

AĞIR ASTIMDA KLİNİK VE LABORATUVAR BİYOBELİRTEÇLER

AĞIR ASTIM

GINA 4. veya 5. basamak tedavisine (örneğin, orta veya yüksek doz inhale kortikosteroidler (İKS) ile birlikte ikinci bir kontrol edici ilaç; idame olarak oral kortikosteroid) rağmen kontrol altına alınamayan veya kontrolü sağlamak ve atak riskini azaltmak için buna benzer bir tedavi gerektiren astım tipine ''tedavisi zor astım'' denir. Bu tanımlamaları anlamak için kontrol kavramını bilmek gerekir. Kontrolsüz astımda aşağıdakilerden biri veya birkaçı görülür:

- Zayıf semptom kontrolü (sık tekrarlayan semptomlar veya rahatlatıcı kullanımı, astımın aktiviteleri kısıtlaması, astım yüzünden gece uyanmaları)
- Sık tekrarlayan (yılda 2 veya daha fazla) ve oral kortikosteroid (OKS) gerektiren ataklar ya da hastanede tedavi gerektiren ağır ataklar (yılda bir veya daha fazla)

Tedavisi zor astım her zaman zor hasta anlamına gelmez. Çoğu durumda astımın zor tedavi edilir olmasının nedeni, yanlış inhaler tekniği, tedaviye uyum gösterilmemesi, sigara kullanımı veya komorbid durumlar ya da tanının yanlış konulmuş olması gibi değiştirilebilir faktörlerdir. Ağır astım, tedavisi zor astımın içinde yaklaşık %16'lık bir kısmı içerirken tüm astım hastalarının yaklaşık %3-4'ü ağır astımdır. 2019 GINA kılavuzuna göre ''Ağır astım'', son derece doğru ve uygun bir tedaviye bağlı kalınmasına ve astımı kötüleştiren faktörler tedavi edilmesine rağmen kontrol altına alınamayan veya yüksek doz tedavide basamak inildiğinde şiddetlenen astım çeşididir.

AĞIR ASTIMDA FENOTİPLER ve KLİNİK

Endotip klinik özelliklerin hangi patogenetik yolakla meydana geldiği, ''fenotip'' ise hastalığın gözlenen özellikleridir. Fenotipin ortaya çıkmasında endotip de önemlidir. Ağır astım oldukça heterojen bir hastalık olup pek çok fenotipe sahip olabilir. ENFUMOSA,U-BIOPRED, SARP gibi ağır astım hastalarını içeren geniş cohort çalışmalarında fenotip belirlemede hastalığın başlangıç yaşı, cinsiyet, obezite gibi komorbid durumların varlığı ve altta yatan mekanizma (tip 2, non tip 2) önemli bulunmuştur. Bunların dışında fiks hava yolu darlığı olup olmadığı, alevlenme sıklığı, sigara kullanımı da fenotip de belirleyici olabilmektedir. Yeni ve spesifik moleküler tedavilerin bazen sadece bir grupta etkili olması, gruplara göre inflamasyon ile semptomların uyumlu olmayabilmesi ve inflamasyona göre inhale kortikosteroid (İKS) dozu ayarlanmasının daha faydalı olduğunun gözlemlenmesi küme çalışmalarını kıymetli yapmıştır.

2004' te ERS/ATS rehberi erişkinlerde 3 tip ağır astım fenotipi belirlemiştir:

