

Astma Patogenezi

Haluk TÜRKTAŞ*

*Prof.Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD, ANKARA

Bronşial astma "Hava yolları düz kasının kasılması sonucu oluşan, kendiliğinden ya da tedavi ile kısa sürede düzelebilen diffuz hava yolu obstrüksiyonu" olarak tanımlanırken (1,2), 1970'li yılların sonlarında fiberoptik bronkoskopinin astmalı hastalarda da yapılmaya başlanması astma patogenezinin açıklanmasında önemli bir dönüm noktası olmuştur. Bronkoskopi ile alınan lavaj ve bronş mukoza biyopsi örneklerinin incelenmesinde önceki yıllarda sadece ölümle sonuçlanan ağır astmalı hastalarda varlığı kabul edilen kronik inflamatuvar değişikliklerin asemptomatik hafif astmalı hastalarda bile olduğu gösterilmiştir (3,4). Böylece bronşial astmada ortaya çıkan fizyolojik değişikliklerin nedenleri açıklanabilmiş (5,6) ve astma tekrar tanımlanmıştır.

Astma "Mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler başta olmak üzere değişik hücrelerin rol oynadığı hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Duyarlı kişilerde hava yollarındaki bu inflamasyon nöbetler şeklinde gelen öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissine neden olmaktadır ve yakınmalar özellikle gece ve sabaha karşı ortaya çıkmaktadır. Hastada var olan bu semptomlar diffuz hava yolu obstrüksiyonuna bağlıdır. Hava yolu obstrüksiyonu değişik derecelerde olup, genellikle reverzibledir ve spontan ya da tedavi ile düzelebilir. Ayrıca hava yollarındaki kronik inflamasyon hava yollarının değişik uyarılara karşı duyarlılığının artmasına neden olmaktadır" (7).

Yeni tanıma göre bronşial astma hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Hastada ortaya çıkan hava yolu obstrüksiyonu ve bronş aşırı duyarlılığı gibi fonksiyonel bozuklukların nedeni hava yollarındaki kronik inflamasyondur. Hastalığın ağırlığı, hava yollarındaki inflamasyonun yoğunluğu ile paralellik göstermektedir.

