

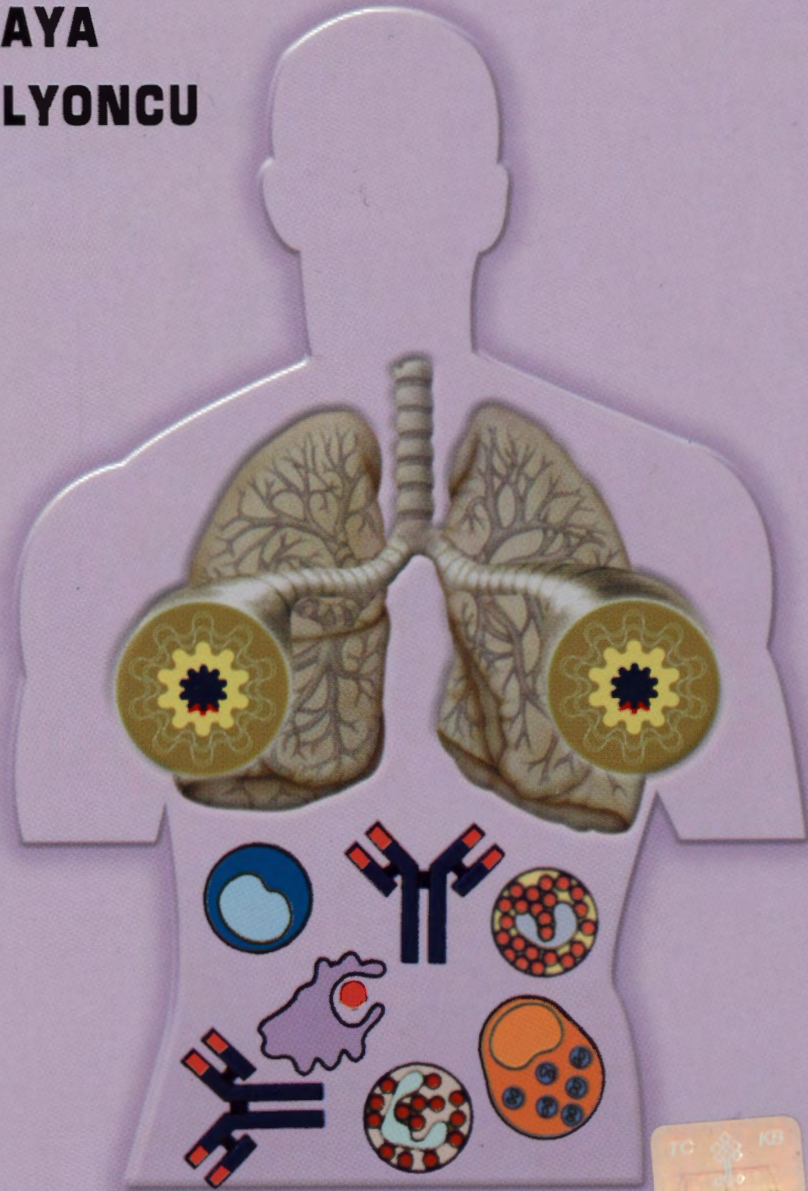
ASTIM

ve EŞLİK EDEN DURUMLAR

Editörler

Gül KARAKAYA

A. Fuat KALYONCU



Ankara 2004



ASTİM

ve EŞLİK EDEN DURUMLAR

Editörler

Gül KARAKAYA

A. Fuat KALYONCU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Erişkin Allerji Ünitesi, ANKARA

Tel: (0 312) 305 15 31 - 305 17 21

Faks: (0 312) 310 08 09

e-posta: kalyon@ada.net.tr

bilimsel tıp
yayınevi

BİLİMSEL TIP YAYINEVİ

Bükreş Sokak No: 3/20 Kavaklıdere-ANKARA

Tel: (0312) 426 47 47 • 466 23 11

Faks: (0312) 426 93 93

e-posta: bilimsel@tr.net

ASTİM ve EŞLİK EDEN DURUMLAR

Gül KARAKAYA, A. Fuat KALYONCU

1. Baskı
Ankara-2004

Bu kitabın tüm hakkı editörlerine aittir. Yazılı izin alınmaksızın bir kısmı ya da tümü basılamaz, fotokopi, kayıt, tekrar çoğaltma gibi elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılamaz ve yayınlanamaz. Kaynak gösterilerek kısa alıntılar yapılabilir.

ISBN
975-6986-79-4

Dizgi ve Baskı

bilimsel tıp
yayınevi

BİLİMSEL TIP YAYINEVİ
Bükreş Sokak No: 3/20 Kavaklıdere-ANKARA
Tel: (0312) 426 47 47 • 466 23 11
Faks: (0312) 426 93 93
e-posta: bilimsel@tr.net

ITHAF

Bu kitap, ülkemizde araştırma ile uğraşan bilim insanlarına ithaf edilmiştir.

Gül KARAKAYA & A. Fuat KALYONCU

YAZARLAR

Dr. Ahmet BAŞARAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara.

Uzm. Dr. Bülent BOZKURT

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Allerji Ünitesi, Ankara.

Uzm. Dr. Gonca BOZTEPE

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Prof. Dr. Lütü ÇÖPLÜ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Doç. Dr. Ahmet Uğur DEMİR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Dr. Begüm ERGAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Prof. Dr. Bilun GEMİCİOĞLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

Prof. Dr. Serdar GÜNALP

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara.

Prof. Dr. İbrahim C. HAZNEDAROĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Ünitesi, Ankara.

Doç. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Prof. Dr. A. Fuat KALYONCU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Allerji Ünitesi, Ankara.

Prof. Dr. Tülay KANSU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara.

Prof. Dr. Ayşen KARADUMAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Doç. Dr. Gül KARAKAYA

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

Dr. Harun KILIÇ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Prof. Dr. Yeşim GÖKÇE KUTSAL

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
Ankara.*

Dr. Aylin MAVİOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara.

Prof. Dr. Metin ÖNERCİ

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara.*

Uzm. Dr. Cansın SAÇKESEN

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Astma ve Allerji Ünitesi, Ankara.*

Prof. Dr. Bülent SİVRİ

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Gastroenteroloji Ünitesi, Ankara.*

Uzm. Dr. Zeynep AYTEMUR SOLAK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.

Prof. Dr. Bülent E. ŞEKEREL

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Astma ve Allerji Ünitesi, Ankara.*

Prof. Dr. Lale TOKGÖZOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Dr. Tolga İ. TURGUT

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara.

Dr. Oya ÜNAL

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
Ankara.*

Doç. Dr. M. Kâzım YAZICI

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara.

İÇİNDEKİLER

Önsöz	11
Bronş Hiperreaktivitesi	13
<i>Prof. Dr. Bilun GEMİCİOĞLU</i>	
Atopi, Allerji ve Astım	25
<i>Doç. Dr. Gül KARAKAYA</i>	
Eozinofili	33
<i>Prof. Dr. İbrahim C. HAZNEDAROĞLU</i>	
Astım ve Rinit: Tek Hava Yolu, Tek Hastalık	39
<i>Uzm. Dr. Bülent BOZKURT</i>	
Nazal Polipozis	49
<i>Prof. Dr. Metin ÖNERCİ</i>	
Astımda Hijyen Hipotezi ve Risk Faktörleri	55
<i>Uzm. Dr. Zeynep AYTEMUR SOLAK</i>	
Besin Allerjisi	79
<i>Uzm. Dr. Cansın SAÇKESEN, Prof. Dr. Bülent E. ŞEKEREL</i>	
İlaç Allerjisi	101
<i>Prof. Dr. A. Fuat KALYONCU</i>	
Gastroözefageal Reflü Hastalığı	119
<i>Prof. Dr. Bülent SİVRİ</i>	
Hipertansiyon	133
<i>Dr. Harun KILIÇ, Prof. Dr. Lale TOKGÖZOĞLU</i>	

Kalp Yetmezliği ve Solunum Sistemi	155
<i>Dr. Harun KILIÇ, Prof. Dr. Lale TOKGÖZOĞLU</i>	
Astım ve Psikiyatri	169
<i>Dr. Tolga İ. TURGUT, Doç. Dr. M. Kâzım YAZICI</i>	
Astım ve Uyku	187
<i>Doç. Dr. Ahmet Uğur DEMİR</i>	
Migren	199
<i>Dr. Aylin MAVİOĞLU, Prof. Dr. Tülay KANSU</i>	
Atopik Dermatit	209
<i>Uzm. Dr. Gonca BOZTEPE, Prof. Dr. Ayşen KARADUMAN</i>	
Astım ve Göz Hastalıkları	219
<i>Doç. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR</i>	
Osteoporoz ve Sırt Ağrısı	237
<i>Dr. Oya ÜNAL, Prof. Dr. Yeşim GÖKÇE KUTSAL</i>	
Gebelik	261
<i>Dr. Ahmet BAŞARAN, Prof. Dr. Serdar GÜNALP</i>	
Menopoz	271
<i>Dr. Ahmet BAŞARAN, Prof. Dr. Serdar GÜNALP</i>	
Vokal Kord Disfonksiyonu	279
<i>Doç. Dr. Gül KARAKAYA</i>	
Churg-Strauss Sendromu	285
<i>Doç. Dr. Gül KARAKAYA</i>	
Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis	297
<i>Uzm. Dr. Bülent BOZKURT</i>	
Bronş Astımı ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Birlikte Olabilir mi?	315
<i>Dr. Begüm ERGAN, Prof. Dr. Lütfi ÇÖPLÜ</i>	

Astım Tedavisinde Kullanılan Alternatif ve Tamamlayıcı Tedaviler	327
<i>Doç. Dr. Gül KARAKAYA</i>	
Ülkemizde Astım Tanı ve Tedavisindeki Yanlış Uygulamalar ...	341
<i>Prof. Dr. A. Fuat KALYONCU</i>	
Dizin.....	349

ÖNSÖZ

Astım hastalığı günlük tıp uygulamasında sık karşılaşılan bir sorundur. Yapılan epidemiyolojik araştırmalar ülkemizde astımın erişkinlerde %2-5, çocuklarda ise %5-8 oranında görüldüğünü ortaya koymuş olup, genelde ülkemizde 3.5 milyon astımlı hasta olduğu kabul edilmektedir. Astımlıların hem kendilerine özgü hem de herkes gibi birçok sorunları vardır. Kendilerine özgü astımla ilgili sorunları için genelde göğüs hastalıkları, allerji hastalıkları ve çocuk hastalıkları uzmanlarına başvurumaktadırlar. Ancak toplumdaki birçok kişide görülen hipertansiyon, gastroözefageal reflü, migren, kalp hastalığı, depresyon, glokom vs. gibi sorunları için de diğer tıp branşlarına başvurumaktadırlar. Buradaki tedavilerinin bir bölümü astımlılar için bazı özel ayrıntılı bilgiler gerektirmektedir. Hamile kalan bir astımlının bazı ilaçlarının değiştirilmesi gerekebilir. Astımlılar her antihipertansif ilacı kullanamayabilir, kulak-burun-boğaz kliniklerinde yapılan her ameliyattan yarar görmeyebilirler. Osteoartrit tedavisi için verilen bir nonsteroid analjezik astımlı hastayı atağa sokabilir. İşte elinizdeki kitap bu ihtiyacın olmasından ve karşılanması gerektiğinden yola çıkılarak hazırlanmıştır. Her bir hastalık veya durum ile ilgili bölüm, o konu ile ilgili uzman kişi/kişiler tarafından detaylı bir araştırma sonucunda, günlük tecrübelerle birleştirilerek yazılmıştır.

*Bu kitabın önemli bir özelliği de; ülkemizde bir hastalığın birlikte bulunduğu diğer hastalık ve durumları göz önüne alınarak yazılmış **ilk kitap** olmasıdır. Aslında bütün sık görülen diğer hastalıklarla ilgili bu tür kitapların hazırlanması tıbbi uygulama açısından çok yararlı olacaktır.*

Kitabın yazılması için ilham veren hastalarımıza, konu ile ilgili bilgi ve deneyimlerini aktaran araştırmacı yazar arkadaşlarımıza, dizgi-basım işlerini titizlikle gerçekleştiren Bilimsel Tıp Yayınevi çalışanlarına ve kitabımızı siz meslektaşlarımıza koşulsuz bilimsel desteğiyle ulaştıran, Schering-Plough Tıbbi Ürünler Tic. A.Ş.'ye teşekkür etmeyi bir borç biliyoruz. Yararlı olması dileklerimizle.

Editörler

G. KARAKAYA & A.F. KALYONCU

Bronş Hiperreaktivitesi

Prof. Dr. Bilun GEMİCİOĞLU

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Hava yolları konstrüktör bir uyarana, düz kaslarını kasarak ve lümenini daraltarak cevap verir. **Bronş hiperreaktivitesi** veya **bronş aşırı duyarlılığı**; hava yollarının, konstrüktör bir uyarana bağlı olarak aşırı bir cevapla daralmasıdır. Bu normalden daha düşük dozlardaki uyarana ile meydana gelebilmektedir. Bronş hiperreaktivitesi astımlı olguların tipik bir özelliğidir. Nitekim astım tanımı; "hava yollarının kronik inflamasyonu sonucu oluşan, bronş hiperreaktivitesi, öksürük-dispne-göğüste baskı hissi-hışıltılı solunum nöbetleri ve difüz yaygın çoğunlukla reversibl hava yolu obstrüksiyonunun gözlemlendiği bir hastalıktır" şeklinde belirtilmektedir (1). Bu dört komponentli tanım içinde, bronş hiperreaktivitesi yer alır. Astımda gözlenen inflamasyonun akut belirtileri (bronş obstrüksiyonu, ödem, mukus artışı) ile bronş hiperreaktivitesinde geçici inip çıkma lar gözlenirken, astımda kalıcı yapısal değişikliklerin oluşması ile birlikte kronik hiperreaktivite meydana gelir (2). Astımın derecesi ve verilen kontrol edici tedavinin miktarı ile korelasyon gösterir (2). Bu nedenle bronş hiperreaktivitesini ölçüm metotları ortaya konup, standardize edilmeye çalışılmıştır.

TARİHÇE

İlk olarak 1921 yılında Alexandre ve Paddock, astmatik ve sağlıklı olgularda uyguladıkları deri altı pilokarpin sonrasında gördükleri farklı cevabı "**astmatik solunum**", olarak tarif ederek, bu olgularda bronkokonstrüksiyonun daha erken oluştuğunu göstermişlerdir (3).

1932 yılında Weiss ve arkadaşları, intravenöz (IV) histamin ile astımlı olgularda bronkokonstrüksiyon ve vital kapasite değişimleri meydana gelirken, normal olgularda bunu gözlemediklerini belirtmişlerdir (4). Curry, bu bronko-

konstrüktör cevabın IV histamin formu dışında, intramusküler (IM) ve nebülizer histamin formları ile de olduğunu gözlemlenmiştir (5).

Tiffeneau ve Beauvallet, ilk asetilkolin inhalasyon testi ile astımlı olgularda hava yolu cevabının derecelendirilebileceğini göstermişlerdir (6). Bu günlerden sonra astımın karakteristik bir özelliği olarak bu aşırı cevaplılık çeşitli yönleri ile incelenmiştir.

ETKEN

Astımlı olgularda aşırı bronkokonstrüktör cevaba yol açabilecek pek çok etken bulunmaktadır. Bu etkenler ilk olarak selektif ve nonselektif olarak ayrılabilirler (7). Selektif olanlar belli bir grup astımlı olguda bu yanıtı oluşturan inhale veya sistemik maruz kalınan allerjenler veya düşük molekül ağırlıklı kimyasal ajanlardır. Yine asetil salisilik asit veya nonsteroid antiinflamatuvarlar veya immünolojik cevap oluşturmadan etki eden besin ve katkı maddeleri de selektif etkenlerdir. Burada asıl üzerinde durulacak etkenler ise nonselektif olan ve pek çok olguda bronş hiperreaktivitesine neden olabilecek kimyasal ve fiziksel ajanlardır. Bu etkenler Tablo 1'de yer almaktadır. Bu etkenleri aynı zamanda direkt ve indirekt etkenler olarak da ayırmak mümkündür. Direkt etkenler; düz kas üzerindeki reseptörlere direkt etki ederek bronkokonstrüksiyon oluşturan histamin, kolinerjik analoglar ve araşidonik asit metabolitleri olarak ifade edilebilir. İndirekt etkenler ise ara yollar ile nörojenik veya immünolojik uyarılar ile tam anlaşılmayan mekanizmalar oluşturarak bronş obstrüksiyonuna sebep olurlar. Bunlar adenzin monofosfat (AMP), beta-adrenerjik blokerler, taşıkininler olarak sayılabilir (7). Yine egzersiz, soğuk ve kuru hava hiperventilasyonu, hipotonik ve hipertonic aerosoller indirekt etkenlerdir (7). İndirekt ajanların astımlı olguları belirlemede daha spesifik olduğunu belirten pek çok çalışma vardır (7,8).

BRONŞ HİPERREAKTİVİTESİ MEKANİZMALARI

Genetik

Astımda uzun yıllardır bilinen familyal geçişin, daha yakın yıllarda bronş hiperreaktivitesi içinde var olduğu gözlenmiştir. Bu, astım gibi genetik predispozisyon dışında çevresel risk faktörlerine maruziyet ile oluşmaktadır. Bronş hiperreaktivitesinin ortalama dört buçuk hafta gibi erken çocukluk döneminde de oluşabildiği gösterilmiş ve bunda ailede astım olması ve sigara içiminin bulunması majör risk faktörleri olarak ortaya konmuştur (2). Histamin aşırı duyarlılığı ile 5q kromozomunda serum immünglobulin E (IgE) düzeyini belirleyen bölgenin yanında "linkage" olduğu belirtilmiştir (9). Yine IgE'nin yüksek

Tablo 1. Hava yolu duyarlılığına neden olan etkenler.

Nonselektif Etkenler	Selektif Etkenler
Kimyasal etkenler	Inhale allerjenler
Histamin	Sistemik allerjenler
Kolinerjik agonistler (metakolin gibi)	Düşük molekül ağırlıklı allerjenler
Beta-adrenerjik blokerler	Asetil salisilik asit
Alfa-adrenerjik agonistler	Besinsel allerjenler
Prostaglandin ($F_{2\alpha}$)	Besin katkı maddeleri
Lökotrienler (C_4 , D_4 , E_4)	
Trombosit aktive eden faktör (PAF)	
Bradikinin	
Taşikininler	
Serotonin	
AMP	
Nonmediatörler (SO_4)	
Fiziksel etkenler	
Egzersiz	
Soğuk hava	
Hiperventilasyon	
Nonizotonik aerosoller	
Inert tozlar	

afiniteli reseptörünün bulunduğu 11q kromozomunda da polimorfizm, metakolin aşırı duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur (10). Beta-adrenoreseptörde gen polimorfizmi (Glu 27) ile de metakolin hiperreaktivitesi ilişkilendirilmiştir (11). En son olarak çeşitli metalloproteinazların bulunduğu 20p13 kromozomunda yer alan ADAM33 gen polimorfizmi ile astım ve bronş hiperreaktivitesi fenotipi arasında ilişki gösterilmiştir (12).

Hava Yolu İnflamasyonu ve Bronş Hiperreaktivitesi

Astım, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bronş hiperreaktivitesi de bu inflamasyonun bir göstergesi olarak astım olgularında ortaya

çıkmaktadır. Nitekim çeşitli allerjenler, ozon ve mesleki etkenler ile geçici hiperreaktivite yaratılarak yapılan çalışmalarda astıma benzer şekilde hücre ve mediatörlerin oluşturduğu inflamatuvar cevap gözlenmiştir (13). Özellikle astmatik olgularda hava yolu aşırı duyarlılığının derecesi ile mast hücresi, eozinofiller ve nötrofiller arasında ilişkilendirmeler yapılmıştır (13-18). Yine hiperreaktiviteye neden olan etkenin ortadan kaldırılması ile hücrel düzelmeler de saptanmıştır (19). Özellikle son dönemde interlökin (IL)-4, IL-5, IL-13 ve eozinofili, bronş hiperreaktivitesi ile en çok korelasyon gösteren sitokinler ve hücre olarak göze çarpmaktadır (13,20). Bronş duvarındaki ve lavajdaki eozinofili ile astımlı olgulardaki bronş hiperreaktivitesi ters korelasyon gösterir (13). Bu hücrelerin ve mediatörlerin hangi mekanizma ile bronş hiperreaktivitesine yol açtığı bilinmemekle birlikte; hava yolu duvarında kalınlaşma, epitel harabiyeti, ödem, presinaptik asetil kolin salınımının değişimleri, lokal akson refleksi aktivasyonu, hava yolu düz kası fonksiyonunda değişimler ve bunların pek çoğunun birlikteliği diğer öne sürülen mekanizmalar olarak gösterilmektedir (13,20).

Eozinofilik inflamasyonun tek başına bronş hiperreaktivitesine neden olmayacağı, steroid tedavi ile eozinofili düzeltilmesine karşın bronş hiperreaktivitesinin devam etmesi ile açıklanabilir (20). Yine allerjik astımda allerjen yükünün ortadan kaldırılması, bronş hiperreaktivitesinde düzelmeye sağlamla birlikte bunu ortadan kaldırmaya yetmez (13,20).

