

BÖLÜM 1.3**PATOJENEZ****ANAHTAR NOKTALAR**

Hava yolunun yapısal ve inflamatuvar hücrelerinin katıldığı kronik inflamasyon ve bronş aşırı duyarlılığı, astımın temel özelliklerindedir.

Astım hava yollarının inflamatuvar bir hastalığı olup karakteristik patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanan birçok inflamatuvar hücre ve mediatörleri içerir (1). Bu inflamasyonun hava yolu hiperreaktivitesi ve astım semptomları ile güçlü ilişkisi de bilinmektedir.

Hava yolu inflamasyonunun temel özellikleri

Semptomlar epizodik olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli ve astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki de net olarak gösterilememiştir (2). İnflamasyon bütün hava yollarını etkiler ama fizyolojik etkileri orta boy bronşlarda en belirgindir. Hava yollarındaki inflamasyon paterni, allerjik, non-allerjik, veya aspirinle indüklenebilir olmak üzere astımın bütün klinik formlarında ve bütün yaş gruplarında benzer görünmektedir.

Mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, dendritik hücreler, makrofaj ve nötrofiller inflamasyonda rol alan inflamatu-

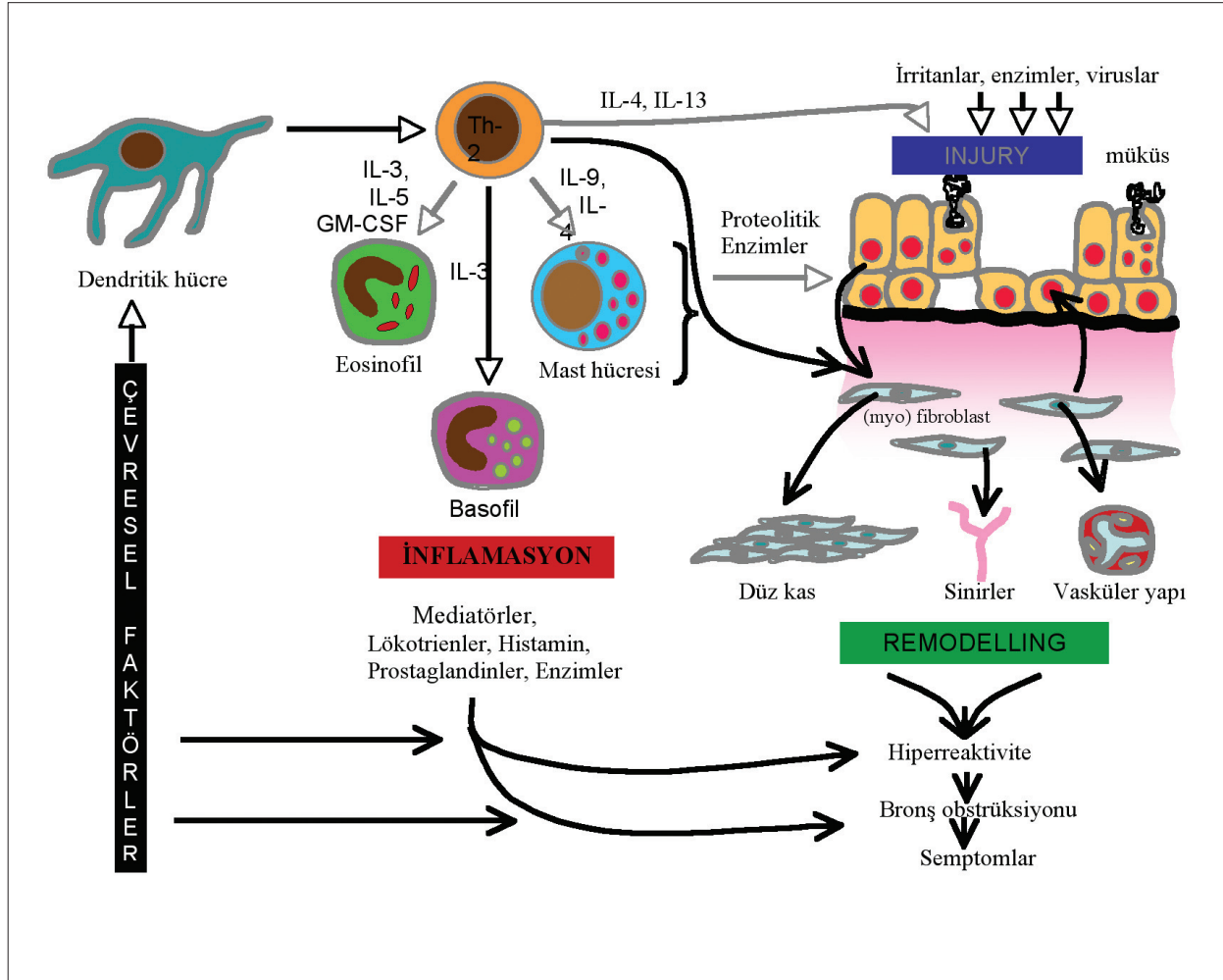
var hücreler olup ayrıca epitel, düz kas, endotel hücreleri; fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sınırları da inflamasyonda rol alan hava yolu yapısal hücreleridir (3-11).