1. Erken başlangıçlı alerjik
2. Geç başlangıçlı obez
3. Geç başlangıçlı eozinofilik

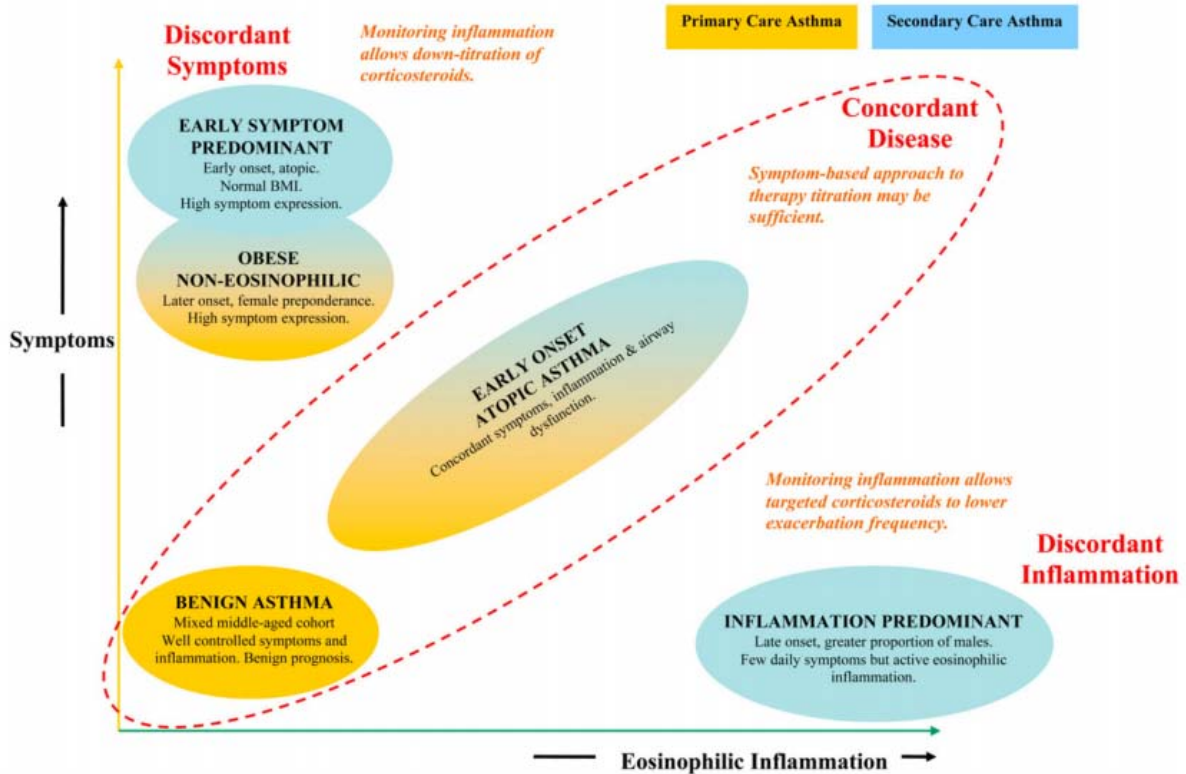
Bu fenotiplerden erken başlangıçlı alerjik ve geç başlangıçlı eozinofilik olanlar Tip2

inflamasyon ilişkilidir. Obesite ilişkili fenotip geç başlangıçlıdır, kadınlarda daha sıktır ve balgamda nötrofil hakimdir.

Başka bir çalışmada ağır astım fenotipik olarak erişkinlerde dört sınıfa ayrılmıştır. Bu çalışmada astım birinci basamakta üç kümede incelenirken ikinci basamakta refrakter astım grubunda dört fenotip belirlenmiştir. Bu kümelere baktığımızda:

1. Erken başlangıçlı atopik astım
2. Obez non-eozinofilik kadın dominant astım
3. Erken başlangıçlı, semptom predominant, minimal eozinofilik astım
4. Eozinofilik inflamasyon predominant, daha az semptomlu, geç başlangıçlı, erkek dominant astım

İster birinci basamak ister refrakter grup olsun hakim olan grup erken başlangıçlı atopik olandır. Sadece hastalığın ağırlığı farklıdır. Semptom predominant tipte semptomlar multifaktöryeldir ve altta yatan eozinofilik inflamasyon ile yakından ilişkili değildir. O yüzden bu grupta sıklıkla IKS ile overtreatment görülmektedir. Bu amaçla ekshale nitrik oksit (FeNO) bakılması ile doz ayarlanması daha düşük dozlarda IKS ile kontrol sağlanmasına olanak vermektedir. Buna karşın inflamasyon predominant grupta tam tersi bir durum söz konusudur. Küme spesifik analizler eozinofilik inflamasyonun ölçümü ile tedavi dozunun doğru ayarlanmasını sağlayarak alevlenme sıklığında on kata kadar azalma sağlayabilmektedir. Obez grupta steroid direnci sık görülmektedir. Kümelerde inflamasyon ve semptom ilişkisini aşağıdaki şekilde görmek mümkündür.