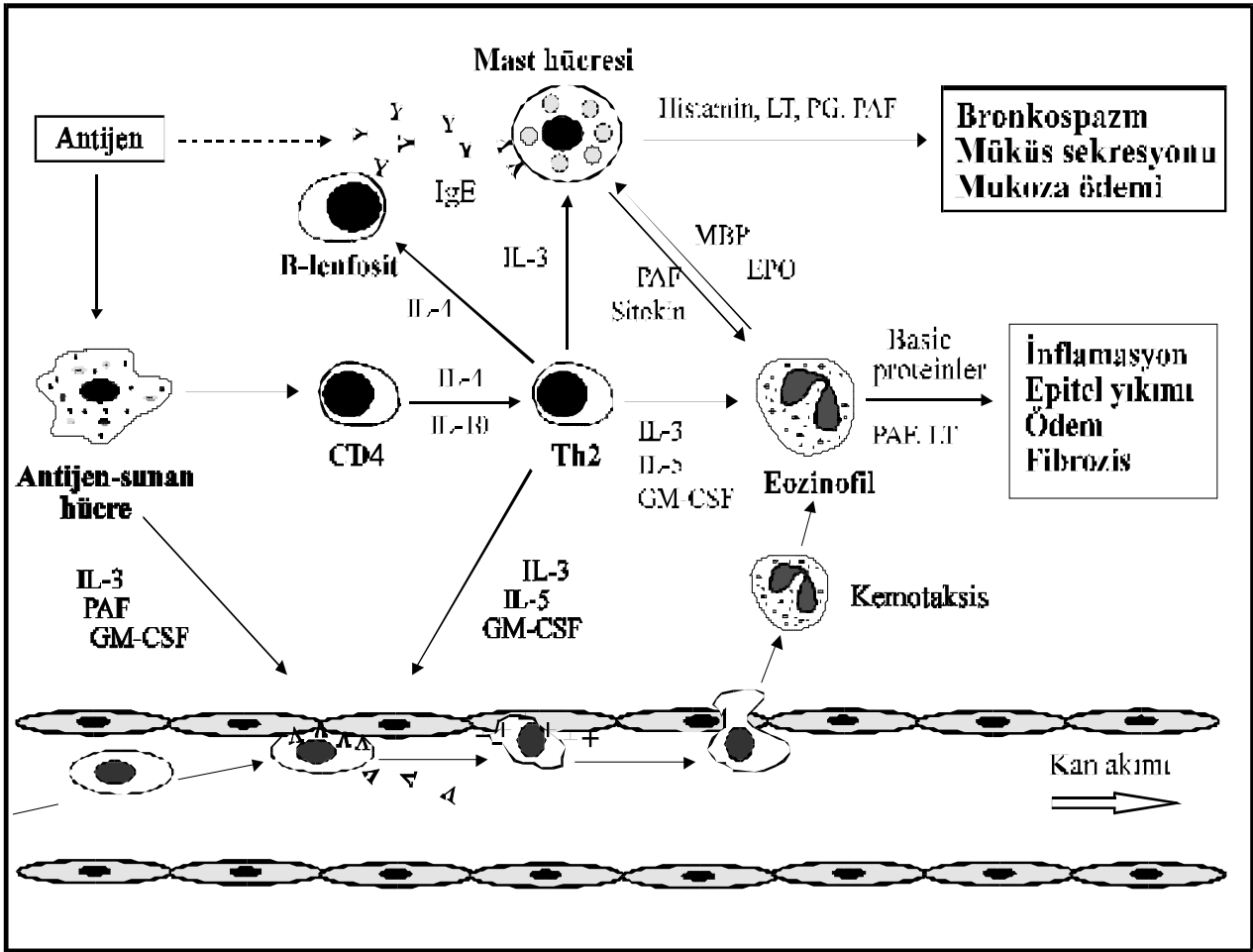
dir. Günümüzde, astma patogenezindeki temel olayın inflamasyon olduğunun gösterilmesi ile astma tedavisindeki görüşler de değişmiş ve tedavide antiinflamatuvar ilaçlar ön plana çıkmıştır.

Hava yolu inflamasyonunun oluşmasında genetik ve çevresel faktörler rol oynarlar. Genetik yatkınlığı olan kişilerin yoğun olarak allerjen ile karşılaşması sonucu allerjene karşı spesifik IgE yapılıdır. Böylece kişi sensitize olur. Viral enfeksiyonlar, pasif sigara içimi ve hava kirliliği gibi adjuvan faktörler sensitizasyonu kolaylaştırır. Duyarlanmış kişinin duyarlı olduğu antijen ile küçük dozlarda bile uzun süre karşılaşması hava yollarında kronik inflamasyonun gelişmesine neden olur. Atopik astmalı hastalarda inflamasyon IgE aracılığı ile olurken, özellikle erişkin hastalarda görülen intrensek astmada ise hava yolu inflamasyonuna neden olan faktör, ya da faktörler henüz bilinmemektedir. Ancak bu grup hastalarda IgE yüksekliği yoktur ve inflamasyon IgE dışı mekanizmalar ile oluşmaktadır. Sonuç olarak ister IgE aracılığı ile olsun, isterse nonatopik olsun bronşial astmalı hastalarda ortaya çıkan fizyolojik bozuklukların ve dolayısıyla semptomların altta yatan nedeni hava yollarının kronik inflamasyonudur. Hava yolu inflamasyonunda lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve eozinofiller rol oynar. Lenfositler kronik inflamasyonun modülasyonundan sorumludur ve orkestra şefi rolünü üstlenmişlerdir. Mast hücreleri ve özellikle eozinofiller efektör hücrelerdir (8,9).

