $\alpha$  yapımında bir azalma olmaması diğer gösterilen patolojilerdendir (9).

Bu başlangıç çalışmalarını takiben dikkatler T hücre üzerine yoğunlaşmıştır. Corrigan ve arkadaşlarının çalışmasında SD astmalı olguların T hücrelerinde IL-2 ve HLA-DR ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Ortama deksametazon verilmesi steroid duyarlı olgularda bu sitokini ve HLA'yı inhibe etmesine karşın, SD olgularda bu inhibisyon gösterilememiştir. İlginç olarak siklosporinin hem SD hem de steroid duyarlı astmalı ol-

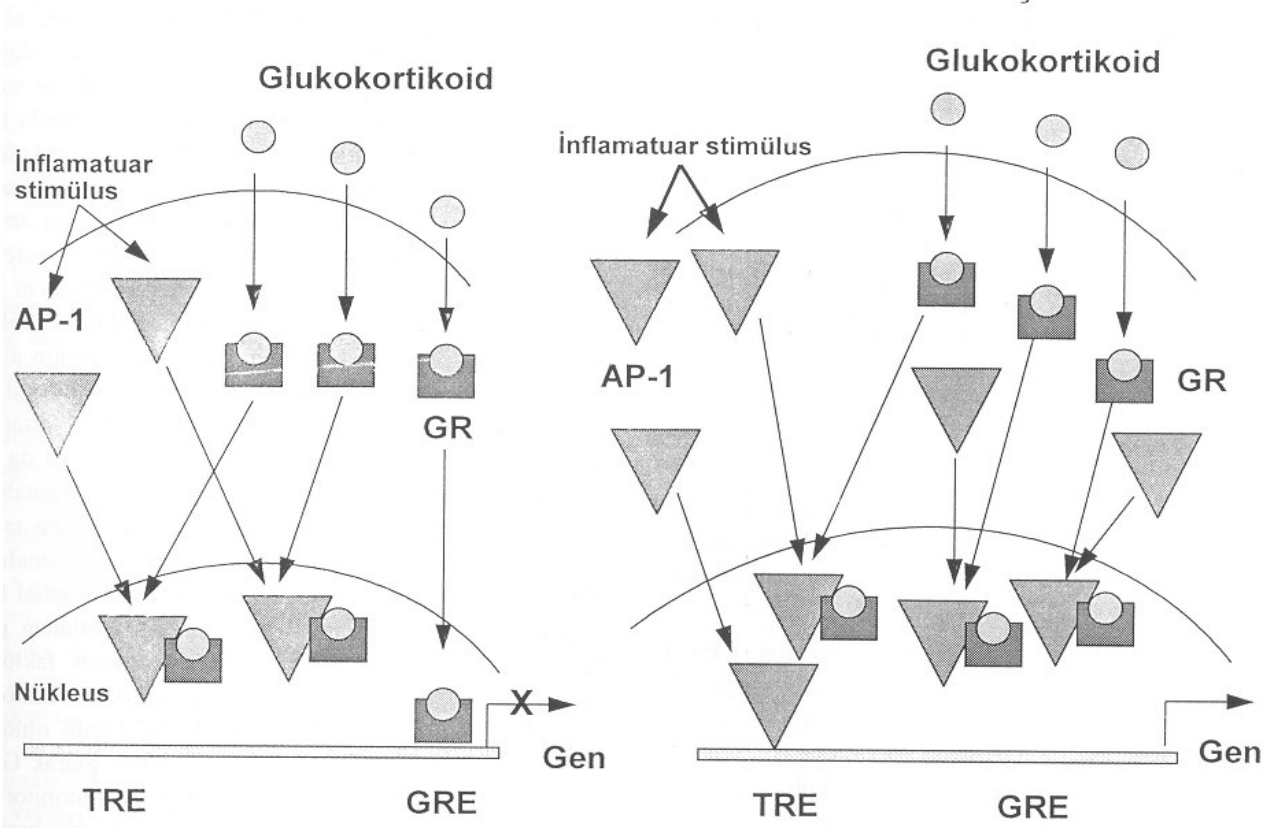
gularda sitokin yapımını ve lenfosit proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (12).

