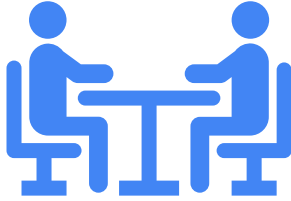
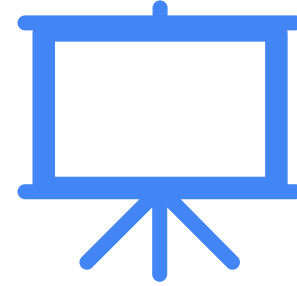


Astım, Epidemiyolojik Risk Faktörleri ve Tanı



Moderatör:

Doç. Dr. Dane Ediger



Sunum:

Araş. Gör. Dr. Burak Çınar

Sunum Planı

- Tanım
- Prevelans
- Epidemiyolojik Risk Faktörleri
- Patogenez
- Histoloji
- Sınıflama
- Tanı
- GINA 2024'te neler değişti?

Tanım

□ Astım;

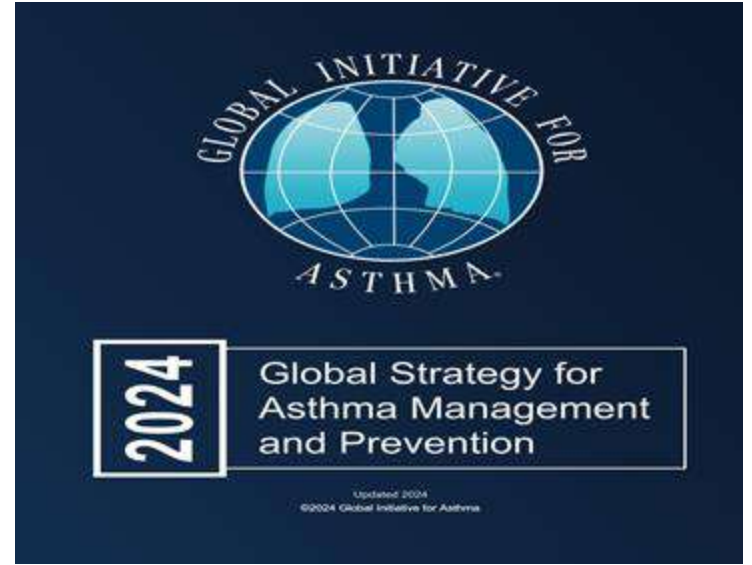
-Hışıltı,

-Nefes darlığı,

-Öksürük,

-Göğüste sıkışıklık hissi semptomları ve

-bu semptomların sıklığı ve şiddetinin **zaman içinde değişken olması ile karakterize** bir hastalıktır.



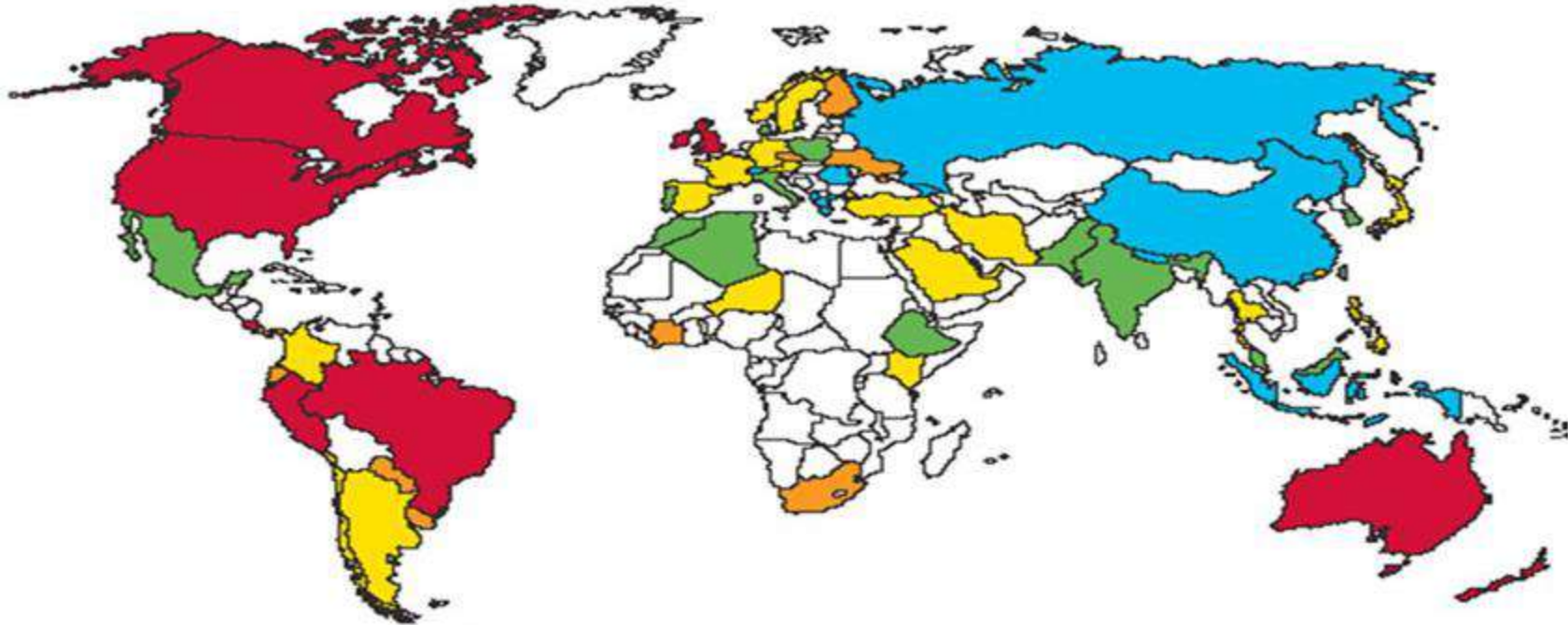
Tanım

- ❑ Altta yatan farklı mekanizmalar ile farklı klinik tipleri olan heterojen bir hastalıktır.
- ❑ Klinik özellikleri, doğal seyri, patofizyolojisi ve tedavi yanıtı tipler arasında farklıdır.

Prevelans

- ❑ Dünya çapında yaklaşık 339 milyon hasta
- ❑ Günde yaklaşık 1.000 kişinin ölüm nedeni
- ❑ Ölümlerin çoğu düşük ve orta gelirli ülkelerde
- ❑ Ölümlerin çoğu önlenabilir

2022 GINA Dünya Astım Prevelansı



Tablo 1.1. Erişkinlerde yapılan astım prevalansı çalışmaları

Yazar (kaynak no)	Yaş grubu	Bölge	Yıl	Yöntem	N	Astım benzeri semptom prevalansı (%)	Astım prevalansı (%)
Kalyoncu ve ark. (3)	Üniversite öğrencileri	Ankara	1996	ECRHS		Şimdiki %4.9	Astım tanısı %0.5
Saraçlar ve ark. (4)	Erişkin	Ankara	1997	ECRHS	1820	Şimdiki %21.7	Şimdiki %2.9
Çelik ve ark. (2)	Erişkin	Ankara	1999	ECRHS	1056	Şimdiki %9.8	Şimdiki %3
Özdemir ve ark. (5)	Üniversite öğrencileri	Eskişehir	2000	ECRHS	1515	Şimdiki %17.0	Şimdiki %0.7
Kalyoncu ve ark. (6)	Üniversite öğrencileri	Ankara	2001	ECRHS	4512	Şimdiki %6.9	Şimdiki %2.1
Tug ve ark. (7)	Erişkin	Elazığ	2002	ECRHS	3591	Şehirde şimdiki %19.3; Kırsalda şimdiki %27.3	Astım tanısı; şehirde %3.1; Kırsalda %5.5
Akkurt ve ark. (8)	Erişkin	Sivas	2003	ECRHS	5448	Şimdiki %20.9	Astım tanısı %4.5
Emri ve ark. (9)	Erişkin	Kütahya, Eskişehir, Mersin, Aksaray, Sakarya	2005	ECRHS	2353	Şimdiki hisli %24.9	Astım tanısı %6.6
Dinmez ve ark. (10)	Erişkin	Antalya	2005	ECRHS	9	Şimdiki hisli %24.9	Şimdiki %9.4
Şakar ve ark. (11)	Erişkin	Manisa	2006	ECRHS	9	Şimdiki %25.0	Şimdiki %1.2
Hamzaçebi ve ark. (12)	Erişkin	Samsun	2006	ECRHS	9	Şimdiki hisli %15.5	Astım tanısı %1.2
Onbaşı ve ark. (13)	Üniversite öğrencileri	Van	2008	ECRHS	9	Şimdiki %12.1	Şimdiki %1
Kurt ve ark. (16)	Erişkin	Türkiye	2009	Anket	25843	Erkeklerde şimdiki %11.9; Kadınlarda şimdiki %13.1	Erkeklerde şimdiki %7.1; Kadınlarda şimdiki %9.0
To ve ark. (17)	Erişkin	DSÖ üyesi 70 ülke	2012	Anket	-	Türkiye'de şimdiki %11.34	Türkiye'de doktor tanısı astım % 2.06
Ekici ve ark. (14)	Erişkin	Kırıkkale	2012	Anket	12270	-	Şehirde şimdiki %6.2; kırsalda şimdiki %10.8
Talay ve ark. (15)	30-49 yaş	Bolu	2014	ECRHS	1403	Şimdiki %12.0	Şimdiki %8.7
Tarrafi H ve ark. (18)	Erişkin	Türkiye, Mısır, Körfez Ülkeleri	2018	Anket	10000 (Türkiye)	-	Türkiye'de şimdiki %4.4

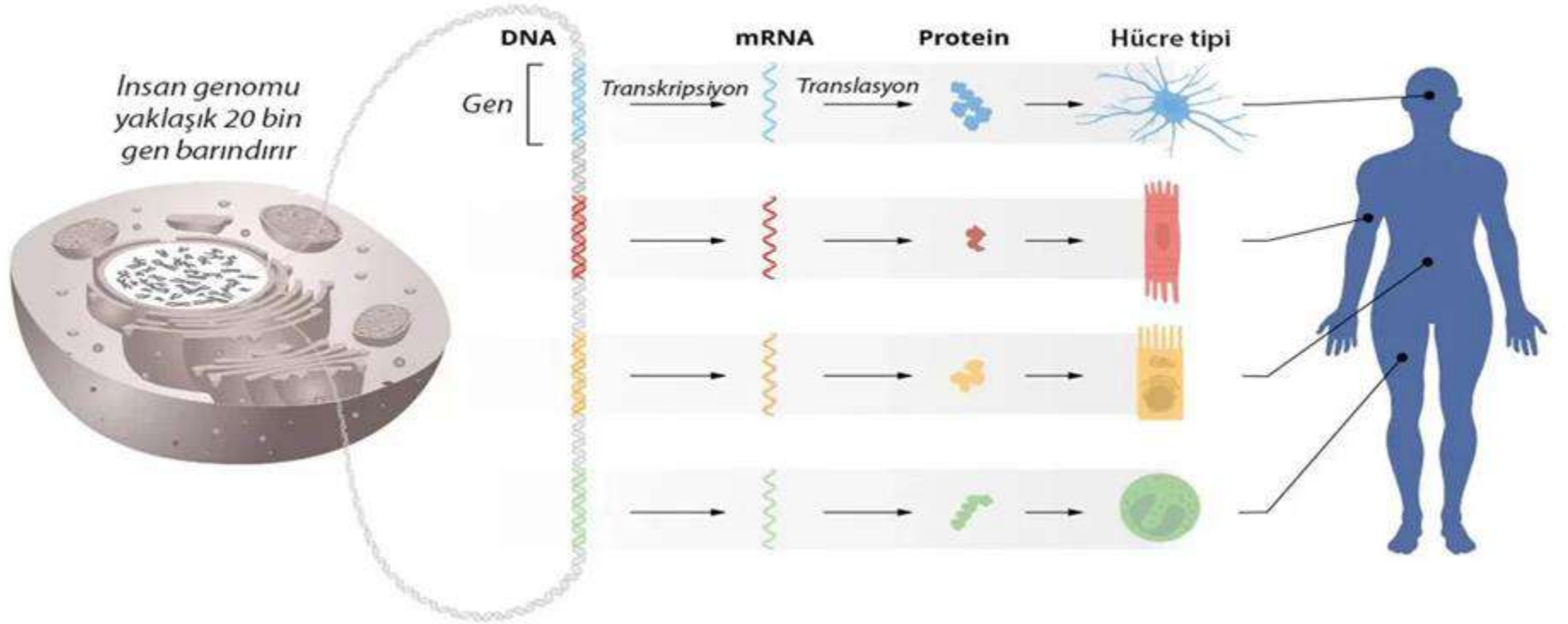
ECRHS: European Community Respiratory Health Survey, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