Kanda dolaşan eozinofillerin inflamasyon bölgesinde birikmesi doku hasarının oluşmasında çok önemlidir. Eozinofilik inflamasyonun başlamasında ilk adım inhalasyon ile alınan antijenin solunum yollarında antijen-sunan hücreler tarafından fagosite edilip, bu antijenin CD4+ lenfositlere sunulması ile başlar. Genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile CD4+ lenfositler, bronşial astmada hava yolu inflamasyonunun modülasyonunda temel hücreler olan Th2 lenfositlere farklılaşırlar. Th2 lenfositlerde, Th1 hücrelerde yapılmayan IL-4, IL-5 gibi sitokinler yapılıdır. Bunlardan IL-4 IgE yapımın-

Geliş Tarihi: 15.07.1997

Yazışma Adresi: Dr.Haluk TÜRKTAŞ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ABD, ANKARA



Şekil 1. Bronş astmasında eozinofilik inflamasyon.

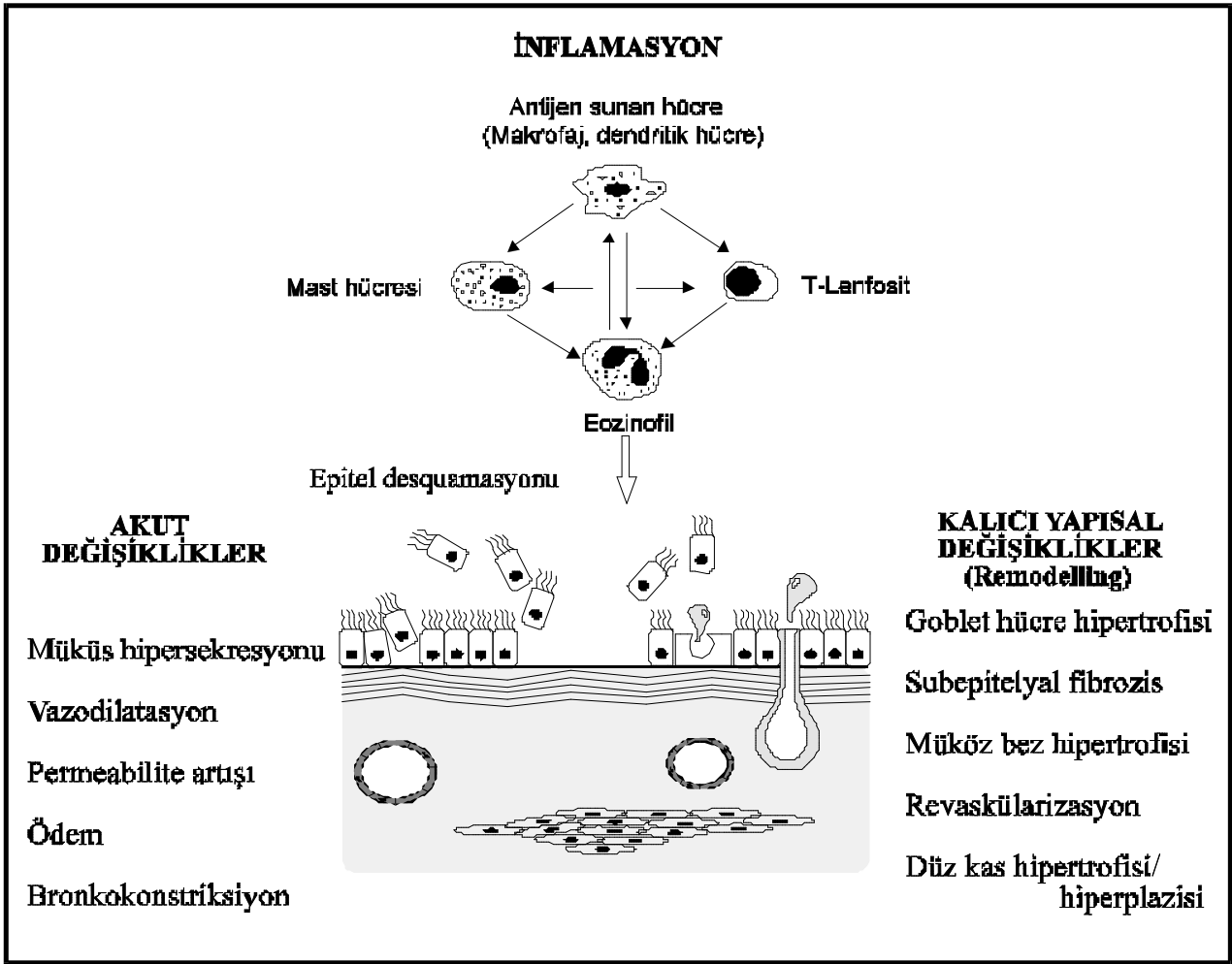
dan, IL-5 ise eozinofilik inflamasyondan sorumludur (10,11,12) (Şekil 1).

