

Allerji Hastalıklarında Yeni Ufuklar

ÇOCUK VE ERİŞKİNDE ASTIM VE ALLERJİ HASTALIKLARI



Editör

A. Fuat Kalyoncu



**GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ**

Allerji Hastalıklarında Yeni Ufuklar

Çocuk ve Erişkinde Astım ve Allerji Hastalıkları

Editör

Prof. Dr. A. Fuat KALYONCU
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Erişkin Allerji Ünitesi



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Allerji Hastalıklarında Yeni Ufuklar Çocuk ve Erişkinde ve Astım Allerji Hastalıkları

Bu Kitabın her türlü yayın hakkı **Güneş Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.**'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Copyright © 2010

ISBN: 978-975-277-288-5

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz
Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz
Yayın Danışmanı: Ali Aktaş
Uluslararası İlişkiler ve Yabancı Dil Editörü: Dr. Ali Sedat Törel
Yayın Koordinatörü: Nuran Karacan
Kurumsal İletişim Sorumlusu: Aşşegül Şahin
Dizgi - Düzenleme: Ümit Saçı
Kapak Tasarımı: İhsan Ağın
Baskı: Ayrıntı Basımevi - İvedik Organize Sanayi Bölgesi
28. Cad. 770 Sok. No: 105-A Ostim/ANKARA
Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTAPBEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No:3
06410 Sıhhiye/Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7/2 Esentepe/İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KOŞUYOLU ŞUBE

Koşuyolu Caddesi No: 51/1
Koşuyolu-Kadıköy/İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



Önsöz

Allerji hastalıkları ve astım tıbbın en popüler konularıdır. Dünyamızın değişen çevre ve yaşam koşulları bu grup hastalığın giderek artmakta olduğunu göstermektedir. Bu alanda sıklıkla yeni görüşler, yeni tanı ve tedavi metodları tanımlanmakta, ilerlemeler olmaktadır. Kamuoyu da bu hastalıklarla ilgilidir, güncel medyada sık sık allerji hastalıkları ve astım konusunda haberler verilmektedir. Uluslararası bilim indekslerine bu alanlarda giren dergi ve araştırma sayılarında önemli boyutta artış yaşanmaktadır. Daha önce 1999 yılında hazırlanan bu derleme kitabın ilk baskısı, kısa sürede tükenmişti. Günümüzde geçerli olan bilgiler ışığında aynı kitap, yazar arkadaşlarımın ortak emekleri ile yeniden hazırlanmıştır. Yazarlar bölümleri kendi bakış açılarından değerlendirerek hazırladıklarından, yazılar arasında bazı tekrar ve farklılıklar olabilir.

Kitabın yazımı ve basımında emeği geçen herkese içten teşekkür ediyor ve okuyan meslekdaşlarıma yararlı bir kaynak sunmanın mutluluğunu yaşıyorum.

Prof. Dr. A. Fuat Kalyoncu

Yazarlar

Doç. Dr. Öznur ABADOĞLU

*Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı*

Doç. Dr. Arzu BAKIRTAŞ

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Allerji ve Astım Bilim Dalı*

Prof. Dr. Hasan BAYRAM

*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı*

Doç. Dr. Bülent BOZKURT

*Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı*

Prof. Dr. Reha CENGİZLİER

*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Allerji ve Astım Bilim Dalı*

Prof. Dr. Gülfem E. ÇELİK

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı*

Yrd. Doç. Dr. Serhat ÇELİKEL

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Erişkin Allerji Ünitesi*

Prof. Dr. Feyzullah ÇETİNKAYA

*Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı*

Doç. Dr. Ahmet Uğur DEMİR

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı*

Prof. Dr. M. Sadık DEMİRSOY

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Allerji ve Astım Bilim Dalı*

Doç. Dr. A. Berna DURSUN

*Atatürk Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Allerji Ünitesi*

Uzm. Dr. Ferda ÖNER ERKEKOL

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı*

Doç. Dr. Okan GÜLBAHAR

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Allerji ve Klinik İmmünoloji
Bilim Dalı*

Dr. Aykut GÜVENSEN

*Ege Üniversitesi Fen Fakültesi
Biyoloji Bölümü*

Uzm. Dr. Rana IŞIK

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Erişkin Allerji Ünitesi*

Prof. Dr. A. Fuat KALYONCU

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Erişkin Allerji Ünitesi*

Doç. Dr. Gül KARAKAYA

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Erişkin Allerji Ünitesi*

Doç. Dr. İ. Kuvılcım OĞUZÜLGEN

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı*

Doç. Dr. Kevser ONBAŞI

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp
Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim
Dalı İmmünoloji Bilim Dalı*

Prof. Dr. Fadıl ÖZTÜRK

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Allerji Bilim Dalı*

Doç. Dr. Cansın SAÇKESEN

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Allerji ve Astım Ünitesi*

Prof. Dr. Nihat SAPAN

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Allerji ve Astım Bilim Dalı*

Prof. Dr. Betül Ayşe SİN

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı*

Dr. Özge U. SOYER

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Allerji ve Astım Ünitesi*

Dr. Nezahat TURFAN

*Ege Üniversitesi Fen Fakültesi
Biyoloji Bölümü*

Prof. Dr. Haluk TÜRKTAŞ

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı*

Doç. Dr. Hasan YÜKSEL

*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Allerji ve Astım Bilim Dalı*

İçindekiler

ÖNSÖZ	iii
BÖLÜM 1	Havayolu İnflamasyonu	1
BÖLÜM 2	Astım ve Allerjide Genetik	15
BÖLÜM 3	Astım ve Allerjide Antiinflamatuvar Tedavi Prensipleri	27
BÖLÜM 4	Astım ve Allerji Hastalıklarında Semptomatik Tedavi Prensipleri.....	39
BÖLÜM 5	Astım Tedavisi	59
BÖLÜM 6	Hışılıtlı Çocuk	67
BÖLÜM 7	Çocuklarda Astım Tedavisi	77
BÖLÜM 8	Allerjen İmmünoterapisi.....	97
BÖLÜM 9	Astım Kampları	123
BÖLÜM 10	Kadın ve Astım	133
BÖLÜM 11	İlaç Allerjilerine Yaklaşım	141
BÖLÜM 12	Penisilin ve Diğer Beta-Laktam Antibiyotik Allerjileri	169
BÖLÜM 13	Gıda Allerjileri	179
BÖLÜM 14	Lateks Allerjisi	193
BÖLÜM 15	Ülkemizde Bulunan Aeroallerjenler	203
BÖLÜM 16	Atopik Dermatit.....	229
BÖLÜM 17	Ürtiker ve Anjioödem.....	249
BÖLÜM 18	Allerjik Rinit	263
BÖLÜM 19	Nazal Polip ve Analjezik İntoleransı	283
BÖLÜM 20	Anafilaksi.....	289
BÖLÜM 21	Arı Allerjisi	325
BÖLÜM 22	Hereditör Anjioödem	341
BÖLÜM 23	Allerjik Hastalıklar, Astım ve Yaşam Kalitesi	357
BÖLÜM 24	Mikobakteriler ve Allerji	373
BÖLÜM 25	Hasta Bina Sendromu	383

BÖLÜM 26	Allerji ve Uyku Apne Hastalığı.....	393
BÖLÜM 27	Sigara Bağımlılığı ve Sigara Bırakma	405
BÖLÜM 28	Allerjik Hastalıkların Tanısında Deri Testleri.....	413
BÖLÜM 29	Astım ve Alternatif Tedaviler	421
BÖLÜM 30	Hava Kirliliği ve Astım	435
İNDEKS	453



Havayolu İnflamasyonu

Dr. Cansın Saçkesen

Astım gelişmiş ülkelerde nüfusun beşte birinde görülen önemli bir kronik hastalıktır. Solunum yollarında daralma en belirgin özelliği olup bronkoobstrüksiyon değişik şiddetlerde ve geri dönüşümlüdür. Astımda hava yolu inflamasyonu artmış inflamatuvar hücreler, sitokinler, kemokinler, adhezyon molekülleri, enzimler ve reseptörler ile karakterizedir. Bu inflamasyon akciğerde en belirgin olarak büyük havayollarında ve daha sonra küçük hava yollarında vardır. Astımda akciğer parankiminde inflamasyon yoktur.

Astım hastalarının çoğunluğu atopiktir, yani allerjene özel IgE yapımı vardır. Antijen spesifik IgE varlığı prik deri tetleri ile veya in vitro ELISA, RAST ile serumda gösterilebilir. Çocuklarda atopik astım erişkinlere göre daha yüksek sıklıkta görülür. Non-atopik astımlılarda hastalık şiddeti sıklıkla daha ağır seyreder. Ağır astım, tüm astım içinde yaklaşık %5 oranında görülür ve yüksek dozda inhale anti-astım ilaçlarına yeterli yanıt vermemesi ile belirgindir.

Çocuklarda astım için en önemli risk faktörü atopidir. Besin allerjisi ya da atopik dermatitli çocuklarda inhalan allerjenlere karşı duyarlılık (sensitizasyon) gelişmeden hava yollarında inflamasyon geliştiği ve kliniğe bu çocukların tekrarlayan vizing ile geldiği bilinmektedir. Öte yandan non-atopik astımlılardan alınan bronş mukoza biyopsilerinde IgE mRNA gösterilmiştir.¹ Bu bilgi atopik olmayan astımlılarda da hava yollarında lokal IgE yapımı olduğunu gösteren önemli bir çalışmadır. Astımda inflamasyon sistemik veya lokal Th2 yanıtı ile ortaya çıkmakta ve Th2 immün yanıtın oluşmasında hava yolları mukozası ile karşılaşan mikroorganizmalar, allerjenler, sigara ve diğer non-spesifik havayolu inflamasyonunu tetikleyen maddeler etkili olmaktadır.

Astımda hava yolları inflamasyonunda merkezi rol Th2 hücrelerdedir. Bu derlemede allerjenler, Th2 hücrelerin regülasyonunda etkili sitokinler, kemokinler, epitelyal hücreler, dendritik hücreler, T hücre alt grupları, B hücreler ve son bölümde havayolu remodelingi hakkında bilgi verilecektir.

Allerjen

Bir proteinin allerjen olabilmesi için iki immünolojik özelliğe sahip olması gerekir. Birincisi proteinin dendritik hücre, T ve B lenfosit işbirliği ile sensitizasyon gerçekleştikten sonra IgE yanıtına neden olabilmesi, ikincisi

aynı veya benzer proteinlere tekrar maruz kalındığında yeniden erken ile geç faz yanıtların ortaya çıkmasıdır.²

Ancak allerjenle ilk karşılaşmada sensitizasyon gelişimi en kritik safhadır. Bu aşamada allerjenin dozu, biyokimyasal özellikleri, immün sistemin gelişim sürecinin hangi basamağında allerjene maruz kalındığı, allerjenin hangi yollardan (deri, solunum yolları mukozası ya da besinlerle) immün aktif hücelere ulaştığı, dokularda allerjen stabilitesinin ne kadar korunduğu gibi özellikler allerjene sensitizasyon aşamasını şekillendirir. Allerjenlerin havayollarında inflamasyonu başlatan ve hatta yönlendiren bazı özelliklere sahip oldukları bilinmektedir. Bu özelliklerden bazıları aşağıda sıralanmıştır.

- Lokal savunma mekanizmalarının süpresyonu: Ev tozu akarı *Dermatoides pteronyssinus* (Der p1) akciğerde elastaz inhibitörlerini etkisiz hale getirir.³
- Proinflammatuar mekanizmaların uyarılması: Ev tozu akarı allerjenleri solunum yolu epitel hücrelerinde proinflammatuar sitokinleri uyarır, Der p1'nin sistein proteaz özelliği ile proteaz aktive reseptörleri uyartabilir ya da baskılayabilir.⁴
- Solunum yolu epitel hücrelerinin aktivasyonu: Der p1 ve Der p5 proteaz bağımlı ve proteaz bağımsız yollarla solunum yolu epitel hücrelerini uyartabilir.⁵
- Allerjenlerin transeptilyal ilerleyişi: Der p1 "tight junction" sıkı bağlantıları yıkarak kolaylıkla epitel tabakasını geçebilir.⁶
- Eozinofillerin kemotaksisi ve aktivasyonu: Polen ilgili lipid mediatörler periferik kandaki eozinofillerin kemotaksisini ve aktivasyonunu kolaylaştırır.⁷
- Dendritik hücre regülasyonu: Polen ilgili lipid mediatörler dendritik hücreleri regüle edebilir.⁸
- Oksidatif stresi artıran özellikler: Polenlerin içinde bulunan subpolen partiküllerinde solunum yollarında oksidatif stres yükünü artıran NADPH oksidaz enzim aktivitesi vardır.⁹

Allerjenler bu özellikleri ile kolayca subepitelyal dokudak antijen sunan hücelere ya da mast hücrelerine ulaşabilir ve böylece allerjik inflamasyonu başlatırlar.

Inflammatuar Hücreler ve Mediatörler

Histopatoloji

Astımlı hastalarda alınan bronş biyopsilerinde eozinofil, aktive mukozal mast hücresi ve aktive T hücre infiltrasyonu vardır. Yapısal değişiklikler ise bazal membran kalınlaşması diye isimlendirilen epitel altında kollajen depolanması tüm astımlılarda bulunurken, hipertrofi ve hiperplazi nedeniyle oluşan hava yolu düz kas tabakası kalınlaşması daha çok ağır astımlılarda tespit edilir. Epitel hücreleri dökülmüştür, artmış vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) etkisiyle kan damarı sayısında ar-

tış (angiogenesis) vardır.¹¹ Submukozal bezlerin boyutunda büyüme, mukus salgılayan goblet hücre sayısında artış mukus hiperplazisine neden olan diğer bulgulardır.¹²

Epitelyal Hücreler

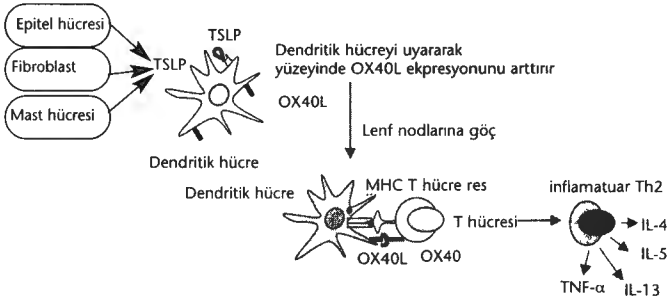
Havayolu epitel hücreleri salgıladıkları birçok molekül ile bakteri, virus ve mantar enfeksiyonlarına karşı akciğeri korur. Havayolu epitel hücrelerinden salınan başlıca antimikrobiyal ürünler arasında lizozim, laktoferrin, defensinler, kollektinler, pentraksinler, LL-37, sekretuar lökosit proteaz inhibitörü, serum amiloid vardır.¹³ Havayolu sekresyonlarındaki antimikrobiyal savunmanın eksikliği mikroorganizmaların epitelyal kolonizasyonunu kolaylaştırır. Öte yandan Th2 hücre ile karakterize allerjik inflamasyon ile bozuk antimikrobiyal yanıt arasında ilişki olduğunu gösteren veriler mevcuttur. Solunum yollarını tutan virus enfeksiyonları sıklıkla astımlılarda nefes darlığına, ataklara neden olur. En sık astım atağına neden olan *rhinovirus* hem alt hem de üst solunum yollarında inflamasyona neden olur. Tip I Interferon (IFN), IFN- β ve tip III IFN'lar havayolu epitelinin anti-viral etkinliğini kuvvetlendiren sitokinlerdir. Astımlılarda bu tip IFN'ların yapımındaki eksiklik *rhinoviruslerin* inflamasyonu artırarak ağır astım ataklarına neden olduğunu düşündürmektedir.¹⁴

Epitelyal Hücre-Dendritik Hücre İlişkisi

Havayolu epitel hücreleri yüzeylerinde bulunan patojen tanıma reseptörleri olan Toll-like reseptörler (TLR) aracılığıyla doğal immün yanıtı yönlendirir ve uyarır.¹⁵ Dendritik hücreler (DH) ile T ve B hücreler arasındaki etkileşim belirleyici basamaktır. Dendritik hücrelerin uyarılmasında ve havayollarına göçünde solunum yollarındaki epitelin rolü tanımlanmıştır. Dendritik hücreler ile havayolu epitel hücreleri arasındaki etkileşim adaptif immün yanıtın uyarılması ve şekillendirilmesinde etkilidir.

Solunum yollarında lokal ve infiltre DH'ler inhale yabancı antijenlere karşı verilen yanıtı belirler. Havayolu epitel hücreleri CCL20 kemokini aracılığıyla DH'lerin epitele göçünü sağlar.¹⁶ Ayrıca epitel hücrelerinden salınan Granulosit makrofaj-koloni stimulating faktor (GM-CSF), IL-15 ile Th2 hücreler, NKT hücreler veya bazofillerden salınan IL-4 monositlerden farklılaşan DH'lerin myeloid veya plazmistoid DH'lere dönüşümünü belirleyen faktörlerdendir.¹⁷ Plazmistoid veya myeloid DH'ler Th hücre yanıtını Th1, Th2 veya Tregulator hücre yönünde şekillendiren önemli faktörlerden biridir.

Son çalışmalarda havayolu epitel hücrelerinden ve mast hücrelerinden sentezlenen timik stromal lenfopoietin (TSLP)'nin DH'leri uyararak DH kontrollü T helper hücre farklılaşmasını etkilediği gösterilmiştir¹⁸ (Şekil 1). TSLP IL-7 sitokin benzeri bir moleküldür. TSLP reseptörü heterodimer yapıda olup IL-7 reseptör alfa zincir (IL7RA) ve TSLP reseptör (TSLPR)'den oluşur. İnsanda TSLP dendritik hücre yüzeyindeki reseptörle-



ŞEKİL 1 ■ Timik stromal lenfopoietin (TSLP) uyarısı ile OX40L aracılı inflammatuar Th2 hücre (IL-4+, IL-5+, IL-13+, TNF-+) oluşumu.

rine bağlanır. Havayoluyla gelen uyarılarla epitel hücrelerinden salınan TSLP DH'leri uyararak doğal T helper hücrelerin IL-4, IL-5, IL-13 ve Tumor Nekrosis Faktör (TNF) sentezleyen ama IL-10 ve Interferon- β (IFN β) sentezlemeyen Th2 hücre özellikleri kazanmasına neden olur. Ayrıca TSLP DH'lerin Th2 kemokinleri olan TARC (Thymus and activated regulated chemokine) ve MDC (macrophage derived chemokine) sentezlemelerini uyarır.^{19,20} TSLP ile uyarılan DH'ler OX40 Ligand (OX40L) aracılığıyla T hücrelerini uyarır. OX40L T hücrelerden IL-10 yapımını inhibe ederken Th2 sitokinlerin yapımını artırmaktadır. TSLP ile uyarılan DH'ler ortamda IL-4 ve OX40L varlığında IL-4+, IL-13+, TNF pozitif ve IL-10 negatif Th2 hücre dönüşümüne neden olur. IL-4+, IL-5+, IL-13+, TNF++ T hücreler inflammatuar Th2 hücre adı verilmektedir. Ortamda IL-4 var, OX40L yokken TSLP ile uyarılan DH'ler IL-4+, IL-5+, IL-13+, IL-10++ regulator Th2 oluşmasına neden olur. Regulator Th2 hücrelerden salınan IL-10 inflamasyonun sonlanmasına neden olurken, inflammatuar Th2 hücrelerdeki IL-10 yokluğu ve onun yerine yoğun TNF sentezi allerjik hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır.

TSLP mast hücreleri uyararak IL-5, IL-6, IL-13, GM-CSF ve CCL1 ile CXCL8 (IL-8) kemokinlerinin yapımını uyarır. TSLP mast hücreleri üzerine bu etkilerini ancak ortamda IL-1 β ve TNF varken gösterebilmektedir.²¹

Az sayıda çalışmada astımlıların solunum yollarında artmış TSLP düzeyleri epitel hücrelerinden salınan TSLP'nin havayolu inflamasyonunda rolü olduğunu desteklemektedir. Son çalışmalarda TLR3 ligandının epitel hücrelerinden TSLP yapımını artırdığını göstermiştir.²² Çift zincirli sRNA ve rhinovirus enfeksiyonları epitel hücrelerinden TSLP sentezi için kuvvetli uyarılardır. Ortamda IL-4 varlığı TLR3 ligandı olan dsRNA ve rhinovirus ile sinerjistik etki göstererek TSLP yapımını artırmaktadır. Astımlılarda solunum yollarının viral enfeksiyonları TSLP yapımını artırarak zaten var olan Th2 allerjik inflamasyonun artmasına neden olmaktadır. Bu

bilgi virus enfeksiyonlarının astımlılarda alevlenmeleri nasıl tetiklediğini açıklayabilmektedir.

Mast Hücreleri

Mast hücreleri salgıladığı mediatörler aracılığı ile bronkokonstrüksiyona neden olduğundan en önemli hücrelerden biridir. Mast hücre aktivasyonu ile önceden sentezlenerek granüller içinde tutulan histamin hızla salınır, ayrıca lipid mediatörleri olan lökotrien (LT) C₄, LTD₄, LTE₄ ve prostaglandin D₂ sentezlenir.²³ Bu mediatörler astımdaki değişik şiddetlerde görülen havayolu darlığına neden olan başlıca mediatörlerdir. Allerjenler ya da gzersiz sırasındaki artan ventilasyona bağlı plazma osmolalite değişikliği gibi çevresel faktörler mast hücrelerinin uyarılmasına ve sonrasında yukarıda sayılan mediatörlerin sentezine ve salınmasına neden olur.

Havayolu epitel hücreleri yüzeyinde bulunan stem hücre faktörü (SCF) mukozal mast hücrelerinin bronşlarda solunum yolu yüzeyinde tutulmalarını sağlar. Mast hücreleri yüzeylerindeki KIT reseptörleri sayesinde epitel hücreleri üzerindeki SCF'ye bağlanırlar ve böylece havayollarında kalırlar.²⁴ Öte yandan mast hücreleri allerjik inflamasyonda rol alan interlökin-4 (IL-4), IL-5 ve IL-13 sentezler.²⁵ Ayrıca eozinofilik bronşitli ve astımı olmayan kişilerin havayolunda mast hücre gösterilememesi, mast hücrelerinin astımdaki havayolu aşırı yanıtı ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.²⁶

Granülositler

Eozinofiller

Astımda hava yollarındaki inflamasyon genelde eozinofilik olarak isimlendirilir. Solunum yolu epitel hücrelerinden salınan eozinofil kemotaktik faktörler; CC-kemokin ligand 11 (CCL11 veya eotaksin-1 diye isimlendirilir) ve ilgili CC-kemokinler eozinofillerin hava yollarına göçüne neden olur. Astımda eozinofillerin rolü henüz açıklığa kavuşmamış bir konudur. IL-5 spesifik blokan antikör uygulamasının serum ve balgamda eozinofilleri belirgin olarak azaltırken, solunum aşırı yanıtını ve astım semptomlarını azaltmaması eozinofillerin havayolu hiperreaktivitesi ile ilişkili olduğu görüşünü zayıflatmıştır.^{27,28} Yeni çalışmalarda eozinofil sayısı, IL-5 düzeyleri ve eozinofillerden salınan TGFβ'nın havayolu remodelingi ile ilgili olduğunu göstermektedir.²⁹ Anti-IL-5 blokan antikör uygulandığında bronkoalveolar lavajda eozinofil sayısının azaldığı ve prokollajen ve tenascin depolanmasının düştüğü ve dolayısıyla remodelingin azaldığı gösterildi.

Nötrofiller

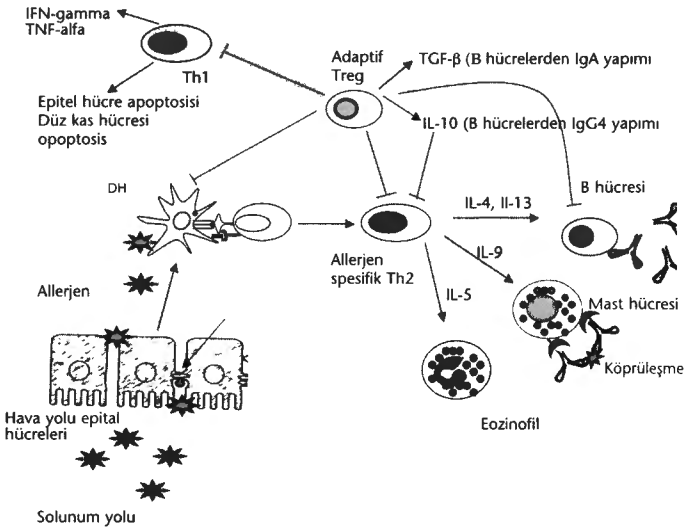
Yeni tanımlanmış olan Th17 hücrelerinin salgıladığı IL-17 hava yolu epitel hücrelerinde nötrofilik kemokinlerin, CXCL1 ve CXCL8 kemokin

ekspresyonunun artışına neden olur. Bu kemokinler hava yollarına nötrofillerin göçüne neden olur. Nötrofilik hava yolu inflamasyonu genellikle ağır astımda belirgindir.^{30,31}

T Hücreler

Th2 Hücreler (CD4+, IL-4+, IL-5+, IL-13+)

Astımlı hastaların havayollarında Th2 hücreler varken, sağlıklılarda Th1 hücreler öncelikle bulunur. Allerjik inflamasyonda merkezi rol üstlenen hücre grubu Th2 lenfositlerdir (Şekil 2). Th2 hücrelerden salınan IL-4 ve IL-13 B hücrelerinden IgE yapımını, IL-5 kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasını, IL-9 ise mast hücrelerini uyararak allerjik inflamasyonu yönetir. Doğal T lenfositlerin Th2'ye farklılaşmasında ve Th2 sitokinlerin sentezlenmesinde GATA3 (GATA binding protein 3) transkripsiyon faktörü belirleyicidir. Astımlıların solunum yollarında sağlıklılara kıyasla GATA3+ Th2 hücrelerin sayısı daha yüksektir. DH yüzeyindeki CD28 ile Th yüzeyindeki T-cell receptor bağlanmasıyla T hücrede GATA3 fosforile olur ve sonra MAPK (mitojen aktive protein kinaz) p38 ile aktive olur. Aktive GATA3 sitoplazmadan nukleusa transloke olur ve gen transkripsiyonunu aktive eder. GATA3 ekspresyonu ise IL-4 reseptör aracılığı ile uyarılan STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6) tarafından düzenlenir.



ŞEKİL 2 ■ Allerjik inflamasyonda Th2 hücrenin oluşumu ve etkileri.

T regülatör Hücreler (CD4+CD25+)

Regülatör T hücrelerin hem Th1 hem de Th2 inflamasyonu sınırlandıran etkileri vardır.³² Treg hücrelerindeki eksiklik Th2 hücrelerin kontrolsüz gelişimine yani allerjik inflamasyonunu ortaya çıkmasına neden olur (Şekil 2). Treg hücreler iki grupta toplanır: 1. Doğal Treg'ler 2. Uyarılabilir veya adaptif Treg'ler. Doğal Treg'ler CD4+CD25+ T hücrelerdir, timusda gelişir ve sonra periferik kan geçerler antijene özel değildirler. Antijen spesifik adaptif Treg'ler antijen ile immünizasyon (allerjen spesifik immünoterapi) veya çevrede yüksek doz antijene maruz kalma (Arıcılar) ile oluşur. Doğal Treg'ler hücre kontağı/teması ile inhibitor etkilerini gösterirler, yüksek düzeylerde IL-10 sentezlemezler. Adaptif Treg'ler ise yüksek düzeylerde sentezledikleri IL-10 ve transforming growth factorβ (TGFβ) ile düzenleyici/kontrol edici etkilerini gösterirler. Treg hücrelerin gelişimini ve farklılaşmasını sağlayan transkripsiyon faktörü FOXP3'dür. CD4+CD25+ ve FOXP3+ hücreler IL-10 ve (TGF-β) sentezleme özelliğine sahiptirler, bu sitokinler ile anti-inflammatuar etkilerini gösterirler. Astımda Treg hücrelerin Th2'leri yeterince kontrol edememesi allerjik inflamasyonlu havayollarında artmış Th2 hücre sayısı nedenlerinden biri olabilir. Nitekim allerjik rinitli hastalarda non-atopik kişilere göre CD4+CD25+ Treg hücrelerde FOXP3 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir.³³ Treg hücrelerden salınan anti-inflammatuar etkili IL-10 düzeyleri de sağlıklı bireylerde yüksekken atopik allerjik hastalığı olan bireylerde yüksek bulunmuştur. Treg hücreler salgıladıkları IL-10 ve TGF-β ile Th2 efektör hücrelerin oluşumunu ve fonksiyonlarını kontrol altına alır. IL-10 B hücrelerden IgG₄, TGF-β ise IgA yapımını uyarır. IL-10 ve TGF-β etkisiyle B hücreler IgE yerine IgG₄ ve IgA yapımına yönelir. İmmünoterapide ve arıcılarda Treg hücrelerin bu etkileri ile IgE aracılı allerjik inflamasyon kontrol altına alınmış olur. Her iki sitokin de allerjik inflamasyonun efektör hücreleri olan mast hücreleri, bazofiller ve eozinofillerin fonksiyonlarını inhibe eder. Th2 hücrelerin ise IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 sentezini baskılar. Th2 sitokinlerin inhibisyonu ile mast hücresi, bazofil ve eozinofillerin fonksiyonları kontrol altına alınırken, astımda artmış mukus yapımı da baskılanmış olur. Treg'ler anti-inflammatuar etkilerini Th1 hücreler üzerine de gösterir. Th1'lerden salınan IFN-β ve TNF-β yapımını baskılar. Th1 hücrelerin TNF-β ve FasL aracılı doku zararını, düz kas hücre apoptosisi ve bronş epiteli apoptosisini inhibe eder.³⁴

Th17 Hücreler

IL-17 sentezleyen CD4+ T hücreler Th17 hücreler adıyla gruplandırılmıştır. Th17'lerin inflammatuar ve otoimmün hastalıklardaki etkileri son yıllarda gösterilmeye başlanmıştır.³⁵ Astımlı hastaların balgamında artmış IL-17 konsantrasyonu bu hücre grubunun astımda havayolu inflamasyonuna katıldığını düşünen bir bulgudur.³⁰ IL-17'nin solunum yolları epi-

tel hücrelerinde CXCL1 ve CXCL8 ekspresyonunu artırarak nötrofilik inflamasyonu oluşmasını sağla.³¹ Th17 hücrelerden salınan bir diğer sitokin IL-21 Th17 hücrelerin gelişimini desteklerken Treg hücre farklılaşmasını ve FOXP3 ekspresyonunu baskılar. Şu andaki veriler IL-17'nin özellikle ağır astımda nötrofilik inflamasyonu artırarak rol aldığını göstermektedir.

iNKT Hücreler

CD4+ T hücrelerin bir alt grubu invariant Natural Killer T hücreler olarak anılır. iNKT hücrelerin astımlı hastaların bronş biyopsi örneklerinde artmış sayıda olduklarını gösteren bir çalışma bu alanda yeni bir heyecana neden olmuştur.³⁶ Ancak daha sonra bir başka araştırma grubu astımlı hastalarda bronş biyopsileri, bronkoalveolar lavaj ve balgamda iNKT hücreleri tespit edememiştir.^{37,38} Birbiriyle uyumsuz sonuçlar veren çalışmalar nedeniyle astımda iNKT rolü hakkında yeterli bilgi mevcut değildir.

CD8 + T Hücreler

Ağır astımda ve geri dönüşümsüz havayolu obstrüksiyonunda solunum yollarında CD8+ T hücre gösterilmiştir.³⁸

B Hücreler

Allerjik inflamasyonun en temel faktörlerinden biri olan IgE'yi yapan B hücrelerinin astımda özel bir yeri vardır. B hücrelerden sentezlenen al-

TABLO-1 ■ Astım şiddetine göre inflamasyon değişkenleri			
	Hafif	Ağır	Atak
Nötrofil	0	++	++++
Eozinofil	+	++	+++
Mast hücresi	++	+++	+++?
T hücreleri	Th2 hücre: ++ iNKT:?	Th1: + Th2: + Th17:?	?
B hücreleri	IgE üreten B hücreleri	IgE üreten B hücreleri	?
Dendritik hücreler	+	?	?
Kemokinler	CCL11: +	CXCL8: +	CXCL8: +
Sitokinler	IL-4: ++ IL-5: ++ IL-13: ++	TNF: ++	?
Lipid mediatörler	LTD4: ++	LTB4: ++	?
Oksidatif stress	PGD2: + 0	PGD2: + ++	+++
Steroid yanıtı	++++	++	+

lerjene özel IgE mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli Fc β RI reseptörüne bağlanırlar. Allerjen maruziyeti sonrasında IgE'lere köprüleşme (cross-binding) ile bağlanan allerjenler mast hücreleri ve bazofillerden histamin, LT, PGD2 ve sitokinlerin salınımına neden olarak erken ve geç faz inflamasyona neden olurlar. IgE B hücreleri, makrofajlar, eozinofiller ve diğer inflamatuvar hücreler üzerinde eksprese edilen düşük afiniteli Fc β RII reseptörüne bağlanırlar. B hücre üzerindeki Fc β RII'a bağlanan IgE allerjeni T hücrelerine sunar ve kolaylaştırılmış sunum adını alır.³⁹ Th2 tip sitokinler, IL-4 ve IL-13 B hücrelerde IgE izotip kaymasına neden olarak allerjene özel IgE yapımını uyarırlar. Atopik ve nonatopik astımda IgE'nin lokal olarak havayollarında B hücrelerinden sentezlendiği gösterilmiştir.¹

Monoklonal antikor, omalizumab, ile IgE'nin bloklanması allerjenlere yanıtı, havayolu inflamasyonunu, astım ataklarını azalttığı gösterilmiştir.⁴⁰ Bu bulgu IgE'nin astımda havayolu inflamasyonuna katıldığını gösteren bir bulgudur.

Astım şiddeti, ataklar ve inflamasyonda parametrelerinde değişiklikler: Havayolu inflamasyonuna katılan hücreler, kemokinler, sitokinler, steroidlere verilen yanıt ve oksidatif stress astım kliniğini doğrudan etkiler.²³ Ağır astımda nötrofil infiltrasyonu varken ataklar sırasında eozinofil sayısındaki artış dikkati çeker. Tablo 1'de inflamasyon değişkenleri ile astım şiddeti arasındaki etkileşim özetlenmiştir.

Havayolunda yapısal değişiklikler: Yeniden yapılanma (Remodeling) Astımda havayollarında inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu yanında remodeling diye isimlendirilen bazı yapısal değişiklikler de gözlenmektedir. Bu değişiklikler arasında epitelyal hücre mukus metaplazisi, düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi, subepitelyal fibrosis ve artmış angiogenesis vardır.^{41,42} Astımlı kişilerin remodelinge uğramış havayollarında artmış GATA3, azalmış T-bet ekspresyonu Th2 hücrelerin solunum yollarındaki yeniden yapılanma ilgili olduğunu düşündürmektedir.⁴³ Ayrıca eozinofil sayısı, IL-5 ve eozinofillerden salınan TGF- β 'nin remodeling ile ilgili olduğu astımlı hastalarda yapılan anti-IL-5 blokan antikor tedavisi ile gösterilmiştir.²⁹ Astımda gerçekleşen yeniden yapılanmada önem taşıyan bazı mediatörler hakkında daha ayrıntılı bilgi verilecektir.

TGF- β

TGF- β fibroblastları uyararak ekstraselüler matriks proteinleri olan kollajen ve fibronektin yapımını uyarır.⁴⁴ Ayrıca ekstraselüler matriksi yıkan kollagenaz enziminin üretimini azaltır ve ekstraselüler matriks proteinlerini yıkan enzimeri inhibe eden proteinlerin (metaloproteaz doku inhibitörü) yapımını uyarır. Böylece TGF- β fibroblastlardan kollajen ve diğer matriks proteinlerinin üretimini ve miktarını artırır. Artan kollajen subepitelyal fibrosise neden olur. Fibrosis yanında TGF- β havayolu düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olur. Eozinofillerden salınan TGF-

β 'nin remodelinge katkısı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Treg hücrelerden salınan TGF- β 'nin subepitelyal fibrosisi uyardığı, böylece allerjenlerin epitelyal tabakayı geçişinin önlenerek Treg'lerin anti-inflammatuar etkilğinin pekiştiği de bir başka görüştür.³⁴

Matriks Metaloproteinaz

Matriks metaloproteinaz 9 (MMP-9) remodeling ekstraselüler matriksi yıkan ekstraselüler proteazlar ailesindedir.⁴⁵

Allerjik astımlıların BAL sıvısında, kanda ve balgamda artmış MMP-9 düzeyleri vardır. Fare çalışmaları MMP-9'un mukus ekspresyonu, düz kas kalınlaşması ve havayolu aşırı yanıtı ile ilgili bulunmamıştır.⁴⁶

Adam-33

ADAM-33 astımda eksprese olduğu gösterilmiş bir metaloproteazdır. ADAM-33 genetik polimorfizminin solunum fonksiyonlarında hızlı düşme ve bronş hiperreaktivitesi ile ilgili bulgular bu enzimin kronik havayolu inflamasyonu ve yeniden yapılanma ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.^{47,48}

VEGF

Artmış vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) sitokin düzeyi ve reseptör sayısının artmış angiogenesis ile ilgili olduğu astımlı hava yollarında belirlenmiştir.⁴⁹

Astım havayollarının kronik inflamasyonu ile karakterize ve solunum yollarında geri dönüşsüz yapısal değişikliklere de yol açan hayat kalitesini düşüren kronik bir hastalıktır. Havayollarında yaptığı inflamasyonun ve remodelingin anlaşılması gelecekte daha etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Takhar P, Corrigan CJ, Smurthwaite L, ve ark. Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:213-8.
2. Larche M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:761-71.
3. Brown A, Farmer K, MacDonald L, ve ark. House dust mite Der p 1 downregulates defenses of the lung by inactivating elastase inhibitors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29:381-9.
4. Asokanathan N, Graham PT, Stewart DJ, ve ark. House dust mite allergens induce proinflammatory cytokines from respiratory epithelial cells: the cysteine protease allergen, Der p 1, activates protease-activated receptor (PAR)-2 and inactivates PAR-1. *J Immunol* 2002; 169:4572-8.
5. Kauffman HF, Tamm M, Timmerman JA, Borger P. House dust mite major allergens Der p 1 and Der p 5 activate human airway-derived epithelial cells by protease-dependent and protease-independent mechanisms. *Clin Mol Allergy* 2006; 4:5.

6. Wan H, Winton HL, Soeller C, ve ark. Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest* 1999; 104:123-33.
7. Plotz SG, Traidl-Hoffmann C, Feussner I, ve ark. Chemotaxis and activation of human peripheral blood eosinophils induced by pollen-associated lipid mediators. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1152-60.
8. Traidl-Hoffmann C, Mariani V, Hochrein H, ve ark. Pollen-associated phytoprostanols inhibit dendritic cell interleukin-12 production and augment T helper type 2 cell polarization. *J Exp Med* 2005; 201:627-36.
9. Bowler RP, Crapo JD. Oxidative stress in airways: is there a role for extracellular superoxide dismutase? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:S38-43.
10. Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, ve ark. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1360-8.
11. Siddiqui S, Sutcliffe A, Shikotra A, ve ark. Vascular remodeling is a feature of asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:813-9.
12. Ordonez CL, Khashayar R, Wong HH, ve ark. Mild and moderate asthma is associated with airway goblet cell hyperplasia and abnormalities in mucin gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:517-23.
13. Schleimer RP, Kato A, Kern R, ve ark. Avila PC. Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1279-84.
14. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, ve ark. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201:937-47.
15. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124:783-801.
16. Upham JW, Stick SM. Interactions between airway epithelial cells and dendritic cells: implications for the regulation of airway inflammation. *Curr Drug Targets* 2006; 7:541-5.
17. Kato A, Schleimer RP. Beyond inflammation: airway epithelial cells are at the interface of innate and adaptive immunity. *Curr Opin Immunol* 2007; 19:711-20.
18. Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *J Exp Med* 2006; 203:269-73.
19. Ito T, Wang YH, Duramad O, ve ark. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med* 2005; 202:1213-23.
20. Watanabe N, Wang YH, Lee HK, ve ark. Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4+CD25+ regulatory T cells in human thymus. *Nature* 2005; 436:1181-5.
21. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, ve ark. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potentially activates mast cells. *J Exp Med* 2007; 204:253-8.
22. Kato A, Favoretto S, Jr., ve ark. RP. TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells. *J Immunol* 2007; 179:1080-7.

23. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:183-92.
24. Da Silva CA, Reber L, Frossard N. Stem cell factor expression, mast cells and inflammation in asthma. *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20:21-39.
25. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimaldeston MA, ve ark. cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol* 2005; 23:749-86.
26. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, ve ark. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002; 346:1699-705.
27. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, ve ark. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356:2144-8.
28. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, ve ark. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1062-71.
29. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, ve ark. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003; 112:1029-36.
30. Bullens DM, Truyen E, Coteur L, ve ark. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res* 2006; 7:135.
31. Laan M, Lotvall J, Chung KF, ve ark. IL-17-induced cytokine release in human bronchial epithelial cells in vitro: role of mitogen-activated protein (MAP) kinases. *Br J Pharmacol* 2001; 133:200-6.
32. Larche M. Regulatory T cells in allergy and asthma. *Chest* 2007; 132:1007-14.
33. Ling EM, Smith T, Nguyen XD, ve ark. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet* 2004; 363:608-15.
34. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:780-91.
35. Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr Opin Immunol* 2007; 19:281-6.
36. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, ve ark. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med* 2006; 354:1117-29.
37. Vijayanand P, Seumois G, Pickard C, ve ark. Invariant natural killer T cells in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:1410-22.
38. van Rensen EL, Sont JK, Evertse CE, ve ark. Bronchial CD8 cell infiltrate and lung function decline in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:837-41.
39. Gould HJ, Beavil RL, Vercelli D. IgE isotype determination: epsilon-germline gene transcription, DNA recombination and B-cell differentiation. *Br Med Bull* 2000; 56:908-24.
40. Avila PC. Does anti-IgE therapy help in asthma? Efficacy and controversies. *Annu Rev Med* 2007; 58:185-203.
41. Pascual RM, Peters SP. Airway remodeling contributes to the progressive loss of lung function in asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:477-86; quiz 87.

42. Broide DH. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:560-70; quiz 71-2.
43. Finotto S, Neurath MF, Glickman JN, ve ark. Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet. *Science* 2002; 295:336-8.
44. Chakir J, Shannon J, Molet S, ve ark. Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF-beta, IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1293-8.
45. Atkinson JJ, Senior RM. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28:12-24.
46. Lim DH, Cho JY, Miller M, ve ark. Reduced peribronchial fibrosis in allergen-challenged MMP-9-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 291:L265-71.
47. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, ve ark. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002; 418:426-30.
48. Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A, ve ark. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:757-60.
49. Hoshino M, Nakamura Y, Hamid QA. Gene expression of vascular endothelial growth factor and its receptors and angiogenesis in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:1034-8.



Astım ve Allerjide Genetik

Dr. Rana Işık

Toplumun yaklaşık %5'ini etkileyen ve prevalansının gün geçtikçe arttığı gösterilen bronş astımının oluşumunda genetik geçişin önemli bir rolü olduğu artık kesin olarak bilinmektedir. Allerji hastalıkları ve bronş astımı, kalıtımı tek genlerin geçişi ile tanımlanan Mendel yasalarına uymayan, çeşitli genlerin etkileşimleri ve genetik heterojenite varlığı nedeniyle kompleks hastalıklardır.¹ Genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkilediği bu hastalıkların genetiği, tüm bu karmaşıklığa rağmen son 10 yılda oldukça gelişme göstermiştir. Farklı toplumlarda astımın ortaya çıkışında farklı genetik ve farklı çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Hastalık genlerini tanımlamak için kullanılan moleküler yaklaşımlar şunlardır.¹⁻⁸

- Fonksiyonel klonlama,
- Aday gen yaklaşım
- Pozisyonel klonlama

Fonksiyonel klonlama yaklaşımında hastalığa neden olan anormal proteinin bilinmesi gerekmektedir. Bu metod en basit yaklaşım olmakla birlikte birçok hastalık için kullanılamaz, çünkü hastalıkların çoğunda sorumlulu anormal protein veya proteinler bilinmemektedir.¹ Aday gen yaklaşımı hastalığın nedenine yönelik bazı hipotezler varsa kullanılabilir. Aday gen bir hastalığın nedeniyle ilişkili olabilecek fonksiyonel bir ürünü olan bir gendir. Burada hastalık nedeni için iyi bir aday olabilecek gen veya gen grubu seçilir ve gerçekten hastalık geni olup olmadığı incelenir.¹⁻³ Pozisyonel klonlama yaklaşımı ise genlerin tanımlanması için kullanılan klasik genetik metod olup burada genler haritadaki "yer"lerine göre tanımlanır. Ayrıca burada hastalığın patofizyolojisini bilmeye gerek yoktur. Burada iki büyük aşama vardır. Birinci aşama olan bağlantı analizinde gen için haritada yaklaşık bir yer belirlenir. Bunu kesin lokalizasyon ve hastalık geninin tanımlanması olan ikinci aşama izler.¹

Günümüze kadar çoğunlukla basit hastalık genleri tanımlanmıştır. Allerji ve bronş astımı gibi komplike hastalıkların analizi nispeten yeni bir alandır ve kullanılması gereken optimal teknikler konusunda hala birçok tartışmalar ve gelişmeler devam etmektedir.

Çeşitli metodlarla atopi ve astım için çeşitli loküsler belirlenmiştir.⁸

- Doku uygunluk antijenleri
- Proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genler

- Yüksek afiniteli IgE reseptör genleri (FcεR1β)
- T hücre reseptör loküsü (TCR), en çok araştırılan aday genler olmuştur.

Bronş astımının karakteristik bulguları olan bronş hiperreaktivitesinin (BHR) ve total IgE düzeylerinin güçlü genetik bileşenleri olduğu gösterilmiştir. Gen-çevre etkileşimleri duyarlı kişilerde semptomatik evre başlamadan önce başlangıçta presemptomatik evrelere yol açabilir. Atopi ve BHR varlığı bu presemptomatik evreleri karakterize edebilir. Genler atopi ve bronş astımına eğilimi çeşitli yollardan yaratırlar. Bunlar atopiye genel bir eğilim yaratabilirler, veya çeşitli antijenlere karşı spesifik IgE cevabını etkileyebilirler, veya atopiden bağımsız olarak BHR üzerine etkileri olabilirler. Atopik mekanizmalardan bağımsız olarak inflamasyonu arttırabilirler. Astımın çeşitli komponentleri ile ilişkili gösterilmiş veya ilişkisi olabilecek genler Tablo 1'de gösterilmektedir.

I-Atopi için Predispozisyon Oluşturan Genler

A. FcεR1β, genleri: Atopi ile ilişkisi saptanan ilk genetik alan 11q13 kromozomudur. IgE cevabında bu alanın etkili olduğuna dair ilk bulgular 1989'da Cookson ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir.⁹ Daha sonra yapılan diğer çalışmalar bu bulguyu desteklemiştir.^{10,11} Sanford ve arkadaşları FcεR1β, zincir genininin 11q13'te lokalize olduğunu ileri sürmüşlerdir.¹¹ FcεR1β allerjik reaksiyonda tetik çeken ilk moleküldür.

Bu zinciri kodlayan gendeki single nükleotid polimorfizmleri (SNP) reseptör ekspresyonunu ve mast hücrelerinden IgE aracılıklı inflamatuvar mediatörlerin salınımını etkileyebilir. Bu gendeki 181 ve 183. lokuslara lösün yerleşimi ile oluşan lösün polimorfizmiyle ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Bu genin diğer bir polimorfizmi ise 237. amino asitin glutamik asitten glisine (E237G) değişimidir. Bu konuda farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır.¹²⁻¹⁹

Yine 11.kromozomda aday gen bronş mukozasında Clara hücrelerinde eksprese olan, inflamatuvar ve immünmodulator rolü olan uteroglobin (CC10 veya CC16)'indeki polimorfizmlerin astımla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır.^{20,21} Avustralya toplumunda genin promotor bölgesinde 38. pozisyonda adenin guanin değişiminin (A38G) astımla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.²⁰ Bu konudaki sonuçlar Japon ve İngiliz çalışmaları ile desteklenmemiştir.^{21,22}

B. 5. Kromozom üzerinde yer alan interlökin grubu: Sitokinlerin astım patogeneziindeki rolü bilinmektedir. Bu nedenle genetik çalışmalarının bir kısmı da sitokin genlerinin birçoğunun yer aldığı 5. kromozomun uzun kolu üzerine yoğunlaşmıştır.^{4,23} Beşinci kromozom üzerinde atopi ve atopik hastalıklarla ilişkili IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12 (β zinciri), IL-13 ve GM-CSF gibi stokinleri kodlayan genler bulunmaktadır. Bu sitokinler ile glukokortikoid ve beta adrenerjik reseptörleri kodlayan genler 5q31-

q33 bölgesinde birbirlerine yakın olarak bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarında BHR ile ilişkisizken atopi ile ilişkili bulunmuştur.^{23,24} Consortium On Asthma Genetics (COAG) çalışmasında 11 merkezden 1037 aile incelenmiş ve 5q31-33 bölgesinin %15-23 oranında astımın genetik riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁵ Ancak bu çalışma atopinin bu bölgeyle ilişkisi hakkında çok fazla bilgi vermemiştir.

IL-4 ve reseptörü: IL-4, IgE sentezi ve Th differansiyasyonundan sorumlu sitokindir. Bu da IL-4 geninin atopi ve astım için aday olmasına neden olmaktadır. Bu gen için çok sayıda polimorfizm bildirilmiştir. IL-4 promotor bölgesindeki polimorfizmi olan C den T'ye değişimin yüksek serum IgE düzeyleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu genle ilgili Avustralya ve İngiliz toplumlarında yapılan daha geniş seri çalışmalarda Avustralyalılarda ev tozu akarı spesifik IgE'si ve wheeze ile arasında zayıf bir ilişki bulunurken İngilizlerde astım ve atopiyle ilişki gösterilememiştir.²⁶ Noguchi ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada astımlı çocukları olan aileler ve random olarak seçilen grup arasında fark tespit etmemişlerdir.²⁷

IL-4, reseptörüne bağlanarak yukarıda belirtilen etkilerini oluşturur. Bu reseptörün alt ünitesi bağlanma ve sinyal iletimi için gerekli olup bir de birkaç sitokin reseptörü için ortak olan α alt ünitesi vardır. IL-4R \cdot geni kromozom 16p de lokalizedir. Birkaç polimorfizmin atopi ve astımı etkilediği gösterilmiştir.²⁶⁻²⁹ Bir çalışmada isolözinle valinin (I50V) yer değiştirmesinin atopi ve astımla ilişkili olduğu bulunurken, Noguchi ve arkadaşları ise başka bir çalışmada bu polimorfizmin atopi ve astımla ilişkisini gösterememişlerdir.^{29,30} IL4R- α hücre içi domaini Q576R'deki polimorfizminin hiper IgE sendromu ve ağır atopik egzemayla ilişkili olduğu ve tek başına değil S503P polimorfizmiyle beraber etkili olduğu bildirilmiştir.³¹ Tüm bu çelişkili sonuçlar bu konularda daha ileri çalışmaların gerekliliğini göstermektedir.

IL-13: IL-13 IL-4'le ilişkili olarak IgE sentezini indükler. IL-4'den farklı olarak T hücre differansiyasyonuna neden olmaz. IL-13 kromozom 5q31-33'te lokalizedir. Çeşitli çalışmalar IL-13'teki polimorfizmlerin persistan astımda havayolu yeniden yapılanması ve yaşamın erken dönemlerindeki allerjik inflamasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.^{32,33}

IL-17: Bu sitokin yakın zamanda tespit edilmiş olup aktive edilmiş mast hücreleri, CD4+T hücreler ve bazofiller tarafından sentez edilmektedir. Allerjik astımlıların havayollarında ekspresyonunun artmış olduğu gözlenmiştir.³⁴ IL-17 6.kromozomda lokalizedir. Çeşitli çalışmalar yatınlık için aday gen olduğunu göstermiştir.^{34,35}

CD14: Atopi genetik ve çevresel faktörlerin etkileşmesi sonucu gelişir. Çocuklukta geçirilen bakteriyel infeksiyonların allerji gelişimine karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir. Bunu da bakteriyel infeksiyonların immün sistemin Th2 cevabını baskılayıp immün cevabın Th1 yönünde geliş-

mesini sağlayarak oluşturduğu ileri sürülmektedir. Çok fonksiyonlu bir reseptör olan CD14 bakteriyel lipopolisakkaridlere ve diğer bakteriyel duvar komponentlerine spesifitesi olan çok fonksiyonlu bir reseptördür. Bu reseptörün bağlanması IL-12 oluşumuna ve Th1 differansiyasyonuna yol açar. CD14 geni de kromozom 5q31.1'de lokalizedir. Bu genin -159. pozisyonundaki polimorfizminin düşük IgE düzeyleri ve yüksek çözünebilir CD14 (sCD14) düzeyleriyle ilişkili olduğu, ancak atopiyle ilişkisi olmadığı gösterilmiştir.³⁶ Hollanda toplumunda yapılan çalışmada sCD14 C-149T'nin allerjiyle ilişkisi olmamasına rağmen bu hastalarda pozitif deri testi ve yüksek IgE düzeyleriyle ilişkili olduğu görülmüştür.³⁷ Bu bulgular gendeki polimorfizmin atopi gelişimine değil ancak ciddi atopik fenotipe yol açtığını düşündürmektedir.

C. 12.kromozom: 12. kromozom α interferon, mast hücre büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve yapısal nitrik oksit sentetaz gibi faktör ve enzimlerin genlerini bulundurmaktadır. Bu da bu kromozomu astım ve atopi için aday loküsü yapmaktadır. Wilkinson ve Barnes çalışmalarında 12q24.1, 12q15-q24.1'in astım ve IgE düzeyleriyle ilişkisini tespit etmişlerdir.^{38,39} Alman Astım Genetik Grubu astım ile 12q13 arasında, Fransız EGEA grubu da 12q24 ile eozinofiller arasında ilişki bulmuşlardır.

D. CTLA-4: 2. kromozomda lokalize aday genidir. T hücre aktivasyonunda rolü olan CTLA-4 'ün bu şekilde IgE regülasyonunda görevi olabilir. Astım ve allerjideki sonuçları karışıktır. Alman toplumunda ilişki saptanmamışken Japonlarda -319, +49, and 3'UTR polimorfizmleri incelenmiş ve -319 ve total serum IgE düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur.^{40,41} Hollanda toplumunda yapılan çalışmada +49 A/G ve 3' UTR polimorfizmleri ile total IgE düzeyleri arasında ilişki bildirilmiştir.⁴² Bu çalışmalar CTLA-4'ün total serum IgE regülasyonu ile atopi ve astım gelişimi arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir.

II- Belirli Antijenlere Karşı Spesifik IgE Cevabını Etkileyen Genler

A-İnsan lökosit antijeni (HLA): Major histokompatibilite kompleksi (MHC) eksojen peptidlerin tanınması ve sunulması ile ilişkili olan HLA Klas II molekülleri (DR,DQ,DP)'ni kodlayan genleri içerir ve 6. kromozomda yer alır.

HLA ile spesifik IgE cevapları arasında en güçlü ilişki Amb a V allerjen ve DRB*15 arasında olduğu gösterilmiştir.⁴³ Astım ve ev tozu akarlarına karşı allerjisi olan Çinli çocuklarda HLA-DQw2 daha yaygın iken ev tozu akarı allerjik astımı olan Kolombiyalı toplumda HLA-DPB1 04012'in daha seyrek olduğu bildirilmiştir. Rinit ve polen allerjisi olan bir hasta grubunda HLA-B7, SC31, DR22'nin astımın varlığı ve HLA-8, SC01,DR3'nin ise astımın olmaması ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁴⁴

Fransız toplumunda DRB04 ve DRB07'nin atopi ve astımla ilişkili olduğu tespit edilmiştir.⁴⁵ Young ve arkadaşlarının çalışmasında aeroallerjenlerle HLA arasında zayıf ilişki bulunmuştur.⁴⁶ Afrikalı ve beyaz Amerikalılarda yapılan çalışmada Der p allerjen spesifik IgE cevabı ile daha önce tespit edilmiş 3 gen [6p21(HLA-D), 13q32-34 ve 5q23-33] ve yeni tespit edilmiş 2 gen bölgesi (2q21-23 ve 8p23-p21) arasında ilişki bulunmuştur.⁴⁷⁻⁴⁸ HLA-G ve HLA Klas Ib'nin astıma yatkınlık geni olabileceği belirlenmiştir. Çözünebilir HLA-G nin astımlı iki bireyin bronş epitelinde ekprese edildiği gösterilmiştir.⁴⁹ HLA-G'deki SNP'lerinin genin üç mikroRNA'sının hedefini etkileyebileceği ve bu şekilde astım riskine etkisi olabileceği ileri sürülmüştür.⁵⁰

HLA'nın nonatopik astım ile ilişkisi üzerine de çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bingon ve arkadaşları HLA'nın izosiyanat astımına eğilim üzerine ilişkilerini araştırmışlardır. İzosiyanata benzer mesleksel maruziyeti olan bir hasta grubunda HLA-DQB1 0503 ve DQB1 0201/0301 izosiyanat astımı ile ilişkili bulunurken; HLA-DQB*0501 ve DQA1 0101-DQB1 0501-DR1'inde bu tip astıma karşı koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır). Ayrıca analjezik intoleransı olan astımlılarda yapılan çalışmalardan birinde bu grup hastalarda HLA-DPB1 0301 daha sık saptanırken daha az sayıda olguyla yapılan başka bir çalışmada DPB1 1041 sıklığında artış belirlenmiştir.^{51,52} Bunlar daha sonra muhtemelen fonksiyonları benzer olan iki alel olarak kabul edilmiştir.

B.T hücre reseptörü: Moffat ve arkadaşları Avustralya ve İngiliz toplumlarında 14. kromozomda yer alan $\alpha\delta$ kompleksi ve ev tozu akarı ve kedi antijenlerine karşı oluşan IgE cevabı arasında ilişki saptamışken , zinciri ile bağlantı gösterememişlerdir.⁵³ Noguchi ve arkadaşları tarafından TCR β/γ kompleks genleri hem IgE cevabı hemde astım fenotipiyle ilişkili bulunurken TCR- α için böyle bir bağlantı bildirilmemiştir.⁵⁴

III- Bronş tonüsü ve Cevabını Etkileyen Genler

Beta-2 Adrenoreseptör: Mast hücreleri ve bronş düz kaslarında yer alır. Bir transmembran protein olan β_2 -adrenerejik reseptör, agonistinın bağlanmasıyla G-protein aracılı sinyal iletimine yol açarak bronş düz kasının gevşemesine neden olur ve bronkokonstrüksiyondan korur. Bu reseptörün geni 5q32'de lokalizedir. En sık görülen iki polimorfizmi.¹⁶ (R16G) ve 27. (Q27E) amino asitlerdedir. Arginin 16 mutasyonu taşıyan reseptörlerin agonistle uyarıldığında sayıca azaldığı in vitro çalışmalarda bildirilmiştir.⁵⁵ Glu27 polimorfizminin ise tersine agonistin indüklediği reseptör azalmasına ve desensitizasyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.⁵⁵ Turki ve arkadaşları argininin 16 mutasyonunun nokturnal astımlılarda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.⁵⁶ Glu27 polimorfizminin astımlı ailelerde yüksek IgE düzeyleriyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir.⁵⁷ Gly16-Gln27 haplotipinin BHR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁸ Ancak Gly16 veya Glu27 adrenerejik reseptör polimorfizminin atopi ve astımla ilişkisi çok net ortaya koyulamamıştır.

IV. IgE İlişkisiz İnflamasyonu Etkileyen Genler

Hava yolu inflamasyonu astımın, atopiyi kontrol eden mekanizmalardan bağımsız olabilen bir özelliğidir. TNF- α potent bir proinflamatuvar sitokindir. Astım sıklığının TNF- α 'nın artmış sekresyonu ile ilgili allelerini içeren bireylerde anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuştur.¹

V. Diğer Genler

Epitelde sınırlı olan SPINK5 ekspresyonunun mast hücre veya allerjenlerden salınan proteazlara karşı koruyucu özelliği vardır. SPINK5 gen mutasyonları otozomal resessif bir hastalık olan egzama ile seyreden olan Netherton's sendromuna yol açar.⁶⁰ SPINK5 Glu420Lys, rs2303067 şeklinde oluşan SNP'nin astım ve egzemayla oldukça güçlü ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁶⁰

Epidermal bariyerin bütünlüğü için gerekli olan Filaggrin(FLG) geni 1q21 kromozomda lokalizedir. FLG epidermis, ağız ve burun mukozasında eksprese olurken bronş mukozasında ise yoktur.⁶¹ Atopik dermatiti olmayan astımlılarda FLG variantları ile astımın pek ilişkili olmadığı bildirilmiştir. FLG varyantlarının atopik dermatitlilerde epidermal deri bariyerinin yıkılmasıyla allerjik sensizitasyona sekonder astımla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.^{62,64}

ADAM33 geni bir disintegrin ve metalloproteinaz 33 genidir. 20.kromozomun p kolunda lokalizedir. Akciğer fibroblastları ve bronş düz kası tarafından eksprese edilir. ADAM33'ün astım ve akciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu çeşitli toplumlarda gösterilmiştir.⁸

2003 yılında astım gelişimiyle ilgili plant homeodin finger protein 11 (PHF11) ve dipeptidyl-peptidase 10 (DPP10) adlarında iki gen bulunmuştur. 13. kromozomda (13q14) lokalize PHF11'in atopi ve total serum IgE konsantrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PHF11'in T ve B hücrelerin her ikisinde eksprese edilmesi bu proteinin allerjik inflamasyonda görev yapan lenfosit genlerin transkripsiyonlarını düzenleyebileceği olasılığını arttırmaktadır.⁸

DPP10 2.kromozomda (2q14-32) lokalizedir. Sitokin ve kemokinlerin terminal dipeptidlerinin yıkımını sağlayan dipeptidil peptidazların kodlanmasında görevli genle homologdur.⁸

Astıma yatkınlık genlerinden 7. kromozomda lokalize olan G-protein-coupled reseptör genleri (GPRA; NSPR1 ve GPRA154) bulunmuştur.⁶⁴ Astımlı ve sağlıklılarda yapılan bronş biopsilerinde GPRA farklı dağılım göstermiştir. Finlandiya ve Kanada'da yapılan 3 kohortta GPRA'nın SNP gösteren haplotiplerinin yüksek serum IgE düzeyleri ve astımla ilişkili olduğu tespit edilmiştir.⁸ Farede ovalbuminle indüklenen inflamasyon modelinde bu genin atopi ve astım patogenezinde rolü olduğunu destekleyen bulgular gösterilmiştir.⁸

Akar duyarlı astımlılarda 5. kromozomda (5q33) lokalize sitoplazmik fragil X mental retardasyon ile ilişkili protein (FMR) ile etkileşen protein 2 (CYFIP2) geni tespit edilmiştir.⁸ Yüzellibeş ailede yapılan çalışmada CYFIP2'deki 6 polimorfizmin astım gelişimiyle ilgili olduğu bildirilmiştir.⁸

TABLO-1 ■ Astımın çeşitli komponentleri ile ilişkili gösterilmiş veya ilişkisi olabilecek genler

Atopik predispozisyon oluşturan genler	Kromozom	11q- FcεR1β,
		5q-IL-4
		IL-13
	Kromozom	6q- IL-17
	Kromozom	12q-γ interferon
		Mast hücre büyüme faktörü
	Kromozom	13q -PHF11
	Kromozom 7-	GPR4, NSPR1, GPR154
	Kromozom	2q - DPP10
	Kromozom	16p - IL-4 reseptörü
Spesifik IgE cevabını etkileyen genler	Kromozom	6 p - HLA molekülleri
		2q - HLA
		8p -HLA
	Kromozom 14	-T hücre reseptörü
Bronş tonusunu etkileyen genler	Kromozom	5q β2 adrenoreseptör
	Kromozom	20 -Adam33

IL-1 reseptör ilişkili kinaz M (IRAKM veya IRAK3) ve kollajen XXIX (COL29A1) yeni bildirilmiş 2 genidir. IRAKM epitelyal hücrelerde oldukça fazla eksprese edilmesi kronik inflamasyon ile doğal immünite arasında mekanik bağlantıyı düşündürmektedir.⁸

3. kromozomda (3q21) lokalize olan ve polimorfizmleri atopik dermatite yatkınlığa neden olan COL29A1 yeni genlerden biridir. Atopik dermatitlerde COL29A1'nin ekspresyonunun yokluğu bu proteinin epidermal bütünlükten ve fonksiyondan sorumlu olduğunu düşündürmektedir.⁸

VI. Tedaviyi Etkileyebilecek Genetik Etkiler

Uzun etkili β2 agonistlerin cevabıyla ilgili olarak glisin 16 β2 adrenoreseptör varyantı için homozigot olanlarda bir çalışma yapılmış ve polimorfizmlerinin ilaçla temastan sonra reseptörlerde downregülasyona yol açtığı gösterilmiştir. Bu durum, varyantların ilacın bronkodilatör etkisine karşı taşıflaksiye neden olduğunu düşündürmektedir.^{65,66}

Lökotrien C4 sentazdaki -444 A'nın C'ye dönüştüğü SNP'nin antilökotrienlere cevabı da etkileyebileceği düşünülmektedir.⁶⁷

Kaynaklar

1. Manian P. Genetics of Asthma: A Review. Chest 1997; 112:1397-1408.
2. Rosenwasser LJ. The rationale behind promoter-based candidate gene studies. Chest 1997; 111:74-77

3. Rosenwasser LJ. Structure/function variants as candidate genes in asthma: linkage vs association for relevance. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:90-92.
4. Howard TD, Meyers DA, Eugene RB. Mapping susceptibility genes for allergic diseases. *Chest* 2003; 363S-368S.
5. Anderson GG, Morrison JFJ. Molecular biology and genetics of allergy and asthma. *Arch Dis Child* 1998; 78:488-496.
6. The European Community Respiratory Health Survey Group. Genes for Asthma An analysis of the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1773-1780.
7. Moffatt MF, Cookson WO. Gene Identification in Asthma and Allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116:247-52.
8. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2008;8: 169-181.
9. Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, ve ark. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989; 1:1292-1295.
10. Young RP, Sharp PA, Lynch JR, ve ark. Confirmation of genetic linkage between atopic IgE responsiveness on chromosome 11q13. *J Med Gen* 1992; 29:236-238.
11. Sandford A, Weir T, Pare P. Genetics of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1749-1765.
12. Hill MR, James AL, Faux JA, ve ark. Fc ϵ R1-b polymorphism and risk of atopy in a general population sample. *BMJ* 1995;311:776-779.
13. Li A, Hopkin J. Atopy phenotype in subjects with variants of the beta subunit of the high affinity IgE receptor. *Thorax* 1997; 52:654-655.
14. Thomas NS, Holgate ST. Genes for asthma on chromosome 11: an update. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:387-391.
15. Shirakawa T, Mao XQ, Sasaki S, ve ark. Association between atopic asthma and a coding variant of Fc epsilon RI beta in a Japanese population. *Hum Mol Genet.* 1996; 5:1129-1130.
16. Palmer LJ, Pare PD, Faux JA, ve ark. Fc epsilon R1-beta polymorphism and total serum IgE levels in endemically parasitized Australian aborigines. *Am J human Gen* 1997; 61:182-188.
17. Trabetti E, Cusin V, Malerba G, ve ark. Association of the Fc epsilon RI beta gene with bronchial hyperresponsiveness in an Italian population. *J Med Genet.* 1998; 35:680-681.
18. Fukao T, Kaneko H, Teramoto T, ve ark. Association between Fc epsilon RI beta and atopic disorder in Japanese population. *Lancet* 1996; 348(9024):407.
19. Castro J, Telerria JJ, Blanco- Quiros A, ve ark. Lack of association between atopy and RsaI polymorphism within intron 2 of the Fc(epsilon)RI-beta gene in a Spanish population sample. *Allergy* 1998; 53: 1083-86.
20. Laing IA, Goldblatt J, Eber E, ve ark. A polymorphism of the CC16 gene is associated with an increased risk of asthma. *J Med Gen* 1998; 35:463-467.
21. Gao PS, Mao XQ, Kawai M, ve ark. Negative association between asthma and variants of CC16 (CC10) on chromosome 11q13 in British and Japanese populations. *Human Gen* 1998; 103: 57-59.

22. Mao XQ, Shirakawa T, Kawai M, ve ark. Association between asthma and an intragenic variant of CC16 on chromosome 11q13. *Clin Gen* 1998;53:54-56.
23. Mansur AH, Bishop DT, Markham AF, ve ark. Association study of asthma and atopy traits and chromosome 5 q cytokine cluster markers. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:141- 150.
24. Doull IJ, Lawrence S, Watson M, Begishvili T, Beasley T, Lampe F, Holgate T, Morton NE. Allelic association of gene markers on chromosomes 5q and 11q with atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1280-1284.
25. Palmer L, Lonjou C, Barnes K, ve ark. A retrospective collaboration on chromosome 5 by the International Consortium on Asthma Genetics (COAG). *Clin Exp Allergy* 2001, 31(1): 152-154.
26. Walley AJ, Cookson WO. Investigation of an interleukin-4 promoter polymorphism for associations with asthma and atopy. *J Med Gen* 1996;33:689-92.
27. Noguchi E, Shibasaki M, Arinami T, ve ark. Association of asthma and the interleukin-4 promoter gene in Japanese. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(4): 449-453.
28. Burchard EG, Silverman EK, Rosenwasser LJ, ve ark. Association between a sequence variant in the IL-4 gene promoter and FEV(1) in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:919-922.
29. Mitsuyasu H, Izuhara K, Mao XQ, ve ark. Ile50Val variant of IL4R alpha up-regulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. *Nat Genet* 1998;19:119-120.
30. Noguchi E, Shibasaki M, Arinami T, ve ark. No association between atopy/asthma and the Ile50Val polymorphism of IL-4 receptor. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:342-345.
31. Kruse S, Japha T, Tender M, ve ark. The polymorphisms S503P and Q576R in the interleukin-4 receptor alpha gene are associated with atopy and influence the signal transduction. *Immunology* 1999; 96:365-371.
32. van der Pouw-Kraan T, van Veen A, Boeije L, ve ark. An IL-13 promoter polymorphism associated with increased risk of allergic asthma. *Genes Immun* 1999; 1:61-65.
33. Graves PE, Kabesch M, Halonen M, ve ark. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene is associated with total serum IgE levels in three populations of white children. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(3):506-13.
34. Suzuki S, Kokubu F, Kawaguchi M, ve ark. Expression of interleukin-17F in a Mouse model of allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143 Suppl 1:89-94.
35. Kawaguchi M, Takahashi D, Hizawa N, ve ark. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type-17F activity. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:795-801.
36. Baldini M, Lochman IC, Halonen M, ve ark. A polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:976-983.
37. Koppelman GH, Reijmerink NE, Colin Stine O, ve ark. Association of a promoter polymorphism of the CD14 gene and atopy. *Am J respir Crit Care Med* 2001;163:965-969.

38. Wilkonson J, Grimley S, Collins A, Thomas Ns, Holgate ST, Morton N. Linkage of asthma to markers on chromosome 12 in a sample of 240 families using quantitative phenotype scores. *Genomics* 1998; 53:251-59.
39. Barnes KC, Neely JD, Duffy DL, ve ark. Linkage of asthma and total serum IgE concentration to markers on chromosome 12q: evidence from Afro-Caribbean and Caucasian populations. *Genomics* 1996, 37(1): 41-50.
40. Heinzmann A, Plesnar C, Kuehr J, ve ark. Common polymorphisms in the CTLA-4 and CD28 genes at 2q33 are not associated with asthma or atopy. *Eur J Immunogenet* 2000;27:57-61.
41. Nakao F, Ihara K, Ahmed S, ve ark. Lack of association between CD28/CTLA-4 gene polymorphisms and atopic asthma in the Japanese population. *Exp Clin Immunogenet* 2000; 17:179-184.
42. Howard TD, Postma DS, Hawkins GA, ve ark. Fine mapping of an IgE-controlling gene on chromosome 2q: Analysis of CTLA4 and CD28. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(5)743-751.
43. Marsh DG, Hsu SH, Roebber M, ve ark. HLA-Dw2: a genetic marker for human immune response to short ragweed pollen allergen Ra5. I. Response resulting primarily from natural antigenic exposure. *J Exp Med* 1982; 155(5):1439-51.
44. Blumenthal M, Marcus-Bagley D, Awdeh Z, ve ark. HLA-DR2, [HLA-B7, SC31, DR2], and [HLA-B8, SC01, DR3] haplotypes distinguish subjects with asthma from those with rhinitis only in ragweed pollen allergy. *J Immunol* 1992; 148:411-416
45. Aron Y, Desmazes-Dufeu N, Matran R, ve ark. Evidence of a strong, positive association between atopy and the HLA class II alleles DR4 and DR7. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(7): 821-8.
46. Young RP, Dekker JW, Wordsworth BP, ve ark. HLA-DR and HLA-DP genotypes and immunoglobulin E responses to common major allergens. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:431-39.
47. Hizawa N, Freidhoff LR, Ehrlich E, ve ark. Genetic influences of chromosomes 5q31-q33 and 11q13 on specific IgE responsiveness to common inhaled allergens among African American families. Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(3): 449-53.
48. Hizawa N, Collins G, Rafnar T, ve ark. Linkage analysis of Dermatophagoides pteronyssinus-specific IgE responsiveness with polymorphic markers on chromosome 6p21 (HLA-D region) in Caucasian families by the transmission/disequilibrium test. Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(3): 443-48.
49. Nicolae D, Cox NJ, Lester LA, ve ark. Fine mapping and positional candidate studies identify HLA-G as an asthma susceptibility gene on chromosome 6p21. *Am J Human Genet* 2005; 76: 349-357.
50. Tan Z, Randall G, Fan J, ve ark. Allele-specific targeting of microRNAs to HLA-G and risk of asthma. *Am J Human Genet* 2007; 81: 829-834.
51. Dekker JW, Nizankowska E, Schmitz-Schumann M, ve ark. Aspirin induced asthma and HLA DRB1 and HLA DPB1 genotypes. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 574-77.
52. Lympany PA, Welsh KI, Christie PE, ve ark. An analysis with sequence-specific oligonucleotide probes of the association between aspirin-induced asthma and antigens of the HLA system. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:114-23.

53. Moffat MF, Hilli MR, Cornelis F, ve ark. Genetic linkage of T-cell receptor alpha/delta complex to specific IgE responses. *Lancet* 1994; 343:1597-1600.
54. Noguchi E, Shibasaki M, Arinami T, ve ark. Evidence for linkage between the development of asthma in childhood and the T-cell receptor beta chain gene in Japanese. *Genomics* 1998; 47:121-124.
55. Green SA, Turki L, Innis M, ve ark. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry* 1994; 33:9414-9419.
56. Turki J, Pak J, Green SA, ve ark. Genetic polymorphisms of the beta 2-adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma. Evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest* 1995;95: 1635-1641.
57. Dewar JC, Wheatly AP, Venn A, ve ark. Beta2-adrenoceptor polymorphisms are in linkage disequilibrium, but are not associated with asthma in an adult population. *Clin Exp Allergy* 1998;28:442-448.
58. Dewar JC, Wilkinson J, Wheatly A, ve ark. The glutamine 27 beta2-adrenoceptor polymorphism is associated with elevated IgE levels in asthmatic families. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(2): 261-265.
59. D'amato M, Vitiani LR, Petrelli G, ve ark. Association of persistent bronchial hyperresponsiveness with beta2-adrenoceptor (ADRB2) haplotypes. A population study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1968-1973.
60. Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, ve ark. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet* 2000;25:141-142.
61. Ying S, Meng Q, Corrigan CJ, Lee TH: Lack of filaggrin expression in human bronchial mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1386-88
62. Hudson TJ. Skin barrier function and allergic risk. *Nat Genet* 2006; 38: 399-400.
63. Zhang J, Pari PD, Sandford AJ. Recent advances in asthma genetics. *Respir Res* 2008; 9(4): 1-8.
64. Holloway JW, Koppelman GH. Identifying novel genes contributing to asthma pathogenesis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 69-74.
65. Pelaia G, Vatrella A, Gallelli L, ve ark. Potential genetic influences on the response to asthma treatment. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 253-261.
66. Liggett SB. The pharmacogenetics of β_2 adrenergic receptors: Relevance to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:s487-492.
67. Currie LP, Lima JJ, Sylvester JE, ve ark. Leukotriene C4 synthase polymorphisms and responsiveness to leukotriene antagonists in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(4):422-426.
68. Holgate ST, Davies DE, Powell RM, ve ark. Local genetic and environmental factors in asthma disease pathogenesis: chronicity and persistence mechanisms. *Eur Respir J* 2007; 29: 793-803.



Astım ve Allerjide Antiinflamatuvar Tedavi Prensipleri

Dr. Öznur Abadoğlu

Allerjik hastalıklar çok geniş bir hastalık grubunu içermektedir. En tipik ve sık görülen örnekleri astım, allerjik rinit ve atopik dermatittir. Allerjik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların etkilerini incelemeden önce allerjik inflamasyonun genel özelliklerinin gözden geçirilmesi söz konusu ilaçların etki mekanizmaları ve etkilerinin kliniğe yansımalarının daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Astımda orta büyüklükteki havayollarında inflamasyon ve buna bağlı olarak havayolu daralması görülür. Bu inflamasyonda havayolu epitel hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri, aktive eozinofiller, “natural killer” T hücreler ve “yardımcı” T (Th2) lenfositler yer alır. Bu hücrelerden 100’den fazla mediyatör salınır. Bu mediyatörlerden en önemleri havayolu epitel hücrelerinden salınan kemokinler, mast hücreleri ve eozinofillerden salınan sisteinil lökotrienler, sitokinler, mast hücrelerinden salınan histamin ve havayolu epitel hücreleri tarafından oluşturulan nitrik oksittir. Bu mediyatörler havayolu düz kasında kasılma, havayolunda mikrovasküler kaçağa bağlı ödem, yapısal değişikliklere bağlı havayolu kalınlaşması ve mukus salgısında artışa yol açar.

Allerjik rinitte immünglobulin E (IgE) aracılı nazal inflamasyon söz konusudur. Astımdaki inflamasyonda rol oynayan hücreler ve polen mevsimi süresince salınan başta sisteinil lökotrienler, eozinofil katyonik protein (ECP) ve histamin olmak üzere benzer mediyatörler nazal inflamasyona yol açar.

Atopik dermatit genetik geçişli, kronik ve kaşıntılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. En sık erken çocukluk döneminde görülür ve fleksural yüzleri tutar. Astım ve rinit gibi diğer allerjik hastalıklarla birlikteliği sıklıkla Ekstremsk (allerjik) formda IgE aracılı duyarlanma vardır, intrinsik (nonallerjik) formda total serum IgE düzeyi normaldir, aeroallerjenler ve gıda allerjenlerine karşı spesifik IgE yanıtı yoktur. Derideki inflamatuvar reaksiyonda T lenfosit, dendritik hücre, makrofaj, keratinosit, mast hücre ve eozinofiller bulunur. Sağlam deride yoğun perivasküler T hücre infiltrasyonu görülür. Atopik dermatit deri lezyonlarında keratinosit, mast hücresi ve dendritik hücreden salınan TNF- β ve IL-1 gibi sitokinler damar endotelindeki reseptörlerine bağlanır ve nüklear faktör (NF)- κ B gibi hücresel sinyal iletim yollarını aktive eder ve vasküler endotelial hücre adezyon moleküllerinin yapımı artar. İnflamatuvar hücreler damar dışına çıkar. Hastalığın kronik formunda IL-11 ve TGF- β 1 gibi “yeniden yapılanma” da rol oynayan sitokinlerin ve bazı kemokinlerin yapımı artar.

ALLERJİK HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR

Yukarıda anlatılan her 3 hastalıkta görülen allerjik inflamasyonun tedavisinde kullanılan başlıca antiinflamatuvar ilaçlar:

- Kortikosteroidler
- Lökotrien reseptör antagonistleri
- Teofilin
- Kromonlar
- Anti-IgE

KORTİKOSTEROİDLER

Glukokortikoidler (GK) adrenal korteks hormonudur. Kortizol (hidrokortizon) insanlarda bulunan en önemli glukokortikoiddir. Diğer adrenal steroidler kortizon ve kortikosterondur. Steroidler glukokortikoidlerin sentetik formudur. İnflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan etkili ilaçlardır. Kortizon ilk olarak Hench ve ark tarafından romatoid artrit tedavisinde kullanılmıştır. Topikal steroidler 1957’de, inhale steroidler ise 1970’lerde kullanılmaya başlanmıştır.

Farmakolojik Yapı

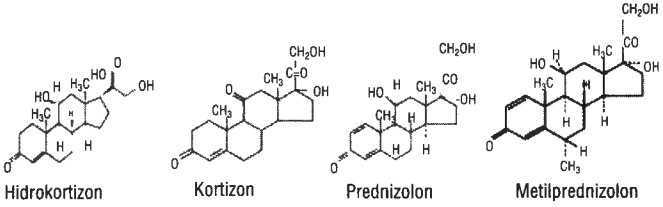
Hidrokortizon ana moleküldür. Diğer doğal ve sentetik steroid molekülleri hidrokortizon yapısında değişiklikler yapılarak elde edilirler. Hidrokortizon 21- karbon atomu içeren 4 halkadan oluşur. Bu yapıya 1,2 çift bağ eklenmesi prednizolon, prednizon, metilprednizolon ve deksametazona olduğu gibi glukokortikoid etkiyi artırır. Çeşitli steroid moleküllerinin yapısı Şekil 1’de gösterilmiştir.

Glukokortikoid Sentezi

Adrenal bezde kolesterol progesterona dönüşür. Progesteron 17-β 21-β11- pozisyonlarında hidroksile edilir ve hidrokortizon oluşur. Glukokortikoidler adrenokortikotropik hormon (ACTH) etkisiyle “zona fasciculata” da üretilir. ACTH anterior hipofiz bezinin bazofil hücrelerinin bir ürünüdür ve hipotalamustan salınan “corticotropin releasing factor (CRF)” tarafından yapılan uyarı sonucunda salınır. ACTH (ve glukokortikoid) salınımı diürinal bir ritme sahiptir, sabah erken saatlerde en yüksek düzeydedir. Günlük kortizol düzeyi 10-20 mg’dır.

Glukokortikoid Metabolizma ve Atılımı

Dolaşımdaki kortizolün %90’ı başta kortizol bağlayan protein ve transkortin olmak üzere proteinlere bağlı olarak bulunur. Ek olarak serum albuminine de bağlanır. Aktif olan serbest kısımdır.



ŞEKİL 1 ■ Bazı glukokortikoid moleküllerinin kimyasal yapıları.

Karaciğerdeki oksidazlar ve glukronil transferazlar pek çok steroidin metabolizmasında rol alırlar. Steroidler karaciğerde metabolize edildikleri için karaciğer hastalıkları, karaciğer fonksiyonlarını etkileyen kimyasal maddeler ve diğer ilaçlar steroidlerin yarı ömrünü etkilerler. Karaciğer oksidazlarını uyaran barbitüratlar, difenilhidantoin, efedrin ve bazı mesleksele ajanlar steroidlerin metabolizmalarını artırarak yarı ömürlerini kısaltırlar.

Doku alanlarındaki kortizolün endojen lokal metabolizması da steroidlerin etkisini düzenler. Örneğin hidrokortizonu kortizona dönüştüren 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz deri ve akciğerdeki endojen steroidlerin antiinflatuar etkilerini azaltabilir. Bu enzimin meyan kökü ya da glisiretinik asit ile inhibisyonu deride antiinflatuar etkiler oluşturabilir. Bazı inhale steroidlerin de lokal metabolizmaları söz konusudur. Örneğin beklometazon dipropiyonat, budesonid ve "siklesonid" yağ asidi esterleşmesine neden olarak yüksek lipid çözünürlüğü özelliklerinden dolayı havayollarında uzun süre kalabilirler.

Hem doğal hem de sentetik steroidler lipofilik bileşiklerdir. Ağızdan, subkutan, intravenöz ya da topikal yolla uygulanabilirler. İntravenöz formlarında fosfat veya hemisüksinat esterleri kullanılır böylece çözünürlükleri artar.

Inhale steroidlerin akciğerdeki etkilerini belirleyen pek çok faktör vardır. Oral biyoyararlanımları düşük olduğu için dozun büyük bölümü akciğerden emilir. "Dağılım volümü" dokuya bağlanma özelliğini belirler. İnhal steroidlerin glukokortikoid reseptörüne bağlanma affiniteleri değişik derecededir ancak birçok oral steroidle karşılaştırıldığında yüksek affiniteye sahiptirler. Bu nedenle inhalasyon yoluyla alındıktan sonra lokal konsantrasyon mukozal GK reseptörlerini yeterli doygunluğa ulaştırır. Steroidlerin plazma yarı ömürleri değişiktir. Budesonid ve flusinolid için 2 saatten az, beklometazon dipropiyonat, mometazon furoat ve flutikazon için 5 saatten fazladır. Bir başka önemli faktör partikül büyüklüğüdür. Kuru toz inhaler (KTI) ve ölçülü doz inhaler (ÖDİ) cihazlar arasında fark olabilir. Ölçülü doz inhalerin kloroflorokarbon (CFC) ya da hidrofloalkan (HFA) içermesi de partikül büyüklüğünü etkiler.

Etki Mekanizması

Serbest steroid molekülleri sitoplazmadaki GK reseptörlerle etkileştiği yerde hücre membranını geçerler. Ortamda GK bulunmadığında GK reseptörleri ısı şok proteinlerine (İŞP) bağlı olarak bulunurlar. Ortamda GK bulunduğunda İŞP ayrılır, geride kalan aktif GK reseptörü nükleusa geçerek., DNA kromatinindeki özel bir eleman olan “glucocorticoid response element (GRE)” ile etkileşime girer. Ardından transkripsiyon ve steroide karşı duyarlı protein sentezi gerçekleşir. Örneğin fosfolipaz A2 aktivitesini inhibe ederek antiinflamatuar etki gösteren “lipomodulin” sentezini artırır. Glukokortikoidler transkripsiyonu 2 yolla azaltır. Birinci yol aktif GK reseptörünün “GRE” ile birleşerek direk olarak transkripsiyonu azaltması, ikinci yol aktif GK reseptörünün “aktive edici protein 1 (AP-1)” gibi protein sentesini uyaran proteinleri inaktive etmesidir. Bu yolla kollajenöz sentezi inhibe edilir. Glukokortikoidlerin etki mekanizması Şekil 2’de gösterilmiştir.

Inflamatuar Hücreler Üzerine Etkileri

Glukokortikoidlerin oral ya da intravenöz uygulanması bazofil, eozinofil ve monositlerin sayılarını her bir hücre için ortalama %20 oranında azaltır.

Monosit, Makrofaj ve Dendritik Hücreler

Makrofajlar alveoler boşluklarda en çok bulunan hücrelerdir.

Steroidler makrofajlardan araşidonik asid metabolitlerinin üretimini inhibe eder.

Steroid tedavisi dolaşımdaki monosit sayısını ve FcεRII taşıyan monositleri azaltır

Bronkoalveoler makrofaj sayısını etkilemez

IL-1 ve TNF salınımını inhibe eder

İnsan dendritik hücreleri ve makrofajlardan IL-12 üretimini inhibe eder

Monositlerden inhibitör bir mediyatör olan IL-10 salınımını uyarır

Lenfositler

Dolaşımdaki lenfosit sayısını azaltır ancak dramatik bir azalma görülmez. T lenfositlerdeki azalma B lenfositlerden daha fazladır.

Steroidler sitotoksik (CD8) T lenfositleri değil yardımcı (CD4) T hücreleri azaltır. “Null” ya da “natural killer (NK)” hücre sayıları akut steroid uygulamasıyla etkilenmez.

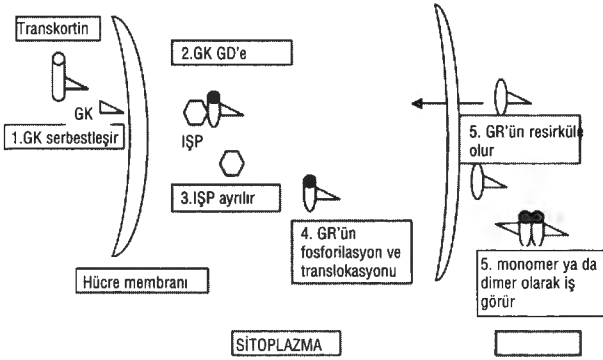
Tek bir steroid uygulamasıyla lökosit sayısındaki değişiklik 4-6 saat içinde ortaya çıkar, 24-48 saat içinde azalır.

Steroidler T hücrelerdeki IgG ve IgE reseptörlerini modifiye eder.

T hücrelerinin sitokin üretimini inhibe eder

Mast Hücreleri

İnhale steroidler havayollarındaki mast hücrelerini azaltır. Bununla birlikte nazal topikal steroidlerin mast hücre sayısını azalttıkları gösterilmemiş-



ŞEKİL 2 ■ Glukortikoidlerin (GK) etki mekanizması. GR: GK reseptörü, İŞP: Isı şok proteini.

tir. Ancak bir haftalık nazal budesonid uygulamasının burunda histamin düzeyini azalttığı gözlenmiştir.

GK mast hücrelerinin mukozaya göçünü engelleyebilir

Deriye uygulanan topikal steroidler 6 hafta sonunda mast hücre sayısı ve histamin salınımını azaltabilir

Bazofiller

Mast hücrelerinin aksine *in vitro* ortamda bazofiller GK'ye duyarlıdır. Ancak kronik steroid tedavisi alan hastalarda steroidlerin mediyatör salınımına etkisi *in vitro* etkilerinden daha zayıftır.

Bazofiller *in vitro* ve *in vivo* ortamda IL-4 ve IL-13'ün önemli bir kaynağıdır. Steroidler bu sitokinleri güçlü bir şekilde inhibe eder.

Eozinofiller

Steroidler IL-5 ve diğer sitokinlerin üretimini inhibe ederek kemik iliğinden eozinofillerin serbestleşmesini artırır.

Kemik iliğindeki yapısal hücreleri direk olarak inhibe edebilir.

Inhale steroidler akciğere eozinofil migrasyonunu önler.

Intranasal steroidler allerjik rinitte mevsimsel periferik kan eozinofil artışını önler.

Havayollarında lokal steroid etkileri kemik iliğindeki eozinofil yanıtalarını azaltabilir.

In vitro ortamda GK, GM-CSF, IL-3 ve IL-5 ile eozinofil yaşam süresinin uzamasını inhibe eder, bu sitokinlerin düzeyini azaltır.

Nötrofiller

Steroidler nötrofil sayısını artırır. Bu artışın nedenleri:

Kandan bu hücrelerin çıkışının azalması

Yaşam sürelerinin uzaması
Kemik iliğinde nötrofil üretiminde artış
Sınırlandırılmış granulosit havuzunun büyüklüğünde azalma

Kan Damarları

Kan akımında ve damar permeabilitesinde artış inflamatuvar yanıtta önemli bir özelliktir. Bu mekanizmayla inflamatuvar proteinler ve plazma proteinleri lokal inflamasyon alanına geçebilirler.

Steroidler

Siklooksijenaz metabolitlerinin salınımını inhibe edebilir
Norepinefrin gibi lokal vazokonstriktörlerin yeniden geri alımını (re-uptake) inhibe edebilir
Endotel kökenli relaksasyon faktörünün salınımını inhibe edebilir
Endotel hücreleri arasındaki "tight junction" aralıklarının daralmasını sağlar.
Damar permeabilitesini arttıran "vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)" ve VEGF tarafından c-Jun N terminal kinaz (JNK) ve "extra-cellular signal regulator kinase (ERK) aktivasyonunu da inhibe eder.
Endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS) ve *inducible* NOS (iNOS)'u azaltan "osteopontin" düzeyini artırır.

Epitel

Havayolu epitel hücreleri çevresel uyaranlara karşı bir bariyer görevi görür, iyon taşınması ve havayolu sekresyonlarının hareketini sağlar. TNF- α , COX-2 ve iNOS gen ekspresyonunu arttıran transkripsiyon faktör NF- κ B'yi dolaylı olarak aktive eder. GK'ler endotelin-1, COX-2 ve iNOS sentezini inhibe eder. Bu inhibisyon muhtemelen transkripsiyon faktörleri AP-1 ve NF- κ B aracılığıyla gerçekleşmektedir.

Steroidler epitel hücreleri tarafından oluşturulan çok sayıda sitokin ve kemokinlerin salınımını inhibe eder.

- Havayolu epitel hücreleri tarafından adezyon moleküllerinin oluşturulmasını inhibe eder.
- Surfaktan protein yapımını arttıırırlar
- Mukus oluşumunda rol oynayan 2 önemli mukoprotein üretimini azaltırlar.

İlaç Formları ve Klinik Kullanımları

Sistemik Steroidler

Oral, intramuskuler ve intravenöz yolla uygulanırlar.

Endikasyonlar

Sistemik steroidler *astımda* akut alevlenmelerin tedavisinde önemlidir. Atakların şiddetlenmesini önler, acil servis başvurusu ve hastaneye yatış oranlarını azaltır. Astım atağında etkileri 4-6 saat sonra belirginleşir. Atak şiddetine göre 40-50 mg prednizolon 5-10 gün süreyle verilir. Oral ya da parenteral formların birbirine üstünlüğü yoktur. Kronik astım tedavisinde yüksek doz inhale steroid+uzun etkili beta-2 agonist+lökotrien reseptör antagonisti+teofilin kombinasyonuna yanıt vermeyen en son basamaktaki olgularda tedaviye eklenmesi önerilmektedir.

Allerjik rinitte nadiren kullanılır. Diğer ilaçlara yanıt vermeyen ya da nazal steroidleri kullanamayan hastalarda 20-40 mg prednizolon kısa süreli uygulanır.

Atopik dermatitte alevlenme dönemlerinde kısa süreli uygulanması önerilmektedir.

Topikal Steroidler

Inhale Steroidler

Persistan astım tedavisinde kullanılan en güçlü antiinflamatuvar ilaçlardır. Astım belirtilerini azaltırlar, yaşam kalitesini ve solunum fonksiyon kapasitesini düzeltirler, havayolu aşırı duyarlılığını azaltırlar, havayolu inflamasyonunun kontrol altına alınmasını sağlarlar, atak sıklığı ve şiddetini azaltırlar ve astıma bağlı mortalite oranlarını düşürürler. Ancak astımı tamamen ortadan kaldırmazlar.

Inhale steroidlerin güçleri ve biyoyararlanımları farklıdır. Türkiye’de bulunan farklı inhale steroidlerin eş değer dozları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Astım tedavisinde kullanılan inhale steroidler beklometazon dipropionat, budesonid, siklesonid, flutikazon, flunisolid, mometazon furoat, triamsinolon asetoniddir. Sigara kullanımı inhale steroidlerin etkisini azalttığından daha yüksek dozlar gerekmektedir.

Nazal Steroidler

Allerjik ve nonallerjik rinit tedavisinde en etkili ilaçlardır. İntranazal uygulama yüksek konsantrasyonlarda ilaç kullanılmasına rağmen sistemik yan etkilerin en aza indirilmesini sağlamaktadır. Eğer nazal konjes-



TABLO-1 ■ Farklı inhale steroidlerin eşdeğer dozları

İlaç	Düşük doz (mcg)	Orta doz (mcg)	Yüksek doz (mcg)
Beklometazon dipropionat	200 - 500	>500 - 1000	>1000 - 2000
Budesonid	200 - 400	>400 - 800	>800 - 1600
Flutikazon	100 - 250	>250 - 500	>500 - 1000
Siklesonid	80 - 160	>160 - 320	>320 - 1280

yon varsa ya da semptomlar sıkısa ilk seçenek olarak uygulanmalıdır. Etkileri 7-8 saat sonra başlar ancak 2 hafta sonra en yüksek düzeye ulaşır. Bazı hastalarda ilk 2 saat içinde etki görülebilir. İntranasal steroidler iyi tolere edilirler.

Steroid Kremeler

Atopik dermatitin (AD) alevlenmelerinde hala en önemli ilaçlardır. antiinflamatuvar etkilerine ek olarak AD'de alevlenmeye yol açan *S. aureus* kolonizasyonunu azaltırlar.

Yan Etkileri

Sistemik Steroidler

Hipertansiyon, osteoporoz, diyabet, peptik ülser, bağışıklık sisteminde baskılanma, sık tekrarlayan infeksiyonlar, glokom, katarakt, kilo alma, gelişme geriliği, davranış değişikliği, pankreatit, hipoadrenalizm, avasküler nekroz, kas güçsüzlüğü, sıvı retansiyonu, Cushing Sendromu, miyopati, hipokalemi, nodüler pannikülit, hipotalamo-hipofizer aksın baskılanması gibi yan etkilere yol açabilir. Uzun süreli steroid kullanımı adrenal bez atrofisine neden olabilir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının baskılanma derecesi uygulama yoluna, uygulanan doz, süre ve sıklığına bağlı olarak değişir. Akut adrenal baskılanma durumunda sıvı-elektrolit dengesinde bozulma, dehidratasyon, uykuya eğilim ve şok tablosu gelişebilir. Erken tanı gerekir ve başlangıçta 2 mg/kg hidrokortizon verilir, 1,5 mg/kg dozla devam edilir. Adrenal baskılanmanın geriye dönebilmesi için 12 ay gerekebilir.

Inhale Steroidler

Inhale steroidlerin lokal yan etkileri orofaringeal kandidiyazis, disfoni ve öksürüktür. Basıncılı ÖDİ'lerde araya hazne (spacer) parçası eklenecek, ilacın kullanımından sonra ağız ve bağızı suyla çalkalayıp tükürme ağızdaki kandidiyazisi azaltabilir. Farinkste değil akciğerde aktif hale gelen "siklesonid" gibi inhalerlerin kullanılması ya da orofaringeal birikimi azaltan cihazların kullanılması bu yan etkinin oluşmasını önleyebilir.

Inhale steroidlerin sistemik yan etkileri ilacın dozuna, gücüne, kullanılan cihaza, sistemik biyoyararlanımına ve sistemik olarak emilen ilacın yarı ömrüne bağlıdır. Benzer etki gücüne sahip olan siklesonid, budesonid ve flutikazon daha az sistemik etkiye sahiptirler. Erişkinlerde 400 mcg ve eş değeri inhale steroid dozunun anlamlı sistemik yan etkiye yol açmadığı bildirilmektedir.

Yüksek doz ve uzun süreli inhale steroid kullanımına bağlı olarak ciltte kolay zedelenme, adrenal bez baskılanması, kemik mineral dansitesinde azalma gibi yan etkiler oluşabilmektedir.

Nazal Steroidler

Baş ağrısı, burunda kuruluk hissi, burunda irritasyon ve yanma, burun kanaması, bulantı/kusma, öksürük, astım belirtileri, viral infeksiyon, üst solunum yolu infeksiyonu, farenjit, otit, sinüzit, konjuktivit, kulakta çınlama, nadiren septum perforasyonu gelişebilir.

Steroid Kremler

Kontrolsüz kullanıldıklarında derinin kolay hasarlanabilir hale gelmesine neden olurlar. Alevlenme dönemlerinde kısa süreli kullanılmalı, günde 2 kereden fazla sürülmemelidir. Genital bölge, yüz ve intertriginöz alanlarda hafif ve orta güçteki steroidler kullanılmalıdır.

LÖKOTRIEN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

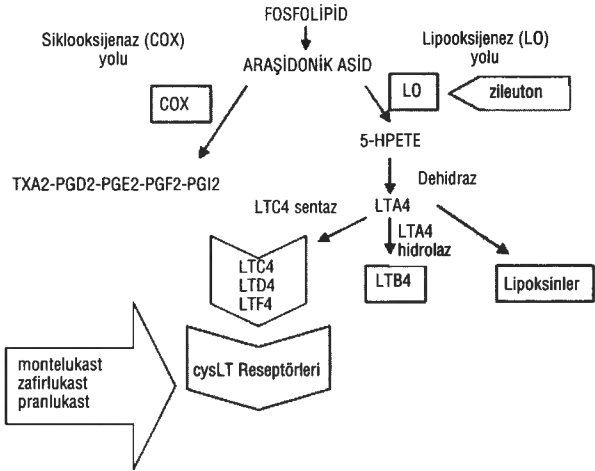
Lökotrienler güçlü lipid medyatörlerdir. Birçok hücrenin membranında bulunan fosfolipidler başta fosfolipaz A2 olmak üzere diğer fosfolipazların etkisiyle araşidonik aside (AA) metabolize edilir. Araşidonik asitten siklooksijenaz (COX) yoluyla prostaglandinler (PG) ve tromboksan (TX) oluşur. Diğer lipooksijenaz (LO) yolundan ise 5-LO ve "5-LO aktive eden protein (FLAP)" etkisiyle lökotrien A4 ve LTA4'ten LTC4 sentaz etkisiyle LTC4, LTD4 ve LTE4 oluşurken LTA4 hidrolaz LTA4'den LTB4 oluşumuna yol açar.

İnsanlarda sisteinil LT'ler cysLT-1 ve cysLT-2 reseptörleri yoluyla etkilerini gösterir. cysLT-1 reseptörleri havayolu düz kas hücreleri, eozinofiller, B lenfositler ve monosit/makrofajlarda bulunur. CysLT-2 reseptörü akciğer makrofajları, havayolu düz kas, Pürkinje hücreleri, periferik kan lökositleri ve beyin hücrelerinde bulunur. Günümüzde var olan antagonistlerle antagonize edilemezler. Cys LT-1 reseptörünü antagonize eden ve günümüzde kullanılmakta olan ilaçlar zafirlukast, montelukast ve pranlukasttır. Reseptöre en fazla bağlanma eğiliminde olan montelukasttır. Yolak inhibitörü "zileuton"dur. Tüm lökotrienleri inhibe eder. Lökotrienlerin etki mekanizması Şekil 3'de gösterilmiştir. Türkiyede bulunanlar zafirlukast, montelukasttır.

Lökotrienler eozinofil yaşam süresini uzatırlar, LTE4 astımlı hastalarda havayollarına eozinofillerin toplanmasını sağlar, kemik iliğinden eozinofil yapımını artırır, mukus salgısını uyarır, bronkospazma neden olur. LTB4 ortama nötrofillerin toplanmasına yol açar.

Endikasyonlar

Astımda hafif ve değişken bronkodilatatör etkilidirler. Öksürük başta olmak üzere belirtileri azaltıp akciğer fonksiyonlarında düzelme sağlarlar, havayolu inflamasyonu ve astım ataklarını azaltırlar. Kontrol edici ilaç grubundadırlar. İkinci basamak astım tedavisinde düşük doz inhale steroid tedavisine alternatif ve aspirine duyarlı astımda tedaviye ek olarak kullanılması önerilmektedir. Orta ve ağır şiddette astımda in-



ŞEKİL 3 Lökotrienlerin oluşumu ve antilökotrienlerin etki gösterdikleri basamaklar.

hale steroidlere eklenmesinin steroid dozunun azaltılmasına yardımcı olacağı bildirilmiştir.

Allerjik rinitte burun ve göz belirtilerini düzeltmede plasebodan daha etkili bulunmuştur. Tüm allerjik rinit basamaklarında önerilmektedir. Özellikle astım belirtilerinin eşlik ettiği olgularda tercih edilmelidir.

Atopik dermatitte kullanımına ait çok az veri vardır.

Yan Etkiler

Lökotrien reseptör antagonistlerine bağlı az sayıda yan etki bildirilmiştir. Churg-Strauss Sendromuna yol açtığı düşünülmektedir de bu durumun sistemik steroid dozlarındaki azalmaya bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.

Zileuton karaciğere toksik etkilidir.

KROMONLAR

Etki Mekanizması

İki preparatı vardır: Kromolin sodyum, Nedokromil sodyum.

Balgam eozinofil sayısında, mast hücresi ve lenfosit sayılarında anlamlı bir azalmaya yol açarlar. Bronş epiteli ve damar endotelinde adezyon moleküllerinin oluşumunu inhibe ederler. Mast hücre stabilizatörü-

dürler. Çeşitli hücrelerde klor taşınmasını inhibe ederler. Nöronal refleksler üzerine C-fiber duyu sinirleri yoluyla etkili oldukları kabul edilmektedir. İnhalasyon steoridlerin yaygın olarak kullanılmaya başlamalarından sonra artık türkiye dahil dünyanın pek çok ülkesinde üretilmeyen ve kullanılmayan ilaçlardır.

Endikasyonlar

Astımda hafif persistan şiddette ve egzersize bağlı astımda kullanılması önerilmektedir. Antiinflamatuvar etkileri zayıftır.

Allerjik rinitte orta/ağır intermittan ve hafif persistan rinitte önerilmektedir. Nazal belirtileri orta düzeyde etkilerler, göz belirtileri üzerine de etkilidirler.

Yan Etkiler

Bilinen ciddi yan etkileri ve ilaç etkileşimleri yoktur. Bazı olgularda öksürüğe yol açabilirler.

METİLSANTİNER

Günümüzde yavaş salımlı ve suda çözünen teofilin formları kullanılmaktadır.

Etki Mekanizması

Teofilin siklik AMP'ye özgü fosfodiesterazı inhibe ederek bronkodilatör etki gösterir, bu etki 10 mg/L'nin üzerindeki konsantrasyonlarda ortaya çıkar. Astımlılarda havayollarına eozinofil infiltrasyonunu önler, CD8+ T lenfositlerin ve IL-4'ün oluşumunu azaltır.

Endikasyonları

Astım tedavisinde yavaş salımlı teofilin kontrol edici ilaç olarak önerilmektedir. Düşük dozlarda antiinflamatuvar etkisi ortaya çıkmaktadır. Ancak bu etki zayıftır. Astım tedavisinin üçüncü basamağından itibaren düşük doz inhale steroide ek olarak ya da daha sonraki basamaklarda orta/yüksek doz inhale steroid+uzun etkili beta-2 agonist tedavisine yanıt vermeyen olgularda tedaviye eklenmesi önerilmektedir.

Suda çözünen teofilinin astım atak tedavisinde ağır atakta kullanılması önerilmektedir.

Yan Etkiler

Özellikle yüksek dozlarda (10 mg/kg/gün veya daha yüksek dozlarda) yan etkileri ortaya çıkmaktadır. En sık görülen yan etkiler bulantı ve kusmadır. Gastrointestinal yan etkilere ek olarak kardiyak aritmiler, konvülsiyonlar ve ölüm görülebilir. Ateşli hastalıklar, gebelik ve tüberküloz ilaç-

ları teofilin plazma düzeyini azaltır. Karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, simetidin, bazı makrolidler ve bazı kinolonların kullanımı toksisite riskini arttırabilir.

ANTI-IGE (OMALİZUMAB)

Etki Mekanizması

Dolaşımdaki serbest IgE'lerle birleşerek bunların mast hücreleri ve bazofillere bağlanmasını önler, dolaşımdaki serbest IgE düzeyini azaltır.

Endikasyonları

Astım ve allerjik rinitte sistemik steroidlere rağmen belirtileri kontrol altına alınamayan, yıl boyu allerjenlere duyarlı, total IgE düzeyi 30-700 kU/L olan olgularda önerilmektedir.

Yan Etkiler

Ciddi anafilaksi ya da anafilaktoid reaksiyon riski düşük olmakla beraber vardır.

Kaynaklar

1. GINA Executive Committee. Global initiative for asthma (GINA) workshop Report. Updated 2006; 1-13.
2. Ogawa Y, Calhoun WJ. The role of leukotrienes in airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:789-98.
3. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) Report. Updated 2008. *Allergy* 2008;63 Suppl 86.
4. Akdiş CA, Akdiş M, Bieber T ve ark. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRAC-TALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:152-69.
5. Schleimer RP, Spahn JD, Covar R, Szefer SJ. Glucocorticoids. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Buse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy Principles&Practise*. 6th ed. Philadelphia: Mosby, 2003: 870-913.
6. Pipkorn U, Andersson P. Budesonide and nazal mucosal histamine content and anti-IgE induced histamine release. *Allergy* 1982;37:591-5.
7. Lee E, Robertson T, Smith J, ve ark. Leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors reverse survival in eosinophils of asthmatic individuals. *Am J Respir* 2000;161:1881-6.



Astım ve Allerji Hastalıklarında Semptomatik Tedavi Prensipleri

Dr. Bülent Bozkurt

Astımın da dahil olduğu allerjik hastalıklar özellikle gelişmiş ülkelerde sıkça rastlanan maluliyet nedenidir. Astım ve allerji hastalıklar geniş spektrumda birçok semptom ile ilişkilidir. Bu hastalıkların tedavisinde belirlenen hedeflere ulaşabilmesi için tedavinin belli bir program çerçevesinde ve standardize edilerek uygulanması gereklidir. Tedavilerin genel hedefleri ve tedavi yaklaşımlarının planları astım ve diğer allerjik hastalıklar için aşağıda sırasıyla belirtilmiştir.

Allerjik Rinitte Tedavinin Genel Hedefleri

Tedavi ile rinit semptomları engellenerek hastanın yaşam kalitesini artırılması, polip gelişiminin engellenmesi, burun solunumunun ve koku duyusunun yeniden sağlanması amaçlanmaktadır. Hastada optimum tedavi yöntemlerinin seçilerek, maksimum fayda kazandıran, ağrı ve rahatsızlık hissi vermeyen, düşük maliyetli, kısa süreli ve uzun etkili tedaviler minimum yan etki ile verilmelidir.^{1,2}

Allerjik Rinit Tedavi Prensipleri

A. Hasta eğitimi: Hastalar allerjik rinit nedeni ve belirtileri, ilaç özellikleri, ilaç dozları ve gerektiğinde dozların arttırımı konusunda eğitilmelidirler.

B. Tetik çeken etkenlerden uzaklaşma: (Ev içi ve ev dışı allerjenler, kimyasal maddeler, infeksiyonlar, ilaçlar, vs). Allerjik rinit tanısı doğrulanıp allerjen veya allerjenler tespit edilebildiği durumlarda en uygun yaklaşım allerji nedenlerinden mümkün olduğunca uzaklaşmaktır. Çevredeki allerjen konsantrasyonu ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.³⁻⁵ Korunma tedavisinde amaç, allerjenle burun mukozasının temasının engellenmesidir. Genel bir kural olarak polenler ve mantar sporları gibi ev dışı allerjenler ile temasın kontrolü, ev içi allerjenleri ile temasın kontrolünden daha güçtür.

Hastalığın ağırlığının belirlenmesi: Semptomların şiddeti ve süresi göz önüne alınarak hastalık derecelendirilir. Böylece, tedavinin basamaklandırılması ve hasta semptom eşleştirilmesi ile optimum tedavinin gerçekleşmesi mümkün olacaktır.⁶

Tedavi planı: Tedaviler iki ana gruba ayrılır;



ŞEKİL 1 ■ Allerjik rinitin ciddiyeti ve sınıflaması.

C. İlaçlar ile tedavi

Topikal ve oral antihistaminler: Erişkin ve çocuklarda allerjik rinit tedavisinde ikinci kuşak nazal ve oral antihistaminler önerilirken, birinci kuşak ilaçlar güvenlik nedenleri ile kullanılmamaktadırlar.⁷ Nazal antihistamin etkili ilaçlardan Azelastin ve levokabastin aynı zamanda nötrofil, eozinofil ve makrofajlar gibi çeşitli mediatörlerin sentez ve salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etki de gösterir.^{8,9}

Topikal ve sistemik steroidler: İntramusküler ve uzun dönem oral steroidlerin kullanımı güvenlik nedeniyle önerilmezken, nazal steroidler tedavinin belkemiğini oluştururlar.¹⁰

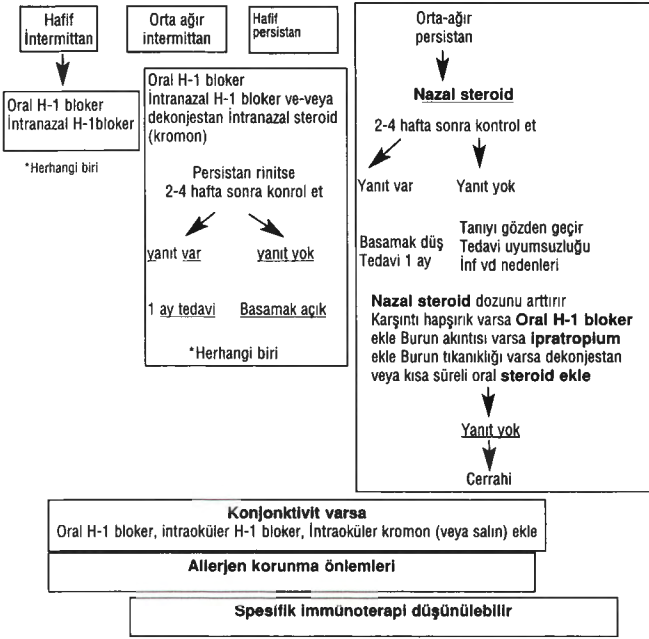
Topikal ve oral dekonjestanlar: Nazal konjesyonu olan hastalarda kısa süreli kullanımı (<10 gün) semptomatik rahatlamaya neden olmaktadır.¹¹

Kromonlar (Na kromoglikat ve nedokromil sodyum): Allerjik rinit tedavisinde orta derece etkinliğe sahip, güvenle kullanılabilen ilaçlardır.¹²

Antikolinergikler: Çift-kör plasebo kontrollü çalışmalar ipratropium bromürün burun akıntısının kontrolünde etkin olduğunu ancak burun tıkanıklığı ve hapşuruk üzerine etkisi olmadığını göstermiştir.¹³

Antilökotrienler: Yapılan çalışmalar bu grup ilaçların plasebodan daha etkin, antihistaminlere eşdeğer ancak nazal steroidlere göre zayıf olduklarını göstermiştir.^{14,15}

D. İmmünoterapi: Allerjik rinitte, yıl içinde uzun süre ve/veya ciddi semptom oluşturan hastalarda ve/veya yüksek doz ilaç tedavisine rağmen semptomatik olanlarda immünoterapi önerilmektedir. Klinik etkinlik tek allerjen duyarlılığında ve mevsimsel allerjenlerle oluşan allerjik rinitte daha fazladır. Standardize aşuların kullanılması önerilmektedir. Etkinliği en iyi ortaya konulmuş ve en yaygın kullanılan uygulama şekli, konvansiyonel subkütan uygulamadır.¹⁶ Bu tedavi bugün, allerjik hastalığın doğal seyrini değiştirebilecek ve allerjik rinitlerde astım gelişimini önleyebilecek tek tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir.



ŞEKİL 2 ■ Allerjik rinitte basamak tedavisi.

E. Cerrahi tedavi: Tıbbi tedaviden fayda görmeyen, fungal sinüzitin eşlik ettiği veya anatomik varyasyonların nazal tıkanıklığa yol açtığı durumlarda uygulanacak cerrahi girişimler esas tedavi değil ancak yardımcı tedavilerdir.¹⁷

F. Allerjik rinit tedavisinde dikkat edilecek hususlar: Dekonjestanlar kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkilerinden yaşlılarda ve gebelerde, doping etkileri¹⁸ nedeniyle sporcularda kullanılmamalıdır. On günden fazla kullanımlarında taşıflaksi ve rebound fenomeni (ilaca bağlı nazal mukozada ödem) ile rinitis medikamentoza gelişebileceğinden uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır.¹⁹

Antihistaminler kuruluk yapıcı etkisi nedeniyle yaşlılarda,²⁰ okul başarısını etkileyebileceğinden (özellikle birinci kuşak antihistaminler) çocuklarda ve fetal gelişim üzerine etkisi nedeniyle gebelerde²¹ gereklilik olmadıkça kullanılmamalıdır.

ASTIMDA TEDAVİNİN GENEL HEDEFLERİ

Semptomların kontrol altına alınması, mümkünse gece semptomları da dahil olmak üzere hiç yakınmanın olmaması sağlanmalıdır. Solunum

fonksiyonlarının mümkün olduğu kadar normal sınırlara yakın olmalıdır. Günlük aktiviteler kısıtlama olmadan yapılabilir hale getirilmelidir. Hastaneye yatış ve acil servislere atak nedeniyle başvurunun olmaması veya en aza inmesi hedeflenmelidir. Optimal tedavide minimal yan etki beklenmelidir. Hastaların ve ailelerin beklentilerini karşılamak ve onları tam anlamıyla tatmin etmek gerekmektedir.²² Bu konu kitabın 5. bölümünde ayrıntılı olarak irdelenecektir.

ALLERJİK KONJONKTİVİTTE TEDAVİNİN GENEL HEDEFLERİ

Allerjik konjonktivit tedavisinde hastalığa yol açan mekanik tahriş, kirli hava, kimyasallar ve allerji yapan etkenler ortadan kaldırılmalıdır. Hastanın semptomları giderilip hayat kalitesi arttırılmalıdır.²³

Allerjik Konjonktivitte Tedavi Prensipleri

Diğer allerjik hastalıklarda olduğu gibi tedavi üç basamaklı olarak uygulanabilmektedir; çevre kontrolü, farmakolojik tedavi ve immünoterapi. Bazı ağır vakalarda cerrahi tedavi gerekebilir.

Allerjenden Kaçınma

Toza allerjik hastaların ev tozu akarlarına karşı bilgilendirilmesi (yatak odasının ev tozundan arındırılması) Polenlere allerjik hastaların polenler hakkında bilgilendirilmesi (polenlerin yoğun olduğu mevsimlerinin bilinmesi, polenlerden kaçınma) gerekmektedir.

Hafif semptomlu hastalarda soğuk kompresler, steril salinle irrigasyon kaşıntıyı azaltabilir. Daha ağır vakalarda ilaç başlanması gerekir.

Farmakolojik tedavi; Farmakoterapi hastalığın tipine ve semptomlarının ağırlığına göre planlanır.²⁴

a. Topikal ve oral antihistaminler: Gözde esas olarak konjonktiva ve kapaklardaki histamin reseptörlerinin blokajını sağlayarak etki ederler. Sistemik ilaçların etkisi bazı hastalarda kısıtlıdır. Topikal antihistaminikler genellikle vazokonstriktörlerle kombine edilir. Naphazoline-pheniramine maleat ve naphazoline hydrochloride-antazoline phosphate kombinasyonları sık kullanılmaktadır. Levocabastine potent ve spesifik bir H1 antihistaminiktir. Hızlı etkir ve etkisi uzun sürer. En az kromolin sodyum kadar etkilidir. Topikal levocabastine, oral terfenadinden daha etkili bulunmuştur. Emedastin diğer bir topikal antihistaminiktir ve allerjik konjonktivit tedavisinde levocabastinden daha etkili olabilir. Bazı vakalarda H1 ve H2 antihistaminiklerin birlikte verilmesi tercih edilebilir.²⁵

b. Mast hücre stabilizatörleri (sodyum kromoglikat, lodoksamid vs): Mast hücresi stabilize edici ilaçlar mast hücre mediatörlerini azaltarak veya elimine ederek etki eden bir grup ilaçtır. Ancak bunların kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Bu ilaçlardan kromon grubu ilaçların

ilki disodium kromoglikat pek çok allerjik hastalıkta etkilidir. Nötrofil, eozinofil ve monositleri de stabilize eder. Ancak bu etkisi mast hücresi üzerindeki etkisine sekonder olabilir.

Kromolin ayrıca sinir uçlarından substance P ve diğer nöropeptidlerin salınımını önler. Allerjen provokasyonundan sonra kromolin verildiğinde akut konjonktival cevap üzerinde etkisizdir. Kromolin oral alındığında çok az absorbe olur. %2-%4 kromolin, salin içinde göze uygulanır. Gözde yanma batma gibi yan etkiler ilaç içindeki prezervatiflere bağlanır.

Nedocromil sodium da mast hücresinden mediatör salınımını önler, ancak kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Eozinofil, nötrofil, makrofaj, monosit ve trombositlerin aktivasyonunu ve mediatör salınımını bloke ettiği düşünülmektedir. Nedocromil sodium %2 solüsyonu günde 2 kez kullanıldığında allerjik konjonktivitlerin tedavisinde kromolin kadar etkilidir.

Lodoxamid, diğer bir mast hücre stabilizandır. Kromolin sodyumdan daha etkilidir. "Oleopatadine hydrochloride" antihistaminik ve mast hücre stabilizan etkili antiallerjik ilaçlar grubundan bir ilaçtır. En az nedocromil ve topikal ketotifen kadar etkilidir.²⁶

c. Topikal nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (diklofenak, flurbiprofen vs)

d. Topikal ve sistemik kortikosteroidler (deksametazon, florometazon vs): Topikal steroidler mukozadaki mast hücresi sayısını azaltır. Steroidler esas olarak geç faz allerjik reaksiyonu engeller; erken faz reaksiyona etkisi azdır. Topikal steroidler, allerjik konjonktivit tedavisinde çok etkilidir. Ancak çok ağır vakalar dışında kullanılınca yan etkileri yararından fazladır.

e. İmmunomodülatör ajan (siklosporin A): Ağır vakalarda tedavi opsiyonu olarak seçilebilir.

f. İmmünoterapi: Hem allerjenden korunma hem de ilaç tedavilerinin önerilen şekilde verilmesi ile hastaların büyük çoğunluğunda yakınmalar giderilebilir ve hastanın yaşam kalitesi artırılabilir. Bu tedavilerin uygulanmasına karşın yeterince yarar görmeyen küçük bir hasta grubunda ise, hastaların çoğunlukla "aşı" olarak andıkları, immünoterapi tedavisi uygulanabilir.

Allerjik Konjonktivit Tedavisinde Dikkat Edilecek Hususlar

Genel olarak allerjik konjonktivitlerin tedavisinde sistemik kortikosteroidlerden kaçınılmalıdır.²⁷

Steroidlerin yan etkileri göz içi basınç artışı, katarakt, yara iyileşmesinde gecikme, herpes simpleks keratiti, sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar olması nedeniyle en az potent olan steroidlerin mümkün olduğunca kısa süre verilmesi tercih edilir.

ATOPIK DERMATİT İÇİN TEDAVİNİN GENEL HEDEFLERİ

Bu hastaların tedavilerinde temel olarak, spesifik ve nonspesifik tetikleyici faktörlerin (aeroallerjen, gıda ve topikal iritanlar) tanımlanıp engellenmesi, cilt bariyerindeki defekte yönelik düzenli nemlendirici kullanımı ile semptomların giderilmesi hedeflenmelidir. Tedaviler açısından 3 P önemlidir; *prevention* (önleme), *pruritus control*(kaşıntının kontrolü), ve *patience* (sabır). Buna göre atopik dermatit uygun kıyafet seçimi, böcekler ve infestasyonların uzaklaştırılması ile önlenebilecek, sistemik antihistamin ve topikal ilaçların kullanımı ile semptomlar azaltılacak ve uygun eğitim ve destek ile hasta ve hasta yakınlarının umutsuzlukları giderilmeye çalışılabilecektir.²⁸

Atopik Dermatit İçin Tedavi Prensipleri

Bu hastaların tedavisi hastaların yaşına, iritan maddelerin tipine, tutulan vücut bölgelerine, semptomların şiddetine göre değişiklikler gösterir.

Hastalığın ciddiyetine göre tekli ya da çoklu olarak terapötik ajanlarla basamak tedavisi uygulanır.²⁹

Özellikle asemptomatik dönemde, cilt bütünlüğü nemlendiricilerle korunarak defektif tabakadan iritan maddelerin geçişi engellenmelidir. Yaşanan ortam kuru olmamalı ve ısısı sabit tutulmalıdır. Banyo suyu ılık olmalıdır.³⁰ Giysiler pamuklu, tırnaklar kısa olmalıdır.

Hafif olgularda topikal antiinflamatuvar tedaviler mevcut önlemlere eklenmelidir.

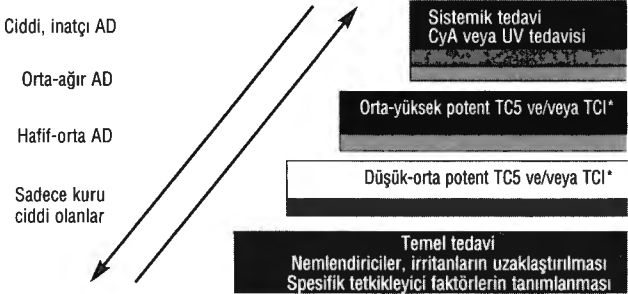
Topikal tedavinin yeterli olmadığı durumlarda sistemik tedavilere geçmelidir. En uygun tedavi yaklaşımı için, hasta ve bakıcıların uygun bir eğitimle birlikte psikososyal destek alabilecekleri düzenli tıbbi takip gereklidir. Seçilmiş hasta grubunun multidisipliner bir yaklaşımın mevcut olduğu merkezlerde bir süre yatırılarak izlenmesi faydalı olabilir.

Topikal Tedaviler

Nemlendiriciler: Sıvı vazelin veya uygun nemlendiriciler banyodan sonra ilk 3 dakika içinde uygulanmalı ve gün içinde deri kurudukça tekrarlanmalıdır. Aşırı kuru ciltler için üre içeren nemlendiriciler, hiperkeratotik lezyonlar için ise, salisilik asit içeren formüller tercih edilmelidir.

Topikal kortikosteroid: Risk yarar oranlarına göre topikal kortikosteroidler güçlerine ve uygulanan vücut bölgesine göre tercih edilebilirler. Yapılan çalışmalar haftada iki kez yapılan uygulamalarla alevlenmelerin önüne geçildiğini göstermiştir.³¹

Topikal kalsinörin inhibitörleri: Pimecrolimus ve tacrolimus atopik dermatitin tedavisinde hassas ve kıvrım bölgelerde güvenle kullanılan, steroid yapıda olmayan, immünomodülatör etkiye sahip olan antiinflamatuvar ajanlardır.³²



ŞEKİL 3 ■ Atopik dermatitte basamak tedavisi.

Islak sargı tedavisi: nemlendirici, topikal antibiyotik veya steroid içeren bandajların etkili olduğu çalışmalar mevcuttur.³³

Topikal antibiyotikler: Atopik dermatitli hastaların derilerine kolonize olan *S. aureus*; salgıladığı toksinlerle hastalığın gelişimi ve aktivitesi üzerinde hatırı sayılır bir etkiye sahiptir.³⁴ Yapılan çalışmalarda topikal steroidlere mupirosin, trikloksan, fusidik asit gibi topikal antibiyotiklerin eklenmesi ile tek başına topikal steroid alanlara göre daha fazla klinik düzelme gösterilmiştir.³⁵

Sistemik Tedaviler

Sistemik antimikrobiyal tedavi: Yaygın sekonder bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda 7-10 gün süre ile 1. β 2. kuşak sefalosporinler veya semisentetik penisilinler başlanabilir. Penisilin allerjisi olduğunda klindamisin veya oral fusidik asit kullanılabilir. Herpes virüs süperenfeksiyonlarında sistemik antiviral ajanlar (asiklovir, valasiklovir) kullanılırken,³⁶ küf mantarına duyarlı atopik dermatitli hastalarda sistemik ketakonazol kullanımının etkinliği gösterilmiştir.³⁷

Sistemik steroidler: İnflamatuar hastalıklarda yaygın olarak kullanılan sistemik steroidlerin kullanımı ile ilgili yapılmış geniş çaplı araştırmalar bulunmamaktadır. Özellikle atopik dermatit alevlenmelerinde tercih edilen bu tedavi, kısa süreli kullanım sonunda bırakıldığında relapslar dikkati çekmektedir.³⁸

Siklosporin A: Topikal kalsinörin inhibitörleri gibi kalsinörin ilişkili yolakları inhibe ederek IL-2 ve IFN-γ gibi proinflamatuar sitokin seviyelerini azaltırlar. 2.5-5 mg/kg/gün dozunda önerilen tedavi kesildikten sonra sık relapslar görülse de, hastalığın ağırlığı asla eski şiddetine dönmez.⁵²

Azathioprine: Uzun zamandır bilinen purin nükleotid sentez ve metabolizmasını etkileyerek etki gösteren sistemik immünsupresif bir ajandır. Kullanımı ile ilgili geniş çapta kanıt dayalı veriler olmasa da ağır inatçı

vakalarda 1-3 mg/kg/gün dozunda monoterapi olarak önerilmektedir. Et-kisi yavaş yavaş ortaya çıkmakta, etkinlik açısından 2-3 ay beklemek ge-rekmektedir.³⁸

Antihistaminler: Terapötik etkileri sedatif özelliklerinde saklıdır.⁴⁰ Non-sedatif antihistaminlerin atopik dermatitte yeri yoktur.

Fototerapi: İkinci sıra tedavi opsiyonu olarak akut alevlenmelerde tek başına veya steroid tedavisine ek olarak PUVA tedavisi önerilmektedir.⁴¹

İmmünoterapi: atopik dermatit tedavisinde henüz yerleşmiş bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmemektedir.

Atopik Dermatit Tedavisinde Dikkat Edilecek Hususlar

- I. Topikal steroidler hassas ve kıvrımlı cilt bölgelerinde atrofik etkileri ve süperinfeksiyon oluşturma riskleri nedeniyle kullanılmalıdır.⁴²
- II. Topikal kalsinörin inhibitörleri ile ilgili olarak uzun dönem kullanı-mında yeterli veri olmaması nedeniyle, kanser gelişimi ile ilgili kanıt olmamasına rağmen FDA tarafından uyarı yayınlanmıştır.⁴³
- III. Uygunsuz ve yaygın topikal ve sistemik antibiyotik kullanımı rezistan bakteriyel şuşların gelişimine neden olduğundan ilaç seçimi ve uygu-lama süreci açısından dikkatli olunmalıdır.⁴⁴
- IV. Siklosporin A ve azathioprine tedavisi alan hastalarda olası toksik et-kiler nedeniyle hastalar kan tetkikleri ile düzenli olarak takip edilme-lidir^{45,46}

ÜRTİKER VE ANJİÖDEM TEDAVİSİNİN GENEL HEDEFLERİ

Ürtiker ve anjioödemde tedavinin amacı altta yatan nedenin belirlenip tedavi edilmesidir. Bununla birlikte, akut ve kronik ürtiker-anjioödemde tedavide öncelikle hastanın mevcut şikâyetleri ortadan kaldırılmalıdır.

Ürtiker ve Anjioödem Tedavi Prensipleri

- I. Hastalara ürtiker tipi, alevlendiren nedenler, ilaç tedavisi ve prognoz hakkında bilgi verilmelidir.
- II. Tedavide ilk basamak ürtikere neden olan faktörün uzaklaştırılması ve alımının durdurulmasıdır. Ancak neden kesin olarak gösterilip doktor tarafından önerilmedikçe gereksiz yere diyet yapılmamalıdır.
- III. Ürtikere neden olabilecek; ilaçlar (özellikle penisilin, aspirin türevi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, x-ray kontrast maddeler, Anji-otensin converting enzim inhibitörleri), gıdalar (çikolata, fındık, do-mates, çilek, peynir, deniz ürünleri, baharatlar, benzoik asit içeren şe-kerler, azo-boyalı içeren gıdalar), enfeksiyonlar (tonsillit, sinüzit, id-rar yolu enfeksiyonları, dental enfeksiyonlar), emosyonel stres, neop-lazmlar, inhalanlar (formaldehit, sigara, akrolein, kozmetikler), virüs-ler (Hepatit-B veya Hepatit-C), paraziter enfeksiyonlar ve alkol gibi nedenlere özgü tedaviler yapılmalıdır.

IV. Ürtikerin neden olduğu yakınmaların tedavisinde başlıca tedavi seçeneği antihistaminiklerdir. Tek bir ilaç veya diğer ilaçlarla kombinasyon şeklinde önerebilir. Kullanılacak ilaçlar ve dozlar hastanın yaşına, tanısına, günlük aktivitelerine ve mevcut şikayetlerinin türüne göre değişiklik göstermektedir. Genel olarak ürtiker antihistaminik tedavisiyle düzelme gösterir.

Seçilecek bir H1-blokerinin bazı ideal özelliklere sahip olması gerekmektedir:

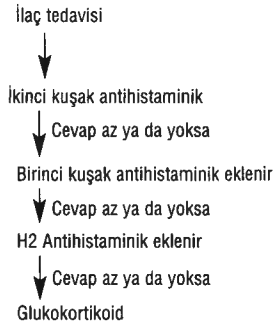
- Allerjik reaksiyon medyatörlerinin salınımını inhibe edebilmeli veya bu medyatörlerin reseptör düzeyindeki etkisini bloke edebilmelidir.
- Sedasyon yapmamalı, belirgin yan etkileri olmamalıdır.
- Etkisi çabuk başlamalı, etki süresi günde tek doz halinde vermeye elverişli olmalıdır.
- Tedaviyi kestikten sonraki aktivitesi; tedavinin kesilmesinden 24-48 saat sonra deri testlerinin yapılmasına olanak verecek şekilde kısa olmalıdır.
- Yemeklerle beraber alınınca emilim azalmamalıdır.
- Uygulanım esnekliğine sahip olup, etkili değişik dozları bulunmalıdır.

V. Sedatif etkileri olmayan veya daha az olan ikinci kuşak antihistaminikler (setirizin, loratadin, astemizol, feksofenadin) ilaç tedavisinde ilk basamağı oluşturur.

VI. Ancak bu ilaçlar ile semptom kontrol altına alınamıyorsa birinci kuşak antihistaminikler (hidroksizin, difenhidramin) akşam saatlerine eklenerek kombine edilebilir. Bazı hastalarda semptomlar bu kombine tedaviye de cevap vermeyebilir. Bu durumda H2 reseptör antago-

Fizik uyaran ya da allerjen tespit edilebilirse eliminasyon

Hasta bilgilendirilir
Aspirin, kodein, ACE inhibitörleri
ve sıcattan kaçınması
Öykü varsa katkı maddeleri ve boya
içeren besinlerden kaçınması söylenir



nistlerinin (simetidin, ranitidin), H1 antihistaminiklerle beraber kullanımları fayda sağlayabilir. Antihistaminikler birçok hastada semptom kontrolü sağlasa da, şikayetleri bu tedavilere rağmen devam eden hastalarda glukokortikoid kullanımı gereklidir. Ancak glukokortikoid tedavisinden önce muhakkak cilt biyopsisi yapılmalıdır. Yüksek dozlarda (40-60 mg/gün prednizolon) 3-5 gün verilip, ardışık günlerde 5 mg azaltarak kullanılabilir. Bu sürede antihistaminiklerle tedavi de devam etmelidir. Uzun süreli steroid tedavisi yan etkileri nedeniyle sulfasalazin, metotreksat, stanazolol gibi alternatif tedaviler de denebilir.

VII. Ürtikeriyal vaskülitli olan hastalarda ise kolşisin, dapson, indometazin veya hidroklorokin ile steroid kullanma sıklığı ve miktarı azaltılabilir.⁴⁷

VIII. Adrenalin C1 inhibitör eksikliği hariç tüm ağrı anjioödem-ürtiker olgularında subkutan, intramusküler veya inhalasyon ile uygulanabilir. C1 inhibitör eksikliğine bağlı anjioödem C1 inhibitör konsantrasi veya taze donmuş plazma ile tedavi edilmelidir. Histaminin plazma kaçışında rolü olmadığından antihistaminiklerin faydası yoktur.⁴⁸

Ürtiker ve Anjioödemli Hastaların Dikkat Etmesi Gereken Durumlar

Ürtikerli hastalar yakınmalarını nelerin uyardığını bilip ona göre önlem almalıdırlar (Tablo 1).

Hastaların ürtiker tablosu uzun sürebileceğinden antihistaminik tedavisini ne zaman kullanacaklarını da bilmelidirler.

BESİN ALLERJİSİ TEDAVİSİNİN GENEL HEDEFLERİ

Besin alımı sonrası gelişen sistemik allerjik reaksiyonların acil olarak tedavi edilmesi gerekmektedir.⁴⁹ Besin allerjilerinde kanıtlanmış bir radikal tedavi yöntemi olmadığından, hastanın allerjik olduğu besin ve ürünler dışında beslenerek reaksiyonları önlemeye çalışmak tedavinin tek yoludur. Bunu yaparken hastada beslenme bozukluğunun oluşmaması sağlanmalıdır.⁵⁰



TABLO-1 ■ Ürtikerli hastaların alması gereken önlemler

1. Genel olarak kaba, sıkı ve yünlü giysiler giyilmemelidir.
2. Ortam çok sıcak olmamalıdır.
3. Aspirin ve benzer ilaçlardan ve salisilat içeren besinlerden kaçınılmalıdır.
4. Stresten uzak durulmalıdır.
5. Sıcak suyla duş alınmamalıdır.
6. Soğuk ürtikeri olan kişiler yalnız yüzmemelidir, soğuk bir ortama kontrollü olarak girmelidirler.
7. Güneş ürtikerinde güneşten koruyucu kremler kullanılmalıdır.
8. Eğer hasta

Besin Allerjisi Tedavi Prensipleri

- I. Diyet eliminasyonu: Besin allerjisi tedavisinde en önemli yöntem, eliminasyondur. Eliminasyon diyetleri malnütrisyon, beslenme ve yeme bozukluklarına neden olabilir. Bu nedenle eliminasyon doktor kontrolünde yapılmalı ve elimine edilecek besinlerin yerine geçebilecek diğer temel gıdaların kullanılması da sağlanmalıdır
- II. Eliminasyon yanı sıra semptomatik tedavi de gerekebilir. Antihistaminikler, ketotifen, kromolin sodyum bu amaçla tedavide kullanılmaktadır.
- III. Atopik dermatit, ürtiker gibi cilt belirtileri, gastrointestinal belirtiler için duruma özgü tedaviler seçilmelidir.
- IV. Sistemik kortikosteroidler ağır enteropati ve malabsorbsiyon olduğunda kullanılabilir.
- V. İmmünoterapi, Anti IgE ve oligonükleotid immunostimulatör tedavisinin ağır besin allerjisinde kullanımı netleşmemiş olup, henüz deneysel aşamadır.⁵¹

Besin Allerjisi Tedavisinde Dikkat Edilecek Hususlar

- I. Allerjik hastaların boyunlarına allerjisi olduğu gıdaları içeren bir yazının kolye veya benzeri bir şekilde asılması ve yakın çevresine allerjisi olduğu gıdanın bildirilmesi gereklidir.⁵²
- II. “Besin allerjilerine bağlı anafilaksi” tanılı kişilerin allerjisi olduğu gıdaları kesinlikle tüketmemesi ve yanlışlıkla tüketimine bağlı anafilaktik reaksiyonlarda hastane veya doktorun bulunmadığı ortamlarda ve acil müdahale gereken durumlarda, kişilerin kendi kendine uygulayabilecekleri epinefrin kitlerini (self-injectable epinephrine kit) taşımaları ve gerekli durumlarda kullanmalarının hayat kurtarıcı bir önlem olduğu asla akıldan çıkarılmamalıdır.^{52,53}
- III. Ülkemizde gıda üretimlerinin sıkı takibe alınması, özellikle her ürün üzerindeki etiket içeriğine tüm muhteviyatın yazılması, bu yazıların okunur ve dikkat çekici biçimde olması ve gıda allerjisi olan kişilerin bu içerikleri dikkatle okuduktan sonra tüketmeleri sağlanmalıdır.⁵⁴
- IV. Restoranlarda yenen yemeklerde de gizli besin allerjenleri olabilir; hazırlayan kişilerden yiyecek içerikleri hakkında bilgi alınmalıdır. Personel, sorulara cevap veremiyorsa veya emin görünmüyorsa, başka bir yemeği sipariş vermek veya başka bir yerde yemek daha uygun olabilir.
- V. Personele, çapraz bulaşmadan kaçınmak için yemeğin allerjen içeren yiyecekler için kullanılan mutfak eşyaları ve aletleri dışındaki eşyalar ve aletler kullanılarak hazırlanıp hazırlanmadığı sorulmalıdır. Ciddi derecede besin allerjisi varsa, self-servisli bir yer veya büfede yemek yemekten kaçınmak en iyisidir. Az miktarda allerjik gıda içeriğinin yiyeceklere yanlışlıkla geçmesi kolaydır. Bu nedenle dışarıya çıkıldığında-

da güvenli atıştırılabilir bir yiyecek bulundurulmalıdır. Aksi takdirde etiketi olmayan bir yiyeceğin satın alınma riski daha artabilir.

İLAÇ ALLERJİSİ TEDAVİSİNİN GENEL HEDEFLERİ

İlaç alımı sonrası gelişen sistemik allerjik reaksiyonların acil şartları dahilinde tedavi edilmesi gerekmektedir.⁵⁵ Sorumlu ilaç veya ilaçları tespit edilmeli, hasta aynı ilaç ve çapraz reaksiyon verme potansiyeli olan diğer ilaçlardan uzak durması konusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. İlaç allerjisi olan hastalarda ileride bir daha benzer reaksiyonların meydana gelmemesi için, gerekli tıbbi durumlarda uygulanacak ilaç tedavileri belirlenmelidir.

İlaç Allerjisinde Tedavi Prensipleri

- I. Mevcut allerjik belirtilere karşı tedavide öncelikle sorumlu ilaç kesilmesi ve mevcut yakınmalara yönelik tedavi uygulanmalıdır.⁵⁶
- II. Stevens- Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi eksfoliyatif lezyonlarda ve mukozal yüzeyi tutan tüm ilaç döküntülerinde ilacın kesilmesi ve hastanın hospitalizasyonu şarttır. Bu hastalarda çapraz reaksiyon vermesi olası ilaçlar, küçük dozlarda bile bu sendromların ağır formlarına neden olabileceğinden asla kullanılmamalıdır. Tedavisinde siklosporin A, IV Ig, siklofosfamid, TNF-alfa inhibitörü, N-asetil sistein, plazmaferez kullanılmaktadır.⁵⁷
- III. İlaç allerjilerinde ortaya çıkan klinik tablolar (ürtiker, anjiyödem, serum hastalığı, immün sitopeniler, kontakt duyarlılıklar) aynen ilaç dışı ortaya çıkanlar gibi tedavi edilir.
- IV. Tipi ne olursa olsun, ilaca bağlı ağır reaksiyonların tedavisinde steroid verilmesi gereklidir.

Korunma Yöntemleri

- I. Mevcut ilaç allerjisine yönelik uygulamalar: Hastaya; mevcut ilaç allerjisine yönelik kaçınması gereken ilaç listesi yazılı olarak verilmelidir. Hasta daima yanında; takip edildiği bölüm tarafından verilen ve allerjisi olduğu ilaçları gösteren künye ya da kart taşınmalıdır. Acil bir durumda uygulanması gereken (örneğin acil ameliyat) önlemler yazılı olarak verilmelidir. Hastanın ilaç kullanma tutumu gözden geçirilmelidir. Hasta kesinlikle kendiliğinden eczaneden ilaç almamalı ya da kullanmamalıdır. Kendisine reçete yazacak olan her doktora; ilaç allerjisi olduğunu söylemeli ve bu konuda daha önceden yapılmış testler varsa göstermelidir. Hastaya; ilaç alımı sonrası gelişebilecek anafilaktik şok durumunda kullanılacak adrenalini enjektörler reçete edilmelidir. Bu enjektör, anafilaktik reaksiyonların acil tedavisi için (hastaneye ulaşıncaya kadar) geliştirilmiş bir otomatik şırıngadır. Hasta tarafından kendi kendine uygulanabilecek şekilde yapılmıştır.

- II. Hastanın allerjik olduğu ilacın mutlaka kullanılması gerekiyorsa, bu ilaç mevcut hastalığın tek tedavisi olup verilecek alternatif bir ilaç yoksa bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde hastaneye yatırılarak hastaya “desensitizasyon” işlemi yapılır. Bu uygulamada allerjik olduğu kesin kanıtlanmış ilaç; çok düşük dozlarda başlanır, belirli aralıklarla doz artımı yapılır. Test öncesi bu işlem hakkında hastaya detaylı bilgi verilmeli ve yazılı olarak hastanın onayı alınmalıdır.⁵⁸
- III. Allerji yapan ilacın kullanılması zorunlu değilse, farklı kimyasal yapıya sahip bir ilaçla provokasyon testi yapılarak hastaya alternatif bir ilaç önerilebilir. Alternatif ilaç seçimi yaparken, ilacın tedavisi gereken hastalıkta etkili olup olmadığı, toksisite potansiyeli ve maliyeti iyice gözden geçirilmelidir. Testte, güvenilir olduğu düşünülen bir gruptan ilaç seçilerek düşük dozdan başlanarak belirli sürelerde doz artımına gidilir. 24 saat sonunda hastada herhangi bir tepki gelişmemişse hasta bu ilacı kullanabilir. Anafilaktik tip bir reaksiyondan sonra, 2-4 hafta süreli bir dirençli dönem olacağından bu sürede tip I reaksiyonları ortaya koymaya yönelik testlerin yapılması tercih edilmez.
- IV. Yine bu testlerin, mutlaka bu konuda uzmanlaşmış doktorlar tarafından hastane koşullarında uygulanması gereklidir. Bu testlerden önce hastaya yapılacak işlemle ilgili olarak risk ve yararlar detaylı olarak anlatılmalıdır. Hasta bu işlemi yazılı olarak kabul ettiğini belirtmelidir.
- V. Radyokontrast maddelere bağlı psödoallerjik reaksiyonlarda, antihistaminler ve kortikosteroidler ile premedikasyon yapılması, reaksiyonun şiddetini azaltmaktadır.

İlaç Allerjisi Tedavisinde Dikkat Edilecek Hususlar

- I. İlaç allerjilerinin en önemli nedeni yaygın ve gereksiz ilaç kullanımıdır. Hastalar sadece doktor önerileri dahilinde ilaç kullandığında bu tür allerjik reaksiyonların sayısı azalacaktır.
- II. İlaç vermek gerektiğinde özellikle parenteral uygulamalarda kişinin geçmişinde allerjik sorunlar varsa son derece dikkatli olunması gereklidir.
- III. Bazı durumlarda ilaç allerjisine yatkınlık ya da risk söz konusudur: Genetik ya da metabolik anormallikler (multipl ilaç allerjisi sendromu), sık aralıklarla tekrar tekrar antibiyotik kullanımı gereken durumlar (kistik fibrozis), immün fonksiyon bozukluğuna bağlı hastalıkları (AIDS) olan hastalarda ilaç reaksiyonlarının ayrıntılı ve dikkatli bir şekilde incelenmesi çok önemlidir.

VENOM ALLERJİSİ TEDAVİSİNİN GENEL HEDEFLERİ

Arı sokması sonrası gelişen sistemik allerjik reaksiyonların acil olarak tedavi edilmesi gerekmektedir.⁵⁹ Arı sokması sonrası sistemik reaksiyon

geliştiği bilinen deri testleri ve venom spesifik IgE tespit edilen hastalarda daha sonra tekrar benzer bir reaksiyon görülmesi açısından risk taşımaktadırlar. Bu hastalarda tedavi ve takip önem arz etmektedir.⁶⁰

Venom Allerjisi Tedavi Prensipleri

Korunma: Günlük yaşantıda dikkat edilecek birtakım basit önlemlerle arı sokması riski en aza indirilebilir.

Venom allerjisi olan kişiler ilk yardım için gerekli malzemeyi (adrenalin - inhaler veya otomatik enjektör formunda-, antihistaminler) el altında bulundurmalıdır. Kardiyovasküler sistem kontrendikasyonu yoksa arı allerjisi olan kişiler kendi kendini tedavi edecek kiti taşımalı ve gerekirse kullanmayı bilmelidir. Yetişkinler için 0.3 mg, çocuklar için 0.15 mg'lık hazır adrenalin oto enjektörleri bulunmaktadır. Reaksiyonların farmakolojik tedavisinde kullanılan epinefrin mast hücre mediatörlerinin salınımına bağlı ortaya çıkan etkilerini hızla dengelemek amacıyla uygulanır.⁶¹

Geniş lokal reaksiyonlara soğuk uygulaması, ekstremitenin elevasyonu, oral/parenteral analjezik ve antihistaminik kullanımı yanı sıra kısa süreli sistemik kortikosteroidler tedavinin diğer kısmını oluşturur. Arı sokmasına bağlı ortaya çıkan akut allerjik reaksiyonlar, diğer nedenlerle oluşan anafilaksi gibi tedavi edilirler. Astımı olan hastalar bu sırada astım atağı getirebilirler, bu nedenle inhaler bronkodilatör veya intravenöz aminofilin kullanılabilir.



TABLO-2 ■ Arı allerjisi olan hastalar için öneriler

- Yazın pazar alışverişi yapmayın, bahçede dolaşmayın.
- Açık yerlerde yemek veya meyve yemeyin, hoş kokulu meyve suyu, gazoz içmeyin.
- Piknik yapmayın.
- Parfüm, deodorant, kolonya sürmeyin.
- Güzel kokulu sabun, şampuan kullanmayın.
- Parlak renkli, çiçekli elbise giymeyin.
- Çiçek toplamayın, çiçek takmayın.
- Tatile gittiğinizde etrafta arı kovani olup olmadığını araştırın.
- Yaban arısını kovani civarında öldürmeyin, bu arıdan salınan kokular diğer arıları üzerinize çeker.
- Çıplak ayakla yürümeyin, mümkünse dışarıda uzun kollu ve paçalı giysiler giyin ve kahverengi giysileri tercih edin, arılar kahverengini sevmez. Bahçe ile uğraşmanız gerekiyorsa şapka ve eldiven kullanın.
- Terli olmak bütün böcekler için çekicidir, riskli bölgelerde terli olmamaya özen gösterin.
- Eşek arısı saldırgan, bal arısı sakindir; ancak, sıcak havalarda her ikisi de saldırgan olacağı için bu havalarda dikkatli olun.
- Sizi bal arısı sokarsa iğnesini büyüteç ve cımbızla almaya çalışın veya başka birinden yardım isteyin.

TABLO-3 ■ Venom allerjisi tedavisi için önerilenler

1. Turnike uygulanması
2. Hastanın baş aşağı pozisyonda yatırılması, alt ekstremitelerin kaldırılması
3. O₂ uygulaması (8-10 L/dakika)
4. Aköz epinefrin 1/1000 (wt/vol, 100 µg/mL), 0.2-0.5 mL veya 0.01 mL/kg, maksimum 1 mg/doz (IM), şiddetli hipotansiyonda 1/1000, 0.1-0.2 mL (IV)
5. Lokal epinefrin 0.15-0.30 mL (injeksiyon sahasına)
6. Difenhidramin 25-50 mg (IM, IV)
7. Cimetidin 300 mg IV veya ranitidine 50 mg IV, 35 dakika
8. Hava yolunun açılması, larenks ödemi varsa inhaler epinefrin uygulanması
9. Sıvılarla, hacim genişleticilerle, vazopresör ajanlarla kan basıncının sağlanması, dopamin hipoklorür 2-10 µg/kg/dakika veya norepinefrin bitartrat 2-4 µg/dakika
10. Aminofilin 5-6 mg/kg 20 dakikada (0.9 mg/kg/saat idame dozu)
11. Epinefrin 20 dakikada bir 3 kez, hidrokortizon 100 µg IV/6 saatte bir
12. Hidrokortizon 5 mg/kg (yaklaşık 250 mg IV), prednizon 20 mg (PO)
13. Glukagon 1 mg (IV bolus) 1-5 mg/saat (sürekli infüzyon)
14. Isoproterenol 0.1 mg/kg/dakika (IV)

Venom immünoterapisi (VIT): İmmünoterapinin en etkin uygulama alanı venom allerjisidir. Ancak hastanın dikkatli seçimi, başlangıç tedavi dönemi ve idame tedavi sırasında düzenli takibi ve ne zaman kesileceğine uygun karar verilmesi gereklidir. IgE ölçümü veya başka bir parametrenin kesin belirleyici olmadığı durumlarda, klinik öykü büyük önem taşır. Sistemik semptomları olmadan, sadece büyük lokal reaksiyon görülen hastalarda VIT uygulanmamalıdır. Anafilaksi belirtisi olarak sadece deri reaksiyonu ortaya çıkan çocuklara VIT yapılmadan semptomatik tedavi uygulanabilir. Ancak yoğun karşılaşma olasılığı olan örneğin arıcıların çocukları ve benzer reaksiyonların tekrarladığı çocuklarda VIT önerilebilir. Tedavi, eğer deri testi pozitif ise venomların hepsini içermelidir. Bal arısı ve yaban arısı venomlarına deri testi pozitif olduğunda, her iki venom da tedavide kullanılmalıdır. 0.01-0.1 µg gibi küçük dozlarla başlanıp, 100 µg idame dozuna ulaşmak için birkaç günden birkaç haftaya kadar değişen çeşitli protokoller vardır. VIT'nin sonlandırılması için üç kriter önerilmektedir; deri testinin negatifleşmesi, serum venom spesifik IgE düzeylerinin düşmesi, üç-beş yıllık bir sürenin geçmiş olmasıdır.⁶²

Venom Allerjisi Tedavisinde Dikkat Edilecek Hususlar

Bal arısının soktuğu yerde bıraktığı iğneyi elle çıkarmaya çalışmamak, mümkünse bir büyüteç ve cımbızla dikkatlice sıkmadan çıkarıp venomun keseden vücuda girmesini önlemek gerekmektedir.

Allerjik hastalığın alevlenme dönemlerinde, ağır ateşli hastalık, aşırı yorgunluk ve bitkinlik durumlarında aşı uygulanmaz. Aşı uygulandığı günlerde, hastaların sıcak banyo yapması veya aşırı fiziksel etkinlikte bulunması tehlikeli olabilir.

Kaynaklar

1. Price D, Bond C, Bouchard J, ve ark. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: management of allergic rhinitis. *Prim Care Respir J* 2006; 15:58-70.
2. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) – executive summary. *Allergy* 2002; 57:841-855.
3. Platts-Mills TA, Chapman MD. Dust mites: immunology, allergic disease, and environmental control. *J Allergy Clin Immunol.* 1987 Dec; 80(6):755-75.
4. Korsgaard J. Mite asthma and residency. A case-control study on the impact of exposure to house-dust mites in dwellings. *Am Rev Respir Dis.* 1983 Aug; 128(2):231-5.
5. Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, ve ark. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy.* 1989 Jul; 19(4):419-24.
6. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, ve ark. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008 Apr; 63 Suppl 86:8-160.
7. Montoro J, Sastre J, Jáuregui I, ve ark. Allergic rhinitis: continuous or on demand antihistamine therapy? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007; 17 Suppl 2:21-7.
8. LaForce CF, Corren J, Wheeler WJ, ve ark. Rhinitis Study Group. Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004 Aug; 93(2):154-9.
9. Falser N, Wober W, Rahlfs VW, ve ark. Comparative efficacy and safety of azelastine and levocabastine nasal sprays in patients with seasonal allergic rhinitis. *Arzneimittelforschung.* 2001; 51(5):387-93.
10. Blaiss MS. Safety considerations of intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2007 Mar-Apr; 28(2):145-52.
11. Johannssen V, Maune S, Werner JA, ve ark. Alpha 1-receptors at pre-capillary resistance vessels of the human nasal mucosa. *Rhinology* 1997;35: 161-165.
12. Meltzer EO. Efficacy and patient satisfaction with cromolyn sodium nasal solution in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled study. *Clin Ther* 2002; 24:942-952.
13. Mygind N, Borum P. Intranasal ipratropium: literature abstracts and comments. *Rhinol Suppl* 1989; 9: 37-44.
14. Rodrigo GJ, Yancey A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:779-786.
15. Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, ve ark. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest* 2005; 128:1910-1920.
16. Tahamiler R, Saritzali G, Çanakçıoğlu S, ve ark. Comparison of the long-term efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapies in perennial rhinitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2008; 70(3):144-50.
17. Ogawa T, Takeno S, Ishino T, ve ark. Submucous turbinectomy combined with posterior nasal neurectomy in the management of severe allergic rhinitis: clini-

- cal outcomes and local cytokine changes. *Auris Nasus Larynx*. 2007 Sep; 34(3):319-26.
18. Bonini S, Bonini M, Bousquet J, ve ark. Rhinitis and asthma in athletes: an ARIA document in collaboration with GA2LEN. *Allergy* 2006; 61:681-692.
 19. Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treat Respir Med* 2005; 4:21-29.
 20. Kaliner MA. H1-antihistamines in the elderly. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17:465-481.
 21. Ciprandi G, Liccardi G, D'Amato G, ve ark. Treatment of allergic diseases during pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7:557-565.
 22. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov; 120(5 Suppl):S94-138.
 23. Butrus S, Portela R. Ocular allergy: diagnosis and treatment. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005 Dec; 18(4):485-92.
 24. Bielory L, Katelaris CH, Lightman S, ve ark. Treating the ocular component of allergic rhino-conjunctivitis and related eye disorders. *Med Gen Med*. 2007 Aug 15; 9(3):35.
 25. Secchi A, Leonardi A, Discepolo M. An efficacy and tolerance comparison of emedastine difumarate 0.05% and levocabastine hydrochloride 0.05%: reducing chemosis and eyelid swelling in subjects with seasonal allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78(supp230):48-51.
 26. Alexander M, Allegro S, Hicks A. Efficacy and acceptability of nedocromil sodium 2% and oleopatadine hydrochloride 0.1% in perennial allergic conjunctivitis. *Adv Ther* 2000; 17(3):140-7.
 27. Chaine G, Haouat M, Menard-Molcard C, ve ark. Central serous chorioretinopathy and systemic steroid therapy. *J Fr Ophtalmol*. 2001 Feb; 24(2):139-46.
 28. McKenna SP, Doward LC. Quality of life of children with atopic dermatitis and their families. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008 Jun; 8(3):228-31.
 29. Akdiş CA, Akdiş M, Bieber T, ve ark. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRAC-TALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118:152-169.
 30. Subramanyan K. Role of mild cleansing in the management of patient skin. *Dermatol Ther*. 2004; 17 Suppl 1:26-34.
 31. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, ve ark. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomized, double blind, parallel group study, *BMJ* 2003; 326:1367.
 32. Draelos ZD. Use of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in thin and sensitive skin areas. *Curr Med Res Opin*. 2008 Apr; 24(4):985-94.
 33. Lee JH, Lee SJ, Kim D, ve ark. The effect of wet-wrap dressing on epidermal barrier in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Nov; 21(10):1360-8.
 34. Tomi NS, Kränke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Jul; 53(1):67-72.

35. Gong JQ, Lin L, Lin T, ve ark. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006 Oct; 155(4):680-7.
36. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, ve ark. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2):198-205
37. Bäck J, Bartosik J. Systemic ketoconazole for yeast allergic patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001 Jan; 15(1):34-8.
38. Hanifin J. Systemic therapy of atopic dermatitis in children. Program and abstracts of the Society for Pediatric Dermatology Annual Meeting; July 12-15, 2007; Chicago, Illinois.
39. Hijnen DJ, ten Berge O, Timmer-de Mik L, ve ark. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Jan; 21(1):85-9.
40. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, ve ark. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol*. 2002 Aug; 147(2):324-30.
41. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999; 135:1522-5.
42. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, ve ark. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet-A phototherapy in adult atopic eczema: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2001 Jun 23; 357(9273):2012-6.
43. Ainley-Walker PF, Patel L, David TJ. Side to side comparison of topical treatment in atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 1998 Aug; 79(2):149-52.
44. Aaronson DW. The "black box" warning and allergy drugs. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jan; 117(1):40-4.
45. Ravenscroft JC, Layton AM, Eady EA, ve ark. Short-term effects of topical fusidic acid or mupirocin on the prevalence of fusidic acid resistant (*FusR*) *Staphylococcus aureus* in atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2003 May; 148(5):1010-7.
46. Hijnen DJ, ten Berge O, Timmer-de Mik L, ve ark. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Jan; 21(1):85-9.
47. Verma KK, Mittal R. Azathioprine as a therapeutic modality for the treatment of severe adult atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2001 Jul-Aug; 67(4):189-91.
48. Brown NA, Carter JD. Urticarial vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2007; 9(4):312-9.
49. Temiño VM, Peebles RS Jr. The spectrum and treatment of angioedema. *Am J Med*. 2008 Apr; 121(4):282-6.
50. Wang J, Sampson HA. Food anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2007 May; 37(5):651-60.
51. David TJ, Waddington E, Stanton RHJ. Nutritional hazards of elimination diets in children with atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 1984; 59:323-325.
52. Nowak-Węgrzyn A. Immunotherapy for food allergy. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2006 Jan; 5(1):23-34.
53. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M ve ark. Food anaphylaxis in schools: Evaluation of the management plan and the efficiency of the emergency kit. *Allergy* 2001; 56:1071-6.

54. Sicherer SH, Forman JA, Noone SA. Use assessment of self-administered epinephrine among food allergic children and pediatricians. *Pediatrics* 2000; 105:359-62.
55. Volcheck GW, Li JT. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:140-7.
56. Hefle SL. Hidden food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1:269-71.
57. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115:S482-S523.
58. N. Franklin Adkinson, Jr: Drug Allergy. In: Middleton E, ve ark. *Allergy Principles and Practice*. Vol.2, Ch.92, Sixth Edition. Mosby-Year Book Inc. St. Louis, Missouri, USA, 2003.
59. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int*. 2006 Mar; 55(1):9-16.
59. Bahna SL, Khalili B. New concepts in the management of adverse drug reactions. *Allergy Asthma Proc*. 2007 Sep-Oct; 28(5):517-24.
60. Wang J, Sampson HA. Food anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2007 May; 37(5):651-60.
31. Kalpaklıoğlu AF. Böcek Allerjisi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2003; 1(1):44-53.
62. Golden DBK. Insect allergy. In: Middleton E, ve ark: *Allergy Principles and Practice*. Vol.2, Ch.81, Sixth Edition. Mosby-Year Book Inc. St. Louis, Missouri, USA, 2003.
63. Graft DF, Golden DB, Reisman RE, ve ark. The discontinuation of Hymenoptera venom immunotherapy: report from the Committee on Insects of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:573.



Astım Tedavisi

Dr. Haluk Türkteş

Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu nedenle astımda tedavinin amacı hava yollarındaki inflamasyonu kontrol altına almaktır. Hastalar antiinflamatuvar ilaçları kullandıkları sürece inflamasyon baskılanır, buna bağlı olarak semptomlar kaybolur, solunum fonksiyonlarında ve bronş hiperreaktivitesinde düzelmeler sağlanır. Antiinflamatuvar tedavi kesilecek olursa relapslar görülür. Bu nedenle astımlı hasta semptomu olmasa bile antiinflamatuvar ilaçlarını düzenli kullanması gerekir. Bu arada, eğer hastanın yakınmaları ortaya çıkarsa bronkodilatör ilaçlar semptomları gidermek amacıyla kullanılır. Dolayısıyla, astım tedavisinde kullanılan ilaçlar iki ana grupta toplanabilir. Bunlar;

- Astımı kontrol altına alan ilaçlar (*Antiinflamatuvarlar*)
- Semptomları gideren ilaçlar (*Bronkodilatörler*)

Kontrol edici ilaçlar: Antihipertansifler ve antidiabetik ilaçlar gibi uzun süre kullanılması gereken, günlük, düzenli alınan ve astımı kontrol altında tutan ilaçlardır. Proflaktik, koruyucu, ya da idame tedavisinde kullanılan ilaçlar olarak da adlandırılır.

Bunlar

- İnhaler steroidler
- Uzun etkili beta2-agonistler
- Yavaş salınan Teofilin
- Lökotrien antagonistleri
- Kromonlar:sodium kromoglikat ve nedokromil sodyum
- Sistemik steroidler
- Anti-IgE

Günümüzde bilinen en etkin kontrol edici ilaç inhaler steroidlerdir. İnhaler steroidler hava yollarındaki inflamasyonu baskımlarken semptomlarda düzelmeye, solunum fonksiyonlarında normalleşmeye, bronş hiperreaktivitesinde azalmaya, yaşam kalitesinde artış, ataklarda, hastane yatışlarında ve mortalitede azalmalara neden olurlar. İnhaler steroidlerle yüksek oranda astım kontrolü sağlanabilmektedir. Yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda inhaler steroid dozunun arttırılması yerine uzun etkili bir beta-2 agonist eklenmesi ile daha iyi kontrol sağlanabilmektedir. Ancak ağır astımlı bazı hastalar daha yüksek doz inhaler steroidlerden yarar görebilir.

mektedir. Ses kısıklığı, orofarengeal kandidiazis ve öksürük gibi lokal yan etkiler görülebilir. Bu yan etkiler spacer kullanılarak, ya da ilaç sonrası gargara yapıp ağız yıkanarak azaltılabilir. Mümkün olduğu kadar düşük dozlarda kullanılması yan etki olasılığını azaltır. Tedavi dozlarında sistemik yan etkiler çok nadir görülürken, yüksek dozlarda uzun süre (>1 yıl) inhaler steroid kullanan, özellikle birlikte sık sık oral steroid tedavisi alan hastalarda sistemik yan etki açısından dikkatli olmak gerekir.