Bu nedenle astımlı olgularda bronş hiperreaktivitesinde görülen geçici artışların akut hücre ve mediatör salınımları ile ilgili olduğu ama yeniden yapılanma sürecinde meydana gelen değişimlerin kronik bronş hiperreaktivitesine neden olduğu düşünülmektedir (2,13,20).

Bronş Duvarı Kalınlaşması ve Bronş Hiperreaktivitesi

Astımda hava yollarındaki kalıcı yapısal değişiklikler ve kronik inflamasyon patolojik görünümünün en belirgin özellikleridir. Bu değişiklikler ödem, kolajen depozisyonu, bazal membran kalınlaşması, hava yolu düz kas volümünün artışı şeklinde sıralanabilir (13). Bronş duvar kalınlığının artışı ile hava yolu lümen çapında oluşan değişiklikler, hava yolu rezistansında artışa ve bronkokonstrüksiyona neden olur. Pek çok araştırmacı astımlılardaki duvar kalınlığı artışı veya düz kas kitlesindeki artış veya ödem ile bronş hiperreaktivitesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (13,21). Yine astımlı olgularda kalıcı yapısal değişimler oluştuktan sonra bronş hiperreaktivitesinin azaltılamadığı gözlemlenmiştir (13,20).

Hava Yolu Epiteli ve Bronş Hiperreaktivitesi

Hava yolu siliyer epitelinin dökülmesi ve boş epitelsiz alanların oluşması ve yine goblet hücre hiperplazisi astımın karakteristik özelliklerindedir. Bu dökülme özellikle eozinofillerden salgılanan majör bazik protein gibi bazik proteinler ile oluşabilmektedir (13). Dökülmüş epitelden etkenler daha kolay uyarıma neden olmaktadır. Astımlılarda artmış bir epitel apoptozisi olduğu, bunun özellikle artmış p21 ekspresyonu nedeni ile meydana geldiği bildirilmektedir (13). Yine bozulmuş epitelden relaksanlar salınmaması alt bölümün ve nöral uyarıların ortaya çıkmasına neden olarak daha çok hiperreaktiviteyi arttırmaktadır.

Sinirsel Uyarı ve Bronş Hiperreaktivitesi

Hava yolları dört sinirsel uyarımın etkisinde kontrolde tutulur. Bunlardan ikisi eksitator, ikisi inhibitör uyarılar olarak ayrılabilir (13). Ana eksitator sinirsel uyarım vagus sinirini içeren parasempatik sinirsel uyarıdır. Bir hipoteze göre, hava yolu hiperreaktivitesi artmış parasempatik uyarı ile açıklanır. Ancak normal ve astımlı olgularda yapılan kolinerjik tonus derecelendirmesinde sistemik bir fark bulunmayışı bu teoriyi haklı kılmamaktadır. Yine atropin gibi kolinerjik antagonistler ile hava yolu cevabı bronkodilatasyon yönüne çevrilebilmektedir. Ancak nonkolinerjik uyarımlar histamin gibi hiperreaktivite oluşturabilmektedir (22). Hayvan çalışmalarında kolinerjik ganglionik blokaja rağmen ozon ile hiperreaktivite oluşturulabilmektedir (23).

Asetil kolin salınımını özellikle presinaptik muskarinik M_2 reseptörlerinden engelleyerek bronş hiperreaktivitesini azaltan pek çok çalışma ortaya konmuştur. Prostaglandin E_2 ve β_2 -agonistler asetil kolin salınımının potent inhibitörleridir (24). Eozinofilden salınan majör bazik protein ve tromboksan A_2 gibi mediatörler ise asetil kolin salınımını arttırarak köpekte hava yolu hiperreaktivitesine yol açarlar.

Sempatik sinirler bilindiği gibi insanda hava yolunu direkt uyarmazlar. Ancak hava yolu otonomik ganglionunda nörotransmisyonu modüle ederek etkilerini oluştururlar. Adrenerjik reseptörler presinaptik ve postsinaptik uyarımda solunum düz kasında yer alıp, sinirsel salınandan çok özellikle dolaşımdaki katekolaminden etkilenirler. Astımlı olgularda sempatik uyarım kontrolünde anormallik gösterilememiştir (13).

Nonadrenerjik nonkolinerjik inhibitör sinirsel uyarımın astımlı olgularda yetersiz olması ile hava yolu hiperreaktivitesi tanımlanmaya çalışılmaktadır. Ancak bunun özellikle hangi nörotransmitter ile olduğu açıklanamamıştır (13).

Lokal akson refleksi, santral uyarı gerektirmeden hava yollarında yer alır. Uyarımı ile substans P ve çeşitli nörokininler salınarak hava yolu düz kasında kasılma, mukus sekresyonu ve ödem oluşur (13). Hava yolu epitelinin astımlı olgularda dökülmesi bu uyarımın da artışına neden olur (13).

Hava Yolu Düz Kası ve Bronş Hiperreaktivitesi

Daha önce de belirtildiği gibi astımlı olgularda hava yolu düz kas reseptörleri bronkokonstrüktör mediatörlere daha duyarlıdır. Bu durum direkt olarak in vivo astımlı olgularda gösterilememiştir. Ancak pek çok araştırmacının gösterdiği üzere astımlı olgularda oluşan bronkokonstrüksiyonun histamin gibi çeşitli mediatörler ile normallerden daha az doz ile meydana gelebilmesi ile bu durum açıklanabilir (13).

Hava yolunun fonksiyonel olarak anormal davranışı, daha yeni çalışmalarda öne sürülmüştür. Burada inspirasyonda hava yolu düz kası yeterince genişleme sağlayabilir uzunluğa gelememektedir hipotezi söz konusudur. Nitekim araştırmacılar inhale metakolin ile derin inspirasyon yapılmadığında bronş hiperreaktif cevabını normallerden farksız bulmuşlardır (25).

Sonuç olarak; astımda hava yolu aşırı duyarlılığının mekanizması halen kesin olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel uyarılar ile inflamasyon oluşumu, düz kas fonksiyonu bozuklukları, nörohumoral dengesizlikler özellikle geçici akut hiperreaktivitede ve bunlara ilave yapısal değişikliklerin oluşumu da kalıcı hiperreaktivite de rol oynar gözükmemektedir.

BRONŞ HİPERREAKTİVİTESİ ÖLÇÜMÜ

Bronş hiperreaktivitesi genel olarak laboratuvarında çeşitli stimuluslara oluşan bronkokonstrüktör cavabın doz-cevap eğrilerinde gösterilmesi ile ölçülür (8,26). Doz-cevap eğrileri egzersiz testi hariç genellikle aerosol şeklinde jet nebulizer ile verilen maddelerin belli zaman aralığında artan doz veya konsantrasyonlarına akciğer fonksiyonlarının (genellikle FEV₁) başlangıca göre gösterdiği yüzde değişimin ölçülmesi ile ortaya konur. En sık kullanılan ajanlar metakolin ve histamindir. Bunların bronş hiperreaktivitesini oluşturan; FEV₁'de %20 düşüğe neden olan provokatif doz veya konsantrasyonları PD₂₀ ve PC₂₀ olarak gösterilir. Metakolin ve histamin dışındaki çeşitli maddelerde %12-15 üzeri düşüşler pozitif test olarak kabul edilir. "American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI)" ve "American Thoracic Society (ATS)" gibi çeşitli kuruluşlarca geliştirilen standardize metotlar uygulanarak ölçümler yapılmalıdır (27,28).

Hava yolu cevabının ölçülmesi, daha sistemik bir bakış açısı ile aşağıdaki bölümlerde incelenmiştir:

Ölçüm Alet ve Testleri

Hava yolu cevabının değerlendirilmesinde bronkodilatör veya bronko-konstrüktör ajanların etkileri değerlendirildiği için spirometre ve sıklıkla FEV₁ ölçümü kullanılır. Bunun dışında tepe ekspiratuar akım (PEF), zorlu vital kapasite (FVC), inspiratuar kapasite, maksimum inspiratuar ve ekspiratuar eğrilerin değerlendirilmesi de kullanılabilir (8). Ancak bu ölçümler total akciğer kapasitesi düzeyinde (TLC) derin inspirasyon gerektirdiğinden bazı araştırmacılar tarafından pletismografik ve soluk volümü ile yapılan ölçümler tercih edilebilmektedir (8). Yine egzersizin değerlendirilmesinde altı dakikalık serbest koşu testi ile semptomların saptanması veya beş yaşından küçük çocuklarda transkütanöz parsiyel oksijen basıncı ölçümleri gibi farklı değerlendirme yöntemleri de yapılabilmektedir (8).

Hava Yolu Cevabının Yeri

Hava yolu cevabı; hava yolu düz kasının kasılıp gevşemesi ölçümü esas alınarak incelenir. Ödem, mukus sekresyonu, inflamatuvar hücre birikimleri stimulustan saatler sonra daha geç FEV₁ düşüşüne neden olabilir. Bronş hiperreaktivitesinde hava yolu cevabını iletici hava yollarında olduğu var sayılır. Ancak bazı araştırmacılar akut dönemde glottis ve trakeada da konstrüktör cevap görüldüğünü belirtmektedirler (8). Yine geç evrede periferik hava yollarında konstrüksiyonun daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir (8). Çeşitli konstrüktör ajanlar ile akciğer dokusu rezistansının arttığı da ortaya konmuş olup, bunun değerlendirilmesi de yarar sağlayabilir (8). Ekstratorasik hava yollarında bir cevap beklendiğinde maksimal inspiratuar akımın yapılması uygun olacaktır. Beklenen ve ortaya konmak istenen yere uygun testler planlanarak yapılmalıdır.

Provokatif Etkenin Seçimi

Çeşitli farmakolojik ve fiziksel ajanlar ile inhale provokasyon testleri kullanılabilir. Direkt etki eden ajanlar solunum yolu düz kasında kendileri kontraksiyon yaratır. Bunlardan en sık kullanılan histamin sülfat ve metakolindir. Bunların dışında kullanılabilen kolinerjik analoglar, prostaglandinler, lökotrienler, bradikinin olabilir. İndirekt ajanlar hücrelerden mediatör salınımı veya nöral uçların uyarımı ile solunum kasını konstrüksiyona uğratarak etkilerini oluştururlar. Sıklıkla çeşitli ilaçların koruyucu etkilerinin ortaya konulmasında kullanılırlar. Bunlar metabisülfid/SO₂, potasyum klorid, propranolol, nöropeptidler, adenosin monofosfat gibi farmakolojik ajanlar veya egzersiz, hiperventilasyon, soğuk hava, ozmotik farklı solüsyonlar gibi fiziksel ajanlar olabilir (8).

Histamin ve metakolinle uyarılan bronş hiperreaktivitesi; allerjen, mesleki uyarılar, virüsler, hava kirliliği ortamları eklenmesi ile daha küçük dozlarda oluşabilir. Normale göre histamin ve metakolinle daha düşük doz veya konsantrasyonlarda oluşan pozitif cevabın astım dışında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), allerjik rinit, kistik fibrozis gibi bazı hastalıklarda da meydana gelebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak özellikle öksürükle seyreden astımın larengeal sendromlardan ayrılmasında önemli yardımcı bir testtir. Metakolin yerine asetil kolin kullanılması etkisinin çok kısa olması nedeni ile önerilmez. Karbakol stabil olmakla birlikte metakolinden daha çok yan etkiye sahiptir. Metakolinin etkisi kümülatif ve tekrarlanabilir. Histamin sülfatın etkisi kümülatif değildir. Metakolin gibi direkt düz kası kasar, ancak tolerans gelişebilir. Klorfeniramin ve hekzametonyum ile histaminin etkisi bloke olurken, atropin ile olmaz. Metakolinin etkisi ise atropin ile bloke olur, hekzametonyum klorfeniramin ile olmaz.

Test Güvenilirliği

Yine bu testler, standardizasyonunda belirtildiği üzere pek çok faktörün etkileyebileceği göz önünde bulundurularak gerekli şartlarda yapılmalıdır: Viral infeksiyonlar, bakteriyel aşilar, allerjen yoğunluğu, mesleki etken varlığı, hava kirliliği, ilk test veya yeni yapılmış olması, stres, vücudun sirkadyen ritmi, IgE düzeyi, deri testi duyarlılığı, lokal olarak hücrelerin bulunduğu yer, pek çok ilaç (teofilin, antihistaminik, beta-agonist ve antagonist, kromolin, askorbik asit, antikolinergik, alfa-bloker, kortikosteroid, nifedipin, lidokain) veya besinin (çay, çikolata, kola) alınmış olması sıklıkla bronş hiperreaktivitesini etkileyen faktörlerdir (8,27,28).

Test akut atak gelişiminde müdahale ve tedavinin hazır bulunduğu ortam sağlanarak yapılmalıdır. Yapılan kişi fizik ve mental yönde koopere olmalıdır.

Yeni ciddi astım atağı geçirmiş, ciddi obstrüksiyonu bulunan ($FEV_1 < 1.2$ L), üç ay içinde miyokard infarktüsü veya serebrovasküler atak geçirmiş veya arteryel anevrizması olan hastalarda kesinlikle yapılmamalıdır (8,27,28).

Orta derecede obstrüksiyonu bulunan, spirometriye bağlı obstrüksiyon gelişen, yeni üst solunum yolu infeksiyonu geçirmiş, astım atağında, hipertansiyonu bulunan, hamile, epilepsisi olan hastalarda da yapılmamalıdır (8,27,28).

%20 düşüşü yanında, ciddi dispne, öksürük, hışıltı oluştuğunda, verilen maddeye bağlı yan etkiler ortaya çıktığında (histamin ile baş ağrısı, flaşing oluşması gibi) test kesilmeli ve bronkodilatör verilerek hastalar başlangıca göre FEV_1 %90 olana kadar göz önünde tutulmalıdır (8).

KLİNİK ÖNEMİ

Semptomatik astım olgularında histamin veya metakolin ile bronş hiperreaktivitesi saptanır. Ancak alt solunum yolu şikayeti olmayan rinitlilerin de %10-15'inde pozitif test saptanması semptomlarla olan spesifitesini düşürmektedir (7).

Semptomatik astım olgularında histamin veya metakolin ile bronş hiperreaktivitesinin, diurnal PEF varyasyonları ile ölçülen değişken hava yolu obstrüksiyonu ile iyi korele olduğu bildirilmektedir (7).

Klinikte çeşitli alanlarda değerlendirilmede kullanılır:

Tarama testi olarak: Özellikle negatif çıktığında tanıyı dışlamada sensitivitesi yüksektir. Kolay, ucuz, erken tanı koydurabilen, sensitivitesi yüksek bir testtir.

Tanı testi olarak: Normal spirometrik sonuçları bulunan astım olgularının tanısında sıkça önerilen bir testtir. Negatif saptanmasının sensitivitesi daha yüksek olmakla birlikte bu durum mesleki bir astımsa metakolin veya histamine cevap vermeyebilir. Mevsimsel astımda mevsim dışında negatif çıkabilir. Kortikosteroid cevap veren öksürüklerde astıma benzer inflamasyon olmasına rağmen normal bronş hiperreaktivitesi bulunabilir (7).

Mesleki astım tanısında: Özellikle önemli bir tanı testi olup, mesleki etken ile yapılabileceği gibi, iş ortamında veya iş ortamı dışında nonspesifik ajanlar ile ölçümler yapılarak da tanı konabilir. Çevresel kontrolün sağlanıp sağlanmadığı da değerlendirilebilir.

Astım ciddiyetinin değerlendirilmesinde: Astım derecesi ile değiştiğini gösteren pek çok çalışma olmakla birlikte bu korelasyon çok net değildir (7). Bu nedenle astım derecelendirmesinde yapılması önerilmez (7). Yine ters olan bir durum yakınması olmayan olgularda bronş hiperreaktivitesinin saptanması ve ciddi hiperreaktivite gösteren olguların bir bölümünün de hafif astımlı olmasıdır.

Tedavinin değerlendirilmesinde: Astım tedavilerinin başarısı inflamasyonun ve bronş hiperreaktivitesinin düzeltilmesi ile sıklıkla ölçülmektedir. Özellikle astımdaki bronkodilatörlerin akut olarak ve antiinflamatuvar tedavilerin kronik süreçte düzelterbildiği bronş hiperreaktivitesi, astım için bir tedavi ölçüğü olarak da kullanılabilir. Ancak antiinflamatuvar tedavilere rağmen bazı olgularda persistan hiperreaktivite gözlenmesi bronş duvarının yeniden şekillenmesine bağlı değişikliklere bağlanmaktadır. Persistan astım olgula-

rında bu neden ile yapılan bir meta-analiz çalışmada 1000 µg üstü yüksek doz ile bronş hiperreaktivitesinin daha iyi kontrol edildiği gözlenmiştir (29).

Sonuç olarak; tek başına veya başka hastalıklarla birlikte görülebilse de bronş hiperreaktivitesi astım tanımının bir parçasıdır. Patogenetik mekanizması astıma benzer, akut veya süregen olabilir. Astım tanısından tedavi değerlendirilmesine kadar kullanılır.

SONUÇ ve YORUM

Bronş hiperreaktivitesi veya bronş aşırı duyarlılığı; hava yollarının, konstrüktör bir uyarana bağlı olarak aşırı bir cevapla daralmasıdır. Astım tanımının dört komponentinden biri olup, bronş hiperreaktivitesi astmatik olguların tipik özelliğidir.

Astımda hava yolu aşırı duyarlılığının mekanizması halen kesin olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel uyarılar ile inflamasyon oluşumu; eozinofillerin hava yolunda birikimi ve hava yolu epitelinin dökülmesi, düz kas fonksiyonu bozuklukları, nörohumoral dengesizlikler özellikle geçici akut hiperreaktivitede ve bunlara ilave yapısal değişikliklerin oluşumu ise kalıcı hiperreaktivitede rol oynar gözükmektedir.

Bronş hiperreaktivitesi genel olarak laboratuvarında çeşitli stimuluslarla oluşan bronkokonstrüktör cevabın doz-cevap eğrilerinde gösterilmesi ile ölçülür. Doz-cevap eğrileri verilen maddelerin belli zaman aralığında artan doz veya konsantrasyonlarına akciğer fonksiyonlarının (genellikle FEV₁) başlangıca göre gösterdiği yüzde değişimin ölçülmesi ile ortaya konur. En sık kullanılan ajanlar metakolin ve histamindir. Bunların bronş hiperreaktivitesini oluşturan; FEV₁'de %20 düşüğe neden olan provokatif doz veya konsantrasyonları PD₂₀ ve PC₂₀ olarak gösterilir.

Astımlı olguların tarama ve tanı testi olarak, verilen tedaviye cevabın değerlendirilmesinde bronkoprovokasyon testleri kullanılabilir.

Astımlı olguların tedavisi ile bronş hiperreaktivitesinin tedavisi de gerçekleşmektedir. Ancak kalıcı yapısal değişiklikler yani "remodelling" geliştiğinde, bronş hiperreaktivitesi verilen tedaviden etkilenmeyebilir.

KAYNAKLAR

1. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health. National Health, Lung, and Blood Institute. Publication No: 02-3659, Revised 2002.

2. O'Bryan PM, Inman MD. Airway hyperresponsiveness. *Chest* 2003;123:411-6.
3. Alexander HL, Paddock R. Bronchial asthma: Response to pilocarpine and epinephrine. *Arch Intern Med* 1921;27:184-91.
4. Weiss S, Robb GP, Ellis LB. The systematic effects of histamine in man. *Arch Intern Med* 1932;49:360-96.
5. Curry JJ. The action of histamine on the respiratory tract of normal and asthmatic subjects. *J Clin Invest* 1946;25:785-91.
6. Tiffeneau R, Beauvallet R. Epreuve de bronchoconstriction et de broncholilation par aerosols. *Bull Acad Med* 1945;129:165-8.
7. Cockcroft DW. Airway responsiveness. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ (eds). Volume 2. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Pub, 1997:1253-66.
8. Ind PW, Pride NB. Assessment of airway responses and the cough reflex. In: JMB Hughes, NB Pride (eds). *Lung Function Tests, Physiological Principles and Clinical Applications*. London: WB Saunders, 2001:219-32.
9. Postma DS, Bleeker ER, Amelung PJ ve ark. Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995;333:894-900.
10. van Herwerden L, Harrap SB, Wong ZY ve ark. Linkage of high-affinity IgE receptor gene with bronchial hyperreactivity, even in the absence of atopy. *Lancet* 1995;346:1262-5.
11. Hall IP, Wheatley A, Wilding P ve ark. Association of Glu 27 beta 2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. *Lancet* 1995;345:1213-4.
12. Eerdewegh PV, Little RD, Dupuis J ve ark. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002;878:1-5.
13. O'Bryan PM. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. In: ST Holgate, WW Buse (eds). *Inflammatory Mechanisms in Asthma*. New York: Marcel-Dekker Inc., 1998:891-906.
14. Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC ve ark. Bronchial biopsies in asthma: An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1745-53.
15. Gauvreau GM, Watson RM, O'Byrne PM. Kinetics of allergen-induced airway eosinophilic cytokine production and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:640-7.
16. de Monchy JG, Kauffman HF, Venge P ve ark. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:373-6.
17. Sulakvelidze I, Inman MD, Rerecich TJ ve ark. Increases in airway eosinophils and interleukin-5 with minimal bronchoconstriction during repeated low dose allergen challenge in atopic asthmatics. *Eur Respir J* 1998;11:821-7.

