

ASTIM BÜLTENİ

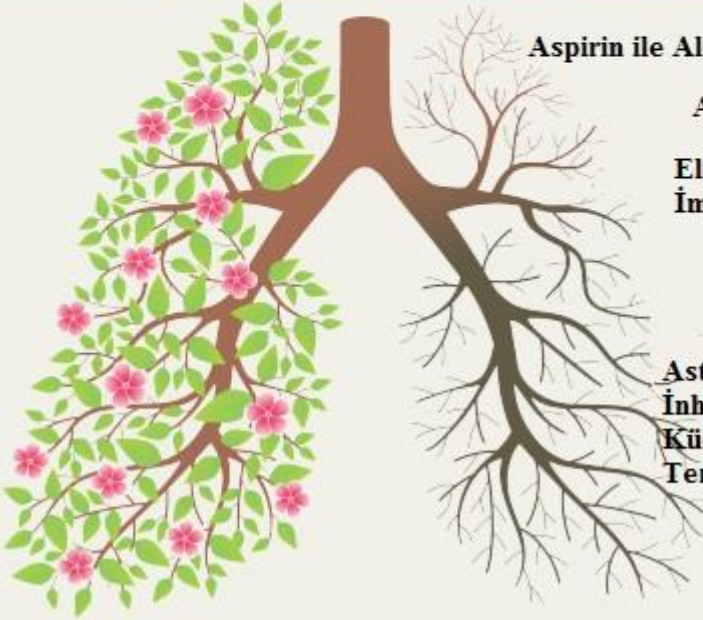
Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

ISSN 2148-3221



Türkiye
Solunum
Araştırmaları
Derneği

Ocak 2018 - 1



Aspirin ile Alevlenen Hava Yolu Hastalığı ■

Astım Atak ve Viral Etkenler ■

**Elektronik Sigaranın (E-Sigara)
İmmünotoksik Özellikleri** ■

Obezite ve Astım İlişkisi ■

Astım ve T Hücreler ■

**Astım İçin Plazminojen aktivatör
İnhibitörünün Oral Yoldan Etkili
Küçük Moleküllü İnhibitörünün
Terapötik Potansiyeli** ■

Editör: Arzu Didem Yalçın

www.solunum.org.tr

ASPIRİN İLE ALEVLENEN HAVA YOLU HASTALIĞI

Semra Demir* ve Müge Olgaç**

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İmmunoloji ve Allerji Kliniği**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, İmmunoloji ve Allerji Kliniği**Özet**

Aspirin ile alevlenen hava yolu hastalığı (aspirin exacerbated respiratory disease-AERD), astım ve/veya nazal poliplerle seyreden kronik rinosinüziti olan hastalarda aspirin veya diğer siklooksijenaz enzim inhibisyonu yapan nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçların (NSAİİ) kullanımı sonrasında solunumsal şikayetlerinde artış olması olarak tanımlanmaktadır. Ağır astımda daha sık görülmesi nedeniyle önem arz eden geç başlangıçlı kronik bir hastalıktır. Tanınmaması ve gerekli önlemlerin alınmaması durumunda aspirin ya da diğer NSAİİ'lerin kullanımı sonrası ciddi sistemik hipersensitivite reaksiyonu ve hatta mekanik ventilasyon gerektirecek şiddette astım atağı gelişebilmektedir. Tanı aspirin provokasyon testi ile konulur. Astım tedavisine ek olarak, sık cerrahi ya da medikal polipektomi gerektiren hastalarda aspirin desensitizasyonu yapılmaktadır. Bu derlemede, AASH farklı yönleri ile güncel bilgiler ışığında gözden geçirilecektir.

Giriş

Aspirin ile alevlenen hava yolu hastalığı (AERD), astım, rinosinüzit ve/veya nazal polipozis gibi kronik solunum yolu hastalığı olanlarda, solunumsal şikayetlerin aspirin ve/veya diğer NSAİİ ile alevlenmesi olarak tanımlanmaktadır (1). Üst ve alt hava yollarında oluşan sebebi bilinmeyen eozinofilik inflamasyona bağlı olarak gelişmektedir ve en önemli belirteci nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı sonrasında solunumsal şikayetlerinde alevlenme olmasıdır (1). 1920'lerin başından beri bilinen bu hastalık ilk olarak Widal tarafından tanımlanmıştır (2). Ancak sıklıkla tanınıp gündeme gelmesi 1968'de Samter tarafından tanımlanmasına dayanmaktadır (3). Widal sendromu, Samter sendromu ya da Samter triadı olarak anılan bu hastalık

için daha sonra aspirin tiradı ve aspirin duyarlı astım gibi isimler kullanılmış ancak hastalıkta tek sorun astım olmadığı için aspirin ile alevlenen hava yolu hastalığı (AERD) daha uygun görülmüş ve kullanılmaya başlanmıştır (1). NSAİİ hipersensitivite alt grubu olarak da geçen bu durum Avrupa Allerji Derneği ilaç grubu tarafından NSAİİ ile alevlenen hava yolu hastalığı olarak adlandırılmaya başlanmıştır (4). Günümüzde sıklıkla AERD kullanıldığı için bu derlemede de AERD olarak geçecektir.

Epidemiyoloji

Hastalık genellikle 30-40 yaş civarında başlamaktadır (5). Görülme sıklığı ile ilgili, yapılan çalışmanın popülasyonuna, kullanılan 'astım duyarlılığı' tanımına ve tanı metoduna bağlı olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir. Genel popülasyonda görülme sıklığı %0,3-0,9'dur (6). Erişkin astımlılarda görülme sıklığı anamnez ile tanı konulan çalışmalarda Polonyalılarda %4 ve Avusturalyalılarda %12 ve tanının ilaç provokasyon testi ile konulduğu çalışmaları içeren bir meta analizde %21,1 bulunmuştur (7-9). Yakın zamanda yayınlanan başka bir meta analizde ise çalışma metodundan bağımsız olarak %7 saptanmıştır. (10). Nazal polipozisli astım hastalarında görülme sıklığı %30-40'lara kadar çıkmaktadır (6). Türklere yapılan 1344 astımlı hastanın incelendiği çok merkezli bir çalışmada ise AERD oranı %13,6 olarak saptanmıştır (11). Ülkemizde yapılan, 308 NSAİİ hipersensitivitesi hastasının incelendiği bir çalışmada ise AERD sıklığı %3,6 bulunmuştur (12).

Çocuklarda AERD erişkinlere göre oldukça daha az, %1-5 civarında görülmektedir (9). Hastalığın hangi cinsiyette daha baskın olduğu ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda erkeklerde (erkek:kadın=2,3:1) bazı çalışmalarda kadınlarda (kadın:erkek=3:1) daha sık olduğu yönünde sonuçlara varılmıştır (10,13). Ancak başka bir çalışmada ise benzer oranda bulunmuştur (kadın:erkek:1,05) (14). Bu farklılıklar çalışmanın metodundan ve uygulandığı popülasyondaki farklılıklardan kaynaklanabilir.

NSAİİ duyarlılığı ciddi astımlılarda daha sık görülmektedir (10).

Patofizyoloji

AERD'de hava yolu mukozasında ve poliplerde sisteinil lökotrien üretim salgilayan yoğun mast hücresi, eozinofil ve bazofil infiltrasyonu vardır (15-17). Artmış sisteinil lökotrien seviyesine ek olarak inflamatuvar hücre yüzeylerindeki sisteinil lökotrien-1 reseptör ekspresyonlarının ve sisteinil lökotrienlere karşı havayolu duyarlılığının artması AERD'de görülen diğer patolojidir. NSAİİ'lara bağlı olarak şikayetlerde alevlenme olması immunolojik olmayan bir hipersensitivite reaksiyonudur. NSAİİ'lar arasıdonik asiti prostaglandin, prostasiklin ve tromboksana metabolize eden siklooksijenaz (COX) enziminin inhibe olmasına ve sisteinil lökotrienlerin artmasına yol açmaktadır. Artan sisteinil lökotrienler inflamasyona, mukus sekresyonuna, bronkokonstrüksiyona, ve vasküler geçirgenliğin artmasına neden olmaktadır (18-20).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda timik stromal lenfopoetin ve IL-33'ün AERD patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (21, 22). Bu sitokinlerin ve lökotrienlerin grup 2 doğal lenfoid hücrelerin aktivasyonuna neden olduğu bilgisinden yola çıkarak AERD'de grup 2 doğal lenfoid hücrelerin yeri araştırılmış ve tip 2 inflamasyondan sorumlu tip 2 sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 ve IL-13) üretiminde rol alan bu hücrelerin COX-1 inhibisyonu yapılması sonrası nasal mukoza örneklerinde ve kanda belirgin derecede arttığı gösterilerek patofizyolojide rol aldıkları sonucuna varılmıştır (23, 24).

Klinik

Genellikle rinit ile başlayan ve daha sonra hiperplastik sinüzit ve nazal polipozis gelişimi görülen bu hastalarda astım çocukluktan beri var olacağı gibi nazal semptomlar başladıktan sonra 1-5 yıl içinde de gelişebilir (25, 26). Bazı hastalarda ise astım hiç gelişmeyebilir (26). AERD'li hastalarda astım tedaviye refrakter şiddetli astım şeklinde seyrebilmektedir (27).

Periferik kanda, balgamda ve nazal poliplerde eozinofillerde artış görülür (5). Bu hastalarda atopi daha nadiren görülmektedir (28).

Aspirin ya da diğer ağırlıklı olarak COX-1 inhibisyonu yapan NSAİİ'ların kullanımı sonrasında immünolojik olmayan rinit ve astım atakları görülmektedir. Terapötik dozda aspirin ya da diğer NSAİİ alımını takiben genellikle 30-90 dakika içinde ancak bazen de 3 saate kadar uzayabilen sistemik reaksiyon gelişebilmektedir. Semptom spektrumu; flaşing, rinit, konjesyon, laringospasm ve astım alevlenmesini içermektedir (5). Bazen bu ataklar çok şiddetli seyrebilmekte ve hatta entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilmektedir (5).

Bu hastalarda ayrıca, karın ağrısı, mide bulantısı, ishal gibi gastrointestinal şikayetler ve eritematöz maküler raş veya ürtiker, anjiyoödem gibi dermatolojik ekstrapulmoner semptom ve bulgular da görülebilmektedir (29).

Eşlik eden hastalık varlığı klasik astımda olduğu gibi AERD'li hastalarda da önemli bir problemdir. Gastro-özefageal reflü hastalığı, obezite, hiperlipidemi ve hipertansiyonun AERD'li hastalarda NSAİİ tolerabl astımlılara göre anlamlı oranda daha sık eşlik ettiği, diyabet, psikolojik bozukluklar, koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinin AERD'lilerde anlamlı oranda olmasa da daha sık olduğu gösterilmiştir (30).

Astımlı hastalarda daha sık (yaklaşık olarak %20-40) olmakla beraber, rinitli hastalarda ya da genel popülasyonda alkol tüketimi sonrasında solunumsal şikayetlerde artış olduğu bilinmektedir (31-34). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, alkol tüketimi sonrası alt ve/veya üst solunum yolu semptomlarının görülme sıklığı AERD'lilerde, aspirin tolerant astımlılara ve aspirin tolerant nasal polipozisli hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla; %83, %43 ve %43) (35). Bu hastalarda hangi alkol türünün reaksiyonu tetiklediği sorulduğunda her ne kadar kırmızı şarap daha suçlu gibi dursa da anlamlı bir fark saptanmamıştır (35). Aynı çalışmada tüketilen alkol miktarı ile reaksiyon başlangıcı arasındaki ilişki araştırılmış ve AERD'li hastaların büyük bir çoğunluğunda birkaç yudumun dahi reaksiyonu başlatabildiği ve reaksiyonun genellikle ilk 1 saat içerisinde geliştiği görülmüştür (35).

Tanı

AERD tanısında detaylı bir anamnez temeli oluşturmaktadır. Bu hastaların çoğunluğunda tanı NSAİİ ile gelişen solunum yolu reaksiyonu sonrasında konulmaktadır (28). Ancak birçok hasta sık ya da hiç NSAİİ kullanmadığı için bu durumun farkında olmayabilmektedir (36).

Alkole de alevlenebilmesi nedeniyle, bu da öyküde sorgulanmalıdır (36).

Kesin tanı aspirin provokasyon testi ile konulmaktadır ve şüphelenilen hastalarda tanıyı doğrulamak ya da dışlamak için mutlaka uygun koşullarda yapılmalıdır (5, 28).

Ciddi reaksiyon riski olması nedeniyle tanı koydurtabilecek çeşitli in vitro testler araştırılmıştır. Bunlar içerisinde sadece idrar lökotrien E4 (LTE₄) seviyesinin astımlı hastalarda aspirin duyarlılığı riskini gösterebilecek bir biyo-belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır (37). Henüz pratik kullanıma girmemiş olan bu

testin tanısal değeri daha detaylı çalışmalar ile doğrulanmalıdır. Dolayısıyla halen daha aspirin provokasyon testi tanıda altın standarttır.

Aspirin provokasyon testi

Oral, inhaler (bronşial), nazal ve intravenöz olmak üzere 4 çeşit aspirin provokasyon testi bulunmaktadır (4, 38). Bu testler ciddi reaksiyon riski nedeniyle acil müdahale ekipmanlarının hazırda bulundurulduğu, deneyimli merkezlerde, bu konuda eğitilmiş doktorlar tarafından yapılmalıdır. Hastaların işleme başlamadan önce astım açısından stabil olduklarından emin olunmalı ve damar yolları açılmalıdır. Bazal FEV1 değeri %70'den ya da 1,5 lt'den fazla olmalıdır (1). Provokasyon testine başlamadan önce kullanılan bazı ilaçların kesilmesi gerekmektedir. Bunlar; kısa etkili beta agonist ve ipratropium bromid 6-8 saat önce, uzun etkili beta agonist, uzun etkili teofilin ve tiotropium bromid 24 mümkünse 48 saat önce, kısa etkili antihistaminikler 3 gün önce, kromolin sodyum 8 saat önce, anti-lökotrienler 1 hafta önce kesilmelidir (1). Eğer düzenli oral kortikosteroid kullanılıyorsa, dozu 10 mg prednizolon eşdeğerini geçmemelidir. Bronşial ya da inhaler korikosteroidler mümkün olan en düşük dozda kullanılmalıdır (1).

Oral aspirin provokasyon testi: 4 çeşit aspirin provokasyon yöntemi bulunmasına rağmen oral aspirin provokasyon yöntemi daha sık kullanılmaktadır. Tablo 1'de sıklıkla kullanılan tek kör plasebo kontrollü oral aspirin provokasyon testi gösterilmiştir. 30 mg aspirin ile başlanıp 3 saat aralıklarla doz artırılan bu protokolda hastanın öyküdeki reaksiyon şiddetine göre dozlar belirlenmektedir. Ciddi reaksiyonlarda doz artımı daha yavaş yapılmaktadır. İkinci gün 30-45-60 mg aspirin, üçüncü günde 100-150-325 mg verilmesi gibi doz modifikasyonu hastaya ve reaksiyon ciddiyetine göre yapılmaktadır (13). Her ne kadar zaman ve yoğun işgücü gerektirse de 1970'li yılların başından beri klinik pratikte kullanılmaktadır. Oral yol spirometri dışında özel bir ekipman gerektirmemektedir.

Tablo 1: AERD tanısını doğrulamak için kullanılan üç günlük tek kör plasebo kontrollü oral aspirin provokasyon testi

Zaman	1. Gün	2. Gün	3. Gün
1. doz	Plasebo	ASA 30 mg	ASA 100-150 mg
2. doz (ilk dozdan üç saat sonra)	Plasebo	ASA 45-60 mg	ASA 150-325 mg
3. doz (ikinci dozdan 3 saat sonra)	Plasebo	ASA 60-100 mg	ASA 325-650 mg

Berges-Gimeno M, ve ark.'larının çalışmasından alınmıştır (13).

ASA: asetilsalisilik asit (aspirin).

İlk gün plasebo olmak üzere iki günde tamalanabilecek başka bir oral aspirin provokasyon testinde aspirin artan dozlarda 27, 44, 117 ve 312 mg (total doz 500 mg) olarak 1,5-2 saat aralıklarla verilir. İşlem sonunda reaksiyon görülmez ancak hastanın öyküsü kuvvetli ise 1,5 -2 saat sonra bir 500 mg'lık doz daha verilerek totalde 1000 mg'a ulaşılabilir. Eğer hastanın öyküdeki reaksiyonu ciddi, yani dispnenin ön planda olduğu ya da anafilaktik şok gibi bir reaksiyon ise 10 mg ardından 17 mg gibi daha düşük dozlardan başlanıp devam edilebilir (39).

Test süresince her dozdan yarım saat sonra FEV1 ölçümü yapılmalı, bazale göre %20'den fazla düşme olması durumunda test pozitif kabul edilip sonlandırılmalıdır. Testin pozitif kabul edildiği diğer durumlar ise nazo-oküler semptomların gelişmesidir (1). FEV1'de %20 düşme sağlayan minimum aspirin dozu hastadan hastaya ve astımın kontrol seviyesine göre değişmektedir (1).

Oral aspirin provokasyon testi kontraindikasyonları; hastanın öyküsünde aspirin ya da diğer NSAİİ'lerin kullanımına bağlı çok ciddi anafilaktik reaksiyon varlığı (bu durumda nazal provokasyon düşünülmeli), ciddi kalp, karaciğer, böbrek ve gastrointestinal sindirim sistemi ile ilgili hastalık varlığı, son 4 hafta içerisinde solunum yolları enfeksiyonu geçirilmesi, hamilelik ve hastanın beta bloker kullanmasıdır (39).

Bronşiyal (inhaler) aspirin provokasyon testinde çözülebilir sentetik aspirin analogu olan lysin aspirin kullanılmaktadır (39, 40). Yarım saatlik aralar ile artan dozlarda ilaç verilmekte ve her dozdan sonra FEV1 ölçümü yapılmaktadır. FEV1'de bazale göre %20 ve daha fazla düşüş olması durumunda test pozitif

kabul edilmelidir. Bu yöntem daha hızlı ve güvenilirdir ancak sensitivitesi daha düşüktür (1).