Lökotrien reseptör antagonistleri (Montelukast, Zafirlukast) daha zayıf antiinflamatuvar ilaçlardır. Kontrol edici olarak tek başına kullanıldığında etkileri düşük doz inhaler steroidlerin etkisinden daha azdır ve inhaler steroid almakta olan hastalarda inhaler steroid kesilip lökotrien reseptör antagonistlerine geçilemez. Bu ilaçlar hafif persistan astımda alternatif tedavi olarak kullanılmakta ve aspirine duyarlı astımı olan bazı hastalarda iyi yanıt alınabilmektedir.

Uzun etkili beta-2 agonistler (Formoterol ve Salmeterol) astım tedavisinde tek başına kullanılmamalıdır. Bu ilaçlar inhaler steroidlerle birlikte kullanıldığında yüksek oranda astım kontrolü sağlanabilmektedir.

Yavaş salınan teofilinler zayıf antiinflamatur, zayıf bronkodilatatör olmaları ve yan etkilerinin sık görülmesi nedeniyle astım tedavisinde ilk sıralarda önerilen bir ilaç değildir.

Semptom giderici ilaçlar: Bronkokonstriksiyonu düzeltip, buna bağlı ortaya çıkan nefes darlığı, öksürük, hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomları kısa sürede gideren ilaçlardır. Rahatlatıcı olarak da bilinen bu ilaçlardan ilk seçenek kullanılanlar salbutamol ve terbutaline gibi hızlı etkili beta2-agonistlerdir. Bu grup ilaçlar hergün düzenli olarak kullanılmazlar. Hastalar yakınmaları olduğu dönemlerde semptomlarını gidermek amacıyla kullanırlar.

Semptom giderici ilaçlar

- Hızlı etkili beta-2-agonistler
- Antikolinergikler
- Sistemik steroid

Astımda antikolinergikler (ipratropium bromid) ağır ataklarda beta-2 agonistlerle birlikte kullanılır ve additiv etki gösterirler. Beta blokerlerin neden olduğu astımda, ya da değişik nedenlerle beta-2 agonist kullanamayan hastalarda ilk seçenek semptom giderici ilaç antikolinergiklerdir.

UZUN SÜRELİ TEDAVİ

Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi astımda da tedavinin başarısında en önemli faktör hasta eğitimidir. Semptomların sürekli değil zaman zaman olması, ilaçların hastaların alışık olmadığı bir yöntemle (inhalasyonla) verilmesi, birden çok ilaç kullanılması gibi astıma özgün faktörler

hasta uyumunu daha da güçleştirmektedir. Bu nedenle tedavinin temelini hastanın eğitimi oluşturur. Tedavinin başarılı olabilmesi için gerekli olan bileşenler aşağıda özetlenmiştir.

- Hasta eğitimi ve hasta/hekim işbirliğinin oluşturulması
- Risk faktörlerine maruziyetin azaltılması
- Astımın değerlendirilmesi, tedavisi ve izlenmesi

Hasta eğitimi: Tedavinin başarılı olabilmesi için hastanın ve yakınlarının işbirliğine gereksinim vardır. Hastanın hastalığını tanıyabilmesi, risk faktörlerinden uzak durabilmesi, tedavisini ayarlayabilmesi ve iyi bir yaşam sürebilmesi için hastanın ve ailesinin astım konusunda eğitilmesi gerekir. Hastalığın özellikleri, tetik çeken faktörler, kullanılacak ilaçlar, ilaçların hangi amaçlarla kullanılacağı, ilaç yan etkileri, astım kontrolü, kontrol odaklı tedavi gibi konularda hasta bilgilendirilip eğitilirken PEF ölçümleri, inhalasyon teknikleri ve spacer kullanımı konusunda da beceri kazandırılması gerekmektedir.

Risk faktörlerine maruziyetin azaltılması: Astımlı hastanın duyarlı olduğu antijen, ya da iritanlarla karşılaşması semptomların artmasına, astım kontrolünün kaybolmasına, hatta akut ataklara neden olur. Bu nedenle tetik çeken etkenlerin saptanıp, ortamdan uzaklaştırılması astım tedavisinde önemli bir adımdır. Bu sayede astımlı hastalarda atak sayıları, semptomlar ve ilaç kullanımı azalmaktadır. Bu amaçla alınan önlemler non-farmakolojik sekonder profilaksi olarak kabul edilir. Astımda alınacak ilk önlem sigara içen hastada sigaranın bırakılmasıdır. Yapılan çalışmalarda sigaranın astım kontrolünü güçleştirdiği ve steroide olan yanıtı azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle astımlı hasta sigara içmemelidir. Atopik astımlılarda allerjenlerin çevreden uzaklaştırılması ile uzun dönemde hava yolu inflamasyonu ve bronş hiperreaktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, mesleksi astımı olan kişinin erken dönemde etkenden (kimyasal duyarlayıcı) uzaklaştırılması ile irreversibl hava yolu obstrüksiyonunun önlenebileceği bildirilmiştir. Ev içi ve dış ortam allerjenleri ve hava kirliliğini azaltabilmek için alınan çevre kontrol önlemleri atakların önlenmesinde, semptomların ve ilaç kullanımının azalmasında, sonuç olarak hastalığın kontrol altına alınmasında önemli rol oynarlar.

Gastroözefageal reflü, rinosinüsit, obesite, obstrüktif uyku apnesi, allerjik bronkopulmoner aspergillozis gibi hastalıklar değişik mekanizmalarla astım kontrolünü zorlaştırır. Risk faktörlerinden korunmanın yanı sıra astım kontrolünü güçleştiren ve sıklıkla astımla birlikte görülen bu hastalıkların da tedavi edilmesi gerekir.

Astımın değerlendirilmesi, tedavisi ve izlenmesi: Günümüzde astım tedavisi kontrol odaklıdır. Hekime başvuran her hastada öncelikle astım kontrol düzeyi belirlenmelidir. Kontrol altında olan hastada tedavide sorun yok demektir. Kontrolü yetersiz olan hastada ise tedavi kontrol sağ-

lamaya yöneliktir. Hastaların çoğunda uygun tedavi ve hekim hasta işbirliği ile astım kontrolü sağlanabilir. Kontrol sağlanan kişiye ise kontrolün sürekli olması için hasta yakından izlenmelidir. Kontrol odaklı tedavide uyulması gereken üç kural vardır.

Bunlar:

- Astım kontrolünün değerlendirilmesi
- Kontrol sağlamaya yönelik tedavi
- Kontrolün sürdürülmesi için izleme

Astım Kontrolünün Değerlendirilmesi

Hipertansiyonda kan basıncının 120/80 mmHg'nın, diabette Hba1c'nin 6.5 gr/dl altına düşürülmesi kontrol sağlandığını gösterir. Astım hava yolu inflamasyonu, solunum fonksiyonları ve semptomlar ile tanımlanır. Bu nedenle astımda kontrol hedeflenirken tüm bu değişkenlerin düzelmesi, iyileşmesi beklenmelidir. Hipertansiyon, ya da liabette olduğu gibi tek bir parametre ile kontrol düzeyi belirlenemez. Semptomların derecesi, solunum fonksiyon testlerinde oluşan azalmalar, emptomları gidermek için gereksinim duyulan günlük bronkodilatör ilaç miktarları ve aktivite kısıtlamasına neden olup olmadığına bakılarak kontrol düzeyi saptanır. Tam kontrol sağlanmış bir hastada gece/ gündüz semptomu, aktivite kısıtlaması ve semptom giderici ilaç gereksinimi hiç olmamalı, solunum fonksiyonları (PEF, FEV₁) normal olmalı ve hasta hiç atak geçirmemelidir. Tablo 1'de astım kontrol düzeyleri gösterilmektedir. Zaman sınırlamasının yaşandığı günlük klinik pratikte Astım Kontrol Testi (ACT), Astım Kontrol Anketi (ACQ) gibi sorgu formları ile çok kısa sürede astım kontrol düzeyleri belirlenebilir.

Kontrol sağlamaya yönelik tedavi: Hastanın kontrol düzeyi ve halen kullandığı ilaçlar tedavi seçimini belirler. Kontrol altına olmayan bir hastada kontrolü sağlamak amacıyla ilaç dozu ve çeşidi artırılır, ancak tedavi ayarlanmadan önce hasta ilaçları doğru kullanıp kullanmadığı ve

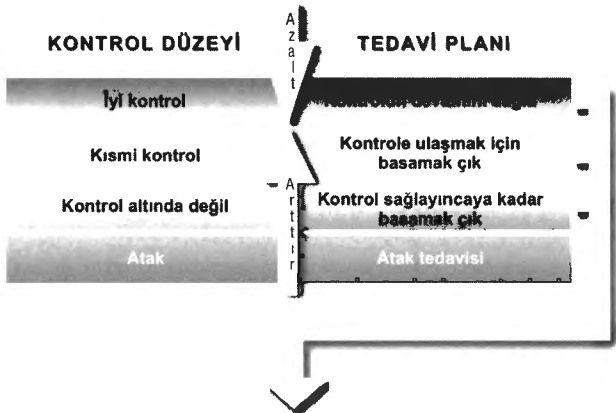
TABLO-1 ■ Astım kontrol düzeyleri

Özellik	Kontrol altında (Hepsi olmalı)	Kısmi kontrol (Herhangi biri varsa)	Kontrol altında değil (Üç ve fazlası varsa)
Gündüz semptomu	Haftada ikiden az	Haftada ikiden fazla	Haftada ikiden fazla
Gece semptomu	Yok	Var	Var
Aktivite kısıtlaması	Yok	Var	Var
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Haftada ikiden az	Haftada ikiden fazla	Haftada ikiden fazla
PEF ya da FEV ₁	Normal	<%80	<%80
Atak	Yok	Yılda birden fazla	Var

risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Halen tedavi almakta olan ancak kontrol altında olmayan hastada tedaviye uyum sağlanıp tetikleyiciler uzaklaştırıldıktan sonra 2-6 hafta süreyle izlenir. Eğer kontrol sağlanamıyorsa bir basamak üste çıkılır. Gece semptomu olan, günlük aktiviteleri kısıtlanmış, ya da ilk kez alevlenme ile başlayan hastalarda daha hızlı kontrol sağlamak için kısa süreli oral steroid tedavisi verilebilir. Daha önce hiç tedavi almamış, ilk kez tedavi başlanacak hastada ise astımın ağırlığı belirlenip ona göre tedavi düzenlenebilir, ancak genellikle ikinci basamaktan, semptomları ağır olan hastalarda ise 3. basamaktan başlanması uygundur. Kontrol altına alınan ve en az 3 aydır kontrolde olan hastada ise kontrolü sağlayacak en düşük tedavi basamağı ve dozu belirlemek amacıyla tedavi azaltılır. Buna kontrole dayalı basamak tedavisi denir. Her basamakta astımı kontrol altına almak için gerekli tedavi Şekil 1'de özetlenmiştir.

Semptomları gidermek için gerektiğinde kısa etkili bronkodilatörleri kullanmak **birinci basamak tedavinin** temelini oluşturur. Burada ilk seçenek ilaç kısa etkili inhaler beta₂-agonistlerdir

İkinci basamakda ilk seçenek ilaç düşük doz inhaler steroidlerdir. Inhaler steroid kullanamayan, ya da inhaler steroidlere bağlı inatçı ses kısıklığı gibi lokal yan etkiler görülen hastalarda lökotrien reseptör antagonistleri kullanılabilir. Inhaler steroid ile kontrol altına alınan hastalarda inhaler steroid kesilip lökotrien reseptör antagonistine geçilemez. Bu durumda hastaların çoğunda kontrolün kaybolma olasılığı yüksektir. Diğer seçenekler (yavaş salınımlı teofilin ve kromonlar) ikinci basamak tedavide rutin olarak önerilmezler



ŞEKİL 1 ■ Astımda kontrole dayalı basamak tedavisi.

Üçüncü basamakta ilk seçenek ilaç düşük doz inhaler steroid ile uzun etkili beta-2 agonist (LABA) kombinasyonudur. Uzun etkili beta-2 agonistlerle inhaler steroidlerin additif etki göstermeleri nedeniyle genellikle düşük doz inhaler steroid yeterlidir. Kontrol sağlanamayan hastalarda inhaler steroid dozunun arttırılması gerekir. Kombinasyon tedavisi yerine orta-yüksek doz inhaler steroid, ya da düşük doz inhaler steroid ile lökotrien reseptör antagonistinin birlikte kullanılması da diğer tedavi seçenekleridir.

Üçüncü basamakta kontrol altına alınamayan astımlı hastalar ayırıcı tanı, risk faktörleri, tedavi zorluğu nedenleri açısından tekrar değerlendirilmelidir. Dördüncü basamakta kontrol sağlamak için iki ya da daha fazla kontrol edici ilaç gerekebilir. İlk seçenek ilaç orta doz inhaler steroid ile uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonudur. Kontrol sağlanamayan hastalarda lökotrien reseptör antagonisti gibi üçüncü bir ilaç tedaviye eklenir. Eğer yine kontrol sağlanamazsa yüksek doz inhaler steroid ile uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu kullanılır.

Beşinci basamak astım kontrolünde sorunların yaşandığı, ilaç yan etkileri pahasına kontrol sağlanmaya çalışıldığı, tedavi güclüğü çekilen astımlı hastaları kapsar. Dördüncü basamak tedaviye diğer kontrol edici ilaçların eklenmesi etkili olabilir. Kontrol altına alınamayan, günlük aktiviteleri kısıtlanmış ve sık atakları olan hastalarda oral steroid tedavisi düşünülebilir. Ciddi yan etkileri açısından izlenmelidir. Allerjik astımlı hastalarda kullandığı bu kontrol edici ilaçlara antiIgE tedavisinin eklenmesi kontrol sağlamada yararlı olabilir.

Kontrolün sürdürülmesi için izlem: Hangi basamakta olursa olsun bir kez astım kontrol altına alınınca kontrolün sürekliliğini sağlamak için hasta yakından izlenmelidir. Uygun tedavi ile astımlı hastalarda günler içerisinde semptomlar, haftalar içerisinde solunum fonksiyon testleri düzelir. İnflamasyondaki iyileşmeler ise aylar alabilir. Dolayısıyla uygun tedavi ile ancak 3-4 ayda astım tam kontrol altına alınabilir. Bu nedenle ancak 3-4 aydır kontrol altında olan hastada en düşük tedavi basamağı ve dozu belirlemek amacıyla tedavi azaltılıp basamak inilebilir. Daha erken doz azaltmaları astım kontrolünün bozulması ile sonuçlanabilir. Basamak inerken hangi ilacın ne miktarda azaltılacağı hastanın halen kullanmakta olduğu ilaç kombinasyonuna ve kontrolü sağlamak için gerekli olan doza bağlıdır.

Tek başına orta-yüksek doz inhaler steroid ile kontrol altında olan hastada basamak inerken her 3 ayda steroid dozu %50 azaltılarak kontrol sağlayacak en düşük doz belirlenir. Eğer hasta düşük doz inhaler steroid ile kontrol altında ise basamak inerken günde tek doz uygulamasına geçilebilir. İnhaler steroid ve uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu ile kontrol altında olan hastada basamak inerken her 3 ayda steroid dozunu %50 azaltması, birlikte uzun etkili beta-2 agoniste devam etmesi önerilir.

Kontrol sürüdürülebilirse kombinasyon preparatının günde tek doz kullanması uygun olur.

Kontrol kaybedildiğinde, hastanın semptomları arttığında kontrolü tekrar sağlamak için başvurulacak tedavi seçenekleri çok fazla değildir. Hızlı etkili beta-2 agonist ilaçlar (bronkodilatör) tekrarlanan dozlarda verilip semptomların düzelmesi sağlanabilir. Ancak bir iki günden daha uzun süre doz tekrarlarına gereksinim duyulması kontrol edici tedavinin yetersiz olduğunu gösterir. Bu durumda inhaler steroid dozu arttırılabilir. İki kat arttırmanın astım kontrolünü sağlamadığı, ancak dört kat ve daha fazla arttıışların düzelmeler sağlıyabileceği belirtilmektedir. Akut bir alevlenme söz konusu ise kısa süreli oral steroid ile astım kontrol altına alınabilir.

Kaynaklar

1. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2006.
2. Expert Panel Report III. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. J Allergy Clin Immunol 120:5 (Supplement S1-138) 2007.



Hışıltılı Çocuk

Dr. Arzu Bakırtaş

Hışıltı (vizing) alt solunum yollarında obstrüksiyon sonucu ortaya çıkan patolojik solunum sesidir. Vizing, solunum yollarının anatomik ve fizyolojik özellikleri nedeniyle bebekler ve küçük çocuklarda, büyük çocuklar ve erişkinlere göre daha kolay ortaya çıkar (Tablo 1). Bu nedenle bu yaş grubunda bir çok farklı hastalık vizinge neden olabilir (Tablo 2).

İlk 2 yaş içinde özellikle yaşamın ilk 6 ayında geçirilen ilk vizing atağı genellikle enfeksiyöz olup, tanısız bir sorun oluşturmamakta ve bronşiolit olarak tanımlanmaktadır. Halbuki tekrarlayan vizing özellikle bebekler ve küçük çocuklarda tanısız bir problemdir. Bu problemin çözümünde klinisyen için en değerli olan öyküdür. Doğumdan itibaren varolan ya da yenidoğan döneminde başlayan vizing konjenital yapısal solunum yolu anomalilerini akla getirmelidir. Bu grupta genellikle vizing persistandır ve laringomalazi varlığında stridor da duyulabilir. Bu olgularda araya giren viral solunum yolu enfeksiyonları vizing şiddetinin aralıklı olarak artmasına neden olsa da, malazik olgularda vizing genellikle ilk yıl içinde azalarak kaybolur. Prematür doğum, ventilatör tedavisi ve 1 aydan uzun süre oksijen tedavisi öyküsü olan bebeklerde ise vizing sebebi olarak bronkopulmoner displazi düşünülmelidir. Öyküsünde beslenmeyle vizing tarifleyen, nörolojik anomalileri olan, koordine yutma işlevini kazanama-

TABLO-1 ■ Bebek ve küçük çocuklarda vizingi kolaylaştıran nedenler

Fizyolojik özellik	Etki
Bronş düz kas kitlesi az	Yapısal destekte azalma Atelektazi riskinde artış
Bronşiyal müköz bezlerde hiperplazi	Müküs üretiminde artış Obstrüksiyon riskinde artış
İletim tipi büyük solunum yolu çaplarının düşük olması ve buna bağlı türbülans akım hızında azalma*	İletimde azalma Solunum yolu partikül filtrasyonunda azalma Obstrüksiyon riskinde artış Atelektazi riskinde artış
Solunum yolu ölçüsünde azalmaya bağlı periferik solunum yolu direncinde artış*	Obstrüksiyon riskinde artış Solunum işinde artış
Göğüs duvarı kompliansında artış	Solunum işinde artış
Diyaframın göğüs kafesine horizontal girişi ve yorgunluğa dayanıklı iskelet kas fibril sayısında azalma	Obstrüksiyonun distalinde atelektazi riskinde artış
Kollateral ventilasyonda eksiklik	

TABLO-2 ■ Bebekler ve küçük çocuklarda vizing ayırıcıları.

Enfeksiyonlar

Viral

- Respiratuvar sinsityal virüs
- Parainfluenza
- Adenovirüs
- Influenza
- Rinovirüs

- Klamidya trakomatis
- Tuberkülozis

Vizing fenotipleri

- Geçici erken vizing
- Non-atopik vizing (Viral enfeksiyonlarla tetiklenen vizing)
- Atopik vizing (Astım)

Yapısal anomaliler

- Santral solunum yolu duvar anomalileri
 - Laringomalazi, trakeomalazi, bronkomalazi
 - H tipi trakeoösefajiyal fistül
 - Laringeal yarık
- Solunum yollarına dışarıdan kompresyon yapan nedenler
- Vasküler halka
- Enfeksiyonlar veya tümörlere ikincil mediastinal lenfadenopati
- Mediastinal tümör veya kitle
- Solunum yolları lümen içi obstrüksiyon nedenleri
 - Solunum yolu hemanjiomu
 - Kistik adenomatooid malformasyon
 - Bronşiyal veya akciğer kistleri
 - Konjenital lobar amfizem
 - Aberan trakeal bronş
 - Sekestrasyon
 - Soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalığı

Kalıtımsal hastalıklar

- Kistik fibrozis
- Primer siliyer diskinezi
- İmmün yetmezlikler
- Bronşektazi

Bronkopulmoner displazi

Aspirasyon sendromları

- Gastroösefajiyal reflü
- Faregeal/yutma disfonksiyonu

Bronşiolitis obliterans

Yabancı cisim

miş bebeklerde ise tekrarlıyan vizing nedeni aspirasyon sendromları aklagelmelidir. Yine beslenmeyle kusan bir bebekte, persistan vizing öyküsü, gastroösefajiyal reflüyü düşündürmelidir. Vizingin beslenmeyle ilişkili olup, karın şişliği yakınması ve tekrarlıyan pnömonileri olan bir çocukta

trakeoösefajiyal fistül hatırlanmalıdır. Akraba evliliği veya kardeş ölüm öyküsü olan, eşlik eden gastrointestinal sistemle ilgili yakınmaların da bulunduğu bebeklerde kistik fibrozis veya immün yetmezlikler akla gelmelidir. Doğumdan itibaren burun akıntısı, kronik otit ve/veya sinüzit öyküleri primer siliyer diskineziyi düşündürmelidir. İlk vizing atağından (bronşiolit) sonra bir daha düzelmeyen ve vizingi giderek kötüleşen (progresif seyreden) bebeklerde ise öykü bronşiolitis obliteransa işaret etmektedir. Vizing atağı enfeksiyon öyküsü olmadan aniden öksürükle başlayıp hiç kaybolmuyor ve tekrarlayan pnömonilere neden oluyorsa yabancı cisim aspirasyonu akla gelmelidir. Aralarda hiç iyilik hali bulunmayan ve aylarca persistan vizing tarifleyen çocuklarda astım düşünülmemelidir. Ailede özellikle anne, baba ve kardeşlerde astım öyküsü ise tekrarlayan vizingi olan bir çocukta astımı destekler.

Fizik incelemede de ipuçları vizing ayırıcı tanısında önem taşımaktadır. Büyüme geriliği, nörolojik gelişme geriliği, santral siyanoz, çomak parmak, dekstrokardi, kardiyak üfürümler, tek taraflı duyulan vizing astım tanısından uzaklaştırmalıdır. Bunun yanı sıra atopik egzema, allerjik rinit veya konjunktivit gibi eşlik eden başka bir allerjik hastalığa ait bulgular, tekrarlayan vizing öyküsü veren bir çocukta akla astımı getirmelidir.

Laboratuvar testleri tekrarlayan vizingi olan bir çocukta ancak öykü ve fizik inceleme tanı için yeterli değilse veya düşünülen tanıyı destekleyen lab bulgularını aramak amacıyla veya düşünülmeyen hastalıkları kesin olarak ekarte edebilmek ve aileyi rahatlatmak adına yapılabilir. Daha önce çekilmiş bir akciğer grafisi yoksa, tekrarlayan vizingi olan çocuklarda bir defaya mahsus arka-ön akciğer grafisi istenmelidir. Akraba evliliği ve/veya kardeş ölüm öyküsü olan ve tekrarlayan vizingleri olan bebeklerde ter testi ve humoral immün yetmezlikler araştırılabilir. Persistan vizingi olup pozisyonla değişiklik gösterenlerde vasküler halka açısından baryumlu ösefagus grafisi istenebilir. Bu grafi ile ayrıca olası trakeoösefajiyal fistül ve reflü de incelenebilir. Ancak gastroösefajiyal reflüyü kesin göstermek için önerilen altın standart tetkik 24 saat pH monitorizasyonudur.

Tedaviye yanıt da vizing ayırıcı tanısında önemlidir. İnhaler bronkodilatör tedaviye en iyi yanıt veren vizing astımlılarda görülür. Eğer bir hastanın doğru inhalasyon tekniği kullanarak en az 1-3 ay süreyle ile 400µg/gün inhaler budezonid eşdeğeri steroid ve bronkodilatör tedavisine yanıtı yoksa, astım tanısı farklı hastalıklar veya eşlik eden ve tedaviye yanıtı güçleştiren durumlar açısından tekrar değerlendirilmelidir. Tedavi ile vizingin kaybolması ve tedavi kesildikten belli bir süre sonra şikayetlerin tekrarlaması ve yine inhaler steroid ve bronkodilatör tedavisi ile düzelmesi de astım tanısını güçlendirir.

Tekrarlayan vizinge neden olan tüm hastalıklar arasında en sık vizing nedenleri viral solunum yolu enfeksiyonları ve içlerinde astımın da yer aldığı vizing fenotipleridir. Bu nedenle vizing fenotipleri daha ayrıntılı ele alınacaktır.

Vizing Fenotipleri

Çocuklarda astım ve allerji üzerine uluslararası bir çalışmada “ISAAC” vizing prevalansı farklı ülkelerde % 4-32 arasında bulunmuştur.¹ İntra-uterin ve perinatal olaylar, genetik ve çevre etkileşimi ve bütün bunların halen gelişmekte olan immün ve solunum sistemi üzerine etkilerinin zamanlaması vizing prognozunda önem taşır. Bu nedenle bazı bebeklerde vizing yaşla beraber geçici bir olay olarak izlenirken, bir kısmında ise vizing atakları okul çağlarında da devam etmektedir. Vizingi okul çağında hala devam eden çocuklar astım olarak kabul edilmektedir. Bebeklik döneminde hangi vizingin geçici hangisinin ise persistan seyir göstereceğinin önceden belirlenebilmesinin önemli gerekçeleri vardır. Bunlardan biri persistan astımlı çocukların ilk vizing atağının, %25 inde 6 ay, %75 inde 3 yaş, %80 inde ise 6 yaşından önce rapor edilmesidir.² Bir diğer neden ise kronik hava yolu obstrüksiyonu riskinin bebeklikten bu yana vizing tarifleyen persistan astımı olan çocuklarda daha fazla bildirilmesidir.³ Bunların yanısıra astımda erken başlanan inhaler steroid tedavisinin hastalığın prognozunu değiştirebileceğinin savunulması, bu konuda çabuk davranmanın gerekliliğini göstermektedir.⁴ Bu amaçla doğumdan itibaren bebekleri izleyen kohort çalışmalar planlanarak, vizing oluşumu ve persistanlığına işaret edebilecek fizyolojik, genetik, çevresel ve infeksiyöz risk faktörleri belirlenmeye çalışılmaktadır.

Bu çalışmaların başlıcaları Amerika, İngiltere ve Almanya’da halen yürütülmektedir. Bunlardan ilki 1980 yılında Arizona’da TCRS “Tucson Children’s Respiratory Cohort” adı ile 1246 yenidoğan bebekle başlatılmıştır ve bu amaçla halen izlemi devam eden en uzun süreli kohorttur.⁵ TCRS de bebekler vizingli alt solunum yolu infeksiyonu ve astımdan sorumlu olabilecek muhtemel risk faktörleri yönünden doğumdan itibaren izlenmiştir. Bu kohortta bebekler doğumda, 3, 6, 8, 11, 13 ve 16 yaşlarında değerlendirilmişlerdir. Her değerlendirme döneminde solunum sistemi yakınmalarına yönelik anketler uygulanmış, periferik kan eozinofili yüzdeleri, serum IgE düzeyleri ve solunum fonksiyon testleri yapılmıştır. Deri testleri ve bronş provokasyon testlerine ilk defa 6 yaşındaki, PEF değişkenliğine ise ilk defa 11 yaşındaki değerlendirmeden itibaren bakılmıştır. Tucson kohortunda izlenen bebeklerin ~ %51 inde hiç vizing gelişmemiştir. Bu kohortta eğer bir çocuğun vizing atakları ağırlıklı olarak 3 yaşından önce sık olmuş ve daha sonra giderek azalarak adölesan dönemde hiç gözlenmiyorsa geçici, eğer 6 yaşında hala vizing atakları devam ediyorsa persistan vizing olarak tanımlanmıştır. Tucson kohortunda vizing gözlenen bebeklerin ~ %20 sinde vizing geçici, ~ %29 unda persistan bir seyir göstermiştir. Persistan vizing grubunun %40 ı non atopik, %60 ı ise atopik bulunmuştur.⁵ Yine aynı grupta vizing 3 yaşından önce başlamış ve 6 yaşında hala devam ediyorsa “erken başlayan persistan vizing” (~%14), vizing 3 yaşından sonra başlamış ve 6 yaşında hala devam ediyorsa “geç

başlayan persistan vizing" (%15) olarak tanımlanmıştır. Buna göre başlama yaşı, devamlılığı ve eşlik eden atopinin varlığına göre 3 ayrı vizing fenotipi belirlenebilmiştir:

1. Geçici erken vizing
2. Non atopik vizing
3. Atopik vizing (Astım)

Geçici Erken Vizing

Bu gruptaki bebeklerde ilk vizing atağı 3 yaşından önce gözlenmekte ve genellikle 3 yaşından sonra giderek azalmaktadır. Bu çocukların 6 yaşında vizing gözlenmemektedir. 11 yaşında ise vizing tamamen kaybolmaktadır. Ancak bu grup TCRS de 3 yaşından önce vizing gözlenen bebeklerin çoğunluğunu oluşturmaktadır. TCRS nin ilk yılında vizing gözlenen bebeklerin %80 i, ikinci yılında %60 ı, üçüncü yılında ise %40 ı geçici erken vizing grubunda yer almaktadır. Geçici erken vizing fenotipindeki bebeklerin atopik dermatit geliştirmediği, ailelerinde astım öyküsü olmadığı, vizingli dönemlerinde periferik kanlarında eozinofili izlenmediği, serum IgE düzeylerinin normal sınırlarda seyrettiği ve ilerleyen yaşlarda bronş hiperreaktivitesi veya PEF değişkenliği göstermedikleri belirlenmiştir. Bu grupta temel patoloji doğumdan itibaren bu bebeklerin yaşıtlarına göre daha düşük solunum fonksiyonlarına sahip olmaları ile açıklanmaktadır. Solunum fonksiyonlarındaki bu düşüklüğün ilk vizing atağından önce varolduğu gösterilmiştir. Prematürite, düşük doğum ağırlığı, anne yaşının küçük olması, intrauterin ve post-natal dönemde pasif sigara dumanına maruz kalmak ve bebeklikten itibaren kreşe gitme geçici erken vizing için belirlenen risk faktörleridir. Geçici erken vizingli çocuklarda yaşla beraber hava yolu rezistansının azalması ve dinamik kompliansın artması ile solunum fonksiyonlarında iyileşme görülmektedir. Bu da bu grupta vizingin geçici olmasının, solunum sisteminin mekanik özellikleri ile ilgili olduğunu göstermektedir. Bu çocukların solunum fonksiyonları yaşla beraber iyileşmekte ancak hiçbir zaman hiç vizing izlenmeyen yaşıtlarının seviyesine ulaşmamaktadır. Bu nedenle geçici erken vizing grubundaki çocukların erişkin hayatta sigara içmeleri durumunda daha sık kronik obstrüktif akciğer hastalığı geliştirme olasılıkları vardır.

Nonatopik Vizing

Persistan vizingli grubun %40 ını oluştururlar. Bu gruptaki bebeklerin vizing atakları sıklıkla viral solunum yolu infeksiyonunu takiben gelişmektedir ve respiratuar sinsisyal virus (RSV) bu atakların %50 sinden sorumlu ajan olarak tespit edilmiştir. Üç yaşından önce RSV(+) vizing izlenen bebeklerde 6 yaşında vizing prevelansı, diğer virüslerle oluşan vizinge göre 3-5 kat daha fazla bulunmuştur. Ancak RSV(+) vizingi olan çocuklardaki artmış vizing prevelansı yaşla giderek azalmakta ve 13 yaş civarında RSV(-) olanlardakinden farklı bulunmamaktadır. Doğumda solunum

fonksiyon testleri (SFT) normal olmasına rağmen, RSV(+) olanların 6 ve 11 yaşlarında prebronkodilatör SFT leri, RSV(-) olanlara göre daha düşük, bronkodilatör yanıtları ise daha iyi izlenmiştir. Ancak bu çocukların postbronkodilatör SFT leri arasında fark bulunamamıştır. Bu gruptaki hastalarda atopik dermatit, deri testlerinde atopik duyarlanma veya bronşial hiperreaktivite saptanılmamıştır. Bazılarında ailede astım öyküsü özellikle annede bildirilmiştir. Vizing ataklarında periferik kan eozinofil yüzdeleri normal, serum IgE düzeyleri ise atopik persistan vizingi olanlara göre daha düşük saptanılmıştır. Bu çocuklarda farklı olarak PEF değişkenliği gözlenilmiştir. Bu yüzden primer patolojinin hava yolu tonus kontrolünde bozukluk olduğu düşünülmektedir. Ancak bu patolojinin RSV ye bağlı vizingli alt solunum yolu infeksiyonu sonrasında oluşan spesifik bir immün cevaba bağlı geliştiğini söylemek zordur çünkü bu infeksiyon öncesinde çocukların yaşı gereği PEF izlemleri yapılamamıştır. Bu nedenle bu patolojinin RSV infeksiyonu öncesinde var olduğunu veya sonrasında geliştiğini söylemek mümkün değildir. Nonatopik vizingli çocukların prognozu atopik vizingi olanlara göre daha iyi bulunmuştur. Bu çocuklar genellikle 11-13 yaş arası remisyona girmektedirler.

Atopik Vizing (Astım)

Persistan vizingli grubun %60'ını oluşturmaktadır. Bu çocuklarda atopik duyarlanma ve sıklıkla ailede astım öyküsü mevcuttur. Atopik dermatit ve allerjik nezle gibi diğer atopik hastalıklar da sıklıkla vizinge eşlik etmektedir. Serum IgE düzeyleri en yüksek atopik vizing grubunda bulunmuştur. Viral infeksiyonlarda beklenen eosinopenik yanıt, bu grupta izlenmemekte aksine periferik kan sayımlarında eozinofili tespit edilmektedir. Non-atopik vizingi olanlar gibi atopik vizingi olanlarda da PEF değişkenliği bulunmaktadır. Farklı olarak tüm vizing fenotipleri içinde yalnızca bu grupta bronşial hiperreaktivite izlenmektedir. Bu çocukların doğumda bakılan SFT'leri normaldir. Ancak ilerleyen yaşlarda SFT'lerinin giderek bozulduğu ve 6 yaşında bakılan SFT'lerinin geçici erken vizingi olan gruptan bile daha düşük olduğu bulunmuştur. Atopik vizingi olan çocuklar erken (vizing 3 yaşından önce başlayan) ve geç (vizing 3 yaşından sonra başlayan) başlangıçlı olarak ikiye ayrılarak incelendiğinde, erken başlangıçlı atopik vizing grubunda serum IgE düzeylerinin daha yüksek, SFT prognozunun kötü, bronş hiperreaktivitesinin daha ağır olduğu izlenmiştir. Buna göre SFT'de bozulma en belirgin vizingi 3 yaşından önce başlayan ve 6 yaşında hala devam eden grupta olmaktadır. Atopik vizingli çocuklar, non-atopiklere göre daha geç remisyona girmektedirler (Tablo 3).

Son zamanlarda çocuklarda pubertede veya puberteden hemen sonra başlayan dördüncü astım fenotipi bildirilmiştir. Bu fenotip hakkında az sayıda veri bulunmaktadır. Özellikle kızlarda görüldüğü, atopik duyarlanmanın olduğu ve daha düşük oranda remisyona girdikleri rapor edilmiştir.

TABLO-3 ■ Persistan vizing alt gruplarının özellikleri

	Non-atopik vizing	Atopik vizing
IgE	Daha düşük	Yüksek
Atopik duyarlanma	Yok	Var
Vizing prevelansı	0-2yaş	3-4yaş
Astım tanısı	Daha erken	Daha geç
Astım remisyon	Daha erken	Daha geç
Ailede astım	Anne	Anne-baba

Vizing Fenotipleri İçin Risk Faktörleri

Tucson kohortunda annenin sigara içmesi hem geçici erken vizing hem de persistan vizing için risk faktörü olarak bulunmuştur. İki veya daha fazla kardeşe sahip olmak veya küçük yaşta kreşe başlamanın vizing prevelansı üzerine etkisinin bebeklik dönemi ve okul çağında farklı olduğu görülmüştür. Birden fazla kardeşe sahip olmak veya küçük yaşta kreşe başlamanın bebeklik döneminde vizing prevelansını artırdığı, okul çağından itibaren tam tersine vizing prevelansını, bir veya hiç kardeşi olmayan ya da kreşe gitmemiş çocuklara göre azalttığı saptanmıştır. Benzer şekilde ev ve çiftlik hayvanları ile temasın persistan vizing riskini azalttığı gösterilmiştir. İlginç olarak annesi astım olan ve sadece anne sütü ile beslenen bebeklerin anne sütü ile beslenmeyenlere göre astım tanısı alma olasılıkları daha fazla bulunmuştur. Bunun yanında erken ve muhtemelen perenial aeroallerjenlerle (Tucson yöresinde *Alternaria* ile) duyarlanma ve periferik kan eozinofilisinin, persistan vizing riskini artırdığı belirlenmiştir. Almanya’da yürütülen bir başka çalışmada (Multicenter Allergy Study) ise besin veya aeroallerjenlerle erken ve persistan duyarlanmaları, persistan vizing yani astım gelişimi için önemli risk faktörü olarak bildirilmiştir.⁶ Vizing fenotipleri ile ilgili “Isle of Wight” İngiltere’de başlatılmış bir diğer çalışmadır. Bu çalışmada erken ve geç başlayan persistan vizing fenotiplerinin gelişimini etkileyen faktörler karşılaştırılmış ve her iki si içinde genetik faktörlerin (atopik egzema, ailede astım öyküsü ve atopik duyarlanma) önemli olduğu ancak çevresel faktörlerin (ilk iki yılda sık geçirilen akciğer infeksiyonları, evde sigara içimi, doğumda düşük sosyokültürel seviye) sadece erken başlayan persistan vizingli olgularda önemli rol oynadığı saptanmıştır.⁷

Vizing Fenotiplerinde Solunum Yolu İnflamasyonu

Farklı vizing fenotiplerindeki solunum yolu inflamasyonu da farklı bulunmuştur.⁸ Persistan atopik vizing (astım) olan çocuklarda solunum yolu inflamasyonunun, non-atopik vizing (“viral-associated wheezing”) ve astımı olmayan atopik bireylerden anlamlı derecede farklı ve ağırlıklı olarak eozinofillerden oluştuğu rapor edilmiştir. Bunun tersine non-atopik vizingi olanlarda bronş submukozasında eozinofil yüzdesinin, astımı olmayan atopik bireylerden farkı gösterilememiştir.

Bebeklerde Astım Tanımında Kullanılan İndeksler

Doğumdan itibaren izlenen kohort çalışmalarının bir amacı da persistan vizing için risk faktörlerini diğerlerinden ayırarak, erken yaşta hangi vizingin astım olduğunu belirleyecek indeksler oluşturabilmektir. Tucson kohortunda bu amaca uygun klinikte kullanılacak iki indeks oluşturulmuştur.⁹ İndeksler oluşturulurken 2 majör kriter ve 3 minör kriterden faydalanılmıştır (Tablo 4). TCRS de iki ve üç yaşındaki değerlendirmelerde ailelere “Bu zamana kadar çocuğunuzun göğsünde hiç hırıltı/hışıltı duyuldu mu?” ve “Çocuğunuzun göğsünde ne sıklıkta hırıltı/hışıltı duyuldu?” diye iki soru yöneltilmiştir. Bu ikinci soru için vizing sıklığı birden beşe kadar derecelendirilmiştir (1: çok nadir – 5: günlerin çoğunda). Birinci soruya evet yanıtını verenler erken vizing olarak tanımlanmıştır. Birinci soruya evet diyenler arasından, vizing sıklığını ≥ 3 derecelendirenler ise erken sık vizing olarak kabul edilmişlerdir. Buna göre “Loose indeks” erken vizing ve 1 majör veya 2 minör kriter, “Stringent indeks” erken sık vizing ve 1 majör veya 2 minör kriter olarak tanımlanmıştır.

“Loose ve stringent indeks”in TCRS de 3 yaş altında astım tanısı için duyarlılıkları sırasıyla %41.4 ve %15.7 olarak bulunmuştur⁹ “Loose indeks” in duyarlılığının daha yüksek olması, çocukluk çağı astım bulgularının küçük yaşlarda daha hafif, ilerleyen yaşla ise daha ağır olduğunu düşündürmektedir. Bu yüzden vizing atakları bebeklik döneminde başlayan ve ileri yaşta da devam edecek olan erken başlangıçlı persistan astımlıları belirlemek “loose indeks” kullanıldığında daha olası gözükmektedir. Bunun yanında “stringent indeks” in astım tanısı için özgüllüğü “loose indeks” e göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %97.4 ve %84.7). Ancak 3 yaşın altında astım tanısı için “stringent indeks” kullanıldığında, bu dönemde şikayetleri hafif olan ancak okul çağında devam edecek bir grup persistan astımlı çocuk atlanılabilmektedir. Ancak klinikte kolaylıkla uygulanabilmeleri ve TCRS de “stringent indeksi” pozitif olanların dörtte üçünün 6-13 yaş arasındaki değerlendirmelerden birinde astım tanısı alması kullanımlarını desteklemektedir. TCRS de önerilen her iki klinik indeksin en büyük dezavantajları ise vizingi 3 yaşından sonra başlayan persistan vizingli çocukları önceden belirleyememesidir. Benzer şekilde bu indekslerin



TABLO-4 TCRS’de bebeklerde astım tanımında kullanılan klinik indeksler

Majör kriterler	Minör kriterler
Doktor tanılı atopik dermatit	Serumda eozinofili %4
Ebeveynde doktor tanılı astım	Soğuk algınlığı olmadan vizing
	Doktor tanılı allerjik nezle

“Loose indeks”: Erken vizing ve 1 majör veya 2 minör kriter
“Stringent indeks”: Erken sık vizing ve 1 majör veya 2 minör kriter

3 yaşından önce pozitif bulunması ileride bu çocuklarda %100 astım gelişeceği anlamını taşımamaktadır. Tucson kohortunda “loose indeks” i pozitif olan bebeklerin ~ %40 ında, “stringent indeks” i pozitif olanların ise ~ %25 inde, çalışmanın en az bir basamağında (6, 8, 11 veya 13 yaş değerlendirmelerinde) astım gelişmediği tespit edilmiştir. Ancak bu indekslerin negatif prediktif değerleri yani 3 yaşın altında astım tanımlayıcı indeksleri negatif bulunanlar arasından 6 yaşında astım geliştirmeyenlerin oranı her iki indeks için benzer ve oldukça yüksektir (“loose indeks” için %93.9, “stringent indeks” için %91.6).

İngiltere’de 1989 yılında 1456 yenidoğan bebekle başlatılan “Isle of Wight” kohortunda, Tucson kohortundan farklı olarak persistan vizing (astım) riskini belirleyen bir skorlama sistemi geliştirilmiştir.¹⁰ Bu skor sistemi persistan vizing için 4 risk faktörü belirlemiştir:

1. Ailede astım öyküsü
2. Hayatın ilk 2 yılında reküren ASYI
3. Hayatın ilk yılında reküren nazal şikayetlerin yokluğu
4. Dört yaşında atopik duyarlanma

Bu sistemde her bir risk faktörü 1 puan olarak skorlanmıştır. Buna göre risk skoru 0 olan bir çocuk %80 olasılıkla geçici erken vizing grubunda yer alacaktır. Bunun yanında risk skoru 4 olan bir çocukta %83 olasılıkla 10 yaşında hala vizing devam ediyor (persistan vizing= astım) olacaktır. Yine risk skoru 3 olan bir çocuğun 10 yaşında persistan vizing olasılığı, geçici erken vizing olasılığından 3 kat daha fazla olarak hesaplanmıştır. Ancak bu persistan vizing skorlama sistemi çocuk 4 yaşına gelmeden tam hesaplanamayacaktır çünkü atopik duyarlanmaya deri testi ile 4 yaşında bakılmaktadır. Bu nedenle persistan vizing riskinin %83 olasılıkla belirlenebildiği zamanda (en erken 4 yaşında), astımlı bir çocukta amaçlanan erken tanı ve girişim şansı için geç kalınmış olacaktır.

Cocuklarda vizing fenotiplerinin belirlenmesi sadece erken tanı, tedavi ve izlem için değil, bunların oluşumunu etkileyen genetik ve çevresel faktörleri öngörerek, gelişimlerini bebeklik hatta doğum öncesinde engellemek amacıyla önem taşımaktadır

Kaynaklar

1. Asher MI, Anderson HR, Stewart AW, ve ark. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12: 315-335
2. Mannino DM, Homa DM, Pertowski CA, ve ark. Surveillance for asthma – United States, 1960-1995. *CDC Surveillance Summaries. MMRW Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47(1): 1-27.
3. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, ve ark. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:14-20.
4. Szefer SJ. The natural history of asthma and early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(6): S549-S553.

5. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, ve ark. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(4): 661-675.
6. Illi S, Mutis E, Lau S, ve ark. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5): 709-714.
7. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Does environment mediate earlier onset of the persistent childhood asthma phenotype?. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(4):345-350.
8. Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, ve ark. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 27: 1027-1035.
9. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1403-1406.
10. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J* 2003; 22:767-771.



Çocuklarda Astım Tedavisi

Dr. Reha Cengizler

ATAK TEDAVİSİNİN GENEL PRENSİPLERİ

1. Tedavi, atağın şiddetine göre düzenlenir
2. Kullanılacak ilaçları seçerken, tedavi rehberlerindeki yaş gruplarına göre ilaçlar seçilir.
3. Daha objektif bir yaklaşım için “pulse oksimetre” cihazı olması yardımcıdır.
4. Tedavi sırasında şunları göz önünde tutmak gerekir:
 - Atağın oluşma süresi
 - Atak nedeniyle daha önce kullanılan ilaçlar
 - Hastanın almakta olduğu idame tedavi ilaçları
 - Birlikte başka hastalıkların varlığı
5. Hafif ve orta şiddette ataklar, birinci basamak merkezlerde tedavi edilebilir.
6. Hasta şu durumlarda hastane acil servisine gönderilmelidir:
 - Ağır atak
 - Komplikasyon şüphesi
 - Daha önce ağır atak öyküsü
 - Uygun tedavi ortamı olmayışı
 - Tedaviye cevapsızlık
7. İlaç seçimi ve dozları, atağın şiddetine ve hastanın cevabına göre ayarlanmalıdır.
8. Solunum yolu obstrüksiyonu ve hipoksemi olabildiğince çabuk düzeltilmeli, tedavi, relapsı önleyecek şekilde planlanmalıdır.

Atak Şiddetinin Belirlenmesi

Atak tedavisinin nerede yapılacağı kararı, atağın şiddetine göre belirlenir. Ağır ataklarda ilk müdahale yapılsa bile hasta en kısa sürede uygun bir sağlık merkezine götürülmelidir. Bu merkezlerde monitorizasyon, solunum fonksiyonları, oksijen saturasyonu ve kardiyak fonksiyonlar da izlenebilmelidir. Evde atak tedavisi, Tablo 2’de görülmektedir.²

1- Evde Astım Atağı Tedavisi

Bronkodilatör ilaçlar: İlk seçilecek ilaçlar, kısa etkili β_2 -agonist ilaçlardır. Bunların ölçülü doz şeklinde olanları çocuklarda maskeli aracı cihazlarla kullanılır. Hafif ve orta şiddette astım atağında etkilidir. Çeşitli nedenlerle bunu kullanmak mümkün olmadığında veya ağır ataklarda, β_2 -agonist ilaçlar, kompresörlü nebulizerler yolu ile de kullanılabilir.³⁻⁵ Hafif veya orta şiddette ataklarda hava yolunu süratle açmak için 20 dakika

TABLO-1 ■ Astım atağında derecelendirme

	Hafif	Orta	Ağır	Solunum yetmezliğine gidiş
Nefes darlığı	Yürürken	Konuşurken Bebek beslenirken cılız ağılama, besleme güçlüğü Oturmayı tercih eder	Dinlenmede Emmeyi reddeder Öne eğik oturur	
Konuşma	Cümlelerle	Duraklamalarla	Kelimeler	
Huzursuzluk	Ajite olabilir	Genellikle ajitedir	Genellikle ajitedir	Konfüzyondadır
Solunum hızı	Artmış	Artmış	Çok artmış	
	Uyanık çocukta normal solunum hızı			
	< 2 ay	< 60/dak.		
	2-12 ay	< 50/dak.		
	1-5 yaş	< 40/dak.		
	6-8 yaş	< 30/dak		
Aksesuar kas kullanımı ve suprasternal çekilmeler	Genellikle yok	Genellikle var	Genellikle var	Paradoks torako- abdominal hareket
Wheezing	Genellikle hafif ve ekspiratuvar	Şiddetli	Genellikle şiddetli	Yok
Nabız /dak.	Normal	Artmış	Çok artmış	Bradikardi
Pulsus paradoksus	Yo <10 mmHg	Olabilir 10-25 mmHg	Sıklıkla var 20-40 mmHg	Olmaması, solunum kası yorgunluğunu gösterir
	Çocukta normal nabız hızları			
	Bebekte	2-12 ay	< 160/dak.	
	Okul öncesi	1-2 yaş	< 120/dak.	
	Okul çocuğu	2-8 yaş	< 110/dak.	
İlk bronş açıcı ilaçtan sonra; Beklenenin veya kişisel en iyideğerin % 'si olarak	> % 80	% 60-80	< % 60	
PaO ₂ (hava verirken) ve / veya PaCO ₂	Normal Test gerekmez < 45 mmHg	> 60 mm Hg < 45 mmHg	< 60 mmHg Siyanoz olabilir > 45 mmHg	
% SaO ₂ (oda havasında)	> % 95	% 91-95	< % 90	
Parametrelerin tamamının olması şart değildir. Bir kısmının varlığı da akut atağı gösterir.				

TABLO-2 ■ Evde astım atağının tedavisi

Ölümcül astım atağı için yüksek risk taşıyan hastaların ilk tedavi sonrası acil tıbbi bakıma ihtiyaçları vardır.

Belirgin solunum sıkıntısı olan, kısa cümleler dışında konuşamayan, yardımcı solunum kaslarını kullanan, uyku hali olan hastaların ilk tedavi yapılırken doktor ile acil temas kurlmaları gerekmektedir.

Daha hafif bulgu ve semptomları olan hastalar aşağıdaki basamakları izleyebilirler. PEF değeri ölçülebiliyorsa PEF değeri <%50 olan hastaların acil tıbbi bakıma ihtiyaçları vardır. PEF %50-79 olan hastaların hızlı rahatlatıcı ilaca gereksinimleri vardır. Yanıtı göre doktorla temas kurulması gerekebilir.

İnhale hızlı etkili B2 agonist ölçülü doz inhale ile 2-4 püskürtme (salbutamol veya terbutalin) veya nebulizer ile (salbutamol 0.15 mg/kg/doz) 20 dakika ara ile bir saat içinde 3 kez tekrarlanabilir

İyi yanıt
PEF > % 80
Wheezing, dispne yok.
B2 agoniste 24-48 saat süre ile 3-4 saatte bir olmak üzere devam et.
Kısa süreli oral sistemik kortikosteroid eklemeyi düşün. Takip ve tedavi için doktorla temasa geç.

Yetersiz yanıt
PEF % 50-79
Wheezing, dispne devam eder (takipne).
Oral sistemik kortikosteroid ekle.
Kısa etkili B2 agoniste devam et.
Acil doktorla temas kur

Kötü yanıt
PEF < %50
Oral sistemik kortikosteroid ekle.
Kısa etkili B2 agonisti tekrar et.
Eğer solunum sıkıntısı ağır ise ve ilk tedaviye yanıt alınmadı ise hemen doktoru ara.

Acil servise başvurulur

aralarla 2-4 puff β_2 -agonist tekrarlanır. İlk saatten sonra, β_2 -agonist ihtiyacı, atağın şiddetine ve hastanın tedaviye cevabına göre belirlenir. Hafif ataklarda, her 3-4 saatte bir 2-4 puf yeterli olabilir. Orta şiddette; her 1-2 saatte bir 6-10 puf gerekebilir. Tedaviye cevap yoksa; hastaneye yönlendirilir.

İlk inhalasyon tedavisinden sonra, hasta yapabiliyorsa, PEF ölçümü ile cevap değerlendirilir. Eğer önceden bilinen kişisel en iyi değere ulaşmışsa veya beklenen en iyi değerin %80 veya üzerinde ise, ek tedaviye gerek kalmaz. 3-4 saat aralarla değerlendirilerek yeniden β_2 -agonist ilaçlar verilebilir

Kortikosteroidler

İnhale kortikosteroid kullanan hastaların atağın ilk belirtilerinde kortikosteroid dozunu artırması ile atağın başlamasının önlendiğini bildiren

çalışmalar vardır. İyi eğitilmiş, kronik seyirli hastada, hafif ataklarda evde prednisolon veya metil prednisolon 0.5-1 mg/kg/gün verilebilir. Ancak atak şiddetli ise evde zaman kaybetmeden hemen hastaneye başvurmak gerekir.

2- Hastanede Astım Atakı Tedavisi

Hastaneye astım atakı ile gelen çocukta, öykü önemlidir. Kullandığı ilaçlar, hastalığın süresi, şiddeti, eşlik eden durumlar, uyku bozuklukları, bu atak için verilen ilaçlar, daha önceki ataklar ve tedaviye yanıt gibi bilgiler, atak tedavisinde çok değerli ipuçları verir. Ancak bu öyküleri almak için zaman kaybetmeden hemen tedaviye başlanmalıdır.

Çocuklarda hastalık şiddetini belirlemede, tablodaki bilgilerden pratik olarak en önemli olanları nabız ve solunum hızıdır. Ancak aşağıdaki bulguların varlığı; hayatı tehdit eden bir atakı bildirir.⁶

- Sessiz göğüs
- Siyanoz
- Zayıf solunum
- Hipotansiyon
- Yorgunluk
- Konfüzyon
- Koma

Bu durumda hemen oksijen verilmeli, tedaviye başlanmalı ve yoğun bakım veya müdahale ortam ve ekipmanı bulunan servise yatırılmalıdır. Hastanede yapılacak tedavi algoritması Tablo 3'de görülmektedir.²

Tedaviye cevabı değerlendirebilmek için, mümkünse önce FEV₁ veya PEF ölçümü, arteriyel oksijen satürasyonu ölçümü veya "pulse oksimetri" ile izlem yapılmalıdır. Satürasyon normalde %95'in üstünde olmalıdır. %92'nin altında olması hastaneye yatış gerektirir.⁴ Tedaviye iyi yanıt vermeyen hastalarda, yüksek akımlı oksijen tedavisine rağmen oksijen satürasyonu %90'ın altında olan hastalarda arteriyel kan gazları bakılmalıdır. PaO₂ düzeyi 60 mmHg (8kPa) altında ve PaCO₂ düzeyi 45 mmHg (6 kPa) üzerinde olması, solunum yetmezliği düşündürür. Yakın monitorizasyon, entübasyona hazırlık ve mümkünse yoğun bakım ünitesine yatış gerektirir.

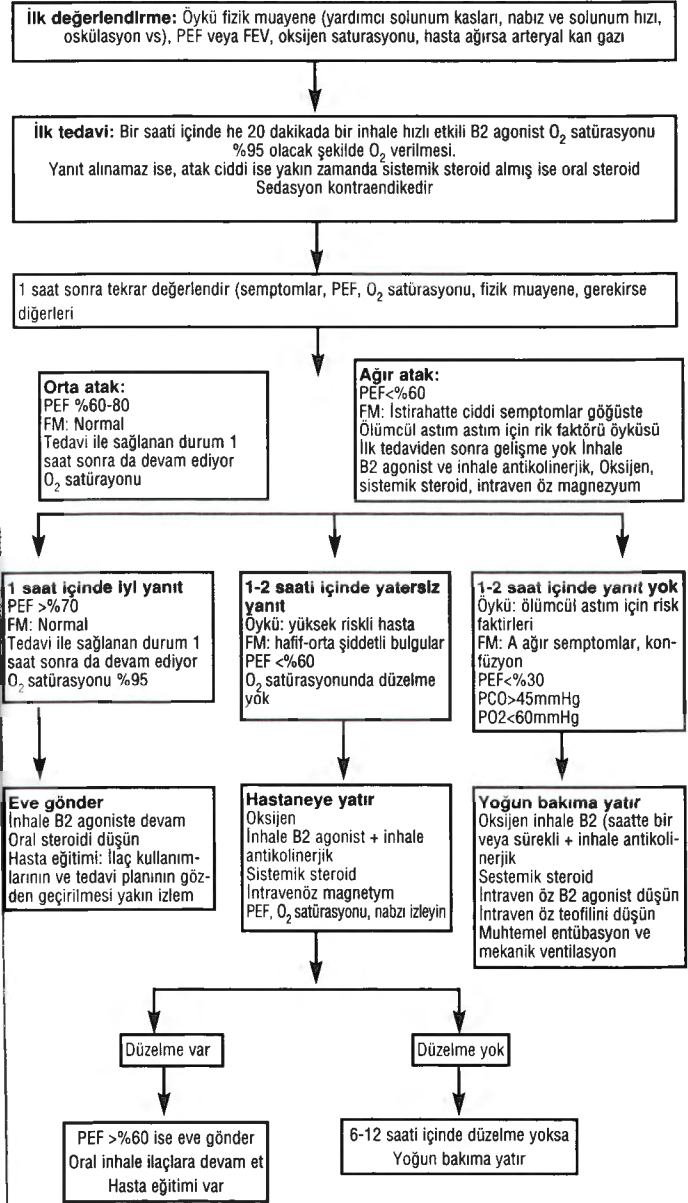
Fizik muayenede solunum sistemi enfeksiyonu bulgusu yoksa, akciğer grafisi çekilmesine gerek yoktur.

Hastanede Tedavide Prensipler

Genel yaklaşım: Hasta entübe edilmediyse, sedasyon uygulamak kontraindikedir.

Oksijen: Nazal kanül veya maske ile verilmelidir. Altta yatan kronik solunum yolu hastalığı olan çocuklarda dikkat edilmelidir. Oksijen, altta yatan hastalığı alevlendirebilir. Çok ağır hava yolu obstrüksiyonunda da

TABLO-3 ■ Acil serviste ve hastanede akut astım atağı tedavisi



%100 oksijen vermekle, ters bir etki ile arteriyel karbondioksit basıncı yükselebilir. Oksijen verilmesi, pulse oksimetri ile ayarlanmalıdır.⁷

Astım atağı sırasında yeterli sıvı alınamaması, insensibl kaybın artması, bazen kusmanın da eşlik etmesi nedeniyle dehidratasyona yol açabilir. Aşırı sıvı verilmesi de pulmoner ödeme yol açabilir. Ağır astımda uygun-suz antidiüretik hormon salınımı da olabileceği için sıvı alımı yakın izlenmelidir. Yaklaşık 1500-255 cc/m², yaşa uygun içerikli idame sıvı verilir.

Astım atağı genellikle viral enfeksiyonlarla tetiklenir. Bu nedenle tedaviye antibiyotik eklemenin bir yararı yoktur.⁶

β_2 -agonist bronkodilatör ilaçlar: Bu grup ilaçların oral, parenteral veya inhalasyon-nebulizasyon yolu ile kullanım şekilleri vardır. Ancak akut astım atağında oral kullanılmaz. İyi koopere olamayan, ajite çocuklarda nebulizer ile verilir. 2.5 mg/ 2.5 ml.lik salbutamol sülfat nebulizer ampuller 0.15 mg/kg/doz şeklinde, serum fizyolojik ile 2-3 ml'ye tamamlanarak verilir. 20 dakikada bir tekrarlanır. İhtiyaca göre 1-4 saat boyunca, 10 mg. total doza ulaşana kadar devam edilir. Bir diğer kullanım şekli de 0.5 mg/kg/saat dozunda devamlı nebulizasyondur.²

Bu yolla ilaç verilirken ipratropium bromid veya magnezyum sülfatla karıştırılarak daha etkili sonuç alındığını belirten çalışmalar olmakla birlikte, bu yaklaşım henüz netlik kazanmamıştır. Devamlı nebulizasyon ile tekrarlanan aralıklı dozların üstünlüğü konusunda da farklı sonuçlar içeren çeşitli çalışmalar vardır. Hastaneye atak nedeniyle yatırılan hastaların önce devamlı nebulizasyonla izlenmesi, ardından klinik iyileşmeyi değerlendirerek gerektiğinde verilmesi uygulanabilir.

Ölçülü doz inhaler ilaçlar da bir aracı cihazla birlikte, koopere olamayan veya 3 yaşından küçük çocuklarda bir yüz maskesi yardımı ile kullanılabilir. Aynı nebulizasyon gibi etkili olabilir. Her defasında 4-8 puff ile 20 dakika arayla 3 kez tekrarlanır. Sonra ihtiyaca göre 1-4 saat aralarla tekrarlanır.

β_2 -agonist ilacın daha seçici etkili ve yan etkisi azaltılmış formu olarak düşünülen levalbuterol (R)-albuterol de akut atak sırasında kullanılmıştır. Ancak çok daha pahalı olan bu ilacın standart kullanılan albuterole üstünlüğü gösterilememiştir. (ABD'de salbutamol albuteral denilmektedir).⁸ Devamlı nebulizasyona rağmen düzelme olmayan vakalarda, intravenöz β_2 -agonist de kullanılabilir. Nebulize salbutamol ek olarak iv bolus salbutamolün etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bolus şeklinde, 15 μ g / kg dozunda verilir. Devamlı iv infüzyon, ancak yoğun bakım ünitesinde, monitorize olarak, elektrolit kontrolü ile 1-2 μ g/dak şeklinde, 200 μ g /ml'lik solüsyon halinde, maksimum 5 μ g /kg/dak. dozunda verilir.²

Epinefrin (adrenalin)

Astım atağında rutin olarak önerilmez. Sadece inhale tedavi için ilaç veya ekipman yoksa, sc veya im olarak kullanılabilir.

Kortikosteroid

Orta ve ağır astım atağında yeri vardır. Solunum yolu inflamasyonunu kontrol eder; lenfosit, eozinofil, mast hücresi ve makrofaj aktivasyonunu düzenler, proinflamatuvar mediatörler tarafından uyarılan vasküler sızıntıyı azaltır, harap epiteli düzeltir, siliyer hücre-goblet hücre oranını normalleştirir, mukus sekresyonunu azaltır, proinflamatuvar sitokin üretim ve salınımını azaltır.⁷ Akut astım atağında, inhale kortikosteroidün etkisi sınırlıdır. Hareket edebilen hava içinde ve doza bağımlı etki az olacağı için, tercih edilmez. Sistemik kullanım gereklidir.⁹ Oral veya parenteral kullanım arasında etki açısından fark yoktur. Ancak gecikmiş gastrik boşalma, kusma, kooperasyon eksikliği, ajitasyon gibi nedenlerle çocuğa o sırada oral acı bir ilacın verilmesi zor olabilir. Bu nedenle parenteral tercih edilir. Damar yolu açılmışsa iv, yoksa im. verilebilir. Kortikosteroid tedavisine başlamakta gecikmemek gerekir. Etkisi 3-4 saat içinde görülür. Atak sonrası da 3-5 gün devam edilip doz azaltılmadan kesilebilir. Ancak ağır astımlı olup düzenli sistemik kortikosteroid kullanan hastalar, yine idame dozlarına dönebilirler. Sistemik kortikosteroidi kullanırken ara verilmiş olan idame inhale kortikosteroid tedavisine yeniden başlanır. Kısa süreli sistemik kortikosteroid kullanımında yan etki beklenmez; ancak hiperglisemi, hipertansiyon ve akut psikoz da rapor edilmiştir.¹⁰

Antikolinergik İlaçlar

Ağır ataklarda, inhale β_2 -agonistlere inhale ipratropium bromid eklenmesi, tedaviyi olumlu etkilemektedir. Başlangıçta verilen β_2 -agoniste yeterli cevap alınamazsa, nebulize ilaç solüsyonu içine 125-250 mg/doz ipratropium eklenir.²

Doz, β_2 -agonist ile karıştırılarak aynı anda verilir ve ilk saat 20-30 dakika aralarla verilir sonra 4 saatte bir tekrarlanır.¹¹

Teofilin

Hafif ve orta astım atağında kullanılmaz. Etki edebildiği doz ile toksik dozunun çok yakın olması ve yan etkileri, kullanımını sınırlar. Tekrarlanan β_2 -agonist ve kortikosteroid dozuna cevap vermeyen hastalarda, yoğun bakım ünitesinde kullanılabilir. EKG monitorizasyonu ile 20 dakikada infüzyonla verilen 5 mg/kg'lık bir yükleme dozundan sonra 1 mg/kg/saat dozunda infüzyonla verilir. Kan ilaç düzeyi yakın izlenmelidir. Toksik etkileri; bulantı, kusma, taşikardi ve ajitasyon şeklinde görülebilir. Ciddi ve hayatı tehdit eden yan etkiler; kardiyak aritmi, hipotansiyon, konvülzyon, ve hatta ölüme kadar götürebilir.

Magnezyum Sülfat

Kalsiyum emiliminin inhibisyonuna ikincil kas gevşemesi yapması etkisi nedeniyle kullanılır. Astım tedavisinde ilk kez 1936 yılında kullanılmış-

tır.⁷ Yapılan meta analizlerle, nebulize β_2 -agonist ve sistemik kortikosteroide eklenen intravenöz magnezyumun.¹² ve inhale magnezyumun¹³ atak tedavisine yararı olduğu gösterilmiştir. Ancak henüz rutin tedavi yöntemleri arasına girmemiştir. Günde 25-75 mg/kg dozuna kadar (maksimum 2 gr), 20 dakikada yavaş infüzyon şeklinde tek doz olarak verilir. Devamlı drip infüzyon şeklinde kullanılmaz. İn hale dozu net değildir.¹⁴

Helyum-Oksijen Tedavisi

Distal hava yollarına oksijen taşınmasını kolaylaştırmayı amaçlar. %60-80 oranında helyum, daha az oksijen içeren bir karışımdır. Bir çalışmada, ağır astımlı çocuklarda kullanılmış, önemli bir yararı gösterilememiştir.¹⁵ Cochrane meta analizinde de benzer sonuçlar alınmıştır.¹⁶ Yeni bir çalışmada, devamlı albuterol verilen akut astım ataklı çocuklarda heliox verilenlerin sadece oksijen verilenlerden daha iyi cevap verdiği gösterilmiştir.¹⁷

Lökotrien Düzenleyici İlaçlar

Literatürde bu ilaçların atak tedavisinde kullanımını gösteren az sayıda çalışma vardır. Bir kısmında etkili olduğundan bahsedilmektedir.¹⁸

Entübasyon ve Mekanik Ventilasyon

Solunum yetmezliği olmadıkça entübasyon kullanılmaz. Kesin endikasyonlar; kardiyopulmoner arrest, ağır hipoksi ve çocuğun mental durumunun süratle bozulmasıdır. Gereksiz entübasyon, bronkospazmın artmasına yol açar. Baro travma riski de yüksektir. Son yıllarda non invaziv pozitif basınçlı ventilasyon kullanımı çalışmaları vardır.

Ketamin

Yüksek analjezik etkili, bronkodilatasyon da yapan bir anestezi ajandır. Mekanik ventilasyon uygulanan çocuklarda kullanılır.⁷

Acil Servis ve Hastaneden Taburculuk Kriterleri

Tedavi sonrası FEV1 ve PEF değerleri beklenenin veya kişinin en iyi değerinin %60'ı ve üzerinde olanlar taburcu edilebilir. %40-60 arasında olanlar; dışarıda iyi takip edilebilecekse taburcu olabilir.

Taburcu Edilirken Önerilecekler:

- Sistemik kortikosteroide 3-5 gün; hastanın durumuna göre gerekirse 10 güne kadar devam edilir
- Bronkodilatör ilaçlar, atak öncesi duruma dönene kadar klinik duruma göre azaltılarak devam edilir, normale dönünce kesilir.
- Atak sonrası ipratropium bromide kesilir
- İn hale kortikosteroid başlanır. Önceden alıyorsa, devam edilir.
- İyileşme döneminde durum stabil olana kadar uzun etkili β_2 agonist ilaç kullanılmamalıdır

- Hastanın ilaç kullanımı, klinik bulguları yorumlama ve izlemi ile ilgili eğitimi gözden geçirilmelidir.
- Tetikleyici faktörler saptanmaya çalışılıp, bunlardan sakınmalıdır
- Takip ve tedavi planı yeniden düzenlenmelidir.
- İletişimin devamı, tedavinin düzenlenmesi ve uygulanması yakın izlenmelidir.

KRONİK ASTIM TEDAVİSİ

Çocuklarda uzun süreli astım tedavisinde 2 temel yaklaşım söz konusudur.

1. Hasta ve ailenin eğitimi, çevre kontrolü
2. İlaç tedavisi

Astım, dinamik bir hastalıktır. Zaman içinde iyileşme veya kötüleşme yönünde değişimler gösterir. Tedavide amaç, en erken dönemde korunma önlemleri ile hastalığın ortaya çıkmasını önlemek, olan hastalığın ilerlemesini durdurmak, kontrol altında tutmak ve iyileştirmektir. Bütün bu işlemler sırasında da yaşam kalitesini yükseltmek önemlidir. Tüm aşamalarda hasta çocuğun ve ailenin de olaya aktif katılımı gerekir. Bu, eğitimle mümkündür. Öncelikle çocuk ve aileye, anlayabilecekleri bir netlikte hastalık hakkında bilgi verilmelidir. Hastalığın seyri, prognozu, tedavinin önemi vurgulanmalıdır. Kullanılan ilaçlar, dozları, kullanım şekil ve süreleri, olası yan etkileri, evde tedavinin ne zaman, nasıl, nereye kadar uygulanabileceği, ne zaman doktora başvurmaları gerektiği gibi bilgiler tam ve doğru olarak öğretilmelidir. Doğru tedavi ile çocukluk astımının iyileşebileceği vurgulanmalıdır. Patolojik boyutta kalıcı da olsa, kliniğe yansıyan tam kontrol altına alınma durumu, aileler için tamamen iyileşme olarak yorumlanabilir. Aksi takdirde iyileşmeyecek bir hastalık için aile desteği de azalacaktır.

Ocak 2004'de, GINA (Global Initiative for Asthma) heyeti, astım tedavisi ve önlenmesindeki global stratejiyi değiştirmiştir. Eskiden sadece astımın şiddetine göre tedavi planlanırken, artık hastalığın klinik kontrolü ön plana alınmıştır. Bu yaklaşımda ulaşılmaya istenen hedefler;

1. Normal aktiviteyi sağlamak
Okul devamsızlığını önlemek
Beden eğitimi derslerine ve fizik aktivitelere katılımı sağlamak
2. Uyku bozukluğunu önlemek ve düzeltmek
3. Astım semptomlarını önlemek
4. Astım ataklarının şiddetlenmesini önlemek
5. Normal solunum sistemi fonksiyonlarını sağlamak
6. Tedavinin yan etkilerini önlemek veya en aza indirmektir.

Yapılan çok merkezli bir araştırmaya göre ülkemizde astımda tam kontrol düzeyi yaklaşık %1.5 olup, %50 hastada son 1 yılda acil başvurusu, %25 hastada da hospitalizasyon gerektiği bulunmuştur.¹⁹ Bu durum da rehberler eşliğinde, daha doğru ve objektif verilerle astım tedavisi gerekliliğini vurgulamaktadır.

Astım Tedavisi

İlaçlar; semptomları kontrol eden (koruyucu) ilaçlar ve semptom giderici (rahatlatıcı) ilaçlar olmak üzere iki grupta toplanır.

Koruyucu ilaçlar, düzenli olarak ve uzun süreli kullanıldıklarında, inflamasyonu; buna bağlı olarak da klinik durumu kontrol eden ilaçlardır. Bu gruba; inhale ve sistemik kullanılan kortikosteroidler, lökotrien düzenleyici ilaçlar, inhale kortikosteroid + β_2 agonist kombinasyonları, teofilin, kromonlar, uzun etkili oral β_2 agonistler ve anti-IgE ilaçlar girer.

Rahatlatıcı ilaçlar; sadece semptom döneminde kullanılan ilaçlardır. Bronkospazmı ve birlikte görülen diğer semptomları gidermeyi amaçlar. Kısa etkili inhale β_2 agonist ilaçlar, inhale antikolinerjikler, kısa etkili teofilin, kısa etkili oral β_2 agonist ilaçlardır.

İlaç Uygulama Yolları

Tüm yaştaki çocuklarda en önemli ilaç kullanım yolu inhalasyon yodur. Bazı küçük desteklerle, her yaşta etkili olarak kullanılabilir. Ölçülü doz inhale ilaçları kullanırken en etkili sonuca ulaşmak için, yaş gruplarına göre; hatta bireylere göre farklı inhalasyon ilaç ve cihazları kullanılır. Genel olarak "volum spacer" denilen bu aracı cihazları seçerken; maliyet, emniyet, yaşa uygunluk, kolaylık gibi özellikleri de göz önüne alınır. Bu aracı cihazlarla kullanılan ölçülü doz inhaler ilaçlar, nebulizlerle kullanılan ilaçlardan daha çok tercih edilmelidir.

Normalde, direkt kullanımda orofarinkse yapışacak olan büyük ilaç partikülleri, cihaz tarafından tutularak oral ve gastrointestinal emilim; buna bağlı sistemik etki azalacaktır. Ayrıca saatte yaklaşık 70 km. hızla püskürtülen ilacın eşzamanlı olarak nefes yoluyla alınması çok zordur. En iyi koşullarda bile %... kadarı akciğerlere ulaşır. Oysa bu aracı cihazlar, ilacın içinde birkaç saniye fazla asılı kalmasını sağlayarak, inhalasyon için 3-5 nefeslik bir zaman kazandırır. Ayrıca ilaçların orofarinkste oluşacak yan etkilerini de önler. Yaşa göre önerilen aracı cihazlar Tablo 4'de görülmektedir.

"Yaş grubu Tercih edilen cihaz Alternatif cihaz 4 yaştan küçük Ölçülü doz inhalerlerin maskeli uygun bir aracı cihaz ile kullanımı Yüz maske si ile nebulizer tedavi 4-6 yaş Ölçülü doz inhalerlerin ağız parçalı uygun bir aracı cihaz ile kullanımı Ağız parçası ile nebulizer tedavi 6 yaştan bü-

TABLO-4 Çocuklarda yaşa göre tercih edilmesi gereken inhalasyon cihazları

"Yaş grubu	Tercih edilen cihaz	Alternatif cihaz
4 yaştan küçük	Ölçülü doz inhalerlerin maskeli uygun bir aracı cihaz ile kullanımı	Yüz maskesi ile nebulizer tedavi
4-6 yaş	Ölçülü doz inhalerlerin ağız parçalı uygun bir aracı cihaz ile kullanımı	Ağız parçası ile nebulizer tedavi
6 yaştan büyük	Kuru toz inhaler veya ölçülü doz inhalerlerin bir aracı cihaz ile kullanımı	Ağız parçasıyla nebulizer tedavi

yük Kuru toz inhaler veya ölçülü doz inhalerlerin bir aracı cihaz ile kullanımı Ağız parçasıyla nebulizer tedavi

Bu cihazlara ulaşmak mümkün olmadığında, bir plastik şişenin arkasını kesip yüzeyi yaslayıp, şişe ağzından ilaç sıkarak dahi bu tür bir aracı cihaz görevi görebilir. Akut atakta, uyum güçlüğünde, bazen küçük bebekte ölçülü doz inhaler yerine nebulizer ilaçlar da kullanılabilir. Ancak bunlar, pahalı, kullanımı uzun zaman gerektiren cihazlardır. Ölçülü doz inhaler ilaçlar da doğru kullanımla nebulizerler kadar etkilidir.⁵

Koruyucu İlaçlar

Inhale Kortikosteroidler

En etkili kontrol edici ilaçlardır. Tüm yaştaki çocuklarda kullanılır. 5 yaşından büyük çocuklarda: Hafif astımlı çocukların çoğunda günde 100-200 µg. budesonid yeterlidir.²⁰ Bazı hastalarda optimal kontrol ve egzersize bağlı atakların önlenmesi için günlük dozu 400 µg'a çıkmak gerekebilir. Çok sayıda hastada daha yüksek doz gerekebilir.²¹ Semptomların kontrolü ve solunum fonksiyonlarında düzelme, 1-2 hafta içinde başlar. Bazı hastalarda daha uzun sürebilir. İlaç kullanımı kesilirse, astımın kontrolüne haftalar veya aylar içinde bozulur.¹

5 Yaş ve Altı Çocuklarda

Inhale kortikosteroidler ve etkileri 5 yaş üstü çocuklara benzer. Ancak ilaç kullanımına uyum, aracı cihaz kullanımı daha zordur. Hastaların çoğunda, 400µg ve altındaki budesonid dozu yeterlidir. İlacın kesilmesi ile hastalığın kontrolü yine haftalar, aylar içinde bozulur. Virüsle tetiklenen "wheezing" ataklarında, inhaler veya intermittan sistemik kortikosteroid kullanımı tartışmalıdır.

Yan etkiler: Uzun süreli kortikosteroid kullanımının en önemli riski, boy uzaması üzerindeki olumsuz etkisi riskidir. Bu konuda çok çalışmalar yapılmış; ortak sonuçta, günde 400 µg ve altında kullanılan ilacın, final boy üzerinde önemli bir etkisi olmadığı, düşük sosyoekonomik durumdan da-

ha az etkilediği görülmüştür.²² Çocuklarda kortikosteroidlerin büyüme ve kemiklerle ilişkisi şöyle özetlenebilir¹

- Kontrolsüz veya ağır astım, büyüme ve final boyu olumsuz etkiler
- Günde 100-200 µg. inhale kortikosteroidin büyümeye olumsuz etkisini gösteren bir çalışma yoktur.
- Tüm inhale kortikosteroidler, yüksek dozda büyüme geriliğine yol açabilir.
- Büyüme geriliği etkisi doza bağlıdır.
- Inhale kortikosteroidlerin büyümeye etkisi, yaş gruplarında farklıdır. 4-10 yaş arası en duyarlı dönemdir.
- Tedavinin ilk yılında kortikosteroide bağlı büyüme yavaşlaması geçicidir.
- Inhale kortikosteroid tedavisi alan astımlı çocuklar; beklenen erişkin boyuna ulaşırlar; ulaşmaları biraz geç olur.
- Inhale kortikosteroid kullanımı, kemiklerde kırılma riskini artırmaz
- 2-5 yıl boyunca kullanılan inhale kortikosteroide bağlı kemik mineral dansitesi etkilenmemiştir.

Günde 200 µg ve altındaki budesonid dozları hipotalamik-pituitar-adrenal aks üzerinde herhangi bir baskılanmaya yol açmaz. Katarakt gelişmesini artırıcı bir etkisi yoktur.

Bazı çocuklarda saldırganlık, hiperaktivite uykusuzluk, beklenmeyen davranışlara yol açtığı bildirilmişse de; bunlar bireysel raporlar olup, uzun süreli kontrollü çalışmalarda bu tür yan etkiler saptanmamıştır.

Uzun süre inhale kortikosteroid kullanımı, tüberküloz da dahil solunum yolu enfeksiyonlarına zemin hazırlamaz.

Diş çürümeye de olumsuz etkisi yoktur. Astımlı çocuklarda rapor edilen dental erozyonların, β_2 agonist kullanımına bağlı oral pH'nın düşmesi ile ilişkisinden bahsedilmektedir.

Oral kandidiazis riskine karşı aracı cihaz kullanımı ve ilaç kullanımı sonrası ağız çalkalamak yararlıdır.²³ Ses kısıklığı veya diğer ses değişiklikleri, plasebodan fazla değildir. Ciltte ekimoz oluşması da şüphelenilen yan etkilerdendir; ancak günde 500 µg budesonidi 6 yıl kadar kullanmakla bile bu yatkınlığın inhale kortikosteroidle ilişkisi gösterilememiştir.²⁴ Tablo 3'de değişik inhale kortikosteroidlerin eşdeğer dozları görülmektedir.

Lökotrien Düzenleyici İlaçlar

5 Yaşından Büyük Çocuklarda

Genel olarak etkilidir. Ancak etkisi düşük doz kortikosteroidten azdır. Düşük doz inhale kortikosteroid kullanmasına rağmen yeterli kontrol sağlanamayan çocuklarda bu grup ilaçların eklenmesi, belirgin düzelmeye sağlar, atakları azaltır. Orta şiddette persistan astımlı çocuklarda, kulla-

nılan inhale kortikosteroidle lökotrien düzenleyici eklenmesi dah az, kortikosteroid dozunu arttırmak daha çok düzelme sağlar.

5 Yaş ve Altındaki Çocuklarda

Büyük çocuklardakine ek olarak, 2-5 yaş arası intermittan astımlı çocuklarda virüslerle tetiklenen astım ataklarını azaltır.

Önemli bir yan etkileri de yoktur.

Uzun Etkili β -2-agonistler

Genellikle kortikosteroidlere ilave olarak kullanılır. Tek başına koruyucu olarak kullanılmamalıdır.

5 Yaş Üstü Çocuklarda

Astım sadece inhale kortikosteroidle kontrol altına alınamamışsa eklenir. Semptomlara etkisi ve semptomatik ilaç kullanımını azaltıcı etkisi üzerinde farklı raporlar vardır. Atak sıklığını azalttığına dair veri ise yoktur. Tek doz inhale β_2 agonist kullanımı, egzersize bağlı bronkokonstrüksiyonu saatler boyunca önler. Bu ilaçların, inhale kortikosteroidlerle kombine formları, ayrı ilaçların peşpeşe kullanımından daha etkilidir. Bu kombinasyonlar, β_2 agonistlerin tek başına değil, kortikosteroidle ek kullanımını da garantiler.¹

5 Yaş ve Altı Çocuklarda

Orta ve ağır dereceli astımlı 4 yaş ve üstü çocuklarda inhale kortikosteroid ve β_2 agonist kombinasyonu, astım ataklarını azaltmıştır.²⁵ Yan etkiler: Uzun kullanımda bile iyi tolere edilmektedir. Ancak tek başına kullanımı önerilmez. Mutlaka bir inhale kortikosteroidle ilave olarak, tercihen de kombine preparat şeklinde kullanılmalıdır.

Teofilin

5 yaşından büyük çocuklarda, tek başına veya inhale kortikosteroidle ilave tedavi olarak etkilidir. Plaseboya göre hem semptom, hem de solunum fonksiyonunu düzeltmede etkilidir. Egzersizle tetiklenen bronkospazma karşı da etkilidir. İn hale veya oral kortikosteroid kullanan ağır astımlı çocuklarda, ilave tedavi olarak hem daha iyi kontrol sağlar, hem de kortikosteroid dozunu azaltmayı sağlar. 5 yaşından küçük çocuklarda da yararlı olduğuna dair yayınlar vardır. Ancak etkisi, düşük doz kortikosteroidden bile azdır. Etkili olması için plazma düzeyi 5-10 $\mu\text{g/ml}$ olmalıdır. Daha düşük dozda da etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. 10 mg/kg/gün dozunda, etkili olarak kullanılabilir. Günde 3-4 kez kullanılan normal teofilin yerine günde 2 kez kullanılan yavaş salımlı formları da vardır. Ancak yararlanımı, eliminasyonu bireysel farklılıklar gösterir. Astım dışında ek hastalığı olmayan çocuklarda kan teofilin düzeyi ile izleme gerek yoktur. Yüksek dozda kullanılırken veya teofilin metabolizmasını etkileyecek ilaç, gıda kullanımında plazma düzeyi ölçülmelidir.

Yan etkileri: En yaygınları; bulantı, kusma, baş ağrısı ve iştahsızlıktır. Huzursuzluk, çarpıntı, taşikardi, aritmi, karın ağrısı, kusma, nadiren gastrointestinal kanama görülebilir. Yan etkiler, genellikle 10 mg/kg/gün üzerine çıktığında görülür. Aşırı doz, ölüme neden olabilir.¹

Kromonlar: Sodyum Kromoglikat ve Nedokromil Sodyum

Çocuklarda astımın uzun süreli tedavisinde yeri oldukça sınırlıdır. Meta analizlerde plasebodan iyi; düşük doz inhale kortikosteroidden daha az etkili bulunmuştur. Nedokromil sodyumun atakları azalttığı gösterilmiştir. Ancak uzun dönemde astıma bir etkisi yoktur. Tek doz kullanımla hem nedokromil, hem kromolin, egzersiz ve soğukla tetiklenen bronkospazmı hafifletebilir. 5 yaşın altındaki çocuklarda bu ilaçlarla yapılan az sayıda çalışmanın da sonuçları değişiktir.

Yan etkileri: Öksürük, boğazda iritasyon, nadiren tersine etki ile bronkospazma neden olabilir. En yaygın yan etkileri; inhalan yolla kullanılmasına rağmen ağızda kötü tad, baş ağrısı ve bulantıdır.^{26, 27}

Uzun Etkili Oral β_2 -Agonistler

Salbutamol ve terbutalinin uzun etkili oral preparatları, astımın gece semptomlarını azaltır. Ancak kardiyovasküler uyarı, anksiyete, iskelet kasında tremor gibi potansiyel yan etkiler, kullanımını sınırlar. Dozaj, hastaya göre ayarlanır. Etki ve yan etkilere göre belirlenir.

Sistemik Kortikosteroidler

Uzun süreli kullanımdaki yan etkileri nedeniyle sadece ağır ataklarda ve ağır persistan astımda bütün diğer tedavileri almasına rağmen düzelmeyen astamlarda kullanılmalıdır.

Rahatlatıcı İlaçlar

Hızlı Etki Eden β_2 Agonist ve Kısa Etkili Oral β_2 -Agonist İlaçlar

Tüm yaştaki çocuklarda, inhale β_2 -agonistler en etkili ve tercih edilen bronkodilatör ilaçlardır. Oral ve parenteral kullanıma göre hızlı etkisi, daha az yan etki riski ile tercih edilir. Egzersizle ve diğer nedenlerle tetiklenen bronkospazma karşı 0.5-2 saat kadar bir süre korur. Uzun etkili β_2 -agonistler daha uzun süre korur. Sistemik kullanımda bu etki görülmez. Oral tedavi, inhaler tedaviyi kullanamayan çocuklarda düşünülmelidir.

Yan etkiler: Yüksek doz kullanımda, iskelet kasında tremor, baş ağrısı, çarpıntı ve ajitasyon görülebilir. Sistemik kullanımda daha sık görülebilen bu yan etkiler, ilacı kesince geçer.

Antikolinergikler

Inhale antikolinergikler, çocukluk astımının uzun süreli tedavisinde kullanılmaz.

Anti IgE

Düzenli tedaviye cevap vermeyen, 11 yaşın üzerindeki ve total IgE düzeyi yüksek ve yılboyu allergyenlere duyarlı ağır astımlı çocuklarda ek tedavi olarak kullanılması önerilmektedir.

Diğer İlaçlar

Oral kortikosteroid kullanıp yine de kontrol altına alınamayan hastalarda, mutlaka astım uzmanı doktor gözetiminde kullanılır. Ciddi yan etki riskleri vardır. Metotreksat, siklosporin, altın bu grupta sayılabilir.

Astım tedavisinde intravenöz immünglobulin kullanılmaz

Makrolid grubu antibiyotiklerin de antiinflamatuvar etki ile kortikosteroid dozunu azaltıcı yararı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır.

Allergen Spesifik İmmünoterapi

Sakınılması mümkün olmayan aeroallerjenlere tolerans geliştirmeyi amaçlamaktadır. Konvansiyonel immünoterapi, allerjenlerin belli doz ve planda, belli aralıklarla cilt altına uygulanması şeklindedir. Doğru hastada, doğru zamanda uygulanması önemlidir. Mutlaka allerji uzmanı tarafından karar verilir başlanmalı ve planlanmalıdır. Uygulaması da anafilaksiye müdahale edebilecek ekip ve donanımın olduğu ortamda yapılmalı hasta her enjeksiyondan sonra en az yarım saat gözlenmelidir. Hafif ve orta şiddette astımda uygulanabilir, ağır astımda uygulanmaz. Allerjik rinitin astıma dönmesini önlediği, allerjik hastalığın doğal seyrine etkisi olduğu ile ilgili yayınlar vardır. Ev tozu akarları ve polenlerde en etkilidir. Bazı mantar türlerinde, bazı hayvan (özellikle kedi) tüyü allerjisinde de etkisi vardır. Yeni allerjenlere duyarlılık gelişimini önlediğine dair yayınlar da giderek artmaktadır. Anafilaksi riskini azaltmak amacı ile sublingual olarak da uygulanabilmektedir. Çocuklarda etkinliği konusunda çalışmalar halen sürmektedir. Bu yolla uygulamada da anafilaksi türü yan etkiler rapor edilmeye başlanmıştır.^{1,28-30}

Astım Kontrolünün Sağlanması için Basamak Tedavisi

GINA rehberi baz alınarak hazırlanan basamak tedavisi, Tablo 5'de görülmektedir. Genel olarak 5 yaş üstü çocuklar, adölesanlar ve erişkinler tabloda ayrıntılı açıklanmaktadır. 5 yaş altı için ise, metin içinde ilaçların herbirinde dikkat edilmesi gereken ayrıntılar belirtilmiştir. Tedaviye başlarken seçilecek farmakolojik tedaviyi, hastanın klinik durumu ve halen kullanmakta olduğu ilaçlar belirlemektedir. İlaç kullanmayan persistan astımlılarda, 2. basamaktan başlanması önerilmektedir. Tedavi altındaki hastada en az 3 aydır kontrol sağlanmışsa, bir alt basamağa geçilebilir. Kontrolü sağlayan en düşük doz ve basamakta tedavi uygulanmalıdır. Kısmi kontrolde ise bir üst basamağa geçilmesi önerilmektedir. Tedavi basamağı yükseltilirken seçilecek ilacın fiyatı, etkinliği ve güvenilirliği göz önünde bulundurulmalıdır.

Basamak 1

Sadece ihtiyacı olduğunda rahatlatıcı ilaç kullanılır. Egzersize bağlı bronş spazmı oluyor, başka hiç sorun olmuyorsa, bir üst basamağa geçilir. Ancak yine egzersizde bronkospazm oluyorsa, egzersiz öncesi hızlı etkili β_2 agonist, lökotrien düzenleyici ilaçlar veya kromonlar verilebilir.

Basamak 2

Tabloda görüldüğü gibi, devamlı ve düzenli bir ilaçla astım kontrol altına alınmaya çalışılır.

Basamak 3

Gerektiğinde eklenen rahatlatıcı ile birlikte düzenli olarak bir veya iki koruyucu ilaç kullanılır. Çocuklarda; özellikle 5 yaşın altında, uzun etkili inhale β_2 agonistlerin de içinde bulunduğu kombinasyonlarla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu yaş grubunda inhale kortikosteroidin doz artırılması, kombinasyon tedavisinden daha etkilidir.

Basamak 4

Basamak 3 ile kontrol altına alınamayan hastaların, çocuk allerji uzmanı bulunan merkeze gönderilmesi önerilmektedir. Bu basamakta kullanılacak ilaçlar ve artırılan dozları, yan etki potansiyeli de taşıyacağından, hastanın yakın izlenmesi gerekir. Ayrıca tanının tekrar gözden geçirilmesi, tedavisi zor astım açısından da değerlendirilmesi gerekir.

Basamak 5

Kullanılan ilaçlar en yüksek dozda ve sistemik yan etki potansiyeli de en fazladır. Bu gruptaki 11 yaş üstü çocuklarda, şartlar sağlanıyorsa gerektiğinde anti-IgE tedavisi de uygulanabilir.

İdame Tedavisinin Kontrolü

Astımlı hastanın, her basamakta yakın izlemi önemlidir. Astım değişken bir hastalıktır. Semptomların artması, atak geçirmesi, kontrolün kaybolması durumlarında müdahale edilerek duruma uygun tedavi ayarlanmalıdır.

Hasta ilk tedavi planlanmasından 1-3 ay sonra ve daha sonra da ortalama 3 ayda bir kontrole çağrılmalıdır. Akut atak sonrası ise 1-4 hafta gibi daha yakın kontrol edilmelidir.

Nadir de olsa küçük çocuklarda görülebilen spontan remisyonlarda, gerekirse 1. basamak gibi yaklaşım uygulanıp, kontrol aralığı açılrsa da izleme devam etmek uygundur.

Tedavi Basamağının İnilmesi

Tedavide yalnız inhale kortikosteroid kullanılıyorsa, üç aylık dönemlerde %50'lik doz azaltımı yapılmalıdır. Düşük doz kortikosteroidle iyi kontrol sağlanıyorsa, günde tek doz ile devam edilebilir.

TABLO-5 ■ Beş yaş üzerindeki çocuklarda astımın basamak tedavisi

Kontrol düzey		Tedavi seçimi		
Kontrol altında	↓ azaltır ↑ artırır	Tedaviye devam edilecek ve en düşük kontrol edici		
Kısmen kontrol altında		Kontrol altına alınca kadar basamak arttır		
Kontrolsüz		Kontrol altına alınca kadar basamak arttır		
Alevlenme		Alevlenmeyi tedavi et		
Tedavi basamakları				
Basamak 1	Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4	Basamak 5
Astım ile ilgili eğitim Çevre kontrolü				
İhtiyaç olduğunda kısa etkili beta-2 kullanımı	İhtiyaç olduğunda kısa etkili beta -2 agonist kullanımı			
Kontrol edici ilaç seçenekleri	Birini seç	Birini seç	Bir veya fazlası ekle	Bir veya fazlası ekle
	Düşük doz inhale steroid	Düşük doz inhale steroid + etkili beta 2 agonist	Orta veya yüksek doz inhale steroid + uzun etkili beta 2	Oral kortikos (En düşük doz)
	Lökotrien modifiye edici ilaçlar	Orta-yüksek doz inhale steroid	Lökoterin modifiye edici ilaçlar	Anti Ig E
		Düşük doz inhale steroid + Lökotrien modifiye edici ilaçlar	Yavaş salımlı teofilin	
	Düşük doz inhale steroid + Teofilin			

Kombine tedavilerde, önce kombinasyondaki inhale kortikosteroid dozu %50 azaltılmalı, iyi kontrol devam ediyorsa, bir sonraki aşamada ilave ilaç kesilmelidir. Alternatif olarak kombinasyon tedavisine günde tek doz şeklinde de devam edilebilir. En düşük dozda koruyucu ilaçla hastanın en az 1 yıldır semptomu olmamışsa, koruyucu ilaç kesilebilir.

Tedavi Basamağının Çıkılması

Bir veya iki günden uzun süreli sık bronkodilatör kullanılması gerekirse, koruyucu tedavi arttırılmalıdır.

İnhale kortikosteroidler: Semptomların arttığı dönemde inhale kortikosteroid dozunun 2 katına çıkılması etkili değildir. Ancak erişkinlerde 4 kat arttırılması etkili olabilmektedir. Bu yüksek doz 7-14 gün devam ettirilmelidir. İnhalasyon kortikosteroidine uzun etkili β_2 agonistlerin kombinasyonu, astım kontrolüne olumlu katkıda bulunabilir. Atak döneminde de kombinasyonun dozunun en az 2 gün süre ve 2-4 kat arttırılması ile yarar gösterdiğini bildiren çalışmalar vardır. Ancak 5 yaş ve altındaki çocuklarda bu yaklaşımın yararı yoktur. Küçük çocuklara önerilmez.

Astım atağı tedavisinden sonra idame tedavi, önceki basamaktan devam edebileceği gibi atakla birlikte kronik olarak tedavi yetersizliğini dü-

şündüren bir kontrol bozulması durumunda da, ilaç kullanımının, dozunun doğruluğu incelenmeli, sorun yoksa bir basamak yukarı çıkılmalıdır.

Tedavisi Zor Astım

4. basamak tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan astımdır. Kortikosteroid dozu, genelde kullanılanlara göre çok daha yüksek dozlarla çıkılabilir. Bu durumdaki hasta, mümkünse çocuk allerjisi uzmanı tarafından yeniden değerlendirilmelidir.

- Astım tanısı doğru mu? Ayırıcı tanı dikkatle gözden geçirilir
- Tedaviye uyum iyi mi?
- Sigara dumanına maruziyet var mı?
- Eşlik ederken astımı ağırlaştıran kronik sinüzit, gastroözefagial reflü ve benzeri durumlar var mı?

Yeni Tedaviler

Bu grup tedaviler içinde Anti -IgE tedavisine basamak tedavisinde yer verilmiştir. Pek çoğu deneme aşamasında olan, bazıları kullanma aşamasına gelen yeni ilaçlar araştırılmaktadır. Astımın inflamasyon mekanizmalarının her birini durduracak veya son ürünleri inhibe edecek ilaçlar geliştirilmektedir. Anti -TNF, selektif fosfodiesteraz inhibitörleri, antitriptaz tedaviler, anti-CD4 tedaviler, nörokinin antagonistleri ve anti-sitokin ilaçlar bunlardan bazılarıdır.³¹ Yeni tedavi yaklaşımlarına ışık tutmak için farmakogenetik alanında çalışmalar devam etmektedir.³²

İlerde belki de hangi hastanın hangi tedaviye cevap verebileceği baştan belirlenerek, her hastaya bireysel tedaviler düzenlenebilecektir.

Astım tedavisi için alternatif tedavi yöntemleri de zaman zaman karşımıza çıkmaktadır. Akupunktur, biyorezonans, çeşitli bitkisel ilaçlar, ayurveda, buteyko, mağara, tuz, iyon ve benzeri tedavi yöntemlerinden bahseden yayınlar vardır. Yapılan meta analizlerle bu tür alternatif tedavilerin kanıta dayalı tıpta yararlı olduğu gösterilememiştir.³³

Sonuç olarak, Astımın tedavisi bir bütündür. Korunma ve eğitim, bu bütünün ilk adımlarıdır. Bugünkü bilgiler ışığında, astımın kontrolünde kortikosteroidler, semptom rahatlatmada β_2 agonistler en etkili ilaçlardır. Astım tedavisi, uluslararası kılavuzlar eşliğinde, bu kılavuzları baz alarak ülke içinde bilimsel kuruluşların oluşturacağı rehberler göz önüne alarak yapılmalıdır. En azından hastaya zarar vermemek açısından yanlış ve ek-sik tedavilerden kaçınmak gerekir.

Kaynaklar

1. 2006 GINA report: global strategy for asthma management and prevention. Available at: <http://www.ginasthma.org>. Accessed January 18, 2007.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute. National asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report August 2007. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>

3. Monge RMB, Montaner AE, Benitez MF, ve ark. Consensus statement on the management of pediatric asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006; 34: 88-101.
4. Dizdar EA, Tuncer A. Çocukluk çağında astım atak tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007, 3(9):38-45
5. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (2): CD000052.
6. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guidelines on the Management of Asthma. A National Clinical Guideline. Revised ed. May 2008. Available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf>
7. Mannix R, Bachur R. Status asthmaticus in children. *Curr Opin Pediatr* 2007, 19:281-287.
8. Qureshi F, Zaritsky A, Welch C, ve ark. Clinical efficacy of racemic albuterol versus levalbuterol for the treatment of acute pediatric asthma. *Ann Emerg Med* 2005; 46: 29-36.
9. Spahn JD, Szeffler SJ. Steroid therapy for asthma in children. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 300-305.
10. Klein-Gitelman MS, Pachman LM. Intravenous corticosteroids: adverse reactions are more variable than expected in children. *J Rheumatol* 1998; 25: 1995-2002.
11. Carroll W, Lenney W. Drug therapy in the management of acute asthma. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007; 92:ep82-ep86. doi:10.1136/adc.2006.107631.
12. Cheuk DK, Chau TC, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child* 2005; 90:74-77
13. Blitz M, Blitz S, Beasley R, ve ark. Inhaled magnesium sulphate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003898.
14. Rowe BH, Camargo Jr CA. The role of magnesium sulfate in the acute and chronic management of asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2008; 14: 70-76.
15. Carter ER, Webb CR, Moffitt DR. Evaluation of heliox in children hospitalized with acute severe asthma. A randomized, crossover trial. *Chest* 1996; 109: 1256-1261.
16. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, Rowe BH. Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4: CD002884.
17. Kim IK, Phrampus E, Venkataraman S, ve ark. Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the treatment of children with moderate to severe asthma exacerbations: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005; 116: 1127-1133.
18. Harmancı K, Bakırtaş A, Türkrtaş İ. ve ark. Oral montelukast treatment of preschool – aged children with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 731-5.
19. Şekerel BE, Gemicioğlu B, Soriano JB. Asthma insights and reality in Turkey (AIRET) study. *Respir Med* 2006 Oct;100(10):1850-4.
20. Shapiro G, Bronsky EA, LaForce CF, ve ark. Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma. *J Pediatr* 1998; 132(6):976-82.

21. Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (3): CD003534.
22. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343(15):1064-9.
23. Randell TL, Donaghue KC, Ambler GR, ve ark. Safety of the newer inhaled corticosteroids in childhood asthma *Paediatr Drugs* 2003; 5(7):481-504.
24. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1998; 12(1):130-5.
25. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, ve ark. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006 Dec; 130(6): 1733-43.
26. Guevera JP, Ducharme FM, Keren R, ve ark. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2): CD003558.
27. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
28. Cengizlier MR, Arhan E. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. *Allergol Immunopathol* 2007; 35: 44-51.
29. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, ve ark. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis (the PAT study). *J allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-6.
30. Eifan AO, Keleş S, Bahçeçiler NN, Barlan IB. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2007 May;62(5):567-8.
31. Karaman Ö, Babayiğit A. Çocuklarda kronik astım tedavisi. *Güncel Çocuk Sağlığı* 2007; 1(2):53-63.
32. Saçkesen C, Karaaslan C, Keskin O, ve ark. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. *Allergy*. 2005 Dec;60(12):1485-92.
33. Kalpaklıoğlu FA. Astımda alternatif tedaviler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(41):64-72.



Allerjen İmmünoterapisi

Dr. Ferda Öner Erkeköl, Dr. Betül Ayşe Sin

Allerjik hastalıkların tedavisine yaklaşımlar; hasta eğitimi, hastayı saptanan allerjenden uzaklaştırmak, korunma yöntemlerinin uygulanması, ilaç tedavisi ve immünoterapidir.

Allerjen spesifik immünoterapi (SİT), tarihsel gelişim sürecinde 100 yıla yaklaşan süredir allerjik hastalıkların tedavisinde uygulanan bir tedavi yöntemidir. İlk kez 1911 yılında Noon tarafından saman nezlesinin tedavisinde kullanılmıştır. SİT, hastanın duyarlı olduğu klinik olarak gösterilmiş olan allerjen ekstresinin giderek artan subklinik dozlarda verilmesi ile hastada klinik ve immünolojik toleransın oluşturulmaya çalışılması esasına dayanır. Burada amaç hastanın immün cevabını değiştirerek semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması ya da ortadan kaldırılmasıdır. Geleneksel (konvansiyonel) immünoterapide allerjen artan dozlarda 8-16 hafta süre ile subkutan olarak uygulanır ve sonrasında uygulamaya sabit bir dozda (idame dozunda) 3-5 yıl devam edilir. Ancak artım aşamasının kısaltıldığı veya yalnız mevsim öncesinde uygulanan immünoterapi yöntemlerinin varlığının yanı sıra alternatif uygulama yollarının kullanıldığı (sublingual, oral, intranazal gibi) immünoterapi yöntemleri de mevcuttur. Daha etkin ve yan etki profili daha güvenli immünoterapi yaklaşımları için çalışmalar da devam etmektedir.

Bu bölümde immünoterapi aşağıdaki başlıklar altında gözden geçirilecektir.

- İmmünoterapide kullanılan terimler
- Endikasyonlar
- Etkinlik
- Etki mekanizmaları
- İmmünoterapide kullanılan allerjen ekstrerele
- Doz, uygulama yöntemleri ve süresi
- Yan etkiler, güvenilirlik ve kontrendikasyonlar
- Alternatif yollar (sublingual, oral, intranazal immünoterapi)
- İmmünoterapide yeni yaklaşımları

İMMÜNOTERAPİDE KULLANILAN TERİMLER

İmmünoterapide kullanılan terimlerin çeşitliliği ve oldukça konuya spesifik olması immünoterapi ile ilgili anlatımların karmaşıklığına yol aç-

maktadır. Bu nedenle öncelikle immünoterapi ile ilişkili terimlerin bir kısmı aşağıda açıklanmaya çalışılacaktır. Bu açıklamalar Amerikan Allerji, Astım, İmmünoloji Derneği'nin (American Academy of Allergy Asthma & Immunology; AAAAI) SIT hakkındaki son değerlendirmesine göre yapılacaktır.¹

Allerjen immünoterapi ekstraktı: SIT'te kullanılmak üzere üretilen allerjen özleridir. Bu karışımlar pek çok allerjenik veya non-allerjenik makromolekülleri (protein, proteoglikan, polisakkarid) ve düşük molekül ağırlıklı maddeleri (pigmentler, tuzlar) içerir. Bu terim yerine *allerji serumu*, *allerji aşısı*, *allerjen solüsyonu* terimleri de kullanılabilir.

Başlangıç fazı: Allerjen ekstresinin giderek artan dozlarda uygulandığı dönemi ifade eder. Bu dönemde enjeksiyonlar genellikle 1-3 hafta ara ile uygulanırken, bazı durumlarda daha hızlı şemalar da uygulanabilir. Bu dönemin uzunluğu enjeksiyonun sıklığına bağlı olarak 3-6 ay arasında değişmektedir. Bu dönem için *doz artım fazı* ya da *indüksiyon fazı* terimi de kullanılabilir. Başlangıç şeması allerjen ürünün aköz ya da depo olmasına göre değişebilir. Başlangıç dozu genellikle idame dozun 1000 ile 10.000 katı dilüe edilmiş konsantrasyonudur. Ancak çok duyarlı hastada daha düşük dozda başlamalıdır. Enjeksiyon verilme sıklığı haftada 1 ya da 2 kez olabilir.

Cluster (hızlandırılmış) immünoterapi: Ardıışık olmayan günlerde, tek bir gün içinde artan dozlarda (genellikle vizit başına 2-3 uygulama yapılır) enjeksiyonun yapıldığı bir başlangıç fazı şemasıdır. Böylelikle başlangıç fazı zamanı kısaltılmış olur.

Rush (hızlı) immünoterapi: Hızlı bir immünoterapi şeması olup idame dozuna ulaşılan kadar 1-3 gün boyunca ve 15-60 dakika aralar ile giderek artan dozda allerjenin uygulanmasıdır. Ultra-rush şeklinde 4 saat içinde idame doza ulaşılan çok hızlı immünoterapi şemaları da mevcuttur.²

Etkili tedavi dozu, idame dozu: Ciddi lokal ve sistemik yan etkiye neden olmaksızın klinik olarak tedavi etkinliği sağlayan dozdur.

İdame fazı: Etkin tedavi dozuna erişildiğinde başlar. Bir kez idame doza erişilince allerjen enjeksiyon aralıkları uzatılır. Doz genellikle aynı olup, yeni şeye geçilmesi, yan etki görülmesi gibi çeşitli nedenlerle değişiklik yapılabilir.

Majör allerjen: Allerjene duyarlı hastaların en az %50'sinde IgE'ye bağlanabilen antijenik yapıdır.

ENDİKASYONLARI

SIT, hastanın klinik olarak allerji semptomları ile ilişkili olduğu düşünülen allerjene karşı spesifik IgE varlığının deri testi ve/veya invitro yöntemler ile gösterildiği durumlarda uygulanabilir. SIT'e başlama kararı

hastalık şiddeti, korunma ve ilaç tedavisi ile semptomların ne kadar basılabildiği, semptomları kontrol altına almak için gerekli ilaç miktarı ve ilaçların yan etkileri göz önüne alınarak verilmelidir. Bu noktada hastanın tercih ettiği tedavi yöntemi, ilaç veya SIT kullanımına yaklaşımı, SIT'e uyumunu ve uyumu etkileyebilecek faktörler, maliyet/yarar oranı da göz önüne alınmalıdır.¹

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde gündüz ve gece semptomları, iş gücü kaybı, okula devamsızlık durumu, acil başvuruları, akciğer fonksiyonlarının izlenmesi ve yaşam kalite ölçekleri kullanılabilir.

Randomize, prospektif, kör, plasebo kontrollü çalışmalar allerjik rinit ve astım tedavisinde SIT'in etkinliğini ortaya koymuşlardır.³⁻⁶ Yine arı sokması sonrasında sistemik reaksiyon varlığı SIT endikasyonları arasındadır.⁷

Allerjik Rinit/Konjunktivit ve Astımda SIT Endikasyonları¹

- Doğal allerjen maruziyeti ile semptomların ortaya çıkması ve klinik ile uyumlu, deri testi ve/veya invitro yöntemlerle spesifik IgE varlığının gösterilmesi VE (aşağıdaki parametrelerden en az birinin varlığı)
- Korunma ve ilaç tedavisine kötü yanıt alınması. Ancak bu noktada astımlı olgularda SIT uygulanabilmesi için hastalığın ilaç tedavisi altında stabil durumda olması gerektiği unutulmamalıdır. FEV1 değeri %70'in altında olan hastaya SIT başlanmamalıdır. Ağır astımlı ve astımı kontrol altında olmayan hastalarda immünoterapi enjeksiyonu sonrasında ciddi sistemik reaksiyonlar görülebilir. Yapılan çalışmalarda SIT'e bağlı ölümlerin semptomatik astımlılarda daha sık olduğu bildirildiğinden^{8,9} SIT ağır ve/veya kontrol altında olmayan olgularda uygulanmamalıdır.
- Beklenilmedik düzeyde ilaç tedavisine bağlı yan etki görülmesi
- Uzun süreli ilaç kullanımından kaçınmak istenilmesi
- Allerjik rinit ve astımın birlikte bulunması
- Allerjik rinitli olgularda astım gelişiminin önlenilmesi amacı ile uygulanabilir.

Venom Allerjisinde SIT Endikasyonları¹

- Arı sokması ile sistemik reaksiyonun gelişmesi ve deri testi ve/veya invitro yöntemler ile spesifik IgE varlığının gösterilmesi
- On altı yaşından büyük hastalarda sistemik reaksiyon deri belirtileri ile sınırlı (ürtiker, anjiyoödem) olsa dahi risk faktörleri var ise ve deri testi veya invitro yöntemler ile spesifik IgE varlığı gösterilmiş, ayrıca korku nedeniyle hastanın yaşam kalitesi ileri derecede bozulmuş ise SIT düşünülebilir. (16 yaşın altındaki olgularda deriyle sınırlı sistemik reaksiyonlarda ve hangi yaşta olursa olsun geniş lokal reaksiyonlarda genellikle SIT önerilmemektedir).

- Ateş karıncası ile sistemik reaksiyon gelişen erişkin ve çocuklarda deri testi veya invitro yöntemler ile spesifik IgE varlığının gösterilmesi durumunda da SIT uygulanabilir. Ancak henüz bu grup için aşılardan standardizasyonunda problemler olduğu bilinmelidir.¹⁰

Şu ana kadar ki klinik çalışmalarda gıda allerjisi, ürtiker ve/veya anjiyoödem varlığında SIT'in önemli bir klinik yararı gösterilemediğinden bu hasta gruplarında immünoterapi uygulaması önerilmemektedir. İmmünoterapi uzlaşılı raporlarında atopik dermatitte immünoterapi uygulamasının, ancak aeroallerjen duyarlılığının klinik önemi ortaya konulan olgularda kullanımını destekleyen sınırlı sayıda veri olduğu vurgulanmıştır.¹ Bu konuya etkinlik başlığı altında daha ayrıntılı olarak değinilecektir.

İmmünoterapiye hasta seçiminde çok sayıda allerjene duyarlı olması önemlidir. Çünkü bu durum daha şiddetli hastalık ile birlikte olabilir. Ayrıca allerjik rinitte duyarlı olunan allerjen sayısı arttıkça bronş hiperreaktivitesine sahip olma olasılığı artmaktadır. İmmünoterapi polisensitize hastalarda daha az etkili olmaktadır.

Hastaya SIT endikasyonu konulmadan önce uygulanacak olan allerjen için kaliteli ve standart allerjen ekstralarının mevcut olup olmadığı ve bu ekstraların klinik etkinliğinin objektif kanıtlarla gösterilmiş olması gerekliliği de göz önüne alınmalıdır. SIT'in etkinliği polenler, ev tozu akarları, mantar sporu (*Alternaria*, *Cladosporium*), hayvan allerjenleri (kedi, köpek tüyü) ve hamam böceği için gösterilmiştir.¹ Tedaviye başlamadan önce allerjen seçimi çok önemlidir. Deri testi pozitifliği veya serumda spesifik IgE varlığı her zaman klinik duyarlılığı göstermez. Hastanın öyküsünde klinik olarak semptomlarla uyumlu olan ve deri testinde anlamlı pozitiflik saptanan allerjenle tedavi yapılmalıdır. Ayrıca allerjenler arasındaki çapraz reaktivitenin bilinmesi de optimal tedavi dozu için önemlidir. Hekim, klinikte önemli ve hastanın semptomları ile ilişkili olan allerjenleri seçerken hastanın yaşadığı bölgenin aerobiyojisi ve çevresindeki (iç-dış ortam) önemli allerjen kaynakları hakkında bilgi sahibi olmalıdır.¹¹

Son olarak vurgulanmak istenilen ama belki de immünoterapi kararı alırken en önemli nokta, endikasyonun bu konuda eğitim almış ve deneyimli bir doktor tarafından konulması ve immünoterapinin gelişebilecek anaflaktik reaksiyonlara müdahale edilebilecek yeterlilikte personelin ve medikal ekipmanın varlığında uygulanmasıdır.

ETKİNLİĞİ

İmmünoterapinin etkin olup olmadığını değerlendirmede objektif ve subjektif parametreler kullanılabilir. Objektif ölçümler arasında allerjen spesifik IgG düzeylerinde artış, deri testi titrasyonu ile değerlendirilen antijene deri testi reaktivitesinde azalma etkinlik göstergesi olabilir. Ancak günümüzde klinikte rutin kullanım için pratik değildir. Astım hastala-

rının takiplerinde solunum fonksiyon testleri ve zirve akım hızı (PEF) değerleri kullanılabilir. Objektif testler arasında sayılabilecek non-kantitatif deri testi veya invitro IgE ölçümünün takipte kullanımı önerilmez çünkü bu değerlendirmelerin klinik yanıt ile korele olduğu gösterilememiştir. Provokasyon testleri, hücre belirleyicileri ve sitokin profillerinin takibi ise ancak çalışma amaçlı kullanılmaktadır. Bu nedenlerle pratikte subjektif ve büyük oranda hastanın beyanına dayanan semptom ve medikasyon skorları, yaşam kalite ölçekleri kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin subjektif olduğu ve plasebo etkiyi dışlamadığı unutulmamalıdır.

Etkinlik parametreleri kullanılarak yapılan bir çok çift kör, plasebo kontrollü randomize çalışma ve bu çalışmaların derlendiği meta-analizler de hem rinitte hem de astımda SIT'in yararını ortaya koymuştur.^{3-6,12} Bu çalışmalarda semptom ve ilaç skorlarında ve astımlı hastalarda bronş aşırı duyarlılığında azalma tespit edilmiştir. Semptom ve ilaç kullanımında azalmaya paralel olarak SIT ile yaşam kalitesinde artış tespit edilmiştir.^{13,14} 2004 yılında yayımlanan Cochrane meta-analizinde 3100 astımlı hastayı içeren 75 çalışma dahil edilmiştir. Plaseboya göre SIT verilenlerde semptom skorları ve ilaç ihtiyacında azalmanın yanısıra allerjene spesifik ve nonspesifik havayolu aşırı cevabında da düzelleme sağlamış, bir çalışmada ise yararlı etkinin inhale steroidlerle benzer olduğu bulunmuştur. Bir başka meta-analizde ise 900 astımlı hastayı içeren 24 çalışma incelenmiş, çalışmaların %71'inde yararlı etki olduğu bildirildiği halde %17'sinde hiç etkin olmadığı gözlenmiştir. Bugün için uzlaşılı raporlarında; astımlı hastalarda yan etki görülme riskine karşı beklenen yararın iyi değerlendirilmesi, FEV'i sürekli olarak %70'in altında olan hastalarda başlanmaması önerilmektedir. Zira, spesifik immünoterapi sırasında astımlı hastalarda ölüm olayları görülmüştür.^{15,16}

Astımı Önlemeye Yönelik Kanıtlar

İmmünoterapinin önemli avantajlarından biri de rinitli hastalarda astıma gidiş oranını azaltmasıdır.

Polen duyarlılığı olan ve yalnız allerjik riniti olan çocuklarda SIT olan grupta plasebo grubuna göre daha az bronş aşırı duyarlılığı geliştiğini göstermiştir. Yine ev toz allerjisine bağlı allerjik rinokonjonktiviti olan ve buna eşlik eden bronş aşırı duyarlılığı bulunan erişkin ve çocuklarda Grembale ve arkadaşları 2 yıllık plasebo kontrollü çalışmalarında, SIT tedavisinin plasebo grubuna göre metakolin PD20 değerini 4 kat azalttığını göstermişlerdir. Ek olarak bu çalışmada 2 yıl içinde SIT alan grupta hiç bir hastada astım semptomu gelişmemiştir.¹⁷

SIT'in astım gelişiminden uzun süreli koruyucu etkisi Jacobsen ve arkadaşları tarafından 36 erişkin hastada gösterilmiştir. 2 yıl boyunca ağaç poleni ile SIT yapılan olguların tedavi bitiminden 6 yıl sonraki takiplerinde başlangıçta yalnız rinit semptomu olan hiçbir hastada astım gelişmedi-

ği gösterilmiştir.¹⁸ Aynı araştırmacı, daha sonraki çalışmasında 3 yıl süreyle çayır ve/ya da birch poleni ile subkutan SIT yapılan allerjik rinokonjunktivitli çocuk hastalarda tedavi kesildikten sonra 7 yıl süreyle takip etmişlerdir. Astım gelişmeme oranı SIT grubunda 4.6 kat daha fazla bulunmuştur.¹⁹

Allerjik rinokonjunktivitli çocuklarda astım gelişiminin uzun dönemde önlemesine yönelik yapılan en önemli çalışmalardan biri prospektif, randomize, kontrollü, uzun dönemli bir takip çalışması olan 'The Preventive Allergy Treatment (PAT)' çalışmasıdır. Bu çalışmaya 6-14 yaşları arasında yalnız çayır ve/veya huş ağacı poleni allerjisi olan 208 çocuk dahil edilmiştir. Hastalar ilk polen sezonundan sonra 3 yıllık SIT veya açık kontrol grubuna ayrılmıştır. Hastaların semptomları ve metakolin ile bronş provokasyon testi sonuçları değerlendirilmiştir. Her ne kadar çalışma başlangıcında astımı olanların çalışmaya alınmaması hedeflenmiş olsa da çalışmanın başladığı dönem ile polen sezonundaki takip sonuçlarına göre hastaların %20'sinde bazal polen sezonunda hafif astım semptomları görülmüş 1/3'ünden fazlasında ise metakolin ile bronş aşırı duyarlılığı tespit edilmiştir. Bazalde astımı olan bu hastalar dışlandığında SIT ile tedavi edilen grupta plaseboya göre 3 yıllık sürede istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az hastada astım gelişmiştir.²⁰ PAT çalışmasının 5. ve 10. yıllık takipleri SIT'in uzun dönemde astım gelişimini önlemedeki etkisi için oldukça olumlu sonuçlar ortaya koymuştur. 5. ve 10. yılda (aşının kesilmesinden 2 yıl ve 12 yıl sonra) dahi SIT alan grupta astım gelişimi kontrole göre daha düşük bulunmuştur (odds ratio 5. yıl; 3.1, 10. yıl; 2.5).²¹

Bu konuda yapılan çalışmalar çocuk yaş grubuna aittir ve çocuklarda allerjik rinitin astıma gidişini önleyebilir denilmektedir. Ancak, erişkin hastalarda allerjik rinitin doğal seyrinde astıma ilerlemesini önlediğine dair henüz yeterli kanıt yoktur.

Yeni Allerjenlerden Koruma

İmmünoterapinin yeni duyarlılık gelişimini önlediğine dair kanıtlar mevcuttur. Örneğin, yalnız ev tozu akarı allerjisi olan çocuklarda 3 yıllık SIT sonrasında yeni duyarlanma gelişimi %45 iken, SIT uygulanmayan kontrol grubunun tamamında deri testi ve IgE'ye dayanarak yeni duyarlılık tespit edilmiştir.²² Bir başka çalışmada 134 monosensitize astımlı çocuktan (yalnız ev tozu duyarlı) 3 yıl boyunca immünoterapi uygulanan 75'inde 3 yılın sonunda %25 yeni duyarlılık tespit edilirken, 63 kontrol olgusunun %66'sında yeni duyarlılık gelişmiştir.²³ Purello-D'Ambrosio ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında, 7182 monosensitize hastada en az 4 yıl süren SIT ve daha sonra en az 3 yıl ilaç tedavisi alan, ya da en az 7 yıl ilaç tedavisi verilen 1214 kişiden oluşan gruplarda deri testleri ve spesifik IgE tayini yapmıştır. Astımlı hastaların yeni duyarlanma gelişimine daha yatkın olduğu, 7 yıl sonra yeni duyarlanma görülen kişi oranı SIT grubunda %27 iken diğerinde %77 olarak bulunmuştur.²⁴ Eng ve ark.la-

rının çalışmasında ise, 3 yıl süreyle mevsim öncesi çayır poleniyle immünoterapi yapılan çocuk hastalar tedavi kesildikten sonra toplam 12 yıl süreyle izlenmiştir. Bu süre sonunda; tek başına ilaç tedavisi alan gruba göre immünoterapi yapılan hastalarda 6. takip yılında sağlanan klinik yararın ve koruyucu etkinliğin hala devam ettiği ve yeni duyarlanma oranının az olduğu gözlenmiştir.²⁵ Tek allerjene duyarlı çocuklarda SİT ile yeni duyarlılık gelişmesinin azaldığı bulunmakla birlikte, bu etkinin ne kadar süre devam edeceği henüz belli değildir. Bu nedenle koruyucu etkisinin önlemeden ziyade duyarlanmanın geciktirilmesi şeklinde olabileceği ifade edilmektedir.

Sonuç olarak, monosensitize hastalarda inhalan allerjenlerle yapılan immünoterapi kesildikten sonra klinik etkinliğin bir süre devam ettiği ve bu iyilik hali rinitte daha uzun süreli iken, astımda SİT kesildikten hemen sonra semptomların tekrar ortaya çıkabildiği görülmektedir. Günümüzde halen tartışılmakta olan bir konu da; SİT'nin astımın seyrinde ilaç tedavisinden farklı bir etkisi var mı? ve uzun süreli etkileri nelerdir? gibi sorulara henüz yeterli cevap alınamamış olmasıdır. Çünkü astımda tek başına SİT ile diğer tedavilerin ve koruyucu önlemlerin direkt olarak karşılaştırıldığı, maliyet/yarar, risk/yarar analizlerinin yapıldığı çalışmalar yoktur. Ayrıca astımlı hastalarda hastalığın şiddeti arttıkça nonspesifik uyaranlarda önemli rol oynadığı için, oluşmuş bir astıma ne derece etkili olabilir? sorusunu soranlar vardır.²⁶

SİT arı venomu allerjisinde %85-90 oranında koruyuculuğu gösterilmiş olan en etkin tedavi yöntemidir. Arı türüne ve uygulama süresine göre etkinlik oranı değişebilir. Örneğin Muller ve arkadaşlarının çalışmalarında yaban arısı immünoterapisinde başarı oranı %98, bal arısı için ise %75-85 olarak bulunmuştur.²⁷ Günümüzde arı sokması ile sistemik reaksiyon gözlenen hastalarda SİT uygulaması önemle vurgulanmaktadır. Ateş karıncalarının tüm vücut ekstreleri ile kontrollü çalışmalar yoktur ama bazı kontrolsüz çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir.¹

SİT'in IgE ile ilişkili gıda allerjilerinde kullanımı günümüzde araştırma düzeyindedir ve klinikte kullanımını destekleyici yeterince veri bulunmamaktadır. Yine ürtiker ve anjiyoödem için de SİT uygulamasının etkinliğini gösteren bir çalışma yoktur. Bu nedenle her 3 durumda (gıda allerjisi, ürtiker, anjiyoödem) da SİT uygulaması önerilmemektedir. Atopik dermatitte ise eğer klinik belirtilerden aeroallerjen duyarlılığı sorumlu ise immünoterapinin etkin olabileceğine, semptom skorunda ve ilaç kullanımında azalma yapabileceğine dair sınırlı düzeyde çalışma vardır.¹

ETKİ MEKANİZMALARI

İmmünoterapinin etkinliğinin ortaya çıkış mekanizmaları oldukça karmaşıktır. Halen açıklanamayan veya çelişkili noktalar olmakla birlikte etkinin ortaya çıkışında farklı mekanizmaların değişik zamanlarda ve

şekillerde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Tedavinin başlangıcından sonraki erken dönemdeki etkinlikten mast hücre ve bazofil desensitizasyonu sorumlu iken, daha sonra TREG (T regülatuar) hücrelerin oluşumu ile T ve B hücre yanıtlarının modülasyonu, allerjen spesifik antikor yanıtlarında değişme (IgE'de azalma, blokan antikorlarda artış gibi) ve mast hücresi, bazofil ve eozinofil gibi efektör hücrelerin sayısal ve fonksiyonel değişimleri devreye girer.²⁸ İmmünoterapiye bağlı hücresel değişimler tabloda gösterilmiştir.

Çok Erken Desensitizasyon Etkisi

İmmünoterapiyle spesifik IgE miktarında azalma ve buna bağlı olarak deri testi duyarlılığının azalması için yıllar gerekse de venom immünoterapi uygulanan bir çok hastanın erken dönemde hatta ilk dozlardan sonra dahi arı sokmasına karşı korunduğu bilinmektedir. İmmünoterapi sırasında mast hücreleri ve bazofillerden sistemik anafilaksi limitinin altında yavaş ve devam eden bir mediatör salınımı olduğu, buna bağlı olarak granül komponentlerinin azaldığı ve mast hücre ve bazofillerin aktivasyon limitinin değiştiği düşünülmektedir. Bu görüşü destekler şekilde in vitro çalışmalarında immünoterapi uygulamasından kısa bir süre sonra mast hücresi ve bazofillerden mediatör salınımının azaldığı gösterilmiştir.²⁸

T Regülatuar Hücre Oluşumu ve Periferik T Hücre Toleransı

İmmünoterapide T hücre toleransı, temelde allerjen spesifik TREG hücrelerinin oluşumu ve bunu takiben allerjene karşı proliferatif yanıtın ve sitokin yanıtının baskılanması ile oluşur. Akdiş ve arkadaşları venom

TABLO-1 ■ İmmünoterapiye bağlı hücresel değişiklikler²⁸

Mast hücreleri

- Dokuda sayıları azalır
- Mediatör salınımı azalır
- Proinflamatuvar sitokin yapımı azalır

Bazofiller

- Mediatör salınımı azalır
- Proinflamatuvar sitokin yapımı azalır

Eozinofiller

- Dokuda sayıları azalır
- Mediatör salınımı azalır

Dendritik hücreler

- IgE aracılı antijen sunumu baskılanır

B hücreler

- Erken dönemde serum IgE düzeyi artar, geç dönemde azalır
- Serum spesifik IgG4 artar
- Serum spesifik IgG1 artar (IgG4'e göre artış oranı daha azdır)
- Serum spesifik IgA artar
- IgE aracılı antijen sunumu baskılanır

T Lenfositler

- Allerjene proliferatif yanıt azalır
- TREG hücrelerin oluşumu sağlanır
- IL-10 ve TGF-, salınımı artar
- Th2 hücreler ve sitokinlerin supresyonu
- Geç faz yanıtta T-hücre sayısı azalır

Monositler

- IL-10 sentezi artar

immünoterapisinde *in vitro* olarak T lenfositlerin proliferatif ve sitokin yanıtlarında baskılanma olduğunu ve bunun IL-10 ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.²⁹ Benzer bir ilişki aeroallerjenler ile yapılan çalışmalarda da ortaya konulmuştur. Örneğin, Jutel ve arkadaşları ev tozu akarı ile yapılan immünoterapide Th2 lenfositlerin proliferatif yanıtlarında ve sitokin yapımında baskılanmaya paralel olarak IL-10 ve TGF- β yapımında artma saptanmıştır.³⁰ Bu ve benzeri çalışmalar IL-10 ve/veya TGF- β 'nın allerjene periferik toleransta önemini ortaya koymuştur. Sağlıklı bireylerde de allerjene yanıtın IL-10 artışı şeklinde olduğunu gösterilmesi ve immün sistemin regülasyonundan sorumlu olan TREG hücreler ile ilgili bilgilerin artması ile immünoterapinin etki mekanizması daha iyi anlaşılmasına başlamıştır.

Hücre-hücre teması veya supresör sitokinlerin salınımı ile immün sistem üzerine baskılayıcı etki gösteren TREG'lerin farklı alt tipleri mevcuttur. Timus kaynaklı olan CD4+CD25+ TREG'ler doğal olarak var olan TREG hücreleridir. Bunun dışında periferde yüksek miktarda antijen ile karşılaşmada T hücrelerinden uyarılabilen, Tr1, Th3 hücrelerinin de dahil olduğu TREG hücreler vardır. Timus kaynaklı hücreler self peptidler için spesifik olup otoimmün yanıtın kontrolünden sorumludur. Periferde uyarılan TREG'ler ise daha çok çevresel allerjenlere yanıtta rol oynar. TREG'ler IL-10, TGF- β salgılanması ve sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA-4), programlı ölüm 1 (PD-1) gibi baskılayıcı moleküller ile etkileşimini gerçekleştirir.³¹

Daha önce bahsedildiği üzere immünoterapinin erken döneminde, yüksek miktarda IL-10 ve TGF- β artışı tespit edilir ve immünoterapide periferik T hücre toleransı IL-10 ve TGF- β 'nın otokrin etkisi ile başlar. Baskılayıcı sitokin salgılayan bu hücre grupları CD4 ve CD25'de ekspres ettiği için bu hücrelerin CD25 up-regüle olmuş indüklenebilen Tr1 hücreler mi yoksa doğal olarak oluşan CD4+CD25+ TREG'ler mi olduğu sorusunu akla getirmektedir. Atopik kişilerden alınan CD4+CD25+ TREG'lerin Th2 hücrelerin proliferasyonunu baskılama kapasitesinin düşük olduğunun gösterilmiş olması CD4+CD25+ TREG artışının immünoterapide önemli olduğunu düşündürmektedir.²⁸

TREG'lerin rolü Th2 hücreleri baskılamakla sınırlı değildir. TREG'lerin etki mekanizmasında 5 majör yol olduğu düşünülmektedir. Bunlar;

- Efektör Th2 ve Th1 oluşumuna yol açan antijen sunan hücrelerin baskılanması,
- Th2, Th1 baskılanması,
- Spesifik IgE yapımının baskılanması ve IgG4 ve/veya IgA üretiminin uyarılması,
- Mast hücresi, bazofil ve eozinofiller gibi efektör hücrelerin baskılanması,

- Dokunun yapısal hücreleri ile etkileşim ve remodeling'dir. Bu etkiler immünoterapide görülen immünolojik değişimlerden de sorumludur.

Spesifik IgE ve IgG Alt Tiplerinin Düzenlenmesi

İmmünoterapide B hücre toleransı geç dönemde gözlenir. Sıklıkla başlangıçta serum spesifik IgE düzeyinde artış görülür, aylar hatta yıllar içerisinde kademeli bir azalma oluşur. Aynı zamanda allerjene maruziyet ile olması beklenen IgE artışı baskılanır. Ancak spesifik IgE düzeyindeki azalma ile klinik bulgular arasında korelasyonun olmadığı, ayrıca IgE düzeyi azalmadan önce hatta artış sırasında dahi semptomların iyileşebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle de klinik yararın değerlendirilmesinde spesifik IgE takibi önerilmemektedir.¹

İmmünoterapiye alınan antikör yanıtının sağlıklı immün yanıt ile benzerlikleri olduğu gösterilmiştir. Örneğin, *Der p 1*'e karşı sağlıklı immün yanıt IgA ve IgG4 artışı, az miktarda IgG1 ve nerede ise tespit edilemeyecek düzeyde IgE ile ilişkilidir. Ev tozu akarı ile yapılan immünoterapinin 70. gününde de spesifik IgE düşmeksizin IgA, IgG1 ve IgG4'de anlamlı yükselmeler olduğu bilinmektedir.²⁸ İmmünoterapiye bağlı olarak serum IgG4'ün 10-100 kat kadar artabildiği gösterilmiştir. IgG antikörlerinin özellikle IgG4'ün, allerjeni efektör hücreye bağlı IgE'ye ulaşmadan önce yakaladığı ve dolayısı ile mast hücresi ve bazofillerin aktivasyonunu ve böylelikle histamin salınımını önlediği, yine IgE-allergen kompleksinin oluşumunu ve kompleksin antijen sunan hücrelere bağlanarak IgE ilişkili antijen sunumunu gerçekleştirmesini engellediği düşünülmektedir.³² Ayrıca IgG4 komplemanı bağlamaz ve diğer izotoplar ile immün kompleks oluşumunu önleyici etkisi vardır. Bu durum bu izotipe anti-inflamatuar özellik kazandırır.

Bununla birlikte immünoterapinin başarısında IgG alt gruplarının rolü tartışmalıdır. Çünkü serum IgG düzeyi ile klinik yarar arasında tam bir korelasyon gösterilememiştir. Spesifik immünoterapinin sonlandırılmasını takiben zaman içerisinde IgG alt gruplarının düzeylerinin azalması düzeylerin esas olarak allerjen dozu ile korele olduğunu düşündürmektedir.¹ İmmünoterapinin IgG4'ün bloke edici etkisinde artışa yol açabileceği bunun da IgG4 düzeyinden bağımsız olarak korunmada rolü olduğuna dair veriler artmaktadır.²⁸

İmmüoglobulin düzeylerindeki yukarıda tanımlanan değişiklikler TREG'lerin kontrolü altında gerçekleşir. IL 10'un, spesifik IgE ve IgG4'ü ters yönde regüle ettiği gösterilmiştir. IL-10 hem total hem de spesifik IgE'nin baskılayıcısıdır ve IgG4 üretimini arttırır. Sonuçta IgE dominantından IgG4 dominansına kayışa neden olur. Her ne kadar TREG oluşumu günler içerisinde olsa da IgE/IgG4 oranının düşmesi yıllar alır. Bu durum antikörlerin yarı ömrü ile kolayca açıklanamaz. Bu noktada kemik iliğinde ikamet eden plazma hücrelerinin rolü araştırılmalıdır.²⁸

Efektör Hücre ve İnflamatuvar Yanıtın Süpresyonu

İmmünoterapinin erken dönemde görülen mast hücre ve bazofiller üzerine olan desensitize edici etkisinin aksine, geç döneminde görülen mast hücre ve bazofil baskılanmasından TREG hücrelerinden salınan IL-10'nun ve spesifik IgE düzeyindeki azalmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. İmmünoterapiye bağlı olarak mediyatör salınımındaki azalmanın yanı sıra hedef organlarda mast hücreleri ve bazofillerin sayısı da azalmaktadır.²⁸

İmmünoterapinin, eozinofil ve aktive T hücrelerinin allerjenle karşılaşma bölgelerine yerleşmesini, aktivasyonunu ve allerjen maruziyetinde beklenen ECP (ECP; eozinofillerin aktivasyon belirleyicisidir) artışını engellediği gösterilmiştir.^{28,33,34}

Sonuçta klinik olarak başarılı immünoterapi, immünolojik toleransla birlikte ve TREG'ler ve immünosupresif sitokinlerin anahtar rol oynadığına dair artan kanıtlar vardır. İmmünoterapiyle oluşturulan periferik tolerans allerjene spesifik yanıtı bir çok mekanizma ile kontrol eder. Bu mekanizmalar; spesifik T hücre cevabının baskılanması, non-inflamatuvar antikor tiplerinin (spesifik IgG4, IgA) yapımı, spesifik IgE'de azalma, geç faz reaksiyonunda mast hücreleri, eozinofil ve bazofillerin aktivitelerinin baskılanmasıdır.

İMMÜNÖTERAPİDE KULLANILAN ALLERJEN EKSTRELERİ

Allerjen ekstraları, hayvansal ya da bitkisel kaynaklardan aktif yapıların ekstraksiyonu ile elde edilerek hazırlanan protein yapısında biyolojik maddelerdir. Tüm allerjen ekstralarının total allerjenik gücü, biyolojik aktivitesi, ve mass ünite olarak major allerjenlerin ölçümleri için standardize edilmesi gerekmektedir. İmmünoterapinin başarılı olabilmesi, uygun şekilde standardize edilmiş ve hep aynı antijenik özellikte üretilen yüksek kalitede allerjen ekstralarının kullanılmasına bağlıdır. Bugünkü standardizasyon yöntemleri esas olarak allerjenlere karşı IgE antikorlarının in vivo ve in vitro olarak saptanmasına dayanır. Sıklıkla deri testleri ve RAST-inhibisyonu kullanılmaktadır. Son yıllarda DNA ve protein analizleri için yeni teknolojilerin geliştirilmesi standardizasyon yöntemlerini daha da iyileştirmiştir. Allerjen ekstralarının total allerjenik gücü ve her bir allerjenin konsantrasyonu, üretimde kullanılan standardizasyona göre farklı ünitelerde ifade edilmektedir. Bunlar arasında standardize edilmiş olan allerjen ekstraları WHO'nun önerdiği standardizasyonuna göre internasyonal ünit (IU), major allerjen içeriğine göre allerji ünit (AU), deri testi sırasındaki allerjenik gücüne göre bioekivalan allerji ünit (BAU), biyolojik ünit (BU), reaktivite indeksi (IR), ve terapötik indeks (TU) ve SQ (standardized quality) ünit iken; standardize olmayan ekstralar ise ağırlık/volüm (wt/vol) ya

da protein nitrojen unit (PNU) olarak ifade edilmektedir.³⁵ Ağırlık/volüm(wt/vol), 1 ml volüm başına gram ağırlığa ya da 1 PNU, 0.01g prote-in nitrojene eş değerdir.³⁶

SIT'de kullanılmak için allerjik yan etkileri azaltılırken, immün siste-mi uyarma gücü artırılmış, çok daha etkin depo ve modifiye allerjen eks-treleri geliştirilmiştir.³⁷ Depo preparatlarda allerjen alüminyum hidroksit, tirozin, kalsiyum fosfat, lipozom gibi bir taşıyıcıya bağlıdır, buradan ya-vaş salınım söz konusudur. Alum (Aluminium hydroxide)'da çöktürülmüş ekstreler ile bazı hastalarda lokal reaksiyonlar olabilir. Kimyasal yolla modifiye edilmiş ekstreler ise; gluteraldehit ile muamele edilmiş allerjen-ler-polimerize allerjenler, formalinle muamele edilmiş allerjenler-allergo-idler ve alginat ile konjuge edilmiş ekstrelerdir. Ayrıca modifiye edilmiş ekstrelerin kombinasyonları olan; tirozine adsorbe ettirilmiş gluteraldehit modifiye ve alüminyumda çöktürülmüş piridinli ekstrelerde mevcuttur. Depo ekstrelerle daha yüksek allerjen dozlarına idame tedavide ulaşılabil-mektedir. Depo allerjen ekstrelerinin yanı sıra aköz ekstreler de SIT'de kullanılmaktadır. Standart aköz ekstrelerle yararlı sonuçlar alındığı bildi-rilmektedir. Ancak aköz ekstrelerin hızlı absorbe olmaları nedeniyle etki-si çabuk ortaya çıktığından yan etkilerin görülme riski daha fazladır. Ay-rıca kısa sürede parçalandıkları için de enjeksiyon aralarının uzun olma-ması gereklidir. SIT'de bir ya da daha fazla sayıda allerjen kullanılabilir. Ancak allerjenlerin seçimi konusunda, hem klinik olarak hem de labora-tuvar testleriyle tedavide kullanılacak her bir antijene karşı duyarlılığın saptanması gereklidir. Bu nedenle testler tek tek her bir allerjenle yapılma-lıdır. Çünkü allerjen karışımlarıyla test yapılması hastanın duyarlı olma-dığı bazı allerjenlerin tedavide kullanılmasına neden olarak hastayı da du-yarlandırabilir. İmmünoterapide kullanılacak allerjenlerin seçiminde çap-raz reaktivite gösterenlerin bilinmesi önemlidir. Çünkü, optimal tedavi dozunu sağlamak için idame tedavi şişesindeki allerjen sayısının sınırlı ol-ması gereklidir. Aksi halde dilüsyonel etkiyle hasta düşük dozda tedavi edilecektir. Ayrıca antijenik gücü ve kaynağı belirsiz, saf ve standart ol-mayan allerjenlerle tedavi önerilmemektedir. Eğer birden fazla allerjen IT'de kullanılacak ise birbiri ile yapısal olarak ilişkili olmayan allerjen ekstrelerinin (örneğin polenler ile ev tozu akarları) aynı şişede karıştırıl-maması gerekir.^{11,38}

DOZ, UYGULAMA YÖNTEMLERİ VE SÜRESİ

İmmünoterapi klasik subkutan yolla uygulandığında doz şemaları; mevsim öncesi tedavi, mevsim süresince tedavi ve yıl boyu sürekli olarak verilebilmektedir. Ayrıca hızlı (rush), çok hızlı (ultrarush) ve hızlandırıl-mış (clustered) IT yöntemleri ile özellikle venom IT'de oldukça yararlı so-nuçlar alınmaktadır.^{36,39}

Klasik subkutan yolla uygulanan SİT'nin yanında son yıllarda oral, sublingual, nazal ve bronşiyal yollar gibi alternatif yollarla immünoterapi uygulaması ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bu konu 'alternatif yollar' başlığı altında daha sonra ele alınacaktır.

İmmünoterapinin klinik etki sağlayabilmesi için uygulanan allerjen dozunun da önemli olduğu bildirilmektedir. Düşük doz SİT etkisiz hatta hastayı duyarlandırılabir iken yüksek dozla da sistemik reaksiyon görölme riski artmaktadır. Hastalarda sistemik reaksiyon gelişmeden etkili olabilecek uygun dozun bulunup uygulanması gerekmektedir. Buna optimal idame doz denilir. İdame doz, hedeflenen optimal terapötik dozdur. Yani, klinik olarak etkin, semptomları ve ilaç kullanma ihtiyacını azaltan, sistemik reaksiyona yol açmayan ve güvenle tolere edilen dozdur. Çalışmalar sonucunda standardize edilmiş üniteyle belirtilen allerjen ekstreleri için tüm hastalarda etkili olabileceği saptanmış olan bu uygun dozun; ev tozu akarları, kedi tüyü, ragweed poleni ve timothy çayır poleni major allerjeleri için her enjeksiyonda 5 ve 20 µg arasında değiştiği, arı venomu için 100 µg olduğu belirtilmektedir. Ancak, küf mantarı sporlarında major allerjen içeriği ve antijenik gücü değişken olduğu için ekstrenin kalitesi konusunda kuşku vardır ve genellikle önerilmemektedir. Hastaların büyük çoğunluğu bu dozu tolere edebilmektedir. Ancak bazı hastalarda doz artımı aşamasında sistemik reaksiyon gelişebilir. Bu tip hastalarda idame dozunun daha düşük dozlarda uygulamak gerekebilir.³⁷ İdame dönem, etkili terapötik doz elde edildiğinde başlar. En yüksek idame doza ulaşıldıktan sonra, enjeksiyon aralığı hastaya göre değişmekle birlikte, inhalan allerjenler için 4 hafta, arı venomu için 8 haftaya kadar uzatılabilir. Hasta idame doza çıkıldıktan kısa süre sonra klinik düzelme gösterebilir. Ancak, inhalan allerjenlerle yapılan immünoterapinin etkinliğinin 1. yıl sonunda değerlendirilmesi ve buna göre tedaviye devam edilip edilmeyeceğine karar verilmesi önerilmektedir. Hastanın yararlanmaya başladığı düşünülüyorsa tedavi süresi 3 ile 5 yıl arasında değişmektedir. İmmünoterapi süresince en az 6-12 ayda bir hasta değerlendirilmelidir. Venom İT'de; deri testi pozitifliği devam eden, 3 yıl içinde hiç arı sokmamış, tedaviden önce ciddi sistemik reaksiyon gelişen ve SİT sırasında da sistemik yan etkiler gözlenen hastada tedavinin 5 yıla tamamlanmasının uygun olacağı düşünülmektedir.^{16,17}

YAN ETKİLER, GÜVENİLİRLİK VE KONTRENDİKASYONLAR

SİT uygulamasını güçleştiren en önemli nokta uygulamanın her hangi bir aşamasında ve farklı şiddetle ortaya çıkabilecek olan yan etkilerdir. İmmünoterapinin komplikasyonları lokal ve sistemik reaksiyonlardır.

Lokal Yan Etkiler

Enjeksiyondan sonra en sık lokal irritasyon, enjeksiyon yerinde eritem, kaşıntı ve şişlik görülse de önemli değildir. Geniş, gecikmiş reaksiyonlar oldukça seyrek ve reaksiyonun şiddeti azalana kadar bir sonraki enjeksiyonda ekstre dozunu aynı düzeyde tutmak gerekir. Özellikle alüminyumlu depo ekstreler kullanıldığında bazen enjeksiyon yerinde subkutan nodüller gözlenir. Çoğu hastada bir süre sonra kaybolursa da bazı hastalarda tedavinin kesilmesi gerekebilir. Bu nodüller gelişen ve sebat eden hastalarda alüminyum içermeyen preparatlara geçilebilir.^{11,37}

Sistemik Yan Etkiler

Sistemik reaksiyonlar, enjeksiyon yerinden uzak herhangi bir organda ortaya çıkan belirtilerdir. Enjeksiyonu takiben 30 dakika içinde görülen erken ve daha sonra ortaya çıkan geç reaksiyon olarak sınıflandırılır. Sistemik yan etkiler birkaç haptıktan ciddi anafilaktik şok hatta ölüme kadar ilerleyebilir. Semptomların şiddeti, enjeksiyondan sonra ne kadar hızlı ortaya çıktığı ile ilişkilidir. Avuç içleri, ayak tabanı, ve saçlı bölgelerde kaşıntı, yaygın eritem, rinit, ürtiker, anjiödem, ya da astımın birkaç dakika içinde ortaya çıkması sıklıkla anafilaksiye gidişi gösterir ve gecikmeden tedavi edilmelidir. Ayrıca larenks ödemi, hiperperistaltizm, hipotansiyon ve kardiyak aritmiler olabilir. İstenmeyen etkiler sıklıkla ilk 20-30 dakikada ortaya çıksa da daha sonra da görülebilir. Bu durumda hasta olası risk faktörleri açısından yeniden değerlendirilmeli ve aynı zamanda immünoterapiye devam etme kararı vermeden önce endikasyonları dikkatlice gözden geçirilmelidir.^{11,37}

Sistemik reaksiyon gelişme riski her enjeksiyon için %0.05-3.2 oranındadır.⁴⁰ Sistemik reaksiyonlara genellikle doz artımı sırasında rastlanmaktadır. Hızlı doz artımı (rush, clustered) protokollerinde idame doza birkaç günde ya da haftada ulaşılabilirken bu protokollerde sistemik reaksiyonlara daha sık rastlanmaktadır.^{41,42}

İmmünoterapiye bağlı mortaliteler bildirilmiştir. İngilterede 29 yılda 26 ölüm, ABD'de 40 yılda 46 ölüm vakası bildirilmiştir.⁴³

Risk Faktörleri

Fatal reaksiyonun %90'ı ilk 20 dakika içinde gelişmektedir. Fatal reaksiyon için risk faktörleri arasında; sistemik reaksiyonun tedavisini güçleştiren bir başka hastalığının bulunması, önemli kardiyovasküler hastalık varlığı, özellikle beta-bloker ilaç kullanımı, akciğer fonksiyonunun düşük olması, astım hastalığının kontrol altında olmaması, yanlış doz uygulanması, allerjen duyarlılığının fazla olması, doz artımı sırasında yeni bir şişeden aşı yapılması, yüksek dozda potent allerjen ekstresi ile hızlı yöntemle SİT uygulanması ve polen mevsiminde aşı yapılması sayılmaktadır. Ayrıca 5 yaş altı çocuklarda sistemik reaksiyon riski artmaktadır.⁴⁴⁻⁴⁶

İT Enjeksiyonları Sırasında Reaksiyon Görülme Zamanı

SIT sırasında birçok sistemik reaksiyon enjeksiyondan sonra 20-30 dakika içinde ortaya çıktığı için hastalar en az 20-30 dakika gözlem altında tutulmalıdır. Sistemik reaksiyon gelişme riski yüksek olan kişilerde bu sürenin 2 saate kadar uzatılabileceği bildirilmiştir.^{47,48} Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, tüm enjeksiyonların %1.3'ü oranında sistemik yan etki gözlenmiştir. Bu reaksiyonların çoğu hızlı İT protokollerinde doz artışı yapılan dönemde ve polen ekstreleri ile görülmüştür. Sistemik reaksiyonların %42.6'sı erken dönemde ilk 30 dakikada, %57.4'ü ise geç olarak 2 saat içinde ortaya çıkmıştır. Aynı çalışmada astımı olan hastalarda sistemik reaksiyon gelişme sıklığı daha fazla iken, polisensitize hastalarda geç sistemik reaksiyonlar daha sık bulunmuştur.⁴⁹

SİT Uygulamasında Alınması Gerekli Önlemler

SİT, deneyimli allerji uzmanları tarafından anafilaksi tedavisinin hemen yapılabileceği ve bu konuda eğitilmiş personelin olduğu yerde uygulanmalıdır. Tedavi öncesinde hasta tedavinin yan etkileri konusunda bilgilendirilmelidir. Hastadan bilgilendirilmiş onam formu da mutlaka alınmalıdır. Anafilaksi riskini azaltmak için bazı önlemlerin alınması önerilir. Bunlar;

- Enjeksiyon öncesi hastanın genel tıbbi durumunun değerlendirilmesi (örneğin astım kontrolünün gözden geçirilmesi)
- Anafilaksi semptomları görülmüş ve SIT'e devam edilmesi düşünüyor ise allerjen dozu ve enjeksiyon sıklığı yeniden ayarlanmalıdır
- Hastanın öyküsü ve spesifik IgE antikör testlerine göre duyarlılığı yüksek olan hastalarda başlangıç aşısı dilüsyonu uygun şekilde düzenlenmelidir
- Hastaya enjeksiyondan sonra en az 20-30 dakika klinikte beklemesi söylenmelidir. Allerjen duyarlılığı fazla ya da daha önce sistemik reaksiyon gelişen yüksek riskli hastalarda daha uzun süre bekletilmelidir
- Hastanın kimliği, aşı şişesinin ona ait olup olmadığı, yanlış enjeksiyon tekniği gibi konularda hatadan kaçınmak için hemşire kontrol edilmelidir
- Yeni bir şişeden aşı yapılacak ise uygulanacak doz gözden geçirilmelidir veya immünoterapi şemasına uzun bir süre ara verilmiş ise mutlaka yeniden doz ayarlaması yapılmalıdır.

Allerjen dozuna karar vermeden önce, sistemik yan etkilere karşı önlem olarak tedavi şemasındaki dozu vermenin hasta açısından uygunluğuna bakılmalıdır. Bu amaçla aşağıdaki önerilere uyulmalıdır.

- Son 3 gün içinde havayolu enfeksiyonu ya da başka bir önemli hastalığı varsa enjeksiyon ertelenir.
- Son 3 gün içinde yeni bir allerjen maruziyetine bağlı olarak antiallerjik ilaç ihtiyacı artmış ya da allerji semptomlarında giderek bozulma ortaya çıkmış hastada enjeksiyon ertelenir.

- Akciğer fonksiyonu kendi en iyi değerinin %80'inin altına düşmüş hastalarda enjeksiyon ertelenir. Astımlı hastalarda her enjeksiyon öncesi akciğer fonksiyonu (PEF yeterlidir) ölçümü zorunludur.
- Enjeksiyon aralığı uzamış ise doz azaltılır. Azaltma miktarı aşılana bağlıdır.
- Önceki vizitte sistemik bir reaksiyon durumunda allerjen dozu reaksiyonun ciddiyeti ile ilişkili olarak azaltılır. Ancak, anafilaksi ve diğer hayatı tehdit eden reaksiyon gelişmiş ise subkutan immünoterapiye devam edilip edilmeyeceği arı venomu allerjisi dışında dikkatli olarak değerlendirilmeli gerekirse sonlandırılmalıdır.
- İnfeksiyon hastalıkları için uygulanan aşılarla allerjen enjeksiyonu arasında en az 1 hafta zaman aralığı olmalıdır.
- Genellikle, enjeksiyon yerinde geç lokal reaksiyon ortaya çıktığında bir sonraki allerjen dozunda ayarlama yapılır. Çeşitli çalışmalar, geçen enjeksiyonda görülen geç lokal reaksiyonun, gelecek enjeksiyonda sistemik reaksiyon gelişmesi riski ile ilişkisi olmadığını göstermiştir. 2989 sistemik reaksiyonu içeren bir araştırmada, çoğu önceden geniş lokal reaksiyon olmadan görülmüştür.^{11,37}

Hastaların enjeksiyon öncesinde sistemik yan etki riskini arttırabilecek ya da anafilaktik reaksiyonların tedavisini güçleştirecek herhangi bir ilaç alıp almadığı kontrol edilir. Beta-bloker ilaçlar en önemlisidir. Bu nedenle SİT ve beta-bloker kullanımının birlikte olduğu durumlarda çok dikkatli olunmalıdır eğer mümkün ise beta-bloker kullanan hastalarda SİT tedavisi yapılmamalıdır. Ancak venom ile sistemik reaksiyon hikayesi olan ve beta-blokeri kesilemeyen olgularda, arı sokmasının riski immünoterapinin taşıdığı riskden fazla olduğundan SİT uygulanabilir.¹

Allerjen mevsimi sırasında enjeksiyonlar ve doz değişiklikleri ile ilgili kurallar kılavuzlarda belirtilmiştir. Bu dönemde tedaviye başlanmaması önerilmektedir. Eğer hastada allerjen mevsiminde klinik semptomlar var ise enjeksiyonlar verilmemelidir. Genel güvenlik önlemi olarak, allerjen mevsimi sırasında allerjen dozunda rutin azaltma yapılırsa da, eğer hastanın semptomu yoksa dozda azaltma yapılmayabilir. Semptomatik hastalarda, enjeksiyon ertelenmeli, semptom giderici tedaviye başlanmalıdır.^{11,44}

Enjeksiyon Öncesi İlaç Tedavisi (Premedikasyon)

Doz artışı döneminde antihistamin ile ön tedavinin sistemik yan etki sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir. İki çalışmada ise, metilprednizolon, ketotifen ve uzun etkili teofilin kombinasyonu premedikasyon olarak verilmiştir. Hymenoptera venomuyla yapılan SİT'de az sayıda hastada antihistamin verildiğinde daha iyi klinik etki gözlenmiştir. Ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalara gerek vardır. Buradaki esas sorun, antihistamin kullanımının doz değişikliği yapılması gereken hafif reaksiyonları maskeleyebileceğidir.^{31,37,38}

SİT'e başlama kararının mutlaka allerji uzmanı tarafından verilmesi gerektiği, uygulanacak immünoterapi yöntemi ve tekniğinin dikkatlice seçilmesi, yan etki görülme riskini en aza indirmek için bilinen risk faktörlerinin mutlaka gözden geçirilmesi, olası bir sistemik reaksiyon durumunda tedaviyi üstlenecek eğitimli personelin ve tıbbi donanımın olduğu merkezlerde ancak uygulanması gerektiği unutulmamalıdır.

Kontrendikasyonlar

Hastanın sistemik allerjik reaksiyon esnasında yaşamını tehlikeye sokabilecek olan medikal durumlar veya birlikte kullanılan tedavi yöntemleri SİT için kesin kontrendikasyon oluşturur. İlaç tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan astım, ağır astım, düşük akciğer fonksiyonu kapasitesi, unstabil angina, miyokard enfarktüsü varlığı, kontrolsüz hipertansiyon gibi ciddi kardiyovasküler hastalıklar, topikal dahil beta-bloker ilaç kullanımı buna örnek olarak verilebilir Ayrıca, otoimmün hastalıklar, immün yetmezlik, kanser, kronik enfeksiyonlar ve tedaviye uyumsuzluk da kontrendikasyonlar arasındadır.¹¹ Ancak venom ile sistemik reaksiyon hikayesi olan ve beta-blokeri kesilemeyen olgularda, bir sonraki arı sokmasında tekrar anafilaksi gelişme riski (%75) immünoterapinin taşıdığı riskten fazla olduğunda dikkatli ve yakın gözlem altında SİT uygulanabilir.¹ Gebede immünoterapiye başlanmamalıdır. Ancak, idame dozda ve tolere etmiş ise, hastanın onamı alınarak devam edilebilir. Ayrıca 5 yaşın altındaki çocuklar, eşlik eden başka hastalıkları olan ve bu nedenle ilaç kullanan yaşlı hastalarda immünoterapi riskli olabilir.¹¹

ALTERNATİF YOLLAR

Sublingual İmmünoterapi

Yüksek doz sublingual immünoterapinin etkinliği erişkin ve çocuklarda yapılan çalışmalar ve bu çalışmaların irdelendiği meta-analizler ile gösterilmiştir.⁵¹⁻⁵³ Bir çok sublingual immünoterapi çalışmasında semptom ve/veya medikasyon skorlarında azalma ortaya konulmuş olsa da randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmaların %35'inde ilk yıl içinde iki parametrede de düzelme sağlanamamış olması⁵⁴ halen bazı grupların sublingual immünoterapiye şüphe ile yaklaşmasına neden olmaktadır.

Sublingual immünoterapinin astım gelişimini önleyip önleyemeyeceği de araştırılmıştır. Kör olmayan bu çalışmada 5-14 yaşlarındaki çocuklar 3 yıl boyunca (her yıl polen sezonunda 4 ay uygulanılmıştır) 5'li çayır poleni ile tedavi edilmiştir. Üç yılın sonunda 45 aktif olarak tedavi edilen olgudan 8'inde, kontrol grubunda ise 44 olgudan 18'inde astım gelişmiştir. Rölatif risk 3.8 olarak hesaplanmıştır.⁵⁵

Beş yüz on bir allerjik rinitli ve/veya intermitan astımlı hastada gerçekleştirilen randomize açık bir çalışmada sublingual immünoterapinin

yeni duyarlılık gelişimini önlediği gösterilmiştir.⁵⁶ SLIT ile randomize açık bir çalışmada 511 allerjik rinitli ve/veya intermitan astımlı hasta 3 yıl SLIT ile birlikte ilaç tedavisi veya yalnız ilaç alan gruplar şeklinde randomize edilmiştir. Deri testi ile bakıldığında, tedavi bitiminde SLIT alan grupta yeni duyarlanma oranı %5.9 iken, kontrolde %38 bulunmuştur.⁵⁶ Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu güne kadar yapılan sublingual immünoterapi çalışmaları ev tozu akarı, zeytin, çayır, ragweed, huş polenleri, kedi, lateks, *alternaria* ve *parietaria judaica* ile yapılmıştır. Rush, ultra-rush ve artış devresi olmaksızın direkt idameden başlanılan farklı şemalar uygulanmıştır. Bir çok çalışmada doz ve etkinlik arasında ilişki gösterilmiştir ancak idame doz, tedavi süresi, ve klinik etkinlik arasında tam bir ilişki henüz kurulamamıştır. Optimal dozun tespiti için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.¹ Ayrıca; maliyet/etkinlik çalışmaları yapılması, tedavi kesildikten sonra etkisinin uzun süre devam edip etmediği konusunun, ve etki mekanizmalarının aydınlatılması gereklidir.

Sublingual immünoterapinin en önemli avantajı subkutan immünoterapiye göre çok yüksek dozlarda dahi güvenli oluşu ve ciddi yan etkilerin daha az görülmesidir. Sublingual immünoterapiye bağlı ölüm vakası bildirilmemiştir. Ancak bu güne kadar 3 olguda anafaksi gelişmiştir. Anafaksi olgularından biri lateks allerjeni ile gerçekleşmiştir.⁵⁷ Diğer iki olguda ise multiple inhalan allerjen kullanımında anafaksi gözlenmiştir.^{58,59}

Sublingual immünoterapiye bağlı en sık tanımlananı lokal yan etkilerdir. Bunlar, dudaklar ve dil altında kaşıntı ve şişlik şeklindedir. Bu yan etkiler, yüksek dozlarda daha fazladır. Genelde iyi tolere edilir ve hiçbir ilaç tedavisi ve doz değişikliği gerekmeden düzelir. Birkaç klinik çalışmada, hepsi kendi kendini sınırlayan ürtiker ve astım gibi sistemik reaksiyonlar gözlenmiştir. Reaksiyonlar doza ve allerjene bağımlıdır. Sonuç olarak sublingual İT hem çocuk hem de yetişkinde iyi tolere edilmektedir. Ancak evde uygulanan bir tedavi yöntemi olduğu için hastalar yine de major sistemik ya da lokal reaksiyon olasılığına karşı uyarılmalı, böyle bir reaksiyon durumunda nasıl davranması gerektiği anlatılmalıdır.¹¹

Oral İmmünoterapi

Ragweed, huş, ve kedi allerjenleri ile oral yolla yapılan İmmünoterapi çalışmalarının sonuçları çelişkilidir. Günümüzde oral immünoterapi için kullanılan doz subkutan tedavide kullanılanın 20-200 katı kadardır. Bu nedenle maliyeti yüksek gözükmektedir. En sık görülen yan etkiler oral ve gastrointestinal sisteme ait reaksiyonlardır. Şu anda oral tedavinin çalışma düzeyinde olduğu söylenilebilir.¹

Intranazal İmmünoterapi

Intranazal kuru toz immünoterapi çayır, huş, *Parietaria judaica* polenleri ve ev tozu akarı allerjenleri ile çalışılmıştır. Bütün bu çalışmalarda

klirik etkinliği, nazal semptomlarda düzelme ortaya konulmuştur. Bunun yanısıra, *Parietaria judaice* ile 3 yıllık tedavi sonrasında immünoterapinin bitiminden 12 ay sonra uzun süreli koruma sağladığı gösterilmiştir.¹

İMMÜNÖTERAPİDE YENİ YAKLAŞIMLAR

Günümüzde immünoterapinin yan etkisini azaltırken etkinliğini arttırmaya yönelik tedavi olanaklarının geliştirilmesine çalışılmaktadır. Bu bölümde bu tip yaklaşımlardan bahsedilecektir.

Peptidler

Allerjenlerden elde edilen kısa immünodominant peptidlerin anaflaksi riskini azaltabileceği gösterilmiştir. Terapötik peptidler tipik olarak T hücre yanıtını tetikleyen ancak IgE reaktivitesine yol açmayan T hücre epitoplarını içerir. Arı venomu ile başarılı sonuçlar alınmıştır. *Fel d 1* için de etkinlik gösterilmiş olmakla birlikte, geç dönemdeki yan etkileri nedeni ile FDA diğer çalışmaları askıya almıştır. *Der p 1* ile intranazal gerçekleştirilen çalışmalarda yalnız epitopa karşı değil tüm proteine karşı T hücre yanıtının azaldığı gösterilmiş, buna da linked immünosupresyon adı verilmiştir. Ancak bu çalışmalar ümit vaat edici olmakla birlikte aksini söyleyen çalışmalar da mevcuttur. Sportini ve arkadaşları ovalbumin ile intranazal tedavinin (ama major T hücre epitopu kullanılmamış) T hücre aktivasyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. *Der p 2*'nin majör T hücre epitopu ile subkütan immünizasyonda tolerans yerine allerjik immün yanıtta güçlenme meydana gelmiştir.⁶⁰ Bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Rekombinant Allerjenler

Son 20 yılda moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler allerjenin rekombinant formda üretilmesini veya bunlardan kaynaklanan immünolojik özellikleri artırılmış moleküllerin üretilmesini mümkün kılmıştır. Bu durum hem tanı hem de tedavide daha etkin ama yan etkisi düşük ürünlerin üretimini sağlamıştır.