□ Türk Toraks Derneği'nce erişkinlerde yapılmış en geniş çalışma 25.843 kişinin katıldığı PARFAIT (Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey); astım sıklığı erkeklerde %7.1 kadınlarda %9.0 saptanmıştır

Epidemiyolojik Risk Faktörleri



Genetik



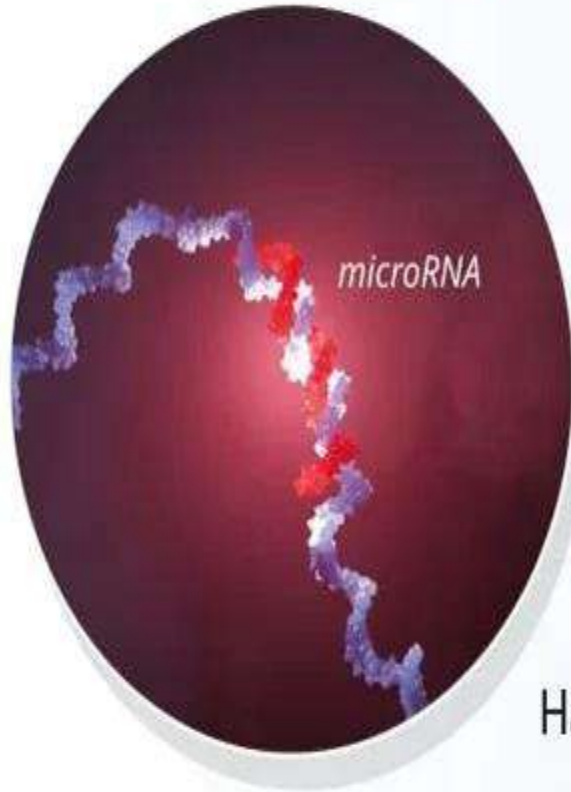
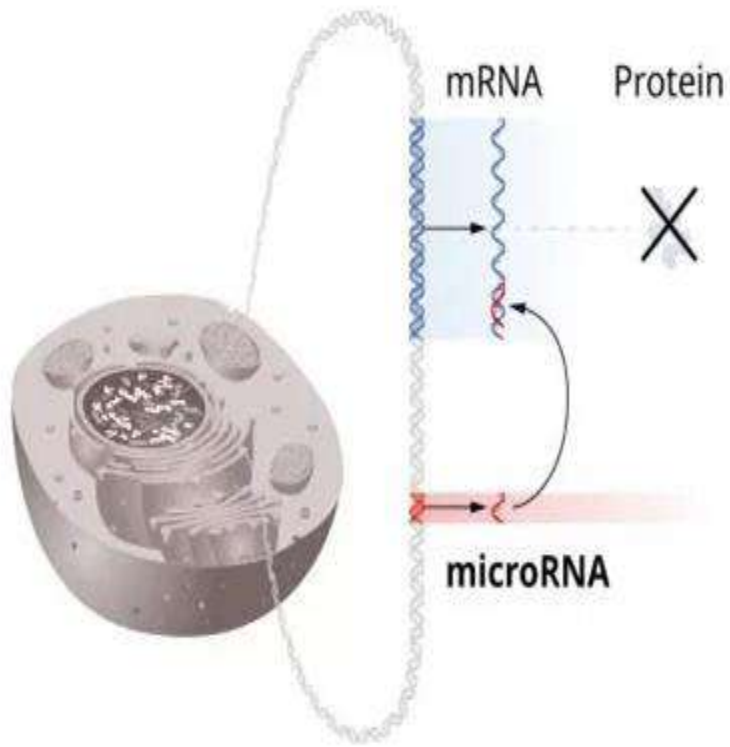
Genetik

- ❑ Astım poligenik, çok faktörlü bir hastalıktır.
- ❑ Anne babadan biri astım ise çocukta astım %25,
Her ikisi de astım ise bu risk %50
- ❑ Astımlı annenin çocuğunda astım riski sağlıklı anneye göre 3 kat,
Astımlı babaların çocuğunda sağlıklı babaya göre 2.5 kat artmaktadır

ASTİM İLİŞKİLİ DURUMLAR	İlişkili genler
Th ₂ aracılı hücre yanıtları	GATA3, IL-4, STAT6, IL-13, TBX21, IL-4RA, IL-12B, FcεR1
İnflamasyon	IL-18, TNFα, Lökotrien C4 sentaz, IL-18R1, ALOX-5
Havayolu remodeling	ADAM33, DPP10, COL6A5, GPRA
Epitel bariyer disfonksiyonu	Filaggrin (FLG), CC16, DEFB1, Kemokinler CCL-5, 11, 24, 26
Bronkokonstrüksiyon	CHRNA3/5, NOS1 PDE4D
Mikroplar için doğal immün reseptörler	CD14, TLR-4, TLR-10, HLA sınıf II genleri, TLR-2, TLR-6, NOD1/CARD4

Epigenetik Değişiklikler

- ❑ Epigenetik değişiklikler, genomik yapıyı değiştirmeden, DNA ve kromatin proteinlerini düzenlemekte ve genlerin transkripsiyonel olarak **aktif veya inaktif** olmalarını sağlar.
- ❑ DNA metilasyonu, histon asetilasyonu ve **lncRNA, anormal mikro RNA ekspresyonu** gibi mekanizmalarla karakterizedir.



Gelişim



Fizyoloji



Hastalık / kanser



Epigenetik Değişiklikler

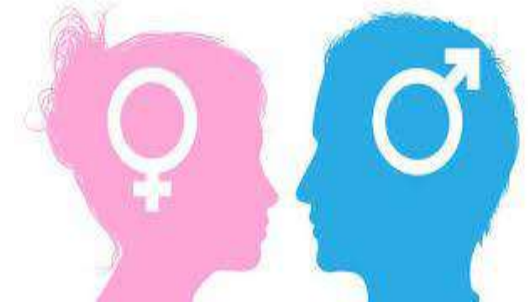
- ❑ 2024 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü, Ekim 2024'te Victor Ambros ve Gary Ruvkun'a mikroRNA'nın keşfi ve bu moleküllerin post-transkripsiyonel gen düzenlenmesindeki rolü nedeniyle verildi.
- ❑ Astım ve allerjideki epigenetik mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir ve bunların çözülmesi için çalışmalar hâlen devam etmektedir.
- ❑ Bu etki üzerinden onaylanmış bir ilaç henüz mevcut olmasa da çalışmalar umut vaat etmektedir.

Obezite



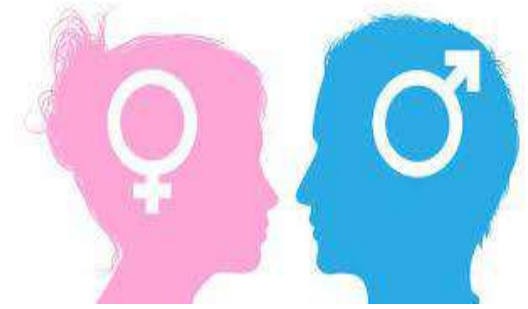
- ❑ Obezitenin hava yolu duvarı kalınlığını, solunum hızını, inspiratuar çabayı ve uyku apnesini tetikleyerek doğrudan akciğer mekaniklerini değiştirdiği bilinmektedir.
- ❑ Ülkemizdeki **erişkin astımlıların**
 - **%36'sının obez olduğu**
 - **daha düşük FEV1 değeri**nin izlendiği ve
 - **geç başlangıçlı astım fenotipine** yatkın olduğu gösterilmiştir.

Cinsiyet



- ❑ Cinsiyetin astım üzerine etkisi yaşamın farklı dönemlerinde farklılık gösterir.
- ❑ Bu farklılıklar cinsiyet hormonlarının astım üzerine düzenleyici bir etkisi olduğunu işaret etmektedir.

Cinsiyet



- ❑ Çocuklukta astım erkeklerde daha sık
- ❑ Ergenlikte astım sıklığı kadınlarda giderek artarken
- ❑ Erişkinlikte **kadınlarda** belirgin şekilde yüksek
- ❑ Menapoz döneminde ise sıklıkta bir azalma

Allerjenler

- ❑ Allerjik duyarlanma astım için kuvvetli bir risk faktörüdür.
- ❑ Atopi hem çocuklarda hem de ileri yaşlarda astım sıklığını arttırmaktadır.
- ❑ İç ortam alerjenleri çok sıktır ve çoğu evde en az üç allerjen bulunmuştur.

İç Ortam Allerjenleri

1 - Ev Tozu Akarları



Ev Tozu Akarları

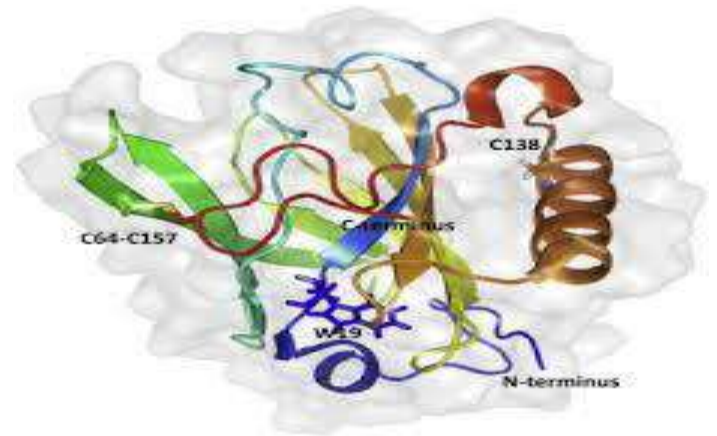
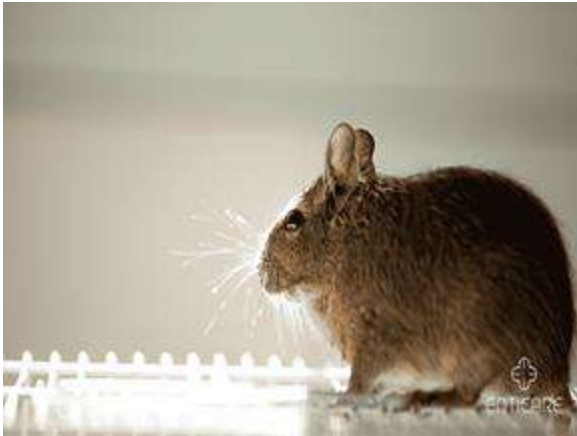
- ❑ En önemli iç ortam allerjen kaynağıdır.
- ❑ En sık görülen türler Der f1 (*Dermatophagoides farinae*) ve Der p2 (*Dermatophagoides pteronyssinus*)dir.
- ❑ Akarların feçeslerinde bulunan proteinler aeroallerjenler halinde duyarlanmaya neden olur.

Ev Tozu Akarları

- ❑ Yüksek nem ve ısı artmalarına neden olur.
- ❑ Modern teknolojiyle geliştirilen halıların dahi ev tozu akarı tespit edilmiştir.
- ❑ Türkiye'deki bir çalışmada ev tozu duyarlılığı astımlı çocuklarda %31.6 saptanmıştır.

İç Ortam Allerjenleri

2 - Fare



mus m1

Fareler

- ❑ İdrar kaynaklı Mus m1 allerjeni havada uzun süre kalarak ev tozunda, özellikle evlerin mutfak ve banyosunda bulunur.
- ❑ Bir çalışmada **okullarda** evden daha fazla oranda allerjen tespit edilmiştir.