Son dönemlerde yapılan in vitro çalışmalarda SD astmalı olgularda GR bağlanma afinitesinde patoloji olduğu gösterilmiştir (13). Sher ve arkadaşlarının çalışmasında SD astmalı olgularda periferik kan monositlerinin en düşük steroid bağlayıcı özellik gösterdiği saptanmıştır. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında steroid duyarlı olgularda da bu aktivitenin azaldığı gözlenmiştir (14). Yapılan daha ileri çalışmalarda, steroid duyarlılar ile karşılaştırıldığında, SD astmalı olgularda BAL hücrelerinde IL-2 ve IL-4 mRNA ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir. Bir haftalık oral steroid tedaviyi takiben steroid duyarlı olgularda, IL-4 ve IL-2 eksprese eden hücrelerde azalma olurken steroid dirençli olgularda IL-4 eksprese eden hücrelerde bir azalma gözlenmemiştir (15). Sitokinlerin yokluğunda ise bu reseptör bağlanma defektinin geriye dönüşebilir olması, bu defektin süregelen havayolu inflamasyonu sonucu oluşan, edinilmiş bir defekt olduğunu düşündürmektedir (16). GR bağlanmasındaki azalma T hücrelere sınırlıdır. Bu olgularda steroidin terapötik etkisi gözlenmezken yan etkileri izlenebilmektedir.

Sher ve arkadaşları steroid dirençli olguların küçük bir kısmında hücrelerde reseptör yerlerinin sayısında bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Konjenital gibi düşünülen bu defektde ilginç olarak uzun süreli sistemik kullanım öyküleri olmasına karşın steroidin yan etkileri gözlenmemiştir (15).

## STEROİD-DUYARLI ASTMA

## STEROİD-DİRENÇLİ ASTMA



**Şekil 4.** Steroid dirençli astmada, AP-1 aktivasyonundaki artış nedeni ile daha fazla AP-1-GR kompleksi oluşup, steroid cevabı oluşturacak serbest GR azalmakta ve dolayısı ile steroid etkisi gözlenmemektedir.

#### Steroid direncinin moleküler mekanizması

Steroid direncinde kesin mekanizma tam bilinmemektedir. Steroid dirençli artritde tanımlandığı gibi antilipokortin antikolları, steroid dirençli astmada söz konusu değildir (3,4).

GR'nin GRE'ye bağlanmasında bir defekt olduğu gösterilmiştir. Steroid dirençli olgularda bazal AP-1 aktivitesinde artma vardır (17). Bu artış dolayısı ile bunlar GR ile birleşirler. Bu durumda DNA'ya bağlanmaya elverişli GR azalır (Şekil 4). Dolayısı ile steroid cevabında bir azalma olur. Bu durum steroid dirençli olgularda steroid düzeyinin ve metabolik fonksiyonunun normal oluşunu açıklayabilmektedir. Bu steroid direnci yalnızca astmaya özgü olmayıp hastalığın kontrolünde steroid gerektiren romatoid artrit, lösemi ve transplant rejeksiyonunda da geçerlidir. İn vitroda steroid uygulaması sonrasında steroid reseptörlerinde bir down-regülasyon gözlenir. Bu durum in vitro insan akciğerinde de yüksek doz steroid sonrasında gösterilmiştir (17,18).

Bir diğer olasılık da inflamasyonun kendisi steroidin antiinflammatuar etkilerini karşılayabilir. İnflamasyon daha çok AP-1 yapımını uyaracak, bu daha fazla GR ile birleşerek serbest GR düzeyini azaltarak GRE'ye bağlanan az GR bulunmasına yol açacak ve dolayısı ile sitokin yapımında artma izlenecektir.

Yine yüksek doz  $\beta_2$  agonist kullanıldığında CREB oluşumu artacak bu da GR ile protein-protein kompleksi oluşturacak ve GR'nin etkisi azalacaktır (4,12,17,18).

#### Sekonder steroid direnci

Tam bir steroid direnci çok yaygın olmamakla birlikte inflammatuar hastalıklarda steroide yanıt değişkendir. Bu ya tedavi etkilerine ya da hastalık aktivitesine sekonder oluşan çeşitli mekanizmaları yansıtır olabilir.