Eozinofiller, antijen sunumu ile diferansiye olup aktivasyon kazanmış olan Th2 lenfositlerden açığa çıkan IL-3, IL-5, GM-CSF gibi sitokinlerin etkisi ile kemik iliğinde matürasyonunu tamamlayıp kana geçerler. Kanda sayıları artan ve serbestçe dolaşan eozinofiller inflamasyon bölgesinde vasküler endotelde tutulmaya ve burada birikmeye başlarlar. Eozinofillerin vasküler endotele yapışmasında ve inflamasyon bölgesine göçünde adezyon molekülleri önemli roller üstlenirler. Antijen sunan hücrelerden, IgE aracılığı ile aktive olup degranüle olan mast hücrelerinden ve Th2 lenfositlerden açığa çıkan IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF gibi sitokinler ve PAF endotelde ve eozinofillerde adezyon moleküllerinin belirmesini (ekspresyonunu) artırırlar. Böylece endotele yapışan eozinofiller transendotelial migrasyon (diapedez) ile interstisyel dokuya geçerler. İnflamatuar odaktaki hücrelerden açığa çıkan sitokinler (IL-3, IL-5,

GM-CSF) ve lipid mediatörler (PAF, LTB4) diapedez ile interstisyel dokuya geçen eozinofillerin inflamasyon bölgesine göçünü sağlarlar ve sonuçta hava yollarında eozinofilik inflamasyon yerleşir (Şekil 1).

Bronş mukozasına göç eden eozinofiller ortamda bulunan lenfosit, makrofaj, mast hücresi gibi diğer inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan sitokinler, nöropeptidler, lipid mediatörler, immunglobulinler ya da kompleman aracılığı ile aktive olurlar. Aktive olmuş eozinofillerin yaşam süresi uzar, yüzey reseptör sayısı artar, inflamatuvar mediatör yapımı artar, degranüle olur ve sitotoksik etkileri artar. Aktive olmuş eozinofillerden açığa çıkan lizofosfolipaz enzimi balgam incelemesinde kristaller şeklinde görülür, buna "Charcot-Leyden" kristalleri denir.

Eozinofil kaynaklı basic proteinler (MBP, ECP) ve oksidatif mekanizmalar bronş epitelinde kolumnar hücreler ile bazal hücreler arasında bulunan dezmozom-



Şekil 2. Hava yolu inflamasyonuna sekonder oluşan yapısal değişiklikler.

ları parçalayarak epitel bütünlüğünün bozulmasına ve epitel hücrelerinin lümene dökülmesine neden olurlar. Bazal membrana sıkı bağlar ile bağlanan bazal hücreler genelde sağlam kalırlar. Bronşial astmalı hastalarda bronkoalveoler lavaj sıvısında ve balgamda epitel hücreleri artmış bulunur. Epitel hücreleri balgamda tek, tek görülebileceği gibi, kümeler şeklinde de görülebilir. Böyle kümeler halinde mukozadan ayrılmış epitel hücrelerine "Creola cisimciği" denir. Balgamdaki Creola cisimciği sayısı ile astma ağırlığı paralellik gösterir. Epitel bütünlüğünün bozulması bronşial astmada hava yolu aşırı duyarlılığı, diffüz reversiblen hava yolu obstrüksiyonu gibi fizyolojik değişikliklerin ortaya çıkmasında önemlidir.