Wenzel ve arkadaşları ise 2012 de ağır astımın klinik bulgularına göre 4 fenotip belirlemişlerdir:

1. Herediter, erken başlangıçlı, alerjik astım
2. Zayıf reversible, çok ağır, nötrofilik astım
3. Geç başlangıçlı eozinofilik astım
4. Geç başlangıçlı, semptom baskın, obez, minimal inflamasyon

Çocuklarda ağır astımı inceleyen çalışmalarda böyle keskin ayrılabilen fenotiplerin olmadığı görülmektedir. Hemen tüm çocuk çalışmaları ağır astımda eozinofilik yolakla oluşmuş alerjik inflamasyonun hakim olduğu atopik bir özelliği yansıtmaktadır. Çocuklarda yapılmış en kapsamlı çalışmalardan SARP (Severe Asthma Research Program) çalışması astımı; akciğer fonksiyonları, atopi, komorbiditeler, semptomlar ve ilaç kullanım sayısı dikkate alınarak farklı dört fenotip içinde inceler. Bu gruplar içinde ağır astımlı çocukların her küme içinde dağılım gösterebildiğine dikkat çekilmiştir. Bir başka büyük çocuk çalışması CAMP (Childhood Asthma Management Program Study) ise alerjik sensitizasyon, hava yolu obstruksiyonunun derecesi ve alevlenme sıklığına göre astım kümeleri tanımlamış ve çok küçük bir grubun ağır astım olarak seyrettiğine ve bu gruptaki çocukların sık alevlenme ile beraber oldukça atopik yapıda olduklarına, pulmoner fonksiyonlarının azalmış ve tedavi yanıtlarının düşük olduğuna işaret etmiştir. Çocuklarda yapılan bir başka küme analizinde ise beş küme tanımlanmıştır. Bu kümeler içinde ağır astıma baktığımızda diğer çalışmalara benzer şekilde çok büyük bir kısmının alerjik sensitizasyonunun olduğu, nazal semptomların derecesinin fazla olduğu ve pulmoner fonksiyonların bozuk olduğu gözlenmiştir. Liu ve ark. ise sekiz önemli değişkenin astım ağırlığı ile ilişkili olduğunu çalışmalarında belirtmişlerdir. Bu sekiz değişken alerjen duyarlılığı, pulmoner fizyoloji, stres, obezite, ETS (environmental tobacco smoke) ile karşılaşma, alerjik inflamasyon, rinit ağırlığı ve D vitamini. Astımın ağırlığı üzerine en etkili parametreler olarak ilk sırada pulmoner fizyoloji ve rinit ağırlığı bulunurken bunu ETS teması ve alerjik inflamasyonun izlediği saptanmıştır. Tüm çalışmalara ortak baktığımızda çocuklarda ağır astım için özel ayrı küme tipleri belirtmek mümkün değilken tüm astımlı çocuklar içinde ağır astımın tek fenotipi olduğunu söylemek doğrudur. Bu fenotip atopik yapının ve alerjik inflamasyonun hakim olduğu, pulmoner fonksiyonların bozuk, tedavi yanıtının az olduğu özelliklere sahiptir. Çocuklardaki bu tip erişkinde tanımlanan erken başlangıçlı eozinofilik tipe karşılık geliyor gibi görünmektedir. Çok daha nadir görülen T2 düşük astım tipi nötrofilik ya da daha az olasılıkla pausigranülositik inflamasyon göstermektedir ve steroid yanıtı düşüktür.