Nazal provokasyon testinde önceleri çözülebilir lysin-aspirin kullanılırken son zamanlarda yeni bir yöntem olarak ketorolak sprey kullanılmaktadır. 30 dakika aralarla artan dozlarda uygulama yapılmaktadır (41). Bu testte nazal semptom skoru, rinomanometri ve/veya akustik rinometri değerleri temel alınır. Sistemik reaksiyona neden olmadığı için oral provokasyon testine göre daha güvenilirdir. Nazal semptomları ön planda olan ve ciddi astımı olup oral provokasyon testinin kontrendike olduğu hastalarda önerilmektedir (1). Ancak testin sensitivitesi, oral ve inhaler testlere göre daha düşüktür. Bu testin sonucu negatif olan hastalar takip edilmeli ve mümkün olduğu dönemlerde oral ya da inhaler yolla tekrar provoke edilmelidirler. Septal perforasyonu ya da nazal poliplere sekonder ciddi nazal tıkanıklığı olan hastalar bu test için uygun değildir (1).

İntravenöz aspirin provokasyon testi Japonya'da kullanılmakta ve bu testte de lysin-aspirin artan dozlarda 30 dakikada bir verilmektedir (42).

Tedavi

Klasik astımda olduğu gibi astım semptomlarının kontrolü için astım şiddetine göre inhale kortikosteroidler (İKS) ve uzun etkili beta agonistler (LABA) kullanılmaktadır (1). Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) ve 5-LO inhibitörleri lökotrien düzeylerini etkilediğinden dolayı bu hastalarda faydalı olabilmektedir. Oral kortikosteroid ve beta agonist tüketimini azalttığı gösterilen bu ilaçların kullanımı AERD'li hastalarda ön plandadır (43).

Bu hastalarda kronik rinosinüzit ve nazal polipozis hayat kalitesini etkileyen önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunlara yönelik nazal steroid ve yine LTRA'ler kullanılabilmektedir (1, 43). Ancak bu tedaviler polipleri kontrol altına almakta yetersiz kalabilmektedir. Bu durumda cerrahi ya da sistemik kortikosteroidler ile medikal polipektomi önerilebilmektedir. Ancak polipektomi sonrası nüksün sık olduğu akılda tutulmalıdır (1).

AERD'li hastalar selektif COX-1 inhibisyonu yapan NSAİİ'dan uzak durmaları konusunda kati bir dille uyarılmalı ve bu hastalara gerektiğinde kullanabilmeleri için analjezik ve antipiretik ilaç bulunmalıdır. Genellikle selektif COX-2 inhibisyonu yapan NSAİİ bu hastalarda güvenli olmakla beraber ülkemizde bulunmamaktadır (44). Düşük dozda COX-1 inhibisyonu yapmayan meloksikam ve/veya nimesulid ya da parasetamol her ne kadar daha tolerabl olsalar da reaksiyon riski yine de olduğu için gözlem altında deneyimli kişiler tarafından yapılan provokasyon testi sonucuna göre verilebilir (45, 46).

AERD’de görülen reaksiyonların sebebi COX-1 enziminin inhibe olmasıdır ki besinlerde bulunan salisilatlar gibi aspirin dışı salisilatların bilindiği kadarıyla böyle bir fonksiyonu bulunmamaktadır. Bu nedenle bu besinlerin tüketilmemesinin bir faydasının olmayacağı yönünde bir kanı vardı. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda bunun aksi yönünde bulgular elde edilmiştir. Nazal polipozisli hastalarda, salisilatlarla oral besin provokasyonu yapılan bir çalışmada AERD’lilerde aspirini tolere edebilen nazal polipozisli hastalara göre salisilat intoleransının anlamlı oranda daha fazla olduğu saptanmıştır (47). Düşük salisilatlı diyetin etkisinin değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışmada ise normal diyete göre, hastaların astım kontrol testi, nazal sinüs semptom ve endoskopik skorlarında anlamlı derecede düşme olduğu görülmüştür (47). Dolayısıyla bu hastalarda düşük salisilat içeren diyetin AERD tedavisinde kullanılabilecek yeni bir tedavi modalitesi olabileceği gündeme gelebilir; ancak bu bilginin başka çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

Aspirin desensitizasyonu

Aspirine duyarlı hastalarda, düşük dozlardan başlanıp artan miktarlarda aspirin verilerek 2-3 günde hastanın aspirin kullanmasının yani geçici tolerans durumunun sağlandığı işlemidir (1). Topikal kortikosteroid ve diğer tedavilere yanıtı olmayan nazal polipozisli, kortikosteroid bağımlı astımlı, kardiyovasküler hastalıklar için aspirin kullanımının gerekli olduğu ve kronik inflamatuvar hastalığı olup NSAİİ kullanım ihtiyacı olan hastalarda bu tedavi seçeneği gündeme gelmektedir (1). İşlem sistemik reaksiyon riski taşıdığı için acil uygun koşullarda, konusunda uzman kişiler tarafından yapılmalıdır (1).

Aspirin desensitizasyonunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Kronik desensitizasyonun periferik monositlerde LTB₄ sentezini baskıladığı, idrarda LTE₄ seviyesini ve inhale LTE₄’e inhaler yanıtı azalttığı gösterilmiştir (1).

Aspirin desensitizasyonu hastaların astım ve nazal semptomlarını düzelterek yaşam kalitelerini arttırmaktadır. Sinüs enfeksiyonlarının sıklığını ve en önemlisi de sistemik kortikosteroid kullanımını azaltmaktadır (48-52). İdeal olarak, fonksiyonel endoskopik sinus cerrahisi (FESC) sonrasında yapılmalıdır. FESC sonrası yapılan aspirin desensitizasyonu, cerrahi müdahalenin uygulanmadığı, aspirin desensitizasyonunun tek başına yapılmasına kıyasla daha fazla fayda göstermektedir, ayrıca poliplerin tekrar büyümelerini yavaşlatarak, revizyon cerrahisine kadar olan süreyi uzatmaktadır (48). Bu tedavinin etkinliğini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Fakat halen işlem uygulanmadan hangi hastanın fayda göreceği bilinmemektedir (1).

Desensitizasyon öncesinde allerjik rinit, gastroözefageal reflü ve sinobronşiyal enfeksiyonlar gibi komorbiditelerin optimum tedavisi gereklidir. Hastanın öyküsündeki NSAİİ hipersensitivite reaksiyonunun şiddetli olması desensitizasyon yapılmasına engel olmadığı gibi öyküdeki reaksiyon şiddeti desensitizasyon esnasında gelişebilecek reaksiyon şiddetini öngörme imkanı vermemektedir. (53).

Provokasyon testinde olduğu gibi hastanın astımı stabil olmalı ve FEV1 beklenenin %70'ından düşük olmamalıdır. Provokasyondan farklı olarak önceden lökotrien reseptör antagonisti kullanımı işlem sırasında gelişebilecek bronkospazmı engelleyeceği için önerilmektedir. Aspirine bağlı olarak gelişebilecek reaksiyonları önlemese de, hastanın bazal respiratuar durumunu optimize edeceği için desensitizasyon öncesi ve sırasında oral kortikosteroidler de kullanılabilir. Desensitizasyon esnasında ise FEV1 takibi yapılmalı, reaksiyon gelişirse, reaksiyona göre uygun şekilde inhale bronkodilatör, antihistaminik, kortikosteroid ve epinefrin ile tedavi edilmelidir. Stabilizasyon sağlandıktan sonra en son verilen doz tekrar verilmeli, hasta tolere ederse desensitizasyona devam edilmelidir (43).

Aspirin desensitizasyonunun uygulandığı hastalarda idame tedavi için hedef aspirin dozları hastalığa göre değişmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar için 81 mg, tüm NSAİİ ile çarpaz desensitizasyonu sağlamak için 325 mg ve AERD hastalarında başlangıç dozu olarak günde iki defa 625 mg, birinci aydan sonra ise günde 2 defa 325 mg olarak devam edilmesi önerilmektedir (1).

AERD için literatürde farklı desensitizasyon protokolleri bulunmaktadır. Dozlar arasının 3 saat olduğu 3 günlük oral desensitizasyon protokolü sıklıkla kullanılmaktadır. Desensitizasyon süresinin uzun olması dezavantajı olabilse de dozların arasındaki süre reaksiyonu tanımak için yeterli olduğu için, reaksiyon ortaya çıkmasına yakın sırada verilebilecek ek dozun önüne geçmektedir.

Üç günlük protokolden daha kısa sürebilecek alternatif yöntemler yayınlanmıştır. Bunlardan biri nazal ketolarak provokasyonunu takiben yapılan aspirin desensitizasyonudur. Artan miktarlarda 30 dakika aralar ile 4 doz ketolarak intranasal olarak verilip daha sonra 150 mg ve 325 mg aspirin 2.günde oral olarak verilmektedir. Bu protokol ile hastaların büyük çoğunluğu 48 saatten önce desensitize edilebilmiştir. Ayrıca solunumsal semptomlar klasik protokole göre daha az, gastrointestinal yakınmalar gibi ekstrapulmoner reaksiyonlar ise anlamlı derecede daha nadir görülmüştür. Ancak bu protokolün ileri nazal polipozisi olan hastalarda kullanılması uygun değildir (54, 55). Chen ve ark.

tarafından yakın zamanda önerilen başka bir protokolda ise artan aspirin dozları saatte bir verilerek desensitizasyon 1 günde tamamlanmıştır (56).

Aspirin desensitizasyonu kalıcı tolerans sağlamamaktadır. Hastalar desensitize kalabilmek için düzenli olarak aspirin kullanmaya devam etmelidir. Hasta 48 saatten fazla aspirin kullanılmadıysa aspirin kullanımı sonrası reaksiyon gelişme riski yüksektir. Bu durumda hastaya tekrar desensitizasyon yapılması gerekecektir.

Aspirin desensitizasyonunun kullanımını kısıtlayan en önemli faktörlerden biri oldukça sık görülebilen yan etkileridir. Çalışmalarda hastaların dörtte birinde yan etkiler görülmüştür (51). En sıklıkla, ürtiker, tinnitus, gastrointestinal semptomlar gibi yan etkiler ortaya çıkmakta ve bu durumun hasta uyumsuzluğuna yol açması veya yan etkilerin tedavisinden dolayı aspirin kesilmektedir (57, 58).

Aspirin desensitizasyonunun uzun dönem etkileri ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmiştir (59, 60). Förster-Ruhrmann ve ark.'ları kontrolsüz ya da kısmi kontrollü hastalarda yapılan aspirin desensitizasyonunun uzun dönemde FEV1 değerlerinde bazale göre anlamlı derecede artış, ilaç kullanımında ise azalma olduğunu göstermişler ve NSAİİ hipersensitivitesi olan kontrolsüz astım hastalarının aspirin desensitizasyonundan fayda göreceği sonucuna varmışlardır (59). Başka bir çalışmada ise endoskopik sinus cerrahisi sonrası yapılan aspirin desensitizasyonunun nasal poliplerin tekrarlamasını engellediği ve sinonazal semptomları kontrol altına aldığı gösterilmiştir (60).

Sonuç

Sonuç olarak, solunum yollarını etkileyen AERD, şiddetli astımla seyredebileceği ve tedaviye yanıtızlıkla karşılaşabileceği için hekimleri zorlayabilen ve hasta yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, görülme sıklığı toplumdan topluma değişebilen önemli bir kronik hastalıktır. Tanıda öykü önemli olmakla birlikte aspirin provokasyon testi altın standarttır. Aspirin provokasyon testi ciddi reaksiyon riski nedeniyle deneyimli merkezlerde, bu konuda yeterli eğitimi almış doktorlar tarafından uygun müdahale koşulları sağlanarak yapılmalıdır. Ciddi astım ataklarını önlemek adına hastalar selektif COX-1 inhibisyonu yapan NSAİİ'leri kullanmamaları konusunda kati suretle uyarılmalı ve ihtiyaç durumunda kullanabilecekleri analjezik ve antipretikler bulunmalıdır. Optimal medikal tedaviye rağmen sık polipektomi gerektiren veya kortikosteroid bağımlı astım hastalarında aspirin desensitizasyonu önemli bir tedavi seçeneğidir. Hastaların semptomlarını azaltacak, hayat kalitelerini

artıracak, daha az riskli ve yan etkisi daha az olan etkili tedavi modaliteleri ile ilgili çalışmalar yapılmalıdır.

Çıkar çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Referanslar:

- 1.Park HS, Kowalski ML, Sanches-Borges M. Hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Adkinson NF jr, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE eds. Middleton’s Allergy: Principles and Practice. 8th ed. Vol2. Philadelphia, PA. Saunders; 2014:1296-1309.
2. Widal F, Abrami P and Lermoyez J. First complete description of the aspirin idiosyncrasy-asthma-nasal polyposis syndrome (plus urticaria)- 1922 (with a note of aspirin desensitization). J Asthma. 1987;24:297-300.
- 3.Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. Ann Intern Med 1968 May;68(5):975-83.
4. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G et al. Clas- sification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy 2013;68:1219–1232.
5. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. J Allergy Clin Immunol 2006;118:773-786.
6. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. Allergy Asthma Immunol Res. 2011 Jan;3(1):3-10.doi: 10.4168/aair.2011.3.1.3.
7. Kasper L, Sladek K, Duplaga M, et al. Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. Allergy 2003;58:1064-6.
8. Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. Thorax 2002;57:569-74.
9. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. BMJ 2004;328:434.
10. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. J Allergy Clin Immunol. 2015 Mar;135(3):676-81.e1.

11. Bavbek S, Yılmaz I, Celik G, et al. Prevalance of aspirin-exacerbated respiratory disease in patients with asthma in Turkey: A cross-sectional survey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(4):225-230.
12. Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification. *Allergy*. 2015 Nov;70(11):1461-7. doi: 10.1111/all.12689.
13. Berges-Gimeno MP, Simon RA, and Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:474-478.
14. Esmailzadeh H, Esmailzadeh E, Faramarzi M, Nabavi M, Farhadi M. Salicylate food intolerance and aspirin hypersensitivity in nasal polyposis. *Iran J Immunol* 2017;14(1):81-88.
15. Steinke JW, Bradley D, Arango P, et al. Cysteinyl Leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: Importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;11:342-349.
16. Mjosberg JM, Trifari S, Crellin NK, et al. Human IL-25 and IL-33 responsive type-2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. *Nat Immuno* 2011;12:1055-62.
17. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:565-72.
18. Wenzel SE. Arachidonic acid metabolites: mediators of inflammation in asthma. *Pharmacotherapy* 1997;17:3S-12S.
19. Miyahara N, Takeda K, Miyahara S, Matsubara S, Koya T, Joetham A, Krishnan E, Dakhama A, Haribabu B, Gelfand EW: Requirement for leukotriene B4 receptor 1 in allergen-induced airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:161-167.
20. Miyahara N, Takeda K, Miyahara S, Taube C, Joetham A, Koya T, Matsubara S, Dakhama A, Tager AM, Luster AD, Gelfand EW: Leukotriene B4 receptor-1 is essential for allergen-mediated recruitment of CD8+ T cells and airway hyperresponsiveness. *J Immunol* 2005;174:4979-4984.
21. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1566-76.e5.

22. Liu T, Kanaoka Y, Barrett NA, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease involves a cysteinyl leukotriene-driven IL-33-mediated mast cell activation pathway. *J Immunol* 2015;195:3537-45.
23. Doherty TA, Khorram N, Lund S, Mehta AK, Croft M, Broide DH. Lung type 2 innate lymphoid cells Express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:205-13.
24. Eastman JJ, Cavagnero KJ, Deconde AS, et al. Group 2 innate lymphoid cells are recruited to the nasal mucosa in patient with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1018-8.
25. Szczeklik A. Aspirin induced asthma: a tribute to John Vane as a source of inspiration. *Pharmacol Rep*. 2010;62(3):526-9.
26. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, et al. Long term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:76-81.
27. Mascia K, Borish L, Patrie J, et al. Chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis as a predictor of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:652-657.
28. Palikhe N, Kim JH, Park HS. Update on recent advances in the management of aspirin exacerbated respiratory disease. *Yonsei Med J*. 2009;60:744-50.
29. Cahill KN, Brensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D(2): a dominant mediator of aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:245-252.
30. Erdogan T, Karakaya G, Kalyoncu AF. Comorbid diseases in aspirin-exacerbated respiratory disease, and asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 Sep-Oct;43(5):442-8.
31. Vally H, de Klerk N, Thompson PJ. Alcoholic drinks: important triggers for asthma. *The journal of allergy and clinical immunology*. 2000;105(3):462-467.
32. Vally H, de klerk N, Thompson PJ. Asthma induced by alcoholic drinks: a new food allergy questionnaire. *Australian and New Zealand journal of public health*. 1999;23(6):590-594.

33. Nihlen U, Greigg LJ, Nyberg P, Persson CG, Andersson M. Alcohol-induced upper airway symptoms: prevalence and co-morbidity. *Respiratory medicine*. 2005;99(6):762-769.
34. Linneberg A, Berg ND, Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Elberling J. Prevalence of self-reported hypersensitivity symptoms following intake of alcoholic drinks. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2008;38(1):145-151.
35. Cardet JC, White AA, Barrett NA, et al. Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Mar-Apr;2(2):208-13.
36. Bochenek G, Nizankowska-Mogilnicka E. Aspirin exacerbated respiratory disease: clinical disease and diagnosis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2013;33(2):147-161.
37. Hagan JB, Laidlaw TM, Divekar R, et al. Urinary leukotriene E4 to determine aspirin intolerance in asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jul-Aug;5(4):990-997.
38. Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, et al. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:420-5.
39. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/GA²LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:1111-8.
40. Phillips GD, Foord R, Holgate ST. Inhaled lysine-aspirin as a bronchoprovocation procedure in aspirin-sensitive asthma: its repeatability, absence of a late-phase reaction, and the role of histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:232-41.
41. Lee RU, White AA, Ding D, et al. Use of intranasal ketorolac and modified oral aspirin challenge for desensitization of aspirin exacerbated disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:130-5.
42. Mita H, Higashi N, Taniguchi M, et al. Increase in urinary leukotriene B4 glucuronide concentration in patients with aspirin-intolerant asthma after intravenous aspirin challenge. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1262-9.
43. Berges-Gimeno M, Simon RA, Stevenson DD. The effect of leukotriene-modifier drugs on aspirin-induced asthma and rhinitis reactions. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1491-4.