İnsan akciğerinde IL-1b, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi çeşitli proinflammatuar sitokinler, AP-1 ve NF- $\kappa$ B'yi aktive ederler. Tüm bu sitokinlerin astmatik inflamasyonda yer

aldığı bilindiğinden bu transkripsiyon faktörlerinin de astmatik hava yollarında etkili olduğu düşünülmektedir (17,18).

Aktive olmuş bu transkripsiyon faktörleri aktif GR ile hem nükleusda hem de sitoplazmada protein-protein kompleksi oluştururlar. Bu da efektif GR sayısını ve dolayısı ile DNA'ya bağlanan GR'yi ve oluşan steroid cevabını azaltır (Şekil 4).

Bunun sonucu olarak, inflamasyon arttıkça steroide yanıt azalır. Bu nedenle astmada akut ataklarda oral veya iv steroidler ile kontrolü sağlamak güçtür. Bunun için önce yüksek doz steroid ile steroid cevabının artırılması, daha sonra inflamasyonu kontrol altına alacak daha düşük dozlarda tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (2).

Rezistansın artışından bir diğer sorumlu faktör ise GR'ye etki eden sitokinlerdir. Yüksek konsantrasyonlarda IL-2 ve IL-4'ün T lenfositlerde GR afinitesini azalttığı gösterilmiştir (3,4).

Yüksek konsantrasyonlarda  $\beta_2$  agonist CREB oluşumunu aktive eder. Bunun sonucu GR-CREB birleşmesi oluşur. Bunun sonucu olarak daha az GR DNA'ya bağlanması ile, gözlenen etki azalır. Bu, yüksek doz  $\beta_2$  agonistin steroid direncini oluşturduğunu desteklemektedir. Astmalı olgularda yapılan bir çalışmada 3 hafta boyunca verilen inhaler steroid ile inhaler allerjene hava yolu cevabında azalma olduğu görülmeye karşın, steroid+rölatif olarak yüksek dozda verilen  $\beta_2$  agonist ile 3 haftalık tedavi sonrasında bu korunmanın sağlanmadığı izlenmiştir. Bu bulgular yüksek doz inhale  $\beta_2$  agonistin steroid ile etkileşime girdiğini desteklemektedir. Yüksek doz inhale  $\beta_2$  agonist kullanan olgularda bir miktar steroid direncinin gelişeceği beklenmektedir (2,4).

Bu etki, inhaler steroid dozunun artırılması ile önlenilmektedir. Yine bu etki yüksek doz  $\beta_2$  agonistin astma morbiditesindeki etkilerinden biri de olabilir. Astma akut atağında nebulizer yolu ile yüksek doz  $\beta_2$  agonist kullanılması yüksek doz iv steroide karşı direnç geliştirebilir. Steroid cevabı, bu olgularda inhale  $\beta_2$  agonist dozu düşürülerek tekrar sağlanabilir. Kontrollü olmayan bir çalışmada nebulizer yolu ile verilen  $\beta_2$  agonistin aşamalı olarak azaltılması ile olgularda oral steroide ihtiyaç azalmıştır.

### **Steroid dirençli astmaya yaklaşım**

Bu olguların doğru tanınması ve doğru yaklaşım uygulanması, sadece hastalığı kontrol altına almak için değil aynı zamanda hastayı agresif steroid kullanımına bağlı olarak oluşacak yan etkilerden de korumak için gereklidir. Steroide daha önce bahsedilen kriterler