18. Djukanovic R, Feather I, Gratziou C ve ark. Effect of natural allergen exposure during the grass pollen season on airways inflammatory cells and asthma symptoms. *Thorax* 1996;51:575-81.
19. Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB ve ark. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982;2:675-8.
20. Townleg RG. What factors cause bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation and eosinophilia are only part of the puzzle. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:2;194-8.
21. James AL, Hogg JC, Dunn LA, Pare PD. The use of internal perimeter to compare airway size and to calculate smooth muscle shortening. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:136-9.
22. O'Bryan PM, Thomson NC, Latimer KM ve ark. The effect of inhaled hexamethonium bromide and atropine sulfate on airway responsiveness to histamine. *J Allergy Clin Immun* 1985;76:97-103.
23. Jones GL, Lane CG, Manning PJ, O'Bryan PM. Role of the parasympathetic nervous system in the airway hyperresponsiveness after ozone. *J Appl Physiol* 1987;63:1174-9.
24. Rhoden KJ, Meldrum LA, Barnes PJ. Inhibition of cholinergic neurotransmission in human airways by β_2 adrenoreceptors. *J Appl Physiol* 1988;65:700-5.
25. Skloot G, Permutt S, Togias A. Airway hyperresponsiveness in asthma. *J Clin Invest* 1995;96:2393-403.
26. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:71-5.
27. Chai F, Farr RS, Froehlich LA ve ark. Standardisation of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7.
28. American Thoracic Society. Guidelines for metacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
29. Currie GP, Fowler SJ, Lipworth BJ. Dose response of inhaled corticosteroids on bronchial hyperresponsiveness; a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:176-8.

Atopi, Allerji ve Astım

Doç. Dr. Gül KARAKAYA

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

TERMINOLOJİ

Son yıllarda sadece gerçek allerji değil, deride ve bütün mukozal yüzeylerdeki beklenmeyen reaksiyonları tanımlamak için “**allerji**” kelimesini kullanma eğilimi giderek ağır basmaktadır. Bunlar gıda ve gıda katkı maddelerine karşı gelişen her türlü şüpheli beklenmeyen etki, ilaçlara bağlı yan etkiler, çevresel faktörlerin suçlandığı psikolojik reaksiyonlar ve davranış bozukluklarını içermektedir. Ancak Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi'nin yeni terminoloji konsensusuna göre, artık bütün bu tip reaksiyonları tanımlarken **hipersensitivite** teriminin kullanılması önerilmektedir (1). Hipersensitivite, normal kişilerce tolere edilebilen dozdaki tanımlanmış bir uyarana temasta başlayan, objektif olarak tekrarlanabilir semptom ve bulguların oluşmasıdır. **Allerji** ise immünolojik mekanizmalarla başlatılan bir hipersensitivite reaksiyonudur. **Atopi**; çoğunlukla protein yapısında olan düşük dozdaki çevresel allerjenlere cevaben, ailevi veya kişisel allerjen-spesifik immünglobulin E (IgE) üretme ve astım, rinokonjunktivit veya egzema gibi tipik allerjik durumları ortaya çıkarma eğilimidir (1). Atopi kalıtsaldır. Örneğin; eğer her iki ebeveyn de atopikse çocukta IgE-aracılı allerji gelişme riski %40-60'tır (2). Önceleri bu risk oranı ebeveynlerin ikisinin de atopik olmadığı durumda %5-10 olarak kabul edilmekteyken, günümüzde bu oranın artma eğiliminde olduğu düşünülmektedir. Astım, yüksek IgE düzeyleri ve diğer durumlar ile birkaç gen lokusu arasında ilişki olmasına rağmen, bugüne kadar atopi için spesifik bir genetik marker tanımlanmamıştır. En uygun açıklama atopinin poligenik bir durum olabileceğidir. IgE duyarlılığı belirleninceye kadar atopi terimi dikkatli kullanılmama-

Tablo 2. Atopik astımlıları etkileyen allerjenler.**1. İç ortam allerjenleri**

- a. Ev tozu akarları (mite)
- b. Hamamböceği
- c. Evcil hayvanlar (kedi, köpek vs.)
- d. Küf mantarları

2. Dış ortam allerjenleri

- a. Polenler
- b. Küf mantarları

Bunların dışında daha az sıklıkla bazı ilaç, gıda katkı ve boya maddeleri ile gıdaların kendileri de allerji nedeni olabilir.

lıdır. Yani bir başka deyişle **atopi**; ayrı bir kalıtsal özellik olup, yüksek IgE üretimi, günlük yaşanan ortamda bulunan sıradan allerjenlere karşı spesifik IgE oluşturabilme ve bu allerjenlere karşı predominant olarak Th2 hücrelerden oluşan bir immün yanıt verebilme durumudur. Bu tanımlama günümüzde çoğu kez pek de doğru olmayarak **allerji** deyimi ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Atopik kişilerin neden Th2 hücrelere dayalı immün yanıt verdiği konusu ise net olarak bilinmemektedir.

DOĞAL SEYİR

Allerjik reaksiyonlar birçok değişik organda ve herhangi bir yaşta görülebilirler. Tipik allerjik durumlar astım, rinokonjunktivit, gıda allerjisi ve atopik dermatitle ilgili semptomlardan oluşur ve bunlar genellikle **atopik hastalıklar** olarak adlandırılır. Atopik bir hasta tipik olarak, ilerleyen yaşla birlikte değişim gösteren, bazen "**atopik marş**" olarak da anılan, bir "atopik hastalıklar spektrumu" gösterebilir. Yaşamın ilk yıllarında tabloya sıklıkla gıda allerjenlerinin neden olduğu gastrointestinal ve egzematöz cilt semptomları hakim olup, inhalan allerjenlere bağlı olarak gelişen astım ve rinit daha sonra ortaya çıkmaktadır.

Atopik olarak tanımlanamayan bazı kişiler yaygın allerjenlere duyarlanmadan çocukluk ve adolesan dönemi geçirirler, fakat yaşamlarının sonraki dönemlerinde sıklıkla sigara dumanı gibi başka bir adjuvanla birlikte yüksek dozlarda allerjene maruz kaldıklarında IgE aracılı allerji gelişir. Bu durum pek çok

mesleksel allerji vakasında gösterilmiştir (3,4). Bazı hastalarda egzersizin yan etkisi, allerjik astımlı bazı hastalarda nonallerjen spesifik bronş hiperreaktivitesi ve atopik derinin bozulmuş bariyer fonksiyonu gibi, atopinin IgE'ye ek olarak bir tür hedef organ duyarlılığını da içerdiğini düşündüren bazı durumlar vardır.

Genetik bir marker olmaksızın atopik bir birey allerjen-spesifik IgE duyarlılığı gelişmeden tanınmaz. Allerjik hastalıkta IgE antikollarının varlığı, allerjen maruziyeti ve eş zamanlı infeksiyon veya egzersiz gibi, uygun koşullar altında riskli olmasına rağmen mutlaka klinik olarak aktif hastalık anlamına gelmemektedir. Tipik bir atopi vakasında duyarlanma ve semptomları indüklemek için gerekli inhalan allerjen dozu son derece düşüktür.

Bronş astımı uygun bir genetik zeminde belirli çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan, kronik hava yolu inflamasyonu ve buna bağlı olarak reversibl obstrüksiyon ile seyreden bir hastalıktır. Astım, bir allerjene duyarlılığa bağlı olarak allerjik nedenle ortaya çıkabileceği gibi etyolojisinde herhangi bir spesifik allerjenin sorumlu olmadığı durumlar da vardır. Bu farklılık nedeniyle allerjik ve nonallerjik astımı tanımlamak amacıyla uzun yıllar "ekstresek", "intrensek", "ekzojen" ve "endojen" gibi terimler kullanılmıştır (5). Nonallerjik astım artık günümüzde çok iyi tanımlanıp bilindiğine göre astımı yalnızca "atopik hastalık" sınıfına sokmak doğru olmayacaktır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda atopi oranı hep astım oranlarından daha yüksek bildirildiği için her atopik bireyde mutlaka astım gelişeceği de düşünülemez (6). Bunun yanında, atopik bireylerin bir kısmı da hiçbir allerjik hastalık gelişmeksizin yaşamlarında devam etmektedirler. **Öyleyse astım ve atopi birlikte olabildiği gibi, birbirinden ayrı olarak da bulunabilirler.** Allerjik mekanizmalar çocukluk çağı astımının yaklaşık %80'inden sorumluyken, erişkinlerde %30-50'sinden sorumludur. Bir başka deyişle, önemli oranda kişide astım, daha öncesinde herhangi bir allerjik hastalık ve çevresel allerjenlere karşı gelişmiş spesifik IgE kanıtı olmaksızın ilk defa erişkin dönemde ortaya çıkar. IgE antikolları hem erken hem de geç astmatik reaksiyonu başlatabilir. Bununla birlikte, diğer allerjik durumlarda da olduğu gibi, geç veya gecikmiş reaksiyonlarda T-hücre-ilişkili reaksiyonlar ön plandadır. Bu tip hastalar astımlıların ilk ortaya çıkışının grip benzeri bir hastalık sonrasında olduğunu ve astımın solunum infeksiyonları sonrasında sıklıkla alevlendiğini tanımlar. Bu grup nonallerjik astmatiklerde, hastalık oldukça ağırdır ve allerjik olanlara göre klasik ilaç tedavisine daha az yanıt verir. Astım gelişen diğer bir önemli erişkin grubu ise iş yerinde iritan veya duyarlandıran kimyasallar ve proteinlere maruziyete bağlı olarak gelişen mesleksel astımlılardır.

MEKANİZMA ve RİSK FAKTÖRLERİ

Astım ve atopinin gelişiminde etkili olan risk faktörlerini belirlemek için çok çaba harcanmıştır. Yaygın çevresel allerjenlere (ev tozu akarları, hamam böceği, ev hayvanları, vs.) karşı duyarlanmanın çocukluk çağı astımının gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu artık kesin olarak gösterilmiştir (7,8). Tersine bazı kanıtlar da varken, astımda son yıllardaki artış için bir allerjen maruziyeti artışının suçlanıp suçlanamayacağı net değildir (9). IgE yapımının hücrel ve moleküler regülasyonu uzun yıllardır anlaşılmaya çalışılmıştır. Artık allerjik proteinleri tanıyabilen naive B-lenfositlerin, yaşama tam bir immünglobulin ağır-zincir genleri komplemanı ile başladıkları bilinmektedir. Tanıdıkları bir allerjik determinantla ilk karşılaştıkları zaman bir yandan IgM üreten antikor yapan hücrelere farklılaşırken, diğer yandan da hafıza (memory) hücreleri oluştururlar. Daha sonraki maruziyette, hafıza hücreleri tipik olarak başlangıç cevabına göre daha yüksek afiniteli antikorlardan oluşan sekonder bir cevap oluşturmak için uyarılırlar. Ayrıca, sekonder uyarının olduğu çevreye göre hafıza hücreleri, IgM antikorlarından IgG, IgA veya IgE antikorları oluşturmaya dönüşebilirler. Bir IgG veya IgE cevabı yapmak için B-hücreleri ile etkileşecek antijeni tanımak ve "T-hücre yardımı" sağlamak için T-hücreleri gereklidir. T-hücre yardımı, hafıza B-hücre yüzeyindeki ligandlarla direkt temas ve çözülmüş mediatörleri (sitokin) içeren bir dual sinyalden oluşur. IgE'de kritik temas sinyali, CD40 ve ligandı arasındaki etkileşimle sağlanırken, çözülmüş sinyal, interlökin (IL)-4 veya IL-3 şeklinde sağlanır. Bu süreç kısmen allerjenik antijenin karşılaşıldığı şartlar, kısmen de aynı düzeyde ve aynı yoldan maruziyete rağmen bazı kişilerin daha fazla allerjik antikor cevabı geliştirme eğilimine neden olan genetik predispozisyon ile kontrol edilir (10).

IgE cevabı oluşturmaya eğilimli olan kişilerde, T-hücreleri IL-4 ve IL-5 üretme eğiliminde olabilir (**Th2 fenotipi**) ve eğer böyle bir T-hücresi hafıza B-hücresi ile etkileşirse B-hücresi IgE yapımına yönlendirilir. Yukarıda da bahsedildiği gibi bunun için iki ayrı sinyal gereklidir: CD40 molekülü aracılığı ile sağlanan temas sinyali ve IL-4 aracılığı ile sağlanan çözülmüş sinyal. Burada IL-13, IL-4'ün yerini alabilir (11,12). Önceleri IL-4'ün T-hücreleri tarafından bol miktarda sentezlendiği düşünülürken, bronş ve burun biyopsileri IL-4 için boyanmaya başlandıktan sonra IL-4 proteinin başlıca mast hücreleri içinde olduğu görülmüştür. Mast hücreleri uyarıldıkları zaman IL-4 salgırlar. Bu durum atopik kişilerde bronş mukozasında IL-4'ten zengin bir ortama ve böylece Th2 fenotipi yönünde bir immün dönüşüme ve daha sonraki potansiyel allerjenlere maruziyetle birlikte IgE'ye dönüşüm olasılığının artmasına yol açabilir (13).

Duyarlandıktan sonra, spesifik IgE'leri olan kişiler ilgili allerjene maruz kaldıkları zaman klinik semptomlar gelişebilir. Bununla birlikte, her duyarlı kişide, klinik semptomlar ortaya çıkmayabilir. Yapılan pek çok epidemiyolojik çalışmada allerjik semptomları olan her bir hastaya karşılık, deri prick testlerinde duyarlılık saptanmasına rağmen asemptomatik olan en az bir kişi olduğu belirlenmiştir. Yani duyarlanma ve semptomlar arasındaki ilişki, o derece doğru orantılı ve basit değildir. Avustralya'dan bildirilen veriler, 1971-1981 yılları arasında çimen poleni veya ev tozu akarlarına karşı deri testi pozitiflik oranında bir değişiklik olmaksızın, astım ve saman nezlesi oranında iki katlık bir artış olduğunu göstermiştir (14). Bu duyarlılıkların semptoma dönüşme eğiliminde bir artmayla açıklanabileceği gibi, semptomları astım ve rinit olarak tanımlama eğiliminin de artmasına bağlı olabilir.

Rinit, astım, ekzema ve anafilaksi gibi birkaç klinik durum allerjik duyarlanma ile ilişkilidir. Bununla birlikte, bu klinik durumlar mutlaka duyarlı kişilerde bulunmaz. Örneğin; astımlı erişkin hastaların yarısında spesifik allerjik duyarlanmanın herhangi bir kanıtı bulunmaz. Benzer şekilde, ürtiker mast hücre aktivasyonu ile ortaya çıkar ve akut formu gıda allerjisi ile tetiklenebilir, fakat kronik ürtikerli hastaların ancak çok az bir kısmında spesifik duyarlanmanın herhangi bir kanıtı bulunabilir. Bu gözlemler allerjik duyarlanma ve hastalık arasındaki bağı zayıflatmaktadır. Eğer allerjinin herhangi bir kanıtı olmadan bazı kişilerde astım ve ürtikere neden olan mekanizmalar varsa, o halde tahminen bu mekanizmalar bazı duyarlı hastalarda da işliyor olabilir. Başka bir şekilde söylemek gerekirse, deri testi ile duyarlılık saptanan astımlıların hepsinde, allerji sorumlu olmayabilir.

Çocukluk astımının gelişiminde IgE-aracılı allerji açıkça önemli bir risk faktörü iken, allerjenik tetikleyicilerin hastalık alevlenmesi veya astımın devam etmesindeki rolü net değildir. Çocuklarda, atakların %85'ten fazlasının tanımlanabilen viral üst solunum yolu infeksiyonları ile eş zamanlı olduğu gösterilmiştir. Rinovirüslerin etken olarak tanımlanabildiği astım atakları hem çocuklar hem de erişkinlerde görülmektedir (15). Anektodal olarak kedi ve ata maruziyet ağır atakları tetikleyebilirken, akut atakları tetiklemede polenlerin rolü çok kesin değildir. Çocuklar ve genç erişkinlerin yarıdan çoğunun astımı atopi ile birlikte iken, orta yaştan sonra bu oran yarıdan daha aza inmektedir. Ancak günümüzde astımın allerji dışı mekanizmalarla olan patogenez detayları ayrıntılı olarak anlaşıldığından, astımın atopi ile birlikte olduğu durumlarda dahi, tamamen allerjik bir hastalık olmadığı bilinmelidir.

Hem hayvanlar hem de insanlarda astımın fizyopatolojisini açığa çıkarmak amacıyla allerjen provokasyon modelleri kullanılarak çok şey öğrenilmiştir.

Erişkin astımdaki fizyopatolojik mekanizmaların, erken başlayan atopik hastalığı olan hastalardakilerle benzer olduğunu kabul etme yönünde bir eğilim vardır. Atopik astımlı hastalarda allergene karşı gelişen akut bronkokonstrüktör cevabın semptomların uygun bir nedeni olduğu konusunda fikir birliği vardır, fakat geç faz astmatik reaksiyonun hücresel cevapları ve farmakolojisi klinik astımın fizyopatolojisiyle daha fazla uyum gösterir. Diğer yandan allergen provokasyon modellerinin nonallerjik astımla uyumlu olup olmadığı da şüphelidir.

Astımda bronş mukozasında histolojik çalışmalar ilk olarak hafif dereceli atopik astımlılarda yapılmıştır. Bu hastaların hava yollarının **eozinofiller** ve **aktif T-lenfositlerle** infiltrate olduğunun bulunmasından sonra, astıma bağlı ölümle ilişkili olan inflamatuvar değişikliklerin aslında belli bir dereceye kadar çok hafif hastalığı olanlarda da bulunduğu açığa çıkmıştır. İlişkiler semptomatik hastalığı olan hastalarda, astımı iyi kontrol edilmiş hastalara göre daha belirgin olmakla birlikte, eozinofilik inflamasyonun derecesi ile astım şiddetini gösteren markerler arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (16). Uygun eşleşen grupları bulmak zor olmasına rağmen, bazı araştırmalarda allerjik astım, mesleki astım ve nonallerjik astımı olan hastalardaki hava yollarının histolojisi karşılaştırılmıştır (17,18). İlk beklentilerin aksine, nonallerjik astımlı hastaların hava yollarında benzer derecede bronş hiperreaktivitesi olan allerjik astımlılarla karşılaştırıldığında, daha fazla sayıda eozinofil ve daha fazla derecede T-hücre aktivasyonu olduğu belirlenmiştir. Allerjik astmatik hava yollarında daha yüksek oranda **CD4+ T-hücreleri** aktifken, intrinsek yani nonallerjik astımda, **CD8+ T-hücre** aktifliğinin daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, nonastmatik kontrollerle karşılaştırıldığında, allerjik ve nonallerjik astımlı hastaların biyopsilerinde **IgE için yüksek afiniteli Fc reseptörü** taşıyan hücrelerin sayılarının daha fazla olduğu görülmüştür. Düşük molekül ağırlıklı kimyasallarla oluşan mesleki astım çalışmalarında da T-hücre aktivasyonu ile birlikte önemli bir eozinofil infiltrasyonu gösterilmiştir (18). Astımın her üç formunda da epitel altındaki bazal membranda kalınlaşma vardır. Birçok çalışmada verilen antiastım ilaçların bazal membran kalınlığını değiştirme yönünde bir etkisi olmadığı belirlenmiş, fakat mesleki astımda sorumlu ajana maruziyet ortadan kalktığında bir miktar gerileme olduğu dikkati çekmiştir. **Bütün bu sonuçlar birlikte ele alındığında, astım adı verilen bu klinik sendromla ilişkili hava yolu patolojisinde ortak histolojik özelliklere rağmen klinik olarak iyi tanımlanmış alt-gruplar arasında bile, heterojenite vardır.**

Daha önce de bahsedildiği gibi IgE yapımı T-hücreleri tarafından ya temas ya da çözünmüş sinyallerle, **CD40** veya **IL-4** veya **IL-13** aracılığı ile düzenle-

nir. T-hücreleri muhtemelen IL-4'ün en önemli kaynağıdır. Eozinofilin gelişimi, farklılaşması ve aktivasyonu kritik bir şekilde **IL-5'e** bağımlıdır. IL-4 ve IL-5'in relatif ekspresyonu ve hücre kaynakları allerjik ve nonallerjik astımda araştırılmış ve ekspresyonun, en azından mRNA düzeyinde, çok benzer görüldüğü bildirilmiştir (19).

Sitokin IL-5, eozinofillerin maturasyonu, farklılaşması ve aktivasyonu ile ilgilidir. Eozinofil ortak granülosit kemik iliği öncül hücresinden köken alır ve olgun bir eozinofil haline gelmek için sırasıyla IL-3, granülosit makrofaj-koloni stimulan faktör (GM-CSF) ve son olarak IL-5 etkisi altında farklılaşır. IL-5 aynı zamanda olgun eozinofilin selektif bir aktivatörü olarak da etkindir. IL-5 T-hücreleri tarafından yapılır, fakat mast hücreleri, eozinofiller ve epitel hücrelerinde de bulunur.