44. Kowalski ML, and Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: Safety of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Treat Respir Med* 2006;5:399-406.
45. Çelik GE, Erkeköl FÖ, Aydın Ö, Demirel YS, Mısırlıgil Z. Are drug provocation tests still necessary to test the safety of COX-2 inhibitors in patients with cross-reactive NSAID hypersensitivity? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 May-June;41(3):181-8.
46. Kim YJ, Lim KH, Kim MY, et al. Cross-reactivity to acetaminophen and celecoxib according to the type of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6:156-162.
47. Sommer DD, Rotenberg BW, Sowerby LJ, et al. A novel treatment for aspirin exacerbated respiratory disease: the low-salicylate diet: a multicenter randomized control crossover trial. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Apr;6(4):385-91.
48. Cho KS, Soudry E, Psaltis AJ, et al. Long-term sinonasal outcomes of aspirin desensitization in aspirin exacerbated respiratory disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 151:575–581, 2014.
49. Esmailzadeh H, Nabavi M, Aryan Z, et al. Aspirin desensitization for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Immunol* 160:349– 357, 2015.
50. Swierczynska-Krepa M, Sanak M, Bochenek G, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: A double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 134:883–890, 2014.
51. Xu JJ, Sowerby L, and Rotenberg BW. Aspirin desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease (Samter's Triad): A systematic review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol* 3:915–920, 2013.
52. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 111:180–186, 2003.
53. Hope A, Woessner K, Simon R, et al. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: pp. 406
54. Lee RU, White AA, Ding D, Dursun AB, Woessner KM, Simon RA, et al. Use of intranasal ketorolac and modified oral aspirin challenge for

desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:130-5.

55. White A, Bigby T, Stevenson D. Intranasal ketorolac challenge for the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:190-5.

56. Chen J, Buchmiller B, and Khan D. An hourly dose-escalation desensitization protocol for aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: pp. 926

57. Forer B, Kivity S, Sade J, Landsberg R. Aspirin desensitization for ASA triad patients: Prospective study of the rhinologist's perspective. *Rhinology* 49:95–99, 2011

58. Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Long-term effects of aspirin desensitization–treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *J Allergy Clin Immunol* 85(pt. 1):59–65, 1990.

59. Förster-Ruhrmann U, Zappe SM, Szczepek AJ, Olze H, Rabe U. Long-term clinical effects of aspirin-desensitization therapy among patients with poorly controlled asthma and non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: An exploratory study. Rev Port Pneumol (2006). 2015 Oct 5. pii: S2173-5115(15)00123-2. doi: 10.1016/j.rppnen.2015.06.007.

60. Cho KS, Soudry E, Psaltis AJ, et al. Long-term sinonasal outcomes of aspirin desensitization in aspirin exacerbated respiratory disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Oct;151(4):575-81. doi: 10.1177/019459981454575

ASTIM ATAK VE VİRAL ETKENLER

Özgür Günal ve Yasemin Kartal

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Viral ve bakteriyel enfeksiyon etkenleri astım patogeneğinde de rol oynamaktadırlar. Astım hastaları ayrıca atopik yapıları, sistemik ve mukozal immüñitedeki değişiklikler dolayısıyla viral ve bakteriyel enfeksiyonlara daha duyarlıdırlar (1).

Astım atağı, astımlı bir hastada ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hırıltı veya göğüste baskı hissi yakınmalarının ortaya çıkışı, buna PEF ve FEV1 azalması gibi solunum fonksiyon testleri bozukluklarının eşlik etmesi ve klinik ve fonksiyonel düzelme için sistemik steroid gerekmesi olarak tanımlanır. Atak; astımı hastada aniden, akut olarak ya da saatler, günler içerisinde subakut gelişebileceği gibi daha önceden astım tanısı almamış bir kişide akut olarak da ortaya çıkabilir.

Astım atağını tetikleyen nedenler iki ana başlık altında incelenebilir;

1. Tetikleyicilerle karşılaşma
2. Kullanılan antiinflatuar tedavinin yetersiz kalması

Tetikleyiciler olarak; enfeksiyonlar (viral ve/veya bakteriyel), alerjenler, ilaçlar, egzersiz, soęuk hava, gastroözefageal reflü, emosyonel faktörler gibi nenspesifik nedneler sayılabilir (2).

Astımlı hastalarda solunum yollarında gelişen viral enfeksiyonlar hava yolu epitel hasarını ve mediyatör salınımını artırarak, virüs spesifik IgE antikor üretimini uyararak ve inhale antijene geç astmatik yanıtı tetikleyerek hışıltılı epizotlara ve bronş aşırı cevaplılığına sebep olmaktadır. Ancak bu ilişkinin mekanizması henüz anlaşılammıştır (3).

Astımlı hastalarda viral enfeksiyonlar sırasında hastane yatışı, acil polikliniklere başvuru sıklığı, tedavi gereksinimleri ve mortalite hızı astımı olmayan kişilerden daha yüksektir (2).

Aslında pek çok atağın altında özellikle rinovirüslerin oluşturduğu viral enfeksiyonlar yatmaktadır (4). Virüsler, hava yollarında eozinofil ve/veya nötrofil ağırlıklı inflamasyon yaratarak veya var olan inflamasyona katkıda bulunarak hava yolu duyarlılığını artırıp bronş obstrüksiyonuna neden olurlar (5).

Rinovirüsler, bütün yaş gruplarında en sık saptanan etkidir. Bronşioliti olup hastaneye yatırılan çocuklarda RSV daha baskın saptanmıştır (6). Diğer ajanların büyük bir bölümü, az ya da orta derece katkı sağlamıştır. Ko-enfeksiyonlar, yani birden fazla enfeksiyöz ajanın olaya katkı sağlaması pek beklenen bir bulgu değildir yine de çoklu enfeksiyonların astım riskini arttırdığı düşünülmektedir (7).

Astım alevlenmesi olan hastalarda en sık izole edilen virüsler: Rinovirüs, Enterovirüsler, Coronavirüs, İnfluenza virüs, Human parainfluenza virüs, Respiatuar sinsityal virüs ve Adenovirus dir (6).

Human rinovirüs (RV); tek zincirli, zarfsız bir RNA virüsüdür. Rinovirüsler, Picornaviridae ailesinden Enterovirüs türünün üyesidir. Rinovirüsler, viral protein VP4/2 kodlayan bölgelerine göre 2 grupta incelenirler. Bu iki grup RV-A ve RV-B olarak isimlendirilmiştir. Yakın zamanda, farklı bir genetik küme içeren yeni bir RV tipi tanımlanmıştır(6). Bu yeni tanımlanan suşların çoğu, RV

grup C olarak kabul edilen gruptan filogenetik olarak farklı özelliklere sahip suşlardır. Genetik dizi analizlerine göre RV türlerinin %16-28'i bu yeni tiptedir (6,8,9).

Enterovirüsler: Picornaviridae ailesinin bir üyesidir ve RV'nin bir çok viral özelliğini taşır (10). Sıklıkla enterovirüsler ile RV'yi ayırt etmek zordur (6).

Human coronaviruslar (hCoV); tek sarmallı RNA virüsleridir. Tarihsel anlamda coronavirusların iki alt tipi tanımlanmıştır: hCoV-229E ve hCoVOC43 (10). Yakın zamanda akut astım alevlenmeleri ile ilişkisi gösterilen iki ayrı suş daha tanımlanmıştır: hCoV-NL63125, ve hCoV-HKU1 (11).

İnfluenza virüsler; Ortomiksovirus ailesi içerisinde değerlendirilirler. İnfluenza virüs, kış ayları boyunca süren yıllık epidemilere neden olur. Örneğin Eylül ayında yapılan bir çalışmada akut astım alevlenmesi nedeniyle hastaneye kaldırılan vakalarda herhangi bir influenza virüsüne rastlanmazken (12) grip mevsiminin olduğu kış aylarında gelen vakalarda en yüksek oranda (%20) influenza virüs pozitifliği saptanmaktadır (13).

Virüs ile indüklenen astım atağında immüno-patogenez Respiratuar virüslerin astımdaki rolünü daha iyi anlamak ve daha spesifik tedavi modaliteleri geliştirmek için; virüslere karşı oluşan immün cevabı aydınlatmak, virüslerin hava yolu inflamasyonuna ve astım kontrolüne olan katkısını araştırmak gereklidir. Havayolu epiteli mikroptan zengin dış dünya ile iç parankim arasında bir bariyer görevi görmektedir. Tüm virüsler havayolu epitel hücrelerine ICAM-1 üzerinden bağlanarak girer ve burada replike olur (14).

Tedavi yaklaşımı;

Solunum yollarının viral infeksiyonlarının tetiklediği astım ataklarının tedavisinde kısa etkili beta2-agonistler ve oral kortikosteroidlerin tedaviye erken dönemde başlanması veya inhaler kortikosteroid dozunun en az 4 kat artırılması

önerilmektedir. Astımlı hastada gelişen viral enfeksiyonlar sırasında eğer bakteriyel enfeksiyon şüphesi (Ateş, pürülan balgam ve radyolojik olarak pnömoni varlığı) yoksa antibiyotik verilmemelidir. İnfeksiyonun tedavisinden sonra da astım semptomları birkaç hafta devam edebilir. Antiinflamatuvar tedavi yeterli kontrol sağlanıncaya kadar sürdürülmelidir (15).

Astım hastalarının mevsimsel influenza enfeksiyonundan ve influenzanın tetiklediği astım ataklarından korunması için influenza aşısıyla aşılanmaları Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilmektedir (16).

KAYNAKLAR

1. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5(Suppl 1):S11-6)
2. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rahberi. Bölüm 4.4 Astım Kötüleşmesi ve Astım Atağı. Bilimsel Tıp yayın Evi, İstanbul.2016;Sayfa:56-66
3. Darveaux JI, Lemanske RF Jr. Infection-related asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:658-63.
4. Folkerts G, Buse WW, Nijkamp FP, et al. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1708-20
5. Green RM, Custovic A, Sanderson G, et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. BMJ 2002;321:1-5
6. N. G. Papadopoulos, Christodoulou, Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations. AGA2LEN-DARE systematic review. Allergy 66, 2011, 458–468

7. Korppi M, Kotaniemi-Syrjanen A, Waris M, Vainionpaa R, Reijonen TM. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:995–999.
8. Lee WM, Kiesner C, Pappas T, Lee I, Grindle K, Jartti T et al. A diverse group of previously unrecognized human rhinoviruses are common causes of respiratory illnesses in infants. *PLoS ONE* 2007;2:e966.
9. Khetsuriani N, Lu X, Teague WG, Kazerouni N. Novel human rhinoviruses and exacerbation of asthma in children. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1793–1796.
10. Knipe DM, Howley PM, Griffin DE et al. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2001..
11. Woo PC, Lau SK, Tsoi HW et al. Clinical and molecular epidemiological features of coronavirus HKU1-associated communityacquired pneumonia. *J Infect Dis* 2005;192:1898–1907
12. Woo PC, Lau SK, Tsoi HW et al. Clinical and molecular epidemiological features of coronavirus HKU1-associated communityacquired pneumonia. *J Infect Dis* 2005;192:1898–1907
13. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:239–247.
14. David J. Jackson. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *JACI* 2010;125:1178-87183.
15. Darveaux JI, Lemanske RF Jr. Infection-related asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:658-63.
16. Control CfD, Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices--United States, 2013.

ELEKTRONİK SİGARANIN (E-Sigara) İMMÜNOTOKSİK ÖZELLİKLERİ

Gülşen Göney* ve Arzu Didem Yalçın**

*Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Bölümü, Ankara

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Hastanesi, Alerji ve Klinik İmmünoloji Ünitesi, Antalya

ÖZET

Son yıllarda elektronik sigara (e-sigara) kullanımı özellikle gençler arasında giderek artmaktadır. Ayrıca e-sigaranın güvenliği ve etkinliğine yönelik bilimsel kanıt da henüz bulunmamaktadır. Bu çalışmada e-sigaranın ortaya çıkışı, kullanımı, e-sigara içeriğindeki kimyasal maddeler ve bu maddelerin toksik etkilerine yönelik bilgiler derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Elektronik sigara, E-sigara, ENDS

GİRİŞ

Elektronik sigara (e-sigara) ilk olarak 17 Nisan 1963 yılında Herbert A. Gilbert tarafından Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde patent ofisine "Tütüne sahip olmayan, dumansız sigara" ismiyle sunulmuş ve 17 Ağustos 1965'te ABD Patent Ofisi tarafından 3,200,819 numaralı belge ile tescil edilmiştir (1). 1963 yılında Gilbert tarafından sunulan düşünce Qiuming Liu tarafından geliştirilmiş

(2), 2003 yılında Çinli eczacı Hon Lik tarafından ultrasonik teknolojiyle nikotin solüsyonunu buharlaştıran türü üretilip patenti alınarak e-sigara günümüzde kullanılan modern halini almıştır. Hızlı bir şekilde büyümeye başlayan e-sigara pazarında 2013 yılında 2 milyar dolarlık küresel pazar mevcutken bu oranın giderek artarak 2017 yılında 10 milyar dolara ulaşacağı tahmin edilmektedir (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre ise 2013 yılında yalnızca ABD'de 3 milyar doların üzerinde e-sigara satışı gerçekleşmiştir. Bu sayının 15 yıl içinde 17 milyar dolara ulaşacağı tahmin edilmektedir. ABD Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (The Centers for Disease Control and Prevention, CDC)'ne göre 2012 yılında 1,78 milyon gencin e-sigarayı denediği ve bu gençlerin 160.000'inin daha önce hiç sigara kullanmadıkları bildirilmiştir (4,5).

E-sigara, sigara gibi görünen, kullanımı sigara benzeri duygu veren fakat sigaradan farklı olarak tütün içermeyen ve tütünü yakmayan bir üründür. E-sigaralar; nikotin ve çeşitli aromaların propilen glikol ve/veya bitkisel gliserol çözeltisinden oluşan sıvıda çözünmesinden ve bu sıvı karışımı buharlaştırmak için tasarlanmış pilden oluşan cihazlardır (6). Günümüzde elektronik nikotin taşıyıcı sistemler (ENDS) adı altında pazarlanmaya çalışılan e-sigaraların, sigara kullanımına olan talebi düşüreceği ve sigara içimine bir alternatif olacağı sloganları ile başta internet olmak üzere çok farklı yollarla tanıtım ve pazarlanması, e-sigaranın dünya çapında yaygınlaşmasında en önemli nedenlerdir (7). CDC tarafından gerçekleştirilen "Ulusal Gençlik Tütün Araştırması" e-sigara ile ilgili raporlarına göre 2011 yılında % 4,5 olan e-sigara kullanım oranı 2014 yılında % 13,4'e yükselmiştir. Sonuçlar 2011 ve 2014 yılları arasında 2,2 milyondan fazla öğrencinin e-sigara kullanımına başladığını göstermektedir. 2011 ve 2014 yıllarında ortaokul ve lise öğrencilerinin e-sigara kullanım alışkanlığı sorgulanmış ve 2014 yılında her 100 ortaokul öğrencisinden 4'ünün (% 3,9) son bir ay içerisinde e-sigara kullandığı bildirilmiştir. Bu oran 2011 yılındaki verilerle karşılaştırıldığında % 0,6'lık bir artış görülmektedir.

2014 yılında her 100 lise öğrencisinden en az 13'ünün (% 13,4) son bir ay içinde e-sigara kullandığı rapor edilmiştir. Bu sonuçlar ise 2011 yılı sonuçlarıyla karşılaştırıldığında lise öğrencileri arasında e-sigara kullanımında % 1,5'lik bir artış görülmüştür (4).

E-SİGARA KULLANIMI

ENDS diğer isimlendirmeleriyle, “kişisel vaporizer”, “vape pen”, “e-nargile” ya da “e-sigara” son yıllarda gitgide popüler hale gelmiştir (7). Elektronik nikotin taşıyıcı sistemlerin savunucuları, kullanıcıların daha az kimyasal maddeye maruz kaldığını ve bu sistemlerin sigarayı bırakmaya yardımcı olduğunu bu nedenle de ENDS'lerin sigaraya göre daha güvenli olduklarını savunmaktadırlar (8). E-sigara, sigara gibi görünen, kullanımı sigara benzeri duygu veren fakat sigaradan farklı olarak tütünü yakmayan bir üründür. E-sigaralar, nikotin ve diğer aromaların (çikolata, kahve, nane veya meyveli tütün çeşitleri... gibi) propilen glikol ve/veya bitkisel gliserol çözeltisinden oluşan sıvıda çözünmesinden ve bu sıvı karışımı buharlaştırmak için tasarlanmış pilden oluşan cihazlardır. İçimi sırasında belirgin bir buhar oluşur fakat bu sigara dumanı gibi değildir (6). Sigara ve e-sigara dumanının içerdiği toksik bileşikleri karşılaştıran çalışmalar olmasına karşın (9,10) e-sigara ve insan sağlığına etkileri üzerine çalışmaların miktarı konunun yeni olması itibarıyla oldukça sınırlıdır. Almanya'da yapılan çalışmada e-sigara kullanımına bağlı olarak kapalı ortama salınan emisyonunda 1,2 propandiol, nikotin, koku verici maddeler gibi ucucu organik kimyasallar tespit edilmiştir (11).