Rekombinant allerjenler kullanılırken bir yaklaşım “wild-type-like” rekombinant allerjenin kullanımınıdır. Burada allerjen immünolojik ve yapısal olarak doğal allerjenin özelliğini taklit etmektedir. Bu maddeler allerjen ekstraktı olarak kullanılabilir. Buradaki avantaj, tanımlanmış moleküllerin tanımlanmış miktarda aşırıya konulmasıdır. Wild type-like allerjenler hayvan modellerinde antikor oluşturmak veya tolerans oluşturmak için kullanılmıştır. Bir çok majör allerjenin hybrid formda bağlanması immünojeniteyi artırır ve hayvanda izole komponentin miks olarak verilmesine göre daha fazla blokan antikor yapımına neden olur.⁶⁰

Rekombinant teknoloji aynı zamanda modifiye allerjenlerin üretimine de yol açmıştır. Muteinler modifiye allerjen molekülleridir ve allerjenik proteinlerden IgE bağlayıcı kısımlardaki birkaç amino asidin değiştirilmesi ile elde edilirler. Th1 yanıtını stimüle ederken sIgE ile etkileşmezler.⁶⁰

Rekombinant allerjenlerin daha az allerjenik olduğu ve iyi tolere edildiği ve ciddi yan etkilere sahip olmadığı gösterilmiştir.⁶⁰ Ama klinik uygulamada immünoterapötik etkinlikleri ile ilgili yayınlanmış veri yoktur. Ayrıca üretim maliyeti, özellikle allerjen sayısının çok olması göz önüne alındığında, pratikte kullanımını kısıtlayacaktır. Bu açıdan bakıldığında alternatif ve daha kolay non-rekombine ama fiziksel olarak sekonder ve tersiyer yapısı örneğin ısı-denatürasyon ile bozulmuş alternatifler gündeme gelebilir.⁶⁰

Toll-like Reseptör Ligandları

Th2 tipi sitokin üreten hücrelerin ekspresyonunu azaltan veya Th1-Th2 dengesini Th1'e çeviren moleküllerin allerjik hastalıkların tedavisinde yararlı olabileceği düşüncesi hakimdir. Bu durumda, toll-like reseptörlerin (TLR) keşfinin immünoterapide yeni bir ufuk açılmasına neden olmuştur.⁶⁰

Endotoksin gram negatif bakteri duvarının dış lipopolisakkarid yapısına verilen addır ve allerjik hastalıklarda endotoksin ve reseptörlerinin rolü iyi bilinmektedir. Endotoksinin lipopolisakkarid komponenti monofosforil lipid A'dır (MPL). MPL, lipopolisakkaridin pro-inflamatuar özelliklerini idame ettirir fakat düşük toksisiteye sahiptir. Ek olarak MPL'nin potansiyel adjuvan özelliği vardır. MPL ile ilişkilendirilmiş antijenler ile yapılan immünoterapide ümit vaat edici sonuçlar elde edilmiştir. Tedavide en büyük yararlarının tedavi süresini kısaltmaları olacağı düşünülmektedir. (Örneğin; yıllık mevsim öncesi 4 enjeksiyon).⁶⁰

Mikropların önemli bir immünotstimulan komponenti DNA'dır. Bakteriyel DNA, CpG dinükleotide'nin merkezinde farklı motifler içerir. Bu motifler memeli DNA'sında suprese durumdadır. Oligodeoxyribonucleotid (ODN) içeren bu motifler (CpG-ODN) Th1 ve regülatuar tipte immün yanıt oluştururlar. Fare çalışmalarında CpG-ODN'nin atopik hava yolu hastalığı gelişimini engellemekte yararlı olduğu gösterilmiştir.⁶¹ İnsanlardaki az sayıda çalışmada ragweed allerjeni ile (*Amb a 1*) konjuge immünotstimulatuvar CpG-ODN sekansının native allerjenden 100 kez daha az allerjenik olduğu ancak immünojenitesinin eşit olduğu gösterilmiştir. Hastaların semptomlarında düzelme, ilaç kullanımında azalma, yaşam kalitesinde artış olduğu bildirilmiştir.⁶² Günümüzde bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

İmmünoterapinin Anti-IgE Tedavisi ile Kombine Uygulanması

Anti-IgE tedavisinin allerjik hastalıklardaki etkinliği ve etki mekanizması göz önüne alındığında, anti-IgE ve immünoterapinin birlikte kullanı-

mının polisensitize hastalarda polen sezonunda yarar-zarar oranını arttıracığı ve yalnız immünoterapi uygulamasına göre daha iyi klinik düzelme sağlayacağı düşünülebilir. Bu nedenle kombine tedavinin yalnız immünoterapi uygulamasına üstünlüğü olup olmadığını araştıran çift kör plasebo kontrolü bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Kombinasyon tedavisinin tüm sezon boyunca semptom skoru ve ilaç skoru olarak birlikte değerlendirilen toplam skoru azalttığı gösterilmiştir.⁶³

Anti-IgE tedavisinin immünoterapi ile birlikte kullanımından diğer bir beklenti ise yan etki oranını azaltmaktır. Mevsimsel allerjik rinitte rush immünoterapi ile kombine verilen anti-IgE tedavisinin etkinlik ve güvenliliğinin araştırıldığı çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada kombine tedavi alan grupta yan etkilerin anlamlı olarak az olduğu görülmüştür. Bu anlamlı fark ciddi anaflakside de gözlenmiştir. Bir önceki çalışma ile benzer şekilde anti-IgE grubunda etkinlik daha iyi bulunmuştur.⁶⁴

Ancak bu tedavinin bu şekilde kullanımına yönelik özellikle maliyet-yarar ilişkisinin de incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak SİT; allerjik hastalıkların tedavisinin önemli ve tamamlayıcı bir parçasını oluşturmaktadır. Bu tedaviden beklentilerin yeterince karşılanabilmesi için, bilgili ve deneyimli allerji uzmanlarının elinde yapıldığı takdirde güvenli ve yararlı olabilecektir. Arı sokması sonucu venoma bağlı sistemik allerjik reaksiyon gelişen olgular ile, uygun olarak seçilmiş orta-ağır şiddette allerjik rinitli ve hafif-orta şiddette allerjik astımlı hastalarda düşünülebilecek bir tedavi yöntemidir. Özellikle henüz hastalığı ilerlememiş, mümkünse tek allerjene duyarlı hastalarda uygulanması ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır. SİT'nin etkinliği ve başarılı olabilmesi için, tedaviye başlama kararı verirken hasta seçiminin önemini yanısıra bazı ön koşullar da sağlanmalıdır. Bunlar; antijenik içeriği iyi bilinen standart, kaliteli ekstraların kullanılması ve terapötik etki oluşturmak için hedeflenen optimal dozda kullanılması gerekliliğidir. Düşük dozda uygulanan İT'nin plasebodan farksız olduğu hatta hastalarda duyarlılığı arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca, tedavi süresinde antijenlerin hazırlanması, uygulanması, gerektiğinde doz ayarlamaları, hastanın klinik ve gerekirse immünojenik parametrelerle yakından takibi gibi son derece önemli teknik ayrıntılar da söz konusudur. SİT'nin sadece verilen allerjen ya da allerjenler için spesifik bir tedavi yöntemi olduğu bilinmelidir. Yan etki riski olan bir tedavi yöntemi olduğu için acil müdahale imkanlarına sahip belli merkezlerde yapılmalıdır. Sağlanan klinik etkinliğin devamı için yeterli tedavi süresi de önemlidir. SİT'den uzun süreli klinik yarar elde edilmesinin belirlenen sürede tedavi ile mümkün olabileceği düşünülmektedir. Gelecekte allerjik immün yanıtı sağlıklı şekilde düzenleyecek yeni immünoterapi modelleriyle ilgili araştırmalar ümit vaat etmektedir.

Kaynaklar

1. Joint Task Force on Practice Parameters. Allergen Immunotherapy: a practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(3Suppl): 1-85
2. Roll A, Hofbauer G, Ballmer-Weber BK, Schmid-Grendelmeier P. Safety of specific immunotherapy using a four-hour ultra-rush induction scheme in bee and wasp allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 016: 79-85
3. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of spesific immunotherapy in the teatment of allergic rhinitis: an analysis. *Clin Ther* 2000; 22: 342-50
4. Abramson MJ, Puy MR, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-74
5. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of spesific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, ouble-blind, placebo-controlled studies. *Clin-Ther* 2000; 22: 329-41
6. Abramson MJ, Puy RM, Weier JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001186
7. Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, ve ark. Sting insect hypersensitivity: a prectice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 869-86
8. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injectins and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1129-36
9. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 660-77
10. Brown SG, Heddle RJ. Prevention of anaphylaxis with ant venom immunotherapy. *Curr.opin Allergy Clin.immunol* 2003; 3: 511-6
11. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, ve ark. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (suppl. 82):1-20.
12. Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extrats in patients with rhinitis and asma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2001; 56: 301-6
13. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C ve ark. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid *Allergy* 2005; 60: 801-7
14. Walker SM, Pajno GB, Lima MT, ve ark. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 87-93
15. GINA Global Initiative for Asthma. 2006 Update; 33-34
16. Stokes JR, Casale TB. In: Mario Castro, Monica Kraft (eds.). *Clinical Asthma*. Mosby, Philadelphia, 2008; 297-302.
17. Grembiale RD, Camporota L, Naty S, ve ark. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2048-52
18. Jacobsen L, Nichel Petersen, Wihl JA, ve ark. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. *Allergy* 1997; 52: 914-20

19. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, ve ark. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10 year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62: 943-948.
20. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, ve ark. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-6
21. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, ve ark. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006; 61: 855-9
22. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, ve ark. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-3
23. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, ve ark. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-7
24. Purrello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, ve ark. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1295-1302
25. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IAFM, Gnehm HPE. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006; 61: 198-201
26. Akdiş CA, Curwen A, Frew AJ, ve ark. Immunology of asthma & immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2006; 36 (10); 1334-1338
27. Muller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 529-35
28. Akdiş M, Akdiş CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 780-91
29. Akdiş CA, Blesken T, Akdiş M, ve ark. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy *J Clin Invest* 1998; 102: 98-106
30. Jutel M, Akdiş M, Budak F, ve ark. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy *Eur J Immunol* 2003; 33: 1205-14
31. Robinson DS, Larché M, Durham SR. Tregs and allergic disease *J Clin Invest* 2004; 114: 1389-97
32. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1025-34
33. Furin MJ, Norman PS, Creticos PS, ve ark. Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 27-32
34. Rak S, Björnson A, Hakanson L. The effect of immunotherapy on eosinophil accumulation and production of eosinophil chemotactic activity in the lung of subjects with asthma during natural pollen exposure *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 88: 878-88
35. Bousquet J, Demoly P, Michel FB. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Chung F, Fabbri LM. *European Respiratory Monograph*. UK: ERS JournalsLtd,2003; 8(Monograph 23): 409-428

36. Wheeler AW, Woroniecki SR. Allergy vaccines: new approaches to an old concept. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 9: 1473-1481
37. Bouspuet J, Lockey R, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (Suppl. 44): 1-42
38. Sin B. Allerjik hastalıklarda immünoterapi. *Sağlıkta Birikim* 2006; Cilt1: Sayı 1 Sayfa: 155-163
39. G Paşaoğlu, B A Sin, Z Mısırlıgil. Rush Hymenoptera venom immunotherapy is efficacious and safe. *J Investig Allergy Clin Immunol* 2006; 16 (4): 232-238
40. Stewart GE, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 567-578
41. Wenzel J, Meissner-Kraemer M, Bauer R, ve ark. Safety of rush insect venom immunotherapy. Results of a retrospective study in 178 patients. *Allergy* 2003; 58: 1176-1179
42. Harvey SM, Laurie S, Hilton K, Khan DA. Safety of rush immunotherapy to multiple aeroallergens in an adult population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 414-419
43. Williams AP, Krishna MT, Frew AJ. The safety of immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 513-514
44. Allergen Immunotherapy: A Practice Parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: (suppl.1): 1-40
45. Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87 (suppl.): 47-55
46. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, ve ark. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 6-15
47. Malling HJ, Weeke B. EAACI Immunotherapy Position Papers. *Allergy* 1993; 48 (suppl. 14): 9-35
48. Huggins JL, Looney RJ. Allergen immunotherapy. *Am Fam Physician* 2004; 70: 689-696
49. Dursun AB, Sin BA, Öner F, Mısırlıgil Z. The safety of allergen immunotherapy (IT) in Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 123-128
50. Practice parameters for allergen immunotherapy. Joint Task Force. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1001-1011
51. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, ve ark. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 141-8
52. Wilson DR, Lima MT, Durham SR Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis *Allergy*.2005; 60: 4-12
53. Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 9-16
54. Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, ve ark. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 1021-35
55. Novembre E, Galli E, Landi F, ve ark. Co-seasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 851-7
56. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, ve ark. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004; 59: 1205-10

57. Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy *Allergy* 2006; 61: 1236-7
58. Dunskey EI, Goldstein MF, Dvorin DJ, Belecanech GA. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy *Allergy* 2006; 61: 1235
59. Eifan AO, Keleş S, Bahçeciler NN, Barlan IB. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy *Allergy* 2007; 62: 567-8
60. Senti G, Martínez Gómez JM, Rettig L, ve ark. Immunotherapeutic targeting of allergic disease *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2006; 5: 243-52
61. Jain VV, Itagaki K, Kline JN. CpG DNA and immunotherapy of allergic airway diseases *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1330-5
62. Creticos B, Chen YH, Schroeder JT. New approaches in immunotherapy: allergen vaccination with immunostimulatory DNA. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 569-81
63. Kuehr J, Fauburger J, Zielen S. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 274-80
64. Casale TB, Busse WW, Kline JN, ve ark. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 134-4.



Astım Kampları

Dr. Nihat Sapan

Bronş astımı giderek artan görülme sıklığı ile birçok ülkede ve özellikle gelişmiş batı ülkelerinde bir toplum sağlığı problemi olarak karşılan bir hastalıktır. Astımlı çocuklarda çeşitli tetikleyici faktörlerin etkisi ile astım atakları ortaya çıkmaktadır. Bu tetikleyici faktörlerden biri egzersiz olup, özellikle soğuk havada yapılan egzersizi takiben astımlı çocuklarda astım bulgularının ortaya çıktığı görülür. Bu nedenle aileler çocukların aktivitelere katılmasını istemezler ve genellikle aşırı kısıtlayıcı bir tutum sergilerler. Bu durum okulda yapılan beden eğitimi ve spor derslerine katılmamak için çocuğa doktordan rapor alınmak istenmesine kadar gider. Oysa büyüme ve gelişme döneminde bulunan çocuklar için spor son derece yararlı olup sağlıklı büyüme ve gelişme için gereklidir. Ancak okullarımızda yaptırılan beden eğitimi ve spor derslerinin ne kadarının doğru ortamlarda ve doğru zamanda yapıldığı ayrı bir tartışma konusudur.

Astım tedavisinde standartların sağlanabilmesi amacıyla bu konuda ilgili kuruluşlar tarafından oluşturulan bilimsel kurullar tarafından yapılan çalışmalarla rehberler oluşturulur ve bu rehberler zaman zaman güncellenir. Bu rehberlere bakacak olursak hepsinde astımlı çocuğun egzersizden uzak tutulmaması ve verilecek olan uygun tedavileri takiben çocukların spora yönlendirilmelerinin uygun olacağına dikkat çekilmektedir.¹⁻³ Günümüzde ilaçlarla astımın kontrol altına alınabilmesi mümkün olmaktadır. Astımlı çocuk uygulanan tedavi sonrasında günlük yaşamını diğer çocuklardan farksız bir şekilde sürdürebilmelidir. GINA (Global Initiative for Asthma)'nın 2006 yılında yayınlamış olduğu son rehberde astım tedavisinin hedefleri amaçları Tablo 1'de gösterilmiştir.²

TABLO-1 ■ Astım tedavisinin hedefleri (Gina 2006)

1. Semptomların kontrolünün sağlanması
2. Egzersiz dahil, normal aktivitelere katılmanın sağlanması
3. Solunum fonksiyonlarının normal yada normale en yakın değerlerde tutulması
4. Astım ataklarının önlenmesi
5. İlaçların yan etkilerinin önlenmesi
6. Astıma bağlı ölümlerin önlenmesi

Astımlı hastaların önemli bir kısmında fiziksel aktivite başlıca tetikleyici faktör olarak astım bulgularının başlamasına neden olur. Hatta bazı hastalarda tek tetikleyicidir. Egzersizle ortaya çıkan bronş daralması, fiziksel aktiviteden sonraki 30-45 dakika içinde düzelmektedir. Bu durum Egzersize Bağlı Astım (EBA) olarak isimlendirilir. Koşu gibi bazı egzersiz türleri daha potent bir tetikleyici olarak etki etmektedirler. EBA her türlü hava koşullarında ortaya çıkabilir. Ancak kuru ve soğuk havada daha sık, nemli ve sıcak havada daha az ortaya çıkmaktadır. Egzersizle ortaya çıkan astım bir astım formu olmayıp aslında havayolu hiperreaktivitesinin bir göstergesidir. EBA'ı olan bir astımlı olguda antiinflamatuvar etkinin yeterince iyi sağlanamadığı düşünülmelidir. Astım yeterince kontrol altına alınmamış demektir. Uygun bir antiinflamatuvar tedavi ile egzersizle ilişkili semptomlar azalır. Uygun antiinflamatuvar tedaviye rağmen egzersiz sonrasında EBA bulguları başlayan olgularda egzersiz öncesinde kullanılan; inhaler çabuk etkili beta2 agonistler, teofilin, inhale steroidler, antihistaminikler, lökotrien antagonistleri ve uzun etkili beta2 agonistler gibi çeşitli ilaçların EBA belirtilerini engelleyebildiği belirtilmektedir.⁴

Sonuç olarak astımlı çocuklarda semptomların ortaya çıkmasına neden olan en önemli tetikleyici biri egzersizi uygun tedavi ile tolere eder hale gelebilirler. Sağlıklı büyüme ve gelişmede egzersizin yararı çok önemlidir, bu nedenle hastalığın kontrol altına alınmasını takiben astımlı çocuklar spora yönlendirilmelidir.

SPORUN ÇOCUKLUK VE GENÇLİK DÖNEMİNDEKİ ÖNEMİ

Büyümekte ve gelişmekte olan bir birey olan çocuğun gelişmesinde sporun önemi çok büyüktür. Doğru yönlendirme olumlu katkı yaparken yanlış yönlendirme bazı olumsuz gelişmelere neden olabilir. Bireysel sporların yanında, ekip sporları çocuklarda karşılıklı yardımlaşma, birlikte çalışma, ekibin diğer elemanlarına ve oyun kurallarına saygı gösterme duygularını geliştirmektedir. Çocuk ve gençte kişilik oluşmasında sporun büyük katkısı olmaktadır.⁵

ASTIMLI ÇOCUKTA SPORUN ÖNEMİ

Düzenli şekilde spor yapan astımlı çocukta akciğer kapasitesi gelişmektedir. Genel olarak düzenli spor, günümüzde astımlı çocuğa uygulanan tedavi programının bir parçası olarak düşünülmektedir. Olanak sağlanması durumunda astımlılar arasından üst düzey sporcular, hatta olimpiyat şampiyonları çıkabilmektedir. Ancak astımlı çocuklar, ailelerinin genellikle aşırı korumacı davranışları nedeniyle sportif faaliyetlere daha az katılmaktadırlar. Bir çalışmada astımlı çocukların bedensel faaliyetlere

%40 - 70 oranında daha az katıldıkları tespit edilmiştir.⁶ Astımlı çocuklar için önerilen sporlar olarak başta yüzme ve susporları gelmek üzere, yürüyüş, tenis, bisiklet, jimnastik, voleybol ve basketbol sayılabilir.⁷

ASTIM KAMPLARI

Özel olarak astımlı çocuklar için düzenlenen Astım Kampları batı ülkelerinde uzun yıllardır yapılmaktadır. Bu kamplarda astımlı çocuklara hastalıkları ilgili bilgiler verilmekte aynı zamanda çeşitli sportif aktivitelere katılmaları sağlanmaktadır.

Astım kamplarının amaçları şu şekilde özetlenebilir:

1. Güvenli, hoş ve huzurlu bir ortamda konunun uzmanları tarafından çocuklara hastalıkları ile ilgili bilgileri öğretme
2. Doğru ilaç kullanımının ve tedaviye uyumun artırılması için eğitim verilmesi
3. Ailelerinden bir haftalığına ayrılmış olan çocukların bağımsızlık ve kendi kendine karar verme duygularının geliştirilmesi
4. Astım ataklarını ortaya çıkaran nedenlerin ve atakla ilgili bulguların tedavilerinin öğrenilmesi
5. Yeni ve kendi gibi astımlı olan arkadaşlarla tanışma, sosyal ilişkilerin geliştirilmesi ve astımla ilgili endişenin azaltılması, bilgilerin ve deneyimlerin paylaşılması
6. Yüzme gibi astımlı çocuklar için yararlı olan sporların öğrenilmesi ve spora teşvik edilmeleri
7. Sosyal program çerçevesi içinde eğlenceli ve güvenli bir ortamda tatil geçirmek



RESİM 1 ■ 2006 Astım kampı.



RESİM 2 ■ 2007 yılı astım kampından bir görüntü.

8. Çok dikkat isteyen bir uygulama olan astımın takibinden oldukça yorgun düşmüş olan ailelerin kısa bir süre için dahi olsa çocuklarının güvenli bir ortamda bulunduğunu bilerek dinlenmelerinin sağlanması.

Astım kampları eğlenceli, güvenli ve eğitici olmalıdır. Çocuklar kamp sırasında aldıkları bilgileri ve eğitimleri günlük yaşamlarına aktarabilmektedir. Yapılan bir çalışmada astım yaz kampı sonrasında acile başvurularında %59 ve hastaneye yatışlarda %83 oranında azalma görüldüğü bildiril-



RESİM 3 ■ Kampta sabah jimnastiği.



RESİM 4 ■ Kampta astım dersi.

miştir.⁸ Bir diğer çalışmada 10 – 13 yaş grubundaki 125 astımlı çocukta 3 yıllık sürede yaz kampları sonrasında ailelerle yapılan görüşmelerde çocukların davranışlarında olumlu etkiler görüldüğü bildirilmiştir.⁹ Ailelerin



RESİM 5 ■ Kampta yüzme dersi.

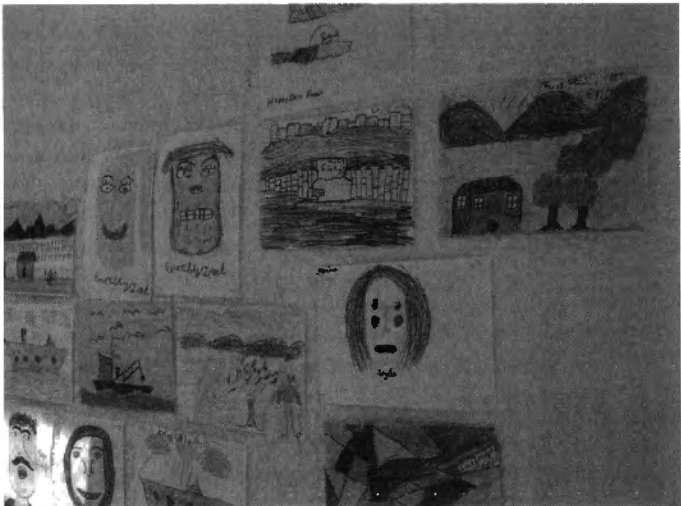


RESİM 6 ■ Kampta solunum fonksiyon testleri ölçümü.

memnuniyeti 8 yıllık bir deneyim sonrasında değerlendirildiğinde astımlı çocuklar üzerine sporun etkisinin anlamlı olarak yararlı bulunduğu bildirilmektedir.¹⁰ Bir çalışmada astım kampı sonrasında çocukların davranışları ailelerle görüşme yapılarak bir anket ile değerlendirilmiş ve olumlu etkiler gözlenmiştir.¹¹ İspanya'da 8-14 yaş grubunda yer alan 54 astımlı çocuğun bir hafta süreyle katıldığı bir yaz kampından sonra yapılan değerlendirmede çocukların yaşam kalitelerinin olumlu etkilendiğine dikkat çekilmektedir.¹²

Biz de Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları Derneği bünyesinde 1996 yılından itibaren her yıl bir hafta süreyle Astımlı Çocuklar İçin Yaz Kampı düzenlemekteyiz. Bu kampın sorumluluğu Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Edirne Üniversitesi Tıp Fakültesinin çocukluk çağı astımı ile ilgili bilim dalları tarafından yürütülmektedir. İçinde bulunduğumuz 2008 yılı içinde 13. kez astım kampı düzenlenecek olup, hazırlıklara başlanmıştır. Bu kamplarla ilgili olarak elde edilen deneyimler ve çocuklardan alınan geri bildirimlerden oluşan bir çalışma 6 yıllık sonuçların bildirilmesi şeklinde yayınlanmıştır.¹³ Marmara bölgesi illeri başta olmak üzere ülkemizin birçok il ve ilçesinde kampımıza çocuklar katılmaktadırlar. Bu kamp sırasında çocukların hastalığı ve kullanmakta oldukları ilaçlar izlemi yapan doktorlardan elde edilmekte ve tedavilere kamp süresi içinde devam edilmektedir. Hastaların çoğunun inhale steroid kullandıkları görülmekte olup ilaç kullanımındaki hatalara dikkat edilmekte varsa düzeltil-

mektedir. Egzersizden etkilenen çocuklara egzersiz öncesi ve sonrasında solunum fonksiyon testleri yapılarak ilaç kullanılmakta ve uygun olanların spora devam etmeleri sağlanmaktadır. Her 2-3 çocuk bir sorumlu ile birlikte kalmakta ve gözlenmektedir. Kampa görevli olarak öğretim üyeleri, uzman doktorlar, araştırma görevlileri, intörn doktorlar, hemşireler, sağlık teknisyenleri katılarak görev yapmaktadır. Ayrıca 2 tenis hocası 4 yüzme hocası gruplara ayrılan çocuklara tenis ve yüzme eğitimi vermektedir. Kampa görevli olarak katılacak olan ekipte yer alanların hepsine kamp öncesinde hastalık ve katılacak olan çocuklarla ilgili davranışlar konusunda bilgiler verilerek görev dağılımı yapılmaktadır. Acil ve rutin tedavide kullanılması gereken ilaç ve ekipmanlar götürülerek ihtiyaç duyulduğunda kullanılmaktadır. Ayrıca kamp tesisine yakın olan İznik Devlet Hastanesinden de yardım alınabilmektedir. Kamp sırasında sabah 08.30 da kaldırılan çocuklara yürüyüş ve hafif beden eğitimi şeklinde yaptırılan sabah jimnastiğini takiben bir kısmına solunum fonksiyon testleri yapılmakta ve ardından kahvaltıya başlanmaktadır. Kahvaltı sonrasında saat 10.00 da tenis çalışmasına başlanmakta ve havanın ısınması ile birlikte saat 11.00 de yüzme çalışması başlatılmaktadır. Öğle yemeği ve dinlenmeden sonra 14.30 da 1.5 saatlik yüzme çalışması tekrarlanmaktadır. Saat 16.30 da astım bilgilendirme dersi başlanmakta ve 1 saat sürmektedir. Saat 17.30 da heykel, resim, satranç, masa tenisi gibi serbest aktivitelere izin verilmekte ve bu sırada bazı çocuklara solunum fonksiyon testleri yapı-



RESİM 7 ■ Kamp sırasında çocukların yaptığı resimlerin yer aldığı sergi.



RESİM 8 ■ Kampta doğum günü kutlaması

maktadır. Saat 19.30 akşam yemeğine geçilmekte ve 20.30 da gece eğlenceleri yapılmaktadır. Saat 22.30 da yatış için çocuklar görevliler ile birlikte odalarına gönderilmektedir. Bursa Devlet Su İşlerinin İznik Dinlenme ve Eğitim Tesislerinde gerçekleştirilen bu kamp bundan önceki yıllarda 11 defa gerçekleştirilmiş olup kamp programı başarılı bir şekilde tamamlanmıştır. Sadece 1999 yılında meydana gelen deprem felaketi sonrasında kamp gerçekleştirilememiştir. İlk üç kamp Eylül ayının ilk haftasında yapılmış olup sonraki kamplar Haziran ayının 3. yada 4. haftasında yapılmıştır. Kampa ailelerinden yazılı izin alınarak 8-14 yaş grubundan astımlı çocuklar alınmaktadır. Çocukların hastalıkları ile ilgili bilgiler bir dosyada toplanmakta ve kamp sırasında değerlendirilmektedir. Egzersizle sorunları ortaya çıkabilen çocuklara daha hafif bir program uygulanmaktadır. Kampa katılan çocukların hepsi sigortalanmaktadır. Kamp sırasında yemeklerde çocukların sevdiği yemekler dikkate alınarak yemek listeleri oluşturulmaktadır. Ayrıca İznik ilçesinin tarihi özellikleri ve çini sanatının çocuklara tanıtılması için kamp sırasında bir gün İznik Müzesine ve İznik Çini Vakfına gidilerek çocuklara bilgiler verilerek kültürel yönden desteklenmektedirler. Bizim başlattığımız kamp uygulaması çocuk ve adolesan döneminde diyabet hastalığı ile uğraşan hekimlere de yol gösterici olmuş ve onlar da aynı tesiste Diyabet Yaz Kampı uygulamasını başlatmışlardır.

Astım kampları dünyada yaygın olarak yapılan uygulamalardır. Astımlı çocukların toplu halde eğitim alabildikleri ve spor yapabildikleri bir ortamın sağlanması nedeniyle yaşam kaliteleri yükselmektedir. Batı ülkelerinde

erinde bu tür kampların giderleri sağlık sigortaları tarafından karşılanmaktadır. Ancak ülkemizde böyle bir uygulama yoktur, kamp giderlerinin bir kısmı aileler tarafından karşılanmakta olup, bir kısmı için ilaç firmalarından destek alınmaktadır. İlk 3 kampımızda 30-35 kadar çocuk götürülmüş olup sonraki kamplarda 60-70 arasında çocuk götürülmüştür. Bu tür kampların ülkemizde yaygınlaşması ile astımlı çocukların yaşam kalitelerinin artırılabilmesi mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. Warner JO, Naspitz CK. Third pediatric Consensus Statement on the management of Childhood Asthma. *Ped Pulmonology* 1998; 25:1-17.
2. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006. Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
3. Stempel DA. Asthma and athlete. In: *Pediatric Allergy. Principles and Practice*. Eds. Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szefer SJ. Mosby 2003.pp.435-443.
4. Kuter M, Öztürk F. Çocuk ve Spor. Kuter M, Öztürk F (Editörler): *Antrenör ve Sporcu el kitabı*. Bursa Gazetecilik ve Yayıncılık A.Ş. Matbaası.1997: Sayfalar 43-54.
5. Gutstadt LB, Gillette JW, Mrazek DA, ve ark. Quality of life in children with asthma. *Arch Dis Child* 48:467-471, 1973.4:
6. Hogshead N, Couzens GS. *Asthma and Exercise*. Henry Holt and Co. New York 1990.
7. Thomas, J; Cook, DJ; Brooks,D. Chest Physical Therapy Management of Patients with asthma. *J Asthma*;35(2):165-171,1998.
8. Punnett AF, Thurber S. Evaluation of the asthma camp experience for children. *J Asthma* 30(3):195-8, 1993.
9. Silvers WS, Holbreich M, Go S, ve ark. Champ Camp: the Colorado Children's Asthma Camp exper. *J Asthma*, 29(2):121-35: 1992.
10. Lord A, St Leger LH, Ridge DT, Elisha D. The value of asthma camps for young people in Victoria, Australia. *Contemp Nurse*. 11(2-3) 133-41:2001.
11. Iglesias MAM, Jara MD, Remon Z, Molero MIM. Asthma camp. Quality of life questionnaires.
12. Öneş Ü, Sapan N, Yazıcıoğlu M, ve ark. The first camp in Turkey for asthmatic children six years' experience. *Turk J Pediatr*. 2005: 47(3):222-6.



Kadın ve Astım

Dr. İ. Kıvılcım Oğuzülgen

Epidemiyolojik çalışmalar erişkin hastalarda astım prevalansı ve ağırlığı ile ilgili cinsiyete bağlı farklılıklar olduğunu göstermektedir. Bu fark biyolojik cinsiyet farklılığına (genetik, gelişimsel ve immünolojik) bağlı olabileceği gibi, sosyokültürel ve çevresel değişikliklere de bağlı olabilir.¹ Epidemiyolojik çalışmalar ve çocukluk astımının doğal seyri üzerine yapılan araştırmalar ilerleyen yaşla birlikte cinsiyet prevalansında değişiklik olduğunu göstermiştir. Bebeklik veya çocukluk döneminde başlayan astım daha çok erkeklerde görülmektedir. 16 yaşına kadar erkeklerde astım görülme insidansı kız çocuklarınkinden 2 kat daha fazladır.^{2,3,4} Erişkinlerde bu oran tersine dönmekte ve astım kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür hale gelmektedir.⁵ Kadınlarda erkekler arasındaki bu farkın akciğer gelişimi, havayolu aşırı duyarlılığı, atopi, sigara, çevresel ve mesleki maruziyet ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Astımı bir fenotipi olan ağır astım da kadınlarda daha sık görülmektedir. Aslında astımdaki bu cinsiyet farklılığını açıklayabilecek net bir faktör bulunamamıştır. Puberteden sonra hastalığın görülme insidansının erkeklerden neden kadınlara döndüğü halen net değildir ancak, hormonal değişikliklerin burada rolü olduğu düşünülmektedir.¹

Bu bölümde kadın ve astım ilişkisi astımlı kadınlara özel iki durum olan “*gebelik ve astım*” “*premenstruel astım*” ve alt başlıkları ile incelenecektir.

Gebelik ve Astım

Gebelik sırasında astımın kontrolü genellikle değişir, bu durum da yakın takip gerektirir ve tedavinin düzenlenmesi için önemlidir. Gebelik sırasında oluşan fizyolojik değişikliklerin bazılarının astımın seyri üzerine olumlu etkileri varken bazıları astımı kötüleştirilmektedir. Bu değişiklikler Tablo 1’de verilmiştir.⁶ Gebeliğin astım üzerine olan etkisini araştıran retrospektif ve prospektif çalışmaların metaanalizinde olguların üçte birinde gebelik sırasında astımın düzeldiği, üçte birinde kötüleştiği ve üçte birinde ise değişmediği sonucuna varılmıştır.⁶ Gebe astımlı hastalığın seyri astım ağırlığına göre değerlendirildiğinde ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Semptom ve solunum fonksiyon testi değerlerine göre hafif astımlı olan olguların çoğunda astımın gebelikte değişmediği görülürken bu grup olguların sadece %12-22’sinde astımın kötüleştiği görülmüştür. Ağır astımlı olgular değerlendirildiğinde ise gebelik sırasında bu grupta düzel-



TABLO-1 ■ Gebelikte ortaya çıkan astım seyrini etkileyebilecek fizyolojik değişiklikler⁶

Astımı iyileştirebilecek faktörler	Astımı kötüleştirebilecek faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Progesterona bağlı bronkodilatasyon • Plasma histaminiyle ilişkili bronko-konstriksiyonda azalma • Östrojen veya progesterona bağlı beta adrenerjik bronkodilatasyonun potansiyelize olması • Artmış serum serbest kortizolünün pulmoner etkileri • Glukokortikoid ilişkili beta adrenerjik yanıtta artış • Prostaglandin I2 ilişkili bronşiyal stabilizasyon • Atrial natriüretik faktörle indüklenen bronkodilatasyon • Endojen veya eksojen bronkodilatörlerin yarı ömründe uzama veya proteine bağlanmalarında azalma • Prostaglandin E ilişkili bronkodilatasyon (son 4 haftada) • Fetüsün aşağı inmesi (son 4 haftada) 	<ul style="list-style-type: none"> • Progesteron, aldosteron veya deoksikortikosteron'un glukokortikoid reseptörlerine kompetitif bağlanmalarına bağlı kortizol etkilerine pulmoner cevapsızlık • Prostaglandin F2- ilişkili bronkokonstriksiyon • Fonksiyonel rezidüel kapasitedeki azalma sonucunda tidal soluma sırasında havayolu kollapsına bağlı ventilasyon-perfüzyon oranında bozulma • Pulmoner kapiller permeabilitede artış • Nazal konjesyon sonucunda üst havayolu rezistansında artış • Artmış plasental major basic proteinin akciğerlere ulaşımı • Astım ataklarını tetikleyen viral veya bakteriyel solunum sistemi enfeksiyonlarında artış • Gastroözefageal reflüde artış • Stres artışı • Büyüyen uterusu bağlı diyafragmanın elevasyonu (2-3. trimestirda)

menin pek gözlenmediği, %17'sinde astımın seyri değişmezken, %83'ünde astımın kötüleştiği görülmüştür.⁷ Ağır astımlı kadınların, gebelik öncesinde astımları tedavi ile iyi kontrol altında olsalar dahi, gebelikte daha sık ağır astım atakları geçirmekte oldukları da görülmüştür.^{7,8}

Gebeliğin farklı trimestirlerinin da astım üzerine etkisinin aynı olmadığı görülmüştür. İlk trimestir genellikle iyi tolere edilmektedir. Bir çalışmada gebeliğin dördüncü ayından önce semptomlarda artış görülmediği ve atakların astım ağırlığından bağımsız olarak genellikle 6 ayda yoğunlaştığı⁷, başka bir çalışmada ise semptomların genellikle 29-36. haftalar arasında arttığı gösterilmiştir.⁹

Farklı çalışmalarda ise gebeliğin son 4 haftasında semptomlarda düzleme gözleendiği ortak kararına varılmıştır.^{6,9} Sonuç olarak gebeliğin ilk trimestiri ve son 4 haftası astım açısından sorunsuzken, ikinci trimestir ve üçüncü trimestirin erken dönemlerinde dikkatli olmak gerekmektedir.

Gebelik sırasında astım seyrini etkileyen faktörler arasında gebelik sırasında ilaç kullanımına ilişkin endişelerin tedaviye uyumu olumsuz etkilediği de düşünülmektedir. Bu görüşü destekleyen bir çalışmada acil servise astım atağı nedeniyle başvuran gebe olguların sadece %41'inin dü-

zenli inhaler steroid tedavisi altında oldukları gösterilmiştir.^{6,10} Gebelikte astım açısından diğer bir olumsuz faktör, gebeliğe bağlı hücrel immünitede azalma sonucunda viral ve bakteriyel solunum sistemi enfeksiyonlarına yatkınlığın artışı gösterilmektedir. Bu enfeksiyonların da gebelikte astım kontrolünü olumsuz etkilediği düşünülmektedir.⁶

Astımlı olguların gebeliklerini astımlı olmayan olgularla karşılaştıran kontrollü çalışmaların sonuçları annede astım varlığının perinatal mortalite, pre-eklampsi, düşük doğum ağırlıklı bebek, preterm eylem riskini artırdığını göstermektedir. Bu artmış riski açıklamak için öne sürülen mekanizmalar içinde 1) hipoksemi, 2) astım tedavisinde kullanılan ilaçlar, 3) astımla ilişkili patojenik veya demografik faktörler sayılmaktadır. Bu veriler, kötü astım kontrolünün annede akut ve/veya kronik hipoksemiye neden olarak bu sonuçlara neden olan esas faktör olabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla maternal ve fetal en iyi prognoz için yeterli astım kontrolünü sağlamak çok önemlidir.¹¹

Doğum esnasında astımlı olguların %10-20'sinde semptomlarda artış görülmektedir. Bu semptomlar genellikle hafiftir ve tedavi gerektirmeyebilir. Bir araştırmada eylem sırasında semptomu olan olguların %54'ünde herhangi bir tedavi gerekmediği belirtilmiştir.⁹ Ağır astımlılarda doğum eylemi sırasında semptom artışı, diğer olgulara göre daha sık görülmektedir.

Doğum sonrası genellikle astım doğum öncesi seyrine dönmektedir. Bu süreç bazen 3 ayı bulmaktadır. Astımın tekrarlayan gebeliklerdeki seyrine bakıldığında ise olguların 2/3'ünde bir sonraki gebelikte astımın seyrinin bir önceki ile benzer olduğu gözlenmiştir.⁶

Gebelikte Astım Tedavisi

Gebelik sırasında astım tedavisinin en önemli iki amacı anne ve bebeğin sağlık durumunu korumaktır.

Anneler ve doktorların gebelikte astım tedavisinin yan etkileri ile ilgili tereddütleri oldukları görülmektedir. Geniş bir gebe grubunda yapılan bir araştırmada astımlı bayanların gebelikleri sırasında %23'ünün inhaler steroid, %13'ünün kısa etkili β_2 agonist, %54'ünün ataklarda önerilen oral steroid kullanımını azalttıkları gösterilmiştir.¹² Kontrolsüz astımın gebelikteki sonuçları dikkate alındığında, astımlı gebenin astım ilaçlarını almasının, artık astımın kontrolsüz kalmasından çok daha güvenli olduğu gösterilmiştir.

Gebelikte astım tedavisinin genel prensipleri gebe olmayanlardan farklı değildir. İnhaler steroidler tedavinin temelini oluşturmaktadır. Araştırmalarla klinik olarak uygun dozlarda kullanılan inhaler steroidlerin intrauterin büyümeyi etkilemediğini gösterilmiştir. Astımlı olgularda inhaler steroidler gebelik sırasında gerekli buldukları durumlarda mutlaka kullanılmalıdır.¹¹

2005 yılında Amerikan Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı (NAEPP) Uzmanlar Kurulu gebelikte astım tedavisi ilgili uzlaşma raporu ve önerileri yayınlanmıştır.¹³ Bu raporda 6113 inhaler steroid kullanan gebe astımlı ve 293.948 annesi inhaler steroid kullanan yeni doğan değerlendirildiğinde, gebelikte inhaler steroid kullanımının konjenital malformasyonlara ve istenmeyen perinatal sonuçlara neden olmadığı sonucuna varılmıştır. Raporda ayrıca inhaler steroid tedavisi ile gebelikte astım atak riskini azaldığı ve solunum fonksiyonlarının iyileştiği belirtilmektedir. Bu raporda değerlendirilen çalışmaların çoğunda inhaler steroid olarak budesonid kullanılmıştır. Ancak, gebeliklerinde beklametazon, flutikazon, triamsinolon veya flunisolide kullanan astımlılarda düşük doğum ağırlıklı bebek görülmediğine dair çalışmalar da mevcut olmakla birlikte bu steroidlerin güvenilirliğine dair veriler budesonidden daha azdır.^{13,14,15}

Beta agonistlere bakılacak olursa, kısa etkili β_2 agonistlerin gebelikte güvenilir olduğuna dair yeterli veri olmasına karşın, uzun etkili beta agonistler olan salmeterol ve formeterolle ilgili daha sınırlı veri bulunmaktadır. Uzun etkili beta agonist kullanan sınırlı sayıda gebe astımlıda fetal malformasyon, preterm eylem veya düşük doğum ağırlıklı bebek bildirilmemiştir.^{13,16}

Lökotrien reseptör antagonistlerinin gebelikte kullanımının güvenilirliği ile ilgili çok daha az sayıda araştırma mevcuttur. Eğer tedavide inhaler steroidlere ek olarak kullanılıyorsa, uzun etkili , agonist ile değiştirilmesi önerilmektedir.^{13,16}

Oral (sistemik) steroidlerin gebelikte, özellikle ilk trimesterde kullanımının yarık damak-dudak riskini arttırdığı bilinmektedir. Gebelikte uzun süreli sistemik steroid kullanımı preterm eylem ve preeklampsi ile de ilişkili bulunmuştur. Ancak kar zarar oranı dikkate alındığında astım ataklarında kullanılmasından çekinilmemesi gerektiği belirtilmektedir.^{13,16}

Astım tedavisinde daha nadir kullanılan teofilinin gebelikte kullanımında serum teofilin düzeyinin yakın takip edilmesi önerilmektedir. 5-12 mcg/mL serum konsantrasyonlarında güvenli olduğu kabul edilmektedir.^{13,16}

Astım atak tedavisi de gebelerde, gebe olmayanlardan farklı değildir ancak gerekli girişim ve tedavilerin zaman kaybedilmeden yapılması önemlidir. Gebelikte astım atak tedavisi için öneriler Tablo 2'de gösterilmiştir. Annenin ve bebeğin yakın monitorizasyonu gereklidir.¹⁶

Astımlı gebelerde doğum eylemi sırasında %10-20 olguda astım atağı görülebilmektedir. Doğum eylemi sırasında astım ilaçları kesilmemeli, ihtiyaç durumunda kortikosteroidler ve kısa etkili , agonistler verilmelidir. İntravenöz olarak yeterli hidrasyon sağlanmalı, oksijen saturasyonu monitörize edilmeli gerekiyorsa oksijen desteği verilmelidir. Ağrı palyasyonu yapılması bronkospazmı, oksijen tüketimini ve dakika ventilasyonu-


TABLO-2 ■ Gebelikte astım atak tedavisi için öneriler¹⁶

- Oksijen saturasyonunun %95'in üzerinde tutulacak şekilde oksijen desteği veriniz
- PCO₂'nin 40 mmHg'nın üzerine çıkmasını engelleyiniz
- Anneyi sol yanına yatırınız
- Oral alamıyorsa yeterli hidrasyonu iv yoldan sağlayınız (125ml/st izotonik solüsyon ile)
- Pozisyon, hidrasyon ve tedavi ile hipotansiyonu engelleyiniz.
- Anafilaksi olmadığı sürece adrenalin kullanmayınız
- Entübasyon endikasyonunu gebe olmayan olgulara göre daha erken dönemde koyunuz ve mutlaka deneyimli biri tarafından entübasyon yapılmasını sağlayınız

nu azaltacağı için epidural analjezi tercih edilmelidir. Doğumdan önceki ay içerisinde sistemik steroid kullanmış olan olgularda 1-2 gün 50-75 mg'a eş değer hidrokortizon uygulaması önerilmektedir. Astımlı gebe olgularda tahliye ve doğum indüksiyonu için prostaglandin F₂ veya postpartum hemorajilerde ergonovin türevleri gibi bronkokonstriktör etkisileri olan ajanlardan kaçınılması gerektiği hatırlanmalıdır.¹⁶

Preenstrüel Astım

Menstruasyon öncesi dönemde astım semptomlarının artışı ilk defa 1931 yılında tanımlanmıştır.¹⁷ Yapılan araştırmalarda astımlı bayan olguların %30-40'ında menstruasyon öncesi astımla ilişkili semptomlarda artış ve PEF değerlerinde düşmeler olduğu görülmüştür. Bu duruma neden olan fizyolojik değişiklikler pek çok klinik ve in vitro araştırmada incelenmiştir. En olası nedenin menstruasyonun geç luteal fazında progesterondaki ani düşme olduğu düşünülmektedir. Progesteron endojen katekolaminlerin havayolu düz kaslarındaki etkilerini potansiyalize etmekte ve β_2 adreno reseptörlerin regülasyonunda artışa neden olmaktadır.^{18,19} Geç luteal fazdaki bu progesteron düşüşünün astmatik inflamasyonu arttırarak semptomları arttırdığı da düşünülmektedir. Progesteron reseptörleri, glukokortikoid reseptörlerine benzer şekilde nükleer faktör- $\kappa\beta$ ile etkileşime girmektedir. Progesterondaki ani düşmenin aşırı nükleer faktör- $\kappa\beta$ oluşumuna neden olarak astmatik inflamasyonu arttırdığı ileri sürülmüştür.²⁰ Preenstrüel semptom artışı tanımlayan astımlı olgularda inflamatuvar hücre mediyatörlerinin incelendiği bir çalışmada ise menstruasyon önce olgularda LTC₄ artışı gösterilmiştir.²¹ Preenstrüel semptom artışı tanımlayan astımlı olgularda, semptomlardaki artışa paralel olarak, balgam eosinofilisinde ve ekspirasyon havasında nitrik oksit değerlerinde artış olduğunun gösterilmesi de olayda inflamasyon artışının rolü olduğunu desteklemektedir.²²

Preenstrüel Astımda Tedavi

Standart ve düzenli astım tedavisine rağmen preenstrüel astım (PMA) şikayetleri olan bu hastalarda sık hastane ve acil servis başvurula-

rı görülmektedir. Bu hastalardaki atakları azaltmak için alternatif ek tedaviler önerilmektedir.

Sistemik progesteron tedavisinin olgu sunumu bazında PMA yakınmalarını azalttığına dair yayınlar mevcuttur.^{23,24} Oral kontraseptif kullanımının yararına dair ise yayınlar çelişkilidir.²⁵

Gonadotropin salgılatıcı hormon analoglarının menstrual siklus oluşumunda rol oynayan hormonları baskılayarak, geçici bir amenore hali oluşturmasının PMA'daki yerini değerlendiren olgu sunumlarında astım kontrolünün sağlanabileceği ancak yan etkilerin göz ardı edilmemesi gerekliliği vurgulanmaktadır.²⁵

Tedavide başka bir alternatif olarak bazı araştırmalarda anti-lökotrien tedavi öne sürülmektedir. Oral pranlukast ve montelukast tedavilerinin bir grup hastada premenstruel PEF düşüşünü azalttığı ve semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir.^{15,25,26,27}

Sadece inhaler steroid tedavisi altında PMA yakınmaları olan olgularda ise tedaviye uzun etkili, agonistlerin eklenmesinin %70 oranında atakları önlediği de başka bir çalışmada gösterilmiştir.²⁸

Kaynaklar

1. Postma DS. Gender Differences in Astma Development and Progression. *Gend med* 2007; 4[Suppl B]: S133-S146.
2. Schaubel D, Johansen H, Dutta M ve ark. Neonatal characteristics as risk factors for preschool asthma. *J Asthma*. 1996; 33:255-264.
3. Larsson L. Incidence of asthma in Swedish teenagers:Relation to sex and smoking habits. *Thorax* 1994;50:260-264.
4. SIDRIA (Italian Studies on Respiratory Disorders in Childhood and the Environment). Asthma and respiratory symptoms in 6-7 yr old Italian children: Gender, latitude, urbanization and socioeconomic factors. *Eur Respir J* 1997; 10:1780-1786.
5. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ*. 1996;312:1195-1199.
6. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006;26:63-80.
7. Gluck JC, Gluck PA. The effects of pregnancy on asthma: a prospective study. *Ann Allergy* 1976; 37:164-8.
8. Stenius-Aarniala B, Piirila P, Teramok K. Astma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. *Thorax* 1988;43:12-8.
9. Schatz M, Harden K, Forsythe A, ve ark. The course of asthma during pregnancy, post partum and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:509-17.
10. Cydulka RK, Emerman DS, Molander KH, ve ark. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:887-892.
11. Namazy JA, Schatz M. Pregnancy and asthma: recent developments. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2005, 11:56-60.

12. Enriquez R, Wu P, Griffin MR, ve ark. Cessation of asthma medication in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:149-53.
13. NAEPP Expert panel Report. Managing Asthma during pregnancy: Recommendations for pharmacologic treatment-2004 Update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:34-46.
14. Namazy J, Schatz M, Long L, ve ark. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 427-432.
15. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J* 2005;25:731-750.
16. Rey E and Boulet LP. Asthma in pregnancy. *BMJ* 2007;334:582-585.
17. Frank RT. The hormonal causes of pre-menstrual tension. *Arch Neurol Psychiatry* 1931;26:1053-1057.
18. O'Connor BJ. Premenstrual asthma: still poorly understood. *Thorax* 1997;52:591-592.
19. Tan KS, McFarlane LC, Coutie WJ, Lipworth BJ. Effects of exogenous sex steroids hormones on lymphocyte β_2 -adrenoceptors in normal females. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41:414-416.
20. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998;12:1209-1218.
21. Nakasato H, Ohru T, Sekizawa K, ve ark. Prevention of severe premenstrual asthma attacks by leukotriene receptor antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(3:1):585-588.
22. Oğuzülgen IK, Türkteş H, Erbaş D. Airway inflammation in premenstrual asthma. *J Asthma* 2002;39:517-522.
23. Beynon HI, Garbett ND, Barnes PJ. Severe premenstrual exacerbations of asthma: effect of intramuscular progesterone. *Lancet* 1988; 2:370-372.
24. Lam SM, Huang SC. Premenstrual asthma: report of a case with hormonal studies. *J Microbiol Immunol Infect* 1998; 31:197-199.
25. Redmond AM, James AW, Nolan SH, Self TH. Premenstrual Asthma: Emphasis on Drug Therapy Options. *J Asthma* 2004;41:687-693.
26. Paşaoğlu G, Mungan D, Abadoğlu O, Mısırlıgil Z. Leukotriene receptor antagonists: a good choice in the treatment of premenstrual asthma? *J Asthma*. 2008 Mar;45:95-9.
27. Dean N, Sadat A, Nunnery S, Umesi O, Haris K. Montelukast provides superior efficacy for perimenstrual asthma exacerbations not controlled by inhaled steroids [abstract]. *Chest* 2001; 120:208S.
28. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. Longacting bronchodilators in premenstrual exacerbation of asthma. *Respir Med* 2001; 95:740-743.



İlaç Allerjilerine Yaklaşım

Dr. Gülfem E. Çelik

İlaçların keşfi insanlık tarihinde bir dönüm noktasıdır. Geçmiş yıllarda özellikle çeşitli salgın hastalıklar nedeniyle bugün için önlenemez bir çok hastalık yüzbinlerce insanın ölümüne ve bazen de bu nedenle kentlerde ciddi nüfus kayıplarına yol açmıştır (1800'lü yıllarda veba salgınından dolayı Londra ve Paris'teki salgınlarda yüzbinlerce insan ölmüştür). Bu bağlamda penisilin ve ardından gelen bir çok antibiyotik ve diğer ilaç grupları dünya toplumlarının bugüne kadar gelmelerini sağlamıştır.

Ancak takip eden yıllarda ilaçların kullanımı sonrası sadece istenen tedavi edici etkinin değil aynı zamanda istenmeyen bazı zararlı etkilerin de ortaya çıktığı gözlenmiştir. Özellikle 1940'lı yıllarda penisilinlerin kullanıma girmesinin hemen ardından anafeksi gibi çok ciddi allerjik reaksiyonlar gözlenmesi bu istenmeyen etkilerin yaşamı tehdit edici boyutunu gündeme getirmiştir.

Zaman içinde ilaçlar ile ortaya çıkan bu istenmeyen etkilerin altında yatan mekanizmalar yavaş yavaş aydınlatılmaya başlanmış ve reaksiyonlar belirli kategoriler altında toplanmaya başlanmıştır. Sonuçta aslında bazı istenmeyen reaksiyonların ilacın farmakolojik etkisi göz önüne alınarak öngörülebilir yani "beklenebilir" olduğu, bazılarının ise "beklenmeyen" ve öngörülemez bir natürde ortaya çıktığı anlaşılmıştır.¹ Bu sınıflama günümüzde son halini almış ve **Tip A** (beklenen ya da duyarlı olmaksızın herkeste görülebilen) ile **Tip B** (Sadece duyarlı olan az bir grup insanda görülen ve beklenmeyen) reaksiyonlar olarak iki ana kategoride toplanmaktadır (Tablo 1).² Reaksiyonların çoğunluğu (%.70-80) Tip A olarak tanımlanan ve ilacın beklenen farmakolojik özellikleri ile tanımlanan grupta yer alır. İlaçların yüksek dozda kullanımı, yan etki ve ilaç etkileşimi sonucu ortaya çıkan reaksiyonlar bu gruptadır. Bunun yanı sıra Tip B olarak tanımlanan ve duyarlı olan küçük bir grupta görülen ilaç reaksiyonlarından "intolerans" ilacın subterapötik dozunda yan etkisinin gözlenmesi iken idiosenkrazi ise daha çok genetik bir enzim defekti olan bireylerde belirli ilaçların kullanımının yarattığı bir tablodur.³

Hastaneye yatan hastaların %10-20'si, poliklinik hastalarının ise yaklaşık %25'inin istenmeyen ilaç reaksiyonları ile başvurduklarıdır.⁴⁻⁸ Tip B reaksiyonlar tüm ilaç reaksiyonlarının %10-15'ini kapsarken bu oran içinde hipersensitivite reaksiyonları da %6-10 civarında görülür.

İlaçlar ile allerji en çok ürtiker ve makülopapüler erüpsiyonlar şeklindedir.¹ En sık allerjiye neden olan ilaçlar antibiyotikler ve analjeziklerdir.⁹

TABLO-1 ■ İlaçlar ile istenmeyen reaksiyonların sınıflaması**Tıp A reaksiyonlar (Yeterli doz ve süre ile verildiğinde kullanan çoğu kişide reaksiyon gelişir)**

Yüksek doz	Parasetamol kullanımı sonucu hepatotoksisite gelişmesi
Yan etki	Uzun etkili beta2 agonistler ile tremor Metilksantinler ile bulantı, baş ağrısı
İkincil veya indirekt etkileri	Antibiyotik kullanımı sonrası gastrointestinal floradaki değişikliğe sekonder ishal gelişmesi
İlaç etkileşim	Eritromisin kullanımı eş zamanlı kullanılan teofilin ve digoksin kan düzeylerini artırır

Tıp B reaksiyonlar (sadece yatkınlığı olan küçük bir grup hastada gelişir)

İntoleransa	Tek doz aspirin kullanımı sonrası tinnitus gelişmesi
İdiosenkrazik ilaç reaksiyonları ^b (farmakogenetik özellik)	Glukoz 6 Fosfat dehidrogenaz eksikliği olan olgularda antioksidan ilaç kullanımı ile anemi gelişmesi
İmmünolojik ilaç reaksiyonlar	Beta laktam antibiyotikler ile ürtiker anafaksi gelişmesi

^aİlacın subterapötik dozunda yan etkilerin ortaya çıkması

^bİlacın bilinen farmakolojik etkisi veya immün mekanizma ile gerçekleşmeyen ilaç reaksiyonları

Antibiyotikler arasında özellikle penisilin allerjisi ilk sırada yer alır. Bunun dışında anaflaksi gibi yaşamsal önemi olan reaksiyona neden olan diğer ilaçlar, genel anestezide kullanılan ilaçlar ve radyokontrast maddelerdir. Lokal anestetik ajanlar ile beta laktam dışı antibiyotiklere allerji daha nadirdir.

İlaç allerjileri aslında çok sık karşılaşılan hastalıklar olmamakla birlikte yaşamı tehdit edici durum yaratma potansiyelleri ve daha pahalı alternatif ilaç kullanılması sonucu yüksek maliyetli tedavilere neden olduğundan toplum sağlığı açısından son derece önemlidir.¹⁰ Buna güzel bir örnek olarak antibiyotikler verilebilir. Son yıllarda gerek penisilinlerin allerjik olduğunun düşünülmesi ve artan bakteriyel direnç tablosu gerekse oldukça etkili geniş spektrumlu yeni antibiyotiklerin piyasaya sürülmesi çeşitli enfeksiyonların tedavisinde hekimlerin reçetelerinden penisilinleri hızlı bir şekilde çıkarmış ve yerini makrolid ve kinolon grubu antibiyotikler almıştır. Bu ilaçların daha pahalı olduğu gözönüne alındığında enfeksiyonlar artık daha ciddi maliyetler ile tedavi edilmektedirler.^{11,12} Konunun diğer bir boyutu olarak ilaç allerjisi olduğunu düşünen hastalar allerjisi olmadığını diğer ilaçlardan da uzak durmakta ve bu durum da yaşamlarında ciddi bir kısıtlama getirmekte ve hastaları anksiyete sokmaktadır. Oysaki araştırmalar ilaç allerjisi şüphesi ile başvuran hastaların çoğunda gerçek bir allerji olmadığını göstermektedir.

Bütün bu nedenler yüzünden ilaç allerjisi şüphesi tanısı ile başvuran hastaların mümkün olduğunca detaylı olarak ele alınması ve doğru tanının konulması son derece önem taşır.

Bu bölümde ilaçlar ile ortaya çıkan hipersensitivite reaksiyonlarına genel bir yaklaşımdan bahsedilecektir. Bu bölümün temel amacı olmadığı için risk faktörleri ve patogeneze kısaca değinilecektir. Asıl hedef doğrultusunda, ne zaman ilaç allerjisinden şüphelenilmesi gerektiği, bu durumda tanısal nasıl bir yol izlenmesi gerektiği ve tedavi yaklaşımı olarak nelerin yapılabileceği tartışılacaktır. Bunun dışında günlük pratiğimizde sık karşılaştığımız bazı ilaç allerjilerine olgu örnekleri bazında yer verilecektir.

İlaçlara Karşı Allerji Gelişiminde Etkili Olan Faktörler

İlaçlar İmmün Sistemi Nasıl Uyarırlar?

İlaçların immün sistemi uyarmaları için antijenin antijen sunan hücre tarafından multivalan bağlanma şeklinde sunulması gerekir.^{1,13} Normalde 1 kilo daltonun üstündeki ilaçlar immün sistem tarafından tanınırlar. Bu grup ilaçlara örnek *insülin*, *çeşitli enzimler* ve *aşılar*dır. Ancak 1 kdaltondan küçük molekül ağırlığı olan ilaçlar taşıyıcı bir proteine (haptene) bağlanarak immün sistemi uyarırlar.^{13,14} Bu işlem "haptenezasyon" olarak tanımlanır. Buna en iyi örnek *penisilin* grubu antibiyotiklerdir. Bunun dışında bazı ilaçların kendisi değil de metabolitleri haptene bağlanarak immün sistemi stimüle ederler. Bunun da en iyi örneği *sulfonamid* grubu antibiyotiklerdir.

Bunun dışında son 5 yılda ilaçların herhangi bir tanıtıcı ara moleküle gerek duymaksızın T hücre reseptörüne bağlanarak istenmeyen etkilerini gösterdiği saptanmıştır. PI (pharmacological interaction) konsepti olarak bilinen bu durumda ilaç direkt olarak reseptörüne bağlanmaktadır. İsviçre'den Dr. Pichler ve arkadaşları bu mekanizmanın özellikle T hücre aracı kutanöz reaksiyonlarda rol aldığı göstermişlerdir.^{15,16}

İlaca Ait Risk Faktörleri

Tedavide çok fazla sayıda ilaç olmasına karşın bunların bazılarının kullanımı sonrası allerjik reaksiyon daha sık görülür. En fazla allerjinin karşılaşıldığı ilaçlar antibiyotikler (penisilin, sefalosporin ve sülfonamidler), epilepsi ilaçları (fenitoin), genel anestezi için kullanılan ilaçlardır. Bu sıklığı belirleyen hastaya ve ilaca ait bazı özellikler vardır. İlaca ait özellikler aşağıdaki gibidir.^{1,4}

1. İlacın tüketilme oranı (Daha çok kullanılan ilaçlarla daha fazla allerji görülür).
2. İlacın yapısal özellikleri (Yapısı karışık olanlar ve molekül ağırlığı daha fazla olan ilaçlar ile daha fazla allerji görülür).
3. İlacın vücudun savunma hücrelerini uyarabilme yeteneği.
4. İlacın veriliş yolu, (En fazla deri altına veya damar içine uygulamalarda allerjik reaksiyon gözlenir, oral kullanımların parenteral uygulamalara göre daha emniyetli olduğu gösterilmiştir).
5. İlacın veriliş sıklığı (Sık aralıklarla uygulamada ya da uzun süreli uygulamada daha fazla allerji görülür).

Kişiyeye Ait Risk Faktörleri

1. Cinsiyet (kadınlarda daha fazla).
2. Yaş (Erişkin yaşta daha fazla, çocuklarda azdır).
3. Genetik (Bazı ilaç allerjilerinin ailevi geçişi olduğu gösterilmiştir. Özellikle son yıllarda carbamezepin, abacavir gibi ilaçların genetik kökeni net tanımlanmıştır).
4. Eşlik eden hastalık (Karaciğer veya böbrek hastalığı varsa ilacın vücuttan atılması güçleşerek vücutta birikeceği için allerji görülme olasılığı artar. Kronik ürtikerde özellikle analjezikler ile ürtikerde alevlenme olabilir. Astım ve nazal polip analjezik intoleransı için bir risk faktörüdür. Kronik böbrek yetmezliği radyokontrast madde allerjisi gelişimine zemin hazırlar).

Patogenez

Teorik olarak bütün ilaçların allerji oluşturabilme potansiyelleri vardır. Genel olarak *Gell* ve *Coombs*'un hipersensitivite reaksiyonlarını tanımlamada kullandıkları sınıflama ilaç reaksiyonları için de geçerlidir. Ancak bu sınıflama, özellikle geç ortaya çıkan bazı ilaç reaksiyonlarını tanımlamada yetersiz kaldığı için modifiye edilmiştir (Tablo 2).¹³ Kısaca, Tip 1 reaksiyonda ilaca karşı spesifik IgE vardır ve klinik bulgu olarak ürtiker, anjioödem, burun akıntısı, hipotansiyon, larinks ödemi ve anafilaksi meydana gelir. Tip II reaksiyonda ilaca karşı IgG antikoru bulunur ve anemi, trombositopeni gibi bulgular vardır. Tip III reaksiyonda serum hastalığı görülürken deri bulgularının çoğu tip IV reaksiyon sonucu meydana gelir.

Bunun dışında günlük yaşamda karşılaşılan bir çok ilaçla aynen "tip 1 allerji" de olduğu gibi vücutta kaşıntı, kızarma, ürtiker, anjioödem, astım, rinit ve anafilaksi olabilmektedir. Ancak bu ilaçlara karşı "tip 1 allerji" tanısı için gerekli antikor (IgE) varlığı gösterilememiştir.¹³ Bu ilaçların başka yollarla "mast hücre"yi uyardığı ve bunun sonucu olarak histamin vs. gibi ürünlerin salınımı sonucu yukarıda tanımlanan belirti ve bulgulara neden olduğu saptanmıştır. "IgE" aracılı olmadan mast hücre/bazofil degranülasyonu olup allerjik reaksiyon ile aynı belirti ve bulgular meydana geldiği için bu durum non immünolojik veya "psödo allerjik" ilaç reaksiyonu olarak tanımlanır. Bu durum için belirli bir duyarlanma sürecinin geçmesine gerek yoktur. İlacın ilk dozunda da reaksiyon gözlenebilir. Bunun en güzel örneği aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflammatuar ilaçlar ile radyokontrast maddelerdir.^{17,18}

İlaç Allerjisinde Reaksiyonların Ortaya Çıkış Zamanına Göre Sınıflama

İlaç allerjilerinin sınıflamasında altta yatan immünpatogeneze göre bir sınıflama yapıldığı gibi pratik yaşamda yaklaşım kolaylığı oluşturmak

**TABLO-2** ■ İlaç allerjisi olan olgularda olası mekanizma, klinik bulgular ve yaklaşım stratejilerinin bir özeti izlenmektedir

Reaksiyon	Klinik bulgu	Örnek ilaç	Duyarlama için gerekli süre	Tekrar maruziyette semptomun ortaya çıkış süresi	Deri testleri	<i>In vitro</i> test	İlacın tekrar verilmesi (IPT veya desensitizasyon)
Tip I (IgE)	Ürtiker, Anjioödem Larinks ödemi Bronkospazm Nazal yakınmalar Hipotansiyon Anafilaksi	Beta laktam antibiyotikler Platin grubu anti-kanser ilaçları	1-2 hafta	Sıklıkla ilk 1 saat içinde, bazen saatler içinde	Prick * Intradermal testler	RAST (sIgE) Triptaz Bazofil aktivasyon testi	Evet
Anafaktoid (Non İmmün hipersensitivite reaksiyonu)	Ürtiker, Anjioödem Larinks ödemi Bronkospazm Nazal yakınmalar Hipotansiyon Anafilaksi	Aspirin ve diğer NSAİİ Taxan ve doxrubicine grubu anti-kanser ilaçları	Gerekmiyor	Dakikalar-saatler içinde	Yok	Bazofil aktivasyon testi sLT ölçümü Histamin	Evet
Tip II (IgG)	Hemolitik anemi İlaçla indüklenen nefrit Trombositopeni Nötropeni	Penisilinler	1-2 hafta	Saatler içinde	Yok	Tam kan sayımı Coombs testi	Kontrendike
Tip III (IgG)	Serum hastalığı Ateş, Vaskülit	Sefaclor	2-21 gün	7-10 gün	Yok	Sedimentasyon CRP İmmün kompleks Kompleman düzeyi	Kontrendike
Tip IVa (Th1)	Allerjik kontakt dermatit	Penisilinler Neomisin	1-3 hafta	8-120 saat	Yama testleri Intradermal testlerin geç okunması	Lenfosit transformasyon testi	Kontrendike
Tip IVb (Th2)	Makülopapüler erüpsiyon	Penisilinler Ampisillin Sülfonamidler	4-10 gün	4-10 gün	Yama testleri Intradermal testlerin geç okunması	Lenfosit transformasyon testi	Dikkatli kullanım
Tip IVc Perforin/ Granzyme B	Kontakt dermatit, Makülopapüler ve büllöz ekzantemler, hepatit	Sülfonamidler Penisilinler	1-2 hafta	1-2 hafta	Yama testleri Intradermal testlerin geç okunması	Lenfosit transformasyon testi	Kontrendike (büllöz ekzantem ve hepatit)

amacı ile reaksiyonlar ortaya çıkış zamanına göre de sınıflandırılmaktadır.¹⁹ İlaç kullanımını takiben ilk 1 saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlar “tip 1 immün mekanizma” ile veya “nonimmünolojik mast hücre/bazofil degranülasyonu” sonucu ortaya çıkar ve “erken=*immediate*” reaksiyonlar olarak tanımlanır. İlaç kullanımını takiben 1 saatten sonra ortaya çıkan reaksiyonlar “erken olmayan=*nonimmediate*” reaksiyonlar olarak tanımlanırlar. Bu reaksiyonlar asıl olarak tip 2, 3 ve 4 hipersensitivite mekanizmaları ile ortaya çıkabildiği gibi 1 saatten sonra ortaya çıkan ürtiker/anjioödemde de tip 1 reaksiyonun da rolü araştırılmalıdır. Genellikle ilaç allerjilerindeki tanısal yaklaşım daha çok bu nokta baz alınarak önerilmektedir.

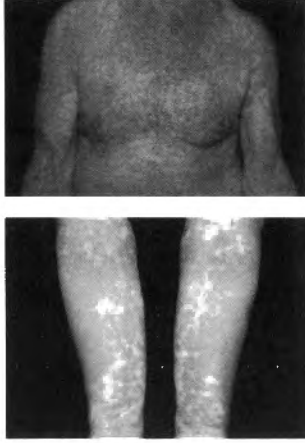
İlaç Allerjisinde Klinik Belirti ve Bulgular

İlaç alımı ile ilişkili olarak belli bir organda veya genel belirti ve bulgular olabilir. Bu reaksiyonların altında yatan mekanizmalar ve zamanlamaları Tablo 3’de izlenmektedir.¹³ İlaçlara bağlı allerjik reaksiyonlar arasında %60-70 ile en sık deri bulguları gözlenir.^{20,21} Deri bulguları arasında en sık; makülopapüler ilaç erüpsiyonu (MPE) (Resim 1), ürtiker (Resim 2), anjioödem; fiks ilaç erüpsiyonu (FDE) (Resim 3) görülür. Ürtiker ve anjioödem genelde ilaç alımını takiben ilk saatler içinde ortaya çıkar. Makülopapüler ilaç erüpsiyonu ise genelde birkaç gün sonra ortaya çıkar. Bunun dışında daha seyrek olarak diğer çok çeşitli cilt bulguları da görülebilir. En ciddi ilaç reaksiyonları olan “eksfoliatif dermatit”, “Toksik epidermal nekrolizis” ve “Stevens Johnson Sendromu” uygun tedavi edilmediklerinde yaşamı tehdit eden durumlardır. Hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri gereklidir.^{20,21}

İlaç Allerjilerinde Tanı

İlaç allerjilerinin tanısı son derece zahmetli, zor karar verilebilen bir süreçtir. Bunu nedenleri arasında reaksiyon anında hastanın sıklıkla birden fazla ilaç kullanıyor oluşu, eşlik eden diğer hastalıkları, hastanın yanlış veya eksik bilgi veriyor oluşu, gibi anamneze ait özellikler ile tanısal testlerin sınırlılığı ve yapılabilişliğinin bir çok merkezde yetersiz oluşu sayılabilir.

Temel olarak yapılması gereken, detaylı alınmış bir anamnezin kılavuzluğunda yapılacak uygulamaya ve seçilecek testlere karar verilmesidir. Fransa’da yapılmış geniş bir araştırmada sadece anamneze dayalı tanının ilaç provokasyon testleri sadece %17 oranında doğrulanmıştır.²² Bu çalışmanın sonuçları anamnezin ilaç allerjisi tanısında sınırlı bir değerinin olduğunu göstermektedir. Bir diğer söylemle ilaç allerjisi şüphesi ile doktora başvuran hastaların çoğu o ilaca allerjik değildir ve hasta yanlış olarak “ilaç allerjisi” tanısı almaktadır. Bunun sonuçları ise son derece ağır olmaktadır. Hastaların bir çoğu sadece allerjisi olduğu ilacı değil diğer bir çok ilacı kullanmaktan kaçınmaktadır. Klinik deneylerimizde 15 yıl bo-



RESİM 1 ■ Makülopapüler ilaç erüpsiyonu (Kaynak: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı).

yunca korku nedeni bir adet bile antibiyotik kullanmayan veya yıllarca diş-baş ağrısı ve diğer bir çok ağrıyı parasetamol gibi analjezik özelliği yetersiz bir ilaçla geçirmeye çalışan hastalarla karşılaşmaktayız. Daha sonraki yaptığımız detaylı yaklaşımlar bu hastaların önemli bir kısmının gerçekte ilaç allerjilerinin olmadığını göstermiştir. Bu nedenle ilaç allerjisi şüphesi ile gelen hastalarda koşullar elverdiğince ve klinik deneyim yeterli ise tanının doğrulanmasına çalışılmalıdır. Yanlış olarak ilaç allerjisi tanısı alan hastalara genellikle emniyetli bir diğer grup ilaç bulunmaya çalışılmakta ve bu ilaçlar da sıklıkla daha pahalı ve daha toksik olmaktadır.

Hastanın yaşam kalitesini düşürmesi, alternatiflerin daha toksik ve pahalı olması gibi nedenlerden dolayı ilaç allerjisi şüphesi ile başvuran



RESİM 2 ■ Ürtiker (Kaynak: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı).



RESİM 3 ■ Fiks ilaç erüpsiyonu (Kaynak: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı).

hastaların emniyet sınırları içinde mümkün olduğunca tanısal anlamda detaylı ve yeterli değerlendirilmeleri gereklidir. Aşağıdaki bölümde tanısal anlamda elimizde varolan testlere detaylı bir yaklaşım yapılacaktır.

Anamnez

İlaç allerjisi şüphesi gelen bir hastada anamnez tanısal anlamda her zaman çok yeterli bir veri sağlamasa da bu aşamadan sonra hangi teslerin yapılacağı konusunda kılavuzluk yapar. Bu nedenle detaylı bir anamnez almak çok önemlidir. Burada en önemli ve temel nokta, hastada oluşan reaksiyonun klasik bilinen “hipersensitivite reaksiyonları”ndan hangisi ile uyumlu olduğuna karar verilmesidir. Bunu belirleyen veriler elde edildikten sonra bundan sonraki aşamada da yapılacak teste karar verilebilir.¹

İlaç allerjili hastalarda anamnezin bazı özellikleri ön plana çıkar. Genelde hastalar ilaç kullanımı sonrası allerjik reaksiyon ilk kez ortaya çıktığında bu ilişkilendirmeyi yapmakta güçlük çekerler. İlaçlar sonrası ortaya çıkan reaksiyonların çoğunluğu deriye aittir ve hasta ortaya çıkan bu belirtiyeye daha önceki günlerde sahip değildir. Bu nedenle özellikle ilaç kullanımından hemen sonraki ilk saatlerde ortaya çıkan reaksiyonlarda hastanın şüphelenmesi ve bu nedenle doktora başvurması daha olasıdır. Çoğunun da deriye ait olması hastanın farketmesini kolaylaştırır. Reaksiyonun ortaya çıkış süresi uzadıkça –özellikle de geç tip reaksiyonlarda – bu ilişkinin kurulması zorlaşır. Öyküde reaksiyon aynı ilaç (veya yapısal olarak benzerlik gösteren diğer bir ilaç ile) ile en az 2 farklı kullanımda ortaya çıkmışsa ve hastanın buna predispoze başka bir hastalığı yoksa tanısal olarak allerjinin doğru olma olasılığı oldukça yüksektir. Örneğin analje-

zikler için astımlı hastalarda ağrı kesici kullanımı sonrası ortaya çıkan astmatik yanıt en az 2 farklı episodda ve acil servis başvurusu gerektirecek ciddiyette ise tanının oral provokasyon testleri ile %99 oranında doğrulandığı gösterilmiştir.²³

Anamnezde belirli noktalar üzerinde yoğunlaşılmalıdır.

Anamnezde 1. hedef: *Hastanın tanımladığı reaksiyon allerjik (veya psödoallerjik) bir reaksiyon mudur?*

Daha önce de bahsedildiği gibi ilaçlar ile ortaya çıkan çok çeşitli reaksiyon vardır ve gerçek allerjik reaksiyon bunun çok küçük bir oranını oluşturur. Dolayısı ile hasta istenmeyen ilaç reaksiyonlarında tanımlanan reaksiyonlardan biri ile de başvurabilir. Bu durumda hastanın tanımladığı reaksiyonun gerçekten bir hipersensitivite reaksiyonu olup olmadığına karar verilmesi gerekir. Tablo 1’da görüldüğü gibi tip 1 hipersensitivite ile meydana gelen reaksiyonlar ürtiker, anjiödem, nefes darlığı, nazal yakınmalar, larinks ödemi, hipotansiyon ve anflaksidir. Tip 2 reaksiyonlar anemi ve trombositopeniye neden olurken tip 3 reaksiyonlar serum hastalığı, ateş ve vaskülitir. Tip 4 reaksiyonlar çok çeşitlidir ve egzematöz kontakt dermatit, makülopapüler erüpsiyonlar, ile ilaç reaksiyonlarının en ciddileri olan Stevens Johnson Sendromu, Toksik Epidermal Nekrolizis, Akut jeneralize eksantamöz püstülozis bu grupta yer alır.

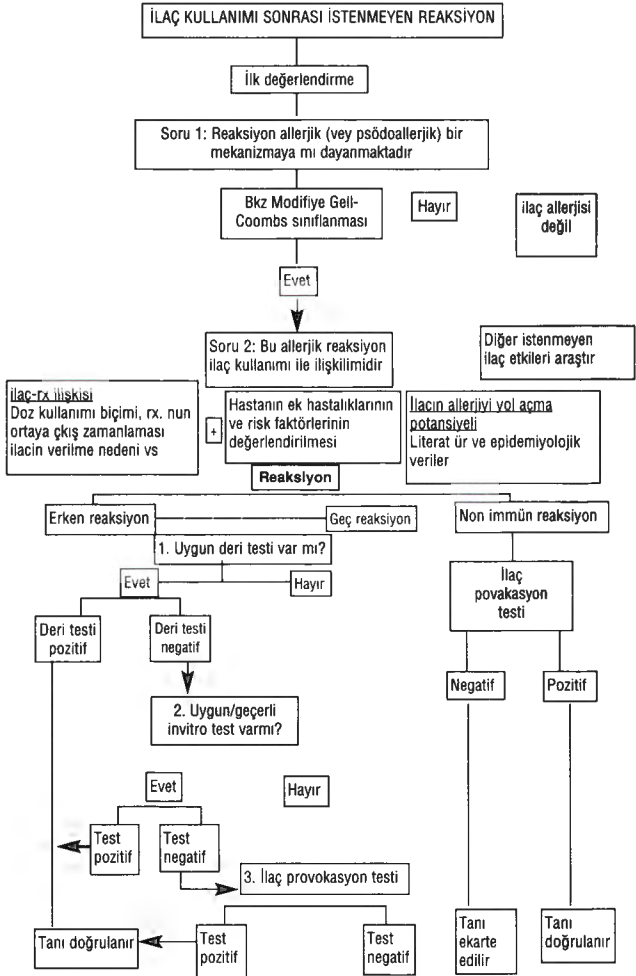
Eğer hasta yukarıda tanımlanan reaksiyonlardan birini (veya birkaçını) tanımlıyorsa yaklaşımın ilk basamağı olan sorunun cevabı alınmış olur.

Anamnezde 2. hedef: *Hastanın bu reaksiyonu ilaç kullanımı ile ilişkili midir?*

Reaksiyonun allerjik (veya psödoallerjik) olduğunun belirlenmesinden sonra ortaya çıkan reaksiyonunun ilaç kullanımı ile ilişkilendirilmesi gereklidir. Bunun için 2 soru önemlidir. Bilindiği gibi tüm hipersensitivite reaksiyonlarının ortaya çıkışında daha önceki dönemde bir duyarlanma süreci söz konusudur. Aynı durum ilaçlar ile ortaya çıkan hipersensitivite reaksiyonlarında da geçerlidir. Bu süreç ilaçlar için genellikle 7-10 gün ar dışık kullanımdır.¹ İkincisi ise reaksiyonun ortaya çıkış süresidir. Daha önce de bahsedildiği gibi ilaç reaksiyonları altta yatan immün mekanizmaya göre sınıflanmakla birlikte genelde klinik pratikte “erken” ve “erken olmayan” olarak da sınıflandırılmaktadırlar.¹⁹ Tip 1 reaksiyonlar ilaç kullanımını takiben ilk bir kaç saat içinde ortaya çıkar. Reaksiyon ne kadar erken ortaya çıkarsa o kadar ciddidir. Anflaksi genelde ilk dakikalar içinde gözlenir. Burada bahsedilmesi gereken önemli bir nokta “nonallerjik ilaç reaksiyonlar”ıdır. Önceki sınıflama ile “psödoallerjik” olarak da tanımlanan bu reaksiyonda klinik tablo aynen tip 1 IgE aracılı reaksiyona benzerdir. Ancak buradaki mast hücre degranülasyonu immün mekanizma ile değil, non immünolojik yolla aktive olur ve benzer belirtileri

gösterir. Bu olgularda ilaçla reaksiyon ilacın ilk kullanımında da ortaya çıkabilir ve dakikalar, ilk saatler içinde görülür.¹³ Tip 2 reaksiyonlar da daha geç dönemde ortaya çıkar.

Tüm bu değerlendirmeler hastanın reaksiyon geliştiği dönemdeki tüm ilaçlar için sorgulanmalıdır. Serum hastalığı kliniği olan bir hastada ise 3 hafta önceki ilaç kullanımının da kaydedilmesi gereklidir.



ŞEKİL 1 ■ İlaç allerjisi şüphesi ile başvuran hastalarda tanısal anlamda algoritmik yaklaşım.

Bunun dışında ilaçların hangi endikasyonla verildiği, ve hangi yollarla (oral, IV, IM) uygulandığı kaydedilmelidir. Reaksiyonun her bir ilacın hangi dozunda, ve son dozdan ne kadar süre sonra çıktığı sorgulanmalıdır. Eğer reaksiyon doktora başvuru anında aktif değilse ve tanımlamada güçlük söz konusu ise en iyi yollardan biri özellikle deri lezyonları için resim göstererek hastanın tanımlamasına yardımcı olmaktır. Bir diğer nokta da hastaya bu durum için verilen ilaçlar ve reaksiyonun bu ilaçlar ile geçip geçmediğinin belirlenmesidir.

Hastanın eşlik eden hastalıkları da son derece önemlidir. Örneğin kronik ürtikeri olan bir hastada ağrı kesici ve benzeri ilaç kullanımı yeni lezyon gelişimine neden olabilir. Bunun yanısıra hastanın psikolojik yapısının da asla gözardı edilmemesi gereklidir. Çoğu hasta bir kez bir ilaç ile reaksiyon geçirdiğinde bundan sonraki ilaç kullanımında da benzer durumların olabileceği kaygısı taşıyarak reaksiyonları abartılı algılayabilir veya reaksiyon olduğu hissine kapılabilir. Bunun dışında yakın zamanda geçirmiş olduğu enfeksiyonların belirlenmesi de son derece önemlidir. Özellikle çocukluk yaş grubunda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bir çok virus döküntüye neden olarak ilaç allerjisi tanısını karıştırıcı bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır. Burada belirleyici noktalardan biri döküntüye kaşıntının eşlik etmemesidir. Bunun dışında döküntüye boğaz ağrısı, lenfadenopati ve ateş de eşlik ediyorsa bu durum da bir enfeksiyonun varlığına işaret eder. Bir diğer belirteç olarak da periferik kanda eozinofil yüksekliği saptanabilirse bu ilaç reaksiyonunu gösterir.

Anamnezde 3. Hedef Hangi Testleri Yapalım?

İlacın olası hangi immün mekanizma ile reaksiyona neden olduğunun öngörülmesinden sonraki aşama yapılacak testlerin seçilmesidir. Bu testlerin seçiminden önce reaksiyon anında çoklu ilaç kullanan olgularda anamnestik olarak o reaksiyona en yüksek olarak neden olabilecek ilaçlar sıralanır. Genelde ilk 2 sıra allerjik reaksiyona neden olan ilaçtır. Bu sıralamanın yapılmasında o ilaçlar ile literatürde bildirmiş olan reaksiyonlar, sıklığı ve immün mekanizmalar önemlidir.

Yapılacak testlerin seçilmesinde ikinci temel nokta testlerin belirli bir mantık çerçevesinde basamak basamak yapılması gerekliliğidir. Burada testlerin emniyet profillerinin yanısıra duyarlılığı ve özgüllüğü de önem taşır. Çeşitli allerjilerin saptanmasında *in vitro* bazı testler güvenilir veriler sağlasa da ne yazık ki ilaç allerjilerinin tanısında bu geçerli değildir. Bu nedenle halen *in vivo* testler öncelik taşır. *In vivo* testlerde geçerli ve güvenilir kabul ediliyorsa deri testleri öncelik taşır. Bu testlerin seçiminde belirleyici ana unsur reaksiyonun ortaya çıkış zamanıdır. Bunun için izlenecek algoritma Şekil 1'de izlenmektedir.

İlaç Allerjilerinde Deri testlerin Kullanımı

İlaç allerjilerinin tanısında reaksiyonun tipi ve ortaya çıkış süresi seçilecek testi belirlemede ana unsurdur. İlk 1 saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlarda prick ve intradermal testler uygulanırken 1 saatten sonra ortaya çıkan reaksiyonlarda tercih edilecek deri testi yama testidir. 1 saatten geç ortaya çıkan ürtikeryal lezyonlarda da prick ve intradermal testler uygulanmalıdır.²⁴

İlk 1 Saat İçinde Ortaya Çıkan Reaksiyonlar

İlk 1 saat içinde ortaya çıkan ilaç reaksiyonlarının tanısında kullanılan deri testleri prick ve intradermal testlerdir. Bu testler sadece ortaya çıkan bu reaksiyondan tip 1 immün mekanizma olduğu düşünülüyorsa yapılır. Aspirin ve benzeri ağrı kesiciler ile de ilk 1 saat içinde reaksiyon gözlenmekle birlikte mast hücre degranülasyonu non immünolojik olduğu için deri testlerinin yeri yoktur. Bunun istisnası dipiron (metamizol) ile olan reaksiyondur. Bu reaksiyonlar izole olarak bu ilaç grubu ile görülür ve altta yatan mekanizma olarak IgE aracılı reaksiyon gösterildiği için prick ve intradermal testlerin yapılması önerilir.

Prick testlerde, her ilaç için farklı protokol olmakla birlikte genel yaklaşım olarak prick testler sulandırılmamış ilaç ile yapılırken bu testlerin negatif olduğu durumda ilaç sulandırılarak belirli aralıklar ile giderek artan dozlarda intradermal olarak uygulanır (Resim 4). Testlerin ilacın kullanımından (veya aktif lezyonun iyileşmesinden) en az 4-6 hafta sonra yapılması gereklidir. Test öncesi hastaya detaylı bilgi verilmeli ve yazılı olarak onamı alınmalıdır. Testlerin acil yardım tedbirlerinin bulunduğu hastane koşullarında, bu konuda deneyimli allerjist/klinik immünoloğun olduğu ortamda yapılması gereklidir.²⁴

Prick ve intradermal testlerin yorumlanmasında genel prensipler geçerlidir. Prick testlerde test yapıldıktan 15-20 dakika sonra negatif kon-

TABLO-3 ■ Cilt (prick/intradermal) testlerinin tanıda kullanıldığı ilaçlar.

Antibiyotikler

Beta laktam antibiyotikler (Penisilin, Sefalosporinler, ampicilin, amoksisilin)
Non beta laktam antibiyotikler: Klaritromisin, Eritromisin, Levofloxacin*

Lokal anestetik maddeler

Genel anesteziye kullanılan ilaçlar

İndüksiyon ajanları
Kas gevşeticiler
Narkotik ağrı kesiciler

Epilepsi ilaçları

Fenitoin

Kemoterapötikler

Carboplatin, Cisplatin

Radyokontrast maddeler**

TABLO-4 ■ Sık kullanılan antibiyotik ve kemoterapötikler için deri testlerinde kullanılması önerilen konsantrasyonlar

Beta laktam antibiyotikler	Full doz	Prick	Intradermal (maksimum dilüsyon*)
Penisilin			
Majör determinant			
Minör determinant		Sulandırılmamış	sulandırılmamış
		Sulandırılmamış	sulandırılmamış
Sefalosporinler**			
Cefotaxime	100 mg/ml	Sulandırılmamış	1/10
Cefuroxime	100 mg/ml	Sulandırılmamış	1/10
Ceftazidime	100 mg/ml	Sulandırılmamış	1/10
Ceftriaxone	100 mg/ml	Sulandırılmamış	1/10
Aminopenisilinler			
Ampisilin	20-25 mg/ml	Sulandırılmamış	Sulandırılmamış
Amoksisilin	20-25 mg/ml	Sulandırılmamış	Sulandırılmamış
Diğer antibiyotikler			
Tobramisin	80 mg/2 ml	Sulandırılmamış	1/10
Ticarcillin	200 mg/ml	Sulandırılmamış	1/10
Clindamycin	150 mg/ml	Sulandırılmamış	1/10
Gentamicin	40 mg/ml	Sulandırılmamış	1/10
Levofloxacin	25 mg/ml	Sulandırılmamış	1/1000
Eritromisin	50 mg/ml	Sulandırılmamış	1/1000
Vancomycin	50 mg/ml	Sulandırılmamış	1/10000
Kemoteropötikler			
Carboplatin	10 mg/ml	Sulandırılmamış	Sulandırılmamış

*Intradermal testlerde belirtilen dozlar iritan olmayan maksimum dozdur. Hastanın hikayesine göre bu doz dilüe edilerek (örneğin maksimum dilüsyonu 1/10 olan bir testte hasta hikayesi ciddi ise 1/1000 ile başlanıp, 1/100 ve 1/10 şeklinde devam edilebilir).

**Önerilen bir konsantrasyon yoksa tabloda yer almayan diğer sefalosporinler 1-3 mg/ml konsantrasyonda hazırlanarak test uygulanır.

trolden en az 3 mm daha fazla ödem (eritem eşliğinde) oluşması pozitif kabul edilir. Intradermal uygulamada ise işlemin kendisi belirli bir ödem oluşturabildiği için başlangıçta bu ödem çapı ölçülerek 15-20 dakika sonra bu çaptan en az 3 mm daha fazla ödem oluşturan yanıt pozitif kabul edilir.²⁴

Erken tip reaksiyonda cilt testlerinin uygulandığı ilk ilaç penisilindir. Penisilin deri testleri penisilin majör ve minör determinantları ile yapılmaktadır.^{25,26} Bu ürünler ile yapılan testlerin güvenilirliği son derece yüksektir. Geçmiş yıllarda ticari olarak bulunan penisilin testi materyalleri 2004 yılı sonlarından itibaren piyasadan kaldırılmıştır. 2006 yılında İs-



RESİM 4 ■ Deri testi.

panya da yeniden üretime geçilmiştir. Yapılan çalışmalar yeni kit ile yapılan testlerin sonuçlarının daha önceki kitler ile son derece uyumlu olduğunu göstermektedir.²⁷⁻²⁹

Deri testleri penisilin allerjisi öyküsü olan olguların yaklaşık %10 unda pozitifdir. Bu sonuç sadece anamneze dayalı bir ilaç allerjisi tanısının ne denli yanıtıcı olabileceğinin güzel bir göstergesidir. Penisilin deri testi pozitif olguların %30'unda da müphem bir allerji öyküsü vardır.²⁶

Penisilin Deri Testlerinin Sonraki Penisilin Kullanımdaki Reaksiyonu Öngörmedeki Değeri

Öykü (+), deri testleri negatif olgularda penisilin uygulaması ile reaksiyon gözlenme oranı %3 civarındadır. Bu reaksiyonlar da genelde yaşamı tehdit etmeyen boyuttadır. Deri testi pozitif olan olguların %40-73'ü penisilin uygulaması ile anafilaktik reaksiyon geliştirirler.

Penisilin deri testi pozitif olan olguların %80'i 10 yıl içinde duyarlılıklarını kaybetmektedirler. Penisilin deri testi negatif çıkan ancak öykü pozitif olgularda tekrar penisilin kullanılacağına tekrar penisilin testi yapılması kişisel bazda değerlendirilmelidir. Eğer daha önceki penisilin uygulaması hastanede yatan hastada ve yüksek dozlarda yapılmışsa tekrar penisilin verileceğinde tekrar test önerilir.²⁶

Diğer Beta Laktam Antibiyotikler ile Cilt Testleri

Günümüzde gerek allerjik profilleri gerekse direnç gelişimi nedeni ile penisilin antibiyotikler eski sıklıkta reçete edilmemektedir. Yerine diğer beta laktam antibiyotikler olan ampisilin, amoksisilin, ve sefalosporinler daha çok tercih edilmektedir. Doğal olarak son yıllarda literatürde bu

TABLO-5 ■ Genel ve lokal anestezide kullanılan bazı ilaçların dozları ve test özellikleri

İlaç	Konsantrasyon		Maks. Kons.	İntradermal test	
	(mg/ml)	Prick test dilüsyon		dilüsyon (mg/ml)	Maks. Kons.
Kas gevşeticiler					
Atracurium	10	1/10	1	1/1000	10
Pancuronium	2	Sulandırılmamış	2	1/10	200
Rocuronium	10	Sulandırılmamış	10	1/100	100
Vecuronium	4	Sulandırılmamış	4	1/10	400
İndüksiyon ajanları ve narkotik analjezikler					
Midazolam	5	Sulandırılmamış	5	1/10	500
Propofol	10	Sulandırılmamış	10	1/10	1000
Thiopental	25	Sulandırılmamış	25	1/10	2500
Fentanyl	0.05	1/10	0.05	1/10	5
Morfin	10	Sulandırılmamış	1	1/1000	10
Lokal anestetikler					
Bupivacain	2.5	Sulandırılmamış	2.5	1/10	250
Lidocain	10	Sulandırılmamış	10	1/10	1000
mepivacain	10	Sulandırılmamış	10	1/10	1000

ilaçlar ile de allerjik reaksiyonlar bildirilmeye başlanmıştır.³⁰ Bu ilaçlar ile allerji tanımlayan olgularda tanımlanan ilaçlar ile penisilinlerin ortak beta laktam halkası taşımaları nedeni ile penisilin majör ve minör determinantı ile test yapılabilir. Ancak bu testin negatif çıkması o ilaç grubuna allerjiyi göstermede yetersiz kalmaktadır. Penisilin dışı beta laktam antibiyotiklerde yan zincire spesifik allerjik reaksiyon da geliştiği bildirildiği için bu olgularda ilk basamak penisilin deri testi olmakla birlikte bu testin negatif olması durumunda allerji tanımlanan ilacın uygun konsantrasyonu ile deri prick ve intradermal testler yapılması gereklidir.^{31,32} Buradaki tek sorun elde edilen yanıtın iritan –yani allerjiden bağımsız herkeste ödem oluşması- bir cevap olup olmadığına karar verilmesidir. Bu konuda yapılan araştırmalar penisilin dışı bazı beta laktam ve non beta laktam antibiyotiklerin iritan olmayan dozlarını belirlemiştir.³³ Bu konsantrasyonlar kullanılarak bu olgularda doğru tanıya ulaşma şansı bulunmaktadır.

Prick/İntradermal Testlerin Yapıldığı Diğer İlaç Grupları

Bu ilaç grupları dışında prick/intradermal testlerin geçerli yapıldığı ilaç grupları 'de izlenmektedir. Bu ilaçlar ile de aynen antibiyotiklerde olduğu gibi iritan dozların testlerde kullanılmaması gereklidir (Tablo 4).^{24,34} Aksi takdirde sonuçlar yanlış olarak pozitif olarak yorumlanabilir. Bunun dışında radyokontrast maddeler ile de IgE aracılı reaksiyonlar gösterilmiştir.³⁵ Bu olgularda da deri testleri yapılabilmektedir. Ancak burada testin pozitif oluşu anlamlılık gösterirken negatif oluşu nonimmünojenik bir reaksiyonu ekarte ettirmez.

İlaçlar ile prick/intradermal testlerin yapılmasının kontrendike olduğu durumlar hastanın yakın zamanda antihistaminik veya histamin yanı-

tını etkileyecek bir ilaç kullanımının olması, test yorumunu etkileyecek aktif deri lezyonunun olması, gebe oluşu, ilaç ile maruziyetle özellikle son 1 yılda anaflaksi öyküsü olmasıdır.²⁴

1 Saatten Geç Ortaya Çıkan Allerjik Reaksiyonlar

İlaçlar ile 1 saatten daha geç allerjik reaksiyon gözleniyorsa bu durumda *yama testleri* ile *intradermal testin* geç okunması yapılabilmektedir. Yama testi bilinen klasik yöntemle uygulanır ve okunur. İlaçların bu testteki kullanım şekli ise genellikle petrolatum içindeki %10'luk konsantrasyonlarıdır. Bununla birlikte bazı ilaçlar ile farklı konsantrasyonlarda da yama testi yapılması gereklidir. 48 saat süre ile sırtta tutulan allerjen, açılmasını takiben 48-72 ve 96. saatte değerlendirilir.^{36,37}

Geç reaksiyonların değerlendirildiği bir diğer test ise intradermal testin geç değerlendirilmesidir Bunda da intradermal testin uygulanmasını takiben 48. saatte tekrar okunmasıdır. Bazı durumlarda 2. bir intradermalin uygulanması gereklidir. Yama testleri ve intradermal testlerin en yaygın olarak kullanıldığı ilaç grubu topikal ilaçlar ile antibiyotiklerdir. Bunun dışında reaksiyon tip 1 reaksiyona uyuyorsa ve uygun allerjen varsa bu durumda prick/intradermal testler de yapılmalıdır.

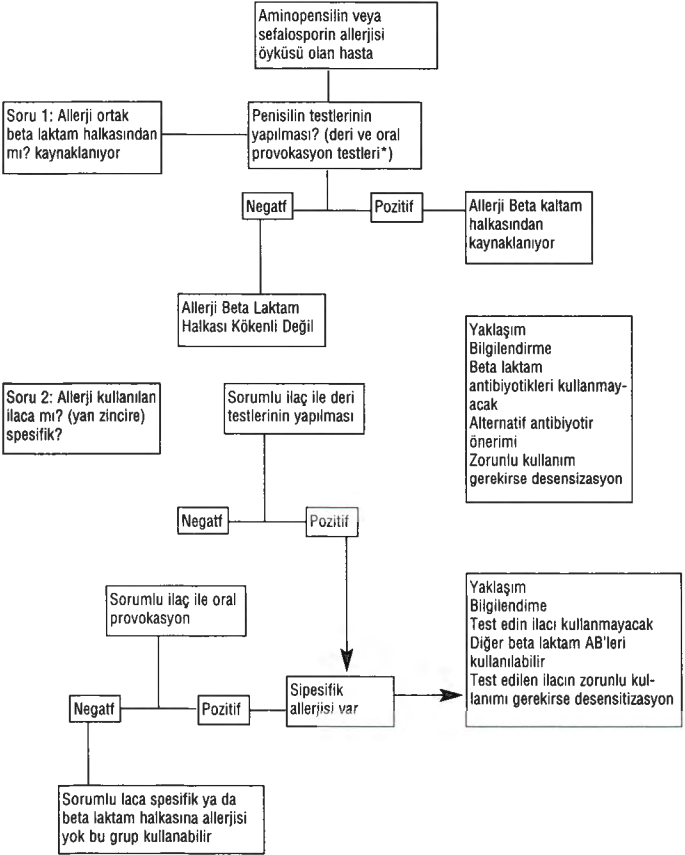
II. İn Vitro Testler

İlaç allerjilerinin tanısında *in vitro* testlerin değeri son derece sınırlıdır. Bununla birlikte *in vitro* testlerin kullanıldığı bazı durumlar söz konusudur.

İlk 1 Saatte Meydana Gelen Reaksiyonlar

Erken tip reaksiyonların tanısında deri prick/intradermal testlere alternatif olarak spesifik IgE bir çok ilaçta çalışılmakla birlikte en iyi bilinen penisilinlere karşı spesifik IgE'dir.³⁸ Duyarlılığı %50 civarında bildirilmekle birlikte son yayınlar daha çok öyküde anaflaksi olan olgularda pozitif olduğu yönündedir.³⁹ Bunun yanı sıra bazı kas gevşeticiler ve kinolonlar için de spesifik IgE ölçümüne yönelik araştırmalar halen devam etmekle birlikte bunlar henüz rutindeki yerini almamıştır.⁴⁰

Erken tip ilaç reaksiyonlarının tanısında en büyük atılım akım sitometri ile bazofil yüzey markerlarının değerlendirildiği çalışmalar ile atılmıştır.^{41,42} Bu bağlamda CD63, CD203c ve CD69 gibi bazofil yüzey markerları genel anestetik ajanlar, aspirin ve beta laktam antibiyotik tanılarında incelenmiştir.⁴³⁻⁴⁸ CD63, aspirin ve NSAİİ tanısında %40 ile %61 arasında değişen bir duyarlılık oranına sahiptir.⁴⁸ Ancak bu araştırmalarda aspirinin genelde hücreler için toksik dozları kullanılmıştır. Yakın zamanda çıkan bazı araştırmaların sonuçları bu ilk bulguları desteklemektedir.⁴⁹



*Öncelikle penisilin majör ve minör determinant ile deri prick/intradermal yapılır. Negatif ise oral provokasyon testi yapılır.

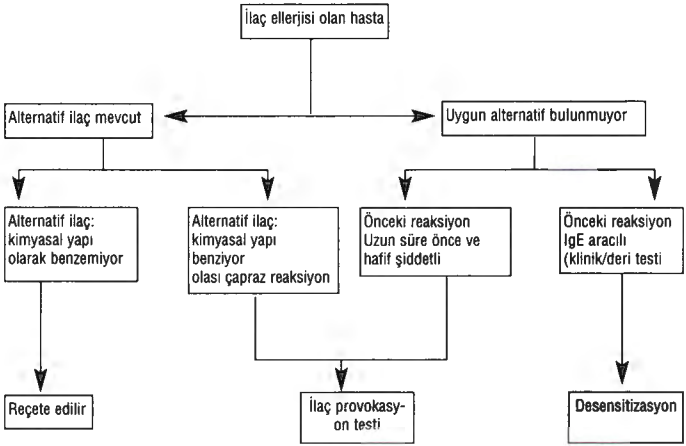
**İlacın uygun formu iritan olmayan dozlarda hazırlanır (bkz. Tablo 4)

***Sıklıkla makrolid veya kinolon grubu

****İgE aracılı olduğu düşünülen reaksiyonlar için

ŞEKİL 2 ■ Aminopenisilin veya sefalosporin allerjisi öyküsü ile başvuran hastalardaki önerilen yaklaşım.

Erken tip reaksiyonda özellikle efektör hücre olan bazofil/mast hücre degranülasyon ürünleri tanınal anlamda araştırılmıştır. Rutin olmakla birlikte histamin, triptaz gibi mediatörler de salınabildiği gösterilmiştir.⁵⁰ Bazofil/mast hücre mediatörleri arasında en sık sisteinil lökotrien (sLT) salınımı araştırılmıştır. Bir çok çalışmada aspirin ve benzeri NSAİİ ların nonimmünolojik yolla bazofil aktivasyonuna neden olarak sLT salınımına yol açtıklarını göstermiştir.⁵¹ Ancak diğer bazı *in vitro* çalış-



ŞEKİL 3 ■ İlaç allerjisi olan bir hastaya takipte uygulanacak yaklaşımlar.

malar bu konuda çelişkili sonuçlar vermektedir. sLT salınımının penisilin ve diğer bazı antibiyotik allerjilerinde de sınırlı yeri olduğu gösterilmiştir.

1 Saatten Geç Ortaya Çıkan Allerjik Reaksiyonlar

Erken olmayan ilaç reaksiyonlarının tanısında ilaca spesifik IgG, IgA ve IgM ölçümleri klinik olarak belirli bir anlam sağlamamıştır. Bunun dışında özellikle tip 2 immün mekanizma ile oluşan reaksiyonlardan şüphelenildiğinde tam kan sayımı yapılması yarar sağlayıcıdır. Bunun dışında tip 3 reaksiyonlarda immün kompleks ve kompleman düzeyi ölçümü, tip IV reaksiyonlarda ise lenfosit transformasyon testi (LTT) yapılabilir. ^{51,52} Özellikle geç tip hücrel immün yanıtla oluşan ilaç reaksiyonlarında LTT'nin oldukça iyi bir pozitif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir.

III. İlaç Provokasyon Testleri

İlaç provokasyon testleri ilaç allerjilerinin tanısında son basamakta tercih edilmelidir. Yukarıda tanımlanan deri testleri veya geçerli ve pratikte kullanımda olan *in vitro* testler ile bir sonuca ulaşılmamışsa ilaç provokasyon testleri tercih edilir. ⁵³ Testler oral, parenteral veya konjunktival yolla yapılabilir. Bu işlem ciddi reaksiyon riski taşıdığı için etik kurallar çerçevesinde ilaç testleri konusunda deneyimli ve anafilaksi tedbirlerinin mevcut olduğu kliniklerde bu konuda uzman kişiler tarafından yapılmalıdır. Testler yapılmadan önce hasta mutlaka test konusunda bilgilendirilmeli ve bu bilgilendirilme testin riskleri, sonuçları ve alternatifi olup olmadığı gibi başlıkları içermelidir. Testler hastanın yazılı ve imzalı onamı

alındıktan sonra yapılmalıdır. İlaç provokasyon testi her ilaç reaksiyonunda uygulanmamalıdır. İlaç provokasyon testlerinin yapılmasının kontrendike olduğu durumlar SJS; TEN gibi ciddi deri lezyonları olması, öyküde ciddi anafilaksi öyküsü olmasıdır.⁵⁴⁻⁵⁷

Prensip olarak test öncesi hastanın aktif şikayetinin olmaması gerekir. Bu anlamda ürtikeri olan bir hastanın yakınmasının olmaması, astımlı hastanın stabil dönemde olması gereklidir. Hastanın kronik hastalığı nedeni ile zorunlu olarak kullanması gerekenler dışındaki ilaçlar kesilir. Özellikle beta blökor, bronkodilatör ve antihistaminik ilaçlar pozitif bir yanıtı baskılayabileceği için kullanılmaz. Ancak bazen zorunluluk ve durumun aciliyeti nedeni ile antihistaminik tedavi altında da ilaç testi yapılabilir.

Hastanın test öncesi fizik incelemesi yapılır, vital bulguları ve FEV1 değeri kaydedilir, damar yolu açılır. İşlemin yapılacağı ortamda anafilaksiye yönelik her türlü ilacın ve malzemenin önceden kontrol edilerek hazır bulundurulması ve personelin özellikle acil bir tablo oluştuğunda yapacakları görev dağılımlarının net tanımlanması gereklidir. Testlerin doktor denetiminde yapılması gereklidir. Test sürecinde hasta asla tek başına bırakılmamalıdır.

Tanısal amaçlı yapılan ilaç provokasyon testinde başlangıç dozuna ve doz aralıklarına hastanın öyküsüne göre karar verilir. İlk gün genellikle plasebo ile başlanır. Buradaki amaç hastanın reaksiyonlarında kaygı faktörünü ortaya çıkarmak ve hastanın psikolojik durumunu gözlemlemektir. İkinci gün aktif ilaç ile teste devam edilir. Genelde tedavi edici dozun 1/10 ile 1/10000'i arasında bir dozdan başlanarak erken tip reaksiyonlar için 15-60 dakika aralar ile doz artırılarak hedef doza ulaşılmaya çalışılır. Her yeni doz öncesi hastanın takip parametreleri kontrol edilir. Herhangi bir değişiklik yoksa bir üst dozla devam edilir. Son dozdan 24 saat sonra halen herhangi bir reaksiyon oluşmamışsa hastanın testi negatif kabul edilir. Eğer oluşan allerji bu ilaca aitse test sırasında ya da sonrasında yeniden allerjik belirtiler ortaya çıkacaktır. Bu testler sırasında hafiften çok ciddiye kadar değişen allerjik reaksiyonlar olabilir. Daha geç ortaya çıkan reaksiyonlarda doz aralıkları daha uzun olabilir ve test günler sonra tamamlanabilir. Tanısal amaçlı yapılan ilaç testleri ilaç allerjisinin tanımlanmasını takiben en az 4 hafta sonra yapılmalıdır.

İlaç Allerjili Bir Hastaya Uzun Dönemli Bir Yaklaşım Planı Yapılması

İlaç allerjisi şüphesi ile ve aktif lezyona başvuran hastaya başvuru yakınmasına göre medikal tedavisi yapılır. Ancak aktif dönem sona erdikten sonra uzun dönemli yaklaşım planı yapmak son derece önemlidir.⁵⁴⁻⁵⁷

1. Korunma ve Eğitim

Bu yaklaşımın başında hastanın ilaç kullanım alışkanlıklarını gözden geçirmek ve gereksiz ilaç kullanımının önüne geçmek gibi koruyucu ön-

lemler en ön sıradadır. Bunun dışında acil durumlarda kullanması için cüzdanına sığabilecek ölçüde “ilaç allerjisi olduğunu belirten” bir kart düzenlenir, ancak beraberinde künye ya da kolye gibi ilaç allerjisi olduğunu belirten başka belirteçler özellikle hastanın bilincinin kapalı olduğu dönemlerde yaşam kurtarıcı olabilir. Bunun dışında reaksiyon tanımladığı ilaç ve kimyasal olarak çapraz reaksiyon verebilecek diğer ilaçlardan uzak durması söylenir. Bunun için hastaya bu ilaçların listesi yazılı olarak verilir. Hastaya prospektüsleri okuması gerektiği söylenmelidir. Bir sağlık sorunu nedeni ile reçete yazılacağına da ilgili doktora ilaç allerjisi hakkında bilgi vermelidir. Önemli bir nokta olarak hekimlerin ve diğer sağlık personelinin de ilaç allerjisi konusunda bilinçlendirilmeleri özellikle ilaçlara bağlı mortalite ve morbiditelerin önlenmesi açısından son derece önemlidir.

2. Alternatif Bir İlaç Seçeneğinin Önerilmesi

Bunun dışında ikinci olarak yapılacak uygulama ise hastaya uzun dönemde gerekli olabilecek bir alternatif ilaç seçeneğinin sunulmasıdır. Bu ilaçlar genelde reaksiyon tanımlanan ilaçtan yapısal olarak farklı ve literatür verilerine göre de daha emniyetli olduğu bilinen (kanıtlanmış) bir ilaç(lar) olmalıdır. Alternatif ilacın verilmesi de “ilaç provokasyon testi” şeklinde yapılır. Ancak burada genelde işlem sırasında reaksiyon beklenmediği için doz bölünmeleri daha azdır.

3. Allerji Tanımlanan İlacın Tekrar Verilmesi

Bazı nadir durumlarda allerji yapan ilacın tekrar kullanılması zorunludur veya öncelik taşımaktadır. Bu durumda allerjik ilaç “desensitizasyon” yolu ile verilir. Hastaya allerjik olduğu ilacın küçük dozdan başlanarak belirli süre aralıkları ile artırılarak verilmesine ve sonunda hastanın bu ilacı kullanabiliyor olduğu sürece “desensitizasyon” denir.^{58,59}

Desensitizasyon asıl olarak Tip I IgE aracılı mekanizma ile meydana gelen ilaç allerjilerinde uygulanmakla birlikte aspirin gibi immün mekanizma olmaksızın reaksiyona yol açan ilaçlar ile de başarı ile uygulanabilmektedir. Diğer immün mekanizmaların rol aldığı ilaç reaksiyonlarında desensitizasyon uygulanmamalıdır.

Penisilin ile desensitizasyon bir çok ilaç desensitizasyonunun proto tipini oluşturmaktadır.⁶⁰ Penisilin dışında, diğer beta laktam antibiyotikler, siprofloksasin ve vankomisin gibi non beta laktam antibiyotikler ve aspirin en çok desensitizasyon yapılan ilaç gruplarıdır.⁶⁰⁻⁶⁷ Bunun dışında insülin, bazı anti-kemoterapötikler ile de başarılı desensitizasyonlar söz konusudur⁶⁸

Mekanizma olarak desensitizasyonun ne şekilde gerçekleştiği tam olarak bilinmemekle birlikte mast hücre/bazofil yüzeyinde reseptörlerin –ilacın sık aralıklarla ve artan dozlarla verilmesi sonucu- ilaca doyması ve sinyal ileti yollarının inhibisyonu şeklinde açıklanmaktadır.⁶⁹⁻⁷³ Sonuçta,

hastada desensitizasyon yapılan ilaca karşı bir immün yanıtızlık oluşacağından hasta -kesinsitiz olmak kaydı ile- bu ilacı kullanabilecektir.

Teknik olarak ilacın tedavi edici dozunun 1/10 000 ile 1/100 000 de biri ile başlanır, belirli doz artımları ve aralıkları ile (uygulanan ilaca ve önceden gözlenmiş olan reaksiyona bağlı olarak değişir) ile devam edilerek tedavi edici doza ulaşmaya çalışılır. Tedavi edici doza sorunsuz ulaşıldıktan sonra tedaviye kesintisiz devam edilmelidir. Genelde desensitizasyon süreci 24-48 saat sürer. Hasta ilaca 48 saat'ten fazla ara verirse desensitizasyon ortadan kalkar ve hasta ilacı tekrar alırsa çok ciddi reaksiyonlar ortaya çıkabilir.⁵⁸⁻⁵⁹

Genel olarak desensitizasyon riskli bir işlem olduğundan anafilaksi konusunda deneyimli bir ekibin ve yeniden canlandırma ünitesinin bulunduğu ortamlarda yapılmalıdır. Desensitizasyon sırasında hastaların %30 ile %80'inde çoğu tedavi edilebilir düzeyde olan sistemik veya lokal reaksiyonlar görülür. Desensitizasyon öncesi uygun hasta seçimi ve uygun protokollerin yürütülmesi ve ekibin her zaman hastanın başında olarak duruma anında müdahale edebilmeleri bu riski azaltıcı önlemlerdir. Desensitizasyon mutlaka yoğun bakım tedbirlerinin olduğu ve acil müdahale olanaklarının eksiksiz bulunduğu ortamlarda yapılmalıdır. Desensitizasyon endikasyonu mutlaka yazılı olarak hasta dosyasında bulunmalı ve hasta yazılı onam formu verdikten sonra işleme başlanmalıdır. Bu olayın legal boyutu nedeni ile işlem konusunda deneyimli olunmaması olası bir problem durumunda yeterlilik yönünden yasal sorun çıkarabilir.⁵⁸⁻⁵⁹

En sık desensitizasyon yapılan ilaç grupları aspirin ve antibiyotiklerdir. Ancak bunlarda desensitizasyon amaçları farklıdır. Aspirin desensitizasyonu, aspirin duyarlılığı olduğu gösterilmiş hastalar arasından astımı ağır olup, yüksek doz inhale steroid veya sık oral steroid kullanımı olan, tekrarlayan polipleri olan olgularda bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.⁷⁴⁻⁷⁶ Buradaki amaç aspirinin antiagregan veya antiinflamasyon gibi bilinen tedavi edici etkisinden faydalanmak değildir. Aspirinin bu grup hastalarda verilmesi ile uzun dönemde hastaların astımlarında düzelmeye sağlanmakta, astım nedeni hastaneye yatışlarında azalma olmakta ve polip nüksü önlenmektedir. Bunun yanı sıra kardiyovasküler hastalık için korunma amaçlı da desensitizasyon önerilmektedir. Bu işlem, hastaların yaklaşık olarak %85'in de başarılı sonuçlar doğurmaktadır. Aspirin anafilaktoid reaksiyona yol açmakla birlikte gayet başarılı desensitizasyon yapılabilen bir ilaçtır. Genelde hastanın öyküsüne göre 20 ile 40 mg dan başlanarak 3 saatte bir doz iki katına çıkılarak 600 mg. a ulaşmaya çalışılır. Ulaşılmak istenen doz amaca göre değişir. Kardiyovasküler proflekside 100-300 mg yeterli iken aspirin duyarlı astımda genelde ilk ay 2X650 mg kullanılıp sonraki aylarda günde bir kez 650 mg. olarak devam edilmesi önerilir.

Penisilin veya diğer antibiyotikler ile desensitizasyon ise tamamen enfeksiyonunun tedavisine yönelik olarak yapılır. Buradaki asıl endikasyon tedavi edilecek enfeksiyonun tedavisinde sadece o antibiyotiğin verilmesi gerekliliğidir. Seçimde mutlaka yarar-zarar hesabı da yapılmalı ve gereksiz yere riskli bir işleme girilmemelidir. Desensitizasyon yapılacak ilacın zorunluluğu ile ilgili gerekli bütün dökümanlar hasta dosyasında yer almalıdır. Uygulama yöntemi olarak oral veya IV yol seçilebilir. Protokol 15 dakikada bir doz artımlarını kapsar. Genelde oral formlar daha emniyetlidir ve daha tolere edilebilir yan etkiler ortaya çıkabilir.^{58,59}

Günümüz modern tıbbında ilaç allerjilerinin tedavisindeki en uç nokta olan desensitizasyon uygun endikasyon ve koşullar varlığında yapıldığında hastaların bir çoğunda yaşamı tehdit edici bir risk oluşturmaksızın başarı ile yapılabilir.

SONUÇ

Ülkemiz için gerçek sıklığı bilinmemekle birlikte ilaçlara bağlı allerjik reaksiyonlar ile kliniklerimize başvuran hasta sayılarında bir artış söz konusudur. En sık belirtisi deriye ait olmakla birlikte sahip olduğu potansiyel anafaktik şok nedeni ile önemli bir morbidite nedenidir. Kliniklere ilaç allerji şüphesi nedeni ile başvuran olguların çoğunda tanının doğrulanmaması bu olguların mümkün olduğu ölçüde özellikle tanısız anlamda çok iyi ele alınmaları gerektiğini desteklemektedir. Bu hastalara yaklaşımda her zaman emniyet ön planda tutulmalıdır. Uygun deri testinin olduğu durumlarda testler negatif ise ilaç provokasyon testleri yapılmalıdır. En sık yaklaşım olan alternatif ilaç seçeneğinin belirlenmesinde allerji yapan ilaçla yapısal benzerlik göstermeyen ve emniyetli olduğu bilinen ilaç grupları tercih edilir. İlacın alternatifi yoksa ya da ilk seçenek olma özelliğini koruyorsa bu durumda desensitizasyon yapılır. İlaç testleri ve desensitizasyon bu konuda deneyimli merkezler tarafından yapılmalıdır. Testler öncesi hastalara mutlaka işlemin riskleri ve alternatifleri anlatılmalı ve imzalı onamları alınmalıdır. Ancak konunun bir diğer boyutu da söz konusudur. Toplumumuzda ilaç allerjisi konusunda yeterli sağlık bilincine ulaşamadığı anlaşılmaktadır. Toplumumuzda bazı hekimler tarafından hastanın ifadesine güvenilmemesi sonucu allerjik olan ilacın reçete edilmesi ile anafaksi gelişen örnekler hiçbirimize yabancı değildir. Bu durum da hem hekimlerin hem de halkın ilaç allerjisi konusunda daha iyi eğitilmesi gerekliliğini göstermektedir. Bu yaklaşım ilaç allerjisinden kaynaklanan mortalite ve morbiditenin önlenmesine neden olacağından sağlık politikalarında öncelik verilmesi gereken bir noktadır.

ÖRNEK OLGULAR

Olgu 1.

35 yaşında astımlı bir kadın hasta, nüks nazal polipi mevcut (10 yılda 4 kez polipektomi). Öyküsünde bir kez aspirin bir kez de ibufen kullanımını sonrası ilk yarım saatte gelişen ciddi astım krizi mevcut. Her iki atakta da acil servise başvurmuş. Astımı için 400 mcg budesonid kullanıyor ve hastalığı kontrol altında.

Bu hastada analjezik intoleransı tanısını doğrulamak için aspirin provokasyonu gerekli midir?

Literatür verileri analjezik kullanımı sonrası en az 2 kez acil servise gitmeyi gerektiren şiddette astım krizinin analjezik intoleransı tanısında provokasyon testleri ile son derece korele olduğunu göstermiştir. Bu nedenle aspirin provokasyonu bu hastaya gerekli değildir.

Eğer öyküde bir kez ve hafif bir reaksiyon gelişmişse hastanın sinüsü ti yoksa veya öykü şüpheli ise bu olgularda aspirin provokasyonu gündeme gelebilir.

Bu Hasta Ağrı Kesici Kullanabilir mi?

Bu olgu, COX-1 inhibisyonu yapan diğer analjezik-antiinflamatuvar ilaçları da kullanmamalıdır. Emniyetli grup olarak parasetamol reçete edilebilir ve 1000 mg. a dek kullanabilecekleri söylenir. Ancak parasetamol 1000 mg ın üstünde kullanıldığında olguların %30'unda astım atağına neden olmaktadır. Bunun dışında parasetamolün yetersiz olabileceği durumlar öngörülerek bu olgulara COX-2 enzimini inhibe eden ilaçlar önerilebilir. Ülkemizde bu grup ilaçtan nimesulide ve meloxicam bulunmaktadır. COX-2 enzimi endojen PGE₂'yi inhibe etmez. Bu nedenle de bu ilaçlar, teorik olarak bu hastalarda oldukça emniyetli ve güvenilir olmakla birlikte pratik olarak yaklaşık %10 civarında olguda astım atağına neden olmaktadır. Bu nedenle bu ilaçlar hastaya direkt önerilmez ve klinikte test edilerek testler negatif bulunursa verilir.

Bu Hastada Başka Bir Tedavi Yöntemi Söz Konusu Olabilir mi?

Bu hastanın astımı ve tekrarlayan polipleri bulunmaktadır. Aspirin duyarlılığı olan olgularda nüks polip durumunda aspirin desensitizasyonu yapıldığında nazal yakınmaların azaldığı ve polipteki büyümenin engellendiği gösterilmiştir. Aspirin desensitizasyonun diğer endikasyonları aspirin duyarlılığı olan ve steroid tedavi ile kontrolünde güçlük yaşanan ağır astımlı olgular ile diğer nedenler ile (kardiak amaçlı) aspirinin zorunlu olarak kullanılması gerektiği diğer durumlardır.

Olgu 2

28 yaşında kadın hasta 2 yıl önceye ait sefuroksim aksetil kullanımı sonrası ürtiker ve anjioödem tarifliyor. Aynı ilacı daha önceki dönemlerde sorunsuz kullanmış. O dönemden bu yana hasta hiçbir antibiyotik kullanmamış.

Bu Hastada Nasıl Bir Yaklaşım Sergilersiniz?

Hastanın öyküsü II. Kuşak bir sefalosporin antibiyotiğe karşı gelişmiş olası bir hipersensitivite reaksiyonunu desteklemektedir. Bu hastada öykü yeterli kabul edilerek bu grup dışı bir antibiyotik ile (tercihen makrolid grubu) alternatif ilaç bulma amaçlı ilaç provokasyon testleri yapılabilir. Böyle olgularda tanının deri testleri ile %90 oranında dışlandığı göz önüne alındığında ise bu hasta gereksiz yere daha pahalı ilaçlar yazılıyor olma ihtimali yüksektir. Bu nedenle hastanın mümkün olduğu ölçüde tanısal amaçlı olarak deri testleri ile değerlendirilmesi gereklidir. Deri testlerinde I. ve II. kuşak sefalosporinler penisilinler ile ortak beta laktam halkası taşımakta ve ortaya çıkan allerjinin nedeni olabilmektedir. Bunu test etmek için penisilin majör ve minör determinantı kullanılmalıdır. Bu test pozitif çıkarsa allerjinin ortak beta laktam halkasından kaynaklandığı düşünülür. Ancak testin negatif çıkması halen bu sefalosporine allerji olasılığını yok etmemiştir. Hem sefalosporinlerde hem de aminopenisilinlerde yan zincire özgü spesifik IgE gelişebilmektedir (Şekil 2). Bu nedenle penisilin majör ve minör determinantı ile testlerin negatif olması durumunda ise öyküdeki sefalosporinin iritan olmayan dozları ile testler gerçekleştirilmelidir (Şekil 3).

Bu hastanın deri testleri pozitif ise uzun dönemli plan için nasıl bir uygulama yapılmalıdır?

- Penisilin deri testi pozitif ise: Allerji "beta laktam" halkasından kaynaklanmaktadır ve beta laktam grubu antibiyotikler kullanılmamalıdır. Eğer beta laktam antibiyotiklerden III. Ve IV. Kuşak sefalosporin kullanma endikasyonu varsa burada çapraz reaksiyon olasılığı düşüktür ve bu grup ilaç test edilerek emniyetleri değerlendirilebilir.
- Penisilin testi negatif olup deri testi hikayedeki sefalosporine pozitif ise: Bu durumda allerji direk olarak yan zincire özgüdür. Yan zinciri bu sefalosporine benzemeyen sefalosporinler veya diğer beta laktam antibiyotikler bu hastada test edilir, negatif ise verilebilirler.

Bu Hastada Alternatif Olarak Hangi Antibiyotikler Önerilebilir?

Bunun dışında her iki durumda da makrolid veya kinolon grubu antibiyotikler de bu olgularda emniyetli ve etkin olan alternatif ilaç seçenekleridir. Bunun dışında cerrahi girişimler için vancomisin önerilmektedir.

Özel bir durum olarak bu hastanın sefuroksim kullanma zorunluluğu varsa bu durumda desensitizasyon uygulanmalıdır (bkz desensitizasyon).

Kaynaklar

- Adkinson NF Jr. Drug allergy. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 6th edition. 2003; 1679-1691.
- Rieder MJ. Mechanisms of unpredictable adverse drug reactions. Drug Saf 1994; 11:196.
- Park BK, Kitteringham NR, Powell H, ve ark. Advances in molecular toxicology: towards understanding idiosyncratic drug toxicity. Toxicology 2000; 153:39.

4. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:309–316.
5. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, ve ark. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1200–1205.
6. McDonnell PJ, Jacobs MR. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:77–83.
7. Fiwszenon-Albala F, Auzevie V, Mahhe E, ve ark. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003 149:1018–1022.
8. Stern RS. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1331–1336.
9. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, ve ark. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1597-601.
10. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, ve ark. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 2000; 34:1373–1379.
11. Sade K, Holtzer I, Levo Y, ve ark. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:501–506.
12. Macy E. Elective penicillin skin testing and amoxicillin challenge: effect on outpatient antibiotic use, cost, and clinical outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:281–285.
13. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 373-397.
14. Levine BB. Immunochemical mechanisms of drug allergy. *Annu Rev Med* 1966; 17:23.
15. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:301–305.
16. Pichler WJ. Direct T cell stimulations by drugs – bypassing the innate immune system. *Toxicology* 2005; 209:95–100.
17. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:773-86.
18. Hagan JB. Anaphylactoid and adverse reactions to radiocontrast agents. *Immunol Clin North Am* 2004;24:507-519.
19. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, ve ark. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:832–836.
20. Volcheck GW. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. *Immunol Clin North Am* 2004;24:357-371.
21. McKenna JK, Lieferman KM. Dermatologic drug reactions. *Immunol Clin North Am* 2004;24:399-423.
22. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, ve ark. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med*. 2004, 15;140:1001-6.
23. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, ve ark. A. EAA-CI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2007;62:1111-8.

24. Brockow K, Romano A, Blanca M, ve ark. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57:45-51.
25. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, ve ark. ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003;58:961-72.
26. Torres MJ, Blanca M; European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI Interest Group On Drug Hypersensitivity. Importance of skin testing with major and minor determinants of benzylpenicillin in the diagnosis of allergy to betalactams. Statement from the European Network for Drug Allergy concerning AllergoPen withdrawal. *Allergy*. 2006;61:910-1.
27. Nolan RC, Puy R, Deckert K, ve ark. Experience with a new commercial skin testing kit to identify IgE-mediated penicillin allergy. *Intern Med J*. 2008;38:357-61.
28. Romano A, Viola M, Bousquet PJ, ve ark. A comparison of the performance of two penicillin reagent kits in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Allergy*. 2007;62:53-8.
29. Rodriguez-Bada JL, Montanez MI, Torres MJ, ve ark. Skin testing for immediate hypersensitivity to betalactams: comparison between two commercial kits. *Allergy*. 2006;61:947-51.
30. Gueant JL, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, ve ark. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Curr Pharm Des* 2006; 12:3335-3345.
31. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, ve ark. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:404-410.
32. Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, ve ark. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1234-1242.
33. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, ve ark. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:629-630.
34. Schatz M. Skin testing and incremental challenge in the evaluation of adverse reactions to local anesthetics. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:606.
35. Idee JM, Pines E, Prigent P, ve ark. Allergy-like reactions to iodinated contrast agents. A critical analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19:263-281
36. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):968-74.
37. Romano A, Blanca M, Torres MJ, ve ark. ENDA, EAACI. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59:1153-1560.
38. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, ve ark. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001; 56:862-870.
39. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, ve ark. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy* 2007; 62:47-52.
40. Manfredi M, Severino M, Testi S, ve ark. Detection of specific IgE to quinolones. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:155-160.
41. Kleine-Tebbe J, Erdmann S, Knol EF, ve ark. Diagnostic tests based on human basophils: potentials, pitfalls and perspectives. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141:79-90.

42. Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, ve ark. Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy* 2006; 61:1028-1039.
43. Kvedariene V, Kamey S, Ryckwaert Y, ve ark. Diagnosis of neuromuscular blocking agent hypersensitivity reactions using cytofluorimetric analysis of basophils. *Allergy* 2006; 61:311-315.
44. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, ve ark. Flow-assisted diagnostic management of anaphylaxis from rocuronium bromide. *Allergy* 2006; 61:935-939.
45. Sanz ML, Gamboa PM, Antepara I, ve ark. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:277-286.
46. Gamboa P, Sanz ML, Caballero MR, ve ark. The flow-cytometric determination of basophil activation induced by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is useful for in vitro diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1448-1457.
47. Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, ve ark. Use of CD63 expression as a marker of in vitro basophil activation and leukotriene determination in metimazol allergic patients. *Allergy* 2003; 58:312-317.
48. Sanz ML, Gamboa P, de Weck AL. A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136:58-72.
49. Malbran A, Yeyati E, Rey GL, ve ark. Diclofenac induces basophil degranulation without increasing CD63 expression in sensitive patients. *Clin Exp Immunol* 2007; 147:99-105.
50. Lin RY, Schwartz LB, Curry A, ve ark. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: an emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:65.
51. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy caused by liposomes, micellar carriers of intravenous drugs, and radiocontrast agents. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2001; 18:567.
52. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:175.
53. Aberer W, Bircher A, Romano A, ve ark. European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58:854-63.
54. Bircher AJ. Approach to the patient with a drug hypersensitivity reaction-clinical perspectives.. In: Pichler WJ ed. *Drug Hypersensitivity*, 2007; Karger,Basel, İsviçre.
55. Solensky R. Drug hypersensitivity. *Med Clin North Am* 2006; 90:233-260
56. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, American College of Allergy, Asthma and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:665.
57. Greenberger PA. Drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:S464-470.
58. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:476-81.

59. Solensky R. Drug desensitization. *Immunol Clin North Am* 2004;24:425-443.
60. Stark BJ, Earl HS, Gross GN, ve ark. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:523.
61. Absar N, Daneshvar H, Beall G. Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:1001.
62. Turvey SE, Cronin B, Arnold AD, ve ark. Antibiotic desensitization for the allergic patient: 5 years of experience and practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:426-432.
63. Burrows JA, Toon M, Bell SC. Antibiotic desensitization in adults with cystic fibrosis. *Respirology*. 2003; 8:359-364.
64. Taffet SL, Das KM. Desensitization of patients with inflammatory bowel disease to sulfamethoxazole. *Am J Med* 1982; 73:520.
65. Wilson DL, Owens RC Jr, Zuckerman JB. Successful meropenem desensitization in a patient with cystic fibrosis. *Ann Pharmacother* 2003; 37:1424-1428.
66. Win PH, Brown H, Zankar A, ve ark. Rapid intravenous cephalosporin desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:225-228.
67. Ghosal S, Taylor CJ. Intravenous desensitization to ceftazidime in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:556-557.
68. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:271-7.
69. Morales AR, Shah N, Castells M. Antigen-IgE desensitization in signal transducer and activator of transcription 6-deficient mast cells by suboptimal doses of antigen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:575-80.
70. Naclerio R, Mizrahi EA, Adkinson NF Jr. Immunologic observations during desensitization and maintenance of clinical tolerance to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71:294.
71. Sobotka AK, Dembo M, Goldstein B, ve ark. Antigen-specific desensitization of human basophils. *J Immunol* 1979; 122:511.
72. Sullivan TJ. Antigen-specific desensitization of patients allergic to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:500.
73. MacGlashan D Jr, Lichtenstein LM. Basic characteristics of human lung mast cell desensitization. *J Immunol* 1987; 139:501.
74. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, ve ark. Aspirin Desensitization Joint Task Force. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:172-4.
75. Lee JY, Simon RA, Stevenson DD. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:157-64.
76. Stevenson DD, Simon RA. Selection of patients for aspirin desensitization treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:801-4.



Penisilin ve Diğer Beta-Laktam Antibiyotik Allerjileri

Dr. Feyzullah Çetinkaya

Penisilin, diğer bir çok ilaç gibi düşük molekül ağırlığına(300 d) sahip bir haptene olup bir organizmada bir proteine bağlanarak immünojenik özellik kazanır.¹ Penisilin'in moleküler çekirdeği esas olarak bir beta-laktam ve tiazolidin halkalarından oluşan 6-aminopenisilanik asittir. Beta-laktam halkası serumda veya hücre yüzeylerinde bulunan proteinlerle kolayca kovalan bağlar oluşturur ve "penisilol grup" adı verilen yapılar ortaya çıkar.² Bunlar penisilin'in esas (major) metabolitleridir. Penisilin allerjisinde oluşan antikörlerin çoğu penisilol grubuna özgüdür. Bundan dolayı penisilol grubuna "*major antijenik belirleyici (determinant)*" adı verilmiştir. Organizmaya giren penisilin'in %5'den daha az bir kısmı başka yollarla metabolize edilir ve sistein'in sülfidril grupları ile disülfid bağları oluşturur.² Çok küçük miktarlarda oluşan bu metabolitlere ise "*minor antijenik belirleyiciler*" adı verilir. Minör antijenik belirleyicilerin bir kısmının yapısı son derece değişken olup yapıları tam olarak bilinmemektedir. Minör antijenik belirleyicilerden oluşan bir karışımın (MDM) içinde penisilin molekülünün kendisi yanında bunun hidrolize olması ile ortaya çıkan penisiloat, penisilolamin ve penisiloat gibi maddeler de bulu-

TABLO-1 ■ Beta laktam antibiyotikler

Penisilinler

Penisilin G
Penisilin V

Geniş spektrumlu penisilinler

Ampisilin (Ampicillin)
Bakampisilin (Bacampicillin)
Ampisilin+Sulbaktam
(Ampicillin+Sulbactam)
Amoksisilin (Amoxisilin)
Amoksisilin+Klavunat
(Amoxicillin+Clavulonate)
Piperasilin (Piperacilline)
Azidosilin (Azidocillin)
Tikarsilin (Ticaracilline)

Karbapenem

İmipenem
Meropenem

Monobaktam

Aztreonam

Sefalosporinler

1. Kuşak

Sefadroksil (*Cefadroxil*)
Sefazolin (*Cefazolin*)
Sefalekssin (*Cephalexin*)
Sefalotin (Cephalothin)

2. Kuşak

Sefuroksim (Cefuroxime)
Sefaklor (Cefaclor)
Sefoksitin (Cefoxitin)
Sefamandol (Cefamandole)

3. Kuşak

Sefiksım (Cefixime)
Sefotaksim (Cefotaxime)
Sefaperazon (Cefaperazon)
Sefaperazon+sulbaktam (Cefaperazon)
Seftazidim (Ceftazidime)
Seftriakson (Ceftriaxon)
Sefpodoksım (Cefpodoxime)

4. Kuşak

Sefepim (Cefepime)

nur.¹ Anafilaksi gibi ciddi allerjik reaksiyonların çoğundan minör antijenik belirleyiciler sorumludur. Beta-laktam antibiyotiklerle Gell ve Cooms sınıflamasına göre oluşan reaksiyonların tümü oluşabilir (Tablo 1).

Sıklığı

Penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotikler insanlarda allerjik reaksiyonlara yol açan ilaçların başında gelir. İnsanların yaklaşık %10'u penisilinlere allerjik olduğunu ifade etse de yapılan testlerle bunların %90'ında gerçek bir allerjinin olmadığı gösterilmiştir.^{3,4} Genel olarak, penisilin tedavisi alan vakaların yaklaşık olarak %2'inde allerjik reaksiyonlar görülür.⁵ Diğer beta laktam antibiyotiklerle daha az sıklıkta allerjik reaksiyonlar görülür. Oluşan allerjik reaksiyonların çoğu deri döküntüleri şeklinde olup anafilaksi gibi ciddi reaksiyonların sıklığı azdır. Beta-laktam antibiyotiklerle oluşan IgE aracılıklı reaksiyonlar için bazı risk faktörleri belirlenmiştir.

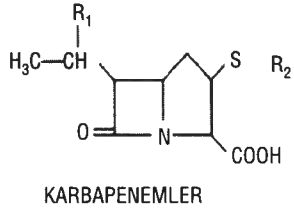
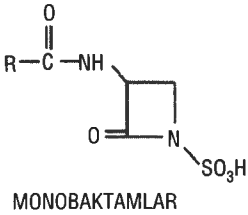
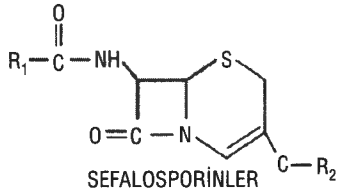
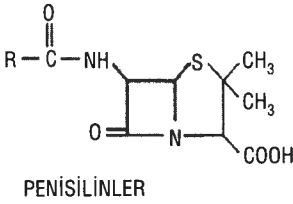
1-Beta-laktam antibiyotik kullanma sıklığı ve ilacın alınma yolu:

Hangi yolla alınırsa alınsın sık antibiyotik kullanma, allerjik reaksiyonların görülme olasılığını artırır.⁶ Ancak, parenteral ve topikal kullanma oral yolla kullanmaya oranla reaksiyon sıklığını daha fazla arttırmaktadır.⁷ Topikal ilaç kullanımı ise daha çok gecikmiş tipte reaksiyonların görülme sıklığını artırmaktadır.⁸

2-Yaş. İlaçlarla oluşan anafilaktik reaksiyonların çoğu 20-49 yaşları arasında görülmektedir. Ama, çocuklarda ve ileri yaşlarda da görülebileceği unutulmamalıdır.⁸

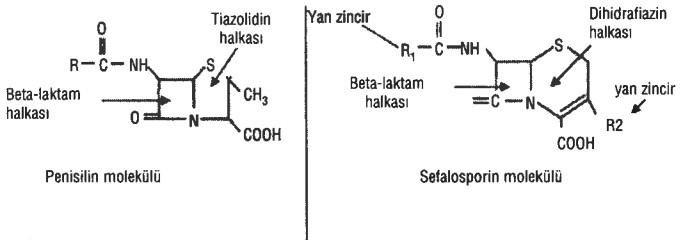
3-Atopik bünye. Bronşiyal astım, allerjik rinit ve atopik dermatit gibi allerjik hastalıkların olduğu bireylerde ilaçlarla allerjik reaksiyonların sıklığında bir artış olmamakta, fakat oluşabilecek reaksiyonların şiddeti artmaktadır.^{7,8} Öte yandan *Penicillium* mantarına karşı duyarlı olan bireylerde de penisilin allerjisi yönünden bir risk artışı yoktur.

Sefalosporinler. Özellikle ülkemizde -penisilin allerjisi korkusunun da etkisiyle-giderek daha sık kullanılan bir ilaç grubudur. Molekül yapısı penisilinlere çok benzer. Penisilin molekülündeki beş üyeli tiazolidin yerine altı üyeli dihidrotiazin halkası bulunur (Şekil 1 ve 2). Sefalosporinlerle, penisilinlere kıyasla daha az anafilaksi vakası bildirilmiştir.⁹ Sefalosporinlerin antijenik belirleyicileri bilinemediği için penisilinlerin aksine bu ilaçlarla test için standart solüsyonlar hazırlanamamıştır.¹⁰ Ancak, bu moleküllerin antijenik özelliğinden molekülün merkez kısmında bulunan yapılardan ziyade, "R" gruplarının sorumlu olduğu sanılmaktadır. Bundan dolayı bir sefalosporin molekülüne allerjik olan kişilerin yan zincirleri farklı olan diğer sefalosporinlere de duyarlı olma olasılığı düşüktür.⁷ Yine de çok gerekmedikçe ve test yapılmadan böyle bireylerde diğer sefalosporinlerin de kullanılmaması uygun olur.⁷



ŞEKİL 1 ■ Beta-laktam antibiyotikler.

Penisilinlerle sefalosporinler arasındaki çapraz reaksiyonların sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Bu antibiyotiklerin yaygın olarak kullanıldığı 1960-80 yılları arasında iki antibiyotik grubu arasında %50'den fazla çapraz reaksiyon olduğu rapor edilmiştir.¹¹⁻¹⁴ Bunun sebepleri ilk üretilen sefalosporinler içinde eser miktarda penisilin olması ve birinci kuşak sefalosporinlerle penisilinlerin yapısal benzerliği olabilir. Buna karşılık son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, penisilinlerle sefalosporinler arasında bu kadar yüksek oranda çapraz reaksiyon olmadığını ortaya koymuştur.¹⁵⁻¹⁸ Genel olarak penisilinlerle sefalosporinler arasındaki çapraz reaksiyonların sıklığı tam olarak ve net bir şekilde ortaya konulamadığı için, günümüzdeki tedavi rehberleri penisilin allerjisi öyküsü veren hastalarda sefalosporin kullanılmasından önce mutlaka penisilin testleri yapılmasını önermektedir.⁷



ŞEKİL 2 ■ Beta-laktam antibiyotikler.

Monobaktam: grubundan aztreonam, penisilinler ve sefalosporinlerden çok daha az immünojenik olduğu için klinikte ender olarak allerjik reaksiyonlara yol açmaktadır(19). Bu ilaçla da test yapmak için standardize edilmiş test solüsyonları yoktur. Yapılan çalışmalarda penisilinlere allerjik olan bireylerde aztreonamla reaksiyon olmadığı gösterilmiş(20,21), sefalosporinlerden ise yalnızca seftazidim ile aztreonam arasında çapraz reaksiyonlar saptanmıştır.²² Genel olarak penisilin ve -seftazidim dışında sefalosporinlere allerjisi olan bireylerde aztreonamın güvenle kullanılabilirliğini belirtebiliriz.^{23,24}

Karbapenem: grubundan olan iki antibiyotik - meropenem ve imipenem ile penisilinler arasında çapraz reaksiyon olabilmektedir. Penisilinlerle allerjik reaksiyon öyküsü olan vakaların %6-8'inde imipenemle de reaksiyon olmuştur.^{25,26} Deri testleri yapılarak çapraz reaksiyonlar araştırıldığında ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada penisilinlere duyarlı olan bireylerin yaklaşık olarak yarısında aynı zamanda imipeneme de duyarlılık saptanmıştır.²⁶ Başka çalışmalarda daha düşük oranlar bulunmuştur.^{27,28} Genel olarak kabul edilen görüş penisilinlere allerjisi olan vakalara karbapenemler, karbapenemlere duyarlılığı olan bireylere de penisilinler verilirken deri testleri yapılması gerektiği yönündedir.²⁹

Beta-Laktam Antibiyotik Allerjisi Olan Vakalara Yaklaşım

Pek çok hastanın penisilinlere duyarlı olduğunu sık ifade etmesi ve hekimlerin de bunu test etmeden kabul etmesi sonucu bu hastalara doğru ilacın verilememesi yanında gereksiz ve pahalı ilaçlar da verilebilmektedir. Onun için hekimlerin gerçekten penisilin allerjisi olan hastalarını riske atmamak ve gerçekte allerji olmayan bireylerde pahalı antibiyotik kullanmamak için beta- laktam antibiyotiklere bağlı ilaç allerjilerini her yönüyle ve doğru bilmeleri gereklidir. Beta-laktam antibiyotik allerjisinin kesin tanısı öykü ve fizik muayene ile mümkün olmadığından bu ilaçlarla allerjik reaksiyon öyküsü veren tüm hastalara, allerji şüphesini ortadan kaldırmak için deri testi yapılmalıdır. Penisiline bağlı olarak makülopapüler veya morbiliform deri döküntüleri olan bireylerde anafilaksi riski düşük olmakla beraber bu konularda hasta öyküleri güvenilir olmayacağı için deri testi yapılması uygun olur. Deri testleri; kesinleşmiş anafilaksi, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis veya interstisyel nefrit tanıları almış olan vakalarda yapılmamalıdır.³⁰

Deri testleri, hastalar semptomsuz iken ve deri testlerini baskılayacak herhangi bir ilaç -antihistaminikler gibi- alınmadığı bir zamanda yapılmalıdır. Penisilin ile test yapılırken tercihen ticari olarak satılan hazır test solüsyonları tercih edilmeli, sulandırılmış ve bekletilmiş penisilin preparatı minör belirleyici olarak kullanılmamalıdır. Diğer beta-laktam antibiyotikler ile testler ise bu ilaçların ticari formlarınının 10-100 kat sulandırılması ile yapılabilir.¹⁰ Penisilin deri testlerinin negatif prediktif değeri son dere-

ce yüksektir. Doğru antijenler kullanılarak test yapılırsa ciddi allerjik reaksiyonlar gelişme olasılığı önemli ölçüde ortadan kaldırılır.^{4,31,32} Geniş kapsamlı çalışmalarda, penisilin deri testleri negatif bulunan bireylere daha sonra penisilin preparatları verildiğinde, yalnızca %1-3'ünde hafif allerjik reaksiyonlar geliştiği gösterilmiştir.³² Yine de daha önce beta-laktam antibiyotiklerle allerjik reaksiyon gelişmiş olan, fakat deri testleri negatif olan bireylerde şüpheli antibiyotikle provakasyon testi yapılmasında yarar vardır.³

Beta-laktam Antibiyotik Allerjisi Tanısında Kullanılan In Vitro Yöntemler

Allergen-spesifik IgE düzeyleri, radioallergosorbent test (RAST) veya radioimmunoassay (RIA) yöntemleri ile ölçülebilir.³³ Bu testler ticari olarak ImmunoCAP® fluorescent enzyme immunoassay (FEIA) yöntemi olarak bulunmaktadır.³⁴ Ancak bu testlerle yalnızca penisilol, amoksisilin, ampisilin, sefaklor, protamin ve insülin bakılabilmektedir. FEIA'nın duyarlılığı %38, özgüllüğü %87'dir.

Cellular Allergen Stimulation Test (CAST): Bazofillerin ilaçla uyarılması sonucu oluşan lökotrien düzeylerinin ölçülmesi esasına dayanır. Bu testin duyarlılığı %46, özgüllüğü %80 dolayındadır.³⁵

"Flow cytometric basofil activation test" (FLOW- CAST): Bu testte, ilaçla karşılaştırılan bazofil yüzeyindeki CD63 molekülleri ölçülür. Testin duyarlılığı %50, özgüllüğü %93 dür.³⁶

Yukarıdaki bilgilerden de görüleceği gibi beta-laktam antibiyotik allerjisinin tanısında in vitro testlerin yeri kısıtlı olup rutin kullanım için bu testlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu konuda in vitro testler deri testlerinin yerini tutamaz. Sonuçlar pozitif ise dikkate alınmalı, negatif ise bu sonuçlara güvenilmemelidir.

Duyarsızlaştırma (Desensitizasyon)

Çok ender durumlarda –nörosifiliz gibi- gerçekten ve yalnızca penisilin kullanmak zorunluluğu olabilir. Bu durumlarda bir allerji veya immünooloji uzmanı tarafından duyarsızlaştırma (desensitizasyon) yapılmalıdır (Tablo 1 ve 2).³⁷ Duyarsızlaştırma işlemi mutlaka tecrübeli bir hekim tarafından hastane ve yoğun bakım koşullarında, hastada damar yolu açılmış olarak ve anafilaksi olduğunda müdahale yapılabilecek koşullar sağlanmış olarak yapılmalıdır. Anafilaksinin ön belirtilerini maskeleyebilecekleri için hastaya önceden antihistaminik ilaçlar veya kortikosteroidler verilmemelidir.

Duyarsızlaştırma; oral, intravenöz veya subkütan yollardan yapılabilir ise de diğer yollardan daha az tehlikeli olduğu için mümkün olduğu kadar oral yol tercih edilmelidir. Duyarsızlaştırma işlemi sırasında ciddi reaksiyon olasılığı çok düşüktür, ama hafif reaksiyonlar olabilir. İşlem sıra-

TABLO-2 ■ Penisilinle intravenöz duyarsızlaştırma protokolü

Aşama	Penisilin (mg/mL)	Miktar (mL)	Verilen doz(mg)	Toplam doz(mg)
1	0.1	0.1	0,01	0,01
2	0.1	0.2	0,02	0,03
3	0.1	0.4	0,04	0,07
4	0.1	0.8	0,08	0,15
5	0.1	1,6	0,16	0,31
6	1	0,32	0,32	0,63
7	1	0,64	0,64	1,27
8	1	1,2	1,2	2,47
9	10	0,24	2,4	4,87
10	10	0,48	4,8	10
11	10	1	10	20
12	10	2	20	40
13	100	0,4	40	80
14	100	0,8	80	160
15	100	1,6	160	320
16	1000	0,32	320	640
17	1000	0,64	640	1280

Aşamalar arasında 15 dakika olmalıdır.

Tüm aşamalar bittikten sonra hasta 30 dakika gözlenir ve tam doz verilir.

sında herhangi bir klinik belirti ortaya çıkarsa işleme ara verilmeli ve bu belirtiler ortadan kalkmadan işleme devam edilmemelidir. Penisilin ile yapılan duyarsızlaştırma işleminden sonra tedaviye 48 saatten daha uzun süre ara verildiğinde hastada yeniden duyarlılık oluşur. Onun için duyarsızlaştırma yapıldıktan sonra yeniden duyarlılık oluşmasını önlemek için tedavi tamamlanana kadar kullanılacak ilaca ara verilmemelidir. Duyarsızlaştırma işleminin IgE aracılığı ile olmayan reaksiyonların (serum hastalığı, hemolitik anemi, interstisyel nefrit gibi) oluşmasına engel olmayacağı unutulmamalıdır.

Aşamalı Uyarma (Provokasyon) Testi

Test dozunu ayarlama olarak da bilinen “aşamalı provokasyon” bir ilaca gerçekten allerjik olma ihtimali düşük olan bir hastaya bir ilacın dikkatli verilmesidir.³⁷ Duyarsızlaştırmadan farklı olarak aşamalı uyarma, bir ilacı kabul ettirmek için immün sistemi değiştirmek veya yanıltmak amacı taşımaz. Bu test daha çok hekimin hastada allerji olasılığını düşük bulduğu, ama tanısal testlerin tam yardımcı olamadığı durumlarda kullanılır. Örneğin deri testinde penisiline veya bir sefalosporine allerjik olduğu gösterilen bir hastada bir başka sefalosporin kullanmak gerektiğinde aşamalı provokasyon testi yapılabilir. IgE- aracılıklı olmayan ciddi reaksiyonları geçirme öyküsü olanlarda (Stevens-Johnson sendromu gibi) aşamalı provokasyon testi yapılmamalıdır.

TABLO-3 ■ Penisilinle oral duyarsızlaştırma protokolü

Aşama	Penisilin mg/mL	Miktar (mL)	Verilen doz (mg)	Toplam doz (mg)
1	0,5	0,1	0,05	0,05
2	0,5	0,2	0,1	0,15
3	0,5	0,4	0,2	0,35
4	0,5	0,8	0,4	0,75
5	0,5	1,6	0,8	1,55
6	0,5	3,2	1,6	3,15
7	0,5	6,4	3,2	6,35
8	5	1,2	6	12,35
9	5	2,4	12	24,35
10	50	5	25	49,35
11	50	1	50	100
12	50	2	100	200
13	50	4	200	400
14	50	8	400	800

Aşamalar arasında 15 dakika olmalıdır.

Tüm aşamalar bittikten sonra hasta 30 dakika gözlenir ve tam doz verilir.

Prognoz

Beta-laktam antibiyotiklere duyarlılığı olan bireylerin %80' inde ilaçlardan uzak kalınması durumunda 10 yılın sonunda deri testleri çok yüksek bir oranda negatifleşmektedir.¹ Bundan dolayı beta-laktam allerjisi saptanan bireyler ömür boyu bu ilaçlardan uzak tutmak gereksiz yere vankomisin ve kinolon gibi antibiyotiklerin kullanılmasına yol açmakta, bu da çok özel durumlarda kullanılması gereken bu pahalı ve değerli antibiyotiklere direnç gelişme olasılığını artırmaktadır.^{38,39} Penisilin duyarlılığının kaybolduğu vakalarda yeniden duyarlılık oluşması ihtimali vardır, ancak bu ihtimal çok düşüktür.⁴⁰ Onun için deri testleri negatif bulunan vakalara her beta-laktam antibiyotik uygulanması öncesinde yeniden deri testi yapılmasına gerek yoktur. Yeni deri testleri ancak antibiyotik uygulamaları sırasında veya sonrasında reaksiyonlar olmuşsa yapılmalıdır.

Doğru yöntemlerle yapıldığı takdirde beta-laktam antibiyotiklerle yapılan deri testleri sırasında sistemik reaksiyon oluşması ihtimali çok dü-

TABLO-4 ■ Deritestinde penisiline allerjik olduğu saptanan bir hastada oral yolla sefuroksimle aşmalı provokasyon yapılması.

Adım	Sefuroksim (mg/mL)	Miktar (mL)	Doz (mg)
1	25	0,2	5
2	50	5	250

şüktür.⁴¹ Geniş kapsamlı bir çalışmada penisilin deri testi yapılan 1710 hastadan yalnızca ikisinde (%0.12) sistemik reaksiyonlar görülmüş, ancak hiç ölüm vakasına rastlanmamıştır.⁴¹

Beta-laktam Antibiyotik Allerjisi Olan Vakalarda Alternatif Antibiyotik Seçimi

Penisilin veya bir beta laktam antibiyotikle ateş veya makülopapüler döküntü olmuşsa diğer beta-laktamlarla çapraz reaksiyon olasılığı %5'den daha azdır. Bu durumda gerçekten gerekirse başka bir beta laktam antibiyotik verilebilir.⁴²

Ancak beta-laktam antibiyotik kullanımı sonucu yaygın ürtiker ve anafilaksi olmuşsa aynı veya başka bir beta laktam antibiyotik yerine mutlaka başka gruptan bir antibiyotik kullanılmalıdır. Kullanılacak antibiyotik seçimi enfeksiyonun şiddetine ve 'yapılmışsa- antibiyogram sonuçlarına göre olmalı ve şunlardan birini içermelidir:

Aminoglikozidler, tetrasiklinler, makrolidler, klindamisin, kloramfenikol, metronidazol, vankomisin, kinolonlar, nitrofurantoin, monobaktamlar ve karbapenemler.⁴³

Kaynaklar

1. Erffmeyer JE, Blaiss MS. Proving penicillin allergy. *Postgrad Med*. 1990;87:33-5.
2. Weltzien HU, Padovan E. Molecular features of penicillin allergy. *Invest Dermatol*. 1998;110:203-6
3. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:201-219.
4. Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, ve ark. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992;152:1025-1032.
5. Mendelson LM. Adverse reactions to beta-lactam antibiotics. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18:745-757.
6. Çetinkaya F, Çağ Y. Penicilin sensitivity among children without a positive history for penicilin allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15, 278-280.
7. Bernstein IL, Gruchalla RS, Lee RE, ve ark. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:665-700.
8. Adkinson NF Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74:567-72.
9. Idsoe O, Guthe T, Wilcox RR, ve ark. Nature and extent of penicilin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968; 38: 158-88.
10. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:629-630.
11. Girard GP. Common antigenic determinants of penicillin G, ampicillin, and the cephalosporins demonstrated in men. *Int Arch Allergy* 1968;33: 428-438.

12. Levine BB, Rdmond AP. Minor haptenic determinant-specific reagins of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1969;35:445-455.
13. Assem E, Vickers MR. Tests for penicillin allergy in man, II: the immunological cross-reaction between penicillins and cephalosporins: a review. *J Infect Dis* 1978;137: S7-S79.
14. Levine BB. Atigenicity and cross-reactivity of penicillins and cephalosporins. *J Infect Dis* 193;128: S364-S366.
15. Daulat SB, Slensky R, Earl HS, ve ark. Safety of cephalosporin administration to patients with histories of penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:120-2.
16. Miranda A, lanca M, Vega JM, ve ark. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:671-677.
17. Kelkar PS, LJT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345: 804-809.
18. Novalbos, J, Sastre, J, Cuesta, M, De Las Heras, M., ve ark. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 001;31: 438-443.
19. Adkinson NI, Saxon A, Spence MR, Swabb EA. Cross-allergenicity and immunogenicity of aztreonam. *Rev Infect Dis.* 1985;4:S613-21
20. Saxon A, Hasner A, Swabb EA, ve ark. Lack of cross-reactivity between aztreonam, a monobactam antibiotic, and penicillin in penicillin-allergic subjects. *J Infect Dis* 1984;149:16-22.
21. Saxon A, Swabb EA, Adkinson NF. Investigation into the immunologic cross-reactivity of aztreonam with other beta-lactam antibiotics. *Am J Med* 1985; 78(Suppl 2A) 19-26.
22. Perez Pimiento A, Gomez Martinez M, Minguez Mena A, ve ark. Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross-allergenicity. *Allergy* 1997;53:624-625.
23. Vega JM, Blanca M, Garcia JJ, ve ark. Tolerance to aztreonam in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 1991;46:196-202.
24. Prescott WA, DePestel DD, Ellis JJ, ve ark. Incidence of carbapenem-associated allergic-type reactions among patients with patients versus without a reported penicillin allergy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1102-1107.
25. McConnell S, Penzak SR, Warmack TS, ve ark. Incidence of imipenem hypersensitivity reactions in febrile neutropenic marrow transplant patients with a history of penicillin allergy. *Clin Infect Dis* 2000;31:1512-1514.
26. Saxon A, Adelman DC, Patel A, ve ark. Imipenem cross-reactivity with penicillin in human. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:213-217
27. Sodhi M, Axell SS, Callahan J, Shekar R. Is it safe to use carbapenems in patients with a history of allergy to penicillin? *J Antimicrob Chemother* 2004;54:1155-1157.
28. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, ve ark. Tolerability of meropenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Allergy* 2008;63:2372-40.
29. Park MA, Li TC. Diagnosis and Management of Penicillin Allergy. *Mayo Clin Proc* 2005;80:405-410.
30. Gadde J, Spence M, Wheeler B, ve ark. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993;270:2456-2463.

31. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, ve ark. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:171-810.
32. Miles AM, Bain M. Penicilin anaphylaxis: a review of sensitization, treatment and prevention. *J Assoc Acad Minor Phys* 1992;3:50-56.
33. Bolzacchini E, Consonni V, Gramatica P, ve ark. Towards an in vitro test for the diagnosis of allergy to penicillins. Synthesis, characterization and use of betalactam and betalactam metabolite poly-L-lysines which recognize human IgE antibodies. *Bioconjugate Chemistry* 1999;10:332-337.
34. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, ve ark. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System TM RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862-870.
35. Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, ve ark. Cystenyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy* 2001;56:688-692.
36. Sanz ML, Gamboa PM, Antepara I, ve ark. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002;32:277-286.
37. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24: 201-219.
38. Li JT, Markus PJ, Osmon DR, ve ark. Reduction of vancomycin use in orthopedic patients with a history of antibiotic allergy. *Mayo Clin Proc* 2000;75:902-906
39. Nadarajah K, Green GR, Naglak M. Clinical outcomes of penicillin skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:541-545.
40. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin re-sensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med* 2002;162:822-826.
41. Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85:363-365.
42. Robinson JL, Hameed T, Carr S. Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic. *Clin Infect Dis* 2002;35:26-30.
43. Cunha BA. Antibiotic Selection in the Penicillin-Allergic Patient. *Med Clin N Am* 90 2006;90:1257-1264.



Gıda Allerjileri

Dr. Cansın Saçkesen

Toplumun yaklaşık %20'sinde bazı gıdaların tüketimi ile yan etkilerin ortaya çıktığı ve bu nedenle besin alışkanlıklarını değiştirdikleri kaydedilmiştir. Bu yan etkiler arasında gıdanın neden olduğu bir immünolojik yanıt (besin alerjisi), bireye ait bir metabolik hastalık (laktoz entoleransı), besin içindeki herhangi bir farmakolojik (ör: kafein) veya toksik ajana verilen yanıt (ör: gıda zehirlenmesi) ve başka nedenlerle besinden tikslenme sayılabilir (Tablo 1).¹⁻⁴

Gıdaların belirti dozları sağlıklı kişilerde herhangi bir reaksiyona neden olmazken bazı bireylerde belirli semptomlara neden olması hipersensitivite reaksiyonu olarak tanımlanır.

Farklı patofizyolojik mekanizmalar besin allerjilerine neden olabilmektedir. Besin alerjisine sebep olan patofizyolojik mekanizmaya göre ortaya çıkan klinik semptomlar da değişkenlik göstermektedir. Buna en güzel örnek temel besin kaynaklarımızdan biri olan buğdayın neden olduğu hastalıklardır. Buğday farklı mekanizmalarla deri, solunum sistemi ve gastrointestinal sistem hastalıklarına neden olabilmektedir. Buğday alımından sonra atopik dermatit, ürtiker ve anafilaksi, buğday antijenlerinin inhalasyonu ile fırıncı astması ve gluten proteinine bağlı çölyak hastalığı gibi birbirinden farklı hastalıklar görülebilmektedir.³

Besin allerjilerinde besin spesifik IgE antikorları aracılığı veya hücre aracılıklı reaksiyonlar sonucu efektör hücrelerin aktivasyonu ile akut veya kronik inflamasyonlar veya her ikisinin kombinasyonu görülebilir.