IL-4 ve IL-5 genleri beşinci kromozom üzerinde çok yakın bulunmasına rağmen, son dönemdeki kanıtlar ekspresyonlarının koordineli olarak düzenlenmediğini belirtmektedir (20). IL-5 için mRNA ekspresyonu hem allerjik hem de nonallerjik astımın bir özelliğidir ve astımın çeşitli formlarında T-hücre aktivasyonu ve serum IL-5 konsantrasyonları arasında yakın bir ilişki vardır. Bütün hepsi ele alındığında sitokinlerle ilgili veriler, astım ekspresyonunun **IL-5 upregülasyonu** ile yakından ilişkili olduğu ve **IL-4 upregülasyonunun** direkt astım sendromu ile değil de **IgE ve allerjik duyarlanma** ile daha yakından ilişkili olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J ve ark. Position paper. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
2. Kjellman NIM. Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family. *Acta Pediatr Scand* 1977;66:465-71.
3. Osterman K, Zetterström O, Johansson SGO. Coffee worker's allergy. *Allergy* 1982;37:313-22.
4. Quirce S, Sastre J. Occupational asthma. *Allergy* 1998;53:633-41.
5. Mathison DA. Asthma in adults. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NE, Yunginger JW, Buse WW (eds). *Allergy*. Volume II. 5th ed. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc., 1998;54:901-26.
6. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54:268-72.
7. Platts-Mills TAE, Sporik RB, Chapman MD, Heymannn PW. The role of indoor allergens in asthma. *Allergy* 1995;50(Suppl 22):5-12.

8. Wahn U, Lau S, Bergmann R ve ark. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763-6.
9. Pearce N, Douwes J, Beasley R. Is allergen exposure the major primary cause of asthma? *Thorax* 2000;55:424-31.
10. Karnowski A, Yu P, Achatz G, Lamers MC. The road to the production of IgE is long and winding. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:71-5.
11. Grewal IS, Flavell RA. A central role of CD40 ligand in the regulation of CD+ T-cell responses. *Immunol Today* 1996;17:410-4.
12. Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, De Vries JE. Role of IL-4 and IL-13 in the synthesis of IgE and expression of CD23 by human B-cells. *Allergy* 1994;49:576-86.
13. Bradding P, Feather I, Howarth PH ve ark. Interleukin-4 is localised to and released by human mast cells. *J Exp Med* 1992;176:1381-6.
14. Peat JK, Haby M, Spijker J ve ark. Prevalence of asthma in adults in Busselton, Western Australia. *Br Med J* 1992;305:1326-9.
15. Corne JM, Smith S, Schreiber J ve ark. The role of rhinovirus in exacerbations of asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:A63.
16. Bradley BL, Azzawi M, Jacobson M ve ark. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: Comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:661-74.
17. Walker C, Bode E, Boer L ve ark. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:109-15.
18. Bentley AM, Maestrelli P, Fabbri LM ve ark. Activated T-lymphocytes and eosinophils in the bronchial mucosa in isocyanate-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:821-9.
19. Humbert M, Durham SR, Ying S ve ark. IL-5 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma. Evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1497-504.
20. Jung T, Schauer U, Rieger C ve ark. Interleukin-4 and interleukin-5 are rarely co-expressed by human T-cells. *Eur J Immunol* 1995;25:2413-6.

Eozinofili

Prof. Dr. İbrahim C. HAZNEDAROĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Ünitesi

Bronş astımı; kronik hava yolu inflamasyonu, bronşiyal hiperreaktivite ve obstrüksiyon ile karakterize kompleks bir klinik sendromdur (1). Astımın klinikopatolojik seyrinde periferik kan eozinofilisi, akciğer doku ve bronşiyal sekresyonlarda artmış eozinofiller değişik sıklıklarda ortaya çıkabilmektedir (2,3).

Eozinofili terimi, periferik kanda mutlak eozinofil sayısının $700/\text{mm}^3$ ün üzerinde olduğu durumlar için kullanılır (4). Astımlı bir hastada eozinofili tespit edildiğinde, başta **pulmoner eozinofilik sendromlar** ve **klonal eozinofilik miyeloproliferatif hastalıklar** olmak üzere genel eozinofili nedenleri arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır (2,5,6). Tablo 3'te ayırıcı tanıda göz önüne alınması gereken başlıca eozinofili nedenleri gösterilmektedir (4).

Astımlı hastada eozinofili ayırıcı tanısı yapılırken, dikkate alınması gereken hastalık tablolarının sayısı Tablo 3'te görüldüğü gibi oldukça fazla olmasına karşın iyi bir öykü, fizik muayene ve temel laboratuvar incelemeleri ile sıklıkla ayırıcı tanıya ulaşılır. Hangi nedenle olursa olsun, aşırı artmış periferik kan eozinofillerinin ve eozinofil kökenli toksik mediatörlerin hedef olarak hasar verdiği dokuların başında akciğerler gelir (7,8). Bunun yanı sıra aynı hastada birden fazla patoloji birlikte de olabilir. Akciğer hasarı ve eozinofilinin birlikteliğinin aydınlatılması böylesine koşullarda zorluk arz edebilir (9). Örneğin; miyelodisplastik sendromlu bir hastada belirgin derecede artmış displastik eozinofillerin pulmoner alveoler proteinozis ile birlikteliği bildirilmiştir (6).

BRONŞ ASTİMİNİN PATOGENEZİ ve EOZİNOFİLLER

Eozinofilik kan elemanları, astım patobiyolojisinde önem taşımaktadır. Bronşiyal dokularda gerçekleşen aktif eozinofilik inflamasyonun astım patoge-

Tablo 3. Astımlı bir hastada eozinofili ayırıcı tanısı.

- Pulmoner eozinofilik sendromlar (Churg-Strauss hastalığı, pulmoner hemosiderozis, hipereozinofilik pnömoni)
- Klonal eozinofilik miyeloproliferatif hastalıklar/hipereozinofilik sendrom
- İnflamatuvar hastalıklar (kollajen doku hastalıkları, vaskülitler, Goodpasture sendromu)
- Malignansiler (akciğer kanseri, lenfoproliferatif hastalıklar)
- Granümatöz hastalıklar (tüberküloz, sarkoidoz)
- Fungal hastalıklar (koksidiyomikoz, aspergilloz)
- İlaç reaksiyonları
- Kimyasal maddeye maruziyet ve intoksikasyonlar

nezinde merkezi konumda bulunduğu düşünülmektedir (10). Astım fizyopatolojisinde reaktif olarak eozinofiller, dolaşan periferik kanda, dokularda ve balgamda artmıştır. Reaktif eozinofili, çok yüksek kantitatif artışlar ve/veya kalitatif hücre içeriği değişimleri ile birlikte olduğunda doku hasarına, örneğin; bronş epitel hasarına, yol açmaktadır. Eozinofillerin neden hava yollarına yönelim gösterdikleri kesin olarak bilinmemektedir. Ancak bronş astımının temel fizyopatolojik bileşenleri olan hava yolu inflamasyonu, bronş hiperreaktivitesi ve hava yolu obstrüksiyonunda diğer karmaşık hücrel ve humoral etkileşimlerle birlikte eozinofillerin de etkin oldukları kabul edilmektedir. Eozinofillerin sitokinlerce kontrolü de patolojik sapmalarda önem taşımaktadır ve hedef-gözeten tedavilerde kritik bir konumdadır (11,12).

ASTIMDA İNFLAMATUVAR HÜCRELER, SİTOKİNLER ve EOZİNOFİLLER

Astımda hava yollarını eozinofillerin yanı sıra CD4 yüzey antijenleri taşıyan T yardımcı (Th) lenfositler, mast hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller infiltrate edebilmektedir (13). Özellikle Th2 lenfositlerden köken alan sitokinler eozinofilik inflamasyonda önem taşır (10). İnterlökin (IL)-4, IL-5, IL-2, IL-13, IL-4 gibi pleiotropik sitokinler, hem doku eozinofil infiltrasyonunda hem de hava yolu inflamasyonunda kritik rollere sahiptir (14). IL-5, eozinofil havuzunu genişletir. Özellikle hava yollarının bir allerjenle provokasyonuna yanıt olarak IL-5 kemik iliğinde ve periferik kanda eozinofil artışını sağlar (14). IL-4 ve IL-13 allerjik akciğerde vasküler yataktan pulmoner dokulara eozinofil transmigrasyonunu, göçünü düzenlemektedir (14). Sitokin fırtınasının net sonucu dokular-

da eozinofil birikimidir. IL-13 ve IL-4'ün etkisinin akciğer alanlarında IL-5 ve eotaksin üretimini artırarak olduğu ileri sürülmüştür (14,15). Bu iki mediatör özgül, seçici ve sinerjistik olarak eozinofiliyi modüle ederler. Bu bağlamda lokal kemoatraktif sinyaller (CCR3, CCR4, CCR8 ve CRTH2 gibi kemokinlerle) de önem taşır (16). IL-9 geni astımın genetik analizinde aday bir loküstür (17). IL-9 aktivitesinin hedef aldığı yapılardan birisi de hava yolu düz kaslarıdır. Hava yolu düz kas hücreleri, IL-9 varlığında, eozinofil ve nötrofilleri hava yollarına ERK sinyal iletim yolu üzerinden çekmektedirler (17). Eozinofil kemoatraksiyonunda bu mekanizmanın önemi ortaya konulmuştur. Nörokininler (nörokinin A ve substans-P) de eozinofil atraksiyonunda rol alırlar (18). Sekretuar fosfolipaz A2 türevleri, seçici olarak eozinofillerde proinflamatuvar ve immünoregülatör fonksiyonları aktive ederek doku hasarında rol oynar (19). Başlıca mast hücre ürünleri olan IL-4/IL-13 sistemi ve IL-5/eotaksin sistemlerinin meydana getirdiği elementer eozinofilik akümülyasyon sinyallerinin astım patogeneziindeki önemlerinin ortaya çıkması tedavide bu yolların hedef alınabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır (11). Bu bağlamda genetik ve klinik heterojenite önem taşır. Eozinofiller; astım, nazal polipler ve aspirin intoleransı arasında kritik bir bağlantı oluşturmaktadır. Antilökotrien tedavide astım' kliniğindeki gerilemenin eozinofillerde düşük LTC₄ sentetaz mRNA ekspresyonu olan hastalarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (20). Astım hastalarında sinüs dokularında eozinofil ve T-hücrelerinin infiltrasyonu ile birlikte olan Th2 sitokinlerin baskınlığı klinik tabloyu ağırlaştırabilmektedir (21). IL-2, astımlı hastalardan izole edilen normodens eozinofillerden hidrojen peroksit (H₂O₂) üretimini arttırarak bronşiyal epitel hasarı ve kronik inflamasyona katkıda bulunmaktadır (22). Antijen-sunucu dendritik hücreler, allerjenlerin immün sisteme sunumunu yaparlar. Hava yolu dendritik hücreleri, mukozada allerjeni tutarak T-hücrelerine sunma ve eozinofilik hava yolu inflamasyonunun idamesinde rol oynar (23).

SONUÇ ve YORUM

Eozinofil ve bronş astımı araştırmalarında en kritik nokta, periferik kan ve doku eozinofilisinin hastalık genезisi ve prezentasyonları ile ilişkisinin neden, sonuç ya da reaktif birliktelik olduğunun ortaya konulmasıdır. Literatürde bu konuda tartışmalı veriler vardır (2,7,12,13,16,24-30). Bazı hayvan modellerinde allerjik respiratuvar inflamasyon ile pulmoner eozinofili arasında nedensel bir bağlantı olduğu ileri sürülmüştür (31). IL-5-nakavt farelerde akciğerlere direkt eozinofil transferi hava yolu hiperreaktivitesine yol açmıştır. Eş zamanlı olarak bu hayvanlarda bronkoalveoler lavajda Th2 sitokin düzeylerinde artma olmuştur. CD4 yüzey antijeni taşıyan T-hücrelerinden köken alan inflamatu-

var sinyallerin eozinofillerle birlikte akciğer tutulumunda kritik olduğu öne sürülmüştür (31). Bu konularda klinik ve deneysel ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Carrada BT. Asthma: Prevalence, pathogenesis and perspectives on new treatments. *Rev Alerg Mex* 2002;49:87-94.
2. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1423-38.
3. Bain GA, Flower CD. Pulmonary eosinophilia. *Eur J Radiol* 1996;23:3-8.
4. Sharma OP, Bethlem EP. The pulmonary infiltration with eosinophilia syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:380-9.
5. Acute eosinophilic pneumonia. *Lancet* 1990;335:947.
6. Ando J, Tamayose K, Sugimoto K, Oshimi K. Late appearance of t (1;19) (q11;q11) in myelodysplastic syndrome associated with dysplastic eosinophilia and pulmonary alveolar proteinosis. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;139:14-7.
7. Poletti V, Salvucci M, Zanchini R ve ark. The lung as a target organ in patients with hematologic disorders. *Haematologica* 2000;85:855-64.
8. Rosenberg HF, Domachowske JB. Eosinophils, eosinophil ribonucleases, and their role in host defense against respiratory virus pathogens. *J Leukoc Biol* 2001;70:691-8.
9. Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED ve ark. Acute eosinophilic pneumonia. A summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine* 1996;75:334-42.
10. Hogan SP, Foster PS. Cytokines as targets for the inhibition of eosinophilic inflammation. *Pharmacol Ther* 1997;74:259-83.
11. Egan RW, Athwahl D, Chou CC ve ark. Inhibition of pulmonary eosinophilia and hyperreactivity by antibodies to interleukin-5. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:321-2.
12. Walker C, Braun RK, Boer C ve ark. Cytokine control of eosinophils in pulmonary diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1262-71.
13. Hamid Q, Tulic MK, Liu MC, Moqbel R. Inflammatory cells in asthma: Mechanisms and implications for therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:5-12.
14. Foster PS, Mould AW, Yang M ve ark. Elemental signals regulating eosinophil accumulation in the lung. *Immunol Rev* 2001;179:173-81.
15. Corrigan CJ. Eotaxin and asthma: Some answers, more questions. *Clin Exp Immunol* 1999;116:1-3.
16. Romagnani S. Cytokines and chemoattractants in allergic inflammation. *Mol Immunol* 2002;38:881-5.

17. Baraldo S, Faffe DS, Moore PE ve ark. Interleukin-9 influences chemokine release in airway smooth muscle: Role of erk. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003.
18. Tiberio IF, Leick-Maldonado EA, Miyahara L ve ark. Effects of neurokinins on airway and alveolar eosinophil recruitment. *Exp Lung Res* 2003;29:165-77.
19. Triggiani M, Granata F, Balestrieri B ve ark. Secretory phospholipases a(2) activate selective functions in human eosinophils. *J Immunol* 2003;170:3279-88.
20. Mastalerz L, Nizankowska E, Sanak M ve ark. Clinical and genetic features underlying the response of patients with bronchial asthma to treatment with a leukotriene receptor antagonist. *Eur J Clin Invest* 2002;32:949-55.
21. Mucha SM, Baroody FM. Sinusitis update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:33-8.
22. Conesa A, Tassinari P, Aldrey O ve ark. Interleukin-2 induces peroxide production by primed normodense eosinophils of patients with asthma. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:27-33.
23. Lambrecht BN, Hoogsteden HC, Pauwels RA. Dendritic cells as regulators of the immune response to inhaled allergen: Recent findings in animal models of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124:432-46.
24. Bertorelli G, Pesci A. Eosinophils and the lung. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994;49:221-6.
25. Ennis M. Neutrophils in asthma pathophysiology. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:159-65.
26. Enright T, Chua S, Lim DT. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Ann Allergy* 1989;62:277-83.
27. Fink JN, deShazo R. Immunologic aspects of granulomatous and interstitial lung diseases. *JAMA* 1987;258:2938-44.
28. Karol MH. Animal models of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994;7:555-68.
29. Leong KP, Huston DP. Understanding the pathogenesis of allergic asthma using mouse models. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:96-109.
30. Mirchandani LV, Joshi JM. Pulmonary eosinophilia. *J Assoc Physicians India* 1997;45:292-301.
31. Shen HH, Ochkur SI, McGarry MP ve ark. A causative relationship exists between eosinophils and the development of allergic pulmonary pathologies in the mouse. *J Immunol* 2003;170:3296-305.

Astım ve Rinit: Tek Hava Yolu, Tek Hastalık

Uzm. Dr. Bülent BOZKURT

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

Astım ve rinit arasındaki ilişki yıllardır araştırılan ve tartışılan önemli bir konudur. Son 10 yıldaki immünolojik gelişmeler, epidemiyolojik ve klinik gözlemlerin derinleştirilmesi, astım ve riniti birleştiren yeni bir görüş ortaya koymuştur. Bunun sonucunda "allerjik rinobronşit, birleşik hava yolu hastalığı veya tek hava yolu, tek hastalık" olarak ifade edilen terimler geliştirilmiştir. Günümüzde bütün bu terimlerden farklı olarak kombine rinit ve astım sendromu terimi daha kabul edilebilir bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Burun ve bronş mukozasının benzerlikler göstermesi ve astımlı hastaların çoğunda rinitin de olması bize tek hava yolu, tek hastalık fikrini işaret etmektedir (1,2).

ASTIM ve RİNİT ARASINDA EPİDEMİYOLOJİK İLİŞKİ

Epidemiyolojik çalışmalar astım ve rinitin aynı hastalarda sıklıkla birarada bulunduğunu göstermektedir. Yirmibin kişi üzerinde yapılan bir tarama çalışmasında, yanıt alınan 16.786 kişide perennial rinit (en az altı ay rinit semptomu olan hastalar) prevalansı %4.1 olarak bulunurken, astım ve rinit birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (perennial riniti olan hastalarda %13.4, perennial riniti olmayanlarda %3.8, vaka kontrol oranı 3.26). Bu çalışmada astım mevsimsel rinitten ziyade, sıklıkla perennial rinitle ilişkilidir (3-5). Astımlı hastaların çoğu mevsimsel veya perennial allerjik rinit semptomları göstermektedir. Bununla birlikte, **perennial rinitin** astım için allerjiden bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Rinit, allerjik astımlıların %65'inden, allerjik olmayan astımlıların %80'inden fazlasında görülebilmektedir. Semptomlar bir organda yoğunlaşırken, diğerinde gizlenmektedir. İsveç'te yapılan bir çalışmada, ailede astım veya rinit öyküsü olan hastaların, aile öykü-

Tablo 4. Astım-rinit ilişkisinde kanıtlar.

Epidemiyolojik	Astım ve rinitin sık birlikteliği Rinitin astım için risk faktörü olması Astım ataklarının üst solunum yolu infeksiyonları ile ilişkisi
Fonksiyonel	Rinitli hastalarda nonspesifik bronş hiperreaktivitesi Nazal provokasyon testlerine bronş cevabının olması Bronş provokasyon testlerine nazal cevabın olması Oral hiperventilasyonun hava yolu rezistansını değiştirmesi
İmmünolojik	Riniti ve astımı olan hastada inflamatuvar yanıt
Tedavi	Nazal steroidlerin astım semptomlarını düzeltmesi Antihistaminiklerin astım semptomlarını kısmen de olsa düzeltebilmesi

sü olmayanlara göre astım gelişme riskinin üç-dört kat, rinit geliştirme riskinin iki-altı kat arttığı bulunmuştur (6).

Midspan aile çalışmasında, 1972-1976 yılları arasında erişkinlerde, 1996 yılında ise bunların erişkin olan çocuklarında astım ve saman nezlesi prevalans trendleri birlikte incelenmiştir. Buna göre astım insidansında özellikle de saman nezlesi ile birlikte olanlarda daha fazla olmak üzere iki kat artış izlenmiştir. Bu trendin nedeni ile ilişkili herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Astım ve rinitin veya sadece rinitin gelişmesi için en önemli **risk faktörü**; atopinin başlangıç yaşıdır. Avustralya'da yapılan bir diğer çalışmada, hastalarda atopinin altı yaşından daha erken yaşlarda tespit edilmesinin astım, geç yaşlarda tespit edilmesinin ise mevsimsel rinit için belirleyici bir faktör olduğu saptanmıştır (7).

Rinit ve Bronş Hiperreaktivitesi

Allerjik rinitli hastaların çoğunda onları astımlı veya normal insanlardan ayıran eşsiz bir fizyolojik davranış mevcuttur. Özellikle polen mevsimi veya hemen sonrasında çimen veya huş ağacına karşı allerjisi olan hastalarda karbakol, metakolin veya histamine artmış bronş hipersensitiviteleri ve egzersize bağlı bronkospazm mevcuttur. Yine bu hastalarda intranazal kromon veya steroidlerle bronş hiperreaktivitesinin düzelmesi, nazal inflamasyona bronş inflamasyonunun eşlik ettiğini göstermektedir. Ancak astımlı ve rinitli hastaların arasında hava yolu reaktivitesinin büyüklüğü açısından allerjen tipi veya reaktivite derecesi ile açıklanamayan farklılıklar da bulunabilmektedir.

Astım ve Rinit Birlikteliğinde Nedenler

Astım ve rinit sebepleri arasında bazı allerjenler ve aspirin gibi bazı nedenlerin hem burun hem de bronşu etkilediği iyi bilinmektedir (8). Çoğu inhale allerjenler burun ve bronş semptomlarıyla ilişkili olsa da epidemiyolojik çalışmalarda farklılıklar izlenmektedir. Her ne kadar bu meseleler yeniyse de ev tozu akarları ve kedi allerjenleri gibi ev içi allerjenlere karşı oluşan immünglobulin E (IgE) sensitizasyonunun hem astım sıklığı hem de ciddiyeti ile korele olduğu gösterilmiştir. *Alternaria* türleri ve böcek tozlarının da astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak bazı epidemiyolojik çalışmalar polen sensitivitesinin astım ile direkt ilişkili olmadığını göstermiştir. Diğer taraftan polen sensitivitesi hemen her zaman allerjik rinitle ilişkili bulunmuştur.