E-LİKİT İÇERİĞİNDEKİ KİMYASAL MADDELER

E-sigara kullanımı nedeniyle nikotin, propilen glikol ve gliserol gibi kimyasalların yanında yanma ürünü sonucu oluşan Polisiklik Aromatik Hidrokarbon (PAH) ya da metaller, nitrozaminler, gıda katkı maddeleri gibi kimyasallara maruziyet de gerçekleşebilmektedir. Tütüne özgü nitrozaminler sadece tütün ürünlerinde bulunan bir grup karsinojendir. 18 e-sigara kartuşu üzerinde yapılan araştırmaya göre incelenen örneklerin yarısında karsinojen olduğu bilinen tütüne özgü nitrozaminlere rastlanmıştır (12). Elektronik sigaralar, içerdikleri tütüne özgü nitrozaminler bakımından nikotin bandı ve nikotin sakızı gibi nikotin yerine koyma tedavisinde kullanılan yardımcı ürünler ile karşılaştırıldığında içerdiği N'-nitrozonornikotin (NNN) miktarının e-sigarada daha yüksek olduğu, 4-(metilnitrozamino)-1-(3-piridil)-1-bütanon (NNK) miktarının ise nikotin bandında e-sigaradan daha yüksek olarak bulunduğu görülmektedir (13). 34 PAH e-sigaradaki kartuş içindeki sıvıda incelenmiş ve antrasen, fenantren, 1-metil fenantren, pirene rastlanmıştır. E-sigara içeriğinde tespit edilen PAH'lar IARC (International Agency for Research on Cancer) tarafından karsinojenik olarak sınıflandırılmamış grupta (IARC Grup 3) olan PAH'lardır (13,14).

Ağır metaller değerlendirildiğinde; e-sigarada yapılan incelemeler sonucunda hem e-sigara sıvısında hem de aerosolde toksik metal ve silikat partiküllerine rastlanmıştır. Aerosolde >1µ kalay, gümüş, demir, nikel, alüminyum, silikat parçacıklarına, kalay nanopartiküllerine (<100nm), krom ve nikel parçacıklarına rastlanmıştır. E-sigara aerosolünde incelenen elementlerin konsantrasyonu sigara dumanındaki konsantrasyonlarından eşit ya da daha büyük bulunmuştur. Sonuç olarak e-sigara aerosolünde solunum sistemi rahatsızlıkları ve hastalıklarına neden olabilecek birçok kimyasal tanımlanmıştır (15). E-sigara içimine bağlı olarak maruz kalınabilecek 12 metal araştırılmış ve farklı

düzeylede kadmiyum, kurşun ve nikel metallere rastlanılmıştır (9). E-sigara kullanımında temel prensip güç kaynağının kartuşun içindeki e-likiti ısıtmasıdır. E-sigara üreticileri tarafından buharlaşma haznesindeki sıcaklığın 40-65°C olduğu belirtilmektedir (16). Bazı üreticiler hazne ısısının 100 °C'dan düşük tutulduğunu böylelikle yüksek sıcaklığın neden olduğu toksik akrolein degradasyonunun önlendiğini belirtmişlerdir (17). Farklı çalışmalar ise batarya yardımıyla kartuşdaki çözelti ısıtılmaya çalışıldığı sırada sıcaklığın 350°C'ü geçtiğini bildirmektedirler (11, 18). Özellikle akrolein, formaldehit ve asetaldehit e-sigaraaların kartuş kısmında yer alan sıvı olan gliserolün ısıtılması sonucu piroliz olmasına bağlı olarak açığa çıkmaktadır (9). Akrolein, geniz boşluğu ve akciğerlerde irritasyona neden olup, kalp ile ilgili hastalıkların oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Allen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 51 adet piyasada satılan meyve, şeker, kokteyl aromalı e-sigara kartuşunda en yaygın olarak kullanılan aroma verici maddelerden olan Diasetil ve 2,3-Pentanedion ile Asetoinin miktarı belirlenmeye çalışılmıştır. Diasetil LOQ değeri 239 µg/e-sigara olarak bulunurken 2,3-pentanedione ve asetoin 64 ve 529 µg/e-sigara olarak bulunmuştur. Diasetilin çalışanlarda mesleki maruziyet nedeniyle bronşiyolitisi obliterans ve diğer bazı solunum sistemi hastalıklarına neden olabileceği bilinmektedir (19). E-likit içeriğinde bulunan ve bağımlılık yapıcı bir madde olan nikotin miktarı e-sigara kullanıcılarının idrar örneklerinde değerlendirildiğinde e-sigara kullanan bireylerin en az sigara kullanan bireyler kadar nikotin maruziyetine sahip oldukları ortaya çıkartılmıştır (20). Yapılan araştırma sonuçları e-sigaranın klasik sigarayla aynı toksik ve karsinogenik bileşikleri içerebileceğini göstermiştir (21). Tablo 1'de IARC'ye göre e-sigara içeriğindeki (kartuştaki sıvı ve buhar) maddelerin toksikolojik açıdan değerlendirilmesi verilmiştir (14).

Tablo 1. E-sigara içeriğindeki maddelerin toksikolojik açıdan değerlendirilmesi (14)

Grup 1	Grup 2B	Grup 3	Sınıflandırılmamış maddeler
N'Nitrozonornikotin (NNN) ^a	Akrilonitril ^a	N0-nitrozoanatabin, (NAT) ^a	Nikotin ^a
4-(N'Nitrozometilamino)-1-(3-piridil) 1bütanon(NNK) ^a	Propilen oksit ^a	N0-nitrozoanabasin, (NAB) ^a	Propilen glikol ^a
Benzen ^a	Asetaldehit ^d	Akrolein ^b	Dietilen glikol ^a
Etanol ^d	Stiren ^e	Ksilen ^e	Asetil pirazin ^c
Formaldehit ^e	Nikel ^f	Antrasen ^e	4-hidroksi-2,5-dimetil3 (2H) furanon ^c
Demir ^f	Kurşun ^f	Fenantren ^e	Aseton ^d
Alüminyum ^f		1-Metil fenantren ^e	Kresol ^e
Kadmiyum ^f		Piren ^e	Diasetil ^f
		Krom ^f	Kalay ^f
			Gümüş ^f

Grup 1, İnsanda kanserojen; Grup 2A, İnsanlar için muhtemel kanserojen; Grup 2B, İnsanlar için olası kanserojen; Grup 3, İnsanlarda karsinojenik olarak sınıflandırılmamış; a: Kartuş sıvısı, b: Buhar ve kartuş sıvısı, c: Kartuş sıvısı (Gıda katkısı), d: Kartuştaki buhar, e: E-sigara buharı, f: E-sigara buharı ve e-likit

E-SİGARA KULLANIMININ GENOTOKSİK ETKİLERİ

Günümüze kadar e-sigara kullanımının neden olabileceği genotoksik hasarın araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır. Liteartüre oldukça yeni kazandırılmış olan, Yu ve arkadaşları tarafından hücre hattında gerçekleştirilen çalışmada, normal epitelyal hücre hattı ile baş ve boyun kanserli hücre hatlarında (HNSCC) e-sigara buharının genotoksik etkisi olup olmadığını nötral komet yöntemiyle belirlenmeye çalışılmıştır. HaCaT, UMSCC10B, ve HN30 hücre hatları, farklı zaman dilimlerinde, 48 saat ve 8 hafta aralığında, nikotin içeren ve nikotinsiz e-sigara buharına maruz bırakılmışlardır. Marketlerde satılan iki popüler e-sigara markası seçilerek % 70 propilen glikol (PG) % 30 bitkisel gliserin (VG) ile sıfır nikotine sahip e-sigara buharı ile, % 70 PG % 30 VG ve ml de 12 mg nikotin içeren e-sigara buharına maruz kalan hücre hatları DNA hasarı bakımından karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak nikotinli e-sigara buharına maruz bırakılan HNSCC hücre hattında ve normal epitelyal hücre hattında komet yöntemi sonuçlarına göre DNA kuyruk uzunluğu önemli derecede yüksek bulunmuştur

(22). E-sigara kullanımının neden olabileceği genotoksik hasarın araştırıldığı bir diğer çalışmada (23) Çin hamster lenfosit hücrelerinde, sitokinezin durdurulduğu mikroçekirdek (MÇ) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. İlgili çalışmada e-sigara likitinin genotoksik etkisi mikroçekirdek deneyi ile araştırılmış olup ayrıca mutajenite (AMES), sitotoksisite (Nötral Red Uptake), inflamasyon (IL-8) deneyleri yapılmıştır. Kültürü yapılmış çin hamster hücrelerine in vitro ortamda e-sigara likiti ile etkileşime bırakılmış ve sitokalasin B ile sitokinezin durdurulması sağlanmıştır. Nikotinsiz (0 mg/ml) ve yüksek miktarda (24 mg/ml) nikotine sahip gıda aroması olmayan e-sigara likitleri kullanılmıştır. In vitro olarak klasik sigara ile e-sigaranın karşılaştırıldığı çalışmada MÇ deneyleri sonucuna göre hem nikotinsiz hem de yüksek miktarda nikotine sahip e-sigara likitinin istatistiksel olarak anlamlı bir genotoksik ve sitotoksik etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmada yapılan diğer deneylerde (Ames, NRU and IL-8) benzer sonucu ortaya koymuştur. Ülkemizde yapılan ve e-sigara kullanıcılarından alınan kan örneklerinde olası genotoksik hasarın araştırıldığı çalışma sonuçlarına göre e-sigara kullanıcılarının en az sigara içen bireyler kadar DNA hasarına sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (24).

TARTIŞMA

1963-2003 yılları arasında global e-sigara pazarı kırk yıl süren bir latent periyot göstermektedir. 2003 yılından itibaren tüm dünyada e-sigara kullanımının yaygınlaştığı hatta sigaranın yerini yavaş yavaş e-sigaraya bıraktığı görülmektedir. DSÖ ve FDA gibi sağlık otoriteleri e-sigara kullanımını bir nikotin yerine koyma tedavisi olarak görmediklerini belirtip, gerekli bilimsel bilgilerin eksikliğinden dolayı bu kullanım yolunu “güvenli” bulmadıklarını bildirmektedirler. Ayrıca her iki sağlık otoritesi de konu ile ilgili bilimsel döküman azlığı nedeniyle üreticilerden ürünlerin terapötik etkisine yönelik iddialarda bulunmamalarını istemektedir. Çünkü bu tür kullanım sigara

içilmeyen ortamlarda kullanıcılara sigara içimine devam etmek için olanak sağlamakta böylece sigarayı bırakma önlenmekte ya da ertelenmektedir. Diğer bir deyişle nikotin tipi bağımlılığın devamlılığı için uygun zemin hazırladığı düşünülmektedir. E-sigara kullanmanın en önemli sonuçlarından birisi de içerdiği meyve ve çikolata aromalarının gençler için çekici gelebilmesi ve e-sigaraya olan ilgiyi arttırabilmesidir. Bu durum daha önce sigara içmemiş gençlerde e-sigara kullanımı ile nikotin bağımlılığının başlamasına neden olabilmektedir. Türü ne olursa olsun tütün ürünlerinin sağlık üzerine zararlı etkilerinin olabileceği unutulmaması gereken bir gerçektir.

Kaynaklar

1. Gilbert, H.A. Smokeless Non-Tobacco Product, United States Patent Office. No. 3200819, 1965; 17Aus.
2. Liu, Q. Electronic cigarette, United States Patent Application Publication No:US 2014/0007891 A1, 2014; Jan. 9.
3. Mangalindan, J.P. (2014). For e-cigarettemakers, a \$10 billionmarket at stake. Retrieved from <http://fortune.com/2014/05/01/for-e-cigarette-makers-a-10-billionmarket-at-stake/>. adresinden 25 Kasım 2014'de alınmıştır.
4. CDC(2015).URL:<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fmedia%2Freleases%2F2015%2Fp0416-e-cigarette-use.html&date=2015-12-26>, adresinden 26 Aralık 2015'de alınmıştır.
5. İnternet:DSÖ(2015):URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fmediacentre%2Ffactsheets%2Ffs339%2Fen%2F&date=2015-12-26>, adresinden 26 Aralık 2015'de alınmıştır.
6. Etter, J.F. and Bullen, C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. Addiction 2011; 106(11), 2017-2028.
7. Klein, J.D. Electronic Cigarettes Are Another Route to Nicotine Addiction for Youth. Nicotine Tobacco Research, 2014; 16(10), 1319-1326.

- 8.** Cahn Z, Siegel M. Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: A step forward or a repeat of past mistakes&quest. *Journal of Public Health Policy* 2011; 32: 16-31.
- 9.** Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Jolanta-Kurek J. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes, *Tobacco Control* 2013; 1–7.
- 10.** Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP, Jamurtas AZ, Kostikas K, Tzatzarakis MN. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhalation Toxicology* 2013; 25: 91-101.
- 11.** Schripp T, Markewitz D, Uhde E, Salthammer T. Does e-cigarette consumption cause passive vaping?. *Indoor Air* 2013; 23: 25-31.
- 12.** FDA(2015).URL:<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2FTobaccoProducts%2FNewsEvents%2Fucm428317.htm&date=2015-12-26>, adresinden 26 Aralık 2015’de alınmıştır.
- 13.** Laugesen M. Second Safety Report on the Ruyan® e-cigarette. *Cell* 2008; 27: 4375.
- 14.** IARC(2015).URL:<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fmonographs.iarc.fr%2FENG%2FClassification%2FClassificationsAlphaOrder.pdf&date=2015-12-26>, adresinden 26 Aralık 2015’de alınmıştır.
- 15.** Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PloS one* 2013; 8: e57987.
- 16.** Westenberger BJ. Evaluation of e-cigarettes Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/UCM173250.pdf>. Accessed December 25, 2009.
- 17.** Bertholon JF, Becquemin MH, Annesi-Maesano I, Dautzenberg B. Electronic cigarettes: a short review. *Respiration* 2013; 86: 433-38.
- 18.** Talih S, Balhas Z, Salman R, Karaoghlanian, N, Shihadeh A. “Direct Dripping”: A High-Temperature, High-Formaldehyde Emission Electronic Cigarette Use Method. *Nicotine Tob Res*, ntv080 2015.
- 19.** Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2, 3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit, Candy, and Cocktail-

Flavored E-Cigarettes. *Environ Health Perspect*. DOI: 10.1289/ehp.1510185 2015.

20. Göney G, Çok İ, Tamer U, Burgaz S, Şengezer, T. Urinary cotinine levels of electronic cigarette (e-cigarette) users. *Toxicology mechanisms and methods* 2016; 26(6), 441-445.

21. Göney, G. Electronic Cigarette (E-Cigarette) Using: Toxicological Aspects, *Eurasian Journal Pulmonol* 2017; 19: 1-7.

22. Yu V, Rahimy M, Korrapati A, Xuan Y, Zou A.E. and Krishnan A.R. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. *Oral oncology* 2016; 52, 58-65.

23. Leverette R.D., Misra M., Cooper B.T. and Bennett M.B. Potential toxicity of electronic cigarette liquids and aerosols as measured by four in vitro assays. In 53th annual meeting of the Society of Toxicology, (2014, March) 23-27.

24. Göney G, Çok İ, Burgaz S, Tamer U, Şengezer, T. Assessment of DNA damage in peripheral blood of electronic cigarette (e-cigarette) users. *Toxicology Letters*, 238S, 2015; 556-S383.

OBEZİTE VE ASTİM İLİŞKİSİ

Ayşenur Beyazıt Üçgün* ve Kevser Onbaşı**

*Halk Sağlığı ABD, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta

** İç Hastalıkları- İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre obezite, Beden Kitle İndeksi (BKİ) 30 ve üzerinde olan, fazla kilolu, BKİ'si 25 ile 29,9 arasında olan hastaları tanımlamaktadır(1). Astım ise aralıklı havayolu obstrüksiyonu ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır(2). Obezite ve astım son zamanlarda sıklığı gittikçe artan halk sağlığı sorunlarındandır. Yapılan pek çok çalışma altta yatan mekanizma tam anlaşılammış olmasına rağmen astım ve obezite ilişkisini doğrulamaktadır. Astım semptomları kilo verme ya da bariyatrik cerrahi ile düzelmektedir, insidansı, fazla kilolu/obez hastalarda %50 'ye varan oranlarda daha sık görülmektedir ve obez hastaların astım kontrolü zayıftır (3-5). Ayrıca BKİ ile solunum fonksiyon testleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır(6).

LEPTİN VE ADİPONEKTİN

Literatürde leptin ve adiponektinin astım ciddiyetini gösteren belirteçler olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Leptin hormonu akciğerlerin gelişimi için de önemli olan lipofibroblastların farklılaşmasını sağlayarak, akciğerde sürfaktan sentezinde rol almaktadır(7). 13 çalışmanın araştırmaya alındığı 3642 hasta üzerinde yapılan bir metaanaliz sonucunda Zhang ve arkadaşları astım tanısını yüksek leptin düzeyiyle anlamlı olarak ilişkili bulmuştur(8). Bir başka çalışmada ise astım ciddiyeti ve BKİ ile serum leptin düzeyi ve leptin/adiponektin oranı arasında ilişki saptanmış fakat obezite ya da astımda adiponektinin anlamlı rolü bulunamamıştır(9,10). Obez astımlı hastaların leptin düzeyi fazla kilolu ve normal BKİ olan hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen astımlı ve sağlıklı kontrol grubu arasında leptin düzeyi bakımından anlamlı fark bulunamamıştır

(11). Bir başka çalışmada plazma rezistin/adiponektin oranının astım riskini tahmin etmede FEV1 için negatif bir belirleyici olduğu saptanmıştır(12).

CİNSİYET

Cinsiyet ile ilişkili araştırmalar obezite ve astım etkileşiminde birbirinden farklı sonuçları işaret etmektedir. Gnatiuc ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada astım, fazla kilolu genç kızlarda yaygın olarak görülmüş, fakat erken menarş erişkin başlangıçlı astım için bir risk faktörü olarak kabul edilmemiştir(13). Gililand ve arkadaşları fazla kilolu erkek çocuklarının 5 yıllık izlem sonucunda astım gelişimi için kız çocuklarına göre daha yüksek riske sahip olduğunu bulmuşlardır (14). Varol ve arkadaşları astım tanısı almış kadın hastaların BKİ, bel çevresi ve metabolik sendrom sıklığını erkek hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulmuş, fakat astım şiddeti bakımından cinsiyetler arası anlamlı fark bulamamışlardır (15). Beuther ve arkadaşları yaptıkları metaanaliz sonucunda ise fazla kilolu ya da obez olmanın hem kadınlarda hem de erkeklerde astım insidansını artırdığını bulmuşlardır(4). Çocukluk boyunca astım erkek çocuklarda daha sık görülürken, erken erişkinlikten itibaren ise kadınlardaki astım insidansının erkeklerden yüksek görüldüğü bildirilmiştir. Bu durum Sood'un çalışmasına göre cinsiyetler arası yağ doku dağılımı ve hormonal durum farklılığından kaynaklanmış olabilir. Kadınlarda daha yüksek oranlarda bulunan metabolik sendromla ilişkili ektopik yağ dokusunun astım riskini artırdığı öne sürülmüştür (16).