Ülkemizde besin allerjilerinin sıklığına dair veriler mevcut değil. Amerika Birleşik Devletlerinde çocukluk çağında %6 erişkinlerde ise %3.7 sıklıkta besin alerjisi kaydedilmiştir.⁵

Çocuklarda Besin Alerjisi

Çocukluk çağında en sık rastlanan besin alerjisi inek sütüdür. Inek sütü proteini alerjisine %2.5, yumurta %1.3, fıstık alerjisine %0.8, buğday %0.4, soya alerjisine %0.4, ceviz %0.2, balık %0.1, ve kabuklu deniz ürünleri %0.1 sıklıkta rastlanmaktadır.⁶

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Allerji ve Astım Ünitesinde gıda alerjisi tanısı ile izlenen çocuklarda bir yaş altında en sık sorumlu besinler inek sütü %48.6, yumurta %40.3, fındık-fıstık-ceviz %2.8, buğday %2.4 ve nohut-mercimek-bzelye gibi sebzelerin sıklığı %1.9 saptandı. Bir yaş üstü gıda alerjisi tanısı alan çocuklarda ise ilk sırada %40.7 ile fındık-fıstık

TABLO-1 ■ Gıdalara bağlı yan etkilere örnekler

İntolerans (nonallerjik hipersensitivite)

Laktöz intoleransı, galaktozemi, alkol

Farmakolojik

Kafein (sinirlilik), eski peynirlerde tiramin (migren), alkol, histamin

Toksinler

Bakteriyel gıda zehirlenmesi

Besin allerjileri

IgE aracılıklı: Ürtiker, anjioödem, mobilform raşlar, akut rinokonjunktivit, akut astım, anafilaksi, besin ilişkili egzersize bağlı anafilaksi

IgE aracılıklı olmayan (Hücre sel): Kontakt dermatit, dermatitis herpetiformis, çöliak hastalığı, Heiner sendromu

Miks (*IgE aracılıklı ve hücre aracılıklı*): Atopik dermatit, astım

Besin allerjisini taklit eden durumlar

Aurikülotemporal sendrom (tükrük salgısıyla beraber yüzde flaşing), gustatuar rinit, skombroid balık zehirlenmesi, anoreksia nervosa

ceviz ve daha sonra nohut-mercimek-bezelye %12.3, sığır eti %11.1, ve balık %9.9 geldiği belirlendi.⁷

Çocuklar okul çağına geldiğinde inek sütü, yumurta, soya ve buğday allerjileri vakaların yaklaşık %80'inde kaybolur.⁶ Fındık, fıstık ve ceviz allerjileri kalıcı kabul edilse de küçük çocukların %20'sinde beş yaş sonrası kaybolur. Ancak tekrar edebileceği bilinmelidir.^{8,9}

Birçok vakada inek sütü allerjisinin diyetle katılmasının hemen ardından ilk bir hafta içinde ve sıklıkla yaşamın ilk ayı içinde semptomlar ortaya çıkar. İnek sütü allerjisi (ISA) olan bebeklerin %50-70'inde deri, %50-60'ında gastrointestinal ve %20-30'unda solunum semptomlarına rastlanmaktadır.¹⁰ İnek sütü allerjisinin prognozuna yönelik çalışmalar ilk bir yaş sonunda %45-56'nın, 2 yaşda %60-77'nin, 3 yaşda %84-87'nin, 5 ile 10 yaşda yaklaşık %90-95'nin kaybolduğunu göstermektedir.¹¹ İnek sütü allerjili çocukların %31-75'inde diğer besinlere karşı da reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Bu besinler arasında yumurta, soya, fıstık, turunçgiller, balık ve tahıllar vardır.¹⁰ Ayrıca inek sütü allerjili vakaların yaklaşık %10'nunda sığır etindeki bovin proteinine karşı reaksiyon görülmektedir.¹² İnek sütü proteinine karşı yüksek düzeylerde spesifik IgE varlığında inhalan allerjenlere karşı duyarlılık gelişme riski yüksektir. Erken çocuklukta ev tozu akarı, kedi ve köpek tüyü ile temas edenlerde sıklıkla inhalanlara karşı allerji gelişmektedir.¹¹

Erişkinlerde Besin Allerjisi

Erişkinlerde besin allerjisine neden olan besinlerde ilk sırayı kabuklu deniz hayvanları %2, fıstık %0.6, fındık-ceviz ve diğer kuruyemişler %0.5 ve balık %0.4 alır.¹³ Son yıllarda artan sıklıkta susam allerjisi rapor edilmektedir.¹⁴ Polenler ile sebze ve meyveler arasındaki ortak anti-

jenler nedeniyle erişkinlerde rastlanan besin allerjilerinde sebze ve meyvelere bağlı reaksiyonların (%5) önemli bir yeri vardır. Ancak bu reaksiyonlar hafif seyredir.

Ailede atopik hastalıkların varlığı gibi genetik faktörler ile yeme-içme ve pişirme alışkanlıklarını şekillendiren çevresel faktörler gıda allerjilerinin sıklığını etkileyen en önemli faktörlerdir.

IgE-aracılıklı besin allerjilerinde ortaya çıkan reaksiyonlar genellikle besin alımından hemen sonra ortaya çıkan akut reaksiyonlardır. Besin antijenlerine karşı spesifik IgE antikorlarının sentezi ve bu antikorların dokuda mast hücreleri ve periferik kanda bazofillere bağlanması ile besine karşı duyarlılık gelişmektedir. Tekrardan duyarlı olunan besinin alınması ile antijen IgE antikoruna bağlanır ve böylece mast hücreleri ile bazofiller uyarılır. Uyarılan bu hücrelerden histamin, triptaz, lökotrien gibi mediatörlerin salınımı besin allerjisi semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur.³

IgE-aracılıklı besin allerjilerinde bir veya daha fazla organ tutulumu olabilir: deri (ürtiker, anjioödem), solunum yolları (rinit, astma), gastrointestinal sistem (ağrı, bulantı, diare) ve kardiyovasküler sistem (anafilaktik şok).³

Tutulan organın besin proteini ile direkt teması sonucu ya da ağız yolu ile alınan besin proteinlerinin sistemik dolaşım yolu ile hedef organa ulaşması sonucu reaksiyonlar tetiklenmektedir. Besinlerle direkt temas birkaç şekilde görülebilir: Direkt temas sonucu besin alımından sonra kusma veya enterit gibi izole gastrointestinal reaksiyonlar, besinlerin pişirilmeleri sırasında aerosol formunun inhalasyonu ile solunum yollarında rinit ve astma, beslenme sırasında gıdanın ağız mukozası ya da ağız çevresindeki deriye direkt teması ile oral allerji sendromu ve süt çocuklarında yanaklarda sık rastlanan lokal ürtiker görülebilmektedir.³

Patogenez

Gıda allerjileri oral toleransdaki bozukluk sonrasında besin allerjilerine barsak (Sınıf 1 gıda allerjisi) veya daha az sıklıkla solunum yolu ile (Sınıf 2 gıda allerjisi) maruziyet sonucu oluşur.¹⁵ Sınıf 1 gıda allerjisinde sindirime dayanıklı besinlerin henüz immünoloji yanıtın immatür dönemde olduğu bebek ve çocukluk döneminde alınması ile ortaya çıkar. Sınıf 2 gıda allerjisinde ise solunum yolu ile sensitize olunan bitkisel labil proteinlerin örneğin polenlerin bitki kökenli gıdalardaki allerjenlerle homoloji göstermesi sonucu oluşur (ör: polen-gıda sendromu).¹³

Barsak Bariyeri

Doğumdan hemen sonra yenidoğan gastrointestinal sistemi ve barsak lenfoid dokusu ("gut-associated lymphoid tissue GALT") besin antijenleri formundaki yabancı proteinler ve bakterilerle karşılaşır. Henüz immatür durumdaki gastrointestinal sistem besinlerin sindirimini ve emilimini

gerçekleştirmek, hücrelerin yaşamı ve gelişimleri için gerekli enerjiyi ve elementleri sağlamakla görevlidir. Tüm bu işlemler sırasında barsak bariyeri patojenlere karşı yanıt verebilmeli (immünite) ve yabancı besin kaynaklarına karşı ise yanıtızsız (tolerans) kalabilmelidir (1). Birçok nonimmünolojik ve immünolojik mekanizma yabancı antijenlerin (bakteri, virüs, parazit ve besin proteinleri) barsak bariyerini geçmesini engeller (16). Ancak çocuklarda henüz immatür durumdaki bazı fonksiyonlar nedeniyle bu bariyer görevini tam olarak yerine getiremez. Örneğin bazal asit düzeyleri yaşamın ilk aylarında düşüktür.¹⁷ ve barsak proteolitik aktivitesi ancak iki yaşda matür düzeye ulaşır.^{18,19} Bebeklerde henüz immatür olan mikrovillüs membranları antijenin bağlanmasını kolaylaştırır ve mukozal epitelyal hücrelerden antijen transportu kolaylıkla gerçekleşir.²⁰ Ayrıca doğumda ekzokrin bezlerde IgA, IgM ve tükürük bezinde sekretuar-IgA (s-IgA) bulunmamaktadır, yaşamın ilk aylarında da bu immüno globulin seviyeleri düşüktür.²⁰ Süt çocuğunun barsaklarında düşük konsantrasyonlarda s-IgA bulunması ve çok miktarda proteinin emilerek dolaşıma geçmesi immatür GALT'ın uyarılmasına neden olmaktadır. Yabancı besin antijenleri ile yaşamın erken döneminde karşılaşma besinlere karşı spesifik IgE üretimine yani duyarlılaşmaya neden olur.²¹ Nitekim, çocukların diyetine 4. aydan itibaren ek/katı gıdaların eklenmesinin atopik dermatit riskini artırıp, artırmadığı araştırılmış ve yaşamın ilk dört ayında en az dört farklı ek besinle beslenen çocuklarda üç kat daha fazla tekrarlayan egzema rapor edilmiştir.²²

Erişkinlerde matür barsakta sindirilen besin antijenlerinin ancak %2'si emilir ve immünolojik yönden intakt formda dolaşıma geçer. Artmış mide asidi ve barsaklarda başka gıdaların da bulunması erişkinlerde antijen emilimini azaltır. Ancak beraberinde aspirin veya alkol alındığında ya da bazı besinlerin alımından sonra egzersiz yapıldığında dolaşıma geçen antijen miktarı artar ve anafilaksi riski yükselir.¹

Oral Tolerans

Barsaklardaki bir başka hücre grubu olan barsak epitel hücreleri, dendritik hücreler ve regülatör T hücreler oral toleransın sağlanmasından sorumlu başlıca hücrelerdir.^{15,23} Barsak immünitesi ile ilişkili beş ayrı T hücre grubu tanımlanmıştır:

- TH3 hücreler: CD4+, TGF-beta sentezler
- Tr1 hücreler: CD4+, IL-10 sentezler
- CD4+CD25+ regülatör T hücreler:
- CD8+ süpressör T hücreler
- Gamma delta T hücreler

Intestinal epitel hücreleri barsak lümenindeki allerjeni alır ve MHC klas II eşliğinde T hücresine sunarlar.¹⁵ İkinci sinyalin yokluğu nedeniyle

T hücrele tolerans sağlanır. Lamina propria ve noninflamatuar Peyser plaklarında bulunana dendritik hücreler IL-10 ve IL-4 sentezleyerek ortamda toleransın sağlanmasında rol oynar.^{15,24} Ayrıca alınan antijenin özellikleri, dozu, antijenle maruziyet sıklığı toleransı etkileyen diğer faktörlerdir. Yüksek doz antijen efektör T hücrelerin delesyonuna, düşük doz antijen ise suppressor etkiye sahip regülatör T hücrelerin aktivasyonuna neden olarak toleransı sağlar. Ortamda “transforming growth factor” (TGF- β)- β bulunduğu takdirde epitelin bariyer etkinliği güçlenmektedir.

Besin Allerjenlerinin Biyokimyasal Özellikleri

Besin allerjenleri 10-60 kD molekül ağırlığında, düşük pH’da stabil ve suda erir glikoproteinlerdir.³ Pişirme yani yüksek ısı, asit veya proteazlar ile besinlerde bulunan proteinlerin allerjenik özelliği azalabilir veya tersine artabilir.^{25,26} Örneğin kavrulmuş fıstıkta kızartılmış ya da haşlanmış fıstığa göre daha allerjenik ve stabil proteinler bulunmaktadır.^{27,28} Bu bulgu Çin’de kavurma dışı yöntemlerle muamele edilen fıstığın çok fazla tüketilmesine rağmen düşük prevalansta fıstık allerjisi görüldüğünü açıklayabilir.

Bazı besinlerde ve bitkilerde aynı ya da benzer yapıda allerjenik proteinler bulunmaktadır. Farklı besinlerde ortak allerjenlerin olması besin allerjili hastanın birden fazla besinle allerjik reaksiyonlar vermesine neden olabilmektedir. Buna en güzel örnek oral allerji sendromudur. Huş ağacı allerjisi Bet v1’a solunum yolu ile sensitizasyon gelişir. Huş ağacı allerjisi Elma (Mal d1 veya havuçdaki (Dau c1) ile homoloji gösterdiğinden bu besinlerin alımı ile ağızda kaşıntı reaksiyonu yani oral allerji sendromu görülür.²⁹ Ortak paylaşılan proteinlerden *profilin* huş ağacı poleni, fındık ve elmada; “*class I chitinase*”lar avokado, muz ve lateksde (kauçuk); *lipid transfer proteinleri* elma ve şeftalide; *tropomiyozin* böcekler ve kabuklu deniz hayvanlarında; *alfa livetin* yumurta akı ve tavukta bulunur.³⁰

Klinik Hastalıklar

Gıda hipersensitivite hastalıkları IgE aracılıklı, hücre aracılıklı veya her iki immünolojik mekanizmanın birarada görüldüğü miiks tipte ortaya çıkabilir. Gıda hipersensitivite hastalıkları Tablo 2’de sınıflandırılmıştır. Bu bölümde gastrointestinal sistem, solunum yolları ve deride IgE aracılıklı ve miiks (IgE ve hücre aracılıklı) besin hipersensitivite hastalıkları hakkında bilgiler verilecektir. IgE aracılıklı olmayan besin hipersensitiviteleri ise Tablo 3’de özetlenmiştir.

A) IgE Aracılıklı Hastalıklar

Oral allerji sendromu (OAS) (Polen-gıda allerji sendromu): polen allerjili (özellikle huş ağacı, ragweed ve artemisia) erişkinlerde görülür.³¹ OAS bir kontakt allerji formudur ve çoğunlukla orofarinkste görülür. Lokal IgE aracılıklı mast hücre aktivasyonu kısa zaman içinde dudak, dil, damak ve boğazda kaşıntı, yanma ve anjiödeme neden olur. Nadiren ku-

TABLO-2 ■ Gıda hipersensitivite hastalıklarının sınıflandırılması

IgE aracılıklı	Miks: IgE ve hücre aracılıklı	Hücre aracılıklı
Gastrointestinal sistem		
Oral allerji sendromu (Polen-gıda allerji sendromu)	Eozinofilik özefajit	Gıda proteinine bağlı enterokolit
Gastrointestinal anafilaksi	Eozinofilik gastroenterit	Gıda proteinine bağlı proktokolit
	Infantil kolik	Gıda proteinine bağlı enteropati Çöliak hastalığı
Deri		
Ürtiker	Atopik dermatit	Kontakt dermatit
Anjioödem		Dermatitis herpetiformis
Morbiliform raşlar		
Flaşing		
Solunum sistemi		
Akut rinokonjunktivit	Astım	Gıdaya bağlı pulmoner hemosiderosis (Heiner hastalığı)
Akut bronkospazm		
Generalize		
Anafilaksi		

laklarda kaşıntı ve boğazda ağrı, şişlik görülebilir. Semptomlar polen allerjisi ile benzerlik gösteren meyve ve sebze antijenlerinin alımından sonra ortaya çıkar ve kısa zamanda kaybolurlar.³² “Ragweed” poleni duyarlı astımlı veya allerjik rinitli hastalarda karpuz, kavun ve muz ile temas sonrası OAS semptomlarına rastlanabilir.³² Huş ağacı polenine duyarlı hastalarda çiğ patates, havuç, kereviz, elma, fındık ve kivi teması ile OAS semptomları ortaya çıkabilir.³² Elmanın major allerjisi *Mal d 1*’in %63’ü, birch poleni allerjisi (huş ağacı) *Bet v 1* ile homologtur.³³ Huş ağacı polenindeki profilin *Bet v 2*, elmada (*Mal d 2*), kerevizde (*Api g 2*) ve patatesdeki profilin ile benzerlik göstermektedir.³⁴ OAS’lu hastalar bu yiyecekleri pişmiş olarak tükettiklerinde semptomların daha az sıklıkta ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Anafilaksi

Anafilaksi hızla gelişen ağır allerjik reaksiyondur ve ölümlü sonuçlanabilir.³⁵ Anafilaksi nedenleri arasında ilk sırayı gıdalar alır. Çocukluk çağında erişkinlere kıyasla besin allerjileri daha yüksek sıklıkta anafilaksi ile sonuçlanmaktadır. Fıstık, fındık, ceviz ve deniz ürünleri allerjileri sıklıkla yaşam boyu süren gıda allerjileridir ve en sık anafilaksiye neden olan besinlerdir. Hastalarda astım varlığı anafilaksinin ağır seyretmesine neden olan en önemli faktördür. Ayrıca alkol, aspirin, beta-blokör, anjiyo-

TABLO-3 ■ Hücre aracılıklı (IgE aracılıklı olmayan) besin hipersensitiviteleri

Hücre aracılıklı	Yaş grubu	Klinik bulgular	Tanı
Gıda proteinine bağlı enterokolit	Süt çocukları	Sebeb olan besinin kronik alımında emesis, enterit, büyüme geriliği, letarji Sebeb olan besinin yasaklanmasından sonra tekrar alımı ile ilk 2 saat içinde emesis, diare, hipotansiyon Nedenler: inek sütü, soya, tahıllar 1-3 yaşında düzelir	Deri prik testleri (-) Besin eliminasyonu ile 24-72 saat içinde kanlı gayta kaybolur Sorumlu besinin alımı ile 1-2 saat içinde kusma, hipotansiyon gelişebilir
	Süt çocukları	Gaytada makroskopik veya gizli kan Büyüme geriliği Nedenler: Emziren annenin inek sütü alımı	Deri prik testleri (-) Besin eliminasyonu ile kanlı gayta 72 saat içinde kaybolur Endoskopi ve biyopsi Sorumlu besinin alımı ile 72 saat içinde tekrar kanlı gayta
Gıda proteinine bağlı proktokolit	Herhangi bir yaşda	Malabsorbsiyon, ishal, steatore, abdominal distansiyon, kilo kaybı, büyüme geriliği, ± bulantı ve kusma, oral ülserler Neden: gluten	Endoskopi ve biyopsi de IgA Elimasyon ile semptomların düzelmesi, IgA anti-gliadin ve anti-transglutaminaz antikorlar
Gıda proteinine bağlı enteropati: Çöliak hastalığı			Klinik seyir
Presipite süt spesifik IgG Pulmoner hemosiderosis	Yaş grubu	Klinik bulgular	
	Süt çocukları	Anemi, pulmoner infiltrasyon, büyüme geriliği, Neden: inek sütü	Belirsiz

tensin-konverting enzim inhibitörü, monoamin oksidaz inhibitörü, trisiklik antidepressan kullanımı ve eşik eden enfeksiyonlar anafilaksi şiddetini artıran diğer faktörlerdir. Anafilaksi geliştirme riski yüksek kişilerde bu ilaçların kesilmesi önerilir. Besinlerin neden olduğu anafilaksi IgE bağımlıdır ve hücrelerden aşırı miktarda mediatör sentezi ve salınımı vardır. Önceden fıstık, fındık, ceviz ve deniz ürünlerine karşı besin allerjisi tanısı alan ve beraberinde astımı olan adolesanlar besin nedenli anafilaksi için en riskli gruptur. Ölümle sonuçlanabilme riski taşır. Hafif reaksiyonlarda ağızda yanma, kaşıntı, acı bir tat, flaşing, ürtiker, karında ağrı, bulantı ve kusma görülebilir. Ağır reaksiyonlarda ise üst solunum yollarında anjioödem, ses kısıklığı, stridor, vizing, hipotansiyon, siyanoz ve ölüm korkusu

görülür. Semptomlar besin alındıktan hemen sonra (dakikalar- 1 saat) başlar. Bazen bifazik patern gösterir ve birkaç saat sonra anafilaktik reaksiyonlar tekrardan görülebilir. Ağır reaksiyonlarda deri bulguları görülmeyebilir.

Miks: IgE ve Hücre Aracılıklı Gıda Hipersensitiviteleri

Allerjik eozinofilik özofajit, gastrit veya gastroenterit'te: özofagus, mide ve/veya barsak duvarında eozinofil infiltrasyonu, bazal zonda hiperplazi, papillalarda uzama vardır, ancak vaskülit bulguları eşlik etmez. Hastaların yaklaşık %50'sinde periferik kanda eozinofili vardır. Eozinofil infiltrasyonu mide ve ince barsak duvarında mukoza, kas ve seroza tabakalarına dek ilerleyebilir, eozinofiller tarafından infiltre edilen kalın barsak alanı ile klinik semptomlar arasında korelasyon vardır.³⁶⁻³⁷ Eozinofil infiltrasyonuna uğramış kas tabakasındaki kalınlaşma ve rijidite obstrüksiyon semptomlarına neden olurken, seroza tabakasının tutulumu asid sıvısında eozinofil görülmesine neden olur. Bu hastalar kliniğe kronik gastroözofageal reflü, aralıklı emesis, besin almama/reddetme, karın ağrısı, disfaji, irritabilite, uyku düzensizliği ve reflü tedavisine yanıt vermeme, postprandial kusma, karın ağrısı, anoreksia, erken doyma, kilo kaybı, hematemez, büyüme geriliği, mide çıkışında obstrüksiyon (nadiren pilor stenozu) nedeniyle başvururlar.^{38,39}

Gastroözofageal reflülü bir yaşından küçük çocukların %40'ında inek sütünün reflüye neden olduğu gösterilmiştir.³⁸

Eozinofilik allerjik hastaların yaklaşık %50'si atopiktir ve hastaların çok azında IgE aracılıklı besin reaksiyonları gösterilebilir. Protein kaybet-tiren enteropatilerde hipoalbuminemiye sekonder jeneralize ödem görülebilir.⁴⁰ Hastalığa neden olan besin allerjeninin uzaklaştırılmasından 3 ile 8 hafta sonra semptomlar kaybolur.⁴¹

Besin Allerjilerinde Tanı

Tanıda en sık kullanılan yöntem prik deri testleridir. Deri üstüne bir damla besin allerjeni koyulduktan sonra bir lanset ya da plastik bir uç ile allerjenin epidermis ile teması sağlanır. Eğer derideki mast hücreleri yüzeyinde besin allerjenine spesifik IgE antikoruna varsa allerjen bu antikorlarla bağlanır ve mast hücreleri uyarılır ve ardından degranüle olur. Mast hücre granüllerinden salınan Histamin lokalize anjioödem, vazodilatasyon ve kızarıklığa neden olur. Negatif kontrole ait ödem çapı çıkarıldıktan sonra besin allerjeninin yol açtığı ödem çapı > 3 mm ise test pozitifdir. Degradasyona yatkın meyve ve sebze allerjilerinde bazı allerjistler tarafından bu besinlerin taze formları ile prik deri testi tercih edilmektedir. Yüksek sıklıkta yanlış pozitif sonuçlara ve nadiren sistemik reaksiyonlara neden olduğundan besin allerjenleri ile intradermal test uygulaması yapılmamaktadır.

Tanıda uygulanmakta olan bir diğer yöntem ise radioallergosorbent testler ile serumda besin spesifik IgE tayinidir. Bazı çalışmalarda spesifik

IgE, deri testleri ve çift kör plasebo kontrollü besin challenge (ÇKPKBC) testleri karşılaştırılmış ve bazı besinler için %100 spesifik olarak allerjisi gösteren spesifik IgE düzeyleri saptanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları özellikle klinisyenler için büyük önem taşımaktadır. Çünkü belirli seviyelerin üzerindeki spesifik IgE düzeyleri saptandığında kontrolü ve takibi zor olan ÇKPKBC testleri yapılmasına gerek kalmadığı belirtilmektedir. Sampson'ın çalışmasında bazı besinler için ÇKPKBC testine gerek olmadığı belirtilen spe-IgE değerleri (Pharmacia & Upjohn Diagnostics, Uppsala, Sweden) aşağıda belirtilmiştir: Süt ≥ 15 kU_A/L, yumurta ≥ 7 kU_A/L, fıstık ≥ 14 kU_A/L, balık ≥ 20 kU_A/L, soya ≥ 65 kU_A/L, buğday ≥ 80 kU_A/L.⁴²

Allerjik reaksiyonlara yol açan besinin diyetten uzaklaştırılması ile semptomlar azalıyor ya da kayboluyorsa şüphe edilen besinin reaksiyonlardan sorumlu olduğu fikri kuvvetlenir. Semptomların şiddetine göre en az 1-6 hafta süre ile şüpheli besin diyetten uzaklaştırılmalıdır. Büyüme çağındaki çocuklarda mutlak alınması gereken besinler diyetten uzaklaştırıldığında tam bir besin desteği için diyetisyenden mutlaka yardım alınmalıdır. Eliminasyon diyeti sonrasında semptomların azalması besin allerjisi tanısı koymak için yeterli değildir. Kesin tanı için oral besin "challenge" testleri yapılması gerekmektedir.

Oral besin "challenge" testlerinde allerjik semptomlara neden olduğu düşünülen besin, doktor gözetiminde düşük miktarlardan başlayarak gitgide artan dozlarda saatler-günler içinde verilmektedir. Oral besin "challenge" testleri açık veya kapalı yani besinin ne olduğunu gizleyen kapsül ya da taşıyıcı başka bir besinin içinde saklanarak verilen bir methodur. IgE aracılıklı reaksiyonlara neden olmayan besin allerjisi hastalıklarında IgE varlığı gösterilemediği için tek kesin tanı yöntemi oral besin "challenge" testidir. Özellikle IgE aracılıklı besin allerjilerinde, ağır atopik dermatite ve enterokolit sendromunda oral besin "challenge" testleri sırasında ağır reaksiyonların gelişebilme riski vardır. Bu nedenle besin "challenge" testleri kesinlikle evde yapılmamalıdır, allerji uzmanı gözetiminde ve ortaya çıkabilecek reaksiyonlara önlemler alınarak mutlaka hastanede gerçekleştirilmelidir. Plasebo kontrollü besin "challenge" testlerinde %3 oranında yanlış negatif sonuç alınabilmektedir. Bu nedenle negatif sonuç veren testler açık olarak yani besin gizlenmeden verilerek tekrardan yapılmalıdır.

Inek Sütü Allerjisinde Tanı ve İzlem

Çocukluk çağında en sık görülen besin allerjisi inek sütü allerjisidir. Bu bölümde inek sütü allerjisi tanısı ve izlemi hakkında bilgi verilecektir.

Tanı: İnek sütünden hazırlanmış formulalar ile beslenen çocuklarda anne sütü ile beslenenlere göre daha sık inek sütü allerjisi görülmektedir. İnek sütü allerjisi tanısında patognomonik bir bulgu yoktur. İnek sütü allerjisinde sık rastlanan semptomlar aşağıda belirtilmiştir.⁴³

Gastrointestinal semptomlar: sık regürjitasyon, kusma, diare, konstipasyon, kanlı gayta, demir eksikliği anemisi, **deri bulguları:** atopik dermatit, dudaklarda ve göz kapaklarında şişme (anjiyoödem), ürtiker,

Solunum sistemi semptomları: burun akıntısı, kronik öksürük, vizing (hışıltı),

Genel semptomlar: sürekli kolik veya huzursuzluk (≥ 3 saat/gün, en az haftada 3 gün ve 3 haftadan uzun süreli). Bazen büyüme geriliği, anafilaksi bulguları ile de hasta başvurabilir.

Bu semptomlar genellikle diyetle inek sütü eklendikten hemen sonraki günlerde ya da haftalarda ortaya çıkar. Ayırıcı tanıda metabolik hastalıklar, anatomik anomaliler, çöliak hastalığı, eneteropatiler, pankreatik yetmezlikler, malabsorbsiyon, sekonder laktoz eksikliği, diğer besin allerjileri, enfeksiyonlar ve maligniteler değerlendirilmelidir. İnek sütü allerjisi tanısında deri prik testleri ile serum spesifik IgE ölçümlerinden yararlanılarak kesin tanı konur

İzlem ve tedavi: Bebeklerin beslenmesinde altın kural ilk dört ay sadece anne sütü ile beslenmeleridir. Böylece besin allerjisi gelişme riski azalır. İnek sütü allerjisi kesinleşmiş hastalarda mutlak tedavi hastanın diyetinden allerjenin yani inek sütü proteinin uzaklaştırılmasıdır. Allerjiye neden olan proteinlerin anne sütünden bebeğe aktarıldığı gösterilmiştir. Hasta eğer sadece anne sütü ile besleniyorsa, anne emzirmeye devam etmeli ama annenin diyetinden inek sütü proteini içeren gıdaların çıkartılması gerekmektedir. Diyetlerinden inek sütü çıkarılan ve emzirmekte olan annelere kalsiyum desteği (1000 mg/gün) verilmelidir. Hem anne sütü hem formula mamalar ile beslenen hastalarda öncelikle formula mamalar kesilmeli eğer hastada klinik düzelmeye gözlenmiyorsa annenin diyetinden de inek sütü proteini çıkarılmalıdır. Eğer hasta formula mamalar ile veya direkt inek sütü ile hazırlanan mamalar ile besleniyorsa bunların da diyetinden hemen kesilmesi gerekir. Bu çocuklara inek sütü içermeyen yoğun hidrolize mamalar veya amino asit bazlı formulalar verilmelidir. Bu hastaların diyetine yumurta, soya proteini, fındık, fıstık, ceviz ve balık olabildiğince geç katılmalı, hatta ağır reaksiyonlar geliştiren hastalarda hiç başlanmamalıdır. İnek sütü allerjili bebeklerde ilk tercih edilecek formula mama yoğun hidrolize mamalardır. Ancak nadiren bu mamalarla da semptomlar iki ile dört hafta içinde düzelmeyebilir, bu durumda amino asit bazlı mamalara geçilir. Eğer hastanın çoklu besin allerjisi varsa veya gastrointestinal semptomlar ağırlıktaysa öncelikle amino asit bazlı mamalar tercih edilebilir. Ağır reaksiyonlar geçiren, önceden anafilaksi hikayesi olan hastalar inek sütü proteini spesifik IgE veya deri testleri ile takip edilmelidir. Ağır reaksiyon/anafilaksi geçiren hastalarda açık besin challenge (provokasyon) testi yapmak kontre endikedir. Çünkü challenge sırasında hastalarda hayatı tehdit eden anafilaktik reaksiyon gelişebilir. Ancak spesifik IgE düzeylerinde belirgin düşme olduğu takdirde challenge testi düşünülebilir. Eliminasyon diyeti sonrasında oral provokasyon testleri mutlaka bir uzman kontrolünde ve hastane koşullarında, gerekli ilaç ve araçların eşliğinde yapılmalıdır. Hastanın fizik incelemesi yapıldıktan sonra 1 damla inek sütü veya inek sütü ile hazırlanmış formula mama hastanın dudakla-

rına değerlendirilir ve 15 dk beklenir. Eğer reaksiyon gelişmezse her 30 dk'da bir ağızdan süt verilir ve doz gitgide artırılarak (0.5, 1, 3, 10, 30, 50 ve 100 ml) provokasyon testi yapılır. Hasta iki saat gözlemlendikten sonra eve gönderilir. Eğer reaksiyon gelişmediyse bir hafta boyunca evde hergün 250 ml inek sütü veya inek sütü ile hazırlanmış formula mama tüketmesi önerilir. Aile geç dönemde gelişebilecek reaksiyonlar yönünden uyarılmalıdır. Eğer provokasyon sırasında veya izleyen günlerde semptomlar tekrardan ortaya çıkarsa hastaya inek sütü allerjisi tanısı veya halen allerjinin devam ettiği belirlenmiş olur. Bu hastalar eliminasyon diyetine yoğun hidrolize mamalar veya amino asit bazlı mamalar ile devam etmelidir. En az 6 ay sonra provokasyon testleri allerjinin devam edip etmediğinin anlaşılması için tekrar edilir.

Tedavi

Kaşıntı ve deri döküntüleri gibi allerjik semptomlar için antihistaminiklerle tedavi yeterlidir. Ancak anafilaksi veya solunum ya da kardiyovasküler sistem bulguları varsa ek tedavi gereklidir. Anafilakside epinefrin esas tedavidir. Hemen İM veya subkütan yoldan 1:1000 dilüsyonda 0.01 ml/kg (maksimum doz 0.3-0.5 mL, 0.3-0.5 mg) epinefrin enjeksiyonu yapılmalıdır. Ağır reaksiyonlar yaşayan hastalarda epinefrin yanında antihistaminikler, kortikosteroid, oksijen, intravenöz sıvı, inhale bronkodilatörler ve kan basıncını yükseltmek için ek tedaviler gerekmektedir.

Besin allerjisinde reaksiyonların ortaya çıkmasını engelleyecek tek tedavi yöntemi semptomlara neden olan besinin diyetten tamamen uzaklaştırılmasıdır. Ancak hazır yiyecekler üzerinde içeriğin ayrıntılı olarak belirtilmemesi, farklı bsinlerde ortak allerjenlerin varlığı, restoranlarda yiyeceklerin hazırlanması sırasında besin allerjenlerinin bulaşması, çocukluk çağında kreşde ya da okulda besin eliminasyonunda yaşanan sorunlar besin yasağı uygulanmasını hastalar için zorlaştıran faktörlerdendir. Bu zorlukları aşabilmek ve hastaların diyetinden allerjik oldukları besinin uzaklaştırılması üzerine hastalara çok ayrıntılı bir eğitim verilmesi ve kısa aralıklarla kontrolleri zorunludur.

Kaynaklar

1. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy and Clin Immunol* 1999;103:717-728.
2. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-19.
3. Sicherer SH. Food allergy. *Lancet* 2002;360:701-10.
4. Sicherer SH, Teuber S. Current approach to the diagnosis and management of adverse reaction to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1146-50.
5. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of seafood allergy in the United State determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:159-65.
6. Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003;111: 1631-7.
7. EAACI AbstractBook 2008

8. Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: case-control study. *BMJ* 1998;316:1271-5.
9. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, ve ark. The natural progression of peanut allergy: resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:183-9.
10. Young E, Patel S, Stoneham MD, ve ark. The prevalence of reactions to food additives in a survey population. *J R Coll Physicians Lond* 1987;21: 241-271.
11. HEst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(Suppl):33-37.
12. Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:293-300.
13. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S470-475.
14. Derby CJ, Gowland MH, Hourihane JO. Sesame allergy in Britain: a questionnaire survey of members of the Anaphylaxis Campaign. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:171-5.
15. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:3-12.
16. Sampson HA. Food allergy. In: Kay AB, editor. *Allergy and allergic diseases*. London: Blackwell Science, Ltd; 1997. p.1517-1549.
17. Hyman PE, Clarke DD, Everett SL, ve ark. Gastric acid secretory function in pre-term infants. *J Pediatr* 1985;106:467-471.
18. Lebenthal E, Lee PC. Development of functional responses in human exocrine pancreas. *Pediatrics* 1980;66:556-560.
19. Bresson JL, Panf KY, Walker WA. Microvillus membrane differentiation: quantitative difference in cholera toxin binding to the intestinal surface of newborn and adult rabbits. *Pediatr Res* 1984;18:984-987.
20. Burgio GR, Lanzavecchia A, Plebani A, ve ark. Ontogeny of secretory immunity: levels of secretory IgA and natural antibodies in saliva. *Pediatr Res* 1980;14:1111-1114.
21. Sbothill JF, Stokes CR, Turner MW, ve ark. Predisposing factors and the development of reaginic allergy in infancy. *Clin Allergy* 1976;6:305-319.
22. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990;86:541-546.
23. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003;3:331-41.
24. Frossard CP, Tropia L, Hauser C, Eigenmann PA. Lymphocytes in Peyer patches regulate clinical tolerance in a murine model of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:958-64.
25. Bernhisel-Broadbent J, Strause D, Sampson HA. Fish hypersensitivity. II: clinical relevance of altered fish allergenicity caused by various preparation methods. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 622-629.
26. Urisu A, Ando H, Morita Y, ve ark. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:171-176.
27. Maleki SJ, Chung SY, Champagne ET, Raufman JP. The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 763-768.
28. Beyer K, Morrow E, Li XM, ve ark. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107: 1077-1081.

29. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:821-30.
30. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 881-890.
31. Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, ve ark. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1994;24:367-374.
32. Ortolani C, Spano M, Pastorello EA, ve ark. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:683-690.
33. Vieths S, Janek K, Aulepp H, Petersen A. Isolation and characterization of the 18-kDa major apple allergen and comparison with the major birch pollen allergen (Bet v 1). *Allergy* 1995;50:421-430.
34. Ebner C, Hirshwehr R, Bauer L, ve ark. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bt v1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:962-969.
35. Sampson HA, Wang J. Food anapylaxis. *Clin Exp Allergy* 2007;37:651-660.
36. Lee C, Changchien C, Chert P, ve ark. Eosinophilic gastroenteritis: 10 years experience. *Am J Gastroenterol* 1993;88:70-74.
37. Moon A, Kleinman R. Allergic gastroenteropathy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:5-12.
38. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, ve ark. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97: 822-827.
39. Snyder JD, Rosenblum N, Wershil B, ve ark. Pyloric stenosis and eosinophilic gastroenteritis in infants. *J Pediatr Gastroenterol* 1987;6:543-547.
40. Waldman T, Wochner R, Laster R, ve ark. Allergic gastroenteropathy. A cause of excessive gastrointestinal protein loss. *N Engl J Med* 1967;276:761-9.
41. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, ve ark. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino-acid based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503-1512.
42. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-896.
43. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, ve ark. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007 ;92:902-908.



Lateks Allerjisi

Dr. Fadıl Öztürk

Günümüzde, medikal ve medikal olmayan 40.000'den fazla üründe doğal kauçuk lateks (DKL) kullanıldığı tahmin edilmektedir. Bu nedenle günlük yaşamda DKL ile temastan kaçınmak neredeyse imkânsızdır. Özellikle şu üç grup içinde yer alan kişiler DKL allerjisi açısından yüksek risk altındadır: sağlık çalışanları; spina bifidalı ve genitoüriner anomalileri olan çocuklar; kauçuk endüstrisinde çalışanlar.

Kauçuk eldivenlere bağlı dermatiti tanımlayan ilk bilimsel makale 1933 de basılmıştır. Daha sonra DKL ile ilişkili çok sayıda lokal reaksiyon bildirilmiştir. 1980'lerin sonundan itibaren literatürde anafilaksi olguları bildirilmeye başlanmıştır. AIDS ve diğer virüslerin vücut sıvıları ile bulaştığı anlaşıldıktan sonra DKL eldivenlerin kullanımı çok büyük sayılara ulaşmıştır. Lateks eldivenler vinil, nitril gibi diğer maddelerden üretilen eldivenlere göre üstün özelliklere sahip olduğundan hekimlik pratiğinde daha çok tercih edilmektedirler. Lateks eldiven, duyarlı bir palpasyona ve manüplasyona izin verecek denli ince ve esnek; dayanıklıdır ve çok daha az geçirgendir. Virüs parçacıklarına karşı geçirgenliğin araştırıldığı bir çalışmada geçirgenlik oranı polietilen eldivenlerde %40, polivinil eldivenlerde %22, lateks eldivenlerde ise %1'den az bulunmuştur.

Eldivenler dışında steteskoplar, tansiyon aletlerinin manşonları, oral ve nazal *airway*ler, turnikeler, *Penrose* direnler, şırıngalar, elektrod *pad*leri, üriner kateterler, özofagus dilatörleri, ventilatör bağlantıları DKL içeren tıbbi ürünlerden bazılarıdır. Elastik bantlar, balonlar, silgiler, otomobil lastikleri, ayakkabı tabanları, prezervatifler, emzikler DKL içeren tıbbi olmayan ürünlere sadece bir kaç örnektir.

Doğal lateks, kauçuk ağacının (*Hevea brasiliensis*) sütümsü görünümü- lü özsuyudur (cytosol). Temel yapısal bileşeni cis-1,4-poliizoprendir. Sukrozdan enzimatik dönüşümle oluşur ve küresel kauçuk partikülleri biçiminde bulunur. Kauçuk partikülleri lipid, fosfolipid ve proteinler ile kaplıdır. Proteinler majör DKL allerjenleridir. İşlenmemiş ham DKL'nin protein içeriği yaklaşık 15 mg/ml'dir. Bunun %60'ı sıkı bir şekilde kauçuk partikülleri ile ilişkilidir, %40'ı ise *cytosol* içinde bulunur. Bir miktar protein ham DKL'nin santrifüjü esnasında kaybolurken bir miktarı da otokogulasyonu önlemek için amonyak eklendiğinde hidrolize olur.

Kauçuk ağacı Amazon havzasının doğal bitki örtüsü içinde yer alır. Günümüzde ticari amaçlı olarak Güneydoğu Asya ve Batı Afrika'da da yetiştirilmektedir. Kauçuk ağaçlarından elde edilen doğal DKL'nin yakla-

şık %90'ı çeşitli alanlarda kullanılan gereçleri üretmek için formik veya asetik asitle 4,5 - 4,8 pH da asit koagülasyona uğratarak kuru plak veya parçacıklar haline getirilir. Kuru kauçuk %94 kauçuk, %2 protein, %3 karbohidrat içerir ve çoğunlukla motorlu araç lastiklerinin ve sızdırmayı önleyen malzemelerin yapımında kullanılır.

Geriye kalan %10'luk ürüne amonyak eklenerek otokoagülasyon önlenir ve sıvı durumda kalması sağlanır. Bu ürün eldiven, kondom ve balon gibi eşyaların yapımında kullanılır. Yayımlanmış doğal lateks allerjilerinin çoğundan bu ikinci yöntemle (daldırma yöntemi) üretilen ürünler sorumludur. DKL'den üretilen malzemelerin, petrol kökenli sentetik elastomerlerden üretilen malzemelerden ayırt edilmesi önemlidir. Doğal kauçuk proteinlerine karşı duyarlılığı olan bireyler için sentetik kauçuk ürünler risk oluşturmaz.

EPİDEMİYOLOJİ

Görülme sıklığı coğrafi bölge, DKL ile temasın tipi ve sıklığı ve toplumdaki atopi sıklığına göre değişir. Genel nüfusta DKL duyarlılığı ve allerjisinin prevalansı hakkında yeterli veri yoktur. ABD de DKL allerjenlerine karşı duyarlaşma veya allerji sıklığı genel toplumda %1-6, düzenli olarak DKL ile teması olan sağlık çalışanlarında yaklaşık %8-12 olduğu tahmin edilmektedir. Ameliyathane personeline DKL duyarlılığı %20'ye ulaşmaktadır. Spina bifidalı çocuklarda %60 kadar yüksek prevalans bildirilmiştir. Erken yaşta yapılan cerrahi girişimler duyarlaşma ve allerji için risk faktörüdür.

Sağlıklı çocuklarda lateks duyarlılığını araştıran tek geniş kapsamlı çalışma İtalya'dan bildirilmiştir. Bernardini ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada 6-13 yaş arasındaki öğrencilerde (n = 1175) lateks duyarlılığı %0,7 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar, çocukların hiç birinde klinik olarak lateks allerjisi olmadığını, atopi ve yaşınl büyümesinin DKL allerjisi için risk faktörleri olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak, sık rastlanan aeroallerjenler, besin allerjenleri ya da her ikisine karşı duyarlılığı olmayan çocuklarda DKL allerjisine yönelik araştırmanın gereksiz olduğunu ileri sürmüşlerdir. Öte yandan, latekse duyarlı çocukların %30 kadarında yaşamı tehdit eden allerjik reaksiyonların, lateks allerjisinin ilk belirtisi olabileceğini ve yenidoğanlarda bile DKL allerjenlerine karşı sistemik reaksiyonlar olduğunu bildiren raporlar olduğunu unutmamak gerekmektedir.

Yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede, sağlık çalışanlarında epidermal deri testi (EDT) ile saptanan duyarlılık %2,5-13, IgE aracılı DKL allerjisi ise %4-5 olarak bildirilmiştir. Genel erişkin nüfusta bu oranlar %0,5-5 ve %1,5 civarında bulunmuştur. Sağlık çalışanlarında DKL allerjisinin prevalansınının 1990 - 20003 arasında değişiklik göstermediği vurgulanmıştır.

Ülkemizde bu konu ile ilgili yapılmış ulaşılabilen çalışma sayısı sınırlıdır. Köse ve Mandıracıoğlu tarafından İzmir’de yapılan çalışma, ülkemizde genel erişkin nüfusu temsil etme niteliği taşıyan tek çalışma gibi görülmektedir. Bu çalışmada kan veren gönüllülerde EDT ile araştırılan lateks duyarlılığı %2,1 (20/952) olarak bulunmuştur. Akçakaya ve ark. atopik çocuklarda %10,8, nöral tüp defekti olan çocuklarda %30,5, sağlıklı çocuklarda %1 lateks duyarlılığı olduğunu bildirmişlerdir. Şener ve ark. ameliyathanede çalışanlarda lateks duyarlılığını %9,2 olarak bulmuştur.

ETYOLOJİ

Doğal Kauçuk Lateks Allerjenleri

Lateks allerjisine neden olan proteinler hem ham DKL içinde hem de işlenmiş son ürünlerde bulunur. Bunlar kauçuk bitkisinin kendi orijinal proteinleridir. Ürünlerin üretimi sırasında eklenen “yeni antijenler” allerjik reaksiyonlarda önemli rol oynamazlar. Bununla birlikte, bazı marka eldivenlere üretim işlemi sırasında eklenen kazein süt allerjisi olanlarda eldivenle ilişkili reaksiyonlardan sorumlu olabilir. Eldiven, balon, kondom gibi, sıvı kauçuktan üretilen ürünlerin üretimi sırasında çeşitli küçük molekül ağırlıklı antioksidanlar (phenylenediamine), hızlandırıcılar (thiuram, carbamate, thiazole) ve koruyucular eklenir. Bunlara karşı oluşan reaksiyonların başlıca klinik görünümü allerjik temas dermatitidir.

DKL içinde 250’den fazla polipeptid olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, bunların yalnızca? kadarının IgE antikorlarına bağlanma yeteneği olduğu gösterilmiştir. Duyarlılılaşmaya neden olan DKL proteinlerinin tanımlanması ve izolasyonu, duyarlılaşmayı önleme ve tedavi stratejilerini oluşturma açısından önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) Allerjen Terminoloji (Nomenclature) Komitesi, 01.04.2008 tarihli allerjen listesinde (www.allergen.org), moleküler düzeyde tanımlanmış 13 *Hevea brasiliensis* (Hev b) allerjeni bildirmektedir (Tablo 1). Hev b 1, 3, 5, 6.02, ve 6.01 klinik açıdan en önemli ‘majör’ DKL allerjenleri olarak bilinmektedir. Fiziksel özellikleri farklı olan allerjenlerin duyarlılaşma oluşturma modelleri de farklıdır. Başlıca iki duyarlılaşma modeli var gibi görünmektedir: özellikle sağlık çalışanları olmak üzere mesleki maruziyet nedeniyle duyarlılaşmada Hev b 5 ve Hev b 6.01 majör, Hev b 1 ise minör allerjendir. Bunun tersine birden çok operasyon geçiren çocuklarda Hev b 1 en önemli allerjen sayılmaktadır. Hev b 1 ve Hev b 3 arasında %47 yapısal benzerlik bulunmaktadır. Pamies ve ark. rekombinant (r) Hev b 3’e karşı reaksiyon gösteren çocukların tümünde rHev b 1’e karşı IgE antikorlarının olduğunu saptamışlardır. Hev b 1’e IgE bağlanması Hev b 3 tarafından tamamen inhibe edilemediğinden bu ilişkinin kısmen kros-reaktivite ile açıklanabileceği ileri sürülmüştür. Başka bir açıklama her iki allerjenin de doğal DKL

TABLO-1 ■ Doğal kauçuk lateks (*Hevea brasiliensis*) allerjenleri. (WHO/IUIS Allerjen Terminoloji Komitesi www.allergen.org, 01. 04. 2008)

Sistemik adı	Biyokimyasal adı	Duyarlılık
Hev b 1	Rubber elongation factor	SB'li hastalar %80, Sağlık personeli %50
Hev b 2	β -1,3-Glucanase	%50
Hev b 3	Small rubber particle protein	SB'li hastalar %80, Sağlık personeli %20
Hev b 4	Lecithinase homologue	
Hev b 5		Sağlık personeli %92, SB'li hastalar %56
Hev b 6	Hevein precursor	%56
Hev b 6.01	Hevein	
Hev b 6.02	Prohevein C-domain	Sağlık personeli %80, Çocuklar %70
Hev b 7	Patatin	
Hev b 8	Profilin	
Hev b 9	Enolase	
Hev b 10	Mn-Superoxide dismutase	
Hev b 11	Chitinase	
Hev b 12	Lipid transfer protein	
Hev b 13	Esterase	

içinde partikül fraksiyonunda bulunması ve dolayısıyla her ikisine karşı duyarlaşmanın da aynı yolla, yani mukozal yolla, olmasıdır. Aynı araştırmacılar hiç operasyon geçirmeyen ya da sadece bir operasyon geçiren çocukların hiç birinde ne rHev b1 ne de rHev b 3'e karşı IgE antikoru bulmuşlardır. Bu hastalarda rHev b 5 ve/veya rHev b 6.01 duyarlılığı saptamışlar ve bu durumun allerjenlerin fiziksel özellikleri ile açıklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Hev b 6.01 pudraya daha kolaylıkla yapışır ve aerosolize olur. Dolayısıyla inhalasyon yoluyla duyarlaşmaya yol açar. Bunun tersine, Hev b 1 çok daha zor aerosolize olur ve duyarlılaştırmak için kan veya mukoza ile doğrudan teması gereklidir.

Bazı çalışmalarda Hev b 2 ve 13 de majör allerjen olarak bildirilmiş olmakla birlikte, bu sav yakın zamanda, ileri derecede saflaştırılmış Hev b 2 ve 13 allerjenleri kullanılarak yapılmış bir çalışmada doğrulanmamıştır. Palosuo T ve ark. Finlandiya, İspanya ve Amerika'dan lateks allerjisi olan 215 hastanın ve kontrol grubu olarak atopik fakat lateks allerjisi olmayan 172 kişinin serumlarında ELISA yöntemiyle Hev b 2, 5, 6.01 ve 13'e karşı özgül IgE düzeylerini ölçmüşler. Araştırmacılar sırasıyla, Finlandiyalı, İspanyol ve Amerikalı hastaların serumlarının %15, %5 ve %11'inde anti-Hev b 2 IgE ve %18, %30 ve %27'sinde anti-Hev b 13 IgE antikoru saptamışlar. Sonuç olarak lateks allerjisi olan hastalarda Hev b 2 ve 13'ün 'majör' DKL allerjenleri olmadığını belirtmişlerdir.

Duyarlaşma (Sensitizasyon)

Maruziyet sıklıkla deriyle temas sonucu oluşur. Ayrıca mukozal ve damar içi temas ya da inhalasyon yoluyla duyarlaşma oluşabilir. Özellikle

le ağız, vajina ve rektum mukozası maruziyetin sık olduğu bölgelerdir. DKL partiküllerinin solunan havaya karışması daha önceden duyarlaşmış kişilerde tehlike oluşturur. Böyle bir durum bronkospazm ve larinks ödeme yol açabilir. Havaya salınmış DKL partiküllerinin pudra ile bulaşmış olması daha fazla risk oluşturur. Normal deri nemi DKL antijenlerinin lateks eldivenlerden süzülmesine neden olabilir. Bunu takiben eldiven içindeki pudra tanecikleri antijenleri yüzeylerine emerek tutabilirler. Keza, eldivenler giyilmese bile DKL allerjenleri eldiven içindeki pudra tanecikleri tarafından adsorbe edilebilir. DKL allerjenlerini adsorbe eden bu nişasta partikülleri eldivenin giyilmesi veya çıkarılması sırasında havaya karışarak yakında bulunan personelin duyarlaşmasına ya da önceden duyarlaşmış olanlarda semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir. Pudrasız DKL eldivenler de solunabilir partiküllerin havaya karışmasına neden olabilir.

KLİNİK

DKL ile İlişkili Reaksiyonlar

Doğal DKL'nin neden olduğu reaksiyonlar deride hafif tahrişten ana-filaktik DKL allerjisine dek uzanır.

İrritan temas dermatiti: en sık rastlanan reaksiyondur. Çoğunlukla eldiven giyilmesine bağlı olarak ellerde görülür. Yinelenen el yıkama, dezenfektanlar, yetersiz kurulama ve pudra içeren eldivenlerin alkali pH'sı nedeniyle oluşur. Ellerde ağrı, kızarıklık, şişlik, kuruluk ve horizontal çatlaklar ile kendini belli eder. Kaşıntı olabilir. Bu, deriye lokalize allerjik olmayan bir reaksiyondur. Ellerin iyice yıkanması ve kurulanması, pudralı olmayan eldivenlerin kullanılması ve ellerdeki terlemeyi en aza indirmek için sık eldiven değiştirilmesi derideki tahrişi azaltabilir. Eldivenler çıkarıldıktan sonra eller mutlaka yıkanmalı ve kurulanmalıdır. Petrol bazlı olmayan nemlendirici kremler önerilir.

Allerjik temas dermatiti: DKL'nin kendisine bağlı oluşmaz. DKL ürünlerin üretimi sırasında eklenen düşük molekül ağırlıklı hızlandırıcılar ve antioksidanlar ile temas sonucu oluşur. Genellikle temas alanı ile sınırlıdır. Allerjenlerle yinelenen temas duyarlaşmanın ve reaksiyonun şiddetinin artmasına neden olabilir. Klinik belirtiler olarak kızarma, şişlik, eldiven giyilmesi nedeniyle oluşmuşsa ön kola dek uzanabilen ağrılı ve horizontal çatlaklar görülür. Belirtiler genellikle temastan bir-iki gün sonra yavaş olarak ortaya çıkar ve günlerce kalabilir. Hücre aracılı gecikmiş tip (Tip IV) aşırı duyarlılık dermatitidir. Tanı klinik öykü, lezyonların morfolojisi ve dağılımına dayanır. Spesifik tanı, kuşkulanılan kimyasallarla (thiuram, carbamate, merkaptobenzothiazole) yapılan yama (patch) testi ile konulur. Tedavide nemlendirici kremler kullanılmalı ve petrol bazlı ürünlerden kaçınılmalıdır. Özellikle deride çatlaklar varsa DKL ile temastan kaçınmak önemlidir.

Gerçek DKL allerjisi: doğal DKL proteinlerinin neden olduğu tip I aşırı duyarlık reaksiyonudur. Yinelenen duyarlaşma sonucu oluşan anti-DKL IgE antikorları mast hücreleri ve bazofillerden histamin ve diğer mediatörlerin salınmasına neden olur. Lokal (**allerjik temas ürtikeri**) ve sistemik (**anafilaksi**) reaksiyonlar oluşabilir. Semptomlar dakikalar içinde oluşur. Temas bölgesinde kaşınma kızarma ve kabarma reaksiyonları ile kendini belli eder. Lokal belirtiler irritan ve allerjik temas dermatitini taklit edebilir. Sağlık çalışanlarında temas ürtikerinden önce hücre aracılı temas dermatiti gelişebilir. Şiddetli reaksiyonlar yaygın ürtiker-anjioödem, laringeal ödem, bronkospazm, anafilaksi ve ölüme yol açabilir. Vajinal doğumlar, vajinal muayene, baryumlu lavmanlar, rektal manometri, dental işlemler, intraabdominal ve genito-üriner cerrahi gibi farklı girişimler sırasında gelişen ciddi anafilaktik reaksiyonlar rapor edilmiştir. Ameliyatlarda esnasında oluşan anafilaksilerin %17 kadarının DKL allerjisine bağlı olduğu bildirilmiştir. Tedavi için hasta hızla DKL içeren ortamdaki uzaklaştırılmalı, temel yaşam desteği sağlanmalı ve gerekliyse anafilaksi tedavisi uygulanmalıdır.

DKL'ye bağlı rinit ve astım: DKL allerjenleri eldivendeki pudra tarafından adsorbe edilebilir, aerosolize olabilir ve eldivenlerin giyilmesi ve çıkarılması sırasında havaya karışarak hava yolunda direk immünolojik uyarıya yol açabilir. Bu reaksiyonlar yalnızca sağlık personelinde değil lateks eldiven üreten fabrikalarda çalışanlarda da tanımlanmıştır. DKL'ye duyarlı olan kişiler genellikle oldukça atopiktir. Çoğunda, polenlerin neden olduğu mevsimsel allerjik rinit ya da ev tozu akarlarının neden olduğu allerjik astım öyküsü vardır. Bununla birlikte, DKL'nin neden olduğu hisiltinin izole bir fenomen olabileceğini gösteren raporlar bulunmaktadır. Bu yüzden, inhale edilen partiküller doğrudan latekse bağlı mesleki astım oluşumuna neden olabilir ve erken tanı konulmazsa sıklıkla geri dönüşüm olmaz.

Lateks-Meyve Sendromu

Lateks ve bazı besinler arasında klinik ve immünokimyasal olarak çapraz reaktivite iyi tanımlanmış bir durumdur ve "lateks-meyve sendromu" olarak adlandırılır. Lateks allerjenleri çeşitli polen proteinleri ve besin allerjenleri ile çapraz reaksiyon gösterir (Tablo 2). DKL allerjisi olanların yaklaşık yarısında birden çok besine karşı duyarlılık olduğu gösterilmiştir. Veriler besinlere karşı çapraz reaksiyondan Hev b 6.01'in sorumlu olduğunu göstermektedir.

TABLO-2 ■ Doğal kauçuk lateks allerjenleri ile çapraz-reaksiyon gösteren besinler (Lateks-Meyve Sendromu)

Allerjiye neden olanlar	Çapraz-duyarlılık gösterenler	
Avokado	İncir	Ananas
Kivi	Kavun	Mango
Muz	Elma	Kiraz
Patates	Şeftali	Armut
Domates	Şalgam	Ispanak
Kestane	Kereviz	
Papaya		

TANI

DKL allerjisinin tanısı, doğal kauçuk ürünlerle temastan sonra gelişen lokal ya da sistemik belirtilerin varlığı (öykü) ile birlikte, DKL'ye karşı duyarlaşmanın olduğunu gösteren kanıt (allerji testleri) gerektirir.

Öykü

Tanı esas olarak, ayrıntılı ve dikkatli öyküye dayanır. Fakat, eksiksiz bir öykü bile risk altındaki tüm hastaları tanımlayamaz. Hastalar lateks, ilaç ve besin allerjileri hakkında sorgulanmalıdır. Lateks duyarlılığı olası olanlardan daha detaylı bir öykü alınmalıdır. Lateks allerjisi olasılığı değerlendirilirken üç temel alanda sorgulama yapılmalıdır:

1 Eldiven, balon veya diğer lateks içeren ürünlerle temas sırasında kaşıntı, ürtiker, anjioödem, konjunktivit, rinit, astım ya da anafilaksi belirtileri var mı? Cerrahi veya dental işlemler ya da pelvik ve rektal muayeneler sırasında reaksiyon oluşmuş mu?² Risk faktörleri (spina bifida, konjenital ürolojik problemler, mesleki risk, çoğul tıbbi veya dental girişimler) var mı?³ Açıklanamamış anafilaksi veya intraoperatif reaksiyon (hipotansiyon) öyküsü var mı?

ALLERJİ TESTLERİ

Deri (prick) Testi

DKL allerjisi tanısı için en güvenilir test olarak kabul edilir ve diğer test yöntemleri karşılaştırılırken "altın standart" olarak kullanılır. Test için değişik ekstraktlar kullanılmaktadır (amonyak içermeyen lateks, yüksek veya düşük yoğunlukta amonyak içeren lateks, lateks eldiven solüsyonları). DKL eldivenlerden elde edilen allerjen solüsyonları, belirli miktardaki eldiven parçasının çözücü solüsyonlarda (örneğin, SF) bekletilmesiyle elde edilir. Farklı fabrikalarda üretilen eldivenlerin allerjen düzeyleri arasında büyük farklar (3000 kattan çok) olduğu saptanmıştır. Bu nedenle çok dikkatli olunmalıdır. Latekse bağlı anafilaksi öyküsü olan hastalara deri testi yapılmasından kaçınılmalıdır.

Anafilaktik bir reaksiyondan sonra deri testleri negatifleşebilir. Böyle bir durumda test 4 – 6 hafta sonra yinelenmelidir. Bu arada, doğrulayıcı testler yapıncaya dek hastalar lateks ile temastan kaçınmalıdır.

Serolojik Testler

(Serumda DKL'ye Spesifik IgE Antikor Düzeyinin Ölçümü)

İnvitro serolojik testler, spina bifidalı hastalarda olduğu gibi, yüksek yoğunlukta özgül IgE'ye sahip olanlarda çok duyarlıdır. RAST modifikasyonu olan üç testin (CAP RAST, AlaSTAT ve HY-TEC-EIA) karşılaştırıldığı bir çalışmada, testler arasındaki tutarlılık %96 olarak bulunmuştur. Yaklaşık %25 oranında yanlış negatiflik ve pozitiflik bildirilmiştir. Bu nedenle, bu testler lateks allerjisini doğrulamak için kullanışlı olmakla birlikte, inandırıcı bir klinik öykü varken negatif sonuç vermeleri durumunda provokasyon testlerinin yapılması uygun olur.

Provokasyon Testleri

- Eldiven provokasyon testi
- Konjunktival provokasyon testi
- Bronşiyal provokasyon testi

Bu testler öykü ile allerji testleri arasında uygunluk olmadığı zaman yapılır. Anafilaksi öyküsü varsa yapılmaları kontrendikedir. En sık eldiven uygulama testi yapılmaktadır.

İslatılmış bir parmağa lateks eldivenden kesilmiş parmak parçası giydirilir. Kontrol için diğer tarafa DKL içermeyen eldiven parçası ile aynı işlem uygulanır. On beş – 30 dakika içinde kaşıntı, kızarıklık ve kabarıklık olması pozitif yanıt olarak kabul edilir. Reaksiyon gözlenmezse ıslatılmış ele bütün eldiven giydirilir. Testin, kör olmaması; eldivenlerin antijen düzeylerinin farklı olması; sistemik reaksiyon riskinin olması; yanlış negatif yanıtların değerlendirilmesinin zor olması gibi kısıtlılıkları vardır. Bu sorunların bazılarında kurtulmak için testler modifiye edilmiştir.

SONUÇ

Lateks allerjisinin optimal yönetimi, çapraz-reaksiyona neden olan allerjenler (lateks-meyve sendromu) hakkında eğitim ve eldiven, balon ve prezervatifler gibi sıvı kauçuktan üretilen ürünlerle temasın önlenmesini veya en aza indirilmesini içerir.

Temastan Kaçınma

DKL allerjisi yönetiminin köşe taşıdır. Lateks içeren ürünlerle temastan kaçınmak allerjik reaksiyonları önlemenin tek yoludur. Lateks allerjisi gelişmemiş yüksek risk taşıyanlara, duyarlaşma olmuş fakat klinik

semptomları olmayanlara ve semptomatik hastalara önerilmelidir. Semptomatik hastalar DKL içermeyen bir çevrede yaşamaya çalışmalı ve lateks allerjisi olduğunu belirten sağlık uyarı bileziği taşımalıdır. Çapraz reaksiyon oluşturma olasılığı olan besinler hakkında bilgilendirilmelidir. Hastane ve kliniklerde pudrasız ve protein içeriği azaltılmış lateks eldivenler kullanılmalıdır. FDA en fazla 200 mcg/dm² protein içeren eldivenlerin pazarlanmasına izin vermektedir.

Lateks İçermeyen Medikal Çevre (Klinik, Hastane)

Latekse karşı IgE aracılı reaksiyonların çoğu sağlık çalışanlarında ya da lateks duyarlılığı olan bireylere medikal veya dental cerrahi girişimler yapılırken oluşur. Bu yüzden, lateks içermeyen klinik ve hastane ortamları oluşturulması gündeme gelmiştir. Lateksiz bir çevreden, hiçbir personelin lateks eldiven giymediği ve hastanın lateks içeren bir cihaz ve malzemeyle karşılaştırılmadığı bir çevre anlaşılır. Kuru kauçuktan üretilen ürünlerde protein miktarı çok düşük olduğu halde kauçuk şişe tapaları bile kullanılmamalıdır.

Latekse duyarlı hastaların yönetimiyle ilgili olarak ayrıntılı perioperatif protokoller yayımlanmıştır. Bazı protokollerde preoperatif olarak profilaktik glukokortikoid ile birlikte hem H₁ hem de H₂ antihistaminlerin uygulanması önerilmektedir. Latekse duyarlı hastaların bu protokoller uygulanarak güvenle ameliyat edilebildiği bildirilmiş olmakla birlikte, premedikasyon yanında lateks ile temastan kaçınılmasına rağmen intraoperatif yaşamı tehdit eden anafilaktik reaksiyonlar rapor edilmiştir. Premedikasyonun lateks allerjisinin erken semptomlarını maskeleyiği ve potansiyel olarak daha fazla maruziyete yol açan yalancı bir güven duygusu yarattığı da düşünülmektedir.

İmmünoterapi

DKL allerjisi olanlarda subkütan veya sublingual spesifik immünoterapinin etkinliğini ve güvenirliliğini araştıran az sayıda çalışma yayımlanmıştır. Bunlar arasında da yalnızca birkaç tane çift kör plasebo kontrollü çalışma bulunmaktadır. Etkinlik konusunda farklı sonuçlara ulaşılmış olmasına karşın neredeyse çalışmaların hepsinde ciddi sistemik reaksiyonlar bildirilmiştir. İmmünoterapinin maksimum etkinliği ve ek duyarlılaşmadan kaçınmak için aşılarda hastanın duyarlı olduğu allerjenleri içermelidir. Hâlihazırda allerjenik içeriği niteliksel ve niceliksel olarak kişiselleştirilmiş aşılarda mevcut değildir. Tedavi ekstresi hastanın duyarlı olduğu tüm allerjenleri içermediği takdirde immünoterapi olasılıkla başarısız olacaktır.

Kaynaklar

1. Cullinan P, Brown R, Field A, ve ark. Latex allergy. A position paper of the British Society of Allergy and Clinical Immunology. Clin Exp Allergy 2003; 33: 1484-1499.

2. Reines HD, Seifert PC. Patient safety: latex allergy. *Surg Clin North Am* 2005; 85:1329-1340.
3. Yunginger JW. Natural rubber latex allergy. In: Adkinson F, Yunginger JW, Buse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy Principles & Practice* (6th ed), Ch.82. Philadelphia: Mosby, 2003: 1487-1495.
4. Susman GL, Betschel SD, Beezhold DH. Latex allergy. In: Leung YD, Sampson HA, Geha RS, Szefer SJ (eds). *Pediatric Allergy: Principles and Practice*, Ch.58. St. Louis: Mosby 2003: 624-632.
5. Bernardini R, Novembre E, Ingargiola A, ve ark. Prevalence and risk factors of latex sensitization in an unselected pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 621-625.
6. Wynn RJ, Boneberg A, Lakshminrusimha S. Unexpected source of latex sensitization in a neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2007; 27: 586-588.
7. Kimata H. Latex allergy in infants younger than 1 year. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1910-1915.
8. Bousquet J, Flahault A, Vandenas O, ve ark. Natural rubber latex allergy among health care workers: a systematic review of the evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 447-454.
9. Köşe S, Mandiracıoğlu A. Prevalence of latex sensitization in healthy blood donors in Izmir, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2003 ;21:273-275.
10. Akçakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, ve ark. Latex allergy: the incidence among Turkish children with atopic disease and with neural tube defects. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1999;27:141-144.
11. Şener O, Taşkapan O, Ozangüç N. Latex allergy among operating room personnel in Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2000 ;10:30-35.
12. Pamies R, Oliver F, Raulf-Heimsoth M, ve ark. Patterns of latex allergen recognition in children sensitized to natural rubber latex. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17: 55-59.
13. Palosuo T, Lehto M, Kotovuori A, ve ark. Latex allergy: low prevalence of immunoglobulin E to highly purified proteins Hev b 2 and Hev b 13. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1502-1511.
14. Sastre J, Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, ve ark. IgE reactivity to latex allergens among sensitized healthcare workers before and after immunotherapy with latex. *Allergy* 2006; 61: 206-210.
15. Nucera E, Schiavino D, Pollastrini E, ve ark. Sublingual desensitization in children with congenital malformations and latex allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 606-612.
16. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, ve ark. Double-blind, placebo-controlled study of sublingual immunotherapy in patients with latex-induced urticaria: a 12-month study. *Br J Dermatol* 2007;156: 674-681.
17. Tabar AI, Anda M, Bonifazi F, ve ark. Specific immunotherapy with standardized latex extract versus placebo in latex-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141:369-376.



Ülkemizde Bulunan Aeroallerjenler

Dr. Okan Gülbahar, Dr. Nezahat Turfan, Dr. Aykut Güvensen

Allerjenler, genetik olarak duyarlı kişilerde o allerjene özgü IgE sentezini uyaran ve daha sonra bu moleküllerle etkileşime girerek allerjik yanıtı uyaran antijenlerdir. 1860'lı yıllarda Charles Blackley'nin polenlerin allerjik hastalıklara neden olabildiğini keşfinden günümüze kadar çok çeşitli allerjenlerin varlığı ortaya konmuştur. Allerjenlerin en önemli kaynaklarını bitkiler, mantarlar, hayvanlar, böcekler, gıdalar ve küçük moleküler ağırlığa sahip kimyasal maddeler (örneğin ilaçlar) oluşturur. Allerjenler çoğunlukla glikoproteinlerden oluşur ve en karışık yapıdaki allerjenler genellikle polenler, mantarlar, ev tozu akarlarında bulunur. Hayvan tüyleri ve mesleki allerjenlerse daha basit yapıda olma eğilimindedir. *Cupressus arizona* poleni veya bal arısının venomunda bulunan fosfolipaz A2'de olduğu gibi glikoproteinlerin glikan kısmı allerjenik olabilse de, çoğu allerjen, moleküler ağırlıkları 5-100 kD arasında değişen proteinlerden oluşur. Allerjenin IgE sentezine neden olan ve özel bir aminoasid dizilimine sahip her bir bölgesine epitop ya da allerjenik determinant adı verilir. Genetik olarak duyarlı kişiler, her bir allerjen molekülünün farklı epitoplarına yanıt oluşturup her bir allerjenik determinant için özel IgE sentez edebilirler. Duyarlı kişilerin en az %50'si tarafından tanınan allerjenlere majör allerjenler adı verilirken; duyarlı kişilerin daha az bir kısmı tarafından tanınan allerjenlere minör allerjenler denir. Minör allerjenler duyarlı kişi için ciddi sorunlara yol açabilir.

Allerjenler vücuda solunum yoluyla, enjeksiyon yoluyla, oral yolla veya deri yoluyla alınabilir. Genellikle hangi yolla alındıkları, sonrasında gelişecek olan klinik tabloyu da belirler. Örneğin aeroallerjenlerin solunum yoluyla alınması, allerjik rinit ve astım gibi solunum sistemiyle ilgili klinik tablolara yol açarken; bazı allerjenlerin oral yolla alınması gastrointestinal sistem veya deriyle ilişkili yakınmalara neden olur.

Allerjenlerin adlandırılmasında, WHO/IUIS alt komitesinin belirlediği sistem kullanılmaktadır. Buna göre allerjenin ait olduğu cinsin (örneğin *Dermatophagoides*) ilk 3 harfi (*Der*) öncelikle belirtilir. Bunu allerjenin ait olduğu türün (*pteronysinus*) ilk harfi (*p*) takip eder. Son olarak buna allerjenin izole ediliş sırası veya klinik önem derecesini gösteren bir numara eklenir (*Der p 1*).

Aeroallerjenler havayla taşınan ve solunum yolu, konjonktiva veya deride allerjik yakınmalara neden olabilen allerjenleri tanımlar. Aeroaller-

jenler allerjik hastalıkların en yaygın sebebi olarak bilinirler ve polenler, mantarlar, böcekler, akar feçesleri, hayvan atıkları gibi pek çok kaynaktan köken alırlar. Bir allerjenin önemli bir aeroallerjen olması için havada uzun süre asılı kalabiliyor olması, yüksek sayıda bulunması ve allerjenik yapıda olması gerekir. Ot polenleri bu durum için iyi bir örnek oluşturur. Diğer taraftan çam ağacı poleni bazı bölgelerde yaygın olmasına ve havada uzun süre asılı kalabilmesine karşın önemli bir aeroallerjen sayılmaz. Fungal sporlar hemen her yerde bulunurlar ve oldukça allerjeniktirler. Sayıları polen mevsiminde bile bazı polenlerin sayısını aşacak kadar yoğun olabilir. Ev tozu akarlarına ait allerjenler de genellikle yaygın bir şekilde bulunur ve yıl boyu yakınmalara yol açabilir. Epidermal antijenler, hayvan tüy ve atıkları gibi bazı aeroallerjenler sadece duyarlı olan kişinin evinde veya çalıştığı çiftlik, laboratuvar gibi ortamlarda soruna neden olabilir. Bu bölümde ülkemizde allerjik hastalıklara neden olan belli başlı aeroallerjenlerden söz edilecektir.

POLENLER

Polen ve sporları inceleyen bilim dalı “Palinoloji” olarak adlandırılır. Bu isim eski Yunanca palinos (un, toz) ve logos (bilim) kelimelerinden türemiştir. Palinoloji bilim dalının; bitki sistematigi, ekoloji, jeoloji, tıp, coğrafya, ziraat ve eczacılık dallarına katkıları olup, genel olarak polen analizleri 7 bölümde incelenmektedir. Bunları kısaca açıklayacak olursak; Aeropalinoloji: Polen ve sporların atmosferdeki yayılışını ve analizini; Paleopalinoloji: Fosil polen ve sporları; Farmakopalinoloji: İlaçlardaki polen ve sporları; İatropalinoloji: Polenlerin tıpta allerji ile olan ilişkisini; Melissopalinoloji: Ballardaki polenlerin analizini; Forsenikpalinoloji: Polenlerden adli tıpta yararlanma yollarını ve Kapropalinoloji ise; Hayvan dışkılarındaki polen ve sporları incelemektedir.

Polenler, bitkide stamenlerin bir bölümü olan anterlerdeki polen keselerinde oluşurlar ve erkek gameti, dişi gamete taşıyan yapılar olarak bilinirler. Havada uçuşan polenler için “Polen Bulutu” toprağa dökülenler için ise “Polen Yağmuru” deyimleri kullanılır. Polenlerin, bitkilerin dişi organları (stigma) tarafından yakalanmasına da “Polinasyon” ya da “Tozlaşma” adı verilir. Polenler, şekil, renk ve içerikleri bakımından büyük farklılıklar gösterirler. Çoğu polen elipsoid yapıdadır. Bitkilerden ayrıldıklarında büyük çoğunlukla tektirler. Bununla beraber fundagiller (Ericaceae)’de dörtlü gruplar halinde (tetrat) veya Akasya’da (Acacia) küme şeklinde (Poliyad) bulunmaktadır. Büyüklükleri oldukça değişkendir. Genellikle çapları 2-200 mikron arasında değişir. Polenlerin %80 inin rengi sarıdır. Bunun dışında siyah, kırmızı, mor, pembe, eflatun vs. renklerde polene rastlamak da mümkündür. Polene bu renkleri veren renk maddeleri karotenoidler, karoten, karoten, lycopin, xanthophyl ve zeak-

santhin'den oluşmaktadır. Klorofil varlığına polende rastlanılmamıştır. Polende ortalama %25 protein olup, miktarı polenin türüne göre farklılıklar göstermektedir. Polende bulunan başlıca aminoasitler: cystin, histidin, tryptophan, methionin, phenylalanine, thereonin, arginin, izoleucin, leucin, lysine, valin ve glutamindir. Polende bulunan başlıca asitler: pantothenic, linoleik, ascorbic ve arachidonik asittir. Demir, bakır, kalsiyum, sodyum, magnezyum, silisyum ise polenlerde tespit edilen elementlerden bazılarıdır. İz elementler olarak alüminyum, nikel, titanyum ve çinko bulunmaktadır. Başlıca vitaminler ise B1, B2, B3, B5, B6, C, A ve E vitaminleridir. Polenler çiçek tozu torbalarında olgunlaştıktan sonra serbest kalarak etrafa saçılırlar, diseminasyon olarak adlandırılan bu olayla polenler bir süre yerde, su yüzeylerinde ya da ağaç dal ve yaprakları arasında uçuşurlar.

Polenler birden fazla hücre içeren minyatür organizmalardır. Bir tür kutuya da benzetilebilir ve bu kutunun etrafı sporoderm diye adlandırılan bir kabuk tarafından sarılmıştır. Sporoderm dış kısmında bulunan ve "Ekzin" olarak adlandırılan tabaka en dayanıklı organik bileşikleri içermekte olup, palinolojik incelemelerde de büyük önem taşımaktadır. Ekzin tabakası çok dayanıklı olan karotenoid esterlerinin oksidatif polimerlerini içeren "Sporopollenin" maddesinden oluşmaktadır. Bu madde, asitlere ve enzimlerin yol açacağı bozulmalara karşı çok dirençlidir. Ayrıca yüksek sıcaklık ve basınçtan da fazla etkilenmezler. Bazı araştışıcılara göre politerpen; bazılarına göre ise karotenoid oksit polimeri ya da karoten esterlerinin asimile edildiği izotop yapıda bir görevdedir. Ekzin; sekzin ve nekzin tabakalarını içermektedir. Selüloz ve pektin yapısındaki intin tabakası, fazla dayanıklı olmayıp kolay bozulmaktadır. Son 15 yıllık bulgulara göre ekzin'in "manto" adı verilen bir örtü ile kaplı olduğu saptanmıştır. Protein, yağ ve karbonhidratlardan oluşan bu örtünün döllemede önemli işlevleri olduğu ileri sürülmektedir. Polen mantosunun yapısal özellikleri polenin dağılma mekanizmalarına adapte oluştur. Böcekle dağılan veya tozlaşan bitki polenlerinde oldukça yoğun bir polen mantosu bulunmaktadır. Örneğin Brassica böcekle tozlaşan bir bitkidir ve bu bitkinin polen mantosu, toplam polen kütesinin % 10-15 ini oluşturmaktadır. *Brassica oleraceae*'nin polen mantosunda moleküler ağırlığı 5 – 50 kD arasında değişen 100'den fazla protein, denatüre edici jellerde ayrıştırılmıştır. Bu proteinler, polen-stigma adhezyonu ve kendine uyuşmazlık tepkimelerinde gerekli olan proteinlerdir. Buna karşın, Gramineae'lerde olduğu gibi, polenleri rüzgarla dağılan bitki taksonlarında, oldukça indirgenmiş bir polen mantosu bulunduğu gözlenmiştir. Gramineae'lerden mısır (*Zea mays*) polen mantosu üzerine yapılan biyokimyasal analizler, mısır polen mantosunda tanımlanmamış nötral lipitler ve 35-kDa moleküler ağırlığında ksilianaz öncüsü endoksilanaz aktivitesine sahip bir proteinin var olduğu nu göstermiştir. Bu protein başlangıçta bir inaktif öncü olarak tapetumda

sentezlenir daha sonra da N ve C terminallerinden bir serin proteazın ayrılması veya kopmasıyla aktive olur. Ksilan polen stigma yüzeyine yapıştıktan sonra serbest kalarak hidrolize olur ve polen tüpünün stigma içini girişini kolaylaştırır. Mısır polen mantosunda belirlenen diğer 70 ve 25 kDa olarak karakterize edilen proteinler, ekspansinleri, ekstensinleri, poligalakturanaz, tripsin inhibitörleri ve diğer proteinleri kapsamaktadır. Sayılan bu proteinlerin birçoğu allerjen özelliklerinden dolayı polen allerjenleri olarak kabul edilmektedirler. Liliaceae (zambakgiller) ile gerçekleştirilen ilk biyokimyasal izolasyon çalışmaları sonuçları, bu bitkinin polen mantosunun majör pigmentlerden karoteneoitler ile birlikte oldukça lipidik yapıda olduğunu doğrulamıştır. Daha ileri düzeyde yapılan çalışmalar ise, polen mantosunda orta, uzun ve çok uzun yağ asitleri zincirlerinin, proteinlerin, glikokonjugatların, karoteneoitler ve flavonoidlerin bulunduğunu kanıtlamıştır. Çok hızlı aktive olmaları ve hızlı serbest kalmaları nedeniyle oluşan genel kanı, polen proteinlerinin çoğunun, polen-stigma uyuşması veya tanışması, polen tanesi ve uygun stigma arasındaki adhezyon, polen taşınması, polen tüpü oluşumu veya polen tüpü oluşmaya başlamadan önce fertilizasyon olaylarında rol oynadığı şeklindedir.

Rüzgarla tozlaşan bitkiler, döllenmeyi güvence altına almak için çok fazla miktarlarda polen üretirler. Örneğin; *Pinus* (Çam)' ta bir erkek kozalak yılda 5 milyon civarında, ağacın kendisi ise 12,5 milyara yakın polen üretebilmekte ve bu polenler şiddetli rüzgârlarda 300 km.'ye kadar uçuşabilmektedirler. *Fagus*'ta bir çiçek kurulunun ürettiği polen sayısı 12 bin iken, tek bir ağaçta bu miktar 2 milyara kadar çıkmaktadır. Yine, *Juglans regia*'nın bir çiçek kurulu 2 milyon, *Corylus*'un bir çiçek kurulu ise 5 milyon civarında polen meydana getirebilmektedir. Aerobiolojik çalışmaların başlıca önemi, sağlık yönünden allerjik rahatsızlıklara neden olmasından kaynaklanır. Bilindiği gibi polen; ev tozu, hayvan kılı, kuş tüyü, bazı meyve ve sebzeler et ve balık gibi hayvansal ürünler, bazı mikrop- lar, penisilin ve streptomisin gibi antibiyotikler, bazı kimyasallar ve böcek venomları gibi allerjenler insan sağlığını olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

POLEN ALLERJİSİ

Polenler yani çiçek tozları aeroallerjenler arasında allerjik hastalıklarda rol oynaması açısından önemli bir yere sahiptir. Görevleri tozlaşmayı sağlamak olan polenler; insanlar, arılar ve bazı böceklerin besin kaynaklarını da oluşturmaktadırlar. Ancak, "Atopik Bünyeli" insanlarda saman nezlesi (allerjik rinit), allerjik astım gibi solunum sistemi hastalıklarına neden olabilmektedirler.

Allerji, bazı maddelerin yapısında bulunan proteinlere karşı insanların göstermiş oldukları aşırı duyarlılık şeklinde tanımlanmaktadır. İnsanlar üzerinde polenlerin allerjik etkileri ise ekzin ve intin yapısında bulunan serbest aminoasit, protein, glikoprotein, lipoprotein veya polisakkaritler-

den kaynaklanmaktadır. Polen allerjenleri suda çözünen, kararlı proteinler veya moleküler ağırlığı 5 ve 80 kDa arasında olan glikoproteinlerdir. Sekans kıyaslama çalışmaları, 2615 protein ailesinin sadece 29 tanesinin bitki tohumlarında bulunduğunu göstermiştir. Tek bir polen tipi dahi genellikle birçok allerjen içermektedir. Gramineae polenlerinde 11 grup polen allerjen tespit edilmiştir, *Betula pendula* polenlerinde 8-10, *Olea europaea* polenlerinde 10, *Ambrosia artemisiifolia* polenlerinde 6 ve *Parietaria judaica* polenlerinin en az 9 allerjenik protein içerdiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle duyarlı bireylerde, bazı protein grupları diğer bireylerden daha fazla derecede IgE tarafından tanınır.

Polenlerin allerjen etkileri ekzinlerinin ornemantasyonu ile ilgili değildir. "Polinosis" adı verilen allerjik hastalıklar; ekzin ve intin yapısında bulunan serbest aminoasit, protein, glikoprotein, lipoprotein ya da polisakkaritlerden kaynaklandığı bildirilmektedir. Bazı polen türlerinin yüksek oranda allerjik, bazılarının daha az allerjik olmasının veya hiç allerjinite göstermemesinin nedeni halen kesin olarak anlaşılmış değildir. *Artemisia vulgaris* ve *Lilium longiflorum* polenlerinin kıyaslamalı çalışmaları, hızlı protein salınımının allerjenik bitkilerle sınırlı olmadığını, bu durumun polen hidrasyonunun genel bir özelliği olduğunu göstermiştir. Salınan proteinler fertilizasyon ve çimlenme olaylarında önemli fonksiyonlara sahip olduğu için bu olaylarda hızlı protein salınımı beklenen bir durumdur. *Artemisia vulgaris* polenleri, *Lilium* polenlerinden 4 kat daha fazla protein salabilir.

Polenlerin özel tiplerine duyarlı olan hastaların IgE antikörlerine % 50'den fazla oranda bağlanan polen allerjenleri majör allerjenler olarak tanımlanırken, IgE'ye % 50'den daha az oranda bağlananlar minör allerjenler olarak tanımlanmaktadır. Buna göre Gramineae polenlerinde majör allerjenler olarak bilinen 1. ve 5. grup allerjenleri % 90 civarında duyarlılık gösterirken, profilinler olarak da isimlendirilen grup 12 minör allerjenleri IgE'ye % 15-30 oranında bağlanmaktadır. Kararlılıkları, boyutları, aşırı çözünürlükleri ve alınabilirlikleri ile mukozal bariyerleri kolayca geçebilmeleri, proteinlerin allerjenitesini belirlemede etkili olmasına rağmen, allerjenlerin hidrasyonla çabuk yer değiştirmeleri ve hareket etmeleri nedeni ile polen tanesi içindeki yerlerinin belirlenmesi oldukça zordur. Bununla birlikte son yıllarda kriyofiksasyon ve anhidroz fiksasyon çalışmaları, kuru polenlerde major allerjenlerin büyük bir kısmının sitoplazmada, amiloblastlarda, bazen de organellerle birleşik olarak ve özellikle de sadece polen çeperi içerisinde bulunduğunu kanıtlamıştır. Bu alanda yapılan çalışmalar *Betula*'daki majör polen allerjeni Bet v 1'in hemen hemen tamamının sitoplazmada; minör allerjenlerden Bet v 7'nin ise ayrıca polen çeperi içerisinde bulunduğunu göstermiştir. Bu proteinler, polen çeperlerinde büyük oranda bulunabilmekte ve hidrasyon sonucu dakikalar (0.5-1 dakika) içinde serbest kalarak dış ortama sızabilmektedir. allerji

uzmanları hastalığa karşı duyarlı olan kişilerde polen mantosundan elde edilmiş olan proteinlerden, büyük miktarlarda deri altına enjekte etmek suretiyle onları bu proteinlere karşı duyarsız hale getirmeye çalışırlar. Burada dikkat edilmesi gereken önemli bir noktayı vurgulamak gerekir; polenlerin üzerindeki proteinlerin belirli bir süre sonra yapısı bozulduğundan, uygulanan aşılarda canlılığını kaybetmiş olan polenlerden hazırlandığı takdirde tedavideki başarı şansı da azalabilir.

Allerjenik polenlerin çoğu rüzgârla tozlaşır. Çiçekli bitkilerin %10'u nesillerinin devamı için "Anemogami" olarak adlandırılan rüzgârla tozlaşma yolunu tercih etmişlerdir. "Anemogam" bitkilerin polenleri oldukça küçük boyutlu, basit ornemantasyonlu ve polenkitleri önemli ölçüde indirgenmiştir. Apertürleri genellikle yuvarlaktır. Salicaceae, Fagaceae veya Ulmaceae familyaları aileleri gibi düşük seviyede allerjenik olan bitkilerin çoğunda kompakt bir endekzin, ektexin ve intinden oluşan polen çeperi organizasyonu görülürken; Betulaceae ve Poaceae familyası türleri gibi önemli allerjenik bitkilerin polen çeperlerinde endekzin bulunmaz. Bu allerjenik bitkilerin polenleri yoğun bir polenkit içermez ve çok yüksek oranda nişasta depo ederler. İncelenen polen tanelerindeki nişastanın orantısız dağılması onların rüzgârla dağılmasından kaynaklanmaktadır. Nişastanın üretilmesi ve depolanması metabolik olarak çok ekonomiktir. Bununla birlikte pollinatörler yağları veya lipidleri tercih etmektedir. Anemofil bitkilerin polenleri biyotik pollinatörlere bağımlı olmadığı için besleyici olmaya gereksinim duymazlar. Bu nedenle nişasta üretimi, rüzgârla tozlaşma için bir diğer adaptasyondur. Betulaceae, Poaceae, Chenopodiaceae, Ambrosia artemisiifolia gibi başlıca allerjenik bitkilerin çoğu, anemofil bitkilerin bir diğer özelliği olarak homojen, elektro-yoğun polenkitten yoksundur. Pollenkit esas olarak lipitlerden oluşur. Bu nedenle polen taneleriyle birlikte kütleler oluşturur ve ekzin oyuklarındaki sporofitik proteinlerin muhafazasına yardımcı olur. Bu polenlerin lipidik, hidrofilik doğal mantoları, saman nezlesini uyaran allerjenik proteinleri de içeren suda çözünür proteinlerin kolayca geçişini veya sızmasını engellemede bariyer işlevi görür. Hatta allerjenite potansiyeli yüksek bitkilerin büyük bir kısmında ayırt edilebilir kompakt bir endekzin yokluğu allerjenite potansiyeline katkıda bulunmaktadır.

Betulaceae veya Poaceae'lerde bir endekzin varlığı gösterilememiştir. Bu sporoderm tabakasının fonksiyonu henüz kesin olarak karakterize edilmemiştir. Endekzinin bariyerden ziyade taşıyıcı bir rol oynadığı düşünülmektedir. Endekzin polenite kıyasla hidrofobiktir ve hidrofilik proteinlerin polen tanesi çeperlerinden kolayca sızmasını engellemektedir. Bunun manası bir endekzin katmanı içeren polen taneleri bu tabakayı içermeyen polen tanelerinden daha düşük oranda protein sızdırmaktadır. Kompakt bir endekzin yokluğu anemofil allerjen bitkilerle sınırlı değildir. *Brassica napus*, *Juglans regia* ve *Rumex acetosa* gibi böceklerle tozlaşan

bitkilerin ekzinlerinin iç tabakası polenkit ve endekzin içermemektedir. Bununla birlikte bu türler entomofiller içinde oldukça yüksek allerjeniteye sahip olmalarına karşın, orta dereceli allerjenler olarak belirtilmektedir. Bunun anlamı endekzin içeren türler bu tabakayı içermeyen türlerle aynı miktarda gametofitik allerjen proteinler üretmektedir; fakat endekzinin bariyer fonksiyonu nedeniyle bu proteinleri serbest bırakamamaktadır. Polenkitin varlığı ayrıca sporofitik allerjen proteinlerin alınabilirliğini azaltmaktadır. Böylelikle kompakt endekzin ve polenkitin varlığı ya da yokluğu, allerjeniteyi etkilemektedir. Bununla birlikte Gramineae ve *Platanus acerifolia* benzeri allerjenitesi yüksek bitkilerde bol miktarda polenkit olduğu ancak; bunların inaktif olarak bulunduğu bildirilmektedir. Daha da önemlisi polen eksüдалarı ve mantoları lipitlerinin polen hidrasyonunda, hücre-hücre tanınmasında, polen tüpü adhezyonu ve tüpün ilerlemesinde önemli roller oynamakta ve hidrasyon sonucu taşınmaktadır.

Ülkemizin de içinde bulunduğu ılıman kuşakta, ağaçların büyük bir kısmı rüzgar ile tozlaşmaktadır. Polenler, aeroallerjenler arasında allerjik hastalıklarda rol oynaması açısından önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle bulunan polenlerin ait oldukları bitkilerin tespit edilmesi ve polenlerin havadaki konsantrasyonlarının günlük, haftalık, on günlük, aylık ve yıllık değişimlerinin belirlenmesi yani polen takvimlerinin hazırlanması allerjik hastalıkların tanı ve tedavisinde yol gösterici olmaktadır. Ülkemiz çok değişik ve zengin bir bitki örtüsüne sahip olduğu için bu çalışmaların il hatta ilçe bazında veya sıkça gidilen bir bölge için yapılması gerekmektedir. Atmosferik polen verileri, yörede yaşayan ve özellikle allerjik hastalıklara karşı duyarlı bireyler üzerinde sağlık kuruluşları tarafından gerekli tedbirlerin önceden alınabilmesine olanak sağlayacaktır.

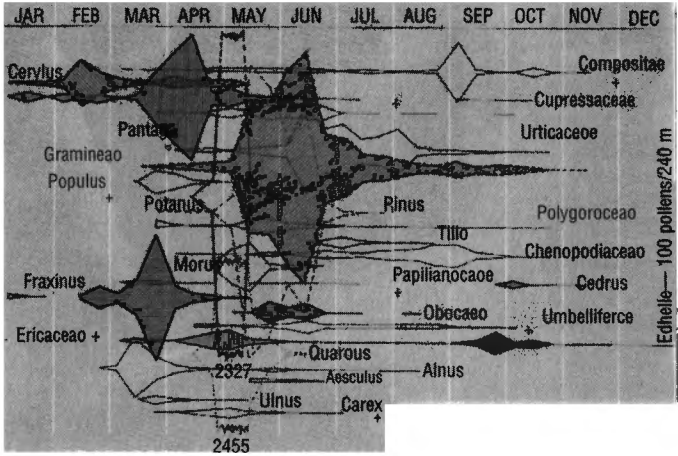
Polen takvimi çalışmalarında atmosferdeki polenlerin ait oldukları bitkilerin belirlenmesi ve polen miktarlarının ve değişimlerinin belirlenebilmesi için öncelikle havada bulunan polenlerin yakalanması ve tespit edilmesi gerekmektedir. Günümüzde havada bulunan polenlerin tespit edilmesine yönelik çalışmalarda iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlar; gravimetrik ve volumetrik yöntemlerdir. Gravimetrik yöntem, yerçekimi etkisi ile cm^2 'ye düşen polen miktarını belirlemeye yarar. Bu yöntemde Durham cihazı kullanılır. Havadaki polenler çoğunlukla haftalık olarak toplanır. Volumetrik yöntemde ise Lanzoni veya Burkard polen tutma cihazı kullanılarak $1 m^3$ havada bulunan polen ve spor miktarını tespit edilir. Bu yöntemde polenler saatlik olarak toplandığı için araştırılan bölge havasında bulunan polenlerin $1 m^3$ 'teki miktarlarının saatlik, günlük, haftalık ve aylık değişimleri hakkında bilgi edinilmiş olur. Herhangi bir bölge için yapılan polen takvimleri, allerjik polenlere karşı duyarlı bireylerin allerjenlere karşı korunmasında yol gösterici olur. Allerjen etkisi bulunan polenlerin havaya saçıldığı dönemlerin başlangıcı, en yüksek yoğunluğa eriştiği ve sona erdiği dönemler meteorolojik bültenler verilirken radyo, televiz-

yon ve gazetelerle sürekli olarak halka duyurulmalıdır. Bu yöntem birçok ülkede uygulanmaktadır. Ülkemizde de polen tahminleri konusunda benzer çalışmalar Bıçakçı ve çalışma ekibi tarafından Bursa yöresinde başlatılmıştır.

Ülkemizde atmosferik polen konusuyla ilgili araştırmalar 1960'lı yıllara kadar uzanır. İlk olarak Karamanoğlu ve Özkaragöz (1968) tarafından gerçekleştirilmiş olup Ankara yöresindeki 55 allerjen türün polinasyon zamanları saptanmıştır. Daha sonra Aytuğ, Tekül ve Baytop (1973) volumetrik yöntem kullanarak İstanbul'un (Şekil 1), Yurdukoru (1978) ise Samsun'un atmosferik polen dağılım takvimlerini hazırlamışlardır. İnce (1988) tarafından Serik (Antalya) atmosferinde 13 otsu ve 9 ağaç poleninin bulunduğu; İzmir ilinde ise Gemici (1989) tarafından 17 ağaç ve 14 otsu bitki taksonuna rastlanıldığı bildirilmiştir. Aytuğ (1990) ise Trakya yöresinin allerjen polen atlasını çıkarmışlardır. Bu çalışmaların dışında Ankara'da İnceoğlu (1994) volumetrik yöntem kullanarak atmosferik polen takvimleri hazırlamışlardır. Bursa'da Bıçakçı (1995) gravimetrik yöntemle havadaki polenlerin yoğunluklarını araştırmışlardır. Mudanya (Bursa) ilçesinde İphar (1994), Kırklareli'de İnce (1994), Mudanya'da yine Bıçakçı, (1995) tarafından atmosferik polen analizleri gerçekleştirilmiştir. Yine son yıllarda gerçekleştirilen araştırmalarda; Pınar (1995) Ankara havasındaki polenleri tespit etmişlerdir. Aytuğ (1995) tarafından Türkiye'nin allerjen polen saçan bitkileri hakkında geniş bilgiler verilmiştir. Yine, Bursa'da Bıçakçı (1997) hava polenlerinin konsantrasyonunu gravimetrik yöntem kullanarak araştırmışlardır.

Ülkemizde 2000 yılından sonra da hava polenleri üzerinde çeşitli araştırmalar gerçekleştirilmiştir. Atmosferde tespit edilen polenlerin büyük bir kısmı odunsu bitkilere aittir. Bunun nedeni, otsu bitkilere göre çok daha fazla polen üretebilen ağaç ve çalı türlerinin hem bölgedeki park, bahçe ve refüjlerde bol miktarda dikili olmasına, hem de tepelik ve dağlık kesimlerde doğal olarak geniş yayılış göstermelerine bağlanabilir. Türkiye'de gerçekleştirilen diğer aeropalinolojik çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır. Bunlardan bazılarını verecek olursak; Manisa, Bursa, Ankara, Zonguldak ve Bartın gibi illerde ve Buca (İzmir) ilçesinde odunsu bitki polenlerinin otsu bitki polenlerine göre atmosferde çok daha yoğun olduğu bildirilmektedir. İzmir'de gerçekleştirilen diğer bir çalışmada da, odunsu bitkilere ait polenlerin otsulara göre havadaki yoğunluklarının daha yüksek değerlerde olduğu rapor edilmiştir.

Avrupa'da en önemli allerjik polenlerin Betulaceae, Poaceae, Asteraceae, Oleaceae ve Urticaceae familyası üyelerine ait olduğu rapor edilmektedir. Ülkemizde tüm istasyonlarda atmosferde yoğun olarak polenlerine rastlanan taksonların allerjik dereceleri aşağıda verilmiştir: Aytuğ (1995) tarafından Türkiye'de toplam 1130 taksona ait polenin allerjen etkilerinin bulunduğu bildirilmektedir. Türkiye florasında yaklaşık 10.000'den fazla



ŞEKİL 1 ■ Allergik polenlerin süresi ve yoğunluğu. (Aytuğ B).

bitki taksonunun varlığı bilindiğine göre, bu oranın 1/10 gibi küçümsenemeyecek değerlerde olduğu göze çarpmaktadır. Polenlerin allerjenlik dereceleri ise, bu polenlere ait bitki türlerinin çevrede az veya çok olarak yayılışına ve üretilen polen miktarlarına bağlıdır. Ayrıca bir cinse ait değişik türlerin allerjik etkileri de farklı olabilmektedir.

(Tablo 1)'de görüldüğü gibi Türkiye'de yapılan atmosferik polen çalışmalarında Acer, Ambrosia, Betula, Carpinus, Olea, Chenopodium, Gramineae, Amaranthus, Compositae, Corylus, Ericaceae, Plantago, Quercus, Xanthium ve Parietaria officinalis gibi taksonlar en yüksek allerjik etkilere; Salix, Populus, Casuarina, Cupressus, Eucalyptus, Fagus ve Pinus gibi taksonlar ise düşük allerjik etkilere sahiptir.

Türkiye'de allerjik hastalıkların görülme oranı % 15-18 arasındadır. Diğer bazı ülkelerde ise bu oran % 3.2- % 42 arasında değişmektedir (Tablo 2). Polenlere karşı duyarlı olan kişiler açısından atmosferdeki allerjik polen konsantrasyonlarının belirlenmesi son derece büyük önem taşımaktadır. Çünkü aeropalinolojik çalışmalar her bölgeye ait havadaki allerjik polen çeşitlerini, bunların yoğunluklarını ve disseminasyon zamanlarını tespit ederek polenlere karşı hassas olan kişilere ve hekimlere bu hastalığın safhalara ulaşmadan önceden bazı tedbirlerin alınabilmesini sağlamaktadır.

EV TOZU VE EV TOZU AKARLARI

Ev tozunun allerjen kaynağı olarak tanımlanması, ilk defa 1921 yılında olmuştur. Bu tarihte Kern, allerjik rinit ve astımı olan pek çok hasta-

TABLO-1 ■ Ülkemizin çeşitli yörelerinde gerçekleştirilen atmosferik polen çalışmalarında yoğunlukları fazla olan taksonlar, allerjik dereceleri ve bilinen allerjenleri

Taksonlar	Allerjen derecesi	Allerjenler
Acer (akçaağaç)	*,***	-
Ailanthus (kokarağaç)	**	
Alnus (kızılğaç)	**	
Ambrosia (üzüm-motu)	***	Amb a 1 ,Amb a 2 ,Amb a 3 , Amb a 5 ,Amb a 6, non-spesifik lipit transferaz öncüsü ve Amb a 7
Artemisia (pelinotu)	**	
Betula (huş ağacı)	*,***	Art v 1 ,Art v 2 glikoprotein, Art v 3 lipit transferaz
Carpinus (gürgen)	*,***	Bet v 1 majör Betula allerjini, Bet v 2 bir profilin ,Bet v 3 ,Bet v 4,Bet v 5 ,Bet v 7. Bet v 2 bir profilin
Castanea (kestane)	*,***	Car b 1, Bet v 1-homolog
Casuarina (demirağacı)	**	Cas s 1,profilin
Cedrus (sedirağacı)	***	
Chenopodium	**	35 kDa, 2Salbümin
Chenopodiaceae/Amaranthaceae	*,***	
Amaranthus	*,***	
Compositae	*,***	14-kDa ve 35-kDa allerjen
Corylus (findık)	*,***	
Cupressus (servi)	*,***	Cor a 1,4 tane Cor a 1 izoformu, profilin, 14-96 (kDa), 42 kDa,43 kDa arasında değişen majör allerjen
Cupressaceae/Taxaceae	*,**	
Ericaceae	*	
Eucalyptus (ökaliptus)	***	
Fagus (kayın)	*,**	
Fraxinus (dişbudak)	*,**	
Gramineae (buğday-giller)	*,***	Fra e 1 ,Fra e 1,Fra e 2, profilin ,Fra e 3, Fra e 9, Phl p 1,Dac g 1,2,3,4,5
Juglans (ceviz)	*,***	
Ligustrum (kurtbağrı)	*,***	Moleküler ağırlığı 20, 19, 40 ve 70 kD arasında değişen allerjenler mevcut ancak, belirlenen tek allerjen Lig v 1
Morus (dut)	*,***	
Olea (zeytin)	***	Ole e 1, Ole e 2, Ole e 3, Ole e 4, Ole e 5, Ole e 6, Ole e 7, Ole e 8,, Ole e 9, Ole e 10
Ostya (kayacık)	**	
Pinaceae	*	
Pinus (çam)	*	
Plantago (sinirotu)	*,**,*	Pla l 1, 17, 19, ve 40 kDa
Platanus orientalis (çınar)	**	
Populus (kavak)	*,**	Que a 1,
Quercus (meşe)	***	
Rumex (kuzukulağı)	**	
Salix (söğüt)	*,***	50-kDa
Tilia (ihlamur)	**	
Ulmus (karaağaç)	**	
Urticaceae (ısırgan)	*,***	Xan Ib V ve Xan VIa
Xanthium (pıtrak)	*,***	Par o 1 8
Parietaria officinalis	***	
Urtica dioica	*,**	

*: Düşük derecede allerjen ** : Orta derecede allerjen ***: Yüksek derecede allerjen

TABLO-2 ■ Bazı ülkelerde polene bağlı allerjik hastalıkların %değerleri

Ülke	%	Ülke	%
Ülke	%	Ülke	%
Hırvatistan	15-20	Hollanda	6.6
Danimarka	3.2	Yeni Zelanda	15-20
İngiltere	11-24	Norveç	10-20
Finlandiya	14	İspanya	10
Fransa	6-18.5	İsviçre	4.4-14.2
Almanya	9.5-22.5	İsveç	13
İtalya	13	Türkiye	15-18
İsrail	15	Amerika BD	10-42
Japonya	12.9-32.7		

nın, kendi evlerinden elde edilen toz ekstraları ile yapılan cilt testlerine pozitif yanıt verdiklerini bildirmiştir. Bunu takiben, her ne kadar standardizasyon sağlanmamış olsa da, elektrik süpürgesi torbalarına toplanan tozlardan ticari ekstralar elde edilmiş ve bu örneklerden teşhis ve immünoterapide yararlanılmaya başlanılmıştır. Ev tozu; hayvan tüyü, böcek ve mantar gibi farklı allerjen kaynaklarını içerir (Tablo 3).

1967 yılında Spieksma ve Voorhorst, Hollanda'daki en önemli ev tozu allerjeni kaynağının bir ev tozu akarı (*Dermatophagoides pteronyssinus*) olduğunu gösterdiler. Bu araştırmacılar, aynı zamanda ev tozu akarlarının çoğaltılması için gerekli tekniği de geliştirerek, ev tozu akarlarının ticari olarak elde edilmesinin önünü açmış oldular. Sonraki yıllarda, İngiltere, Avustralya, Japonya ve Brezilya'da yapılan çalışmalarda, ev tozu akarına karşı pozitif cilt testi yanıtı ile astım arasında önemli bir ilişki bulunduğu ortaya konmuştur. Ev tozundan allerjenleri saf olarak elde etme çabaları, klasik immünokimyasal yöntemler ile uzun süre başarısızlıkla sonuçlandıktan sonra, saf olarak elde edilen ilk allerjen, kediyeye (*Felis domesticus*) ait Fel d 1 olmuştur. 1980 yılında klasik protein saflaştırma yöntemleri kullanılarak ilk akar allerjeni olan Der p 1 elde edilmiştir. Fel d 1'de olduğu gibi, bu protein de başlangıçta poliklonal tavşan antiserumunu kullanılarak elde edilmiştir. Ev içi proteinlerin tanımlanması ve ölçülmesindeki en önemli adım, allerjenlere karşı monoklonal antikoların (mAb) geliştirilmesi olmuştur. Bu yöntem; ekstralardaki, toz örneklerindeki ve havada taşınan taneciklerdeki allerjenleri ölçmek için oldukça duyarlı ve özgün bir yöntemdir. Bu sayede allerjenden kaçınma yöntemleri daha iyi tanımlanmış, allerjenlerin saf şekilde elde edilmesine yardımcı olarak amino asid dizilimlerinin belirlenmesinin önü açılmıştır. Günümüzde, allerjen düzeylerini ölçmek için yaygın şekilde kullanılan yöntem, radyoaktif madde veya enzim işaretli ikincil antikor kullanan mAb temelli, iki taraflı immüno-metrik test (RAST, ELISA) yöntemidir. Ev içi allerjenleri ile ilişkili bir sonraki önemli adım, allerjenlerin klonlanması ve ya-

TABLO-3 ■ Ev tozunda bulunan allerjen kaynakları

Akaridler	Mantarlar
Ev tozu akarları	Penicillium
Dermatophagoides pteronyssinus	Aspergillus
Dermatophagoides farinae	Cladosporium
Euroglyphus maynei	Diğer
Blomia tropicalis	Polenler
Depo akarları	Mefruşatta bulunan at tüyü
Diğerleri	Diğerleri
Örümcekler	Cırcırböceği
Kitap böcekleri	Sinekler
Memelliler	Güve
Kedi (Felis domesticus)	Titresinek (Chironomus plumosa)
Köpek (Canis familiaris)	Böcekler
Tavşan	Hamamböcekleri
Gelincik	Blatella germanica
Kemirgenler	Periplaneta americana
Fare (Mus musculus)	Blatta orientalis
Sıçan (Rattus norvegicus)	

pılarının belirlenmesi olmuştur. 1988 yılında bir grup araştırmacı, Der p 1 allerjenini klonlayarak yapısını tam olarak ortaya koydular: Der p 1 dizisi sistein proteazlar ile dikkat çekici bir şekilde homoloji gösteriyordu. Bunu takiben diğer akar allerjenleri, Fel d 1 ve hamamböceği allerjenleri klonlandı. Allerjenlerin klonlanması allerjen dizilerinin belirlenmesine yardımcı olmasının ötesinde, rekombinan proteinlerin üretilmesinin de önünü açmıştır.

Dünyanın pek çok yerinde, ev tozu akarları iç mekanlarda bulunan allerjenlerin önemli bir kaynağını oluşturmaktadır. Özellikle nemli bölgelerde akarlar oldukça yaygındır ve bu bölgelerde toplumun yaklaşık %30'unda en az bir akar türüne karşı cilt testi pozitifliği bulunmaktadır. Duyarlı kişilerin bu allerjenlere maruz kalması yıl boyu allerjik rinit, allerjik astım ve atopik dermatite neden olabilmektedir. Adı geçen hastalıkların tedavisinde bu allerjenlerden korunma oldukça önemli bir yer tutmaktadır.

AKARLARIN SINIFLANDIRILMASI

Filum Atropodası (kafadan bacaklılar) 3 subfilumdan oluşmaktadır: Uniramia, Crustacea ve Chelicerata. Ev tozu akarları Chelicerata subfilumunda, Arachnida sınıfında, Acari takımında ve Astigmata alttakımında yer alan kafadan bacaklılardır (Tablo 4). Akarların diğer alttakımları Mesostigmata, Prostigmata, Metastigmata ve Oribatida'dır.

Chelicerata alttakımında akarlar ek olarak, deniz örümcekleri, at yengeçleri, örümcekler ve akrepler yer alır. Insektler, çıyan ve kırkayaklar ise Uniramia alttakımında yer alır. Bu nedenle akarlar insektler ile yakın

TABLO-4 ■ Artropoda filumunun kısaltılmış sınıflaması.

Filum Atropoda

1. Subfilum Uniramia

Sınıf Insecta (insektler)

Sınıf Myriapoda (çıyan, kırkayak)

2. Subfilum Crustacea

Sınıf Malacostraca (kerevit, istakoz, yengeç)

Sınıf Maxillopoda (kürekayak)

3. Subfilum Chelicerata

Sınıf Merostomata (at nalı yengeci)

Sınıf Pycnogonida (deniz örümceği)

Sınıf Arachnida

Takım Aranea (örümcek)

Takım Opiliones (uzun bacaklı örümcek)

Takım Scorpiones

Takım Pseudoscorpiones

Takım Solifugae (kamçılı akrep)

Takım Acari

Altakım Mesostigmata (parazitik akarlar)

Altakım Prostigmata (pire)

Altakım Metastigmata (kene)

Altakım Astigmata (ev tozu, depo ve uyuz akarları)

Altakım Oribatida (toprak akarları)

akraba değildirler. Akar morfolojisi ve fizyolojisi pek çok özelliği ile insektlerden farklılık gösterir. Örneğin, akarlar temel olarak guanin ekskretede ederlerken, insektler ürik asit ekskrete ederler. Bu farklılıklardan dolayı, böcek popülasyonlarını kontrol etmede başarıyla uygulanan insektisidler ve büyümeyi kontrol eden regülatörler, akar popülasyonlarını kontrol etmede yeterli olamamaktadır.

Acari Takımının üyeleri, buldukları mikroçevreyi sömüren bir grup canlıdan oluşmaktadır. Bazı türleri kuşların ve memelilerin nazal pasajlarında, bazı böceklerin trakealarında (akarlar bal arıları için önemli bir salgın ve öldürücü hastalık sebebidir), insanların ve diğer memelilerin saç foliküllerinde, kuşların tüylerinde, sürüngenlerin deri pullarında ve mantarlarda yerleşir. Pek çok türü bitki parazitidir. Bunlar limon, elma, çilek, fasulye ve buğday ekinlerinde salgınlara neden olur. Birçok türü de kuşlarda, memelilerde ve sürüngenlerde kanla beslenen ektoparazitler (kene vb.) ve tifüs ve Lyme hastalığı gibi çeşitli hastalıkların bulaşmasına yol açabilirler. Ülkemizde 950 kadar akar türü ve alt türü bulunmaktadır.

ALLERJİK REAKSİYONA NEDEN OLAN AKARLAR

Ev tozunda bulunan akarlar dışında, insanlarla temas halinde olan pek çok akar türü allerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Kırmızı tu-

runçgil akarı (*Panonychus citri*) ve iki benekli örümcek akarı (*Tetranychus urticae*) elma bahçelerinde sıklıkla bulunan zararlılardır. *Hemisarcoptes cooremani*, meyve bahçelerinde, bahçelerde bulunabilen ve bazı böceklerin paraziti olan bir akar türüdür. Bu akarın son zamanlarda IgE aracılı reaksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir. Cilt altında tüneller kazanan uyuz akarları (*Sarcoptes scabiei*), çoğu enfekte kişide IgE aracılı yanıtta neden olabilir. Depo akarları da maruz kalan kişilerde allerjik reaksiyonlara yol açabilmektedir.

EV TOZUNDA BULUNAN AKARLAR (DOMESTİK AKARLAR)

Akarlar, Acari takımına ait eklembacaklılardır. Bu sekiz bacaklı canlılar çıplak gözle görülemeyecek kadar (0.33mm) küçüktür. Ev tozu akarı terimi sıklıkla, Astigmata alttakımının Pyroglyphidae ailesine ait akarları tanımlamak için kullanılır. Bununla birlikte, diğer ailelere ait akarlar da ev tozunda bulunur. Domestik akar terimi hem Pyroglyphidae ailesinden hem de diğer ailelerden olan akarları tanımlamaktadır. Astigmatid akarlar organize bir solunum sistemleri olmaması nedeni ile alışılmışın dışındadır. Bu canlılar aerobiktir ve O₂ ve CO₂ değişimini tüm vücut yüzeyleri aracılığı ile yaparlar. Temel besinlerini evlerdeki deri ve diğer organik atıklar oluşturur. Pyroglyphidae ailesi 16 cins ve 46 tür içermektedir.

Ev tozunda 13 tür bulunmuştur. Bunlardan 3'ü tüm dünyada evlerde son derece yaygındır ve akarlar ailesine ait allerjenlerin en önemli kaynağını oluştururlar. Avrupa'da en sık rastlanılan türler *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* ve *Euroglyphus maynei*'dir. Bu türler ılıman iklimlerde bulunur. Tropikal iklimlerde depo akarı *Blomia tropicalis* diğer Pyroglyphid akarlarla birlikte evlerde en sık bulunan akarlardır. Diğer astigmatid akarlar (depo akarları) da evlerde bulunabilir ve bunlar da önemli allerjen kaynağıdır. Bunların en önemlileri Glycyphagidae (*Glycyphagus domesticus*, ve *Lepidoglyphus destructor*), Acaridae (*Tyrophagus putrescentiae* ve *Acarus siro*) ve Chortoglyphidae (*Chortoglyphus ancutatus*) ailelerinde yer alan türlerden oluşur. Depo akarları gıdaların saklandığı ambar, depo ve silolarda bulunur ve buralarda çalışan duyarlı kişilerde allerjik rinit ve astıma neden olabilir. Bitkilerin parazitik akarları (Tetranychidae-örümcek akarlar ve Tarsonemidae) da evlerde bulunabilir, ancak bunların ev içi allerjeni olarak anlamları tam olarak bilinmemektedir.

EV TOZU AKARLARININ PREVELANSI

Tüm dünya genelinde evlerde en sık bulunan pyroglyphid akar *Dermatophagoides farinae* ve *Dermatophagoides pteronyssinus*'tur. Kuzey

Amerika'daki evlerde genellikle *D farinae*; Avrupa'daysa *D pteronyssinus* ön planda bulunur. *E maynei* bazı ıllman bölgelerde yaygın olabilir ve bazen yoğunlukları *D farinae* ve *D pteronyssinus*'un düzeylerini geçebilir. *Blomia tropicalis* subtropik ve tropik iklimlerde evlerde önemli bir allerjen kaynağıdır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 8 farklı coğrafik bölgede bulunan evlerde yapılan bir çalışma, evlerin çoğunda *D farinae* ve *D pteronyssinus*'un birlikte bulunduğunu gösterdi. Bununla birlikte, genellikle her evde bir tür daha egemendi ve toplam akar popülasyonunun %70'inden fazlasını bu tür oluşturuyordu. Bu çalışmadaki her bir coğrafik bölgede çok az evde sadece bir akar türü bulunuyordu. Bu çalışmadaki önemli bir bulgu, aynı coğrafik bölgede, mevcut egemen akar türünün evden eve farklılık göstermesiydi. Bu nedenlerle bir hasta cilt testleri ve immünoterapi açısından değerlendirilirken her iki türle de test yapılması önemlidir.

EV TOZU AKARLARININ HAYAT SIKLUSU VE YAŞAM KOŞULLARI

Akarların başlıca besin kaynakları insan veya hayvanların deri döküntüleridir. *Dermatophagoides* adı bu durumu belirten bir terimdir. Ev tozu akarları eşeyli olarak ürerler. Dişide spermiler seminal vezikülde depolanır ve ovulasyon sırasında yumurtayı döllemek üzere ovidukt içine alınır. Kopülasyonun olduğu bursanın ve seminal vezikülün yapısı türe özgüdür ve *Dermatophagoides* türlerinin tanımlanması için kullanılabilir. *D farinae*, *D pteronyssinus* ve *E maynei*'nin hayat siklusu 5 evreden oluşur: yumurta, larva, protonimf, tritonimf ve erişkin. Yumurtadan erişkin şekle geçiş ve tüm popülasyonun büyümesi ve genişlemesi hem nispi nem oranı hem de sıcaklık ile yakından ilişkilidir. Laboratuvar çalışmaları *D pteronyssinus* için en uygun çoğalma ısısının 25°C olduğunu göstermiştir. Daha düşük (10, 15 ve 20°C) ile daha yüksek ısılarda (30-35°C) büyüme oranları daha yavaştır. Ev tozu akarlarının vücut ağırlıklarının %70-75'i sudan oluşur. Akarlar vücutlarındaki suyu, havadaki buharı absorbe ederek temin ederler. Dişi *D farinae*'ların 20-25°C sıcaklıkta vücut su dengelerini koruyabilmeleri ve hayatta kalabilmeleri için gerekli en düşük kritik nispi nem oranı %55 kadardır. Kritik nispi nem oranı sıcaklığa bağlıdır. *D farinae* için 15-35°C arasındaki sıcaklıkta kritik nispi nem oranı %55'ten %75'e kadar değişiklik gösterir. 23°C sıcaklık ve %75 nispi nem varlığında *D pteronyssinus* için 26 ve *D farinae* için 34 gün süren üreme dönemi sonunda her bir tür günde 2-3 yumurta üretir. %65-75 arasında nispi nem varlığında haftalık ortalama popülasyon büyümesi *D pteronyssinus* için %32.5 ve *D farinae* için %17.3'tür. Günlük ortalama nem oranının %50'nin altında tutulması, sonraki 2-8 saat boyunca nem oranı %50'yi aşırsa dahi, *D farinae* popülasyonunun büyüme-

sini, dolayısıyla allerjen üretimini etkin bir şekilde baskılar. Günlük ortalama nem oranının %75-85 arasında olduğu yerlerde bu akarların gelişmesini tamamen baskılamak için göreceli nem oranının 22 saat boyunca %35'in altında tutulması gerekir.

Akar allerjenleri genellikle yerdeki toza çökmüş durumda bulunur. Ortamdaki tozun havaya karışmasına neden olabilecek etkinlikler (halıda oyun oynanması, yerlerin süpürülmesi vs.) duyarlı kişilerde yakınmalara yol açar. Evlerde sıklıkla yataklarda, çarşaflarda, yatak nevresim takımlarında, battaniyelerde, kumaş kaplı koltuklarda, halılarda, perdelerde, elbiselerde, peluş oyuncaklarda bulunur. Dış ortam nem oranının arttığı ilk ve sonbahar aylarında akar topluluklarında artış görülse de, esas önemli olan halı, yatak, kıyafetlerdeki göreceli nem oranıdır. Nem oranı düşürüldüğünde ve oldukça kuru bir ortam sağlandığında dahi, akarların ölmesi ayları ve akar allerjenlerinin ortamdaki uzaklaştırılması daha uzun süreleri gerektirir.

AKAR ALLERJENLERİNİN KAYNAĞI VE ÖZELLİKLERİ

Akar vücut parçaları ve feçesi pek çok akar allerjeninin kaynağını oluşturur. Akarların feçesleri ile ilişkili allerjenler akarların sindirim sisteminden köken alan enzimlerdir. Akarlara ait fekal topakların çapları 10-35 µm'dir ve bu açıdan polenlere benzerler. Akarların hayatlarının bir evrelerinden diğerine geçerken kullandıkları ve vücut parçacıklarını eriten enzimler olasılıkla önemli allerjen kaynağıdır. Akarların beslenmeleri sırasında çevrede bıraktıkları tükürük kısımları da allerjeniktir. Ölümünden sonra, vücut parçalanırken vücut sıvılarındaki çözünebilir proteinler açığa çıkar. Bu proteinlerden bir kısmı allerjenik olabilir. Akar allerjenleri biyokimyasal kompozisyonları, dizi homolojileri ve moleküler ağırlıklarına göre özel gruplara ayrılır.¹⁻¹³ Allerjeni tanımlayan ilk 3 harf cins adını, sonraki ilk harf tür adını, bunu takip eden sayı ise allerjenin izole ediliş sırasını gösterir. Akar allerjenlerine ait özellikler (Tablo 5)'de verilmiştir.

Grup I allerjenler, bitki ve memelilerdekine benzer şekilde sistein proteaz aktivitesi gösteren glikoproteinlerdir. Bunlar akarların sindirim sisteminde bulunan hücrelerden köken alırlar. Der p 1, insan B hücrelerinin membranında bulunan CD23 IgE ve T hücrelerinde bulunan IL-2 reseptörlerinin CD25 alt biriminin yarılmasına neden olarak allerjenik etkide artışa neden olur. Der f 1 ve Der p 1 arasında %80 dizi homolojisi vardır ve çapraz reaksiyon veren epitoplari bulunur. Bununla birlikte, türe özgü epitoplari da bulunur. Grup II allerjenler 14-kd'luk nonglikolize proteindir. Der f 2 ve Der p 2 arasında %88 homoloji vardır. Grup II allerjenler akar erkek üreme yolu sekresyonları ile ilişkilidir. Grup I ve II allerjenler arasında çapraz reaktivite veya homoloji bulunmaz. Akarlara ait allerjenlerle (Der p 10) hamamböceği allerjenleri arasında (tropomyozin) çapraz

TABLO-5 ■ Grup 1 ve 2 allerjenlerin özellikleri ve hastaların bunlara karşı reaktivite yüzdesi.

Allerjenin grubu	Tanınlanmış özgün allerjenler	Moleküler ağırlık (kd)	Reaktivite sıklığı	Homoloji
Grup I	Der f1, Der p 1, Eur m 1, Der n 1	25	>90	Sistein proteaz, papain, aktinidin, katepsin H ve B
Grup II	Der f2, Der p 2, Eur m 2, Tyr p2, Lep d 2	14	>90	Primatların epididim proteinleri
Grup III	Der f 3, Der f 3	29-30	20	Tripsin, serin proteaz

reaksiyon bulunur. Tropmyozine bağlı benzer ilişki, akarların karidesle de çapraz reaksiyon vermesine neden olabilir.

Grup III alerjenler de sindirim enzimlerinden oluşur. Grup II-I allerjenlerin ev tozu içindeki kantitesi, ilk iki gruptan çok daha düşüktür. Ev tozu akan allerjisi olanların sadece %20'sinde bu grup allerjenlere duyarlılık bulunur. Akar allerjenlerinin 2 µg/g'ın üzerinde bulunması, akarlar karşı allerjik duyarlılık gelişmesine neden olurken; 10 µg/g'ı aşan değerler ise, duyarlı kişilerde astım alevlenmesinde yol açan sınır değer olarak kabul edilmektedir.

Ülkemizde ev tozu akarlarıyla ilgili ilk çalışmalar 1970'li yılların sonlarına doğru Gürbüz ve Mutluay tarafından başlatılmıştır. Bu araştırmacılar allerjik rinit ve astımı olan 49 hastanın 16'sının evlerinde ev tozu akarı tespit ettiler. 1988 yılında Budak ve Özbilgin, "Ege Bölgesi Ev Tozu Akarı Faunası" adlı çalışmalarında topladıkları 510 örneğin $\frac{3}{4}$ 'ünde ev tozu akarı bulduklarını bildirdiler. Bu çalışmada örneklerin toplandığı evlerin denizden yüksekliği ile akar saptanan ev sayısı arasında ilginç bir ilişki olduğu görülüyordu. Buna göre denizden yüksekliği 0-300 metre olan evlerin %87'sinde; 300-600 metre olan evlerin %69'unda ve 600-945 metre olan evlerin %27'sinde ev tozu akarı bulunuyordu. 1991 yılında Ankara'da 95 evin oturma ve yatak odalarından toplanan ev tozu örneklerindeki akar türleri araştırılmıştır. Bu araştırmada yatak odalarında %19, oturma odalarında ise %17 oranında ev tozu akarı bulunmuştur. Bulunan dominant akar *D. pteronyssinus*'tur. 1997 yılında Kalpaklıoğlu ve arkadaşları Anadolu'nun beş farklı bölgesinden topladıkları 133 örnekten Berlese metodu ile hazırlanmış slaytları inceleyerek ev tozu akarlarını incelediler ve evlerin 32'sinde ev tozu ve/veya depo akarı bulunduğunu bildirdiler. Aynı araştırmacılar daha sonra ülkemizin yedi coğrafik bölgesinde yürüttükleri daha kapsamlı çalışmalarında ev tozu örneği topladıkları 930 evin %18'inde ev tozu akarı saptadıklarını ve bunların büyük çoğunluğunu (%83) *D pteronyssinus*'un oluşturduğunu bildirdiler. Bu çalışmada akarların en yoğun bulunduğu bölgeler %48.4 ile Akdeniz Bölgesi ve

%46 ile Karadeniz Bölgesi; en az bulunduğu bölgeler ise İç ve Doğu Anadolu Bölgeleri olmuştur. Bu çalışmada ortalama sıcaklığın 15°C ve üzerinde olması; nem oranının %40'ın üzerinde bulunması ve rakımın 300 metrenin altında bulunmasıyla akar yoğunluğu arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ülkemizin değişik merkezlerinde yapılan diğer çalışmalarda da ev tozu akarının görülme sıklığı %1-85 arasında değiştiği görülmektedir.

Türkiye'de ev tozu akarı allerjen düzeylerini inceleyen çalışma sayısı-ya oldukça kısıtlıdır. Gülbahar ve arkadaşları Der p 1, Der f 1 akar allerjenlerini semikantitatif ELISA yöntemiyle değerlendirdikleri çalışmalarında İzmir'de ev tozu örneği topladıkları evlerin %53.8'inde akar allerjeni saptadılar. En sık bulunan akar *D pteronyssinus*'tu. Evlerin %51.3'ünde temel *D pteronyssinus* allerjeni olan Der p 1 mevcuttu. *D farinae* ise daha nadirdi ve evlerin sadece %15.4'ünde mevcuttu. Akar allerjeni bulunan evlerin %71.4 *D pteronyssinus*, %4.7'sindeyse *D farinae* tek başına; evlerin %23.9'unda ise her iki allerjen birlikte bulunuyordu.

Aynı araştırmacılar, ilköğretim okullarındaki ev tozu akarı (Der p 1 ve Der f 1) allerjen düzeylerini değerlendirdikleri diğer çalışmalarında toz örneği aldıkları okulların tümünde Der p 1 (medyan 0.82 µg/g; aralık 0.39-2.7 µg/g) ve %86.3'ünde Der f 1 (0.40 µg/g; 0.21-1.85 µg/g) saptadılar. Anasınıflarındaki akar allerjeni düzeyleri de benzerdi (Der p 1 için 0,42 µg/g; 0.39-2.20 µg/g ve Der f 1 için 0.59 µg/g; 0.22-2.51 µg/g).

MANTARLAR

Mantarlar, küf, maya gibi mikroorganizmlardan oluşan, diğer canlılarla parazit, saprofit ya da simbiyoz olarak yaşayan, klorofilsiz bitkisel yapılardır. Thallophyta filumunun üyeleridir. allerjiye yol açan çoğu mantar saprofitiktir. Çok düşük ısı ortamları hariç hemen her ortamda kolayca yaşamlarını sürdürebilirler ve allerjenik sporlarını atmosfere yüksek miktarlarda bırakarak duyarlı kişilerde allerjik sorunlara neden olabilirler. Allerjik hastalıklara neden olan mantar allerjenlerinin en önemlileri Moniliales türünde bulunur (Tablo 6).

Mantarlar özellikle sıcak ve nem oranının yüksek olduğu alanlarda yüksek oranlarda gelişme imkanı bulurlar. Bu nedenle atmosferdeki spor düzeyleri mevsimsel değişiklikler gösterebilir. Mantar sporları genellikle küçüktür ve çapları 3-10 µm arasında değişir. Bu nedenle solunum yollarında aşağı seviyelere kadar inerek allerjik rinit kadar allerjik astıma da yol açabilirler. Bilinmeyen sebeplerden ötürü çocuklarda erişkinlere oranla daha çok mantar duyarlılığı bulunmaktadır. Atmosferde en yaygın bulunan mantarlar *Cladosporium*, *Alternaria* ve *Stemphyllum*'dur. Bu mantarlar çayır mantarlarıdır; en iyi şekilde bitkilerin üzerinde ve toprakta çürümekte olan bitki parçaları üzerinde gelişirler. Bunlara ait sporlar genel-

TABLO-6 ■ Belli başlı mantar sınıfları

Sınıf Zygomycetes	Sınıf Deuteromycetes
<i>Rhizopus nigricans</i>	Tür Sphaeropsidales
<i>Mucor plumbeus</i>	Tür Moniliales
Sınıf Ascomycetes	Aile Moniliaceae
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Chaetomium globosum</i>	<i>Aspergillus niger</i>
Sınıf Basidiomycetes	<i>Penicillium chrysogenum</i>
Altsınıf Heterobasidiomycetes	<i>Penicillium glabrum</i>
<i>Ustilago maydis</i>	<i>Botrytis cineria</i>
<i>Puccinia graminis</i>	<i>Monilia sitophila</i>
Altsınıf Homobasidiomycetes	<i>Trichoderma viride</i>
<i>Agaricus campestris</i>	Aile Dematiaceae
<i>Coprinus micaceus</i>	<i>Alternaria alternata</i>
	<i>Cladosporium cladosporioides</i>
	<i>Cladosporium herbarum</i>
	<i>Helminthosporium sp.</i>
	<i>Stemphyllium sp.</i>
	<i>Curvularia sp.</i>
	<i>Pullularia pullans</i>
	Aile Tuberculariaceae
	<i>Fusarium roseum</i>
	<i>Epicoccum nigrum</i>
	Aile Cryptococcaceae
	<i>Rhodotorula rubra</i>
	<i>Sporobolomyces salmonicolor</i>

likle ilkbahar ve yaz aylarında atmosferde artış gösterir. Etrafın karla kaplandığı kış aylarındaysa sporlarına hemen hiç rastlanmaz. *Helminthosporium* ve *Fusarium* diğer çayır mantarlarıdır. Bunlar ve bazı diğer mantarlar toprakta çoğalırlar ve toprağın sürülmesi sırasında büyük miktarda spor atmosfere dağılır. Bazı mantarlar iç ortamlarda gelişme imkanı bulurlar ve duyarlı kişilerde yıl boyu süren ve iç ortamda artış gösteren allerjik yakınmalara yol açarlar. *Aspergillus* ve *Penicillium*, bu grup mantarlara örnektir. Bu mantarların sporlarının yoğunluğu genellikle mevsimsel değişiklik göstermez. Bu mantarlara zaman zaman depo mantarları adı da verilir; çünkü depolanmış tohum, sebze ve meyvelerin üzerindeki çürümeden başlıca bunlar sorumludur. Özellikle nemli ve sıcak iç ortamlarda, bu arada ısınma için kalorifer ve klima kullanılan ortamlarda ve banyo, mutfak gibi ev bölümlerinde kolay şekilde çoğalabilirler. Evde bulunan ve sık sulanan bitkiler, hayvan atıkları, duvar kağıtlarının arkası ve mobilyalar ile peluş oyuncaklar yoğun bir şekilde mantar sporu içerebilirler. Uygun şartlarda saklanmayan gıdalar da *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Mucor*, *Rhizopus* gibi mantarların üremesine neden olabilir.

En allerjenik mantarlar *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* ve *Penicillium*'dur. Duyarlı bir kişinin allerjik yakınmalarının fungal allerjenle-

re bağlı olduğunun ortaya konulması önemli bir klinik sorundur; çünkü ev tozu akarlarında olduğu gibi mantar sporlarıyla temas yıl boyu sürer ve kesin bir mevsimsel özellik göstermeyebilir. Atmosferik ölçümlerde saptanan spor sayısı genellikle oldukça fazladır ve bu sayı polen sayısını 1000 kat aşacak kadar yoğun olabilir. İç ortamlarda bulunan sporlar da yıl boyu yakınmalara yol açabilir. Eğer gözle görünür bir mantar kolonisi söz konusu değilse yakınmaların neye bağlı olduğunu anlamak her zaman kolay olmayabilir.

Ülkemizde atmosferdeki mantar sporu yoğunluğuyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ayata ve arkadaşları, 1989 yılında İzmir ilinin çeşitli semtlerinde aylara göre atmosferin fungal florasını inceledikleri çalışmalarında, saptanan toplam 2603 küf kolonisinin %37.5'ünü *Cladosporium*, %15'ini *Alternaria*, %13.5'ünü *Mycelia sterilia*, %9.8'ini *Penicillium*, %6.3'ünü *Phoma* ve %5.2'sini de *Aspergillus*'un oluşturduğunu bildirdiler. Ankara atmosferinde saptanan sporların (429,264/m³) büyük çoğunluğunu *Cladosporium* (%76) ve *Alternaria*'dan (%6) oluştuğu rapor edilmiştir. Eskişehir, Isparta, Edirne'de de benzer şekilde en sık rastlanan mantar sporu *Cladosporium*'dur. Adana'da iç ortamda bulunan mantar sporu yoğunluğunun incelendiği bir çalışmada en sık rastlanan mantarlar sırasıyla *Cladosporium* (%26.4), *Penicillium*(%24.7) ve *Aspergillus* (%7) olarak bildirilmiştir.

HAYVANSAL ALLERJENLER

Birçok hayvanın sekresyonu ve tüyleri duyarlanmaya ve klinik olarak semptomların açığa çıkmasına yol açacak ölçüde allerjen içerebilir. Batı ülkelerinde evlerde kedi, köpek gibi kürklü hayvanları beslemek oldukça yaygındır ve bu ülkelerde evcil hayvanlara bağlı allerjik hastalıklar yüksek oranlarda görülebilmektedir. Her ne kadar batı ülkelerindeki yaygınlıkta olmasa da ülkemizde büyük şehirlerde evcil hayvan besleme oranları giderek artmaktadır. Batı ülkelerinden farklı olarak ülkemizde sokaklarda yaşayan kedi ve köpekler önemli bir allerjen kaynağı görevi görüyor olabilirler.

Temel kedi allerjini Fel d 1, her biri 70 (zincir 1) ve 92 (zincir 2) aminoasid zincirinden oluşan 17-kDa ağırlığındaki iki alt ünitenin, birbirine disülfid bağları ile bağlanması ile meydana gelmiş 36-kDa ağırlığında glikoprotein yapısındaki bir tetramerdir. Fel d 1 ilk defa 1970'lerde, kedi postu ekstralerinden elde edilmiş ve başlangıçta "kedi allerjini 1" olarak adlandırılmıştır. Fel d 1, dermiste bulunan yağ bezleri ve skuamöz epitelyal hücreler tarafından üretilir. Daha sonra tüyün kökünden uç noktasına ve epidermise yayılır. Yalama işlemi, allerjenin yayılmasını kolaylaştırır. Fel d 1 aynı zamanda kedinin tükürük, lakrimal ve perianal bez salgılarında da bulunur. Fel d 1 üretimi hormonal kontrol altındadır. Erkek

kediler, dişi kedilere oranla daha yüksek düzeylerde Fel d 1 üretirler. Kediler her gün yüksek miktarlarda Fel d 1 üretirler. Günlük üretimin 3-7 $\mu\text{g/gün}$ olduğu bildirilmektedir. Fel d 1'in önemli bir bölümü (%25'inden fazlası), küçük parçacıklardan ($<5 \mu\text{m}$) oluşur. Bu nedenle, Fel d 1 uzunca bir süre havada asılı kalabilir ve kedi ortamdan uzaklaşsa dahi, duyarlı kişilerde yakınmalara yol açabilir. Fel d 1, kedi allerjisi olan hastaların %90-95'inde IgE yanıtına neden olur ve kedi ekstrelerinin allerjenik etkilerinin %60 ile 90'ı, Fel d 1 aracılığı ile gelişir. Minör kedi allerjeni olarak kabul edilen "kedi serum albümini", kedi allerjisi bulunan hastaların %20'sinde IgE yanıtına yol açar. Yeni klonlanan bir kedi allerjeni olan sistatin (Fel d 3), duyarlı hastalardaki yanıtın %10'undan sorumludur. Temel kedi allerjeni olan Fel d 1'in, 1-2 $\mu\text{g/g}$ arasında değişen düzeyleri, allerjik duyarlılığa; 8 $\mu\text{g/g}$ ' ı aşan düzeyler ise, yakınmalarda alevlenmeye yol açabilmektedir. Hava örneklerinde 100 ng/m^3 gibi düşük düzeyler, astım yakınmalarına ve solunum fonksiyon testlerinde bozulmaya neden olabilmektedir. Yakın zaman önce sonuçlanan bazı çalışmalar, bu bilgiler ile çelişir gözükmemektedir. Evlerinde orta düzeyde (4-20 $\mu\text{g/g}$) kedi allerjeni bulunan çocuklarda, kedi allerjenine karşı duyarlılık gelişirken; 20 $\mu\text{g/g}$ 'ı aşan yüksek düzeyde allerjene maruz kalan çocuklarda bir çeşit tolerans gelişmektedir. Bugünkü bilgiler ışığında, kedi allerjenine karşı allerjik duyarlılık gelişmesi için çevrede kedi bulunması veya kedi ile doğrudan temas olması gerekmediği bilinmektedir. Gülbahar ve arkadaşlarının İzmir evlerinde yaptıkları bir araştırmada, toz örneği toplanan evlerin %92'sinde, kedi besleme öyküsü olmaksızın, saptanabilir düzeylerde temel kedi allerjeni Fel d 1 bulunduğu gösterildi. Aynı araştırmacılar İzmir'de örnek toplanan anaokullarının tümünde ölçülebilir düzeyde Fel d 1 (medyan 1.48 $\mu\text{g/g}$; aralık 0.24-8.4 $\mu\text{g/g}$) olduğunu gösterdiler.

Başlıca köpek allerjeni, duyarlı olguların %90'ından fazla deri reaktivitesine yol açan Can f 1'dir. Bu allerjen özellikle köpeğin tükürüğünde ve tüylerinde bulunur. Köpek duyarlılığı olanların küçük bir yüzdesi minör allerjenler Can f 2 ve köpek albüminine duyarlılık gösterir. Köpek albümini minör bir allerjen olmasına karşın duyarlı kişilerde önemli allerjik sorunlara yol açmakta ve kedi albüminiyle çapraz reaksiyona neden olmaktadır. Ülkemizde ayrıca at, çiftlik hayvanları ve kemirici hayvanlar da önemli allerjen kaynağı olabilirler. At kılı endüstride sıklıkla kullanılmakta ve duyarlanmaya neden olabilmektedir. Majör at allerjeni Ecu c 1 bir glikoproteindir. Atın yelesinde, terinde ve idrarında bulunur. Fare veya sıçan gibi hayvanların tüy, idrar ve serumlarında bulunan bazı allerjenler, (Mus m, Rat n) laboratuvar çalışanlarında allerjik sorunlara neden olabilmektedir.

HAMAMBÖCEĞİ

Hamamböceklerinin 50'den fazla türü bulunur. Bunların sadece 7-8 tanesi iç ortamlarda bulunur. Bazı hamamböceği türleri diğerlerine göre

evlerde daha yaygın olarak bulunur. Bunlardan en iyi bilinenleri *Blatella germanica*, *Blatella orientalis* ve *Periplaneta americana*'dır. *Periplaneta americana* diğer hamamböceklerinden daha büyüktür. *B. germanica*'nın *Bla g 1* ve *Bla g 2* olmak üzere iki allerjini tanımlanmıştır. Hamamböceği allerjenleri bu böceklerin gastrointestinal sekresyonlarında ve kitinle kaplı kabuklarında bulunur. Allerjen büyük parçacıklar şeklinde dağılır ve genellikle havada bulunmaz ve evlerde en yoğun şekilde mutfaklarda bulunur. Hamamböceği allerjenlerin ani tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olduğu ilk defa 1960'larda bildirilmiştir. Bunu takiben Chicago'da gecekondularda yaşayan astımlı hastaların %60'tan fazlasında hamamböceği duyarlılığı bulunduğu saptanmıştır. Allerjen yoğunluğunun duyarlılık oluşturması için yüksek yoğunlukta bulunması gerekir. Amerika Birleşik Devletleri'nde gelir durumu düşük olan kişilerin yaşadığı şehir merkezindeki evlerin %41-86'sında, majör hamamböceği allerjenleri olan *Bla g 1* ve *Bla g 2* düzeylerinin hastalığa neden olan düzeyin üzerinde ($\geq 2v$ U/g) bulunduğu tespit edilmiştir. Hamamböceği duyarlılığı bulunan astımlı çocuklarda yüksek allerjen düzeyleri (*Bla g 1* $>8U/g$) yüksek astım morbiditesine neden olmaktadır. Hamamböcekleri genellikle gizli yerlerde barınırlar ve beslenmek üzere geceleri buralardan çıkarlar. Gündüz saatlerinde hamamböceği görülmesi o yerde çok kalabalık bir popülasyon yaşadığının göstergesidir.

Kaynaklar

1. Altıntaş DU, Karakoç GB, Yılmaz M ve ark. Relationship between pollen counts and weather variables in East-mediterranean coast of Turkey. Clin Develop Immunol 2004;11: 87-96.
2. Andersson K & Lidholm J. Characteristics and immunobiology of grass pollen allergens. Int Arch Allergy Immunol 2003;130: 87-107.
3. Arlian LG, Neal JS, Vyszynski-Moher DL. Reducing relative humidity to control the house dust mite *Dermatophagoides farinae*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:852-856.
4. Atambay M, Aycan ÖM, Daldal N. Malatya'da ev tozu akar faunası. T Parazit Derg 2006;30: 205-208.
5. Ayata C, Coşkun Ş, Okyay T. 1989 yılında aylara göre İzmir İli'nin çeşitli semtlerinde havanın fungal florası ve bunun allerjik hastalıklar yönünden önemi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 1991;21: 219-226.
6. Aydoğdu H, Asan A. Airborne fungi in child day care centers in Edirne City, Turkey. Environ Monit Assess 2008; DOI 10.1007/s10661-007-0130-4
7. Aytuğ B. İstanbul Çevresi Bitkilerinin Polen Atlası. İstanbul Üniversitesi Orman Fakültesi Yayınları 1971.
8. Bavbek S, Erkeköl FÖ, Çeter T, ve ark. Sensitization to *Alternaria* and *Cladosporium* in patients with respiratory allergy and outdoor counts of mold spores in Ankara, Turkey. J Asthma 2006;43: 421-426.

9. Behrendt H. & Becker WM. Localization, release and bioavailability of pollen allergens: The influence of environmental factors. *Curr Opin Immunol* 2001;13: 709-715.
10. Bıçakçı A, Canitez Y, Akkaya A ve ark. Bursa ve Türkiye'nin diğer bazı bölgelerindeki atmosferik polen konsantrasyonları. *T Klin Allerji-Astım* 2000;2: 150-155.
11. Bıçakçı A, Olgun G, Aybeke M, ve ark. Analysis of airborne pollen fall in Edirne, Turkey. *Acta Bot Sin* 2004;46: 1149-54.
12. Bıçakçı A, Çelenk S, Canitez Y, ve ark. Türkiye'nin bazı bölgelerinde atmosferik polen çalışmaları, *Astım Allerji İmmünoloji* 2005;3(3):131-137.
13. Bih FY, Wu SS, Ratnayake C, ve ark. The predominant protein on the surface of Maize pollen is an endoxylanase synthesized by a tapetum mRNA with a long 5' leader. *J Biol Chem* 1999;274: 22884-22894.
14. Bousquet J and ARIA Workshop Group. Epidemiology and genetics. *J Allergy Clin Immunol*, 108:S153-161.
15. Bousquet J and ARIA Workshop Group. Allergens and trigger factors. *J Allergy Clin Immunol*, 108:S162-170.
16. Boyacıoğlu H, Haliki A, Ateş M, ve ark. The statistical investigation on airborne fungi and polen grains of atmosphere in İzmir-Turkey. *Environ Monit Assess* 2007;135: 327-334.
17. Çelik GE, Paşaoğlu G. Allerjenler. In: Mısırlıgil Z, editor. *allerjik Hastalıklar*. Ankara: ANTIP AŞ; 2004. p19-36.
18. Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Atambay M, ve ark. House dust mite fauna in western Anatolia, Turkey. *Korean J Parasitol* 2006;44: 259-264.
19. Çolakoğlu G. Airborne fungal spores at the Belgrad forest near the city of İstanbul (Turkey) in the year 2001 and their relation to allergic diseases. *J Basic Microbiol* 2003;43: 376-384.
20. Dickinson HG, Elleman CJ, Doughty J. Pollen coatings: Chimaeric genetics and new functions. *Sex. Plant Reprod* 2000;12: 302-309.
21. Edlund AF., Swanson R ve Preuss D. Pollen and stigma structure and function: The role of diversity in pollination. *Plant Cell* 2004;16 Suppl:S84-97.
22. Emberlin J, Mullins J, Corden J, ve ark. Regional variations in grass pollen seasons in the UK, long-term trends and forecast models. *Clin Exper Aller* 1999;29: 347-356.
23. Erkara İP, Asan A, Yılmaz V, ve ark. Airborne *Alternaria* and *Cladosporium* species and relationship with meteorological conditions in Eskisehir City, Turkey. *Environ Monit Assess* 2007; DOI 10.1007/s10661-007-9939-0
24. Erkman O, Özkan M, Ayyıldız N, ve ark. Checklist of the mites (Arachnida: Acari) of Turkey. Second supplement. *Zootaxa* 2007;1532:1-21.
25. Gemici Y, Seçmen O, Ünal E. (1989). İzmir yöresi polinizasyon takvimi. In: *Türk Tıp Derneği (Eds): III. Ulusal allerjik Hastalıklar Kongresi 20-22 May 1987, 195-210. Cesme-Izmir (Turkey)*.
26. Gülbahar O, Mete N, Kokuludağ A, ve ark. House dust mite allergens in Turkish homes. *Allergy* 2004; 59: 231.
27. Gülbahar O, Sin A, Mete N, ve ark. Sensitization to cat allergens in non-cat owner patients with respiratory allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90: 635-639.

28. Gülbahar, O, Korkmaz M, Erdem N, ve ark. Kedi (Fel d 1) ve Ev Tozu Akarı (Der p 1, Der f 1) Allerjenleri için Önemli bir Kaynak: Anaokulları. XIII. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, Program ve Özet Kitabı, 36, Selçuk, 2005.
29. Gülbahar O, Korkmaz M, Erdem N, ve ark. Okullarda Ev Tozu Akarı ve Kedi Allerjen Düzeyleri: İzmir Sonuçları. XIII. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, Program ve Özet Kitabı, 37, Selçuk, 2005.
30. Güvensen A, Öztürk M. Airborne pollen calendar of Izmir-Turkey. *Ann Agric Environ Med* 2003; 10:37-44.
31. Hesse, M. Entwicklungsgeschichte und Ultrastruktur von Pollenkitt und Exine bei nahe verwandten entomophilen und anemophilen Angiospermisippen der Alismataceae, Liliaceae, Juncaceae, Cyperaceae, Poaceae und Araceae. *Pl Syst Evol* 1980;134: 229-267.
32. Hoidn C, Puchner E, Pertl H, ve ark. Nondiffusional release of allergens from pollen grains of *Artemisia vulgaris* and *Lilium longiflorum* depends mainly on the type of the allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137: 27-36.
33. İnal A, Karakoç GB, Altıntaş DU, ve ark. Effect of indoor mold concentrations on daily symptom severity of children with asthma and/or rhinitis monosensitized to molds. *J Asthma* 2007;44: 543-546.
34. van Lynden-van Nes AMT, İskandarani A, Kalyoncu AF, ve ark. Mite exposure from carpeting in Ankara, Turkey, compared to similar climatic areas in Europe. In; effective mite allergen avoidance in households with asthmatic children (Phd thesis). Eindhoven Üniversitesi yayını Hollanda; 1999;91-100
35. Kalpaklıoğlu AF, Emekçi M, Ferizli A, ve ark. House dust mite fauna in Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997;7:578-582.
36. Kalpaklıoğlu AF, Emekçi M, Ferizli A, ve ark. A survey of acarofauna in Turkey: comparison of seven different geographic regions. House Dust Mite Working Group. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:185-190.
37. Kaplan A. Airborne pollen grains in Zonguldak, Turkey 2001-2002. *Acta Bot Sin* 2004;46:668-74.
38. Kaya Z, Aras A. Airborne pollen calendar of Bartın, Turkey. *Aerobiologia* 2004;1-5.
39. Knox RB & Suphioğlu C. Environmental and molecular biology of pollen allergens. *Tr Pl Sci* 1996;1: 156-164.
40. Pacini E. & Franchi GG. Some cytological, ecological and evolutionary aspects of pollination. *Acta Soc Bot Pol* 1996;65:11-16.
41. Pehlivan S. Türkiye'nin Allerjen Polenleri Atlası. Ünal, 1995 Ankara.
42. Pınar N M, Şakiyan N, Inceoğlu O, Kaplan A. (1999). A one year aeropalynological study at Ankara, Turkey. *Aerobiologia*, 15: 307-310.
43. Platts-Mills TAE. Indoor allergens. In: Adkinson NJ, Yunginger JW, Buse WW, ve ark. editors. Middleton's Allergy Principles and Practice. 6th edition. Philadelphia: Mosby; 2003. p 557-572.
44. Radauer C. & Breiteneder H. Pollen allergens are restricted to few protein families and show distinct patterns of species distribution. *J Allergy Immunol* 2006;117: 141-147.
45. Stewart GA, Robinson C. Allergen structure and function. In: Adkinson NJ, Yunginger JW, Buse WW, ve ark. editors. Middleton's Allergy Principles and Practice. 6th edition. Philadelphia: Mosby; 2003. p 585-609.

46. Suck R, Hagen S, Cromwell O, ve ark. The high molecular mass allergen fraction of timothy grass pollen (*Phleum pratense*) between 50–60 kDa is comprised of two major allergens: Phl p 4 and Phl p 13. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1395–1402.
47. Suen DF, Wu SSH, Chang HC, ve ark. Cell wall reactive proteins in the coat and wall of maize pollen. *J Biol Chem* 2003;10: 43672–43681.
48. Wopfner N, Gadermaier G, EggerM, ve ark. The spectrum of allergens in ragweed and mugwort pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138: 337–346.



Atopik Dermatit

Dr. Arzu Bakırtaş, Dr. M. Sadık Demirsoy

Atopik dermatit (AD) derinin kaşıntılı kronik inflamatuvar hastalığıdır. Atopik dermatitten ilk kez bahseden Roma'lı bir tarihçi olan Suetonius İmparator Augustus ve ailesinde kaşıntılı, kronik bir deri hastalığının bulunduğunu bildirmektedir. Ekzema terimi de ilk kez M.Ö 543 yılında Aetius tarafından kullanılmıştır. 1850 yılında Trousseau deride kaşıntının astımla birlikte görülebileceğini bildirmiştir.¹ Atopik dermatit terimi ilk kez 1933 yılında Wise ve Sulzberger tarafından kullanılmaya başlanmıştır.^{2,3} Son yıllarda olan immunolojik gelişmeler sonucunda hastalığın atopik olduğu anlaşılmış, patogenezi hakkındaki bilgiler giderek artmıştır. 1980 yılında Hanifin ve Rajka tarafından hastalığa tanı koymada kullanılan major ve minor özellikler tanımlanmıştır.⁴

EPİDEMİYOLOJİ

Atopik dermatit uluslararası çocukluk çağı astım ve allerji çalışmasının sonuçlarına göre çocukların %1-20'sini etkilemektedir.⁵ En yüksek prevalans Kuzey Avrupa'da yaşayan çocuklardadır. Çocukların %45'inde hastalık ilk 6 ayda, %60'ında ilk 1 yılda ve %80'inde ilk 5 yaşta başlamaktadır.⁶ İlk 2 yaş içinde başlayanların %20'sinde hastalık persistan seyretmekte, ek olarak %17'sinde ise 7 yaşında hala intermitan şikayetleri devam etmektedir.⁷ Atopik dermatitli erişkinlerin sadece %16.8'inde hastalık puberteden sonra başlamaktadır.^{8,9}

GENETİK

Ebeveynlerde atopi özellikle AD, çocuklarda erken dönemde ortaya çıkan AD şikayetleri ve şiddeti ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Atopik dermatit gen çalışmaları 2 farklı şekilde yürütülmektedir: birincisi AD ile ilişkili geniş genom bölgelerini taraması, diğeri ise hastalığın seyri ile ilgili olabileceği düşünülen aday genler için yürütülen çalışmalar. Avrupa'da yürütülen AD'i olan 200 kardeşin katıldığı bir AD fenotipleri ve allerjen duyarlılığını belirlemeye yönelik çalışmada, AD'in insan kromozomu 3q21 bölgesi ile yakın ilişkili olduğu görülmüştür.¹⁰ İsveç'te 197 AD olan kardeş üzerinde yapılan bir çalışmada ise AD 4 fenotipi ve 11 locus belirlenmiştir.¹¹

RİSK FAKTÖRLERİ

Atopik dermatit gelişiminde genetik faktörler dışında beslenmenin de önemli rolü olabileceği düşünülerek birçok çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmaların sonuçları yakın zamanda bir meta-analizde toplanmış ve bebeklerde AD insidansının anne sütü ile beslenenlerde sadece ilk 4 ay içinde azaltılabildiği gösterilmiştir.¹² Ancak bu etki geçicidir ve 3 yaşından sonra kaybolmaktadır.

Atopik dermatit gelişiminde çevresel faktörler de rol oynamaktadır. Aeroallerjenlere özellikle kedi, köpek, ev tozu akarları ve polenlere maruziyet AD riskini ve şiddetini artırmaktadır.¹³⁻¹⁵ Bebeklerde ise daha çok besin allerjenlerine (süt ve yumurta) karşı allerjik duyarlanma AD şiddeti ve septomlarının çocukluk döneminde de persistan seyri ile ilişkili bulunmuştur.⁷ Ancak besinlerle duyarlılığı bulunan orta-ağır şiddette AD olan bebeklerin sadece %33'ünde besinlere karşı allerjik duyarlanmanın, klinik olarak anlamlı olduğu besin provokasyon testleri ile kanıtlanmıştır.¹⁶ Persistan AD semptomları için önemli bir diğer risk faktorunun ise hastalığın bebeklik dönemindeki şiddeti olduğu gösterilmiştir.

Atopik dermatiti olan çocuklar, astım ve allerjik rinit açısından yüksek risk taşımaktadır. İlk 2 yaş içinde AD'ı olan çocukların %50'si takip eden yıllarda astım da geliştirmektedir.¹⁷ Atopik dermatit şiddeti, besinlere karşı erken duyarlanmayla beraber astım ve allerjik rinit riskini arttırmaktadır.^{7,18} Ailede atopi öyküsü, erken bebeklikte AD ve besinlere ve aeroallerjenlere karşı duyarlılık geliştiren çocukların hemen hepsinin ileride astım olabileceği varsayılmaktadır.

PATOLOJİ

Atopik dermatitte patolojik bulgular en az klinik belirtiler kadar değişiklikler gösterirler. Halen atopik dermatite özgül patolojik bir bulgu tanımlanamamıştır. Bu deri biyopsisi tanı koymaktan çok, ayırıcı tanıda yararlıdır. Deri biyopsisi dermatit topikal tedaviye dirençli, hemorajik veya çok infiltrate ise yapılmalıdır. Patolojik değişiklikler akut, subakut ve kronik olmak üzere üçe ayrılabilir. Akut lezyonlar intraepidermal vesiküller, spongiozis, yani intersellüler ödem ve keratinositlerde intrasellüler ödem ile karakterizedir. Hafif hiperkeratozis ve parakeratozis olabilir. Dermiste genellikle lenfositlerin, nadiren de monositler, makrofajlar ve nötrofilin neden olduğu perivasküler lenfositik infiltrasyon görülür. Mast hücrelerinin sıklıkla granülleri azalmıştır.²

Kronik lezyonlarda mast hücrelerinde artma ile birlikte epidermiste akantositoz ve diskeratozis görülür. Spongiozis azalmıştır ve fibrotik bantlar oluşabilir. Klinik olarak epidermal spongiozisin olmadığı deri kısımlarında epidermal spongiozis ve hafif dermal inflamasyon görülebilir.²

Atopik dermatitte kuru deride (kserozis) stratum granulosumun en üst kısmı normal deri ile kıyaslandığı zaman membran örten granüllerin

(keratinosomlar, Odland cisimcikleri) büyüklüklerinin artmış olduğu görülür. Bu bulgu bize granüllerin maturasyonunda bir bozukluk olduğunu ve lipidlerin yapımında değişiklik olduğunu gösterir. Atopik dermatitli hastaların kuru derisinde antijen geçirgenliğinin normal deriye göre artmasını kısmen bize açıklar. Kuru, ekzematöz deri ile normal deri de stratum granulosumda keratohiyalen granülleri ile filamentlerin miktarları arasında kantitatif bir fark bulunamamıştır.²

FİZYOPATOLOJİ

Atopik dermatitli hastaların kaşınma esikleri deri hiperreaktivitesi nedeniyle düşüktür. Allerjenlere maruz kalma, ortamın nem oranındaki değişiklikler, aşırı terleme ve düşük irritant konsantrasyonları bile kasınmayı tetikler.¹⁹ Kasinti gündüz olmasına rağmen akşamları daha şiddetlidir ve uyku düzenini bozabilir. Atopik dermatitte kaşınma mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak deri mast hücrelerinden histamine salınımının tek mekanizma olmadığı düşünülmektedir çünkü antihistaminikler tek başına eşlik eden urtiker olmadıkça kasintiyi kontrol altına almada yeterli olmamaktadır.²⁰ Topikal kalsinorin inhibitörlerinin ve steroidlerin kasıntıyı kontrol altına almaları, inflamatuvar hücrelerin kaşınma mekanizmasında önemli rol aldıklarını göstermektedir.^{21,22} Kaşınma oluşumunda etkili diğer maddeler ise sitokinler, noropeptidler, proteazlar, eikosanoidler ve eosinofil kaynaklı proteinlerdir.^{23,24}

TETİKLEYİCİLER

Stress

Atopik dermatitli hastalarda stresle tetiklenen immünmodülasyonun farklı olduğu düşünülmektedir.²⁵ Kan ve epidermal Langerhans hücrelerinin yakınında bulunan epidermal sinir fibrillerinde gösterilen nöropeptidlerin bu mekanizmada etkili oldukları düşünülmektedir. Sinir büyüme faktörü ve substance P'nin AD'lı hastaların kanlarında yüksek bulunması ve hastalık aktivitesi ile korelasyonu, stresin önemli bir tetikleyici olabileceğini göstermektedir.²⁶

Allerjenler

Plasebo kontrollü besin provokasyonları bazı AD'lı bebek ve çocuklarda besin allerjenlerinin deride ekzema lezyonlarını artırabildiğini göstermiştir.^{27,28} Besin allerjenlerine özgül T lenfositlerin AD'lı hastaların derilerinde gösterilmesi, besinlerin ekzema lezyonları ile ilişkili olduğunu dogrudan gösteren kanıtlardır. Ancak 3 yaşından sonra genellikle besin allerjisine tolerans gelişir ve aeroallerjenlere karşı duyarlanmayla daha sık karşılaşılır. Atopik dermatitli hastalara aeroallerjenlerle nazal veya bron-

şiyal provokasyon yapıldığında deride egzematoz lezyonlarının ve kaşınımın başladığı veya arttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde AD'li hastaların sağlam derilerine aeroallerjenlerin epikutan yoldan atopi yama testi ile uygulanması da bu bölgede egzema lezyonlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur.²⁹

Mikroorganizmalar

Atopik dermatitli hastaların çoğunun derisi staf aureus ile kolonizedir ve bu hastaların çoğu derileri staf aureus ile enfekte olduğunda hastalık aktivitesinde artis gösterirler.³⁰ Bu nedenle enfekte hastalarda anti-stafilokokkal tedavi verilmesi deri lezyonlarının gerilemesine neden olmaktadır. Staf aureus superantijen olarak isimlendirilen ekzotoksinler salgılayarak T lenfositler ve makrofajların aktivitesini artırır ve böylece AD lezyonlarının egzezbasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Atopik dermatitli hastaların çoğunda stafilokokkal superantijenlere özgül IgE'lerin varlığı ve bunların hastalığın aktivitesi ile ilişkisi gösterilmiştir.³¹ Ayrıca superantijenler kortikosteroidlere karşı rezistans oluşumunda rol oynarlar ve bu tedaviye yanıtı zorlaştırır.³² Bu nedenle kortikosteroid tedavisine iyi yanıt vermeyen AD'li hastalarda alta yatan olası staf aureus enfeksiyonunun ekarte edilmesi veya tedavi edilmesi önerilir.

Atopik dermatitli hastalarda Herpes simpleks veya vaccinia virusu ile dissemine enfeksiyonlara eğilim artmıştır. Egzema herpetikum veya egzema vaksinatum gibi bazı ağır viral enfeksiyonlara eğilimde artışın atopinin şiddeti ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.³³

Atopik dermatitli hastalarda oportunistik mantar türlerinden *Malassezia*'nin da rol oynadığı gösterilmiştir.^{34,35} *Malassezia* özellikle erişkin AD'li hastalarda problem oluşturmaktadır ve AD'li hastalara spesifiktir. Başka bir deyişle astımlı veya allerjik nezlesi olan hastalarda izlenmez.^{36,37}

Otoantijenler

Atopik dermatitli hastalarda insan proteinlerine karşı otoreaktivitenin, hastalığın patofizyolojisinde rol alabileceğini düşünülmektedir.^{38,39} Otoantijenlere karşı IgE sentezi tip I hiperreaktivite reaksiyonlarını ve dendritik hücreleri uyararak, otoreaktif T lenfositlerin çoğalmasını başlatmaktadır.⁴⁰

İrritanlar

Sıklıkla kalın ve yünlü giyecekler' AD'li hastaların derisinde mekanik irritasyona ve egzezbasyona neden olmaktadır. Banyo yaparken veya el yıkarken kullanılan kimyasal materyallerde aynı mekanizmayla lezyonlarda artısa neden olabilmektedir.