Aspirin intolerant hastalarda aspirinle oral provokasyon testi sonrası hem nazal hem de bronş sekresyonlarında sisteinil lökotrien salınımı izlenmiştir.

Mesleksel hastalıklar rinit ve astım arasındaki ilişkiyi araştırmada ilginç bir model sunmaktadırlar. Mesleksel astımı olanlarda rinokonjunktivit semptomları sıkça bildirilmektedir. Düşük moleküler ağırlıklı ajanlar ile rinit astımdan daha az göze çarpmaktadır. Diğer taraftan küçük memeliler gibi yüksek moleküler ağırlıklı ajanlarda rinit sıklıkla astımdan daha önce ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, ninhidrin veya 1,2-benzisotiazolin-3-one gibi düşük moleküler ağırlıklı ajanların neden olduğu rinit, mesleksel astıma dönüşebilmekte, bu da mesleksel allerjik riniti olan hastalarda astım gelişmesini önlemek için allerjen maruziyetini durdurmanın önemini ifade etmektedir (9).

Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, atopi olmasa da rinitin erişkinde ortaya çıkan astım için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

ASTIM-RİNİT İLİŞKİSİNİN FONKSİYONEL YÖNLERİ

Solunum sistemi tek bir morfo-fonksiyonel yapıdan oluşmaktadır. Bu yapı burundan en küçük bronşa kadar siliyalı epitel ve mukus bezlerle döşenmekte, yaygın damar ve sinir ağıyla kaplanmaktadır. Sinirsel yapılar üst ve alt solunum yollarında benzerlik göstermektedirler. Üst solunum yollarının ses çıkarma, inhale edilmiş havayı filtre etme, ısıtma ve nemlendirme işlevleri vardır. Bu fonksiyonlardan herhangi birinin kaybı, alt solunum yollarının dengesini etkileyecektir. Gerçekten de soğuk havayla yapılan oral hiperventilasyon zorlu ekspiratuar volümü azaltmakta, nazal rezistansı arttırmaktadır. Sonuçta rinitli hastaların göz ardı edilemeyecek bir kısmında bronş hiperreaktivitesi ortaya çıkmaktadır (1).

Allerjik hastalarda allerjene özgü nazal provokasyon testlerinde hem erken bronş cevabı hem de bronşiyal inflamasyona bağlı bronş hiperreaktivitesi gelişmektedir. Bronşiyal provokasyon testlerinde allerjik rinitli hastalarda nazal inflamasyona bağlı nazal semptomlar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, allerjik rinitin kontrol edilememesine ve astımın kötüleşmesine neden olabilecek bir takım mekanizmalar bulunmaktadır. Bunlar;

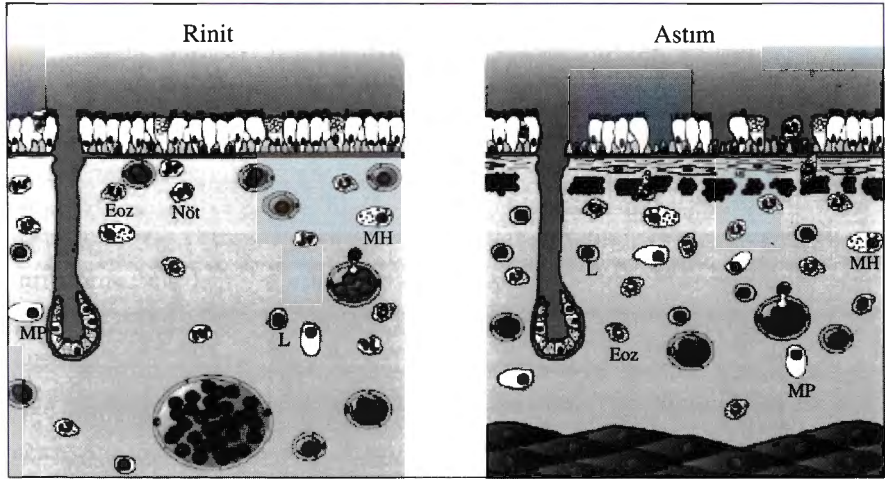
- Nazal provokasyon ile bronkospazma neden olabilecek mediatörlerin salınımlarının indüklenmesi,
- Postnazal akıntıların bronş düz kasında kontraksiyonlara veya alt solunum yollarında inflamasyona neden olabilmesi,
- Nazal obstrüksiyona bağlı ağız solunumunun astımlı hastalarda sıkça görülen ve astım ciddiyetinde önemli rol oynayan bir etken olması,
- Burun ve akciğerler arasında kanıtlanamayan ama olduğu varsayılan bir refleksin olması.

ASTİM ve KOAH'DA BURUN ve SİNÜS İNFLAMASYONU

Normal insanlarda hava yolları mukozasının yapısı burun ve bronşlar arasında benzerlikler taşır. Bronş ve burun mukozası bazal membran üzerinde yer alan psödostratifiye, silindirik, siliyalı epitelden oluşmuştur. Epitelin altındaki submukozada, damar, sinir ve mukus bezler, fibroblastlar, monosit, lenfosit ve mast hücrelerden oluşan bazı inflamatuvar hücrelerle birarada bulunurlar (10).

Burun ve bronşlar arasında bir takım yapısal farklılıklar da mevcuttur. Burun geniş subepitel kapiller, arteryel sistem ve venöz kavernöz sinüzoidlerle beslenir. Bu yaygın vaskülarizasyon ciddi burun tıkanıklığına neden olabilen burun mukoza yapısı ve vasküler yapıdaki değişiklikte önemli bir rol oynamaktadır. Diğer taraftan da trakeadan bronşlara kadar uzanan düz kaslar astımda bronkospazma neden olabilmektedir (11) (Şekil 1).

Yakın dönemde hava yollarının hücresel ve moleküler biyolojilerinde ulaşılan gelişmeler inflamasyonun astım ve rinit patogenezinde kritik bir rolü olduğunu göstermiştir. Hem burun hem de bronş mukozasında aynı tür inflamatuvar hücrelerin bulunduğu görülmüştür. Çok sayıda çalışma, burun ve bronş mukozasında eozinofil, mast hücre, T-lenfosit ve monosit hücrelerin yer aldığı benzer inflamatuvar infiltrasyonla karakterize bir inflamasyon göstermektedir. Ayrıca, iki inflamasyonda da histamin, sisteinil lökotrienler gibi proinflamatuar mediatörler, interlökin (IL)-4, IL-5, IL-13 ve "Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF)" gibi T-helper sitokinler, kemokin, eo-



Şekil 1. Astım ve rinit arasında benzerlikler (Eoz: Eozinofiller, Nöt: Nötrofiller, MH: Mast hücreleri, L: Lenfositler, MP: Makrofajlar).

toksin ve adhezyon molekülleri bulunabilmektedir. Burun ve bronş mukozası aynı zararlı ortama maruz kaldığında, astım ve riniti olan hastalarda epitel dökülmesinin bronşlarda daha yoğun olarak ortaya çıktığı gözlenmiştir. Ayrıca, inflamasyonun büyüklüğü de aynı olmayabilir. Orta-ağır astımlı hastalarda eozinofilik inflamasyon bronşlarda buruna oranla daha belirgin olarak izlenirken, hafif astımlı olan hastalarda bu inflamasyon her iki bölgede de aynı derecede olabilir. Dahası burunda semptom olsun olmasın eozinofilik inflamasyon ortaya çıkabilir. Bunun yanında burun mukozasında daha az oranda “remodeling” görülebilmektedir (12).

Astımda Sinüs Tutulumu

Astım ve rinosinüzit birlikteliği yaklaşık 70 yıldır literatürde bahsedilen bir konudur. Rinosinüzitin astım için presipite edici bir faktör olup olmadığı hala tartışılmaktadır. Güncel bilgiler ışığında, astım ve rinosinüzit, eozinofil ve hava yolu epitelinin rol aldığı inflamatuvar bir oluşumla birbirine bağlıdır. Astım ve allerji ile ilişkili kronik rinosinüzit, periferik kanda eozinofili ve sinonazal hastalığı olan astımlı hasta popülasyonu sınırlanmıştır. Steroid bağımlı ve hafif-orta astımlıların karşılaştırıldığı bir çalışmada, rinosinüziti olan hasta oranı her iki grupta benzerdir (steroid bağımlı astımda %74, hafif-orta astımlarda %70). Steroide bağımlı astımlıların hepsinde ve hafif-orta astımlıların %88’inde anormal paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları görülmektedir (13).

KOAH'da Burun ve Sinüs İnflamasyonu

Astımda nazal inflamasyonun direkt olarak astıma mı yoksa diğer bronşiyal hastalıklara mı bağlı olduğunu belirlemek için nazal inflamasyonu ve sinüs tutulumu olan KOAH'lı hastalar incelenmiştir. Buna göre, nazal semptomlar KOAH'lı hastaların %10'undan azında mevcuttur. Ancak bu hastalardan alınan mukozal biyopsilerde nazal inflamasyon tespit edilememiş ve paranazal sinüs tomografisinde de astımlılar boyutunda anormallik görülmemiştir. Sonuç olarak, astımda görülen nazal ve sinüs inflamasyonunun astıma bağlı olarak ortaya çıktığı ve diğer bronşiyal hastalıklarla ilişkili olmadığı saptanmıştır (13).

Rinitte Bronş İnflamasyonu

Atopik nonastmatik veya allerjik rinitli hastaların bronş mukozalarının incelendiği bazı çalışmalarda, bazal membranın hafif kalınlaştığı ve mukozada eozinofilik inflamasyonun olduğu gösterilmiştir (14). Mevsimsel allerjik rinitli nonastmatik hastalarda polen mevsiminde maruziyetin, hava yolu hassasiyetinin arttırdığı, inflamatuvar hücre ve IL-5 etkisi ile bronş inflamasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Daha önceden astımı olmayan mevsimsel rinitli hastalarda **endobronşiyal allerjen provokasyon testleri** sonrası bronkokonstriksiyon gelişmiştir. Bu hastaların provokasyon sonrası yapılan seri bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvılarında proinflamatuvar mediatörler, sitokinler ve inflamatuvar hücrelerin arttığı gösterilmiştir (14). Astımı olan ve olmayan allerjik hastalarda ragweed poleni ile yapılan provokasyon testleriyle lavaj sıvılarında pulmoner inflamasyon gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, sadece burun semptomları olmasına rağmen, allerjen hastaların hava yollarına uygulandığında reaksiyon göstermektedir. Bronş provokasyon testi için gerekli allerjen konsantrasyonları, doğal allerjen maruziyetindeki konsantrasyonlardan çok daha fazladır. Bu durum polen allerjisi ilişkili **yıldırıma bağlı astımda** da görülmektedir; 10-100 µm aerodinamik çaplı polenlerin normalde çok az bir kısmı bronşlarda biriktiğinden hastalarda astımdan ziyade rinit görülmektedir. Buna rağmen, su ile karşılaştıklarında polenler submikronik parçalarına ayrılmakta, ortaya çıkan nişasta granülleri hava yollarına ulaşip astımı başlatabilmektedir (15). Bir başka çalışmada ise, yapılan bronş provokasyon testinden 24 saat sonra kan, burun ve bronş mukozasında eozinofil sayılarında artışlar tespit edilmiştir. Böylelikle rinitli hastalarda bronş hiperreaktivitesi olmadan da alt solunum yollarında astıma benzer allerjik inflamatuvar yanıtın bulunabileceği gösterilmiştir. Dahası, 24 saat sonra burun lamina propriasında eotoksinozitif hücreler, nazal epitelde IL-5 ekspresyonu gösterilmiştir (16).

Sistemik Bir Hastalık Olarak Allerji

Allerjik hastalarda, allerjen provokasyonları ile kemik iliğinin uyarılmasıyla sistemik inflamatuvar bir yanıt alınabilmektedir. Progenitör hücre salınımı ve farklılaşmasıyla eozinofil, bazofil ve mast hücreler atopik kişilerin dokularında birirmektedirler. Moleküler seviyedeki sinyal mekanizmaları, hava yolu ve kemik iliği gibi hedef organlarda sistemik yanıtın ortaya çıkmasına neden olmaktadır (17).

Bu konuda ikinci görüş olan **in situ hematopezis**; allerjik riniti ve nazal polipi olan hastaların inflame dokularından salınan hemopoetik sitokinlerin eozinofil progenitörlerde farklılaşma ve gelişmeye neden olarak burun ve bronş mukozasında toplanmasıdır (18).

Burunda Viral İnfeksiyonun Astım ve Bronşiyal İnflamasyonu Başlatması

Çok sayıda astım atağı çocuk ve erişkinlerde ortaya çıkan nazal viral infeksiyonlara bağlı olarak gelişmektedir. Gripal infeksiyonların en sık nedeni olan rinovirüsler astım ataklarını tetikleyebilirler. Deneysel rinovirüs üst solunum yolu infeksiyonlarında allerjen provokasyonunu takiben hava yolu hiperreaktivitesi ve geç astmatik reaksiyonlarda artma tespit edilmiştir. Bununla birlikte, rinovirüsler alt hava yollarını direkt olarak infekte edebilmekte, alt hava yollarında inflamasyon yaparak astım ataklarını başlatabilmektedirler (19).

ASTIM ve RİNİTİN ENTEGRE TEDAVİSİ

Astım-rinit arasındaki ilişki ile ilgili olarak verilen fonksiyonel, immünolojik ve klinik kanıtlar, rinit tedavisi ile eş zamanlı astımın da tedavi edilebileceğini göstermektedir. Dahası allerjik inflamasyona yönelik verilecek tedavi her iki klinik durum için de faydalı olabilir. Allerjik rinitin erkenden tedavi edilip önlenmesi; astım oluşumunu ve ağır bronş semptomlarının ortaya çıkmasını engelleyebilir. Bunun aksine burun ve sinüsler kapalı sert kutular olduklarından bronşlara verilen β_2 -agonist tedavisinden fayda göremezler. Yine rinit tedavisi için verilen antihistaminikler bronkospazm için etkisiz olabilirler.

Bununla birlikte entegre tedavi hipotezini destekleyecek birçok kanıt ortaya çıkmıştır. İntranasal steroidlerin bronş hiperreaktivitesi kadar, astımlı hastaların astım semptomlarını belirgin olarak azalttıkları gösterilmiştir. Ayrıca, antihistaminikler tek başlarına bronkodilatasyon için etkisiz olduklarından dolayı antilökotrien ilaçlarla kombine edildiklerinde hem astım hem de rinit semptomlarını azaltabilirler (20).

Bunların yanında allerjik reaksiyonun adımları incelendiğinde, allerjiye özgü antagonizma göz önüne alınıp yeni tedaviler denenebilir. Bunlardan yeni kullanıma giren IgE antikorlarının klinik uygulamalarda etkili oldukları gösterilmiştir (20).

Astım ve Rinit Birlikteliğinin Yaşam Kalitesi ve Giderler Üzerine Etkileri

Avrupa Birliği Solunum Sağlığı İncelemesi (ECRHS)'nde, short form (SF)-36 anketi kullanılarak genç erişkinlerde yapılan popülasyon bazlı çalışmalarda, astımlı ve allerjik rinitli hastalarda yaşam kalitesinin bozulduğu bulunmuştur. Astım ve allerjik riniti olan hastaların sadece allerjik riniti olan hastalara göre daha fazla fiziksel kısıtlanmaları olmuştur. Astımı olup riniti olmayanlar sayıca az olduklarından incelenememişlerdir. Bununla birlikte, astımlıların sosyal yaşamlarındaki bozukluğun nazal semptomlara atfedebileceği görülmektedir.

Rinit astım giderlerini arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmada astım ve rinitli hastaların yıllık sağlık harcamalarının sadece astımı olanlara göre %46 fazla olduğu bulunmuştur (21).

Astım ve Rinit, Tek Hastalık?

Rinit ve astımda burun ve bronş mukozası arasında benzerlik ve farklılıklar bulunmaktadır. Astımlıların çoğunda rinit olduğu halde, rinitlilerin sadece bir kısmında klinik olarak astım teşhis edilebilmekte, ancak çoğunda bronş hiperreaktivitesi görülmektedir. Burundan bronkoalveoler bileşkeye kadar epitel mezankimal trofik ünitenin olması ve hava yolları boyunca benzer inflamatuvar hücre bulunması, alta yatan olayın tek hastalık olduğunu düşündürmektedir.

Bununla birlikte, allerjen ve zararlı ajanlara maruziyet açısından bir takım farklılıklar da bulunmaktadır; burna allerjen ve iritan maruziyeti alt hava yollarından daha fazladır. Ayrıca, yapısal farklılık olarak burunda vasküler yapılar yoğun olarak bulunurken, bronşlarda da düz kaslar bulunmaktadır. Kontraktil özellikleri nedeniyle hava yolu düz kas hücrelerinin astımda önemi büyüktür. Ancak bunun yanında, proinflamatuvar mediatörler ve sitokinlerin salınımı ve ekspresyonu da hastalık patogenezinde önem taşımaktadır.

SONUÇ

Yapılan birçok çalışma rinit ve astımın sıklıkla aynı hastada bulunduğunu göstermiştir. Astım mevsimsel allerjik rinitten daha ziyade perennial rinit ile ilişkilidir. Astım ve rinit kronolojisi hala tartışmalıdır. Sıkça yapılan çalışmalar rinitin astımdan daha önce geliştiğini ortaya koymaktadır. Yaygın olarak bildi-

rildiği gibi rinit astım için bir prodrom olabilir. Viral infeksiyonlar ve allerjen maruziyeti rinitte astım geliştirebilir. Sonuç olarak, ARIA (allerjik rinit ve astım üzerine etkisi konulu çalışma) bildirisinin tavsiye ettiği gibi;

1. Riniti olan hastalar astım için değerlendirilmelidir.
2. Astımı olan hastalar rinit için değerlendirilmelidir.
3. Etkinlik ve güvenlik açısından üst ve alt hava yollarının tedavileri birleştirilmelidir (22).

KAYNAKLAR

1. Passalacqua G, Guerra L, Licenziato M, Cannonica GW. Asthma-rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;15:105-9.
2. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Allergic inflammation of the upper and lower airways: A continuum of disease. *Eur Respi Mon* 2003;23:211-22.
3. Skoner DP. Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:2-8.
4. Leynaert B, Neukirch C, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:201-5.
5. Grayson MH, Holtzman MJ. Lessons from allergic rhinitis versus asthma pathogenesis and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22:15-9.
6. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C ve ark. Perennial rhinitis; an independent risk factor for asthma in non-atopic subjects results from ECRHS. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-4.
7. Upton MN, Mc Connachie A, Mc Sharry C ve ark. Intergenerational 20 year trend in prevalence of asthma and hay fever in adults. *Br Med J* 2000;321:88-92.
8. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin induced asthma: Advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
9. Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. Prevalance and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respi J* 1997;10:1513-5.
10. Jeffery P. Bronchial biopsies and airway inflammation. *Eur Respi J* 1996;9:1583-7.
11. Bousquet J, Jeffery P, Busse WW ve ark. Asthma from bronchoconstriction to airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
12. Chaanez P, Vignola AM, Vic P ve ark. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:588-95.
13. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A ve ark. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:5-13.

14. Calhoun WJ, Jarjour NN, Gleich GJ ve ark. Increased airway inflammation with segmental vs. aerosol antigen challenge. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1465-71.
15. Suphioglu C, Singh MB, Taylor P ve ark. Mechanism of grass pollen induced asthma. *Lancet* 1992;339:569-72.
16. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE ve ark. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2051-7.
17. Gaspar MI, Joseph D, Elsas PX, Vergafig BB. Rapid increase in bone marrow eosinophil production and responses to eosinopoietic interleukins triggered by intranasal allergen challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:404-13.
18. Denburg JA, Otsuka H, Ohnisi M ve ark. Contribution of basophil mast cell and eosinophil growth and differentiation to the allergic tissue inflammatory response. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1982;82:321-6.
19. Gern JE, Buse WW. The role of viral infections in the natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:201-12.
20. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S ve ark. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:917-22.
21. Bousquet J, Knani J, Dhivert H ve ark. Quality of life in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:371-5.
22. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl 5):147-334.

Nazal Polipozis

Prof. Dr. Metin ÖNERCİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz
Hastalıkları Anabilim Dalı

Burun tıkanıklığının en önemli nedenlerinden birisi burun polipleridir. Polip (polypous) eski Yunanca'dan köken alan bir kelimedir ve çok ayaklı (poly= çok, pous= ayak) anlamına gelir. Üçbin yıldır bilinmektedir ve ilk yazılı bilgiler M.Ö. 1000 yıllarındaki Hint kaynaklarından gelmektedir. Daha sonra Hipokrat poliplerden bahsetmiştir. Ancak en büyük katkısı İbn-i Sina yapmış, bugün kullandığımız snerlere çok benzer aletler ile polipleri çıkartmış, polipleri kızgın demirler ile dağlamıştır (koterizasyon). Ayrıca, hastaların tedavisinde kokular, yapraklar ve çeşitli maddeler kullanmıştır (1). Yaygın nazal polipozis sık rastlanan bir durum olmasına rağmen görülme sıklığı konusu tartışmalıdır.