ABDOMİNAL OBEZİTE

Abdominal obezitenin literatürde BKİ ve genel obeziteye göre pulmoner fonksiyonları belirlemede daha başarılı olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur (17). Norveç'te 23245 hasta üzerine yapılan bir prospektif çalışmada abdominal obezite, kadınlarda astım gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (18). Bu durum abdominal obezitenin akciğer volümlerini kısıtlamasının yanında yağ dokudan salınan adipokinler aracılığıyla gelişen bir döngüye de işaret edebilir. Yapılan bir başka çalışmada BKİ'nin değil, artmış bel çevresi ve bel ağırlık oranının kötü astım kontrolü skorlarıyla korelasyon gösterdiği bulunmuştur (19). Brezilya'da 124 kadın üzerinde yapılan bir araştırmada astım kontrolü üzerine BKİ'nin etkili olmadığı fakat santral obezitenin olumsuz etkilediği belirtilmiştir (20). 5-11 yaş aralığında astım tanısı olan ve olmayan toplam 514 çocuk üzerinde yapılan çalışmada regresyon analizi sonuçlarına göre santral obezitesi olan çocuklar astım varlığı bakımından daha yüksek riske sahiptirler (21).

ADOLESANLAR ve ÇOCUKLAR

Obez adolesanlarda solunum semptomları ve astım daha sık gözlenir ve tedaviye yanıt obezlerde daha zordur ve tedavisi daha güçtür. Bu sebeple adolesanların kilo verdikleri takdirde bulgularının hafifleyebileceği hatırlatılarak kilo verdirmek yönünde motivasyon yapılmaya çalışılmalıdır. Özellikle adolesanlarla konuşularak bu sorunun önemi vurgulanmalı ve hastanın kendisini ifade etmesine izin verilmesi ile daha iyi sonuçlar alınabilir (22).

Çocuk popülasyonda yapılan çalışmalarda da astım prevalansının BKİ persantil değerlerine göre artış gösterdiği bildirilmiştir. Obezite ve astım arasındaki birliktelik özellikle düşük sosyoekonomik durumla ilgili olarak artmaktadır (23).

SONUÇ

Obezite, astım kontrolünü zorlaştıran, hastalık bulgularını şiddetlendiren bir durumdur. Benzer şekilde bariyatrik cerrahi veya diğer yöntemlerle kilo verme süreci hastaların astım bulgularını azaltır ya da çözülmesini sağlar. Yapılan çalışmalar yağ dokusundan salınan bazı sitokinlerin astım obezite ilişkisinin altında yatan sebep olabileceğini savunmaktadır. Bu sitokin ve proinflamatuvar mediatörlerin salındığı yağ doku dağılımı cinsiyetler arası farklılık göstermektedir. Astım insidansının yaş ve cinsiyete göre gösterdiği değişikliğin altında yatan sebep bu farklılık olabilir. Abdominal obezite astım riski için BKİ'ye göre daha başarılı bir belirleyici olarak bulunmuştur. Bu durum hem akciğer volümlerini fiziksel olarak kısıtlayan hem de astımı tetikleyen proinflamatuvar mediatörlerin kaynağı olabilecek abdominal obezite ile ilgili daha ayrıntılı çalışmalar yapmanın önemini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Erişim Tarihi :22.05.2017
2. Barbee, Robert A., and Shirley Murphy. "The natural history of asthma." *Journal of allergy and clinical immunology* 102.4 (1998): S65-S72.
3. Ford, Earl S. "The epidemiology of obesity and asthma." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 115.5 (2005): 897-909.
4. Beuther, David A., and E. Rand Sutherland. "Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies." *American journal of respiratory and critical care medicine* 175.7 (2007): 661-666.

5. Juel, Caroline Trunk-Black, and Charlotte Suppli Ulrik. "Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy." *Respiratory care* 58.5 (2013): 867-873.
6. Kwon, J-W., et al. "Airway hyperresponsiveness is negatively associated with obesity or overweight status in patients with asthma." *International archives of allergy and immunology* 159.2 (2012): 187-193.
7. ELİBOL, Emine, and Nevin ŞANLIER. "Astm ve Beslenme Etkileşimi." *Turkiye Klinikleri Archives of Lung* 18.1 (2017): 10-16.
8. Zhang, Lei, et al. "Association of asthma diagnosis with leptin and adiponectin: a systematic review and meta-analysis." *Journal of Investigative Medicine* 65.1 (2017): 57-64.
9. Kalmarzi, R. Nasiri, et al. "Serum levels of adiponectin and leptin in asthmatic patients and its relation with asthma severity, lung function and BMI." *Allergologia et Immunopathologia* 45.3 (2017): 258-264.
10. Coffey, Michael J., Barbara Torretti, and Peter Mancuso. "Adipokines and cysteinyl leukotrienes in the pathogenesis of asthma." *Journal of allergy* 2015 (2015).
11. Liang, Y., et al. "Analysis of correlative factors of serum leptin levels in asthmatic patients." *Zhonghua yi xue za zhi* 96.36 (2016): 2889.
12. Ballantyne, D., et al. "Resistin is a predictor of asthma risk and resistin: adiponectin ratio is a negative predictor of lung function in asthma." *Clinical & Experimental Allergy* 46.8 (2016): 1056-1065.
13. Gnatiuc, Louisa, et al. "The association of asthma with BMI and menarche in the 1958 British Birth Cohort." *Journal of Asthma* 50.7 (2013): 751-758.
14. Gilliland, Frank D., et al. "Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children." *American journal of epidemiology* 158.5 (2003): 406-415.
15. Varol, Yelda, et al. "Araştırmalar/Original Articles Astımlı Hastalarda Obezite ve Metabolik Sendrom."
16. Sood, Akshay. "Sex differences: implications for the obesity-asthma association." *Exercise and sport sciences reviews* 39.1 (2011): 48.
17. Ochs-Balcom, Heather M., et al. "Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population." *Chest Journal* 129.4 (2006): 853-862.
18. Brumpton, Ben, et al. "General and abdominal obesity and incident asthma in adults: the HUNT study." *European Respiratory Journal* 41.2 (2013): 323-329.

- 19.Lv, Nan, et al. "Abdominal and general obesity, sleep disturbance, and level of control in adults with uncontrolled asthma." D15. Diet, Obesity, And Lung Disease. American Thoracic Society, 2014. A5380-A5380.
- 20.Capelo, Albertina Varandas, et al. "Central obesity and other factors associated with uncontrolled asthma in women." Allergy, Asthma & Clinical Immunology 11.1 (2015): 12.
- 21.Papoutsakis, Constantina, et al. "Associations between central obesity and asthma in children and adolescents: a case–control study." Journal of Asthma 52.2 (2015): 128-134.
- 22.Alexander GL, Olden HA, Troy T, Miree CA, Joseph CLM. Overweight adolescents and asthma: Revealing motivations and challenges with adolescent-provider communication. J Asthma 2017 (31):1-9.
- 23.Çekiç Ş, Cantez Y, Sapan N. Çocuklarda astım ve obezite ilişkisi. Çocuk Dergisi 2015; 15(2):43-50.

ASTIM ve T HÜCRELER

Rabia Bilge Özgül Özdemir* ve Cengiz Kırmaz**

*Manisa Devlet Hastanesi

**Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi İmmünoloji BD. Manisa

Astım tekrarlayan ataklar ile seyreden, hava yolu aşırı duyarlılığı, aşırı mukus salınımı, geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ve hava yolu remodeling ile karakterize kronik hava yolu inflamasyonudur (1,2). T hücreler adaptif immün sistemin temel hücreleridir ve patojenlerin eradikasyonu yanında, otoimmün ve alerjik hastalıkların etyopatolojisinde önemli rolleri bulunur. Özellikle lenf nodlarında, profesyonel antijen sunan hücrelerin spesifik bir antijenik yapıyı sunmaları ile naive T hücreler her biri ayrı bir immün yanıtı yöneten farklı T hücre tiplerine farklılaşır. Bu T hücre alt gruplarının her birinin alerjik inflamasyonda farklı işlevleri vardır (2). Bu yazımızda astım ve T hücre alt grupları arasındaki ilişkileri kısaca anlatmaya çalışacağız.

Th 1

Th1 hücreleri hücre içi patojenlerin eradikasyonunu sağlayan hücrelerdir ancak fonksiyon bozuklukları organa özgü otoimmün hastalıklar ile sonuçlanır. Bu hücrelerin uyarılması ile Tbet transkripsiyon faktörü aktive olarak Th1 spesifik sitokin interferon (IFN) γ eksprese edilemeye başlar (3). Yapılan ilk çalışmalarda Th1 hücrelerinin astımın patogenesisinde öne çıkan Th2 hücrelerini antagonize ettikleri düşünülmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda astım atakları sırasında ve özellikle ağır astımlı hastaların hava yollarında Th1 infiltrasyonu ve artmış IFN- γ düzeyleri ve bu yolla nötrofilik inflamasyonun geliştiği bildirilmiştir (4,5). Sonuç olarak Th1 hücreleri alerjik astımda hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar süreçlere katkıda bulunabilirler.

Th 2

Th2 hücreleri helmintler dahil olmak üzere parazitlere, hücre dışı patojenlere karşı immün yanıtın yönlendirilmesinde ve alerjik hastalıkların patogeneğinde rol oynarlar (6). Astım hastalarında, Th2 hücrelerinin ve sitokinleri olan IL-4,

IL-5 ve IL-13'ün bronkoalveolar lavaj sıvısında (BAL) ve akciğer dokusunda arttığı ve hava yolu inflamasyonu, eozinofili, mukus aşırı üretimi gibi yanıtların patofizyolojisindeki önemi iyi tanımlanmıştır (7). Ancak Th2 spesifik sitokinlere karşı biyolojik ilaçların kullanıldığı kimi çalışmalarda çok etkin sonuçlara ulaşılamamıştır (8). Bu tedavilerle beklenenden daha az etki alınmış olması, astımın Th2 ile sınırlandırılmış bir hastalık olarak kabul edilemeyeceğini düşünülmüştür (9)

Th 17

Th17 hücreleri ekstraselüler bakterilere ve mantarlara karşı immün yanıtı yönlendirir buna ek olarak birçok otoimmün hastalık ile de ilişkisi gösterilmiştir (10). Astımlı olgularda da periferik kanda, bronkoalveoler lavaj ve akciğer biyopsilerinde artmış Th17 ve IL-17 seviyeleri bildirilmiştir (11). Nötrofilik astım, eozinofilik astıma göre daha ciddi, daha sık ataklı ve steroid direnci ile ilişkili bir durumdur ve IL-17 artışı ile hava yolu epitel hücrelerinden nötrofil kemokinlerin salınımının uyarılarak nötrofilik inflamasyona aracılık ettiği gösterilmiştir (12). Buna ek olarak IL-17'nin hava yolu aşırı duyarlılığı, goblet hücresi hiperplazisine bağlı artmış mukus üretimi ve havayolu remodeling geliştirilmesinde de etkileri olabileceği tespit edilmiştir (13).

Regülatuar T (Treg) hücreleri

Treg hücreleri otoreaktif CD4 + T hücrelerini inhibe ederek immünolojik self toleransın sağlanması ve immunsupresif etkileri ile otoimmün hastalıkların önlenmesi, enfeksiyon, metabolik hastalık, doku tamiri, kanser ve aşırı duyarlılık reaksiyonları gibi çeşitli biyolojik süreçlerde inflamasyonun kontrol altına alınması için gerekli hücrelerdir (14). Ana transkripsiyon faktörü FoxP3 ve sitokinleri IL-10 , transforme edici büyüme faktörü b (TGF-b)'dır (14). Alerjenlere maruziyet sonrasında oluşan immün yanıtın inhibisyonunda da Treg hücreleri önemli roller üstlenir, ancak IPEX sendromu olarak da bilinen ve FoxP3 genindeki bir mutasyona sahip hastaların Treg hücre disfonksiyonları nedeniyle şiddetli alerjik hastalıklar geçirdiğinin bildirilmesi ile bu T hücre alt tipine olan ilgi artmıştır (15). Yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollere kıyasla, astımlı kişilerin akciğerlerinde veya periferik kanlarında azalmış Treg sayıları ve azalmış FoxP3 ekspresyonu gösterilmiştir (16). Bu bakımdan yaklaşılabilecek olursak alerjik astımda altta yatan asıl nedenin artmış Th1, Th2 veya Th17 değil de bu hücreleri baskılayan Treg hücrelerinin düzgün işlev görmemesi olabileceği akılda tutulmalıdır.

Th 22

IL-22, IL-10 sitokin ailesinin bir üyesidir ve Th22 hücreleri tarafından özgün olarak eksprese edilirler (17). Farelerde yapılan bir çalışmada IL-22'nin epitel bariyerini güçlendirdiği ve hava yolu inflamasyonunu inhibe ederek koruyucu etki oluşturduğu gösterilmiştir (18). Bir başka çalışmada IL-17 knock-out farelerde kompanse IL-22 üretimi yoluyla hava yolu inflamasyonunun azaldığı gösterilmiştir (19). Ancak, her ne kadar astımda koruyucu etki oluşturuyor gibi görünse de, IL-22 ve Th22 hücrelerinin insan astımlı hastalardaki rolleri tam olarak ortaya çıkarılmamıştır.

Th 9

Bu hücreler ilk kez 1993'de hava yolu inflamasyonunda bulunmuş ve spesifik olarak IL-9 eksprese ettikleri gösterilmiştir. IL-9, timik stromal lenfopoyetin (TSLP) ile indüklenen alerjik inflamasyona yol açar ve hava yolu epiteli içindeki mast hücrelerinin sayısını artırarak alerjik hastalıkları şiddetlendirir (20). IL-9 knock-out farelerde goblet hücresi hiperplazisi ve mastositoz gelişmediği, anti-IL-9 antikoru kullanılması ile havayolu remodeling için koruyucu etki oluşturduğu gösterilmiştir (21). Ancak insanlarda IL-9'un blokajı ile pulmoner fonksiyon artışı veya astım alevlenme oranlarında bir düşüş görülmemiştir (22). Hayvan çalışmalarında elde edilen verilere rağmen insanlarda Th9 ve astım arasındaki ilişki tam olarak ortaya konamamıştır.

SONUÇ :

İlk zamanlarda alerjik astımın aşırı, anormal Th2 hücre yanıtları nedeni ile olduğu düşünülüyordu. Son yıllarda yapılan çalışmalar farklı T hücre alt gruplarının bu patogeneze olan katkılarını ortaya koymaya başlamıştır. Astım artık sadece alerjen spesifik CD4 + T hücresi aracılı kalıplaşmış bir hastalık olarak değil, bir sendrom olarak değerlendirilmelidir. Astım patofizyolojisinde rol alan T hücre alt grupları ve bu hücrelerin birbiri ile etkileşimlerinin ortaya konması astımın tanı ve tedavisi için etkin bir yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar:

1. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 2015 Jan;15(1):57–65.
2. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015 Jan;16(1):45–56.

3. Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:713–58.
4. Cohn L, Homer RJ, Niu N, Bottomly K. T helper 1 cells and interferon gamma regulate allergic airway inflammation and mucus production. *J Exp Med.* 1999 Nov 1;190(9):1309–18.
5. Mitchell C, Provost K, Niu N, Homer R, Cohn L. Interferon-gamma acts on the airway epithelium to inhibit local and systemic pathology in allergic airway disease. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2011 Oct 1;187(7):3815–20.
6. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med.* 1992 Jan 30;326(5):298–304.
7. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:789–815.
8. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009 Mar 5;360(10):985–93.
9. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Feb;127(2):355–60.
10. Stockinger B, Veldhoen M, Martin B. Th17 T cells: Linking innate and adaptive immunity. *Semin Immunol.* 2007 Dec 1;19(6):353–61.
11. Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, Shikotra A, Nagarkar DR, Siddiqui S, et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci Transl Med.* 2015 Aug 19;7(301):301ra129.
12. Sorbello V, Ciprandi G, Di Stefano A, Massaglia GM, Favatà G, Conticello S, et al. Nasal IL-17F is related to bronchial IL-17F/neutrophilia and exacerbations in stable atopic severe asthma. *Allergy.* 2015 Feb 1;70(2):236–40.
13. Oda N, Canelos PB, Essayan DM, Plunkett BA, Myers AC, Huang S-K. Interleukin-17F induces pulmonary neutrophilia and amplifies antigen-induced allergic response. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Jan 1;171(1):12–8.
14. Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S. Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity.* 2013 Mar 21;38(3):414–23.

15. d’Hennezel E, Ben-Shoshan M, Ochs HD, Torgerson TR, Russell LJ, Lejtenyi C, et al. FOXP3 forkhead domain mutation and regulatory T cells in the IPEX syndrome. *N Engl J Med*. 2009 Oct 22;361(17):1710–3.
16. Provoost S, Maes T, van Durme YM, Gevaert P, Bachert C, Schmidt-Weber CB, et al. Decreased FOXP3 protein expression in patients with asthma. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1539–46.
17. Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol*. 2009 Aug;10(8):857–63.
18. Takahashi K, Hirose K, Kawashima S, Niwa Y, Wakashin H, Iwata A, et al. IL-22 attenuates IL-25 production by lung epithelial cells and inhibits antigen-induced eosinophilic airway inflammation (59.8). *J Immunol*. 2012 May 1;188(1 Supplement):59.8-59.8.
19. Sonnenberg GF, Nair MG, Kim TJ, Zaph C, Fouser LA, Artis D. Pathological versus protective functions of IL-22 in airway inflammation are regulated by IL-17A. *J Exp Med*. 2010 Jun 7;207(6):1293–305.
20. Kaplan MH, Hufford MM, Olson MR. The development and in vivo function of T helper 9 cells. *Nat Rev Immunol*. 2015 May;15(5):295–307.
21. Kearley J, Erjefalt JS, Andersson C, Benjamin E, Jones CP, Robichaud A, et al. IL-9 governs allergen-induced mast cell numbers in the lung and chronic remodeling of the airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Apr 1;183(7):865–75.
22. Oh CK, Leigh R, McLaurin KK, Kim K, Hultquist M, Molino NA. A randomized, controlled trial to evaluate the effect of an anti-interleukin-9 monoclonal antibody in adults with uncontrolled asthma. *Respir Res*. 2013 Sep 19;14:93.