KLİNİK TABLO

Atopik dermatit bir semptomlar topluluğudur. Bu semptomlar hastanın yaşına göre değişiklikler gösterir. 1980 yılında Hanifin ve Rajka uluslararası da kabul gören tanı kriterleri geliştirmiştir. Bu kriterler (Tablo 1)'de gösterilmiştir.¹²

1987 yılında Seymour ve arkadaşları bu kriterleri süt çocukları için daha da geliştirmişlerdir. Bu kriterler (Tablo 2)'de gösterilmiştir.¹³

Son olarak 1994 yılında Williams ve arkadaşları atopik dermatite tanı koymada yol gösterecek yeni kriterleri bildirmişlerdir. Bu kriterler (Tablo 3)'de gösterilmiştir.¹⁴

Derideki lezyonların morfolojisi üç devrede incelenebilir. Akut lezyonlar eritemli zemin üzerinde kaşıntılı, eritematöz, papüler ve/veya vesiküller, şiddetli olgularda seröz, eksüdalı lezyonlarla ortaya çıkar. Subakut lezyonlar ise eritematöz deri üzerinde ekskoriye, üzeri kabuklu, gruplar halinde veya dağınık papüller veya plaklar görülür. Sıklıkla kabuklanma incedir ve deriye gümüşümsü parlaklık verecek derecede yaygındır. Kro-



TABLO-1 ■ Atopik dermatitin tanı koyucu kriterleri

Major özellikler (en az üçü veya daha fazlası olmalıdır)

- Kaşıntı
- Tipik morfoloji ve dağılım
- Kronik veya kronik tekrarlayan klinik gidiş
- Ailesinde veya kendisinde atopi öyküsü

Minor özellikler

- Kserozis
- İhtiyozis, palmar hiperlinearite, keratozis pilaris
- Epidermal veya intradermal deri testi pozitif ise
- Serum IgE'sinde yükselme
- Küçük yaşta başlangıç
- Deri enfeksiyonlarına eylem
- Özgül olmayan el ve ayak dermatiti
- Meme başı ekzeması
- Çellilitis
- Tekrarlayan konjunktivit
- Dennie-Morgan infraorbital kıvrımı
- Keratokonus
- Anterior subkapsüler katarakt
- Orbital koyulaşma
- Yüzde solukluk ve eritem
- Terleyince kaşıntı
- Yün ve solventlere tahamülsüzlük
- Perivasküler accentuation
- Besinlere aşırı duyarlılık
- Çevresel etkenlerden etkilenen klinik gidiş
- Pitriazis alba
- Beyaz dermatografizm

TABLO-2 ■ Süt çocuklarında atopik dermatit tanısı için modifiye kriterler

Üç major özellik
Ailesinde atopik hastalık öyküsü
Tipik olarak yüzde, ekstansörlerde likenifiye dermatit
Kaşıntı
Üç minor özellik
Kserozis, ihtiyozis, hiperlinear avuçlar, perifoliküller birikim
Postaurikular fissürler
Saçlı deride kronik kabuklaşma

nik lezyonlar ise likenifikasyon, yani derinin kalınlaşması ile karakterizedir. Derinin kıvrımları belirginleşmiş ve hiperpigmentedir. Bazen kronik ekzema prurigo nodularis adı verilen ekskoriye papüller, fibrotik noduler şeklinde gidebilir. Bazen de inflamasyon sonrası lezyon yerlerinde hipo veya hiperpigmentasyon gelişebilir. Hipopigmentasyon daha çok koyu renkte derisi olanlarda görülür. Bu hastalara dermatit kontrola alındıktan 6-12 ay sonra pigmentasyon değişikliklerinin kendiliğinden geçeceği söylenmelidir.¹⁶

Atopik dermatit kronik bir hastalık olduğu için akut, subakut ve kronik dermatit lezyonları aynı zamanda beraber görülebilir. Atopik dermatitin deri lezyonlarının gelişmesinde major faktör kaşınmadır. Kaşıntı bütün gün boyunca olabilir. Ancak akşam ve gece daha belirginleşir. Koordineli kaşıma hareketi 3.ayda geliştiği için, daha küçük süt çocuklarında kaşıntının yerine daha çok huzursuzluk görülür. Ancak kaşınmadıkları halde bu bebeklerde bazen döküntü halinde lezyonlar gelişebilir.¹⁶ Araştırmalar atopik dermatitli hastalarda kaşınma eşiğinin düştüğünü ve kaşınma süresinin uzadığını göstermektedir. Atopik dermatitte yoğun kaşınma kaşınma-lezyon kısır döngüsüne neden olur. Kaşınma lezyonları artırırken, gelişen lezyonlar kaşınmayı daha da artırır.^{2,16}

Birçok araştırmacı lezyonların lokalizasyonuna göre atopik dermatiti üç devreye ayırır. Bu devreler süt çocukluğu devresi (3 ay-2 yaş), çocukluk devresi (2-10 yaş) ve ergenlik/erişkinlik devresi diye isimlendirilebilir.¹⁷

TABLO-3 ■ Atopik dermatitte yeni geliştirilen tanı koyucu kriterler

Mutlaka olması gereken	Kaşıntılı deri (veya anne ve babada kaşınma olması)
Ek olarak	1) Dört yaşından küçük olanlarda (veya birinci dereceden akrabalarında) astım ve allerjik nezle gibi atopik hastalık olması
	2) Diz arkaları, dirsek veya boyun gibi deri kıvrımlarında tutulum (10yaşından küçüklerde yanaklar)
	3) Son yılda deride genel kuruluk
	4) Görülebilen fleksural ekzema (veya 4 yaşından küçük çocuklarda yanaklar/alın ve ekstremitelerin dış yüzünde)
	5) İki yaşından önce başlangıç (çocuk 4 yaşından küçüğe kullanılmaz)

Süt çocukluğu dönemi genellikle bebek üç aylık olduğu zaman, yani koordineli motor aktivite ile kaşınmanın, yatak çarşaflarına ve yastığa sürtünmenin oluşması ile başlar. Yenidoğan devresinde deri bulguları görülmemekle birlikte, nadiren bazı hastalarda deride kuruluk, kabuklanma ve eritem görülebilir. Süt çocukluğu devresinde lezyonlar genellikle 3 ay civarında yanaklarda papulovesiküler raş şeklinde başlar. Çeneyi tutabilir. Lezyonlar bacakların alt kısmında, ön kollarda özellikle ekstensör yüzlerde; boyun ve saçlı deride çıkabilir. En az tutulan yerler bez bağlandığı için kaşınamayan diaper bölge ve nemli olduğu için koltuk altlarıdır. Viral enfeksiyonlar ve aşılamaı takiben ataklar görülebilir. Bazen de lezyonlar kuru kabuklu, halka oluşturmaya meyilli; düzensiz sınırlı ve eritemli gelişebilir. Bazı vakalarda kuru, likenifiye olmuş, annuler ve nummuler lezyonlar oluşabilir. Nadiren çok şiddetlenerek hastalık impetigonun bulunması, geniş sızıntı, kabumklanma ile eritroderma tablosu oluşturarak jeneralize hale gelebilir. Yaklaşık olarak süt çocuklarının yarısında 18 aylık oldukları zaman hastalık kaybolurken, geri kalanlarda çocukluk dönemi bulguları çıkar.^{2,16,17}

Çocukluk dönemi atopik dermatiti 2-10 yaşları arasında görülür. Bu dönemde eksüdasyondan çok derinin likenifikasyonu, yani kalınlaşması ile giden kuru, kabuklu, papuler lezyonlar görülür. Lezyonlar daha çok fleksural popliteal, antekubital bölgeler, boyun ve elbiselerin sıkığı kısımlarda çıkar. El ve ayak bilekleri, yüzde tutulum olur. Bir klinik ipucu da kaşıntıya bağlı yanaklarda pitriazis alba adı verilen hipopigmentasyonun olmasıdır. Yoğun kaşıntı sonucu gövdede ve ekstremitelerde de hipopigmente bölgeler gelişebilir. Kronik inflamasyon ve sürtünme sonucu göz altlarında bir çizgi daha oluşur. Buna Dennie-Morgan kıvrımı denir.^{2,16,17}

Atopik dermatitin adölesan/erişkinlik döneminde hastalık ilk defa çıkabileceği gibi, çocukluk döneminden ataklar ve remisyonlarla seyrederek gelebilir. Atopik dermatitte yaş ilerledikçe klinik tablo hafifler. Tutulum daha çok antekubital fossa, popliteal fossa, boyun, alın, periorbital bölge ve ellerdir. Lezyonlar kaşıntılı, lokalize, eritematöz, kabuklu, papüler yamalar şeklindedir.^{2,16,17} Kserozis, yani derinin kuruluğu atopik dermatitin en önde gelen bulgularından biridir. Sıklıkla banyodan sonra, sabunla yıkanıldığı zaman ve kış aylarında daha da belirginleşir. İhtiyozis ile birlikte olabilir.¹⁶

Atopik dermatitli hastalarda el ve ayak dermatiti oldukça sıktır. Yaklaşık olarak hastaların % 30'unda atopik dermatit ellerden başlar ve hastaların %70'inde herhangi bir zaman eller etkilenir. Bileklerin volar yüzünde tutulum olmasına ve avuç içindeki çizgiler belirginleşmesine rağmen tipik dermatit en şiddetli ellerin dorsal kısmında olur. Ayrıca avuçlarda kuruluk, kabuklanma ve fissürlerin oluşması ile giden dermatit de görülebilir. Ayak dermatiti genellikle distalde baş parmağın dorsal yüzünü etkiler. Ayak dermatitinin klinik önemi klinisyenler tarafından mantar enfeksiyonu ve kontakt dermatit ile karıştırılmasıdır.^{2,16,17}

TABLO-4 ■ Atopik dermatit skorlama sistemi (SCORAD)

	Yoğunluk	Dağılım
Ödem/papül	0-3	0-4
Krutlanma	0-3	0-4
Ekskoriyasyon	0-3	0-4
Likenifikasyon	0-3	0-4
Kuruluk	0-3	0-4

Atopik dermatitin şiddetini belirlemek, tedaviyi planlamak ve hastanın tedaviye cevabını belirlemek için klinik skorlama sistemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Halen başta Avrupa ülkeleri olmak üzere dünyada en sık kullanılan skorlama sistemi ETFAD (European Task Force on Atopic Dermatitis) tarafından geliştirilen SCORAD sistemidir. (Tablo 4)'de bu skorlama sistemi gösterilmiştir.¹⁸

BİRLİKTE BULUNDUĞU KLİNİK TABLOLAR VE KOMPLİKASYONLARI

Atopik dermatite tipik kendi klinik tablosunun yanında başka klinik tablolar ve komplikasyonlar da eşlik edebilir. Böylece hastanın klinik tablosu daha da şiddetlenebilir.

Deri Enfeksiyonları

Atopik dermatitli hastalarda deri enfeksiyonları sık görülür. Bu kısım deride gelişen irritasyona ve lokalize enfeksiyonun yayılmasına, kısım de immün fonksiyonların bozulmasına ve anerjiye bağlıdır. Başta S.aureus olmak üzere bakteriyel, Herpes simpleks gibi viral, Trikofiton rubrum ve Pitrosporom ovale gibi fungal etkenlerle deri enfeksiyonları görülebilir.

Göz Bulguları

Atopik dermatitin göz komplikasyonları bazı yayınlarda %40'a kadar varmaktadır. Bu komplikasyonlar hastalığın direkt etkisi sonucu oluşabileceği gibi, uygulanan tedavilere bağlı gelişebilirler.¹⁹ Periorbital dermatit değişik şiddette ortaya çıkabilir. Bulguların hafif seyrettiği hastalarda göz çevresinde kuruluk ve kabuklanma görülürken, şiddetli vakalarda ektropiona neden olabilecek kadar likenifikasyon gelişebilir. Konjunktival tutulum sonucu hastanın sık sık gözlerini silmesi bu likenifikasyonda önemli etkidir. Bu silme sonucu kaşların lateral kısmının dökülmesi ile Hertoqhe belirtisi ortaya çıkar. Periorbital koyulaşma atopik dermatitin minor kriterlerinden biri olmasına rağmen atopik dermatiti olmayanlarda da görülebilir. Koyulaşmaya kronik ödem, likenifikasyon ve postinflama-

tuvar hiperpigmentasyon katkıda bulunur. Atopik dermatitli hastaların bir kısmında infraorbital bir veya iki kıvrım oluşabilir. Buna Dennie-Morgan kıvrımı denir. Atopik dermatitli hastalarda allerjik rinokonjuktivit, blefarokonjuktivit, atopik veya vernal konjuktivit gelişebilir. Allerjik rinokonjuktivit oldukça sıktır ve tedaviye kolay cevap verir. Blefarokonjuktivit nadir görülür. Periorbital deri ve göz kapakları kuru, eritemli, ödemli, eksudatif ve kabukludur. Likenifikasyon görülür. Palpebral konjunktivada kalınlaşma ve dev papiller hipertrofi görülür. Lezyonlar aylarca sürebilir. Nadiren görme bozukluğuna yol açabilir.² Keratokonus atopik dermatitli hastalarda görülebilir. Daha önceleri sıklıkla görülen keratokonus son yıllarda atopik dermatitin etkili tedavisi ile azalmıştır. Gözlerin aşırı silinmesi sonucu korneanın incilmesi ve irrite edilmesi ile gelişir.² Atopik dermatitli hastalarda sık görülen ve körlüğe neden olan bir diğer komplikasyon da herpes virüs enfeksiyonuna bağlı gelişen keratit'tir. Katarakt'ın atopik dermatitlilerde görülme sıklığı bilinmemektedir. Kortizon kullanımı ile katarakt arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Bilateral ve postkapsüller katarakt daha sık görülür.¹⁹ Yokoi ve arkadaşları gözün aköz sıvısında ve ön kapsül dokusunda toplanan major bazik proteinin atopik dermatitte görülen kataraktın patogenezinde rol oynadığını ileri sürmüşlerdir.²⁰ Retinal yırtılma ve ayrılma atopik dermatitlilerde sık görülür. Genellikle retinada yarım ay şeklinde yırtıklar gelişmektedir. Kusa-ka ve arkadaşları gözlerin kaşıntı nedeni ile sık sık silinmesinin bu patolojiye neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir.²¹

Allerjik Rinit ve Astım

Epidemiyoloji bölümünde belirtildiği gibi atopik dermatitli hastalarda allerjik rinit ve astma çıkma olasılığı normal popülasyondan çok daha yüksektir. Bir başka araştırmada atopik dermatitli 6 yaşlarındaki çocuklarda %33 oranında astıma rastlanırken, erişkinlerde astıma %40, allerjik rinite %50 oranında rastlanmıştır.²

Diğerleri

Murakomi ve arkadaşları atopik dermatitli 14 yaşında bir kız çocuğunda endoskopi ile Helikobakter pilorinin neden olduğu antral gastrit bulmuşlardır. Bu hastanın lanzopirazol, klaritromisin ve pulaunotol (mukoza koruyucusu) ile 2 hafta süren tedavisi ile atopik dermatite ait klinik bulguları düzelmiş, periferik yaymada eosinofil oranı %38,8'den %19'a inmiş, serum gastrin/pepsinojen oranı normale dönmüştür.²²

AYIRICI TANI

Atopik dermatit süt çocukluğu ve çocukluk döneminde sık görüldüğü için bazen diğer ekzematöz hastalıklarla karışabilir. Karıştığı hastalıklar şöyle sıralanabilir:

- 1) Seboreik dermatit
- 2) Psöriazis
- 3) Numuller dermatit
- 4) Skabies
- 5) Wiskott Aldrich Sendromu
- 6) Allerjik kontakt dermatit
- 7) Hiper IgE sendromu
- 8) Histiositozis-X
- 9) Fenilketonüri
- 10) Diğer metabolik hastalıklar
- 11) İhtiyozisler
- 12) Diğerleri

Atopik dermatitin ayırıcı tanısında ayrıca ekzema, Schwachman sendromu, Sezary sendromu, ataksi-telenjektazi, hipogammaglobulinemiler, hiperimmunglobulinemi E sendromu, selektif IgA eksikliği, kronik granümatöz hastalık, mantar enfeksiyonları düşünülmelidir.

LABORATUVAR BULGULARI

Tanı ancak öykü, fizik muayene, deri testleri (prik ve yama), patoloji ve laboratuvar bulgularının beraber değerlendirilmesi ile konur. Atopik dermatitte laboratuvar değerlerinin özellikleri (Tablo 5)'de gösterilmiştir.

Tablo 5'de belirtilen laboratuvar testleri kesin tanı koydurmazlar. Ancak atopik dermatite tanı konulmasında ve hastalığın aktivitesinin izlenmesinde yardımcı olurlar.

TEDAVİ

Atopik dermatit kronik, alevlenmelerle giden bir hastalıktır. Kronik seyirli olması hastada, ailesinde ve hekimde bıkkınlık yaratabilir. Ancak



TABLO-5 ■ Atopik dermatitte laboratuvar değerleri

Eosinofili
Serum IgE değerinde kısmen yükselme
Deri testlerinde (prik ve yama) pozitiflik
Deri geç hipersensivitesinde azalma
Histamin salgılatan faktörlerde artma
CD4/CD8 oranında artma
Serum eosinofilik katyonik protein düzeyinde artma
VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) düzeyinde artma
ICAM-1 (intercelluler adhesion molecule-1) düzeyinde artma
Çözünen E-selektin düzeyinde artma
Lenfosit reaktivitesinde kalitatif azalma
CD3, CD4 ve CD8 taşıyan kan lenfositlerinde azalma

tedavi ile kontrol altına alınabilir ve şiddetli vakalarda bile dramatik düzelme olabilir. Tedavi atakları başlatan etkenlerin eliminasyonu ve özgül tedavi yöntemleri olmak üzere iki bölümde toplanabilir.

ETKENLERİN ELİMİNASYONU

Allerjenler

Hastalığın başlamasında ve atakların gelişmesinde aeroallerjenlerin ve besin allerjenlerinin rolü daha önce tartışılmıştı.

Besinler: Atopi riski olan süt çocuklarında major besin allerjenlerinin profilaksi amacı ile kısıtlanması atopik dermatit görülme sıklığında önemli ölçüde düşme yapmıştır. Ayrıca gebelikte anne diyetinde kısıtlamalar bebekte atopi riskini düşürmez iken, emzirme sırasında kısıtlama yapmanın bu riski düşürdüğü gözlenmiştir. Katı gıdalara 6. aydan sonra başlanması atopik dermatit gelişme olasılığını önemli ölçüde düşürmektedir. Atopik dermatit geliştikten sonra hastanın duyarlı olduğu besinler çift kör plasebo kontrollü provakasyon testleri (DBPCFC) ile tespit edilmelidir. Besin en az 4-6 ay verilmemelidir. Ancak bu kısıtlamalarda aşırıya gidilerek hasta malnütrisyonu sokulmamalıdır.²³

Aeroallerjenler: Daha önce patogenez bölümünde başta ev tozu akarları olmak üzere aeroallerjenlerin atopik dermatitin gelişmesinde etkin oldukları belirtilmişti. Ev tozu akarlarına karşı duyarlılığı yama testi ile gösterilmiş atopik dermatitli hastaların ortamlarının değiştirilmesi veya ev tozu akarının eliminasyonu ile hızla düzeldikleri gösterilmiştir.²³

Enfeksiyon

Deride bulunan bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar atopik dermatit atağını tetiklediği için bir an önce tanı konulup, tedavi edilmelidir. Fokal tedaviye cevap vermeyen, aşırı inflamasyonu, sarı kabuklanması ve akıntısı olan lezyonlarda *S.aureus* enfeksiyonu düşünülmelidir.²⁶ *S.aureus*'ün neden olduğu deri enfeksiyonlarının tedavisinde fusidilik asit ve muprison gibi lokal antibiyotikler kullanılabilir.²⁸ Fungal enfeksiyonlar şiddetli ve sistemik ise ketokonazol kullanılabilir. Herpes simpleks enfeksiyonlarının tedavisi daha önce anlatılmıştı.

İrritanlar

Hastalar bol, sıkmayan, pamuklu giyecekler giymeli; dar ve yünlü giyecekleri giymekten kaçınmalıdır. Ayrıca atopik dermatitli çocukların tırnakları sık sık kesilmeli, geceleri kaşınmalarını önlemek için eldiven giydirilmelidirler. Terleme kaşıntıya neden olabileceğinden hastalar terleme-yol açan aktiviteden kaçınmalıdırlar. Asiditesi yüksek sabunlar ve solventler kozmetikler kullanmamalıdırlar.^{2,28,29}

Hidrasyon

Atopik dermatit tedavisinde en önde gelen tedavi yaklaşımıdır. Amaç derinin kuruluğunu önlemek için deri ıslatıldıktan sonra suyu tutabilmek için hidrofobik, kapatıcı bir maddenin deriye uygulanmasıdır. Islatma sırasında sıcak sudan kaçınılmalıdır. Islatmadan 3-5 dakika sonra buharlaşma olacağı için uygulama hemen yapılmalıdır. Banyodan sonra daha fazla hidrasyonu sağlamak için ıslak bezler kullanılmalıdır. Şiddetli vakalarda bütün vücudun oklüzyonu ve derinin hidrasyonunun sağlamak için çift katlı pamuk pijamalar kullanılmaktadır.^{2,29,30}

TIBBİ TEDAVİ

Antihistaminikler

Antihistaminiklerin kaşıntı üzerindeki etkileri sınırlıdır.³¹ Antihistaminiklerin tedavi edici etkisi esas olarak sedasyon yapıcı etkilerine dayanmaktadır. Bu nedenle özellikle ezezbasyon dönemlerinde şiddetli kaşıntı varlığında geceleri rahat uyuyabilmek için topikal tedavinin yanına eklenerek kullanılmalıdır. Non-sedatif antihistaminiklerin AD'de sadece orta derecede etkili olduğu söylenebilir.

Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler yarım yüzyıldır tedavide en sık kullanılan ilaçlardır. Özellikle banyodan hemen sonra uygulanmaları derinin kurumasını önlediği ve emilimi daha fazla olduğu için önerilmektedir. Vazokonstriktör etkilerine göre en potent olanlar sınıf 1, en zayıf olanlar sınıf 7 olarak gruplandırılırlar.

Periorbital bölgedeki dermatitlerde katarakta neden olabileceği için yüksek potent topikal kortikosteroidler yerine düşük potent olanların kullanılması önerilmektedir. Benzer şekilde derinin ince olduğu koltuk altı, yüz, boyun ve kasık gibi bölgelerde atrofiye, depigmentasyona gibi istenmeyen yan etkilerden kaçınmak amacıyla düşük potent kortikosteroidler tercih edilmelidir. Banyodan sonra hastalara suda emülsiyon halinde yağ veya yağlı hidrofobik baz önerilebilir.³² Saç ve kıllı bölgelerde yağ yerine kopuk veya losyonlar tercih edilmelidir. Topikal steroidlerin tedavide aralıklı kullanımı düzenli kullanımları kadar etkili bulunmuştur. Bu nedenle yan etkilerden sakınmak amacıyla intermittan kullanımı tercih edilmektedir. Topikal steroidleri kullanırken yüksek potent olanlarla başlanıp, kontrol sağlandıktan sonra (kaşıntı kaybolur kaybolmaz) basamak tedavisi şeklinde maksimum etkiyi koruyacak en düşük potent olana geçilmesi ve günde maksimum 2 uygulama ile birkaç hafta tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Sık alevlenmeleri olan AD'li çocuklarda haftada 2 gün topikal steroid tedavisine devam edilmesi önerilmektedir.

Topikal Kalsinorin İnhibitörleri (TKI)

Pimekrolimus ve takrolimus steroid içermeyen anti-inflamatuar tedaviye olanak sağlamaktadır. Hayvan ve insanlarda yapılan çalışmalar her iki molekülünde immunomodulator etkisini göstermişlerdir. Avrupa ve Amerika'da pimekrolimus krem (%1) ve takrolimus pomad (%0.03) 2 yasından büyük çocuklar ve erişkinler için kullanımları onay almıştır. Takrolimus pomad (%0.1) sadece erişkinlerde kullanılmaktadır. %0.1 lik takrolimus pomadın etkinliği orta potent bir topikal steroide benzerdir, halbuki pimekrolimus krem (%1) daha az etkilidir. Pimekrolimus kremi (%1) şu zamana kadar düşük potent bir topikal steroidle karşılaştırılan bir çalışma bulunmamaktadır. Pimekrolimus kremin 2 yıl, takrolimus pomadin da 4 yıl boyunca kullanımlarının güvenli olduğu gösterilmiştir.

Topikal kalsinorin inhibitörlerinin en sık karşılaşılan yan etkisi ciltte geçici (ilk 3-5 gün içinde olan) yanma hissidir. Şu zamana kadar yapılan çalışmalar TKI'nin ciltte atrofi yapmadığını göstermiştir. Bu nedenle özellikle ince deri bölgelerinde (yüz ve intertrigoz alanlarda) rahatlıkla kullanılabilir. Egzema herpetikum benzeri jeneralize viral enfeksiyonlar, TCI kullanımları sırasında izlenmiştir. Ancak bunun TCI kullanımını ve viral superenfeksiyonlara karşı artmış eğilimle ilgisi olup olmadığı henüz kesin belli değildir. Benzer şekilde doğrudan bir neden sonuç ilişkisi bulunmamasına rağmen, TKI kullanımı ile kanser oluşumu yönünden henüz uzun süreli sonuçları olmaması nedeniyle Amerikan FDA kurumu topikal pimekrolimus ve takrolimus prospektus bilgilerine siyah uyarı notu koymayı uygun görmüştür. Aynı zamanda bu ilaçların ikincil tedavi olarak seçilmesi ve 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaması önerilmiştir.

Antimikrobiyal Tedavi

Sistemik antibiyotik tedavisi esas olarak staf aureusa bağlı geniş bakteriyel enfeksiyonların varlığında kullanılmalıdır. Birinci veya ikinci jenerasyon sefalosporinler veya semi sentetik penisilinler 7-10 gün süreyle genellikle etkili olurlar. Eritromosine direnç oldukça sık olduğundan makrolidler genellikle iyi bir alternative tedavi seçeneği olarak görülmez. Penisilin ve sefalosporin allerjisi varlığında daha çok klindamisin ve oral fusidik asit kullanılabilir. Ancak antistafilokkal tedavi sonrası rekolonizasyon oldukça sıktır. Yine de idame antistafilokkal tedavi, metisilin dirençli susların ortaya çıkmasına neden olduğu için önerilmemektedir.

Eğer AD'li olgunun derisi ekzema herpetikum (Kaposi variselliform dokuntu) şeklinde herpes simpleks ile enfekte olduysa, ağır ve hayatı tehdit eden bir komplikasyon olduğu için asiklovir veya valosiklovir gibi bir sistemik antiviral tedavi zorunlu olur.

Son veriler fungal kolonizasyonun AD'li olgularda tetikleyici olarak patogeneizde önemli rol alabileceğini söylese de, sistemik ketokonazol kullanımı ile buna ters sonuçlar yayınlanmıştır. Bazı seçilmiş AD olgularında topikal veya sistemik antimikotik tedavinin faydalı olabildiği gösterilse de, bu konunun etkinliğini farklı çalışmalarla da kanıtlanmasını beklemek daha doğru olacaktır.

Sistemik Kortikosteroidler

Yan etkileri dolayısı ile ve kesildikleri zaman hastalık eskisinden daha fazla alevlenebileceği için düzenli kullanılmaları önerilmemektedir. Ancak ağır akut alevlenmelerde ve topikal uygulamalara dirençli bazı olgularda düşük doz oral kortikosteroidin kısa süreli kullanımlarının etkili olduğu bildirilmektedir.³³

İmmunoterapi

Geçmişte yapılan bazı araştırmalarda aeroallerjenlerle allerjisi olan atopik dermatitli hastalarda immunoterapinin etkili olduğu söylenmiştir. Ancak bu araştırmaların hepsi kontrol grubu olmadan yapılan araştırmalardır. Halen immunoterapinin etkili olduğuna dair inandırıcı bir kanıt yoktur.³²

Siklosporin

İmmunosupresif ajandır. Siklosporin kalsinorin bağımlı yolları inhibe ederek IL-2 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azaltarak etki etmektedir. Şiddetli atopik dermatitli hastalarda diğer tedaviler etkisiz kaldığında kullanılmaktadır. Oral siklosporinin etkinliğine rağmen olası yan etkiler özellikle renal toksisite nedeniyle kullanımları sadece şiddetli refrakter hastalarda önerilmektedir. Bu durumda bile kan basıncı ve biyokimyasal değerler tedavi süresince monitorize edilmelidir. Düşük doz (2.5 mg/kg/gun) veya yüksek doz (3-5 mg/kg/gun) tedavi, kısa veya uzun süreli kullanım her hastanın ihtiyacı ve yan etkiler düşünülerek ayarlanmalıdır.

Azotiopirin

Azotiopirin purin nükleotid sentezi ve metabolizması üzerine etkisi gösterilmiş bir immunsupresif ajandır, bir çok dermatolojik hastalıkta etkinliği gösterilmiştir. Azotiopirin, AD gibi lisans almadığı endikasyonlarda da monoterapi şeklinde sıklıkla kullanılmaktadır. Azotiopirin Ad'de kullanımına dair çalışmaların birçoğu açık, kontrolsüz ve retrospektif olmasına rağmen ağır rekalsitran AD olgularında etkinliği üzerine kanıt artmaktadır. Ancak azotiopirin de myelosupresyon, hepatotoksisite, gastrointestinal rahatsızlıklar ve enfeksiyonlara ve olası deri kanserine karşı artmış yatkınlık gibi bir çok yan etkisi vardır. Dermatolojik hastalıklarda önerilen azotiopirin dozu 1-3 mg/kg/gun olup, etkisi genellikle kullanma-

ya başladıktan 2-3 ay sonra izlenmektedir. Düzenli kan sayımı ve biyokimyasal testler kullanımı sırasında zorunludur.

Fototerapi

Fototerapinin şiddetli klinik tablosu olan erişkin AD'li olgularda remisyonu sağladığı bildirilmiştir.⁴⁰ Çocuklarda UV tedavinin kullanımı sadece 12 yaşından büyük adolesanlarla sınırlıdır. Ancak uzun dönem UV tedavinin yan etkilerine ait veriler hala sınırlıdır.

Diğer Tedavi Seçenekleri

Yeni tedavi seçeneklerinin çoğu allerjik inflamatuvar yanıtı kontrol etmeye yöneliktir. Bunlar arasında sitokin modulatorleri (örn. TNF- α inhibitörleri), inflamatuvar hücre gücünün inhibisyonunu sağlayan ilaçlar (kemokin reseptör antagonistleri, kutanoz lenfosit antijen inhibitörleri) ve T lenfosit aktivasyonuna inhibe eden ajanlar (alefasept ve efalizumab) sayılabilir.

Kaynaklar

1. Hanifin JM. Atopic Dermatitis. Allergy Principles and Practice. Mosby Co, Toronto, 1988, p:1580-1699.
2. Bruijnzeel-Koomen CAFM, Madde GC, Kapp A. Atopic Dermatitis. Allergy and Allergic Diseases, Blackwell Science 1997, p:1573-1592.
3. Grammer LC, Patterson R. Atopic Dermatitis. Allergic Diseases, Diagnosis and Management (4th ed), JB Lippincott Co, Philadelphia 1993, p:387-412.
4. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Dermatol Venereol 1988; 92:44-48
5. Anonymous. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet 1998; 351:1225-1232.
6. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, ve ark. The prevalence of childhood atopic eczema in a good population. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 35-39.
7. Illi S, von Mutis E, Lau S, ve ark. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 925-31.
8. Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study. Br J Dermatol 1998; 139: 834-9.
9. Özkaya E. Adult-onset atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2005; 52:579-82.
10. Lee YA, Wahn U, Kehrt R, ve ark. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. Nat Genet 2000; 26:470-3.
11. Bradley M, Soderhall C, Luthman H, ve ark. Susceptibility loci for atopic dermatitis on chromosomes 3, 13, 15, 17 and 18 in a Swedish population. Hum Mol Genet 2002; 11:1539-48.
12. Schafer T. Prevention of atopic eczema. Evidence based guidelines. Hautarzt 2005; 56:232-40.

13. Capristo C, Romei I, Boner AL. Environmental prevention in atopic eczema dermatitis syndrome (AEDS) and asthma: avoidance of indoor allergens. *Allergy* 2004; 59 (Suppl. 78):53-60.
14. Purvis DJ, Thompson JM, Clark PM, ve ark. Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3.5 years of age. *Br J Dermatol* 2005; 152:742-9.
15. Schafer T, Heinrich J, Wist M, ve ark. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in school children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:1280-4.
16. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, ve ark. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: e8.
17. Warner JO. ETAC Study Group. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 monthh's posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:929-37.
18. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T, ve ark. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis- a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000; 55:240-5.
19. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361:151-60.
20. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999; 135:1522-25.
21. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, ve ark. Safety and efficacy of pimecrolimus cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 495-504.
22. Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, ve ark. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topicalfluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol* 1999; 140:1114-21.
23. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, ve ark. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol* 2004; 5:752-60.
24. Takaoka A, Arai I, Sugimoto M, ve ark. Expression of IL-31 gene transcripts in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *Eur J Pharmacol* 2005; 516: 180-1.
25. Schmid -Ott G, Jacger B, Adamek C, ve ark. Levels of circulating CD8+ T-lymphocytes, natural killer cells and eosinophils increase upon acute psychosocial stress in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:171-7.
26. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, ve ark. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147:71-9.
27. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:805-19.
28. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:379-85.
29. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, ve ark. The prevalence of positive reactions in the atopy ptach test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004; 59:1318-25.

30. Leung DY. Infection in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15:399-404.
31. Leung DYM, Harbeck H, Bina P, ve ark. Presence of IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins on the skin patients with atopic dermatitis: evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1993; 92:1374-80.
32. Hauk PJ, Leung DYM. Tacrolimus (FK506): a new treatment approach in superantigen-associated diseases like atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 391-2.
33. Howell MD, Wollenberg A, Gallo RL, ve ark. Cathelicidine deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:836-41.
34. Scheynius A, Johansson C, Buentke E, ve ark. Atopic eczema/dermatitis syndrome and Malassezia. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127:1619.
35. Faergeman J. *Pityrosporum* species as a cause of allergy and infection. *Allergy* 1999; 54: 413-9.
36. Scalarin DM, Bavbek S, Perzanowski MS, ve ark. Use of specific IgE in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: a comparison with asthmatic and non-asthmatic control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:1273-9.
37. Schmid-Grendeleier P, Scheynius A, Cramer R. The role of sensitization to *Malassezia sympodalis* in atopic eczema. *Chem Immunol Allergy* 2006; 91:98-109.
38. Mothes N, Niegemann B, Jenneck C, ve ark. The cradle of IgE hyperreactivity in atopic eczema lies in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 706-9.
39. Natter S, Seiberler S, Hufnagl P, ve ark. Isolation of cDNA clones coding for IgE autoantigens with serum IgE from atopic dermatitis patients. *FASEB J* 1998; 12:1559-69.
40. Valenta R, Seiberler S, Natter S, ve ark. Autoallergy- a pathogenetic factor in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:432-7.
41. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1980; 92:44-48.
42. Seymour JL, Keswick BH, Hanifin JM, ve ark. Clinical effects of diaper types on skin of normal infants and infants with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:988-992.
43. Williams HC, Burney PJG, Pembroke Ac, ve ark. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis III: independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994; 131:406-410.
44. Kristal L, Clarck RAF. Atopic dermatitis, contact dermatitis and photoallergic reactions. p.593-601.
45. Grammer LC, Patterson R. Atopic Dermatitis. Allergic Diseases Diagnosis and Management. (4th ed), JB Lippincott Company, Philadelphia, 1993, p.387-396.
46. Saurat JH. Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD index. Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; 186:23-37.
47. Cooper KD. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy. *J Invest Dermatol* 1994;102:128-37.
48. Wearsted A, Hjorth N. *Pityrosporon orbiculare*-a pathogenic factor in atopic dermatitis of the face, scalp and neck? *Acta Dermatol Venereol* 1985; 114:146-51.
49. Garrity JA, Liesegang TJ. Ocular complications of atopic dermatitis. *Can J Ophthalmol* 1984; 19:21-32.
50. Yokoi N, Hirano S, Okamoto S, Matsumoto Y. Association of eosinophil granule major protein with atopic cataract. *Am J Ophthalmol* 1996; 6:825-33.

51. Kusaka S, Ohashi Y. Retinal detachments in patients with atopic dermatitis. *Retina* 1996; 4:312-18.
52. David TJ, Patel L, Ewing CI, Stanton R. Dietary regimens for atopic dermatitis in childhood. *JR Soc Med* 1997; 90:9-16.
53. Nishioka K, Yasueda H, Saito H. Preventive effect of bedding encasement with microfibre fibers on mite sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:28-37.
54. Goh CI, Wong JS, Giam YC. Skin colonization of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis patients seen at the national skin centre, Singapore. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 3:21-31.
55. Hanifin JM. Atopic Dermatitis. *Allergy Principles and Practice*. Mosby Co, Toronto, 1988, p.1580-1597.
56. Hanifin JM. Atopic dermatitis in infants and children. *The Ped Clin of North Am* 1991; 4:763-771.
57. Wahlgren C-F, Hagermark O, Bergström R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990; 122:545-51.
58. Diepgen TL. Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13:278-86.
59. Sasai-Takedatsu M, Kojima T, Yamamoto A, Hattori K. Reduction of *Staphylococcus aureus* in atopic skin lesions with acid electrolytic water-a new therapeutic strategy for atopic dermatitis. *Allergy* 1997; 52:1012-118.
60. Hultsch T, Kapp A, Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology* 2005; 211:174-87.
61. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, ve ark. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long term management of atopic dermatitis in children.
62. Harper J, Green A, Scott G, ve ark. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144:781-7.
63. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, ve ark. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2005; 330:516.
64. Luger T, Van Leent EJ, Graeber M, ve ark. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144:788-94.
65. Paul C, Cork M, Rossi AB, ve ark. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years. *Pediatric* 2006; 117:118-28.
66. Breuer K, Werfel T, Kapp A. Safety and efficacy of calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6:65-77.
67. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, ve ark. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized double blind controlled study. *Br J Dermatol* 2003; 49:198-205.
68. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, ve ark. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:198-205.
69. Elidel [package insert]. Basel, Switzerland: Novartis Pharmaceuticals Corp.; 2006.

70. Protopic [package insert]. Deerfield IL: Astellas Pharma Manufacturing Inc.; 2006.
71. Hoeger PH. Antimicrobial susceptibility of skin colonizing *S.aureus* strains in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:474-7.
72. Boguniewicz M, Sampson H, Harbeck R, ve ark. effects of cefuroxime axetil on *S. aureus* colonization and superantigen production in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:651-2.
73. Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, ve ark. Systemic ketaconazole is an effective treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 56:512-7.
74. Baeck O, Bartosik J. Ssystemic ketaconazole for yeast allergic patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Derm Venerol* 2001; 15:34-8.
75. Nikkels AF, Pierard GE. Framing the future of antifungals in atopic dermatitis. *Dermatology* 2003; 206:398-400.
76. Adinoff AD, Clarck RAF. Atopic dermatitis 1997, p.613-628.
77. Sasai-Takedatsu M, Kojima T, Yamamoto A, Hattori K. Reduction of *Staphylococcus aureus* in atopic skin lesions with acid electrolytic water-a new therapeutic strategy for atopic dermatitis. *Allergy* 1997; 52:1012-118.
78. Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. British Association of Dermatologists Therapy, Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol* 2004; 151:1123-32.
79. Tan BB, Lear JT, Gwakrdger DJ, ve ark. Azathioprine in dermatology: a survey of current practice in the UK. *Br J Dermatol* 1997; 136:351-5.
80. Meggit SJ, Reynolds NJ. Azathioprine for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:369-75.
81. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, ve ark. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002; 147:324-30.
82. Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, ve ark. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2002; 147:214-21.
83. Jeckler J, Larko O. Combined UVA-UVB phototherapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 22:49-56.
84. Jacobi A, Antoni C, Manger B, ve ark. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:522-6.
85. Buka RI, Resh B, Roberts B, ve ark. Etanercept is minimally effective in 2 year children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:358-9.
86. Dimitrff CJ, Kupper TS, Sackstein R. Prevention of leukocyte migration to inflamed skin with a novel fluorosugar modifier of cutaneous lymphocyte-associated antigen. *J Clin Invest* 2004; 112:1008-18.



Ürtiker ve Anjioödem

Dr. Rana Işık

Ürtiker Hipokrat döneminden beri bilinen bir hastalıktır. O dönemlerde oluşan lezyon ısırğanların oluşturduğu kızarıklığa benzediği için ısırğan kızarıklık anlamında “*Urtica dioica*” olarak isimlendirilmiştir.¹ Farklı tipleri son yüzyılda tanımlanmıştır.² Yaşam boyu insidansı %20 civarında olup, heterojen özelliklere sahip olan ve yaşam kalitesini etkileyebilen bir hastalıktır.^{1,4}

TANIM

Ürtiker ani oluşan ve bazen anjioödemle de eşlik ettiği plaklarla karakterizedir. Bu plaklar refleks eritemin eşlik ettiği deriden kabarık, dilate kan damarları ve ödemin varlığında oluşan deri lezyonlarıdır. Ürtikeryal plaklar üst dermiste gelişir, birkaç milimetreden santimetrelere kadar değişen büyüklükte olup, lezyonlara kaşıntı veya bazen yanma gibi semptomlar eşlik edebilir. Plakların ömrü ürtikeryal vaskulit gibi bazı özel durumlar hariç genellikle 24 saatten kısadır.³

Anjioödem aniden oluşan, mukozaları da tutabilen, dermisin derin tabakalarında ve subkütan dokuda oluşan, ödemle seyreden lezyonlardır. Rezolüyonu ürtikeryal plaklardan farklı olarak 72 saate kadar uzayabilir. Mukozaları da tutabilir. Kaşıntıdan daha çok ağrılıdır. Bunun nedeni mast hücreleri ve duysal sinir liflerinin daha az olduğu dermisin derin tabakalarını tutmasından kaynaklanmaktadır.^{3,4} Ürtiker vücudun herhangi bölgesinde oluşabilirken anjioödem genellikle yüz, dil, ekstremiteler ve genital organlarda görülür. Olguların %50'sinde ürtiker ve anjioödem birlikte, %40'ında tek başına ürtiker ve %10'unda ise tek başına anjioödem görülmektedir.³ Anjioödem C1 esteraz inhibitör eksikliğine bağlı ve bağlı olmayan anjioödem olarak ikiye ayrılır.⁵ Bu bölümde C1 esteraz inhibitör eksikliğine bağlı olmayan anjioödemden bahsedilecektir.

Histolojik olarak, akut ürtikeryal plaklarda dermisteki kapillerlerde ve lenfatiklerde dilatasyon, minimal perivasküler lenfositik infiltrasyon, dermisin papiller yapılarında genişleme ve kollajen dokuda ödem görülür. Kronik ürtikerde ise yoğun perivasküler infiltrasyon T lenfositleri, mast hücreleri, eozinofilleri, bazofilleri ve nötrofilleri içerir.^{2,3}

ETYOLOJİ

Ürtikerin %75-80'i idyopatiktir.⁶⁻⁸ Ürtiker ve anjioödemle nedenleri (Tablo 1)'de gösterilmektedir.

TABLO-1 ■ Ürtiker/ anjioödem nedenleri Yazışma yapabilme Tek başına araba veya toplu taşıma araçları ile yolculuk

İşyeri performansı
Parasal sorunları çözümlenme
Randevulara uyabilme
Yazışma yapabilme
Tek başına araba veya toplu taşıma araçları ile yolculuk
Yemek planlama ve hazırlama
Ev aletlerini kullanabilme
Hobilere devam edebilme

PATOGENEZ

Ürtiker ve anjioödem mekanizmalarını immünolojik, kompleman, immünolojik olmayan veya otoimmün yollar oluşturur (Tablo 2).^{3,9}

Immünolojik mekanizmayla oluşan ürtiker ve anjioödem IgE aracılıklı hipersensitivite ile karakterizedir. Proteinin mast hücre veya bazofil yüzeyindeki IgE'ye çapraz bağlanması sonucu bu hücrelerden histamin, lökotrienler, prostaglandin D₂, trombosit aktive eden faktör (PAF), eozinofilik kemotaktik faktör, substans P ve histamin salgılayıcı faktör (HRF) gibi maddeler salgılanır (Tablo 3). Bu hücrelerden salgılanan histamin kızarıklık ve ödeme neden olur.^{3,9}

TABLO-2 ■ Ürtiker/ anjioödem mekanizmaları

İmmünolojik mekanizma	Besinler (yumurta, süt) Hymenptera venom İlaçlar (penisillin) Transfüzyon reaksiyonları
Kompleman yolu	Anjioödem Kollegen vasküler hastalıklar Serum hastalığı Transfüzyon reaksiyonları
İmmünolojik olmayan mekanizma	Alkol, kontrast madde gibi kimyasallar Kodein, tiamin, vankomisin gibi ilaçlar Kolinerjik ürtiker Gecikmiş basınç ürtikeri Dermografizm Vibratuar ürtiker Akuajenik ürtiker
Otoimmün mekanizma	Anti-Fcε antikor Anti-IgE antikor
Bilinmeyen mekanizmalar	İdyopatik İnfeksiyonlar (özellikle viral) Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar Tiroid hastalıkları

TABLO-3 Ürtiker ve anjioödem mediatörleri

Mediatörlerin kaynağı	Mediatör
Mast hücreleri	Histamin Prostaglandin D Lökotrien C ve D
Kompleman sistemi	PAF C3a, C4a, C5a
Hageman faktör bağlantılı yol Mononükleer hücreler	Histamin Bradikinin HRF ve kemokinler

Ürtiker ve anjioödem önemli bölümü IgE aracılığıyla oluşmaz. Kompleman yolun ürünleri olan C4a, C3a ve C5a (anaflatoksinler) mast hücrelerini aktive edebilir (Tablo 3). Sistemik lupus eritematosiz, serum hastalığı ve anjioödem'de dolaşan immünkompleksler kompleman yolunu aktive ederek buna neden olabilirler.^{3,9}

İmmünolojik olmayan mekanizmalarda mast hücre degranülasyonu IgE aracılıklı olmayan mediatörlerle (Tablo 2 ve 3) oluşur.

Otoimmün ürtiker ise IgG'nin ya IgE'ye çapraz bağlanarak veya Fcε-RI'ı bağlayarak mast hücre ve bazofilleri aktive etmesiyle oluştuğu düşünülür. Otoantikorlar IgG1 ve IgG3 alt tipleri olup komplamanı da fikse ederler.^{3,9}

Ürtiker patogeneğinde kinin sistemi de aktive olmaktadır. Çeşitli biyolojik maddelerin aktive etmesiyle Hageman faktör prekallikreinden kallikrein oluşmasına neden olur. Kallikrein ise yüksek molekül ağırlıklı kininojenden bradikinin oluşturur. Oluşan bradikinin vazodilatasyon ve permeabilite artışına yol açar.^{3,4} Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) bradikininin inaktif metabolitlerine dönüşmesine neden olur. ACE inhibitörleri inaktif metabolitlerin oluşmasını engelleyerek bradikinin düzeylerini arttırabilir. Bu nedenle ACE inhibitörlerini kullananlarda anjioödem gelişebilmektedir.^{3,4}

Ürtiker Tipleri

Ürtikerin yaklaşık %80'i spontan, %10'u fiziksel olup %10'dan daha azı ise diğer tiplerini oluşturmaktadır (Tablo 4).^{5,10} Ürtikerin iki veya nadiren de daha fazla alt tipleri bir arada olabilir.

Spontan ürtikerin üçte ikisi akut, üçte biri ise kroniktir.^{5,10}

Spontan Ürtiker

Akut ürtiker: Tüm yaşam boyunca akut ürtikerle karşılaşma prevalansı %15-20 arasında değişmektedir.² Akut ürtikerin prevalansı saman nezlesi, allerjik astma veya atopik dermatit gibi atopik hastalığı olanlarda sık görülmektedir. Zuberbier ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada akut ür-

TABLO-4 Ürtikerin klasifikasyonu

Grup	Alt grup	Tanımı
Spontan ürtiker	Akut	Spontan plaklar <6 hafta
	Kronik	Spontan plaklar >6 hafta
Fiziksel ürtiker		Tetikleyici faktörler
	Soğuk ürtikeri	Soğuk hava/rüzgar/su
	Gecikmiş basınç ürtikeri	Vertikal bası (3-8 saatte oluşur)
	Isıya bağlı ürtiker	Lokalize ısı
	Solar ürtiker	UV ve/veya görülebilir ışık
	Dermografik ürtiker	Mekanik kuvvet (plaklar 1-5 dk da oluşur).
	Vibratuar ürtiker veya anjioödem	Vibratuar kuvvetler
Diğer ürtikerler	Akuajenik ürtiker	Su
	Kolinerjik ürtiker	Vücut ısısının artması
	Kontakt ürtikeri	Ürtiker oluşturabilecek maddeyle kontak
	Egzersizle bağlı ürtiker/anjioödem	Fiziksel egzersiz

tikerlilerin %50.2'sinde bu hastalıklar gösterilmiştir.¹¹ Akut ürtikerin %50'den fazlası idyopatik olmasına rağmen en sık nedeni viral infeksiyonlardır.⁵ Etiyolojisinde besin de önemli yer tutmaktadır.^{5,12} İlaçlar da allerjen ve psödallerjen olarak ürtikeri tetikleyebilir. IgE aracılıklı ilaca bağlı akut ürtikere en sık neden olan ajan penisillindir.² Penisillinin yanında sefalosporinler, sulfonamidler, analjezikler, sedatifler, trankilizanlar, diüretikler, antikonvülzanlar, asetil salisilik asit ve radyokontrast maddeler de etyolojide adı geçen diğer ilaçlar olup bir kısmı psödoallerjen olarak akut ürtikere neden olmaktadır.^{3,13}

Kronik ürtiker (KÜ): Altı haftadan uzun süren ve haftanın birçok gününde ürtiker ataklarının olduğu durum olarak tanımlanır.^{10,11} Toplumun %0.5'inde görülen KÜ, %20 olguda 20 yıldan uzun sürebilmektedir.⁵ Lezyonlar vücudun herhangi bir bölgesinde gelişebilir. %50'sine anjioödem eşlik etmektedir. Fiziksel ürtikerle kıyaslanınca lezyonlar daha uzun sürüp, plaklar 8-12 saat genellikle 24 saatten kısa sürmektedir. Yirmidört saatten uzun süren plakalarda ürtikeryal vaskulit düşünülmelidir. Lezyonlar palpe edildiğinde deriden kabarık, boyutları değişken olup genellikle daireseldir. Hastalar relapslar sırasında genellikle halsizlik hissederek, ancak solunum, gastrointestinal sistem ve artraljik semptomları nadirdir.¹⁴ Ciddi ataklara gastrointestinal semptomlar da eşlik edebilmektedir. Orofarenksi etkileyen anjioödem görülebilmesine rağmen hayatı tehdit edici şiddette izlenmemektedir. Kaşıntı genellikle şiddetli olup akşam ve gece saatlerinde sorun oluşturabilecek kadar şiddetli olabilir.¹⁴ KÜ şiddetli kaşıntı, uyku bozuklukları ve sekonder psikososyal problemler nedeniyle yaşam kalitesini etkilemektedir. Lezyonlardan yapılan biopsi nek-

rotizan olmayan perivasküler mononükleer infiltrasyon görülmektedir.² Natbony ve arkadaşları kronik idyopatik ürtikerli 43 hastada yaptıkları çalışmada biopsilerde nonnekrotizan vaskülit ve çoğunlukla lenfositlerden oluşan perivasküler infiltrat göstermişlerdir.¹⁵ Bu hastalarla kontrolleri kıyaslayınca biopsi materyalinde mast hücrelerin 10 kat, mononükleer hücrelerin 4 kat fazla olduğu görülürken bazofillerde artış gözlenmemiştir.¹⁵ KÜ'li olguların bir bölümünde eozinofilik infiltrasyon görülürken yarısında ise deride eozinofil major basık proteinin depolandığı izlenmiştir.¹⁶ Mononükleer hücre infiltratında Th lenfositlerin hakim olduğu, ve bu hücrelerin %50'sinin T lenfosit, %20'sinin monosit ve %10'unun mast hücre olduğu bildirilmiştir.¹⁷ Nötrofillerin de eozinofillerle birlikte kronik ürtikerin erken dönem lezyonlarında olduğu gösterilmiştir.¹⁸ Tüm bu hücrelerin birlikteliği kutanöz geç faz reaksiyonu düşündürmektedir.

Daha önce kronik idyopatik ürtiker olarak tanımlanan olguların %50-60'ı günümüzde kronik idyopatik ürtiker ve geri kalanı da kronik otoimmün ürtiker olarak ikiye ayrılmaktadır.¹⁹ Kronik otoimmün ürtiker ilk olarak Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidizmin ve tiroglobulin antikorlarının KÜ'lilerde varlığını gösteren veriler nedeniyle akla gelmiştir.²⁰ Literatürde KÜ'lilerde antitiroid antikorlarının %15-24 arasında değiştiği bildirilmiştir.^{21,22} O'Donnell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KÜ'de otoimmün etyoloji desteklenmektedir.²³ Tong ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada %60 FceRI'e karşı antikor pozitifliği ile KÜ'in otoimmün kökenli olabileceği düşüncesine varmışlardır.²⁴ Otoimmünite açısından pozitif otolog serum testi otoimmün tiroiditte görülebilmese rağmen bunun nedeni belirsizdir. Otoimmün hastalıklarda rastlanan bazı HLA-DR ve DQ allelerine KÜ'li hastalarda da rastlanmaktadır.¹⁴

KÜ heterojen özellikleri olan bir hastalık olup kronik infeksiyonlar, parazit infeksiyonları mutlaka etyolojide düşünülmalıdır. Etiyolojide infeksiyonlar ve otoimmün nedenlerin yanında kronik inflamasyonun hakim olduğu gastrit, reflü özefajit, safra yolları ve kesesi hastalıkları da akılda tutulmalıdır.

Fiziksel ürtiker: Fiziksel ürtiker mekanik, termal, egzersiz, solar veya akuajenik temastan sonra indüklenen fiziksel bir uyarı ile başlar, tipik olarak uyarıdan sonra dakikalar içinde plaklar oluşur ve genellikle gecikmiş basınç ürtikeri hariç bir saat içinde kaybolur. Gecikmiş basınç ürtikeri ise geç oluşur ve kaybolması daha uzun sürer. Basit provokasyon testleri yapılarak tanı koyulabilir. Ancak birden fazla uyarıyla oluşuyorsa tetikleyici ajanı tespit etmek zorlaşır. Birçok fiziksel ürtiker tipi 3-5 yıl veya daha uzun sürebilmektedir.^{2,3,9}

Soğuk ürtikeri: Derinin soğuk rüzgar veya suyla temasından sonra veya genel soğuk maruziyeti ile oluşur. Dokuz farklı tipi vardır.² Soğuk ürtikerleri ailesel veya kazanılmış olarak sınıflandırılır ve 9 farklı tipi vardır.⁹ Ailesel tipleri otozomal dominant olup gecikmiş soğuk ürtikeri ve ailesel so-

ğuk otoinflamatuvar sendromu içerirken kazanılmış olanı ise soğuk testine tipik pozitif yanıt veren primer kazanılmış soğuk ürtikeri veya atipik yanıt veren sekonder kazanılmış soğuk ürtikeri olarak ikiye ayrılır.^{2,25} En sık görülen tipi primer kazanılmış soğuk ürtikeridir. Kolinerjik ürtikerle birlikte olabilmektedir. Tanı için önkola 20 dakika buz uygulaması yapılır.³ Lokalize plaklar deri ısındıktan sonra da oluşabilir. Sifiliz, borreliosis, infeksiyöz mononükleaz, HIV infeksiyonu gibi soğuk ürtikerini tetikleyebilecek infeksiyonlar ayırıcı tanıda düşünülmeli ve kriyoglobulinemi, soğuk agglutininer ve kriyofibrinojen bakılmalıdır.^{2,3} Soğuk ürtikeri doğal seyrinde 5-9 yılda kaybolabilmektedir.²⁶

Gecikmiş basınç ürtikeri: Devamlı lokal basınçla tetiklenir, ve vertikal statik basınçtan 4-8 saat sonra ürtiker plağı oluşur. Gecikmiş basınç ürtikerinde plağın kaybolması 24 saat ve daha uzun (8-48 saat) sürebilir. Plaklar kaşıntılı olmaktan daha çok ağrılıdır. Sıklıkla avuç içi, ayak tabanı ve sırtta oluşur. Halsizlik, artralji, miyalji, ve lökositöz eşlik edebilir. Kronik ürtikerle birlikte olabilir.²⁷ Erkeklerde daha sık ve ortalama 30 yaş civarında görülür. Semptom süresinin ortalama 6-9 yıl olduğu bildirilmektedir.² Vücudun çeşitli bölgelerine 10 dakika ağırlık (0.5-1.5 kg/cm²) uygulanarak yapılan test plağı tetiklemek için yeterli olabilir. Test 30 dk, 3, 6 ve 24 saatte değerlendirilmelidir.^{3,28} Yirmidört saatten uzun süren lezyonlarda vaskülit ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Isı ürtikeri: Nadiren görülür. Sıcak nesne, hava, veya su teması ile oluşur. Tetikleyici ısı derecesi 38-50°C 'dır. Plakların kaybolma süresi 24 saati geçebilmektedir.

Solar ürtiker: UV ile tetiklenen solar ürtiker çok yaygın değildir. 280-760 nm dalga boyundaki ışınlar etkilidir. Kadınlarda 30-40 yaş arasında sık görülür ve güneş gören bölgelerde oluşur. Ayırıcı tanıda lupus eritematosiz, eritropoetik protoporfiri ve polimorfik ışık erüpsiyonu düşünülmelidir. Aniden plak gelişmesi nedeniyle saatler sonra gelişen ve günlerce devam eden polimorfik ışık erüpsiyonu denilen durumdan ayrılır. Plaklar 15 dk ve 3 saat arasında kaybolur. Fototest ile tanı desteklenebilir.⁴

Dermografizm: Fiziksel ürtikerin en sık görülen tipidir. Kaşımakla veya bası olunca aniden lineer kabarıklık oluşması ile karakterizedir. Bu kabarıklık birleşme eğilimi de gösterebilir. Dermografizm semptomatik değilse önemli değildir. Altı yıl içinde spontan kaybolabilmektedir.² Toplumda %2-5 arasında genç erişkinde görülebilir. Sıklıkla kronik ürtiker eşlik eder. Şiddetli olgularda beraberinde ürtikeria pigmentoza veya sistemik mastozitoz ile görülebilmektedir. Ürtikeria pigmentozadan farklı olarak deride mast hücreleri artmamaktadır.¹⁴ Hikayede kronik infeksiyonlar gibi tetikleyici faktörler araştırılmalıdır. Nadiren uyuzun sekeli olarak gelişebilmektedir.¹⁴

Vibratuar ürtiker ve/ya anjiödem: Nadiren vibrasyonla çalışan bir güçle karşılaşınca oluşur. Nadir görülen bir durum olup sadece vaka ba-

zında bildirilen veriler vardır. Bu nedenle epidemiyolojik veriler bulunmamaktadır.²⁹

Diğer Ürtikerler

Akuajenik ürtiker: Herhangi bir ısıdaki suyla temas olunca gelişen papüller, çevresi düzensiz kızarıklık ile çevrili lezyonlardır. Kontak ürtiker ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Suda çözünen allerjenlerin stratum korneumdan geçip dermise diffüze olması ile oluştuğu düşünülmektedir. Kadınlarda 5 kat fazla görülmektedir.² Provokasyon testi olarak vücut ısısındaki ıslak bez 30 dk uygulanabilir.⁴

Kolinerjik ürtiker: Egzersiz sonrası, sıcak banyo veya emosyonel strese vücut ısısının artması sonucu tetiklenir. Birkaç dk'dan bir saate kadar sürebilen eritemle çevrili iğne başı boyutlarında plaklara neden olur. Halsizlik, bulantı ve baş ağrısı gibi genel semptomlara neden olabilir. Beraberinde soğuk ürtiker de olabilir.⁴ Genç erişkinde daha çok görülür. Olguların büyük çoğunluğunda semptomlar hafif olup %80'i tıbbi yardım almamaktadırlar.²

Kontak ürtikeri: Bazı maddelerle temas edince temas alanında plaklar oluşması ile karakterizedir. Kontak ürtiker plakları immünolojik (IgE aracılıklı) veya immünolojik olmayan (IgE aracılıksız) mekanizmalarla oluşabilir. İmmünolojik nedenleri besin ürünleri, lateks ve hayvan epiteli, immünolojik olmayan nedenleri ise iğne batması gibi nedenler, Peru blazamı, benzoik asit gibi kozmetiklerdeki iritan bazı maddelerdir.⁴ IgE aracılıklı kontak ürtikerinden şüpheleniliyorsa prik test ve/veya spesifik IgE gibi laboratuvar testleri yapılmalıdır. Ayrıca açık uygulama testleri veya 15 dakika uygulama testleri yapıp sonra 20, 40 ve 60 dakika sonra değerlendirilmelidir.⁴

Egzersizle indüklenen ürtiker/anjioödem: Ürtikerin bu tipi fiziksel egzersizden sonra oluşmaktadır. Kolinerjik ürtikerle kıyaslandığında plaklar daha büyük olup ve sıklıkla anafilaktik şoka kadar gidebilen genel semptomlar eşlik edebilmektedir. Egzersiz ve besin alımı beraber tetikleyici olabilmektedir.^{4,30} Bazı reaksiyonlar yemek yedikten 4-6 saat sonra besinin ne olduğuna bağlı olmaksızın gelişirken (besin ve egzersizle indüklenen) bazıları ise tahıl gibi belli besinlerle de oluşabilmektedir. Bazı olgularda da egzersizle birlikte asetil salisilik asit alımı da tetikleyebilmektedir.⁴

TANI

Heterojen özellikleri olan ürtikerde tanı için öykü ve fizik muayeneden oluşan rutin hasta değerlendirmesi önerilmektedir. Ciddi sistemik hastalıkları dışlamak için rutin laboratuvar testleri yapılmalıdır.

Tüm testlerden daha önemli olan, tetikleyici faktörleri ve ürtikerin alt tiplerini belirlemek için öyküdür. Öyküde aşağıdaki başlıkları irdeleyen sorular sorulmalıdır:¹⁰

- Hastalığın başlangıcı;
- Plakların sıklığı ve süresi;
- Diüurnal varyasyon;
- Plakların büyüklüğü, şekli ve dağılımı;
- Anjioödem varlığı;
- Kaşıntı, ağrı gibi subjektif semptomlar;
- Aile öyküsü (ürtiker ve atopi açısından);
- Önceki veya şimdiki allerjiler, infeksiyonlar, dahili hastalıklar veya diğer nedenler;
- İlaç öyküsü;
- Besin;
- Sigara alışkanlığı;
- Mesleği;
- Hobileri;
- Haftasonları, tatil ve yurtdışı gezileri ile ilişkisi;
- Cerrahi implantasyonlar;
- Böcek ısırma öyküsü;
- Menstrual siklusla ilişkisi;
- Tedaviye cevabı;
- Stress;
- Yaşam kalitesiyle ilişkisi.

Öyküden sonra ikinci basamak fizik muayenedir. Bu muayene dermografizmi değerlendirmek için gerekli testide içermelidir, ancak bu test için 3 gün önce antihistaminikler ve bir hafta önceden de immünsupressif tedavisi kesilmelidir. Öykü ve fizik muayene ile hastalığın aktivitesine göre skorlama yapılarak klasifikasyon yapılabilir (Tablo 5).

Üçüncü basamak ise ürtikerin alt tiplerine göre yapılacak tanısal testlerdir (Tablo 6). Anjioödem varlığında C1 esteraz inhibitör eksikliği yönünden de olgular değerlendirilmelidir.

TEDAVİ

Ürtiker/anjioödem alt tipleri çeşitli faktörlerle tetiklenebilmesine rağmen tedavi bazı temel prensipleri içermektedir³²:

1. Tetikleyici faktörlerden uzak durmak;
2. Mast hücre mediatör salınımını önlemek;
3. Mast hücre mediatörlerinin hedef dokularına tedavi.

1. Tetikleyici faktörlerden uzak durmak: Bunu sağlamak için kesin tanı şarttır.

TABLO-5 ■ Ürtikerli hastalarda hastalık aktivitesine göre değerlendirme¹⁰

Skor	Plaklar	Kaşıntı
0	—	—
1	Hafif (<20 plak/24 saat)	Hafif
2	Orta (21-50 plak/24 saat)	Orta
3	Yoğun (>50 plak/24 saat veya büyük birleşen plaklar)	Yoğun

İlaçlar: Şüpheli ilacın alınması önlenmelidir.

Fiziksel uyarılar önlenmelidir

İnfeksiyonların tedavisi sağlanmalıdır.

FceR1 antikorların uzaklaştırılması: Bu konuda deneyim oldukça azdır. Antikorların uzaklaştırılmasında plazmaferезin geçici çözüm olduğu gös-

TABLO-6 ■ Ürtikerin alt tiplerine göre uygulanacak tanısal testler^{10,31}

Grup	Sub grup	Rutin tanısal testler	Tanısal testler
Spontan ürtiker	Akut Kronik	— Kan sayımı, sedimentasyon	— İnfeksiyon hastalıkları (H. pylori, stafilokok, streptokok, yersinia, hepatit, parazitler) Tip 1 allerji, otoantikorlar (ANA, anti DNA, tiroid mikrozomal antikorları) tiroid fonksiyon testleri, psödoallerjenden fakir diyet ve triptaz, biopsi
Fiziksel ürtiker	Soğuk ürtikeri	Soğuk provokasyon ve eşik testi (buz küpü, soğuk su veya rüzgar)	Kan sayımı ve sedimentasyon, Kriyoproteinler
	Gecikmiş basınç ürtikeri	Basınç testi (0.2-1.5 kg/cm ²)	—
	Isı ürtikeri	Isı provokasyon ve eşik testi (Sıcak su ile)	—
	Solar ürtiker Dermografizm	UV ve çeşitli dalga boylarındaki görünür ışık Dermografizmi tetiklemek	Işıkla indüklenen dermatozlarla ayırıcı tanı Kan sayımı ve sedimentasyon
Diğer	Akuajenik ürtiker	20 dk süreyle oda ısındaki ıslak giyecekler	—
	Kolinerjik ürtiker Kontakt ürtikeri	Egzersiz ve sıcak banyo Prik/patch test (20 dk sonra okunacak)	— —
	Egzersizle indüklenen	Hikayesine göre besinle veya besinsiz egzersiz testi	—

terilmiştir.³³ Siklosporin gibi immüsuppressiflerin veya yüksek doz immünglobulin infüzyonunun yararlı olduğu gösterilmiştir.^{34,35}

Diyet tedavisi. IgE aracılıklı besin allerjisi ürtikerde nadir olup, eğer tespit edilmişse o besinden uzak durulmalıdır.³² Tip 1 allerji oluşturan besinlerden uzak durulması ile ürtiker semptomları 24-48 saatte düzelir. Eğer besinlerle psödoallerjik nedenlerle ürtiker oluşuyorsa yararlı etkilerini görmek için bu besinlerden 2-3 hafta uzak durulmalıdır.³⁶ Diyet diğer alt tiplerde ise yararlı değildir.

2. Mast hücre mediatör salınımının önlenmesi: Sistemik steroidler mast hücrelerde mediatör salınımını önlemek amacıyla kullanılmaktadır.^{37,38} Semptomları baskılamak için yüksek dozlarda kullanılması gerekirse de yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanılmamalıdır. Sistemik ste-

TABLO-7 ■ Ürtiker alt tiplerine göre tedavi^{2,32-48}

Ürtiker tipi	Standart tedavi	Alternatif tedavi
Akut ürtiker Kronik ürtiker	Sedasyon yapmayan antihistaminikler Sedasyon yapmayan antihistaminikler Gerekirse doz arttırılabilir	Prednizolon 50mg/gün, 3 gün Dapson (50-150mg/gün) + pentoksifilin (2x600mg/gün) H1+H2 blokerleri H1 blokerler+ beta adrenerejik ilaçlar veya nifedipin Danazol (başlangıç dozu 400-600mg/gün) Lökotrien antagonistleri Kortikosteroid Siklosporin (4mg/kg) PUVA Plazmaferez Immüngobulinler Sulfalazin (3x500-1000 mg/gün) Kümarin
Fiziksel Ürtiker	Uyarının önlenmesi	
Dermografik ürtiker	Sedasyon yapmayan antihistaminikler (Gerekirse doz arttırılabilir)	
Gecikmiş basınç ürtikeri	Yüksek doz sedasyon yapmayan antihistaminikler	Kısa kür sistemik steroid, lökotrien antagonistleri
Soğuk ürtikeri	Antihistaminikler	Penisillin (3x1.2 milyon Ü) veya doksisisiklin (2x100mg/gün), fiziksel toleransın indüksiyonu, lökotrien antagonistleri
Solar ürtiker	Fiziksel toleransın indüksiyonu	Sedasyon yapmayan antihistaminikler
Diğer		
Kolinerjik ürtiker	Sedasyon yapmayan antihistaminikler (Gerekirse doz arttırılabilir)	Danazol (başlangıç dozu 400-600mg/gün)

roidler kısa kür şeklinde veya alterne gün tedavisi olarak kullanılabilir. Siklosporin A da mediatör salınımını önlemek amacıyla kullanılan diğer bir ilaçtır, ancak yüksek maliyet nedeniyle alternatif tedavi olarak saklanmalıdır.³⁴ Lökotrien antagonistlerinin de ürtiker tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.³⁹

3. Mast hücre mediatörlerinin hedef dokularına yönelik tedavi: Ürtikerin birçok semptomları H₁ reseptörler aracılığıyla gelişmektedir. İkinci kuşak veya sedatif etkileri olmayan veya düşük olan antihistaminikler ürtiker hastalarının yaşam kalitesini yükseltmektedir.⁴⁰⁻⁴² Yeni kuşak antihistaminiklerin bazofil ve mast hücrelerden sitokin salınımını önleyerek antiinflamatuvar etkileri de vardır.⁴³ Antihistaminiklerin ürtikerdeki etkileri doz bağımlıdır. Yüksek dozlar iyi tolere edilse de yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Terfenadine ve astemizol gibi antihistaminiklerin ciddi yan etkileri vardır.² İkinci ve üçüncü kuşak antihistaminikler iyi güvenlik profiliyle ürtikerde ilk basamak tedavi olarak kullanılmalıdır. Tedaviye cevap alınamayan hastalarda başka ilaca geçmeden önce antihistaminik dozu yükseltilebilir. Ürtikeri tek antihistaminik kontrol edemiyorsa ya antihistaminik değiştirilmeli ya da ikinci ve gerekirse üçüncü antihistaminik eklenmelidir.

Alternatif tedaviler yüksek doz antihistaminiklere rağmen yanıt alınmayan hastalarda gündeme gelmelidir. Yan etkileri nedeniyle alternatif tedavileri antihistaminiklere ek tedavi olarak düşünmek gereklidir.

Ürtikerin alt tiplerine göre uygulanacak tedaviler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Guldbakke KK, Khachemoune A. Etiology, classification, and treatment of urticaria. *Cutis* 2007;79:41-49.
2. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003; 58:1224-1234.
3. Kaplan A. Urticaria and angioedema. In: Adkinson NF, JR, Yunginger JW, Buse WW, Bochner BS, Holgate ST and Simons FER, editors. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. Philadelphia: Mosby, 2003;1537-58.
4. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:373-388.
5. Wedi B. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:306-317.
6. Champion RH. Urticaria: then and now. *Br J Dermatol* 1988;119:427-436.
7. Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, ve ark. Clinical and laboratory investigations. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angioedema. *Br J Dermatol* 2003;148:501-6.
8. Humphreys F, Hunter JAA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998;138:635-638.
9. Baxi S, Dianakar C. Urticaria and angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am* 2005;25:353-67.
10. Zuberbier T, Bindsley-Jensen C, Canonica W, ve ark. EAACI/GALEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61(3):316-20.

11. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Czarnetzki BM. Acute urticaria-clinical aspects and therapeutical responsiveness. *Acta Derm Venerol* 1996;76:295-297.
12. Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute urticaria: history and natural course of 50 patients. *J Dermatol* 1994;21:73-77.
13. Grattan CEH. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:123-127.
14. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664-672.
15. Natbony SF, Philipps ME, Elias JM, ve ark. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71:177-183.
16. Peters MS, Schroeter AL, Kephart GM, ve ark. Localization of eosinophil granule major basic protein in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1983; 81:39-43.
17. Elias J, Boss E, Kaplan AP. Studies of cellular infiltrate of chronic idiopathic prominence of T lymphocytes, monocytes, and mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:914-918.
18. Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, ve ark. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Immunol* 1999; 103:484-493.
19. Kaplan AP. Chronic Urticaria: Pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:465-474.
20. Leznoff A, Josse RG, Denberg J, ve ark. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:66-71.
21. Kaplan AP, Finn A. Autoimmunity and the etiology of chronic urticaria. *Can J Allergy Clin Immunol* 1999;4:286-292.
22. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:218.
23. O'Donnel BF, Francis DM, Swana GT, ve ark. Throid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2005;153:331-335.
24. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinet JP, Kaplan AP. Assesment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:461-465.
25. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/ urticaria like syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:259-286.
26. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, ve ark. Clinical characteristics of cold induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986;7(3):417-423.
27. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, ve ark. The diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993;24:954-958.
28. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, ve ark. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997;52:504-513.
29. Lawlor F, Black Ak, Breathnach AS, ve ark. Vibratory angioedema: lesion induction, clinical features, laboratory and ultrastructural findings and response to therapy. *Br J Dermatol* 1989;120:93-99.
30. Kivity S, Sneh E, Grief J, ve ark. The effect of food and exercise on the skin response to compound 48/80 in patients with food associated, exercise-induced urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1155-1158.
31. Grattan C, Powell S and Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angioedema. *Br J Dermatol* 2001;144:708-714.

32. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, ve ark. EAACI/GA²LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006;61(3):321-331.
33. Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP, ve ark. Plasmapheresis for severe unremitting chronic urticaria. *Lancet* 1992;339:1078-1080.
34. Stellato C, De Paulis A, Ciccarelli A, ve ark. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98:800-804.
35. O'donnell BF, Barr RM, Black AK, ve ark. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138:101-106.
36. Zuberbier T, Chantraine -Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995;75:484-487.
37. Simos FER. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:703-706.
38. Zuberbier T, Ifflander J, Semler C, ve ark. Acute urticaria-clinical aspects and therapeutical responsiveness. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1996;76:295-297.
39. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leucotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1607-1614.
40. Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCL is a safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84:517-522.
41. Ring J, Hein R, Gauger A, ve ark. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 2001;40:72-76.
42. Zuberbier T, Henz BM. Use of cetirizine in dermatologic disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:476-480.
43. Lippert U, Möller A, Welker P, ve ark. Inhibition of cytokine secretion from human mast cells and basophils by H₁ and H₂-receptor antagonists. *Exp Dermatol* 2000;9:118-124.
44. Bressel RB, Sowell K, Huston DP. Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:756-763.
45. Brestel EP. Danazol in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:1112.
46. Horio T. Indications and action mechanisms of phototherapy. *J Dermatol Sci* 2000;23(Suppl 1): S17-S21.
47. Hani N, Hartmann K, Casper C, ve ark. Improvement of cold urticaria by treatment with the leucotriene receptor antagonist montelukast. *Acta Derm Venereol* 2000;80:229.
48. Bilslund D, Ferguson J. A comparison of cetirizine and terfenadine in the management solar urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991;8:62-64



Allerjik Rinit

Dr. Serhat Çelikel

Allerjik rinit toplumda en sık görülen atopik hastalıktır. Çocuklarda ve erişkinlerde değişik nedenlerle ortaya çıkan rinitlerin yaklaşık yarısı allerjiktir. Hapşırma, burun akıntısı, kaşıntısı ve tıkanıklığı ana semptomlardır. Bu semptomlara genellikle göz, kulak ve boğaz semptomları da eşlik eder. Allerjik rinitin otit, sinüzit ve astım için predispozan olduğu kabul edilmektedir. Değişik populasyonlarda değişik araştırma yöntemleriyle prevalansı genellikle %10 ile %35 arasında değişmektedir. Ciddi anlamda yaşam kalitesi bozukluğuna yol açtığından önemli miktarda okul devamsızlığına ve iş gücü kaybına neden olur. Amerika'da direkt ve indirekt maliyetinin yılda 2 milyar doları geçtiği tahmin edilmektedir. Dünyada 500 milyonun üzerinde allerjik rinit hastasının olduğu düşünülmektedir.^{1,2}

TANIM VE SINIFLAMA

Rinit, burun mukozasının inflamasyonu sonucu ortaya çıkan hapşırık, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve tıkanıklığı gibi semptomlar ile karakterize bir hastalık tablosudur. Bu semptomlar genellikle üst üste iki veya daha fazla gün, günde bir saatten fazla sürmektedir. Daha kısa sürenler normal kabul edilebilir. Rinit semptomlarının burun mukozasının allerjenlerle indüklenen IgE aracılıklı inflamasyonu eşliğinde ortaya çıkması ise allerjik rinit olarak tanımlanmaktadır. Bu tabloya sıklıkla göz, boğaz ve kulak semptomları da eşlik eder. Allerjenler dışında infeksiyonlar, hormonal dengesizlikler, anatomik sebepler ve bazı ilaçlar rinit semptomlarına neden olabilir. Rinit sınıflaması ve allerjik rinit ayırıcı tanısı (Tablo 1 ve Tablo 2)'de özetlenmiştir.

Allerjik rinit uzun süre olarak mevsimsel, perenial (yıl boyu) ve mevsiksel olmak üzere üçe ayrılmıştır. Ancak, dünyanın farklı coğrafyalarında polen gibi mevsimsel olarak tanımlanan allerjenlerin perenial semptomlara, perenial allerjen olarak tanımlanan akar ve küf mantarlarının mevsimsel semptomlara neden olabilmesi, hava kirliliği ve kimyasallar gibi nonspesifik iritanların semptomları tetikleyebilmesi nedeniyle bu yaklaşımın hastaları sağlıklı sınıflamada yetersiz kaldığı görülmüştür. Bu nedenle 2001 yılında ARIA (Allergic Rhinitis and its impact on Asthma)

TABLO-1 ■ Rinit sınıflaması¹

İnfeksiyöz
Viral
Bakteriyel
Diğer infeksiyöz sebepler
Allerjik
Aralıklı (intermittant)
Sürekli (persistant)
Mesleki
Aralıklı (intermittant)
Sürekli (persistant)
İlaçla tetiklenen
Aspirin
Antihipertansif ilaçlar
Oral kontraseptifler
Rinitis medika mentosa
Diğer ilaçlar
Hormonal
Hipotiriodi
Hamilelik
Menstrüel siklus
Diğer sebepler
NARES
İritanlar
Gıda
Egzersiz
Emosyonel
Atrofik
İdiopatik

rehberinde semptomların süresi dikkate alınarak intermittant (aralıklı) veya persistant (sürekli), şiddeti dikkate alınarak hafif veya orta-ağır olmak üzere yeni bir sınıflama önerilmiştir (Şekil 1).¹

EPİDEMİYOLOJİ

Allerjik hastalıkların epidemiyolojik özellikleri ve değişim trendleri dünyanın çeşitli bölgelerinde farklı karakter göstermektedir. Allerjik rinit prevalansı günümüzde daha önce prevalansın düşük veya orta seviyede olduğu yerlerde artarken prevalansın yüksek olduğu yerlerde plato yapma ve düşme eğilimindedir.² Prevalans trendlerinin dünyanın çeşitli yerlerinde farklı olması bölgeler arasında değişen yaşam koşulları, çevre ve hava kirliliği, çocukluk döneminde geçirilen infeksiyonlar, kapalı ortamlarda geçirilen zaman, günlük egzersiz ve diyet alışkanlıkları, içilen sigara miktarı ve genetik yapı farklılıklarına bağlanmaktadır.

Bu alanda şimdiye kadar yapılan çalışmalara göre, çocuklarda ve adolesanlarda mevsimsel allerjik rinit (MAR), erişkinlerde ise perenial rinit

TABLO-2 ■ Allerjik rinitin ayırıcı tanısı¹**Rinosinüzit (nazal polip)****Mekanik faktörler**

Septum deviasyonu

Konka hipertrofisi

Adenoid hipertrofisi

Osteomeatal kompleks anatomik varyansları

Yabancı cisimler

Koanal atrezi

Tümörler

Selim

Malign

Granulomlar

Wegener granulomatozisi

Sarkoid

İnfeksiyöz

Malign (orta hat granülomu)

Silier defektler

Serobrospinal rinore

daha sık görülmektedir. Polenler dünyanın bir çok yerinde en sık görülen allerjenken Doğu Asya'da, Latin Amerika'da, tropikal bölgelerde akar allerjisi daha sık görülmektedir. Okul çocuklarında allerjik rinit ve astım prevalansları paralellik göstermektedir. Astım prevalansının yüksek olduğu (>%30) Avustralya, İngiltere, Yeni Zelanda gibi ülkelerde allerjik rinitte yüksek oranda (%15-20) gözlenirken, astım prevalansının düşük olduğu (<%5) Endonezya, Yunanistan, Arnavutluk, Gürcistan, Romanya gibi ülkelerde allerjik rinit %2-4 oranında görülmektedir.²

Ülkemizde yapılan çalışmalar genellikle lokal nitelikte olup tek merkezli yapılan çalışmalardır. Metod farklılıkları nedeniyle sonuçları birbiriyle kıyaslamak kolay değildir. Çalışmaların çoğu çocuk yaş grubunda yapılmıştır. Ankara'da 1992'den itibaren 5 yıl ara ile aynı ilkokulda anketle yapılan 4 çalışmada allerjik rinit prevalansı sırasıyla %15.4, %14.1, %7.2 ve %3.1 bulunmuştur.^{3,4} Prevalansta bu azalma eğilimi doğal gazla ısınmanın yaygınlaşmasıyla ev içi ve dışı hava kirliliğinin azalmasına ve daha iyi ısınma koşullarına bağlanmıştır. Eskişehir'de 6-12 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmada allerjik rinit prevalansı %14.7 olarak bulunmuştur.⁵ 1994 yılında Hacettepe Üniversitesine yeni kayıt yaptıran 4600 öğrenciye anket dağıtılarak yapılan çalışma erişkinlerin rinit prevalansını değerlendirmek açısından önemli bir çalışmadır. Bu çalışmada mevsimsel allerjik rinit (MAR) prevalansı erkeklerde %1.4, kızlarda %6.9 iken, persistan allerjik rinit erkeklerde %1.4, kızlarda %1.7 olarak bulunmuştur.⁶ Bu araştırma daha sonra aynı yöntemle 1999'da tekrarlanmış ve erkeklerde MAR prevalansı %12.7, kızlarda %14.5, PAR prevalansı ise sırasıyla %1.9 ve %2.5 bulunarak belirgin artış trendi izlenmiştir.⁷ Ülkemizde

çok merkezli yapılan bir çalışmanın (PARFAIT - The Prevalence And Risk Factors of Allergies in Turkey) sonuçları 2007'de yayınlanmıştır. Bu çalışmada farklı bölgelerdeki 14 merkezden 6-15 yaş arası 25843 öğrenci değerlendirilmiştir ve allerjik rinit prevalansı yaş, cinsiyet, şehir ve kırsal yerleşime göre düzeltildikten sonra en düşük %12.75 en yüksek %26.70 olmak üzere medyan değer olarak %17.26 bulunmuştur.⁸ Bu sonuçlara göre ülkemizde tüm yaş grupları için allerjik rinit prevalansı ortalama %5-17 arasında değişmektedir diyebiliriz.

Allerjik rinitin prevalansı ile ilgili yurt dışında da yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda genelde anket temelli olup, bazılarında spesifik IgE ve prik testler gibi in vivo ve in vitro testler kullanılmıştır. ISAAC (International Study on Asthma and Allergy in Childhood) ve ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) protokolleri bu çalışmalarda en sık kullanılan protokollerdir. Dünyanın çeşitli yerlerinde değişik yaş gruplarında tek merkezli yapılan çalışmalarda mevsimsel allerjik rinit prevalansı %1 ile (İsviçre-1984) %42 (ABD-1994) arasında değişirken perenial allerjik rinit prevalansı %1 ile (İsviçre-1984, Kore-1997) %13 (İngiltere-1986) arasında bulunmuştur.² ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) kriterleri kullanılarak Avrupa ülkelerinde yapılan ve tüm yaş gruplarını temsil edecek şekilde planlanan çalışmalarda en düşük allerjik rinit prevalansı İtalya'da (%16.9) en yüksek ise Belçika'da (%28.5) izlenmiştir.⁹ Tüm dünyada üç fazda yapılan ISAAC çalışmalarında allerjik rinit ve astım prevalansı değerleri çok geniş bir aralıkta bulunmuştur. Sadece anket çalışması olan faz I de prevalans değişik merkezlerde 6-7 yaş grubunda %0.8 ile %14.9 arasında 13-14 yaş grubunda ise %1.4 ile %39.7 arasında değişmektedir.²

RİSK FAKTÖRLERİ

Allerjik rinit, gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı multifaktöryel bir hastalıktır. Aile hikayesi, iç ve dış ortam allerjen maruziyeti, etnisite, doğum öncesi ve sonrası çeşitli faktörler, sosyal durum, ev içi ve dışı hava kirliliği allerjik rinitin prevalansını etkileyebilecek risk faktörleri olarak gösterilmektedir.¹

Atopik kişilerde allerjik hastalıkların birlikteliğinin sık görülmesi ortak genetik yatkınlıkları düşündürmektedir. Buna ek olarak, yapılan çalışmalarda sadece allerjik rinitle ilişkili çeşitli polimorfizmler ve HLA grupları da tanımlanmıştır ancak bu çalışmaların genellikle az sayıda hasta grubu ile yapılması ve bulguların farklı çalışmalarla desteklenememiş olması allerjik rinite neden olan genetik değişiklikler hakkında kesin konuşmayı engellemektedir. Dünyanın bir çok bölgesindeki allerjik rinit prevalansının artışı sadece populasyonun genetik yapısındaki değişikliklerle açıklanamayacağı bilinen bir gerçektir.^{10,11}

Yapılan bazı çalışmalarda düşük anne yaşı, çoğul gebelik, doğum şekli, prematurite, düşük doğum tartısı, büyüme geriliği, doğum ayı ve perinatal asfiksi gibi faktörler allerjik hastalıklar ve allerjik rinitle ilişkili bulunmuştur ancak farklı çalışmalarda aynı konularda çelişkili sonuçlar da gözlenmiştir.¹²⁻¹⁵

Allerjik rinitin etnisite ile ilgisi alanında yapılan çalışmalarda İngiltere'de doğanların Asya veya Hindistan'da doğanlara göre daha az allerjik rinit gelişme riskine sahip oldukları bulunmuştur. Benzer şekilde, gelişmekte olan ülkelerden endüstrileşmiş ülkelere göçenlerde allerji ve astım gelişme riskinin daha fazla olduğunun gözlenmesi endüstrileşmiş ülkelerde yaşam şeklinin ve çevresel faktörlerin etnik kökenden daha önemli olduğunu düşündürmüştür.^{16,17}

Çocukluk çağında ve erişkinlikte karşılaşılan inhalan allerjenler allerjik rinit için en önemli risk faktörüdür. Çayır, ağaç, yabani ot polenleri ve bazı küf mantarları mevsimsel şikayetlere neden olur. Ağaç polenleri Mart-Nisan aylarında polenizasyon yaparken çayır polenleri Mayıs-Temmuz arasında dış ortamda bulunurlar. Ağustos sonu ve sonbaharda ise yabani ot ve hububat polenlerine sık rastlanır. Genelde rüzgar ile polenleri yayılan bitkilerin polen çapları daha küçük olduğu için daha sık allerjik semptomlara neden olurken böcekler aracılığı ile polenleri taşınan ve renkli çiçekleri olan bitkiler çok fazla semptomu neden olmazlar. Polenizasyon dönemi ve polenin havada bulunma süresi coğrafi bölgelere ve değişik iklimlerde farklı olabilir. Sıcak iklimlerde parietaria gibi bazı mevsimsel allerjenlerin polenizasyonu çok uzun sürdüğü için yıl boyu süren semptomlar oluşturabilir. Benzer şekilde mantar sporları da ılıman iklimlerde sadece yaz aylarında, sıcak iklimlerde ise yıl boyunca semptomlara sebep olabilirler. Ev tozu akarları, hamam böceği, ev içi küf mantarları ve hayvan epitelleri gibi allerjenler ise yıl boyu süren allerjik rinite neden olurlar.¹⁸ Besinsel allerjenler nadir olarak izole rinit sebebidir.¹ Allerjenler hakkında daha detaylı bilgi bu kitabın farklı bir bölümünde verilmektedir.

Meslek nedeniyle maruz kalınan allerjenler de allerjik rinit sebebi olabilir. Lateks, izosiyanatlar, un, odun tozu, metal tuzları, glüteraldehit ve anhidritler örnek olarak verilebilir ancak bu etkenlerin bazıları İgE dışı mekanizmalarla da rinite neden olabilirler.¹

Sosyoekonomik durumun allerjik hastalıkların prevalansına etkisi tartışmalıdır. Longitudinal çalışmalarda sosyo-ekonomik durumun zamanla etkisinin farklı yönlerde olabileceği söylenmektedir. Bazı çalışmalarda düşük sosyo-ekonomik durumun artmış astım ve allerjik prevalansı ile ilişkili bulunmuştur.¹⁹

PATOGENEZ

Allerjik rinitte ortaya çıkan inflamatuvar patoloji aradaki paralellik nedeniyle en iyi erken tip aşırı duyarlılık modeli ile açıklanabilir. Allerjiye

yatkın bireylerde, diğer bir deyişle atopiklerde, üst ve alt solunum yollarının dendiritik hücreleri, inhale edilen allerjenleri yakalayarak onları T lenfositlere sunmak üzere bölgesel lenf nodlarına göç ederler. Dendiritik hücrelerin işleyip sundukları antijenik yapılar T lenfositlerinin Th2 lenfositleri şeklinde farklılaşmasına ve aktive olmasına neden olur. Bu hücreler, interlökin 4 ve 5 (IL-4, IL-5) salgırlar. Bu interlökinler, kemik iliğinde eozinofillerin olgunlaşmasını ve B lenfositlerden İgE salınımını uyarırlar. Ortama salınan bu İgE antikoları kana karışarak ya mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeyindeki yüksek affiniteli İgE Fc reseptörlerine (FcεRI), ya da lenfosit, eozinofil, trombosit, makrofaj gibi diğer inflamatuvar hücrelerin yüzeyindeki düşük affiniteli İgE Fc reseptörlerine (FcεRI-1 veya CD23) bağlanırlar. Yüksek affiniteli reseptörlere bağlanmış olan İgE moleküllerinin antijenle çapraz bağlanması, mast hücrelerinin aktivasyonunu ve inflamatuvar medyatörlerin salınımını tetikler. Salınan histamin, lökotrienler, prostaglandin D2, tromboksan B2 ve platelet activating factors (PAF) gibi güçlü medyatörler, burundaki hücreler, nazal vasküler yapılar ve submukozal bezler üzerine etki ederek allerjik rinitin hışırlık, burun akıntısı gibi akut (erken) faz klinik bulgularına yol açar. Akut fazda ortaya çıkan bu medyatörler ortama başlıca eozinofiller olmak üzere, lenfositlerin ve nötrofillerin kemotaksisini sağlayarak hücreden zengin geç faz yanıtlarına ortam hazırlarlar. Allerjik rinitte nazal sekresyonların incelenmesi, yüksek oranda eozinofillerin varlığını ortaya çıkarmıştır. Olgun eozinofiller içlerinde inflamatuvar proteinler bulunan yoğun granüller içerirler; bunlardan en önemlisi solunum yolu epitelinin direkt hasarına yol açan ve mast hücre degranülasyonuna neden olan major basic protein'dir (MBP). Eozinofiller sistenil lökotrienlerin de önemli bir kaynağını teşkil ederler. İnflamasyon bölgesine toplanan eozinofillerle birlikte diğer inflamatuvar hücreler ve bu hücrelerden kaynaklı medyatörler, enzimler, sitokinler, allerjen maruziyetinden 4-6 saat sonra geç faz reaksiyonlarına zemin oluşturur. Geç faz reaksiyonlar kliniğe daha çok burun tıkanıklığı olarak yansımaktadır.^{20,21}

KLİNİK

Hışırlık, burun kaşıntısı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı allerjik rinitte en sık görülen semptomlardır. Bir çok hasta boğaz, kulak ve damak kaşıntısı da tarifler. Duyarlı olunan allerjene maruziyetle semptomların tetiklenmesi tipiktir. Semptomlar belli aylarda olabildiği gibi yıl boyu da sürebilir. Çoğunlukla gözlerde kızarıklık, kaşıntı ve sulanma tabloya eşlik eder. Nazal konjesyona bağlı nazolakrimal kanalın obstruksiyonu göz semptomlarının şiddetini artırmaktadır. Burun tıkanıklığı zamanla daha belirgin hale gelir, geceleri daha fazladır, horlamaya ve hiposmiye neden olabilir. Yatarken pozisyon olarak alt tarafta kalan taraf yer çekimine bağlı olarak daha kolay tıkanır. Burun akıntısı serözdür. Pürülan olması sinüslerin enfeksiyonunu düşündürmelidir. Geniz akıntısı öksürüğe neden

olabilir. Polen allerjiklerde daha sık olmak üzere nadiren pruritus gibi cilt semptomları rinite eşlik edebilir. Yorgunluk, halsizlik ve baş ağrısı bazı hastalar tarafından tariflenen nonspesifik semptomlardır.^{1,18,22}

Hastalarda astımda görülen bronş hiperreaktivitesine benzer şekilde nazal hiperreaktivite görülebilir. Hastalar duyarlı oldukları allerjenler dışında parfüm ve deterjan gibi kimyasal kokular, sigara dumanı, hava kirliliği, ısı değişikliği, nem, soğuk hava gibi uyaranlarla karşılaştıklarında semptomatik olabilirler.¹

Allerjik rinitli olgularda diğer bazı hastalıkların görülme sıklığı artmıştır. Çok sık görülen astım ve rinit birlikteliği “tek hava yolu hastalığı” veya “birleşik hava yolu hastalığı” şeklinde tanımlanmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda allerjik rinit olgularının %60-70’inde bronş hiperreaktivitesi görülürken, astım %20-40 oranında saptanmıştır.¹ Bu ilişkiyi açıklayabilecek 4 farklı mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi; nazal mukozanın duyuşal sinirlerinin irritasyonu sonrasında nazobronşiyal refleks yoluyla bronkokonstrüksiyon gelişmesidir. İkincisi; allerjen maruziyeti sonrasında, üst hava yolu mukozası veya paranazal sinüslerde salınan inflamatuvar maddelerin akciğere aspire edilmesi, üçüncüsü üst veya alt hava yollarının herhangi birinde olan allerjik inflamasyonun sistemik inflamasyona sebep olarak her iki sistemde semptoma neden olması ve son olarak; nazal konjesyona bağlı ağız solunuma geçilmesi ile üst solunum yollarının tüm solunum sistemi üzerindeki homeostatik ve koruyucu etkisinin ortadan kalkmasıdır. Yapılan çalışmalarda astım mevsimsel rinitten daha çok yıl boyu süren rinitle ve ev tozu akarı allerjisi ile ilişkili bulunmuştur.^{23,24}

Rinitle birlikte sık görülen diğer bir hastalık sinüzittir. Allerjik rinitli olgularda %25 ile %70 arasında değişen sinüzit görülebilmektedir. Sinüzit gelişiminden nazal konjesyonun sinüslerin drenajını engelleyerek sinüs havalanmasını bozması ve bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırması sorumlu tutulmaktadır.²⁵

TANI

Öykü

Hemen bütün hastalıklarda olduğu gibi öykü allerjik rinit tanısında en önemli araçtır. Semptomların gün içinde ortaya çıkış zamanı, mevsimselliği, tetikleyici faktörler, eşlik edebilecek diğer allerjik hastalıklar ve aile hikayesi sorgulanmalıdır.

Semptomların yılın belli zamanlarında ortaya çıkması etken olarak polen ve küf mantarlarını akla getirirken evde ortaya çıkması ev tozu akarlarını, mantarları ve hayvan epitellerini, iş yerinde olması ise mesleki allerjenleri düşündürür. Uygun hikaye ile bilateral seröz burun akıntısı allerjik rinit lehinedir. Sarı pürülan akıntı nadiren allerjik rinitle de görülebilir ancak sarı yeşil pürülan akıntı çoğunlukla enfeksiyonu akla getirir.

melidir. Tek taraflı seröz akıntıda serebrospinal sıvı olasılığı ekarte edilmelidir. Tek taraflı kan bulaşmış akıntılarda tümör ve yabancı cisim, bilateral olanlarda kanama diatezi düşünülmelidir. Yine tek taraflı burun tıkanıklığı septal deviasyon, polip ve tümör açısından değerlendirilmelidir.

Rinit semptomu olan hastaların ilaç kullanım öykülerine özellikle dikkat edilmelidir. Uzun süre kullanılan topikal dekonjestanların, vazodilatasyon yapan antihipertansiflerin, aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvarların rinit semptomları ile ilişkisi detaylı sorgulanmalıdır.^{1,26}

Fizik Muayene

Allerjik rinitin muayene bulguları özellikle çocuklarda çok zengindir. Sadece inspeksiyonla allerjik rinit lehine bir çok bulgu saptanabilir. Çocuklar burun tıkanıklığı ve kaşıntı azaltmak için sık sık elleriyle burunlarının ucunu havaya doğru kaldırır. Bu hareket allerjik selam olarak adlandırılmaktadır. Allerjik selamın sık tekrarlanması burun ucunun hemen üzerinde “supratip çizgisi” (allerji çizgisi) denilen yatay bir çizgiye neden olur. Bu görünümün genelde 2 yıl kalıcı burun kaşınmasını takiben oluştuğu kabul edilmektedir. Bazı çocuklar allerjik selam yerine ellerini kullanmadan burunlarını çekerek veya yüz adalelerini kullanarak da burun kaşınmasını azaltmaya çalışırlar.

Allerjik rinit hastalarında klasik bulgulardan birisi de alt göz kapağının altındaki deri renginin koyulaşması olarak tariflenen “allerjik shiner” (allerjik parıltı)dır. Alt göz kapağında görülen bu koyulaşmanın nedeni kronik venöz staza bağlı olarak epidermiste hemosiderin toplanmasıdır. Alt göz kapağı derisinin incelenmesi sonucu yatay konsantrik kıvrımlar görülebilir. Bu kıvrımlar “Dennie çizgileri” olarak adlandırılır. Nedeni Müller adalesinin venöz staza bağlı oksijenasyonun azalması ve hipoksiye bağlı devamlı spazmıdır. allerjik hastalar için farklı boyda, ince uzun, hafif kıvrık kirpikler tipiktir. Bu uzun kirpiklerin etyolojisi bilinmemektedir.

Sürekli nazal konjesyon, konka ve adenoid hipertrofisi zamanla özellikle çocuklarda yüz iskeletinde değişikliğe yol açar. Üst çene ön dişlerinde çıkıklık, malar kemiklerde düzleşme, burun kökünde genişleme şeklinde adenoid yüz ortaya çıkar. Sert damak yükselmiştir. Burun tıkanıklığı nedeniyle ağız genelde açıktır. PH değişiklikleri nedeniyle ağızda kötü koku, gingivada hipertrofi, periodontal hastalık ve diş çürükleri görülebilir. Posterior faringeal duvarda hipertrofik lenfoid folikülleri “kaldırım taşı” görüntüsü verebilir. Bunun nedeni postnazal akıntının kronik irritasyonudur.

Burun içine bakıldığında konkalar ödemli, soluk hafif morumsu renktedir. Mukozanın üzerinde, normale göre artmış, su gibi seröz akıntı görülür. Mukozanın morumsu renginin nedeni mukozal venlerdeki konjesyondur. Bu renk değişimi en çok alt konka ön ucunda belirgindir. Bazı hastalarda coğrafik dille rastlanabilir. Gözlerde sulanma, konjunktivada hiperemi sık görülen bulgulardır.^{1,27}

Tanıda Kullanılan Testler

Deri Testleri

Detaylı öykü tanıda en önemli araç olsa da, semptomların allerjik nedeni olduğunu göstermek için deri testleri yapılmalıdır. Deri testleri, allerji biliminde İgE aracılıklı reaksiyonları göstermek için kullanılan değerli tanı yöntemidir. Deri testleri, prik (prick-delme) ve intradermal olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Yapılması, değerlendirilmesi ve nadir de olsa gelişecek reaksiyonlara müdahale etmek tecrübe gerektirdiğinden eğitilmiş ve tecrübeli kişiler tarafından yapılmalıdır.

Prik testleri en yaygın kullanılan yöntemdir. Bu yöntemle allerjen ekstratı derinin en yüzeysel kısmı olan epidermise uygulanır. Kişinin uygulanan allerjene duyarlılığı, diğer deyişle daha önce yapılmış spesifik İgE'si varsa mast hücre degranülasyonu olur ve sonucunda eritem ve ödem ortaya çıkar ("wheal and flare" reaksiyonu). Ödem çapı ölçülerek değerlendirilir. Hızlı, ucuz, tekrarlanabilir ve duyarlılığının yüksek olması en önemli avantajlarıdır. Sonuçları yakınmaları ile iyi korelasyon gösterir ancak deri prik testi pozitif olan kişilerin %15'inde duyarlı olunan allerjenlerle temasta semptom gelişmediği unutulmamalıdır. Negatif prediktif değeri yüksektir. Test panelinde kullanılan allerjenlerin içeriği, hastanın yakınmaları ve yaşadığı çevrenin gerçekleri ile uyumlu olmalıdır.

Intradermal testler, epidermal testlere göre daha duyarlı olmakla beraber, yanlış pozitifliği yüksektir. Nadiren sistemik reaksiyona neden olabilmektedir. Prik testine göre daha zaman alıcı ve pahalı olması, uygulamasının zor ve hasta konforunun az olması dezavantajlarıdır. Bu nedenlerle günlük pratikte pek kullanılmamaktadır.^{26,28}

Serum Spesifik İgE Ölçümü

Serum spesifik İgE'yi ölçmede en yaygın kabul görmüş yöntem "radyoallergosorbent test" (RAST) yöntemidir. Derideki lezyonlar veya ilacın kesilememesi gibi deri testlerinin yapılamadığı durumlarda kullanılabilir. Deri testlerine göre daha pahalı ve de zaman alıcı olmakla birlikte deri testi sonuçları ile uyumu iyidir. Ev tozu akarı için deri testleri ve spesifik İgE ölçümleri benzer duyarlılık oranları gösterirken hayvan epitelleri, küf ve polenler gibi diğer inhalan allerjenler için deri testleri daha duyarlıdır. Total İgE'nin allerji tanısında yeri yoktur. Allerjisi olan kişilerin yarısında serum total İgE düzeyi normal olabilir veya allerjisi olmayanların %20'sinde yüksek olabilir ancak bazen spesifik İgE sonuçlarını değerlendirmede yol gösterici olabilir. Allerjik hastalıkların etyolojisinde sık görülen bazı antijenlerin kombine edilmesiyle oluşturulan tarama testleri mevcuttur (Phadiatop). Yapılan çalışmalarda bu testlerin prediktif değerleri genellikle %85 üzerinde bulunmuştur.²⁹

Sitoloji

Lavaj, sürüntü ve fırçalama gibi sitolojik değerlendirme için örnek alma ve değerlendirme yöntemlerinin standardı yoktur. Bununla beraber eozinofillerin görülmesi (büyük büyültmede her alanda 5'den fazla eozinofil) eozinofilik inflamasyonun işareti ve steroide yanıtın göstergesi olarak kabul edilebilir. Nötrofil hakimiyeti ise bakteriyel enfeksiyonu düşündürür.²⁶

Nazal Nitrik Oksit

Sinüslerde yapılan nazal nitrik oksit (nNO) ölçümü noninvaziv ve kolaylığı açısından son yıllarda ilgi çekici bir yöntemdir. Kartegener sendromu, kistik fibroz gibi kronik hava yolu hastalıklarında seviyelerinin çok düşük bulunması tanıda yardımcıdır ancak allerjik rinit tanısı ve tedavisindeki kullanımı şimdiye kadar yapılan çalışmalardaki bulguların çelişkili olması nedeniyle tartışmalıdır.³⁰

Nazal Provokasyon

Nazal provokasyon testleri günlük pratikte pek kullanılmamaktadır. Daha çok araştırma amaçlı yapılmaktadır. Mesleki rinitin tanısında önemlidir. Oral aspirin provokasyon testi yerine lizin aspirin ile nazal provokasyon testi yapılabilir ancak negatif bulunursa oral aspirin testi endikasyonu ortadan kalkmaz. Nonspesifik nazal hiperreaktiviteyi değerlendirmek için histamin, metakolin, kuru soğuk hava, kapsaisin gibi uyaranlarla araştırma amaçlı provokasyon yapılabilir.³¹

Ayırıcı Tanı

Allerjik rinitin semptom ve bulguları sıklıkla diğer rinit formlarına ve üst hava yollarının anatomik bozukluklarına bağlı semptomlarla karışabilir.^{1,26} Nonallerjik rinitler ayırıcı tanıda önemlidir.

Nonallerjik rinit (eozinofili olmaksızın): Allerjen temasından bağımsız, yıl boyu süren burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşırık ve burun kaşınması ile karakterize bir tablodur. Ani ısı ve hava değişiklikleri, parfüm, deterjan gibi kimyasal kokular semptomları tetiklemektedir.

Eozinofili ile birlikte nonallerjik rinit (NARES): Yıl boyu süren, burun tıkanıklığının ön planda olduğu, hapşırma, burun kaşınması ve burun akıntısı gibi nazal semptomlar görülmektedir. Nazal yaymada eozinofiller görülür. Klinik ve muayene bulguları allerjik rinite benzese de in vitro ve in vivo testlerde herhangi bir duyarlılık saptanamamaktadır. Bazı hastalarda zamanla astım ve aspirin duyarlılığı da tabloya eklenebilir. Nazal steroidlere yanıt genellikle iyidir ancak bir bölüm hasta yanıtızsız kalabilir.

İnfeksiyöz rinosinüzit: Akut veya kronik olabilir. Akut enfeksiyonlar genellikle viral orijindir. Rinit semptomlarına ek olarak ateş, miyalji ve

halsizlik gibi sistemik semptomlar görülmektedir. Burun kaşıntısının olmaması ve 7-10 günde düzelmesi ayırıcıdır. Bakteriyel infeksiyonlarda anterior pürülan akıntı, post nazal akıntı, fasial ağrı ve basınç hissi, belirgin burun tıkanıklığı tabloya hakimdir.

Hormonal rinit: Gebelik, puberte, hipotiroidi, akromegali, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi rinit semptomlarına neden olabilir. Gebelikte görülen rinitin şiddeti kandaki östrojen seviyesi ile ilişkili bulunmuştur. Doğum sonrası semptomlar gerilemektedir. Önceden perenial riniti olan bir kadının gebelikte rinit şikayetleri artabilir veya azalabilir.

İlaçlara bağlı rinit: Burun tıkanıklığı ön plandadır. Oral ve topikal ilaçlara bağlı olabilir. Beta-blokerler, ACE inhibitörleri, alfa-reseptör blokerleri, reserpine, aspirin ve NSAİ'lar rinite neden olan oral ilaçlara örnek verilebilir. Topikal dekonjestanların 5 günden fazla kullanılması rebound konjesyona ve rhinitis medicamentosa'ya neden olabilir. İntranazal koka-in ve metamfetamin kullanımı rebound konjesyona ve nadiren septal perforasyona yol açabilmektedir. Oküler beta-blokerler de rinit nedeni olarak gösterilmektedir.

Gıdalarla ortaya çıkan (gustatuar rinit): Gıdalara bağlı izole rinit oldukça nadirdir. Vagal uyarılarla veya İgE'ye bağımlı mekanizmalarla ortaya çıkar. Acılı veya sıcak yiyeceklerin tüketilmesi burun akıntısına neden olabilir.

Mesleki rinit: İşyerinde varolan allerjenlere veya iritanlara bağlı olarak ortaya çıkan rinit tipidir. Laboratuvar hayvanları, tahıl ürünleri, odun tozları, enzimler, lateks ve kimyasal ürünler tetikleyici olabilir. Mesleki rinite olduğundan daha az oranda tanı konulduğu tahmin edilmektedir. Akustik rinometri, PNIF (peak nazal inspiratory flow) ölçümü ve nazal provokasyon tanıda yardımcı yöntemlerdir.

Primer atrofik rinit: Nazal mukozanın ve altındaki kemik yapının progresif atrofisidir. Nazal pasaj konjesyone ve kötü kokulu krutlarla doludur. *Klebsiella ozaenae*'ya bağlı geliştiği düşünülmektedir. Hiposmi semptomlara eşlik edebilir.

Emosyonel rinit: Stres ve seksüel uyarıların otonomik uyarılara neden olarak nazal semptomlara yol açtığı bilinmektedir.

Senil rinit: Diğer nazal semptomlar olmadan belirgin seröz burun akıntısı ile karakterize bir tablodur.

Fiziksel ve kimyasal uyarılara bağlı nazal semptomlar: Ani ısı ve basınç değişiklikleri gibi fiziksel uyarılar ve kimyasal uyarılar yeterince güçlü olduğunda hassas, hatta sağlıklı bireylerde riniti taklit eden semptomlara neden olabilir. Nonspesifik fiziksel ve kimyasal uyarılar allerjik rinitlilerde abartılı yanıtlara yol açabilmektedir. Kuru soğuk hava kayakçılarda "kayakçı burnu" olarak adlandırılan bir tabloya neden olabilir.

Akut ve kronik hava kirliliğinin nazal mukoza üzerine etkileri tam bilinmemektedir. Nazal fizyolojideki değişikliklerin profesyonel sporcuların performansına olumsuz etkileri görülebilmektedir. Havuzda uzun süre maruz kalınan klor gazı yüzücülerde semptomlara yol açabilir.^{1,26}

Septal deviasyon ve adenoid hipertrofisi gibi anatomik bozukluklar, hapşırık, burun akıntısı ve kaşıntı gibi rinit semptomları olmaksızın burun tıkanıklığı ile karakterize kliniğe neden olur.

Nazal polip tek veya iki taraflı burun tıkanıklığı ve burun akıntısı sebebidir.

Tek taraflı burun kanaması, burun tıkanıklığı ve ağrı, *malignite* ve *yabancı cisim*, *Wegener granülamatozis* gibi patolojileri akla getirebilir.²⁶

TEDAVİ

Allerjik rinit tedavisi; hasta eğitimi, çevre kontrolü ve allerjenden korunma, farmakolojik tedavi ve allerjen immunoterapisinden oluşur.

Hasta Eğitimi

Tedavinin başarıya ulaşmasında çok önemlidir. Hastaya zaman ayırıp hastalığın doğası, hastalık semptomlarına göre tedavide nasıl değişiklikler yapılabileceği, ilaç kullanım teknikleri ve yan etkileri, allerjenlerden korunma yöntemlerinin anlatılması hasta uyumunu artırarak hasta-doktor ilişkisine katkıda bulunmaktadır.

Korunma

Allerjik hastalıklarda allerjenden korunma çalışmaları daha çok ev tozu akarları ve astım hastalarında yapılmış olup rinit hastalarında göreceli azdır. Tavsiye edilen yöntemlerin allerjen yükünü ve temasını azaltmakla beraber tamamen ortadan kaldırmadığı bu nedenle tedaviye katkısı konusunda çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Bununla birlikte, hemen tüm astım ve rinit rehberlerinde allerjenden korunma yöntemleri yer almaktadır. Üzerinde fikir birliği olan şey; sadece bir çeşit allerjenden korunma yönteminin tek başına yeterli olmadığı, etki için birden fazla yöntemin eş zamanlı uygulanması gerekliliğidir.²

Allerjik hastalıklardan korunma primer, sekonder ve tersiyer korunma alt gruplarını kapsar. *Primer korunma*, IgE yapımı ve IgE aracılı duyarlanmaya önlemeye odaklanmıştır ve duyarlanma için yüksek risk taşıyan gruplara uygulanır. *Sekonder korunma*, duyarlanmaya rağmen hastalık ortaya çıkışını önlemeye yöneliktir. Allerjene duyarlanmış ancak üst solunum yolu hastalığı riski göstermeyen bireylere uygulanır. *Tersiyer korunma*, ortaya çıkmış allerjik rinitin tedavisinde semptomları önleyici olarak kullanılmakta ve semptomlara yol açan faktörlerin kontrolünü amaçlamaktadır.³² Allerjenle temasın sınırlanması antienflamatuvar tedavinin ilk basmağı olarak kabul edilmektedir. Çalışmalar daha çok bu tip korunma üzerine yoğunlaştığından ve günlük pratikte hastalık ortaya çıktıktan sonra hasta-doktor ilişkisi geliştiği için bu bölümde tersiyer korunma anlatılacaktır.

Akarlar ev tozlarında ve insan epitel döküntülerinin olduğu yerlerde bol bulunur. Uygun ısı ve nem koşullarında akarlar; yataklarda, kumaş kaplı mobilyalarda, yumuşak tüylü oyuncaklarda ve halılarda çoğalır. En iyi 25° C oda ısısında, %55-75 oranında nem bulunan ortamlarda ürer. Yıkanmayan doldurulmuş oyuncaklar, halı ve kilimler, yün, pamuk gibi organik maddelerle doldurulmuş yastık yorganlar akarlar için iyi birer kaynağıdır. Süpürme ile sadece yüzeydeki toz ve kirler gideceği için halı ve kilim yerine tahta, muşamba veya seramik yer döşemeleri, yün ve pamuktan yapılmış yastık ve yorganlar yerine sentetik malzemeden yapılmışları tercih edilmelidir. Ev temizliği sırasında nemli bezlerle toz alınmalı, ev içinde hiçbir şey silkelmemelidir. Ev her hafta hepa fitresi olan veya su hazneli elektrik süpürgeleri ile temizlenmeli, perdeler ve mobilya döşemeleri kolay temizlenebilir kumaşlardan seçilmelidir.

Ev akarı ve küf mantarlarının iç ortamlarda çoğalmasını engellemek için ısı ve nem gibi değişkenler üzerine yoğunlaşmak daha etkin olabilir. Isının sürekli olarak 10°C altında ve 35°C'nin üzerinde, nemin %50'nin altında ve %85 üzerinde olduğu yerlerde akarların yaşam sikluslerini tamamlayamadıkları bilinmektedir. Nem azaltıcılarla nem oranını %50'nin altına çekmek veya dış ortam havasının soğuk ve kuru olduğu dönemlerde havalandırmayı artırmak etkilidir. Nemin fazla olduğu bodrum katlarında uzun süre kalınmamalıdır.

Polenler en önemli dış ortam allerjenleridir. Dış ortam allerjenleri ile temasın kontrolü, ev içi allerjenlerin kontrolünden daha güçtür. Yakın yerde polen kaynağı olmasa bile polenlerin kilometrelerce uzaktan rüzgar ile gelebileceği hatırlanmalıdır. Bu nedenle allerjenlerden tamamen kaçınmak güç olsa da bazı önlemler alınabilir. Duyarlı olunan allerjenin yılın hangi döneminde havada yüksek miktarda olduğunu bilmek önemlidir. Rüzgarlı ve kuru havalarda havadaki polen sayısının arttığı, yağmurlu havalarda azaldığı bilinmelidir. Artık ülkemizde de günlük olmasa bile haftalık polen sayımları yapılmaya başlanmıştır. Riskli dönemlerde mümkün olduğunca iç ortamlarda kalmak, evde ve arabada pencereleri kapalı tutmak faydalı olacaktır. Ev havalandırılacaksa polenlerin göreceli az olduğu sabah erken saatlerde, yatak odası dışında bir pencereden tül ve perdeler açılmadan yapılmalıdır. Dışardan eve gelindiğinde kıyafetler yatak odası dışında bir yerde değiştirilmeli, mümkünse duş alınmalı, bu şekilde saçlara ve kıyafetlere yapışan polenlerin yatak odasına taşınması engellenmelidir. Dışarı çıkarken geniş alanlı gözlükler ve şapka takılması, gün içerisinde birkaç kez yüz yıkanması semptomların azaltılmasında faydası olabilir.

Ev içi hayvanlar allerjik hastalıklar için önemli bir allerjen kaynağıdır. Hayvan epitel ve döküntülerinin çok küçük olması onların dağılmalarına ve havada asılı kalmalarına neden olur. Giyeceklere yapışarak okula, işe veya diğer ortamlara taşınabilirler. Bu nedenle kedi olmayan evler-

de bile kedi allerjenleri bulunabilir ve kedi sahibi olmayan çocuklar okuldan veya arkadaşlarının evinden gelen antijenlerle duyarlanabilirler. Duyarlı kişiler için en önemli korunma yöntemi hayvanlardan uzak durma ve evde hayvan varsa evden uzaklaştırmaktır. Ancak bu insan hayvan ilişkileri açısından her zaman mümkün olamamaktadır. Bu durumda yatak odası hayvanın girmediği bir alan haline getirilebilir. Hayvanın düzenli yıkanması ve havadaki partikülleri tutan hava temizleyicilerinin allerjenlerin evde dağılmasını engellemede faydası olabilir. Özellikle kedi allerjenlerinin ortamda uzun süre kaldıkları ve uzaklaştırılmasının çok zor olduğu bilinmektedir.

Küf mantarları iç ve dış ortamlarda bulunabilirler. Ilık nemli ortamlarda büyümeleri hızlıdır. Bodrum katları, pencere kenarları, duş perdeleeri, lavabo ve banyo altları, havalandırmalar, nemlendiriciler, mantarların bol bulunduğu alanlardır. Mantar allerjenlerini kontrol altına almada; fungusidler, ortam ısı ve neminin kontrolü, mantar taşıyan materyallerin ortadan kaldırılması gibi önlemlerden yararlanır. Evde kullanılan çamaşır suları fungusid olarak kullanılabilir. Eğer ortamın nem oranı azaltılmazsa, mantar üremesini kontrol etmeye çalışan fiziksel ve kimyasal önlemler başarılı olamayacaktır.

Hamam böceği duyarlılığı akarlarla ortak antijenik yapıları nedeniyle sıklıkla çapraz reaksiyon şeklinde görülse de nadiren gerçek allerjisi de rinite neden olabilir. Korunma hem böceklerin öldürülmesini hem de allerjenlerinin ortamdaki uzaklaştırılmasını gerektirdiği için zordur. Hamam böceği allerjeni en fazla mutfak zemin tozunda bulunur. Bu nedenle eliminasyon için özellikle mutfakta yoğun hijyen önlemlerini gerektirir. Kirli bulaşıklar, gıda artıkları ve çöpler temizlenmeli, ortamdaki uzaklaştırılmalıdır. Hamam böceklerinin çoğaldıkları duvar ve pencere kasalarının küçük çatlaklara, döşemeli mobilyalara etkin böcek öldürücüler kullanılmalıdır. Bu kimyasallara direnç gelişebileceği ve soluduklarında iritan olabilecekleri unutulmamalıdır.^{1,26,32}

Farmakolojik Tedavi

Allerjik rinitin farmakolojik tedavisinde çoğunlukla oral ve nazal ilaçlar kullanılmaktadır. Nazal yolun buruna direkt olarak yüksek konsantrasyonda ilaç uygulayabilme, daha az sistemik yan etki ve daha hızlı etki gibi avantajları vardır. İlaçların etkinliği hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. İlaçlar kesildikten sonra devam eden etkileri olmadığından perenial rinitte idame tedavi düzenlenmesi gerekmektedir. Uzun süreli tedavide genellikle taşıfilaksi görülmez. Rinit tedavisinde kullanılan ilaç gruplarının göreceli etkinliğini araştırdığı çalışmalarda intranazal steroidler en etkin bulunmuştur. (Tablo 3)'de allerjik rinitin tedavisinde kullanılan ilaç grupları ve rinit semptomlarına etkileri, (Şekil 1)'de ARIA rehberine göre tedavi algoritması gösterilmiştir.

Antihistaminikler

Histamin, allerjik reaksiyonun erken fazında mast hücrelerinden ve bazofillerden ortaya çıkan ve rinit semptomlarının ortaya çıkmasında

önemli rol oynayan bir mediatördür. Etkilerini H1 reseptörleri üzerinden yaptıkları için H1 reseptör blokajı yapan antihistaminikler tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır. Klasik (1. kuşak) ve yeni antihistaminikler (2. kuşak) olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

Oral antihistaminikler histaminle ortaya çıkan burun akıntısı, hapşırma, burun kaşıntısı ve göz semptomlarının tedavisinde etkilidir. Yapılan çalışmalarda hastaların yaşam kalitesini artırdığı gözlenmiştir. Allerjik reaksiyonun geç döneminin kliniğe yansımaları olarak kabul edilen burun tıkanıklığında ve 4 haftadan uzun süren persistant allerjik rinitte klinik etkinlikleri sınırlı bulunmuştur.

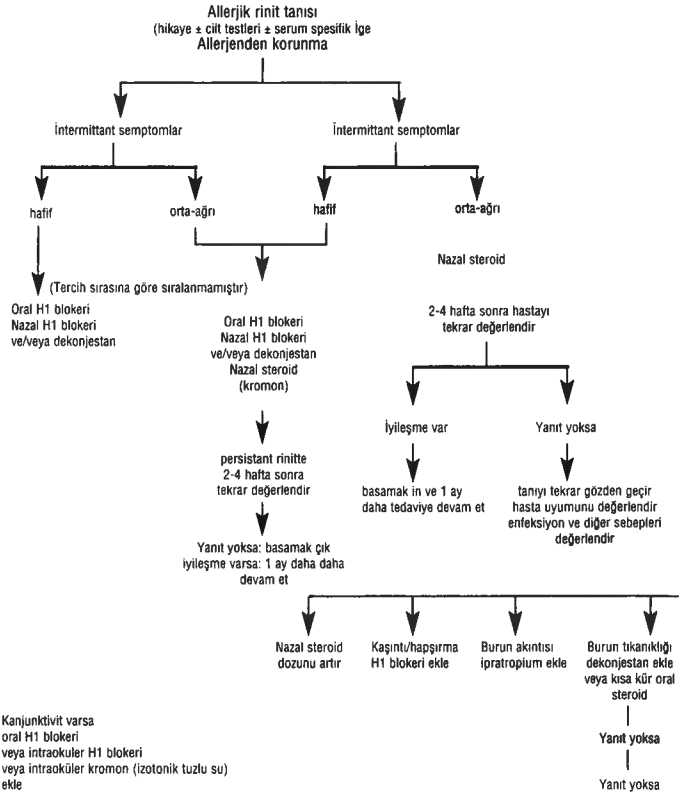
Birinci kuşak antihistaminiklerin belirgin sedatif ve antikolinergik yan etkileri mevcuttur. Bu nedenle koordinasyon ve konsantrasyon bozuklukları gibi santral sinir sistemi, çarpıntı, aritmi gibi kardiyovasküler sistem, bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal sistem semptomlarına yol açabilirler. Bu yüzden sık kullanılmazlar. Sedasyona bağlı iş kayıpları nedeniyle maliyet etkin olmadıkları da düşünülmektedir.

Daha sonra geliştirilen ikinci kuşak antihistaminikler klasik antihistaminiklere göre yan etki açısından daha güvenlidir. Bu grubun sedatif ve antikolinergik yan etkileri yok veya minimaldir. Uzun süre kullanımları güvenlidir. Akrivastin, setirizin ve levosetirizin minimal sedatif etkileri olan ikinci kuşak antihistaminiklerdir. İkinci kuşak H1 blokerlerinin, antihistaminik etkileri dışında antienflamatuar etkileri de olduğu söylenmektedir. İhtiyaç halinden ziyade düzenli kullanılmaları önerilmektedir. Klinik etkinlikleri arasında anlamlı fark yoktur.

Topikal antihistaminiklerin etki spektrumu oral antihistaminiklere benzemektedir. Etkileri hızlıdır. Günde en az iki doz kullanılmaları gere-

TABLO-3 ■ Tedavi gruplarının rinit semptomlarına etkisi

	Hapşırma	Burun akıntısı	Burun tıkanıklığı	Burun kaşıntısı	Göz semptomları
H1 antihistaminikler					
Oral	++	++	+	+++	++
Nazal	++	++	+	+++	++
Göz damlası	0	0	0	0	+++
Kortikosteroidler					
Nazal	+++	+++	+++	++	++
Dekonjestanlar					
Nazal	0	0	+++	0	0
Oral	0	0	+	0	0
Antikolinergikler	0	++	+	0	0
Antilökotrienler	0	+	0	0	++
Kromonlar			++		
Nazal	+	+	+	+	0
Göz damlası	0	0	0	0	++



ŞEKİL 1 ■ ARIA rehberine göre tedavi algoritması.

kir. Genellikle iyi tolere edilirler. Göze uygulandıklarında göz semptomlarını geriletirler (olopatidine) ancak intranazal kullanılanların göz semptomlarına etkisi yoktur^{2,32,33}

Nazal Kortikosteroidler

Nazal kortikosteroidler allerjik ve nonallerjik rinit tedavisinde kullanılan en etkin ilaçlardır. Bağlandıkları hücrede proinflamatuvar proteinlerin transkripsiyonunu azaltırken, antiinflamatuvar proteinlerin sentezini artırır. Hem çocuk hem de erişkinde düzenli kullanılmasının burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma, kaşıntı ve göz semptomları dahil olmak üzere allerjik rinitin tüm semptomları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Burun tıkanıklığı ön planda ise ve semptomlar yoğun ise nazal steroidler birinci seçenek olarak kullanılmaktadır. Etkileri 2-8 saat sonra

başlarsa da, klinik etkinlik birkaç günde ortaya çıkar. Maksimum etkinliğin ortaya çıkması ise 2 hafta kadar uzun sürebilir. Burun çok tıkalı olduğunda mukozaya dağılımları güç olduğundan önceden birkaç gün intranazal dekonjestan ve oral steroid de verilebilir. Sistemik steroid kullanımının burun ve paranasal sinüslerin her tarafına ulaşmak gibi avantajı vardır. Depo steroidlerin intramusküler ve intranazal kullanılması önerilmemektedir.

Nazal steroidler genellikle iyi tolere edilirler ve mukozada atrofi yapmadan uzun süre kullanılabilir. Lokal nazal irritasyon, burunda kuruma, boğazda yanma, epistaksis gibi yan etkiler hastaların %10'unda görülebilir. Bir çok nazal spreyde prezervatif olarak kullanılan "benzalkonium chloride" nazal irritasyondan sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle bazı preparatlardan bu katkı maddesi çıkarılmıştır. Nazal steroidlerin doğru teknikle kullanılması yan etkileri azaltmaktadır.

Topikal steroidlerin sistemik emilimi ve sistemik etkileri yoğun çalışılmış bir alandır. Yapılan çalışmalarda beklometazon dışındaki preparatların hipotalamo-hipofiz-adrenal aks üzerinde herhangi bir etkilerinin olmadığı görülmüştür ancak glokomu olanlarda dikkatli kullanılmalıdırlar. Budesonidin ve beklometazonun gebelerde kullanımının teratojenik etkisi olmadığı görülmüştür.

Çok şiddetli burun tıkanıklığı varlığında, konvansiyonel tedavi ile semptomları kontrol altına alınamayanlarda, sınav ve evlilik gibi özel günlerde oral steroidler topikal tedaviye ek olarak kullanılabilir. Erişkinler için 0.5 mg/kg/gün prednizolon dozunda 5-10 gün kadar önerilmektedir.^{2,32,33}

Antilökotrienler

Son yıllarda lökotrien antagonistlerinin allerjik rinit tedavisinde plasebodan üstün, antihistaminiklere benzer profilde etkinlikleri olabileceğine dair çalışmalar yayınlanmıştır. Ancak lökotrien antogonisti ve antihistaminik kombinasyonun her iki ilacın tek başına kullanılmasından ve nazal steroidten daha etkin olmaması klinikte kullanımında soru işaretleri doğurmuştur. Mevsimsel riniti ve astımı olanlarda rinit ve astım semptomlarına etkisi ve kurtarıcı betamimetik ilaç kullanımını azaltması bu grup hasta için alternatif olabileceğini düşündürmüştür.³³

Dekonjestanlar

Topikal dekonjestanlar, allerjik ve nonallerjik rinitte özellikle burun tıkanıklığı olanlarda çok etkilidir ancak diğer rinit semptomlarına katkıları yoktur. Etkilerini α -adrenerjik reseptörler üzerinden vazokonstriksiyon yaparak birkaç dakika gibi kısa sürede gösterirler. On günden uzun süre kullanımları rebound konjesyona ve taşifilaksiye yol açarak "rhinitis medicamentosa" tablosuna neden olabilir. Efedrin, fenilefrin, fenilpropolanamin ve psödoefedrin gibi oral dekonjestanlar nazal dekonjestanlara göre daha az etkilidir. Etkileri geç başlar, 8-24 saat kadar sürebilir. İrrita-

bilite, görsel halüsinasyonlar, baş ağrısı, tremor taşikardi, hipertansiyon gibi doza bağlı yan etkileri görülebilir. Glukom, hipertiroidi, prostat hipertrofisi, kardiyak ve psikiyatrik problemi olanlarda, gebelerde ve bir yaş altı çocuklarda kullanımı önerilmez. Fenilpropanolamin yan etkileri yüzünden ülkemizde dahil olmak üzere bir çok ülkede, psödoefedrin ise doping nedeniyle yakın zamanda sporcularda yasaklanmıştır.^{32,33}

Kromonlar

Sodium kromoglikat ve nedokromil sodyum allerjik rinit ve konjunktivitte kullanılabilir ancak etkileri antihistaminiklerden ve nazal steroidlerden azdır. Yan etkilerinin çok az olması nedeniyle çocuklarda ve gebelerde çok güvenlidir. Nadiren lokal iritasyon, geçici brokospazm ve baş ağrısı yapabilirler.³³

Antikolinergikler

İpratropium bromide şiddetli seröz akıntılarda etkilidir, diğer rinit semptomlarına katkıları yoktur. Diğer tedavilerle kontrol altına alınmayan allerjik hastalarda tedaviye ek olarak ve özellikle nonallerjik vazomotor, senil rinitte kullanılırlar. Etkisi kısa sürdüğü için günde 3-4 doz kullanılmalıdır. Ülkemizde henüz preparatı yoktur.^{2,33}

Spesifik İmmunoterapi (SIT)

İlaç tedavisi hastaların önemli bir kısmında fayda sağlamakla beraber bir kısım hastada semptomları tümüyle ortadan kaldıramayabilir veya yan etkileri nedeniyle kullanımlarında sorunlar ile karşılaşılabilir. Bu durumda SIT düşünülebilir. Yapılan çalışmalarda SIT'in semptomları ve ilaç ihtiyacını azalttığı, hastalığın doğal gidişini değiştirerek daha ciddi hastalık haline dönüşünü engellediğini gösterilmiştir. Ancak nazal steroidlerin ve antihistaminiklerin tedavide ilk seçenek oldukları, SIT'in hastalığın genel tedavi prensiplerinin yerini alamayacağı bununla birlikte ilaç tedavisini tamamlayıcı olabileceği unutulmamalıdır. Risk yarar oranı her hasta için değerlendirilmelidir.

İmmunoterapinin allerjik rinit hastalarında astım gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir.^{2,32,33}

Diğer Tedavi Yöntemleri

İzotonik tuzlu su ile nazal irigasyon ucuz, basit ve faydası gösterilmiş bir yöntemdir. Gün içerisinde yüz yıkanmasının da özellikle mevsimsel rinitte yararı olmaktadır.

Rinofototerapi, burun maskeleri, geniş alanlı gözlükler, polen bloke edici kremler, polenin mukoza ile temasını engelleyen inert selüloz tozlarının intra nazal kullanımı diğer faydası olabilecek tedavi yöntemleridir.²

Kaynaklar

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. ARIA Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108(Suppl. 5):S147-S334.

2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, ve ark. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy* 2008;63 (Suppl. 86):8–160.
3. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Enünlü T, ve ark. Prevalence of asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: two cross-sectional studies, five years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:261–265.
4. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, ve ark. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15: 531–538.
5. Metintaş S, Özdemir N. Prevalence of wheezing, allergic diseases and asthma among school children in Eskisehir, Turkey. *ATS 1996 New Orleans, USA. Am j Respir Crit Care Med* 1996, 153 (suppl): A857.
6. Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU, ve ark. Prevalence of asthma and allergic diseases in Turkish university students in Ankara. *Allergol Immunopathol (Madr)*;1996(4):152-7.
7. Kalyoncu AF, Demir AU, Özçakar B, ve ark. Asthma and allergy in Turkish university students: two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29: 264–71.
8. Kurt E, Metintaş S, Başyigit I, ve ark. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Results of a multicentric crosssectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18: 566–574.
9. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758–764.
10. Barnes K, Marsh D. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol Today* 1998;19:325–332.
11. Joki-Erkkila VP, Karjalainen J, Hulkkonen J, ve ark. Allergic rhinitis and polymorphisms of the interleukin 1 gene complex. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:275–279.
12. Rasanen M, Kaprio J, Laitinen T, ve ark. Perinatal risk factors for hayfever – a study among 2550 Finnish twin families. *Twin Res* 2001;4:392–399.
13. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, ve ark. Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice research database. *Thorax* 2001;56:758–762.
14. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:800–802.
15. Savilahti E, Siltanen M, Pekkanen J, Kajosaari M. Mothers of very low birth weight infants have less atopy than mothers of full-term infants. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1851–1854.
16. Gillam SJ, Jarman B, White P, Law R. Ethnic differences in consultation rates in urban general practice. *BMJ* 1989;299:953–957.
17. Tedeschi A, Barcella M, Bo GA, Miadonna A. Onset of allergy and asthma symptoms in extra-European immigrants to Milan, Italy: possible role of environmental factors. *Clin Exp Allergy* 2003;33:449–454.
18. Platts-Mills TAE. The role of allergens in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101: 364-366.
19. Braback L, Hjern A, Rasmussen F. Social class in asthma and allergic rhinitis: a national cohort study over three decades. *Eur Respir J* 2005;26:1064–1068.
20. Poole JA, Rosenwasser LJ. The role of immunoglobulin E and immune inflammation: implications in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:252–258.

21. Prussin C, Metcalfe DD. 5. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2006;2:S450-S456.
22. Hadley JA, Schaefer SD. Clinical evaluation of rhinosinusitis: history and physical examination. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:S8-S11.
23. Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* 1999;54(supply57):94-105.
24. Passalacqua G, Ciprandi G, Pasquali M, ve ark. An up-date on the asthma-rhinitis link. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:177-83.
25. Slavin RG. Complication of allergic rhinitis: implications for sinusitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:357-360.
26. Dykewicz MS, Corren J. Rhinitis, nazal polyps, sinusitis and otitis media. In: Adelman DC, Casale TB, Corren J. Eds. *Manual of allergy and immunology*. Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams, 2002:56-74.
27. Önerci M. Allerjik rinitte muayene bulguları. Editör: Önerci M. *Allerjik rinosinitler*. Rekmay Ltd. Ankara 2002. S:57-61.
28. Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy. Skin tests, techniques and interpretation. In: Bochner B, Adkinson N, Yunginger J, Holgate S, Buse W, Simons F, editors. *Allergy, principles and practice*, 6th edn. St Louis, MO: Mosby Co., 2003:631-642.
29. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J* 2006;15:228-236.
30. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nazal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-930.
31. Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nazal provocations with aspects on nazal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nazal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology* 2000;38:1-6.
32. Bavbek S. Tedavi. Editör: Bavbek S. *Allerjik Rinit*. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2003. S: 75-124.
33. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, ve ark. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:19-42.



Nazal Polip ve Analjezik İntoleransı

Dr. A. Fuat Kalyoncu

Burun tıkanıklığı yapan en önemli nedenlerden birisi de nazal poliplerdir. Neden ve nasıl oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. Atopik ya da allerjik yapıdaki kişilerde görülen polipler, nonatopik yapıdaki kişilerden önemli ölçüde farklılık göstermezler. Yapısal olarak lokal inflamasyon ve ödem sonucu oluşmuşlardır, genellikle kronik rinosinüzit tablosu ile beraberdirler.¹⁻⁴ Eozinofilik karakterli poliplerin yarısında stafilokokus aureus enterotoksin A ve B'ye karşı IgE ve inhalant allerjenlere karşı poliklonal bir IgE saptanabilir. Poliplerin tümünde IL-5, eotaksin ve sisteinil lökotrienlerde artma saptanır.⁵⁻⁹ Klinik olarak bazı araştırmacılar nazal polibi, kronik rinosinüzitlerin bir alt grubu olarak kabul etmektedir. Poliplerin tanısı kolay olmadığından toplumdaki gerçek görülme sıklığını bilmek zordur ama tanı konan vakalar bazında %5 civarında prevalansı olduğu kabul edilebilir. Erkeklerde, astımlı ve kistik fibrozislilerde daha sıktır ve bu sıklık yaşla beraber artış gösterir.¹⁻¹³

Astım, persistan rinit/rinosinüzit, polip ve analjezik intoleransı arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Polipli hastaların üçte birinde astım, astımlıların ise kabaca onda birinde burun polibi görülür. Astım ve beraberinde polibi olanların beşte birinde de analjezik intoleransı bulunur. Astım ve analjezik intoleransı olanların ise neredeyse tamamında kronik rinosinüzit ve nazal polip görülür. Analjezik intoleransı toplumda genelde %1 civarında görülen bir durumdur.^{1,3-5} Astım, analjezik intoleransı ve polip hastalığının birlikte olması Samter sendromu (veya analjezikle indüklenen astım, aspirin astımı, ASA triadı, Widal sendromu, analjezikle egzaserbe olan solunum hastalığı vs.) olarak adlandırılmaktadır. Nazal polip, astım ve aspirin intoleransını ilk olarak 1922'de Widal tanımlamış ancak 1968'de Samter and Beers bunun ortak özellikler taşıyan özel bir astım fenotipi olduğunu düşünmüşlerdir.^{2,5,8,10} Literatürde oral provokasyon testiyle tanı almış Samter sendromunun erişkin astımlılarda %21 ve çocukluk dönemi astımlıların arasında ise %5 olduğu bildirilmiştir.⁹ Yakın zamanda yayınlanan bir araştırmada çocukluk döneminde ortaya çıkan analjezik intoleransının erişkin dönemde de astıma yatkınlığın bir markeri olduğu bildirilmiştir.³⁵ Halbuki bu oran sadece anamnestik olsaydı erişkinlerde %3 ve çocuklarda ise %2 civarında olacaktı, yani bu sonuçlar analjezik duyarlılığını bilmeyen önemli boyutta hasta olduğunu göstermektedir. Ülkemizden astımlı 300 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada olguların %7'sinin ciddi astımlı olduğu ve nazal polibin ciddi astım için önemli bir risk faktörü olduğu gözlenmiştir.¹⁴

PATOGENEZ

Astım ve analjezik intoleransı ile beraber olan poliplerin oluş mekanizması, tek başına görülen izole poliplerden farklı olabilir. Çünkü analjeziklerin (veya bunların prototipi olarak aspirinin) siklooksijenaz metabolizmasını etkileyerek lökotrien oluşumunu arttırdığı bilinmektedir. Samter sendromlu hastaların poliplerinde araşidonik asit metabolizmasının aormal olduğu da saptanmıştır. Bahsedilen anormallikler esas olarak prostoglandin E2 (PGE2) yapımında azalma ve sisteinil lökotrien salınımında artıştır. Bu hastaların polip dokusunda siklooksijenaz-2 de belirgin azalmıştır. Aspirin alındığında eozinofil artışı ile birlikte sisteinil lökotrienler, triptaz ve eozinofil katyonik protein salınımını da artar.^{10,15}

KLİNİK VE TEDAVİ PRENSİPLERİ

Avrupa'daki geniş bir araştırmada (Aspirin Induced Asthma European Network) aspirin provokasyon testi ile tanı konulmuş ve kıta genelinde 500 hasta ayrıntılı olarak incelenmiştir.¹ Rinit genellikle bu sendromun ilk belirtisi olup 30 yaş civarında burun tıkanıklığı ve koku alma kaybı ile birlikte görülür. Hastalarda ortalama iki yıl içinde astımın ilk semptomları ortaya çıkar. Analjezik intoleransının ortaya çıkışı 4 yıl sonradır. Bu esnada hastaların %60'ında nazal polip vardır. Aile öyküsü olanlarda nazal poliplerin ortaya çıkışı daha erken olabilir. Ancak hastaların bazılarında astım gelişmez ve aspirin sadece rinit semptomlarını tetikler. Çok az bir grup hastada da nazal semptomlar yoktur. Hastalar sıklıkla; burun tıkanıklığı, anozmi/hiposmi, tad bozukluğu, persistan rinosinüzit ve astımlarının kontrol altına alınmaması nedeniyle başvururlar. Bu kişilerde sık sinüs infeksiyonları görülebilir. Tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı her durumda cerrahi gündeme gelmelidir.¹⁵⁻¹⁹ Postoperatif dönemde nüksü önlemek için topikal nazal steroidler verilmelidir. Lökotrien reseptör antagonistlerini de burada önerenler vardır.¹⁹ Bu grup ilaçlar genellikle astımlılarda tercih edilmelidir. Nazal polip hastalığı yaşamın kendisini tehdit etmemekle beraber yaşam kalitesini önemli derecede olumsuz etkileyen bir durumdur.¹⁷⁻²⁷ Astım ve analjezik intoleransı bu kalite bozukluğunu anlamlı derecede arttırmaktadır.

Poliplerin patolojik incelemesi tedaviye yardımcı olabilecek ipuçları verebilir. Eozinofil dominant poliplerin sık nüks ettiği ama buna karşın steroid tedavisine de iyi yanıt verdiği bilinmektedir.²²⁻²⁶ Steroidlerin her tür polip tedavisinde önemli bir yeri vardır. Topikal steroidlerin yetersiz kaldığı durumlarda sistemik steroidler yararlı olabilir. 10-14 günlük kısa süreli oral steroid kürleri (30 mg/gün'den başlayıp azaltılarak verilir) günlük pratikte kullanılan bir tedavi yöntemi olup "medikal polipektomi" olarak da adlandırılır. Periferik kandaki eozinofil sayısı ile polipektomi

sayısı arasında korelesyon vardır. Sık sık cerrahi gerektiren ve aspirin intoleransı ile birlikte olan poliplerde aspirin desensitizasyonu uygulanabilir.^{20,21} Desensitizasyon sonucu nazal konjesyon, sistemik steroid kullanımı ve infektif sinüzit atakları azalır, koku duyusu düzelir, astım kontrolü iyileşir ve cerrahiye ihtiyaç azalır. Steroide yanıt vermeyen poliplerde mutlaka cerrahi tedavi gündeme gelmelidir.^{15,18,19} Polip hastalığı muhtemelen cerrahi açıdan tam olarak "kür" edilecek bir hasta grubu değildir ve optimal tedavisi de bilinmemektedir. Ancak günümüzdeki tıbbi tedavi imkanları çerçevesinde gerekli olduğunda, cerrahinin yerini alabilecek bir yöntem de yoktur. Astımlılar bu ameliyatlardan genellikle yarar görmektedir. Ama küçük bir grup hastanın polipektomi sonrası, astımı kötüleşebilir. Ne yazık ki, polipektomiden yarar görmeyen bu grubu önceden bilmek günümüz şartlarında mümkün değildir. Buna karşın nüks konusu ile ilgili olmak üzere, analjezik intolerantlarda nüksün daha sık olduğu ve bu grupta havayolu inflamasyonunun daha agresif seyrettiği gösterilmiştir. Bu grup hastaların varsa astımları da daha problemliliğe eğilimlidir.

Aspirin ve diğer nonsteroid analjeziklerin intoleransının olup olmadığının testi çeşitli yollarla yapılır. En sık kullanılan yöntemler oral ve nazal provokasyon testleridir.²⁸⁻³¹ Ancak bronş provokasyonu ve intravenöz yol da bazı merkezlerde uygulanmaktadır. Testler esnasında ender olmakla birlikte ciddi astmatik reaksiyonlar görülebilir. Ancak ne derece intolerant olurlarsa olsunlar herkezin kullanabileceği bir alternatif güvenli analjezik vardır. Aspirinle ibuprofenin %98, naproxen'in %100, diclofenac'ın %93 çapraz duyarlılığı vardır.⁹ Hastalara çoğunlukla güvenli alternatif analjezik olarak COX-2 inhibitörleri önerilmektedir. Ancak düşük oranlarda da olsa bu grup ilaçlarla intolerans reaksiyonları gözlenebileceğinden, COX-2 inhibitörleri plasebo kontrollü provokasyon testleri ile güvenilirlikleri test edildikten sonra önerilmelidir. Bu konuda ülkemizden de yapılmış pek çok çalışma vardır ve COX-2 grubu ilaçların bu özel hasta grubunda güvenilirliği denenmiştir. Bu hastalar ayrıca parasetamol, benzydamin ve narkotik analjezikleri genellikle sorunsuz tolere ederler.³¹ Yine de kesin karar oral provokasyon testleri sonrasında verilmelidir.³²

Ameliyatta cerrahın uygun göreceği lokal ya da genel anestezi rahatlıkla uygulanabilir.³³ Genel anestezinin daha çok tercih edildiği görülmektedir. Analjezik intoleransı, genel ya da lokal anestezi için özel bir risk faktörü değildir. Postoperatif ağrı kontrolünde kullanılacak analjezikler özenle preoperatif dönemde seçilmelidir. Genellikle narkotik analjezikler, analjezik intolerantlarda dahi iyi tolere edilmektedir. En sık sorun, metamizol injeksiyonları sonucu ortaya çıkmaktadır. Akut ürtiker ve anjiödemden, ağır astım krizine kadar geniş bir klinik çeşitlilikte farklı allerjik reaksiyonlar görülebilir.

Epos3

Nazal polip tedavisi KBB uzmanı olan ve olmayan doktorlar için ayrı özellikler taşımakta olup 2007’de konu ile ilgili “Avrupa rinosinüzit ve nazal polip tedavi rehberi** (EPOS3) yayınlanmıştır.³⁴ Burada “nazal polipi de içeren rinosinüzit” tanısı koymak için özel bir tanı algoritması önerilmektedir. Buna göre tanı için burun ve paranazal sinüslerde inflamasyon göstergesi olan en az iki veya daha fazla semptom olmalıdır.

Bu Semptomlar

- Burun tıkanıklığı/konjesyon veya anterior veya posteriordan nazal akıntı
- Fasiyal ağrı ve/veya basınç
- Koku duyusunda kayıp olmalıdır.

Veya endoskopik bulgu olarak

- Polip ve/veya
- Orta meatustan mukopürülan akıntı ve/veya
- Orta meatusta ödem ve/veya mukozal tıkanıklık görülmelidir.

Veya bilgisayarlı tomografi bulgusu olarak;

Osteomeatal kompleks içinde ve/veya sinüslerde mukozal değişiklik görülmelidir.

Rinosinüzitle ilişkili semptomların 12 haftadan uzun sürmesi durumunda olayda kronikleşmeden sözedilmektedir.

Kaynaklar

- Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M ve ark. Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 432-436.
- Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DA. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 474-478.
- Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 717-722.
- Kalyoncu AF, Karakaya G, Şahin AA, ve ark. Occurrence of Allergic Conditions in Asthmatics with Analgesic Intolerance *Allergy* 1999;54:428-35.
- Stevenson DA. Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 491-505.
- Perez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P ve ark. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133: 255-260.
- Suh YJ, Yoon SH, Sampson AP ve ark. Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 43: 1270-1275.

8. Adamjee J, Suh YJ, Park HS ve ark. Expression of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase pathway enzymes in nasal polyps of patients with aspirin-intolerant asthma. *J Pathol* 2006; 209: 392-399.
9. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004; 328: 434-437.
10. Picado C. Aspirin intolerance and nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Reports* 2002; 2: 488-493.
11. Karakaya G, Demir AU, Kalyoncu AF. From analgesic intolerance to analgesic induced asthma: Are there some determinants? *Allergol Immunopathol* 2000;28(4):229-237.
12. Kalyoncu AF, Karakaya G, Yılmaz ve ark. Analgesic intolerance with or without bronchial asthma: is there a marker. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13(3):162-9.
13. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 773-786.
14. Bavbek S, Çelik G, Ediger D ve ark. Severity and associated risk factors in adult asthmatic patients in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 134-9.
15. Fokkens W, Lund V, Bachert C ve ark. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy* 2005; 60: 583-601.
16. White AA, Stevenson DD, Simon RA. The blocking effect of essential controller medication during aspirin challenges in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 330-335.
17. Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M ve ark. The impact of asthma and aspirin sensitivity on quality of life of patients with nasal polyposis. *Quality Life Res* 2005; 14: 789-793.
18. Cohen NA, Widelitz JS, Chiu AG ve ark. Familial aggregation of sinonasal polyps correlates with severity of disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 601-604.
19. McMains KC, Kountakis SE. Medical and surgical considerations in patients with Samter's triad. *Am J Rhinol* 2006; 20: 573-576.
20. Pfaar O, Klimek L. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 161-166.
21. Stevenson DD, Simon RA. Selection of patients for aspirin desensitization treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 801-804.
22. Bonfils P, Avan P, Malinvaud D. Influence of allergy on the symptoms and treatment of nasal polyposis. *Acta Oto-Laryngol* 2006; 126: 839-844.
23. Loehrl T, Ferre RM, Toohill RJ, Smith TL. Long-term asthma outcomes after endoscopic sinus surgery in aspirin triad patients. *Am J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2006; 27: 154-160.
24. Bonfills P, Avan P. Non-specific bronchial hyperresponsiveness is a risk factor for steroid insensitivity in nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 2004; 124: 290-296.
25. Killen JWW, Wilson JA, Gibson GJ. Subclinical aspirin sensitivity in subjects with nasal polyposis. *Clin Otolaryngol* 2003; 28: 539-544.

26. Gosepath J, Mann WJ. Current concepts in therapy of chronic rhinosinusitis and nazal polyposis. *ORL* 2005; 67: 125-136.
27. Alobid I, Benitez P, Valero A ve ark. The impact of atopy, sinus opacification, and nazal patency on quality of life in patients with severe nazal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 609-612.
28. Karakaya G, Kalyoncu AF. Safety of nimesulide, meloxicam and rofecoxib as alternative analgesics. *Allergol Immunopathol* 2000;28:317-319.
29. Bavbek S, Dursun B, Dursun E ve ark. Safety of Meloxicam in aspirin-intolerant patients with asthma and/or nazal polyps: A challenge-proved study. *Int Arch of Allergy Immunol* 2007; 142(1):64-69.
30. Karakaya G, Kalyoncu AF. Metamizole intolerance and bronchial asthma. *Allergol Immunopathol* 2002;30(5):267-72.
31. Karakaya G, Kalyoncu AF. Paracetamol and asthma. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(1):13-21.
32. Kalyoncu AF, Karakaya G, Bozkurt B, ve ark. A new method of oral drug provocation testing for determining safe alternatives for patients with non-steroidal anti-inflammatory drug intolerance: The triple test. *Int Arch Allergy Immunol* 2005 138(4) : 319-23.
33. Çeliker V, Başgül E, Karakaya G ve ark. General anesthesia and pain management in analgesic intolerant patients with/without asthma: is it safe? *Allergol Immunopathol* 2004;32(2):64-8.
34. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nazal Polyposis. *Rhinology*, suppl 20, 2007.
35. Ergan Arsava B, Karakaya G, Kalyoncu AF. Childhood onset analgesic intolerance: A marker for bronchial asthma in adulthood? *Respir Med.* 2008.



Anafilaksi

Dr. Okan Gülbahar

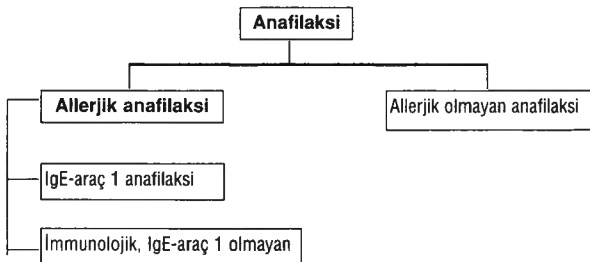
Çoğu hastalık için hekimlerin düşünme, araştırma, tahlil isteme, sonuçlarını görme ve bekleyip sonra karar verme gibi bir şansları bulunurken; söz konusu hastalık anafilaksi olduğunda, tüm burada sıralananlar bir anda önemini yitirir. Hızlı ve doğru müdahalenin hayat kurtarıcı olduğu; gecikmiş, hatalı ya da eksik müdahalelerin ise hastanın hayatını kaybetmesine neden olabileceği bu tablonun hızlı bir şekilde tanınması, bu nedenle ileri derecede önem taşır. Anafilaksi hızlı başlayan ve ölüme neden olabilen ciddi, sistemik bir allerjik reaksiyondur. Her yerde ve her yaşta olabilir. Ortaya çıkması önceden tahmin etmek güçtür. Bu açıdan yıldırım çarpması veya depreme benzetilebilir. Başlangıç genellikle anidir ve klinik seyir oldukça hızlıdır. Klinik tablo, genellikle olası allerjenle karşılaşmayı takiben saniyeler veya dakikalar içinde gelişir. Nadiren kliniğinin ortaya çıkması saatleri bulabilir. Belirtiler ne kadar erken başlarsa, kliniğin şiddetli seyretme olasılığı o kadar artar. Anafilaksi hafif, kendini sınırlayan bir tablodan, kısa sürede tüm sistemleri etkileyebilen ve ölüme neden olabilen tabloya kadar değişebilen geniş bir klinik yelpaze gösterir.

Anafilaksi teriminin ne anlama geldiğini daha iyi anlayabilmek için tarihte kısa bir yolculuk yapıp yaklaşık 100 yıl öncesine dönmemiz gerekir. Hikaye 1901 yılında Monako Prensi Albert I'in yatında başlar. O yıllarda bir çeşit denizanası, sünger avcıları için ciddi sorun oluşturmaktadır. Prens Albert, Parisli iki bilim adamını, bu denizanasının toksinleriyle çalışma yapmak üzere yatına davet eder. Charles Richet ve Paul Portier, denizanasından toksini izole ederler ve toksine karşı koruma, yani profilaksi sağlamak üzere bu toksini köpeklere giderek artan dozlarda vermeye başlarlar. Ancak sonuç tam bir hayal kırıklığıdır; Neptün adlı köpek daha önceki dozları çok iyi tolere ettiği halde, benzer dozlarda umulmadık şekilde bir reaksiyon geliştirir ve nefes darlığı, kusma, titreme gibi bulgularla seyreden dramatik bir tabloda 30 dakika içinde ölür. Richet ve Portier bu tabloya, koruma yani profilaksinin karşıtı olarak, korumasız bırakma anlamında "anafilaksi" adını koyarlar. Bu durumu da şöyle açıklarlar: "İmmün sistem, ilk önce verilen küçük dozlarla bu allerjene karşı haftalar içinde duyarlı hale geldi. Allerjenle tekrar karşılaşma, bu ciddi reaksiyona neden oldu." Bu çalışmalarını Charles Richet'ye 1913 yılında Nobel tıp ödülünü kazandırır.

Anafilaksi olduğu tahmin edilen ilk olgu MÖ. 2641’de tanımlanmıştır. Bir mısır firavunu olan Menes’in, yaban arısı tarafından sokulduktan sonra gizemli bir şekilde öldüğüne dair görüşler bulunmaktadır. Her ne kadar 17. 18. ve 19. yüzyıllarda tek tek olgular bildirilmiş olsa da, anafilaksinın modern zamanların bir hastalığı olduğu kabul edilir. 20. yüzyılın başlarında anafilaksi özellikle sağlık kuruluşlarında meydana geliyordu ve büyük oranda difteri antitoksini gibi biyolojik ajanların enjeksiyonu sonrasında ortaya çıkıyordu. 1950 ve 1960’larda ilaçlar, teşhis araçları, arı sokması ve gıdalara bağlı anafilaksi olguları yayınlanmaya başlandı. Bunu 1970’lerdeki ilk idiopatik anafilaksi olguları ve 1980’lerdeki egzersize ve latekse bağlı anafilaksi olguları izledi.

Anafilaksi ilk defa yaklaşık 100 yıl önce tanımlanmış olmasına ve tıp dünyasının en korkulan sorunlarından birini oluşturmasına rağmen, ne tanısında ne de tanı kriterlerinde yakın zaman öncesine kadar genel kabul görmüş bir uzlaşma söz konusu değildi. Bu konudaki eksiklikleri gidermek üzere Amerikan Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (NIAID) ile Gıda Allerjisi ve Anafilaksi Ağı (FAAN) bir araya gelerek anafilaksinın tanımı ve tanı kriterleri üzerinde çalıştılar. Buna göre anafilaksi, “allerjiye neden olan bir maddeyle temastan sonra ani olarak gelişen şiddetli, potansiyel olarak ölüme yol açabilen sistemik allerjik reaksiyon” olarak tanımlandı. Aynı komite anafilaksinın doğasını ve önemini belirtmek üzere daha kısa bir tanım üzerinde anlaştı: “Anafilaksi hızlı başlangıçlı ve ölüme neden olabilen ciddi, sistemik allerjik reaksiyondur.”

Önceleri anafilaksi, mast hücrelerinden IgE aracılı mediyatör salınımına neden olan ani tip hipersensitivite reaksiyonu olarak tanımlanıyordu. Aynı klinik tabloya neden olmasına karşın ortaya çıkmasında IgE aracılı mekanizmaların rol almadığı reaksiyonlar ise anafilaktoid reaksiyon olarak adlandırılıyordu. Günümüzde anafilaksi, ortaya çıkmasına neden olan mekanizmalara göre “allerjik anafilaksi” ve “allerjik olmayan anafilaksi” olarak ikiye ayrılmaktadır. Buna göre allerjik anafilaksi, genellikle IgE aracılı mekanizmalarla ortaya çıkan; ancak meydana gelmesinde



ŞEKİL 1 ■ Anafilaksinın sınıflaması.

IgE'den bağımsız diğer immünolojik mekanizmaların da rol alabildiği anafilaksi olarak tanımlanmaktadır. Ortaya çıkmasında immünolojik mekanizmaların rol almadığı reaksiyonlar ise "allerjik olmayan anafilaksi" olarak adlandırılmaktadır.

Anafilaksi konusunda günümüzde henüz cevap aranılan bazı sorular bulunmaktadır: Bu konulardan ilki anafilaksinin klinik tanısını kolaylıkla ve doğru bir şekilde koymamıza yardımcı olacak kolay erişilebilir optimal bir laboratuvar yönteminin bulunmamasıdır. Klinik olarak anafilaksi tanısını kolayca koymamıza yardımcı olacak yöntemlerin bulunmaması, olasılıkla bu durumun gerçekte olduğundan daha az tanınmasına ve buna bağlı olarak da uygunsuz veya eksik tedavi edilmesine yol açmaktadır. Diğer cevap bekleyen soru ise hangi kişilerin anafilaksi açısından risk altında olduğunun net olarak bilinmemesidir.

EPİDEMİYOLOJİ

Anafilaksinin gerçek insidansı bilinmemektedir. Bunda en önemli etken, anafilaksi tanımında ve tanı kriterlerinde yakın geçmişe kadar üzerinde anlaşılmış bir metin bulunmamasıydı. Günümüzde bu engel kısmen de olsa aşılmış gözükmekte ve yakın gelecekte anafilaksinin sıklığıyla ilgili daha gerçekçi verilere ulaşılabileceği öngörülmektedir. Semptomları belli belirsiz olan veya sağlık kuruluşuna başvurmayan ya da ulaşamayan kişilerle; sağlık kuruluşlarına başvuru anında yakınmaları gerilediği için veya semptomlar tam olarak tanınmadığı için anafilaksi tanısı almayan hastalar bulunduğundan, anafilaksinin nadir olmadığı; ancak olduğundan daha az rapor edildiği düşünülmektedir. Tüm sebeplerin dikkate alındığı toplum tabanlı çalışmalarda anafilaksinin yıllık insidansının 7.9-21/100.000 arasında olduğu düşünülmektedir. ICD-9 kod sistemini temel alan bir çalışmadaysa anafilaksinin gerçek insidansının 68.4/100.000/yıl olduğu bildirilmiştir. Anafilaksiden ölüm oranı %0.0001-0.65 olarak tahmin olup, ömür boyu prevalansysa %0.05-2'dir.

Anafilaksinin epidemiyolojisini araştıran bazı çalışmalar ise hastaneye başvuru noktasından hareket etmiştir. ICD-10 sistemine göre (T78.0, T78.2, T80.5 ve T88.6) anafilaksinin sıklığının araştırıldığı bir hastane başvuru çalışmasında anafilaksi insidansı 11/100.000 bulunmuştur. Daha yakın zamanda İngiltere'de birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuran 8 milyon hasta için anafilaksi insidansı yılda 8.4/100.000 olarak saptanmıştır. Epidemiyolojik veriler günümüzde anafilaksinin sağlık kuruluşlarından çok topluma açık alanlarda meydana geldiğini göstermektedir. Anafilaksi insidansının arttığı ve bu artışın özellikle sosyoekonomik düzeyi daha iyi olan grupta ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Anafilaksi insidansını etkileyen bazı faktörler bulunur. Yaş ve cinsiyet, insidansı etkileyen faktörlerdendir. Anafilaksi 15 yaşın altında erkeklerde, daha ileri yaşlarda kadınlarda daha sık görülür. Intravenöz nöro-

müsküler blokerler, lateks içeren ürünler ve aspirine bağlı anafilaktik reaksiyonlar kadınlarda daha çok soruna neden olurken, arı venomuna bağlı reaksiyonlar erkeklerde ön plandadır. Radyokontrast maddeler, arı venomu ve anesteziyelere bağlı reaksiyonlar ise erişkinlerde çocuklara oranla daha sık ve daha şiddetli olma eğilimindedir. Anafilaksi, allerjinin enjeksiyon yoluyla alındığı durumlarda, oral yolla alınmasına göre daha sık görülür ve daha şiddetli seyreder. Yine allerjenle sürekli karşılaşmaktan çok aralıklı karşılaşma ve son karşılaşmanın üzerinden uzun bir süre geçmeden tekrarlayan karşılaşmalar, anafilaksi görülme olasılığını artıran diğer etkenlerdir.

Anafilakside Mekanizmalar

Anafilaksi sebep ne olursa olsun, dokulardaki mast hücrelerinin ve bu hücrelerin dolaşımdaki akrabaları olan bazofillerin aktivasyonu sonucu gelişir. Anafilaksinın ortaya çıkmasında immünolojik ya da immünolojik olmayan çeşitli mekanizmalar rol oynar. Ig E aracılı Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu, immün komplekslerin oluşumu ve kompleman aktivasyonu, koagülasyon yolağı aktivasyonu, mast hücrelerinin doğrudan uyarılması, anormal araşidonik asit metabolizması gibi çeşitli mekanizmalar ve bazen birden fazla mekanizmanın birlikteliği, anafilaksi kliniğine yol açabilir. Anafilaksi kliniğinin hangi mekanizmalarla ortaya çıktığının bilinmesinin tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde pratik bir önemi bulunmaz; ancak olayın hangi mekanizmalarla geliştiğinin anlaşılmasına çalışılması, anafilaksinın uzun dönemde tekrarlamasını önleme stratejilerinin geliştirilmesinde büyük önem taşır (*bkz. Anafilaksiden korunma*).

Gıdalar, ilaçlar, arı venomu, lateks, ve gıda ile ilişkili egzersize bağlı anafilakside, ilgili allerjenlere yönlendirilmiş spesifik IgE molekülleri, mast hücreleri ve bazofiller üzerinde bulunan özel reseptörlerine (FcεR1) bağlanarak, bu hücrelerin degranülasyonuna neden olur. Bazı durumlarda çeşitli faktörler mast hücrelerini doğrudan uyararak mediatör salınımına yol açabilir. Radyokontrast maddeler, vankomisin, nöromüsküler kas gevşetici ilaçlar; soğuk veya güneş ışığı gibi fiziksel etkenlerle egzersize bağlı veya idiyopatik anafilaksilerin önemli bir kısmı bu mekanizmayla anafilaksi kliniğine neden olur. Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar gibi, COX-1 enzim inhibisyonu yapan ilaçlar, lökotrien sentezinin önemli bir enzimi olan 5-lipoksijenazın güçlü inhibitörü PGE2 sentezinde azalmaya yol açar. Sonuçta lökotrien düzeylerinde artış meydana gelir. Lökotrienler, mast hücrelerinden önemli ölçüde histamin salınımını uyararak anafilaksi tablosunun gelişmesine sebebiyet verebilir. Gamaglobülin, albümin, dekstran gibi büyük moleküllü ajanların verilmesi veya IgA düşüklüğü olanlara IgA içeren immünoglobülin veya kan ürünlerinin verilmesi, immün komplekslerin oluşmasına yol açarak (Tip II- I aşırı duyarlılık reaksiyonu); yanlış kan transfüzyonuysa antikor aracılı

sitotoksik reaksiyon ile (Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonu) kompleman sistemini de aktive ederek mast hücrelerinde aktivasyona neden olabilirler. Proteolitik kompleman fragmanları C5a, C4a ve C3a, mast hücrelerine bağlanır ve bu hücrelerin degranülasyona neden olur. Bu peptidlere bu nedenle anafilatoksinler adı verilir. C5a mast hücresi degranülasyonunun en güçlü uyarıcısıdır. Bu etkisi C3a'dan 20; C4a'dan 2500 kat daha fazladır. Bu nedenle ister immün kompleks oluşumu yoluyla, ister radyokontrast maddeler veya diyaliz membranlarının yol açtığı gibi doğrudan aktivasyon yoluyla olsun, kompleman sisteminin aktive olduğu durumlarda anafilaksi kliniği gelişebilir.

Mekanizma ne olursa olsun, ortak nokta mast hücrelerinin ve bazofillerin aktivasyonudur. Mast hücreleri, CD34+ hematopoetik progenitor hücrelerden köken alırlar. Bu hücreler, kemik iliğinden mukozaya veya bağ dokusu alanlarına doğru göç ederler ve bu alanlarda, endotelial hücreler, fibroblastlar ve diğer stromal hücreler tarafından üretilen kök hücre faktörü yardımıyla olgun mast hücrelerine dönerler. Mast hücreleri barsaklarda, akciğerlerde ve bağ dokusu dahil pek çok dokuda kan damarlarına komşu bölgelerde bulunurlar. Mast hücreleri gibi bazofiller de CD34+ hematopoetik progenitor hücrelerden köken alırlar. Bununla birlikte, bazofillerin farklılaşması ve olgunlaşması, kemik iliğinde IL-3 yardımıyla olur. Olgun bazofiller, dokulardan çok genel dolaşımda bulunurlar.