Poliplerin etyoloji ve patogenezi de iyi bilinmemektedir. Uzun yıllar poliplerin allerji ile ilişkili olduğu ileri sürülmesine rağmen yapılan çalışmalar poliplerin atopik kişilerde daha fazla görülmediğini ortaya çıkartmıştır (2). Allerjik olan ve olmayan hastaların poliplerinin histolojik yapısı tamamen aynı olup, birbirlerinden ayırt edilemezler. Allerjinin poliplerin etyopatogenezinde rolü olduğu öne sürülmüş ise de yapılan çalışmalarda allerjinin polip oluşumunda rol oynamadığı görülmüştür. Erkeklerde kadınlardan iki kat fazla görülür. Burun ve sinüste yer alan polipler neoplastik büyümeler olmayıp mukozanın inflamatuvar ödemidir. Yerçekimi etkisiyle ödem aşağıya doğru balonlaşır. Poliplerin büyük çoğunluğu etmoid reseslerde oluşur. Etmoid labirentin dar kanalları içinde yer alan polip, büyümesi esnasında direncin en az olduğu orta meaya doğru ilerler.

GÖRÜLME SIKLIĞI

Burnunda polip olan hastaların %30 kadarında astım ve aspirin intoleransı, astımı olan hastaların ise %20-40'ında burunda polip saptanmıştır. Astım ve

polip olan hastaların yaklaşık olarak %10 kadarında aspirin intoleransı ortaya çıkmaktadır. Aspirin intoleransı oranı yalnız polibi olan hastalarda %20'dir. Polibi olmayan hastalarda da astım ve aspirin intoleransı görülebilir. Mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır. Araşidonik asit metabolizması ile ilgisi olduğu, aspirinin siklooksijenaz metabolizmasını inhibe ettiği, araşidonik asit metabolizmasının tek yönlü lipoksijenaz yolundan çalışarak ortama çok fazla lökotrien çıktığı ve bunların da astım ve poliplerin oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (3-9). Poliplerin tedavisindeki en önemli belirleyici; **dokudaki eozinofil yoğunluğu**dur. Eozinofil ağırlıklı poliplerin davranışı diğerlerinden farklılık gösterir. Diğer polipler genelde cerrahiye iyi cevap verirlerken, eozinofil ağırlıklı polipler sıklıkla nükseder fakat kortikosteroidlere iyi cevap verirler. Ayıncı tanıda meningesel ve meningomiyelosele, anjiyofibrom ve tümörler hatırlanmalıdır, inverted papillom, epidermoid karsinom ve spesifik infeksiyonlar ekarte edilmelidir.

PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Yaygın polipli hastaların daha önce ameliyat olup olmadığı, hastanın astımı veya aspirine duyarlılığı bulunup bulunmadığı, steroid kullanıp kullanmadığı sorulmalıdır. Ameliyat öncesi kortizon dışındaki tüm ilaçları kesilmelidir. Eğer hasta aspirin alıyorsa cerrahiden en az üç-dört gün önce aspirin de bira-

Tablo 5. Poliplerin sınıflandırılması.

- Antrokoanal
- Tek, büyük ve izole
- Eozinofil ağırlıklı
- Eozinofil dışı hücre ağırlıklı
- Özel hastalıklarda görülen

Tablo 6. Poliplere eşlik eden hastalıklar.

- Kistik fibrozis
- Primer siliyer diskinezi
- Young sendromu
- Churg Strauss sendromu
- Bronş astımı

kılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) çektilmeden ameliyat yapılmamalı ve BT hem aksiyal hem de koronal planda çekilmelidir. Sinüslerde tüm mukozanın polipoid olduğu, başka bir deyişle sinüslerin drenaj ve ventilasyonu normale dönmesine rağmen mukozanın normale dönmediği durumlarda ise eksternal cerrahi tercih edilmelidir. Revizyon cerrahisi muhakkak bu konuda deneyimli bir cerrah tarafından yapılmalı, poliplerin çevredeki kemiklerde incelemeye yol açtığı akılda tutulmalıdır.

Ameliyat lokal anestezi ile yapılabilir. Hangi tip anestezi seçileceği cerraha bağlıdır. Ancak lokal anestezi ile yapılacak ameliyat hasta için zor olacağından genel anestezi tercih edilmeli (özellikle revizyon durumlarında) ve mümkünse hipotansif anestezi ile tansiyon düşük tutulmalı ve kanama azaltılmalıdır. **Astım hastalarında genel anestezi lokal anesteziye göre daha güvenlidir olduğundan tercih edilmelidir.** Kanamayı azaltmak için burun içinden konka enjeksiyonları ve ağız içinden majör palatin foramen enjeksiyonları yapılabilir. Analjezik allerjisi olması anestezi için özel bir risk faktörü değildir, ancak anestezi de bu konuyu bilmelidir. Bu kişilere postoperatif verilecek güvenli analjezikler preoperatif dönemde belirlenmelidir.

Poliplerin esas tedavisi kortikosteroidler ile yapılır. Özellikle eozinofil ağırlıklı polipler kortikosteroidlere iyi cevap verirler. Topikal steroidlerin yeterli olmadığı durumlarda sistemik steroidler de kullanılabilir. Aspirin intoleransı olan kişilerde kortikosteroidlerin yanı sıra aspirin desensitizasyonu ve diüretikler de önerilmiştir. Bazı hastalar sağlık durumları nedeniyle kortizon kullanamayabilirler, bazı hastalarda ise steroid direnci gelişebilir. Bu durumda cerrahi işleme başvurulur. Postoperatif nüks oranları ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bir grup astımlı hasta, bu tip ameliyatlardan yarar görmeyebilir.

CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi tedavinin amacı, hastanın burun tıkanıklığı, koku alamama, rinit yakınmaları ve buna bağlı olarak astıma bağlı şikayetlerini gidermek, mümkün olduğu takdirde poliplerin ve sinüs infeksiyonlarının tekrar oluşmamasını sağlamaktır. Ancak poliplerin eradikasyonu her zaman mümkün olmayabilir. Eğer hastanın şikayetleri ortadan kalkıyorsa tedavi başarılı sayılır.

Cerrahi, medikal tedavinin başarılı olmadığı durumlarda, eğer polipler hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkiliyor ise medikal tedaviye yardımcı olarak yapılır. Eozinofillerin ağırlıklı olmadığı poliplerde **endoskopik sinüs cerrahisi** yeterli olur. Ancak eozinofil ağırlıklı poliplerde endoskopik sinüs cerrahisi tek başına yeterli olmayabilir. Nüks eden poliplerde daha geniş cerrahi yapmak gerekir. Endoskopik sinüs cerrahisinde anatomik olarak daralmış bölgeler ortadan kaldırılır, sinüslerin rahat ventile ve drene olması sağlanmaya çalışılır.

Oysa eozinofil ağırlıklı poliplerde mukoza tamamen ödemli ve polipoiddir. Bu nedenle yalnızca anatomik bölgelerin açılması yeterli olmaz. Tüm etmoid hücrelerin açılması, sinüslerin ostiumlarının kıvamlı mukusu drene edecek şekilde genişletilmesi gerekir. Bazı yazarlar tarafından önerilen tüm burun ve sinüs mukozasının alınması gibi radikal bir ameliyat ise ancak tümör vakalarında geçerli olabilir.

Ameliyatın başlangıcında orta konka dışına taşmış polipler alınmalıdır. Daha önceki ameliyatlarda orta konka ve unsinat çıkıntı alınmamış ise görülme-ye çalışılmalıdır. Orta konka bulunduktan sonra alınması gerekiyorsa bunu ameliyatın sonuna bırakmalı, orta konkayı yol gösterici olarak ameliyatın sonuna kadar kullanmalıdır. İkinci adım olarak maksiller sinüs ostiumu ve antrostomi genişletilerek lamina papiresea bulunmalıdır. Anatominin karıştığı ve yol gösterici oluşumların kaybolduğu durumlarda orbita ve lamina papiresea en güvenilir yol gösterici oluşumlardır. Daha sonra önce ön, sonra arka etmoid hücrelere girilir ve sfenoid sinüs ön yüzü bulunur. Bu aşamada etmoid hücrelerin alt kısmındaki polipleri temizleyerek ilerlemeli, sfenoid sinüs ön duvarı ve mümkünse ostiumu bulunduktan sonra arka etmoid sinüs içinde yukarıya çıkılarak kafa kaidesinde arka lateralden öne doğru gelinmelidir. Sfenoid sinüs ostiumunu bulmak için gerekirse membranöz olan orta konka arka kısmını almak gerekebilir. Sfenoid sinüs ostiumu bulunup önce aşağıya ortaya doğru, sfenoid sinüs içi oluşumlara hakim olunduktan sonra ise diğer yönlere doğru genişletilmeli, sfenoid sinüs içindeki patoloji ondan sonra temizlenmelidir. Sfenoid sinüs açılıp kafa kaidesi, lamina papiresea ve maksiller antrostomi ortaya konulduktan sonra arka ve ön etmoidlerin üst kısmındaki hastalık temizlenebilir. Burada lateral diseksiyon medial diseksiyondan daha güvencelidir. Çünkü medialde ince olan fovea etmoidalisten kafa içine girmek ve beyin omurilik sıvısı fistülüne yol açmak tehlikesi vardır. Lateralde ise kemik kalın olup orbita kemik duvarı bulunarak öne doğru takip edilir ve orbita veya optik sinire de zarar verilmemiş olunur. Daha sonra agger nasi ve frontal hücreler açılarak frontal reses kontrol edilir. Polipler alındıktan sonra genellikle nazofrontal duktusta yeterli açıklık oluşur. Eğer tıkalıysa Draf tip II veya tip III ostioplasti yapılabilir. Eğer orta konka polipoid değilse mümkün olduğunca korunmalıdır. Orta konkanın polipoid kısımları varsa o kısımlar alınabilir.

Ameliyat süresince göz, proptozis ve kemozis yönünden kontrol edilmelidir. Eğer intraorbital kanama varsa acil dekompresyon gerekir. Orbita çevresinde ve sfenoid sinüs içinde optik sinir ve medial rektus adalesine zarar vermek için unipolar koter kullanılmamalıdır. Kanama varsa buruna tampon konulabilir. Ameliyat sonrası olası nüksü önlemek amacıyla, topikal steroidler kullanılmaya devam edilir.

KAYNAKLAR

1. Vancil ME. A historical survey of treatments for nasal polyposis. *Laryngoscope* 1969;79:435-45.
2. Busuttil A, Chandrachud H ve ark. Simple nasal polyps. *Acta Otol* 1977;103:407-11.
3. Settupane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:17-21.
4. Settupane GA. Nasal polyps: Epidemiology, pathology, immunology and treatment. *Am J Rhinol* 1987;1:119-26.
5. Cauna N, Hinderer K ve ark. Fine structure of nasal polyps. *Ann Otol* 1972;81:41-6.
6. Oppenheimer EH, Rosenstein BJ. Differential pathology of nasal polyps in cystic fibrosis and atopy. *Lab Invest* 1979;40:445-9.
7. Sorensen H, Mygind N ve ark. Histology of nasal polyps of different etiology. *Rhinology* 1977;15:121-5.
8. Tos M, Mogensen C. Pathogenesis of nasal polyps. *Rhinology* 1977;15:87-95.
9. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps. *Laryngoscope* 1991;101:305-12.

Astımda Hijyen Hipotezi ve Risk Faktörleri

Uzm. Dr. Zeynep AYTEMUR SOLAK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Son yıllarda özellikle sanayileşmiş bölgelerde çocukluk çağı astımı ve allerjik hastalıklarda rahatsız edici boyutta bir artış söz konusudur (1). Batı toplumlarındaki bu belirgin artışın sadece genetik faktörler ya da tanı olanaklarındaki iyileşme ile açıklanmasının pek mümkün olmadığı vurgulanmakta, çevresel faktörlerin, özellikle batılılaşmış yaşam tarzının önemli rol oynadığı düşünülmektedir (2). Astım ve diğer allerjik hastalıklardaki prevalans artışının nedeni ile ilgili olarak en etkileyici açıklama ilk kez 1989 yılında David Strachan tarafından yapılmıştır (3). Strachan'a göre; "Son yüzyılda giderek ailelerin küçülmesi, ev içi konforundaki iyileşme ve kişisel temizlik standartlarında artma, ailedeki genç bireyler arasında çapraz enfeksiyonları azaltmıştır. Bu durum, atopik hastalıkların yaygınlaşmasına neden olabilir". **Hijyen hipotezi** olarak adlandırılan bu düşünce, 17.414 İngiliz çocuğu ile yapılan bir çalışmada evdeki çocuk sayısı ile saman nezlesi arasında ters orantılı ilişkinin gösterilmesinden sonra gündeme gelmiştir (3). Bu bulgu daha sonra yapılan birkaç epidemiyolojik çalışma ile doğrulanmıştır (4-6). Yine, çocukların, evde daha büyük çocuklar veya günlük hayatta başka çocuklarla karşılaşmasının, astım gelişimi ve ileride sık "wheezing" ataklarının ortaya çıkmasından koruduğunu bildiren bir yazı, "Günlük bakım, kardeşler ve astım: Lütfen çocuklarınızın yüzüne hapsirinin" başlığı ile yayınlanmıştır (7). İmmün cevabın gelişmesinde endotoksinlerin rolünün araştırıldığı bir başka çalışmada, modern aşular, mikrop korkusu ve aşırı hijyenik koşullarda yaşamının, immün sistemi gereksinim duyduğu bu ajanlardan mahrum bıraktığı ileri sürülmektedir (8).

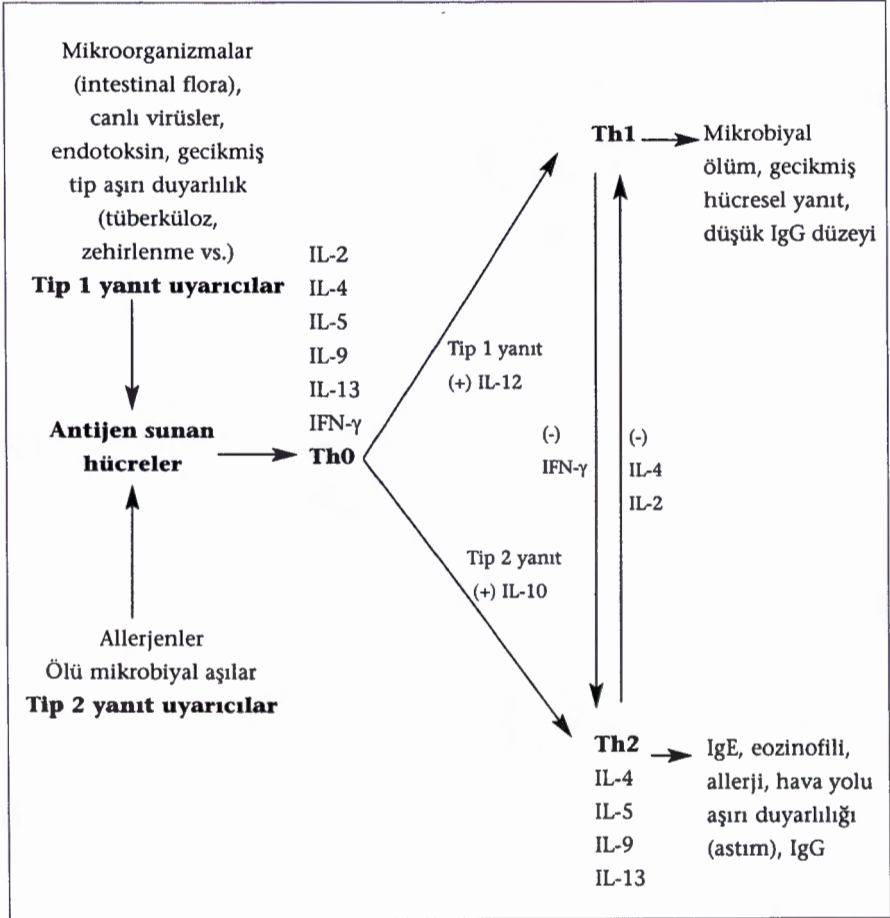
Başlangıçta hijyen hipotezinin en önemli dayanağı, allerjik hastalık prevalansı ile artmış enfeksiyon yükünün indirekt belirleyicileri arasındaki ters oran-

tılı ilişkinin gösterildiği epidemiyolojik çalışmalar olmuştur. Aynı yıllarda, hayatın erken döneminde immün sistemin gelişimi üzerine yapılan çalışmaların, bu hipotezin biyolojik temellerini oluşturan veriler sağladığı bildirilmektedir (9). Hipoteze göre yaşamın erken dönemindeki olaylar (özellikle infeksiyon), immün sistemin gelişmesinde temel rolü oynamaktadır (10).

İMMÜNOLOJİK AÇIKLAMA

Hijyen hipotezinin immünolojik temelinde **tip 1 (Th1)** ve **tip 2 (Th2)** T-helper hücrelerin rol oynadığı iki temel yoldan söz edilmektedir. Bu iki efektör hücre grubu karşılıklı **inhibitör** ve **regülatör** özelliklere sahiptir. Çevresel faktörlerin, özellikle çocukluk döneminde sistemik infeksiyonların varlığı ya da yokluğunun genetik yatkınlığı olan çocuklarda dominant Th hücre fenotipinin belirlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (11). Th1 ve Th2 hücreler ya gecikmiş hücreyel yanıt ve düşük serum immünglobulin G (IgG) düzeyi (Th1) ya da yüksek IgE düzeyi, eozinofili, atopi, hava yolu aşırı duyarlılığı (Th2) ile sonuçlanan sitokin ve kemokin etkileşim sürecini başlatır (12). Th2 hücreler interlökin (IL)-4, IL-5, IL-10 üretirken, Th1 hücrelerde antagonistik sitokinler üretilmektedir [interferon-gama (IFN- γ), lenfotoksin- α , IL-2] ve bu sitokinler, mikrobiyal antijenlere bir yanıt olarak yapılmaktadır. Gebelik süresince, doğumda ve yaşamın ilk aylarında tip 2 immün yanıt baskındır (13). Yaşamın erken döneminde mikrobiyal ajanlar, özellikle intraselüler patojenler, immün sistemin doğuştan var olan hücrelerinden olan makrofajlardan IL-12 üretimine neden olur. **IL-12**, Th1 hücrelerin ayırılmasında gerekli en önemli faktördür. Bu sitokinin üretiminin mikroorganizmalar tarafından tetiklenmesi, başarılı immün yanıtın başlangıcında anahtar belirleyicidir. Hijyen hipotezine göre eğer IL-12 üretimi, çocukluk çağında ilk sistemik infeksiyonun erken fazında meydana gelmezse Th2 hücreler baskın olacak ve genetik olarak yatkın çocuklarda atopi gelişecektir (2). Başka bir deyişle Th1 yolunu güçlendirecek infeksiyonlara maruziyetin engellenmesi, allerjik hastalık riskini arttıracaktır (Şekil 2).

Hijyen hipotezinin, atopi prevalansındaki artış eğilimini açıklayabildiği belirtilmekle birlikte astım için kanıtların atopideki kadar belirgin olmadığı vurgulanmaktadır (15). Ancak astımda diğer allerjik hastalıklarda ortaya çıkan immünolojik mekanizmalar söz konusu olduğundan astım prevalansındaki artışta da aynı faktörlerin rolü olması beklenir. Literatür incelendiğinde, hipotezin ileri sürdüğü gerekçelerle ilişkili olduğu düşünülen pek çok çevresel faktörün ele alındığı dikkati çekmektedir. Kitabın bu bölümünde, aynı başlıklar halinde incelenen bu faktörlerin allerjik hastalıklar ve özellikle astım prevalansı üzerine etkilerini araştıran epidemiyolojik çalışmalar gözden geçirilerek, hijyen hipotezinin geçerliliği tartışılacaktır.



Şekil 2. Hijyen hipotezi ve immünolojik yollar. Antijen sunan hücreler, interlökinleri salgılayarak Th (Th1 ya da Th2) tip immünolojik yanıtı başlatır. IL-2, IL-12 ve IFN- γ tip 1 immün yanıtın gelişimi ile ilişkili iken, IL-10, IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 tip 2 immün yanıtın gelişiminde rol oynar. Th2 immün yanıt esasen astım ve allerjiye neden olur (14).

1. AİLE BÜYÜKLÜĞÜ

Aile içinde kardeş sayısının fazla olmasının koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Aile büyüklüğünün allerjik hastalıklar üzerine etkisini araştıran 53 farklı çalışmanın incelendiği bir raporda, egzema için 11 çalışmanın doku-

zunda, astım ve "wheezing" için 31 çalışmanın 21'inde, saman nezlesi için 17 çalışmanın hepsinde, atopi ve IgE reaktivitesi için 16 çalışmanın 14'ünde kardeş sayısı ile hastalık riski arasında ters orantılı ilişki gösterilmiştir (16). Çoğu Avrupa'da yapılmış olan bu 53 çalışmanın 48 (%90.5)'i kardeş sayısının fazla olmasının koruyucu etkisi olduğu fikrini destekler niteliktedir. Kardeş etkisinin astım atakları üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, üç ya da daha fazla kardeşi olan çocuklarda 1977 yılında astım atağı prevalansı %9.5 iken, 1994 yılında %13.5, tek çocuklarda ise aynı sırayla %10.4 ve %17.3 olarak bulunmuştur (17). Onyediy yıllık süre içinde çok kardeşli çocuklarda astım atağı prevalansındaki artış daha az, tek çocuklarda ise daha belirgindir. 1977 yılında iki grupta da prevalans birbirine yakın iken, 1994 yılında aradaki farkın biraz daha açılmış olması, batılılaşmış yaşam tarzına yönelme hızının son 30 yıl içinde arttığı ve bunun da sonuçlara yansıdığı şeklinde yorumlanabilir.