ASTIM İÇİN PLAZMİNOJEN İNHİBİTÖRÜNÜN ORAL YOLDAN ETKİLİ KÜÇÜK MOLEKÜLLÜ İNHİBİTÖRÜNÜN TERAPÖTİK POTANSİYELİ

Rusen Uzun ve Arzu Didem Yalçın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Astım en yaygın solunum hastalıklarından biridir. Hava yolu patolojisine ilişkin bilgilerimizde ilerleme ve astım semptomlarını azaltmak için çok sayıda ilaç olsa da, kronik astımın kesin tedavisi yoktur. Doku-tipi ve ürokinaz-tipi plazminojen aktivatörlerinin primer bir inhibitörü olan Plazminojen aktivatör inhibitörü 1'in (PAI-1) fibrinolizisin baskılanmasının yanında pleitropik fonksiyonları vardır. Bu çalışmada, ovalbulmin (OVA) duyarlılaştırma-zorlama işleminden 25 gün sonra oral yoldan etkili küçük moleküllü bir PAI-1 inhibitörü olan TM5275'in verilmesinin OVA ile indüklenen kronik astım modelindeki hava yolu aşırı tepki verme durumunu anlamlı şekilde iyileştirdiğini gösteriyoruz. Ayrıca, TM5275 verilmesinin inflamatuvarlı hücrelerin (nötrofiller, eozinofiller ve monositler) OVA ile indüklenmiş infiltrasyonunu, OVA-spesifik IgE ve Th2 sitokinlerinin (IL-4 ve IL-5) seviyelerindeki artışı, hava yollarında musin üretiminin ve hava yolu epitelyal fibrozunu anlamlı şekilde azalttığını gösteriyoruz. Birlikte, sonuçlar PAI inhibitörü TM5275'in eozinofilik alerjik tepkiyi baskılayarak ve hava yolunun yeniden modellenmesini iyileştirme yoluyla astım için terapötik bir potansiyeli olabilir.

Kronik astımlı hava yollarının patolojik özellikleri arasında eozinofillerin infiltrasyonu, aşırı tepki verme durumu, mukusun aşırı salgılanması ve subeptelial fibroz bulunur. Yoğun çalışmalara rağmen, kronik astımın patojenezinin altında yatan mekanizmalar hala net değildir. En önemlisi, antiinflamatuvar steroidler artı bronkodilatörler astımın kötüleşmesi sırasında belirli bir süre rahatlatma sağlasa da, kronik astımı tedavi edecek etkili tedavi yoktur. Patojenezi anlamak ve kronik astım için etkili tedaviler geliştirmek doktorlar ve temel bilim araştırmacıları için önemli bir görev olmuştur ve olmaya devam edecektir.

Plazminojen aktivator inhibitörü 1, doku-tipi ve ürokinaz-tipi plazminojen aktivatorlarının primer bir inhibitörüdür. (sırasıyla tPA ve uPA). TPA ve uPA'nin inhibisyonu ve dolayısıyla plazminojen aktivasyonu yoluyla fibrinolizi baskılamamanın yanında, PAI-1'in ekstraselüler protein bozunması, hücre eklenmesi ve migrasyonu ve hücre senesens v apoptoz süreçlerinin düzenlenmesi dahil pleiotropik fonksiyonları vardır. Daha önemlisi, PAI-1 proteinin alerjik astımlı hastaların balgamında ve deneysel astım modellerinde yükseldiği bildirilmiştir. Artan Plazma PAI-1 seviyesine yol açan PAI-1 geninin polimorfik alelini taşıyan kişilerde (5G yerine 4G) astım oluşma riski yüksektir ve 5G/5G taşıyıcılarına göre daha şiddetli astım semptomları gösterirler. En önemlisi, deneysel astım modellerinde PAI-1'i hedef alan küçük interferanslı RNA'nın veya PAI-1 inhibitörü tiplakstinin intratrakeal uygulanmasının alerjen ile indüklenen patolojik değişiklikleri azalttığı bildirilmiştir. Birlikte, veriler PAI-1 astımın patojenezinde kritik bir rol oynadığını ve dolayısıyla astımın tedavisi için ideal bir terapötik hedef işlevi görebileceğini önermektedir. Gene de, PAI-1'in astım patojenezindeki rolünü destekleyen güçlü kanıtlara rağmen, kronik astımın tedavisi için PAI-1'i hedef alan terapötik ilaçlar henüz geliştirilmemiştir.

5-Kloro-2-[[2-[4-(difenilmetil)piperazin-1-yl]-2-oksoe toksil}(28)asetil]aminobenzoat (TM5275) oral olarak etkili küçük molekülü bir PAI-1 inhibitörüdür. Hem kemirgenlerde hem de insan dışı primatlarda (sinomolgus maymunu) güçlü antitrombotik etkisi vardır . Daha önemlisi TM5275, 2 hafta boyunca 2,000 mgkg⁻¹gün⁻¹ kadar olan dozlarda verildiğinde farelerde ve maymunlarda a₁ antitripsin/tripsin ve a₂-antiplasmin/plasmin gibi diğer serpin/serin proteaz sistemlerine müdahale etmez ve karaciğer,böbrek, hematopoietik sistem, merkezi sinir sistemi veya kardiyovasküler sistem için bariz bir toksisiteye yol açmaz. Antikoagülan maddelerin en yaygın yan etkileri olan Aktive Parsiyel Tromboplastin süresi, protrombin süresi, veya kanama süresi üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur. Bu veriler TM525'in düşük toksisite ile PAI-1 için göreceli olarak spesifik olduğunu önermektedir. Bu nedenle bu çalışma ovalbumin (OVA) ile indüklenmiş kronik astım modelinde astım için TM5275'in terapötik potansiyelini araştırdık. OVA ile duyarlılaştırma ve zorlamadan 25 gün sonra TM5275'in oral olarak verilmesinin OVA ile indüklenen hava yolu aşırı tepki verme durumu (AHR), eozinofil ve nötrofil infiltrasyonu, musin üretimi ve subepitelial fibrozu anlamlı olarak azalttığını göstermiştir. Sonuçlar TM5275'in astım için terapötik potansiyeli olabileceğini önermektedir.

MATERYALLER VE YÖNTEMLER

Kronik alerjik astım fare modeli. Kronik astım için TM5275'in terapötik değerini test etmek üzere bu projede ovalbumin (OVA) tarafından indüklenen iyi bilinen bir kronik astım modeli kullanıldı . 6 ile 8 haftalık dişi BALB/cJ fareler üç gruba bölündü; 16 fare/grup. Grup 1 (astımlı olmayan) fareler salin ile duyarlılaştırıldı ve zorlandı. Grup 2 (astımlı) fareler iki defa (0. ve 14. gün) intraperitoneal enjeksiyon ile 50 µg alum-ile çökeltilmiş tavuk yumurtası OVA'sı ile duyarlılaştırıldı ve daha sonra 21. günden 25.güne kadar her gün 5 mg/ml, 30 dak/ gün ve 26. günden 35. güne kadar iki günde bir 10 dak/gün ile OVA aerosol solunum ile zorlandı. Bu fareler grubu 26. gün ile 35. gün arasında günlük olarak oral gavaş yoluyla taşıyıcı ile de tedavi edildi (Salinde %20 DMSO) . Grup 3 (astımlı + TM5275 tedavisi) fareler, grup 2 fareleri gibi OVA ile duyarlılaştırıldı ve zorlandı ve 26. günden 35. güne kadar günlük oral gavaj ile 40 mg/kg TM5275 ile tedavi edildi (%20 DMSO'da çözünmüş). 40 mg/kg TM5275 dozu, 10 ardışık günde oral olarak uygulanan 40 mg/kg TM5275'in bariz bir toksisite olmadan(kilo kaybı yok) TGF-β1- ile indüklenmiş akciğer fibrozunu neredeyse tamamen bloke ettiğini gösterdiğimiz önceki çalışma temel alınarak seçildi. Duyarlılaştırma, zorlama ve tedavi hakkında detaylı bilgiler ile birlikte Şema Şekil 1'de gösterilmiştir. Tüm deney bir defa tekrarlandı. Son zorlama ve TM5275 tedavisinden yirmi dört saat sonra, SCIREQ FlexiVent sistemi kullanılarak yapılan akciğer fonksiyon testi için her gruptan sekizer fare kullanılırken her gruptan başka sekizer fare histoloji ve biyokimya analizleri için öldürüldü. Hayvanların kullanıldığı tüm prosedürler Birmingham Alabama Üniversitesinin (UAB) Hayvan Bakımı ve Kullanımı Komitelerince onaylandı ve özel patojen içermeyen koşullarda yapıldı.

AHR'nin ölçümü AHR, önceden bahsettiğimiz şekilde metako-hattının artan konsantrasyonları ile zorlama sonrasında FlexiVent sistemi kullanılarak ölçüldü.Kısaca, son OVA zorlamasından ve TM5275 tedavisinden 48 s. sonra, fareler ketamin ile (450 mg/kg) uyutuldu ve bir trakeotomi tüpü (18G) yerleştirildi ve ventilatörün (FlexiVent; SCIREQ, Montreal, PQ, Kanada) inspiratuar ve ekspiratuar çıkışlarına bağlandı Farelere160 nefes/dakikalık bir hızla 0,2 ml'lik tidal volüm ile ve 2-4 cmFLO'luk pozitif uç-ekspiratuar basınç ile mekanik olarak ventilasyon yapıldı. Metakolin (0, 5, 10, 15, ve 20 mg/ml) aerosolizasyon yoluyla verildi. Her metakolin aeorosol zorlamasından 20 s ile 3 dak sonra, direnç, esneklik, doku sönümlemesi (tissue damping) ve toplam akciğer kapasitesi sürekli olarak ölçüldü. Farelerin hava yolu fonksiyonundaki değişiklikleri ifade etmek üzere hHer parametrenin ortalama değeri alındı.

UPA ve tPA aktivitelerinin zimografi analizi. Akciğer dokusunda tPA ve uPA aktiviteleri önceden bahsettiğimiz üzere zimografik analiz ile belirlendi. Bronkoalveolar lavaj, bronkoalveolar lavaj hücre sayımı, ve akciğer dokusu işleme. Bronkoalveolar lavaj (BAL) 0,8 ml'lik fosfat-tamponlu salin (PBS) çözeltisi ile gerçekleştirildi. BAL (sıvısı) VBALF) 10 dak. boyunca 400 g ile yavaşlatılarak döndürüldü; üst fazlar toplandı ve hücreler salinde homojen şekilde yeniden süspense edildi. BAL hücreler bir mikroskop lamında CytopSpin kullanılarak santrifüje tabi tutuldu ve Diff-Quik boya seti (B4132-1A; Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, DE) ile boyandı. BALF'nin hacmine göre Toplam hücre sayıları sayıldı ve hesaplandı; farklı hücre sayımları bir Zeiss Mikroskobunun yağlı objektifi (x100) kullanılarak her bir lamda 300-600 hücre sayılarak gerçekleştirildi ve monositlerin, nötrofillerin, lenfositlerin ve özonofillerin yüzdeleri hesaplandı. Lavaj sonrasında, pulmoner arter damar yatakları perfüze edildi ve sonrasında sol akciğer, önceden anlattığımız üzere histoloji ve immüno-kimya analizi için %10 PBS-tamponlu formalin ile sabitlendi. Akciğerin geri kalanı biyo-kimya analizleri için hemen sıvı azot içinde donduruldu.

Plazma ve BALF'de üre konsantrasyonların ölçümü. BALF'de ve plazmada üre konsantrasyonları ticari olarak satılan bir set (Teco Diagnostics, Anaheim, CA) kullanılarak ve üreticinin sağladığı protokol uygulanarak ölçüldü. Plazma ve BALF'de üre konsantrasyonların oranı (seyreltme faktörü) her fare için hesaplandı.

Plazma ve BALF'de OVA-spesifik IgE'nin ölçümü. Plazma ve BALF'deki OVA-spesifik IgE Bio Satıcıdan (Gunma Japonya) Anti-OVA fare-IgE ELİSA kiti ile, üreticinin talimatları uygulanarak ölçüldü. Sonuçlar üre seyreltme faktörleri ile normalleştirildi ve sonuçlar her epitelyal duvar sıvısı (ELF) mililitresi başına nanogram olarak ifade edilmektedir.

BALF'de sitokin/kemokinlerin ölçümü. Fare BALF'sinde sitokinlerin ve kemokinlerin protein seviyeleri üreticinin talimatlarına uygun şekilde bir Bio-Plex multipleks süspansiyon sitokin testi (Bio-Rad Laboratuarları) kullanılarak analiz edildi. Veriler Bio-Plex Yönetici yazılımı (Bio-Rad Laboratuarları) kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar üre seyreltme faktörleri kullanılarak normalleştirildi ve her ELF mililitresi için nanogram olarak ifade edildi.

Goblet hücreli hiperplazinin ölçümü. % 10 paraformaldehitte sanitlenen akciğer dokuları önceden açıklandığı üzere goblet hücrelerde musin üretimini ortaya çıkarmak üzere periyodik asit-Schiff (PAS) ile boyandı. Daha önceden belirttiğimiz üzere Görüntü J yazılımı kullanılarak niceliksel morfometri teknikleri ile 10 yerde/farede bronşiyal bazal membranın PAS-pozitif

hücreleri/uzunluğunun yüzdesi belirlenerek goblet hücre hiperplazisinin miktarı belirlendi.

Mukusun aşırı salgılanmasının ölçülmesi. BALF'de musin 5 alt-tip AC (MUC5AC) miktarları üreticinin talimatları uygulanarak bir fare Musin 5 AC ELİSA kiti (Biomtik, Ontario, Kanada) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar üreseyreltme faktörleri kullanılarak normalleştirildi ve her ELF mililitresi için nanogram olarak ifade edildi.

Kolajen boyama. Kolajen birikimi Sirius kırmızı boya ile ortaya çıkarıldı. X40 büyütme ile kaliteli görüntüler alındı. Büyük hava yollarının (kirpikli psödo-katmanlaşmış sütünsu epitel ve kıkırdak olmadan duvarlarda göreceli olarak kalın düz kas tabakası şke tanımlanan bronşçuklar ve tersiyer bronşlar) ve küçük hava yollarının (düşük kübik epitel ile tanımlanan terminal bronşçuklar ve düşük kübik epitel ve bazen görülen mural alveoller ile tanımlanan respiratuar bronşçuklar) daha önce belirttiğimiz üzere Görüntü J yazılımı kullanılarak niceliksel morfometri teknikleri ile miktarları belirlendi.

SONUÇLAR

TM5275 OVA ile indüklenmiş AHR'yi hafifletmektedir. Astımlı hava yolları alerjenlere veya iritanlara karşı çok duyarlıdır (AHR). TM5275'in astım için terapötik potansiyeli olup olmadığını anlamak için ilk önce TM5275'in OVA ile indüklenmiş AHR'deki etkisini bir FlexiVent sistemi kullanarak değerlendirdik. Üç tedavi grubunun (salin, OVA ve OVA+ TM5275) metakolin doz-yanıt eğrilerinin eğimini karşılaştırmak üzere iki yönlü ANOVA eğilim testleri yapıldı. Sonuçlar üç grup arasında ve herhangi iki grup arasında doku sönümlemesi, direnç, esneklik veya toplam akciğer kapasitesi için eğimlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğunu göstermiştir (Tablo 1). Post hoc analizler OVA duyarlılaştırma-zorlama işleminin direnç, doku sönümlemesi, ve esnekliği anlamlı şekilde artırdığını toplam akciğer kapasitesini de anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir; diğer yandan TM5275 ile tedavi yüksek metakolin konsantrasyonu koşulunda bu parametrelerde OVA'nın neden olduğu değişiklikleri anlamlı şekilde azaltmıştır (Şek. 2). TM5275 tedavisi ile kilo kaybı ile değerlendirildiği üzere (veriler gösterilmemiştir) bariz bir toksisite gözlemlenmemiştir. Sonuçlar, PAI-1 inhibitörünü alerji ile indüklenen AHR'yi azalttığını önermektedir. Sonuçlarımız TM5275'i kullanmanın göreceli olarak güvenli olduğunu teyit etmektedir.

OVA fare akciğerinde uPA ve tPA aktivitelerini baskımlarken TM5275 bunları tekrar yerine koymaktadır. Fare akciğerinde PAI-1 üzerindeki TM5275'in inhibe edici etkisini teyit etmek üzere fare akciğeri homojenatlarındaki uPA ve tPA aktiviteleri daha önce belirttiğimiz üzere zimo-grafik analiz ile değerlendirildi (13). Sonuçlar OVA duyarlılaştırma-zorlama işleminin fare akciğer dokusundaki hem tPA hem de uPA'nın faaliyetlerinde azalmaya yol açtığını göstermektedir; diğer yandan TM5275'in verilmesi fare akciğerinde uPA ve tPA'nın OVA ile indüklenmiş inaktivasyonuna karşı kısmen koruma sağlamıştır (Şekil 3). Sonuçlar TM5275'in oral uygulamasının etkili olduğunu önermektedir.

Tablo 1. Üç tedavi grubu arasında metakolin doz-yanıt eğrilerinin eğimlerinin iki yönlü ANOVA eğilim testi.