Epitel bütünlüğünün bozulması dışında, inflamatuvar hücre kaynaklı mediatörler (özellikle lipid mediatörler) bronş mukozasındaki kapillerlerde vazodilatasyona, permeabilite artışına ve mukoza ödemeine neden olurlar.

Salgı bezlerinin uyarılması sonucu aşırı müküs sekresyonu, düz kas kasılması ve düz kas hipertrofisi diğer bulgularıdır. Kronik astmalı hastaların bronş mukozasında oluşan diğer önemli bir değişiklik bazal membran altında bağ dokusu artışıdır. Epitel hücrelerinden, mast hücrelerinden ve eozinofillerden açığa çıkan interlökin-1 (IL-1), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforming growth faktör alfa ve beta (TGF α ve β) gibi büyüme faktörlerinin etkisi ile bazal membran altında tip I, III ve V kollagen birikerek subepitelyal fibrozise neden olur.

Eozinofillerin yanı sıra mast hücreleri de aktive olur. Mast hücre aktivasyonunda rol oynayan en önemli faktör IL-4 uyarısı ile sentez edilen antijen spesifik IgE dir. Mast hücrelerinin immünojik aktivasyonu ve degranülasyonu yüksek afiniteli Fc ϵ reseptörlerine antijen ile birlikte iki IgE molekülünün bağlanıp, köprüleşmesi ile başlar. Degranüle olmuş mast hücrelerinden histamin,

triptaz, PGD2 ve LTC4 gibi mediatörler açığa çıkar. Bu mediatörler bronkospazma, vazodilatasyon, kapiller permeabilite artışı, mukoza ödemi ve müküs sekresyonuna neden olurlar. Allerjen ile karşılaştıktan 3-5 dakika sonra öksürük, nefes darlığı ve wheezing ile ortaya çıkan ve 2-3 saat içerisinde spontan, ya da tedavi ile kaybolan erken tip astmatik reaksiyondan mast hücre kaynaklı bu mediatörler sorumludur.

Mast hücrelerinin kronik inflamasyondaki rolleri erken tip reaksiyonda olduğu gibi net olarak bilinmemektedir. Ancak son zamanlarda mast hücrelerinin de, hava yolu inflamasyonundan sorumlu tutulan proinflamatuvar sitokinleri sentezlediği gösterilmiştir. Astmalı hastalarda kronik inflamasyonun başlamasının mast hücreleri ile olduğu kabul edilmektedir. Hastalığın başlangıç dönemlerinde inflamasyonun modülasyonu mast hücreleri aracılığı ile olurken, hastalığın kronikleşmesi ile aktive olan Th2 lenfositlerin bu görevi üstlendiği varsayılmaktadır.

Bronş mukozasında oluşan epitel desquamasyonu, vazodilatasyon, ödem, bronkokonstrüksiyon, müküs hipersekresyonu gibi reversible değişiklikler ve subepitelyal fibrozis, revaskülarizasyon, submukozal salgı bezleri hipertrofisi ve bronş düz kas hipertrofisi gibi kalıcı yapısal değişiklikler (remodelling) eozinofiller ve mast hücreleri gibi efektör hücreler aracılığı ile olmaktadır. Bronş astmasında bronş mukozasında kronik inflamasyona bağlı oluşan reversibl ve kalıcı yapısal değişiklikler Şekil-2'de şematize edilmiştir (14).

Astmalı hastalarda bronş hiperreaktivitesi ve diffüz hava yolu obstrüksiyonu gibi fizyolojik değişikliklerin altta yatan nedeni kronik inflamasyon ve inflamasyona sekonder ortaya çıkan yapısal değişikliklerdir (15,16).

Bronşial astmada artmış hava yolu duyarlılığının temel nedeni hava yollarının kronik inflamasyonudur. Bronş duvarında oluşan yapısal değişiklikler bronş lümeninin daralmasına neden olur. Kalibresi azalmış dolayısıyla direnci artmış hava yolu normal genişlikteki hava yollarına göre çok daha kolay daralır, yani duyarlılığı artmıştır. Bu nedenle hava yolu duyarlılığını göstermek için yapılan bronkoprovokasyon testinde bazal hava yolu çapı (bazal FEV1 değeri) ortaya çıkacak cevapta önemli rol oynar.