Diğer yandan ailedeki çocuk sayısından başka ev halkının farklı bazı özelliklerinin de (doğum sırası, kardeş cinsiyeti, anne-baba yaşı ve atopi anamnezi) rolü olduğunu destekler yayınlar dikkati çekmektedir. Büyük çocuklarda koruyucu etkinin daha güçlü olduğu ve ilginç olarak bu koruyucu etkinin erkek kardeşlerde kız kardeşlere göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir (18-20).

Çalışmaların çoğu ile desteklenen kardeş etkisinin hangi nedensel faktörlerle koruyucu özellik sağladığı sorusunun henüz tam anlamıyla cevap bulmadığı belirtilmektedir. Bugün en geçerli görüş olan hijyen hipotezi, tek başına bunu açıklamakta yeterli bulunmamaktadır. Doğum öncesi çevre, yani annenin yaşam biçimi, mesleği, başka çocuklarla teması ve alışkanlıkları, yine doğum öncesi dönemde anneye ait immün sistem ile çocuklara ait progesteron ve testosteron gibi hormonal faktörlerin de rolü olabileceği ileri sürülmektedir (16).

2. ÇOCUK GÜNLÜK BAKIM MERKEZLERİ (KREŞ)

Kreşlerin çocuklarda sonradan gelişen atopi ve allerjik hastalıklar üzerindeki etkisi, ilgi çeken bir konudur. Bir çalışmada yaşamının birinci yılı içinde (6-11 ay) kreşe verilen, küçük ailelerden gelen çocuklarda, bir yaşından sonra verilenlere göre geç dönemde (5-14 yaş) atopi ve saman nezlesi prevalansının daha düşük olduğu saptanmıştır (21). Prospektif bir başka çalışmada 1035 çocuk, doğumdan itibaren 13 yaşına kadar izlenmiş ve yaşamının ilk altı ayı süresince kreşe verilen çocuklarda, altı aydan sonra verilenlere kıyasla astım rölatif riskinin azaldığı bulunmuştur (22). Buna karşılık kreşlerin, annesinde astım bulunan çocuklar arasında altı yaşında tekrarlayıcı "wheezing" ya da astım üzerine koruyucu etkisinin olmadığı ileri sürülmektedir. Tam tersine bu çocuklarda yaşamın ilk altı yılında "wheezing" ve astım riski artmaktadır (23). Aynı

çalışmaya göre annesinde astım olmayan çocuklarda ise ekzema, astım ve tekrarlayan "wheezing" riski azalmaktadır. Yaşları 20 ile 44 arası değişen 18.530 yetişkin ile yapılan anket çalışmasında ise çok kardeşli olgularda ya da tek çocuk olup çocukluğunda kreşe verilen olgularda saman nezlesine daha az rastlanırken, diğer çalışmalardan farklı olarak astım semptomlarının arttığı bildirilmektedir. Çocuklukta mikrobiyal maruziyetin, allerjik olmayan immün yanıtın gelişmesine katkıda bulunabildiği ve bunun da saman nezlesi riskini azalttığını, ancak daha fazla infeksiyon maruziyetinin astım için predispozan olduğu ileri sürülmüştür (24). Diğer yandan, çocuklarda kreş hipotezini destekleyen çalışmaları çoğaltmak mümkün olduğu gibi, aksi sonuçlar bildiren çalışmalar da dikkati çekmektedir. Yaşları 13-14 ve 6-16 olan çocuklarla yapılan iki farklı çalışmada, kreş faktörünün hijyen hipotezini desteklemediği sonucuna varılmış ve kreşe verilen çocuklarda saman nezlesi semptomlarının arttığı bildirilmiştir (25,26). Konuyla ilgili yapılmış geniş serilere dayalı çalışma sonuçlarında, farklılıklar görülmekle birlikte, çalışmaların tasarım ve niteliklerinin birbirinden farklı olduğunu da belirtmek gerekir. O nedenle kreş ile atopik hastalıklar ve astım arasındaki ilişkinin tam anlamıyla açıklığa kavuşturulduğunu söylemek güçtür.

3. ŞEHİR YAŞAMI ve SOSYO EKONOMİK DURUM (INNER-CITY ASTHMA)

Avrupa'da düşük sosyoekonomik koşullarda yaşayanlarda ve büyük ailelerde allerjik hastalıkların daha az olduğunun saptanması, batılılaşmış yaşam biçimine geçiş neticesi küçülen aile yapısının atopi ve astımdan koruyucu etkiyi (bebek bağışıklık sistemini uyaracak infeksiyon maruziyetini) ortadan kaldırdığı teorisini güçlendirmektedir (27,28). Bununla birlikte Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde son 30 yılda yapılmış olan büyük epidemiyolojik çalışmalar, hijyen hipotezine karşıt bulgular göstermiştir. Bu bulgulara göre şehirde yaşayanlar arasında yoksulluk, aşırı kalabalık, kötü hijyen, allerjik astımdan koruyucu görünmemektedir (29). Şehir yaşamı için tipik olan sigara, aşırı kalabalık, kötü havalandırma, uygunsuz ısınma, rutubet gibi çevresel risk faktörleri astımı şiddetlendirmektedir (30). Aile yapısındaki bozukluklar, uygunsuz sosyal destek gibi psikososyal faktörler de riski arttırmaktadır (31). Şehirlerde astım olgularının çoğuna allerjik bozukluklar eşlik etmektedir ve bazı çalışmalara göre başlıca tetikleyici faktör, **hamam böceği** duyarlılığıdır (32). Günümüzde, hamam böceği duyarlılığı, astım ve allerjinin en önemli nedenlerinden biri olarak tanımlanmaktadır (33-35). Ev içi allerjenler arasında akarlar, önde gelen ajanlar olmakla birlikte hamam böceği allerjenleri ev tozu içeriğinin önemli bir parçası olarak bilinmektedir (35,36). Nitekim, diğer ev içi allerjenlere du-

yarlı atopik bireyler arasında hamam böceği allerjisi riskinin arttığı gösterilmiştir (37). Hamam böceğine daha yüksek düzeyde maruziyetin şehir yaşamı için tipik olması, hijyen hipotezi aleyhinde bir tartışmaya yol açmış ve yetersiz temizlik koşullarının atopiyi önlemediği görüşü ileri sürülmüştür (29). Buna karşılık özellikle Avrupalı araştırmacılar, Avrupa ve ABD’de yoksulluğun, farklı sosyal karakteristik özelliklere sahip olduğunu vurgulayarak bu görüşe karşı çıkmaktadır (38). ABD’de şehirlerde yaşayan ve allerjik astımın daha ciddi seyrettiği Afrikan-Amerikalılar ile İspanyollar yoksul olarak değerlendirilirken, Avrupa’da düşük sosyoekonomik durumun genellikle köy kökenli olmayı ve geleneksel yaşam tarzını yansıttığı vurgulanmıştır. Dolayısıyla Avrupa’da yoksulluğun sağlıklı yaşam biçimiyle eş anlamlı olmadığı bildirilmektedir (38). Gerçekten de çiftçilikle uğraşan bireylerde allerjik hastalıklar ve astımın daha nadir görüldüğü çeşitli çalışmalarla doğrulanmıştır. Kırsal yaşamda hayvanlar ve onların atıklarına günlük maruziyet, böylece orofekal patojenlerin yüksek teması atopiden koruyucu rol oynarken, ABD şehirlerinde düşük sosyoekonomik sınıftaki aileler, kronik bir şekilde ev içi allerjenlere (hamam böceği, kemirgen idrarı gibi) maruz kalmaktadır. Risk faktörlerine maruziyeti önleyici ikincil yöntemler, bu astım tipini ancak kısmen kontrol edebilir. Buna karşılık, geleneksel kırsal yaşam biçimi, allerjik astımda birincil koruyucu önlem stratejileri için esin kaynağı olabilir (39).

Ülkemizde yapılan bir astım prevalans araştırmasında bir metropol şehir olan İstanbul’un düşük, orta ve yüksek sosyoekonomik düzeye sahip üç ayrı bölgesindeki ilkökul öğrencilerinde astım ve allerjik rinit görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (40). Bu sonuç, özellikle ABD’de yapılan çalışmalarla uyum göstermezken, bu hastalıkların prevalansının ülkeden ülkeye değişebildiği fikrini akla getirmektedir. Öte yandan her ne kadar farklı sosyoekonomik yapıya sahip olsalar da kırsal ortamdan uzak yaşayan bu toplulukların büyük kentlerde, astım gelişimi üzerine etkili olabilecek pek çok faktöre maruz kaldıklarını unutmamak gerekir.

Astım gelişimini etkileyecek faktörler içinde belki de en önemlilerinden biri pasif sigara dumanı maruziyetidir. Özellikle annenin sigara içiyor olmasının çocuklarda solunum fonksiyonları gelişimini olumsuz etkilediği bildirilmektedir (41). Çevresel maruziyet, hava yolu reaktivitesini de arttırmakta, annenin sigara içmesi ve atopi, çocuklarda hava yolu duyarlılığının belirleyicisi olabilmektedir (42,43). Yenidoğan bebeklerin %12.8’inde kord kanında IgE’nin yüksek bulunması ve bu bulgunun anne babanın sigara içmesi, annede allerji öyküsü, doğum ayı ile pozitif ilişki göstermesi, intrauterin dönemde bile sigaraya maruz kalınmasının atopi ve astım açısından risk oluşturduğunu desteklemektedir (44).

Yüksek sosyoekonomik sınıf da, saman nezlesi gibi allerjik hastalıklar ve IgE duyarlılığının artmış prevalansı ile doğru orantılı bir ilişki göstermektedir (45,46). İngiltere’de yapılan çalışma sonuçları, düşük sosyal sınıfa kıyasla yüksek sosyal sınıftaki ailelerin çocuklarında allerjik hastalık riskinin arttığını doğrulamaktadır (47).

4. EVCİL HAYVAN BESLEME

Yaşamın ilk yıllarında evcil hayvan maruziyetinin allerji ve astım açısından dost mu yoksa düşman mı olduğu konusu hala tartışılmaktadır. Evcil hayvan beslemenin duyarlılık açısından risk faktörü olduğu ve hayvan duyarlılığının da astım gelişiminde rol oynayabileceği düşünülürken, konu ile ilgili epidemiyolojik araştırmaların çoğunun bu düşüncüyü doğrulamakta yetersiz olduğu ileri sürülmektedir (48). Bu düşüncenin tam tersine bazı çalışmalar, artmış kedi ve köpek maruziyetinin, duyarlılık, hayvan allerjisi ya da astım gelişim riskinde azalma ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir (49,50). Hatta özellikle ailesel atopi ya da astım veya rinit öyküsü bulunan yüksek risk grubundaki çocuklarda yaşamın erken döneminde kedi ve köpek maruziyetinin bu hastalıkların ortaya çıkması açısından koruyucu rol oynadığı bildirilmektedir (51,52). Buna karşılık erken dönemde hayvanlarla temasın astım ve allerji gelişimi üzerine koruyucu etkisi olmadığını gösteren çalışmalara da rastlanmaktadır (53). İlginç bir araştırma sonucuna göre ise kadın cinsiyeti ve hayvan besleme, astım gelişimi ile anlamlı bir pozitif ilişki gösterirken, erkeklerde hayvan besleme ile astım insidansı arasında ilişki saptanmamıştır (54). Ancak bu çalışmada olgular, erken dönemde hayvan teması olanlar değil, çalışmanın yapıldığı sırada hayvan besleme öyküsü olan 12-70 yaş arası olgulardır. Rinit ve/veya astım tanısı olan olgularda kedi/köpek duyarlılığını ve bu duyarlılık ile çocukluk çağında temas ve halihazırda hayvan besleme arasında bir ilişki olup olmadığının araştırıldığı, ülkemizden bildirilen bir çalışmada da çocukluk çağında temasın değil fakat halihazırda hayvan beslemenin hayvanlara karşı duyarlılık gelişiminde risk faktörü olabileceğini destekleyen bulgular elde edilmiştir (55). İlkokul döneminde beş yıl arayla aynı yaş grubunda astım ve allerjik hastalık prevalansında artışın ve bunu etkileyen faktörlerin araştırıldığı çalışmada, bu beş yıllık sürede evlerde hayvan beslemede anlamlı artış gözlenmekle birlikte “wheezing”, astım, atopik dermatit prevalansında değişiklik olmazken, allerjik rinitte azalma saptanmıştır (56). Ancak üniversite öğrencilerinde ise beş yıllık sürede aynı yaş grubunda artan sigara içme oranı ile evde hayvan beslemenin astım ve allerjik hastalık prevalansındaki artışa katkıda bulunabildiği sonucuna varılmıştır (57). Sözü edilen bu araştırmalar, farklı amaç ve protokollerle yü-

rütülmüş olmakla birlikte dikkati çeken bir özellik hayvan besleme ile allerjik hastalıklar arasındaki pozitif ilişkinin daha çok yetişkin yaş grubunda anlam kazandıdır.

Evcil hayvanların allerjik hastalıklar ve astım ile ilişkisinin değerlendirildiği çok sayıda araştırmaya rağmen, gerek olgu grupları, gerek maruziyet dönemi, gerekse eş zamanlı diğer risk faktörlerini değerlendirme açısından farklı özelliklere sahip olmaları nedeniyle ortak bir sonuca ulaşmak güç görünmektedir. Bulgular doğrultusunda yaşamın erken dönemindeki temas koruyucu olabilirken, ileriki yıllarda ev içinde hayvan beslemenin, diğer risk faktörleriyle birlikte allerjik hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaştırıcı rol oynayabildiği yorumu yapılabilir.

5. ANTROPOSOFİK YAŞAM BİÇİMİ

Antibiyotik ve antipiretik kullanımı ile aşılamanın kısıtlandığı, bebeklikte anne sütü ile beslenmeye özen gösterilen, spontan fermentasyon ile korunmuş bol miktarda laktobasil içeren sebzeler ile biyodinamik çiftçilik ilkelerine göre üretilmiş lokal yiyeceklerin tüketildiği bu yaşam biçiminin atopi riskini azaltabileceği ileri sürülmektedir. Antroposofik yaşam ilkelerinin benimsendiği Steiner okullarındaki İsveçli çocuklar arasında, çevredeki başka okullarla karşılaştırıldığında atopi anamnezi ve semptomlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (58). Bu okullardaki çocuklarda atopi anamnezi ve semptomları %13 iken, diğer okullarda bu oran %25, astım için aynı sırayla %5.8 ve %17 olarak bulunmuştur. Yeni Zelanda'da yapılan retrospektif bir başka çalışmada, bu tarz okullardaki 5-12 yaş arası çocuklarda, yaşamlarının ilk yıllarında antibiyotik kullanımının allerjik hastalıklar, "wheezing" ve astım için anlamlı bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (59). Bu ve bunu destekleyen benzer çalışma sonuçlarına göre öne sürülen görüş; erken dönemde antibiyotiklerin kullanımı ile intestinal floranın bozulduğu ve böylece genetik olarak yatkın çocuklarda allerjik hastalık riskinin artabileceğidir (60). Ancak retrospektif olan bu çalışmalarda antibiyotiklerin kullanımı ile allerjik hastalıklar ve astımın ortaya çıkışı arasındaki zaman ilişkisinin açık olmadığı bildirilmektedir (15). Prospektif bir çalışmada antibiyotik kullanımı ile astım ve saman nezlesi gelişimi arasında bir ilişki gösterilmediği vurgulanmıştır (61).

İnfeksiyonlar ve intestinal mikroflora başlıkları altında irdelenecek olan yiyecek yoluyla ya da orofekal yolla alınan mikroorganizmaların yüksek turnover ve intestinal mukozada immün sistemin uyarılması, allerjik hastalık prevalansı ile ters orantılı bir ilişki göstermektedir. Bu sonuç, antroposofik yaşam biçiminin de çocuklarda neden koruyucu özelliğe sahip olduğunu açıklayabi-

lır. Antroposofik yaşam biçiminin araştırıldığı çeşitli çalışma sonuçlarına göre, bu yaşam biçiminin allerjik hastalık prevalansı üzerindeki etkisi, göz ardı edilemez gibi görünmektedir.

6. ANNE SÜTÜ ile BESLENME

Anne sütü ile beslenmenin, astım ve tekrarlayan “wheezing” gibi astımla ilişkili durumlardan koruyabildiği ve bu koruyucu etkinin emzirmenin süresi ve yoğunluğuna bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (62,63). Prospektif kohort bir çalışmada doğumdan sonra en az dört ay anne sütü ile beslenen çocuklarda altı yaşında astım riskinde anlamlı azalma saptanmıştır (64). İki aydan daha kısa sürede anne sütünün kesilmesi, yaşamın ilk yılında dört veya daha fazla üst solunum yolu infeksiyonu geçirme açısından anlamlı risk faktörü olarak belirlenirken, dört aydan daha kısa süre emzirme ile altı yaşında astım riski arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur (65). Yine bir kohort çalışma, altı aydan daha uzun süre anne sütü ile beslenmenin ilk iki yıl içinde allerjik rinit, atopik dermatit, astım gibi allerjik hastalıkların gelişimi üzerine koruyucu bir etkiye sahip olduğunu destekler bulgular elde etmiştir (66).

Ortalama beş ay anne sütü ile beslenen ve yaşları iki ay-altı yaş arası değişen 3000’den fazla çocuk üzerinde yapılan bir araştırma ise beklenenin aksine emzirmenin astımdan korumadığı ve emzirme süresinin astımın başlangıç yaşı üzerinde bir belirleyici olmadığı sonucuna varmıştır. Yazarların görüşüne göre anne sütü ile beslenme, astımdan korumadığı gibi astımın başlangıç yaşını geciktirmemekte ve ciddiyetini azaltmamaktadır (67). Aynı görüşü paylaşan ve anne sütünün koruyucu olmadığını ileri süren başka araştırmacılar ek olarak, anne sütünün etkilerinin ailede saman nezlesi ve astım bulunmasından etkilenmediğini bildirmişlerdir (68). Çalışmalardan elde edilen farklı sonuçlar, bebeklerde beslenme ve çocukluk çağı astımı arasındaki ilişki ile ilgili tartışılabilirken, annede atopi ya da astım bulunmasının anne sütü ile astım gelişimi arasındaki ilişki üzerinde etkisini araştırmak da ilgi çeken konulardan biri olmuştur. Bir araştırmada, annesi astım olan bebeklerde dört aydan daha uzun süre anne sütü ile beslenme 6-13 yaş grubunda artmış astım riski ile anlamlı pozitif ilişki gösterirken, anne sütü almamış bebeklerde bu risk sınırda anlamlı bulunmuştur. Buna karşılık tekrarlayan “wheezing” ve anne sütü ile beslenme arasındaki ilişki yaşa bağlı olarak değişmektedir. Yaşamın ilk iki yılında annede atopi ya da astım olup olmaması ile ilişkili olmaksızın anne sütü ile beslenenlerde, tekrarlayan “wheezing” anlamlı olarak düşük oranda saptanmıştır. Altı yaşında ise astmatik annelerin çocukları hariç, tekrarlayan “wheezing” prevalansı, anne sütü ile beslenmeyle ilişkisiz olup, annesi astım

olanlarda "wheezing" oranı artmaktadır (69). Araştırmacılar bu durumu açıklamaya çalışırken atopik annelerin sütünde daha fazla miktarda IgE bulunması üzerinde durmuşlardır. Yine uzun zincirli poliansatüre yağ asiti düzeylerinin atopik olan ve olmayan annelerin sütlerinde farklı olduğu vurgulanmış, ancak bunun astımdaki öneminin açık olmadığı belirtilmiştir (69). İnsan sütü, çeşitli hormonlar, büyüme faktörleri ve bebeklerin immün yanıtını değiştirme kapasitesine sahip biyoaktif moleküller içermektedir (70). Süt içinde yüksek konsantrasyonda saptanan CD14'ün, anne sütünün immün sistemi güçlendirici özelliğinin önemli bir parçasını oluşturduğu bildirilmektedir (71). CD14'ün total serum IgE düzeyi ile ters ilişkili olduğu ve atopik zeminde sütteki CD14 düzeyleri değişirse bu değişikliğin bebekte immün sistemin gelişimini etkileyebileceği ileri sürülmektedir. Ek olarak yüksek serum IgE düzeyine sahip annelerin bebeklerinde de eğer anne sütü alıyorsa serum IgE düzeyinin yüksek olduğu gözlenmiştir (72).

Farklı sonuçlara rağmen, anne sütünün bebek açısından yararları benimsenmekte olup, ideal emzirme süresi konusunda objektif kanıt arayışları sürmektedir. Altı aydan daha uzun süre anne sütü alan bebeklerde gelişme bozukluğu görülmediği, ilk üç-dört ayda karışık beslenenlere kıyasla gastrointestinal enfeksiyonlardan dolayı hastalanma riskinin daha az olduğu vurgulanarak altı ay veya daha uzun süre beslenmenin sağlık yararlarını doğrulamak için büyük randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (73).