İç Ortam Allerjenleri

3 - Hamam Böceği



Blattella germanica



Periplaneta americana

Hamam Böceği

- ❑ Sıcak, rutubetli ortamlarda duvar çatlaklarına ve havalandırma boşluklarına yuva yaparlar.
- ❑ Restaurant, **hastane** ve fırınlarda daha fazladır.
- ❑ Bla g1 ve g2 allerjenleri şehirdeki çocuklarda %60-80 pozitif bulunmuştur.

Hamam Böceği

- ❑ Ülkemizde 337 çocukta yapılan bir çalışmada hamamböceği duyarlılığı %7.4 -- %11.9 arasında ve bunların %70'inde beraberinde ev tozu akar pozitifliği saptanmıştır.
- ❑ Erişkinlerde yapılan bir çalışmada da hamamböceği allerjisi ile HLA Class II antijenleri arasında bir ilişki gözlenmiştir.

İç Ortam Allerjenleri

4 - Evcil Hayvanlar (Kedi ve Köpek)

CRISPR Build-A-Pet

Select allergens for removal with our interactive tool, and we'll send you the hypoallergenic pet of your dreams!

✓ **Fel d 1**

ⓐ Ah, the major cat allergen. Great choice. This secretoglobulin is made in sebaceous glands. No one REALLY knows what it does - chemical signaling? Anti-inflammatory? Marking enemies for destruction? They won't even notice it's gone! Maybe.

✓ **Fel d 4+7**

ⓐ Lipocalins - what are they? Oh, just transport proteins found in nearly all living organisms, evolutionarily conserved enough among mammals to cause high allergenic cross-reactivity. But were only removing two - it'll be fine!

✓ **Fel d 3**

ⓐ Cystatin. According to the JvFPCKw* this cysteine protease is 75% homologous to human cystatin A! And according to OMIM.org, cystatin A prevents our skin from peeling off. Bold choice.

✓ **Fel d 5+6**

ⓐ IgA & IgM, respectively. Removing these will give your cat an immune deficiency. This is starting to feel unethical!

✓ **Fel d 8**

ⓐ Latherin-like protein. For those who want a less-frothy cat?

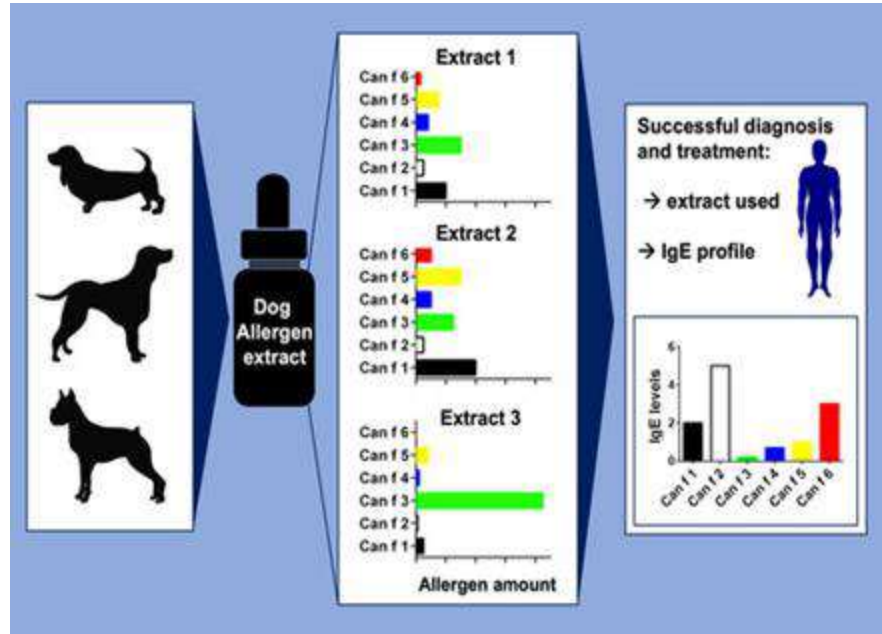
✓ **Fel d 2**

ⓐ Serum albumin - cause of mysterious pork-cat syndrome, maintainer of oncotic pressure, transporter of almost everything. A necessary yet disturbing choice for a 100% hypoallergenic pet.

Build-A-Pet Summary:

The catcypet you have made are incompatible with life. A hypoallergenic goldfish will be mailed instead and should arrive in 4-6 weeks. Thank you for choosing CRISPR Build-A-Pet!

Primary Source(s):
• Saliva
• Skin/fur
• Anal gland



Evcil Hayvanlar (Kedi ve Köpek)

- ❑ Genel popülasyonda duyarlılık %12 olarak bulunmuştur.
- ❑ Fel d1 ve Can f1 major allerjenler olup genelde tükürük, saç kılları ve deride bulunur.
- ❑ Kedisi bulunan ailelerin çocuklarında atak riskinin 9 kat arttığı gösterilmiştir.

Evcil Hayvanlar (Kedi ve Köpek)

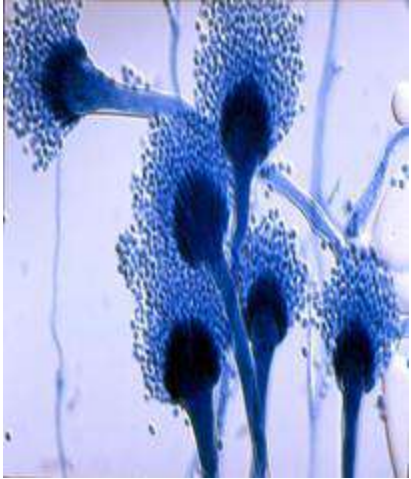
- ❑ Çok küçük partiküller halinde taşındığından uzun süre havada asılı kalırlar ve kumaşlara, yüzeylere tutunurlar.
- ❑ Böylece pasif transferle taşınarak **bu hayvanların olmadığı yerlerde de** risk faktörü olmaya devam ederler.

Evcil Hayvanlar (Kedi ve Köpek)

- ❑ Ülkemizde petshop çalışanlarında yapılan bir çalışmada her geçen yıl evcil hayvan besleme alışkanlığında artış olduğu ve atopik kişilerde kedi/köpek antijenleri **%25.8** bulunmuştur.

İç ve Dış Ortam Allerjenleri

Küf Mantarları



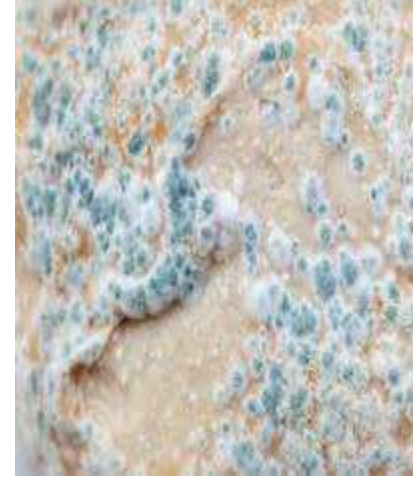
Aspergillus



Penicillium



Alternaria



Cladosporium

Küf Mantarları

- ❑ Ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre en önemli mantar çeşitleri;
 - Cladosporium (%69.3),
 - Penicillium (%18.9),
 - Aspergillus (%6.5) ve
 - Alternaria (%3.1) olarak bulunmuştur.

- ❑ Bu çalışmada kötü koşulların ve evde hamam böceği varlığının mantar düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

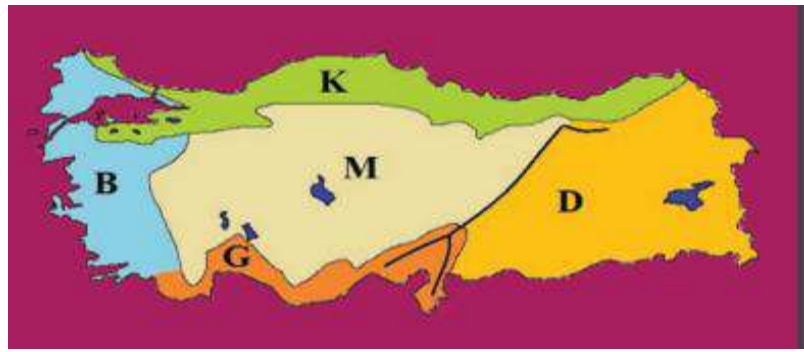
Dış Ortam Allerjenleri

Polenler



Polenler

- ❑ Polenler, bitkilerin erkek organlarında veya erkek kozalaklarında olan esas görevi tozlama ve döllenmeyi sağlayan üreme birimleridir.
- ❑ Yapılan bir çalışmada ülkemizde 29 polen türü tespit edilmiştir.
- ❑ Plantago, Avrupa'dan oldukça yüksek olarak ülkemizde %63 bulunmuştur.



	İLKBAHAR	YAZ	SONBAHAR	KIŞ
BATI	Çamgiller, Servigiller, Çınar, Meşe, Çayır-Çimen	Kazayağı, Zeytin, Sinirotu, Çamgiller, Isırgan-Yapışkanotu	Akkazayağı, Çayır-Çimen, Pelin otu, Zaylan, Sedir	Servigiller, Dişbudak, Fındık, Yer fesleğeni
DOĞU	Servigiller, Kavak, Meşe, Çayır-Çimen, Dişbudak	Çayır-Çimen, Isırgan-Yapışkanotu, Akkazayağı, Pelinotu, Sinirotu	Çayır-Çimen, Akkazayağı, Pelinotu	Servigiller, Dişbudak, Kızılağaç
GÜNEY	Servigiller, Çınar, Meşe, Çamgiller, Dut, Zeytin	Çayır-çimen, Akkazayağı, Pelinotu, Isırgan-Yapışkanotu	Akkazayağı, Pelinotu, Sedir	Servigiller, Kızılağaç, Dişbudak, Yerfesleğeni
KUZEY	Kızılağaç, Servigiller, Çamgiller, Meşe, Çayır-Çimen, Huş ağacı	Çayır-Çimen, Zaylan, Akkazayağı, Sinirotu, Çamgiller	Akkazayağı, Zaylan, Pelinotu, Çayır-Çimen	Kızılağaç, Fındık, Servigiller
MERKEZ	Servi, Çamgiller, Çayır-Çimen, Kavak, Çınar, Meşe	Çayır-Çimen, Akkazayağı, Pelinotu, Sinirotu, Çamgiller	Akkazayağı, Çayır-Çimen, Pelinotu	Servigiller, Kızılağaç, Dişbudak

Mikroorganizmalar

- ❑ **Hijyen hipotezi**; Giderek hijyen koşullarındaki düzelmeye bağlı olarak alerjik hastalık sıklığının artmasını öngörmektedir.
- ❑ **Bu yüzden mikrobiyal ürünlere erken maruz kalmanın astım riskini azaltabileceğine dair görüşler ortaya çıkmıştır.**
- ❑ Bebeklikte bağırsaktaki bakteri değişikliklerinin immün yanıtı Th2 yönünde geliştirdiği düşünülmektedir.

≤5 yaş çocuklar için ailelere tavsiye edilebilecek birincil korunma önlemleri

- Vajinal doğum teşvik edilmeli (Kanıt D)
 - Anne sütü ile beslenme önerilmeli (Kanıt C)
 - Yaşamın ilk yılında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır (Kanıt D)
-

Mikroorganizmalar

- ❑ Havayolu epitelindeki mikroorganizmalar ve astım arasındaki ilişki hakkında **henüz yeterli bilgiye ulaşılmamıştır.**

Enfeksiyonlar

- ❑ Respiratuar sinsityal virüs (RSV) bronşiolitin %70'inden sorumludur ve ileri yaşlarda astım gelişme olasılığını belirgin artırmaktadır.
- ❑ Atipik bakteriler astım riskini ve astım atak ağırlığını artırabilir.
- ❑ Aspergillus yüksek allerjen yükü ile astımı ağırlaştırabilir.

Meslek

- ❑ Endüstrileşmiş ülkelerdeki en yaygın mesleksel solunum sistemi hastalığı astımdır.
- ❑ Dört yüzden fazla maddenin mesleksel astım ile ilişkisi tespit edilmiştir.
- ❑ Bu yüzden hobiler dahil sistematik bir araştırma gerekmektedir.