doğrultusunda, dirençli kabul edilen hastanın anamnez, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları ile astma tanısı doğrulanmalı ve astma ile karışabilecek diğer patolojiler ekarte edilmelidir. Astma tanısı doğrulandıktan sonra steroidin hasta tarafından doğru şekilde ve dozda kullanıldığı denetlenmelidir. Steroid alımında farmakolojik faktörler de önemlidir. İlacın gastrointestinal sistemden emiliminin az olması, enzimatik dönüşümünün az olması, hızlı elimine olması steroid dozunun yetersiz kalmasına neden olur. Bu nedenle gerekirse ilacın farmakokinetiği ile ilgili incelemeler yapılmalıdır. Bu olgularda dikkat edilecek bir diğer konu ise hastanın allerjenlere ve nonspesifik uyaranlara maruziyetidir. Medikal tedavisi en uygun dozda ayarlanmış olsa bile, ortamda hastanın duyarlı olduğu allerjenlerin varlığı ya da sık olarak nonspesifik uyaranlara maruz kalması hastalığın kontrolünü bozacaktır. Bu nedenlerle SD astma tanısı öncesi allerjen eliminasyonundan emin olunmalıdır. Astmalı olgularda sık olarak hastalığı ağız edici faktörlere rastlanır. Bunlar arasında en sık rastlanan gastroösofajial reflüdür (GÖR). Diğer önemli faktörler arasında ise rinit, sinüsit, ilaçlar ve psikolojik faktörler sayılabilir. GÖR, astmalı olgularda %64 gibi oldukça yüksek sıklıkta rastlanmaktadır. Anamnez olarak GÖR şüphelenilen olgularda mutlaka ösofagus pH monitorizasyonu yapılmalı ve reflü saptandıysa tedaviye başlanmalıdır. Diğer önemli bir ağız edici faktör ise sinüsit'tür. Düz grafi ile sinüsit saptanamayan olgularda, anamnez ve fizik inceleme kuvvetle destekliyse paranasal sinüslerin tomografi ile değerlendirilmesi gereklidir. Sinüsit saptanmışsa en az 3 hafta süre ile uygun tedavinin başlanması önerilmektedir. Hastanın kendisinin ya da ailesinden herhangi birinin psikolojik bozukluğu hastanın dengesini bozar. Bu olgularda gerekirse psikiyatriste başvurulması ve tedavinin başlanması gereklidir. Yine aspirin, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya  $\beta$  bloker ilaç kullanımı sorgulanmalıdır.

Olgular bu değerlendirmelerin hepsinden geçmişe ve tanımlanan kriterleri sağlıyorsa bu durumda steroid dirençli astma tanısı alırlar. Bu olgularda steroid kesilir ve immünomodülatuar özellikleri bilinen bazı ilaçlar uygulanır. Bu ilaçlar arasında en yaygın olarak kullanılanları Cyclosporine A (CsA), Methotrexate (Mtx), altın tuzları, TAO ve intravenöz immünglobülinidir. Bu ilaçların steroid bağımlı astmalı olgularda steroid dozunu azaltıcı etkisi bilinmesine karşın, steroid dirençli astmada kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Yine de bu ilaçlar immünomodülatuar ve antiinflamatuvar özellikleri nedeni ile, SD astmalı olgularda en akılcı çözüm olarak görünmektedir (2,3,4).

### Cyclosporine

Cyclosporine-A (CsA) mantarlar tarafından üretilen hücrel immün yanıtı inhibe eden potent bir immünsüpresiftir. Günümüzde özellikle organ transplantasyonu sonrası rejeksiyonu önlemede kullanılan bir ajandır. Antiinflamatuvar özelliği nedeniyle de bazı immünolojik bazı hastalıklarda kullanımı söz konu-sudur.

CsA immünsüpresif etkisini, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ve diğer sitokinlerin sentezini inhibe etmek yolu ile T hücre aktivasyonunu önleyerek sağlar. Bunun yanısıra, mast hücrelerinden lökotrien C4 ve PGD2 salınımını inhibe eder. Diğer immünmodulatuar etkilerini monosit / makrofaj antijen sunumu ile yarışma, makrofajlardan IL-1 oluşumunu azaltma, kan, doku ve kemik iliğinde eozinofil sayısını azaltma ve nötrofil kemotaksisinde azalma ile yapar (19-22).

Szczeklik ve arkadaşlarının çalışmasında steroid bağımlı 12 astmalı olguya 9 ay süre ile CsA verildiğinde, olguların altısında steroid dozunun ortalama 30 mg/gün'den 11 mg/gün'e azaltılabildiği ve astma semptomlarında düzelme sağlandığı gözlenmiştir. Diğer 6 olguda ise yanıt elde edilememiştir. Plasebo kontrollü bir çalışma olmamasına karşın, bu çalışmanın sonuçları gelecek için ümit vermiştir (23).