Mast hücreleri farklı moleküller için farklı reseptörler taşırlar. IgE için mevcut yüksek afiniteli FcεRI dışında, mast hücrelerinin yüzeyinde, IFN-γ ile geçici olarak uyarılan FcγRI ile deride bulunan mast hücrelerinin yüzeyinde bulunan FcγRII gibi IgG reseptörleri de bulunur. Mast hücrelerinin yüzeyinde bulunan bu reseptörlerin varlığı, immün komplekslerin oluştuğu durumlarda neden mast hücrelerinin aktivite kazandığını açıklar. Mast hücrelerini uyanan diğer bir reseptör C5a için bulunan CD88'dir. Bu reseptörlerin ligandlarıyla çapraz bağlanması, mast hücrelerinin degranüle olmasına ve granüllerindeki histamin, lökotrienler-LTC4, LTD4, LTE4- eozinofil kemotaktik faktör (ECF-A) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi pek çok inflamatuvar mediatörün serbest kalmasına yol açar. İnsan dokularında buldukları yere ve granül içeriklerine göre iki farklı mast hücresi tanımlanmıştır: bağ dokusu mast hücresi ve mukozal mast hücresi. Bağ dokusu mast hücreleri deri ve intestinal submukozada bulunur. Bu tip mast hücrelerinin gelişimleri T hücresine bağımlı değildir. Granüllerinde majör nötral proteazlardan başlıca triptaz, kimaz, karboksipeptidaz ve katepsin G bulunur. Mukozal mast hücreleri ise başlıca alveol ve intestinal mukozada bulunur. Bunların gelişmesi T hücrelerine bağımlıdır. Granüllerinde başlıca nötral proteaz olarak triptaz bulunur. İnsanlarda α ve β triptaz olmak üzere iki tip triptaz bulunur. α-Triptaz mast hücrelerinden yapısal olarak salınır ve bu enzimin kan düzeyi, vücuttaki mast hücre kitlesinin bir göstergesi olarak kabul

edilir. Sistemik mastositozda olduğu gibi mast hücre kitlesinin arttığı durumlarda, α -triptaz düzeyleri yükselir. α -triptazsa mast hücresi sekretuar granüllerinde depolanmış halde bulunur. Bu enzimin kan düzeyleri, anafilakside olduğu gibi mast hücre aktivitesinin arttığı durumlarda yükselir.

Bu farklı mast hücresi gruplarının patofizyolojik anlamı tam olarak anlaşılmamış olsa da, mukozal mast hücrelerinin astım gibi T hücresi ve IgE aracılı ani tip hipersensitivite olaylarında rol alıyor olması muhtemeldir. Bağ dokusu mast hücrelerininse değişik bağ dokusu alanlarında immünolojik olmayan uyaranlar aracılığıyla gelişen örneğin derideki kabarıklık, kızarıklık türü reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu hücrel ayrımalar değişmez değildir ve değişik sitokin ve büyüme faktörleriyle hücreler arası değişim olabilir.

Mast hücresinin aktivasyonunu takiben mast hücrelerinden hızlı bir şekilde salıverilen önceden oluşmuş mediatörler histamin, proteoglikanlar, serin proteazlar, karboksi peptidaz A ve sülfatazlardır. Bunlara ek olarak lipid mediatörler Prostaglandin D2 ve sisteinil lökotrienler aynı şekilde hızla sentez edilip mast hücresinin aktivasyonunu takiben salıverilirler. Nötral proteazlar, mast hücre sekretuar granüllerinin temel protein elemanıdır ve bu granüllerde depolanan temel enzim triptazdır. Mast hücreleri aynı zamanda önemli sitokin kaynağıdır: IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- α , Makrofaj inflamatuvar protein1- α , bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi. Mast hücrelerinin aktivasyonu ile salınan mediatörlerin belli başlıcaları ve bunların bazı etkileri (Tablo 1)'de özetlenmiştir.



TABLO-1 ■ Mast hücrelerinden anafilaksi sırasında salınan mediatörler ve etkileri

Histamin, LT, PG, Tx, PAF	Düz kas spazmı	Hırıltılı solunum
	Mukus sekresyonu	Ürtiker/Anjioödem
	Vazodilatasyon	Kaşıntı
	Vasküler permeabilite artışı	Kızarıklık
	Trombosit aderansı	Rinore
	Eozinofil aktivasyonu ve kemotaksisi	Hipotansiyon Karın ağrısı Diyare
Nötral proteazlar	Mast hücre degranülasyonu	
Triptaz, kimaz, katepsin G, karboksipeptidaz	Eozinofil kemotaksisi Kompleman aktivasyonu Anjiotensin1-Anjiotensin2	Hipertansif yanıt
Proteoglikanlar	Antikoagülasyon	
Heparin, kondroidin sülfat	Eozinofil kemotaksisi Kinin yolağı aktivasyonu	Anjioödem
Kemokinler		Uzamış geç faz reaksiyonu

LT: lökotrienler, PG: prostoglandinler, Tx: tromboksan, PAF: trombosit aktive edici faktör.

Anjiödem Kemokinler Uzamış geç faz reaksiyonu LT: lökotrienler, PG: prostoglandinler, Tx: tromboksan, PAF: trombosit aktive edici faktör

Mast hücreleri veya bazofillerin degranülasyonu sonucunda açığa çıkan moleküllerden sadece bir tanesi histamindir. Bu nedenle anafilaksi tedavisinin sadece antihistaminikler aracılığıyla yönlendirilmesi düşünülmez. Histamin etkilerini kendi reseptörleri üzerinden gösterir. Histamine özgü H₁ ve H₂ reseptörleri özellikle vasküler yatakta bulunur. Bunların üzerinden histamin vazodilatasyona ve buna bağlı olarak kızarıklık ve hipotansiyona yol açar. H₂ reseptörlerin uyarılması kalbin daha hızlı çalışmasına ve oksijen tüketiminin artmasına; H₁ reseptörlerin uyarılmasıysa koroner arterlerde vazospazma neden olur. Bu nedenle anafilaksi tedavisinde kızarıklık, hipotansiyon ve taşikardiyi düzeltmek üzere hem H₁ hem de H₂ reseptör antagonistlerinin kullanılması daha çok yarar sağlar.

Anafilaktik şokta kardiyovasküler durum evreye göre değişir. Başlangıçta sistemik vasküler rezistans azalır, geç fazdaysa bu direnç artabilir. Kardiyak output başlangıçta artar; ilerleyen evrelerde azalabilir. Hipotansiyonun en önemli sebebi, etkin vasküler volümün azalmasıdır. Kardiyovasküler anormalliğe neden olan temel olay, intravasküler sıvı kaybı ve vazodilatasyondur. Vasküler permeabilite artışı, intravasküler sıvıda hızlı ve dramatik azalmaya neden olur. Bu durumda çok kısa süre içinde dolaşan volümün önemli bir kısmı kaybedilebilir. Neyse ki, bu durumu dengelemek üzere katekolaminler (epinefrin, norepinefrin), anjiotensin sistemi (AT1-AT2), endotelin-1 gibi sistemler kısa sürede devreye girerek durumu düzeltmeye çalışır. Anafilaksiye bu kompanzatuvar mekanizmaların harekete geçirilememesi neden oluyor olabilir. Bazı durumlarda bu internal düzenleyici mekanizmalar (epinefrin, norepinefrin, anjiotensin 2 vb.) en üst düzeyde çalışıyor olabilir ve bu nedenle dışarıdan verilen vazopresör ilaçlara yanıt alınamıyor olabilir.

Bu durumda sıvı verilmesi ve volüm genişleticiler işe yarar. Son yıllarda kalbin bizzat kendisinin de anafilaksinin hedef organlarından biri olduğu üzerinde durulmaktadır. İnsan kalbinde bulunan mast hücrelerinin kardiyopulmoner işlev bozukluğundan ve anafilaksiye bağlı ölümlerin bir kısmından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kalpte bulunan mast hücreleri özellikle myokard lifleri arasında, damarların çevresinde ve arterial intimada bulunur. Bu hücreler FcεRI ve C5a reseptörleri taşır. Bu reseptörler aracılığıyla kardiyak mast hücrelerinin aktivasyonu koroner arterlerinde spazma, kalp kasında hasara ve aritmilere neden olur. Hipoksemiye bağlı myokardial depresyon görülebilir ve bu durum birkaç gün sürebilir. Nadiren anafilaksi sürrenal bezlerde kanamaya ve buna bağlı uzamış hipotansiyona neden olabilir.

Anafilaksinin Sık Görülen Sebepleri

Mast hücreleri ve bazofilleri aktive edebilen herhangi bir etken anafilaksiye neden olabilir. Anafilaksi en sık gıda ve ilaçlara bağlı olarak geli-

şir. Anafilaksilerin %35-%55'i gıda allerjesine bağlıdır. Hastane dışında meydana gelen anafilaksilerin en önde gelen sebebinin gıdaya bağlı anafilaksi oluşturur. Çocukların %6-8'inde; erişkinlerin %1-2'sinde gıda allerjisi bulunur. Bilinmeyen sebeplerden ötürü insidansı artmaktadır. Genellikle farkına varmadan ilgili gıdayı almak sıklığıdır. Çocuk ve erişkinlerde anafilaktik reaksiyonların %80-90'ından yer fıstığı, ağaçta yetişen kabuklu yemişlerle (fındık, ceviz, badem vb.), balık, deniz kabukluları gibi deniz ürünleri sorumlu tutulmaktadır. Bu ürünlere karşı allerjik reaksiyonlar genellikle ömür boyu devam etme eğilimindedir. Bunlar dışında süt, yumurta, buğday, soya, susam, çeşitli meyve ve sebzelerle baharatlarla da anafilaksiler bildirilmiştir. Bazen bu gıdalar tek başına soruna neden olmaz; ancak bu gıdaların tüketimini takiben 4 saat içinde egzersiz yapılacak olursa, yaygın kaşıntı, ürtiker, eritem, solunum zorluğu ve kollaps ile karakterize anafilaksi kliniği gelişebilir. Erişkinlerde daha önce bir soruna yol açmayan gıda günün birinde anafilaksiye yol açabilir. Bu durumun nedeni çok iyi bilinmemektedir. Gıdaya bağlı ölümcül reaksiyonlarda da son yıllarda bir artış olduğu görülmektedir. Sıklıkla duyarlı olduğu bilinen bir allerjenle bilmeden karşılaşma sonrası ölüm meydana gelir. Anafilaksi bu durumda genellikle acil müdahale imkanlarının yeterli olmadığı restoran, okul, piknik alanı gibi topluma açık yerlerde meydana gelir. Anafilaksiye bağlı ölüm riski taşıyan hastalar; yer fıstığı, fındık, ceviz, kestane allerjisi olanlar, astımlılar ve önceden gıdaya bağlı anafilaksi öyküsü olanlardır. Gıdaya bağlı anafilaksi, genellikle ilgili gıdanın alınmasını takiben kısa sürede ortaya çıkar. Çocuklara ait bir seride bu süre 15.4 dakika olarak bildirilmiştir. Ölümcül seyreden ya da çok ağır anafilaksi kliniğine neden olan gıda allerjilerinin incelendiği bir başka seride semptomların ilk yarım saatte ortaya çıktığı ve olguların çoğunda ilk 5 dakika içinde başladığı saptanmıştır. Ancak bu süreler değişmez değildir. Acil servise başvuran hastaların değerlendirildiği bir diğer çalışmada gıda alımıyla semptomların ortaya çıkma süresinin ortalama 2 saate kadar uzayabileceği belirtilmiştir. Genel olarak semptomlar ne kadar erken başlarsa, klinik o kadar şiddetli seyretme eğiliminde olur. Gıdaya bağlı anafilaksilerde deri (%76) ve solunum sistemine (%80) ait semptomlar en sık görülen semptomlardır. Gastrointestinal sisteme ait belirtiler genellikle diğer sebeplere bağlı anafilaksiden çok daha sık görülür. Tek başına kardiyovasküler semptomların olmasıysa sadece bir istisnadır. Gıdaya bağlı anafilaksi olgularının çoğu bifazik seyrederek; bu durum özellikle başlangıç epinefrin tedavisi geciken veya yetersiz uygulanan kişilerde görülür. Bu nedenle bu tür olguların, tedaviyle düzeldikten sonra sağlık kuruluşlarında en az 4 saat gözlem altında tutulması önerilmektedir. Gıdaya bağlı anafilaksinin en korkulan yönü ölümcül olabilmesidir. Neyse ki ölümler nadir görülür. Bu olguların ortak özelliği hemen hepsinde astım bulunmasıdır. En sık ölüme yol açan gıdalarsa, kabuklu yemişlerdir. Değişik serilerde gıdaya bağlı anafilaksiden ölümlerin %50-62'si yer fıstığına, %15-30'u da

ağaçta yetişen kabuklu yemislere bağlanmıştır. Deniz kabukluları, balık, süt, yumurta ve meyvelere bağlı ölümler de bildirilmiştir. Gıdaya bağlı anafilaksiden ölenlerin önemli bir kısmında, gıda allerjilerinin olduğunun bilindiği, hatta bunların bir kısmında ciddi anafilaksi öyküsü olduğu; ancak buna rağmen hastaların bu son ölümcül reaksiyonlarında epinefrin kullanma oranlarının çok düşük olduğu bildirilmektedir. Bu hastaların önemli bir kısmı bunun yerine oral antihistaminik kullanımının yeterli geleceğini düşünmüş olabilir.

İlaçlar anafilaksinın sık rastlanan sebeplerindendir. Bazı serilerde gıdalardan daha sık anafilaksiye neden olduğu bildirilmektedir. En sık soruna yol açan ilaçlar antibiyotikler ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlardır. Olasılıkla çok sık kullanılmalarından ötürü beta-laktam antibiyotikler ilaca bağlı anafilaksi olgularında en çok suçlanan ilaç grubunu oluşturur. Her penisilin uygulamasında anafilaksi riski %0.01-%0.05 arasında bildirilmektedir. Aspirin, nonstroid antiinflatuar ilaçlar, kemoterapötik ilaçlar, biyolojik ürünler (aşılar, monoklonal antikolar, serumlar vb.) gibi hemen her ilaç potansiyel olarak anafilaksiye neden olabilir. 2700 hastane yatışında ilaca bağlı bir anafilaksi geliştiği bildirilmektedir. Radyokontrast maddeler %0.22-1 oranında anafilaktoid reaksiyona neden olurlar. Tekrarlayan kullanımlarda risk daha da artar ve oran %16-44'le ulaşır. Son yıllarda düşük osmolariteye sahip ürünlerin daha yaygın kullanılmaya başlamasıyla radyokontrast maddelere bağlı reaksiyon sıklığında azalma meydana gelmiştir.

Perioperatif anafilaksi sıklığı 1:4500-25000 arasında bildirilmektedir. Mortalite genellikle yüksektir. Perioperatif anafilakside ölüm oranı %3.4'tür. Genel anestezi sırasındaki ölümlerin yaklaşık %4'ü anafilaksiye bağlıdır. Perioperatif dönemde kullanılan ve (Tablo 2) de verilen etkenlerin bir kısmı immünolojik mekanizmaları kullanarak allerjik anafilaksiye neden olurken, bir kısmı immünolojik mekanizmaların kullanılmadığı allerjik olmayan anafilaksiye yol açar. Bu ikisi arasında klinik olarak önemli olabilen bazı farklar vardır: Özellikle IgE aracılı allerjik anafilaksi, sorumlu ilacın tekrar verilmesinde eskisinden daha ciddi bir soruna neden olma eğilimindedir. Allerjik olmayan anafilaksilerdeyse aynı ilacın tekrarlayan kullanımları genellikle benzer kliniğe neden olur. Allerjik olmayan anafilaksi sıklıkla dozla ilişkilidir; yani doz ne kadar yüksekse sorun olma olasılığı o kadar fazladır. Çok düşük dozlar ise soruna neden olmayabilir. Allerjik anafilakside desensitizasyon protokolleri; allerjik olmayan anafilaksideyse premedikasyon protokolleri reaksiyon sıklığı ve şiddetini azaltmada etkili olabilir.

Anestezi sırasında mast hücrelerinden doğrudan histamin salınımı sık görülen bir durumdur. Morfin ve nöromüsküler bloker ilaçlar bu açıdan oldukça güçlü ilaçlardır ama bu ilaçlara bağlı histamin salınımı, anafilaksi seyrinde görülebilen bronkospazma neden olacak boyutlarda değildir.

TABLO-2 Perioperatif anafilaksiden sorumlu olan bazı etkenler ve olası mast hücre aktivasyon mekanizmaları

	IgE aracılı aracılı	Kompleman aktivasyonu	Doğrudan mast hücre
Nöromusküler blokerler d-Tubocurarine Suxamethonium (succinylcholine) Pancuronium Atracurium Vecuronium	+	-	+
Hipnotikler- barbituratlar Thiopental Methohexital	+	+	+
Diğer hipnotikler Propofol Althesin	±	+	+
Opioidler Morfin Buprenorphine Fentanyl	±	-	+
Plazma genişleticiler Dekstran	-	+	+
Protamin	+	+	+
Radiokontrast maddeler Lateks	-	+	+
	+	-	-

Anestezi sırasında kullanılan ilaçlara bağlı anafilakside kızarıklık, ürtiker, hipotansiyon, larinks ödemeine bağlı entübasyon güçlüğü ya da bronkospazma bağlı ventilasyon zorluğu görülebilir. Hasta anestezi etkisi altında olduğundan doğal olarak herhangi yakınma tanımlayamaz ve genellikle vücudu steril örtülerle örtülü olduğu için gelişen deri belirtileri kolaylıkla gözden kaçabilir. Bu durumda kardiyovasküler kollaps tek bulgu olabilir ve olguların yaklaşık yarısında bulunur. Bu nedenle bronkospazm olsun olmasın, parenteral bir ilaç uygulandıktan kısa süre sonra meydana gelen hipotansiyonda, sebebin anafilaksi olabileceği akılda tutulmalıdır. İlginç olarak perianestetik anafilakside, diğer anafilaksi tiplerine göre bradikardi daha sık görülür. Anestezi sırasında görülen tablonun anafilaksi olup olmadığına karar vermek için ayrıca tanıda bazı olasılıkların göz önünde bulundurulması uygun olur. Astım, ritm bozuklukları, kanama, myokard infarktüsü, vazoaaktif ilaçların yüksek dozlarda verilmiş olması, perikardiyal tamponad, pulmoner ödem ve emboli, tansiyon pnömotoraks, vazovagal senkop ve herediter anjiödemle bağlı larinks ödemiyle, entübasyona bağlı stridor anafilaksiyle karışabilen klinik tablolara neden olabilir.

Perioperatif anafilaktik reaksiyonların büyük çoğunluğundan intravenöz nöromusküler blokerler sorumlu tutulmaktadır (%50-70). En çok suçlanan ilaçlar rocuronium ve succinylcholine'dir. Bir sonraki anesteziye en güvenilir ilacı belirlemek üzere deri testleri kullanılabilir; ancak reaksiyonların çoğunun IgE aracılı olmadığı dikkate alınırsa bu yöntemle her türlü reaksiyonu ortaya koymanın mümkün olamayacağını unutmamak gerekir.

Anestezi sırasında meydana gelen anafilaksinin ikinci sıklıkta rastlanan sebebi lateks allerjisidir. Perioperatif anafilaksilerin %16'sından lateks sorumlu tutulmaktadır. 1980'lerden sonra, gerek AIDS olgularındaki hızlı artış, gerek hepatitten koruyucu etkilerinin daha iyi anlaşılmasıyla, lateks eldivenler daha yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Hem kullanımlarındaki bu artış nedeniyle hem de lateks allerjisinin daha iyi tanınmasına bağlı olarak, bu tarihten itibaren lateks içeren ürünlerin kullanımına bağlı allerjik reaksiyonların sayısında ani ve belirgin bir artış görülmüştür. Latekse bağlı ilk anafilaksi olguları 1984 yılında bildirilmiştir. Lateks içeren ürünlere bağlı reaksiyonlar, günümüzde spina bifidalı hastalar, atopik kişiler ve sağlık çalışanlarında daha sık karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda gerek daha düşük protein içeren eldiven üretiminin yaygınlaşması, gerekse hastanelerde lateksten arındırılmış alanların oluşturulmasına bağlı olarak, lateksin yol açtığı allerjik reaksiyonların sıklığında azalma sağlanmıştır. İndüksiyon ajanları veya nöromusküler bloker ilaçlarla karşılaştırıldığında lateksin neden olduğu anafilaksi daha geç ortaya çıkma eğilimindedir. Reaksiyonlar en çok lateks içeren cerrahi eldivenler ve kateterlere bağlı olarak meydana gelir.

Allerjen immünoterapisi sırasında her 1: 2.000.000 enjeksiyonda fatal seyredilen reaksiyon bildirilmektedir. Allerjen immünoterapisine bağlı sistemik reaksiyonların %10-15'i başlangıç; %1-3'ü idame fazında meydana gelmektedir. Çoğu reaksiyon enjeksiyondan sonraki ilk 20 dakikada ortaya çıkar. Sıklıkla yanlış doz ve aşı uygulamasına, hızlı tedavi protokollerine, uygulama sırasında astımın kontrol altında bulunmamasına, hastada enjeksiyon sırasında allerjik yakınmalarda mevsimsel artış olmasına veya hastanın uygulanan allerjenlere aşırı duyarlı olmasına bağlı olarak gelişir. β -bloker kullanan hastalar, tedavi sırasında meydana gelebilecek reaksiyonların tedavisine direnç gösterebilir ve bu nedenle bu tür hastalar da fatal reaksiyonlar açısından risk altında bulunur.

Böcek sokmaları anafilaksiye neden olabilir. Arı allerjisi özellikle yaz ayları ve sonbaharda rastlanan anafilaksi olgularının önemli bir sebebidir. Arı sokmasına bağlı ilk sistemik reaksiyon fatal seyredebilir. Anafilaksinin yeni tanı kriterlerine göre sadece deriye sınırlı semptomlar anafilaksi kabul edilmese de (*bkz. Anafilaksinin tanı kriterleri*); söz konusu sebep arı sokması olduğunda ürtiker, anjioödem, kaşıntı ve kızarıklık gibi sadece deriye ait belirtiler, özellikle erişkinler için, sonraki sokmalarda ciddi ana-

filaksinin öncüsü olabileceğinden, sistemik bir reaksiyon olarak kabul edilir. Kardiyovasküler, solunum yolu ve gastrointestinal sisteme ait belirtiler tek tek veya bir arada görülebilir. Cilde ait belirtiler ön plandadır ve olguların %80'den fazlasında bulunur. Sadece cilde ait belirtiler bulunabilir; bu durum çocuklarda %60; erişkinlerde %15 oranında bildirilmiştir. Solunum yoluna ait belirtiler hem çocukların hem de erişkinlerin yaklaşık yarısında bulunur. Hipotansiyon çocuklarda pek beklenen bir bulgu değildir; ancak erişkinlerin %60'ında bulunur ve bunların yaklaşık yarısında da bilinç kaybı eşlik eder. Kardiyak anafilaksiye bağlı hastalarda ritim bozuklukları, myokard infarktüsü meydana gelebilir. Kramp tarzında karın ağrısı sık görülür. Arı sokmasını takiben abortus olabileceği bildirilmiştir. Tek seferde çok sayıda arı tarafından sokulma, kısa süre aralıklarla peş peşe sokulma anafilaksi riskini artırır. Böcek sokmalarına bağlı sistemik allerjik reaksiyon riski %0.4-5 arasındadır. Ülkemizde arı sokmasında bağlı ciddi reaksiyon sıklığı %2.2 olarak saptanmıştır. Yakın zaman önce arı sokmasına bağlı anafilaksi yaşayan ve arı venomuyla yapılan cilt testlerinde duyarlılık saptanan hastalarda tekrar sokulma sonrasında sistemik reaksiyon riski yüksektir ve sıklığı %30 ile 70 arasında değişmektedir. Tekrarlayan sokmalarda genellikle benzer klinik tablo ortaya çıkar.

Egzersize bağlı anafilaksi, genellikle gıda, ilaç alımı, sıcak ortam ve izometrik egzersizle ilişkili bir klinik tablodur. Genellikle bu etkenlerin hiçbirisi tek başına anafilaksiye neden olmazken bir araya geldiklerinde sistemik reaksiyona neden olabilirler. Bu nedenle gıda veya ilaçla egzersiz arasında en az 4 saat süre bulunması önerilir.

Tüm incelemelere rağmen, bazen anafilaksi olgularında altta yatan bir sebep gösterilemeyebilir. Bu durumda idiopatik anafilaksiden söz edilir. İdiopatik anafilaksi bir dışlama tanısıdır; bu tanının konabilmesi için gıdaların, ilaçların, egzersizin, böcek sokmalarının, mastositozua ve C1 esteraz inhibitör eksikliği gibi durumların olaya sebep olmadığı gösterilmesi gerekir. Tahminlerin aksine idiopatik anafilaksi sıklığı hiç de az değildir ve %6-59 arasında değişen oranlar bildirilmektedir. İdiopatik anafilaksinin temel olarak iki alt grubu bulunur. Bunlardan yaygın formunda, anafilakside görülebilen tüm belirtiler birlikte görülebilir İdiopatik anafilaksinin sınırlı formu ise anjioödemle karakterizedir ve özellikle dilde, farinksde veya larinksde şişmeye neden olarak solunum güçlüğüne neden olabilir. Bu durum aynı herediter veya kazanılmış anjioödem kliniğine benzer; ancak ne C1 esteraz inhibitör düzeyleri düşüktür ne de bu enzimin işlevinde bir sorun bulunur. Bu tabloya bazen yaygın ürtiker de eşlik edebilir. İdiopatik anafilaksinin sınıflandırılması (Tablo 3)'de verilmiştir.

İdiopatik anafilaksi orta çıkış sıklığına göre de ikiye ayrılır; şger son iki ayda en az iki atak veya son yıl içinde en az altı atak meydana gelmişse, bu durumda idioaptik anafilaksinin sık olduğundan; bundan daha sey-

TABLO-3 ■ İdiopatik anafilaksi'nin sınıflandırılması

İdiopatik anafilaksi-yaygın
 İdiopatik anafilaksi-anjiödem
 Kortikosteroid bağımlı idiyopatik anafilaksi
 Malign idiyopatik anafilaksi
 Somatoform idiyopatik anafilaksi

Her klinik tablo ortaya çıkış sıklığına göre sık ve nadir olarak iki alt gruba ayrılır. Detay için metine bakınız.

rek olmuşsa nadir olduğundan bahsedilir. İdiopatik anafilaksi kortikosteroidlerle uzun dönemde kontrol altına alınabilir. Bazı hastalar ise sürekli olarak kortikosteroid kullanmak zorunda kalabilir. Nadir bir grup hastaysa bu tedaviye rağmen ciddi anafilaksi atakları yaşamaya devam eder. Bu durumda malign idiyopatik anafilaksiden bahsedilir. Somatoform idiyopatik anafilaksi ise idiyopatik anafilaksiyi taklit eden; ancak anafilaksinin objektif bulgularının doktor tarafından tespit edilemediği bir durumdur. Bu hastalar durumun stres veya anksiyete kökenli olduğunu genellikle kabul etmek istemezler ve psikiyatrik yardımı da reddederler. İdiopatik anafilaksi olgularının çoğu fatal seyretmese de, ölümler de bildirilmiştir. İdiopatik anafilaksinin kesin sebebi bilinmemektedir; ancak bu olguların deri biyopsilerinde, normal kişilerden daha çok sayıda mast hücresi bulunduğu gözlemlenmiştir. Sık idiyopatik anafilaksi atağı tanımlayan kişilerde, normal kişilere göre, aktif T hücrelerinde (CD3+HLA-DR+) ve aktif B lenfositlerinde (CD19+CD23+) artış mevcuttur. Başlıca alveol ve intestinal mukozada bulunan mukozal mast hücrelerinin gelişimlerinin T hücrelerine bağımlı olduğu düşünülürse, T hücre aracılı mast hücre aktivasyonunun bu konudaki rolünün araştırılması uygun olacaktır. İdiopatik anafilaksi tanısı almış bazı hastaların neden sistemik semptomlar gösterirken bir kısmının sadece anjiödemle seyrettiği konusu da açık değildir. İdiopatik anafilakside IgE'ye yönlendirilmiş otoantikörlerin da rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu otoantikörler, mast hücreleri üzerinde bulunan FcεRI veya bu Fc reseptörüne bağlanmış IgE molekülüyle etkileşime girerek mast hücre aktivasyonuna neden olabilir. Bu mekanizmanın idiyopatik ürtikerde rolü olduğu gösterilmiş olsa da, idiyopatik anafilaksidedeki durumu henüz doğrulanmamıştır. İdiopatik anafilaksinin prednizon ile önleniyor olması, bu teoriyi destekleyebilir. İdiopatik anafilaksinin acil tedavisi, diğer anafilaksilerden farklı değildir; ancak bu hastalara epinefrinin yanında, olay genellikle kortikosteroid duyarlı olduğu için, standart olarak 50 mg prednizon ve antihistaminik verilmesi de önerilmektedir.

Anafilaksiye Bağlı Ölümler

Ülkemizde anafilaksiye bağlı ölüm oranları bilinmemektedir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2009 yılında ICD-10 kodlama sistemine dayanarak bu verileri açıklaması beklenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde anafilaksiye bağlı senede 500-1000 ölüm olduğu bildirilmektedir.

Gerçek sayının bunun üzerinde olması olasıdır. Anafilaksi yaşayanlarda ölüm riski %1-4 arasında değişir. Anafilaksiye bağlı ölümlerin araştırıldığı bir çalışmada, ölümlerin %70'nin solunum yolu semptomlarının yol açtığı asfiksiden, %24'ünün ise kardiyak aritmiler ön planda olmak üzere hipotansiyon ve vasküler kollapsa bağlı olduğu saptanmıştır. Bu olguların %30'unda herhangi bir deri belirtisi ortaya çıkmamıştır. Anafilaksiye bağlı ölümlerde bazı tanımlanmış risk faktörleri bulunur. Bunların başında tanının anlaşılabilmesi ve buna bağlı epinefrin uygulanmasındaki gecikme bulunmaktadır. Altta yatan kardiyovasküler hastalığı olanlar, astımlı hastalar, semptomatik olsun ya da olmasın mastositozlu hastalar ve adrenal yetmezliği bulunanlar, anafilaksiye bağlı artmış ölüm riski taşırlar. Başka hastalıkları nedeniyle β -bloker, ACE inhibitörü ve anjiyotensin II reseptör antagonisti kullanan hastalarda anafilaksi daha şiddetli seyredebilir ve uygulanan tedaviye yanıt alınamayabilir. Alkol, sedatif ve hipnotik ilaçlar anafilaksi semptomlarının algılanmasında zorluğa neden olarak riski artırabilir. Allerjenlerin parenteral uygulandığı durumlarda da ölüm riski, oral yola göre daha yüksek kabul edilir. Gıdaya bağlı anafilaksilerden ölüm daha çok adolesanlarda ve genç erişkinlerde meydana gelmektedir; bunların %90'dan fazlası yer fıstığı ve ağaç kabuklularına (fındık, ceviz vb.) bağlıdır. Arı sokması ve ilaçlara bağlı anafilaksilerdeyse ölümler daha çok orta ve ileri yaş gruplarında ortaya çıkmaktadır. Anafilaksilere bağlı ölümlerin en az yarısı klinik tablonun başlamasından itibaren 1 saat içinde meydana gelir. Fatal seyirli anafilaksilerde anafilaksinin ilk semptomuyla ölüm arasında geçen süre allerjene göre değişiklik gösterir. Buna göre bu süre gıdaya bağlı anafilaksilerde 25-35 dakika; arı sokmalarına bağlı olanlarda 10-15 dakika; ilaçlara bağlı olanlarda hastane ortamında 5 dakika ve hastane dışındaki ilaca bağlı olaylardaysa 10-20 dakikadır.

Atopi ve Anafilaksi Riski

Anafilaksi atopinin bir klinik yansıması değildir; yani atopik dermatiti, allerjik riniti ya da astımı olanlarda anafilaksi genel olarak daha sık görülmez. Ancak atopik kişilerde IgE daha çabuk yapılıyor olabilir ve atopi bazı anafilaksi tipleri için risk oluşturabilir. İdiyopatik anafilaksi, gıdayla ilişkili egzersize bağlı anafilaksi, latekse ve gıdalara bağlı anafilaksi atopiklerde daha sık görülür. Radyo kontrast maddelere bağlı anafilaksi atopik kişilerde daha sık olmamakla birlikte, astımlı hastalarda daha ağır seyretme eğilimindedir. Penisilin, insülin, kas gevşeticiler ve arı venomuna bağlı anafilaksiler ise atopik kişilerde daha sık değildir.

Anafilaksinin Klinik Seyri

Anafilaksiye bağlı semptomlar genellikle saniyeler kadar kısa sürede başlayabileceği gibi; allerjen eğer oral yoldan alındıysa 2 saate kadar gecikebilir. Semptomlar ortalama 5-30 dakika arasında ortaya çıkar. Genel-

likle parenteral olarak karşılaşılan allerjenlerle klinik tablo daha erken ortaya çıkma ve daha şiddetli seyretme eğilimindedir. Tetikleyici faktörle karşılaştıktan sonra klinik ne kadar erken başlarsa tablo genellikle o kadar ağır seyreder. Klinik genellikle uygun tedaviyle 4 saatte düzelir. Olguların %1-20'sinde başlangıçtakine benzer klinik tablo veya bazen daha ağır semptomlar klinik düzeldikten sonra ortalama 8 saat içinde (1-72 saat) tekrarlayabilir. Anafilaksinin bu bifazik olabilme özelliğinden ötürü, hastalar klinik tablo düzeldikten sonra 12-24 saat gözlem altında tutulmalıdır. Anafilaksi yaşayan hangi olgularda tablonun bifazik seyredeceği çok net bilinmese de, genellikle başlangıç epinefrin tedavisi gecikenlerde veya yetersiz dozda uygulananlarda; daha yüksek epinefrin dozuna ihtiyaç duyanlarda, başlangıç fazında larinks ödemi gelişenlerde ve semptomları allerjenle karşılaştıktan sonra daha yavaş ortaya çıkanlarda (30 dakikadan sonra), bu durumun ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Bazen, uzamış, bir klinik tablo ortaya çıkabilir ve semptomlar 32 saate kadar sürebilir. Bu durum başlangıçta uygulanan kortikosteroidlerle önlenemeyebilir.

Acil servise başvuran anafilaksi olgularını değerlendiren bir araştırmada anafilaksi şiddetine göre hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılmıştır. Buna göre hafif şiddetteki anafilakside sadece deri ve deri altı dokuların etkilenmesi söz konusudur. Bu hastalarda ürtiker, anjiyoödem ve yaygın kızarıklık gibi belirtiler bulunur. Henüz genel geçerliliği doğrulanmamış olan anafilaksi tanı kriterlerinde, bu sınıf anafilaksi olarak değerlendirilmemektedir (*bkz. Anafilaksinin tanı kriterleri*). Orta şiddetteki anafilaksi olgularında solunum, kardiyovasküler veya gastrointestinal sisteme ait bulgular vardır. Bu hastalarda dispne, hırıltılı solunum, stridor, baş dönmesi gibi semptomlar bulunur. Ciddi olarak değerlendirilen anafilaksideyse hipoksi, hipotansiyon, konfüzyon ve kollaps eşlik eder.

Anafilakside Klinik ve Tanı

Anafilakside ortaya çıkan klinik tablonun hızlı bir şekilde tedavi edilmesi gerekir; bu nedenle tanı çok hızlı konulmalıdır. Anafilaksi tanısını koyarken en önemli ve en yardımcı araç klinik öyküdür. Anafilaksi teşhisi çok titiz bir öyküye dayanır. Olası bir tetikleyici etkenle karşılaştıktan kısa bir süre sonra anafilaksinin semptom ve bulgularının açığa çıkması ve olayın dakikalar saatler içinde gelişmesi anafilaksiyi düşündürmelidir. Günümüzde, anafilaksi kliniğiyle eş zamanlı olarak tanının konulmasına yardımcı olacak laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır. Anafilaksi tanısını koyarken en önemli ve en yardımcı araç klinik öyküdür. Bu nedenle anafilakside hangi semptomların görülebileceğinin bilinmesi gerekir.

Anafilakside Klinik

Anafilaksi olduğu düşünülen olgularda en sık deri ve mukozaya ait semptomlar görülür. Bunu sıklık sırasına göre solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal ve nörolojik sistemlere ait belirti ve bulgular izler. Tüm

organ sistemleri olaya eş zamanlı katılmayabilir. Anafilaksinin klinik olarak tanınması her zaman kolay olmayabilir. Semptomlar tanınmazsa veya o sırada gelişmemişse anafilaksi tanısı akla gelmeyebilir. Örneğin cilt bulgularının bulunmaması, anafilaksiyi dışlatmaz; ancak tanının akla gelmemesine ve bu nedenle tedavinin gecikmesine neden olabilir. Başlangıç semptomları genellikle, ciltte kaşıntı ve eritem, iç sıkıntısı ve ölüm korkusu, baş dönmesi ve bayılma hissi ile solunum sistemi bulgularından oluşur. Genel olarak semptomlar ne kadar erken ortaya çıkarsa, reaksiyon o kadar ciddi seyreder.

Deri ve mukozaya ait semptomlar, olguların %90'dan fazlasında görülür. İlk belirti genellikle yaygın kızarıklık ve kaşıntıdır. Kaşıntı özellikle avuç içleri, ayak tabanları, kasıklarda olur. En sık karşılaşılan, semptom, ürtiker ve anjioödemdir ve anafilaksi yaşayan olguların %85-90'inde görülür. Deri bulguları genellikle 24 saatten kısa sürer. Ancak olguların %10-15'inde ürtiker ve anjioödem olmaksızın anafilaksi tablosunun olabileceği akılda tutulmalıdır. Üst havayollarında ödem olguların %50-60'ında bulunur. Nefes darlığı, inspiratuar stridor, ses kısıklığı, yutkunma güçlüğü gibi yakınmalara ve ölüme sebep olabilir. Deride karıncalanma, kaşıntı, sıcak basması, terleme yakınmalara eşlik edebilir. Olguların %45-55'inde yaygın kızarıklık bulunur ve bu durum anafilaksinin kızarıklığa neden olan diğer klinik tablolardan ayrılmasını gerektirebilir. Olguların %2-5'inde sadece yaygın kaşıntı olabilir. İkinci sıklıkta etkilenen sistem, *solunum sistemidir*. Olguların %40-70'inde, hem üst hem de alt solunum yollarına ait semptom ve bulgulara neden olabilir. Rinore, nazal konjesyon, hapşırma, ağızda metalik tat, ses kısıklığı, boğazda dolgunluk hissi, yutkunmada zorluk, hipersalivasyon, boğulma hissi, stridor, kuru öksürük, takipne, gözlerde kaşıntı, sulanma ve kızarıklık olabilir. Göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum ve nefes darlığı gibi astıma benzer yakınmalar %45-50 oranında bildirilmektedir. Asfiksi önde gelen ölüm sebebidir. Baş dönmesi, hipotansiyon ve kollaps gibi *kardiyovasküler sisteme* ait semptom ve bulgular olguların %10-45'inde görülür. Bu kliniğe sıklıkla taşikardi, nadiren bradikardi eşlik eder. Atrial veya ventriküler aritmiler, koroner arter spazmı ve myokard infarktüsü görülebilir. Diğer şok durumlarından ayırt edilmesi güç şok tablosu gelişebilir. *Gastrointestinal sistem* semptomları olguların %30-45'inde görülür. Eğer allerjen gıda allerjisinde olduğu gibi oral yolla alınmışsa, bu sisteme ait bulgular daha sık görülebilir. Hastalarda sıklıkla bulantı, kusma, kramp tarzı karın ağrısı ve ishal görülebilir. Olaya bayılma, oryantasyon bozukluğu, nöbet, konfüzyon, bilinç kaybı ve üriner ya da fekal inkontinans gibi nörolojik belirtiler de eşlik edebilir. Bazen anafilaksinin ilk belirtisi bilinç kaybı olabilir. Baş dönmesi, baş ağrısı, senkop, nöbetler, konfüzyon ve bilinç kaybı, serebral hipoperfüzyona bağlı olarak ve salınan medyatörler doğrudan toksik etkisiyle ortaya çıkar. Anafilaksi sırasında uterusu kramplar olabilir.

Seminal sıvının neden olduğu anafilaksidede belirtiler, cinsel ilişkiden hemen sonra başlar. İlk belirti, vulvovajinal kaşıntı ve ödemdir. Bunu kramp tarzı karın ağrısı ve anafilaksinin diğer semptomları izler.

Anafilaksinin semptom ve işaretleri önceden kestirilemez ve hastadan hastaya değişiklik gösterir. Anafilaksinin nasıl seyir izleyeceğini önceden gösteren bir ipucu bulunmaz.

Anafilaksi Tanı Kriterleri

Sağlık çalışanları için korkulu bir rüya olmasına karşın, yakın zaman öncesine kadar anafilaksinin genel kabul görmüş tanı kriterleri mevcut değildi. Bu durum hem epidemiyolojik çalışmalarda soruna neden oluyor, hem de hangi hastaların anafilaksi kabul edilip ona göre tedavi edilmesi gerekeceği konusunda tereddüde yol açıyordu. Bu konudaki eksiklikleri gidermek üzere iki örgüt, Allerji ve Enfeksiyöz Hastalıklar Milli Enstitüsü (NIAID) ve Gıda Allerjisi ve Anafilaksi Ağsı (FAAN) Nisan 2004'te bu eksiklikleri görüşmek üzere bir araya geldiler. Temmuz 2005'te bu komiteler tekrar toplanarak anafilaksinin tanı kriterlerini şu şekilde belirlediler:

- Deri, mukozal dokular veya her ikisini birden kapsayan (yaygın ürtiker, kaşıntı veya kızarıklık, dudak, dil, uvulada şişme) akut başlangıçlı (dakikalar-birkaç saat) hastalık ve aşağıdakilerden en az birisi;
 - Solunum bulguları (dispne, hırıltılı solunum-bronkospazm, stridor, tepe akım hızında (PEF) azalma, hipoksemi)
 - Kan basıncında azalma veya uç-organ disfonksiyonuyla ilişkili semptomlar (hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans)
 - Anafilaktik reaksiyonların büyük bir bölümünde (olguların > %80'i) deriyle veya mukozalarla ilgili semptomlar olduğu için anafilaksi olgularının %80'inden fazlasının bu kriterle tanınabileceği düşünülmüştür. Ne var ki özellikle çocuklarda gıdaya bağlı veya venom allerjilerinde cilt bulguları olmaksızın anafilaksi gelişebilir. Bu nedenle bu grup hastalar için ikinci kriter geliştirilmiştir.
- a. O hasta için olası bir allerjenle karşılaştıktan sonra (dakikalar-birkaç saat içinde) gelişen aşağıdakilerden 2 veya daha fazlası:
 - b. Deri-mukozal tutulum (yaygın ürtiker, kaşıntı-kızarıklık, dudak, dil, uvulada şişme)
 - c. Solunum bulguları (dispne, hırıltılı solunum-bronkospazm, stridor, PEF'te azalma, hipoksemi)
 - d. Kan basıncında azalma veya uç-organ disfonksiyonuyla ilişkili semptomlar (hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans)
 - e. Persistan gastrointestinal semptomlar (kramp tarzı karın ağrısı, kusma)

Son olarak 3. kriter bilinen bir allerjenle karşılaştıktan sonra hipotansiyon yaşayan ve daha seyrek karşılaşılan bir grup hastayı tanımlamak üzere kriterlere dahil edilmiştir.

O hasta için bilinen bir allerjenle karşılaşmadan sonra (dakikalar-birkaç saat içinde) kan basıncında düşme:

İnfant ve çocuklar: düşük sistolik kan basıncı (yaşa göre) veya sistolik kan basıncında %30'dan fazla düşme*

Erişkinler: Sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya o kişinin bazal değerinin %30'undan fazla düşme

Günümüzde anafilaksi, giderek daha sık bir şekilde, hastanelerden çok, herhangi sağlık biriminin bulunmadığı topluma açık alanlarda meydana gelmektedir. Bu tür reaksiyonların önemli bir kısmı sıklıkla, reaksiyon daha bir doktor tarafından değerlendirilmeden kendiliğinden düzelebilmektedir. Anafilaksinin klinik olarak tanınması her zaman kolay olmayabilir. Semptomlar tanınmazsa veya o sırada henüz gelişmemişse, anafilaksi tanısı akla gelmeyebilir. Kişiler ilk defa böyle bir tablo yaşıyor olabilirler veya ilk defa o tetikleyici ile karşılaşmış olabilirler ve özellikle de semptomlar hızlı bir şekilde ortaya çıkıp kaybolmuşsa, kendilerine ne olduğunu anlamayabilirler. Yine hastalar çok gençse, dispneikse veya şoktalarsa semptomlarını tanımlayamayabilirler. Tanıda çok yardımcı olan kaşıntı kızarıklık ürtiker hastaların yaklaşık %10'unda bulunmayabilir veya anafilaksi bir restoran gibi toplum içinde meydana gelmişse bu bulgular tanınmayabilir. Anafilakside hipotansiyon her zaman görülmez veya tanınmayabilir. Bazı hekimlerin hipotansiyon olmadığı durumda bunun anafilaksi olabileceği konusunda tereddütlü davranmaları da anafilaksinin tanınmamasına neden olabilir. Hipotansiyon ve hipoksiye sıklıkla eşlik eden kollaps, bilinç bulanıklığı veya kaybı, inkontinans, terleme, bulantı, kusma, dispne, stridor ve hırıltılı solunum hekimler tarafından gözden kaçırılmamış olsa da, bu bulguların hiç biri anafilaksi için spesifik değildir ve eğer akla bu bulguların anafilaksiye bağlı olabileceği ihtimali gelmezse, tanı atlanabilir. Bu nedenle tanının laboratuvar testlerinin kullanılarak doğrulanması son derece yardımcı olur.

Anafilaksi Tanısında Laboratuvar

Ne yazık ki, anafilaksi kliniğiyle eş zamanlı olarak tanının konulmasına yardımcı olacak laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır. Bu nedenle anafilaksi tanısı büyük oranda öyküye dayanmaktadır. Bununla birlikte klinik tablonun anafilaksi olup olmadığı konusunda yardımcı olabilecek bazı laboratuvar testleri de bulunmaktadır.

Histamin

Anafilaksinin başlangıcından sonra 5-10 dakika içinde pik değerine ulaşır; 60 dakika gibi kısa bir süre içinde başlangıç değerlerine döner. Bu nedenle tanı için çok kısa bir süre yardımcı olabilir. 24 saatlik idrarda histamin ve metaboliti N-metilhistamin daha uzun süre yüksek düzeylerde kalabildiğinden daha geç dönemlerde bile tanıya yardımcı olabilir.

TABLO-4 ■ Plazma histamin düzeylerinin değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken noktalar

Örnek ne zaman alınmalı?

Plazma histamini semptomların başlangıcından itibaren mümkün olan en kısa süre içinde alınmalı: tercihen 30 dakika içinde, 60 dakikadan sonra değil!

Örnek nasıl alınmalı?

Kan örneği 20g'lik veya daha geniş bir iğne yardımıyla, sitrat veya EDTA içeren bir sıringaya alınmalı, vakumlu tüp kullanılmamalı.

Örnek nasıl işlenmeli?

Antikoagülanlı kan buz üzerine yatırılmalı ve en kısa sürede plazmanın ayrılması için santifüj edilmeli. Hemen çalışılmayacaksa dondurulmalı.

- Çocuklar için düşük sistolik kan basıncı şu şekilde tanımlanır: 1 aylık-1 yaş arası <70mmHg; 1-10 yaş arası <70mmHg + [2 x yaş]; 11-17 yaş arası <90mmHg

Genellikle histamin plazma düzeyleri, anafilaksi semptomlarıyla iyi korelasyon gösterir. Anafilaksi tanısında plazma histamin düzeylerinin kullanılmasıyla ilgili detaylar (Tablo 4)'da verilmiştir.

Total Triptaz

Günümüzde anafilaksi tanısını doğrulamada en yaygın kullanılan test, total triptaz tayinidir. Kan örnekleri en uygun olarak semptomlar başladıktan sonra 3 saat içinde (1. ve 2. saatler arasında) alınmalıdır. Triptaz düzeyleri anafilaksi kliniğinin başlamasından itibaren 60-90 dakika en yüksek seviyelerine yükselir ve 5 saat kadar da dolaşımında bulunabilir. Örnekler dondurulursa 1 yıl içinde değerlendirilebilir. Anafilaksi tanısında kan triptaz düzeylerinin kullanılmasıyla ilgili detaylar (Tablo 5)'de verilmiştir.

Akut olay sırasındaki değerler, bazal değerlerle (semptomlar bittikten 24 saat sonra alınan örnek ile) karşılaştırılması önerilir: bazal serum örneğine göre yüksek triptaz düzeyleri (1-11.4ng/mL) anafilaksi lehine değerlendirilir. Hem akut olayda alınan örnekteki triptaz düzeyleri hem de bazal değerleri yüksekse (>20ng/mL) hastada olasılıkla sistemik mastosi-

TABLO-5 ■ Kan triptaz (serum veya plazma) düzeylerinin değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken noktalar.

Örnek ne zaman alınmalı?

Kan mümkün olduğunca olay başladıktan sonra ilk 1-3 saat arasında alınmalı.

Örnek nasıl alınmalı?

Kan normal teknikle alınabilir. Serum için kırmızı kapaklı tüp; plazma için heparin, sitrat veya EDTA'lı tüp. En az 1 mL örnek gerekir.

Örnek nasıl işlenmeli?

Serum veya plazma en kısa süre içinde buza yatırılmalı ve hemen çalışılmayacaksa dondurulmalı. Dondurulmuş örnekler başka merkeze gönderilebilir.

toz mevcuttur. Akut olay sırasında bakılan total triptaz düzeylerinin normal sınırlarda saptanmasıysa anafilaksi tanısını dışlatmaz. Eğer allerjen, arı sokmasında olduğu gibi parenteral yoldan alınmışsa, oral yolla karşılaşılanlara göre daha yüksek triptaz düzeylerine neden olur. Gıdaya bağlı anafilaksilerde total triptaz düzeyi her zaman yükselmeyebilir. Bunda çeşitli etkenlerin etkili olduğu düşünülmektedir: ilk olarak gıdaya bağlı anafilaksi sadece larinks ödemeine neden olabilir ve olay lokal olduğu için kan triptaz düzeyleri yeterince yükselmeyebilir. İkinci olarak allerjenlerin oral alındığı durumda uyarılan mast hücreleri, mukozal mast hücreleri; parentetal alındığı durumlardaysa uyarılan bağ dokusu mast hücreleridir. Bağ dokusu mast hücrelerinin triptaz düzeyleri, mukozal mast hücrelerine oranla daha yüksektir. Son olarak gıdaya bağlı anafilaksilerde ön planda uyarılan hücreler, triptaz açısından fakir bazofiller olabilir.

Kan basıncındaki düşmeyle triptaz ve histamin düzeyleri arasında iyi bir korelasyon bulunurken, ürtiker, hırıltılı solunum ve kızarıklık gibi semptomlarla bu mediatörlerin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmaz.

Postmortem çalışmalarda ölümün anafilaksiye bağlı olup olmadığının anlaşılmasında da total triptaz düzeylerinden faydalanılabilir. Bu durumda örnek femoral venlerden 15 saat içinde alınmalı ve çalışılana kadar -20°C'de dondurulmalıdır.

Total triptaz anafilaksi ve sistemik mastositoz dışında bazı hastalıkların seyrinde de yüksek bulunabilir. Akut myeloid lösemilerde, myelodisplastik sendromlarda, FIP1L1-PDGFR mutasyonlu hipereozinofilik sendrom olgularında, politravma hastalarında, myokard enfarktüsü sırasında ve ani bebek ölüm sendromunda da total triptaz düzeyleri yüksek saptanabilir.

β- Triptaz

Mast hücre aktivasyonunu gösteren ve total triptaz düzeylerinden daha duyarlı bir testtir. Hipotansif anafilakside yükselir. Düzeyleri 1 saatte pik yapar ve 1ng/mL'ı aşar. Yarılanma ömrü 2 saattir. Pik düzeyleriyle semptomlar arasında korelasyon bulunur. Sınırlı sayıda laboratuvarında kullanılmaktadır.

Diğerleri

Anafilaksi tanısında mast hücre aktivasyonun göstermek üzere kimaz, karboksipeptidaz 3 ve PAF düzeyleri ölçülebilir. Bunlardan karboksipeptidaz 3, triptazdan daha uzun süre yüksek düzeylerde (>14ng/mL) kalır ve triptazın normal olduğu durumlarda yükselebilir.

Ayırıcı Tanı

Arı sokmasında olduğu gibi anafilaksi kliniğine yol açan etken biliniyorsa ve bu etkenin yol açtığı klinik tabloya kaşıntı, ürtiker ve anjiödem, nefes darlığı gibi anafilakside sık görülen semptomlar eşlik ediyorsa ana-

filaksi teşhisinin konulması çok zor değildir. Ancak bazen tetikleyici faktörle temas öyküsü net değildir ve hastadan öykü almayı imkansızlaştıracak şekilde kardiyopulmoner kollaps meydana gelmiş olabilir. Böyle bir durumda klinik tablonun anafilaksiye bağlı olup olmadığına karar vermek, bir dizi hastalığın dışlanması gerektirebilir. Anafilaksinin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken bazı hastalıklar (Tablo 6)'da özetlenmiştir.

Anafilaksi ile belki de en sık karışabilen durum, tüm senkopların yaklaşık yarısından sorumlu olan *vazovagal senkoptur*. Bu klinik tablo özellikle gençler arasında yaygındır. Sıklıkla emosyonel stres, korku ve endişe, yorgunluk ve ağrı gibi etkenler sonrası gelişir. Hastalarda kısa süreli hipotansiyon ve bradikardi gelişir. Bu duruma bulantı, solukluk ve terleme de eşlik eder. Bazı olgularda bilinç kaybı gelişebilir. Vazovagal senkopta bradikardinin bulunması, genellikle taşikardinin eşlik ettiği anafilaksiden ayırt edilmesinde yardımcı olabilir. Ancak bradikariyle birlikte olan anafilaktik reaksiyonların olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Vazovagal senkopta ürtiker, anjioödem veya kızarıklık gibi deri bulgularının eşlik etmemesi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Kardiyak senkop kardiyak atım hacmindeki ani düşme sonucu meydana gelir. Temel nedeni kardiyak aritmilerdir. Sağlıklı bireylerde 35-40/dakika'nın altına inmeyen yavaş ventriküler atım hızı ile; 180/dakika-

TABLO-6 ■ Anafilaksinin ayırıcı tanısı

Solunum yolu hastalıkları

Astım
Yabancı cisim aspirasyonu
Pulmoner emboli
Epiglottit

Kardiyak hastalıklar

Myokard infarktüsü
Kardiyak arrest
Disritmiler

Şok

Kardiyojenik
Septik
Hemorajik

Nörolojik hastalıklar

Serebrovasküler hastalık
Otonomik epilepsi

Endokrin hastalıklar

Hipoglisemi
Progesteron anafilaksisi

Maligniteler

Bazofilik lösemi
Akut promiyositik lösemi
Pankreas kanseri

Kızarıklığa yol açan nedenler

Karsinoid sendrom
Tiroidin medüller karsinomu
Feokromositoma
"Red man" kırmızı sendrom
Postmenopozal
Klorpropamid-alkol
Niasin, nikotinamid, ACE inhibitörleri

Restoran sendromları

Monosodyum glutamat
Sülfid
Skromboidozis

Mast hücre hastalıkları

Soğuğa bağlı ürtiker
Kolinerjik ürtiker
Sistemik mastositozis

Psikojenik

Panik atak
Hiperventilasyon
Vokal kord disfonksiyonu
Munchausen sendromu
Globus histerikus

Diğer

Vazovagal reaksiyon
Hereditör anjioödem
Kafa travması
Kapiller sızıntı sendromu

yı aşmayan hızlı ventriküler atım hızları serebral kan akımında azalmaya neden olmaz. Bu sınırların dışında kalan değerler ise serebral kan dolaşımını ve fonksiyonunu bozabilir. Dik pozisyonda olmak, serebrovasküler hastalık, anemi, koroner, myokardiyal ve valvüler hastalıklar bu sınırlara olan toleransı etkileyen faktörlerdir. Kardiyak senkop akut yaygın myokard infarktüsü sonrası, özellikle kardiyojenik şok eşlik ediyorsa gelişebilir.

Aort stenozu, egzersiz sırasında kalp atım volümünün yetersizliği nedeniyle senkopa yol açarak egzersize bağlı anafilaksi tablosuyla, *pulmoner embolizm*, *yabancı cisim aspirasyonu* (özellikle çocuklarda), *akut zehirlenmeler*, *hipoglisemi* ve bazen nöbet sonrası durum, anafilaksiyle karışabilir.

Akut hemoraji, özellikle gastrointestinal sistem kökenli ise, baş dönmesi, fenalık hissi, halsizlik, göz kararması, hipotansiyon, taşikardi ve senkopa neden olabilir. Bu yakınma ve bulgular, aktif hematemez ve melena gelişmeden kesin bir rahatsızlığa bağlanamayabilir.

Stridor saptanan bir hastada özellikle gözlenebilen anjiödem yoksa ve anafilaksinin diğer klinik bulguları da eşlik etmiyorsa laringoskop yardımıyla larinks ödeminin araştırılması gerekir. Bu şekilde ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken epiglottit, supraglottit, larinks spazmı, vokal kord disfonksiyonu, retrofarinjeal- peritonsiller abse, yabancı cisim aspirasyonu ve tümörler dışlanabilir.

Ciltte kızarıklığa neden olan durumlar da anafilaksinin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır. Niasin, nikotinic asid, katekolaminler, vankomisin ve anjiotensin-konverting enzim inhibitörleri kızarıklığa yol açabilen ilaçlardır. *Alkol* özellikle klorpropamid, tolbutamid, disülfram, griseofulvin gibi ilaçlarla birlikte alındığında veya bazen ilaç olmadan da dakikalar içinde yüz ve gövdede şiddetli eriteme neden olabilir. Kızarıklık aynı zamanda *karsinoid sendrom*, *pankreatik tümörler*, *tirodin medüller kanseri*, *hipoglisemi*, *feokromositoma*, *alkol alımı*, *otonom epilepsi*, *panik atak* ve *sistemik mastositozis* gibi hastalıkların bir bulgusu olabilir. Karsinoid sendromda tümör hücreleri 5-hidroksitriptamin (serotonin), histamin, kallikrein, nöropeptid ve prostoglandin sekrete ederek anafilaksiye benzeyen bir klinik tabloya sebebiyet verir. Bu hastalarda, kızarıklık, diyare, kalp kapak hastalığı ve daha nadir olarak telenjiektazi, hırıltılı solunum ve paroksizmal hipotansiyon atakları görülür. Hastalığın erken dönemlerinde bulgular stresse, bazı gıda veya alkol tüketimi ile ortaya çıkar. Ataklar sırasında sistolik kan basıncında 20-30mmHg'lık düşmeler olabilir. Tirodin medüller karsinomu ile pankreas tümörleri benzer şekilde histamin, serotonin, substans-P gibi molekülleri salgılayarak benzer klinik tablolara neden olabilirler. Bazen *feokromositoması* olan hastalar anafilaktik reaksiyonu andıran semptomlarla başvurabilir. Bu hastalarda ani başlayan ataklar dikkat çekicidir. Ataklar sırasında baş ağrısı, aşırı terleme, çarpıntı, huzursuzluk ve fenalık hissi bulunur. Göğüs ve karın ağrısı

ile bulantı kusma olabilir. Solukluk veya kızarıklık bu bulgulara eşlik edebilir. Kan basıncı oldukça yüksektir ve taşikardiyle birlikte. Cerrahi girişim ve travma sonrası açıklanamayan hipotansiyon ve şok tablosu gelişmesi feokromositoma teşhisini düşündürmelidir.

Restoran sendromları monosodyum glutamat (MSG), sülfite ve histamin içeren gıdaların alınımı takiben ortaya çıkan ve anafilaksiye benzer klinik tabloya yol açan bir grup sendromdan oluşur. MSG'ın duyarlı kişilerce az miktarlarda; ya da sağlıklı kişilerce yeteri kadar yüksek miktarlarda alınması **Çin Restoranı Sendromu** olarak bilinen klinik tablonun gelişmesine neden olabilir. Bu sendromda ensede, kollarda ve göğüste yanma; yüzde basınç ve gerginlik hissi; yüzde, şakaklarda sırt üst kısmında, boyun ve kollarda karıncalanma ve güçsüzlük gibi semptomlara yol açar. Göğüs ağrısı, yüzde yanma hissi ve kızarıklık, parestezi, terleme, baş dönmesi, baş ağrısı, çarpıntı, bulantı ve kusma da sıklıkla bu tabloya eşlik eder. Çocuklarda üşüme, titreme, huzursuzluk ve deliryum görülebilir. Bulgular genellikle MSG içeren gıdanın alınımını takiben 25 dakika içinde ortaya çıkar ve yaklaşık 2 saat içinde kendiliğinden geçer. *Histamin zehirlenmesi* genellikle histamin içeren bozulmuş balık yenilmesiyle ortaya çıkar. Klinik tüketimden itibaren birkaç dakika ile birkaç saat arasında değişen bir süre içinde ortaya çıkar. Ağız çevresinde karıncalanma, yanma hissi, baş ağrısı, yüzde kızarıklık ve terleme, vücudun üst kısımlarında kızarıklık ve kaşıntı, karında kramp tarzı ağrı, bulantı, kusma ve çarpıntı gibi yakınmalara neden olur. Bu durumdan, histaminle birlikte histidinden sentez edilen *cis*-ürokanik asidin sorumlu olduğu düşünülmektedir. *Cis*-ürokanik asidin mast hücrelerini degranüle ederek, endojen histamine yanıtı artırdığı düşünülmektedir. Çoğu olguda olay kendini sınırlama eğiliminde olsa da, astımı ve kalp rahatsızlığı olanlarda hayatı tehdit edici olabilir. Ağır vakaların aynı anafilakside olduğu gibi tedavi edilmeleri gerekebilir. Bozulmuş balıkta histamin, histidin histidin-dekarboksilaz ile bakteriler tarafından dekarboksile edilmesiyle ortaya çıkar. Yüksek histamin içeren balık normal görünüm ve kokuda olabilir. Bu nedenle balığı tüketen kişi genellikle bu durumun olacağını önceden tahmin edemez. Pişirme işlemi hem bakterileri hem de enzimi inaktive etse de, histamin ve *cis*-ürokanik asid ısıya dirençli olduklarından ortamdan uzaklaştırılmaz. Histamine bağlı balık zehirlenmesi tablosu gıdaya bağlı anafilaksiden aynı balıktan yiyen kişilerin çoğunda benzer klinik tablonun bulunması; histamin zehirlenmesinde ürtikerden çok uzamış bir kızarıklık olması ve artmış plazma histamin düzeylerine karşın normal serum triptaz düzeylerinin bulunması ile ayrılabilir.

Bazı durumlarda histaminin endojen sentezinde bir artış söz konusudur. Sistemik mastositozis ve akut promyelositik ve bazofilik lösemiler'de histamin içeren hücrelerin sayısında artış söz konusudur.

Bazı fonksiyonel hastalıklar anafilaksiyi taklit edebilir. Bu ataklar panik atak veya vokal kord disfonksiyonunda olduğu gibi hastanın iradesi dışında gelişirken, Munchausen stridorunda olduğu gibi hasta bilinçli olarak da bu tablonun gelişmesini sağlayabilir. Panik atağa genellikle taşikardi, kızarıklık, gastrointestinal semptomlar ve nefes darlığı eşlik edebilir. Vokal kord disfonksiyonu ve Munchausen stridoru benzer belirtilere yol açar. Vokal kord disfonksiyonunda ses tellerinin istem dışı kapanması glottis bölgesinde tıkanmaya yol açar. Sonuç olarak hem inspirasyonda hem de ekspirasyonda obstrüksiyon meydana gelir. Hasta bu durumdan habersizdir. Farklı olarak Munchausen sendromlu hastalar bilinçli olarak vokal kordlarını kapatırlar ve görünürde larinks ödemi tablosunda acil servise başvururlar. Bu kişilerde, genellikle ciddi psikolojik rahatsızlıklar bulunur. Akut atak sırasında hastaların öksürtülmesi ile ses tellerindeki addüksiyonun kaybolması, bu hastaların vokal kord disfonksiyonu olan hastalardan ayırt edilmesinde yardımcı olabilir.

Hereditör anjiödem C1 esteraz inhibitör eksikliği veya fonksiyon bozukluğunun yol açtığı otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Solunum yolları, yüz ve ekstremitelerde anjiödem, bulantı, kusma ve diyarenin eşlik ettiği karın ağrısı ve ürtikerle karışabilen kızarıklığa neden olması nedeniyle anafilaksinin ayırıcı tanısında bulunmalıdır. Ataklar travma ve stres ile tetiklenir ve adrenalin, antihistaminikler veya kortikosteroidlere yanıt vermez. Otozomal dominant geçişli bir hastalık olması sebebiyle, ailede benzer yakınmaları olanlar bulunur. Bu nedenlerden dolayı, hereditör anjiödem anafilaksiden ayırt edilmesinde genellikle sorun yaşanmaz.

Anafilakside Tedavi

Anafilaksi tedavisinde en önemli prensip, kliniğin anafilaksiye bağlı olduğunun erken tanınması ve tedavinin derhal uygulanmasıdır. Erken tedavi mortaliteyi önler. Anafilaksi tanısı koyulur koyulmaz hızlı bir şekilde hastanın genel durumu değerlendirilmelidir. Hastanın hayayollarının kontrol edilmesi, gerekirse müdahale edilmesi gerekir. Vital bulgular (kan basıncı, nabız, oksijen saturasyonu) ve bilinç durumu değerlendirilir. Bilinçteki dalgalanmalar, dolaşım ve solunum yollarındaki sorunların yol açtığı hipoksiye bağlıdır. Hasta süpin pozisyona getirilir ve bacakları yükseltilir. Hastayı bu şekilde sırt üstü yatırmak, 1-2 L sıvının merkezi vasküler alana dönmeye yardımcı olur. Bunun bir istisnası hastada ciddi bronkospazma bağlı hırıltılı solunum olmasıdır. Bu durumda hastanın sırt üstü yatırılması, intratorasik basınçta artmaya ve inferior vena kavadan sağ atriuma kan dönüşünde azalmaya neden olabilir. Geniş bir kanülle (erişkinlerde 14-16g) bir veya birden çok damar yolu açılır. Daha etkin sıvı verebilmek ve hastanın volüm durumunu kontrol edebilmek için sanral venöz kateter takılabilir. Allerjen parenteral olarak ekstremitelerden alın-

TABLO-7 ■ Anafilaksi tedavisinde gereken materyal

Mutlaka olmalı	Önerilen
Turnike	Aspiratör
1- ve 5-ml enjektörler	Dopamin
Oksijen tankı, maske ve nazal kanül	Sodyum bikarbonat
Epinefrin 1:1,000 (1-mL'lik ampüller)	Aminofilin
Epinefrin 1:10,000	Atropin
Difenhidramin parenteral	Lateks içermeyen eldivenler
Ranitidin parenteral	
Parenteral kortikosteroidler	İsteğe bağlı
Ambu, oral airway, laringoskop, endotrakeal tüp	Defibrilatör
IV set	Kalsiyum glukonat
IV sıvılar: 2000 ml kristaloid	Nöroleptikler-nöbet için
Inhaleler β_2 agonist nebulizatör	Lidokain
Glukagon	
EKG	
10 mL'lik salin	

mışa 30 dakikadan uzun olmamak ve her beş dakikada bir 3 dakikayı aşmayacak şekilde gevşetilecek şekilde turnike uygulanabilir. Hastaya 6-8 L/dakika'dan oksijen inhalasyonu başlanarak epinefrin uygulanır. Burada sıralanan işlemlerin eş zamanlı yapılması gerekir. Anafilaksi tedavisinde gereken malzemeler (Tablo 7)'de verilmiştir.

Epinefrin (Adrenalin)

Hastaneye anafilaksi kliniğiyle başvuran olguların sadece %16-50'sine epinefrin uygulanmakta, geri kalan olguların büyük bir kısmına anti-histaminikler ve kortikosteroidler verilmektedir. Halbuki epinefrin, periferel vazokonstriksiyon yapması, vasküler geçirgenliği azaltması, kalp üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etkilerinin bulunması, bronkodilatasyon yapması, koroner kan akımını artırması ve efektör hücrelerden mediatör salınımını önlemesi nedeniyle anafilakside ilk tercih edilmesi gereken ilaç olmalıdır. Ne antihistaminikler, ne de etkileri 4-6 saat sonra başlayacak olan kortikosteroidler bu açıdan epinefrinin yerini tutamaz. Tanı anafilaksi olduğunda epinefrinin derhal uygulanması zorunludur ve bu durumda epinefrin için herhangi bir kontrendikasyonu bulunmaz. Anafilaktik şokta epinefrinin derhal verilmesi, hastanın hayatta kalıp kalmasını belirler. Şokun ilerleyen evrelerinde uygulanacak epinefrin, hemodinamik düzelmeyi sağlamada genellikle başarısız olur. Bu nedenle uygun dozlarda epinefrin her an el altında hazır bulundurulmalıdır. İntramüsküler uygulama, subkutan uygulamaya göre daha hızlı ve yüksek kan düzeyleri sağlar ve bu nedenle son yıllarda tercih edilen uygulama yolunu

oluşturur. En yaygın uygulama alanı vastus lateralis kasıdır. Hasta değerlendirilirken eş zamanlı uygulanır. Erişkin dozu, 1 mL'sinde 1000 mikrogram (1: 1000) etken madde içeren ampüllerden 0.3-0.5 mL'dir (0.3-0.5 mg). Epinefrinin çocuklardaki dozu 0.01 mg/kg'dır. Başlangıç dozu 10-15 dakika aralıklarla, bazı yazarlara göre 5 dakika aralıklarla, 2-3 defa tekrarlanabilir. Kardiyak arrest olmuşsa veya şiddetli ve tedaviye dirençli hipotansiyon varsa, epinefrin intravenöz olarak uygulanabilir. Bu durumda 1:1000'lik ampüllerden 0.1 mL (0.1 mg) alınır ve 10 mL serum fizyolojik ilave edilerek dilüe edilir; bu dilüsyon 5-10 dakikada gidecek şekilde (10-20 mikrogram/dakika) infüzyonla verilir. Yanıtı göre bu tedavi tekrar edilebilir. İntravenöz epinefrin, yüksek yan etki sıklığı nedeniyle, sadece zor durumlar için saklanmalı ve eğer hasta aritmi açısından monitorize edilebiliyorsa uygulanmalıdır. İntravenöz yolun sağlanamadığı durumlarda IM doz (0.3-0.5 mg) sublingual alanın 1/3 arka kısmına ya da IV doz, endotrakeal tüp içine uygulanabilir. Eğer anafilaksiden sorumlu allerjen enjekte edilmişse bu durumda epinefrin dozunun yarısı bu alana uygulanabilir.

Epinefrinin aritmi, koroner arter spazmı, myokard infarktüsü, serebral hemoraji ve ölüm gibi yan etkileri bulunabilir. Bu yan etkiler özellikle yüksek doz epinefrinin hızlı bir şekilde intravenöz yolla verildiği durumlarda, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olanlarda ortaya çıkar.

Antihistaminikler, Kortikosteroidler ve Diğerleri

Antihistaminikler ürtiker ve kaşıntı gibi cilt semptomlarında oldukça etkilidir; ancak kardiyovasküler ve solunum yolu semptomlarında tek başına etkileri yeterli değildir. Bu nedenle bu gibi durumların tedavisinde epinefrinin yerine kullanılmamaları gerekir. H₁ ve H₂ antagonistler, tek başına H₁ antagonistlerden daha etkilidir ve bu nedenle her iki grubun birden uygulanması önerilmektedir (Difenhidramin 25-50mg + ranitidin IV). Ciddi anafilaksisi olanlar ve birkaç ay içinde sistemik kortikosteroid almış hastalarla, idiyopatik anafilaksisi bulunanlara kortikosteroid uygulanması gerekir. Önerilen, 100 mg-1gr. intravenöz hidrokortizondur. Bu ilaç henüz ülkemizde bulunmamaktadır. Daha hafif olgularda 30-60 mg prednizon uygulanabilir. Etkileri 4-6 saat sonra ortaya çıkar; bu nedenle persistan-bifazik anafilaksiyi önleyebilir. Anafilaksi tedavisinde tek başına kullanılmamalıdır. Kortikosteroidler bir yandan prostoglandin salıverilmesini, vazoaktif kinin sentezini, efektör hücrelerden IgE aracılı mediatör salınmasını inhibe ederken diğer yandan endojen ve ekzojen katekolaminlerin etkinliklerini artırır. Epinefrinin bronkospazmı çözmede yetersiz kaldığı durumlarda inhale β_2 -agonistlerden veya aminofilin infüzyonundan faydalanılabilir. Dozlar akut astım atağı tedavisinde uygulandığı gibidir.

Hipotansiyon

Anafilaksideki en önemli sorunlardan bir tanesi dolaşım hacmindeki ani kayıptır. Bu nedenle intravasküler volümün düzeltilmesi gerekir. Veri-

TABLO-8 ■ Anafilakside kullanılan ilaçlar

İlaç	Doz ve uygulama yolu	Yorum
Epinefrin	1:1000 0.3-0.5 IM (erişkin) 1:1000 0.01 mg/kg veya 0.1-0.3 ml IM (çocuk) 0.1 ml (0.1mg) 1:1000 aköz epinefrin 10ml normal salin içinde IV	İlk ilaç; uygulamalı; 10-15 dk.da tekrar İm uygulamaya yanıt yok ve hasta KV kollapsa bağlı şok+
Antihistaminikler		
Difenhidramin	25-50 mg IM veya IV (erişkin); 12.5-25 mg PO, IM, veya IV (çocuk)	Uygulama yolu hastalağın şiddetine göre
Ranitin	4 mg/kg IV simetin 1 mg/kg IV ranitidin	Simetin yavaş uygulamalı-hipotansiyon erişkin dozları
Kartikosteroidler		
Hidrokkordizan	100 mg-1 g IV veya IM (erişkin); 10-100 mg	Metilprednizolon kullanılabilir, prednizon 30-60 mg verilebilir
Dirençli bronkospazm		
beta-agonist (albuterol)	Astımdaki gibi (1.5-2 ml salin içinde 0.25-0.5 ml 4 saatte bir)	Epinefrine yanıt vermeyen durumlarda
Kristaloitler (normal salin veya ringer laktat)	Erişkinlerde hızlı şekilde 1000-2000 ml/kg ilk saatte-çocuklarda	Hız kan basıncına göre ayarlanır. Beta bloker alanlarda daha büyük hacimler gerekir
Kolloitler hidroksietil	500 ml hızlı sonrasında yavaş infüzyon	
Vazopresör Dopamin	400 mg 500 ml; dekstroz 5% içinde IV infüzyon; 2-20 µg/kg/dk	Kan basıncına göre ayarlanır-yoğun bakım şartlarında
Beta-bloker kullanan hastalarda		
Atropin	0.3-0.5 mg IV; her 10 dakikada tekrar edilebilir. En üst doz 2 mg (erişkinlerde)	Glukagon ilk tercih. Atropin bradikardi için
Glukagon	Başlangıç dozu 1-5 mg IV. Sanrasında kan basıncına göre 5-15 µg/dakikada	Inotropik ve kronotropik etkileri adrenarjik reseptörlerden bağımsız

len sıvının ne olduğundan çok (kristaloit veya kolloid), verilmiş hızı önemlidir. 1-2 L ringer laktat veya serum fizyolojik kan basıncına göre uygulanır. Ancak ringer laktat metabolik asidozu artılabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Erişkinlerde 5-10mL/kg ilk 5 dakikada; çocuklarda 30 mL/kg ilk 1 saatte gidecek şekilde başlanır ve verilecek volüm kan basıncı, santral venöz basınç, saatlik idrar çıkışı gibi parametrelere göre ayarlanır. β-bloker almakta olan hastalarda 5-7 litre sıvı gerekebilir. Bu durumda hastanın yoğun bakıma alınması gerekir. Hipotansiyonu düzeltmede sıvı ve epinefrin yeterli değilse vazopresör ajanlardan faydalanmak gerekir. Bu amaçla dopamin (Giludop 400 mg+%5 dekstroz 500 cc içinde) 2-20 µg/kg/dakika infüzyon uygulanır.

β-Bloker Alan Hastalar

Çeşitli sebeplerden ötürü β-bloker alan hastalarda, refrakter hipotansiyon, bradikardi, semptomlarda tekrarlama, bronkospazmda β₂-agonistlere yanıtızsızlık olabilir. Bu hastalarda kalbin inotropik ve kronotropik

özellikleri azalmıştır. Bu durumda bradikardi için atropin 0.3-0.5 mg IV her 10 dakikada 1 toplam 2 mg; ve hipotansiyon için Glukagon (Gluka-Gen HypoKit 1 mg flakon; 1-5 mg IV bolus, 5-15 µg/dakika infüzyon) uygulanması önerilmektedir. Glukagon pankreas alfa hücrelerinde üretilen polipeptid yapılı bir hormondur. Pozitif kronotrop ve inotrop etkisi katekolamin reseptörlerinden bağımsızdır. Bu nedenle etkinliği β-blokerlerden etkilenmez. Kardiyotonik etkisi 1-5 dakikada görülür ve 5-15 dakikada en üst düzeye ulaşır. Bu tedavi bulantı ve kusmaya neden olabileceğinden aspirasyona dikkat edilmesi gerekir. Tedaviye dirençli bronkospazm için ipratropium bromür gibi inhaler antikolinerjikler yardımcı olabilir.

Taburcu Olurken

Uygun tedaviyle anafilaksi kliniği düzelen hastalar kliniğin tekrarlama riskine karşı bir süre daha gözlemlenirken sonra taburcu edilmelidir. Hafif olgularda en az 4; ağır olgularda 24 saatlik gözlem önerilmektedir. Taburcu olurken hastalar anafilaksi konusunda eğitilmeli, korunma yöntemleri hakkında önerilerde bulunulmalı ve olası etkenin doğrulanması ve anafilaksi riskinin azaltılması konusunda daha ileri planlamalar yapılmak üzere bir allerji ve/veya klinik immünoloji uzmanına yönlendirilmelidir.

Anafilaksiye Yol Açan Etkenin Saptanması

Anafilaksi tanısı alan her hasta olası sebebin araştırılması ve anafilaksi kliniğinin tekrarlamaması için yapılması gerekenlerin planlanması açısından bir allerji veya klinik immünoloji uzmanına yönlendirilmelidir. Bu değerlendirme sırasında öncelikle öyküyle olası etkenler saptanmaya çalışılır. Aynı zamanda hastada anafilaksi açısından risk yaratan, astım, kardiyovasküler hastalık, sistemik mastositozis gibi hastalıklarla, anafilaksi tedavisi sırasında soruna neden olabilen β-bloker, ACE inhibitörü gibi ilaçların kullanılıp kullanılmadığı araştırılır. Anafilaksiye yol açtığı düşünülen allerjene duyarlılık bulunup bulunmadığı en yaygın olarak deri testleri yardımıyla araştırılır. Bu testlerle gıda, penisilin gibi ilaçlar, arı venomu ve lateks gibi IgE aracılığıyla anafilaksiye neden olan allerjenlere karşı duyarlılık bulunup bulunmadığı araştırılır. Deri testlerinin yapılması için en uygun zaman, anafilaksiden 3-4 hafta sonrasıdır. Daha erken yapılan testler, olasılıkla ilgili IgE moleküllerinin anafilaksi sırasında tüketilmiş olması nedeniyle, yalancı negatif sonuçlar verebilir. Deri testleri için sıklıkla standart ticari preparatlar kullanılır. Ancak özellikle ticari gıda allerjenleri, üretim ve saklanma aşamasında özelliklerini kaybederek yalancı negatif sonuçlara neden olabilirler. Bu nedenle taze gıdalarla prik deri testi yapılması önerilir. Anafilaksi öyküsü bulunan hastalarda gıdalarla intradermal deri testleri ciddi allerjik reaksiyonlara yol açabileceğinden, bu yöntemin kullanılması kontrendikedir. Genellikle ortalama çapı 3mm ve üzerinde kabarıklığa ve eriteme neden olan allerjenlere karşı duyarlılık

bulunduğu kabul edilir. Ancak bir allerjene karşı duyarlılık bulunması, o allerjenle anafilaksi arasında mutlaka sebep sonuç ilişkisi olacağı anlamına gelmez; örneğin genel toplumda arı venomuna karşı duyarlılık %25 oranında saptanırken bunların sadece küçük bir yüzdesinde anafilaksi kliniği ortaya çıkmaktadır. Genellikle deri duyarlılığıyla kliniğin şiddeti arasında kesin bir ilişki bulunmaz. Deri testleri beklenmedik bir şekilde negatif saptanırsa, bir süre sonra deri testlerinin tekrar edilmesi ve kanda o allerjene spesifik IgE'nin ölçülmesi yardımcı olabilir. Gıdalar, arı venomu, penisilin majör determinantı ve lateks gibi çeşitli allerjenler için allerjen spesifik serum IgE ölçümü yapmak mümkündür. Bazı gıdalara karşı spesifik IgE düzeyleriyle klinik arasında yakın ilişki bulunur; buna göre inek sütü için 15kU/L, yumurta için 7 kU/L, yerfıstığı için 14 kU/L, ağaç kabukluları (fındık, ceviz vb.) için 15 kU/L ve balık için 20 kU/L ve üzerindeki değerler (ImmunoCap; Phadia AB, Uppsala, İsveç) allerjik sorunlara neden olabilen düzeyler olarak belirlenmiştir. İlgili gıdayla anafilaksi öyküsü bulunan ve deri testleri veya serumda allerjen spesifik IgE düzeyleri anlamlı ölçüde pozitif saptanan hastalara daha ileri testlerin yapılması gerekmez. Ancak öyküye rağmen testleri negatif bulunan olgulara açık, tek kör veya çift kör allerjen provokasyon testleri yapılabilir. Bu yöntem gıdalarla, ilaçlarla ve bazı merkezlerde arılarla da uygulanmaktadır. Bu noktada ilk dikkat edilmesi gereken nokta, hastaya zarar vermemektir ve eğer hastada klinik öykü ve allerji testleriyle saptanan anafilaksi riski düşükse uygulanmalıdır. Bu tür testlerin her türlü tedbirin alındığı ve kardiyopulmoner canlandırma olanaklarının bulunduğu ortamlarda deneyimli kişilerce yapılması gereklidir.

Perioperatif anafilaksinın neye bağlı olduğunu saptamak kolay değildir. Nöromusküler blokerler, genel anestetikler, opiatlar, antibiyotikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, lateks içeren malzemeler, plazma genişleticiler (dekstran vb.), antiseptikler (klorheksidin) gibi pek çok ilaç ve malzeme kısa aralıklarla uygulandığından etken olarak bunlardan her birinin araştırılması gerekir; ancak bu etkenlerin çoğu için uygun test yöntemi bulunmamaktadır.

Ortaya çıkmasında immünolojik mekanizmaların rol almadığı uyarılar (egzersiz, sıcak, soğuk, vb.) için de provokasyon testleri yapılabilir. Egzersize bağlı anafilakside sıklıkla ilaç, gıda, soğuk gibi uyarıların da değerlendirilmesi gerekir.

Anafilaksinın sebebini araştıran yöntemler bunlarla sınırlı değildir. Bazofil aktivasyon testleri (histamin saliverilmesi, CD63-CD203c), mikroarray, in vitro lenfosit aktivasyon testleri vb. testler de anafilaksi sebebini bulmada kullanılabilen testlerdir. Tüm çabalara rağmen anafilaksinın sebebini bulunamaması nadir değildir. Bu durumda idiopatik anafilaksiden söz edilir.

Anafilaksiden Korunma

Anafilaksi kliniği geliştiğinde onu erken tanımak ve uygun şekilde tedavi etmek ne kadar önemliyse en az bu kadar önemli bir konu da anafilaksinın tekrar gelişmesini önlemektir. Allerji ve klinik immünoloji uzmanları bu konuda eğitim almış olmalarına karşın, tüm dünyada bu uzmanların sağlayabileceği avantajlardan yeterince yararlanılmamaktadır. Ülkemizde ek olarak bu şekilde eğitim almış doktor sayısı oldukça azdır. Bu nedenle hemen her hekimin bu konuda bilgi sahibi olması yararlı olacaktır. Tablo 9'da anafilaksiden korunmada yararlanılan yöntemler verilmiştir.

Anafilaksiden korunmada en önemli basamaklardan bir tanesi, anafilaksiye yol açan etkenlerden kaçınmaktır. Anafilaksiye neden olan gıdalardan, ilaçlardan, lateks içeren ürünlerden, egzersizden veya arı sokmalarından eğer gerçekten kaçınılabiliirse, anafilaksi bir daha tekrarlamayacaktır. Ancak soruna yol açan etkenden tam olarak kaçınmak her zaman kolay değildir. Bu durum, genellikle kişi ve ailesinin hayat kalitesinde bozulmaya neden olmaktadır.

Bazı ilaçlar anafilaksi tedavisiyle etkileşime girerek tedaviye dirence ve buna bağlı ölümlere neden olabilir. Özellikle selektif olmayan β -bloker ilaçlar ve β -blokerler, adrenerjik reseptörlere etkileri nedeniyle epinefrinin etkilerini göstermesine engel olabilirler. ACE inhibitörleri ve daha az olarak anjiyotensin II reseptör antagonistleri, endojen kompanzatuvar mekanizmaları bozarak anafilaksinın daha ağır seyretmesine yol açabilirler. Bu

TABLO-9 ■ Anafilaksiden korunma yöntemleri

Allerjenlerden kaçınma	Gıda Böcek sokmaları (arı) Lateks İlaçlar Biyolojik ürünler (aşılar, hormonlar) Gıda katkı maddeleri İnhalan allerjenler Mesleki allerjenler Seminal sıvı
İmmünolojik olmayan tetikleyicilerden kaçınma	Egzersiz Soğuk / sıcak Güneş ışığı İlaçlar (Opiatlar) Alkol
İmmün modülasyon	İmmünoterapi (arı venomu) Desensitizasyon (penisilin, aspirin, insülin, seminal sıvı)
İdyopatik anafilaksi (eğer sıkça)	Oral glukokortikosteroidler, antihistaminiklerin düzenli kullanım

nedenle anafilaksi öyküsü bulunan hastalara bu ilaçları reçete ederken olası zararların göz önünde bulundurulması gerekir. Artık eskisi kadar yaygın kullanılması da monoamino oksidaz inhibitörleriyle trisiklik antidepressan ilaçlar, epinefrinin yıkılmasında azalmaya neden olarak yan etkilerinin görülmesine neden olabilir. Sonuç olarak, anafilaksi öyküsü bulunan olguların β -blokerlerden, ACE inhibitörlerinden, AT II reseptör antagonistlerinden, MAO inhibitörlerinden ve bazı trisiklik anti-depresanlardan kaçınmaları gerekir. Ancak bu durumun istisnalarının olabileceğinin de unutulmaması gerekir. Arı sokmasına bağlı anafilaksi öyküsü bulunan ve aritmi nedeniyle β -bloker kullanan hastalarda, olası bir anafilaksi tablosunda tedaviye dirence neden olabilir diye bu ilacın kesilmesinden sonra, anafilaksiye bağlı değil ama, aritmi nedeniyle ölen olgular da bildirilmiştir.

Gıdaya bağlı anafilaksinin günümüzde kesin bir çözümü bulunmamaktadır. Hastaların yedikleri gıdaların içeriğini mutlaka bilmeleri, hazır gıda ürünlerinin hangi malzemelerden yapıldığını etiketleri okuyarak takip etmeleri, restoranlarda yenilecek gıdaların içeriğinin titiz bir şekilde incelemesi gerekir. Özellikle gıda allerjisi bulunan çocukların birbirlerinin tabak, çatal, bardak gibi malzemelerini ortak kullanmamaları sağlanmalıdır. Son yıllarda gıdaya bağlı anafilaksilerde ümit veren gelişmeler yaşanmaktadır. Yer fıstığı allerjisi olan hastalarda her 4 haftada bir uygulanan anti-IgE tedavisiyle, hastaların tüketebileceği yer fıstığı miktarında artış sağlanabilmiştir. Yer fıstığıyla uygulanan subkutan immünoterapiyle oldukça sık sistemik yan etki görülmesine karşın, hastaların yer fıstığı duyarlılıklarında azalma olmuştur. Fındıkla sublingual immünoterapinin olguların yarısında etkili olduğu bir diğer çalışmada sistemik yan etki sıklığı oldukça seyrek bulunmuştur. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

İlaçların gelişigüzel, düzensiz ve aralıklarla kullanılıyor olması, ilaçlara bağlı anafilaksi riskini artırır. Bu nedenle gereksiz ilaç kullanılmamalıdır. Anafilaksi kliniğine neden olan etken bir ilaçsa bu durumda bu ilacın çapraz reaksiyon vermeyen başka bir grup ilaç ile değiştirilmesi gerekir. Parenteral ilaçlarla genellikle daha hızlı ve ağır reaksiyonlar meydana gelebildiğinden, kullanım yolu olarak mümkün olduğunca oral yol tercih edilmelidir. Parenteral ilaç kullanılacaksa bu ilaçların mutlaka bir sağlık kuruluşunda yapılması gerektiği hatırlatılmalı ve enjeksiyondan sonra hasta 20-30 dakika gözlenmelidir. Her türlü ilacın, özellikle de histamin salma özelliği bulunanların (morfin, kas gevşeticiler, vankomisin vb) mümkün olduğunca yavaş verilmesi sağlanmalıdır. IgA eksikliği olan kişilerin kan ihtiyaçları yıkanmış eritrositler aracılığıyla sağlanmalıdır.

Anafilaksiye neden olan ilacın kullanılması zorunluysa her türlü tedbirin alındığı ortamlarda desensitizasyon protokolleri uygulanabilir. Penisilin, insülin, aspirin gibi pek çok ilaç için desensitizasyon protokolleri bulunmaktadır. Radyokontrast maddelere bağlı sistemik reaksiyon yaşayan

hastalarda zorunlu olmadıkça bu maddeler kullanılmamalıdır. Mutlaka radyokontrast madde kullanılması gerekiyorsa hastanın hidrasyonunun sağlanması, düşük osmolaliteli ürünlerin tercih edilmesi ve mümkün olan en düşük dozun yavaş bir şekilde uygulanması gerekir. Girişimden 13, 7 ve 1 saat önce 50 mg prednizon ve 1 saat önce uygulanan antihistaminik ve H₂ reseptör blokerlerinin kullanılması tekrarlayan sistemik reaksiyon riskini sifıra indirmese de, anlamlı ölçüde azaltabilmektedir.

Nadir görülmelerine karşın perioperatif anafilaksinin önlenmesi çok kolay değildir. Bunda en önemli etkenlerden bir tanesi anestezi sırasında kullanılan ilaçların çokluğu ve bu ilaçların çok değişik mekanizmaları kullanılarak mast hücrelerini uyarabilmeleridir. Bu sebepten ötürü allerji deri testlerinin tanıdaki yeri de sınırlıdır. Bu durumda en çok yol gösterici olan önceki anestezi işlemleri sırasındaki öykü ve tıbbi kayıtlardır. Atopik kişiler daha büyük risk altında gözükmektedirler. Özellikle astımı olanların perioperatif dönemde astım açısından kontrol altında olmaları sağlanmalıdır. β-bloker ve ACE inhibitörlerinin, olası bir sorunda tedaviyi güçleştirmeleri olasılığı nedeniyle girişim öncesi kullanımlarının kısıtlanması uygun olabilir. Gerek görüldüğünde spesifik ajanlar için deri testlerinden faydalanılabilir.

Son yıllarda yapılan ameliyathane çalışmaları göstermiştir ki basit önleyici tedbirler, latekse bağlı intraoperatif reaksiyonlarda dramatik azalmaya yol açmaktadır. Lateks allerjisi olduğu bilinen bir hastanın ameliyat olması gerektiğinde, lateks içermeyen bir ortamda opere edilmesi sağlanmalıdır. Lateks içermeyen ortam, içerisinde daha önce hiç lateks eldiven giyilmemiş ve lateks içeren hiçbir malzemenin hastayla doğrudan temasta olmadığı ortam olarak tanımlanmaktadır. Ülkemiz koşullarında hastanelerde böyle bir ortam sağlamak her zaman mümkün olamamaktadır. Bu durumda hastaların, hafta sonu kullanılmamış ve temizlenmiş olmak kaydıyla, haftanın ilk iş günü ve ilk olgu olarak operasyona alınmaları sağlanmalı ve ameliyathanede görevli hiç kimse lateks içeren eldiven kullanmamalıdır. Operasyon öncesi kortikosteroid ve antihistaminiklerle yapılan premedikasyonun, latekse bağlı reaksiyonların sıklığını azaltmada etkili olduğu gösterilememiştir. Lateksle immünoterapi henüz deneme aşamasındadır.

Arı allerjisine bağlı anafilaktik reaksiyonlar venom immünoterapisiyle hemen tamamıyla önlenebilmektedir. Bu nedenle arı sokmasına bağlı sistemik reaksiyon tanımlayan olguların immünoterapi açısından değerlendirilmek üzere mutlaka bir allerji merkezine yönlendirilmelidirler.

Egzersize bağlı anafilaksiden korunmada, olaya eş oranda katkıda bulunan diğer etkenler gözden geçirilmelidir. Gıdalar veya ilaçlar ağır egzersizden en az 4 saat önce alınmış olmalıdır. Saptanabilir bir sebep olmasa dahi bu kurala uyulması önerilmektedir. Egzersize bağlı anafilaksi tanımlayan olguların soğuk ve kuru havalarda ve özellikle de tek başlarına spor yapmaktan kaçınmaları gerekir. Bu kişilerin kaşıntı, başta sersemlik

hissi veya solunum yakınmalarını hisseder hissetmez egzersizi sonlandır-
maları ve yanlarında epinefrin otoenjektörü taşımaları önerilmelidir.

İdiyopatik anafilaksi seyrek oluyorsa, bu durumda hastaların günlük antihistaminik almaları, epinefrin otoenjektörü taşımaları ve acil durumlarda gerekli tedaviyi almaları yeterli gözükmektedir. Ancak eğer idiopatik anafilaksi sık görülüyorsa, bu durumda uygulanacak tedaviyle atakların sıklığını ve şiddetini azaltmak mümkün olabilir. İdiyopatik anafilaksi kortikosteroide duyarlı bir durumdur. İlk hafta oral antihistaminikle birlikte prednizon 60-100 mg dozunda oral olarak verilir. Sonrasında gün aşırı 60 mg ile tedaviye 2 hafta daha devam edilir. Bu yaklaşımla genellikle anafilaksi sıklığı ve şiddetinde azalma sağlanır. Eğer bir sorun yaşanmıyorsa doz her 2 haftada bir 5-10 mg azaltılarak tedavi sürdürülür. Eğer 2-3 ay boyunca herhangi sorun yaşanmamışsa kortikosteroid dozu kesilir; ancak oral antihistaminige devam edilir. Bu tedaviye yanıt alınamıyorsa anafilaksinin diğer sebeplerinin tekrar gözden geçirilmesi önerilir. İlaç kullanımına hastanın uyumsuz olması, somatoform anafilaksi de bu durumda göz önünde bulundurulmalıdır.

Her türlü çabaya rağmen bazen anafilaksiye neden olan etkenlerden tam olarak kaçınmak imkansız olabilir. Günümüzde anafilaksi kliniği çoğunlukla sağlık kuruluşlarında değil, topluma açık alanlarda meydana gelmektedir. Bu nedenle bu kişilerin, durumlarını bildirir tıbbi bilezik veya kart taşımaları sağlanmalı ve acil durumlarda nasıl davranmaları gerektiğini gösteren acil eylem planı hazırlanmalıdır. Bu şekilde hasta ve yakınlarının anafilaksinin semptomlarını tanıdıklarından ve olası bir reaksiyon durumunda ne yapmaları gerektiğini bildiklerinden emin olunmalıdır. Böyle bir durumda, sistemik reaksiyonun ilk bulgularıyla birlikte kullanılmak üzere, her hasta acil tedavi kiti taşımalıdır. Bu kit epinefrin, antihistaminik ve kortikosteroid içermelidir. Epinefrinin enjektöre çekilip uygulanması oldukça vakit alıcıdır ve bu nedenle anafilakside çok önemli olan zamanın kaybedilmesine neden olabilir. Bunu önleyebilmek için epinefrin içeren kalem tarzında hazır ticari preparatlar tasarlanmıştır. Epinefrin (adrenalin) otoenjektörü olarak bilinen bu ilaçlar halen ülkemizde bulunmamakla birlikte yakın zamanda satışa sunulacağı tahmin edilmektedir. Günümüzde bu enjektörlerin çocuklar için 0.15 mg ve erişkinler için 0.3 mg epinefrin içeren iki şekli bulunmaktadır. Hastalar veya hasta yakınları bu kitleri yanlarında taşımaları ve sistemik reaksiyonun ilk işaretiyle birlikte bunu uygulamayı öğrenmelidir. En ideali epinefrin otoenjektörlerinin okullar, spor alanları, restoranlar, toplu taşıma araçları gibi topluma açık alanlarda bulundurulmasının zorunlu hale getirilmesi olabilir. Epinefrin otoenjektörlerinin uygulama alanı, vastus lateralis kasıdır. Otoenjektör doğrudan kıyafetlerin üzerinden uygulanabilir. Hastalar aynı zamanda yanlarında hızlı etkili antihistaminik (cetirizine 10 mg, 2 adet) ve (prednizon 16mg, 3 adet) da taşımalarıdır. Bu ilk müdahalenin etkilerinin geçici olduğu, sonrasında derhal bir sağlık kurumuna ulaşılması gerektiği de hastalara mutlaka anlatılmalıdır.

Kaynaklar

1. Clark C, Camargo C. Epidemiology of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:145-163.
2. Chacko T, Ledford D. Peri-anesthetic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:213-230.
3. Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, ve ark. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:760-6.
4. Gülbahar O. Ayırıcı tanı ve laboratuvar bulguları (Anafilaksi özel sayısı). *T Klin Allerji-Astım* 2005;1: 23-30.
5. Gülbahar O, Sebik F. İmmün Sistemin Tanıtımı. In: Aktaş F, Arıoğlu S, Böke-soy İ ve ark. editörler. *Temel İç Hastalıkları*. Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı (basımda).
6. Jackson M. Allergy an History. *Stud. Hist. Phil. Biol. & Biomed. Sci.* 34 (2003) 383-398
7. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, ve ark. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
8. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S483-523.
9. Kalyoncu AF. Anafilaksi. In: Kalyoncu, AF, editör. *Bronş Astması ve Allerji Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi LTD. ŞTİ; 1999. p186-188.
10. Kalyoncu AF, Demir AU, Özcan Ü, ve ark. Bee and wasp venom allergy in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78:408-412.
11. Keet CA, Wood RA. Food Allergy and Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:193-212.
12. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:341-8.
13. Kokuludağ A. Anafilaksi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 24:1-11.
14. Lenchner K, Grammer LC. A current review of idiopathic anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:305-311.
15. Leung DYM, Sampson HA, Yunginger JW, CH, ve ark. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003;348:986-93.
16. Lieberman PL. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. In: Adkinson NJ, Yunginger JW, Buse WW, ve ark. editors. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 6th edition. Philadelphia: Mosby; 2003. p 1497-1522.
17. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, ve ark. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:596-602.
18. Muller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:606-10.
19. Oswald M, Kemp SF. Anaphylaxis: office management and prevention. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:177-191.

20. Pereira B, Venter C, Grundy J, ve ark. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:884-92.
21. Richet G. La decouverte de l'anaphylaxie. *Life Sciences* 1998;321:261-266.
22. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, ve ark. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report: Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
23. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327:380-4.
24. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
25. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:451-63.
26. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:S402-7.
27. Simons FER, Frew AJ, Ansotegui IJ, ve ark. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:S2-24.
28. Simons FER. Anaphylaxis: evidence-based long-term risk reduction in the community. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:231-48.
29. Simons FER. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:367-77.
30. Sin BA. Anafilaksi. In: Mısırlıgil Z, editor. *Allerjik Hastalıklar*. Ankara: ANTIP AŞ; 2004. p428-445.



Arı Allerjisi

Dr. Serhat Çelikel

Arılar ürettikleri bal ve polen taşıyarak kolaylaştırdıkları döllenme sayesinde ekonomide, tarımda ve ekolojik dengede önemli bir yere sahiptir. Öte yandan arı sokmalarına bağlı olarak, bazen ölümcül de olabilen çeşitli allerjik reaksiyonların gelişebildiği bilinmektedir. Yaklaşık olarak yılda Amerika'da 40, Fransa'da 20 kişinin arı sokmasına bağlı öldüğü tahmin edilirken arı sokmasına bağlı ölümlerin bir kısmına ise yanlışlıkla başka tanıların konulduğu düşünülmektedir.^{1,2} Özellikle 1970'lerden sonra yapılan çalışmalarla arı sokmasına bağlı gelişen reaksiyonlar ve tedavi yöntemleri hakkında önemli bilgi birikimi sağlanmış ve halen başta arı venom immunoterapisi olmak üzere bu alanda yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

EPİDEMIYOLOJİ

Kaşıntı, lokal ödem ve anafilaktik şok gibi arı sokmasına bağlı gelişen allerjik reaksiyonlar her yaşta görülebilir. Potansiyel olarak hayatı tehdit edici reaksiyonların oranı çocuklarda %0.4-%0.8 iken erişkinlerde %3'e kadar çıkabilmektedir.³ Daha sık görülen geniş lokal reaksiyonların ise erişkinlerde %4.6-%26.4 arasındayken çocuklarda %19 oranında tespit edilmiştir.^{4,5} Ülkemizde yapılan bir çalışmada yaşam boyu sokulma oranı %94.5 iken, son bir yıl içerisinde sokulma %20.4 oranında tespit edilmiştir. Aynı çalışmada hayatı tehdit edici ciddi sistemik reaksiyon %2.2 olarak bulunmuştur.⁶ Arıcılar arı sokmasına bağlı gelişen reaksiyonların değerlendirilmesi açısından farklı karakter gösteren ilginç bir topluluktur. Dünyada yapılan çalışmalarda arıcılarda sistemik reaksiyonlar %14-%42⁷⁻⁹ gibi topluma göre yüksek oranda bulunurken ülkemizde yapılan bir çalışmada arıcılarda aynı oran %6.5 olarak tespit edilmiştir.¹⁰ Bu düşük oran ülkemiz arıcılarının beyan ettiği yıllık yüksek sayıdaki arı sokmasına bağlı doğal toleransa bağlanmıştır. Arı sokmasına bağlı ölüm insidansı yılda 1 milyon kişide 0.03-0.48 arasında değişmektedir.^{1,2} Ve fatal reaksiyonların görüldüğü kişilerin %40-%85'inde ise daha önce anafilaktik reaksiyon öyküsü tespit edilememektedir.¹¹

ETYOLOJİ

İnsanlar için tehlikeli olan arılar ve yaban arılarının tamamı Hymenoptera (zarkanatlılar) takımındandır (Tablo 1). İnsan için allerjik venomu olanlar, Apocrita alt takımındadır ve bu alt takımın türlerinde karın ve göğüs bölgeleri birbirine ince bir bel bölgesi ile bağlanmaktadır. Kural olarak sadece dişi arıların iğnesi bulunur.¹²

TABLO-1 ■ Hymenoptera takımının sınıflandırılması

Sınıf: Insecta
Takım: Hymenoptera
Familya: Apidae
Sınıf: Apis (bal arısı-bee)
Bombus (tüylü arı-bumble bee)
Familya: Vespidae
Sınıf: Vespa (yaban arısı-yellow jacket)
Vespa (eşek arısı-hornet)
Polistes (sarıca arı-paper wasp)
Familya: Formicidae
Sınıf: Solinopsis (ateş karıncası-fire ants)
Pogonomyrmex (harvester ants)

Apidae familyasına bağlı bal arıları ve tüylü arılar genellikle sakindirler ve uyarılmadıkça ve yuvalarına fazla yaklaşılmadığı sürece sokmazlar. Bal arıları kovanlarda kışın da yaşamını sürdürebildiği için baharla birlikte bal arısı sokmaları görülebilirken kışın sadece kraliçe arılarının yaşamını sürdürebildiği *Vespidae* familyasına bağlı arı sokmalarına daha çok yazın rastlanmaktadır. Bu özellik ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Bal arılarının iğneleri kancalı olduğundan soktuktan sonra iğnelerini geri çekmezler ve iğnenin bağlı bulunduğu venom kesesi ve abdominal yapıların bir bölümü iğneyle birlikte sokulan yerde kalır. Bu nedenle bal arıları ancak bir kez sokabilir ve sonrasında ölüren iğneleri çengelli olmayan yaban arıları, düşmanlarını bir çok kez sokabilirler. Ancak bazı yaban arılarının da nadiren soktukları yerde iğnesini bırakabildiği akıldan çıkartılmamalıdır. Tüylü arılar (bumble bee) ülkemizde son yıllarda seralarda bazı bitkilerin döllenmesini sağlamak amacıyla kullanılmaya başlandığından tarımsal ve ekonomik değere sahiptir. Tüylü arılar en sakin arılardan olup uyarıldıklarında çok yavaş hareket ederek düşmanının kaçması için fırsat verirler. Ülkemizde bulunmayan Avrupa-Afrika arılarının hibridi olan bal arıları ise daha saldırgan olup düşmanını 300 metre kadar kovalayabilir ve düşmanını sokarken saldırdığı kokular ile diğer arıları da olay yerine toplayarak çok sayıdaki sokmaya bağlı toksik reaksiyonlara hatta bazen ölümlere neden olabilirler. *Vespidae* familyasına bağlı arılar yuvalarını

ağaç kovuklarına, tavan aralarına, saçaklara, insanların sık kullanmadıkları yapılar ve bazen de yüzeysel olarak toprak altına yaparlar ve bal arılarına göre daha saldırgan olup hiç uyarılmadan da sokabilirler. Akdeniz havzasında *Vespa* ve *Polistes* türlerine ait arı sokmalar bal arısı sokmalarına göre daha sık görülürken tüylü arılara bağlı sokmalar nadir olup daha çok sera çalışanlarında görülür.^{12,13}

VENOM ALLERJENLERİ

Arı venomu içindeki allerjenler cinse göre farklılık gösterir. Bal arısı venomunda fosfolipaz A2 hiyalüronidaz, asit fosfotaz, allerjen C, Api m 6 ve mellitin gibi allerjenler bulunurken *Vespidae* familyasına ait arıların venomunda fosfolipaz A1, hiyalüronidaz, asit fosfotaz ve antijen 5 başlıca antijenlerdir. Her iki venomda da bulunan hiyalüronidazlar %50 ye varan oranda sekans benzerliği gösterdiğinden iki tür arasında görülen çapraz reaksiyon sebeplerinden biri olarak görülür. Fosfolipaz A2 ve mellitin major allerjenleri bal arısı venomuna antijen 5 major allerjeni ise *Vespidae* familyasına özgüdür. *Vespidae* familyasına ait türler arasında yaygın çapraz reaksiyon görünürken *Apidae* familyasına ait türlerde bu sık görülmez.¹⁴

Arı venomunda ayrıca histamin, dopamin, norepinefrin gibi vazoaaktif aminler, asetilkolin ve kininler bulunur. Arı soktuğunda ortaya çıkan yanma, ağrı ve kaşıntı bu maddelere bağlıdır. Çok sayıda arı soktuğunda bu maddelerin bir kısmı toksik etki göstererek nörolojik, hematolojik ve rabdomiyolize bağlı olarak nefrolojik komplikasyonlara neden olabilir. Arı venomunda bulunan allerjenlerin özellikleri (Tablo 2)'de özetlenmiştir.¹⁴

ARI SOKMASINA BAĞLI REAKSİYONLARIN SINIFLANMASI

Arı sokmasına bağlı reaksiyonlar IgE'ye bağımlı veya bağımsız olmak üzere immünolojik veya non-immünolojik mekanizmalarla olabilir. Reak-

TABLO-2 Arı venomu allerjenleri ve özellikleri

Tür	Allerjen	Özellikler
Apis	Fosfolipaz A2	Vespid fosfolipazı A1 ile çapraz reaksiyon göstermez
	Hiyaluridaz	
Vespa ve vespa	Mellitin	Apis venomuna özgüdür ve venomun %40-50'ni oluşturur
	Asit fosfotaz	
	Fosfolipaz A1	Apis fosfolipazı A2 ile çapraz reaksiyon göstermez
Vespa	Hiyaluridaz	Apis hiyaluridazı ile %50 oranında sekans benzerliği gösterir
	Asit fosfotaz	
	Antijen 5	Vespid'e özgüdür ancak vespid türleri arasında yüksek sekans benzerliği gösterir

siyonlar normal lokal, büyük lokal, sistemik anafilaktik, toksik ve nadir reaksiyonlar olarak sınıflanmaktadır.

Normal lokal reaksiyonlar: Arının soktuğu yerde tipik olarak ağrı, eritem ve hafif bir şişlik oluşur. Ağrı dominant semptomdur ve varlığı böcek ısırmasından ayırıcıdır. Genellikle 24 saatte semptomlar geriler.¹⁵

Büyük lokal reaksiyonlar: Üzerinde kesin bir fikir birliği olmasa da 24 saatten fazla süren 10 cm'in üzerindeki reaksiyonlar olarak tanımlanır. Genellikle 12-24 saatte gelişir, 48 saatte pik yapar, 7 günden fazla sürebilir. Eritem ve şişlik normal reaksiyonda görülene göre daha belirgindir. Bütün bir ekstremitayı tutabilir. Ateş, titreme, baş ağrısı ve halsizlik gibi sistemik reaksiyonlar eşlik edebilir, lenfanjite neden olabilir. Yüzde 70-90 prik test pozitifliği saptandığı için İgE bağımlı bir reaksiyon olduğu düşünülmekle beraber bazı hastalarda hücresel aşırı duyarlılığında patogenezde rol oynayabileceği sanılmaktadır. Geniş lokal reaksiyon gösteren erişkinlerin %10'nunda sonraki arı sokmalarında sistemik reaksiyon görülebilir.¹⁵

Sistemik anafilaktik reaksiyonlar: Çoğunlukla İgE bağımlı reaksiyonlardır ancak nadiren İgG bağımlı veya İgG-venom kompleksinin komplemanı aktivasyonu ile ortaya çıkabilirler. Semptom ve bulguların jeneralize olması veya sokma yerinden uzakta ortaya çıkması ile karakterizedir. Deri, gastrointestinal, solunum ve kardiyovasküler sistem tutulmalarına bağlı olarak ürtiker, anjiödem, bronkospazm, taşikardi, hipotansiyon ve diyare gelişebilir. Sistemik reaksiyonlar sadece deriyle sınırlı hafif reaksiyonlar olabileceği gibi hayatı tehdit edici de olabilir. Reaksiyonlar daha çok ilk dakikalarda olmak üzere ilk bir saatte görülür ve ne kadar erken çıkarsa o kadar şiddetli olma eğilimindedir. Nadiren saatler sonra reaksiyon gelişebilir ve bifazik karakter gösterebilir. Kütanöz reaksiyonlar erişkinlerin %15'inde, çocukların %60'ında görülen tek reaksiyon olabilir.

TABLO-3 ■ Böcek sokmalarına bağlı sistemik reaksiyonların sınıflaması (Mueller HL)¹⁸

I. derece	Jeneralize ürtiker, kaşıntı, halsizlik ve anksiyete
II. derece	Yukardakilerin herhangi birine ek olarak anjiödem, göğüste daralma, bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı ve baş dönmesi semptomlarından iki veya daha fazlasının varlığı
III. derece	Yukardakilerin herhangi birine ek olarak dispne, hırıltı, stridor, dizartri, ses kısıklığı, düşkünlük ve konfüzyon semptomlarından iki veya daha fazlasının varlığı
IV. derece	Yukardakilerin herhangi birine ek olarak kan basıncında düşme, kollaps, bilinç kaybı, inkontinans ve siyanoz semptomlarından iki veya daha fazlasının varlığı



TABLO-4 ■ Böcek sokmalarına bağlı sistemik reaksiyonların sınıflaması (Ring and Messmer)¹⁹

I. derece	Jeneralize deri semptomları (örn. hiperemi, jeneralize ürtiker, anjiödem)
II. derece	Hafif-orta pulmoner, kardiyovasküler ve/veya gastrointestinal semptomlar
III. derece	Anafilaktik şok, bilinç kaybı
IV. derece	Kardiak arrest, apne

Reaksiyonların şiddetini tarifleyen farklı klasifikasyonlar mevcuttur (Tablo 3 ve 4). Sistemik reaksiyonlar aynı kişide değişik zamanlarda genellikle benzer karakterde gelişir. Bal arısına bağlı reaksiyonlar daha şiddetli ve uzun sürme eğilimindedir.

Toksik reaksiyonlar: İmmünolojik olmadıkları kabul edilir. Genellikle 50'nin üzerinde (bazen yüzlerce) arı sokması sonucu venom içeriğine ve dozuna bağlı olarak saatler, günler içerisinde gelişmektedir. Rabdomiyoliz, myokardial hasar, hepatik disfonksiyon, intravasküler hemoliz, akut böbrek yetmezliği ve koagülasyon bozuklukları görülebilir. Erişkinlerde 200, çocuklarda 50 adet üzerinde sokmalar fatal olabileceği gibi erişkinlerde 2000'in, çocuklarda 800'ün üzerinde arı tarafından sokulmasına rağmen uygun tedavi ile yaşayan hastalar mevcuttur.^{15,16}

Nadir reaksiyonlar: IgE bağımsız mekanizmalarla ortaya çıktığı kabul edilir, tariflenen vakaların çoğunda mekanizmalar tam açıklanamamaktadır. Bir kısmında toksik reaksiyonlar sebep olarak gösterilmektedir. Günler, haftalar içerisinde ortaya çıkabildiği için arı sokmasıyla ilişkisini düşürmek ve ortaya koymak zor olabilir. Vaka sunumları şeklinde ateş, artraljiyle seyreden serum hastalığı benzer tablolar, ürtiker/anjiödem, lenfadenopatiler, alveoler hemoraji, vaskülit, periferik nöropatiler, Guillain Barre benzeri poli-radikülopatiler, ekstrapiramidal sendromlar, ensefalit, akut böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, katarakt, optik nöropati, hemolitik anemi, trombositopenik purpura gibi bazen fatal olabilen değişik tablolar tanımlanmıştır.¹⁷

ARI ALLERJİSİNİN DOĞAL SEYRİ

Arı tarafından sokulan erişkinlerin %30'unda ciddi bir reaksiyon olmasa bile haftalar içerisinde cilt testi ile gösterilebilen arı venomu duyarlılığı gelişmektedir. Bu duyarlılık bu kişilerin %30'unda 2-3 yılda, %50'sinde 5 yılda kaybolabildiği gibi tekrar arı tarafından sokulmasa bile on yıllarca devam edebilir. Yapılan bir çalışmada daha önce sistemik hikayesi olduğu halde intradermal testleri negatif olan 52 kişinin 11'i (%22) sonraki arı sokmasında sistemik reaksiyon göstermiştir. Rutinde kullanılmayan ancak 1 ng/ml miktarındaki venom spesifik IgE'yi gösterebilecek duyarlılıkta bir RAST yöntemiyle yapılan bir testle bu 11 hastanın 9'un-

da cilt testlerinin gösteremediği miktardaki spesifik IgE tespit edilebilmiştir. Öte yandan daha önce reaksiyon tariflemeyeceği halde cilt duyarlılığı gösteren erişkinler tekrar arı tarafından sokulduğunda %17 oranında sistemik reaksiyon gösterebilmektedir. Bu iki grup hastadan anlaşıldığı gibi venom spesifik IgE'nin varlığı her zaman için sistemik reaksiyon açısından risk ifade etmektedir.^{20,21}

İlginç olarak arı sokması sonucu bir kişide görülen reaksiyon paterni sonraki sokmalarda da şiddeti farklı olabilese de benzerlik gösterir. Cilt testinde duyarlılığı olup tedavi edilmeyen hastaların ilk reaksiyonlarından sonra tekrar arı tarafından sokulduğunda gösterdikleri reaksiyonlar (Tablo 5)'da özetlenmiştir.²⁰

TABLO-5 ■ Tedavi edilmeyen arı allerjik hastaların tekrar arı tarafından sokulduklarında sistemik reaksiyon riskleri²²

Orijinal reaksiyon		Sistemik reaksiyon riski	
Şiddet	Yaş	1-9 yılda	10-20 yılda
Reaksiyon yok	Erişkin	%17	
Geniş lokal reaksiyon	Tüm yaşlar	%10	%10
Kütanöz reaksiyon	Çocuk	%10	%5
Sistemik reaksiyon	Erişkin	%20	%10
Anafilaksi	Çocuk	%40	%30
	Erişkin	%60	%40

SİSTEMİK REAKSIYONLAR İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

İki arı sokması arasındaki zaman ne kadar kısa ise sistemik reaksiyon riski o kadar artmaktadır, zaman uzadıkça risk azalır ancak 10 yıldan sonra bile risk %20-30 arasında değişmektedir.¹⁰ Diğer taraftan çok sık arı tarafından sokulmanın toleransa yol açtığı bilinmektedir. Yılda 25 den az sokulan arıcılarda %45 oranında sistemik reaksiyon görülürken 200'ün üzerinde sokulan arıcılarda hiç sistemik reaksiyon görülmemektedir.²⁴ Ülkemizde yapılan bir çalışmada arıcılarımızın %55'i yılda 100'ün üzerinde arı tarafından sokulduğu için sistemik reaksiyon %6.5 gibi düşük oranda görülmüştür.¹⁰

Arıcılık sezonu öncesi arı venomuna ait spesifik IgE'si yüksek (>1.0 kU/L) arıcılarda sistemik reaksiyon risk 12 kat artarken daha önce sistemik reaksiyon hikayesi olmayan ve cilt testleri negatif olan erişkinlerde risk sıfırdır.¹⁵ Ek bir atopik hastalığın varlığı ülkemiz arıcılarında sistemik reaksiyon riskini 3 kat, iki veya daha fazla ek atopik hastalık ise 11 kat artırmaktadır.¹⁰

Çocuklarda sistemik reaksiyonlar erişkinlere göre genellikle daha hafiftir. Sistemik reaksiyon gösteren hastaların %70'inde respiratuar ve kar-

diyovasküler semptomlar tabloya eşlik eder. Yaşlılarda fatal reaksiyonlar daha sık görülür. Kardiyovasküler hastalıklar ve beta bloker kullanımı ile şiddetli reaksiyonlar arasında ilişki bulunmuştur.²⁵

Bal arısı allerjisi olanların yaban arısı allerjisi olanlara göre sistemik reaksiyon riski daha fazladır.²⁶ Mastositozda ve mastositoz tanısı olmaksızın bazal triptaz seviyesi yüksekliği şiddetli anafilaktik reaksiyonlarla ilişkili bulunmuştur.²⁷

TANI

Öykü özellikle reaksiyonun çeşidini ve şiddetini belirleme açısından arı allerjisi tanısında çok önemlidir. Deri testlerinin ve spesifik IgE'nin reaksiyon öyküsü olmayanlarda da pozitif olabilmesi öykünün önemini artırmaktadır. Arı yuvasının bulunduğu yer, hangi mevsimde ve aktivite sırasında sokulduğu, arı iğnesinin sokulan yerde kalıp kalmaması arı çeşidinin tespit edilmesinde yardımcı olabilir ancak bazen yanıltıcı da olabilir. Sadece kütanöz reaksiyonu olan 16 yaşından küçüklerin dışında sistemik reaksiyon tarifleyen tüm bireylerin venom spesifik IgE'nin gösterilmesi açısından test edilmesi önerilmektedir. Reaksiyon sonrası görülebilen refrakter dönem nedeniyle cilt testlerinin en erken iki hafta sonra yapılması gerekir. Uygun öyküye rağmen cilt testleri negatif bulunursa bir iki ay sonra testler tekrarlanmalıdır. Öyküsü pozitif olup negatif cilt testi olanların bir kısmı zamana bağlı duyarlılığın kaybolmasına bir kısmı ise IgE bağımsız reaksiyonlara ve subklinik mastositoza bağlanmaktadır.^{15,22}

Cilt testleri prik yöntemiyle veya intradermal olarak yapılabilir. Prik testinde genellikle 0.01 µg/ml ile 1 µg/ml arası, intradermal testlerde ise 0.001 µg/ml ile 1 µg/ml arası konsantrasyonlar kullanılır. Intradermal 1 µg/ml üzeri konsantrasyonlar iritan etkisi nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar vereceğinden kullanılması önerilmezken prik testleri bazı merkezlerde 100 µg/ml konsantrasyonlarına kadar yapılmaktadır. 100 µg/ml ile yapılan cilt prik testinin sensitivitesi bile intradermal testlerden düşük olduğu için cilt prik testi negatif bulunan hastalarda intradermal test yapılması tavsiye edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, 1 µg/ml ile yapılan intradermal testlerin sensitivitesi %90 ve üzeri bulunmuştur.^{15,28}

In vivo testler öyküsü pozitif olduğu halde cilt testleri negatif olan kişilere önerilmektedir. En sık RAST yöntemiyle venom spesifik IgE'ye bakılmaktadır. Cilt testleri ile her zaman uyumlu değildir. Cilt testi pozitif olan bireylerin %20'sinde IgE negatif bulunurken IgE'si yüksek olanların %10'unda cilt testleri negatif bulunmaktadır.^{4,29} Bu nedenle cilt testleri ve venom spesifik IgE tanıda tek başına yeterli değildir, birbirini tamamlayıcı olarak kullanılmalıdır. Cilt testinin negatif, spesifik IgE'nin pozitif olmasının klinik anlamında tam fikir birliği olmasa da daha sonraki arı sokmalarında sistemik reaksiyonla ilişkili olduğu iddia edilmektedir. Bazı

araştırmacılara göre venom spesifik IgE varlığı sistemik reaksiyon riskinin en iyi göstergesidir. Belirgin sistemik reaksiyon öyküsüne rağmen cilt testlerinin ve venom spesifik IgE'nin negatif bulunması durumunda testler 2-6 ay sonra tekrarlanmalıdır²²

Venom spesifik IgG daha çok arı venomuna maruziyeti gösterir ve arı sokuktan sonra seviyesi yükselir. Allerji tanısında değeri yoktur ve spesifik seviyesi IgE'den daha hızlı düşer.³⁰ Arıcıların spesifik IgG seviyeleri arıcıların yıllık arı tarafından sokulma sayıları ve arıcılık süreleri ile uyumlu bulunmuştur.³¹

Immunoblotting, basophil histamine release test, leukotriene release test ve basophil activation test arı allerjisi tanısında yeni çalışılan yöntemlerdir. Maliyetleri ve henüz standardize olmamaları nedeniyle sadece özel merkezlerde çalışma amacıyla çalışılmaktadır, henüz rutin kullanımları yoktur.¹⁵

Canlı arı ile provakasyon testleri, yüksek yanlı negatiflikler, hayatı tehdit edici reaksiyon riski ve etik nedenlerle rutin olarak kullanılmamaktadır.

AKUT REAKSİYONLARIN TEDAVİSİ

Normal lokal reaksiyonlar için soğuk kompres, oral antihistaminikler ve ağrı için nonsteroid antiinflatuar ilaçlar yeterlidir.

Geniş lokal reaksiyonlarda özellikle daha önce geniş lokal reaksiyon gösterdiği bilinenlerde ve baş boyun bölgesi tutulanlarda bir kaç saat içerisinde oral steroid başlanması en uygun seçenektir. Tedaviye 50 mg prednisona eş değer dozda steroid başlanması ve 4-5 günde azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Geniş lokal reaksiyona eşlik edebilen lenfanjit görünümünün ve lenfadenopatilerin kural olarak infeksiyonla ilişkisi yoktur ve daha çok allerjik inflamasyona bağlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle antibiyotik kullanılmamalıdır. Ağrı, ödem ve kaşıntının tedavisinde oral steroide ek olarak soğuk kompres, oral antihistaminikler ve topikal steroidler kullanılabilir.

Sistemik reaksiyonlar daha hızlı müdahaleyi ve takibi gerektirir. Ürtikeryal lezyonlar sadece antihistaminiklere yanıt verebilir ancak hipotansiyon, taşikardi ve bronş obstruksiyonu gibi anafilaktik semptomların varlığında hızla karar vererek intramusküler olarak adrenalin yapılmalıdır. Tavsiye edilen doz erişkinler için 0.3-05 mg, çocuklar için 0.01 mg/kg'dır. Gerekirse 5-15 dakika sonra tekrarlanabilir, nadiren dilüe edilerek intavenöz kullanılabilir. Ayrıca hasta sırt üstü pozisyona getirilerek oksijen verilmeli, damar yolu açılarak sıvıyla beraber antihistaminik ve steroid başlanmalıdır.

Anafilaksi semptom ve bulgularının çok değişken olabileceği bilinmelidir. Şiddetli reaksiyonlardan önce hafif reaksiyonların beklenmesi, hafif

reaksiyonların progrese olmayacağı ve adrenalinin ne zaman yapılırsa yapılırsın etkili olacağı düşüncesi yanlıştır. Adrenalinin geç başlanması fatal olabilir. Hiperemi, ürtikeryal lezyonlar gibi kütanöz reaksiyonların yokluğu anafilaksiyi ekarte ettirmemelidir. Bilinmeyen nedenlerle bazı hastalar ve beta bloker kullananlar adrenalinin etkilerine dirençli olabilmekte ve bu hastalara glukagon enjeksiyonu önerilmektedir. Olası geç (bifazik) reaksiyonlar nedeniyle anafilaksi geçiren hastalar 6-24 saat takip edilmeli ve yoğun bakım ihtiyacı olabileceği unutulmamalıdır. Hasta taburcu edilmeden önce sonraki reaksiyonlar için eğitilerek hazır adrenalin preparatları reçete edilmeli (Epipen 0.3 ml), endikasyonu varsa immünoterapi programına alınmalıdır.^{15,22}

VENOM SPESİFİK İMMÜNÖTERAPİ (VİT)

VİT'in Etki Mekanizmaları

Arı allerjisi immünoterapinin tartışılmaz endike olduğu bir alandır ancak tedavide etkisi belirgin olarak gösterilmiş olsa da mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Arıcıların serumundan elde edilen IgG'nin transfüzyonuyla pasif immünite geçişinin gösterilmesi, VİT etki mekanizmasında blokan antikorların rolü olduğunu düşündürmüştür.³² Ancak 4 yıllık imünoterapiye rağmen çok düşük IgG seviyelerine sahip hastaların da arı sokmasına reaksiyon göstermemesi blokan antikorlar dışında mekanizmaların da etkisinin olabileceğini akla getirmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda VİT sonrası IL4'ün azalırken IFN-gama artışının gösterilmesi TH2 sitokin yanıtının TH1 sitokin yanıtı yönünde değiştiğini düşündürmüştür.³³ Güncel yapılan çalışmalarda ise farklı VİT protokollerinde bile değişik mekanizmaların rol oynayabileceği, yeni tanımlanan ve VİT ile sayılarının arttığı düşünülen T regülatuar hücrelerin salgıladığı IL-10 ve TGF-β'nin inflamatuvar hücrelerin inhibisyonuna ve toleransına yol açtığı gösterilmiştir.³⁴

VİT Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Respiratuvar ve kardiyak semptomların eşlik ettiği şiddetli sistemik reaksiyon öyküsü olup cilt testleri ve/veya spesifik IgE ile arı venomu duyarlılığı gösterilen erişkin ve çocuklara VİT önerilmektedir. Cilt testleri ve/veya spesifik IgE ile arı venom duyarlılığı gösterilemeyen hastalarda ve vas-külit, nefrit, trombositopeni gibi nadir görülen reaksiyonlarda VİT endikasyonu yoktur.³⁵

Çocuklarda ve erişkinlerde geniş lokal reaksiyonlar için VİT düşünülmez. Hayatı tehdit etmeyen ürtiker, eritem ve pruritus gibi sistemik cilt reaksiyonlarının varlığında, kişinin mesleği, hobileri, reaksiyondan sorumlu arının cinsi, komorbid hastalıklar (kardiyak patolojiler, mastositozis), kişinin anksiyetesi gibi faktörler VİT kararında rol oynar. Reaksiyon ris-

TABLO-6 ■ VİT endikasyonları³⁵

Reaksiyon cinsi	Cilt testi ve/veya spesifik İgE	VİT
Erişkinler/Çocuklar		
Respiratuar ve kardiyovasküler semptomlar	Pozitif	Evet
Sistemik cilt semptomları varlığında risk faktörü veya yaşam kalitesi bozukluğu (+)	Negatif	Hayır
Geniş lokal reaksiyon	Pozitif	Evet
Nadir reaksiyonlar	Negatif	Hayır
	Pozitif veya negatif	Hayır
	Pozitif veya negatif	Hayır

ki yüksekse VİT düşünülebilirken, risk düşükse VİT yapılmayabilir. (Tablo 6)'da VİT endikasyonları özetlenmiştir.

Hamilelik stabil giden bir VİT için sonlandırma sebebi değildir ancak hamilelik sırasında yeni VİT'e başlanmamalıdır. Beta-bloker kullanan kişilerde kardiyak hastalık riski ile sistemik reaksiyon riski değerlendirilmelidir. Kardiyak risk yüksekse ya VİT başlanmamalıdır yada reaksiyon riski yüksek olanlarda beta blokleri kesmeden dikkatli kan basıncı ve EKG takibi ile doz artırımı yapılmalıdır.³⁵

VİT Protokolleri ve Güvenirlikleri

Arı sokmasına karşı korunmayı artırmak, yan etkileri azaltmak ve hasta konforunu mümkün olduğunca artırmak için çeşitli immünoterapi protokolleri tariflenmiştir. İlk tariflenen klasik protokollerde idame dozuna çıkmak için 3-6 ay gibi süreler gerekirken daha sonra tariflenen protokollerde bu süre rush protokollerde birkaç güne ultra-rush protokollerde ise birkaç saate kadar düşürülebilmektedir. Ultra-rush protokoller arıcılar gibi temasın fazla olduğu ve korunmanın hızlı sağlanmasının istediği durumlarda özellikle tercih edilirler. Rush protokoller Avrupa'da daha sık kullanılmaktadır.³⁶

VİT sırasında yan etkiler %0 ile %46 gibi geniş bir aralıkta görülebilir ve bu yan etkiler uygulanan protokol çeşidinden daha çok venom çeşidiyle ilgili gibi durmaktadır.³⁶ Yapılan çeşitli çalışmalarda rush ve ultra-rush protokollerin klasik yavaş protokoller kadar güvenli olduğu gösterilmiştir. Hatta kümülatif olarak 101.1 µg venom dozuna 210 dk'da ulaşılan ultra-rush bir protokol, sırasıyla 226 µg ve 527 µg kümülatif dozlara 6 saat ve 4 günde ulaşılan protokollerle karşılaştırıldığında daha az sistemik reaksiyona neden olmuştur.³⁷ Ayrı bir çalışmada doz yükseltme süresi 2-9 gün arası olan protokoller değerlendirildiğinde doz yükseltme süresi 2 güne düşürüldüğünde sistemik reaksiyonların insidansı ve şiddetinin daha az olduğu gözlenmiştir.³⁸ Çocuklarda da hızlı protokollerde benzer sonuçlar elde edilmiştir.³⁹

Bal arısı venomu, kadın cinsi ve doz artırma döneminin sistemik reaksiyonlar için risk faktörü olduğu gösterilirken, cilt testlerinde görülen

reaksiyonun büyüklüğü ve spesifik İgE seviyelerinin VIT sırasında görülen reaksiyonlarda rolü yoktur. Bal arısı venomuyla artan riskin venomun non-allerjenik proteinlerle daha az dilüe olduğu için daha pürifiye olmasıyla ilgisi olduğu düşünülmektedir.⁴⁰ Antihistaminiklerle yapılan premedikasyonun geniş lokal reaksiyonların ve ürtiker/anjioödem gibi hafif sistemik reaksiyonların sayısını ve şiddetini azalttığı hatta ilginç olarak VIT'in etkinliğini artırdığı gösterilmiştir. Antihistaminikler VIT'den 1-2 gün önce başlanmalı ve en az 3 idame dozunun tolere edildiği görülünceye kadar devam edilmelidir.⁴¹

Depo venom preparatlarının aköz preparatlara göre daha az yan etkiye (özellikle lokal reaksiyonlar) neden olduğu gözlenmektedir ancak bu preparatlar doz yükseltme döneminde kullanılamaz. Bu nedenle bir kısım klinisyen idame dozuna ulaştıktan sonra aköz preparatlardan depo preparatlara geçmektedir. Mastositoz tanısı olan hastalarda VIT sırasında daha sık ve şiddetli yan etki görüldüğü unutulmamalıdır.⁴²

İdame dozu çoğunlukla 100 µg olarak verilmektedir ki bu doz yaklaşık olarak iki bal arısı ve çok daha fazla sayıda yaban arısı sokmasında maruz kalınan venom miktarına denk gelmektedir. Bu dozla idame edilirken arı sokması sonucu sistemik reaksiyon verenlerde, arıcılar gibi yüksek riskli popülasyonlarda, bal arısı allerjisi ve mastositoz birlikteliğinde 200 µg'la idame yapılması bazı gruplarca önerilmektedir. İdame enjeksiyonlarının ilk yıl 4 haftada, ikinci yıl 6 haftada ve VIT 5 yıldan fazla sürdürülecekse daha sonraki yıl 8 haftada yapılması genel eğilimdir.³⁵

VIT'in Etkinliği ve Süresi

VIT, etkinliği kontrollü prospektif çalışmalarla ve meta analizle gösterilmiş bir tedavi yöntemidir.^{43,44} İmmunoterapi ile hastaların %95'inden fazlasında sistemik reaksiyonlar engellenebilmektedir. Yaban arısı venomu ile yapılan immunoterapi bal arısı ile yapılan immunoterapiden daha koruyucu görünmektedir. Amerika'da 300 µg'lık miks yaban arısı venomu ile yapılan VIT'in etkinliği %98 bulunurken, tek çeşit herhangi bir venom ile 100 µg dozda yapılan immunoterapinin etkinliği daha düşük bulunmuştur. Tek çeşit yaban arısı için bu oran %85-%90 arası değişirken bal arısı için aynı oran %75-85 olarak tespit edilmiştir.⁴⁵ 100 µg dozla tam korunamayan hastalarda 150-250 µg'lık dozlara çıkılması etkinliği artırmaktadır.⁴⁶

Mastositozlu hastalarda VIT'in etkinliği azalabilmektedir bu nedenle bu grup hastalarda immunoterapinin ömür boyu sürdürülmesi ve mümkünse daha yüksek dozlarla idame yapılması önerilmektedir.⁴⁷

VIT'in ne kadar sürdürüleceği hayli tartışmalı bir konudur. İlk yıllarda yaşam boyu veya cilt testleri ve spesifik İgE negatifleşinceye kadar sürdürülmesi önerilmiştir. Ancak uzun süren VIT sonrasında bile cilt testlerinin ve spesifik İgE'nin küçük bir hasta grubunda negatifleştiği, ayrıca sü-

re uzatıkça hastaların tedaviye uyumunun azaldığı izlenmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda 3-5 yıllık tedavi sürelerinin yeterli olabileceği söylenmekle birlikte bazı araştırmacılar tedavi sırasında arı oktuğunda reaksiyon olmaması gibi kriterlerde öne sürmüştür.^{35,36}

VIT sonlandırıldıktan sonra relaps için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Erişkinler, bal arısı allerjisi olanlar, tedavi öncesi şiddetli reaksiyon öyküsü olanlar, immunoterapi sırasında sistemik reaksiyon gösterenler, 5 yıldan daha kısa süre tedavi olanlar, mastositoz tanısı olan ve bazal triptaz seviyesi yüksek olanlar, tedavi kesildikten sonra birden fazla arı sokmasına maruz kalanlar ve tedavi kesildiğinde cilt testlerinde yüksek duyarlılık gösterenler relaps açısından yüksek riskli olarak tanımlanmıştır. Öte yandan cinsiyet, atopi hikayesi ve tedavi kesildiğinde spesifik IgE ve IgG seviyeleri relapsla ilişkili bulunmamıştır. VIT sonlandırıldığında cilt testlerinin ve venom spesifik IgE'nin birlikte negatifliğinin ise relaps riskini azalttığı gösterilmiştir.^{35,36}

Bu bilgiler ışığında özetle, eğer cilt testleri ve venom spesifik IgE birlikte negatifleşmişse VIT 3 yıl sonunda kesilebilir. Arı soktuğunda hafif-orta şiddette anafilaktik reaksiyon öyküsü olan ve 3-5 yıl VIT'den sonra tedavileri kesilen hastalar cilt testleri pozitif bile olsa anafilaksiye karşı korunmalı olarak kabul edilmektedir. Daha uzun süre veya yaşam boyu immunoterapi yüksek riskli gruplara önerilmektedir. Bu grupların birincisi, şiddetli reaksiyonu riski olan hastalar (ileri yaş, beta-bloker kullananlar, mastositozu veya bazal serum triptaz seviyesi yüksek olanlar, daha önce çok şiddetli reaksiyon öyküsü olanlar), ikincisi VIT sürdürülürken enjeksiyonlara ve arı sokmasına karşı sistemik reaksiyon gösterenler, üçüncüsü arıcalar ve yakınları gibi arıyla teması fazla olanlardır.

VIT'si kesilen hastaların reaksiyon riskleri düşük olsa da hepsine acil durumlar için adrenalin oto enjektörleri de dahil olmak üzere acil tedavi tedavisi setleri tavsiye edilmelidir.³⁵

VIT'de Güncel Alternatifler

Major venom allerjenlerinin rekombinant formlarının moleküler biyoloji yöntemleriyle elde edilebilir hale gelmesi VIT'de arı allerjisi tanısında yeni ufuklar açmıştır. Rekombinant allerjenlerin gE bağlama kapasitesi sayesinde yakın gelecekte arı allerjisi öyküsü olan hastaların doğal arı venomunun hangi komponentlerine karşı duyarlı olduğu kolaylıkla saptanabilecektir. Bunun yanı sıra zaman zaman önemli bir klinik sorun olan çapraz duyarlılık sorun olmaktan çıkabilecek vekişiye özgü immunoterapi karışımları hazırlanabilecektir. Sadece kişinin duyarlı olduğu rekombinant allerjenlerden oluşması, doğal arı venomunu diğer komponentlerini içermemesi nedeniyle bu karışımların efektör hücelere bağlı IgE'lerle reaksiyon kapasitesi azalacağı dolayısıyla reaksiyon sırasında daha az mediatör ortaya çıkacağı ve daha iyi tolere edileceği düşünülmektedir.^{48,49}

Bu alanda diğer önemli gelişme DNA aşılardır. Duyarlı olunan allerjenleri kodlayan DNA plazmid enjeksiyonlarının farelerde TH1 yanıtına neden olduğu gösterilmiştir⁵⁰

Ancak sistemik reaksiyon gösteren kişiler çok çeşitli bal arısı ve yaban arısı venomu komponentine duyarlı olabileceğinden, bu yeni tariflenen yöntemlerle hazırlanan karışımlarda tüm bu çeşitliliğin sağlanamaması riski nedeniyle sorunlar ortaya çıkabilecektir. Genetik mühendisleri bal arısı venomu allerjenlerinden fosfolipaz A2, hiyalürinidaz ve mellitinin fragmanlarından füzyon-PCR yöntemiyle elde ettikleri kimerik proteinlerin bu soruna çözüm olabileceği söylemektedirler. Bu yöntemle oluşturulan kimerik proteinde kişide T hücre yanıtına neden olacak epitoplara korunurken, B hücre yanıtına neden olan epitoplara yok edilmektedir. Oluşturulan proteinin bal arısı allerjisi olan kişilerin lenfositlerinden oluşan kültürde güçlü proliferasyona ve sekresyona yol açarken major allerjenlere spesifik IgE'lerle reaksiyona girmediği gösterilmiştir.⁵¹

KORUYUCU ÖNLEMLER

Arılar sadece kendilerini korumak için soktuklarından arılar tarafından tehdit olarak algılanabilecek her şey arıların sokması için bir sebep olabilir. Arıların davranış şekilleri ve yaşam ortamlarından yola çıkarak alınacak bazı basit önlemlerle arı sokması riski ve reaksiyonları en aza indirilebilir.

- Özellikle yeşil alanlarda çıplak ayakla dolaşmamak
- Arıların dikkatini çekecek parfüm, saç spreyi ve kokulu kozmetikler kullanmamak, terli dolaşmamak
- Çiçekli, renkli desenli kıyafetleri giymekten kaçınmak
- Açık arazide, bahçede çalışırken uzun kollu gömlekler, pantolon, uzun çorap, kapalı, kalın ayakkabılar, bol ve koyu renkli kıyafetler giymek, eldiven kullanmak
- Açık alanlarda yemek yememek, piknik yapmaktan kaçınmak
- Çöpleri açık olarak ortada bırakmamak
- Çevrede doğal arı kovanı olup olmadığını kontrol etmek varsa güvenli bir şekilde uzaklaştırılması için yardım almak
- Yayacağı kokuyla diğer arıları o bölgeye çekeceğinden yaban arısını kızdırmamak ve kovanı civarında öldürmemek
- Arıların böcek kovuculardan etkilenmediği bilindiğinden özellikle kapalı alanlarda gerekirse kullanmak için insektisit bulundurmak
- Bal arısı sokması durumunda vücuda geçen venom miktarını iğnenin kalma süresi belirlediğinden hangi yöntemle olursa olsun iğneyi en kısa zamanda çıkartmak
- Beta-bloker kullananlarda reaksiyonlar daha şiddetli olduğundan ve tedaviye daha dirençli olduğundan mümkünse beta-bloker dışında tedavilere geçmek

Kaynaklar

1. Barnard JH. Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52:229-35.
2. Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1010-17.
3. Golden DBK. Epidemiology of allergy to insect venoms and stings. *Allergy Proc* 1989;10:103-7.
4. Golden DBK, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, ve ark. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989;262:240-4.
5. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini RA, ve ark. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy* 1998;28:834-8.
6. Kalyoncu AF, Demir AU, Özcan U, ve ark. Bee and wasp venom allergy in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:408-12.
7. Bousquet J, Coulomb Y, Robinet-Levy M, Michel FB. Clinical and immunological surveys in beekeepers. *Clin Allergy* 1982;12:331-42.
8. Bousquet J, Menardo JL, Aznar R, ve ark. Clinical and immunologic survey in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:332-40.
9. Light WC, Reisman RE, Wypch JI, Arbesman CE. Clinical and immunological studies of beekeepers. *Clin Allergy* 1975;5:389-95.
10. Çelikel S, Karakaya G, Yurtsever N, ve ark. Bee and bee products allergy in Turkish beekeepers: determination of risk factors for systemic reactions. *Allergol Immunopathol* 2006;34(5):180-4.
11. Mosbech H. Death caused by wasp and bee stings in Denmark 1960-1980. *Allergy* 1983; 38:195-200.
12. Chinery A. Afield guide to the insects of Britain and Northern Europe. 1984. William Collins Sons and Co. Ltd., London. de Groot H, de Graaf-in 't Veld C, Gerth van Wijk R. Allergy to bumblebee venom I: Occupational anaphylaxis to bumblebee venom: diagnosis and treatment. *Allergy* 2001; 1995(50):581-4.
13. King TP, Spangfort MD. Structure and biology of stinging insect venoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123:99-105.
14. Bilo MB, Rueff F, Mosbech H, ve ark. Diagnosis of Hymenoptera Venom Allergy-EAACI position paper 2005. www.eaaci.net.
15. German FG. Insect Allergy. In: Mahmoudi M, eds. *Allergy and Asthma: Practical Diagnosis and Management*. Mc Graw-Hill Companies, Inc. 2008:222-30.
16. Reisman RE. Unusual reactions to insects stings. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:355-58.
17. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966;3 :331-333.
18. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1(8009):466-469.
19. Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: A model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:439-47.
20. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, ve ark. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:897-901.

21. Adkinson NF, Yunginger JW, ve ark. Editors. Insect allergy. In: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 6th ed. St Louis: Mosby; 2003:1475-86.
22. Pucci S, Antonicelli L, Bilò MB, ve ark. The short interval between two stings as a risk factor for developing hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1994;49:894-6.
23. Bousquet J, Menardo JL, Aznar R, ve ark. Clinical and immunological survey in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:332-40.
24. Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, ve ark. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:370-81.
25. Blaauw PJ, Smithuis LO. The evaluation of the common diagnostic methods of hypersensitivity for bee and yellow jacket venom by means of an in-hospital insect sting. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:556-62.
26. Ludolph-Hauser D, Rueff F, Fries C, ve ark. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001;357:361-2.
27. Patrizzi R, Müller U, Yman L, Hoigné R. Comparison of skin tests and RAST for the diagnosis of bee sting allergy. *Allergy* 1979;34:249-256.
28. Hoffan DR. Comparison of the radioallergosorbent test to intradermal skin testing in the diagnosis of stinging insect venom allergy. *Ann Allergy* 1979;43:211-3.
29. Mosbech H, Christensen J, Dirksen A, Söborg M. Insect allergy. Predictive value of diagnostic tests: a three-year follow-up study. *Clin Allergy* 1986;16:433-440.
30. Annala I, Hurme M, Miettinen A, ve ark. Lymphocyte subpopulations, cytokine release and specific immunoglobulin G in reactive and nonreactive beekeepers. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:109-114.
31. Muller UR, Morris T, Bischof M, ve ark. Combined active and passive immunotherapy in honeybee-sting allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:115-22.
32. McHugh SM, Deighton J, Stewart AG, Ewan P. Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a TH2 to a TH1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1995;25:828-38.
33. Akdiş CA, Blesken T, Akdiş M, ve ark. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998;102:98-106.
34. Bonifazi F, Jutel M, Bilo MB, ve ark. Prevention and Treatment of Hymenoptera Venom Allergy-EAACI position paper 2005. www.eaaci.net.
35. Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:439-447.
36. Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid Hymenoptera venom immunotherapy : comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 1993;23: 226-230.
37. Brehler R, Wolf H, Kutting B, ve ark. Safety of a two-day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 1231-1235.
38. Laurent J, Smiejan JM, Bloch-Morot E, Herman D. Safety of Hymenoptera venom rush immunotherapy. *Allergy* 1997;52: 94-96.

39. Wood C, Benson E, Timmons E, Hoffman D. Allergens in Hymenoptera venoms. X. Vespidae venoms versus venom extracts: comparison by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis. *Ann Allergy* 1983; 51: 441-445.
40. Muller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:81-86.
41. Quercia O, Emiliani F, Pecora S, ve ark. Efficacy, safety, and modulation of immunologic markers by immunotherapy with honeybee venom: comparison of standardized quality depot versus aqueous extract. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27:151-158.
42. Müller UR. Insect sting allergy. Clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart-New York: Gustav Fischer Verlag; 1990.
43. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-analysis. *Clin Ther* 2000; 22:351-358.
44. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:370-4.
45. Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1027-32.
46. Dubois AE. Mastocytosis and Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:291-295.
47. Müller U. Recent developments and future strategies for immunotherapy of insect venom allergy. *Current Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:299-303.
48. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, ve ark. The recombinant allergen-based concept of component resolved diagnostics and immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:896-904.
49. Jilek S, Barbey C, Spertini F, Corthesy B. Antigen independent suppression of the allergic immune response to bee venom phospholipase A2 by DNA vaccination in CBA/J mice. *Immunology* 2001;166: 3612-3621.
50. Kussebi F, Karamloo F, Rhyner C, ve ark. A major allergen gene-fusion protein for potential usage in allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(2):323-9.



Hereditör Anjioödem

Dr. Serhat Çelikel

Hereditör anjioödem (HAÖ), tekrarlayıcı lokalize ödemle karakterize otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Ödem daha çok ekstremitelerde görülmekle birlikte üst solunum ve gastrointestinal sistem mukozasını da tutabilmekte, hava yolunun tutulduğu ataklarda hayatı tehdit edici olabilmektedir. Temel patoloji, damar geçirgenliğinin artması sonucu cilt altında ve mukozalarda damar dışına sıvı kaçıışıdır.¹

Anjioödem ilk kez 1876'da J.L. Milton tarafından tarif edilmiş, atakların stresle başlayabildiğinin gözlenmesi ile 1882'de Quincke tarafından anjionörotik ödem olarak adlandırılmıştır. İlk hereditör anjioödem vakalarını William Osler 1888'de tanımlamış, ancak hastalığın biyokimyasal temeli, yaklaşık 75 yıl sonra 1963'de Donaldson ve Evans tarafından, C1 esteraz inhibitörü (C1 Inh) eksikliği olarak ortaya konulmuştur.²

Klasik olarak 2 tip HAÖ tanımlanmıştır. Tip I HAÖ, hastaların %80-85'inde görülür. Kanda C1 Inh miktarı düşüktür. Tip II HAÖ ise hastaların yaklaşık %15-20'sini teşkil eder. C1 Inh seviyesi normal veya yüksek olmasına rağmen fonksiyonunda bozukluk vardır.^{1,2} Son yıllarda C1 Inh miktarı ve fonksiyonu normal olan, klinik özellikleri Tip I ve Tip II den farksız bir varyant Tip III olarak tanımlanmıştır. İlk vakalar sadece kadınlarda tanımlandığı için östrojene bağımlı anjioödem olarak adlandırılrsa da daha sonra erkeklerde de benzer tablo gözlenmiştir. Bu varyantın C1 Inh ile ilişkisi olmadığı ve pıhtılaşma faktörü XII'deki mutasyonlara bağlı geliştiği düşünülmektedir.^{3,4}

HAÖ insidansı dünya çapında 1/10.000-150.000 arasında olduğu tahmin edilmekle birlikte 1/50.000'nin en gerçekçi rakam olduğu düşünülmektedir.¹ Tip I ve Tip II HAÖ bütün ırklarda görülmüş, sıklığında cinsiyet farkı saptanmamıştır. Ekstremitelerdeki kütanöz anjioödem, vakaların %75 'inde ilk görülen bulgudur. Tekrarlayıcı karın ağrısı %52, üst solunum yolu ve fasial ödem %36 oranında izlenmektedir. Vakaların %40'ında ilk atak bir travma sonucu ortaya çıkmaktadır.⁵ Tedavi edilmeyen hastalar yaklaşık olarak ayda bir atak geçirmekte, atakların kendiliğinden geçmesi birkaç günü aldığı için senede 20-100 gün iş gücü kaybına neden olabilmektedir.⁶

KLİNİK ÖZELLİKLER

Otozomal dominant geçiş gösteren bir herediter hastalık olduğu için hastaların büyük bölümünde pozitif aile hikayesi mevcuttur. Aile hikayesi olmayan az sayıdaki hasta yeni gelişen mutasyonlarla açıklanmaktadır.⁷ İlk semptomlar genellikle okul çağında, ikinci dekatta ortaya çıksa da nadiren perinatal dönemde de semptom görülebilir. Atakları başlatan uyaran çoğu zaman tespit edilebilir. Travma, tıbbi müdahaleler, anksiyete, infeksiyonlar, mensturasyon, oral kontraseptif kullanımı ve ACE inhibitörleri gibi bazı ilaçların kullanımı en bilinen tetikleyicilerdir.²

Hastaların çoğu atak başlangıcını saatler öncesinden hissedebilir. Ani mizaç değişikliği, anksiyete ve yorgunluk atağa öncülük edebilir.⁸ Sağlıklı ve HAÖ tanılı hamilelerde serumda C1 Inh seviyesi azalabilmekle birlikte atak sıklığı artmamakta, hatta azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda, hamilelerde C1 Inh'un kandaki total miktarı artmakla birlikte plazma hacminin fizyolojik olarak daha çok artması nedeniyle kandaki seviyesi azalmış izlenimi vermektedir. Sonuç olarak, özellikle üçüncü trimester olmak üzere hamilelik hastalık açısından rahat bir süreçtir. Doğum travması atağa neden olmamakta ancak doğum sonrası hafta atak riski artmaktadır.⁹

Tipik bir atakta semptomlar ilk 24-36 saatte artarken 48-72 saatte spontan olarak düzelme eğilimindedir. Bütün hastalarda olmamakla beraber hastaların büyük kısmında atak sonrası bir hafta kadar yeni bir atağın gelişmediği refrakter bir dönem izlenmektedir.¹⁰ Hastalık şiddeti genel olarak kadınlarda erkeklere göre, hastalığı erken olarak ortaya çıkanlarda geç ortaya çıkanlara göre daha fazladır.²

Deri Semptomları

Vücudun her yerinde görülebilen ödem gode bırakmaz, kaşıntısızdır ve sınırları düzensizdir. Daha çok yüzde, ekstremitelerde ve genital bölgede görülür. Yüzde dudaklar, göz kapakları ve dil en sık tutulan bölgelerdir. Doğum, cinsel birleşme, bisiklet sürme ve ata binme gibi fiziksel travmalar genital bölgede ödem için tetikleyici olabilir. Ataklar sırasında özellikle yüzde oluşan büyük hacimli ödem estetik açıdan sosyal sıkıntılara neden olabilir. Ödem genellikle 2-5 gün sürer, kendiliğinden düzelir. Bazen ödem alanı küçülmesine rağmen lokalizasyonu değişebilir. Ataklar sırasında veya öncesinde ürtikerde olduğu gibi eritematöz döküntü gelişebilir ancak farklı olarak yanma hissi ve kaşıntı olmaz.^{2,5,7} Atak öncesi döküntüler hastalar tarafından tanındığında uygun tedavi ile anjiödem gelişmesi engellenebilir.⁵

Abdominal Semptomlar

Gastrointestinal sistem duvar mukozasındaki ödem abdominal semptomların nedenidir. İştahsızlık, kusma, ishal ve kramp tarzında şiddetli

karın ağrısı görülebilir. Nadiren batında asit izlenebilir. İshal, kusma ve barsak duvarındaki ödemin nedeni olan damar dışına sıvı çıkışının birlik-teliği hipovolemik şoka neden olabilir.¹¹

Deri bulgularının eşlik etmediği sadece bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem yakınmaları ile giden HAÖ atakları akut batın tablosu ile karışabilir. Bu nedenle, hastaların üçte birinde gereksiz laparotomiler, kolesistektomiler ve appendektomiler yapılabilir. Benzer tablo ile hastalar birçok kez acile başvursa bile yıllarca tanı konulamayabilir. HAÖ tanısı olan hastaların akut batın tablosu ile acil başvurularında semptomların HAÖ'e mi yoksa batın içi başka bir patolojiye mi bağlı olduğunu ayırt etmek zor olabilir. C1 İnH konsantrisi ve taze dondurulmuş plazma verildiğinde şikayetlerin gerilemesi ayırıcı tanıda yardımcıdır.^{5,8} Gastrointestinal sistem semptomları deri bulgularına göre daha kısa zamanda, 12-24 saatte düzelir.¹ Bir çalışmada *Helicobacter Pylori* enfeksiyonu ile özellikle abdominal semptomların sıklığı ve şiddeti arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.²

Larinks Semptomları

Larinks ödemi hastaların yarısında yaşamları boyunca en az bir kere görülen, HAÖ'in en tehlikeli semptomudur. Tekrarlayıcı olabilir, her yaşta görülebilirse de 3 yaşın altında nadirdir. Geçmişte HAÖ hastalarının yaklaşık %30'u larinks ödemi sonucu asfiksi nedeniyle ölürlen, etkili tedavilerin geliştirilmesi ile larinks ödeme bağlı ölümler hızla azalmaktadır. Semptomların başlangıcı ile asfiksi gelişimi arasındaki süre 20 dakika kadar kısa olabileceği gibi 14 saat kadar uzun da olabilir. Ödem genellikle larinks veya superiorunda geliştiği için trakeostomi hayat kurtarıcıdır.¹²

Atipik Semptomlar

Migren benzeri baş ağrıları, serebral geçici iskemik atak semptomları, konvülsiyon ve hemiparezi HAÖ atağında vaka bazında tariflenmiş ve bu semptomlar serebral ödeme sekonder hipoperfüzyona bağlanmıştır. Ateş ve lökositoz normalde HAÖ atağında beklenen bulgular değildir, ancak atakta varlığı, hastada atağı tetikleyici bir enfeksiyonu düşündürmelidir. Plevral sıvı ve mesane duvarında gelişen ödeme bağlı enfeksiyonu taklit eden idrar yolları semptomları vaka bazında tariflenmiştir.^{13,14} Başka organ tutulumu olmadan kas, omuz ve kalça eklemi tutulumları ayrıca özefagus ve akciğer tutulumları tariflenmiştir.¹⁴

PATOFİZYOLOJİ

HAÖ Tip I-II

C1 İnH, içerisinde ·1-antitripsin ve antitrombin III'ün de bulunduğu, serpinler de denilen serin proteaz inhibitörleri ailesine ait bir proteindir.¹⁵

Birçok serpinin sadece bir veya bir kaç hedef proteazı varken C1- Inh farklı olarak birçok proteazı inhibe etmektedir. C1 kompleksinin serin proteazları, mannan-binding lectin'le ilişkili serin proteazları (MASPs), F XIa, F XIIa, kallikrein gibi kontakt sistem proteazları temelinde C1 Inh tarafından inhibe edilir. Ayrıca plazmin, trombin ve tPA (tissue-type plazminogen activator) gibi proteazların da kontrolünde rol oynamaktadır.¹⁶ Bu fonksiyonları sonucu C1 Inh, inflamasyon, pıhtılaşma ve fibrinolizisile ilgili bir çok proteazın aktivitesini düzenlemektedir.

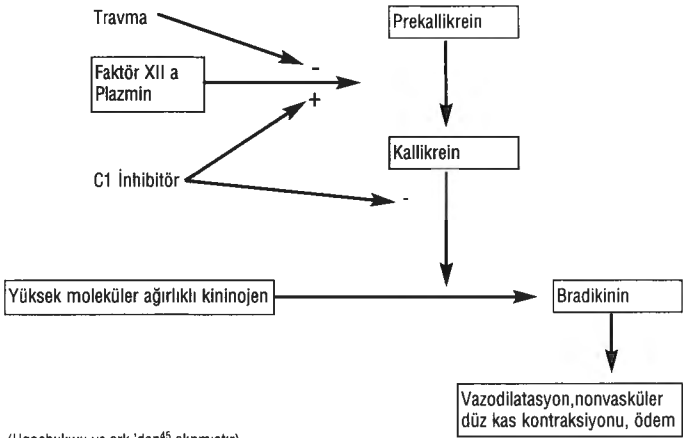
C1 Inh, temel olarak 3 ayrı sistemi kontrol etmektedir. C1 üzerinden kompleman sistemini, kallikrein ve aktive faktör XII üzerinden kontakt sistemini, aktive faktör XI üzerinden ise intrinsek koagülasyon sistemini kontrol eder.¹⁷

Kompleman sistemi, yaklaşık 20 proteinin oluşturduğu, normal koşullarda serumda inaktif şekilde bulunan, immün ve enflamatuar reaksiyonları düzenleyen, zincirleme reaksiyonlar yapan bir sistemdir. Klasik ve alternatif olarak tariflenen iki yolla aktif hale gelir. Bu zincirleme reaksiyonlar serumda çeşitli proteinler tarafından kontrol edilir ki C1 Inh, bu düzenleyici moleküllerden en önemlisidir.¹⁷

C1'in vücudumuzda kendiliğinden aktive olma eğiliminde olduğu ve bunun C1 Inh'ün eksikliğinde daha belirginleştiği bilinmektedir. C1 Inh, C1'in alt birimleri ile ayrılmaz kompleks oluşturarak C2 ve C4'ün C1 tarafından aktive edilmesini engeller. Bu inhibisyon sonucu kapiller geçirgenliği artırarak, sıvı ekstrasvazyonuna ve ödeme neden olan kompleman zincirinin ürünleri olan C4a, C3a ve C5a moleküllerinin oluşumu engellenir.¹⁸ C1 inhibitör eksikliğinde bu moleküller ödem oluşmasına katkıda bulunur.

Koagülasyon kaskatını başlatan kontakt sistem, faktör XII, prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen proteinlerinden oluşur. Bu sistem, in vivo faktör tam olarak bilinmemekle beraber in vitro olarak negatif yüklü yüzeyle temas sonucu tetiklenir. Sistemin tetiklenmesi ile prekallikrein kallikreine, faktör XII aktive olarak faktör XII a'ya dönüşür. Kallikrein kininojeni yıkarak bradikinin oluşturur. Bradikinin ise potent bir vazodilatör olarak permeabilite artışına ve ödeme neden olur.¹⁹ Kallikrein aynı zamanda plazminojeni yıkarak aktif enzim plazmini oluşturur. Plazmin ise hem faktör XII'yi ve C1'i aktive eder hem de prekallikreinden daha da fazla kallikrein oluşturur. Bu etkileri nedeniyle plazminin de HA-Ö atağında rolü olabileceği düşünülmektedir ancak plazmada hızlı bir şekilde inaktive olması sonucu etkisi büyük olasılıkla kısa sürmektedir.²⁰ C1 Inh faktör XIIa ve kallikreini inhibe ederek ödeme neden olan son ürün olan bradikinin oluşumunu engellemekte ve kontak sistemini kontrol etmektedir (Şekil 1).

Yapılan çalışmalar sonucu, HAÖ atağında semptomlara neden olan temel molekülün bradikinin olduğunu düşünülmüştür. Bu düşünceyi des-



ŞEKİL 1 ■ Anjioödem mekanizması.

tekleyen bulgular şöyle özetlenebilir. HAÖ'de oluşan ödem sıvısında yüksek miktarda aktive kallikrein tespit edilmiştir.²¹ Ataklar sırasında plazmada prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen azalmış, bradikinin artmış bulunmuştur. Atak sırasında ödem oluşan koldan alınan ve nöz kandaki bradikinin ödem oluşmayan koldan alınan örnekten daha yüksektir.²² C1 Inh eksikliği olan fare modelinde, bradikinin reseptörlerinin (BKR-2) bu reseptörlere özgü ajanlarla bloke edilmesi anjioödem gelişimini engellemektedir.²³ Ayrıca anjioödem, "Angiotensin Converting Enzyme" inhibitörü (ACEİ) kullanımı sırasında sık görülen bir yan etkidir. ACEİ'ye bağlı anjioödem, HAÖ'de görülen anjioödem gibi kaşıntısızdır ve benzer şekilde antihistaminiklere ve steroidlere yanıt vermemektedir. ACEİ'nin anjiotensin ve bradikinin gibi vazoaaktif peptidlerin plazmada yıkımını geciktirerek biyoaktivitesini uzattığı, etkilerinin bradikinin reseptör blokajı ile engellendiği bilinmektedir.^{22,24} ACEİ'ne bağlı anjioödem ve HAÖ arasındaki benzerlik, HAÖ'deki ödemin, endotelin vazoaaktif peptidlere bağlı geçirgenliğinin artması ile oluşabileceğini düşündürmüştür.

Öte yandan bradikinin güçlü bir vazodilatör olmasına rağmen HAÖ ataklarında hipotansiyon gelişmemekte, yine bradikinin lokal injeksiyonunun şiddetli ağrı yaptığı bilindiği halde HAÖ'de lokal ağrı oluşmamaktadır. Ayrıca HAÖ atakları sırasında serumda C1 Inh yıkım ürünlerinin artmış olması beklenirken bazen düşük bulunmaktadır.²⁵ Bu bulgular HAÖ'de ödem oluşumunun sadece bradikinin etkileri ile açıklanamayacağını başka moleküllerin de rolü olabileceğini akla getirmiştir.

Özetle, C1 Inh seviyesi düşük veya fonksiyonu bozuk bir HAÖ hastasında C1 Inh tarafından inhibe edilen bir proteaz aktive olursa, C1 Inh proteazlarla geri dönüşümsüz bir kompleks oluşturur. Bu kompleks nedeniyle reaksiyon sonucu her iki molekül de inaktive olur. Zaten miktarı ve fonksiyonu yetersiz olan C1 Inh öyle bir kritik seviye iner ki kontrol ettiği kompleman sistemi ve kontakt sistem tamamen denetimsiz kalır. Yani, başlangıçta kompleman sisteminin (C1r, C1s ve/veya MASPs), kontakt sisteminin (faktör XIa, faktör XIIa, kallikrein) veya fibrinolitik sistemin (tPA, plazmin) aktive olması aşırı C1 Inh tüketiminin nedenidir. Kompleman sisteminin HAÖ'deki rolü ise semptomlara neden olmaktan çok atak başlatmak veya atak başlangıcı için zemin hazırlamak olarak özetlenebilir. C1 miktarı kritik seviyeye inmiş bir hastada, kontakt sistemin büyük olasılıkla travmaya uğrayan hücrelerden açığa çıkan fosfolipitler ile aktive olması faktör XII'yi aktive etmekte, aktive olmuş faktör XII ise kallikrein ve plazmin oluşumuna neden olmaktadır. Bir sonraki basamakta kininogenin kallikrein tarafından yıkılması ile bradikinin açığa çıkmakta ve vazoaaktif bir peptid olan bradikinin damar geçirgenliğini artırarak ödeme neden olmaktadır.