Organik kimyasallar

Otomobil boyama	Etonolamin, diizosiyanatlar
Hastane çalışanları	Dezenfektanlar (sülfatiazol, kloramin, formaldehid, gluteraldehid, kuaternar amonyum bileşikleri, klorheksidin), lateks, triklosan
İmalat	Antibiyotikler, piperazin, metildopa, salbutamol, simetidin, Antimalarial (Tafenoquine)
Sünger işleme	Formaldehid, etilen diamin, ftalik anhidrid
Plastik endüstrisi	Toluen diizosiyanat, heksametil diizosiyanat, difenilmetil izosiyanat, ftalik anhidrid, tetrakloroftalik anhidrid, maleik anhidrit, trimellitik anhidrid, heksametil tetramin akrilatlar
Mobilya imalatı	Fenol, formaldehit
Bitki koruyucu	3-(Bromomethyl)-2-chloro-4-(methylsulfonyl)- benzoic acid

Sigara



- ❑ Sigara, erişkinlerde astım ve KOAH açısından önemli bir risk faktörüdür.
- ❑ Sigara içen astımlıların hava yollarının
 - Belirgin olarak daha kısıtlı olduğu ve bunun
 - Kötü semptom kontrolü
 - Küçük hava yolu disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Sigara



- ❑ Sigara içen gebelerin çocuklarında astım sıklığının **4 kat** arttığı kabul edilmektedir.
- ❑ Elektronik sigara kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma olmamakla birlikte, içerdiği maddeler toksik olabilmektedir ve çeşitli uluslararası solunum dernekleri karşı görüş bildirmektedir.

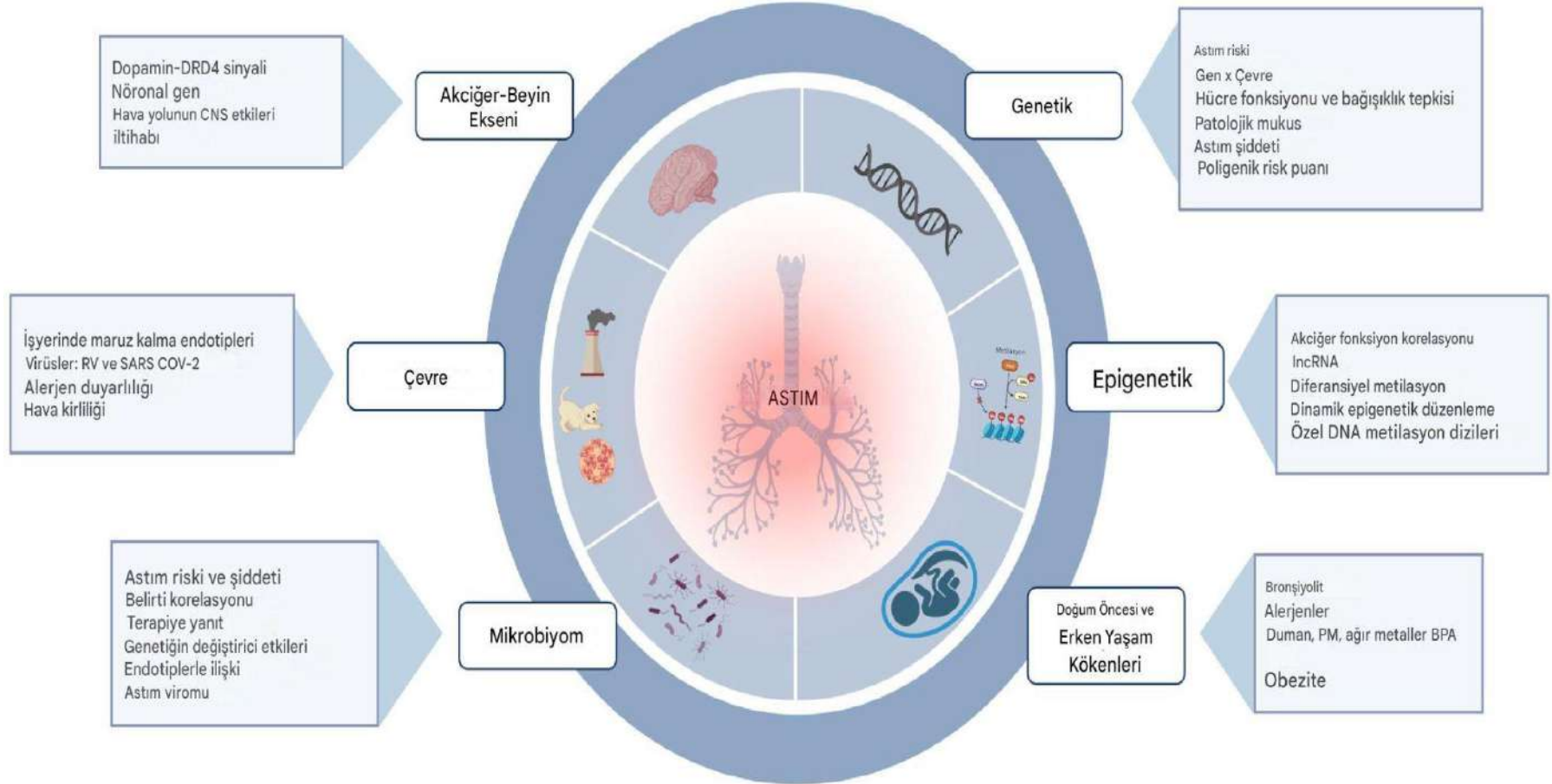
Hava Kirliliği

□ Hava kirleticileri,

- Silya fonksiyonunun bozulmasına,
- Epitel permabilitesinin artışına,
- Sitokin ve adezyon moleküllerinin artmasına,
- B hücrelerinde IgE sentezinin artmasına,
- Sinyal ileti yolaklarının aktive olmasına sebep olmaktadır.



farklı kategorilerdeki astım araştırmalarındaki son gelişmelerin şematik diyagramı ve özeti.



Patogeneze



Patogenez

- ❑ Astım patogenezi oldukça kompleks ve birçok faktörden etkilenir.

- ❑ Patofizyolojiyi hava yollarının değişen derecelerdeki obstrüksiyonu belirler;
 - Büyük hava yollarında olursa hava akımı kısıtlamasına
 - Küçük hava yollarında olursa hiperinflasyona neden olmaktadır.



Patogenez

- ❑ Hava yolu daralmasının en önemli sebepleri, “**kronik inflamasyon**” ve “**ödem**”dir.
- ❑ Sonuç olarak “**hava yolu aşırı duyarlılığı**” gelişir ve bir uyarı ile düz kas kontraksiyonu oluşur.

Astım patofizyolojisinde rol oynayan faktörler

Faktörler

Hava yolu inflamasyonu

Tip 2 astım (Eozinofilik inflamasyon)

Allerjik

Non-allerjik

Tip 2 olmayan astım [Non-eozinofilik inflamasyon (nötrofilik Th1/Th17 ve granülositten fakir) ve mikst granülositik inflamasyon]

Epitelyal ve mezenkimal etkileşim

Hava yolu aşırı duyarlılığı

Hava yolunda remodeling

Diğer faktörler

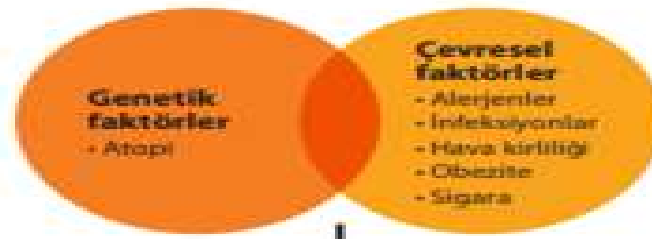
Genetik faktörler

Çevresel faktörler (Alerjenler, hava kirliliği, sigara, endotoksinler)

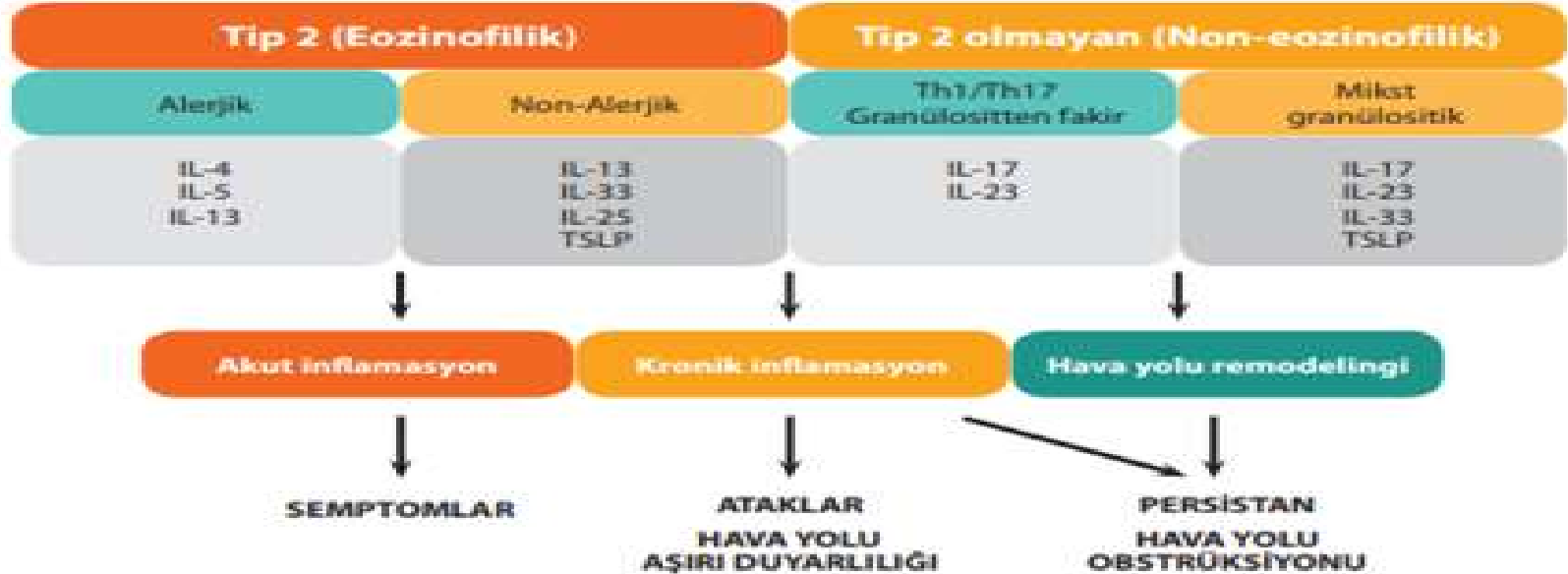
İnfeksiyonlar (Bakteriyel ve viral infeksiyonlar)

İnflamasyon

- ❑ İnflamasyon tipleri önemli oranda değişkenlik göstermekte ve bu da tedavi yanıtlarını etkileyebilmektedir. Endotip olarak iki çeşidi vardır;
 - **Tip 2 Astım;**En iyi bilinen mekanizmadır. Eozinofili ve Th2 sitokinlerin varlığı ile karakterizedir.
 - **Tip 2 olmayan Astım;**disregüle doğal immün cevap ve IL-17 bağımlı yolun aktivasyonuna sekonder olduğu ileri sürülen tiptir.