Yapılan bir diğer çalışmada steroid bağımlı astmalı 33 olguya plasebo kontrollü, cross-over bir düzenle 12 hafta süreyle CsA verildiğinde, CsA alan grupta sabah FEV1 ve PEF değerlerinde düzelme gözlenmiştir. Solunum fonksiyonlarındaki bu düzelmeye karşın semptom-ilaç skorlarında düzelme gözlenmemiştir. Ancak, CsA alan grupta, plaseboya göre steroid dozunda %50'lik bir azalma elde edilmiştir. Yan etki olarak ise hipertrikozis, başağrısı, hipertansiyon ve tremor gözlenmiştir (24).

Mungan ve arkadaşlarının çalışmasında 12 steroid bağımlı ağır astmalı olguda CsA kullanılmış ve 3 ay sonunda steroid ihtiyacı azalmış ve FEV1 değerinde iyileşme saptanmıştır (25).

CsA, antiinflamatuvar etkinliği için önerilen doz 3-5 mg/kg/gün'dür. CsA'nın kullanımını kısıtlayan en önemli noktalardan biri böbrek fonksiyonları ve kan basıncı üzerine olan yan etkileridir. Diğer yan etkileri arasında ise anemi, nöropati, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, hirsutizm sayılabilir. Steroid bağımlı astmada çalışmalar bulunmasına karşın SD astmada etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, CsA, primer etkisinin T hücre proliferasyonu ve sitokin sentezini modüle etmek olması nedeniyle SD astma için önemli bir alternatif ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır.

### Methotrexate (Mtx)

Mtx ilk kez malignite tedavisinde kullanılmış folik asit antagonisti olan bir immünsüpresif ilaçtır. Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek timidin sentezini önler. Bunun sonucu olarak da DNA sentezini ve hücre bölünmesini önler. En önemli etkinliği nötrofil kökenli inflamasyonu baskılamasıdır. Yüksek dozlarda (>50 mg/hafta) antineoplastik ürün olarak kullanılmasına karşın, 5-25 mg/hafta gibi düşük dozlarda antiinflamatuvar etkinlik sağlanır. Toksikitesi bu dozlarda daha azdır. Antiinflamatuvar etkinliğinin mekanizması çok iyi anlaşılacakla birlikte bazofilden histamin salınımının önlenmesi, sitokin salınımının inhibe olması (ör: IL-1) ve nötrofil kemotaksisinin önlenmesi bu mekanizmalardandır. Mtx, CsA ile oluşan kemotaksisi, LTB4, CsA-induced nötrofil migrasyonunu, bazofil-histamin salınımını, mononükleer hücrelerden IL-1 salınımını ve bakteri fagositozunu inhibe eder (19-22).

Etkinin başlaması 4-6 hafta sonradır. İlk kez 1988'de Mullarkey ve arkadaşları tarafından yapılan 24 haftalık çift-kör randomize çalışmada Mtx'in astmadaki etkinliği gösterilmiştir. Astmalı 22 olguda Mtx kullanıldığında haftalık steroid dozlarında %36.5'lik bir azalma gözlenmiştir (26).

Astmalı 31 olgu ile yapılan bir diğer uzun dönem çalışmasında çalışmayı tamamlayabilen 25 olguda ortalama steroid dozunun  $\geq$ 50 oranında azaldığı bulunmuş. KCFT yüksekliği, bulantı, döküntü ve saç seyrelmesi gibi yan etkilerin hiçbiri ilacı kestirecek boyutta bulunmamış (27). Genelde astmada Mtx'in steroid dozunu düşürücü etkisi gösterilmesine karşın bunun karşıtı sonuçlar bildiren araştırmalar da bulunmaktadır. Erzurum ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük doz Mtx ve plasebonun steroid dozunu azaltıcı etkisinin benzer olduğu gösterilmiştir (28).

Triggs ve Davies'in araştırmasında ise yüksek doz Mtx ile (30 mg/hafta) ile oldukça sık yan etki görülmüş ve plasebo ile karşılaştırıldığında steroid dozunu azaltıcı etkisi olmadığı görülmüştür (29). Bu gibi çelişkili sonuçlar nedeniyle Mtx kullanımı bir problem oluşturmaktadır.