Ağır astımlılar steroid duyarlı, dirençli ve duyarsız olarak da sınıflandırılmaktadır. Steroid direnci sigara içimi, düşük D vitamini, obezite, eozinofilik olmayan ve erişkin özellikleriyle ilişkili ve steroid duyarlılığı eozinofilik fenotip ve yüksek Th2, interlökin (IL)-5 ve IL-13 yanıtıyla ilişkili bulunmuştur.

Ağır astım fenotiplemesinde son birkaç yılda havayolu epitelinin

değerlendirilmesi ile transkriptomik çalışmalar kullanılmaya başlanmıştır. Buna göre T2 hücre inflamasyonuna göre iki fenotip öne çıkmaktadır. Daha önce balgamda gen ekspresyon profiline göre tanımlanan 3 ağır astım fenotipine transkriptomik çalışmalar ile Th2 yüksek ve TH2 düşük olmak üzere iki subgrup daha eklenmiştir. Hatta balgamın yüksek sitokin içeren profili beş belirgin moleküler fenotip içermektedir. Ancak teknoloji ilerledikçe ortaya çıkan bu moleküler fenotipler ile klinik olarak ortaya konulmuş fenotipler arasındaki boşluğu dolduracak, ilişkiyi tanımlayacak köprülere ihtiyaç vardır.

Ekshale edilen havada uçucu gazların içeriğinin (VOCs) çalışılması non-invaziftir. Gerek elektronik nose (eNose) teknolojisi gerekse gaz kromatografi çalışmaları buna olanak sağlar. eNose çalışması kişilerin inflamasyon sürecini tanımlayarak kişiye özel tedavi seçiminde invazif olmayan bir seçenek sunar. 2019 da ilk kez ağır astım grubunda yapılan küme analizinde üç küme eNose teknolojisi ile belirlenmiş ve tedavi belirlemede faydalı olduğu belirtilmiştir.

AĞIR ASTIMDA BİYOBELİRTEÇLER

Ağır astımda biyobelirteçler hem tanı ve tedavinin belirlenmesinde hem prognostik olarak hem de tedavi takibinde kullanılmaktadır.

Bir hastada ağır astım tanısı konulduğunda düşünülmesi gereken ilk konulardan biri fenotipin TH2 aracılı olup olmadığıdır. Günümüzde ağır astım oluş yollarını gösteren, prognostik ve tedavi seçiminde belirleyici olabilen pek çok biyobelirteç tanımlanmıştır. GINA 2019 rehberi astım fenotipinin belirlenmesi ve belirteç rehberli biyolojik tedavi seçimi için fraksiyone ekshale nitrik oksit (FeNO) ve/veya periferik eozinofil sayısı değerlendirmesini önermektedir. Eozinofil sayısı (periferik kan ve balgamda) dışında klinik pratikte en sık kullanılan diğer belirteçler serum IgE, serum periostin ve (FeNO) tir. Atopinin belirteçleri olan FeNO, serum periostin, total IgE ve kan/balgam eozinofil düzeyleri ağır alerjik astımda ataklarda steroid ihtiyacını belirlemek için kullanılabilir. Bugün kişiye özgü tedavilerin seçiminde biyobelirteçler çok kıymetlidir. Anti-IL5, anti-IL4/IL13 tedavileri için eozinofilik fenotipin belirlenmesi önemlidir ve bu amaçla sıklıkla periferik kan eozinofil düzeyi ve FeNO kullanılır. Klinik fenotipler astım heterojenitesi için fikir verse de hedeflenen immun modulator tedavi için biyobelirteçler olmadan yeterli bilgi veremez.