Hava Yolu İnflamasyonu

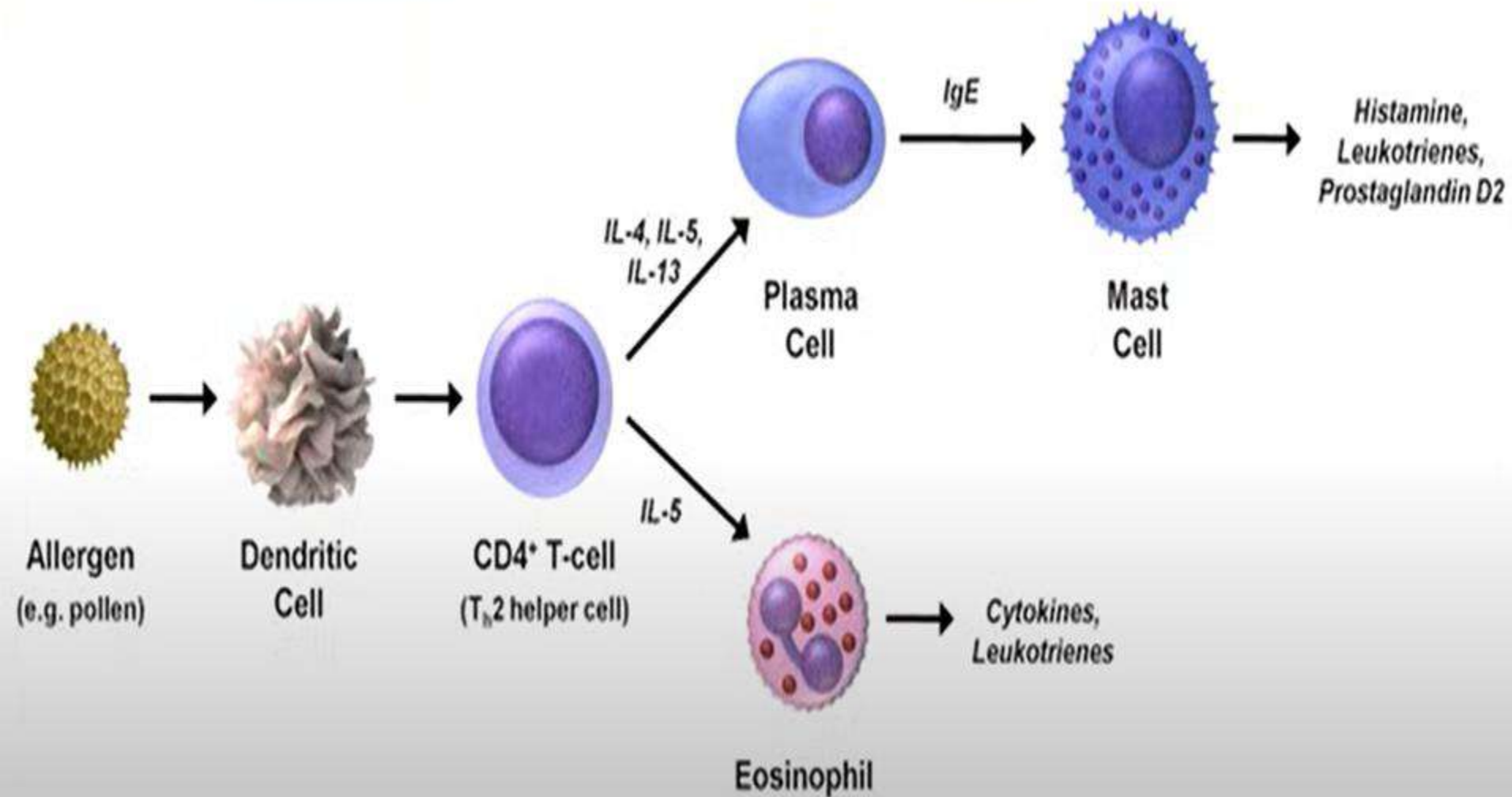


Tip 2 Astım

- ❑ Tip 2 astımda hava yolu inflamasyonunda 2 mekanizma rol oynar
 - Allerjik eozinofilik inflamasyon (**Atopik Astım**)
 - Non-allerjik eozinofilik inflamasyon (**Non-atopik Astım**)

Tip 2 - Atopik Astım

- ❑ Alerjen hava yolu epitelinde dendritik hücreler tarafından tanınır.
- ❑ Alerjen, dendritik hücreler aracılığıyla naif T hücrelerine sunulur.
- ❑ Naif T lenfosit hücreleri Th2 hücrelerine (foliküler T, CD4 hücresi)dönüşür.
- ❑ Th2 hücreleri B lenfositlerini **IgE sentezi** yapması için uyarır.
- ❑ Allerjen spesifik IgE, mast hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanır.
- ❑ Mast hücre yüzeyindeki IgE ve antijenlerin bağlanmasıyla mast hücrelerinden **histamin**, prostaglandin D2, **lökotrien B4** gibi inflamatuvar mediatörler salınır.
- ❑ Antijenle tekrar temas sonrası Th2 hücreleri inflamasyon alanına hareket ederek **IL-5** ve IL-9 ile doku eozinofilisi ve mast hücre hiperplazisi ve **IL-13** ile goblet hücrelerinden mukus yapımı ve hava yolu aşırı duyarlılığı yapar.



Tip 2 - Atopik Astım

Erken Faz

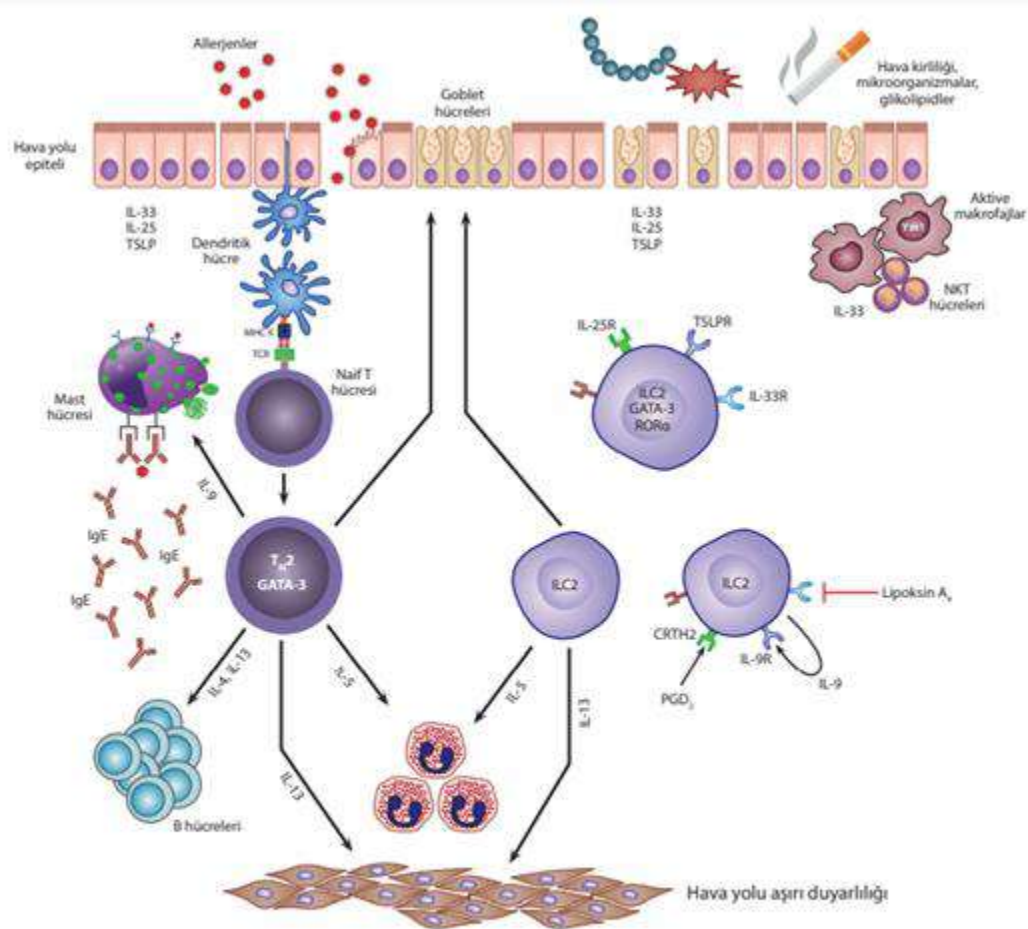
- Mast hücre aktivasyonu
- Dakikalar içinde bronkokonstrüksiyon
- Histamin, PGD2 ve lökotrienler nedeniyle direkt olarak hava yolu düz kas kontraksiyonu ve refleks nöral yolağın aktivasyonu

Geç Faz

- Eozinofiller, bazofiller, nötrofiller ve TH2 hücrelerinin inflamasyon alanına göç etmesi

Tip 2 - Non-atopik Astım

- ❑ Proteaz aktivitesi bulunun etkenler epitel bariyer bütünlüğünü bozar
- ❑ Hasar ilişkili sitokinler olan IL-33 ve TSLP (tyhmic stromal lymphopoietin) salınımını uyarır.
- ❑ ILC2 hücreleri uyararak Th2 sitokinlerin salınmasına yol açar.
- ❑ ILC2 den salınan IL-5 ve IL-13 eozinofiliye ve mukus yapımına yol açar.
- ❑ ILC2 hücreleri CCL11 gibi kemoatraktanlar ile eozinofilleri çağırır.
- ❑ Doğal immünite hücreleri direkt veya indirekt olarak Th2 sitokinleri uyararak **Th2 aracılı inflamasyon**da rol alırlar.



Alerjik eozinofilik hava yolu
inflamasyonu

Non-alerjik eozinofilik hava yolu
inflamasyonu

Tip 2 Olmayan Astım

- ❑ Dünya çapında kabul görmüş bir tanımı yoktur. Ör:Tip 2 **düşük** astım?
- ❑ İki mekanizma öne sürülmüştür.

Tip 2 Olmayan Astım

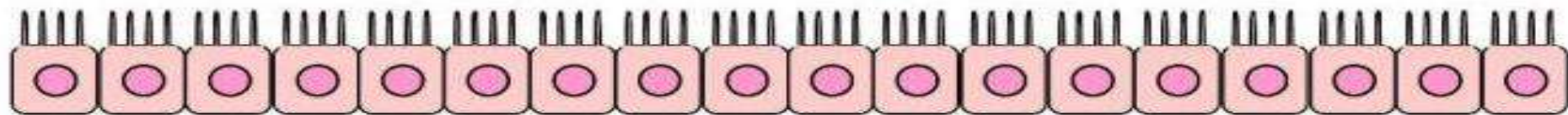
1. Th17 aracılı inflamasyon

- ❑ **IL-17** nötrofilik inflamasyonla yakından ilişkilidir
- ❑ Hava yolu epitelinde proinflamatuvar mediatörlerin (GCSF, GM-CSF, IL-6, CXCL8, CXCL6, CXCL1) salgılanmasını uyararak indirekt olarak **nötrofil** kemotaksisine neden olurlar.
- ❑ Remodeling, hava yolu aşırı duyarlılığı, astım ağırlığı ve inflamasyonu ile ilişkilidir

Tip 2 Olmayan Astım

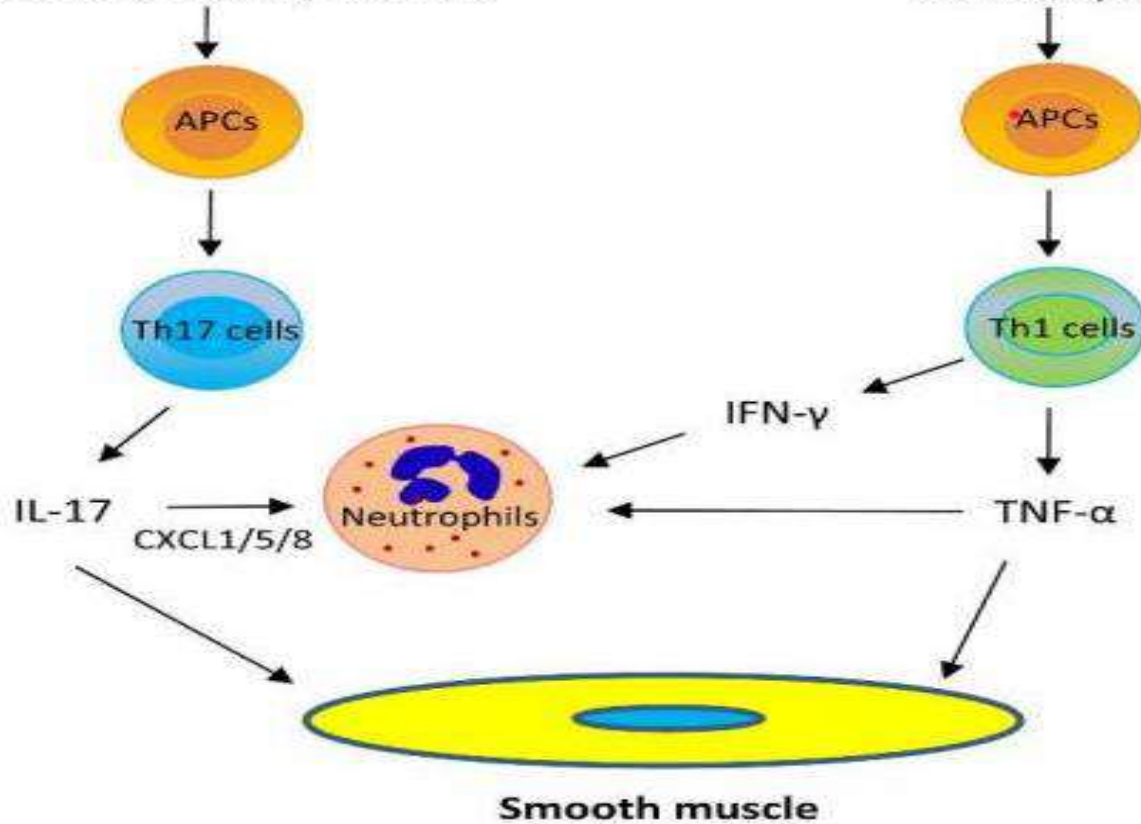
2. Disregüle Doğal İmmün Cevap

- ❑ Bu cevabın rolüne dair kanıtlar giderek artmaktadır.
- ❑ Toll-like reseptörlerin gen ekspresyonundaki değişiklikler ve IL-1 β ve TNF- α gen ekspresyonunda artış söz konusudur.
- ❑ Patojen tanıma, destrüksiyon ve proteaz aktivitesi ile hava yollarında nötrofil kemotaksisi artmıştır.