Mtx'in yan etkileri; bulantı, iştahsızlık, geçici karaciğer fonksiyonlarında bozulma, myelosüpresyon, mukozit ve dermatitdir. Bu yan etkiler doz-bağımlıdır ve doz azaltıldığı takdirde kaybolur. Potansiyel bir tehlike oluşturan diğer bir yan etki ise hepatik fibrozistir. Nadir bir yan etkidir ve ilacın kümülatif dozlarında bu etki gözlenir. Diğer ciddi yan etkileri pnömonitis, teratojenik etki ve pnömosistis karini pnömonisidir. Bu nedenle Mtx tedavisi başlanmadan önce hastaların basal solunum fonksiyonlarının ve CO difüzyon kapasitesinin değer-



lendirilmesi önem taşımaktadır. Bu gibi ağır yan etkiler nedeniyle astmada Mtx'in kullanımı oldukça kısıtlıdır (19-22).

### **İntravenöz immünglobulin**

İntravenöz immünglobulin (İVİG) bazı immün yetmezlik sendromlarının tedavisinde kullanılmaktadır. İVİG'in potent bir antiinflamatuvar olması nedeniyle SD astmalı olgularda yeni bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte CD8+ süpresör/sitotoksik T hücrelerini stimüle eder; Fc reseptör down-regülasyonuna yol açar; süperantijenlere karşı antikor oluşturur; sitokin gen ekspresyonunda down-regülasyon ve antienfeksiyöz özellikler sergiler (19-22).

Günümüze değin astmada İVİG kullanımı ile ilgili oldukça kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. İlk olarak Mazer ve arkadaşları steroid-bağımlı 8 astmalı çocukda İVİG'yi "open-label" olarak değerlendirmişlerdir. Altı ay süre ile 4 haftada bir İVİG (2 gr/kg) uygulanmış ve bunun sonucunda oral steroid dozunda ortalama %75 oranında bir azalma ile birlikte prick test duyarlılığında ve total IgE düzeylerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Steroid kullanımında azalma ve solunum fonksiyonlarında düzelme olmasına karşın bronş hiperreaktivitesinde düzelme elde edilememiştir. Etkinin, İVİG başlandıktan 2 ay sonra ortaya çıktığı ve kesildikten sonra 8 ile 12 haftaya dek devam ettiği saptanmıştır (30). Tüm bu bulgular İVİG'nin immünoregülatuar özelliklerini destekleyici niteliktedir.

İVİG'in kullanımını kısıtlayan en önemli faktör ilacın pahalı oluşu ve tedavinin uzun sürmesidir. Ayrıca İVİG uygulanımı sırasında bir miktar anafilaksi riski ile viral hastalıkların pasif transferi söz konusu olabilmektedir. İVİG'nün diğer yan etkileri arasında aseptik menenjit, baş ağrısı, bulantı, kusma, döküntü, titreme ve ateş sayılabilir. Daha doğru sonuçlar için plasebo kontrollü çalışmalar önerilmektedir (19-22).

### **Troleandomycin (TAO)**

TAO, metilprednizolonun yarı ömrünü uzatan makrolid bir antibiyotiktir. Bu etki, yalnızca metil prednizolona özgü görülmektedir. TAO, metil prednizolonun hepatik klerensini %60-65 oranında azaltır ve bunun sonucu olarak metil prednizolonun biyolojik ömrü uzar. Bunun yanısıra, nötrofil kemotaksisinde azalma, bazofillerden histamin salınımında inhibisyon ve mukus sekresyonunu azaltma gibi etkileri de vardır (19-22,31).

TAO alternatif astma tedavileri arasında belki de en iyi incelenmiş olanıdır. Pek çok çalışmada, TAO'nun steroid dozunu azaltıcı etkisi ve immünmodülatuar etkisi gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak bronş duyarlılığında azalma olduğu saptanmıştır.

İlacın yan etkileri arasında kemik mineral dancitesinde azalma, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, serum glukoz ve kolesterol düzeylerinde artma, kolestatik hepatit, bulantı, kusma, ishal, döküntü ve ürtiker yer alır. Yan etkilerin riski doğrultusunda SD astmada TAO'nun henüz tanımlanmış bir rolü bulunmamaktadır. Günümüzde TAO-metil prednizolon kullanımı daha ziyade yan etkiden korunmak için TAO'nun düşük dozda verilmesi şeklindedir.