PERİFERİK KANDA EOZİNOFİL SAYISI

TH2 yolağına işaret eden en önemli ve ilk belirteç eozinofil sayısıdır. Gerek periferik kanda, gerekse balgam ve bronkoalveolar lavaj sıvısında çalışılan eozinofil sayısı TH2 yolağı ile oluşan astım için yüksek değerlerde belirleyici özelliğe sahiptir. Eozinofilik katyonik protein çalışılması kolay olsa da belirleyici olma değeri düşük olduğu için sıklıkla önerilmez. İndüklenmiş balgam temini ağır astımlı hastaların bir kısmında özellikle çocuklarda zor olduğundan periferik kanda eozinofil değeri sık kullanılmaktadır. Periferik kanda eozinofil ile balgam eozinofilisinin korele değiştiğini gösteren pek çok çalışma vardır. Periferik kanda yüzde olarak değil sayı olarak

nitelenir ve sıklıkla $>300/\mu\text{l}$ değerler yüksek kabul edilir. Ağır astımlı çocuklarda serum eozinofil düzeyi her zaman havayolu eozinofilisi ile korele olmasa da FeNO ve periotine göre balgam eozinofilisi ile en uyumlu olan belirteçtir. Farklı tedaviler için değişik çalışmalarda farklı cut-off değerler kullanılsa da sıklıkla periferik eozinofil sayısı için erişkinde $\geq 150/\mu\text{l}$, adolanda (12 yaş üstü) $\geq 260/\mu\text{l}$ kullanılmaktadır. Alevlenmelerde $<2\%$ (150-200/ μl) olması dışlayıcı değer olarak anlamlıdır. Sensitivitesi yüksektir. Dezavantajlarından biri inflamasyon yeri hakkında bilgi vermemesidir yani havayolu inflamasyonu için spesifik değildir.

BALGAMDA EOZİNOFİL SAYISI

Balgamda eozinofil sayısının standardize olmaması dezavantajı olsa da eozinofilik inflamasyon için endobronşial biyopsi incelemelerine göre daha kıymetli bulunmuştur. Ancak tekniğin pahalı olması çok az merkezde rutin olarak yapılabilmesine neden olmuştur. %10-20 yanılma payı içermektedir. Yüzde olarak ifade edilir ve çalışmalarda farklılıklar olmakla birlikte %2 veya %3 üzerindeki değerler balgam eozinofilisi olarak kabul edilir. Balgamda eozinofili havayolu hiperreaktivitesi ve FEV1 düşüklüğü ile ilişkilidir. Havayolu inflamasyonunu göstermede güvenilirdir. Antiinflamatuvar tedavi yanıtı için prediktif değeri vardır. İnvazif ve zor olması yaygın kullanımını kısıtlar.

BALGAMDA NÖTROFİL SAYISI

Nötrofilik astım tanısı için değerlendirilen ölçülerdendir. Sıklıkla daha ağır, daha düşük solunum fonksiyon değerleri, steroid tedavisine yanıtsızlık, sık alevlenme ve sigara içiciliği ile ilişkili görünmektedir. $>40\%$ nötrofil balgam nötrofilisi olarak yorumlanır. Belirteçler içinde değeri için daha fazla çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.

EKSHALE NİTRİK OKSİT (FeNO)

Nitrik oksit vazodilatör, bronkodilatör, nörotransmitter ve inflamatuvar bir mediatördür. Özellikle okul çağı çocuklarında standartize edilmiş değerleri klinik olarak kullanılabilir. Eozinofilik inflamasyon ile doğrudan ilişkilidir, özellikle çocuklarda steroid yanıtını değerlendirmek ve tedavi takibinde kullanımı önerilse de bu özel hasta gruplarında geçerlidir, rutin takibi rehberlerde önerilmez. 20 ppb altındaki değerler normal olarak kabul edilir. Özellikle >50 ppb değerler eozinofilik inflamasyon için oldukça belirleyicidir. Kortikosteroid tedavi yanıtı için de değerlidir. Ağır astım alevlenmeleri için de prediktif değeri vardır. Gerek BTS gerekse NIH eozinofilik astım tanısında ve tedavisinde FeNO önermektedir. Hatta İngiltere' de birinci basamakta İKS tedavisine başlamada karar vermede kullanılmaktadır. Periferik kanda eozinofilinin havayolu inflamasyonu için spesifik olmamasına karşın FeNO havayolu spesifik ve beraber kullanımları özellikle kıymetlidir. Ancak sadece astımda değil astım dışı atopide, alerjik rinit ve egzemaya bağlı aratabildiği de unutulmamalıdır.