Genetic factors, bacteria

Infection, injury



Type 2-high asthma

- Sputum & blood eosinophil counts
- Serum sIgE
- TSLP, IL-25, IL-33 (epithelium)
- IL-4, IL-5, IL-13 (type 2 cytokines)
- RAGE
- FeNO
- Periostin

Type 2-low asthma

- Sputum neutrophil counts
- Pauci-granulocytic
- IL-17, IL-22, IFN- γ , TNF- α (non-type 2 cytokines)
- RAGE-ligands (HMGB1, calprotectin)

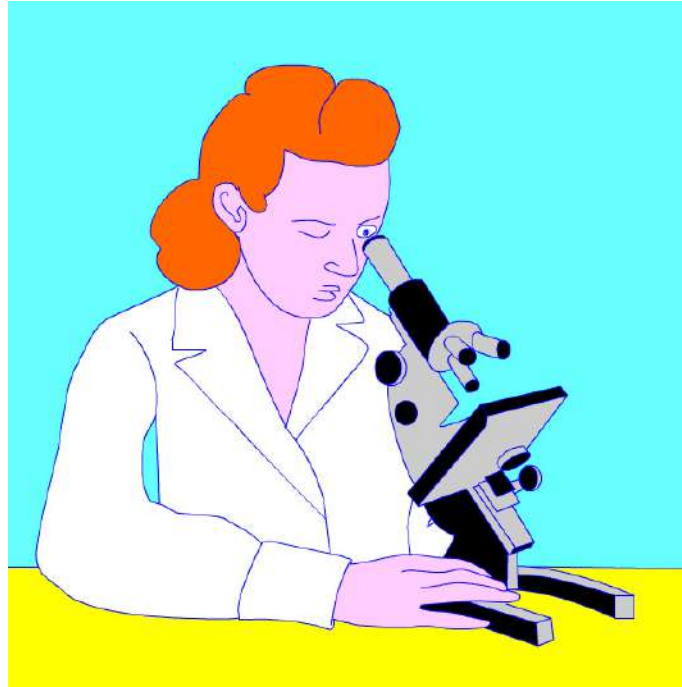


Ogurlur I, Pat Y, Ardicli O, Barletta E, Cevhertas L, Fernandez-Santamaria R, Huang M, Bel Imam M, Koch J, Ma S, Maurer DJ, Mitamura Y, Peng Y, Radzikowska U, Rinaldi AO, Rodriguez-Coira J, Satitsuksanoa P, Schneider SR, Wallimann A, Zhakparov D, Ziadlou R, Brüggemann MC, van de Veen W, Sokolowska M, Baerenfaller K, Zhang L, Akdis M, Akdis CA. Advances and highlights in biomarkers of allergic diseases. *Allergy*. **2021** Dec;76(12):3659-3686. doi: 10.1111/all.15089. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34519063; PMCID: PMC9292545.

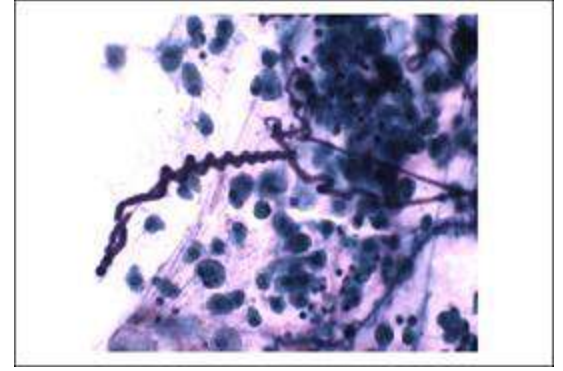
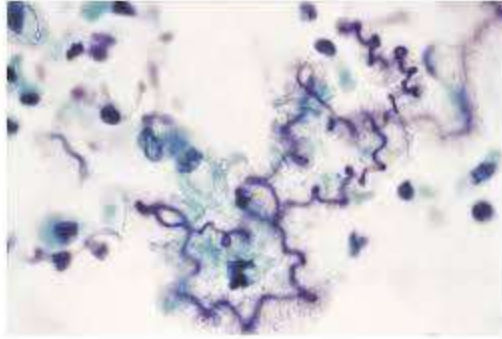
Epitel ve Mezenkimal Etkileşim

- ❑ Hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler geri dönüşümsüz darlıkla sonuçlanabilir.
- ❑ Çeşitli mediatörler ve sitokinler aracılığıyla inflamasyon ve/veya remodelingte merkezi bir rol oynayan hücreler;
 - Epitel hücreleri,
 - Fibroblastlar,
 - Düz kas hücreleri ve
 - Vasküler endotel hücrelerdir.

Histoloji

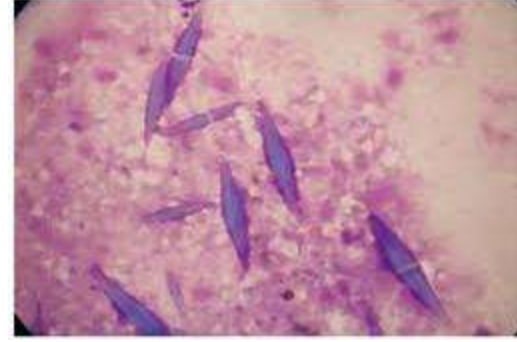
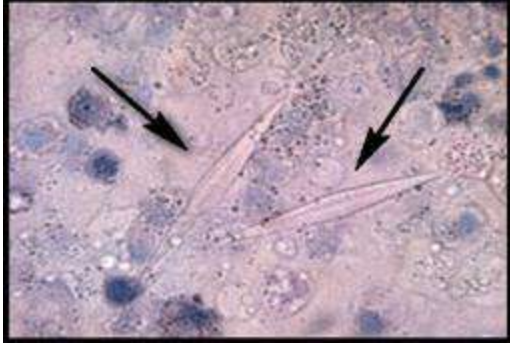


Curschmann Spiralleri



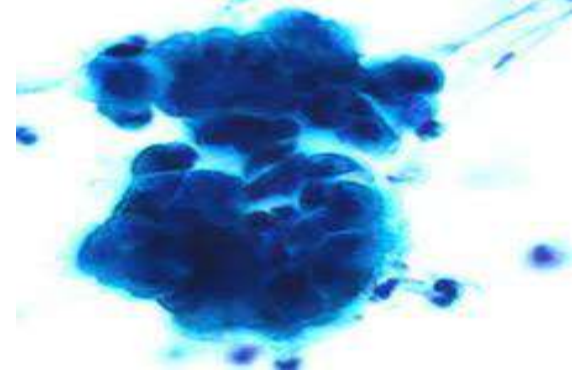
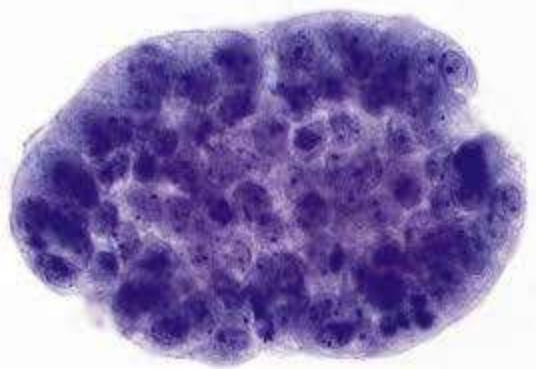
- ❑ Spiral şekilli mukus tıkaçlarıdır.
- ❑ Genellikle astımda ve bazen kronik bronşitte de görülebilir.
- ❑ **Parazit larvası** olma ihtimali göz ardı edilmemelidir. !

Charcot/Leyden Kristalleri



- ❑ Galectin-10 adlı eozinofil parçalanması sonucu görülen bir proteindir.
- ❑ Balgam ve doku biyopsisinde görülebilir.
- ❑ Alerjik hastalıklar, parazitik pnömoni veya askariaziste görülür.

Creola Cisimcikleri



- ❑ Bronşiyal mukozadan dökülen silyalı sütunlu hücrelerdir.
- ❑ Epitel hasarının bir göstergesidir.
- ❑ Astım, ABPA, akut bronşit gibi durumlarda görülür.

Astım Fenotipleri



Klinik ve fizyolojik sınıflama

- Ağırlığa göre
- Atağa yatkın
- Fiks obstrüksiyon
- Tedaviye dirençli
- Başlangıç yaşına göre

Tetikleyicilere göre sınıflama

- Aspirine bağlı
- Allerjik astım
- Mesleksel astım
- Premenstrüel astım
- Egzersize bağlı astım

İnflamasyona göre sınıflama

- Eozinofilik astım
- Nötrofilik astım
- Pauci-granülositik

Astım Fenotipleri

❑ GINA 2024' e göre en yaygın fenotiplerden bazıları şunlardır:

- **Alerjik astım:** genellikle çocukluk çağında başlayan ve egzama, rinit, gıda veya ilaç alerjisi gibi alerjik hastalıklar öz ve soygeçmişte bulunan en kolay tanınan astım fenotipidir. Genellikle ICS tedavisine iyi yanıt verir.
- **Alerjik olmayan astım:** Nötrofilik, eozinofilik veya sadece birkaç inflamatuvar hücre (paucigranülositik) içerebilir. Genellikle ICS'ye daha az yanıt gösterir.
- **Öksürük varyant astım:** Öksürük astımın tek semptomu olabilir ve ICS içeren tedavi genelde etkilidir.