HAÖ Tip III

Kadın hormonlarındaki dalgalanmaların HAÖ'in klinik seyrini etkilediği bilinmektedir, ancak hormonların etkisi kişiden kişiye çok farklı olabilmektedir. Bazı kişilerde östrojen ataklarla ilgili görünmekte, puberte, hamilelik, östrojen içeren kontraseptifler, östrojen replasman tedavisi atakları başlatabilmekte, menapoz döneminde ise hastalık gerileyebilmektedir. Bununla beraber bazı hastalarda hastalık sürecinin kişinin hormonal durumundan etkilenmediği bilinmektedir.²⁶

Son yıllarda C1 Inh eksikliği olmadan ortaya çıkan yeni bir HAÖ tipi tariflenmiştir. Bu yeni tip Bork ve arkadaşları tarafından Tip III, bazı diğer yazarlar tarafından östrojene bağımlı veya östrojenle ilişkili herediter anjioödem olarak adlandırılmıştır.²⁷

Yaptıkları bir çalışmada Bork ve arkadaşları.²⁷ 32'si Tip I HAÖ, 39'u Tip III HAÖ olmak üzere oral kontraseptif (OK), hormon replasman tedavisi (HRT) veya her ikisini birden kullanan toplam 228 rekürren anjioödemli hastayı incelemişlerdir. OK ve HRT kullanımı Tip I HAÖ tanılı hastaların %63'ünde, Tip III tanılı hastaların %62'sinde anjioödem ataklarının ilk kez ortaya çıkması ile veya daha önceki anjioödem ataklarının şiddetlenmesi ile ilişkili bulunmuştur.

Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda Tip III HAÖ kadınlar dışında erkeklerde de görülmüş ve patogenezinde büyük olasılıkla C1 Inh'ün rol olmadığı düşünülmüştür.^{28,29} Tip III HAÖ tanılı hastaların hepsinde olmamakla beraber büyük kısmında pıhtılaşma faktörü XII'in 309. kodonunda mutasyonlar izlenmiş ve bu mutasyonlara bağlı fonksi-

TABLO-1 ■ HAÖ, ACID ve idiopatik anjioödem sınıflandırılması ve ayırt edici özellikleri*

	HAÖ	ACID	İdiopatik anjioödem
C1 Inh fonksiyonu	Düşük	Düşük	Normal
C1 Inh antijen seviyesi	Düşük(%85)/normal (%15)	Düşük	Normal
C4 seviyesi	Düşük	Düşük	Normal
C1q seviyesi	Normal	Düşük	Normal
Anjioödem	Var	Var	Var
Ürtiker	Yok	Yok	Genellikle
Sıklıkla başlama yaşı	6-20 yaş	>40 yaş	Her yaşta
Aile hikayesi	Genellikle	Yok	Yok
Alta yatan hastalık	Yok	Var	Yok
Ödem lokalizasyonu	Her yerde	Her yerde	Özellikle dudak/yüz
Travma ile başlangıç	Evet	Evet	Hayır
Ödem süresi	48-72 saat	48-72 saat	2-48
Antihistamine, steroide, epinefrine yanıt	Yok	Yok	Var

HAÖ: Herediter anjioödem ; ACID: Kazanılmış C1 inhibitör eksikliği
*Zuraw BL.'den (10) modifiye edilerek alınmıştır.

yon değişikliklerinin östrojenle kontrol edildiği gösterilmiştir.⁴ Halen günümüzde Tip III HAÖ'in güvenilir bir tanı yöntemi yoktur ve bu varyantın gelecekte ödem gelişme patofizyolojileri farklı, heterojen bir grup oluşturacağı düşünülmektedir.

TANI

HAÖ tanısı klinik şüphe üzerine C1 Inh'ün laboratuvarında miktarının ve/veya fonksiyonunun idyopatik yetersizliğinin gösterilmesiyle konur. Ayırıcı tanıda idiyopatik anjioödem, kazanılmış C1 Inh eksikliği (ACID), ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitor)'ye bağlı anjioödem, akut allerjik anjioödem ve ilaç allerjisine bağlı anjioödem gibi anjioödem formları akla getirilmelidir. (Tablo 1)'de ayırıcı tanıda önemli olan üç klinik form özetlenmiştir.

On ülkeden uzmanların katılımıyla oluşturulan PREHAEAT grubu (Novel Methods for Predicting, Preventing, and Treating Attacks in Patients with Hereditary Angioedema) hastalık şiddeti kriterlerini (Tablo 2) ve tanı için klinik ve laboratuvar bulgularına göre major ve minör kriterleri tanımlamışlardır. Buna göre, bir majör klinik ve bir laboratuvar bulgusu saptanması tanı için yeterlidir (Tablo 3).² Bu tanı algoritmasında temel laboratuvar parametresi olarak C1 Inh miktarı ve fonksiyonu dikkate alınmıştır

2008'de yayınlanan bir uzlaşma raporuna göre ise tanıda C1 Inh ve C4'ün birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.¹ C4 ün ataklar arasında

TABLO-2 ■ Hastalık şiddeti kriterleri*

Atak şiddeti	Puan	
Hafif ataklar (rahatsızlık hissedilir ancak normal günlük aktivite etkilenmez)	Her 24 saat için 0.5 puan	
Orta ataklar (günlük aktiviteyi etkileyecek veya azaltacak kadar rahatsızlık)	Her 24 saat için 1 puan	
Ağır ataklar (çalışamayacak veya günlük aktiviteyi engelleyecek kadar rahatsızlık)	Her 24 saat için 2 puan	
Tedavi ihtiyacı		
Acil tedavi: konservatif (C1 inhibitör, taze dondurulmuş plazma)	Her seferi için 5 puan	
Acil tedavi: invazif (entübasyon, trakeostomi)	Her seferi için 25 puan	
Uzun dönem profilaksi: (6 aydan fazla)	Her seferi için 25 puan	
Uzun dönem profilaksi: (3-6 ay)	Her seferi için 12.5 puan	
Puan	Sınıf	Şiddet
> 30	1	Ağır
21-30	2	Orta
11-20	3	Hafif
1-10	4	Minimal
0	5	Asemptomatik

*Bu parametreler 1 yıllık süre için hesaplanır. Puanların toplamı hastalığın o yılıki şiddetini belirler.
*Agostoni ve ark.'dan² alınmıştır.

sadece %2 vakada normal olduğu bilindiğinden, tanı şüphesi yüksek olmayan vakalarda C4 ile tarama yapılması ve normal bulunması durumunda HAÖ tanısının ekarte edilmesi maliyet etkin bir yöntem olarak tavsiye

TABLO-3 ■ Tanı kriterleri

Klinik kriterleri
Majör kriterler
1. Belirgin ürtikeryal döküntü olmaksızın, sıklıkla tekrarlayıcı ve 12 saatten fazla süren, kendi kendini sınırlayıcı, noninflamatuvar subkütan anjioödem.
2. Bariz bir organik etyolojiye bağlı olmaksızın, sıklıkla tekrarlayıcı ve 6 saatten fazla süren, kendi kendine düzelen karın ağrısı.
3. Tekrarlayıcı larinks ödemi.
Minör kriterler
4. Tekrarlayıcı anjioödem ve/veya karın ağrısı ve/veya larinks ödemi aile öyküsü.
Laboratuvar kriterleri
1. Semptomsuz bir dönemde bir yaş üzeri bir kişide, iki ayrı zamanda alınan kan C1 inhibitör antijen seviyesinin normalin %50'sinin altında bulunması.
2. Semptomsuz bir dönemde bir yaş üzeri bir kişide, iki ayrı zamanda alınan kan C1 inhibitör fonksiyon seviyesinin normalin %50'sinin altında bulunması.
3. C1 inhibitör geninde protein sentezini ve/veya fonksiyonunu değiştiren mutasyon tespiti.

*Agostoni ve ark.'dan² alınmıştır.

edilmektedir. Yüksek şüphe varlığında C4 ve C1 Inh'un birlikte düşük bulunması, ACID düşünülüyorsa, Tip I HAÖ tanısı koydurur(kesin tanı için testin bir kez daha tekrarı önerilmektedir). ACID tanısı şüphesi varsa (aile hikayesinin olmaması, 40 yaş üzeri), C1q bakılması tavsiye edilmektedir. C1q'nun düşük bulunması ACID ile uyumludur. Eğer C4 normal veya düşükken C1 Inh normale ve klinik şüphe yüksekse C1 Inh fonksiyonuna bakılmalıdır. C1 Inh fonksiyonun düşüklüğü ile birlikte C1q normale Tip II HAÖ tanısı koydurur. C4 ve C1 Inh fonksiyonunun birlikte normal bulunması (atak sırasında ölçümü dahil) Tip I ve Tip II HAÖ tanısını ekarte ettirir ve Tip III HAÖ dahil olmak üzere ayırıcı tanıdaki diğer olasılıkları akla getirir. Bu rehberde Tip III HAÖ olasılığı dışında genetik testler önerilmemektedir.¹

HAÖ hastalarının kliniği çok farklı olabilir. Laboratuvar bulguları HAÖ ile uyumlu bazı kişiler 70 yaşına kadar atak geçirmeyebileceği gibi bazılarında hayatı boyunca atak görülmeyebilir.^{4,30} Bütün otozomal dominant hastalıklarda olduğu gibi hastaların %25'i yeni mutasyonlarla ortaya çıktığından, tipik semptomların varlığında aile öyküsünün bulunmaması HAÖ tanısını ekarte ettirmemelidir.³⁰ Atak şiddeti ile C1 Inh seviyesi ve aktivitesi arasında bir ilişki şimdiye kadar gösterilememiştir. Daha önceden heparin tedavisinin C1 aktivitesini artırdığı gösterildiği için HAÖ şüphesi olan heparinize hastada heparin kesildikten sonra test tekrarlanmalıdır.³¹

Kompleman proteinleri çok labil proteinler olduğundan uygun şekilde transportu yapılmayan ve çalışılmayan örneklerin sonucu yanıltıcı olabilmektedir bu nedenle anormal sonuçların tekrarı önerilmektedir. Ayrıca bir yaşın altındaki çocuklarda gelişime bağlı kompleman proteinlerinin normal seviyesi değişim sürecinde olduğundan ölçümler yanıltıcı olabilir.¹⁰

TEDAVİ

HAÖ tedavisinde temel amaçlar atakların tedavisi, uzun süreli profilaksi ile atakların engellenmesi, kısa süreli profilaksi ile dış çekimi ve cerrahi işlemler gibi riskin arttığı dönemlerde atakların engellenmesidir.

Atak Tedavisi

HAÖ'in atak tedavisinin içeriğine, seçenekler arasında etkinlik, maliyet ve güvenlik prensipleri gözetilerek karar verilir. Larinks, farenks ve dil ödeminde tablo hayatı tehdit edici olabileceği için ilaç tedavisi tercih edilmelidir. Larinks ödeminde solunumsal sıkıntının şiddetine göre entübasyon ve trakeostomi gibi ek müdahale şekilleri düşünülebilir. Abdominal ataklarda, barsak duvarındaki ödem kolik tarzda karın ağrısı, ishal ve kusmaya neden olabildiği için şiddetli abdominal ataklar tedavi edilirken, hafif ataklar ilaçsız takip edilebilir. Şiddetli abdominal ataklarda dehidrasyon için intravenöz sıvı replasmanı, ağrı ve kusma için narkotik ve an-

TABLO-4 ■ Herediter anjioödemde atak tedavisi*

Tedavi	Ciltte ödem		Abdominal atak	Larınjlal atak atak
	Yüz ve boyun boyunda	Yüzde ve dışında		
Bekle ve gör (spontan düzelme)	+	-	-	-
Traneksamik asit	+	+	+	-
C1 İnhibitör konsantresi	+/-	+	+	+
Yoğun bakım (intübasyon, trakeostomi)	-	-	-	+

*Bowen ve ark.'dan¹ alınmıştır.

tiyetik tedavi düşünülebilir. Aynı şekilde hayati risk oluşturmayan, ekstremitelerde gelişen anjioödem için tedavi ihtiyacı yoktur.² HAÖ'de atak tedavisine genel yaklaşım (Tablo 4)'de özetlenmiştir.

Atak tedavisine yaklaşımda bilinmesi gereken en önemli nokta diğer ürtiker/anjioödem formlarının cevap verdiği antihistaminik, kortikosteroid ve epinefrin gibi tedavilerin HAÖ de etkinliğinin olmadığıdır. Bazı hastalarda epinefrinin ödem üzerine geçici etkisi olduğu söylene de, atağın genel sürecini değiştirmedeği düşünülmektedir.¹⁰

C1 İnhibitör Konsantresi

C1 İn konsantreleri yarı ömrü 64 saat olan, insan plazmasından elde edilen, saflaştırılmış ve pastörize edilmiş preparatlardır. Atağın tedavisinde ve engellenmesinde en etkili seçenektir. İnfüzyon sonrası C1 İn serum seviyesi hemen yükselmekte, C4 ise 2-24 saat sonra daha yavaş bir şekilde artmaktadır.³² Yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, C1 İn ile tedavi edilenlerde, klinik yanıt tüm lokalizasyonlarda hastaların %69'unda, yüz bölgesinde %100'ünde 30 dakika içerisinde, %95'inde 4 saat içerisinde görülmüştür. Buna karşın plasebo alanların %12'sinde 4 saat içerisinde klinik düzelme saptanmıştır.³² C1 İn akut atak sırasında hastanın ağırlığına göre doze edilmekte, 50 kg'a kadar 500 ünite, 50-100 kg için 1000 ünite, 100 kg üzeri için 1500 ünite uygulanmaktadır. C1 İn insan plazmasından elde edildiği için viral hastalık kontaminasyonu açısından güvenlik önlemleri önemlidir. 1983-1984'de 13 hastada kontamine C1 İn infüzyonuna bağlı hepatit C enfeksiyonu gelişmiş ancak sonraki yıllarda geliştirilen virüs inaktivasyonu yöntemleri sonucu kontaminasyon rapor edilmemiştir.³³ C1 İn infüzyonuna bağlı nadiren baş ağrısı ve ateş yan etkisi tariflenmiştir; ayrıca, bugüne kadar C1 İn infüzyonuna bağlı otoantikör gelişimi bildirilmemiştir.² C1 İn infüzyon öncesi vücut ısısına kadar ısıtılmalı, proteinin denatürasyonuna neden olacağından çalkalanmamalı ve perfüzyon 10 dakikadan fazla sürede yapılmalıdır.¹

Taze Dondurulmuş Plazma

Taze dondurulmuş plazma (TDP), C1 İn konsantresi bulunmadığında, yerine kullanılabilir. Etkili olduğu söylenmektedir. Viral açıdan

inaktive edilmediği için viral hastalık geçişi açısından rölatif olarak daha risklidir. Bu nedenle güvenlik açısından son yıllarda solvent/deterjana tabi tutulmuş TDP önerilmektedir. İnfüzyon hacmi ve süresinin C1 Inh'e göre fazla olması acil durumlarda sorun yaratabilir. Ürtiker, anafilaktik şok ve hemoliz gibi yan etkileri vardır.⁵ İlginç olarak bazı yazarlar TDP perfüzyonu ile birlikte anjioödeme neden olan peptidlerin yapımında rol alan plazma proteazlarının ve substratlarının kanda artması nedeniyle atağın şiddetlenebileceğini söylemektedirler.

Diğer Seçenekler

Zayıflatılmış androjenlerin etkisinin ortaya çıkması için birkaç gün gerektiği için HAÖ atağında genellikle kullanılmazlar ancak bazı yazarlarca profilakside kullanılıyorsa dozunun iki katına çıkartılması önerilmektedir. Aynı süre antifibrinolitikler için gerekse de bazı hastalarda hafif ataklarda 1 gr traneksamik asitin 3-4 saat arayla, 12-18 saat kullanılması etkili olabilir.³⁴ Abdominal ataklarda skopolamine gibi spazmolitiklerden semptomatik yarar sağlanabilir.²

Güncel Seçenekler

Rekombinant C1 İnhibitörü: Son yıllarda transgenik tavşanların sütünden rekombinant C1 Inh üretilmiştir ancak yarılanma süresi insan plazmasından elde edilen C1 Inh'den kısadır ve doz bağımlıdır. Akut atakta kullanılan 100 U/kg dozunda yarılanma ömrü sadece 3 saattir. Kullanımı sonrası serumda C4 yıkım ürünlerinin hızla kaybolması preparatın C1 Inh aktivitesinin tekrar sağlandığını göstermekte ve atak tedavisi için uygun bir alternatif olacağını düşündürmektedir zaten Avrupa'daki faz II çalışmalarında güvenli ve etkin bulunmuştur.³⁶ Rekombinant olarak elde edilmesi nedeniyle insanda hastalığa neden olan enfeksiyöz patojenleri içermemesi ve tavşandan elde edildiği için üretim miktarının teorik olarak sonsuz olması bu ürünü insandan elde edilen C1 Inh karşı iki avantajlı kılmaktadır. Tavşan proteini kontaminasyonu riski nedeniyle alerjiye neden olma potansiyeli vardır

Kallikrein inhibitörleri: HAÖ'de ödemden sorumlu tutulan mediatör bradikinin, kininojenin kallikrein tarafından yıkılması ile oluşur. Bir kallikrein inhibitörü olan ve domuz akciğerinden elde edilen aprotininin HAÖ atağında etkisi çok önceden gösterilmiştir. Ancak C1 Inh konsantrasyonunun elde edilmesi sonrasında fatal anafilaksi riski nedeniyle terk edilmiştir. Son yıllarda kallikreine yüksek afinite ve selektivite göstererek bağlanan, intravenöz ve subkutan kullanılarak atak tedavisinde EDEMA2 faz II çalışması ile etkinliği gösterilen sentetik kallikrein inhibitörü Ecallantide geliştirilmiştir ancak henüz ticari olarak piyasaya sunulmamıştır.³⁵

Bradikinin antagonistleri: Bradikinin etkisini B2 reseptörleri üzerinden göstermektedir. Teorik olarak B2 reseptörlerinin blokajının HAÖ tedavisinde etkili olacağı düşünülmüştür. Icatibant, yapısı bradikine benze-

yen sentetik bir peptiddir. Yapısı nedeniyle bradikinini yıkan ACE ve karboksipeptidaz enzimlerinden etkilenmez. B2 reseptörleri için bradikininle yarışır ve reseptöre reversibl olarak bağlanır. Avrupa'da yapılan FAST2 faz II çalışmasında traneksamik asitle karşılaştırılmış ve istatistiksel fark saptanırken, Amerika 'da yapılan FAST1 çalışmasında plasebo ile arasında fark saptanmamıştır.² Icatibant bazı Avrupa ülkelerinde 2008 yılında kullanılmaya başlanmıştır.

Profilaksi

Uzun süreli profilaksi

Ayda 1'den fazla şiddetli atak veya 5 günden fazla iş kaybı görülenlerde veya larinks ödemi hikayesi olan hastalarda uzun süreli profilaksi endikasyonu vardır. Zayıflatılmış androjenler, antifibrinolitikler ve C1 İnH konsantresi uzun dönem profilaksinde kullanılan alternatiflerdir.¹

Zayıflatılmış androjenler. İlk kez 1960'da metiltestosteronun HAÖ ataklarının şiddetini ve sıklığını azalttığı rapor edilmiştir.³⁸ Daha sonraları yan etkileri daha az olan danazol ve stanazolol gibi zayıflatılmış androjenler üretilmiştir. Ancak yine de kılınmada artış, kilo artışı, akne, ses kalınlaşması, vazomotor semptomlar, menstrüel düzensizlikler, libido azalması, hepatik nekroz, kolestaz, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, karaciğer maligniteleri, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi yan etkileri vardır. Hamilelik, laktasyon ve prostat kanseri androjenlerle tedavinin bilinen kontrendikasyonlarıdır.³⁹ Çok yakın takiple danazol 2-3 günde bir 100 mg dozuyla pediatrik popülasyonda da güvenle kullanılmıştır.⁴⁰

Zayıflatılmış androjenler etkilerini C1 İnH ve C4 seviyelerini artırarak gösterirler ancak bunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir.³⁹ Klinik etki kompleman proteinlerinin seviyesinin belirgin olarak artmadan da ortaya çıkabilmesi nedeniyle doz ayarlamasının laboratuara göre değil semptomlara göre yapılması önerilmektedir.

Danazol uzun süreli profilakside en sık kullanılan ajandır. Kullanımında değişik protokoller tariflenmiştir.

Milan protokolünde, ilk ay 400-600mg/gün gibi yüksek dozla başlanır. Semptom ortaya çıkmadığı sürece ayda 100 mg azaltılır. 200 mg'a düşüldükten sonra iki ayda bir 50 mg azaltılır. Minimal günlük doz genellikle haftada beş gün 50 mg olarak uygulanır. Eğer yılda altıdan fazla atak olursa remisyonu sağlayacak doza çıkılması ancak idame doz olarak daha önceki idame dozundan daha yüksek bir doz seçilmesi tavsiye edilmektedir.⁴¹

Budapeşte protokolünde ise ilk ay 2,5 mg/kg (en fazla 200 mg/gün) gibi düşük dozla başlanır. Yanıt alınmazsa 2-4 hafta süresince 300 mg/gün'e çıkılır, yanıt yine yoksa 2-4 hafta 400 mg/gün'e çıkılır. 200 mg/gün dozunda yanıt alınırsa 4 hafta süresince 100 mg/gün'e düşülür.

Atak olmazsa 50 mg/gün veya gün aşırı 100 mg'a düşülür. Prodromal atak semptomları hissedildiğinde, hafif atak semptomları veya üst solunum yolu enfeksiyonu gibi tetikleyici faktörlerin varlığında bir süre günlük dozun iki katına çıkılması da önerilmektedir.⁴⁰

Androjen kullanan hastalarda her altı ayda bir tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, lipit profili ve idrar tahlili yapılması tavsiye edilmektedir. 200 mg/gün'ün altında androjen alan erişkinlerde yılda, 300-600 mg/gün alan hastalarda ise 6 ayda bir ultrasonografi önerilmektedir.

Antifibrinolitik ajanlar da uzun süreli profilakside kullanılabilir ancak androjenler kadar etkili değildirler. Hastaların %70'inde atakların şiddeti ve sıklığı hafiflerken, ancak %30'unda belirgin kontrol sağlanabilmektedir. Çocuklarda uzun süreli profilaksi gerektiğinde yan etkisi daha az olduğundan traneksamik asit androjenlere tercih edilir. Bütün antifibrinolitikler plazmini inhibe ederek etkilerini gösterdikleri için teorik olarak tromboz riski içermektedirler.²

ϵ -Aminokaproik asit dört eşit dozda, 8-14 gr/gün olarak kullanılır. Tromboz, postural hipotansiyon, kas ağrısı, kreatin kinaz yüksekliği, anal pruritus ve miyozit gibi yan etkileri vardır. ϵ -Aminokaproik asitin yan etkilerinden dolayı traneksamik asit daha çok tercih edilir olmuştur. Günde 2-3'e bölünmek şartıyla 30-50 mg/kg/gün dozunda uygulanmaktadır. Yan etki olarak miyalji, kreatin fosfokinaz yükselmesi, rabdomiyoliz, karın ağrısı, hipotansiyon, hafif geçici ishal, baş ağrısı ve anal pruritus görülebilir.⁴²

Danazol ve traneksamik asite yanıt vermeyen hastalarda, daha önce tariflenen atak dozlarında C1 *Inh konsantresinin* ihtiyaç halinde kullanılması önerilmektedir. Bu kombine tedaviye rağmen C1 *Inh konsantresi* 10 günde birden fazla kullanmak zorunda kalınıyorsa düzenli olarak 5-7 günde bir (bazen kısa süreli olarak daha sık) C1 *Inh konsantresi* kullanılabilir. Tedavi hemofili hastalarında olduğu gibi hastanın kendi tarafından da yapılabilmektedir.¹

Kısa Süreli Profilaksi

Diş tedavisi, endoskopi, endotrakeal entübasyon, minör ve majör cerrahiler sırasında ve sonrasında hayatı tehdit edici ataklar olabileceği için bu işlemler öncesinde profilaksi düşünülebilir. Ancak bilinmelidir ki, profilaksi yapılmadığı halde her müdahaleden sonra atak gelişmediği gibi, yapılan her profilaksi de ataktan korumayabilir.²

Diş çekimi gibi *minör müdahalelerde* C1 *Inh konsantresi* ulaşılabilir yerdeyse profilaksiye gerek yoktur. Aksi halde, lokal anestezi injeksiyonu atak başlatabileceği için, danazol veya traneksamik asit ile profilaksi önerilir.³⁷ Son trimesterde olmak üzere hamilelerde (ilk 2 trimesterde kaçınmak gerekir) ve çocuklarda da danazol kullanılabilir.⁴⁰ Önerilen protokol, beş gün işlem öncesi iki gün işlem sonrası olmak üzere günlük dozu

600 mg'ı geçmemek kaydıyla, danazol için 2,5-10 mg /kg/gün, danazol kadar etkili görülmeyen traneksamik asit için günde 2-3'e bölünerek 30-50 mg/kg/gün'dür.^{1,37} Danazol veya traneksamik asitle profilaksi yapılması C1 İnhibitors konsantrasyonunun kullanıma hazır bekletilmesi uygun olacaktır.

Entübasyon veya majör müdahalelerde işlemden bir saat önce ve gerekirse işlem sırasında da uygulamak üzere kiloya göre daha önce tarif edilen dozlarda C1 İnhibitors konsantrasyonu önerilmektedir. İşlem sonrası günlerde de aynı dozlar günlük veya ihtiyaç halinde uygulanabilir.⁴⁰ C1 İnhibitors konsantrasyonu bulunmadığında daha önce tarif edilen dozlarda danazol veya traneksamik asit kullanılabilir. Dozu ve zamanı konusunda yeterli çalışma olmamakla beraber, işlemden 1 veya daha fazla saat öncesi 2 ünite (200ml/ünite) TDP de (güvenlik açısından varsa solvent/deterjana tabi tutulmuş tercih edilmelidir) alternatif olarak önerilmektedir.³⁷

Hamilelikte en güvenilir profilaksi ajanı C1 İnhibitors konsantrasyonudur.¹

HAÖ TANISI SONRASI YAPILMASI TAVSİYE EDİLEN TETKİK VE AŞILAR

Kan ürünleri kullanma potansiyelleri olduğu için HAÖ hastalarında hemofili hastalarında yapıldığı gibi tanı sonrası HIV, hepatit B, C, G için tarama yapılması, ilerde olası başka patojenler için serum örneği saklanması ve bu taramaların kan ürünleri kullananlar için yıllık tekrarı önerilmektedir. Ayrıca hastaların hepatit B için aşılması tavsiye edilmektedir.

Kaynaklar

1. Bowen T, Cicardi M, Bork K, ve ark. Hereditary angioedema: a current state-of-the art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(Suppl):S30-40.
2. Agostoni A, Pürsün-Aygören E, Binkley K, ve ark. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:S51-131.
3. Bork K, Barnstedt S, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in woman. *Lancet.* 2000;356:213-217.
4. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;343:1286-89.
5. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976;84:580-593.
6. Cicardi M, Agostini A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 1996;334:1666-67.
7. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, ve ark. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;26:615-32.

8. Cicardi M, Agostini A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 1996;334:1666-67.
9. Frank MM. Hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:S398-401.
10. Zuraw BL. Hereditary angioedema: a current state-of-the art review, VII: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(Suppl):S13-18.
11. Cohen N, Sharon A, Golik A, ve ark. Hereditary angioneurotic edema with severe hypovolemic shock. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:237-9.
12. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, ve ark. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:349-354.
13. Van Dellen RC, Myers RP. Bladder involvement in hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 1980;55:277-8.
14. Sunder TR, Balsam MJ, Vengrow MI. Neurological manifestations of angioedema: report of two cases and review of the literature. *JAMA* 1982;247:2005-7.
15. Salvesen GS, Catanese JJ, Kress LF, Travis J. Primary structure of the reactive site of human C1-inhibitor. *J Biol Chem* 1985;260:2432-6.
16. Cugno M, Bos I, Lubbers Y, ve ark. In vitro interaction of C1-inhibitor with thrombin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12: 253-60.
17. Nielsen EW, Johansen HT, Hogasen K, ve ark. Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallikrein-kinin systems during attacks of hereditary angioedema. *Scand J Immunol* 1996;44:185-92.
18. Bianchino AC, Poon PH, Schumaker VN. A mechanism for the spontaneous activation of the first component of the complement, C1, and its regulation by C1 inhibitor. *J Immunol.* 1988; 141:3930-3936.
19. Colman RW. Surface-mediated defense reactions: the plasma contact activation system. *J Clin Invest* 1984;73:1249-53.
20. Davis AE. C1 inhibitor and hereditary angio-neurotic edema. *Ann Rev Immunol.* 1988; 6:595-628.
21. Curd JG, Prograis LJ, Cochrane CG. Detection of active kallikrein in induced blisters of hereditary angioedema patients. *J Exp Med.* 1980;152:742-747.
22. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostini A. Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:1321-1322.
23. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, ve ark. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 2002;109:1057-63.
24. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med.* 2002;347:621-2.
25. Ueno A, Oh-ishi S. Roles for the kallikrein-kinin system in inflammatory exudation and pain: lessons from studies on kininogen-deficient rats. *J Pharmacol Sci* 2003;93:1-20.
26. Yip J, Cunliffe WJ. Hormonally exacerbated hereditary angioedema. *Australas J Dermatol* 1992; 33:35-8.
27. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or by hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114:294-8.

28. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26:709-24
29. Bork K, Gul D, Dewald G. Hereditary angio-edema with normal C1 inhibitor in a family with affected women and man. *Br J Dermatol.* 2006;154:542-545.
30. Shinzato T, Nakamura H, Kuniyoshi T, ve ark. Hereditary angioedema: a case with ascites yet no symptoms in the family. *Intern Med.* 1992;31:633-635.
31. Nielsen WE, Johansen HT, Straume B, Mollnes TE. Effect of time, temperature and additives on a functional assay of C1 inhibitor. *J Immunol Methods.* 1994; 173:245-251.
32. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med.* 1996;334:1630-1634.
33. Cicardi M, Mannucci PM, Castelli R, ve ark. Reduction in transmission of hepatitis Cafter the introduction of a heat-treatment step in the production of C1-inhibitor concentrate. *Transfusion* 1995;35:209-12.
34. Carugati A, Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Mol Immunol* 2001;38:161-73.
35. Nuijens J, Van Doorn M, Van Dam T, ve ark. A phase I study of recombinant human C1-INH in asymptomatic patients with hereditary angioedema-HAE. *Int Immunopharmacol* 2002;2:1315-6.
36. Williams A, Baird LG. DX-88 and HAE: a developmental perspective. *Transfus Apheresis Sci.* 2003; 29:255-8.
37. Bowen T, Cicardi M (on behalf of PREHAEAT) ve ark.Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:629-37.
38. Spaulding WB. Methyltestosterone therapy for hereditary episodic edema. *Ann Intern Med* 1960;53:739-45.
39. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:194-6.
40. Farkas H, Harmat G, Fust G, ve ark. Clinical management of hereditary angioedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13: 153-61.
41. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci.*2003;29:221-7.
42. Ritchie B. Protease inhibitors in the treatment of hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:259-67.
43. Bork K, Witzke G. Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1 INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:677-82.
44. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary Angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs and course. *Am J Med* 2006;119:267-274.
45. Ugochukwu CN, Evangelo F, William JT. Hereditary Angioedema: A Broad Review for Clinicians. *Arch Intern Med.* 2001;161: 2417-2429.



Allerjik Hastalıklar, Astım ve Yaşam Kalitesi

Dr. Hasan Yüksel

Allerjik hastalıklar ve astım çocuklarda ve erişkinlerde en sık rastlanan kronik hastalık grubunu oluşturmaktadır.¹ Mortalite açısından düşük niteliğe sahip olsa da morbidite ve kronisite açısından yüksek öneme sahiptirler. Bizim toplumumuz için bildirilen epidemiyolojik veriler bu hastalık grubu için yaklaşık kümülatif prevalansın çocukluk çağı için %13-24, erişkinler için ise %9-17 olduğunu göstermektedir.^{2,3,4} Bu kadar yüksek prevalans epidemiyolojik anlamda oldukça yüksek bir sıklıktır. Bu nedenledir ki; allerjik hastalıklar ve astım, sadece bu hastalıklarla ilgilenen uzmanlık disiplinlerinin değil, genel tıp pratiğinin ve toplum sağlığının önemli bir sorunudur. Bu kadar yüksek sıklığa sahip hastalık grubunun varlığı, doğaldır ki, bireysel ve toplumsal anlamda yaşam kalitesinin de bozulmasına neden olacaktır.⁵ Bu nedenle, bu yazıda astım, allerjik rinit ve atopik dermatit gibi bu grubun hemen hemen tamamını kaplayan başlıca hastalıklarda yaşam kalitesi ve değerlendirilmesi sunulacaktır.

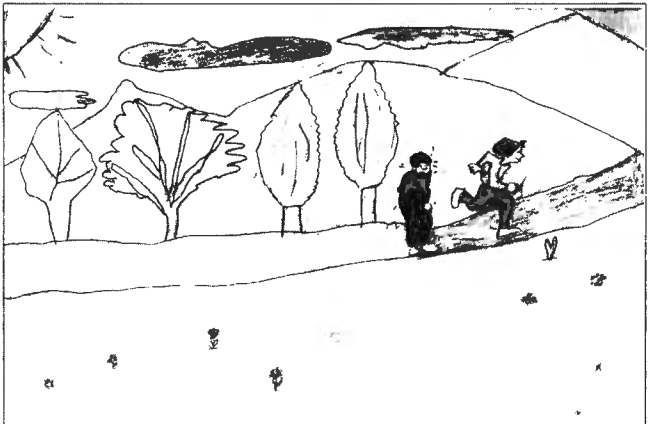
Sağlık Hizmetinde Yaşam Kalitesi Niçin Ölçülmelidir?

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin (SYK) [health-related quality of life (HRQL)] değerlendirilmesi, diğer tüm klinik bilimlerde olduğu gibi, allerjik hastalıklar ve astımda da oldukça geç tıp pratiğine girmiştir.⁵ Bunun en önemli nedeni astımı içeren klinik bilimlerle ilgilenen genel dahiliye, pediatri, göğüs hastalıkları, çocuk ve erişkin allerji uzmanlarının, hasta izleminde, daha çok klinik semptomları ve solunum fonksiyon testleri (SFT) gibi mekanik testleri kullanagelmesidir.⁶ Bir başka nedeni de, yaşam kalitesini değerlendirecek standart ölçeklerin bulunmayışı ve bulunan ölçeklerin de kültür ve dil (linguistik) farklılıkları açısından yapı farklılığı nedeniyle her toplumda uygulanamayışıdır. Çocukluk çağında ise, SYK ölçekleri çok daha geç kullanıma girmiştir. Bunun da nedeni, çocuğun soyut bir kavram olan SYK ölçütlerini tanımlamada kognitif yetersizliği ve aileye bağımlı olunmasıdır.⁷ Ancak biyo-teknolojik ilerleme ve yaşam standartlarının evrensel olarak gelişen ve değişen dünyada giderek yükselmesi sağlık alanındaki uygulamalara yansımıştır. Bu yansıma değişik uygulamaları gündeme getirmiştir. Kronik hastalıkların daha iyi tedavi edilmesi ve hastaların yaşatılabilmesi sonucunda, fonksiyonel ölçümlerin tek başlarına (semptom skoru, tedavi skoru, hastane hizmeti alma sıklığı, nazal akım hızı, SFT, radyolojik incelemeler...) hastaların kendilerini nasıl hissettiğini yansıtmadıkları görülmüştür. Bu ölçütler, hastalığı iyileşen ya

da tam olarak iyileşmeden hayata devam eden bireyin, psikososyal dünyasında, kendini iyi hissedip hissetmediğini (well-being or not well-being) belirleyememektedir.⁸ Oysa ki, organik beden yanında, onu varlık olarak bütünleyen psikososyal beden de vardır ve asıl önemli olan “*biyo-psikososyal bir yapı olarak insanın*” hissettikleridir.⁸ Bu nedenle, organik bedene ait parametreler yanında psikososyal bedene ait fonksiyonlar olan, psikik, sosyal ve emosyonel parametrelerin de ölçülmesi gerekir.⁹ Ancak bu şekilde, biyopiskososyal bütüne hastalığın etkileri, şiddeti, tedavi etkinliği ölçülebilir ve sağlık hizmetinin net sonucu ve nihai kararı verilebilir.^{8,9} Fonksiyonel parametre olarak iyileşen bir hasta eğer yaşamdan beklentisiz ya da sosyal olarak bir hiç haline gelmişse herhalde iyileşmiş sayılmaz. Örneğin, astım yada allerjik rinit tanısı konulmuş bir çocuk yada erişkin eğer kullanılan ilaçlar nedeniyle her gün konsantrasyon bozukluğu ya da sosyal kayba uğruyorsa hastalığa ait semptomlar ve SFT’ de düzelme olmasına rağmen tam iyileşme sağlanamamıştır. Çünkü sağlık, ruh, beden ve sosyal anlamda tam bir iyilik halidir.¹⁰

Allerjik Hastalıklar ve Astım Açısından “Sağlıkla ilgili Yaşam Kalitesi (SYK)”

“Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi” ya da “yaşamın kaliteli” olması hissedilen bir olgudur. Bu belki de tıp pratiğinde bireysel felsefi bir olgudur. Hissedilen bir fenomen olması tanımı ve ölçülebilirliğini zorlaştırmaktadır. Ancak mutlaka tanımlanması gerekirse şöyle tanımlanabilir: “*Erişkin ise hastanın, çocuk ise çocuğun ve ailesinin, çevresi, hastalığı ve hastalığı*



ŞEKİL 1 ■ Hastalık nedeni duygulanım bakmakla ölçülemez.



ŞEKİL 2 ■ Yaşam kalitesinin ölçümü insan yaşamı için en üstteki noktası itibarıyla değerlendirilmeyi sağlar.

ile ilgili çeşitli klinik uygulamaların üstünde, hastanın kendisi tarafından algılanan, fiziksel, emosyonel ve sosyal yaşam açısından uygun miktarda müktedir olma (ability) ve tam bir iyilik hissetme (well-being perception) halidir.^{8,10,11}

Allerjik hastalıklar ve astım açısından ele alındığında ise, klinik semptomların ve tedavi uygulamalarının hastanın biyo-psikososyal yapısına olan etkilerini değerlendirmek gerekir. Örneğin astımın klinik olarak en önemli semptomları olan nefes darlığı, öksürük, hışıltılı solunum (wheezing), sigara dumanı ya da benzeri çevresel iritanlardan etkilenme, hava durumu değişikliklerinin kötü etkileri, viral infeksiyonlarda geçirilen ataklar, uyku bozukluğu ve tedavi uygulamalarının oluşturduğu yan etkiler, zaman kısıtlanması vs hastanın yaşam kalitesini etkileyen nedenlerdir.¹² Bu, aslında, tıp pratiğini uygulayan her kesimce bilinir. Ama bir değer olarak ölçülmesi en son akla gelir. Bu sağlık hizmeti veren uzmanlarca ölçülmediği için örneğin astım nedeniyle yaşam kalitesi alt üst olan bir çocuk bunu resim ile anlatabilir (Resim 13). Ancak tıp pratiği açısından önemli olan bilimsel tarz, bunun ölçülebilir bir hale getirilmesidir. Allerjik rinitte hapşırma, burun akıntısı, tıkanıklığı, gözlerde yanma veya atopik dermatit, ürtiker gibi dermatolojik allerjilerdeki ciddi kaşıntı da aynı anlamdadır. Bunların varlığı hastanın psikik, sosyal ve emosyonel yaşamını bozacaktır. Hasta bunu eğer uygun sorular sorulursa, anlatabilir hatta derecelendirebilir. Ancak çocuklar için, bu oldukça zordur. Çocuk tanım ve tarifte yetersiz kalabilir, aileden bilgi almak gerekebilir. Bu ise tam değerlendirmeyi mümkün kılamayabilir. Aynı FEV1 değerine sahip iki hasta arasında SYK farklı olabileceği gibi, düşük FEV1 değerine sahip bir hasta yüksek SYK sahip olabilir.¹³ Allerjik rinitte, burun tıkanıklığı ve hapşırmaya, dermatoallerjilerde kaşıntıya da bu açıdan bakmak gerekir. Bu nedenledir ki, fonksiyonel ölçütler her zaman psikososyal ölçekleri içeren SYK ile korele olmayabilir. Örneğin, allerjik rinit ve diğer allerjik hastalıklarda hastalığın aktivitesini gösteren en önemli markerlardan biri se-

rum ve mukozal ECP düzeyidir. Ancak, allerjik rinokonjonktivitli çocuklarda serum ve nazal mukozal ECP hastalık bulgusu olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre anlamlı yüksek olmasına karşın, bu yükseklik yaşam kalitesi skorları ile uyumlu bulunmamıştır.¹⁴ Sonuç olarak, hem çocuk hem de erişkinde semptom skoru, SFT ya da radyolojik tetkiklerle organik iyileşmeyi gösteren parametreler yanında, psikosoyal yön SYK ölçekleri ile tamamlanmalıdır. Çünkü, yaşam kalitesi insan varlığı için en üst fenomendir ve iyileştirilmesi sağlık açısından en nihai hedef ve amaç olmalıdır (Şekil 2).

Allerjik Hastalık ve Astımda Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçümü: Biyolojik ve Psikososyal Yaklaşım Bütünlüğü

Yukarıda belirtilenler ışığında, allerjik hastalık veya astımlı bir çocuk ve erişkinde, akut ve kronik semptomlar ve bu semptomların hastanın psikososyal yapısına olan etkileri sınıflanabilir. Biyolojik ve fiziksel anlamda astımlı bir çocuk ya da erişkin için özellikler benzerdir. Bunlar;

1. Hastanın yakınmaları ve semptomları
2. Fizik muayene bulguları (Hapşırma, hışıltı, ronküsler, raller, deride kaşıntı...)
3. Günlük değişkenlikleri ve kayıtları (diary)
4. Antienflamatuvar ve diğer yardımcı tedavi yanıtları
5. Bronkodilatör, krotikosteroid, antihistaminik vb ihtiyaçları
6. Acil servis başvuruları, ekonomik ve sosyal kayıplar (oyun, okul, iş, toplu aktivite...)
7. Solunum fonksiyon testleri ve diğer fonksiyonel gösterge sonuçları
8. Doktor memnuniyeti (Hasta ve doktor açısından)

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ise çocuğun ya da erişkinin bu fiziksel durumlarla ilgili olarak “algıladığı” biyo-psiko-sosyal boyutu yansıtır. Bu yansımada organik ve ruhsal boyutuyla kendisi (içsel ve dışsal olarak), sağlık hizmetinden etkilenen yönüyle hastalığı ve bireyin bu iki önemli sağlık boyutunu etkileyen çevre vardır. Bu bileşik boyutta bizim değerlendireceğimiz “algı”nın özellikleri şunlardır.⁸

1. Bu ölçülebilir bir algıdır
2. Sağlığa bakışı tamamlar: Biyokimyasal, klinik...vb ölçütlerle psikososyal ölçümü birleştirir (Biyo-psikososyal bütünlük).
3. Fiziksel bakışı psikolojik bakışla (felsefi) tamamlar.
4. “Semptom giderme ve yaşam süresini uzatma yeterli mi ?” sorusuna yanıt verir.
5. “Tedavide farmako-ekonomik avantaj hangi ilaçlarda ?” sorusuna yanıt verir.

Bu şekilde “algı” değerlendirilmesi sonucunda SYK ölçümünün sağlık hizmeti ve allerji-astım tıbbi pratiğinde sağladığı farklılıklar şunlardır;

1. Semptom, bulgu, SFT vb organdaki hastalık derecesini belirlerken psikososyal boyut tamamlanır
2. Çocuğun her gün yaşadığı fonksiyonel (fiziksel, emosyonel, sosyal) yaşam hakkında ve,
3. Psikososyal mikro (aile içi) ve makroçevre (okul, oyun...) hakkında bilgi verir.
4. Aynı tedavi ile iyilik hali ayrı olabilir (farmako-ekonomik). Bunu SYK ölçümü sağlayabilir.

Ancak tüm klinik bilimlerde olduğu gibi, SYK değerlendirilirken de, “genel” ve “özel” yaklaşımlar geçerlidir. Astım açısından bakılacak olursa, hastalıkta etiyo-patogeneze rol oynayan kronik bronşiyal inflamasyon ve akut ataklara yol açan sistemik etkenler, çocuk için genel pediatri yaklaşımını, erişkin için ise “genel dahiliye” yaklaşımını gerektirir. Yani hasta, yalnızca akciğer ve bronşları değildir. Astım, hem sistemik hastalıklardan etkilenebilir (diabet, obezite, kalp hastalıkları..), hem de sistemi etkileyebilir (hipertansiyon, migren..). Ancak mutlaka profesyonel anlamda tanısı, tedavisi ve izlemi özel bir uzmanlık alanına ihtiyaç vardır. Bu yaklaşımdan yola çıkarak, astım için, *genel SYK (generik) ölçekleri ve özel SYK (disease-specific) ölçekleri* birlikte kullanılmalıdır.^{15,16} (Şekil 3). Bu, allerjik rinit ve dermato-allerjiler için de böyledir.

Allerjik Hastalıklar ve Astımda Kullanılan Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçekleri

Tüm SYK ölçeklerinin sağlık uygulamasında kullanımındaki genel yaklaşım, astım için de geçerlidir. Bu nedenle, yukarıda belirtildiği gibi, astımda da, çocuk ve erişkinde genel ve özel SYK ölçekleri birlikte kullanılmalıdır.

1. Genel SYK (Generik) ölçekler: Çocuklarda genellikle kullanılan genel SYK ölçekleri, KINDL, PedQOL, CHQ, KidCOPE vb dir. Standardi-

Genel SYK Ölçekleri
(Generic Instruments)

+

Özel SYK Ölçekleri
(Generic Instruments)

||

İdeal Sonuç
(Complete Instrument)

ŞEKİL 3 ■ Allerjik hastalıklar ve astımda yaşam kalitesinin ideal ölçümü genel ve hastalık spesifik ölçekler birlikte kullanılarak elde edilebilir.

zasyon ve ergonomileri, erişkin ölçeklerine göre daha gelişmemiş haldedir. KINDL ölçekleri, Yüksel ve ark tarafından Türkçe' ye valide edilmiştir. Güvenirlilik ve geçerlilik çalışmaları da bitirilmiştir.¹⁷ Bu ölçek kullanılabilir ve referans gösterilebilir.^{17,18} Erişkinlerde en çok kullanılan SF-36 dir. Ancak WHOQOL, WHOQOL-Kısa vb da kullanılan diğer ölçeklerdir.

2. Hastalık spesifik (Disease specific) ölçekler: Çocuklarda en sık kullanılan ölçek, astım için PAQLQ dur. Ancak, CAQ da kullanılabilir. Allerjik rinit için ise, en çok kullanılan PRQLQ dur. Adölesanlar için, AdolRQLQ kullanılabilir. Hem PAQLQ hem de PRQLQ Yüksel ve ark tarafında valide edilmiş, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması bitirilmiştir.^{19,20} Erişkinlerde ise astım için en çok kullanılan AQLQ (Juniper) dir. Ayrıca AQLQ (Marks), LWAQ, St George, LAQ, RIQLQ vb da kullanılabilir. Erişkin allerjik rinit için ise hemen daima RQLQ kullanılmaktadır.

Jenerik ölçekler genel olarak tüm durumlardan (ekonomik, sosyal, diğer hastalıklar...) etkilendiği için, hafif ya da orta şiddetteki astım bulgularında, hasta ve normal grup arasında farkı algılayamayabilir. Ancak hastanın bir başka nedenle bozulan SYK' ni algılayabilir. Hastalık spesifik SYK ölçekleri, diğer bir hastalık durumu için SYK deki değişiklikleri algılayamaz ama, hastalık için generik ölçeklerin saptayamadığı SYK etkilenmesini belirleyebilir.^{12,17,19} Ayrıca, istenirse generik ölçek olarak, bunların dışında hastalıktan etkilenmeyi yansıtan psikososyal diğer enstrümanlar da kullanılabilir.²⁰ Bunlar SYK ölçekleri ile korele edilebilir. Örneğin SIP (sickness impact factor) ve davranışsal kontrol listesi (behavioral checklist) bunlardan en çok kullanılanlardır. Hatta daha da genel bir kavram olarak görsel-analog skala (visual analog scale) bile kullanılabilir. Görsel-analog skalada bir kağıda "1" den "10" a kadar rakam yazılır ya da bir cetvel üzerine dizilip, çocuğa, ailesine ya da erişkin bir hastaya, kendini hissettiği iyilik hali vb nin hangi sayıya uyduğu sorulur.

Allerjik Hastalıklar ve Astımda Kullanılan Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeklerinin Elde Edilmesi

Hem generik ölçeklerin, hem de özel ölçeklerin, her toplum, her kültür ve her yaş grubu için geliştirilmesi gerekir.^{8,13} Bu oldukça zor ve uzun bir işlemdir. Bu nedenle, bir ölçek ya bu durumlar için baştan geliştirilmesi ya da geliştirilmiş olan bir ölçek kullanılacak grup için valide edilmelidir. Bu validasyon, ölçeğin sahibinden gerekli izin alındıktan sonra, o dile çevrilmesi, geriye çevrilmesi ve kültürel adaptasyonu ile mümkün olur. Sonra da geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılır. Bu sonuçlar, uluslararası ulaşımı mümkün olan bir dergide yayımlandıktan sonra kullanılabilir ve bilimsel bir veri haline gelmiş olur. Ancak yine de kullanımı öncesi özel-

likle ilaç endüstrisi ve primer sağlık hizmeti dışı kullanımlar için orijinal ölçeğin sahibinden izin almak gerekir.

Allerjik Hastalıklar ve Astımda Kullanılan Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçekleri Alt Grupları (Domainleri)

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçekleri, yukarıda da belirtildiği gibi, generik ve hastalık spesifik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Her bir geliştirilen ölçekte, benzer ve ayrı domainler (alt alan başlıkları) vardır.^{13,16} Ölçekte, bu domainleri belli soru grupları temsil eder. Bu sorular, ölçekte, sıralı ya da karışık olarak yerleştirilebilir. Ölçek için bildirilen değerlendirme yöntemi (syntax) ile, bu soru grupları ayrı ayrı değerlendirilerek domain skorları; tüm sorular değerlendirilerek ise toplam skor elde edilir. Her bir soru ve domain için temel amaç o alanı özel olarak belirlemektir. Bu ölçeklerde yanıt tipi önemlidir. Yanıtlar;

- i. Var / yok
- ii. Sıralı yanıt (Likert tipi)
- iii. VAS (Görsel Eşdeğerlik Skalası, visual analog scale) olabilir.

Her bir ölçeğin genellikle negatif ve pozitif cevap değerlerini içeren ve değerlendirmeyi standart hale getiren olasılıkla otomatize formatı (syntax) vardır. Allerjik Hastalıklar ve Astımda kullanılan *generik ve hastalık spesifik ölçeklerin* domainleri genellikle;

- a. Semptoma yönelik
- b. Günlük aktiviteye yönelik
- c. Emosyonel durumuna yönelik
- d. Psikik duruma yönelik
- e. Kronisiteye yönelik
- f. Fiziksel duruma yönelik
- g. Toplam skor şeklindedir.

I. Astımda Kullanılan Sağlıkta Yaşam Kalitesi Ölçekleri

1a. Çocukluk Çağında Astımda Kullanılan Generik SYK Ölçekleri

KINDL

Çocuklar için, Türkçe'ye validasyonu yapıp, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması bitirilmiş bir ölçektir.^{17,18} Bu ölçeğin, çocuklar için üç, aileler için ise iki ayrı formu vardır. Yaş grubuna göre Kiddy-KINDL 0-4 yaş grubu için, Kid-KINDL 8-12 yaş grubu için görüşmeci tarafından (interview-administrative) uygulanır. Kiddo-KINDL ise 12-16 yaş grubu içindir ve çocuk tarafından doldurulur (self-administrative). Aile anketi olarak da 4-8 yaş ve 8-16 yaş olarak iki ayrı formu vardır. Hastaların semptom skoru, solunum fonksiyon testi ve diğer fiziksel ölçütleri ile karşılaştırılabilir.

Diğer Ölçekler

Türkçe'ye çevrilen ancak geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış olan, yapılmamış yada henüz tamamlanmamış birkaç ölçek daha mevcuttur. Bunlardan ilk çevirisi yapılan "PedsQoL" dur.²¹ Ayrıca, "Child Health Questionnaire" (CHQ) Türkçe'ye çevrilmiştir ve validasyonu tam olarak yapılmıştır.²² Dünya'da kullanılan diğer bir ölçek "KidCOPE" dur, ancak Türkçe çevirisi bile yoktur.²³

İb. Erişkinlerde Astımda Kullanılan Genetik SYK Ölçekleri

SF-36

Erişkin hastalar için astımda en sık kullanılmış genetik ölçektir. Değişik çalışmalarda, domainleri ve toplam skorları, astım için fonksiyonel testlerle (ağırlık derecesi, semptom skoru, FEV1 değeri..vs) korele bulunmuştur. Türkçe'ye validasyonu yapılmış, geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları bitirilerek refere edilebilir hale getirilmiştir.²⁴

Diğer Ölçekler

WHOQOL ve WHOQOL-kısa daha az kullanılan çeviri aşaması tamamlanmış ölçeklerdir.²⁵ Ancak geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları bitirilmemiştir. Bunun dışında erişkinlerde SIP (Sickness Impact Factor) da kullanılabilir, ama Türkçe'ye validasyonu yapılmış bir formu yoktur.

İc. Çocukluk Çağında Astımda Kullanılan Hastalık Spesifik SYK Ölçekleri

PAQLQ

PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) 7-17 yaş çocuklar için Juniper ve ark tarafından geliştirilmiş olup Türkçe'ye Yüksesel ve ark tarafından valide edilmiştir. Bu ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları bitirilmiş ve yayın haline getirilmiştir.¹⁹ Ölçek 23 soru ve 3 domainden oluşur: semptom, aktivite kısıtlaması ve emosyonel fonksiyon. Bu 3 domain ve 1 toplam olmak üzere 4 skor elde edilir. Her bir soru 7 puandır. PAQLQ'nun semptomatik ve asemptomatik astımlı çocuklarda yaşam kalitesi farkını ayırt edebildiği gösterilmiştir. Hastalardan elde edilen sonuçlar, hastaların genetik SYK ölçekleri ve hastalığın klinik ağırlığının göstergeleri olan PEF değişkenliği, beta-agonist gereksinimleri ile korele bulunmuştur. Bunlar arasında en zayıf korelasyon FEV1 iledir. Hatta bazı serilerde FEV1 ile skorlar arasında ilişki saptanmamıştır. Bu da göstermektedir ki fonksiyonel parametreler her zaman yaşam kalitesi ile paralellik göstermemektedir.

CAQ

Bu ölçek (Childhood Asthma Questionnaire) ayrı yaş grupları için 3 form halinde geliştirilmiştir. Form A: 4–7 yaş, Form B: 8–11 yaş, Form C: 12–16 yaş. Hastaların yanıtı “evet / hayır” olarak alınır. Fonksiyonel yeti “gülen yüz” şekli ile tanımlanır. Hastalık spesifik ölçek olmasına rağmen genel aktivite soruları da vardır.²⁶ Astım ağırlığı ile zayıf korelasyon saptanmıştır. Ölçeğin çocuklarda gece semptomları ile anlamlı korelasyonu vardır, ancak, Türkçe’ye validasyonu ve diğer çalışmaları yapılmamıştır. Bu nedenle kullanımı mümkün değildir.

PADQLQ

Bu ölçek (Pediatric Allergic Disease Quality of Life Questionnaire) birden çok allerjik hastalığa sahip olan çocukların yaşam kalitelerini tek bir form ile değerlendirebilmek için geliştirilmiştir.²⁷ Amaç, aslında, allerjik hastalığın fizyopatolojisi ile uyumludur. Çünkü allerjik hastalık, sistemik bir hastalıktır. Bu nedenle, bir hastada birden çok mukoza tutulumu olabilir. Bu en sık allerjik rinit ve astım birlikteliğinde gözlenir. Genel popülasyonda %5–10 olan astım sıklığı, allerjik rinitli popülasyonda %20–70 e çıkmaktadır. Bu nedenle, astımlı çocuğun yaşam kalitesini, birlikte görülen diğer allerjik hastalık etkileyebilir. Bu ölçekte hem astım, hem rinit, hem de diğer deri, gastrointestinal vs sisteme ait sorular vardır. Sonuçlar astımlı ve rinitli hastada hastalık spesifik skorlarla (PAQLQ, PRQLQ vs) ve semptomlarla korele bulunmuştur. Bu ölçeğin diğer dillere çevrimi ve yaygın kullanımı kabul görmemiştir. Türkçe’ye validasyonu yoktur.

Çocuklar İçin SYK yı Etkileyen Diğer Psikososyal Ölçekler

Giriş bölümünde belirtildiği gibi, çocuk ve erişkinler için, SYK ölçekleri dışındaki psikometrik ölçekler de, yaşam kalitesi ölçekleri ile birlikte ya da tek başlarına kullanılabilir. Bunları sonucu da, hastaların yaşam kalitesi konusunda indirekt bilgi verebilir. Bu açıdan bakıldığında, astımlı çocuklar için SYK yı etkileyen psikososyal ölçekler arasında, VAS (görsel skala), çocuk davranış kontrolü (child behaviour checklist), kişisel kontrol ve rol yetenekleri skalası (Personal Adjustment and Role Skills Scale), semptom çizelgesi (Brief Symptom Scale), algılanan stres skalası (Perceived Stress Scale), aile ortamı değerlendirme skalaları (Family Environment Scale ...) sayılabilir. Ayrıca astım ve kistik fibrozis gibi çocukluk çağının kronik solunum yolu hastalıkları çocuğun yaşam kalitesini kötü yönde etkilemesi yanında anne ve babanın da yaşam kalitesini doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyebilir.^{16,28} Bunlarında çocukluk çağı astımı ve yaşam kalitesi bağlamında göz önünde bulundurulması ve ölçümünün yapılması önerilmektedir.

Id. Erişkinlerde Astımda Kullanılan Hastalık Spesifik SYK Ölçekleri

AQLQ (Juniper)

AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), erişkinlerde kullanılmak üzere, Juniper ve ark tarafından geliştirilmiştir ve 32 soru ve 4 domainden oluşmaktadır: semptom, emosyonel, çevresel etkilenme ve aktivite kısıtlaması.²⁹ Her bir soruya 7 puanlık yanıt verilir. Bu ölçek, semptomatik hasta ayırımı yapabilir ve hatta akut ataklardaki hastalara uygulaması bile yapılmıştır. Tüm domainler için, astımlı erişkin hastalarda semptomatik olanlarda ayırt edici bulunmuştur. Uzun süreli izlemde, klinik olarak kullanılan astım ağırlık, semptom skoru ve generik SYK ölçekleri ile oldukça korele bulunmuştur. SIP ve astım kontrolü ile de koreledir, ancak FEV1 ile korele bulunmamıştır. Akut astım ataklarında da, semptomlarla skorlar korele, FeV1 ile ise değildir. Ölçeğin, Türkçe çevirisi yapılmış olup, geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları halen devam etmektedir.

AQLQ (Marks)

Erişkinler için geliştirilen bu ölçek, 20 soru ve 4 domainden oluşur: nefes darlığı, retraksiyonlar, ruh hali (mood disturbance), sosyal etkilenme, sağlık algısı.³⁰ Ölçek, astım tedavi skoru ile korele, ama FEV1 ve bronşiyal hiperreaktivite ile non-korele bulunmuştur. Uzun süreli izlemde, semptom skoru ile korele, ama PEF ile non-korele bulunmuştur. Hastaların SIP değerleri ile de bir korelasyon saptanmamıştır. Bu ölçeğin Türkçe validasyonu halen yoktur.

LWAQ

Bu ölçek (LAQ, Living with Asthma Questionnaire), çok geniş kapsamlı bir psikososyal değerlendirme sağlar. 68 soru ve 11 domainden oluşur: Sosyal, spor, tatil, uyku, iş, nezle, morbidite, diğerlere etki, ilaç gereksinimi, cinsiyet, disfori, tutum.³¹ Cevaplar 3 puan üzerindedir. Skorlar, steroid kullanımı, PEF, SIP ile korele bulunmuştur. Bu ölçeğin Türkçe validasyonu mevcut değildir.

St George Solunum Ölçeği

Erişkin hastalarda astım ve KOAH da kullanılmak üzere geliştirilmiştir (32). 76 sorudan oluşur. 3 domaini vardır: semptom, aktivite, günlük hayata etki. Özellikle KOAH'lılarda kullanılmaktadır. Astımlılarda da 6 dakika yürüme testi, dispne skoru ile ölçeğin skorları arasında korelasyon bulunmuş, ama FEV1 ile bulunamamıştır. Ayrıca diğer generik ölçekler ile, St George skorları arasında korelasyon saptanamamıştır. İlaç kullanımına ait geniş çalışmalar olmamakla birlikte, tedavi etkinliği izleminde astımda bu ölçek etkili bulunmamıştır. Erişkin hastalarda ülkemizde oldukça sık bir şekilde kullanılmasına karşın, prosedürüne uygun bir şekilde validasyonu yapılmamış olup, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yayınlan-

mamıştır. Ölçeğin şu anda ülkemizde kullanılan şekli sadece Türkçeye çevirisi yapıp kullanılan formudur.

LAQAA

Bu ölçek (Life activity questionnaire for adult asthma), astımlı erişkinlerin günlük yaşamlarına hastalığın etkisini araştırmak için geliştirilmiştir. 70 soru ve 7 domainden oluşur: Fiziksel, emosyonel, iş, ev dışı ortam, ev bakımı, yeme, içme. 5 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Kullanımı dünyada oldukça sınırlı olmuştur. Türkçeye de henüz valide edilmemiştir.

QOL- RIQ

55 soru ve 7 domainden oluşan bu ölçeğin (Respiratory Illness Quality of Life Questionnaire) hem KOAH hem de astım için kullanılması planlanmıştır.³³ Oldukça uzun soruları olan karmaşık bir ölçektir. Bu nedenle, klinik uygulamalarda başarılı bulunmamıştır.

Erişkinler İçin SYK yı Etkileyen Diğer Psikososyal Ölçekler

Çocuklarda olduğu gibi erişkinlerde de, SYK ölçekleri ile birlikte ya da bağımsız olarak kullanılan diğer ölçekler mevcuttur. Bunların başlıcaları, standart gamble ve feeling thermometer'dır. SIP ve çocuklar için yukarıda bahsedilen diğer psikososyal ölçüm metodları, erişkin astımda da kullanılabilir.

II. Allerjik Rinitte Kullanılan Sağlıkta Yaşam Kalitesi Ölçekleri

Allerjik rinitli hastalarda kullanılan yaşam kalitesi ölçeklerinin sayısı, astımda kullanılanlara göre oldukça azdır. Bunun nedeni, olasılıkla morbidite açısından astımın günlük yaşamı daha fazla etkilemesi, komplikasyonlarının daha ağır olması ve sekel bırakması nedeniyle yaşam kalitesi ölçümüne ait ihtiyacın daha fazla olmasıdır. Bu nedenle, astıma ait yaşam kalitesi ölçekleri daha erken geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Allerjik rinite ait yaşam kalitesi ölçekleri çok daha geç geliştirilmiş ve maalesef değişik seçenekler sunulamamıştır.

Ila. Çocukluk Çağında Allerjik Rinitte Kullanılan Generik SYK Ölçekleri

PRQLQ

Juniper ve ark tarafından geliştirilmiş olan PRQLQ (Pediatric Rhinconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) Yüksel ve ark tarafından Türkçeye çevrilmiş olup geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yayına hazırlanmıştır.³⁴ Bu nedenle, Türkçe form kaynak gösterilerek kullanılabilir haldedir. Ölçeğin, çocuğun algılama durumuna göre, kendisi ya da görüşmeci tarafından doldurulacak iki ayrı kullanım formu vardır. Ölçek, 23

sorudan ve 4 domainden oluşmaktadır. Hem domain skorları, hem de toplam skorlar, hastaların semptom skoru ve ilaç kullanım skoru ile korele bulunmuştur. Ancak astımda olduğu gibi nazal akım hızları ve nazal yangı göstergeleri ile korelasyon saptanmamıştır.¹⁴ Ölçeğin Türkçe formu ekler bölümünde verilmiştir.

ADOLRQLQ

Adölesan yaş grubu da, çocukluk çağında değerlendirildiği için, AdolRQLQ (Adölesan Rhinokonjunctivitis Quality of Life Questionnaire) dan da burada söz edilecektir. Ölçeğin adölesan yaş grubunda, 12 yaş üzerinde, kullanımı söz konusudur. Bu nedenle, sadece çocuğun kullanabileceği formu vardır. Ölçek 25 sorudan ve 6 domainden oluşmaktadır. Ölçeğin PRQLQ'da olduğu gibi semptom skorları ve ilaç kullanım skorları ile korelasyonu vardır ancak fonksiyonel ve biyokimyasal parametrelere korelasyonu bulunmamıştır. Türkçe'ye geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yoktur.

Çocukluk çağında, allerjik rinit ve konjonktivitli olgularda yaşam kalitesini değerlendirmek için PRQLQ dışında standardize edilmiş başka bir ölçek yoktur.

IIb. Erişkinlerde Allerjik Rinitte Kullanılan Generik SYK Ölçekleri

RQLQ

Erişkinler için Juniper ve ark tarafından geliştirilen ve dünyada en sık kullanılan allerjik rinokonjunktivit ölçeğidir (35 Ölçek 28 soru ve 7 alt domainden oluşmaktadır. Allerjik rinit bulguları yanında, allerjik konjunktivit bulguları, SYK'da beklenen fiziksel, emosyonel ve psikososyal yönleri ile sorgulanır. Çocukluk çağında kullanılan PRQLQ'da olduğu gibi, RQLQ'da da semptomlar ve ilaç ihtiyacı ile yaşam kalitesi tutarlılığı koreledir, ancak biyolojik markerlar ve direkt fonksiyonel parametreler (nazal inspiratuar peak flow metre vs) arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu da göstermektedir ki, yaşam kalitesinin psikososyal yönüyle değerlendirilmesinde ayrı bir klinik kritere gerek vardır ki bu da SYK ölçekleri olmalıdır.

Bilindiği üzere ölçme ve değerlendirme açısından klinik değişkenlerin hastadan sorgulanması, SYK skorlarının değerlendirilmesinden çok daha kolaydır. Çünkü SYK ilişkili soruların bazıları keyfi skalalarla ilişkili olup, bunların herhangi bir birimi yoktur. Bu problemleri aşmak için minimal önemli farklılık (MID) terimi ile tanımlanan değişim ölçütü kullanılmaktadır. Örneğin, RQLQ skorundaki 0.5 puandan daha büyük bir değişim o skor için MID' i yansıtır.⁹ 1.0' lık değişim, SYK' de orta düzeyde bir değişimi; 1.5 puan ve üzeri bir değişim, büyük bir değişimi tanımlar.

Bu ölçeğin, Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Yüksel ve ark tarafından tamamlanmıştır ve bu hali ile kullanılabilir ancak yayınlanmadığı için henüz kaynak gösterilemez.

MiniRQLQ

RQLQ'nun 28 sorudan oluşması rutin hasta hizmetinde kullanımını bir miktar zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, aynı araştırmacı tarafından daha kısa formu olan, 14 soru ve 5 domainden oluşan miniRQLQ geliştirilmiştir. MiniRQLQ skorlarının RQLQ ile paralel olduğu, ancak domainler açısından belirleyiciliğin daha az olduğu gösterilmiştir. Araştırmalar dışındaki rutin poliklinik hizmetinde kullanımı onaylanmıştır. Bu ölçeğin de Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Yüksel ve ark tarafından tamamlanmış ve ancak yayınlanmamıştır.

WPAI-AS

Allerjik rinokonjonktivit belirtilerinin iş ve okul yaşamında üretkenliği azalttığı bilinmektedir. WPAI-AS (Work Productivity and Activity Impairment-Allergy Specific) ölçeği, allerjik rinokonjonktivit işyeri üretkenliği, okulda öğrenme aktivitesi ve günlük aktiviteler üzerine etkisini ölçmek için geliştirilmiştir.³⁶ Bu ölçek, günlük üretkenliğe sahip bireyin allerjik rinokonjonktivitini fonksiyonel olarak değerlendirerek hastalığın ve tedavinin ekonomik etkilerini belirler. Allerjik rinokonjonktivit sıklığı, semptomları ve tedavide kullanılan antihistaminiklerin santral yan etkileri göz önüne alındığında mutlaka kullanılması gereken bir enstrümandır. Ancak WPAI-AS ve benzeri ölçekler, psiko-ekonomik detayı verir. Belki bu yönüyle, SYK ölçeklerinin yaşam kalitesini en çok etkileyen sağlık dışı yaşam kalitesi etkeni olan, hastalığın ve tedavisinin ekonomik boyutunu belirler. Ancak WPAI-AS vb ölçeklerin Türkçe'ye çevrilmiş ve valide edilmiş herhangi bir formu yoktur.

SONUÇ

Çocukluk çağı ve erişkinlerde allerjik hastalıklar ve astım en sık görülen kronik hastalıklardır. Mortalitesi düşük ancak morbiditesi yüksek olan bu kronik hastalık grubu, sadece bireysel biyo-psiko-sosyal yapıyı değil, toplumun biyo-psiko-sosyal yapısını etkilemektedir. Bu nedenle, klinik izlemlerinde geleneksel enstrümanlar yanında biyo-psiko-sosyal yapının "psiko-sosyal" kısmını da içeren değerlendirmeyi yapabilecek enstrümanlar da kullanılmalıdır. Bu, ancak, sağlık hizmetinin nihai hedefi olan "yaşam kalitesi" nin değerlendirilmesi ile mümkün olabilir. Bu değerlendirme, allerjik hastalıklar ve astım için geliştirilen generik ölçeklerle hastayı global anlamda, hastalık spesifik ölçeklerle de özel anlamda birlikte değerlendirerek olabilir.

Kaynaklar

1. Panettieri RA Jr, Covar R, Grant E, ve ark. Natural history of asthma: persistence versus progression-does the beginning predict the end? J Allergy Clin Immunol 2008 ;121 :607-13.

2. Yüksel H, Dinç G, Sakar A, ve ark. Prevalence and comorbidity of allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in western Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008 ;18 :31-5.
3. Kurt E, Metintaş S, Basyiğit I, ve ark. PARFAIT Study of Turkish Thoracic Society Asthma-Allergy Working Group. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007 ;18 :566-74.
4. Yüksel H, Sakar A, Dinç G, ve ark. The frequency of wheezing phenotypes and risk factors for persistence in aegean region of Turkey. *J Asthma* 2007 Mar;44(2):89-93.
5. Juniper EF, Guyatt GH. Asthma and Allergy. In: Quality of life and Pharmacoeconomics in clinical trials. Ed Spiker B. 2th edition. Lippincott-Ravens Publ. Philadelphia. 1996; 977-82.
6. Juniper EF, O'Bryne PM, Ferrie PJ, ve ark. Measuring asthma: Control Clinic Questionnaire or Daily Diary? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1330-1334.
7. Annett RD. Assessment of health status and quality of life outcomes for children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107: S473-81.
8. Bowling A. Measuring health: a review of quality of life measurement scales. Open University Press, Buckingham, 1997.
9. Juniper EF. Paediatric asthma quality of life questionnaire: background information and interviewing tips. McMaster University Medical Centre. QOL Technologies Inc; 1994.
10. Constitution of the World Health Organization. Handbook of Basic Documents. Geneva, Switzerland: Palais des Nations, World Health Organization; 1952:3-20.
11. Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. Measuring Health Status. London, England: Croom Helm; 1986.
12. Annett RD. Assessment of health status and quality of life outcomes for children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107: S473-81.)
13. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, ve ark. Validation of the standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115:1265-1270.
14. Yüksel H, Yılmaz O, Söğüt A, ve ark. Correlation of quality of life with clinical parameters and ECP levels in children with allergic rhinoconjunctivitis. *Int arch allergy immunol* 2008 (baskıda)
15. Landgraf JM, Abetz LN, Ware JE Jr. Child Health Questionnaire: A User's Manual. Boston, MA: Health Institute, New England Medical Center; 1996.
16. Yılmaz O, Söğüt A, Gülle S, ve ark. Sleep quality and depression-anxiety in mothers of children with two chronic respiratory diseases: asthma and cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008 (baskıda).
17. Eser E, Yüksel H, Baydur H, ve ark. Testing psychometric properties of the Turkish version of the KINDL-R, generic HRQoL measure for children. *Turkish J of Psychology* 2008 (baskıda).
18. http://www.kindl.org/sprachen_e_tuerk.html
19. Yüksel H, Yılmaz O, Kırmaz C, Eser E. Validity and reliability of the turkish translation of pediatric asthma quality of life questionnaire. *Turkish J Pediatr* 2008 (baskıda).

20. Majani G, Callegari S, Pierobon A, ve ark. A new instrument in quality of life assessment: the Satisfaction Profile (SAT-P). *Int J Ment Health* 1999;28:77-82.
21. Çakın Memik N, Ağaoğlu B, ve ark. [The validity and reliability of the Turkish Pediatric Quality of Life Inventory for children 13-18 years old]. *Turk Psikiyatri Derg* 2007; 18: 353-63. Turkish.
22. Özdoğan H, Ruperto N, Kasapçopur O, ve ark. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Turkish version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: S158-62.
23. Spirito A, Stark LJ, Williams C. Development of a brief coping checklist for use with pediatric populations. *J Pediatr Psychol* 1988; 13: 555-74.
24. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, ve ark. Kısa Form- 36 (KF-36)nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği: Romatizmal hastalığı olan bir grup hasta ile çalışma. *İlaç ve Tedavi Dergisi Cilt 12, Sayı 2, 1999; 102-106.*
25. Fidaner H, Elbi H, Fidaner C, ve ark. Yaşam kalitesinin ölçülmesi, WHOQOL-100 ve WHOQOL-BREF. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1999; 7: 5-13.
26. French DJ, Christie MJ, Sowden AJ. The reproducibility of the Childhood Asthma Questionnaires: measures of quality of life for children with asthma aged 4-16 years. *Qual Life Res* 1994; 3: 215-24.
27. Roberts G, Hurlley C, Lack G. Development of a quality-of-life assessment for the allergic child or teenager with multisystem allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 491-7.
28. Yüksel H, Sögüt A, Yılmaz O, ve ark. Evaluation of sleep quality and anxiety-depression parameters in asthmatic children and their mothers. *Respir Med* 2007; 101: 2550-4.
29. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire *Chest* 1999; 115: 1265-70.
30. Marks GB, Dunn SM, Woolcock AJ. An evaluation of an asthma quality of life questionnaire as a measure of change in adults with asthma. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1103-11.
31. Hyland ME, Finnis S, Irvine SH. A scale for assessing quality of life in adult asthma sufferers. *J Psychosom Res* 1991; 35: 99-110.
32. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-7.
33. Maille AR, Koning CJ, Zwinderman AH, ve ark. The development of the 'Quality-of-life for Respiratory Illness Questionnaire (QOL-RIQ)': a disease-specific quality-of-life questionnaire for patients with mild to moderate chronic non-specific lung disease. *Respir Med* 1997; 91: 297-309.
34. Yüksel H, Yılmaz Ö, Sögüt Ö, Kırmaz C. Validation and reliability study of the Turkish version of pediatric rhinitis quality of life questionnaire. *Turk J Pediat* 2008 (Baskıda).
35. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 364-9.
36. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4: 353-65.



Mikobakteriler ve Allerji

Dr. A. Berna Dursun

Gelişmiş ülkelerde son yıllarda allerjik hastalıkların prevalansında ki artış dikkat çekicidir. Nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, batı tipi yaşam tarzı, küçülen aile yapısı, allerjen maruziyetinin artması, hayat standartlarında düzelme; hava kirliliği-sigara dumanı-egzos gazlarına maruziyet, çocuklukta geçirilen enfeksiyonlarda azalma ve aşılama programlarındaki değişikliklerin bu artışta etkili olduğu kabul görmektedir. Kala-balık ailelerde yaşayan ve kreşe daha küçük yaşlarda başlayan çocuklarda allerjik hastalık görülme oranının daha düşük olduğunun saptanması enfeksiyonlarla allerjik hastalıklar arasındaki ilişkiye temel oluşturan ilk verilerdir. Epidemiyolojik bulgular enfeksiyonlara hayatın erken döneminde maruz kalma sonucunda mikrobik uyarıların T-helper 1/ T-helper 2 (Th1/Th2) dengesini etkileyerek immün yanıtı Th1 yönüne çevirdikleri ve bu yolla atopi gelişimini engelledikleri “hijyen hipotezi” görüşünü desteklemiştir.^{1,2}

Organizmaya alınan allerjenin “antijen sunan hücre (ASH)” ile karşılaşmasıyla immün yanıt başlamaktadır. Antijen, ASH içinde lizozomal enzimler ile küçük peptid yapılara dönüştürüldükten sonra bölgesel lenf bezlerinde T lenfositlere sunulmaktadır. Antijen sunumu ASH ile CD4+Th hücrelerinin karşılıklı olarak etkileşime girmeleri ile gerçekleşir. Ek olarak aynı zamanda aksesuar moleküllerin de devreye girmesi ile hücre içi sinyal iletimi aktiflenir. Bu aşamada sunulan antijenin niteliğine, ortamdaki sitokinlere ve kişinin genetik yapısına bağlı olarak Th0 hücreler farklı sitokin grubunu sentezleyen T hücrelerine dönüşmektedir. Th-1 hücreler interlökin 2 (IL-2), tümör nekroz faktör (TNF)- α ve interferon (IFN)- γ sentezler ve başlıca tüberküloz, lepra gibi granülomatöz hastalıklardaki gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarından sorumlu olurlar. Th-2 dönüşümünü gerçekleştiren hücrelerden ise IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) salgınır. Bu sitokinlerden IL-4 ve IL-13 B hücrelerinden allerjen spesifik immünglobülin E (IgE) sentezini düzenlerken, IL-5 allerjik inflamasyonunun en karakteristik hücresi olan eozinofilleirni yaşam süresini, olgunlaşmalarını ve aktivasyonlarını arttırır. IL-13ün ise mukozal inflamasyonu, epitel hasarını, eozinofil toplanmasını, bronşiyal hiperreaktiviteyi ve düz kas hipertrofini başlatmak gibi etkileri vardır. Th2 sitokinler allerjik inflamasyonu başlatırken, Th1 hücrelerinden salınan IFN- γ ise bu etkiyi güçlü bir şekilde antagonize eder.³ Ancak, seksenli yılların başında ortaya atılan bu hijyen hi-

potezi, Th2 yanıtla karakterize allerjik hastalıkların artışı ile birlikte Th1 yanıtla karakterize Crohn hastalığı, tip 1 diabet, multipl skleroz gibi hastalıkların prevalansındaki artışı açıklamaya yeterli olamamıştır. Alternatif hipotez olarak modern yaşam şartlarının regülatuar T hücreleri ve regülatuar antijen sunan hücrelerde defektif matürasyona yol açtığı, dolayısıyla Th1/Th2 dengesinden ziyade T efektör/T regülatuar dengesinin çok daha önemli olduğu ileri sürülmüştür.⁴ Regülatuar T hücre aktivitesinde defektler allerjik hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları ve otoimmün hastalıklar gibi farklı hastalıkların ortaya çıkışına yol açabilir. Regülatuar T hücre fonksiyonları ile ilişkili Foxp3 transkripsiyon faktöründeki genetik defektin bu farklı hastalık gruplarını bir arada içeren IPEX sendromuna neden olduğu hayvan ve insanlarda gösterilmiştir. Benzer şekilde multipl sklerozda, allerjik hastalıklarda, inek sütü intoleransında, inflamatuvar barsak hastalıklarında da regülatuar T hücre fonksiyon bozukluğuna ait deliller bulunmuştur.⁵

Mikroorganizmalar sadece infeksiyonlara yol açmakla kalmaz, aynı zamanda evrimsel gelişimimizin bir parçası olarak zararsız da bulunabilirler. Çevremizde pek çok mikroorganizma ya da komponentleri fizyolojimizin bir parçası olarak bulunmaktadır. Endotoksinlerdeki lipopolisakaritler, parazitler ve mikobakterilerin varlığı hijyen hipotezinin biraz daha genişletilerek sadece infeksiyonlara maruziyetin azalması ile ilişkili değil, bazı çevresel nispeten zararsız mikroorganizmalarla karşılaşmanın immün sisteme toleransı öğrettiği ve kontakta uygun-doğru bir regülatuar T hücre düzeyine yol açtığı “eski dostlar” (*Old Friends*) hipotezinin ortaya çıkmasına yol açmıştır.⁶

Mikobakteriler bu hipotezin her iki varyantında da yer alan organizmalardır. Seksenden fazla türü mevcut olan mikobakterilerin neredeyse tamamı saprofitik olarak toprakta ve suda yaygın olarak bulunurlar, bu nedenle mikobakteri maruziyeti insanlığın evrimi boyunca kaçınılmaz olmuştur. Patojen olan *Mycobacterium tuberculosis* ile ise dünya nüfusunun 1/3’ü enfektedir. Tüberküloz maruziyetinden sonra, çoğu kişide enfeksiyon latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI) olarak herhangi bir klinik belirti vermeksizin kalırken, enfekte kişilerin %5’inde ise 3-4 yıl içinde progresif tüberküloz gelişmektedir. Birçok birey de virulansı azaltılmış *M. bovis* suşundan elde edilen Bacille Calmette Guérin (BCG) ile aşılanır (5).

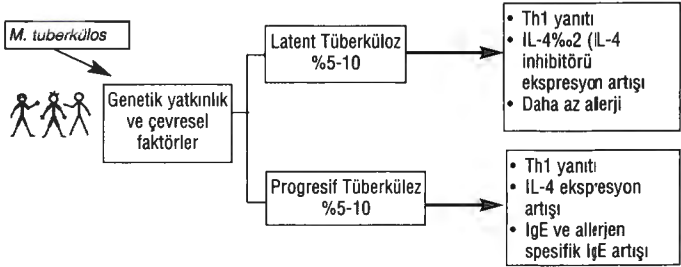
Mikobakterilerin lipoproteinleri makrofajlardaki “toll-like” reseptörlere (özellikle TLR-2) bağlanarak IL-12 yapımına neden olurlar. IL-12 etkisiyle Th1 hücrelerden IFN- γ ve TNF- α gibi Th2 sitokin yanıtını baskılayan sitokinler salgınır³ Yani teorik olarak tüberkülozun allerjik hastalıklardan koruması beklenmektedir.

Başta Avrupa ülkeleri olmak üzere 23 ükeden 235 477 çocuğu kapsayan bir epidemiyolojik analizde, bu ülkelerin Dünya Sağlık Örgütü’ne bildirdikleri tüberküloz hastalığı ile astım, allerjik rinokonjonktivi ve atopik

dermatit prevalansı karşılaştırıldığında ters bir ilişki görülmüştür. Tüberküloz bildirim hızında 25/100 000'lik bir artışın hışıltı epizodlarında %4,7 azalmaya yol açtığı hesaplanmıştır. Son bir yıl içinde allerjik rino-konjonktivit semptomları da tüberküloz bildirim hızı ile ters korelasyon göstermiştir.⁷ Ülkemizden yapılan bir araştırmada da, erişkin 66 aktif, 31 inaktif tüberkülozlu hasta allerji öyküsü açısından sorgulanmış, deri testleri yapılarak total ve spesifik IgE düzeylerine bakılmıştır. Atopi oranı aktif akciğer tüberkülozlu olgularda (%15) sağlıklı popülasyon (%25) ile benzer, ancak inaktif tüberkülozlu olgulardan (%48,4) daha düşük bulunmuştur.⁸ Bu bulguların aksine, özellikle ekvatora yakın gelişmekte olan ülkelerde tüberkülozlu hastalarda baskın yanıt Th1 olmakla beraber, astım gibi Th2 aracılı hastalıkların sık olduğu gelişmiş ülkelerdekinden bile yüksek IL-4 düzeylerine de rastlanmıştır.⁹ Ek olarak çeşitli araştırmacılar başarılı tüberküloz tedavisi ile artmış IgE düzeylerinde azalma gözlenildiğini tespit etmişlerdir.¹⁰⁻¹² Kontrole göre karşılaştırıldığında tüberkülozlu hastalarda daha yüksek allerjen spesifik IgE düzeyleri saptanmıştır.¹¹ Bu bulgulara dayanarak, aktif tüberküloz gelişen hastalarda baskın yanıt Th1 olmakla birlikte *M. tuberculosis* veya allerjenlere karşı uygun olmayan bir Th2 tipi yanıtı genetik yatkınlık olabileceği de ileri sürülmektedir.⁵

Aktif tüberküloz gelişen kişilerle karşılaştırıldığında, enfeksiyonu sınırlayabilen ve latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olan kişilerde immünoloji daha farklıdır. Bu kişilerin artmış IL-4 yanıtından ziyade IL-4 antagonisti olan IL-4%2 ekspresyonu etmeye meğilli oldukları gösterilmiştir.¹³⁻¹⁴ (Şekil 1). Mikobakteriyal maruziyetle allerjik hastalık ilişkisi değerlendirilirken, maruziyetin kanıtı olarak tüberkülin deri testi (TDT) pozitifliği ele alınmaktadır. Ancak TDT pozitifliğinin nedeni latent tüberküloz enfeksiyonunun yanı sıra BCG aşılmasına ve/veya ortamda bulunan çapraz reaktif saprofit mikobakterilerin maruziyeti olabilir.¹⁵ Bu nedenle TDT pozitifliği ile allerjik hastalıklar ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Efektör T hücrelerinden IFN- γ salgılamasına dayalı testler (ör: ELISPOT) ile LTBE'na sahip kişilerde bu araştırmalar yapıldığında sağlıklı sonuçlar alınabilecektir.⁵

Japonya'dan yapılan epidemiyolojik çalışmada allerjik hastalıklar ile TDT yanıtı arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Altı ve 12 yaşlarında BCG öncesi rutin TDT uygulanan 867 çocuk üzerinde yapılan bu çalışmada, 12 yaşında TDT yanıtı ile aynı yaşta total ve allerjen spesifik IgE düzeyleri arasında negatif korelasyon gösterilmiştir.¹⁶ Bu çalışmadaki TDT yanıtlarının oldukça büyük olması, başka testlerle kanıtlanmamış olsa da, bu pozitif yanıtın latent tüberküloz enfeksiyonuna bağlı olabileceğine işaret etmektedir. Tüberküloz insidansının oldukça yüksek olduğu Güney Afrika'dan yapılan diğer bir çalışmada da aynı şekilde ortalama TDT yanıtının 18 mm. bulunması, LTBE lehine kabul edilmiştir. Bu popülasyonda TDT pozitif olan çocukların, negatif olanlara göre daha az allerjik rinite



ŞEKİL 1 ■ Tüberküloz ve allerjik yanıt.⁵

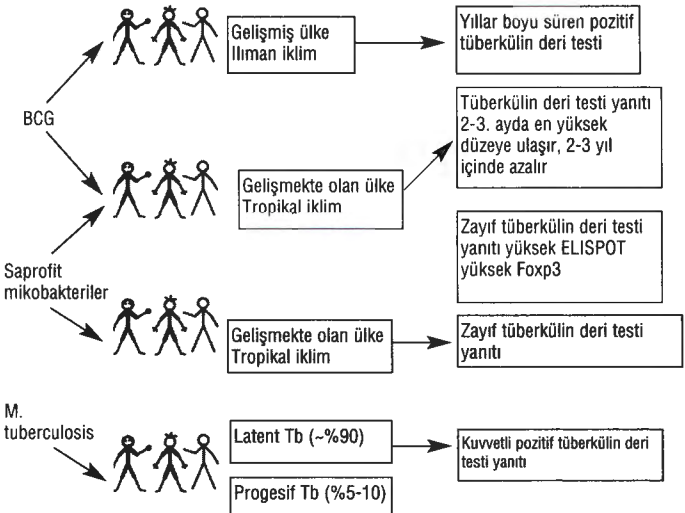
sahip oldukları gözlenmiştir. TDT yanıtının boyutu ile özellikle allerjik rinit olmak üzere allerjik hastalıklar semptom skorları arasında da negatif korelasyon gösterilmiştir.^{17,18} Bu olgularda daha az atopik hastalık gelişmesini LTBE'nun atopik hastalıklardan korumasından ziyade, enfekte ancak progresif hastalık gelişmeyen olguların genetik olarak Th2 yanıt geliştirmeye yatkın olmaması daha mantıklı bir açıklama olarak ileri sürülmektedir (Şekil 1).

Bununla birlikte, daha yakın bir zamanda yapılan çalışmada TDT cevabı ile allerjik hastalıklar ve total IgE düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir.¹⁹ Gambia'da yaşayan 507 çocukta BCG skarlı olan ve olmayanlar arasında lokal olarak yaygın görülen allerjenlere erken deri testi cevabında ve total IgE düzeylerinde bir farklılık gösterilememiştir.²⁰ Avustralya'dan yapılan bir çalışmada ise yendiöğün döneminde BCG ile aşılana ve aşılanmayan çocuklarda 7 ve 14 yaşlarında allerjik sensitizasyon açısından belirgin fark görülemediği.²¹ Yine 538 atopik ve 198 nonatopik çocuğu içeren ülkemizden yapılan bir çalışmada da TDT yanıt ile atopi arasında korelasyon saptanamamıştır. Ek olarak bu çalışmada TDT endürasyon çapı ile serum IgE düzeyi arasında da anlamlı ilişki bulunamamıştır.²² Ülkemizden yapılan bir diğer çalışmada astmatik çocuklarda TDT yanıtı ile atopi arasında ters ilişki gösterilememiştir.²³ Kore'de 486 BCG aşıllı çocukta yapılan çalışmada TDT yanıtının atopik ve nonatopik grupta farklı olmadığı ve havayolu aşırı duyarlılığı üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.²⁴ Hong Kong'da yaşayan ve çoğunda doğumdan henen sonra BCG uygulanan 3110 çocukta da astım, allerjik semptom, atopi ve TDT yanıtı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.²⁵ Çok merkezli bir başka çalışmada da, Tayland ve Türkiye'de negatif TDT ile 2 yaşında allerjik hastalık gelişme riski arasında belirgin ilişki gözlenirken, Arjantin'de bu ilişki gösterilememiştir.²⁶ Yakın bir zamanda Çin'de yapılan bir çalışmada, erişkin astım, allerjik rinit ve atopik olgularda tüberküloz geçirme öyküsü, tüberkülin yanıtı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.²⁷ BCG aşılması ya da çevresel mikobakteri maruziyetine bağlı olarak oluşan TDT yanıtı ile allerjik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştır-

mak için yapılan diğer çalışmalarda da ya bu ters ilişki gösterilememiş ya da ancak çok karmaşık subgrup analizlerinde zayıf olarak bulunmuştur.^{15,28}

TDT yanıtını değerlendiren çalışmaları yorumlarken karşılaşılan bir diğer sorun da, tropikal bölgelerde BCG aşılması sonrasında TDT yanıtında önce bir yükseliş ardından hızla bir azalma olmasıdır. Malawi'de TDT yapıldıktan 2-3 ay sonra İngiltere ve Danimarka gibi BCG uygulanan diğer ülkelerde gözlemlendiği gibi yanıtın en yüksek düzeye ulaştığı, ancak Malawililerde bu yanıtın hızla azaldığı ve 2-5 yılda neredeyse aşılama öncesi düzeye geldiği saptanmıştır. Daha ılıman iklimlerde ise TDT yanıtını yıllarca sürdüğü gözlenmiştir. BCG aşılmasının TDT yanıtını uyarması ılıman iklimlerde uzun sürmekte iken, tropikal iklimlerde kısa sürmesi, tropikal bölgelerde çevresel saprofitlerin oral yoldan bol miktarda alınmasına bağlı olarak regülatuar T hücrelerinin aktive olması ile açıklanmıştır. Kısaca TDT yanıtı enfeksiyon dışı nednlere bağlı olduğunda da ülkeler arası farklılıklar göstermektedir (Şekil 2).⁵

BCG aşılmasının atopik ve allerjik hastalıklar üzerine etkisinin incelenmesi ancak tüberküloz insidansının düşük, çevresel mikobakteri maruziyetinin az olduğu ülkelerde anlamlı olabilir. Bu şartlara haiz bir toplum olan Almanya'da 38 808 çocuğu içeren bir çalışmada BCG aşılmasının astım gelişimine karşı zayıf bir koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır.²⁹ Ancak bunun aksine aynı şartlara sahip İskandinav ülkelerinden yapılan iki çalışmada bu sonuçlar teyit edilmemiştir.^{30,31} İlginç olarak, allerjik hasta-



ŞEKİL 2 ■ Tüberkülin deri testi yanıtı ve mikobakteri maruziyeti çeşitleri.⁵

lık için riskli olan gruplarda yapılan iki çalışmada, eğer BCG aşısı varsa astımın daha az ortaya çıktığı gösterilmiştir. Tüberküloz insidansının çok düşük olduğu bir ülkeden yapılan çalışmada da, BCG aşılmasının allerjik duyarlanmaya etkisi olmadığı ancak subgrup analizi yapıldığında ailesinde allerjik rinit veya egzema öyküsü olanlarda BCG aşılmasının daha az astım gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.²¹ Brezilya'da da allerjik rinitli adölesanlarda eğer neonatal BCG aşısı varsa daha az astım geliştiği görülmüştür.³²

Tedavide Mikobakteriler

Pek çok hayvan çalışmasında mikobakterilerle tedavinin allerjik inflamasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. Örneğin BCG'nin, spesifik IgE oluşumunu, eozinofili ve bronş aşırı duyarlılık gelişimini IFN- γ üretimini artırarak düşürdüğü ileri sürülmüştür.³³ Isıyla öldürülmüş *Mycobacterium vaccae*'nin terapötik etkisi ise ilk olarak 1998 yılında Wang ve ark. tarafından ileri sürülmüş ve bu sonuç daha sonra çeşitli araştırmacılar tarafından da teyid edilmiştir. Isıyla öldürülmüş *Mycobacterium vaccae*'nin hem doğumdan hemen sonra hem de erişkin dönemde ovaalbuminle sensitizasyon da önce ve sonra verildiğinde de terapötik etkisi saptanmıştır. Ovalbuminle sensitizasyondan sonra astmatik fenotip oturmuş bile olsa *Mycobacterium vaccae*'nin inflamasyonu ve allerjen provokasyonuna yanıtı azalttığı, solunum fonksiyonlarını arttırdığı gösterilmiştir.^{5,34-36} BCG'den farklı olarak *Mycobacterium vaccae*'nin Th1 yanıtına yol açmaktan ziyade, allerjen spesifik regülatuar T hücre popülasyonunu indüklediği gösterilmiştir. Hangi tip regülatuar T hücreyi indüklediği tam olarak bilinmemekle birlikte, eldeki veriler Th3 regülatuar hücrelerle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Regülatuar Th hücreleri nasıl indüklediğine dair kesin bilgi olamamakla birlikte, *M.vaccae* ile muamele edilmiş allerjik farelerden elde edilen CD11c+ hücre popülasyonlarının IFN- γ , IL-10 ve TGF- β 'yı yüksek düzeylerde eksprese ettiği ve bu hücrelerin büyük olasılıkla plazmasitoid dendritik hücreler olduğu ve regülatuar T hücre oluşumunda primer rol oynadığı tespit edilmiştir.^{5,36}

Gelişmekte olan ülkelerde zararsız saprofit mikobakterilere yoğun maruziyet çoğunlukla oral yoldan olmaktadır. Buna dayanarak daha önceden allerjenel immünize edilen farelere oral yoldan tek doz ısıyla öldürülmüş *Mycobacterium vaccae* verildiğinde tekrarlayan allerjen provokasyonlarına verilen yanıtın, oral yolun da subkutan yol kadar etkin olduğu sonucuna varılmıştır. Etki mekanizması olarak, mikobakterinin peyer plakalarında M hücreleri tarafından kolaylıkla alındığı ve regülatuar T hücrelerini indükleyebileceği ileri sürülmüştür.^{5,37}

Hayvan modellerinden elde edilen bu sonuçlar neticesinde klinik araştırmalar yapılmıştır. TDT negatif stabil orta-ağır akar allerjik erişkin astım hastalarda 4 haftada bir BCG uygulanması ile astım şiddeti, kurtarıcı

ilaç kullanımı, kan eozinofil ve IgE düzeyi 3 ay monitörize edilmesinin planlandığı bir çalışma, BCG'ye bağlı yoğun lokal reaksiyon görülemsi üzerine erken sonlandırılmıştır.³⁸ BCG'nin teorik olarak immünomodülatuar etkiyi arttırabileceği düşünülerek sublingual immünoterapi uygulanan akar allerjik hastalarda ek olarak BCG uygulandığında periferik kan mononükleer hücrelerinden daha fazla IL-12 eksprese edildiği gözlenmiş, ancak klinik açıdan herhangi bir fark bulunamamıştır.³⁹ Birkaç küçük klinik çalışma *Mycobacterium vaccae* tedavisinin yararlı olduğunu göstermesi üzerine, erişkin orta persistan astımlı hastalarda çok merkezli faz 2 randomize plasebo kontrollü çalışma başlatılmıştır. Planlanandan daha hafif şiddette 178 astımlı hastada *Mycobacterium vaccae* ile haftalık smeptom skorlarında bir değişiklik gözlenmemekle birlikte, ileri isatisitik çalışmaları ile iki kere yüksek doz *Mycobacterium vaccae* uygulananlarda semptomların belirgin düştüğü ve plaseboya göre astım ataklarının azaldığı saptanmıştır.⁵

Sonuç olarak, mikobakteriler hijyen hipotezi için halen kuvvetli adaylardan biridir. Mikobakteriyal maruziyetin latent enfeksiyon, BCG aşılması, çoğunlukla oral yoldan olmak üzere çevresel saprofitik maruziyet gibi çeşitli yollardan olması TDT ile değerlendirmeyi güçleştirmektedir ve muhtemlen herbirinin farklı immünoregülatuar etkisi vardır. Bu farklılığa bağlı olarak tüberküloz hastalığı artmış allerji ile ilişkili bulunurken; TDT yanıtının LTBE'na bağlı olduğu toplumlarda allerjik hastalıklar ile TDT reaksiyonu arasında ters ilişki bulunmaktadır. BCG aşılması ise bulunan çevreye göre farklı immünolojik sonuçlara yol açmaktadır. Bu yüzden veriler çoğunlukla yorumlanamaz düzeydedir. Çevresel saprofit mikobakteri maruziyetinin hayvan modellerinde primer regülatuar yanıtı düzenlemeye yardımcı olduğu gösterilmekle beraber, bu sonuçlar henüz klinik çalışmalarda teyid edilememiştir. Çevresel saprofit mikobakteri maruziyetinin etkileir için özellikle oral yolun kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.⁵

Kaynaklar

1. Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national society of helath and growth. *BMJ* 1990; 300: 1306-10.
2. Cookson WOC, Moffat MF. Asthma. An epidemic in the absence of infection? *Science* 1997; 275:4-12.
3. Barlan I. Mikobakteriler ve allerji. *T Klin Allerji Astım Derg* 2003; 5: 105-9.
4. Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL. The germless theory of allergic diseases; revisiting the hygene hypothesis. *Nat Rev* 2001; 1: 69-75.
5. Rook GAW, Hamelmann E, Rosa Brunet L. *Mycobacteria and allergies. Immunobiology* 2007; 212: 461-473.

6. Rook GAW, Adams V, Hunt J, ve ark. Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders. *Springer Semin Immunopathol* 2004; 25: 237-255.
7. Von Mutius E, Pearce N, Beasley R, ve ark. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema. *Thorax* 2000; 55: 449-53.
8. Mungan D, Sin Ab, Çelik G, ve ark. Atoic status of an adult population with active and inactive tuberculosis. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22: 87-91.
9. Rook GAW, Dheda K, Zumla A. Immune responses to tuberculosis in developing countries: implications for new vaccines. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 661-7.
10. Adams JF, SCHolvinck EH, Gie RP, ve ark. Decline in total serum IgE after treatment for tuberculosis. *Lancet* 1999; 353: 2030-2033.
11. Ellertsen LK, Wiker HG, Egeberg NT, ve ark. Allergic sensitisation in tuberculosis and leprosy patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 217-24.
12. Suzuki N, Kudo K, Sano Y, ve ark. Can Mycobacterium tuberculosis infection prevent asthma and other allergic disorders? *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: 113-6.
13. Demissie A, Abebe M, Aseffa A, ve ark. Healthy individuals that control latent infection with M. tuberculosis express high levels of Th1 cytokines and the IL-4 antagonist IL-4 α 2. *J Immunol* 2004; 172: 6938-43.
14. Fletcher HA, Owiafe P, Jeffries D, ve ark. Increased expression of mRNA encoding IL-4 and its splice variant IL-4 α 2 in cells from contacts of Mycobacterium tuberculosis in the absence of in vitro stimulation. *Immunology* 2004; 112: 669-73.
15. Matricardi PM, Yazdanbakhsh M. Mycobacteria and atopy, 6 years later: a fascinating, still unfinished, business. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 717-20.
16. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, ve ark. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorders. *Science* 1997; 275: 77-9.
17. Obihara CC, Beyers N, Gie RP, ve ark. Inverse association between Mycobacterium tuberculosis infection and atopic rhinitis in children. *Allergy* 2005; 60: 1121-5.
18. Obihara CC, Kimpfen JL, Gie RP, ve ark. Mycobacterium tuberculosis infection may protect against allergy in a tuberculosis endemic area. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 70-6.
19. Dursun AB, Mungan D. Mikobakteriler ve allerjik hastalıklar. *Astım Allerji İmmünoloji* 2004; 2(2): 89-94.
20. Ota MO, van der Sande MA, Walraven GE, ve ark. Absence of association between delayed type hypersensitivity to tuberculin and atopy in children in the Gambia. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 731-6.
21. Marks GB, Ng K, Zhou J, ve ark. The effect of neonatal vaccination on atopy and asthma at age 7 to 14 years: an historical cohort study in a community with a very low prevalence of tuberculosis infection and high prevalence of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 541-9.
22. Yılmaz M, Bingöl G, Altıntaş D, ve ark. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy* 2000; 55: 664-7.
23. Nuhoglu Y, Nuhoglu C, Özçay S. The association between delayed type hypersensitivity reaction, Mycobacterium tuberculosis and atopy in asthmatic children. *Allergol Immunopathol* 2003; 31: 14-7.

24. Jang AS, Som MH. The association of airway hyperresponsiveness and tuberculin responses. *Allergy* 2002; 57: 341-5.
25. Wong GWJ, Hui DSC, Tam CM, ve ark. Asthma, atopy and tuberculin responses in Chinese school children in Hong Kong. *Thorax* 2001; 56: 770-3.
26. Townley RG, Barlan IB, Patino C, ve ark. The effect of BCG vaccine at birth on the development of atopy or allergic disease in young children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 350-5.
27. Li J, Zhou Z, An J, ve ark. Absence of relationship between tuberculin responses and development of adult asthma with rhinitis and atopy. *Chest* 2008; 133: 100-6.
28. Annus T, Montgomery SM, Riiikjarv MA, ve ark. Atopic disorders among Estonian schoolchildren in relation to tuberculin reactivity and the age at BCG vaccination. *Allergy* 2004; 59: 1068-73.
29. Gruber C, Meinschmidt G, Bergmann R, ve ark. Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? An epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 177-81.
30. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, ve ark. Early bCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 1997; 350: 400-3.
31. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G, ve ark. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998; 53: 249-54.
32. da Cunha SS, Cruz AA, Dourado I, ve ark. Lower prevalence of reported asthma in adolescents with symptoms of rhinitis that received neonatal BCG. *Allergy* 2004; 59: 857-62.
33. Herz U, Gerhold K, Fruber C, ve ark. BCG injection suppresses allergic sensitization and development of increased airway activity in animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 867-74.
34. Wang CC, Rook GAW. Inhibition of an established allergic response to ovalbumin in Balb/c mice by killed Mycobacterium vaccae. *Immunology* 1998; 93: 307-13.
35. Özdemir C, Akkoç T, Bahçeciler N, ve ark. Impact of Mycobacterium vaccae immunization on lung histopathology in a murine model of chronic asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 266-70.
36. Zuany-Amorim C, Manlius C, Trifilieff A, ve ark. Long term protective and antigen specific effect of heat killed Mycobacterium vaccae in a murine model of allergic pulmonary inflammation. *J Immunol* 2002; 169: 1492.
37. Hunt JR, Martinelli R, Adams VC, ve ark. Intragastric administration of Mycobacterium vaccae inhibits severe pulmonary allergic inflammation in a mouse model. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 685-90.
38. Shirtcliffe PM, Easthope SE, Weatherall M, ve ark. Effect of repeated intradermal injections of heat inactivated Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin in adult asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 207-212.
39. Arıkan C, Bahçeciler NN, Deniz G, ve ark. Bacillus Calmette-Guerin induced interleukin-12 did not additionally improve clinical and immunologic parameters in asthmatic children treated with sublingual immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 398-405.



Hasta Bina Sendromu

Dr. Özge U. Soyer

Son 30 yılda kontrollü iç ortam havası ile insanların yarattığı bir ekosistem oluşturulmuştur. Binaların barınma ve dış ortamdaki daha güvenli bir çevre yarattığı düşünülmüştür. Son 20 yılda da bu ekosistem ile ilişkili –binaya bağlı hastalıklar-tanımlanmıştır.

Spesifik bina ilişkili hastalıklar homojen bir klinik durumdur, klinik veya laboratuvar değerlendirmede objektif bulgular saptanır ve enfeksiyöz, immünolojik veya allerjik bir etiyoloji bu tip hastalıklardan sorumludur. Örneğin *Legionella pneumophila* binaların su sistemlerine girerek inhalasyon yolu ile yüksek ateş, baş ağrısı, kas ağrısı ile başlayan pnömoni ile karakterize Lejyoner hastalığına yol açar ve ölümcül olabilir.¹ Aynı binada çalışan kişilerde aynı zamanlarda hipersensitivite pnömonileri.² Ve astım atakları.³ görülmüştür. “Bina ilişkili astım” da tanımlanmıştır ve allerjik olmayan mekanizmaların bu duruma yol açtığı ileri sürülmüştür.⁴ Rinit, konjunktivit ve laringofarenjit iç ortamdaki spesifik iritanlara maruziyetle de oluşabilir.

Spesifik olmayan bina ilişkili hastalıklar heterojen bir grup hastalıktır, deri veya göz, burun, boğaz mukozasında irritasyon, baş ağrısı, yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu ile karakterizedir. Objektif klinik ve laboratuvar anormallikler ve kesin etiyolojik ajan bulunmamaktadır.⁵ Hasta bina sendromu (HBS) spesifik olmayan bina ilişkili hastalıklardandır ve belirli iç ortamları (ev, ofis, endüstriyel olmayan bina gibi) paylaşan kişilerde görülmektedir. Semptomlar kişinin binada kalma süresi ile artar ve binadan uzak kalma ile azalır veya kaybolur. Semptomlar diğer hastalıklarda da sıkça görülen şikayetlere benzerler ve hafif olabilir, bu nedenle hastalar doktora gitmeyebilirler. Semptomlar yaşamı tehdit etmezse de rahatsızlık ve sıkıntı vericidir. İş gücü ve verimlilik kaybına neden olur, ciddi sağlık kaybı doğurabilir.⁶

EPİDEMİYOLOJİ

Epidemiyolojik çalışmalar birçok faktörün HBS ile ilişkili olabileceğini göstermiştir ve tıbbi, psikolojik ve sosyal olayları da içeren multifaktöriyel bir sağlık problemidir.⁷ Amerika Birleşik Devletlerindeki binaların yaklaşık %30’unda HBS olduğu ve 30-70 milyon kişinin etkilendiği tahmin edilmektedir.

Son 20-30 yılda enerjiden ve ısıdan tasarruf edebilmek için iyi izolasyonlu, temiz hava sirküle edebilen, ısı ve nem kontrolünü mekanik venti-

TABLO-1 ■ Hasta bina sendromu semptomları

- Genel semptomlar
 - Yorgunluk
 - Başağrısı
 - Bulantı, sersemlik hissi
 - Konsantrasyon güçlüğü
- Müköz membran ve deride irritasyon:
 - Gözlerde batma, kaşıntı, yaşarma, kızarıklık
 - Kontakt lenslerde batma ve tahammülsüzlük
 - Burun akıntısı ve/veya tıkanıklığı
 - Boğazda kuruluk ve tahriş, kuru ve iritan öksürük
 - Ses kısıklığı
 - Deride kızarıklık ve tahriş
 - Deride yanma hissi ve kuruluk
- Solunum semptomları
 - Nefes darlığı
 - Öksürük
 - Hırıltılı solunum
 - Vizing
- Duyusal değişiklikler
 - Artmış veya anormal koku algılaması
 - Görme bozuklukları

lasyonla sağlayan binalar geliştirilmiştir. Bina yapımında sentetik maddelerin daha fazla kullanılması, ofislerde çalışan insan sayısının artması, otomasyon sistemlerinden günlük hayatta daha fazla yararlanılması ve iş ortamında daha fazla kural ve stresin varlığının HBS artışına katkı sağladığı düşünülmektedir.⁸

SEMPTOMLAR

Binaya bağlı semptomların prevalansı binalarda iç ortam hava kalitesini belirlemede sıkça kullanılmaktadır. Semptomların yüksek prevalansı potansiyel bina ilişkili problemlerin göstergesidir. Girişimsel çalışmalar, iç ortam havasının kalitesinin iyileştirilmesiyle semptomların prevalansının azaldığını ve verimliliğin arttığını göstermiştir.⁹

Genel bir yorgunluk hali işe gelişi takiben saatler içinde başlar ve binadan ayrılma ile düzelir. Migrene benzemeyen, nadiren zonklayıcı, genellikle künt, basınç tarzında baş ağrısına sersemlik hissi ve konsantrasyon güçlüğü eşlik eder.^{9,10}

Müköz membranların irritasyonuna bağlı semptomlar sıklıkla burun, göz ve boğazda gözlenir. Burun tıkanıklığı en yaygın görülen muköz membran belirtisidir ve nadiren akıntı, hapşırık eşlik eder. Boğazda kuruluk hissi ikinci sıklıkta görülür ve irritasyona bağlı öksürükten sorumludur. Deride kuruluk, yanma hissi ve kızarıklık görülebilir. Deri semptomlarını HBS ile ilişkilendirmek güçtür çünkü binadan ayrıldıktan günler içinde düzelir. Düzelme süresi uzadıkça tanı koymak zorlaşır.^{10,11}

HBS'da nefes darlığı, öksürük ve vizing gibi solunum yolu bulguları astım, hipersensitivite pnömonisi gibi hastalıklarla karışabilir, uygun laboratuvar incelemeler ile ayırıcı tanı yapılabilir (Tablo 1). Semptomlar genellikle kişi binadan uzaklaştırıldığında veya bina içi hava kalitesi iyileştirildiğinde düzelir ancak bunun için yeterli süre değişkendir. Etkilenen kişilerin bir kısmı hemen düzelerken diğerlerinde zaman gerekebilir.⁸

Hasta Bina Sendromunda Etyoloji

HBS'nun nedeni olarak çevresel tek bir etken yoktur fakat hastalık epidemiyolojisini inceleyen araştırmalardan elde edilen bilgilere göre birçok risk faktörü vardır. Hastalığın prevalansını artıran bu risk faktörleri kişisel, çevresel ve binaya ait olarak gruplandırılabilir (Tablo 2).

Bazı çalışmalarda, özellikle düşük teknoloji ofislerde, kullanılan kağıt miktarı ile HBS semptomları arasında ilişki saptanmıştır. Karbon gerektirmeyen kâğıtlar muhtemelen parçalanma sırasında arkalarındaki mürekkepli kısma bağlı olarak solunum ve deri semptomlarının yanı sıra sık görülen HBS semptomlarına da yol açmıştır. Kağıt, fibröz tozun oluşmasına büyük katkı sağlar.^{12,13}

TABLO-2 ■ Hasta bina sendromu prevalansını artıran faktörler (A,B)

- Kişisel faktörler
 - Kadın cinsiyet
 - Bina hiyerarşisinde düşük seviyede bulunma
 - Atopi
 - Artmış havayolu duyarlılığı
 - Sedanter iş
- Çevresel faktörler
 - Kağıt tozu
 - Sigara dumanı
 - Ofis tozu
 - Bilgisayarların daha fazla kullanımı
 - Fotokopi makinası ve yazıcılardan toz, çözücü ve ozon emisyonu
 - Bina materyellerinden ve temizlik ürünlerinden gaz (uçucu organik bileşikler) emisyonu
 - Mobilyaların ve aletlerin yerinin sık değiştirilmesi
 - Düşük oda nemi
- Binaya ait faktörler
 - Bina içi yüksek sıcaklık (havalandırması olan binalarda >23 OC)
 - Havalandırılmı ofislerde düşük temiz hava ventilasyonu (<10 lt/sn/kışı)
 - Isının ve ışığın uygunsuz bireysel kullanımı
 - Havalandırılmı binalar
 - Kötü bina onarımı
 - Kötü temizleme
 - Su hasarı, nemli bölgeler ve küflenme
 - Alçak tavanlar, özellikle 2.4 m'den alçak
 - Kapalı binalar, şehir merkezi yerleşimi
 - Büyük bina (>2000 m2)
 - 15 yaştan yaşlı bina
 - Yaygın yumuşak mobilya, halı ve kumaş kullanımı

Bilgisayarların kullanımındaki artış HBS başlangıcında önemlidir. Bilgisayarların ortama verdiği ek ısı, fazla sıcaklık artışına veya havalandırma sistemlerinin kurulmasına yol açar. Sürekli ekran karşısında çalışmak göz problemleri, baş ağrısı ve iskelet-kas sistemi ile ilişkili semptomlara yol açar. Kötü bilgisayar donanımının buna katkısı olabilir.⁶

Sigara içmeyen kişiler, sigara içenlerle aynı ortamda çalıştıklarında sigara içilmeyen ortamda çalışanlara göre daha fazla semptom gösterirler.¹³ Sigara içmeyenler için sigara dumanı ile esas temas edilen yer iş çevresidir. İş ortamında sigara içimi yasaklandığında HBS semptomlarında azalma saptanmıştır.¹⁰

Binayı paylaşan kişi başına, işe bağlı semptomların ortalama sayısı (bina semptom indeksi) iyi ve kötü binalar arasında 4-5 kat fark eder. Genellikle doğal olarak havalandırılan binalarda çalışanlarda havalandırma sistemleri ile havalandırılanlara kıyasla, iç ortam hava kalitesi daha kötü olmasına rağmen daha az semptom olur.¹⁴ HBS etiyojisinde üzerinde çalışılan konular temiz hava ventilasyon hızları, sıcaklık, nem, toz ve havanın mikrobik içeriğidir.

Ventilasyon Sistemleri ve Ventilasyon Hızı

Havalandırma sistemleri ideal olarak dış ortamdan temiz havayı emer, ısıtır veya soğutur, nemlendirir ve sirküle eder. İyi bir iç ortam hava kalitesine ulaşmak için sistem binanın tüm kullanılabilir alanlarına taze hava sağlayabilmeli, kullanılmış kirli havayı uzaklaştırıp böylece iç ortam havasındaki kontaminant (kirlilik) konsantrasyonunu azaltmalıdır. Amerika'da iç ortam ventilasyonu için bir standart geliştirilmiş ve kişi başına 0.57 m³ /dk koşulu getirilmiştir.¹⁵

Önerilen standartlara uyulsa bile havalandırma sistemlerinin yetersiz fonksiyonu pek çok sorun oluşturabilir. Havalandırma sistemleri taze temiz bir dış hava sağlamalıdır, eğer dış hava kirli bir kaynak yakınından sağlanıyorsa binanın iç ortamına kontamine hava verilebilir. Bu etki havalandırması olmayan, mekanik olarak havalandırılan binalarda da geçerlidir, özellikle deri ve burun semptomlarına neden olur.¹⁶ Problemler taze havanın ısıtma, soğutma ve dağıtımı, kontamine kirli havanın uzaklaştırılması sırasında oluşur. Ventilasyon tümünden bakıldığında yeterli görünse de binanın farklı bölgelerinde düzensiz olabilir. Ayrıca ventilasyon sisteminin kendisi kirlilik kaynağı olabilir. Ventilasyon borularının içini döşeyen onaysız *fiberglass* ve diğer yalıtım materyalleri havaya partiküller salabilir. Bu alanlar ıslaktır, mikroorganizma üremesi için ideal ve gizli bir ortam oluştururlar. İyi ventilasyon sistemleri ile boğazda kuruluk ve konsantrasyon bozukluğu şikayetlerinin azaldığı gösterilmiştir.⁸ Kuzey Avrupa çalışmalarında ortam ısısının 23°C üzerine çıkması ile semptomlarda artma saptanmıştır.¹⁷

İç Ortam Hava Kirleticileri

Sigara dumanı, ozon, uçucu organik bileşikler, tozlar başlıca iç ortam hava kirleticileridir (Tablo 3). İlk çok binalı çalışmada makromoleküler toz ile HBS semptomları arasında korelasyon bulunmuştur.¹² Partiküller ve muköz membran semptomları arasında, tozlardan ortama bırakılan uçucu organikler ve genel semptomlar arasında, tozun gram negatif bakteri yükü ve semptomlar arasında ilişkiler saptanmıştır. Ofis tozları ile yapılan bir provokasyon çalışması baş ağrısı, yorgunluk ve kuru burun semptomlarının meydana gelmesi ile sonuçlanmıştır.¹⁸

Epidemiyolojik çalışmalar HBS semptomları ile biyoaerosollere maruziyet arasında ilişki kurmuştur. Dört ofis binasında 98 işçi üzerinde yapılan bir yıllık bir çalışmada, spesifik olmayan semptomların sandalyelerden alınan toplam kültür edilebilir mantar miktarının artması ile arttığı saptanmıştır.¹⁹ Mantarlar ile kontamine bir okulda iyileştirme yapıldıktan sonra solunum semptomları, baş ağrısı ve eklem ağrılarında azalma bulunmuştur.²⁰

İç ortam hava kirleticilerinin kaynağı boya, halı, döşeme, izolasyon malzemeleri, yapıştırıcı gibi yapım-onarım materyalleri, temizlik ürünleri, ofis malzeme ve makineleridir. Su kaçakları ve yüksek nem akla gelen diğer nedenlerdir çünkü nemli halıda veya çatı kiremitlerinde mantar ve bakteriler kolayca barınıp üreyebilirler. Halı ve döşemeler primer temas kaynağı olduğu gibi buharlaşan organik bileşikleri ve partikülleri absorbe ederek ve daha sonra bunları ortama salarak da zarar verirler. İç ortam havasında karşılaşılan birleşiklerin her birinin düzeyi düşüktür ve zararlı olduğu bildirilen düzeylerin çok altındadır. Bu nedenle kullanılan geleneksel ölçüm yöntemleri bu organiklerin düzey tayininde yarar sağlamaz.⁸

İç ortam havasının nemi dış ortamın iklimine bağlıdır. İç ortam hava kalite standartına erişmek için yapılan nemlendirmenin HBS semptomlarını azaltmadığı gösterilmiştir. Diğer faktörler gibi nem de iyi ve kötü sonuçlara yol açabilir. İskandinavya'da kış aylarında iç ortam nemi genellikle %10'un altındadır, bunu %25'in üzerine çıkartmak semptomları azaltabilir. Bununla birlikte, nem oranının %25'in altına nadiren indiği sı-



TABLO-3 ■ İç ortam havası kirleticileri ve kaynakları

- Sigara dumanı
- Ozon; fotokopi ve yazıcılar
- Uçucu organik bileşikler; halı, mobilya, boya, temizlik malzemeleri
- Tozlar; bina dışı hava, deri, kağıt, yazıcı ve fotokopi toneri, mineral ve cam elyafı
- Karbon monoksit; trafik, gaz ocağı, sigara dumanı
- Nitrojen oksit; trafik, gaz ocağı
- İzosiyanatlar; toluen, difenilmetan, heksametilen, naftalin
- Formaldehid; üre formaldehid köpük izolasyonu, kumaş, halı, sigara dumanı, yer ve duvar kaplamaları, yapıştırıcılar, dolgu macunu, vernik, kontrplak, alçıtaşı, dezenfektan.

çak iklimlerde nemlendiriciler daha fazla zarara yol açar. Havalandırma devrelerine yerleştirilen nemlendiriciler mikropların barınması için ortam sağlar ve biyosidlerin su buharına karışmasına neden olur. Bu biyosidler (örneğin izotiozolinonlar, glutaraldehid, kloramin, klorhekzilin gibi) irri-tan veya allerjendir. Nemlendirme suyuna eklenmeleri tüm inaya yayıl-malarına yol açabilir. Nemin havadan ayrılması için kurular havalandırma sistemi mikrobial çoğalma için rezervuar olabilir.¹⁰

Kesitsel çalışmaların metodolojik kısıtlılıklarının yanı sıra standardize sağlık ve temas değerlendirmelerinin eksikliği varolan çalışanların anlaşılmasını zorlaştırır. HBS tanı itibariyle subjektif semptomlara dayandığı ve kişinin beyanı ile ölçüldüğü için araştırmacılar güvenilir sonuç noktaya ulaşma konusunda kuşkucudur. HBS patogenezinin bilinmesi potansiyel neden olan ajanlara maruziyeti değerlendirmeyi zorlaştırır.

Hastaya Yaklaşım

Binaların iç ortamlarının karmaşıklığı ve katkıda bulunan birçok faktör göz önüne alındığında hastaya basit ve standard bir yaklaşım uygulamak zordur. Bununla birlikte bazı prensipler öne sürülebilir.

Hastayı değerlendirmede dikkatli hikâye alımı ilk basanaktır. Özellikle işin niteliği, bina içi ortam, ventilasyon, karşılaşılabili kaynaklar, toz varlığı, ısı-nem-aydınlatma gibi fizik faktörler dahil bilgialınmalıdır. Okul, ev ve iş ortamında değişiklik örn, binada yenileme, yeni halılar, ekipman ve denetim değişikliğinin semptomlarla ilişkisi sorgulanmalıdır. Çalışanlar, belirtilerinin nedeninin iş ortamı olduğunu tanımlayamayabilir. Semptomların başlangıcının ve siyrinin tam belirlenmesi ve iş ortamında bulunma ile ilişkisi, aynı ortamı paylaşan kişilerde de benzer semptomların varlığı HBS tanısında kritik noktalardır.⁸ Ayrıca bu semptomlara yol açabilecek diğer nedenler de araştırılmalı ve dışlanmalıdır. Fizik muayene hasta bina sendromunda genellikle normaldir fakat altta yatan spesifik bir neden varsa anormal olabilir. Bu spesifik nedenlerden ayırmaya yönelik, örneğin hipersensitivite pnömonisinde veya astımda solunun fonksiyon testleri ve akciğer grafileri istenebilir.⁵ Psikososyal iş çevresin ve iç ortam havasına bağlı problemleri değerlendirmek ve tanıya yardımcı olmak için anketler düzenlenmiştir.^{21,22}

Eğer bina ilişkili bir hastalıktan şüphe ediliyorsa iç ortamın iyi değerlendirilmesi gerekir. Takım çalışması içinde doktorlar, mühendisler ve çevre sağlıkçıları bulunmalıdır. Binanın kullanım geçmişi, dala önce hangi amaçla kullanıldığı, bina yapımında kullanılan malzemele, onarımlar, binada yaşayanlar ve onların sağlık problemleri gözden geçirilmelidir. Binadakilere konuşmak, şikayetleri karakterize etmek, problemin boyutunu belirlemek, şikayetleri binanın belli bölgelerine lokalize etmede yardımcı olabilir. Takip anketleri ortam havasını çalışmalarında iyileştirme başarıyı izlemede kullanılabilir. Bu başlangıç sorgulamasından çok şeyler

TABLO-4 İç ortam havasının kalitesini artırıcı ve bina düzeltici önlemler

- Düşük toksisitesi olan malzemelerin kullanılması
- Kullanımdan önce yeni halı ve yumuşak mobilyaların havalandırılıp uçucu bileşiklerinden arındırılması
- Fibröz materyallerin kullanımlarının azaltılması
- Kitaplar, kağıtlar ve dosyalar için kapalı dolapların olması
- Ozon üretimini azaltmak için bütün halindeki fotokopi cihazlarının ve lazer yazıcılarının kullanılması
- Binaya hava girişlerinin yollardan ve hava kirliliğinin yoğun olduğu bölgelerden uzak tutulması
- Hava fitrelerinin temiz tutulması, havalandırma sistemlerinin düzenli olarak temizlenmesi
- Ortamın nem ve ısı kontrolünün sağlanması
- İç mekanlara ıslak çamaşır asılmaması
- Sigara içiminin yasaklanması
- Işıklıdırmanın uygun olması
- Duvar kağıdı kullanılmaması
- Kurşun ve asbest içermeyen boyaların kullanılması
- Tüp gaz yerine elektrikli ocakların tercih edilmesi

öğrenilebilir: Örn, Ventilasyon sistemi ile taze temiz hava sağlanabiliyor mu? Boşaltma sistemleri iyi fonksiyon yapıyor mu? Ventilasyon sistemlerinin etkinliğinin ölçümü için sıklıkla CO₂ konsantrasyon ölçümü kullanılır. Yüksek konsantrasyon (>800 ppm) hava değişiminin yetersiz olduğunu gösterir, düşük konsantrasyonlar bir problem varlığını ekarte ettirmez. Eğer spesifik bir iç ortam hava kirleticisinden şüphe ediliyorsa ortam havasının örneklenmesi gerekir, aksi takdirde pahalıdır ve ölçüm ve değerlendirme uzmanlık gerektirir.^{5,8}

Tedavi ve Önlemler

HBS'nun semptomları sıktır, heterojenitesi tek bir hastalığı temsil etmediği düşüncesini akla getirir. Etiyolojisi tam bilinemediği için tedavisi için çeşitli öneriler verilebilir. Örneğin kişi başına 10 lt/sn dış ortam havası sağlama; formaldehid, uçucu organik bileşikler gibi kirleticileri ortama yaymayan malzemeler, mobilyalar ve aletler kullanma; mikropların ve ev tozu akarlarının proliferasyonuna yol açmayacak maddeleri kullanma önerilebilir.⁵ Hasta sorumlu çevreden uzaklaştırıldığında semptomlar genellikle düzelir, ancak gerekli süre değişkendir. Nadiren hastada pek çok kimyasala duyarlılık gelişir ve başlangıçtaki çevrede iyileştirme yapılmasına rağmen semptomlar sürebilir. Böylece vakalarda ipucu diğer çevrelerde de semptomların oluşmasıdır.

Binaları düzeltici önlemler (Tablo 4)de görülmektedir ve iç ortam havası değerlendirme bulgularına dayanır. Yeni binalarda materyallerden partikül sızması giderek azalır. Uygunsuz ventilasyon en önemli faktör ol-

duğu için öncelikli olarak araştırılmalı, iyileştirici önlemler hemen uygulanmalıdır. Bu dönemde hastanın binadan uzaklaştırılıp uzaklaştırılmaması yapılacak iş için gerekli zamana ve hastada temas riskinin artış oranına bağlıdır. İş tatminsizliği ve stres gibi diğer faktörler de önemlidir. Bunların çözümü de iç ortam havası şikâyetlerini çözmede katkı sağlar.¹⁰

Çok az sayıda doktor HBS konusunda tam deneyimlidir. Hastadan alınan öykü doktora iç ortam problemlerini belirlemede ve neleri inceleyeceği konusunda yol gösterir. Klinisyenin önerisi ile girilen iç ortamı iyileştirme çalışmaları hasta ve çevresindekilere yarar sağlar. Bu gelişmeler çoğunlukla ilaç kullanmadan, iş kaybı ve daha ciddi sorunlar oluşmadan sağlanır.

Kaynaklar

1. Dennis PJ, Taylor JA, Fitzgeorge RB, ve ark. Legionella pneumophilain water plumbing systems. Lancet 1982; 1: 949-51.
2. Woodard ED, Friedlander B, Leshner RJ, ve ark. Outbreak of hypersensitivity pneumonitis in an industrial setting. JAMA 1988; 259: 1965-9.
3. Hoffman RE, Wood RC, Kreiss K. Building-related asthma in Denver office workers. Am J Public Health 1993; 83: 89-93.
4. Brooks SM, Spaul W, McCluskey JD. The spectrum of building related airway disorders: difficulty in retrospectively diagnosing building-related asthma. Chest 2005; 128: 1720-1727.
5. Menzie D, Bourbeau J. Building-related illness. New Engl J Med 1997; 337: 1524-1531.
6. Appleby PH. Building related illnesses. BMJ 1996; 313: 674-677.
7. Thörn A. Emergence and preservation of a chronically sick building. J Epidemiol Community Health 2000; 54: 552-556.
8. Redlich CA, Sparer J, Cullen MR. Sick building syndrome. Lancet 1997; 349: 1013-16.
9. Niemela R, Seppanen O, Korhonen P, Reijula K. Prevalence of building-related symptoms as an indicator of health and productivity. Am J Ind Med 2006; 49: 819-25.
10. Burge PS. Sick building syndrome. Occup Environ Med 2004; 61: 185-190.
11. Jaakkola MS, Yang L, Jeronimon A, Jaakkola JJK. Office work exposures and respiratory and sick building syndrome symptoms. Occup Environ Med 2007; 64: 178-184.
12. Skov P, Valbjorn O. The sick building syndrome in the office environment; the Danish town hall study. Environ Int 1987; 13: 339-49.
13. Mizoue T, Reijula K, Andersson K. Environmental tobacco smoke exposure and overtime work as risk factors for sick building syndrome in Japan. Am J Epidemiol 2001; 154: 803-808.
14. Costa MF, Brickus LS. Effects of ventilation systems on prevalence of symptoms associated with sick buildings in Brazilian commercial establishments. Arch Environ Health 2000; 55: 279-83.

15. ASHRAE Standard 62-1989. Ventilation for Acceptable Indoor Air Quality. American Society of Heating, Refrigeration, and Airconditioning Engineers, Inc. 1791 Tullie Circle, NE, Atlanta, GA 30329, USA.
16. Jaakkola JJK, Miettinen P. Ventilation rate in office buildings and sick building syndrome. *Br J Ind Med* 1995; 52: 709-714.
17. Jaakkola JJK, Heinonen OP, Seppanen O. Sick building syndrome, sensation of dryness and thermal comfort in relation to room temperature in an office building: need for individual control of temperature. *Environ Int* 1989; 15: 163-168.
18. Pan Z, Molhave L, Kjaergaard SK. Effects on eyes and nose in humans after experimental exposure to airborne office dust. *Indoor Air* 2000; 10: 237-245.
19. Chao HJ, Schwartz J, Milton DK, Burge HA. The work environment and workers' health in four large office buildings. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1242-1248.
20. Handal G, Leiner MA, Cabrera M, Straus DC. Children symptoms before and after knowing about an indoor fungal contamination. *Indoor Air* 2004; 14: 87-91.
21. Lahtinen M, Sundman-Digert C, Reijula K. Psychosocial work environment and indoor air problems: a questionnaire as a means of problem diagnosis. *Occup Environ Med* 2004; 61: 143-149.
22. Reijula K, Sundman-Digert C. Assessment of indoor air problems at work with a questionnaire. *Occup Environ Med* 2004; 61: 33-38.



Allerji ve Uyku Apne Hastalığı

Dr. Ahmet Uğur Demir

Yaşantımızın neredeyse 1/3'ünü oluşturan uyku dönemi hakkındaki bilgilerimiz son yıllarda artmaktadır. Uykuda solunum bozuklukları içerisinde sık görülen obstrüktif uyku apne sendromu ike birlikte allerjik hastalıklarda uykunun etkilenmesi, uyku bozukluklarının hastalık kontrolündeki yeri bu yazının çerçevesini oluşturmaktadır.

Astmalı bir hastayı sorgularken gece, uyku sırasında semptom varlığı hastalık kontrolü hakkında önemli bilgi sağlamaktadır. Bronş astması semptomlarının gece kötüleşmesi hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanılan önemli bir ölçüttür. İngiltere'de aile hekimine başvuran 7729 astmalının %74'ü astma semptomları ile haftada en az bir kez uykudan uyandıklarını belirtmişlerdir.¹ Noktürnal astma olarak bilinen bu durum bronş astması ve uyku konusunda tıp literatürüne bakıldığında genelde karşılaşılan başlıktır. Bu yazı içinde uyku fizyolojisi ve solunumsal değişiklikler özetlendikten sonra noktürnal astma ile ilgili çalışmalardaki bulgulardan söz edilecek, daha sonra önemli bir solunumsal uyku bozukluğu olan obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ve astma tedavisinde kullanılan ilaçların uyku üzerine etkileri hakkında bilgi sunulacaktır.

Uyku Fizyolojisi ve Solunumsal Değişiklikler

Uyku elektrofizyolojik olarak hızlı göz hareketlerinin olduğu REM dönemi ile hızlı göz hareketlerinin olmadığı non-REM (NREM) dönemi olarak incelenmektedir. NREM uyku Evre 1 ve 2 (hafif uyku) ile evre 3 ve 4 (derin uyku)'dan oluşmaktadır. Derin uykunun beynin bir sonraki güne hazırlanması için gerektiği düşünülmektedir. EEG dalga aktivitesi yavaşladığı için derin uyku yavaş dalga uykusu olarak da adlandırılır. REM dönemi rüyaların görüldüğü, beyin elektrik dalgalarının uyanıklıktakine benzer şekilde düzensiz olduğu dönemdir. Gece boyunca tekrarlayan 90-120 dakika süreli döngülerle hafif uykudan derin uykuya geçilmekte, uykunun ikinci yarısında daha sıklaşan REM dönemleri yaşanmaktadır.

Uykunun işlevi hakkında kesin bir bilgi yoktur. Pasif uyku teorisi uykunun oluşumu için uyanıklık sırasında aktif olan beyin merkezlerinin yorularak inaktif hale geldiğini öne sürmüş, ancak deneysel olarak beyin sapı midpontil alanda kesi oluşturulan hayvanlarda uykuya dalmanın ortadan kalkması bu savı geçersiz kılmıştır. Uyku ile uyanıklık döngüsü korteks, hipotalamus, beyin sapı, retiküler aktive edici sistem arasındaki etkileşimle düzenlenmektedir. Basit bir anlatımla uykulu olmayı engellemek

için uyuduğumuz söylenebilir. Uzun süre uykusuz kalmak hayvanlarda öldürücü olabilirken insanlarda zihinsel ve davranışsal bozukluklara yol açar.

Uykuyu düzenleyen iki işlem homeostaz ve sirkadiyen sistemlerdir. Homeostazda vücut işlevlerinin dengesi sağlanmaya çalışılır: uyku için örnek verirse uyanık kaldıkça uyku gereksinimi artar, uyku alındığında uyku gereksinimi azalır. Sirkadiyen işleyişte vücutta gece gündüz arasında değişiklikler oluşur. Örnek olarak vücut sıcaklığındaki, hormonlardaki değişiklikler verilebilir. Sirkadiyen ritmin iki temel özelliği vardır:

Sirkadiyen ritm, zamanı belirleyen dışsal uyarılar olmadan kendiliğinden işleyebilir. Dışsal uyarıların yokluğunda sirkadiyen ritme göre gün uzunluğunun yaklaşık 25 saat olduğu saptanmıştır.

Normal koşullarda sirkadiyen ritmi aydınlık-karanlık döngüsü belirler. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesi için ışığı fark edecek fotoreseptörler, ritm kurucu ve fotoreseptörler, ritm kurucu ve etkilenen sistemler arasında ileti taşıyan sinir yolları gereklidir. Bu sistem fizyolojik kontrol mekanizmalarını etkilemektedir. Solunum fonksiyonu ve bağışıklık sisteminin sirkadiyen ritm ile etkileşimi hakkındaki bilgiler yeterli değildir.

Solunum merkezi medullada yer almakta, solunum düzeni bu merkez ve beyin korteksi, çevre dokulardan gelen mekanik ve kimyaya uyarılar ile şekillenmektedir. PaO_2 ve $PaCO_2$ 'deki değişiklikler medulla'daki merkezi ve karotid cisimcikleri etkileyerek solunumu uyarmaktadır. Metabolik uyarı için pH'daki değişiklikler önemli olduğu düşünülmektedir. PaO_2 basıncında düşme, $PaCO_2$ basıncında yükselme ve metabolik gereksinimin artması solunumu uyarmaktadır. Uyku sırasında kas aktivitesindeki azalma ve hormon değişiklikleri nedeniyle metabolizma ve dolayısıyla solunumun uyarımı azalmaktadır. Kas aktivitesindeki azalma ayrıca üst havayolu çevresindeki kasları ve üst havayolu açıklığını etkilemektedir.

Uykuya dalma ile birlikte solunum uyarısı için gerekli $PaCO_2$ eşik düzeyi artmakta, ventilasyon azalmakta, tidal volümde dalgalanmalar (periyodik solunum) başlamaktadır. Ventilasyon NREM uyku sırasında evre I ve II'de %13, evre III ve IV'de ise ek olarak %15 kadar azalmaktadır. Azalmadan esas olarak tidal volüm sorumludur, solunum açıklığında önemli değişiklik olmamaktadır. Inspiratuar akımdaki azalma ortalama olarak 0.02-0.5 L/saniye arasında tahmin edilmektedir. Göğüs kafesinin genişlemesinde azalma diyafram etkinliğini arttırarak üst havayolu direncini aşmaya ve alveoler hipoventilyasyondan korunmaya katkıda bulunur. Alveoler ventilasyondaki azalma sonucu $PaCO_2$ 'de 3-7 mmHg yükselme, PaO_2 'de 3.5-9.4 mmHg azalma, oksijen saturasyonunda yaklaşık %2'lik azalma olur. Arteryel kan gazındaki değişikliklerin normalde klinik bir önemi yoktur.

Üst havayolu direnci NREM uyku sırasında yaklaşık iki katna çıkar. Alt havayolu direncinde ise önemli değişiklik meydana gelmez.

REM döneminde solunum düzensizleşmektedir. Kaslarda hipotoni gelişmekte, solunum merkezinin kandaki karbondioksite olan duyarlılığı azalmaktadır. Göz hareketlerinin olduğu dönemde solunum düzensizliği belirgindir. Göğüs kafesinin solunuma katılımı azalırken batın kaslarının solunuma katkısı artar. Kas lifleri fazla sayıda olmadığından diyafram çok etkilenmez. Diyaframın kasılma etkinliğindeki azalma nöromusküler hastalığı olanlar dışında pek önemli sonuca yol açmaz.

REM döneminde üst havayolu direnci ile ilgili ölçüm yapmak zordur. Çelişkili bulgular arasında daha gerçekçi görünen olasılık üst havayolu kaslarındaki tonusun azalması nedeniyle üst havayolu direncinin artışıdır. Arteriyel kan gazında önemli değişiklik olmaz. REM döneminde solunum merkezinin PaO_2 ve PaCO_2 'deki değişimlere olan yanıtı NREM dönemine göre azalmıştır.

Inspirasyon önünde mekanik bir engel oluşturulduğunda buna yanıt olarak inspirasyon zamanı uzar, hava akımı azalır. Elastik yük arttırıldığında hızlı ve yüzeysel solunum gelişir. Bu değişikliklerden temel olarak mekanoreseptörler sorumludur. Uyku sırasında mekanik yüke karşı olan solunum yanıtı azalır. REM uykuda ise solunumun yüzeyselleşmesi belirginleşir.

Uykudan uyanabilme gerek fizyolojik gerek davranışsal açıdan koruyucu bir mekanizmadır. Uyanma (arousal) EEG'de en az 3 saniye süresince uyanıklık ritminin (alfa ritmi) görülmesi ile birlikte kas EMG aktivitesinde yükselme olarak tanımlanmıştır. Uyandırılmanın en zor olduğu dönem NREM derin uyku (evre III ve IV) dönemleridir. PaCO_2 'deki 1-2 kPA yükseliş uyanma için gereklidir.

Hava akım hızında günün saatine göre, gün içi (diyurnal) değişiklikler izlenmektedir. Tepe akım hızı ile ölçülen bu değişkenlik astmalı hastalarda da normal (astmalı olmayan) bireylerde de zamanlama açısından aynıdır: Tepe akım hızı sabah uyku gereksiniminin az olduğu 4:00 sıralarında en düşük değerine inmekte öğleden sonra uyku gereksiniminin arttığı 15:00 sıralarında en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Normal bireylerde %10'u geçmeyen bu değişkenlik astmalı hastalarda daha büyük değerlere ulaşmaktadır. Astmalı hastalarda havayolu direncindeki artış gece içinde giderek artar. Astma ataklarının gecenin ilk yarısında, gecenin ikinci yarısına göre daha az geliştiği gözlenmiştir.² Direnç artışı uyku ile belirginleşir, ancak uyku dönemleri arasında farklılık göstermez. Beş astmalı vardiya işçisinde yapılan bir çalışmada tepe akım hızı değişkenliği günün saatinden çok uyku zamanı ile ilişkili bulunmuştur.³ Astmada gece sırasında havayolunu daraltan etkenlere karşı aşırı duyarlılık gelişiyor olabilir. Gün içi solunum fonksiyon testi değişkenliğiyle havayolu hiperreaktivitesi ölçümü arasında ilişki vardır.

Allerjenlere karşı cilt reaksiyonu ve allerjik rinit semptomları da gün içi değişkenlik göstermektedir. Ayrıca astmalılarda havayolu hiperreakti-

vitesinin sabah 4:00'de arttığı, FEV1 değerleri her iki ölçümde benzer düzeyde olanlarda bu artışın 3 katı bulunduğu gösterilmiştir.⁴

Noktürnal astmalı hastalarda gece bronkoalveoler lavaj sıvısında lökosit, nötrofil ve eozinofil artışı, dolaşımda eozinofil ve inflamatuvar hücre ürünleri (interlökin 1 Beta) artışı ve alveollerde eozinofil artışı gösterilmiştir. Havayolu inflamasyonu için önemli bir belirleyici olan ekshale NO düzeyi noktürnal astmalılarda gece yakınması olmayan astmalılara göre artmış bulunmuştur. Ancak NO ve indüklenebilir NO sentetaz düzeyinin gün içi değişkenliği hakkında tutarlı bilgi yoktur. Dışardan verilen NO'nun uykuya geçi uyardığı gözlenmiştir. Sitokinler (interlökin-I) ve tümör nekroz faktörü- α uykuyu düzenleyen maddelerdendir, her ikisi de NO sentezini ve NREM uyku süresi ile yoğunluğunu arttırmaktadır.

Biyopsi çalışmalarında inflamasyon transbronşiyal biyopsilerde endobronşiyal biyopsilere göre daha belirgin bulunmuştur. Endobronşiyal biyopsi ile noktürnal astmalıları noktürnal olmayan astmalılardan ayırmak mümkün olmamıştır. Sadece saat 4'de alınan transbronşiyal biyopsilerde noktürnal astmalılarla noktürnal olmayan astmalılar arasında fark bulunmuştur.⁵

Inflamasyonun gün içi ritmini sağlayan etken hakkında kesin bir bilgi yoktur. Teorik olarak üzerinde durulan nedenler kortizol, kolinerjik tonus, histamin ve epinefrindeki diyurnal değişimlerdir. Bu etkenlerle 'inflamasyonu düzenleyen saat' arasındaki ilişkinin nasıl kurulduğu tam olarak bilinmemektedir. Kortizol ve epinefrin düzeylerinin dışarıdan uygulama ile gündüz düzeylerinde korunduğu çalışmalarda sabah FEV1'deki düşmeyi önlemek mümkün olmamıştır.^{6,7}

Uyku sırasında parasempatik tonusta artış olmaktadır. İnhalasyonla veya damardan uygulanan antikolinerjik ajanlar gece havayolu daralmasını azaltmakta ancak tamamen düzeltmemektedir. Astmalı hastalarda nonadrenerjik nonkoinerjik sinir sisteminin uyarımı ile yapılan bir çalışmada bronkodilatör etkinliğin sabah 4'de öğleden sonra 16'ya göre azaldığı gözlenmiştir. Havayolunda kortikosteroid etkinliğine karşı direnç gelişimi de olası mekanizmalardandır. Glukokortikoid reseptörüne glukokortikoid bağlanmasının saat 4'de bozulduğu görülmüş, saat 16'da bozukluk saptanmamıştır. Benzer şekilde, lenfosit çoğalmasını engellemek için gerekli deksametazon veya hidrokortizonun dozu saat 4'de saat 16'daki dozun 10 katı bulunmuştur.⁸ Glukortikoid reseptöründeki bir molekül değişkenliği sonucu oluşan Glukortikoid reseptörü Beta (GRB)'nin ekspresyonunda artış olması önerilen mekanizmalardandır. GRB glukokortikoidde bağlanmakta ancak zayıf işlev göstermektedir. Noktürnal astmalılar noktürnal yakınması olmayan astmalılarla karşılaştırıldığında GRB ekspresyonunda gün içi değişkenlik ve saat 4'de saat 16'dakine göre artış gösterilmiştir.⁹

Allerjik rinit, kronik sinüzit ve postnazal drip sendromu astmalı hastalarda sık rastlanan sorunlardır. Allerjik rinit üst havayolu refleksi ve ya sekresyonların aspire edilmesi nedeniyle noktürnal astmada rol oynayabilir. Astmalı hastalarda uyku sırasında havayolu sekresyonlarının temizlenmesi azalır. Bu azalma remisyonunda da geçerlidir ve normalde uykuda öksürük refleksinin azalması ile birlikte gece bronkokonstriksiyon gelişmesinde rol oynayabilir.

Uyku sırasında, saat 2 ile 4 arasında vücut sıcaklığında 1.1°C'lik düşme olmaktadır. Astmalı hastaların bir çoğunda 0.7°C'lik düşme ile akut astma atağı geliştiği gösterilmiştir. Havayolu sıcaklığı ile vücut sıcaklığı etkisini ayırt etmek için vücut sıcaklığı düşürülüp ılık, nemlendirilmiş hava solutulduğunda bronkokonstriksiyon engellenmiştir.¹¹

Allerjen maruziyeti uykuda belirginleşen astma semptomlarından sorumlu olabilir. Allerjen maruziyetine karşı geç yanıtın gece saatlerinde sabah saatlerine göre arttığı gözlenmiştir.

Noktürnal astma ile obezite arasında ilişki olduğunu düşündüren bulgular vardır. Noktürnal astmalı, obez 14 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada kilo verme sonrası tepe akım hızındaki gün içi ve günden güne olan değişkenlikte azalma ile solunum fonksiyonlarında düzelmeye (FEV1 ve MMEF'de artış) saptanmıştır.¹² Kilo verme sonrası astmadaki düzelmeye gastroözofagiyal reflü semptomlarının düzelmesinden kaynaklanabilir. Bunun dışında obezite proinflatuar sitokinler üzerinde doğrudan etkili olabilir.

Astmalı hastalarda yaş ile birlikte solunum fonksiyonlarında gün içi değişkenlik ve gece astma semptomlarında artış izlenmiştir.

Uyku sırasında fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma olmaktadır. Ancak, noktürnal astmalılarda uyku sırasında ventilatörle fonksiyonel rezidüel kapasitenin korunması FEV1 düşüşünü engellemiştir. Noktürnal astmalılarda diffüzyon kapasitesi ölçümü ile yapılan bir çalışmada kapiler kan hacminde %15 kadar artış saptanmış, bunda solunum çabası ile torasik gaz hacminde meydana gelen değişikliklerin rol oynadığı düşünülmüştür.

Astmalı hastalarda uyku ile ilgili yakınmalar artmıştır. Astmalı olmayan bireylerle karşılaştırıldığında astmalı hastalarda ortalama uyku süresi ve derin uyku azalmış, uyanmalar ve uyanık kalınan süre artmış, REM uyku süresinde ise önemli değişiklik saptanmamıştır.¹³ Astmalı hastalarda gündüz bilişsel fonksiyonlarda azalma, uykuya dalmakta güçlük, gündüz uykululuk ve yorgunluk yakınmalarında artış izlenmiş, diğer potansiyel etkenler dikkate alındığında da bu artış korunmuştur.¹⁴

Astma mortalitesi ile ilgili bir çalışmada astma nedeniyle kaybedilen 168 hastada son ataktan önce %79 oranında uyku bozukluğu bildirilmiştir. Bu oran daha önce yoğun bakım servisine kabul edilme (%5), son bir yılda en az iki kez acil servise başvurma ve/veya hastaneye yatış (%28), ve

psikolojik rahatsızlık (%13) gibi durumlardan çok daha yüksektir.¹⁵ Astmalı çocuklarda yapılan bir çalışmada son 1 ay içinde %40 oranında gece semptomu nedeniyle uyanma bildirilmiş, gece astma nedeniyle uyanan çocuklarda semptom şiddeti, okula gidilemeyen gün sayısı ve bronkodilatör tedavi ihtiyacının arttığı bulunmuş, gece astma nedeniyle uyanan çocukların ebeveynlerinde de işe gidilemeyen gün sayısında artış saptanmıştır.¹⁶ Astmalı çocuklar üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmada inhale flutikazon, inhale salmeterol ve bu iki ilacın kombinasyonu denenmiş, her üç tedavi grubunda da başlangıçta bozuk olan solunum fonksiyon testlerinin ve psikometrik indekslerin düzeldiği saptanmış, tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.¹⁷

Uykusuz bırakılmış bireylerde yapılan araştırmalarda hiperkapnik uyarı ve solunum önündeki mekanik yüke karşı uyanma yanıtında azalma gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada astmalılarda en yüksek ve uzun bronkokonstriksiyon evre III ve IV derin uyku sırasında izlenmiştir. Astmalı hastalarda uyanırken, uykuda ve 36 saat uykusuz kaldıktan sonra Metakolin inhalasyonu ile bronkokonstriksiyon oluşturulduğunda artmış solunum güdüsü nedeni ile her üç durumda da dakika ventilasyon korunmuş, astmalı hastalar uykusuz bırakılma sonrası uyanıklıktakinden daha fazla derecede bronkokonstriksiyona dayanabilmişlerdir.¹⁸ Bu bulgular noktürnal astmada uyku yoksunluğu ve bronkospazm ile birlikte azalan koruyucu uyanma yanıtından oluşan artmış morbidite ve mortalite şeklindeki fa-sit daireyi gözler önüne sermektedir.

Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

Astmalı hastalarda uyku sırasında rastlanan diğer bir sorun obstruktif uyku apne sendromu (OUAS)'dur. OUAS ile astma arasında nedensel ilişkisi bulunmamaktadır. Erişkin yaşta en sık görülen uykusuzluk (insomnia) nedeni olan OUAS erkeklerde % 4, kadınlarda ise % 2 oranında bildirilmiştir. Dolayısıyla, astmalı bir hastada OUAS bulunması şaşırtıcı değildir.

OUAS uyku sırasında üst havayolundaki tıkanıklıklar nedeniyle tekrarlayan oksijen desaturasyonu ve uyanma atakları olarak tanımlanmıştır. Klinik tanı, apne-hipopne indeksinin (AHI: uykuda saat başına düşen toplam apne ve hipopne sayısı) 5 veya üstünde olması ile gündüz uykulu olma veya aşağıda sıralanan yakınmalardan en az ikisinin varlığında konur:

- i. uyku sırasında boğulur gibi olma,
- ii. uykudan sık uyanma,
- iii. dinlendirici olmayan uyku, gündüz yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü gibi bilişsel bozukluk.¹⁹

OUAS tanısı için kişinin uyku kaydı ile birlikte solunum bozukluklarının kaydedildiği polisomnografi testi gereklidir. Hastalık tanısında

önemli olan uyku sırasındaki solunum bozukluğunun derecesidir. Uyku sırasında solunumun en az 10 saniye süreyle durması 'apne', solunumun elektrofizyolojik olarak uyanma veya oksijende düşmeye neden olacak şekilde azalması 'hipopne' olarak tanımlanmıştır. Apne ve hipopne sayısı toplamının uyku süresine bölünmesi ile saat başına düşen "apne hipopne indeksi" elde edilir. Apne-hipopne indeksinin 5 veya üstünde olması ile gündüz uykululuk, hipertansiyon ve motorlu araç kaza riski arasında ilişki bulunmuş, bu nedenle hastalığı tanımlarken apne-hipopne indeksinin eşik değeri '5' olarak kabul edilmiştir.

OUAS ile ilgili ilk tanımlarda apne üzerinde durulmuş, sonradan hipopnenin de benzer hastalık sonuçlarına yol açtığı gösterilince hastalık tanımına hipopne de eklenmiştir. Bu nedenle konuyla ilgili yayınlarda OUAS'a eşdeğer şekilde obstruktif uyku apne hipopne sendromu, uyku apne hipopne sendromu terimlere rastlanabilir.

OUAS hastaları sıklıkla gürültülü şekilde horlar, sabah uykularını alamamış, dinlenmemiş şekilde uyanır. Uykusuzluk nedeni ile zihinsel yetilerde bozulma, gündüz artmış uykululuk, uyuklama gibi yakınmalar vardır. Uyku bölünmesi ve gece kandaki oksijende azalma sonucu hastalarda hipertansiyon, solunum ve kalp yetmezliği, inme, kalp ritim bozukluğu gibi klinik sonuçlar gelişebilir. Uykusuzluk, dikkat gerektiren işlerde çalışan, araba süren kişilerde kazalara yol açabilir. Sayılan hastalık sonuçları nedeniyle OUAS hastalarının yaşam sürelerinin hasta olmayan kişilere göre kısaldığı, tedavi ile yaşam beklentisinin arttırılabildiği ortaya konmuştur. ABD'de uyku apnesinin yılda 38.000 dolayında kardiyovasküler sistem hastalığı nedeni ölümdenve 42 milyon dolarlık hastaneye yatış maliyetinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir.²⁰ Tedavi edilmemiş, apne indeksi 20'nin üstünde olan ağır OUAS hastalarının 8-yıllık mortaliteleri (%37), daha hafif düzeydeki hastalardan (8-yıllık mortalite: %4) yüksek bulunmuştur.²⁰

Uyku sırasında farinks açıklığını sağlayan üç önemli etken:

- i. farinkste direnç artışı,
- ii. farinks kaslarının etkinliğindeki değişiklik,
- iii. farinks duvarının özelliklerindeki değişiklikler nedeniyle farinkste artmış kapanma eğilimidir.

Farinks açıklığı tonsil hipertrofisi veya akromegali, hipotiroidizm, mukopolisakkaridozda olduğu gibi anormal doku birikimi ile dolarsa lümenin kapanması kolaylaşır. Hastalık gelişiminde alt çene anatomisi de önemlidir. Çene gelişimi ile ilgili bozukluklar, mandibula veya maksillanın retropozisyonu uykuda apne oluşumuna katkıda bulunur. Yüz şekli belli bir oranda kalıtsaldır, ancak çocukluk döneminde uzun süre ağız solunumu yapılmasının yüz yapısında değişikliklere (adenoid yüz) yol açtığı söylenebilir.²¹

Erişkin dönemde OUAS için ana risk faktörü obezitedir. Obezitenin boyunda kitle etkisi ile inspiratuar tonik kas aktivitesini azalttığı, uyku sırasında lümen açıklığını sağlayan kas etkinliğine engel olduğu bilinmektedir. Uyku apnesi olasılığını arttıran nedenler arasında boyun çevresinin genel obeziteye göre daha önemli olduğu ileri sürülmüşse de, bu tam açıklığa kavuşmamıştır.²² Boyun çevresinde artmış yağ dokusu uyanıklık sırasında da farinksin dilatörlerine engel oluşturur. Ancak postural uyarılar nedeniyle artmış kas etkinliği lümen açıklığını sağlamaktadır. Uyku ile birlikte bu koruyucu mekanizma işlevsiz hale gelebilir. Boyun çevresindeki bası özellikle retrognati veya tonsil hipertrofisi gibi yapısal bir darlık varlığında havayolunu tıkayabilir.²¹

OUAS için tedavi endikasyonu uyku bölünmesi sonucu uykusuzluk nedeniyle bozulmuş olan yaşam kalitesini arttırmak ve yaşam beklentisini kısıtlayıcı hastalık komplikasyonlarını önlemektir. Tedavi hastaya göre düzenlenmelidir. Kullanılan başlıca tedavi yöntemleri sürekli pozitif havayolu basınç tedavisi (CPAP: continuous positive airway pressure therapy), cerrahi tedavi ve ağız içi aparey uygulanmasıdır. Hastalık tedavisinde ilaçların yeri oldukça sınırlıdır. Bugün için etkinliği kanıta dayalı olarak gösterilmiş tedavi yöntemi CPAP'dır. Basınç tedavisi ile farinks açıklığını koruyarak, apne ve hiponeyi ortadan kaldırmak amaçlanır. Bazı hastalarda bunu başarmak için yüksek basınç düzeyleri gerekebilir. Bu durumda soluk alma ve verme dönemlerinde ayrı basınç düzeyli (Bilevel positive airway pressure therapy: Çift düzeyli pozitif havayolu basınç tedavisi) tedavi uygulanır. Basınç tedavisinin endikasyonları hastanın klinik ve polisomnografik bulgularına göre değerlendirilir. Apne hipopne indeksi 30'un üstünde olan veya apne hipopne indeksi 15-30 arasında olmasına karşın aşırı gündüz uykululuk yakınmaları (hastanın günlük yaşamını, işini, sosyal sorumluluklarını engelleyecek şekilde) olan ve/veya hipertansiyon, solunum yetmezliği, kalp yetmezliği gibi uykuda solunum bozukluğuyla ilgili sorunlar gelişmiş olan hastalarda havayolu basınç tedavisi endikasyonu vardır. Etkin tedavinin uygun burun veya burun-ağız maskesi yardımı ile her gece uyurken, uyku süresince, laboratuarda tespit edilen basınç düzeyinde uygulanması gereklidir. Seçilmiş olgularda cerrahi tedavi ve ağız içi aparey uygulaması başarı sağlamaktadır. Hastaların kilo vermesi tedavi başarısını arttıracaktır. Ancak uyku bölünmesi nedeniyle başta gelişme hormonu olmak üzere metabolizmanın da etkilenmesi bu hastaların kilo vermesini güçleştirmektedir.

OUAS ve Atopi

İsviçre'de yapılan bir çalışmada 72 OUAS ile 44 KOAH hastası karşılaştırıldığında perenial allerjenlere karşı sensitizasyon ve semptom sıklığı OUAS'da artmış bulunmuştur (11% ve 2.3%, $p<0.05$) (27). Almanya'da yapılan bir çalışma OUAS ile atopi ilişkisini doğrulamamıştır.²⁸

OUAS ve Astım

Toplumda yapılan araştırmalarda astımlı hastalarda horlama ve ta-
nıklı apnenin sık görüldüğü bildirilmiştir^{14,29-31} Astımla horlama arasın-
daki ilişki üst havayolu inflamasyonun, astımlı hastalarda gece artmış so-
lunum çabası ile üst havayolunda negatif basınç oluşması, gastroözofagi-
al reflü gibi etkenlerle açıklanabilir.³² Çocuklarda ve adolesanlarda uyku
laboratuvarında tanı konmuş OUAS ile hırıltı ve sinüs (allerjik rinit) semp-
tomları arasında ilişki bulunmuştur.³³ Ancak astımla OUAS ilişkisini des-
tekleyen çalışma yoktur. OUAS astım ilişkisinin rastlantısal olduğu söyle-
nebilir.

OUAS ve Allerjik Rinit

Burun tıkanıklığı ile OUAS arasındaki ilişki atmosfer basıncı ile intra-
torasik basınç arasındaki farktan kaynaklanır.³⁴ Artmış basınç farkı ha-
vayolu kollapsına zemin hazırlar. Wisconsin uyku kohortunda anterior ri-
nometri ile ölçülen burun direnci ve rinit semptomları ile habitüel horla-
ma ve OUAS arasında ilişki bulunmuştur³⁵ Beş yıllık izlem sonunda cid-
di, kronik burun konjesyonu olanlarda habitüel horlama sıklığı burun
konjesyonu olmayanlara göre artmış bulunmuştur.³⁶ OUAS ile allerjik ri-
nit ilişkisi kimi çalışmalarda desteklenmiş,^{27,37} kimi çalışmalarda ise des-
tek bulmamıştır.³⁸ Burun tıkanıklığının OUAS ile doğrudan ilişkili oldu-
ğu, gündüz burun direncinde OUAS'da önemlideğişiklik olmadığı, rinitin
daha çok hafif OUAS ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.³⁹ Allerjik rinitli 7
hastada yapılan bir çalışmada allerjenin yoğun olduğu mevsim ile semp-
tomların yatıştığı dönemde yapılan incelemelerde allerjen yoğun mevsim-
de burun direnci, apne hipopne indeksi ve apne uzunluğu semptomsuz dö-
neme göre artmış bulunmuştur.⁴⁰ Bulgular değerlendirildiğinde OUAS ile
allerjik rinit arasında nedensel ilişkiden söz edilebilir.

Bronş Astmasının Tedavisi ve Uyku

Bronş astması ile birlikte OUAS olan hastalarda CPAP tedavisi gece
semptomlarını kontrol etmede başarılı bulunmuştur. Bunun dışında bronş
astmasına eşlik allerjik rinit ve gastroözofagiyal reflü sendromunun teda-
visi, yatak odasındaki allerjenlerin kontrolü ve yatak odasının sıcaklığının
yükseltilmesi gibi önlemler bazı hastalarda yararlı olabilir.

Kaynaklar

1. Turner-Warwick M. Epidemiology of nocturnal asthma. Am J Med 1988; 85: 6-8.
2. Montplaisir J, Walsh J, Malo JL. Nocturnal asthma: features of attacks, sleep and breathing patterns. Am Rev Respir Dis 1982; 125: 18-22.
3. Clark TJH, Hetzel MR. Diurnal variation of asthma. Br J Dis Chest 1977; 71: 87-92.
4. Martin RJ, Cicutto LC, Ballard RD. Factors related to nocturnal worsening of asthma. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 33-38.

5. Kraft M, Djukanović R, Wilson S, ve ark. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1505-1510.
6. Morrison JFJ, Teale C, Pearson SB, ve ark. Adrenaline and nocturnal asthma. *BMJ* 1988; 301: 473-476.
7. Soutar CA, Costello J, Ijaduola O. Nocturnal and morning asthma. *Thorax* 1975; 30: 436-440.
8. Kraft M, Vienna E, Martin RJ, ve ark. Nocturnal asthma is associated with reduced glucocorticoid receptor binding affinity and decreased steroid responsiveness at night. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 66-71.
9. Kraft M, Hamid Q, Chrousos GP, ve ark. Decreased steroid responsiveness at night in nocturnal asthma: Is the macrophage responsible? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1219-1225.
10. Turki J, Pak J, Gren SA, ve ark. Genetic polymorphism of the beta 2-adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma: evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest* 1995; 95: 1635-1641.
11. Chen WY, Horton DJ. Airway obstruction in asthmatics induced by body cooling. *Scandinavian Journal of Diseases of the Chest* 1978; 59: 13-20.
12. Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijarvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000; 118: 1315-1321.
13. Kales A, Beall GN, Bajor GF, ve ark. Sleep studies in asthmatic adults: Relationship of attacks to sleep stage and time of night. *Journal of Allergy* 1968; 41: 164-173.
14. Fitzpatrick MF, Engelman H, Whyte KF, ve ark. Morbidity in nocturnal asthma: Sleep quality and daytime cognitive performance. *Thorax* 1991; 46: 569-573.
15. Robertson CE, Rubinfeld AR, Bowej G. Deaths from asthma in Victoria: a 12-month study. *Med J Austr* 1990; 152: 511-517.
16. Diette GB, Markson L, Skinner EA, ve ark. Nocturnal asthma in children affects school attendance school performance and parents' work attendance. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 923-928.
17. Weersink EJM, van Zomeren EH, Koeter GH, ve ark. Treatment of nocturnal airway obstruction improves daytime cognitive performance in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1144-1150.
18. Ballard RD, Tan WC, Kelly PL, ve ark. Effect of sleep and sleep deprivation on ventilatory response to bronchoconstriction. *J Appl Physiol* 1990; 69: 490-497.
19. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22(5): 667-689.
20. Ross Susan D, Sheinhait Iris A, Harrison Katherine J, ve ark. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep* 2000; 23(4): 519-532.
21. <http://www.priory.com/cm/ol/strad.htm>: Stradling John R. Respiratory problems during sleep. *Chest Medicine* on line.
22. Krieger J. Clinical presentations of sleep apnoea. *European Respiratory Monograph* 1998; 10: 75-105.
23. Sears MR. The evolution of β_2 -agonists. *Respiratory Medicine* 2001; 95 (Supplement 2): 2S-6S.
24. Calhoun WJ. Nocturnal Asthma. *Chest* 2003; 123:399S-405S.