İstatiksel Sonuçlar		
Parametre	F(2,4)	P
Doku sönümlemesi	23,30	<
Direnc	23,12	<
Esneklik	30,42	<
Toplam akciğer	32,83	<

TM5275 fare akciğerinde inflamatuvar hücrelerin OVA ile indüklenen infiltrasyonunu baskıladı. Astımlı hava yollarındaki inflamatuvar tepki özonofillerin infiltrasyonu ve aktivasyonu ile karakterizedir ve bu durum sonuç olarak astımın patofizyolojisine önemli oranda katkıda bulunur. OVA ile indüklenmiş kronik astım modeli özonofilik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile kendini göstermektedir. TM5275'in OVA ile indüklenmiş inflamatuvar tepkiyi bastırıp bastırmadığını belirlemek üzere Diff-Quik boyama sonrasında BALF'de nötrofil, monosit ve özonofil sayılarını ve toplam hücre sayılarını saydık. Sonuçlar OVA duyarlılaştırma-zorlama işleminin toplam hücre sayılarının yanı sıra BALF'de nötrofil, monosit ve özonofil sayılarını anlamlı şekilde artırdığını göstermektedir (şek.4). OVA ile zorlanmış farelerin BALF'sinde bulunan toplam hücrelerden % 62'sinin özonofiller olması astım modelimizde özonofilik inflamatuvar tepkiyi teyit etmektedir. OVA ile duyarlılaştırma-zorlama işleminden 25 gün sonra TM5275 ile tedavi inflamatuvarlı hücrelerin OVA ile indüklenmiş infiltrasyonunu anlamlı şekilde azalttı (Şek. 4). Farklı hücre sayımı sonuçları da TM5275 tedavisinin OVA ile indüklenmiş nötrofil (% 80 azaltılmış), özonofil (% 57 azalmış), ve monosit (% 43 azalmış)

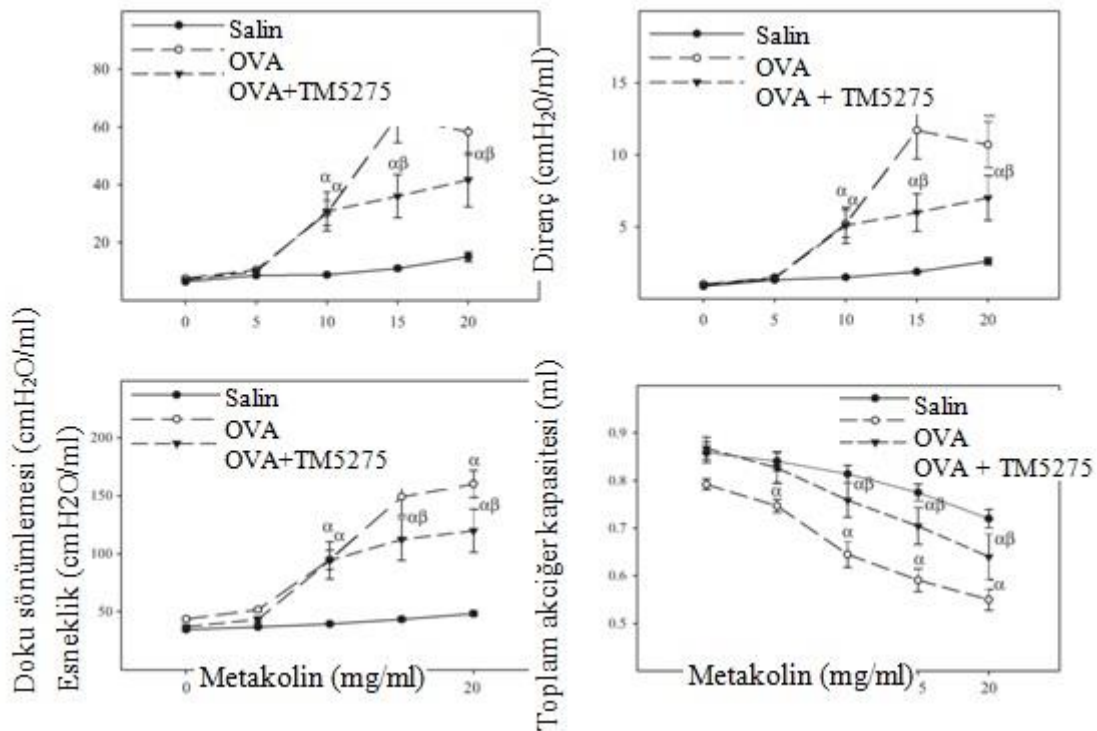
infiltrasyonunu anlamlı olarak azalttığını göstermektedir ancak OVA ile indüklenmiş lenfosit infiltrasyonu üzerinde anlamlı bir etkisi yoktu. Sonuçlar PAI*1'in inflamatuvar hücre infiltrasyonunda rolü olduğunu ve TM5275'in güçlü antiinflamatuvar etkisinin olduğunu önermektedir.

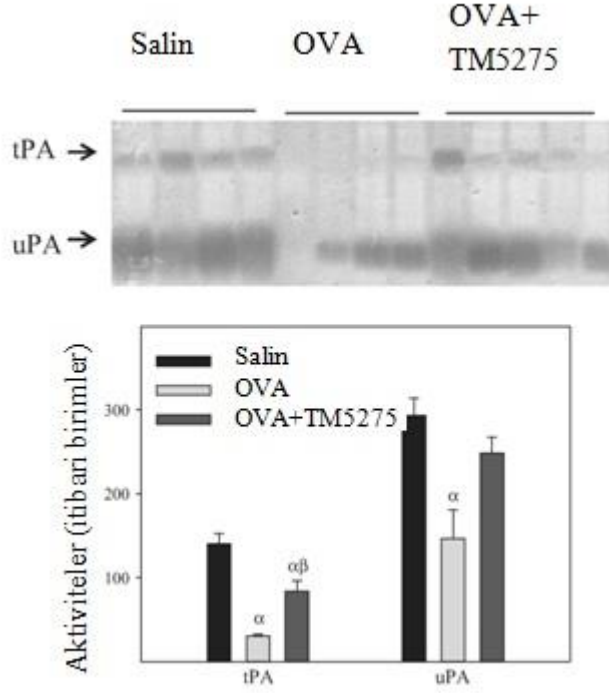
TM5275 OVA-ile indüklenmiş IgE üretimini baskıladı. IgE alerjide kritik bir rol oynar ve asıl olarak özonofiller tarafından üretilir. PAI-1 inhibitörü TM5275'in özonofilik alerjik tepkiyi baskılayıp baskılamadığını daha fazla belirlemek için plazma ve BALF'deki OVA-spesifik IgE ELISA ile değerlendirildi. Sonuçlar OVA duyarlılaştırma zorlamasının plazma ve BALF'de OVA-IgE'yi anlamlı şekilde artırdığını göstermektedir.

Tablo 2. İki tedavi grubu arasında metakolin doz-yanıt eğrilerinin eğimlerinin iki yönlü

Tedavi	Doku		Direnç		Esneklik		Toplam	
	F(1,4)	P	F(1,4)	P	F(1,4)	P	F(1,4)	P
Salin vs. OVA	23,67	< 0,0001	22,7	<	35,1	< 0,0001	44,76	<
Salin vs. OVA +	11,69	< 0,0001	11,6	<	13,7	< 0,0001	11,14	<
OVA vs. OVA +	20,18	< 0,0001	20,3	<	25,7	< 0,0001	24,90	<

OVA, ovalbumin.





Şek. 2 OVA ile indüklenmiş hava yolu aşırı tepki verme durumu üzerinde TM5275'in etkisi. Hava yolu aşırı tepki verme durumu materyaller ve yöntemler bölümünde anlatıldığı şekilde artan metakolin konsantrasyonları ile Flex-i Vent sistemi kullanılarak değerlendirildi. Her metakolin konsantrasyonundaki doku sönümlenmesi, direnç, esneklik ve toplam akciğer kapasitesi 12-14 farenin kayıt verilerinden hesaplandı. İstatiksel sonuçlar Tukey post hoc analizleri ile elde edildi. ^a Metakolin ile aynı konsantrasyonda metakolin ile stimüle salin kontrol farelerinden anlamlı şekilde farklı ; ^βaynı konsantrasyonda metakolin ile stimüle Yalnız OVA ile zorlanmış farelerden anlamlı şekilde farklı P < 0,05, n = 12-14).

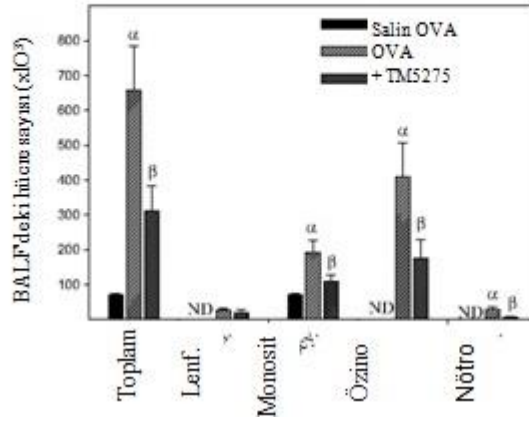
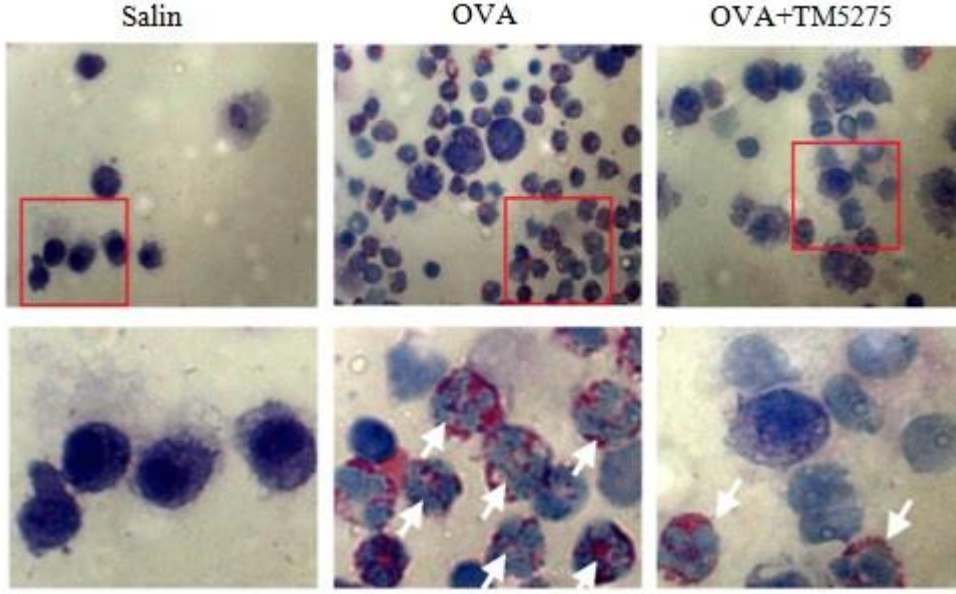
Şek. 3. Fare akciğerinde ürokinaz tip ve doku tipi plazminojen aktivatörlerinin (sırasıyla uPA ve tPA) aktiviteleri üzerinde TM5275'in etkisi. Akciğer dokusunda tPA ve uPA aktiviteleri MATERYALLER VE YÖNTEMLERDE BAHSETTİĞİMİZ ÜZERE ZİMOGRAFIK ANALİZ İLE BELİRLENDİ Jellerin foto-negatif görüntüleri verilmektedir ve bant yoğunlukları Görüntü J analiz yazılımı kullanılarak yarı miktar tayinleri yapıldı. ^aSalin kontrol farelerinden anlamlı şekilde farklı; ^βYalnızca OVA grubundan anlamlı şekilde farklı (P < 0,05, n = 4-5).

Diğer yandan TM5275 tedavisi BALF'de OVA-IgE'deki OVA ile stimüle edilmiş artışı kısmen engelledik ancak plazma OVA-IgE seviyesi üzerinde anlamlı bir etkisi yoktu (Şek. 5). Sonuçlar PAI-1 inhibitörü TM5275'in farelerde OVA ile indüklenmiş eozinofilik inflamatuvar tepkiyi baskıladığını teyit etmektedir.

OVA ile indüklenmiş sitokin üretimi üzerinde TM5275'in etkileri. Artan Th2 sitokin üretimi astım ile ilişkilendirilmektedir ve astımlı hava yolu patolojisine önemli oranda katkıda bulunur. TM5275'in OVA ile indüklenmiş AHR'yi azalttığı mekanizmayı daha iyi anlamak için, BALF'deki Th1 ve Th2 sitokinleri bir Bio-Plex fare sitokin ELISA kiti ile ölçüldü. Sonuçlar OVA ile duyarlılaştırma-zorlama işleminin BALF'de IL-4 ve IL-5 miktarlarını anlamlı şekilde artırdığını ancak IL-2, IL-10, IL-12, interferon- γ , tümör nekroz faktörü - α (TNF- α), ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör dahil diğer sitokinler üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir. Diğer yandan TM5275 tedavisi OVA ile stimüle edilmiş IL-4 ve IL-5 üretimini azalttı (Şek. 6).

TM5275 OVA ile stimüle edilmiş musin üretimini azalttı. Astımlı hava yollarının patolojik özelliklerinden biri olan musinin aşırı üretilmesi, BALF'da ELISA ile PAS boyama ve hava yolu epitel hücreleri tarafında salgılanan önemli bir musin formu olan ve astım ile ilişkilendirilen MUC5AC ölçümü ile değerlendirildi. PAS boyama sonuçlar OVA ile duyarlılaştırma-zorlama işleminin hava yolu epitelyal hücrelerinde musin miktarını anlamlı şekilde artırdığını ve TM5265 ile tedavinin OVA etkisini kısmen engellediğini göstermektedir (Şekil 7, A ve B). MUC5AC ELISA sonuçları da OVA ile duyarlılaştırma-zorlama işleminin BALF'de MUC5AC miktarını anlamlı şekilde artırdığını gösterdi TM5275 verilmesi gene OVA ile stimüle edilmiş salgılanmış MUC5AC miktarını azalttı (Şekil 1C). Birlikte sonuçlar alerjinin indüklediği hava yolu musin üretimini azaltmak yoluyla TM5275'in astım için terapötik potansiyeli olabileceğini önermektedir.

TM5275 hava yollarında subepitelyal kolajen birikimini azalttı. Kolajenler önemli bir ekstraselüler matriks tipidir. Subepitel kolajen birikmesi (hava yolu modellemesi) hava yolunun daralmasına ve hava akışının engellenmesine yol açar. PAI-1 kolajen bozunmasının düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığı için, TM5275 tedavisinin büyük ve küçük hava yollarında kolajen birikmesini azaltıp azaltmadığını Sirius kırmızı boyama yöntemi ile inceledik.

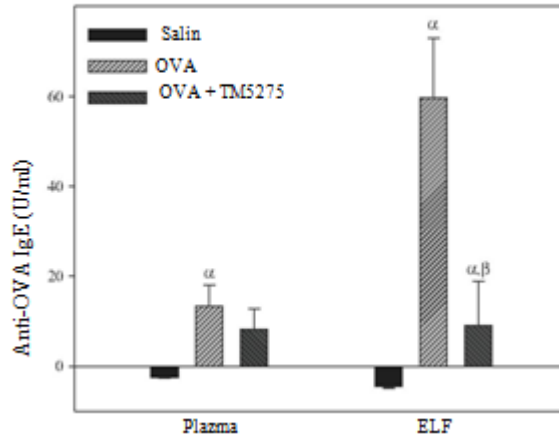


Şek. 4. Fare akciğerinde OVA ile indüklenmiş inflamatuvar tepkilerde TM5275'in etkileri. Hücreler bir mikroskop lamında santrifüjlendikten ve materyaller VE yöntemlerde belirtildiği üzere Diff-Quik ile boyandıktan sonra Bronkoalveolar lavaj sıvısındaki (BALF) toplam hücre sayısı ve farklı hücre sayımları belirlendi. Üst, temsili bronkoalveolar lavaj (BAL) hücre boyama görüntüleri; alt, BAL hücrelerinin miktar verileri. ND saptanmadı; " Salin kontrol farelerinden anlamlı şekilde farklı; ^Yalnızca OVA grubundan anlamlı şekilde farklı ($P < 0,05$, $n = 5-8$).

Sonuçlar

OVA ile duyarlılaştırılan ve zorlanan farelerin büyük hava yolları etrafından anlamlı şekilde artmış kolajen birikimi olduğunu göstermektedir ancak OVA ile duyarlılaştırma-zorlama işleminin küçük hava yollarındaki kolajen birikimi üzerinde anlamlı bir etkisi yoktu.

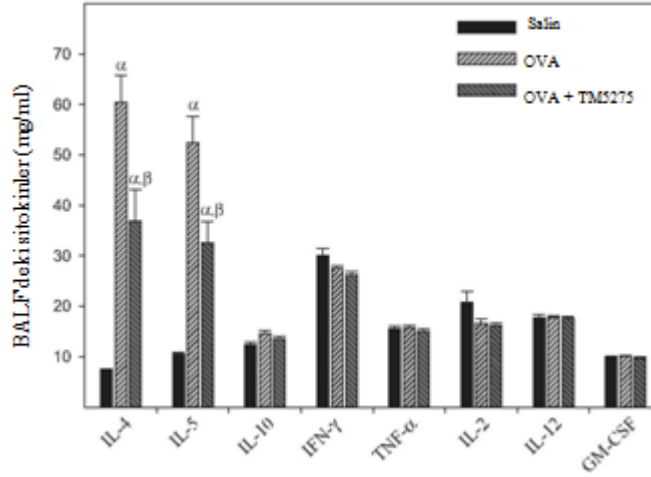
OVA ile duyarlılaştırma ve zorlama işleminden 25 gün sonra TM5275'in oral olarak uygulanması büyük hava yollarındaki kolajen miktarını anlamlı şekilde azalttı (Şek 8). Sonuçlar TM5275'in alerjinin indüklediği supepitel kolajen birikmesini azaltarak astım için terapötik potansiyeli olabileceğini önermektedir.



Şek. 5. Plazma ve BALF'de OVA ile IgE üzerinde TM5275'in etkileri. Plazma ve BALF'deki OVA ile indüklemiş IgE bir anti-OVA fare IgE ELISA kiti kullanılarak ölçüldü ve sonuçlar MATERYALLER VE YÖNTEMLERDE^a belirtildiği üzere üre seyreltme faktörleri ile normalleştirildi. Salin kontrol farelerinden anlamlı şekilde farklı; Yalnızca OVA grubundan anlamlı şekilde farklı (P < 0,05, n = 7).