Astım Fenotipleri

- ❑ GINA 2024' e göre en yaygın fenotiplerden bazıları şunlardır;
 - **Erişkin başlangıçlı (geç başlangıçlı) astım:** Özellikle kadınlar, erişkinlikte ilk kez astımla karşılaşabilir. Alerjik olma eğilimindedir ve genellikle daha yüksek dozlarda ICS'ye ihtiyaç duyarlar veya steroide nispeten dirençlidirler. Mesleki astım dışlanmalıdır.
 - **Fiks havayolu kısıtlaması olan astım:** Uzun süredir astımı olan bazı hastalarda remodellinge bağlı olduğu düşünülen kalıcı hava akımı kısıtlaması gelişebilir.
 - **Obezite ile astım:** Bazı obez astım hastalarında belirgin solunum semptomları ve çok az eozinofilik inflamasyonla birlikte farklı bir hava yolu inflamasyon modeli görülür

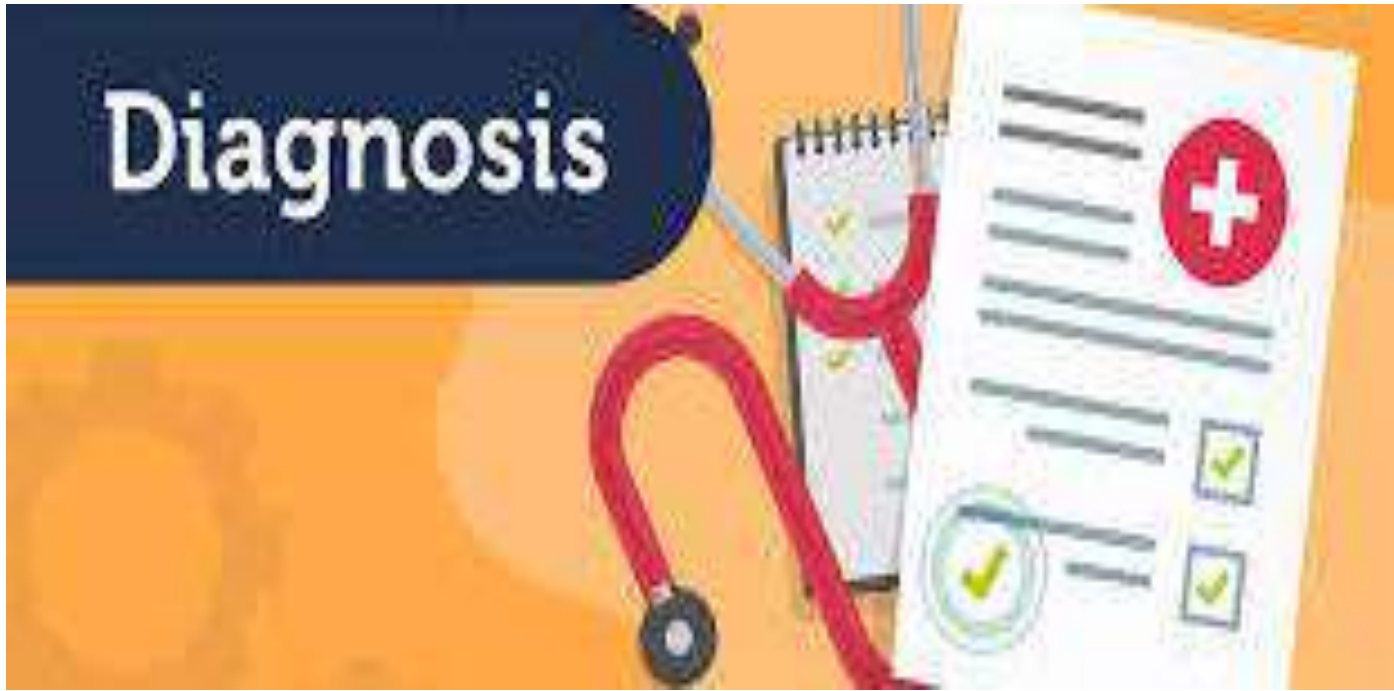
Astım Fenotipleri

❑ Aspirin İlişkili Astım:

- Aspirin veya diğer siklooksijenaz enzim inhibisyonu yapan nonsteroid anti-inflamatuar ilaçların (NSAİİ) kullanımı sonrasında görülür.
- Ağır astımda daha sık görülür ve geç başlangıçlıdır.
- Tedavisiz olgularda sistemik hipersensitivite reaksiyonu ve mekanik ventilasyon gerekebilir.
- Tanı aspirin provokasyon testi ile konulur.
- Astım tedavisine ek olarak, sık cerrahi ya da medikal polipektomi gerektiren hastalarda aspirin desensitizasyonu yapılmaktadır.



Tanı



Anamnez

- ❑ Astım tanısında anamnez **çok önemlidir.**
- ❑ Mümkünse, bulgular ilk başvuruda belgelenmelidir, çünkü bulgular kendiliğinden veya tedavi ile düzelebilir.
- ❑ Hastalar, eşlik edebilecek rinit, polip, sinüzit, gastroözafagial reflü, ilaç allerjisi (özellikle analjezik), uyku apne, obezite ve psikolojik bozukluklar yönünden mutlaka sorgulanmalıdır.

Anamnez

- Nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissi,
- Semptomların gün içinde veya mevsimsel değişkenlik göstermesi,
- Sis, duman, çeşitli kokular veya egzersiz gibi nedenlerle tetiklenmesi,
- Geceleri sabaha karşı yakınmalarda artış olması,
- Uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler.

Fizik Muayene

- ❑ Fizik muayenenin **normal olması astımı dışlamaz** çünkü asemptomatik dönemde olabilir.
- ❑ **Derin inspirasyondan sonra öksürük gelişmesi**, hava yolu duyarlılığının indirekt göstergesidir ve astımı düşündürür.

Fizik Muayene

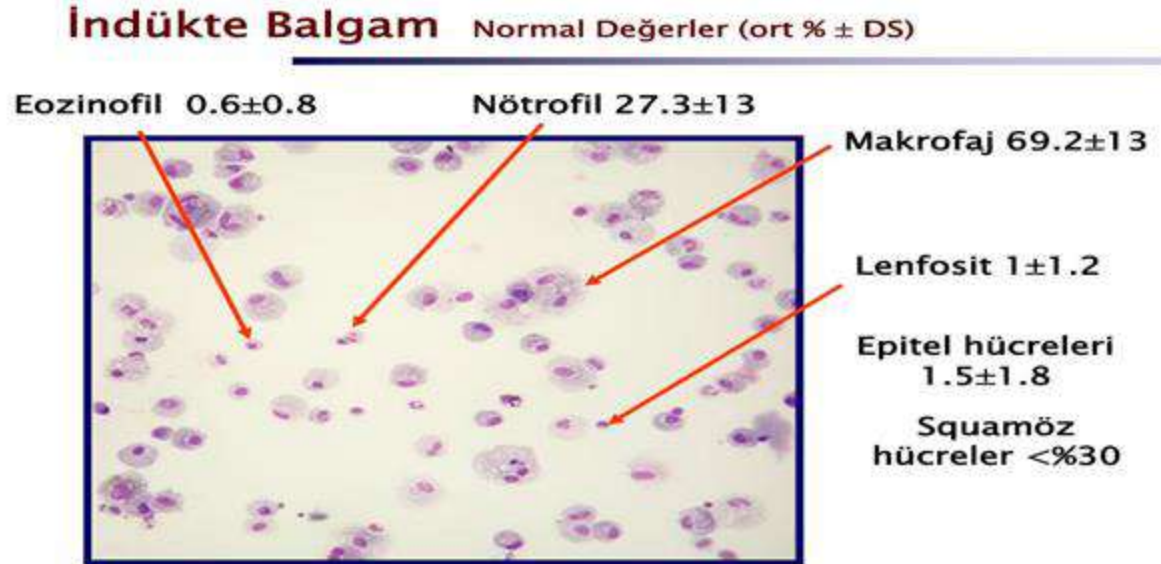
- ❑ En sık rastlanan muayene bulgusu obstrüksiyonunu gösteren **hışıltı ve ronküs**tür.
- ❑ Ciddi astım ataklarında ileri derecede azalmış ventilasyon ve hava akımı nedeniyle ronküs ve hışıltı duyulmayabilir

Akciğer Grafisi

- ❑ İlk muayenede diğer hastalıkları ekarte etmek, ataklarda ise pnömoni ve pnömotoraks yönünden değerlendirmek için akciğer grafisi çekilebilir.
- ❑ Genellikle normal olup, ataklarda hiperinflasyon bulguları vardır.
- ❑ Hastanın düzenli kontrollerinde rutin grafi çekimi gerekmez.

Eozinofil

- Balgamda %2 veya mikrolitrede 300 üzeri eozinofil olması, tanıda anlamlı olmasa da fenotipin belirlenmesinde ve tedavinin düzenlenmesinde rol oynayabilir.



Eozinofil

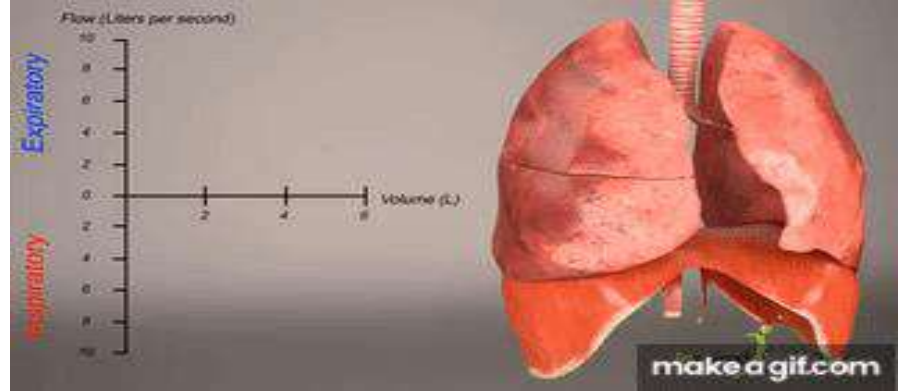
- ❑ Kanda eozinofili astım tanısı için spesifik değildir.
- ❑ Ancak **%3'ün üstünde** ise inhale steroid artırılabilir.
- ❑ Bir hastada **>%10 eozinofili** var ise eozinofilik akciğer hastalıkları araştırılmalıdır

Spirometri

- ❑ Solunum fonksiyon testlerinin de **normal olması astımı ekarte ettirmez.**
- ❑ Hava akımı **kısıtlanmasını, reverzibilitesini** ölçmek ve astım tanısını koymak için önerilen yöntem spirometridir.

Spirometri

- ❑ Zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC), FEV1/FVC ve zirve ekspiratuar akım hızı (PEF) ölçülebilir.
- ❑ Z skorunun giderek artan öneminin yanısıra $FEV1/FVC < \%70$ olması hava akımı kısıtlanmasını gösterir.



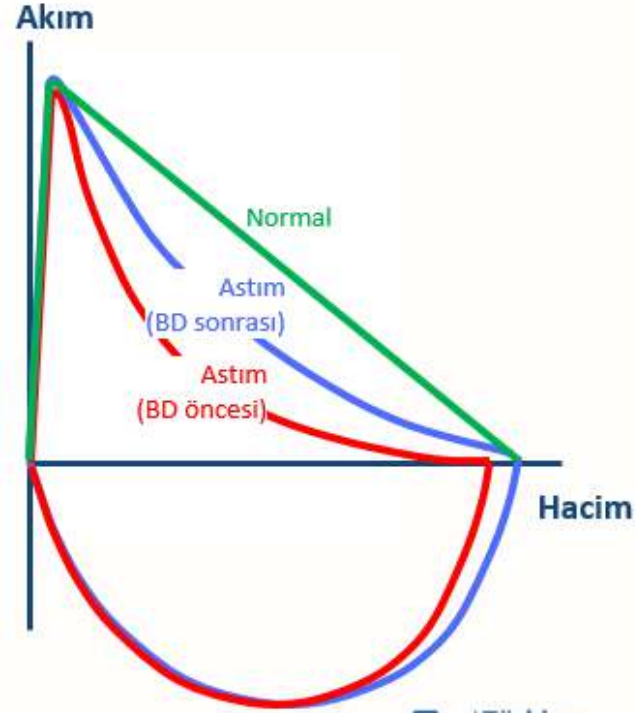
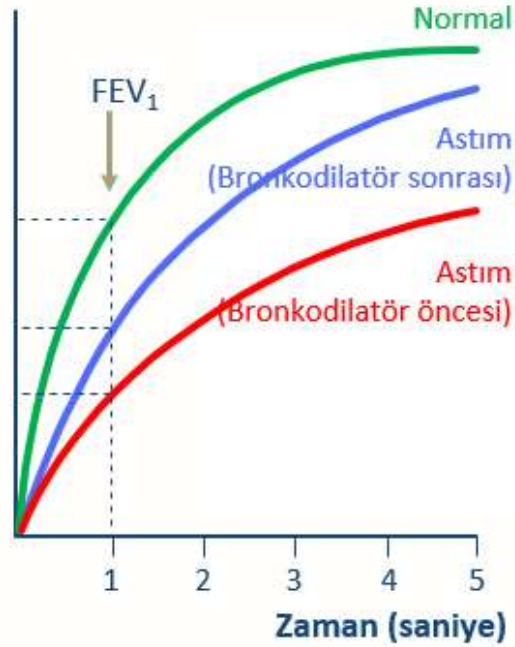
Erken Reversibilite Testi

- ❑ Kısa etkili beta agonist (200-400 mcg salbutamol) inhalasyonundan 15-20 dakika sonra FEV1 ve/veya FVC'de >%12 ve > 200 ml, (eğer spirometre yok ise) PEF değerinde %20 artış olması hava akımı kısıtlılığının reverzibl olduğunu gösterir.
- ❑ Salbutamol ile birlikte antikolinerjik kullanarak reversibilite bakılması konusunda astımda tanıya yönelik bir bilgi ve kanıt bulunamamıştır.