### **Altın Tuzları**

Altın tuzları 1800'lü yılların son yıllarından itibaren çok sayıda enfeksiyöz ve otoimmün hastalığın tedavisinde önerilmiştir. Günümüzde romatoid artrit tedavisinde önerilmektedir.

Oral altın preparatları (auronofin) %29 oranında altın içerir. Auronofinin in vitroda antiallerjik ve immün-süpresif özellikleri olduğu bilinmektedir. Bazofillerden histamin salınımının inhibisyonu, mediatör-induced düz kas kontraksiyonunu, mast hücresinden histamin ve lökotrien salınımını ve antikor oluşumunu inhibe eder. İlk kez 1978'de, Muranaka tarafından parenteral altının steroid-bağımlı astmada efektif olduğu gösterilmiştir. Acıcan ve arkadaşlarının çalışmasında, astmalı 3 olguya oral altın verildiğinde, 9 ile 12 ay sonraki değerlendirmede bu olgularda sistemik steroid ihtiyacının azaldığı ve klinik olarak iyileşme sağlandığı gözlenmiştir (32). Daha sonraki yıllarda da pek çok çalışmada oral altın tuzlarının, oral steroid dozunu azalttığı ve daha da önemlisi bronş aşırı duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir.

En önemli yan etkisi, tedavinin kesilmesine neden olabilecek düzeyde mukokütan reaksiyonların izlenmesidir. Bunun yanısıra varolan egzematöz lezyonlarda alevlenme, ürtiker, stomatit ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma görülür. Gastrointestinal yakınmalar oldukça sık görülmesine karşın, diğer yan etkilerle karşılaştırıldığında göreceli olarak hafif seyredir (19-22). Bu ilaçların yanısıra, Hydroxychloroquine, Dapsone, inhale furosemide, İV magnezyum sülfat gibi ajanlar da alternatif antiinflamatuvar ajanlardır.

### **Gelecekteki tedavi yaklaşımları**

SD astma, tedavisi ve kontrolü güç bir hastalık grubu olarak karşımıza çıkmaktadır. Astma tedavisindeki son görüşler, yeni antiinflamatuvar ve immünmodülatuar ilaçların kullanılması doğrultusundadır. Steroid tedavisine yanıt, astmalı olgularda değişebilmekte ve kötü yanıtı belirleyen en önemli faktör süregelen inflamasyonun varlığı olarak tanımlanmaktadır. Bunun yanısıra genetik yatkınlık ve hastanın aldığı farmakolojik tedavi de kötü yanıtı neden olabilmektedir. Bu alanda yeni yaklaşım yöntemleri arasında lökotrien antagonistleri, anti-adezyon molekülleri ile tedavi, anti-sitokin ajanlar, VIP

analogları, nitrodilatörler, selektif fosfodiesteraz inhibitörleri, düşük toksisiteli immünsüpresif ajanlar, inflamatuvar hücrelerin selektif inhibisyonu ve K<sup>+</sup> kanal açıcıları sayılabilir. Topikal etkinliği yüksek, bağlanma afinitesi fazla ve akciğere dağılımı oldukça iyi olan budesonide ve fluticasone gibi yeni inhale antiinflamatuvarların kullanıma girmesi de SD astmalı olgularda faydalı olabilir.