Kronik hava yolu inflamasyonu, bronş kalibresinde azalma ile birlikte bronş epitel yıkımına neden olarak da bronşial hiperreaktivitenin oluşmasında rol oynar. Epitel bütünlüğünün bozulması sonucu myelinsiz duyu sinirlerinin (C-lifleri) uçları açığa çıkar. Toz, duman, sülfür dioksit gibi nonspesifik uyarılar bu duyu sinirlerine çok daha kolay ulaşırlar ve kolinerjik afferent uyarıyı oluştururlar. Vagal sinir ile gelen efferentler, ya da oluşan ak-

son refleksi ise bronş düz kasının kasılmasına neden olur. Ayrıca epitel tabakası sadece mekanik bir bariyer görevi yapmayıp metabolik fonksiyonları da vardır. Sağlam epitel hücresinden yapılarak bronş düz kasını gevşetip bronkomotor tonüste rol oynayan bazı maddelerin yapımı epitel harabiyeti ile birlikte azalır ve böylece bronş düz kas tonüsü artar. Ayrıca zedelenmiş epitel hücresinden açığa çıkan lipid mediatörler de bronş düz kas tonüsünü artırır.

Kronik inflamasyon ve yapısal değişiklikler sonucu yukarıda özetlenen mekanizmalar ile bronşlar aşırı duyarlı hale gelir ve artık hava yolları küçük uyarılar ile daralabilme özelliği kazanır.

Bronşial astmalı hastalarda hava yolları akut bronkokonstrüksiyon, ödem, müköz tıkaçlar ve kalıcı yapısal değişiklikler sonucu diffüz ve genellikle reversible olarak daralır. Hava yolu obstrüksiyonuna neden olan bu faktörler farklı hastalarda farklı derecelerde bulunur ve zaman içerisinde bunların ağırlığı değişebilir. Bu nedenle astmalı hastalarda solunum fonksiyon bozukluğu ve semptomların derecesi hastadan hastaya, ya da değişik zamanlarda farklılık göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. CIBA Foundation Guest Symposium. Terminology, definitions, classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14:286.
2. American Thoracic Society Committee on diagnostic standards definitions and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:762.
3. Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:806-17.
4. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:697-704.
5. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:599-606.
6. Jeffrey PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural quantification study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1745-53.
7. Global Initiative For Asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung, and Blood Institute Publication Number 95-3659, January 1995.
8. Ricci M, Matucci A, Rossi O. Cellular and molecular basis of airway allergic inflammation. *Allergol Immunopathol* 1994; 22:184-89.
9. Holgate ST. Cells, cytokines and inflammation in asthma. International conference of American Academy of Allergy and Immunology. March, 1995, New York. *Proceeding Book* pp 1-38.
10. Holt PG. Regulation of antigen-presenting cell function (s) in lung and airway tissues. *Eur Respir J* 1993; 6:120-29.

11. Romagnani S. Th1 and Th2 cells: role in human disorders. European Congress of Allergology and Clinical Immunology. 24-25 June 1995, Madrid. Proceeding book 5-9.
12. Romagnani S. Induction of Th1 and Th2 response: a key role for the "natural" immune response. *Immunol Today* 1992; 13:379-81.
13. Ricci M, Rossi O, Bertoni M, Matucci A. The importance of Th2-like cells in the pathogenesis of airway allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:360-9.
14. Bosquet J. et al. Asthma a disease remodelling the airways. *Allergy* 1992; 47:3-11.
15. Cockcroft DW, O'Byrne PM. Mechanisms of airway hyperresponsiveness, in Weis EB, Stein M (eds). *Bronchial asthma, Mechanisms and therapeutics*, 3 rd ed. Boston, Little Brown, ch4, 1993.
16. O'Byrne PM. Airway responsiveness to pharmacological agents, in Clark TJH, Godfrey S and Lee TH (eds). *Asthma* 3 rd ed., Chapman Hall Medical London ch 4, 1992.