Astımla ilişkili çok sayıda mediatörün olduğu ve bunların hava yollarındaki karmaşık inflamasyonu yönettikleri artık bilinmektedir. Astım patogenezinde rol alan anahtar mediatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL1 β , TNF- α , GM-CSF, IL4, IL5 ve IL13'ü içeren sitokinler; histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D2'dir (12-17).

Astım hastalarının hava yollarında inflamatuvar cevaba ek olarak, hava yolu yeniden yapılanması (remodeling) olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler de olmaktadır (18,19). Bu değişikliklerin bir kısmı astımın ağırlığı ile ilişkilidir ve hava yollarında relatif olarak irreversible darlıkla sonuçlanabilir. Bazal membran altında kollajen lifleri ve proteoglikanların birikimine bağlı olarak astımlılarda subepitelyal fibrozis oluşur. Aynı zamanda hava yolu düz kasında artış, kan damarlarında proliferasyon ve mukus sekresyonunda artış olur (20,21) (Şekil 1.3.1).

Fizyopatoloji

Hava yolu daralması semptom ve fizyolojik değişikliklere yol açan asıl olaydır. Hava yollarındaki düz kas kontraksiyonu, ödem, yeniden yapılanmaya bağlı duvar kalın-



Şekil 1.3.1. Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling)

laşması, mukus sekresyonu artışı ve bunun oluşturduğu tıkaçlar hava yolu daralmasını ortaya çıkarır.

Astım tanısının bileşenlerinden biri olan hava yolu aşırı duyarlılığı astımlı hastanın hava yollarının normalde zararsız olan bir uyarana karşı daralmayla cevap vermesidir. Bu daralma da değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı semptomlara neden olur. Hava yollarındaki bu aşırı duyarlılık hem inflamasyon hem de hava yollarının onarımı ile ilişkili olup, tedavi ile kısmen geri dönebilir. Hava yolu aşırı duyarlılığının mekanizması, birkaç hipotez ileri sürülmüş olmakla birlikte, henüz tam olarak bilinmemektedir (21,22):

1. Hava yolu düz kas hücrelerinin artmış hacim ve/veya kontraktilesinin sonucu olarak ortaya çıkan hava yolu düz kasının aşırı kontraksiyonu
2. Bronkokonstriktör maddeler inhale edildiğinde hava yolu duvarındaki inflamatuvar değişiklikler sonucunda ortaya çıkan hava yolu kontraksiyonunun karşılanamaması hava yollarında aşırı daralmaya ve normal hava yollarında bulunan maksimum kontraksiyon platosunda bir kayba neden olabilir.
3. Ödem ve yapısal değişikliklerle ortaya çıkan hava yolu duvarı kalınlaşması, geometrik nedenlerle ortaya çıkan hava yolu düz kasi kontraksiyonuna bağlı gelişen hava yolu daralmasını daha da artırır.
4. İnflamasyon nedeniyle duyarlı hale gelebilen duyuşal sinirler duyuşal uyarılara cevap olarak aşırı bronkokonstriksiyona yol açar.

KAYNAKLAR

1. Busse WW, Lemanske RF. Jr. N Engl J Med 2001;344:350-62.
2. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1720-45.
3. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? Eur Respir J 2000;15:961-8.
4. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? J Allergy Clin Immunol 2004;114:58-65.
5. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. Trends Immunol 2004;25:477-82.
6. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. J Allergy Clin Immunol 2003;111:450-63.
7. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, et al. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. N Engl J Med 2006;354:1117-29.
8. Çokuğraş H, Akçakaya N, Seçkin, Camcioğlu Y, Sarımurat N, Aksoy F. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. Thorax 2001;56:25-9.
9. Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. Curr Opin Immunol 2004;16:702-8.
10. Sin B, Misirligil Z, Demirel YS, et al. Increased chemotactic responses of neutrophils in intrinsic and mixed asthmatic patients. Allergol Immunopathol 1994;22:204-8. (İntrensek ve mikst tipteki astımlılarda nötrofillerin kemotaktik cevapları artmıştır).
11. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. Clin Exp Allergy 2003;33:1622-8.
12. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. Immunol Allergy Clin North Am 2004;24:667-83, vii.
13. Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. Annu Rev Med 2001;52:1-14.
14. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. Physiol Rev 2004;84:731-65.
15. Türkteş H, Oğuzülgen K, Köktürk N, Memiş L, Erbaş D. Correlation of exhaled nitric oxide levels and airway inflammation markers in stable asthmatic patients. J Asthma 2003;4:425-430.
16. Ekmekçi OB, Donma O, Sardoğan E, et al. Iron, nitric oxide, and myeloperoxidase in asthmatic patients. Biochemistry 2004;69:462-7.
17. Köktürk N, Tatlıcıoğlu T, Memiş L, Akyürek N, Akyol G. Expression of transforming growth factor β 1 in bronchial biopsies in asthma and COPD. J Asthma 2003;40(8):887-93.
18. James A. Airway remodeling in asthma. Curr Opin Pulm Med 2005;11:1-6.
19. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. Airway remodeling in asthma. Chest 2003;123(3 Suppl):417S-22S.
20. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. J Allergy Clin Immunol 2004;114(2 Suppl):S2-17.
21. Black JL. Asthma-more muscle cells or more muscular cells? Am J Respir Crit Care Med 2004;169:980-1.
22. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. Chest 2003;123 (3 Suppl):356S-62S.