#### KAYNAKLAR

- Schwartz HJ, Lawel FC, Melby JC. Steroid resistance in bronchial asthma. *Ann Intern Med* 1968; 69:493-9.
- Nimmagadda SR, Spahn JD, Leung DY, Szeffler SJ. Steroid-resistant asthma: evaluation and management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77:345-56.
- Cypcar D, Busse WW. Steroid resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:362-72.
- Woolcock AJ. Corticosteroid-resistant asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:45-8.
- Baraniuk JN. Molecular actions of glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 141-2.
- Barnes PJ. Molecular mechanism of steroid action in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 159-68.
- Didonato JA, Saatçioğlu F, Karin M. Molecular mechanism of immunosuppression and anti-inflammatory activities by glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:11-5.
- Barnes PJ. Mechanism of action of glucocorticoids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:21-7.
- Lane SJ, Lee TH. Mononuclear cells in corticosteroid-resistant asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:49-52.
- Kay AB, Diaz P, Cormichael J, Grant IWB. Corticosteroid-resistant chronic asthma and monocyte complement receptors. *Clin Exp Immunol* 1981; 44:576-80.
- Wilkinson JRW, Lane SJ, Lee TH. The effects of corticosteroids on cytokine generation and expression of activation antigens by monocytes in bronchial asthma. *Int Arch Allergy Clin Immunol* 1991; 94:220-1.
- Corrigan CJ. Corticosteroid-resistant asthma: T lymphocyte defects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:53-7.
- Sher ER, Leung DY, Suis W, Kam JC, et al. Steroid-resistant asthma: Cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy. *J Clin Invest* 1994; 93:33-9.
- Adcock IM, Lane SJ, Brown CR, Lee TH, Barnes PJ. Differences in binding of glucocorticoid receptor to DNA in steroid-resistant asthma. *J Immunol* 1995; 154: 3500-05.
- Leung DY, Martin RJ, Szeffler SJ, et al. The airways of steroid-resistant vs steroid sensitive asthma are associated with different patterns of cytokine gene expression. *J Exp Med* 1995; 181:33-40.
- Spahn JD, Leung DY, Suis W, et al. Reduced glucocorticoid binding affinity in asthma is related to ongoing allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1709-14.
- Adcock IM, Lane SJ, Brown CR, Lee TH, Barnes PJ. Abnormal glucocorticoid receptor/AP-1 interaction in steroid-resistant asthma. *J Exp Med* 1995; 182: 1951-58.
- Adcock IM. Steroid resistance in asthma: Molecular mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:58-61.
- Moss RB. Alternative pharmacotherapies for steroid-dependent asthma. *Chest* 1995;107:817-25.
- Busse WW, McGill K, Jarjour NN. Current management of asthma patients with corticosteroid resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:70-3.
- Sorkness CA, Pharm D, Bush RK. Alternatives to corticosteroids in the treatment of asthma. *Immunol and Allergy Clin North Am* 1993; 13:917-38.
- Ruhl R, Halpern GM, Gershwin ME. Unconventional approaches to drug therapy in severe asthma. *Allergol et Immunopathol* 1993; 21:53-60.
- Szczeklik A, Nizonkowska E, Dwarski D, et al. Cyclosporine for steroid-dependent asthma. *Allergy* 1991; 46:312-5.
- Alexander AG, Barnes NC, Kay AB. Trial of cyclosporine in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet* 1992; 339: 324-8.
- Mungan D, Mısırlıgil Z, Sin B, Kaya A, Demirel Y, Gürbüz L. Cyclosporine in steroid-dependent asthma. *Allergol Et Immunopathol* 1995; 23:202-6.
- Mullarkey MF, Blumenstein BA, Andrede WP, et al. Methotrexate in the treatment of corticosteroid-dependent asthma. *N Engl J Med* 1988; 318:603-7.
- Shiner RJ, Nunn AJ, Fan Chung K, Geddes DM. Randomised, double blind placebo controlled trial of methotrexate in steroid dependent asthma. *Lancet* 1990; 336:137-40.
- Erzurum SC, Leff JA, Evans CJ, et al. Lack of benefit of methotrexate in severe, steroid-dependent asthma. *Ann Intern Med* 1991; 114: 353-60.
- Trigg CJ, Davies RJ. Comparison of methotrexate 30 mg per week with placebo in chronic steroid-dependent asthma: a 12 week double blind cross-over study. *Respir Med* 1993; 87:211-6.
- Mazer BD, Gelford EW. An open label study of high dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:976-83.
- Siracusa A, Brugnami, Fiordi T, et al. Troleandomycin in the treatment of difficult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:677-82.
- Acıcan T, Mısırlıgil Z, Gürbüz L, Demirel YS, Mungan D, Sin B. Kortikosteroid bağımlı astmalı hastalarda immünomodülatuar tedavi. *Solunum* 1993; 16: 708-14.