25. Ballard RD. Sleep, respiratory physiology, and nocturnal asthma. *Chronobiol Int.* 1999;16(5):565-80.
26. Lin CC, Lin CY. Obstructive sleep apnoea syndrome and bronchial hyperreactivity. *Lung* 1995; 173: 117-126.
27. Canova CR, Downs SH, Knoblauch A, ve ark. Increased prevalence of perennial allergic rhinitis in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 2004;71:138-143.
28. Riemann R, Riemann E, Milewski C. Skin prick test results in snoring and sleep apnea patients. *Laryngorhinootologie* 2002;81:226-232.
29. Larsson L-G, Lindberg A, Franklin KA, B. Lundback B. Symptoms related to obstructive sleep apnoea are common in subjects with asthma, chronic bronchitis and rhinitis in a general population. *Respir Med* 2001;95:423-429.
30. Janson C, De Backer W, Gislason T, ve ark. Increased prevalence of sleep disturbances and daytime sleepiness in subjects with bronchial asthma: a population study of young adults in three European countries. *Eur Respir J* 1996;2:2132-2138.
31. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, ve ark. Association of asthma-related symptoms with snoring and apnea and effect on health-related quality of life. *Chest* 2005;28:3358-3363.
32. Lu LR, Peat JK, Sullivan CE. Snoring in preschool children: prevalence and association with nocturnal cough and asthma. *Chest* 2003;124:587-593.
33. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, ve ark. Risk factors for sleep-disordered breathing in children: associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1527-1532.
34. Shepard JW Jr, Burger CD. Nasal and oral flow-volume loops in normal subjects and patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1288-1293.
35. Young TB, Finn L, Kim HC. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S757-S762.
36. Young T, Finn L, Palta M. Chronic nasal congestion at night is a risk factor for snoring in a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2001;161:1514-1519.
37. Scharf MB, Cohen AP. Diagnostic and treatment implication of nasal obstruction in snoring and obstructive sleep apnoea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:279-290.
38. Kramer MF, De La Chaux R, Dreher A, ve ark. Allergic rhinitis does not constitute a risk factor for obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2001;121(4):494-9.
39. Staevska MT, Mandajieva MA, Dimitrov VD. Rhinitis and sleep apnea. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4(3):193-9.
40. McNicholas WT, Tarlo S, Cole P, ve ark. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(4):625-8.

Obstüktif Uyku Apne Sendromu Konusunda

Yararlanılan Temel Kaynaklar

- I. Calverley PMA. Impact of sleep on respiration. European Respiratory Monograph 1998, 10: 9-27.
- II. Jokic R, Fitzpatrick MF. Obstructive lung disease and sleep. Medical Clinics of North America 1996; 80 (4): 821-850.
- III. Sleep in Asthma. D'Ambrosio Carolyn M, Mohsenin V. Clinics in Chest Medicine 1998, 19 (1): 127-137.
- IV. Martin RJ, Banks-Schlegel S. Chronobiology of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1002-1007.
- V. Calhoun WJ. Nocturnal asthma. Chest 2003; 123: 399S-405S.
- VI. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. Proc Am Thorac Soc. 2008 Feb 15;5(2):154-60.
- VII. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc. 2008 Feb 15;5(2):144-53.



Sigara Bağımlılığı ve Sigara Bırakma

Dr. Ahmet Uğur Demir

Tütünün tarihçesinin 4000 yıl öncesine gittiği bilinmektedir. Amerika kıtasını keşfeden Kristof Kolomb yerlilerin çiğnediği tütünü Avrupa'ya taşımıştır. Savaşların tütün alışkanlığının yayılmasındaki rolü Kırım Savaşı, 1. ve 2. dünya savaşlarında yaygınlaşan tütün alışkanlığı ile belirmiştir. Osmanlı dönemi tütünün kağıda sarılıp yakılarak içilmesi (tüttürülmesi), sigara sarma makinesi (1880) sigara içme alışkanlığının şekillenmesine yol açmıştır.¹

Sigaranın sağlık zararları ile ilgili yapılan bir çok araştırmanın ardından ikna edici olan nedensellik kriterlerini ortaya koyan Doll ve Peto'nun 50,000'in üzerinde hekimi 40 yıl süresince izledikleri araştırmadır.² Araştırma sonunda sigara tüketimi ile akciğer kanseri ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki ortaya kondu.

Sigaranın gelişmiş ülkelerde tüm nedenlere bağlı ölümlerin %12 kadarından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir.³ Dünyada, yılda erken, önlenemez 5 milyon ölümden sorumlu olduğu, sigara içme düzeyi korunursa 2020 yılında bu rakamın 10 milyona çıkacağı, tahminler arasındadır.³

Türkiye'de sigara tüketimi, sigara içme sıklığı ve sigaranın yol açtığı hastalıklar sonucu gelişen ölümlerle ilgili bilgiler Tablo 1'de sunulmuştur. Tabloya alınan araştırma sonuçları toplumu temsil etme konusunda yeterli olan çalışmalarlardır. Çarpıcı olan kişi başına düşen sigara tüketiminde 1970-1990 döneminde görülen %30'luk artıştır. Sigara'da devlet tekelinin 1986 yılında kaldırılması tütün ve ürünleri ile ilgili pazarda devlet denetiminin azaltılmasına, yabancı sigara tüketiminde artışa yol açmıştır.⁴ "Tütün ve tütün mamüllerinin zararlarının önlenmesi"ne dair kanun (7.11.1996) ile yazılı ve görsel basında sigara reklamına yasak getirilmiş, toplu olarak bulunan kapalı yerlerde ve otobüs yolculuklarında sigara içme yasağı konmuştur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanan Tütün Kontrolü Çerçeve Anlaşması, 27.04.2004'de Sağlık Bakanlığı tarafından imzalanmıştır. Bu anlaşma sigaranın vergilendirilmesi, reklamların kaldırılması, kaçakçılığın önlenmesi ile ilgili düzenlemeleri içermektedir.⁵

Sigarayı içen kişi dışında çevrede tütün dumanını soluyan kişilerin de sigaranın zararlarından etkilendiği bilinmektedir. Pasif içicilik olarak bilinen bu durum akciğer kanseri dahil bir çok solunum hastalığında rol oynamaktadır. Avrupa Solunum Birliği'nin astım üzerine yaptığı uluslararası araştırmada (ECRHS), 20-44 yaş arası 18, 922 katılımcının "Çocuklukta anne/babanın sigara içimi" sorusuna verdiği yanıtla tanımlanan pasif

TABLO-1 ■ Türkiye'de ve Dünyada Sigara Tüketimi ile ilgili Bilgiler:

	Türkiye	Dünya
Sigara tüketimi	(6-8), paket/kişi/yıl (1970) 90 --- (2000) 121 (8) 1970-2/1990-2, yıllık değişim: %1	(8) 1970-2/1990-2, yıllık değişim: %0.8
İçme sıklığı	(9) Erişkin toplumda (1988) E: %62.8, K: %24.3, ortalama: %43.6 (10) (1993): E: %57.8, K: %33.6 (11) (2002): E: %50.9, K: %25.5 (12) 7-13 yaş (1996): E %13.9, K %9.1	(14) E: %47, K: %12
Sigarayla ilişkili mortalite	(13) (2000): İskemik kalp hastalığı %21.7, serebrovasküler hastalık %15, kronik obstrüktif akciğer hastalığı %5.8, akciğer kanseri %2.7	(15) (1990) Gelişmiş ülkeler, sigaraya bağlı ölümler 35-69 yaş: %35, 70 yaş ve üzeri: %19

İçicilik, erişkin dönemde gelişen kronik kronşit ve solunum fonksiyon testi bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur.¹⁶

Sigaranın içinde bulunan nikotin kişinin sigara içmeyi istemesine neden olan maddedir. Sürekli sigara tüketimi nikotin bağımlılığına yol açabilir. Nikotinin ödüllendirici etkisi *nucleus accumbens*'den ventral tegmental alandaki nöronlarla dopamin salınımı ile oluşmaktadır.¹⁷ *Nucleus accumbens*'in diğer bir çok madde bağımlılığında da yer aldığı bilinmektedir. Havyan deneylerinde nikotinin *nucleus accumbens* uyarısında İ opioid reseptörü ve endojen ligandı beta endorfinin de etkili olabileceği bulunmuştur.¹⁸

Sigara dumanının solunması ile birlikte tütünden ayrılan nikotin duman partikülleriyle akciğerlere taşınır, pulmoner dolaşım sistemi ile arteryel dolaşıma girip beyne gider.³ Beyinde hızla diffüze olan nikotin nikotinic kolinerjik reseptörlere bağlanır. Kanalin dışına bağlanan bir kolinerjik agonist sodyum, kalsiyum gibi katyonların içeri girmesini, voltaja bağlı kalsiyum kanallarının açılmasını sağlar. İnhalasyonla alınması beyne hızlı bir şekilde, yüksek konsantrasyonda ulaşmasını sağlamakta, bağımlılaştırıcı etkiyi kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, inhalasyonla alınan ajan karaciğerden ilk geçiş mekanizmasından da bu şekilde kurtulmuş olmaktadır. Nikotinic reseptörün etkinleşmesi birçok nörotransmitter yoluyla olmaktadır. Çeşitli nörotransmitterlerin uyarımı ile nikotinin beyindeki etkileri ile ilgili bilgiler Tablo 2'de özetlenmiştir. Özetle temel etkiler dopamin uyarımı yoluyla oluşmakta, uyanıklık, zevk alma, gerginlikte azalma gibi rahatlatıcı içerik taşımaktadır.

Nikotin hızlı bir şekilde karaciğerde CYP2A6 enzimi (daha az oranda CYP2B6 ve CYP2E1 enzimleri) ile kotinine metabolize edilir.³ Kotinin, sigara içme durumunu öğrenmek için bir belirteç olarak kullanılabilir.

TABLO-2 ■ Nikotinin uyardığı nörotransmitterler ve etkileri

Nörotransmitter	Etki
Dopamin	Zevk alma, iştahı baskılama
Norepinefrin	Uyanıklık, iştahı baskılama
Asetilkolin	Uyanıklık, bilişsel etkinleştirme
Glutamat	Öğrenme, belleği etkinleştirme
Serotonin	Duygudurumu düzenleme, iştahı baskılama
Beta endorfin	Anksiyete ve gerilimde azalma
GABA	Anksiyete ve gerilimde azalma

Irklar ve cinsiyetler arasında enzim etkinliği açısından genetik farklılıklar bulunmaktadır. Asyalılar ve Afrikalılar nikotini Beyaz ırka göre daha yavaş metabolize etmektedir. Seks hormonları da CYP2A6 enzim etkinliğini etkilemektedir. Nikotin metabolizması kadınlarda erkeklerden daha hızlıdır. Östrojen alımı ve gebelik dönemi metabolizmayı daha da hızlandırmaktadır.

Her sigara ile birlikte kan düzeyinde hızlı değişiklikler olmaktadır.³ Yarılanma ömrü 2 saat olan nikotin, 6-9 saatlik düzenli sigara içimi ile nikotin vücutta birikmektedir. Böylelikle nikotinin kısa süreli değişken bir düzey yerine 24 saat kadar süren bir maruziyetinden söz edilebilir. Beyin dokusunda gün ve gece boyu nikotinin bulunması nikotinik reseptörlerin yapı ve işlevlerinde değişikliğe ve hücre içi nöroadaptasyona yol açmaktadır.

Nikotin düşük dozda nöral sistemi uyarabilmekte, yüksek dozlarda inhibe edebilmektedir.³ Örneğin düşük dozda santral ve periferik sinir sistemi uyarısı ile uyanıklık, nabız hızı ve kan basıncı artışı; yüksek dozda (nikotin entoksikasyonunda olduğu gibi) gangliyon blokajıyla bradikardi, hipotansiyon, zihinsel durumda baskılanma gelişmektedir.

Nikotinin etkilerine karşı tolerans gelişimi farklı hızlarda olmaktadır. İlk sigarada oluşan disfori, bulantı ve kusmaya tolerans hızlı gelişmektedir.³ Kişisel etkiler ve kalp hızı artışına karşı oluşan kısmi tolerans, çoğunlukla bir gün içinde gelişmektedir. Bu nedenle bir gün içinde dahi nikotinin pozitif etkileri düşmekte, sigara içimi büyük oranda yoksunluk semptomlarının giderilmesi ile yönetilmektedir.

Sigara bağımlılığı çok etkenlidir.³ Nikotinin doğrudan etkilerine karşı arzu duyma, yoksunluk semptomlarını geçiştirme ve öğrenilmiş davranışlar bunların başlıcalarıdır. Sigara içenler zevk, uyanıklık, zihin açıklığı, performansta iyileşme, anksiyete ve depresyonla baş edebilme, açlık hissinin azalması ve kilo kontrolü gibi birçok neden sıralayabilir. Sigaranın kokusu, sigara içen arkadaş(lar)ın varlığı, yemek, bir fincan kahve, telefon konuşması veya alkollü bir içecek gibi çevresel uyarıların da sigara içme davranışını tetiklediği belirtilmektedir.³

İkiz çalışmaları sigara içimi ve bırakabilme becerisinde (bağımlılık) ve günde içilen sigara sayısında yüksek kalıtsallık oranı ($\geq 50\%$) bildirmiştir.³

Ayrıca ikiz çalışmalarında sigarayı bıraktınca yaşanan yoksunluk sendromu semptomlarında da kalıtsallık olduğunu göstermiştir.

DSM-IV kriterlerine göre nikotin bağımlılığı 6 başlıca kriterden 3 veya daha fazlası için tanımlanmaktadır.¹⁷

1. Tolerans (sigara içilmesine karşın sersemlik, bulantı gibi yan etkilerin görülmemesi,
2. Yoksunluk:
 - A. Haftalar süresince günlük sigara içimi,
 - B. Aniden sigarayı bıraktınca aşağıda belirtilenlerden en az 1'i:
 - i. disfori, keyifsizlik,
 - ii. uykusuzluk,
 - iii. iritabilite, öfke kontrolünde güçlük,
 - iv. anksiyete,
 - v. konsantrasyon güçlüğü,
 - vi. huzursuzluk,
 - vii. düşük kalp hızı,
 - viii. iştah artışı veya kilo alımı;

Nikotin kullanımını azaltma veya kesme girişiminde yinelenen başarısızlıklar,

Sigara içimi kısıtlandığı için sosyal çevre veya iş ortamındaki etkinliklere katılımın azalması veya hiç kalmaması,

Tıbbi ve psikolojik zararlarına karşın sigara içiminin sürmesi, İstenenden daha fazla, daha sık tüketim.

Sigara bağımlılığını ölçen diğer bir indeks Fagerstrom testidir.¹⁹ (Tablo 3). Altı soruya verilen yanıtlarla elde edilen skorun 4'ün üstünde olma-

TABLO-3 ■ Fagerstorm nikotin bağımlılık testi

Soru	Seçenek	Puan
Günde kaç sigara içeriniz?	10 veya daha az	0
Bir sigarayı içmemeniz gerekseydi hangisini bırakmak daha zor olurdu?	11-20	1
Sabah kalktıktan sonra ilk sigarayı ne zaman içersiniz?	21-30	2
Sigara içiminin kısıtlandığı yerlerde sizin için sigaradan uzak kalmak zor oluyor mu?	31 veya daha fazla	3
Günün çoğunu yatakta geçirecek kadar hasta olduğunuzda bile sigara içer misiniz?	Sabah ilk içilen sigara	1
Günün ilk saatlerinde günün geri kalanına göre daha sık sigara içer misiniz?	Diğer herhangi bir sigara	0
	İlk 5 dakika içinde	3
	6-30 dakika içinde	2
	31-60 dakika içinde	1
	60 dakikadan sonra	0
	Evet	1
	Hayır	0
	Evet	1
	Hayır	0
	Evet	1
	Hayır	0



TABLO-4 ■ Sigarayı bırakma tedavisinde kullanılan yöntemlerin kullanım özellikleri ve etkileri.

	Nikotin yaması*	Bupropion**
Doz	24 saat (Nicoderm), 7-14-21mg 16 saat (Nicotrol), 15 mg	İlk 3 gün: 150 mg/gün, sonrasında 2x150 mg/gün
Süre	8 hafta	7-12 hafta, bırakmanın idamesi için 6 aya dek uzatılabilir.
İstenmeyen etkiler	Ciltte iritasyon, insomni 30	Havale ($\leq 0.1\%$)
Bir yıl sonunda bırakma %		36

sı bağımlılık olasılığını göstermektedir. Sigara içenlerin %20'sinin nikotin bağımlısı haline geldiği, çoğunun sigarayı bırakmayı denediği ancak %15'den az bir kısmının başarılı olduğu bildirilmiştir. Sigarayı bırakmak için herhangi bir yardım almayanlarda bırakma oranı %10'un altında kalırken, sigara bırakma ile ilgili yardım alanlarda hem sigarayı bırakma süreci daha sağlıklı yaşanmakta, hem de sigara bırakma oranı artmaktadır.²⁰ Sadece hekimin sigara içme davranışını sorgulayıp önerilerde bulunması sonucu 3 ayda sigara içme oranı %3, hemşirenin de bilgi ve öneriyi pekiştirmesi ile bu oran 7.2 olmaktadır.²¹

Sigarayı bırakmada yardımcı yöntemler nikotin yerine koyma tedavisi ve nikotin-dışı ilaçlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Nikotin yerine koyma tedavisindeki temel amaç DSM-IV'de sıralan yoksunluk belirtilerinin en aza indirilmesini sağlamaktır. Nikotin cilde yapıştırılan transdermal yamalar, sakız, inhaler ve sprey şeklinde uygulanabilmektedir. İlaç tedavisinde kullanılan ajanlar Bupropion, Nortriptilin ve Klomidin'dir (son ikisi ABD'de FDA tarafından onaylanmamıştır).²² Bu tedavi yoksunluk semptomlarının kontrolü, pozitif etkilerin (olumlu bağımlılık) taklidi ve nikotin reseptörlerinin desensitizasyonu yoluyla etkili olmaktadır. Yaygın kullanıma giren **Bupropion** bir antidepresandır, dopamin ve norepinefrin geri alımını inhibe etmesi dışında bir nikotin reseptör antagonistidir. Bupropion sigara bırakma sonrası kilo alımı ve duygusal durumla ilgili semptomların kontrolünde başarılı bulunmuştur. Bupropionun tedavi sonrası etkisi yoktur. Nikotin bağımlılığı ve nikotinin ödüllendirici etkisi üzerine yapılan hayvan çalışmaları sigarayı bırakmada DNA değişikliklerinin tedavi yanıtı üzerine olan etkisinin anlaşılmasında ve yeni farmakolojik ajanların geliştirilmesinde yardımcı olabilir.¹⁷

Varenicline: sigara bağımlılığı ile baş etmede kullanılan son ilaçlardan olan Varenicline nikotinik asetilkolin reseptörünün $\alpha 4 \beta 2$ ünitesine spesifik bir antagonist olarak tasarlanmıştır.³ Oral biyoyararlanımın az olduğu, sigara bırakma oranında Bupropiondan daha etkili olduğu bildirilmiştir. Hayvan deneylerinde *nükleus accumbens*te yapılan ölçümlerde Varenicline nikotinin %50'sinden daha az etki göstermiş, ayrıca ortama ek-

nen nikotinin etkilerini bloke etmiştir. Klinik deneylerde Varenicline, Bupropiona göre sigaranın bırakılmasında daha etkin bulunmuş, 12 haftalık bırakma sonrası tekrar başlamayı azaltmada daha etkin bulunmuştur. Ancak Varenicline kullanımı ile şizofreni ve depresyonun aktive olması ile ilgili olgu bildirimleri vardır.²³⁻²⁵

Hastaya zaman ayırıp sigara içme davranışının sorgulanması, sigara ve zararları konusunda bilgilendirilmesi, sigarayı bırakma konusunda öneride bulunulması yararlı olabilmektedir. Herhangi bir yardım almadan sigara bırakma oranı %2-3 arasında düşünülürse, kısa bir uyarı bu oranda %1-3 arasında artış yapabilir. Konuyla ilgili metaanalizde uyarının, uyarı yokluğuna göre sigarayı bırakmada daha etkili olduğu görülmüş, daha yoğun bir bilgilendirme ve uyarının da anlamlı ancak düşük yarar sağladığı bulunmuştur.²⁶

Sigaranın bırakılması ile kalp hastalıkları ile ilgili artmış riskin 1 yıl içinde yarıya ineceği, sonrasında hiç sigara içmemişlere benzer düzeye gelebileceği bildirilmiştir. İnme riskinin sigarayı bırakma sonrası 5 yılda sigara içmeyenlerle benzer düzeye geleceği tahmin edilmektedir.²⁷ İngiltere'de yürütülen izlem çalışmasında sigara bırakma sonrası sigara içimine bağlı akciğer kanseri riskinin 30 yıl sonra %90 azaldığı bulunmuştur.²⁸ Yaşam beklentisinin sigara içicilerle karşılaştırıldığı bir çalışmada sigarayı 35 yaşında bırakanlarda erkeklerde 6.9-8.5 yıl, kadınlarda 6.1-7.7 yıl; 65 yaşında bırakanlarda erkeklerde 1.4-2.0 yıl, kadınlarda 2.7-3.7 yıl uzadığı saptanmıştır.²⁹ Bu bulgular sigarayı bırakmanın geç dönemde de olsa yararının olabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Barış İ. Tütün kullanımının tarihçesi. Toraks Derneği Merkezi Kursları: Tütün Kontrol Uzmanlığı, Ankara, 2003.
2. Doll R, Peto R, Wheatley K, ve ark. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901-11.
3. Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2008;83(4): 1-3.
4. WHO Country Case Study on Turkey: <http://www.cdc.gov/nccdphp/osn/who/turkey.htm>
5. Örsel Osman. Tütünün tarihçesi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitapları Dizisi 5, İstanbul, 2005, s1-4.
6. www.cdc.gov/tobacco/who/turkey.htm
7. Yürekli AA, Economics of Tobacco for Turkey, World Bank, 2000.
8. World Health Organization. The Tobacco Epidemic: A Global Public Health Emergency. Tobacco Alert. World Health Organization; 1996.
9. Soydal T, Ergüder T. Türkiye'de sigara sorunu ve mücadelesi. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Ruh Sağlığı Dairesi Başkanlığı, Ankara 2002.

10. BİĞTAŞ, Health Services Utilization Survey in Turkey, 1993. Ministry of Health.
11. Emri S, Başoğlu S, Turnagöl H, ve ark. Epidemiology of smoking in Turkish adults: a national household survey 2002. The Second International Symposium on Medical Geology, Nutrition and Cancer. March 31-April 3 2003 İstanbul Turkey. Abstract book: 33-36.
12. Emri S, Bağcı T, Karakoca Y, Barış E. Recognition of cigarette brand names and logos by primary school children in Ankara, Turkey. *Tobacco Control*, 1998; 7:386-392
13. Sağlık Bakanlığı – Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması 2000
14. Jha P. Curbing the epidemic: governments and the economics of tobacco control. Washington, D.C.: World Bank, 1999:15.
15. Peto R, Lopez AD, Boreham J, ve ark. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet*. 1992 May 23;339:1268-78.
16. Svanes C, Omenaas E, Jarvis D, ve ark. Parental smoking in childhood and adult obstructive lung disease: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2004;59:295-302.
17. Berrettini WH, Lerman CE. Pharmacotherapy and pharmacogenetics of nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1441-1451.
18. Berrendero F, Keifler BL, Maldonado R. Attenuation of nicotine-induced antinociception, rewarding effects and dependence in mu opioid receptor knock-out mice. *J Neurosci* 2002;22:10935-10940.
19. Pomerlau CS, Carton SM, Lutzke ML, ve ark. Reliability of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire and Fagerstrom Test for Nicotine Dependence. *Addict Behav* 1994;653:278-284.
20. Schroeder SA. Tobacco Control in the Wake of the 1998 Master Settlement Agreement. *New England Journal of Medicine* 2004;350:293-301.
21. Fowler G. In: Bolliger CT, Fagerström K, eds. The tobacco epidemic. *Prog Respir Res* 1997;28:167.
22. Rigotti NA. Treatment of tobacco use and dependence. *New England Journal of Medicine* 2002;346:506-512.
23. Freedman R. Exacerbation of schizophrenia by varenicline. *Am J Psychiatry*. 2007 Aug;164(8):1269.
24. Kohen I, Kremen N. Varenicline-induced manic episode in a patient with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2007 Aug;164(8):1269-70.
25. Popkin MK. Exacerbation of Recurrent Depression as a Result of Treatment With Varenicline. *Am J Psychiatry*, June 1, 2008; 165(6): 774 - 774.
26. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD000165. DOI: 10.1002/14651858.CD000165.pub3.
27. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, ve ark. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-9.
28. Peto R, Darby S, Deo H, ve ark. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case control studies. *BMJ* 2000;321:323-9.
29. Donald H, Taylor Jr, Vic H, ve ark. Benefits of smoking cessation for longevity. *Am J Public Health*. 2002;92:990-996.



Allerjik Hastalıkların Tanısında Deri Testleri

Dr. Kevser Onbaşı

Allerjik yakınmalarla gelen hastaların tanısının konulmasında ayrıntılı bir öykü alındıktan ve fizik muayene yapıldıktan sonra deri testleri önemlidir.¹ Aeroallerjen duyarlılığının saptanması için ilk kez derinin bir test organı olarak kullanılabilmesi 1873 yılında bildirilmiştir. Derinin testlerinin en sık kullanılan pratik test yöntemi olmasının sebebi derinin kolay ulaşılabilir olabilmesi, ölçümünün kolay olması ve dışarıdan gözle kolayca görülebilmesi nedeniyle.² Deri testleri yardımıyla aeroallerjenler, gıdalar, böcek ısırıkları ve belirli ilaçlar gibi allerjik tetikleyiciler aracılığıyla gelişen immünoglobulin-E vasıtasıyla gelişebilen allerjik rinit, astım ve anafaksi gibi hastalıkların teşhisi daha kolay konulabilir ve spesifik bir ajana karşı hassasiyetin derecesi saptanabilir. Gerek Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (EAACI), gerekse de Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Allerji, Astım ve Klinik İmmünoloji Derneği (U.S. Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology) Ig-E aracılığıyla gelişen hastalıkların tanısı için ilk yapılacak test olarak perkutanöz testlerin yapılmasını önermektedir.^{1,3,4} Özellikle immünoterapi planlanan hastalarda veya çevresel tedbirlerin alınmasının önerilmesi açısından deri testleri yardımcıdır.^{3,4} Allerji deri testlerinin yapılması kolaydır, çabuk uygulanır, ucuzdur ve sensitivitesi yüksektir.⁵ Allerjistin amacı uygun cihaz ve teknikle maksimum sensitivite ve spesifite ile ve hastanın en az ağrı duyacak şekilde test edilmesidir. Gelişmekte olan teknolojiyle birlikte yeni cihazların kullanımı da gündeme gelmektedir. Her hekim mutlaka teknisyenlerini test yöntemi konusunda aralıklı denetlemelidir.¹

DERİ TESTİ ÇEŞİTLERİ

Kullanılabilecek altı farklı çeşit deri testi vardır: Scratch test, prick/puncture testi, patch (yama) testi, pasif transfer testi, provokatif test ve intradermal testtir. Scratch test hem travmatik ve ağrılı olması, hem de test yapıldıktan sonra multipl lineer izler bırakması sebebiyle, hem de American Medical Association'un 1987'deki önerisiyle fazla kullanılmamaktadır. Scratch testte ekstre cilde uygulanmadan önce bir makas veya iğneyle ciltte önce abrazyon yapılır.^{6,7} Günümüzde ise daha yaygın olarak kullanılan deri testleri perkutan test şeklinde ve intradermal (intrakutan) olmak üzere iki farklı şekilde yapılır. Perkutan testler içinde en sık prick testi yöntemi kullanılır. Prick testini ilk tanımlayanlar 1926 yılında Lewis ve

Grant'tır.⁶ Günümüzde ise dünyada en yaygın olarak kullanılan prick test metodu Pepys'in tarif ettiği modifiye prick testi metodudur. Özellikle dermatografizmi olan hastalarda bu metot uygun bir seçimdir. Modifiye yöntemine göre önkolun volar yüzüne veya sırtta allerjen ekstreleri damlatılır, bir lanset ile bu damlanın içinden yüzeyle dar açılı yapılacak şekilde epidermise ulaşılır, lansetin ucu epiderminin bir kısmını kaldıracak şekilde yukarı doğru kanatmadan hafifçe çekilir.⁷ Ayrıca antijenle hazırlanan yüklü cihazlarla da test yapılabilir.¹ Deri testi yapılacak yer olarak ön kolun sırtta göre daha çok tercih edilmesinin sebebi olası bir sistemik reaksiyonda test yapılan bölgenin üzerine turnikenin daha kolay bağlanabilmesidir. Turnikenin bağlanması ile allerjenin sistemik kan dolaşımına geçişi yavaşlatılmış olur. Puncture deri testinde ise modifiye bir lansetle veya bifurkasyonlu iğne ile damlatılmış olan ekstretenin aşağıya doğru hafifçe batırılır ve alet hafifçe sağa, sola ve aşağıya, yukarıya doğru hareket ettirilir.³ Intradermal test tüberkülin testine (PPD) benzer şekilde yapılır (2). Intradermal testte allerjen ekstresi 0,5–1 ml tüberkülin enjektörü ile 26–37 Gauge iğne kullanılarak intradermal olarak bir endüryasyon oluşturacak şekilde uygulanmaktadır. İğnenin ucu cilde 45 derecelik açı ile tutulur, yaklaşık 0,01–0,05 ml allerjen 2–3 mm çaplı bir kabarcık oluşturacak kadar enjekte edilir. Prick testin negatif olduğu, ancak öykünün pozitif olduğu durumlarda intradermal testlerin yapılması tavsiye edilmektedir. Intradermal testte prick testte kullanılan konsantrasyonun dilüe edilmiş formları (1,100;1,1000) kullanılır. Prick testlerin en önemli dezavantajları yalancı negatif sonuç elde etme oranının daha yüksek oluşu iken, intradermal testlerde ise yalancı pozitiflik oranı prick teste göre daha fazladır. Kısacası prick test daha spesifik, ama daha az sensitiftir. Intradermal test prick teste göre daha sensitiftir ama yapılması daha zordur, daha çok zaman alır ve hasta için daha fazla rahatsızlık vericidir.^{3,7,8} Ayrıca intradermal testte sistemik reaksiyon riski daha fazladır (% 0,05 e karşılık % 0,03). Bu risk nedeniyle öncelikle perkutanöz test yapılmalı, perkutanöz test negatif ise ve hala klinik şüphe yüksek ise intradermal test yapılmalıdır.³ İlaç allerjisi ve böcek allerjilerinde ise daha çok intradermal test ilk tercih olabilir.¹ Intradermal test klinikle ve nazal provakasyonla daha az korele bulunmuştur ve inhalan allerjik hastalarda gerçekten daha fazla tanı konulmasına yol açmaktadır.⁹ Bu sebeple inhalan allerjisi olan hastalarda intradermal test kısıtlı bir yere sahiptir. Özellikle immünoterapi planlanan hastada yalancı pozitiflik hastanın gereksiz yere ilave bir allerjenle immünoterapi almasına, yalancı negatiflik ise gerekli olduğu halde hastanın o antijenle immünoterapi almamasına neden olur.¹ Her deri testinde mutlaka negatif ve pozitif kontrol de kullanılmalıdır.^{3,7,8} Patch (yama) testi ise tip IV hipersensitiviteyi saptamak için kullanılan bir deri testidir.¹

Deri Testi İçin Kullanılacak Allerjenler

Test için kullanılacak allerjen ekstralarının standardize olması ve buzdolabında 4°C'de saklanması gereklidir. Zamanla allerjen ekstralarının bozulmasının önlenmesi için gliserin ilave edilmiş olmalıdır. Allerjenler öncelikle hastanın öyküsüne göre seçilmelidir. Ayrıca yaşanan coğrafi bölgenin özellikleri de dikkate alınmalıdır. Mevsimsel allerjik şikâyetlere yol açan polenler sıklıkla ilkbaharda rüzgârla yayılan ağaç polenleri iken, yaz döneminde daha çok ot polenleri, geç yaz döneminden soğukların başlamasına kadar olan dönemde ise yabancı ot polenleridir. Polenizasyon paternleri iklimsel faktörlerden etkilenebileceği gibi, aynı bölgede yıldan yıla da değişiklik gösterebilir. Çapraz reaksiyon veren polenlerle test yapılması düşünüldüğünde o grubu temsil eden tek bir allerjenle test yapılması önerilir. Aynı şekilde yüksek oranda çapraz reaksiyon vermelerinden dolayı *Dermatophagoides farinae* ve *Dermatophagoides pteronyssinus* ayrı ayrı test edilmeleri yerine 50/50'lik karışımın test edilmesi önerilmektedir. Arı allerjilerinde ise aralarında çapraz reaksiyonun pek olmamasından dolayı *Polistes*, *Apis* (bal arısı) ve *Vespula* (yaban arısı) gruplarının ayrı ayrı test edilmesi önerilmektedir. Gıda allerjilerinde ise standardize test ürünlerinin olmaması sıkıntı yaratmaktadır. Endikasyon varsa gıda allerjilerinde prick test tercih edilmelidir, çünkü intradermal testlerde yalancı pozitiflik oranı yüksektir. Anafilaksiye en sık yol açan gıdalar inek sütü, yumurta, soya fasulyesi ve fıstıktır. Çift kör plasebo kontrollü testlerde Ig-E aracılıklı gıda allerjisi olan hastaların çoğunda aynı zamanda deri testleri de pozitifdir. Bu sebeple öncelikle deri testi yapılması önerilir. Ancak meyve ve sebze gibi birçok gıda allerjenleri çabuk bozulurlar, bu sebeple bu gıdalardan şüphe ediliyorsa iğneyi öncelikle taze gıdaya sonra cilde uygulayarak "prick-to-prick" denilen yöntem tercih edilmelidir. Ayrıca bazı gıdalar bazı polenlerle çapraz reaksiyon gösterip oral-allerji sendromuna yol açabilirler.

Hastaya hangi allerjenlere test yapılacağına karar vermeden önce hastanın dikkatli bir şekilde öyküsü alınmalı ve hastanın hangi allerjenlere maruz kalabileceği tahmin edilmeye çalışılmalıdır. En az 6, en fazla 70 allerjene kadar test yapılabilir. Hastanın öyküsü, yaşı, yaşadığı yerin coğrafi özellikleri ve polenizasyon durumu ve immünoterapi düşünülüp düşünülmemesine göre allerjen sayısı değişebilir. Hekimin tecrübesi ve deneyimi de önemlidir.^{3,4}

Deri Testinde Kullanılacak Cihazlar

Test için çok farklı cihazlar kullanılabilir. Farklı cihazlar farklı derecelerde deri travmasına sebep olurlar ve farklı volümde allerjenik ekstranın deriye verilmesini sağlarlar. Her bir cihaz deride farklı düzeyde endüryasyona yol açtığı için, farklı cihazlarla yapılan çalışmaların kıyaslanması zorlaşır. Bu farklı cihazlara örnek olarak Multi-Test II, Quintest, Derma-

Pik, Stallerpoint, GreerPik v.s. gösterilebilir.⁶ Bu cihazların bir kısmı tek tek test yapılmasına olanak sağlarken, bir kısmı birkaç allerjeni aynı anda test imkânı sağlar.¹⁰ Çoklu cihazlar ile aynı anda 8 allerjenin test edilmesi de mümkündür. Genelde bu tür cihazlarla cihaz önce allerjen solüsyonlarının içine batırılır, ardından deriye tatbik edilir.¹¹ Bu çoklu cihazlar ile hekim zaman kazanmış olur, ancak yapılmış bir çalışmada ise çoklu cihazlarla test sensitivitesi %56–93 arasında kalırken, tekli cihazlar ile sensitivite %92–97 saptanmıştır. Ayrıca tekli cihazlarda hastanın hissettiği ağrı daha az bulunmuştur. Her hekime kendisinin tecrübesinin en çok olduğu cihazı seçmesi önerilmiştir.¹⁰

DERİ TESTLERİNİN YAPILIŞI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Test yapılırken negatif kontrol için fosfat ile tamponlanmış serum fizyolojik, pozitif kontrol için histamin kullanılır. Allerjen ekstraktları birbirlerinden en az 2–5 cm ara ile deri yüzeyine damlatılır. Test yapılmadan önce hastanın cildi alkolle temizlenir, kuruması için biraz beklenir, ardından test yapılır. Deri testi sonuçları testlerin ardından 15–20 dakika sonra değerlendirilir. Ödemin ortalama çapları ve eritem çapları okunup not edilmelidir.³ Sonuçların değerlendirilmesi için çeşitli derecelendirme sistemleri vardır. Patterson skalasında derecelendirme 0 ila 4 arası yapılır. 0 ile kastedilen negatif kontrolden farklı olmayan negatif reaksiyon, 1+ ise 21 mm'den büyük olmayan ancak negatif kontrolden büyük olan eritem, 2+ ise 21 mm'den ve negatif kontrolden büyük eritem, 3+ ise eritem ve psödopodsuz endürasyon, 4+ ise eritemle birlikte psödopodlu endürasyon anlaşılır. Avrupa sisteminde ise negatif reaksiyon <3mm den küçük endürasyon, pozitif reaksiyon ise >3mm den büyük endürasyondur. 0 derece <3mm den küçük endürasyon ve <15mm den küçük eritem, 2+ derecede eritem <15mmden ve endürasyon ise 6mm< den küçüktür. 3+ derecede ise endürasyon 7 ila 9 mm arasında ve 16 ila 30 mm arası eritem anlaşılır. 4+ derecede ise 9mm den büyük endürasyon ve 30mm den büyük eritem anlaşılır.¹ Pratik bir yöntem olarak prick test için ödem çapı negatif kontrolden 3 mm veya daha fazla ise, intradermal testte ise negatif kontrolden 5 mm veya daha fazla ise pozitif kabul edilip, değerlendirme yapılabilir.^{3,7,12}

Intradermal testlerde ise Norman skalası kullanılabilir. Negatif veya 0 derece denilince 5 mm den küçük eritem ve 5 mm den küçük endürasyon anlaşılır. 1 + reaksiyon denilince 5–10 mm arası endürasyon ile 11–20 mm arası eritem anlaşılır. 2 + reaksiyon denilince 5–10 mm arası endürasyon ile 21–30 mm arası eritem anlaşılır. 3 + reaksiyon denilince 5–10 mm arası endürasyon veya psödopodlar ile 31–40 mm arası eritem anlaşılır. 4 + reaksiyon denilince 15 mm den büyük endürasyon veya çok fazla psödopod ile 40 mm den büyük eritem anlaşılır.

Test yapılırken allerjen ekstreleri birbirine 2 cm'den daha kısa aralıklarda damlatılırsa allerjen ekstreleri birbirine karışıp yanlış sonuçların alınmasına neden olabilir. Eritem reaksiyonları ise ekstreler birbirine çok yakın damlatılırlarsa birbirinin içine geçip değerlendirme sonuçların yanlış olmasına neden olabilir.³ Geç faz reaksiyonlar denilince de test bölgesinde uygulamadan 1 ila 2 saat sonra gelişen, 6 ila 12. saatler arasında pik yapan ve sıklıkla 24 ila 48 saat arasında kaybolan reaksiyonlar anlaşılır. Erken faz reaksiyonlarından farklı olarak konvansiyonel doz kortikosteroidler ile bu reaksiyonlar inhibe olur, fakat antihistaminiklerle inhibe olmazlar.¹³ Bu testler yapılırken sistemik reaksiyon gelişebilir, bu sebeple olası sistemik bir reaksiyon için gereken tedbirler alınmalıdır.^{7,14}

Testi Etkileyebilecek Faktörler

Test yapılmadan önce testi etkileyebilecek ilaçların kullanılıp kullanılmadığı da sorulmalı ve hastaya yapılacak işlem anlatılıp onam formu doldurulmalıdır. Ayrıca test sonucunun işlendiği forma hastanın adı, soyadı yanı sıra, kullanılan test yöntemi, kullanılan test materyalinin cinsi, kullanılan derecelendirme sistemi ve testin yapıldığı yer kaydedilmelidir. Kullanılan ekstrelerin konsantrasyonları ve negatif ve pozitif kontrolün sonuçları da not edilmelidir.⁷ Deri testlerini etkileyebilecek yaş, dermatolojik bozukluklar, ilaçlar, testin yapıldığı bölge, immünoterapi yapıp yapılmadığı gibi faktörlerin de test sonuçlarını etkileyebileceği bilinmelidir. Çocuklarda test yapılırken çok dikkatli olunmalıdır, özellikle 6 aylıktan küçüklerde sistemik reaksiyon riski daha fazla bulunmuştur. Antihistaminik kullanan hastaların testten 3–10 gün önce ilacını kesmesi gerektiği hastaya hatırlatılmalıdır. Antihistaminikler dışında trisiklik antidepresan ilaçlar, bazı trankilizan ve antiemetik ilaçlar, dopamin ve klonidin gibi ilaçlar deri testi yanıtını azaltabilirler.^{3,10,14} Endürasyon yanıtını inhibe eden diğer bir ilaç ise sistemik beta agonistlerdir. Endürasyon yanıtını artıran ilaçlar ise beta blokerlar ve dermatopatolojilerdir (dermatografizm, egzema, ürtiker). Ayrıca tüm antijen ekstreleri gliserin içerirler ve gliserin hassasiyeti endürasyon yanıtının artmasına neden olurlar. Deri testinde kullanılan allerjenin (örneğin ragweed) antijenik determinatlarının hastanın henüz yenice yemiş olduğu bir besin (örneğin kavun) ile yeterince benzer yüzey proteinleri içermesi durumunda deri testi yanıtında artış gözlemlenebilir. Bu durum "gıda çapraz-reaktivitesi" olarak bilinir.² Kısa süreli oral kortikosteroid kullanımı test sonuçlarını etkilemez, ancak topikal kortikosteroid kullanımı deri reaktivitesini azaltır. Bu sebeple testten en az bir hafta önce kullanımına ara verilmelidir. Ayrıca her deri testinde anafilaksi için gereken tedbirler alınmalı ve hasta deri testinden sonra en az 20 dakika gözlenmelidir. Hekimin olmadığı yerde deri testi yapılmamalıdır. Testler okunduktan sonra hasta kaşıntıdan çok rahatsız olursa buz uygulaması ve antihistaminik verilebilir. Kaşıntıyı hafifletmek için

nemlendirici veya losyon da uygulanabilir.^{3,7} Stabil olmayan astımı olan hastalarda deri testleriyle istenmeyen reaksiyon gelişmesi daha sıktır. Astım ancak stabil olduktan sonra hastalar test edilmelidir.

Testlerde yalancı pozitif veya yalancı negatif deri test sonuçlarıyla da karşılaşılabilir. Yanlış negatif veya yanlış pozitif reaksiyon derinin yetersiz veya fazla penetrasyonuna bağlı olabilir. Dermatografizmi hastalarda deri testlerinin yorumlanması güç olur. Dermatografizme bağlı yalancı pozitif reaksiyon IgE'ye sekonder gelişen gerçek pozitif reaksiyonlardan daha hızlı kaybolmasından ötürü ayırt edilebilir.³ Yeterince iyi hazırlanmamış veya tarihi geçmiş ekstreler nonspesifik iritanlar içerebilirler veya pH veya ozmalariteleri uygun olmayabilir ve bu sebeple yalancı pozitif sonuçlara yol açabilirler. Fazla hacimde yapılan allerjen enjeksiyonları ise deride mekanik irritasyona yol açıp yine yalancı pozitif reaksiyonların alınmasına neden olabilirler. Asemptomatik bireylerde de pozitif deri testi sonuçları olabilir. Pozitif bir deri testi sadece antijene karşı gelişmiş bir IgE antikoruna eşlik eder. Pozitif bir deri testi her zaman hastanın allerjik hastalığı var demek değildir. Yapılan prick testlerin sayısı ve çeşitliliği bireyin klinik özelliklerine göre değişkenlik gösterebilir. Ayrıca antijenler belirli bir coğrafi bölgedeki belirli antijenlerin prevalansına bağlıdır. Dikkatli ve uygun bir şekilde seçilmiş uygun antijenlerle iyi bir bilgi edinebilir. Negatif bir deri testi ve negatif öykü test edilen o antijenlerin klinik açıdan önemsiz olduğuna işaret eder.

Hastanın öyküsü allerjiyi düşündürmese bile hastanın deri testinin pozitif olması durumunda hasta antijene yoğun bir şekilde maruz bırakıldıktan sonra tekrar incelenebilir. Eğer hala hastanın herhangi bir şikâyeti gelişmez veya hastada hastalığa bağlı fiziksel bulgular gelişmezse deri testi sonuçları önemsizlenebilir. Hastada ileri bir tarihte allerjik hastalık gelişebileceği bilinmektedir.

Öyküsü allerjik hastalığı çok kuvvetli bir şekilde telkin etse bile deri testi sonuçları negatif olabilir. Bu durumlarda allerji tanısı konulması çok zordur, negatif testler spesifik IgE antikorunu olmadığını göstermektedir. Bu hastalardan tekrar öykü alınabilir ve tekrar muayene edilebilir ve yalancı pozitif deri testi olmadığından emin olunmalıdır.¹³

PATCH (YAMA) TESTİ

Kontakt dermatit tanısının konulmasında bu testten sıklıkla yararlanılır. Patch test kişinin belirli bir maddeye kontakt duyarlılığının olduğunun gösterilmesi ve ayrıntılı anamneze rağmen hiç akla gelmemiş olan allerjenlerin ortaya çıkarılabilmesi açısından son derece faydalıdır. Patch test aslında bir provakasyon testidir. Günümüzde allerjik kontakt dermatite yol açtığı gösterilmiş 3000 kadar farklı allerjen bildirilmiştir. Bu nedenle en sık duyarlılığa neden olduğu gösterilmiş 20 ila 25 allerjenin yer aldığı standart patch test serileri geliştirilmiştir.

Günümüzde en yaygın kullanılan patch test yöntemi Finn Chamber testidir. Bu test yönteminde allerjenler yapışkan bant üzerine yerleştirilmiş küçük alüminyum disklerin içine konulmaktadır. Patch testte allerjenlerin sırtta uygulanmasını sağlayan yapışkan bandın oklüziv olmaması, duyarlandırıcı ve iritan özelliğinin olmaması istenir. Scanspor, Finn Chamber testinde poliakrilat yapışkan bant olup miliaria ve iritan reaksiyon gibi yan etkilere yol açmaması nedeni ile tercih edilmektedir. Patch testte allerjenlerin uygun konsantrasyonda ve uygun bir taşıyıcı içinde uygulanması gereklidir. Düşük konsantrasyonlarda yapılan testler yalancı negatif sonuçlara neden olurken yüksek konsantrasyonlar iritasyonla yalancı pozitif reaksiyonlara neden olabilir. Taşıyıcının ise kimyasal olarak inert olması, iritan ve duyarlandırıcı özelliğinin olmaması gereklidir. Standart seride yer alan allerjenlerin çoğunda taşıyıcı vazelindir. Bazı allerjenler ise su içinde çözülmüş olarak bulunur. Test maddelerinin vazelin içinde hazırlananları plastik şırıngalar içinde, su bazlı olanları ise inert bir madde olan poliprolenden yapılmış şişelerin içinde bulunurlar ve degradasyonun önlenmesi için kullanılmadıkları zaman buzdolabında korunmaları gereklidir.

Patch test normal deriye uygulanmalıdır. Patch test için en uygun deri bölgesi sırtın üst kısmıdır. Kolların üst lateral kısımlarına da uygulanabilir. Patch test 48 saat sonra açılır, allerjenlerin yerleri işaretlenir ve 30 dakika sonra değerlendirilir. Test bölgesi 72 veya 96. saatte tekrar değerlendirilir. Sadece 48. saatte yapılan değerlendirme yeterli değildir, geç ortaya çıkacak reaksiyonların saptanabilmesi için 72 veya 96. saatte ikinci bir değerlendirmenin yapılması gereklidir.

Patch test değerlendirme kriterleri:

- : Reaksiyon yok
- ?: Şüpheli reaksiyon (hafif eritem)
- +1: Hafif pozitif reaksiyon (eritem, infiltrasyon, ± papül)
- +2: Kuvvetli pozitif reaksiyon (eritem, infiltrasyon, papül ve vezikül)
- +3: Şiddetli pozitif reaksiyon (eritem, infiltrasyon, veziküllerin birleşmesi ile bül)

Patch testte saptanan allerjik reaksiyonlar genellikle allerjenin uygulandığı bölgeden çevreye doğru yayılma eğilimindedir, kaşıntılıdır. Testin uygulandığı bölgede sınırlı, infiltrasyonun izlenmediği eritem daha çok iritasyona işaret eder. İritan reaksiyonlar 96. saatte gerileme eğiliminde iken, allerjik reaksiyonlarda 96. saatte inflamasyonda artış gözlenir. Genel olarak yalancı pozitif reaksiyonlardan kaçınmak için patch test uygulanacak hastanın aktif dermatitinin olmaması gerekir ve en ideali deri lezyonları iyileştikten en az 3 hafta sonra testin uygulanmasıdır. UV ışınları, topikal veya 15-20 mg/gün üzerindeki dozlarda sistemik steroid tedavisi ve antiinflamatuvar ilaç kullanımı ise tam tersine yalancı negatif sonuçlara neden olabilir.

Standart patch testinde sorumlu allerjen saptanamazsa kişinin klinik tablosu, mesleği ve hobileri değerlendirilerek özel patch test serileri kullanılmalıdır. Günümüzde kozmetik ürünler, koku maddeleri, güneşten koruyucular, ayakkabı kimyasal maddeleri, tekstil boyaları, topikal steroidler gibi çok çeşitli özel seriler bulunmakla beraber diğ hekimleri, kuaförler gibi çeşitli meslek grupları için geliştirilmiş özel serilerde bulunmaktadır. Patch test serilerinin kullanılmasının yanında sorunun kaynağını bulmak için ayrıca hastanın kullandığı ürünler de test edilebilir.¹⁵

Kaynaklar

1. Carr WW. Improvements in skin-testing technique. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2006 Mar-April; 27(2):100-103.
2. Haydon RC. Allergic rhinitis-Current approaches to skin and in vitro testing. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2008; 41: 331-346.
3. Newhall KK, Saltoun C. Skin Testing in Allergy. *Allergy and Asthma Proceedings* 2004; 25(4):S5-S6.
4. Esch RE. Selection of Allergen Products for Skin Testing. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2001; 21(2):251-261.
5. Demoly P, Michel FB, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy skin tests, techniques, and interpretation. In Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Buse W, eds. *Allergy: Principles and Practice*. 5th ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1998:430-437.
6. Boyd E.L. Cutaneous testing for allergy diagnosis: comparison of methods in common use. *Otolaryngology Clinics of North America* 2003; 36: 869-877.
7. Dolen WK. Skin Testing Techniques. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2001; 21(2):273-279.
8. Mungan D. Allerji Deri Testleri. In Mısırlıgil Z ed. *Allerjik Hastalıklar*. 1. basım. Antıp A.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları, Ankara, 2004: 88-98.
9. Krouse JH, Stachler RJ, Shah A. Current in vivo and in vitro screens for inhalant allergy. *Otolaryngology Clinics of North America* 2003; 36: 855-868.
10. Carr WW, Martin B, Howard RS, ve ark. Comparison of test devices for skin prick testing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005; 116 (2): 341-6.
11. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin Testing. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2006; 96:S6-S12.
12. Demirel YS. Allerjik Hastalıklarda Tanı Yöntemleri. In Mısırlıgil Z ed. *Allerjik Hastalıklar*. 1. basım. Antıp A.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları, Ankara, 2004: 83-87.
13. Tripathi A, Booth BH. Diagnosis of Immediate Hypersensitivity. In Gramer LC, Greenberger PA eds. *Patterson's Allergic Diseases*. Sixth edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002: 145-157.
14. Nelson H. Variables in Allergy Skin Testing. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2001; 21(2):281-290.
15. Boyvat A. Kontakt dermatit. In Mısırlıgil Z ed. *Allerjik Hastalıklar*. 1. basım. Antıp A.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları, Ankara, 2004: 359-382.



Astım ve Alternatif Tedaviler

Dr. Gül Karakaya

Kronik hastalığı olan insanlar hastalıkları için yüzyıllardır güncel bilimsel tedaviye ek olarak alternatif tedavi (AT) arayışı içinde de olmuşlardır. Günümüzde kronik hastalığı olan kişilerin ortalama yarısından çoğunun herhangi bir AT metodunu denemiş ya da kullanmakta olduğu kabul edilmektedir. Son yıllarda güncelliği giderek artan bu konuda, çeşitli kontrollü araştırmalar yapılmaktadır. AT'lerin birçoğunun etkinliğine dair çok sınırlı kanıtlar olmasına ve sağlık maliyetlerini arttırmasına karşın özellikle son yıllarda kullanımı Amerika, Avrupa ve Avustralyada giderek artmaktadır. Araştırma verilerine göre 1993 yılında 15 yaş üzerindeki Avustralyalıların %48'i AT kullanmıştır ve bunların %20'si AT ile profesyonel olarak ilgilenen kişilere başvurmuşlardır.¹ Amerika'da son yıllarda yapılan benzer bir diğer araştırmaya göre ise Amerikalıların üçte biri, son bir yıl içinde AT kullanmış ve bunların da yaklaşık üçte biri bunu uygulayan profesyonel kişilere başvurmuşlardır.² Ayrıca İngiltere'de yapılan bir araştırmada da astımlı hastaların %14.5'inin AT kullandığını ve bunların da %54'ünün AT tedavi kullandıklarını doktorlarına söylemedikleri saptanmıştır.³

Bronş astımı sık görülen kronik atopik hastalıklardan birisidir. Türkiye'deki sıklığı erişkinlerde %2-5, çocuklarda %5-10 arasındadır. Kronik olduğu, düzenli ve uzun süreli ilaç kullanımı gerektirdiği, ayrıca hastaların çok nadir de olsa inhaler steroidlerin yan etkilerinden çekinmeleri ve ilaç seçeneklerinin gün geçtikçe artmasına rağmen astımın hala hastaların yaklaşık %50'sinde kontrol altına alınamaması nedeniyle Türkiye'de de astımlı hastalar uzun yıllardır AT arayışı içinde olmuşlar, pek çok yöntemi denemişler ve denemeye ve kullanmaya da devam etmektedirler. Hekimler AT konusunda yeterli bilgiye sahip olmayıp, hastalarla gerekli iletişime geçememektedir. Bu nedenle günümüzde hekimlerin has-

TABLO-1 ■ Günümüzde sık kullanılan alternatif ve tamamlayıcı tedavi yöntemleri

Bitkisel tedaviler	Aromaterapi
Akupunktur	İklim tedavisi
Homeopati	Psikolojik terapiler
Diyet ve beslenme	Vizualizasyon
Hipnoterapi	Naturopati
Meditasyon ve Yoga	Marihuana
Relaksasyon ve egzersiz	Postür düzeltme terapisi (Alexander tekniği)

malarına sağlıklı bilgi ve eğitim verebilmeleri için bu uygulamaları da bilmeleri gerekmektedir.

Avustralya'da yapılan çalışmada ailesinde astımlı olan kişilerin %45'inin herhangi bir AT uygulayıcısına başvurduğu saptanmıştır.⁴ Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları bölümünde yapılan bir araştırmaya göre ise çalışmaya katılan 205 astımlı hastanın %45'inin AT yöntemlerini geçmişte denedikleri veya halen kullanmakta oldukları belirlenmiştir.⁵ Hastalar sıklık sırasına göre en çok bitkisel tedavi %52, hayvansal tedaviler (en çok bildircin yumurtası) %43 ve mağara tedavisi %11 yöntemlerini denemişlerdir. Aynı hastanenin Çocuk Allerji ve Astım Ünitesinde 304 çocuğun AT kullanma oranının %49 olduğu ve bunların %38'inin bu yöntemi son bir yıl içinde kullandığı öğrenilmiştir.⁶ Hastalar sıklık sırasına göre bildircin yumurtasını %79, bitkisel tedaviyi %31, deli balı %26 ve mağara tedavisini %5 oranında denemişlerdir.

AT'lerin etki mekanizmaları genelde ayrıntılı olarak bilinmemekle birlikte bu konuda çeşitli varsayımlar ileri sürülmektedir. Bunlar; plasebo etkisi, çalışmanın etkisi, çocukluk astımından çıkış ve panik ve anksiyetenin azalması gibi açıklamalardır.^{7,8} Bir çok çeşidi bulunan AT'lerin çoğunun bir derece de olsa yarar sağlaması, olayın astımın kontrolünde faktörlerden biri olan beyin-vücut ilişkisi (kontrolü) üzerine etki ettiğini düşündürmektedir.⁸ En sık kullanılan AT yöntemleri şunlardır: bitkisel tedavi, mağara tedavisi (speleoterapi, subterraneoterapi), akupunktur, spinal manipulasyon (chiropractice), homeopati, refleksoloji, masaj ve aromaterapi, relaksasyon ve egzersiz, hipnoterapi, meditasyon ve yoga, postür düzeltme terapisi, psikolojik terapiler, alternatif ilaçlar, marihuana, diyet ve beslenme, naturopati, vizualizasyon, bilezik takılması, Türk hamamı.^{5,7-18} Ancak bu yöntemlerin nadiren de olsa ciddi yan etkileri de ortaya çıkabilmektedir.

Bitkisel Tedaviler (Şifalı Ot/Bitki Terapileri)

Bitkilerin insanlar için çeşitli yararlı ve zararlı etkilerinin olduğu yüzyıllardır bilinmektedir. Bu nedenle otların ve bitki ekstraktlarının binlerce yıldır iyileştirme sanatının temelini oluşturması şaşırtıcı değildir. Birçok yerde bu işle profesyonel olarak uğraşp çeşitli bitki çayları ve buharlarının nasıl hazırlanacağı konusunda danışmanlık veren kişiler vardır. Farklı bitkiler ve farklı hastalıklar için infüzyon, dekoksasyon, tentür, şurup vb değişik hazırlama yöntemleri geliştirilmiştir.

Çeşitli ülke ve yörelere özgü farklı reçeteler içeren şifalı ot terapileri vardır, fakat bunlar arasında batıda en sık kullanılan geleneksel bitkisel Çin ilaçlarıdır.^{8,18,19,20} Hastalar Avrupa ve Amerika'da bunları genellikle sağlık kuruluşları dışındaki bu konuda yetkili uzmandan almaktadır. Tipik bir Çin AT reçetesi çeşitli sayıda şifalı ot içermektedir. Bunlar arasında etkinliği kanıtlanmış bitkisel ilaç ma huang 'ın aktif maddesi efedrin'dir. Gingko biloba bitkisi de astım ilacı olarak kullanılmaktadır ve

araştırmalar bu bitkinin zayıf bir PAF-antagonisti etkisine sahip olduğunu göstermiştir. *Datura* bitkilerinin antikolinergik, ve *Cordyceps sinensis*, *Perilla frutescens*, *Matricaria recutita*, *Verbascum thapsus* ve meyan kökünün ise antiinflamatuvar etkileri gösterilmiştir. Ayrıca 3-10 tane arasında bitki karışımından oluşan antiasthma herbal medicine intervention (ASHMI), modified Mai Men Dong Tang (mMMDT), Ding Chuan Tang (DCT), STA-1 ve AKL1'le yapılan beş tane randomize kontrollü çalışmada bunların güvenli olduğu ve bir miktar faydasının olabileceği gösterilmiştir.²¹⁻²⁵

Kampo geleneksel Japon tıbbıdır ama kökeni yine geleneksel Çin yöntemlerine dayanmaktadır. Japon hekimler tarafından da astım için çok sayıda bitkisel kombinasyonlar kullanılmaktadır. Kampo kombinasyonlarının lipooksijenaz ve siklooksijenaz aktivitelerini baskılayabildikleri ve kortikosteroid metabolizmasını etkiledikleri bildirilmiştir.^{8,26,27} Endonezya, Hindistan ve Pakistan gibi diğer Güney-Doğu Asya ülkelerinin de çeşitli bitkisel tedavi yöntemleri vardır, ancak bunlar batıda pek bilinmemektedir. *Datura* bitkileri ve *Tylophora asthmatica* Hindistan'da astım tedavisinde kullanılan **Ayurveda** ilaçlarıdır. Afrika'da Gana'da kullanılan *Desmodium adscendens* içeren reçetenin de eksperimental olarak lökotrien D4 nedenli bronkospazmı önlediği gösterilmiştir. Avrupa'daki bitkilerden hiçbir önemli astım veya allerji ilacı elde edilememiştir. Amerika'daki bitkisel ilaçlar geçmişte daha çok Orta ve Güney Amerika'dan çıkmakla birlikte günümüzde solunum sistemi hastalıkları için kullanılan bitkiler (marul, kekik, bamya) etkinlikleri şüpheli olmakla birlikte Kuzey Amerika'da yetişmektedir.

Tüm dünyada astımın tedavisi için yaygın olarak kullanılan bir diğer bitkisel kökenli tedavi yöntemi ise **kahve ve siyah çay tüketimidir**. Yapılan iki ayrı çalışmada kahve ve çay tüketimi ile astım prevalansı arasında negatif bir ilişki bulunmuştur.^{12,13} Bir başka çalışmada ise şifalı otlar, kahve ve çay ve reçetesiz satılan ilaçlarla astım hastalarının kendi kendilerini tedavi etmelerinin çok yaygın olduğu ancak bu tedavi modalitelerinin diğer faktörlerle pek açıklanamayan bir şekilde artmış hospitalizasyon riskiyle de ilişkili oldukları bildirilmiştir.¹ Sonuç olarak bu bulgular, bitkilerin hafif-orta astım tedavisinde konvansiyonel tedaviye ek olarak alternatif veya tamamlayıcı şekilde kullanılabileceğini göstermektedir.

Mağara Tedavisi (Speleoterapi, Subterraneoterapi)

Çok eski bir tedavi yöntemi olan mağara tedavisi, henüz yeterli bir bilimsel açıklaması olmamakla birlikte Orta Avrupa, Balkanlar, Kafkasya ve ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır. Romanya, Polonya ve Çekoslovakya'da büyük yeraltı mağaralarının üzerlerine oteller inşa edilmiş ve hastalar için otelden mağaraya asnasörle direk inme imkanı sağlanmıştır. Ülkemizde bu amaçlı bir çok mağara olmakla birlikte, en popülerleri

olan Alanya'daki Damlataş mağarası aynı amaçla yıllar önce sağlık turizmine açılmıştır. Mağaranın ya plasebo ya da iyileşme inancıyla oraya giden hastalarda psikoterapötik etkisi olduğu düşünülmektedir. Mağara içindeki yüksek karbondioksit oranının (%0.1-5) bronş düz kası tonüsünü azalttığı da ileri sürülmektedir. Mağarada muhtemelen hava kirliliği, polen, toz gibi iritan ve allerjen oranı çok düşüktür. Ancak küf oranı yüksek olduğundan fungus allerjisi olan kişilerde riskli olabilir. Buna benzer bir diğer uygulama ise Rusya ve Baltık ülkelerinde yapılmaktadır. Eski tuz madeni mağaralarının astımlılara yararlı olduğu düşüncesinden yola çıkılarak, aynı ortam artifisyonel tuzlu su nebülizasyonu yapılan özel tanklarda simüle edilmektedir. Bu tanklar içine giren hastalar değişen sürelerde buradaki havayı solumakta ve göreceli olarak yarar görmektedirler^{5,10}

Akupunktur

Akupunktur Çin'de yaklaşık 5000 yıldır astım ve pek çok hastalığın tedavisinde kullanılan eski bir yöntem olmasına rağmen, batının ilgisini 19. yüzyıl başlarında çekmeye başlamıştır. Günümüzde başta Amerika olmak üzere pek çok ülkede en popüler AT metodlarından biridir. Ülkemizde de oldukça popüler olmasına rağmen, ne yazık ki çoğu yeterli eğitim almamış kişiler tarafından, daha çok ticari kaygılarla, kontrolsüz bir şekilde uygulanmaktadır. Bu yöntemin temelinde, hastalıkların vücuttaki dişi ve erkek (yin ve yang) enerji güçleri arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıktığı inanışı bulunur. Bu da **meridyen** adı verilen seri halindeki yollar boyunca vücudun yaşam enerjisinin (**chi**) akışını etkilemektedir. Uzman bir akupunkturistin amacı; bu meridyenlerin cilde en yakın olduğu noktalarda (**acupoint**) psikofiziksel fonksiyonları kontrol ettiği düşünülen enerji akımına müdahale ederek vücudun temel uyumunu düzeltmektir. Batı tıbbi akupunkturun temel felsefesini reddetmekle birlikte faydalı olabileceğini kabul etmektedir. Vücuttaki 365 (bir akupunktur okuluna göre 600) noktaya paslanmaz çelik veya gümüş, uçları yuvarlak (bu nedenle bedeni delmeyen fakat bölen) iğneler yerleştirilmektedir. Daha sonra iğneler dikkatlice çevrilererek veya aşağı-yukarı hareket ettirilerek enerji akımı uyarılmaktadır. Ayrıca bazen bu iğnelere elektrik akımı verilebilmekte ya da iğnenin ucu *Artemisia vulgaris* bitkisi ile yakılmaktadır (**moxibustion**). Akupuntura benzer diğer bir teknik ise **acupressure** adı verilen ve iğnesiz olarak yapılan akupunkturdur. Bu yöntemde aynı noktalara parmaklarla basınç veya hafif masaj uygulanmaktadır.

Akupunktur Çin'de binlerce yıldır kullanılmasına rağmen astımdaki etkinliğini gösteren kısıtlı sayıdaki bilimsel araştırma son 25 yılın ürünüdür. Araştırmalar daha çok gerçek ve iğnelerin esas noktaların 2-3 cm uzağına batırıldığı sahte akupunkturun karşılaştırılması şeklindedir. Çin ve Rus tıp literatüründeki pek çok yayın kontrolsüz gözlemlere dayanmaktadır. Kleijnen ve ark 13 kontrollü araştırmayı gözden geçirmişler ve sonuçta akupunkturun astım tedavisindeki etkinliği henüz gösterilemedi-

ğini ortaya çıkarmışlardır.²⁸ Yine daha yeni bir meta-analiz çalışmasında da astımda akupunkturun etkinliğine dair bir kanıt bulunmadığı bildirilmiştir.²⁹ Ayrıca akupunkturun kronik astımlı hastaların yaşam kalitesi üzerine etkisini inceleyen bir araştırmada da astımın standart tedavisine destek olarak yapılan akupunkturun hastaların yaşam kalitelerinde anlamlı bir düzelme sağladığı gösterilmiştir.³⁰ Öyleyse akupunkturun astım tedavisinde etkinliği konusunda yeterli veri yoktur ve etkinliği kanıtlanmış konvansiyonel tedavi modalitelerinin yerine kullanılmaktansa belki hasta çok istiyorsa plasebo desteği gibi bunlara ek olarak kullanılabilir.

Spinal Manipulasyon (Chiropractice)

Bu yöntemde vertebral subluksasyon bu işle özel olarak ilgilenen kişilerce (chiropractor) düzeltilerek sırt ağrısı ve diğer bazı kas-iskelet sistemiyle ilgili rahatsızlıklar giderilmektedir. Ama bununla uğraşan kişiler astım gibi kas-iskelet sistemi dışındaki hastalıkların tedavisinde de etkili olabileceğini hipotetik olarak ileri sürmüştür.^{7,16,31,32} Astımlı kişilerde spinal manipulasyondan fayda bekleminin teorik temeli şu tahmine dayanmaktadır: vertebral subluksasyon, eklem hareketinin kaybolmasıyla birlikte bunu çevreleyen kasta sertlik, hassasiyet ve ağrıya neden olmakta ve eklemdeki hareket kısıtlılığının palpe edilmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Bu durum somatik ve otonomik sinirlerde spinal ve sinir kökü seviyesinde refleks irritasyona yol açmaktadır. Ortaya çıkan mekanik ve nörolojik rahatsızlık göğüs duvarı fonksiyonunu etkilemekte veya direk olarak nörojenik inflamasyon yoluyla havayolu tonüsü veya duyarlılığını değiştirmektedir. Spinal manipulasyon teorisi, subluksasyonun düzeltilmesinin normal mekanik ve sinir fonksiyonunun geri dönmesiyle birlikte havayolu fonksiyonunu düzeltereği ve astımın iyileşmesinde yardımcı olacağını ileri sürmektedir. Bu konuda kontrollü yapılmış birkaç araştırma vardır ve bunların hepsinde semptom skorlarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan kısmi düzelme görülürken, solunum fonksiyonlarında belirgin bir düzelme bildirilmemiştir.¹⁶

Homeopati

Temel prensipleri iki yüz yıl kadar önce Alman bir fizikçi ve kimyager olan Samuel Hahneman tarafından ileri sürülen homeoptide tek bir bitkiden alkol içinde 2-3 hafta bekletilerek tentür hazırlandıktan sonra, bunun tavsiye edilen şekilde yine alkolle dilue edilip kapsüller içine koyulduktan sonra oral olarak alınması esastır. Bu yöntemin vücudun kendini iyileştirme yeteneğini arttıracığı düşünülmektedir. Kullanımı Avrupa'da çok yaygın olan alternatif tedavilerden birisidir. Bir araştırma ve meta-analizde homeopatinin tek başına değil ama konvansiyonel tedaviye ek olarak astım tedavisinde faydalı olabileceği ve basit bir plasebo tedavisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir.^{33,34}

Refleksoloji

Bu yöntem vücudun yaşam enerjisinin (chi) 10 vertikal kanalları aşağı aktığını ve hastalıkların, bu akımın bozulması ile ortaya çıktığını kabul eder. Refleksoloji bu akımların yeniden sağlanması esasına dayanan bir tedavi tekniğidir. Refleksologlar ayak tabanında herbiri vücudun çeşitli organlarına karşılık gelen bir alan haritası oluşturmuşlardır. Uygun noktaları basınç uygulama yoluyla uyararak enerji kanalını serbestleştirirler ve dolayısıyla bu kanalın içinden geçtiği düşünülen organ sistemini tedavi ederler. Bu yöntemin etkinliği konusunda bilimsel kanıt yoktur.

Masaj

Masajın dünyada yüzyıllardır yaygın olarak çeşitli hastalıkların iyileştirilmesi veya semptomlarının azaltılmasında kullanılmaktadır. Hem baş ve yüz hem de boyun ve sırt masajları vücutta rahatlatma sağlar. Bu rahatlatma aynı zamanda stresin zararlı etkilerini de uzaklaştırır. Genellikle kötü postür sonucu ortaya çıkan gergin boyun ve sırt kasları baş ağısına neden olurlar, ve göğüste kendi hizalarındaki kaslarda fazla gevşeneye yol açarak havayollarında spazm yaratırlar. Sırt ve boyun masajı olumsuz kaslarını rahatlatır, bu da astım tedavisine yardımcı olabilir.

Aromaterapi

Aromatik bitkiler yüzyıllardır insanlara ve iç ortamlara güzel koku vermede kullanılmışlardır. Ancak zamanla bu aromaların psikoloji üzerine çeşitli etkileri olduğu kadar terapötik özelliklerinin olduğu da saptanmıştır. Aromaterapide kullanılan çeşitli yağlar ot, çiçek ve ağaçlardan elde edilir ve banyo, masaj ve solunma gibi yollarla kullanılır. Astım için önerilen yağlar Cedrus libani, Illicum anisatum, gülyağı, Rosmarinus officinalis, Thymus vulgaris bitkilerinden elde edilirler. Bu yöntemle ilgili bilimsel araştırma yoktur.

Relaksasyon ve Egzersiz

Stres kişinin hem fiziksel hem de mental durumunu etkiler ve pek çok problemi arttırabileceği gibi bazılarını da kendisi oluşturur. Astımda bunlardan birisidir çünkü stres cevabı ile astım mekanizmaları yakından ilişkilidir. Stresin zararlı etkilerinden korunmanın tek yolu ise kullanılmamış adrenalini egzersiz yoluyla kullanmak ve gerilimi azaltmak veya relaksasyon yoluyla vücutta yapılan adrenalini miktarını azaltmaktır. Kişkendisine uygun relaksasyon ve egzersiz yöntemini kendisi saptamalıdır. Bu yöntemlerin etkinliği konusunda bilimsel kanıt yoktur.

Hipnoterapi

Bilinçaltı belleğin vücut üzerine güçlü bir etkisi vardır. Hipnoz bilinçaltı bellekle teması geçmenin ve onun kişinin yararına çalışmasını sağla-

manın en direk yoludur. Derin bir relaksasyon yolu olmakla birlikte kişinin durumunda rol oynayan psikolojik faktörlerin saptanması ve uzaklaştırılmasında rol oynar. Hipnoz ya hipnoterapistler yardımıyla veya hipnoterapistlerden öğrenilerek kendi kendine uygulanabilir. Bu metodla astımda olan otonomik dengesizliğin düzeltilebildiği varsayılmaktadır.

Meditasyon ve Yoga

Hem meditasyon hem de yoganın temelini eski doğu dinleri ve felsefesi oluşturmaktadır. Her ikisinin amaçları da vücut ve akıl arasındaki uyum ve dengeyi sağlamaktır. Pek çok dinde meditasyonun mistik bir yönü vardır ve evrenle bütünleşmeyi sağlamanın yolu olarak kabul edilir. Astımda olduğu gibi stresle ilişkili hastalıklarda etkin olacakları inancı vardır. Yoganın batılılaşmış şeklinde üç özellik vardır:

- Postür (Asanas),
- Solunum teknikleri (Pranayama)
- Meditasyon (Dhyana).

Yoga deneyimli öğretmenlerden öğrenilmelidir. Meditasyonun da pek çok teknikleri vardır ama en sık ve yaygın olarak kullanılanı mantra meditasyondur. Burada transa benzer durum bir kelime veya kelimelerin (mantra) tekrarlanması ile sağlanır. Ayrıca transdantal meditasyon, kabbalacı meditasyonu ve obje meditasyonu gibi daha az kullanılan teknikler de vardır.

Postür düzeltme terapisi (Alexander tekniği)

Vücut postürünün sağlık üzerine önemli bir etkisi olduğu düşünülmele birlikte çoğu insanda da postür bozuklukları olduğu bilinmektedir. Batıda en iyi bilinen postür düzeltme terapisi Alexander tekniğidir ve bulan kişi olan Avustralyalı aktör F.M. Alexander'ın adı verilmiştir. Solunumu büyük ölçüde düzelttiği için en çok astımda faydalı olacağı ileri sürülmektedir.

Psikolojik Terapiler

Aslında bu bölümde bahsedilen terapi yöntemlerinin pek çoğu temelde psikolojik terapidir. Ağır havayolu hastalığı olan hastalara rehabilitasyon programları uygulanarak sosyalizasyon, motivasyon, komplians, anksiyete kontrolü ve gevşeme teknikleri (örneğin müzikle veya şarkı söyleyerek) öğretilir.³⁵ Bazen stres etkenlerini söylemek veya yazmak bile astımlı hastalarda yararlı olabilmektedir.³⁶

Marihuana

Kenevirden (*Cannabis sativa*) hazırlanan ve Delta 9 tetrahidrokannabinol (Delta 9 THC) içeren karışımlar, hoş bir his veren intoksikasyon etkisi oluşturmaktadır. 19. yüzyıl ortalarında marihuana bronkodilatör olarak reçete edilirken 20. yüzyılın başlarında sentetik ilaçların çıkmasıyla eski değerini yitirmiştir. Fakat son 20 yılda sigara şeklindeki marihuana

ile oral ve inhale delta 9 THC'nin olası faydalı etkileri gönülu insanlar üzerinde araştırılmıştır. İki bağımsız araştırmacı grubu tarafından sağlıklı erkek gönüllülerde marihuana dumanının (%1-2.6 Delta 9 TIC konsantrasyonlarında inhalasyonunun) kısa etkili bronkodilatör cevap oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca marihuananın yarattığı bronkodilatör cevabın nebulize betamimetik verildikten sonra gözlenenden daha fazla olduğu da bildirilmiştir.^{37,38} Plasebo ile karşılaştırıldığında ise sigara olarak içilen marihuananın (500 mg %2 Delta 9 THC) klinik olarak stabil bronş astımı ve/veya egzersizle indüklenen astımı olan hastalarda metaolin ve egzersizle ortaya çıkarılan bronkospazmı hemen düzelttiği rapor edilmiştir.³⁹

Marihuananın bronş düz kasındaki dilatasyon etkisinin adrenerjik yolla olmadığı veya muskarinik antagonizmle ortaya çıkmadığına da izole insan bronş düz kası üzerine direk etkilerinden kaynaklanmadığı gösterilmiştir. Marihuananın direk sigara olarak içilmesi uygulamasının basit ve en güvenilir yolu olmasına rağmen alışkanlık şeklinde toksik ajan bileşenlerinin havayolunda yoğun bir hasara yol açtığı ve esrr içicilerinde alveolar makrofaj fonksiyonlarının baskılandığı bildirilmiştir. Oral yolla da sadece orta derecede bronkodilatasyonla birlikte istemeyen psikotropik ve kardiyovasküler etkiler ortaya çıktığı için aereol şeklinde kullanımın terapötik avantajları araştırılmıştır. Bazı araştırmacılar Delta 9 THC ile hazırlanan ölçülü doz inhalerlerin kullanımında hastaların bir kısmında refleks bronkospazm saptarken diğerleri refleks bronkospazm olmaksızın bütün hastalarda bronkodilatasyon belirlemiştir. Ayrıca kullanımla ilişkili olarak ruh hali, davranış ve kardiyovaskülesistem üzerine herhangi bir yan etki saptanmamıştır.

Son yıllarda ise Delta 9 THC'nin insandaki reseptörleri ve ligandları araştırılmaya başlanmıştır. CB1 reseptörlerinin santral sinir sisteminde ve CB2 reseptörlerinin ise santral sinir sistemi dışında hücrelere yer aldığı gösterilmiştir. Memeli dokuları iki endojen kannaboid ligand oluşturmakta ve bunlar reseptörlere bağlanarak bitkilerden elde edilen TIC etkilerine benzer etkiler göstermektedir. Ayrıca yeni olan bazı gözlemlere göre ise CB1 reseptörlerinin bronş dokusundaki postganglionik parasempatik sinir uçlarında bulunduğu açıklanmıştır. Bu gözlemler THC ve onunla ilişkili CB1 agonistlerinin eferent vagal sinir uçlarındaki reseptöleri uyarak parasempatolitik etkiyle bronşlarda lokal bronkodilatasyon oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Diyet ve Beslenme

Pek çok kişi astım prevalansının artma nedeninin immün sistemin düzgün bir şekilde gelişmemesine bağlı olduğunu düşünmektedir. Bunun sonucunda da vücut, bir allerjenle karşılaştığında ortama anijenleri yok eden görevli hücreleri çağıran antikorları yeterince üretemekte ve bu durumda daha agresif olan ve allerjik semptomlara neden olan mast hücrelerine iş düşmektedir. Bunun bir nedeninin de son yıllarda rafine gıda-

lara iyice bağımlı hale gelinmesi olduğu ileri sürülmektedir. Sonuçta diyet ve beslenme önlemlerinin astma ve allerjik rinit gibi bazı hastalıkların gelişmesini önleyeceği veya sempomlarının şiddetini azaltabileceği kabul edilmektedir. Konu ile ilgili uzmanlar süt ürünleri, şeker ve buğday ürünleri, rafine karbonhidratlar ve hayvan yağlarınının diyetten çıkarılmasını önermektedir. Diyetle alınması tavsiye edilen maddeler ise vitamin B5 (yumurta, beyaz et), B6 (kurufasulye, tavuk, ay çiçeği, tuna, ıspanak, pirinç), vitamin C (brokoli, lahana, turunçgiller, ıspanak, domates, muz, havuç ve diğer meyva ve sebzeler), folik asit (karaciğer, böbrek, nohut, portakal suyu, soya, ıspanak, brokoli, lahana, muz, diğer taze meyva ve sebzeler), çinko (yengeç, beyaz hindi eti, kırmızı et, midye) ve magnezyum (fındık, karides, soya, yeşil yapraklı sebzeler) dur.

İmmün sistemin fonksiyon görmesinde etkili elementlerden olan çinko'nun gıdalarla gereğinden az oranda alınması ile astım hastalığının derecesi arasında ilişki bulunmuştur.⁴⁰ Çinko en çok kırmızı ette olup, son yıllardaki kolesterol nedenli diyetler nedeniyle, bazı kişilerde eksikliği görülebilmektedir. Benzer durum diyetteki magnezyum ile de gösterilmiştir. Bilindiği üzere magnezyum da bronkodilatör etkili bir elementtir.^{41,42}

Bir probiotik olarak kabul edilen yoğurt da iyi bir immünomodülatuar gıda olarak kabul edilebilir. Yakın zamanda yapılan bir araştırma ile günde 450 gr. yoğurt tüketen kişilerin lenfositlerinden beş misli fazla interferon-gamma salındığı görülmüştür. İnterferon-gamma'nın IgE sentezini inhibe ettiği düşünülürse, yoğurdun IgE yüksekliği ile karakterize astım üzerine etkili olduğu kabul edilebilir.

Naturopati

Naturopati çok eski bir yöntemdir ve Hipokrat'a kadar uzanan bir geçmişi vardır. Naturopatistler doğanın hastalığın iyileştiricisi olduğuna ve semptomların vücudun içindeki herhangi bir dengesizliğe karşı savaşı gösterdiğine inanmaktadırlar. Problemi oluşturan dengesizliğin ise kötü diyet sonucu toksinlerin vücutta birikmesi, yetersiz egzersiz ve stres sonucu ortaya çıktığını ileri sürmektedirler. Toksinlerin vücuttan atılabilmesi için sadece meyva ve sebze sularının alındığı 2-3 günlük kısa oruçlar önermektedirler.

Vizualizasyon

Bu yöntem hastaları bir çeşit gündüz rüya görmeye teşvik etmektedir. Hipnoterapi ve meditasyonda olduğu gibi bilinçaltı belleğin vücudun genel iyiliği üzerine önemli etkisi olduğu esasına dayanmaktadır. Hem akıl hem de vücudun stresle başa çıkmasına yardım ettiği ileri sürülmektedir. Temel teknik basittir ve hastalara vücutlarına ne olduğu hakkında ayrıntılı bir mental görüntü oluşturmaları tavsiye edilir. Örneğin astımlı bir hastaya sessiz bir ortamda bir dağın eteklerindeki nehirin kıyısında uzandığını, nefesinin rahat ve derin olduğunu hayal etmeleri söylenir. Ve yine

immün sistemlerinin hareket halinde olduğunu ve mast hücrelerinin inflamasyon alanından uzaklaştığını hissetmeye çalışmaları tavsiye edilir. Bu konuda da herhangi bir bilimsel kanıt yoktur.

İklim Tedavisi

Astımlıların doktorlarına sıkça sordukları bir soru da; hangi iklimde daha sağlıklı olacaklarıdır. Bazı hastalar bir şehirden başka bir yere taşındığında hastalığının olumlu ya da olumsuz etkilendiğini söylemektedir. Günümüz tedavisi öncesi Avrupa'da astımlıların yüksek Alp dağlarındaki yerleşim merkezlerine gönderildikleri ve hastaların yarar gördüğü bilinmektedir. Bunlar daha çok çocuk ve genç hastalar olup muhtemelen ev tozu akarlarına allerjik kişilerdir. Akar allerjik olan hastalar bu değişimi çok çabuk farketmektedir. Ancak günümüz koşullarında bu yöntemi bir tedavi biçimi olarak önermek gereksizdir. Orta Asya ülkelerinden bu konu ile ilgili olumlu görüş bildiren araştırmalar vardır.³⁴

Alternatif Tıptan Alternatif İlaçlara

İnsanlık tarihi boyunca astım tedavisinde sayısız ilaç ve kimyasal madde kullanılmıştır. Ma Huang'dan elde edilen efedrin ve psödoefedrin astma tedavisinde saf ilaçlar olarak kullanılmıştır. Ancak etki zayıftı ve taşifilaksi kısa sürede gelişmekteydi. 1960'lı yıllara kadar Datura stramonium içeren kurutulmuş boru çiçeği sigaraları batıda yaygın olarak kullanılmaktaydı. Ülkemizde de bu çiçeği kendisi kurutup, sigara gibi sarıp içen hastalar vardı. Kromolin sodyum kendisi de bir astımlı olan araştırmacı R. Altouyan tarafından, bir bitkiden elde edilmiştir. Metilksantinlerin çay ve kahvede bulunuşunu farkedenler yine astımlılardı. Sonuçta binlerce yılın tecrübeleri hala insanoğluna yeni tedavi imkanları sunabilmektedir. Günümüzde bu tecrübelerin ışığında geliştirilen yeni tedavi yöntemlerinin bazılarının (örneğin; inhalasyonla verilen lidokain, meksiletin gibi lokal anestetiklerin, heparin ve furosemidin ve özellikle magnezyum sülfatın) astımda yararlı olacağı çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir.^{42,44}

Alternatif ve Tamamlayıcı Tedavilerin Yan Etkileri var mıdır?

Bu yöntemlerin kullanımının popülerleşmesi ve yaygınlaşması ile birlikte bir çok yan etki bildirilmeye başlanmıştır.⁴⁵ Bitkisel ilaçlarla allerjik kontak dermatit'den vaskülitlere varan bildirimler vardır. Bazı bitkisel reçeteler bazı ilaçlarla etkileşime girmektedir. Örneğin ülkemizde de sık kullanılan bir bitki olan Gingko biloba aspirin ve warfarin ile etkileşmektedir. Tüketimi arttırıldığı takdirde sarımsak da kanama riskini arttırabilir, aspirin ve warfarin ile etkileşebilir. Akupunktur sonucu bir çok pnömotoraks, kardiak tamponad, spinal zedelenme, infeksiyonlar, hepatit ve bakteriel endokardit bildirilmiştir. Ayrıca kalp, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri de görülmüştür. Ciddi diyet uygulamaları sonucunda özellikle çocuklarda ciddi beslenme bozuklukları bildirilmiştir.

Sonuç olarak; astım tedavisinde binlerce yıldır çok sayıda AT yöntemi kullanılmaktadır. Medya aracılığı ile sık sık bunların yeni fakat kanıta dayalı faydaları gösterilmemiş ama bir o kadar da etkileyici çeşitleri halka duyurulmaktadır. Astım tedavisinde AT yöntemleri hekimler tarafından da iyi bilinmelidir. Günümüzde hekimler hastalarını AT yöntemleri yönünden ayrıntılı olarak sorgulamalı ve konvansiyonel tedaviye bu tip bir tedavi yöntemini eklemenin potansiyel etkinliği ve olası yan etkileri hakkında ayrıntılı bir şekilde bilgilendirmelidir.

Kaynaklar

1. MacLennan AH, Wilson DH, Taylor AW. Prevalence and cost of alternative medicine in Australia. *Lancet* 1996;347:569-73.
2. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C ve ark. Unconventional medicine in the United States; prevalence, cost and, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993;328:246-52.
3. Shaw A, Noble A, Salisbury C, ve ark. Predictors of complementary therapy use among asthma patients: results of a primary care survey. *Health Soc Care Com* 2008;16(2):155-64.
4. Donnely WJ, Spykerboer JE, Thong YH. Are patients who use alternative medicine dissatisfied with orthodox medicine? *Med J Aust* 1985;142-539-41.
5. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Iskandarani A ve ark. Alternative and complementary medicine for asthma. *Thorax* 1992;47:762.
6. Orhan F, Şekerel BE, Kocabaş CN ve ark. Complementary and alternative medicine in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003 ;90(6): 611-5.
7. Balon J, Aker PD, Crowther ER. A comparison of active and simulated chiropractic manipulation as adjunctive treatment for childhood asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1013-1020.
8. Ziment I, Tashkin DP. Alternative medicine for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:603-14.
9. Watkins AD. The role of alternative therapies, in the treatment of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1994;24:813-25.
10. Karakoca Y, Demir AU, Kısacık G ve ark. Speleotherapy in asthma and allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 1995;25:666.
11. Blanc PD, Kuschner WG, Katz PB ve ark. Use of herbal products, coffee or black tea, and over-the-counter medications as self-treatments among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:789-91.
12. Pagano R, Negri E, Decarli A, La Vecchia C. Coffee drinking and prevalence of bronchial asthma. *Chest* 1988;94:386-9.
13. Schwartz J, Weiss ST. Caffeine intake and asthma symptoms. *Ann Epidemiol* 1992;2:627-35.
14. Lewith GT, Watkins AD. Unconventional therapies in asthma: an overview. *Allergy* 1996; 51:761-9.
15. Lane DJ, Lane TV. Alternative and complementary medicine for asthma. *Thorax* 1991;46:787-97.
16. Renaud CI, Pichette D. Chiropractic management of bronchial asthma: a literature review. *J Chiropractic* 1990;27:25-6.

17. Ziment I. Alternative therapies for asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1997;3:61-71.
18. Morgan P. *Natural Remedies for Allergies*. Spain, Paragon;1998
19. But P, Chang C. Chinese herbal medicine in the treatment of asthma and allergies. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996;14:253-69.
20. Li XM. Traditional Chinese herbal remedies for asthma and food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:25-31.
21. Wen MC, Wei CH, Hu ZQ, ve ark. Efficacy and tolerability of an-asthma herbal medicine intervention in adult patients with moderate-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:517-24.
22. Hsu CH, Lu Cm, Chang TT. Efficacy and safety of modified Mi-Man-Dong-Tang for treatment of allergic asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:316-22.
23. Chan CK, Kuo ML, Shen JJ, ve ark. Ding Chuan Tang, a Chinese herb decoction, could improve airway hyper-responsiveness in stabilized asthmatic children: a randomized, double-blind clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:316-22.
24. Chang TT, Huang CC, Hsu CH. Clinical evaluation of the Chinese herbal medicine formula STA-1 in the treatment of allergic asthma. *Phytoter Res* 2006;20:342-7.
25. Thomas M, Sheran J, Smith N, ve ark. AKL1, a botanical mixture for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *BMC Pulm Med* 2007;7:4-7.
26. Japanese Society for Allergology. Guidelines for the diagnosis and management of bronchial asthma. *Allergy* 1995;50(suppl):16-22.
27. Watanabe K, Tamaru N, Takihara H, Yoshida M. Syosaiko-to ad saiboku-to (Chinese-Japanese herbal medicine) suppress the release of arachidonic acid metabolites from cultured porcine pulmonary artery endothelial cells. *J Ethnopharmacol* 1994;43:191-6.
28. Kleijnen J, Ter Riet G, Knipschild P. Acupuncture and asthma: a review of controlled trials. *Thorax* 1991;46:799-802.
29. Martin J, Donaldson AN, Villarroel R, ve ark. Efficacy of acupuncture in asthma: Systematic review and meta-analysis of published data from 11 randomized controlled trials. *Eur Respir J* 2003;21:909.
30. Maa SH, Sun MF, Hsu KH, ve ark. Effect of acupuncture or acupressure on quality of life of patients with chronic obstructive asthma: A pilot study. *J Altern Complement Med* 2003;9:659-70.
31. Jamison JR, Leskevec K, Lepore S, Hannan P. Asthma in a chiropractic clinic: a pilot study. *J Aust Chiropractors Assoc* 1986;16:137-43.
32. Nielsen NH, Bronfort G, Bendix T ve ark. Chronic asthma and chiropractic spinal manipulation: a randomized clinical trial. *Clin Exp Allergy* 1995;25:80-8.
33. Reilly D, Taylor MA, Beattie NGM ve ark. Is evidence for homopathy reproducible? *Lancet* 1994;344:1601-6.
34. Linde K, Clausius N, Ramirez G ve ark. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997;350:834-43.

35. Lehrer PM, Hochron SM, Mayne T ve ark. Relaxation and music therapies for asthma among patients prestabilized on asthma medication. *J Behav Med* 1994; 17: 1-24.
36. Smyth JM, Stone AA, Hurewitz A, Kaell A. Effects of writing about stressful experiences on symptom reduction in patients with asthma or rheumatoid arthritis. *JAMA* 1999; 281: 1304-9.
37. Vachon L, Fitzgerald MX, Solliday NH ve ark. Single dose effect of marijuana smoke : bronchial dynamics and respiratory center sensitivity in normal subjects. *N Engl J Med* 1973; 288: 985-9.
38. Tashkin DP, Shapiro BJ, Frank IM. Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral Delta 9 - tetrahydrokannabinol in healthy young men. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:420-8.
39. Tashkin DP, Shapiro BJ, Lee EY. Effects of smoked marijuana in experimentally induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1975;112:377-86.
40. Keen CL, Gershwin ME. Zinc deficiency and immune function. *Ann Rev Nutrition* 1990; 10: 413-31.
41. Baker JC, Tunnecliffe WS, Duncanson RC, Ayres JG. Dietary antioxidants and magnesium in type I brittle asthma: a case control study. *Thorax* 1999; 54: 115-18.
42. Meral A, Çoker M, Tanaç R. Inhalation therapy with magnesium sulphate and salbutamol in bronchial asthma. *Turk J Pediatr* 1996; 38: 169-75.
43. Brimkulov NN. Alpine climatotherapy of asthmatic patients. *Soviet Arch Int Med* 1991; 63: 214-20.
44. Ceyhan BB, Çelikel T. Effect of inhaled heparin on adenosine -induced bronchial hyperreactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35 : 208-13.
45. Niggeman B, Grüber B. Side-effects of complementary and alternative medicine. *Allergy* 2003; 58: 707-16.



Hava Kirliliği ve Astım

Dr. Hasan Bayram

Hava kirliliği, on dokuzuncu yüzyıldan itibaren endüstri devrimiyle birlikte yoğun kömür kullanımı sonucu, özellikle batı ülkelerinde ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya başlamıştır. Yirminci yüz yılın başlarında geleneksel fosil yakıtların aşırı kullanımı sonucu özellikle atmosferde sülfür dioksit (SO_2) artışına bağlı olarak solunum hastalıklarından kaynaklanan ölümlerde ciddi artışlar bildirilmiştir.¹ Sıvı petrol ve doğal gazın alternatif yakıt olarak kullanılmasıyla birlikte yüksek konsantrasyonlarda atmosferik hidrokarbonlar, NO_x , ozon (O_3) ve $10\mu m$ 'den küçük inhale edilebilen partikül ("particulate matter less than $10\mu m$: PM_{10} ") düzeyleri ile karakterize hava kirliliği formları gündeme gelmiştir.¹ Diğer yandan, gelişmekte olan ülkelerde bu yeni tip hava kirleticilerine ilave olarak, halen geleneksel kirleticiler SO_2 ve duman emisyonu hava kirliliğini önemli ölçüde artırmakta, özellikle kış aylarında tehlikeli düzeylere çıkartmaktadır.^{2,3} Başta Hindistan ve Çin gibi hızlı kalkınan ve enerji kullanımı giderek artan ülkelerde hava kirliliği çok ciddi boyutlara çıkmaktadır.^{4,5} Türkiye'de hava kirliliği, özellikle 1950'li yıllardan sonraki hızlı nüfus artışı, hızlı kentleşme ve endüstrileşme sonucu artan enerji talebinin daha çok petrol ve kömür gibi fosil yakıtlarla karşılanmaya çalışılması başta İstanbul, Ankara ve İzmir gibi büyük kentler olmak üzere şiddetli hava kirliliği epizodlarına yol açmıştır.^{2,3} Son yıllarda bu kentlere yönelik olarak alınan çeşitli önlemler sonucu, SO_2 ve partikül (PM) düzeyleri kısmen gerilemiş olsa da, bu kirleticilerin düzeyleri halen birçok kentte özellikle kış aylarında uluslararası standartlar ve Türkiye Hava Kalitesi Koruma Yönetmeliği'nin belirlediği sınırların üzerinde seyretmektedir.³

Bunların dışında, özellikle iç mekanları ısıtmada artan oranlarda sıvı petrol ve gazın kullanılması, tütün kullanımı, bina inşaatlarında yeni kullanılmaya başlanan değişik yapı malzemeleri, mobilya boya ve cilaları, klimalar, iş yerlerinde kullanılan fotokopi makineleri nedeniyle iç ortam hava kirliliği de önemli bir sorun haline gelmiştir. Dolayısıyla, ev içi atmosferinde, NO_x , O_3 , PM_{10} , CO, volatil organik bileşikler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), formaldehid, radon, biyolojik ajanlar, asbestos ve kurşun gibi maddelerden kaynaklanan bir hava kirliliği söz konusudur.⁶



RESİM 1 ■ Hava kirliliği birçok kentimizde özellikle kış aylarında uluslar arası standartlar ve Türkiye Hava Kalitesi Koruma Yönetmeliği'nin belirlediği sınırların üzerinde seyretmektedir.

HAVA KİRLİLİĞİ, ASTIM MORTALİTESİ VE MORBİDİTESİ

Hava kirliliği ile respiratuar mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, artan hava kirliliğinin astım ve diğer respiratuar nedenlere bağlı mortaliteyi artırdığını ileri sürmektedirler.⁷ Samet ve arkadaşlarının 1987-1994 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en büyük 20 şehirde, beş önemli hava kirleticisinin (PM_{10} , O_3 , CO , SO_2 ve NO_2) günlük mortalite oranları üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarında, PM_{10} düzeyleri ile tüm nedenlerden ve solunum sistemi hastalıklarından kaynaklanan ölüm arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.⁸ Bundan başka, yaz aylarındaki yüksek atmosferik O_3 düzeyleri ile rölatif ölüm oranları arasında bağlantı kurulmuştur.⁸ İspanya'daki bir çalışmada, hava kirliliğinin astım mortalitesi üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada da, NO_2 düzeylerinin astımlı hastalarda ölüm riskini artırdığı, ancak tüm solunum sistemi rahatsızlıklarına bağlı ölüm riskindeki artışın daha belirgin olduğu bulunmuştur.⁹ Yine, O_3 'ün astımlı hastalardaki ölüm riskini özellikle ilkbahar ve yaz mevsimlerinde artırdığı görülmüştür.⁹ Bir başka çalışmada 30 Avrupa kentindeki hava kirliliği verileri toplanarak incelenmiş, respiratuar mortalite ile artan NO_2 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.¹⁰

Astım Alevlenmeleri, Hastane Baş Vuruları ve Hastane Yatışları

Epidemiyolojik çalışmalar genel olarak hava kirliliği ile astım alevlenmeleri, astıma bağlı hastane başvuruları ve yatışları arasında pozitif bir ilişki olabileceğini ileri sürmüştür. PM_{10} ile yapılan çalışmalar, partikül konsantrasyonunun artmasından 2-4 gün sonra, astımlı hastaların solunum fonksiyonlarında kötüleşme, astıma bağlı hastane baş vuruları, inhaler kullanımı ve respiratuar semptomlarda artış saptamıştır.¹¹⁻¹³ Bazı Avrupa metropollerinde yürütülen bir çalışmada, PM_{10} düzeylerindeki her $10\mu g$ 'lık artışın Barselona, Birmingham, Milano ve Stockholm gibi Avrupa metropollerinde 0-14 yaş arasındaki astımlıların hastane kabullerini artırdığını göstermiştir.¹⁴ Son zamanlarda Tayvan'da yapılan bir çalışmada 64600 lise öğrencisinde aylık astım atak oranı incelenmiş, astım hastaları arasında hava kirliliği (NO_2 , NO_x , nitric oksit [NO], O_3 ve PM_{10}) ile aylık astım atakları arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.¹⁵ Acil servise vizing epizodları ile başvuran 1025 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada da O_3 ve SO_2 konsantrasyonlarındaki artışlarla acil servise başvuru arasında bir ilişki olduğu gözlenmiş, en güçlü ilişkinin de O_3 ile olduğu bildirilmiştir.¹⁶ Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışma diğer bir kirlenici olan NO_2 'in artmış düzeyleri ile Barselona, Helsinki, Paris ve Londra'da astıma bağlı hastane baş vurularındaki artış arasında korelasyon olduğunu göstermiştir.¹⁷ Son zamanlarda ABD'deki bir çalışma, Washington bölgesinde havadaki O_3 konsantrasyonlarındaki her 0.01ppm artışın 1-17 yaşları arasındaki çocukların acil baş vurularını ve hastane kabullerini artırdığını, sosyo-ekonomik düzeyi düşük çocukların bu durumdan daha çok etkilendiklerini göstermiştir.¹⁸ Bu çalışma sosyo-ekonomik koşullar ile kirlenicilerin olumsuz etkileri arasındaki ilişkiyi göstermesi açısından ilginçtir. Kanada'daki bir çalışma SO_2 ve NO_2 yanında CO artışlarının da astıma bağlı hospitalizasyonu artırdığını göstermesi bakımından dikkat çekicidir.¹⁹ Amerika'da son zamanlarda kent merkezindeki okul çocukları ile yapılan bir çalışmada, Ulusal Hava Kalite Standartlarının altındaki hava kirlenicilerinin düzeylerindeki dalgalanmaların (flüktasyonların) astımlı çocukların semptomları ve akciğer fonksiyonları üzerindeki etkisi araştırılmış, beş günlük ortalama NO_2 ve $PM_{2.5}$ değerlerinin akciğer fonksiyonlarında düşme, astım semptomlarında artış ve okula gidilmeyen gün sayısında artışa yol açtığı saptanmıştır.²⁰ Bu veriler, güvenilir kabul edilen hava kirliliği değerlerinin bile çocuklar gibi hassas grupları olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir.

Türkiye'de yapılan çalışmalar uluslararası çalışmalarla benzer sonuçları ortaya koymuştur.^{21,22} Ankara'da yapılan bir çalışmada, hava kirliliği ile astım ataklarına bağlı aylık acil başvuruları arasındaki ilişki araştırılmış; özellikle Kasım-Mart döneminde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.²¹ Benzer şekilde, Zonguldak'taki bir çalışma, SO_2 ve toplam partikül aylık

ortalamaları ile semptomatik astımlı çocuk sayıları arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir.²² Hava kirliliği, viral enfeksiyonlar ve astım arasındaki ilişki 114 astımlı çocuktan (8-11yaş) oluşan 13 aylık ilginç bir kohort çalışmasında ele alınmış; sonuçta, önceki haftada yüksek konsantrasyonlardaki NO₂'e maruziyetin respiratuar viral (respiratuar sinsityal virus, picorna ve corona virus) enfeksiyonlarına bağlı astım alevlenmelerini artırdığı gözlenmiştir.²³ Bu çalışma hava kirlleticilerin viral enfeksiyonların etkilerini potansiyelize edebileceklerini göstermesi açısından ilginçtir.

Hava Kirliliğinin Astım, Allerjik Hastalıkların Prevalansı ve Akciğer Gelişimine Etkisi

Doğrudan bir neden-sonuç ilişkisi gösterilemese de hava kirliliği ile astım gibi allerjik hava yolları hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, hava kirliliğinin bu hastalıkların görülme sıklığını artırabileceğini düşündürmektedir.⁷ Özellikle gelişmiş ülkelerden elde edilen kanıtlar, astım gibi allerjik hastalıkların prevalansındaki artışın, atmosferik hidrokarbonlar, NO_x, O₃ ve PM₁₀ oranının artışından kaynaklanan hava kirliliği ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.^{24,25} Bu konuda yapılan ilk araştırmalardan biri Japonya'da yapılmış, sedir ağacı ormanının yoğun olduğu ve bu ağaçlardan kaynaklanan polen konsantrasyonunun benzer olduğu, ancak hava kalitesinin farklı olduğu iki bölgedeki allerjik hastalıkların prevalansını karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, rino-konjonktivit insidansının, trafikten kaynaklanan hava kirliliğinin yüksek olduğu bölgede yaşayanlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir.²⁶ Bu farkın trafiğin neden olduğu hava kirliliğinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Benzer şekilde, von Mutius ve arkadaşları²⁷ hava kalite göstergelerinin farklı olduğu eski Doğu Almanya ile Batı Almanya'yı karşılaştırdıkları çalışmalarında saman nezlesinin Batı Almanya'daki kentlerde daha yaygın olduğunu, buna karşın kronik bronşitin Doğu Almanya'daki şehirlerde daha sık olduğunu göstermişlerdir. Bu durumun iki bölgede farklılık gösteren değişik içerikteki hava kirliliğinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Zira, Batı Almanya'da NO₂ ve diğer petrol artığı kirliticilerden kaynaklanan hava kirliliği baskınken, Doğu Almanya'da SO₂ ve dumandan kaynaklanan hava kirliliği söz konusudur.²⁷ Aynı grubun daha sonra yaptığı çalışmalardan elde ettiği bulgular bu farkın kaparmaya başladığını göstermektedir. İki Almanya'nın 1990'da birleşmesinde 9 yıl sonra ISAAC ('International Study of Asthma and Allergies in Childhood') Faz II protokolü kullanılarak çocuklarda yapılan bir çalışmada, Doğu Almanya (Dresden) ile Batı Almanya'daki (Münih) kentler kıyaslanmış, saman nezlesi, cilt prik test reaktivitesi ve aeroallerjen ve gıda allerjenlerine karşı spesifik IgE değerleri benzer bulunmuştur.²⁸ Buna karşın, doktor tanımlı astım ve bronş hiperreaktivitesi Batı Almanya'da daha yük-

sek bulunmuştur. Hava kirliliği ile ilgili parametrelere bakıldığında özellikle SO₂ düzeylerinin Doğu Almanya'da düşmeye, buna karşın NO₂ düzeylerinin artmaya başladığı görülmektedir.²⁸ Bu bulgular, allerjik hastalık pattern ve prevalansındaki değişikliklerde hava kirliliği ile ilgili göstergelerin etkili olabileceğini göstermesi bakımından ilginçtir. Avrupa'da yapılan bir başka çalışmada da, trafiğe bağlı artmış hava kirliliği ile astım, vizing ve öksürük görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.²⁹ Okul çocukları ile yapılan bir çalışmada, bronş aşırı cevaplılığı, serum IgE ve alt solunum yolları semptom prevalansı ile partikül, duman, SO₂ ve NO₂ düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir.³⁰ Bir başka çalışmada dizel egzoz kaynağına uzaklık ile infantlarda vizing arasındaki ilişki araştırılmış, dizel yakıtlı, durup kalkarak ilerleyen toplu taşıma araçlarına <50 ve 50-100m mesafede yaşayan evlerdeki infantlarda, trafiğe uzak bölgelerde yaşayanlara göre vizing prevalansı daha yüksek gözlenmiştir.³¹ Türkiye'de Keleş ve arkadaşlarının yaptıkları ilginç çalışmalarda, İstanbul gibi kentlerde, artan hava kirliliği düzeyleri ile allerjik hava yolu hastalıklarının prevalansı arasında bir ilişki olduğu gözlenmiştir. İlginç olarak, rinit insidansının 1994 yılında (doğal gazdan önce), doğal gaz uygulamasının başlamasından iki yıl sonraki (1996) değerlere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.³²

Kaliforniya'da okul çocukları ile yapılan 4 yıllık bir kohort çalışmasında, astımlı çocuklardaki semptomlarla 2.5µm'den düşük inhale edilebilen partikül (PM_{2,5}), organik karbon, NO₂ ve O₃ düzeyindeki artış arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.³³ Aynı bölgede yapılan bir başka kohortta, astımı olmayan 3535 çocuk 5 yıl süre ile izlenmiş ve 265 çocukta yeni astım tanısı konmuştur. Bunun nedenleri incelendiğinde, O₃ konsantrasyonlarının yüksek olduğu yerlerde 2-3 spor türü yapanlarda yapmayanlarla kıyaslandığında astım gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Veriler ileri analizlere tabi tutulduğunda, bunda sporun etkisinin olmadığı, asıl belirleyicinin O₃ düzeylerinin yüksek olduğu dönemlerde dışarıda geçirilen zaman olduğu dikkati çekmiştir.³⁴ Çok yakın zamanda Avrupa'da yapılan kapsamlı bir çalışmada, doğumdan itibaren başlatılan bir kohortta kişi-bazlı trafik ile ilişkili hava kirliliği maruziyeti ile allerjik hastalıkların gelişimi arasındaki ilişki hayatın ilk 6 yılında araştırılmıştır. Toplam 5921 çocuk çalışmaya alınmış, en yakın ana yola uzaklık ile astmatik bronşit, saman nezlesi, egzema ve sensitizasyon arsında güçlü ilişki saptandığı belirtilmektedir. Bundan başka, PM_{2,5} değerleri ile astmatik bronşit, saman nezlesi ve polen duyarlılığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu çalışma da çocuklar hava kirliliğine maruz kaldıklarında atopik hastalık ve allerjik sensitizasyon riskinin arttığına dair oldukça güçlü kanıtlar sunmaktadır.³⁵

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda da hava kirliliğinin solunum fonksiyonlarına olan etkisi araştırılmış, kirleticilerin solunum fonksiyonlarını

bozarak astım gibi hava yolu hastalıklarının gelişimine katkıda bulunabilecekleri düşünülmüştür. Peters ve arkadaşları okul çocukları ile yaptıkları çalışmada, yüksek düzeydeki PM_{10} , O_3 ve NO_2 değerlerinin solunum fonksiyonlarında düşüşe yol açtığını bulmuşlardır.³⁶ ABD’de prospektif olarak yapılan çalışmalarda, partiküllere maruziyet ile çocukların azalmış akciğer fonksiyon gelişimi arasında ilişki saptanmış, partikül kirliliğinin yüksek olduğu yerlerdeki çocukların akciğer gelişiminin, bu kirliliğinin düzeyinin düşük olduğu yerlerdeki çocuklara göre daha az olduğu gözlenmiştir.³⁷ Son zamanlarda yapılan bazı ilginç kohortlarda da, hava kirliliğinin akciğer gelişiminin hızlı olduğu çocukluk dönemindeki etkisi araştırılmıştır.^{38,39} Güney Kaliforniya’daki çalışmada; 12 okuldaki 1759 çocuk (ortalama 10 yaşında) çalışmaya alınmış, akciğer fonksiyonları sekiz yıl süre ile izlenmiştir. Bu zaman zarfında FEV_1 gelişimindeki defisitlerle yüksek düzeylerdeki NO_2 , asit buharı, $PM_{2.5}$ ve elemental karbon arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.³⁸ Aynı grubun yaptığı diğer kohortta, bu kez ortalama yaşları 10 olan 3677 çocuk 8 yıl süre ile izlenerek hem yerel trafiğin, hem de hava kirliliğinin akciğer gelişimine olan etkisi yıllık akciğer fonksiyonları ölçülerek araştırılmıştır.³⁹ Çalışmanın sonucunda, otoyollara 500m’lik mesafe içinde yaşayanlarda, 1500m’lik mesafenin dışında yaşayanlara göre 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (“forced expiratory volume in 1 second; FEV_1 ”) ve maksimum ekspirasyon ortası akım hızı (“maximum midexpiratory flow rate”, MMEF) oranları anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır. Veriler kombine modeller ile analiz edildiğinde, hem yerel otoyollara maruziyetin hem de bölgesel hava kirliliğinin bu sonuçlarda etkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmalar yerel trafiğin ve hava kirliticilerin akciğer gelişimini olumsuz etkileyebileceğini göstermesi açısından ilginçtir.

Günlük zamanımızın çoğunu içerde geçirdiğimiz göz önünde bulundurulursa, iç ortamın da allerjik hava yolu hastalıklarının prevalansındaki artışta etkisi olabileceği düşünülebilir. von Mutius ve arkadaşlarının okul çocukları ile yaptıkları bir çalışmada, mutfak ve ısınma için gaz ve sıvı petrol kullanılan evlerde atopi, saman nezlesi ve bronşiyal hiperreaktivite (BHR) gelişme riskinin, odun ve kömür kullanılan evlere göre daha yüksek olduğu görülmüş, bunun gaz ve sıvı petrol kullanımına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.⁴⁰ Ev içi atmosferinin solunum yollarının allerjik hastalıkları üzerine etkisini araştırdığımız bir çalışmada, Diyarbakır yöresinde, son 12 ayda vizing ve allerjik rinit prevalansı fosil yakıt kullanılan evlerde yaşayanlarda merkezi ısıtmanın uygulandığı evlerde ikamet edenlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.⁴¹ Çin’in üç değişik bölgesinde yapılan bir çalışmada, 10.902 çocukta astım ve atopik semptom prevalansı ile risk faktörleri araştırılmış; sonuçta çocuklardaki hışiltılı solunumun diğer faktörler (elyaf yastık ve nemli iç ortam) yanında evde pişirme amaçlı gaz kullanımı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁴² Son zaman-

larda astımlı çocuklar ile yapılan bir çalışmada, astım semptomlarındaki artışın ve düşük zirve akım hızı değerlerinin evdeki NO₂ (evde gaz sobası kullanımına bağlı) düzeyleri ile yakın ilişki gösterdiği bulunmuştur.⁴³ Bu veriler ev içi atmosfer kirliliğinin allerjik solunum yolu hastalıklarının prevalansı üzerine etkili olabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda okullardaki iç ortam hava kalitesinin öğrencilerin solunum sağlığı üzerine etkisi de yoğun araştırma konusu olmuştur. Bu konuda yapılan çalışmaların birinde, Çin'in kalabalık kentlerinden Shanghai'de, ilkokullarda sınıflardaki hava kirliliğinin etkileri araştırılmış ve iç ortam NO₂ ve CO₂ oranlarının mevcut astım oranları ve astım medikasyonu ile anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur.⁴⁴

HAVA KİRLİLİĞİ VE ASTIM: ALTTA YATAN MEKANİZMALAR

Hava Kirleticileri, Klinik Etkiler ve Hava Yolu İnflamasyonu

Gönüllüler üzerinde laboratuvar ortamında yapılan çalışmalarda genellikle hava kirleticilerin solunum mekanikleri ve hava yolu inflamasyonu üzerine olan etkileri araştırılmıştır. O₃ ile yapılan çalışmalarda, bu gaz inhale edildiğinde sağlıklı kimselerde ve daha belirgin olarak da astımlılarda göğüste sıkışıklık ve iritatif öksürüğe yol açtığı, zorlu vital kapasite ("forced vital capacity; FVC"), FEV₁ düşüşüne neden olduğu görülmüştür. Diğer yandan NO₂ çalışmaları bu gazın akciğer mekanikleri üzerindeki etkilerinin daha zayıf olduğunu göstermiştir. Sağlıklı gönüllüler ile yapılan çalışmalarda anlamlı bir etki gözlenemezken, astımlı bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda bu gazın bronkokonstrüksiyona ve bronş aşırı cevaplılığına yol açtığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, SO₂ maruziyeti özellikle astımlılarda çeşitli semptomlara ve bronş spazmına yol açabilmektedir.^{1,45} Son yıllarda, NO_x'leri ve SO₂ gibi gazlar yanında, PM de içeren dizel egzoz emisyonunun gönüllüler üzerindeki etkisini araştıran çalışmalarda, hem sağlıklı hem de astımlılarda DE maruziyeti sonrasında çeşitli semptomlar ve hava yolu direncinde artış gözlenmiştir.⁴⁶

Yukarıda özetlenen klinik etkiler yanında, hava kirleticilerin asıl olarak solunum yollarında inflamasyona yol açmak suretiyle astım gibi hava yolu hastalıklarının gelişimine zemin hazırlayabilecekleri düşünülmektedir. O₃ ile sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar, bu gazın proksimal hava yolu lavajı (PL) ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısına lactate dehydrogenase (LDH), total protein, albümin sızıntısına neden olduğu, yine bu sıvılarda polymorphonuclear (PMN) lökositler, IL-6, IL-8, granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), α₁-antitrypsin, prostaglandin (PG) E₂, fibronectin düzeyinde artışa yol açtığını göstermiştir.^{47,48} İlginç olarak, egzersiz yapan sağlıklı kimseler 70ppb O₃'a maruz kaldıklarında serumlarında artmış hava yolu permabilitesinin bir göster-

gesi olan Clara-hücre protein (CC16- veya CC10) düzeyinin arttığı görülmüştür.⁴⁹ Diğer taraftan astımlı gönüllüler ile yapılan çalışmalar, bu bireylerin sağlıklı kimselere göre hava kirleticilerinin etkilerine daha hassas olduklarını düşündürmektedir. O₃' a maruziyet sonrasında bu şahısların PL ve BAL sıvılarında PMN lökosit, eozinofiller, LDH, total protein, myeloperoksidase, fibronectin ve IL-8 düzeyinin arttığı görülmüş, PMN lökosit ve total protein düzeylerindeki artışın astımlılarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.^{50,51} Daha sonraları yapılan bir başka çalışmada, O₃'ün bu hastaların bronş mukozasında GM-CSF gibi inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur.⁵² NO₂ ile yapılan çalışmalarda 2-5.5 milyonda bir parçacık ("parts per million=ppm") NO₂ inhalasyonunun sağlıklı kimselerin bronşiyal lavaj (BL) ve BAL sıvılarında lenfosit, mast hücreleri, PMN lökosit, IL-6, IL-8, α₁-antitripsin, doku plazminojen aktivatör düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir.^{53,54} Hem astımlı, hem de sağlıklı bireyler ile yapılan bir çalışmada da 1ppm NO₂'in, sağlıklı gönüllülerde bir değişikliğe yol açmazken, sadece astımlıların BAL sıvılarında PGD₂ düzeylerinde bir artışa yol açtığı bulunmuştur.⁵⁵

Partiküler hava kirliliğinin önemli bir komponentini oluşturan dizel egzoz ile yapılan çalışmalarda, laboratuvar ortamında dizel egzoz içeriğinin sağlıklı gönüllülerde hava yolu sıvılarında nötrofil ve lenfosit gibi inflamatuvar hücre ve IL-8 gibi sitokinlerin düzeyini yükselttiği, biyopsi çalışmalarında da bronş mukozasında inflamatuvar mediatör ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur.⁴⁶ Son zamanlarda dış ortam adeta bir laboratuvar gibi kullanılarak yapılan bir çalışmada, hafif veya orta şiddette astımı olan 60 astımlı yetişkin ranstgele olarak Londra'da dizel kullanan toplu taşıma araçlarının yoğun olarak kullandığı bir cadde (Oxford street) veya yakınındaki trafiğe kapalı bir parkta (Hyde Park) dönüşümlü olarak 2 saat süreyle yürütülmüştür. Yapılan ölçümlerde hastaların Oxford street'te daha yüksek oranlarda küçük ve ultraküçük partikül, elemental karbon ve NO₂'e maruz kaldıkları saptanmış ve hastaların FEV1 ve FVC deki düşmelerinin Hyde Park'taki değerlere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Kirleticilerin neden olduğu düşmelerin orta şiddetli astımlılarda hafif hastalara göre daha belirgin olduğu bulunmuştur. Bundan başka, balgam myeloperoksidaz (nötrofilik inflamasyonun göstergesi) değerleri ve hava yolu asidifikasyonu (yoğunlaştırılmış ekspirasyon havası pH değeri) Oxford Stret'teki yürüyüşten sonra daha yüksek bulunmuştur.⁵⁶ Değişiklikler özellikle ultraküçük partiküller ve elemental karbon düzeyleri ile ilişki göstermiştir. Bu çalışma, trafikten kaynaklanan hava kirliliğinin astımlı hastalardaki olumsuz etkilerini doğrudan göstermesi açısından ilginçtir.

Bu çalışmalar hava kirleticilerinin özellikle astımlılarda inflamatuvar hücre ve sitokin yapımını artırmak suretiyle daha sonraki safhalarda akut bir eksezbasyona yol açabileceğini akla getirmektedir.

Hava Kirleticileri ve Allerjik Yanıt

Hava kirleticilerinin bronş reaktivitesi üzerine etkilerini araştıran çalışmalar, değişik dozlardaki O_3 ve NO_2 ' e maruziyetin hafif astmatiklerin inhale ettikleri allerjene gösterdikleri cevabı potansiyelize ettiklerini göstermiştir.^{57,58} Molfino ve arkadaşları, hafif astımlılara önceden O_3 verildiğinde, bu hastaların daha sonra uygulanan allerjene olan yanıtlarının arttığını göstermişlerdir.⁵⁷ Benzer şekilde, NO_2 ile yapılan çalışmalar bu gazı önceden maruz kalmanın hafif astımlılarda daha sonra verilen ev tozu akar allerjenine olan cevabı artırdığını göstermiştir.⁵⁸ Dolayısıyla, ev ortamında bulunan NO_2 konsantrasyonlarının hastaların ev tozu akar allerjenine olan spesifik cevaplarını potansiyelize edebileceği ileri sürülmüştür. Diğer yandan, hava kirleticileri kombinasyonlar halinde uygulandıklarında allerjene verilen yanıtı daha da artırabilecekleri düşünülmüştür. Hafif astımlı hastalara NO_2 ve SO_2 kombinasyon halinde verildiğinde *Dermaphagoides pteronyssinus*'un bronkokonstrüktör etkisini daha çok artırdıkları gösterilmiştir.⁵⁹

Epidemiyolojik çalışmalar hava kirliliğinin neden olduğu sensitizasyonun artmış İgE sentezine bağlı olabileceğini düşündürmüştür.^{30,60} Laboratuvar ortamında yapılan çalışmalarda⁶¹, sağlıklı gönüllülere nazal yoldan uygulanan dizel egzoz partikül (DEP) solüsyonlarının bu şahısların nazal lavaj sıvısındaki total İgE ve İgE sekrete eden hücre düzeylerinde artışa neden olduğu saptanmıştır. Diğer yandan DEP içeren solüsyon allerjen ile birlikte verildiğinde nazal lavajda allerjene spesifik İgE düzeylerinin belirgin şekilde arttığı, dolayısıyla DEP ile allerjen arasında bir sinerji olduğu düşünülmüştür. Benzer şekilde DEP solüsyonunun allerjen ile kombinasyon halinde verildiğinde allerjene ("ragweed") duyarlı şahısların nazal mukoza hücrelerinden interleukin (IL)-2, IL-4-6, IL-10 ve IL-13 sentezini potansiyelize ettiği saptanmıştır. Sonuç olarak otörler, DEP' nin, B hücrelerinin diferensiasyonunu artırmak, İgE yapımını başlatmak veya artırmak suretiyle allerjik hava yolları insidansındaki artışa katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür.⁶¹

Allerjik astımlılar ile yapılan diğer çalışmalar, bu hastalar önceden O_3 ' a maruz bırakıldıklarında, bu şahıslarda allerjenin neden olduğu nazal lavaj sıvısındaki eozinofil katyonik protein ("eosinophil cationic protein; ECP") düzeylerinde artış olduğunu göstermişlerdir.⁴⁵ Wang ve arkadaşları da önceden 400ppb NO_2 ' e maruz kalmanın mevsimsel allerjik rinitli şahıslarda daha sonra uygulanan allerjenin neden olduğu ECP düzeyini anlamlı olarak artırdığını bildirmişlerdir.⁶² Bu bulgular önceden verilen O_3 ve NO_2 inhalasyonunun eozinofilleri daha sonra uygulanacak olan allerjen tarafından aktive edilmeye duyarlı hale getirdiğini düşündürmektedir.

Hava Kirleticilerin Hücre Düzeyindeki Etkileri

Hava kirleticilerinin hava yolu inflamasyonu ve reaktivitesi üzerindeki etkilerinin altında yatan mekanizmalar, B-lenfositleri yanında⁶¹ fibrob-

lastlar, alveolar makrofajlar ve epitel hücreleri gibi çeşitli hava yolu hücre modelleri kullanılarak anlaşılmasına çalışılmıştır. Makrofaj benzeri hücreler ile yapılan çalışmalarda, O₃'nun bu hücrelerden platelet aktive edici faktör (PAF) yapımını artırdığını göstermişlerdir.⁶³ Bir başka çalışmada Arsalane ve arkadaşları da 0.4 ppm O₃'nun alveolar makrofajlardan IL-1β, IL-6, IL-8 ve tumour necrosis factor (TNF)-α salınımını anlamlı olarak artırdığını bulmuşlardır.⁶⁴ Hava yollarının ilk savunma bariyerini oluşturmaları ve metabolik olarak aktif bir şekilde diğer hücreler ile etkileşime girmeleri nedeniyle hava yolu epitel hücrelerinin rolü birçok çalışmada ele alınmıştır.

In vitro çalışmalar, NO₂ ve O₃'nun insan bronş epitel hücre (BEH) kültür permabilitesini artırdığını, silier aktivitesini azalttığını ve bu hücrelerden leukotrien (LT) C₄, GM-CSF, TNF-α, IL-8, regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) ve soluble intercellular adhesion molecule (sICAM)-1 gibi mediatörlerin salınımını artırdığını göstermiştir.⁶⁴⁻⁶⁷ Diğer yandan bir miktar anti inflamatuvar etkileri olan ikinci kuşak antihistaminiklerin, nedokromil sodyumun ve doğal olarak intraselüler ortamda üretilen bir anti oksidan olan glutasyonun NO₂ ve O₃'nun söz konusu bu etkilerini önleyebildiği görülmüştür.^{66,67} İleri derecede karakterize edilmiş atopik ve astmatik bireylerden elde edilen BEH kültürleri ile yapılan çalışmalarda, O₃ (10-100ppb) ve NO₂ (100-400ppb)'un bu kültürlerin permabilitesini artırdığını, kontrol grubunu oluşturan "sağlıklı" bireylerin permabilitesinin ise etkilenmediği gösterilmiştir.⁶⁸ İki gruptan elde edilen hücrelerdeki bazal mediatör salınımına bakıldığında, astmatiklerin BEH'nin standart kültür ortamında, nonastmatiklerin hücrelerine göre daha yüksek oranlarda IL-8, GM-CSF, sICAM-1 ve özellikle eozinofiller üzerinde güçlü kemotaktik aktiviteye sahip bir kemokin olan RANTES salınımını artırdıkları görülmüştür. Hücrelerden medyatör salınımına bakıldığında, O₃ ve NO₂ hem atopik astmatik hem de nonatopik nonastmatik BEH kültürlerinden IL-8 ve sICAM-1 salınımını artırırken, sadece astmatiklerin hücrelerinden GM-CSF ve RANTES salınımını artırdığı izlendi. GM-CSF ve sICAM-1 salınımını non-astmatikler anlamlı olarak daha yüksekti.⁶⁹

Bir başka hava kirleticisi olan DEP ile yapılan çalışmalar, bu kirleticinin astmatik ve non-astmatik bireylerin BEH'lerinin silya titreşim frekansını (STF) benzer şekilde baskıladığını göstermektedir.^{70,71} Bu hücrelerden inflamatuvar mediatör salınımına bakıldığında, astmatik hücrelerin düşük dozlardaki DEP (10µg/ml) ile inkübasyon sonrasında anlamlı olarak daha yüksek oranlarda IL-8, GM-CSF, RANTES ve sICAM-1 salınımına yol açtıkları gözlemlendi. Bundan başka, 50-100µg/ml gibi optimal konsantrasyonlardaki DEP'nin non-astmatik hücrelerden IL-8 ve GM-CSF salınımını artırdığı, buna karşın astmatik grupta IL-8 ve RANTES gibi sitokinlerin salınımını baskılayarak, GM-CSF salınımını artırdığı gözlemlendi. Bu da

DEP'nin inflamatuvar mediatörlerin salınımını spesifik olarak modüle edebileceğini düşündürmektedir.⁷¹

Oksidatif Stres, Astım ve Hava Kirleticileri

Çalışmalar astımda oksidan-antioksidan dengesinde bir bozukluk olduğunu ileri sürmektedirler. Yakın zamanlarda Ercan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada astımlı hastaların periferik kanında oksidatif belirteçlerden malondialdehid düzeylerinin yüksek, buna karşın antioksidan enzimlerden glutatyon S transferaz düzeyleri ile glutatyon düzeylerinin düşük olduğunu göstermişlerdir.⁷² Genetik analizler yapıldığında glutatyon S transferaz enzimi ile ilgili genlerde bozukluk olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla hücrenin oksidatif yükünün artışı astım gelişimine zemin hazırlayabilir.

Diğer yandan hava kirleticileri ile yapılan çalışmalar, bu gazların ve partiküllerin hücre düzeyinde oksidatif strese yol açtıklarını göstermektedir. Araştırmalar, inhale O_3 'ün güçlü oksidan kapasiteye sahip olduğunu ve insan epitel hücreleri ile alveoler inflamatuvar hücrelerde stres sinyal iletim yollarını ve NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerini aktive ettiğini bildirmektedir.⁷³ Nükleusta NF- κ B DNA'da proinflamatuvar sitokinleri [GM-CSF, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve IL-1, vb.] özellikle nötrofilleri atrakte eden kemokinler (IL-8, nötrofil aktive edici protein, Gro- α vb.) ve adezyon moleküllerini ["intercellular adhesion molecule (ICAM)-1" vb.] kodlayan genlerin promoter bölgelerine bağlanarak aktive etmektedir.⁷³ Sonuçta, bu moleküller hava yollarına ve alveollere nötrofil birikimini, bu hücreleri stimüle ederek mediatör sentezini ve doku hasarı yapma kapasitesini artırmaktadır.⁷³ Bununla birlikte, inhale O_3 'a verilen yanıtta bireyler arasında farklılık olabileceği, bunun son zamanlarda fare ve insan çalışmalarında gösterildiği üzere, genetik faktörlere bağlı olabileceği ileri sürülmektedir.^{73,74} Aday genler arasında TNF-a, manganez süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, NAD(P) quinone oksidoredüktaz ve glutatyon S transferazlar yer almaktadır.⁷³ Bu bulgular, akciğeri O_3 'e karşı korumada, solunum yolu sıvılarında ve epitelyal bariyerde lokal olarak antioksidan mevcudiyetinin (ürik asit, albumin, indirgenmiş glutatyon, C vitamini, E vitamini gibi) ve diyetle antioksidan almanın önemini ortaya koymaktadır.⁷⁵ O_3 'ün tersine, NO_2 'nin normal ve hasta akciğerdeki etki mekanizmaları yeterince bilinmemektedir. *In vitro* çalışmalar bu gazın, O_3 'den az da olsa oksidan yolları aktive ettiğini göstermektedir.^{69,73}

Inhale partiküllerin etki mekanizmalarını araştıran insan ve hayvanlardaki *in vitro* çalışmalar, bu partiküllerin çeşitli akciğer hücrelerinde şiddetli proinflamatuvar cevaba yol açtığını göstermektedir.^{70,71,76} Partiküllerin direkt olarak veya epitel hücreler ve makrofajlar tarafından hücre içine alınarak reaktif oksijen ürünlerinin yapımını artırmak suretiyle

oksidan yolları aktive ettikleri gösterilmiştir.⁷⁷⁻⁸⁰ Bu yolla NF-κB ve AP-1 gibi transkripsiyon faktörlerini uyararak inflamatuvar mediatör alınımını artırdıkları, sonuçta yoğun nötrofil ve T-lenfosit birikimine neden oldukları düşünülmektedir.^{73,80} Akciğerlerde salınan sitokin ve kemokinlerin kemik iliğine ulaşmasıyla da nötrofiller ve prekürsörleri dolaşıma çıkmaktadır.⁸¹ Kısa dönemde, epidermal growth faktör reseptör (EGFR) yolunun aktivasyonu da doku hasarının olduğu ve organ onarım sürecinin başlatıldığı ileri sürülmektedir.⁸² Bu hasar, onarım ve proliferasyon sürecinin devamıyla, epitel mukus metaplazisi ortaya çıkmakta, devam etmekte olan sitokin ve kemokin sekresyonu ile de hava yolu inflamasyonu artmaktadır.⁷³

Hücrenin Yaşam Döngüsüne Etki

Astımda başta eozinofiller olmak üzere çeşitli inflamatuvar hücrelerin yaşam süresinde bir uzama olduğu eskiden beri bilinmektedir. Dğer yandan, son yıllardaki çalışmalar astımda nötrofiller ile hava yoludüz kas hücreleri, fibroblastlar ve bronş epitel hücreleri gibi yapısal hücrelerin yaşam döngüsünde ve programlı hücre ölümünde (apoptozis) bir takım bozukluklar olabileceğini göstermektedir.⁸³⁻⁸⁵ Şöyle ki, Cohen ve arkadaşlarının şiddetli astımlı hastaların bronş biyopsileri ile yaptıkları çalışmalarında, bronş epitel hücrelerinde pro-apoptotik bir protein olan E1-2 ekspresyonunun baskılandığı ve proliferasyon ile ilgili proteinlerin aktive olduğu bulunmuştur.⁸⁵ Sonuçta, artmış epitel proliferasyonunun şiddetli astımda hava yolu duvarında kalınlaşmaya yol açarak akciğer fonksiyonlarında progresif kötüleşmeye ve hava yollarının yeniden yapılanım ('remodelling') sürecine katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir. Dğer yandan yeni geliştirilen doku mühendisliği yöntemiyle donörlerden alınan fibroblast, epitel hücreleri ve T lenfositler kullanılarak oluşturulan insan astım bronş mukoza modelinde, astımlıların yapısal hücrelerinin (epitel hücreleri ve fibroblastlar) T hücrelerin apoptozise gidiş süreçlerini bakıldıklarını göstermişlerdir. Söz konusu hücreler T hücrelerin üzerindeki bu etkilerini DNA fragmentasyonunu baskılamak ve pro-apoptotik moleküllerin (Bcl-2-ilişkili X protein ve Fas ligand) ekspresyonunu baskılamak suretiyle gerçekleştirmişlerdir.⁸⁴ Sağlıklı bireylerin hücrelerinden oluşturulan modelde ise böyle bir etki görülmemiştir. Yazarlar, bronş mukozasının yapısal hücrelerinin T lenfositlerin hayat sürelerini uzatması suretiyle astımda inflamasyonun regülasyonunda yaşamsal rol oynayabileceklerini ileri sürmektedirler.

Hava kirleticilerin hava yolları ve akciğer hücreleri üzerindeki toksik etkileri uzun yıllardır araştırmaya konusu olmuştur. Mayer ve arkadaşlarının 1990'larda yaptıkları çalışmalarda, O₃'ün sağlıklı bireyleri akciğer biyopsilerinden elde edilen fibroblast kültürlerinde ölüme yol açtığı ve doz arttıkça bu etkinin arttığını göstermişlerdir.⁸⁶ Benzer çalışmalara bu ga-

zın makrofaj benzeri hücreler.⁸⁷ ile sağlıklı kimselerin BAL sıvılarından elde edilen alveolar makrofajların⁸⁸ canlılığını azalttığı bildirilmiştir. Diğer yandan, son zamanlarda yapılan bir çalışmada da, O₃'ün ratların akciğer hücrelerinin yaşam siklusünü etkileyebileceği ileri sürülmüştür.⁸⁹ Çalışmada, ratlar değişen konsantrasyonlarda O₃'e maruz bırakılmış ve elde edilen BAL hücreleri ovalbumin ile duyarlaştırılmış T-hücreleri ile birlikte kültür ortamında inkübe edilmiş, sonuçta O₃'a maruz bırakılan ratların BAL hücrelerinde daha fazla proliferasyon olduğu gözlenmiştir. Buna dayanarak yazarlar O₃'ün rat akciğerlerinde antijen sunucu aktiviteyi artırdığını ileri sürmüşlerdir.⁸⁹ Diğer yandan, DEP ve PM_{2,5} gibi partiküller ile yapılan çalışmalarda bu kirlleticilerin fare makrofajlarında düşük dozlarda proliferasyona, daha yüksek dozlarda ise apoptozise yol açtiklerini göstermiştir.^{90,91} PM₁₀ ile yapılan araştırmalar, bu partiküllerin insan A549 solunum yolu hücre dizilerinde "cell line" DNA kırıklarına ve apoptozise yol açtığını göstermiştir.⁹² Bundan başka, yüksek konsantrasyonlardaki DEP, insan bronş epitel hücrelerinin ölümüne yol açmış, buna "heme oxygenase-1", "c-jun N-terminal kinase (JNK)" aktivasyonu gibi oksidatif strese duyarlı belirteçler ve sinyal iletim yollarının aktivasyonu ile IL-8 sentezinde artış eşlik etmiştir.⁹³

Yakın dönemlerde, DEP ile yaptığımız çalışmalarda bu partiküllerin A549 solunum yolu hücre dizilerinin ("cell line") canlılığı ("viability"), hücre siklusü ve hücre ölümü (apoptozis/ nekrozis) üzerine olan etkilerini araştırdık. İlginç olarak 5-200µg/ml konsantrasyonlarındaki DEP'nin A549 hücre canlılığını anlamlı olarak artırdığını saptadık. Bu durumun hücre proliferasyonu ile ilişkisine baktığımızda 10µg/ml DEP'nin S fazında (protein sentezinin yapıldığı, hücrenin bölünmeye hazırlandığı faz) bulunan hücre sayısını anlamlı olarak artırdığını, yani hücrelerin proliferasyonunu indüklediğini saptadık. Aynı süreçte hücre apoptozisine baktığımızda, 10µg/ml DEP'nin geç apoptotik ve erken nekrotik hücre oranını azalttığını, yani hücre ölümünü baskıladığını bulduk. Ortama N-acetylcysteine gibi antioksidanlar ile JNK, 'extracellular regulated kinase' (ERK) ve NF-κB gibi oksidatif strese duyarlı sinyal iletim yollarını ve transkripsiyon faktörlerini inhibe eden ajanlar koyduğumuzda DEP'nin bu etkilerinin baskılandığını gözledik. Apoptozis ile ilişkili proteinlerin rolünü araştırdığımızda, oksidatif strese bağlı hücre hasarlanmasında düzeyi artarak hücrenin apoptozise gidişinde rol oynayan p21 protein gen ve protein ekspresyonunun baskılandığını gözledik.⁹⁴ Hücrelerdeki infalamtuar sitokin salınımının bu süreç ile ilişkili olup olmadığını araştırdığımız son çalışmalarımızda 10µg/ml DEP'nin IL-8 salınımını artırırken, daha yüksek konsantrasyonlarının (50-400µg/ml) bu sitokin salınımını baskıladığını bulduk. Tam tersine, yüksek DEP konsantrasyonu (400µg/ml) GM-CSF salınımını anlamlı olarak artırdı.⁹⁵ Bu bulgularımız, DEP'nin hücre düzeyinde oksidatif strese yol açarak bir yandan solunum yolu epitelinin prolife-

rasyonunu artırırken, diğer yandan ölümünü baskıladığını, bu sürece hücre ölümünü düzenleyen proteinlerin ve inflamatuvar medyatör salınımındaki değişikliklerin eşlik edebileceğini düşündürmektedir.

Özetle hava kirleticileri astıma bağlı mortaliteyi artırmak suretiyle bu hastaların yaşam sürelerinin kısalmasına yol açabilirler. Diğer yandan, astımlı astaların semptomlarında artışa, solunum fonksiyonlarında bozulmaya, hastalıklarının alevlenmesine ve hastane yatışlarında artışa neden olabilirler. Hava kirleticileri, özellikle çocuklar gibi hassas gruplarda kabul edilen güvenilir sınırların altında bile olumsuz etkilerini gerçekleştirebilirler. Uzun dönemde astım prevalansında artışa yol açabilirler. Yine çocuklarda, akciğer gelişimini olumsuz yönde etkileyerek astım gelişimine katkıda bulunabilirler. Hava kirleticilerin etkilerinin altında yatan mekanizmalara bakıldığında; hava yolu inflamasyonuna yol açtıkları ve hava yollarının allerjene cevabını modifiye edebildikleri gösterilmiştir. Hücre düzeyinde yapılan çalışmalar, hava kirleticilerin hücrede oksidatif yükü artırmak suretiyle bir yandan inflamatuvar cevabı tetiklerken, diğer yandan hücrenin yaşam sürecini etkileyerek astım gelişimine katkıda bulunabileceklerini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Rusznak C, Bayram H, Devalia JL, Davies RJ. Impact of the environment on allergic lung diseases. *Clin Exp Allergy* 1997; 27 (suppl 1): 26-35.
2. Elbir T, Müezzinoğlu A, Bayram A. Evaluation of some air pollution indicators in Turkey. *Environ Int.* 2000; 26: 5-10.
3. Bayram H. Türkiye'de hava kirliliği sorunu: Nedenleri, alınan önlemler ve mevcut durum. *Toraks Dergisi* 2005; 6:159-65.
4. Chen B, Hong C, Kan H. Exposures and health outcomes from outdoor air pollutants in China. *Toxicology* 2004; 198: 291-300.
5. Pande JN, Bhatta N, Biswas D, ve ark. Outdoor air pollution and emergency room visits at a hospital in Delhi. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2002; 44: 13-9.
6. Samet JM, Marbury MC, Spengler JH. Health effects and sources of indoor air pollution-Part I. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 136: 1486-1508.
7. Bayram H, Dikensoy Ö. Hava kirliliği ve solunum sağlığına etkileri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54(1): 80-89.
8. Samet JM, Dominici F, Currier FC, ve ark. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987-1994. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1742-9.
9. Sunyer J, Basagana X, Belmonte J, Anto JM. Effect of nitrogen dioxide and ozone on the risk of dying in patients with severe asthma. *Thorax.* 2002; 57: 687-93.
10. Samoli E, Aga E, Touloumi G, ve ark. Short-term effects of nitrogen dioxide on mortality: an analysis within the APHEA Project. *Eur Respir J* 2006; 27: 1129-1137.
11. Pope CA III, Dockery DW, Spengler JD, Raizenne ME. Respiratory health and PM10 pollution. A daily time series analysis. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144: 668-674
12. Schwartz J, Slatter D, Larson TV, ve ark. Particulate air pollution and hospital emergency visits for asthma in Seattle. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 826-831.
13. Wordley J, Walters S, and Ayres JG. Short term variations in hospital admission and mortality and particulate air pollution. *Occup Environ Med.* 1997; 54: 108-116
14. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, ve ark. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. *Air pollution and health: A European approach.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1860-6.

15. Ho WC, Hartley WR, Myers L, ve ark. Air pollution, weather, and associated risk factors related to asthma prevalence and attack rate. *Environ Res.* 2007;104:402-9.
16. Buchdal R, Parker A, Stebbings T, Babiker A. Association between air pollution and acute childhood wheezy episodes: prospective observational study. *B M J.* 1996; 312: 661-665.
17. Sunyer J, Spix C, Quenel P, ve ark. Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA project. *Thorax.* 1997; 52: 760-65.
18. Babin SM, Burkom HS, Holtry RS, ve ark. Pediatric patient asthma-related emergency department visits and admissions in Washington, DC, from 2001-2004, and associations with air quality, socio-economic status and age group. *Babin SM, ve ark. Environ Health* 2007; 21; 6:9.
19. Lin M, Chen Y, Burnett RT, "ve ark. " Effect of short-term exposure to gaseous pollution on asthma hospitalisation in children: a bi-directional case-crossover analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57:50-5.
20. O'Connor GT, Neas L, Vaughn B, ve ark. Acute respiratory health effects of air pollution on children with asthma in US inner cities. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1133-1139.
21. Berktaş M and Bircan A. Effects of atmospheric sulphur dioxide and particulate matter concentrations on emergency room admissions due to asthma in Ankara. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51: 231-238.
22. Tomaç N, Demirel F, Acun C, Ayoğlu F. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc.* 2005;26:397-402.
23. Chauhan AJ, Inskip HM, Linaker CH, ve ark. Personal exposure to nitrogen dioxide (NO₂) and the severity of virus-induced asthma in children. *Lancet.* 2003;361:1939-44.
24. Peters JM, Avol E, Gauderman WJ, ve ark. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. II. Effects on pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159: 768-775.
25. Dockery DW, Pope CA III. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health.* 1994; 15: 107-132.
26. Ishizaki T, Koizumi K, Ikemuri R, ve ark. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy.* 1987; 58: 265-270.
27. von Mutius E, Fritzsche C, Weiland SK, ve ark. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *B M J.* 1992; 305: 1395-1399.
28. Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, ve ark. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J.* 1999;14:862-70.
29. Nicolai T, Carr D, Weiland SK, ve ark. Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children. *Eur Respir J.* 2003; 21: 956-963.
30. Boezen HM, van der Zee SC, Postma DS, ve ark. Effects of ambient air pollution on upper and lower respiratory symptoms and peak expiratory flow in children. *Lancet* 1999; 353: 874-78.
31. Ryan PH, LeMasters G, Biagini J, ve ark. Is it traffic type, volume, or distance? Wheezing in infants living near truck and bus traffic. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:279-84.
32. Keleş N, Ilıcalı OC, Değer K. Impact of air pollution on prevalence of rhinitis in Istanbul. *Arch Environ Health* 1999; 54:48-51.
33. McConnell R, Berhane K, Gilliland F. Prospective study of air pollution and bronchitic symptoms in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 790-797.
34. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, ve ark. Asthma in exercising children exposed to ozone: A cohort study. *Lancet* 2002; 359: 386-91.

35. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, ve ark. GINI Study Group; LISA Study Group. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1331-7.
36. Peters JM, Avol E, Gauderman WJ, ve ark. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. II. Effects on pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159: 768-775.
37. Avol EL, Gauderman WJ, Tan SM, ve ark. Respiratory effects of relocation to areas of differing air pollution levels. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 207-72.
38. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, ve ark. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med.* 2004;351:1057-67.
39. Gauderman WJ, Vora H, McConnell R, ve ark. Effect of exposure to traffic on lung development from 10 to 18 years of age: a cohort study. *Lancet.* 2007;369:71-7.
40. von Mutius E. Relation of indoor heating with asthma, allergic sensitisation, and bronchial responsiveness: survey of children in South Bavaria. *B M J.* 1996; 312: 448-50.
41. Bayram H, Saka G, Ceylan A, ve ark. The influence of indoor environment on the prevalence of symptoms related to asthma and allergic disease in Diyarbakir, southeast Turkey. *Eur Respir J.* 2002 ; 20 (suppl.38) : 131s.
42. Wong GW, Ko FW, Hui DS, ve ark. Factors associated with difference in prevalence of asthma in children from three cities in China: multicentre epidemiological survey. *BMJ* 2004;329:486.
43. Kattan M, Gergen PJ, Eggleston P, ve ark. Health effects of indoor nitrogen dioxide and passive smoking on urban asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:618-24.
44. Mi YH, Norbäck D, Tao J, ve ark. Current asthma and respiratory symptoms among pupils in Shanghai, China: influence of building ventilation, nitrogen dioxide, ozone, and formaldehyde in classrooms. *Indoor Air* 2006;16:454-64.
45. Peden DB. Mechanisms of pollution-induced airway disease: in vivo studies. *Allergy.* 1997; 52 (suppl 38): 37-44.
46. Stenfors N, Nordenhall C, Salvi SS, ve ark. Different airway inflammatory responses in asthmatic and healthy humans exposed to diesel. *Eur Respir J* 2004; 23:82-6.
47. Devlin RB, McDonnell WF, Mann R, ve ark. Exposure of humans to ambient levels of ozone for 6.6 hours causes cellular and biochemical changes in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1991; 4: 72- 81.
48. Aris RM, Christian D, Hearne PQ, ve ark. Ozone-induced airway inflammation in human subjects as determined by airway lavage and biopsy. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148: 1363-1372.
49. Broeckaert F, Arsalane K, Hermans C, ve ark. Lung epithelial damage at low concentrations of ambient ozone. *Lancet.* 1999; 353: 900-901.
50. Scannell C, Chen L, Aris RM, ve ark. Greater ozone-induced inflammatory responses in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 24-29.
51. Peden DB, Boehlecke B, Horstman D, Devlin R. Prolonged acute exposure to 0.16 ppm ozone induces eosinophilic airway inflammation in asthmatic subjects with allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100: 802-808.
52. Bosson J, Stenfors N, Bucht A, ve ark. Ozone-induced bronchial epithelial cytokine expression differs between healthy and asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:777-82.
53. Sandström T, Stjernberg N, Eklund A, ve ark. Inflammatory cell responses in bronchoalveolar lavage fluid after nitrogen dioxide exposure of healthy subjects: dose-response study. *Eur Respir J.* 1991; 3: 332-339.
54. Devlin RB, Horstman DP, Gerrity TR, ve ark. Inflammatory response in humans exposed to 2.0 ppm Nitrogen Dioxide. *Inhal Toxicol.* 1999; 11: 89-109.
55. Jörres R, Nowak D, Grimminger F, ve ark. The effect of 1 ppm nitrogen dioxide on bronchoalveolar lavage cells and inflammatory mediators in normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J.* 1995; 8: 416-424.

56. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, ve ark. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med.* 2007 Dec 6;357(23):2348-58.
57. Molfino NA, Wright SC, Katz I, ve ark. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet.* 1991; 338: 199-203.
58. Tunnicliffe WS, Burge PS, Ayres JG. Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet.* 1994; 344: 1733- 1736.
59. Devalia JL, Rusznak C, Herdman MJ, ve ark. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. *Lancet.* 1994; 344: 1668-1671.
60. Wjst M, Heinrich J, Liu P, ve ark. Indoor factors and IgE levels in children. *Allergy.* 1994; 49: 766-771.
61. Diaz-Sanchez D. The role of diesel exhaust particles and their associated polyaromatic hydrocarbons in the induction of allergic airway disease. *Allergy.* 1997; 52 (suppl 38): 52-56.
62. Wang J, Devalia JL, Duddle JM, ve ark. The effect of exposure for six hours to nitrogen dioxide (NO₂) on early phase nasal response to allergen challenge in patient with a history of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96: 669-676.
63. Samet JM, Noah TL, Devlin RB, ve ark. Effect of ozone on platelet activating factor production in phorbol-differentiated HL60 cells, a human bronchial epithelial cell line (BEAS 56) and primary human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1992; 7: 514-522.
64. Arsalane K, Gosset P, Vahnee D, ve ark. Ozone stimulates synthesis of inflammatory cytokines by alveolar macrophages in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995; 13: 60-68.
65. Devalia JL, Bayram H, Rusznak C, ve ark. Mechanisms of pollution-induced airways disease - in vitro studies in the upper and lower airways. *Allergy.* 1997; 52 (suppl 38): 45-51.
66. Bayram H, Devalia JL, Khair OA, ve ark. Effect of loratadine on nitrogen dioxide (NO₂)-induced changes in electrical resistance and release of inflammatory mediators from cultured human bronchial epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 93-99.
67. Rusznak C, Devalia JL, Sapsford RJ, Davies RJ. Ozone-induced mediator release from human bronchial epithelial cells in vitro and the influence of nedocromil sodium. *Eur Respir J.* 1996; 9: 2296- 2305.
68. Bayram H, Rusznak C, Khair OA, ve ark. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the permeability of bronchial epithelial cell cultures of non-asthmatic and asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32: 1285 - 1292.
69. Bayram H, Sapsford RJ, Abdelaziz MM, Khair OA. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the release of pro-inflammatory mediators from bronchial epithelial cells of non-atopic non-asthmatic subjects and atopic asthmatic patients, in vitro. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 287-294.
70. Bayram H, Devalia JL, Sapsford RJ, ve ark. The effect of diesel exhaust particles on cell function and release of inflammatory mediators from human bronchial epithelial cells in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998; 18: 441-448.
71. Bayram H, Devalia JL, Khair OA, ve ark. Comparison of ciliary activity and inflammatory mediator release from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients and the effect of diesel exhaust particles in vitro. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 771-782.
72. Ercan H, Birben E, Dizdar EA, ve ark. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(5):1097-104.
73. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 2002; 360: 1233-4.
74. Savov JD, Whitehead GS, Wang J, ve ark. Ozone-induced acute pulmonary injury in inbred mouse strains. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 30: 1-9.
75. Samet JM, Hatch GE, Horstman D, ve ark. Effect of antioxidant supplementation on ozone-induced lung injury in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 819-25.

76. Lundborg M, Johard U, Lastbom L, ve ark. Human alveolar macrophage phagocytic function is impaired by aggregates of ultrafine carbon particles. *Environ Res* 2001; 86: 244-53.
77. Stearns RC, Paulauskis JD, Godleski JJ. Endocytosis of ultrafine particles by A549 cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 108-15.
78. Beck-Speier I, Dayal N, Karg E, ve ark. Agglomerates of ultrafine particles of elemental carbon and TiO₂ induce generation of lipid mediators in alveolar macrophages. *Environ Health Perspect* 2001; 109 (Suppl 4): 613-8.
79. Baulig A, Garlatti M, Bonvallot V, ve ark. Involvement of reactive oxygen species in the metabolic pathways triggered by diesel exhaust particles in human airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;285(3):L671-9.
80. Nel AE, Diaz-Sanchez D, Li N. The role of particulate pollutants in pulmonary inflammation and asthma: evidence for the involvement of organic chemicals and oxidative stress. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:20-6.
81. Mukae H, Vincent R, Quinlan K, ve ark. The effect of repeated exposure to particulate air pollution (PM₁₀) on the bone marrow. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 201-9.
82. Wu W, Samet JM, Ghio AJ, Devlin RB. Activation of the EGF receptor signaling pathway in airway epithelial cells exposed to Utah Valley PM. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: 483-9.
83. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, ve ark. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2 Suppl):S2-17.
84. Darveau ME, Jacques E, Rouabhia M, ve ark. Increased T-cell survival by structural bronchial cells derived from asthmatic subjects cultured in an engineered human mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:692-9.
85. Cohen L, E X, Tarsi J, Ramkumar T, ve ark. NHLBI Severe Asthma Research Program (SARP). Epithelial cell proliferation contributes to airway remodeling in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):138-45.
86. Mayer D, Branscheid D. Exposure of human lung fibroblasts to ozone: Cell mortality and hyaluronan metabolism. *J Toxicol Environ Health* 1992; 35: 235-46.
87. Samet JM, Noah TL, Devlin RB, ve ark. Effect of ozone on platelet activating factor production in phorbol-differentiated HL60 cells, a human bronchial epithelial cell line (BEAS 56) and primary human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1992; 7: 514-522.
88. Devlin RB, McKinnon KP, Noah T, ve ark. Ozone-induced release of cytokines and fibronectin by alveolar macrophages in vitro. *Am J Physiol* 1994; 266: 612-9.
89. Koike E, Watanabe H, Kobayashi T. Exposure to ozone enhances antigen-presenting activity concentration dependently in rats. *Toxicology* 2004; 197: 37-46.
90. Koike E, Hirano S, Shimojo N, Kobayashi T. cDNA microarray analysis of gene expression in rat alveolar macrophages in response to organic extract of diesel exhaust particles. *Toxicol Sci* 2002; 67: 241-6.
91. Timblin CR, Shukla A, Berlinger I, ve ark. Ultrafine airborne particles cause increases in protooncogene expression and proliferation in alveolar epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 179: 98-104.
92. Alfaro-Moreno E, Martinez L, Garcia-Cuellar C, ve ark. Biologic effects induced in vitro by PM₁₀ from three different zones of Mexico City. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 715-20.
93. Li N, Wang M, Oberley TD, ve ark. Comparison of the prooxidative and proinflammatory. Effects of organic diesel exhaust particle chemicals in bronchial epithelial cells and macrophages. *J Immunol* 2002; 169: 4531-41.
94. Bayram H, Ito K, Issa R, ve ark. Regulation of human lung epithelial cell numbers by diesel exhaust particles. *Eur Respir J* 2006; 27: 705-713.
95. Bayram H, Göğebakan B, Dikensoy Ö, Ekinci E. Dizel egzoz partiküllerinin insan akciğer epitel hücre canlılığı ve bu hücrelerden inflamatuvar sitokin salınımına etkisi. *Türk Toraks Derneği 11. Yıllık Kongresi, Kongre Kitabı* 2008.



İndeks

- A**
- Adam-33 geni; 10, 20
Adrenalin (*bkz* epinefrin)
Aeroallerjen, 201
Akarlar, 212
Allerjen ekstreleri, 107
Allerjen immünoterapisi (*bkz* spesifik immünoterapi)
Allerjen spesifik immünoterapi (*bkz* spesifik immünoterapi)
Allerjen; 1, 102, 201, 229, 423,
Allerjik eozinofilik özofajit, 184
Allerjik konjunktivit, 42, 99
Allerjik rinit, 27, 99, 262, 409,
Mesleki rinit, 271
Mevsimsel allerjik rinit, 263
Alternatif tedaviler; 94, 429
Akupunktur, 429
Aromaterapi, 429
Ayurveda, 431
Hipnoterapi, 429
Homeopati, 429, 433
Kampo, 431
Mağara tedavisi, 431
Marihuana, 429
Naturopati, 429
Spinal maniplasyon, 433
Yoga, 429
Aminokaproik asit, 361
Anafilaksi; 182, 287
İdiopatik anafilaksi, 298
Perioperatif anafilaksi, 295
Anafilatoksin, 291
Analjezik intoleransı, 281
Androjenler, 360
Angiotensin konverting enzim inhibitörleri, 353
Anjioödem, 46, 247
Anti- IgE; 28, 38, 59, 91, 116
Antifibrinolitik, 361
Antihistaminik; 40, 42, 238, 274, 312,
Antikolinerjik, 40, 83, 278
Antilökotrien (*bkz* Lökotrien reseptör antagonistleri)
Antilökotrienler (*bkz* lökotrien reseptör antagonistleri)
Arı allerjisi, 297, 333
Astım, 27, 72, 409, 429, 433.
Aspirinle indüklenen astım, 282
Astım atağı, 77
Astım kampları, 123
Astım tedavisi, 41, 59
Astım ve spor, 124
Astımda atak tedavisi, 77
Astımda genetik, 15
Gebelik ve astım, 133
Noktürnal astım, 404
Premenstrüel astım, 133, 137
Atopi, 1, 16, 408,
Atopik dermatit, 27, 44, 227,
Azathioprine; 45, 240
B
B hücre,8
Bazofil, 31
BCG aşısı, 382
Besin allerjisi (*bkz* gıda allerjisi)
Beta-2 adrenoreseptör, 19
Beta-2 agonist (*bkz* betamimetikler)
Betabloker ilaçlar, 313
Betamimetikler; 59, 82, 90,
Bronş hiperreaktivitesi, 16
Bupropion, 417
C
C1 inhibitör konsantransı, 358
CD14, 17
CD8+ hücre, 8
Churg-Strauss sendromu, 36
D
Danazol, 360
Dekonjestan; 40, 277

Dendritik hücre, 3
 Dendritik hücre, 30
 Deri testleri, 152, 184, 197, 269, 339, 421,
 Intradermal test, 421
 Patch testi, 421
 Prick test, 421
 Scratch test, 421
 Dermografizm, 252
 Domestik akarlar, 214

E

Egzersize bağlı allerji, 298
 Ekzema, 227
 Eozinofil katyonik protein (ECP), 27
 Eozinofil, 5, 31, 184,
 Epinefrin (adrenalin), 82, 311,
 Epitelyal Hücre, 3
 Ev tozları, 273
 Ev tozu akarları, 209
 Ev tozu, 209

F

Fototerapi, 241

G

Gıda allerjisi; 48, 177

H

Hamamböceği, 221
 Hasta bina sendromu, 391
 Hava kirliliği, 443
 Hava yolu inflamasyonu, 1
 Hayvansal allerjen, 220
 Helyum-oksijen, 84
 Hereditör anjiödem; 310, 349
 Tip I anjiödem, 349
 Tip II anjiödem, 349
 Tip III anjiödem, 354

Hışiltı(vizing), 67

Hidrasyon, 238

Hijyen hipotezi, 381

Histamin, 304

I-İ

IgE (*bkz* İmmünglobulin E)

İlaç alerjisi; 50, 141

 Karbapenem, 170

 Monobaktam allerjisi, 170

 Penisilin allerjisi, 154, 167

 Sefalosporin allerjisi, 168

İlaç ile desensitizasyon, 160

 Penisilin ile desensitizasyon, 171

İlaç provokasyon testleri, 158

İmmünglobulin E (IgE), 27

 Spesifik IgE; 1, 27, 104, 106, 269, 339,

 Total IgE; 16

İmmünoterapi (*bkz* spesifik immünote-
 rapisi)

İnek sütü allerjisi, 178, 185

İnsan lökosit antijeni (HLA), 18

İnterlökin-4, 13, 17

İrritanlar, 230, 237,

K

Kallikrein inhibitörleri, 359

Kedi allerjisi, 220

Ketamin, 84

Kortikosteroid, 28, 79, 83, 312

 İnhale steroid, 29, 33, 59, 89

 Nazal steroid, 33, 35, 276

 Sistemik steroid; 34, 45, 59, 240

 Steroid krem, 34

 Topikal steroid, 44, 238

Köpek allerjisi, 220

Kromon, 28, 36, 40, 59, 90, 278,

L

Lateks allerjisi, 191

 Lateks desensitizasyonu, 194

 Lateks meyve sendromu, 196

Lateks allerjisi, 297

Lenfositler, 30

Lökotrien antagonistleri (*bkz* Lökotri-
 en reseptör antagonistleri)

Lökotrien düzenleyici ilaçlar (*bkz* anti-
 lökotrienler)

Lökotrien reseptör antagonistleri; 28,
 35, 40, 59, 88, 277,

M

Magnezyum sülfat, 83

Makrofaj, 30

Mantarlar, 218

Mast hücre, 5, 30,

Matriks metalloproteinaz, 10

Mekanik ventilasyon, 84

Metilksantin, 37, 59, 83, 89,

Mikobakteriler, 381

Monosit, 30

Mycobacterium vaccae, 386

Nazal nitrik oksit, 270

N

Nazal polip, 281

Nazal provokasyon, 270

Nonallerjik rinit , 270

Eozinofili ile birlikte nonallerjik rinit, 270

Gıdalarla ortaya çıkan rinit, 271

Hormonal rinit, 271

İlaçlara bağlı rinit, 271

İnfeksiyöz rinosinüzit, 270

Senil rinit, 271

Nötrofil, 5, 31

O

Obstruktif uyku apne sendromu (*bkz* uyku apne sendromu)

Oksidatif stres, 453

Oksijen, 80

Oral allerji sendromu, 181

Oral kandidazis, 88

Otoantijenler, 230

P

Pasif transfer testi, 421

Polen allerjisi, 204

Polen takvimi, 207

Polen-gıda allerji sendromu (*bkz* oral allerji sendromu)

Polenler, 202, 273

Polinosis, 205

Rekombinant allerjenler, 115

Rekombinant c1 inhibitörü, 359

Remodelling (*bkz* yeniden yapılanma)

Restoran sendromları, 309

Çin restoranı sendromu, 309

S

Sigara, 413

Siklosporin; 43, 45, 240

Spesifik immünoterapi 40, 43, 91, 97, 240, 278, 297

Cluster immünoterapi, 98

Intranazal immünoterapi, 114

Oral immünoterapi, 114

Peptid aşı, 115

Rush immünoterapi, 98

Sublingual immünoterapi, 113

Venom immünoterapisi; 53, 341,

Stres, 229

T

T regülatuar hücre; 7, 104.

Taze dondurulmuş plazma, 358

Teofilin (*bkz* metilksantin)

TGF- β , 9

Th1 hücre, 6

Th17 hücre, 7

Th2 hücre, 6

TNF- α , 20

Topikal antibiyotikler, 45

Topikal kalsinörin inhibitörleri; 44, 239

Total IgE (*bkz* İmmünglobulin E)

Traneksamik asit, 361

Triptaz, 305

Tüberküloz, 383

Ü-Û

Uyku apne sendromu, 401, 406

Uyku, 401

Ürtiker; 46, 247,

Akuajenik ürtiker, 253

Akut ürtiker, 249

Egzersizle indüklenen ürtiker, 253

Fiziksel ürtiker, 251

Gecikmiş basınç ürtikeri, 252

Isı ürtikeri, 252

Kolinergic ürtiker, 253

Kontakt ürtiker, 253

Kronik ürtiker, 250

Soğuk ürtikeri, 252

Solar ürtiker, 252

Vibratuar ürtiker, 253

V

Varenciline, 417

VEGF, 10

Venom allerjisi, 51, 99

Venom immünoterapisi (*bkz* spesifik immünoterapi)

Vizing (*bkz* hisiltı).

Vizing fenotipleri, 70

Y

Yaşam kalitesi, 361

Yeniden yapılanma(remodeling); 9, 27

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No:3
06410 Sıhhiye/Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7/2 Esentepe/İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KOŞUYOLU ŞUBE

Koşuyolu Caddesi No: 51/1
Koşuyolu-Kadıköy/İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...
0505 734 13 13

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



ISBN 978-975-277-288-5



9 789752 772885