TOTAL IgE

Total IgE tek başına tanısıl değeri yoktur. TENOR çalışması ağır astım grubunda IgE yüksekliği ve alerjen deri prik test pozitifliğinin yüksek sıklıkta olduğunu göstermiştir. Özellikle omalizumab tedavisinin takibinde kullanılmaktadır.

PERİOSTİN

Çocuk ve adolesanda uygun bir biyobelirteç olduğuna dair yeterli veri yoktur. Çünkü düzeyleri yaşa, kas iskelet gelişimine ve puberteye göre değişmektedir. Havayolu inflamasyonunda bronşial epitelden IL4 ve IL13 aracılı salınır. Eozinofilik havayolu inflamasyonu için iyi bir belirteçtir. Çoklu değerlendirmelerde serum periostini, periferik eozinofili, IgE ve FeNO' ya göre en iyi balgam ve doku eozinofilisi ile uyumlu belirteç bulunmuştur. Havayolu remodelling ile yakından ilişkilidir, subepitelial fibrozis ile korele artar, FEV1 düşüklüğü ve hastalığın progresyonu ile ilişkilidir. Balgamda periostin çalışmasında ise periostin fiks havayolu darlığı ile ilişkili bulunmuştur.

LİPOKSİN A4

Astımdan koruyucu süreçte immünmodulator görevi olan lipoksinin biyosentesinin azalması ağır astımla ilişkili bulunduğu son dönemde ağır astımda bir biyobelirteç olarak kullanımı uygun bulunmuştur. Hem SARP hem NIH çalışmaları lipoksinin az üretimi ve artmış oksidatif stresi ağır astım için risk olarak konfirme etmiştir.

EKSHALE EDİLEN HAVADA UÇUCU GAZLARIN İÇERİĞİNİN (VOCS) ÇALIŞILMASI

Teknik olarak kolay, non-invasif olsa da pahalı bir yöntemdir. Kişilerin inflamasyon sürecini tanımlayarak kişiye özel tedavi seçiminde invazif olmayan bir seçenek sunar.

NEFESTE YOĞUNLAŞMIŞ HAVANIN İNCELENMESİ (EXHALED BREATH CONDANSATE)

Havayollarındaki inflamasyon ile ilgili bilgiyi non-invazif olarak edinmemizi sağlasa da çok az sayıda çalışmada çok az belirteç çalışılmıştır. O yüzden rutin kullanımı sözkonusu değildir. Standardize edilmiş sonuçlara ihtiyaç vardır.

NÖTROFİLİK İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

IL8, TH17 sitokileri (IL17A-IL17F), TNFa, MPO ve Nötrofil Elastaz bu amaçla kullanımı önerilen belirteçlerdir.

-OMIC ÇALIŞMALAR

-omic çalışmalar geniş biyolojik moleküllerin incelenmesi adına yapılan çalışmaları ifade eder. Transkriptomik incelemeler gen ekspresyonu düzeyinde astım alt tiplerinin ayrımını sağlar. Günümüzde son yıllarda özellikle -omic çalışmaların sayısı artmakta

kişiyeye özgü tedavilerin belirlenmesi hedeflenmektedir. IL4, IL5, IL13 gen ekspresyonlarının ölçümü TH2 yüksek ve düşük grupların ayrımı için bakılabilir.

Ağır astım grubundaki hastalarda GLCCI1, Nrf2 ve HDAC2 genlerinin RNA ekspresyonunda belirgin düşüklük vardır ve bu düşüklük alevlenme sıklığı ile de doğrudan ilişkilidir. HDAC2 gen ekspresyonu steroid rezistansı için de öngörücü değeri taşır. Nrf2 geni ise hücreyel antioksidan savunma sisteminde önemlidir.

Dr. Mehtap kılıç