Geç Reversibilite Testi

- ❑ 15 gün oral steroid(20-40 mg/gün) veya **1-2 ay** orta doz (500-1000 mcg/gün Beclamethasone veya eşdeğeri) İKS ile FEV1 ve/veya FVC'de **200ml ve %12 üzeri artış olması** da hava akımı kısıtlılığını gösterir ve tanı koydurucudur.
- ❑ Tedavi altındaki bireylerde tanı koymak için bir basamak aşağı inerek benzer FEV1 değişiminin saptanması veya vizitler arasında bu farklılığın ortaya konulması da tanı koydurucudur.

Astımda tipik spirometrik traseler



PEF Ölçümü

- ❑ PEF ölçümü efora bağlı olduğundan ve cihazlar arasında değerler değişkenlik gösterebileceğinden yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır.
- ❑ Genellikle PEF değerleri sabah bronkodilatör kullanılmadan önce yani en düşük beklendiği zamanda; akşam ise bronkodilatörden sonra yani en yüksek durumdayken ölçülür.

- ❑ PEFmetre ile günlük değişkenliğin haftanın çoğu gününde erişkinlerde >%10, ölçölmesi astım lehine kabul edilebilir.



$$\text{PEF değişkenliği} = \frac{\text{En yüksek PEF} - \text{En düşük PEF}}{\frac{1}{2} (\text{En yüksek PEF} + \text{En düşük PEF})} \times 100$$



Bronş Provokasyon Testi

- ❑ Değişken hava akımı kısıtlanmasının tedaviden önce gösterilmesi önerilir, çünkü tedavi ile solunum fonksiyonları düzeldikçe değişkenlik azalabilir.
- ❑ Solunum fonksiyonları normal olan hastalarda **metakolin, histamin, adenozin, mannitol veya egzersiz** ile bronş provokasyon testi astım tanısında kullanılabilir.

Bronş Provokasyon Testi

- ☐ Havayolu aşırı duyarlılığını gösterir.
- ☐ Güvenlik nedeniyle eğitilmiş personelin yapması gereklidir.
- ☐ FEV1 < %70 ise yapılması tercih edilmez.
- ☐ Test sonucu genellikle FEV1'de başlangıca göre **%20 veya daha fazla** azalmaya neden olan doz olarak ifade edilir.

Bronş Provokasyon Testi

- ❑ **IKS almayan hastada**, astımın ekarte edilmesi açısından yararlıdır fakat pozitif test her zaman hastanın astım olduğu anlamına gelmemektedir.

- ❑ Hava yolu aşırı duyarlılığı
 - Allerjik rinit,
 - Kistik fibrozis,
 - Bronşektazi veya
 - KOAH gibi hastalıklarda da pozitif bulunabilir.

Küçük Hava Yolu Ölçümü

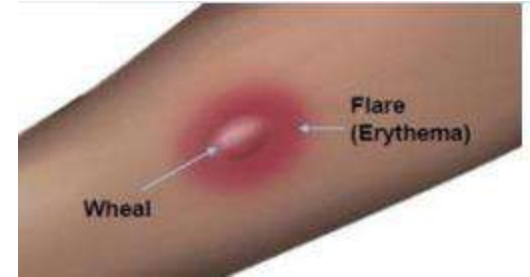
- ❑ Küçük hava yollarının sadece astımda değil başka hastalıklarda da etkilenebileceği göz ardı edilmemelidir. Ölçüm teknikleri:
 - ❑ impuls osilometri, HRCT, hiperpolarize helyumlu manyetik rezonans, nükleer tıp yöntemleri
 - ❑ Obstrüksiyon parametreleri: FEF25-75, FEV3/FVC, FEV3/FEV6
 - ❑ Volumisoflow değerlendirmesi
 - ❑ Akciğer volümlerinden saptama (FVC, RV, FRC, TLC)
 - ❑ PC20 FEV1 sırasında FVC düşmesi
 - ❑ Kapanma volümü ve kapanma kapasitesi (Nitrojen arınma testi)
 - ❑ Dinamik komplians
 - ❑ Hava yolu direnç ölçümleri
 - ❑ Alveolar NO

Ekshale Nitrik Oksit(FeNO)

- ❑ Monitöre bağlı bir ağızlığına nefes vererek yapılır.
- ❑ Bazı ülkelerde kullanımı giderek yaygınlaşan bir yöntemdir.
- ❑ Balgam ve kan eozinofil düzeyleriyle orta derecede korelasyon göstermekle beraber henüz astım tanısını doğrulama veya dışlamada yeri olduğu düşünülmemektedir.
- ❑ 25 ppb değerinin üzeri inflamasyon varlığını, 50 ppb üzeri ise artmış inflamasyonu gösterir

Allerjik Testler

- ❑ Allerji düşünülüyorsa ilk tercih deri prick testidir.
- ❑ Önkol veya sırtta alerjen damlatılıp ve cilt nazikçe delinir.
- ❑ Test 15 dk sonra değerlendirilir. Eritem ve ödem çapı ≥ 3 mm ise pozitifdir.



Deri Prick Testi

İlaç grubu	Testten ne kadar süre önce kesilmeli	
1. Kuşak H1 antihistaminikler	3 gün	
2. Kuşak H1 antihistaminikler	3-7 gün	★
Topikal steroid (test yapılacak bölge)	1 hafta	
<10 gün <50 mg prednizolon	3 gün	★
<10 gün >50 mg prednizolon	1 hafta	
>10 gün >10 mg prednizolon	3 hafta	
Omalizumab	4 hafta	
Trisiklik antidepresanlar	1-3 hafta	★

Heinzerling L et al. Clin Transl Allergy 2013;1;3(1):3.



Kesilmesi Gerekmeyen İlaçlar

H2 reseptör blokörleri

Lökotrien reseptör antagonistleri

Kısa/uzun etkili beta 2 agonistler

İnhaler steroidler

Nazal steroidler

Topikal steroidler

Düşük doz sistemik steroidler (<10mg/gün) (histamin yanıtı!)

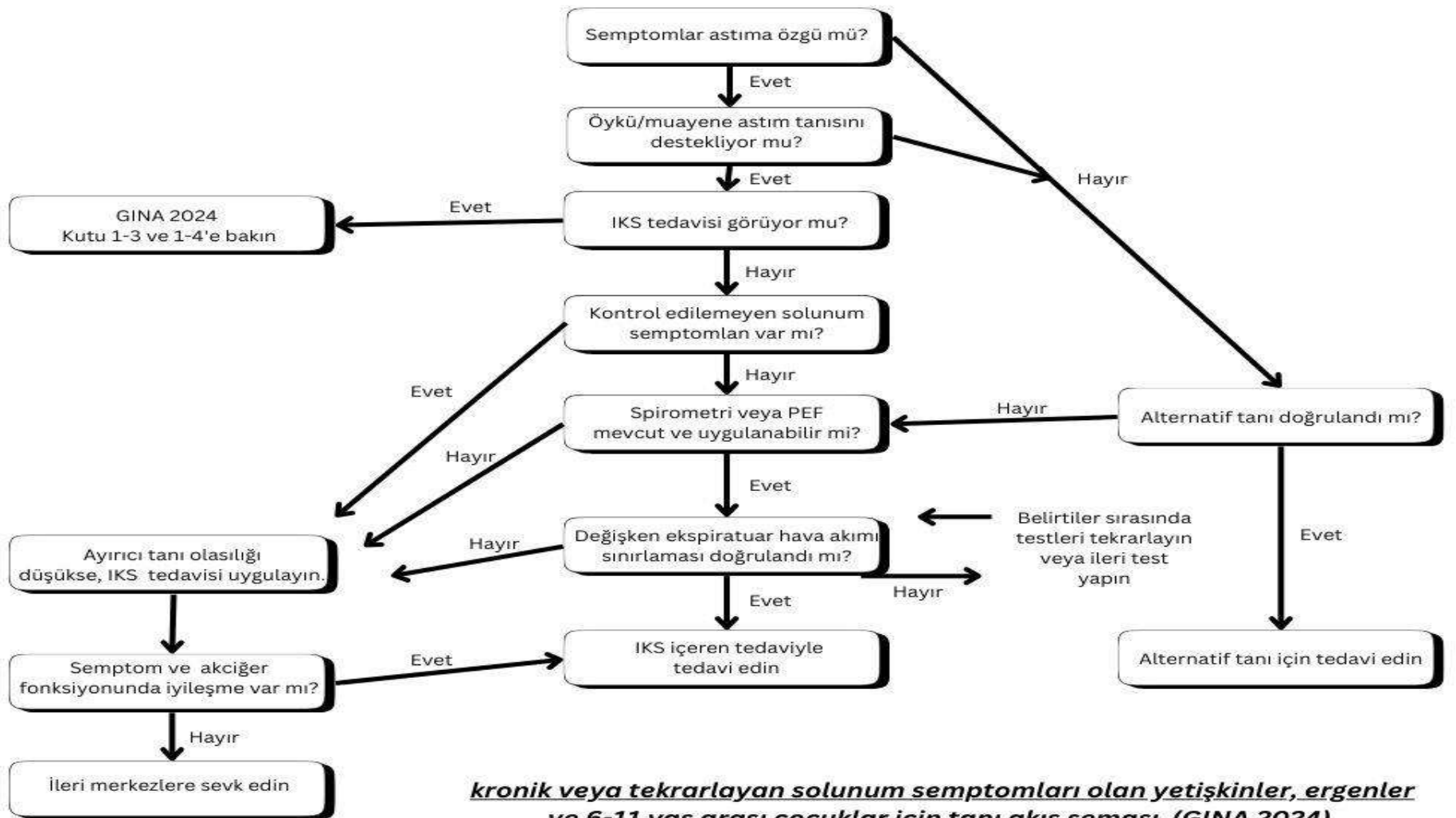
Heinzerling L et al. Clin Transl Allergy 2013;1;3(1):3.

Allerjik Testler

- ❑ Spesifik IgE ölçümü, atopinin değerlendirilmesi için kullanılabilir.
- ❑ Duyarlılığı yüksektir ancak pahalı bir yöntemdir.
- ❑ Bununla birlikte koopere olamayan, dermatografizmi, yaygın cilt hastalığı veya anafilaksi öyküsü bulunan hastalarda tercih edilebilir.

Allerjik Testler

- ❑ Serum Total IgE ölçümü artık eski önemini yitirmiştir.
- ❑ Yüksek olması alerji belirtisi olabilir ancak sadece alerji olduğunda yükselmediği gibi allerjik hastalıklarda IgE yüksek, normal hatta düşük olabilir.
- ❑ Bu sebeplerle atopi tanısında kişisel bazda hiçbir değeri yoktur.
- ❑ Ancak ağır astım düşünülen ve anti-IgE tedaviye aday olgularda veya ABPA düşünülen olgularda total IgE ölçümü gerekir.



GINA 2024'TEKİ YENİLİKLER NELERDİR ?

- Eğer hastaya herhangi bir tanı testi yapılamıyorsa ve yüksek klinik şüphe varsa, ampirik tedavi öneriliyor.
- Semptom ile tanı koymaktansa öncelikle spirometre, spirometre yoksa PEF ile tanı koymanın daha güvenilir olacağı vurgulanıyor.

GINA 2024'TEKİ YENİLİKLER NELERDİR ?

- Öksürük varyant astım tanısından önce, ayırıcı tanılar gözden geçirilmelidir.
- Obez hastalarda ekshalasyon nitrik oksit (FeNO) ve enflamatuvar markerlarda farklılıklar olduğuna dair daha fazla kanıt bulunmuştur.

GINA 2024'TEKİ YENİLİKLER NELERDİR ?

- ERS/ATS 2022'ye göre Bronkodilatör sonrası FEV1 veya FVC'deki değişimin $>\%10$ ise reversibilite testini pozitif kabul etmektedir.
- GINA bu öneriyi halen benimsemediklerini, daha fazla veriye ihtiyaç olduğunu belirtiyor.

Teşekkürler...



Van Kedisi: yüzücü, meraklı ve sosyal