TARTIŞMA

Astımlı hastaların ve deneysel astım modellerinin balgamında PAI-1 ekspresyonu artmaktadır ve bunun astımın patojenezi üzerinde kritik bir rolü olduğu gösterilmiştir . PAI-1 küçük-interferanslı RNA (siRNA) ve küçük molekül PAI-1 inhibitörü tiplakstinin hayvan modellerinde test edilmiş olmasına rağmen, PAI-1'i astımın tedavisi için hedef alan terapötik bir madde henüz geliştirilmemiştir. TM5275 oral olarak etkili küçük molekül PAI-1 inhibitörüdür. Fare ve maymun tromboz modellerinde güçlü bir antitrombotik etkisi vardır. En önemlisi, 2 hafta için 2.000 mg/kg'ye kadar verildiğinde farelerde veya maymunlarda diğer serpin/serin proteaz sistemlerine müdahale etmez, kanama süresini uzatmaz veya bariz bir toksisiteye yol açmaz ve bu durumu TM5275'in PAI-1 için göreceli olarak spesifik olduğunu ve kullanımın güvenli olduğunu önermektedir (düşük toksisite).



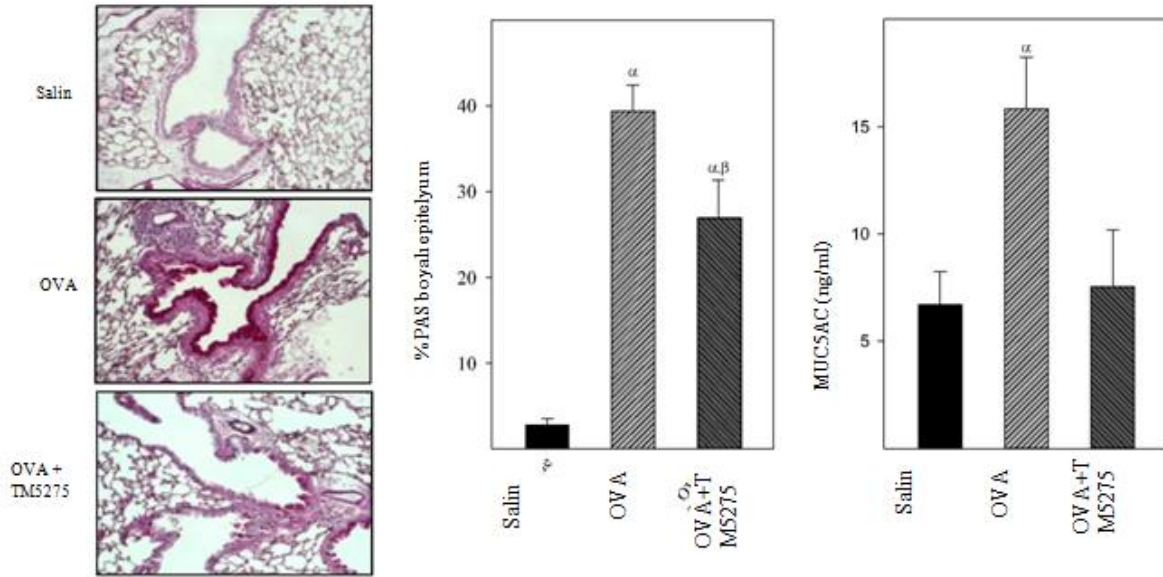
Şekil 6. BALF'de OVA ile stimüle edilmiş sitokin/kemokin üretimi üzerinde TM5275'in etkisi. Fare BALF'sinde sitokinlerin ve kemokinlerin protein seviyeleri materyaller yöntemler bölümünde anlatıldığı üzere bir Bio-Plex multipleks süspansiyon sitokin testi ile analiz edildi ve veriler Bio-Plex Yönetici yazılımı kullanılarak analiz edildi. IFN-7, interferon-7; TNF-a, tümör nekroz faktörü-a; GM-CSF granülosit makrofaz koloni stimüle edici faktör. ^aSalin kontrol farelerinden anlamlı şekilde farklı; ^bYalnızca OVA grubundan anlamlı şekilde farklı (P < 0,05, n = 11-13).

Bu çalışmada, OVA ile duyarlılaştırma ve zorlamadan 25 gün sonra gözlemlenmeyen advers etki düzeyinden (NOAEL, 2.000 mg/kg) çok daha düşük bir doz olan 40 mg/kg TM5275'in oral olarak verilmesinin OVA ile indüklenmiş AHR'yi iyileştirdiğini ve OVA ile indüklenmiş eozinofilik inflamatuvar tepkiyi, musin üretimini, ve hava yolu yeniden modellemesini baskıladığını gösteriyoruz. Sonuçlar TM5275'in kronik astım için terapötik potansiyeli olabileceğini önermektedir. Bir başka küçük moleküllü PAI-1 inhibitörü olan tiplakstininin benzer bir astım modelinde OVA ile birlikte verildiğinde hava yolundaki patolojik değişiklikleri azalttığı gösterilmiş olsa da, toksisitesi daha düşük olduğu için (TM5275 NOAEL'i maymunlarda >2,000 mg/kg, köpeklerde tiplakstininin NOAEL'i 100 mg/kg), biyoyararlanımı daha yüksek olduğu için TM5275 (TM5275 için maymunlarda %96 vs tiplakstinin için köpeklerde %36) tiplakstinine göre TM5275 daha iyi bir aday ilaç olabilir (9, 18).

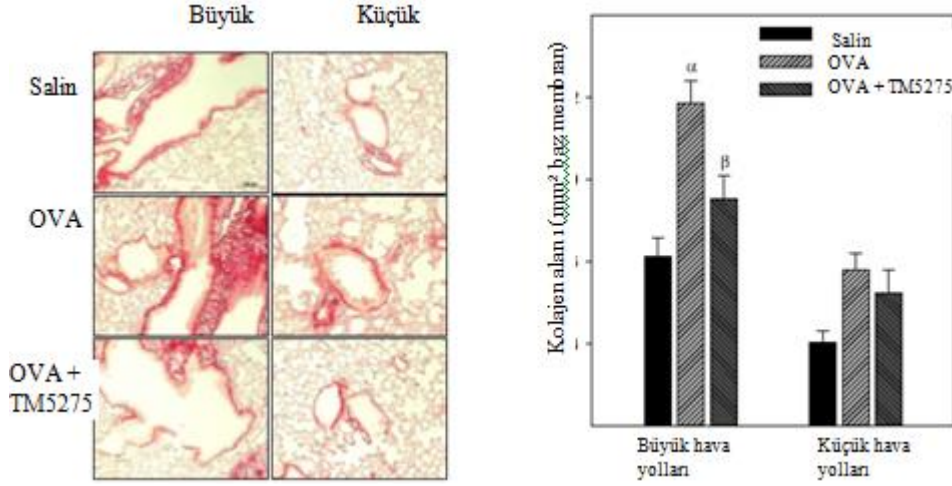
Astımlı hava yollarının patolojik özelliklerinden biri inflamasyondur. eozinofiller alerjik tepki ve astım patolojisinde önemli bir rol oynarlar. Bu çalışmada OVA ile zorlamanın, OVA ile indüklenmiş astım modelimizdeki alerjik tepkinin yapısını teyit edecek şekilde BALF'deki eozinofill sayısını ve

OVA-IgE miktarını dramatik şekilde artırdığını gösterdik. TM5275 ile tedavinin OVA ile zorlanmış farelerin BALF'sinde eozinofillerin sayısını (%57) ve OVA-IgE miktarını anlamlı şekilde azaltması PAI-1'in astımda eozinofilik alerjik tepkide rolü olduğunu göstermektedir. Özinofillerin yanında TM5275 verilmesi ayrıca OVA ile zorlanmış farelerin BALF'sinde nötrofil ve monosit sayısını da anlamlı şekilde azalttı. OVA ile OVA artı TM5275 gruplarında BALF'de hücre tipleri yüzdelerinin benzer olsa da (Lenfosit, monosit, eozinofil, ve nötrofil için OVA ile zorlanmış farelerde sırasıyla % 4, 29,3, 62,4, ve 4,3 vs. OVA + TM5275-tedavi edilen farelerde %6,4, 35,4, 56,4, ve 1,8) TM5275'in BALF nötrofil (%80 azalmış), eozinofil (%57 azalmış) ve monosit (%43 azalmış) hücre sayımında, lenfositlere göre (anlamlı bir azalma yok) daha dramatik bir etkisi vardı. BAL hücrelerinde TM5275'in seçici etkisinin altındaki mekanizma ve biyolojik önem net değildir ve daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir. İnflamatuarlı hücre infiltrasyonunun baskılanması ile ilişkili olarak TM5275 OVA -IgE'nin ve eozinofil tepkisi ve IgE üretimini destekleyen iki Th2 sitokini olan IL-4 ve IL-5 üretimini azaltmıştır.

Sonuçlar



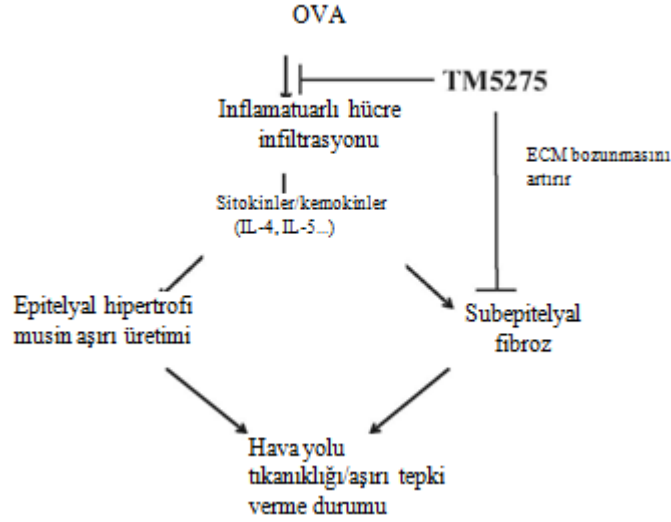
Şekil 7. OVA ile indüklenmiş musin üretimi üzerinde TM5275'in etkileri. Hava yolu epitelyal hücrelerindeki musin üretimi MATERYALLER VE YÖNTEMLER BÖLÜMÜNDE BELİRTİLDİĞİ ÜZERE PERİYODİK ASİT-SCHIFF (PAS) BOYAMA İLE VE ELISA KİTİ KULLANARAK BALF'DE MUSİN 5 ALT TİP AC 'Yİ (MUC5AC) ÖLÇEREK ORTAYA ÇIKARILDI. Sol, PAS boyamanın temsili görüntüleri; orta, PAS boyamanın yarı miktarı belirlenmiş sonuçları; sağ, BALF'de MUC5AC'nin ELISA sonuçları ^aSalin kontrol farelerinden anlamlı şekilde farklı; ^bYalnızca OVA grubundan anlamlı şekilde farklı (P < 0,05, n = 4-7).



Şekil 8. Küçük ve büyük hava yollarında OVA ile indüklenmiş kolajen birikmesi üzerinde TM5275'in etkileri. Fare akciğerinde büyük ve küçük hava yollarında kolajen birikmesi MATERYALLER VE YÖNTEMLERDE BELİRTİLDİĞİ ÜZERE SIRIUS KIRMIZI BOYAMA İLE ORTAYA ÇIKARILMIŞ VE GÖRÜNTÜ J YAZILIMI KULLANILARAK MORFOMETRİK TEKNİKLER İLE MİKTARI BELİRLENMİŞTİR. Sonuçlar kolajen/mm² temel membran alanı olarak ifade edilmiştir. ^aSalin kontrol farelerinden anlamlı şekilde farklı; ^bYalnızca OVA grubundan anlamlı şekilde farklı (P < 0,05, n = 11-13).

TM5275 'nin güçlü bir antiinflamatuvar etkisi vardır. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu üzerinde benzer etkiler bir başka PAI-1 inhibitörü, tiplakstinin ve PAI-1 siRNA kullanan başka gruplar tarafından bildirilmiştir. Birlikte, sonuçlar PAI inhibitörü TM5275'in inflamatuvar tepkiyi özellikle eozinofilik tepkiyi baskılaması sayesinde astım için terapötik bir potansiyeli olabilir.

TM5275'in BALF'de nötrofil, eozinofil, ve monosit sayılarını azalttığı mekanizma şu anda bilinmemektedir. PAI-1'in uPA ve tPA aktivitelerini inhibe etmenin yanında pleiotropik fonksiyonları vardır. Ekstraselüler matris proteini vitronektine bağlanır ve böylece hücre yüzeyinde vitronektinin integrinlere ve uPA reseptörüne (uPAR) bağlanmasını bloke ederek hücre ayrılması/göçüne neden olur . PAI-1 ayrıca, uPA-uPAR 'a ve sonra hücre yüzeyinde düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilişkili proteine (LRP) bağlanarak hücre göçünü ve fonksiyonunu da etkileyebilir. İlginç şekilde, makrofaj göçünün PAI-1 ile LRP arasındaki etkileşime bağlı olduğu ve TM5275'in söz konusu etkileşime müdahale ederek makrofaj göçünü inhibe ettiği bildirilmiştir . Dolayısıyla, TM5275'in BALF'de nötrofil, eozinofil, ve monosit sayılarını azalttığı potansiyel mekanizmalardan bir tanesi PAI-1'in neden olduğu hücre göçünü bloke etmektir.



Şekil 9. TM5275'in OVA ile indüklenmiş hava yolu pato-fizyolojik değişiklikleri iyileştirdiği potansiyel mekanizmalar. ECM, ekstraselüler matriks.

PAI-1 ile vitronektin ve/veya LRP arasında etkileşime müdahale yoluyla (infiltrasyon) önermektedir. Ortaya çıkan kanıtlar PAI-1'in farklı hücre tiplerinde sağkalım/apoptoz sürecini modüle ettiğini de göstermektedir. Bu laboratuardaki önceki çalışmalar TM5275'in, bir ana apoptoz indükleyicisi olan p53'ü ve insan ve fare akciğer fibroblastlarında apoptozu indüklediğini göstermiştir. Bu gruptan önceki bir çalışma ayrıca PAI-1 proteini ile tedavinin spontan ve TNF-a ile indüklenmiş nötrofil apoptozunu da inhibe ettiğini ve PAI geninin nakavtının (PAI-1^{-/-} fareler) lipopolisakkaritin indüklediği nötrofil apoptozunu desteklediğini de göstermiştir. Bu nedenle TM5275'in OVA ile zorlanmış farelerin BALF'sinde eozinofil, nötrofil, ve/veya monositlerin sayısını azalttığı bir başka potansiyel mekanizma bu inflamatuvarlı hücrelerin apoptozunu indüklemektir. TM5275'in BALF'de inflamatuvarlı hücre sayısını azalttığı mekanizmaları belirlemek üzere daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Musunin aşırı üretimine yol açan goblet hücrelerin hipertrofisi ve hiperplazisi astımlı hava yollarının bir başka önemli patolojik özelliğidir. PAS boyama tekniği kullanarak Lee ve ark. PAI-1 inhibitörü tiplakstinin ile tedavinin OVA ile indüklenmiş musin aşırı üretimini azalttığını göstermiştir ancak tiplakstininin musin aşırı üretiminin azalttığı mekanizma araştırılmamıştır. Bu çalışmada, PAS Boyama yaparak ve BALF'de MUC5AC miktarını ölçerek OVA ile zorlama işleminin, hava yollarında OVA ile stimüle edilmiş musin üretimini dramatik olarak artırırken TM5275'in anlamlı şekilde azalttığını gösteriyoruz. TM5275 verilmesinin, goblet hücrelerde musin üretimini stimüle ettiği gösterilen iki Th2 sitokini olan IL-4 ve IL-5'de OVA'nın neden olduğu artışı azalttığını da gösteriyoruz. Birlikte sonuçlarımız TM5275 verilmesinin, muhtemelen

inflatuar tepkinin ve Th2 sitokin üretiminin inhibisyonu aracılığıyla OVA ile indüklenen hava yolunda musin üretimi/birikmesini iyileştirdiğini önermektedir.

Hava yolu yeniden modellemesi ve subepitelyal fibroz kronik astımlı hava yollarının bir başka önemli patolojik özelliğidir. Kolajenler önemli ekstraselüler matris tipidir ve fibrotik dokunun önemli bir bileşenidir. Bu laboratuarda ve başkalarında yapılan önceki çalışmalar PAI-1'in kültürlenmiş fibroblastlarda kolajen bozunmasını inhibe ettiğini ve akciğer fibrozunun oluşmasında önemli bir rol oynadığını göstermişti. Bu çalışmada OVA ile duyarlılaştırma-zorlama işleminin büyük hava yollarında kolajen birikmesini anlamlı şekilde artırdığını ve TM5265 ile tedavinin OVA etkisini kısmen engellediğini gösteriyoruz.

Farklı bir hastalık modeli olsa da bu sonuçlar önceki bulgularımızla benzerdir. Bu çalışmada farelerin TM5275 ile tedavi edilmesinin, temelde aktif TGF- β 1 eksprese eden bir adenovirüs olan AdTGF- β 1^{223/225} instilasyonundan 4 gün sonra verildiğinde AdTGF- β 1^{223/225} ile indüklendiğinde bir fare akciğer fibroz modelinde akciğerde kolajen ve hidroksiprolin birikmesini neredeyse tamamen bloke ettiğini gösterdik . Şu anda TM5275'in kolajen bozunmasını stimüle ederek ve/veya kolajen sentezini baskılayarak mı kolajen birikmesini azalttığı net değildir. Bu laboratuarda ve başkalarındaki önceki çalışmalar PAI-1'in kolajen bozunmasını baskıladığını gösterdiği için , TM5275'in büyük hava yollarında kolajen birikmesini kolajen bozunmasını artırarak azalttığı düşünülmektedir.

Özetle verilerimiz oral olarak etkili küçük molekül PAI-1 inhibitörü TM5275'in fare hava yollarında OVA ile indüklenmiş pato-fizyolojik değişiklikleri azalttığı ve kronik astım için terapötik potansiyelinin olabileceğini önermektedir.

Kaynaklar

Therapeutic potential of an orally effective small molecule inhibitor of plasminogen activator inhibitor for asthma. Rui-Ming Liu, Stephanie Eldridge, Nobuo Watanabe, Jessy Deshane, Hui-Chien Kuo, Chunsun Jiang, Yong Wang, Gang Liu, Lisa Schwiebert, Toshio Miyata, Victor J. Thannickal. American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology Published 15 February 2016 Vol. 310 no. 4, L328-L336 DOI: 10.1152/ajplung.00217.2015

ASTIM BÜLTENİ