7. İNTESTİNAL MİKROFLORA

İntestinal mikrofloranın allerjik hastalık gelişimi üzerinde bir etkisinin olup olmadığını araştıran prospektif bir çalışmada, iki yaşında allerjik olguların intestinal florada allerjik olmayanlara göre koliform basiller ve *Staphylococcus aureus* hakim iken, *Lactobacillus* ve bifidobakterilerin daha az olduğu gösterilmiştir (74). Bazı *Lactobacillus* türlerinin hayvan deneylerinde IFN- γ sentezini uyarabildiği ve in vitro çalışmalarda sitokin profilini değiştirebildiği, IgE üretimini inhibe edebildiği bildirilmiştir (75,76). Olasılıkla bu durum, IL-12'nin üretimini stimüle etmesiyle gerçekleşmektedir. Nitekim, insan gastrointestinal mukozasındaki bu basillerin, mononükleer hücrelerden (in vitro) ve majör histokompatibilite sınıf II moleküllerden (in vivo) IL-12 üretimi için güçlü uyarıcı olduğu gösterilmiştir (77,78). Antroposofik yaşam biçiminde laktobasillerden zengin fermante sebze tüketimi, çocuklarda allerjik hastalık ve atopi riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (58). Tüm infantlarda bağırsaklar başlangıçta *Escherichia coli* ve streptokoklar ile kolonizedir, yaşamın birinci haftasının sonunda anaerobik bakteriler (*Bacteroides*, *Bifidobacterium* ve *Clostridium*) yerle-

şir. Birarada bulunan bu mikroorganizmaların, bağırsak aracılı immün sistemin gelişimi için en önemli uyarıcı olduğu bildirilmektedir. Bu uyarının bozulması ya da azalmasının, bağırsak yüzey alanında azalma, mukozal enzim yapısında değişme, intestinal bariyerlerin defekti, inflamatuvar yanıt kapasitesinde azalma gibi değişikliklerle sonuçlanacağı öne sürülmektedir. Plasebo-kontrol-lü, randomize bir çalışma sonucuna göre perinatal probiyotik (*Lactobacillus* GG içeren formül mama) kullanımının yaşamın ilk iki yılı içinde atopik egzema gelişimini yarı yarıya azalttığı bildirilmiş, çeşitli araştırma sonuçlarına dayanılarak, probiyotiklerin, bağırsak savunma bariyerlerini güçlendirdiği, atopik çocuklarda görülen artmış intestinal geçirgenliği tersine çevirdiği ve bağırsak aracılı IgA yanıtını arttırdığı belirtilmiştir (13).

8. İNFEKSİYONLAR

Solunum Yolu İnfeksiyonları

Doğu Asya'da üst ve alt solunum yolları infeksiyonlarının yüksek prevalansı ile allerjik hastalıkların düşük prevalansı arasındaki ekolojik ilişkiyi destekleyen raporlar, erken dönemde sağlıklı bebeğin geçirdiği viral infeksiyonların geç dönemde astım gelişimini önleyebildiği fikrini desteklemektedir (79). Ancak astım tanısı almış olgularda aynı virüslerin astımı şiddetlendirdiği iyi bilinmekle birlikte önleyebileceği fikri tartışmalara yol açmıştır (80). Burada infeksiyöz ajanların tipi, infeksiyonun olduğu zaman ve infeksiyonun yeri gibi sorular gündeme gelmektedir. Örneğin; erken dönemde respiratuar sinsityal virüs bronşiyoliti, atopi ve tekrarlayan "wheezing" için tetikleyici olurken, yaşamın ilk üç yılı içinde "wheezing" ile seyretmeyen pnömoni geçiren çocuklarda altı yaşında deri testi reaktivitesinin azaldığı ve total IgE düzeyinin düştüğüne dikkat çekilmektedir (15). Bir çalışmada da bebeklikte geçirilen bronşiyolit ile tekrarlayan "wheezing" arasında bir ilişki saptanmamıştır (81). Günümüze kadar, solunum yolu infeksiyonları ile allerjik hastalık ilişkisini araştıran çalışmaların tartışmalı sonuçları, bebeklik ve çocuklukta sık görülen bu tür infeksiyonların hijyen hipotezini desteklemediği sonucuna götürmektedir (27).

Yiyecek Yoluyla ve Orofokal Yolla Bulaşan İnfeksiyonlar

ABD'de 33.994 olgunun *Toxoplasma gondii*, herpes simpleks virüs (HSV) tip 1 ve 2, hepatit A (HAV), B, C için serolojik testleri, ırk, yerleşim yeri, aile özellikleri, astım ve saman nezlesi tanısı, tanı konduğu yaş gibi faktörlerinin birlikte incelendiği bir çalışmada, saman nezlesi ve astıma, HAV, *T. gondii*, HSV-1 için seropozitif olgularda daha az rastlanmıştır (82). Orofokal mikroorganizmalar için iyi bir örnek olan HAV seropozitifliğinin atopi ile ters orantılı ilişkisi İtalyan askeri lisesi öğrencileri ile yapılan bir başka çalışmada da gösterilmiştir

(83). Bu sonuçlar, fekal kontaminasyonun atopiden koruyabildiği sonucunu desteklemektedir. Nitekim çiftlik ortamında yaşayan çocukların ahırlardaki çiftlik hayvanlarına doğrudan maruziyetinin atopi ve allerjik hastalıklardan koruyucu etkisi birçok çalışma ile vurgulanmaktadır. Endotoksin başlığı altında bu konuya tekrar değinilecektir.

Parazit İnfestasyonları

Helminthlerle ilgili yapılan çalışmalar da, batı tarzı yaşam biçimi ile yaşayan topluluklarda parazit infestasyonlarındaki azalmanın, allerjik hastalıklarda artışla ilişkili olduğuna dikkati çekmektedir (84). Ülkemizde parazit infestasyonlarının sık görüldüğü Doğu Anadolu Bölgesi'nde astım prevalansının düşük olması, bu parazitlerin astıma neden olmadığı yorumunu getirmektedir (85). Öte yandan parazit infestasyonlarının Th2 lenfosit yanıtının oluşmasına yol açtığı bilinmektedir. Bu durumda, astımdan koruyucu etkisi olduğu görüşü ile bir çelişki ortaya çıkmaktadır. Parazit infestasyonlarının poliklonal IgE artışına yol açtığı, bunun da spesifik IgE yanıtının gelişmesini engellediği ya da sık geçirilen infeksiyonların daha nadir olan parazit infestasyonlarına bağlı IgE artışını engellediği şeklindeki teorilerle bu çelişkiye açıklık getirildiği bildirilmektedir (86). Ancak parazit infestasyonlarının rolünü araştırmak için yapılan bazı çalışmalarda sanılanın tersine bulgular göze çarpmaktadır. Çin'de kırsal bölgede yapılan bir araştırmada, *Ascaris lumbricoides* infestasyonu, artmış astım riski ve aeroallerjenlere karşı artmış deri testi pozitifliği ile anlamlı ilişki göstermiştir (87). Ülkemizde yapılmış önceki yıllara dayanan bir çalışmada araştırmacılar, *A. lumbricoides* infestasyonlarını astım olgularında kontrol grubuna göre daha yüksek saptamıştır (88). Astım olguları ile kontrol grubunda intestinal parazitöz prevalansının araştırıldığı bir başka araştırmada, her iki grupta parazitöz prevalansı benzer bulunmuştur (89).

Literatürde parazit infestasyonları ile astım ilişkisinin araştırıldığı çalışma sayısının az olduğu ve bu çalışmaların da uyumsuz sonuçlar gösterdiği dikkati çekmektedir.

Tüberküloz ve BCG Aşısı

Tip I immün yanıtı uyardığı bilinen *Mycobacterium tuberculosis*'in atopi ile ilişkisi, dikkati çeken bir diğer konudur. PPD ya da Dermatofagoides pII ile IgE sentezi uyarılmış PPD negatif olan atopik çocuklarda, BCG aşısından sonra IgE sentezinin azaldığının gösterilmesi, aşının Th2'yi baskıladığı yorumunu beraberinde getirmiştir (90). Altı ve 12 yaşlarında BCG aşısı öncesi rutin tüberkülin testi uygulanmış olan 867 çocuk üzerinde yapılan bir çalışma, tüberküloz ve azalmış atopi riski arasında olası bir ilişki olduğunu desteklemektedir (91).

Oniki yaşında tüberkülin yanıtı ile aynı yaşta total ve allerjen spesifik IgE düzeyleri arasında ters orantılı bir ilişki bulmuşlardır. Elde edilen bu sonuç, tüberkülozla ya da çevresel mikobakteriyle önceden infekte olmanın atopi gelişimine karşı koruyucu olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Ancak bu bulgular tartışmaları beraberinde getirmiştir. Çalışmaya alınan olguların yoğun aşılama kampanyası dahilinde bebekken aşılardan oluştuğu ve altı yaşında tüberkülin negatif olanların yeniden aşılandıklarına dikkat çekilmektedir. Dolayısıyla bu çalışmanın sonucu ile ilgili en olası yorum, atopi ve tüberkülin yanıtı arasındaki ters orantılı ilişkinin, infeksiyon ve atopi arasındaki nedensel ilişkiden ziyade konağın Th1/Th2 dengesini yansıttığıdır (92). Bu denge, mikobakteri maruziyetinden çok genetik veya diğer yapısal faktörlerle ilişkili olabilir (10). Diğer yandan, PPD pozitif ve PPD negatif olan çocuklar arasında atopi prevalansı açısından farklılık bulamayan, astımlı çocuklarda tüberkülin yanıtı ile atopi arasında ters orantılı ilişki gösteremeyen araştırmaların varlığı, konuyu daha da çelişkili duruma getirmektedir (93,94).

Aşının etkileri ile ilgili tartışmalardan sonra, *M. tuberculosis*'e doğal maruziyetin astım ve/veya atopi gelişme riskini azaltıp azaltmadığı sorusu gündeme gelmiştir. Atopik hastalıklarla tüberküloz infeksiyonu arasında eğer ters orantılı bir ilişki varsa, geçtiğimiz yüzyılda pek çok ülkede tüberküloz insidansındaki azalmanın, astım ve diğer atopik hastalıkların artmasına katkıda bulunabileceği düşünülebilir (10). Nitekim, ABD, Kanada, Yeni Zelanda ve Avrupa'da 23 farklı ülkeden 85 merkezde yürütülen bir çalışmada yaşları 13-14 olan 235.477 çocukta tüberküloz kayıt oranları ile astım ve rinokonjunktivit semptomları arasında ters orantılı bir ilişkili bulunmuştur. Bu araştırmaya göre tüberküloz kayıtlarında her 100.000'de 25'lik artış, "wheezing" prevalansında %4.7 mutlak azalma ile ilişkilidir (95). Ancak aktif tüberküloz tanısı almış 706 genç erişkin (17-20 yaş) ve 456 çocuğun, allerjik hastalıklar açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada ise tüberküloz olgularında sonradan allerjik hastalık gelişim prevalansı hafifçe düşük (%6.7'ye karşılık %9), astım prevalansı hafifçe yüksek bulunmuştur (%4.6'ya karşılık %3.6). Bayanlarda daha belirgin olan allerjik hastalıklardaki azalma ile erkeklerde daha belirgin olan astım prevalansındaki artışın birbirini dengelediği ve aktif tüberkülozun sonradan gelişecek astım ve atopi insidansı üzerine önemli bir etkiye sahip olmadığı sonucuna varılmıştır (96). İnaktif ve aktif tüberküloz olgularının atopi açısından karşılaştırıldığı bir araştırmada tüberküloz infeksiyonu seyri sırasında halihazırda mevcut allerjik hastalık sıklığı, inaktif olgulara kıyasla daha düşük bulunmuştur (97). Bu sonuç, *M. tuberculosis*'in Th2 gelişimini önleyen sitokin üretimini arttırarak allerjik hastalıkları önleyebileceği hipotezini desteklemektedir (97). Ancak bu araştırmanın aktif tüberküloz infeksiyonu sırasında

yapıldığını göz ardı etmemek gerekir. Basille doğal yollarla karşılaşma sonucu oluşan infeksiyonların gerçekten atopi gelişimini önleme üzerinde etkili olup olmadığına karar vermek için prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Günümüzde allerjik hastalık riskinin azalmasında mikobakteri maruziyetinin önemli bir rolünün olup olmadığı konusunda tartışmalar sürmektedir.

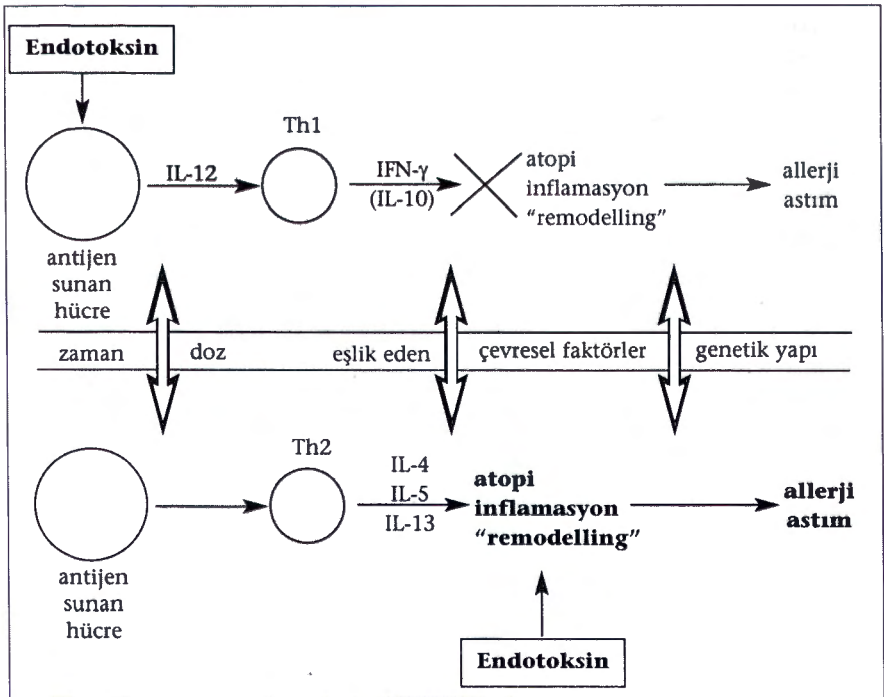
9. ENDOTOKSİN

Endotoksin, gram-negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan heterojen bir lipopolisakariddir. IL-12 üretimine neden olan en önemli bakteriyel uyarıcı molekül olduğu ve böylece Th1 yanıtını artırdığı ileri sürülmektedir (10,15).

Epidemiyolojik çalışmalar, çiftçi çocukları arasında astım ve atopi sıklığının daha az olduğunu desteklemektedir (98,99). Buna neden olan en önemli anahatar faktörün, yaşamın erken döneminde endotoksin maruziyeti olduğu bildirilmektedir. Avrupa'da birkaç ülkede, kırsal alanda yaşayan, yaşları 6 ve 13 arasında 812 çocuk ile yapılan bir çalışmada, çocukların yatak tozlarından alınan örneklerdeki endotoksin düzeyi ile saman nezlesi, allerjik astım ve atopi arasında ters orantılı ilişki gösterilmiştir (100). Endotoksin düzeyinin en yüksek olduğu yerler, çiftlik hayvanlarının yaşadığı ortamlardır. Başlıca kaynağının büyük memeli hayvanların dışkı florası olduğu belirtilmektedir (101). Pastörize edilmemiş sütteki endotoksin düzeyi de pastörize süttten daha yüksektir. Bebeklik döneminde bu süt, atopiden koruyabilir (102). Endotoksin ev tozunda da bulunmaktadır. Ev tozu endotoksini modern kent yaşamında, köy ve çiftlik yaşamına göre çok düşük olmasına rağmen, atopi açısından anlamlı olabilir. Allerjen duyarlı çocukların evlerinde, duyarlı olmayanlara göre ev tozu endotoksin düzeyi daha düşük bulunmuştur (103). Yüksek endotoksin düzeyi ise hijyen hipotezini destekler nitelikte IFN- γ salınımını arttırmaktadır. Tüm bu veriler doğrultusunda, yaşamın erken döneminde endotoksine sık ve benign maruziyetin (ev tozu, annenin yatak tozu, pastörize edilmemiş süt, ahır ortamı gibi), allerjik hastalık ve astımdan koruyucu immün sistem gelişimini etkileyebildiği vurgulanmaktadır (102).

Endotoksin maruziyetinin astımdan koruyabildiğine dair tutarlı veriler varken, astıma neden olabileceğini düşünmek mantıksız gelebilir. Ancak özellikle meslek astımında endotoksin maruziyetinin rolü öteden beri bilinmektedir (**pamuk işçileri astımı**) (102). Endotoksin, astımlı olmayan olgularda da nötrofil inflamasyonu ve değişen derecelerde hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilmektedir. Laboratuvar hayvanı ile uğraşma ya da hayvan yetiştiriciliği, tahıl ve sebze tarımı işinde çalışma gibi mesleksel maruziyet sonucu geli-

şen semptomlar kalıcı olabilir ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ya da fibrozisle sonuçlanabilir. Öte yandan astım olguları, endotoksine aşırı duyarlıdır ve bu olgularda düşük düzeyde endotoksin maruziyeti, inflamatuvar yanıtı önemli ölçüde arttırmaktadır (104). Yüksek düzeyde endotoksin inhalasyonunun çoğu olguda erken ve uzamış (> 6 saat) bronkokonstrüktör yanıtı neden olduğu bildirilmiştir (105). Bu sonuçlara göre endotoksin, allerjik hastalıklar ve astım için hem yararlı hem zararlıdır. Bu durumda şu sorunun yanıt bulması gerektiği belirtilmektedir: **Eğer endotoksin, allerji ve astım için hem yararlı hem de zararlı olabiliyorsa bunu belirleyen unsurlar nelerdir?** Ne zaman yararlı, ne zaman zararlıdır? Konuya açıklık getirmek üzere endotoksinin immün yanıt üzerindeki etkisi üzerinde rolü olan birkaç faktör ileri sürülmüştür: Zaman, doz, çevresel faktörler ve genetik özellikler (Şekil 3). Immün sistemin gelişmeye başladığı erken dönemde maruziyet koruyucu iken, geç maruziyet atopik inflamasyon ve bronş hiperreaktivitesini arttırmaktadır. Yine düşük düzeyde sık maruziyet, yüksek düzeye göre koruyucu



Şekil 3. Endotoksin ve allerjik hastalıklar ile astım gelişimi arasındaki ilişki. Bu ilişkiyi etkilediği düşünülen diğer faktörler (59).

görülmektedir. Endotoksinle birlikte mikroorganizmalara ait diğer bileşenler, koruyucu ya da tetikleyici rol üstlenebilir. Kişiyeye ait genetik farklılıklar da endotoksine karşı gelececek immün yanıtın özelliğini belirleyici olabilir (102).

SONUÇ

Son yıllarda batılı toplumlarda allerji ve astım prevalansındaki dikkat çekici artış, sadece genetik faktörler ya da tanı yöntemlerindeki ilerlemeler ile açıklanamamaktadır. Hijyen hipotezi, günümüzde, allerjik hastalık sıklığındaki artış için en akla yakın açıklamayı dile getirmektedir: "Çocukluk döneminde infeksiyöz ajanlara yetersiz maruziyet, astım ve allerjik hastalık gelişme riskini arttırmaktadır. Hijyen koşullarındaki iyileşmeler, bu maruziyetin azalmasından kısmen sorumlu olabilir". Hijyen hipotezine göre; viral ve/veya bakteriyel infeksiyonlar, infeksiyonlara karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde yanıt oluşturan Th1 immün yanıtı uyararak, atopik reaksiyonlardan sorumlu olan Th2 immün yanıtı baskılayabilmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar; yaşam biçimi, çevresel faktörler ve yaşamın erken döneminde **infeksiyon**lara maruziyetin azalmasının, allerjik hastalıklardaki artıştan sorumlu olduğu savını desteklemektedir. Günümüzde hijyen hipotezinin ileri sürdüğü gerekçelerle ilişkili olduğu düşünülen pek çok çevresel faktör öne sürülmektedir. Bu faktörlerin allerjik hastalıklar ve özellikle astım prevalansı üzerine etkilerini araştıran çalışmalar gözden geçirilerek hijyen hipotezinin geçerliliği değerlendirilmiştir.

Bugün, **kalabalık ailelerde** doğan bebeklerde kardeş etkisinin astım dahil allerjik hastalıkların görülme sıklığında azalmaya neden olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Kardeş etkisinin hangi nedensel faktörlerle koruyucu özellik sağladığı sorusu henüz tam anlamıyla cevap bulmamış olsa da hijyen hipotezi, en akla yakın açıklamayı getirmektedir. Diğer olası faktörlerin etkili olup olmadığını belirlemek için yeni çalışmalar gerekmektedir. Kalabalık ailelerde başka kardeşlerin varlığı etkili bulunurken, benzer şekilde birçok çocuğun birarada bulunduğu kreş ortamlarında aynı etkinin sağlandığını söylemek şimdilik güç görünmektedir.

Allerjik hastalık ve astım prevalansındaki azalma, **kırsal alanda** çiftçilikle uğraşan ailelerin çocuklarında da izlenmektedir. Allerjik hastalıkların daha az görülmesinde, hayvanlar ve onların atıklarına günlük maruziyet, böylece orofekal patojenlerin yüksek turnoveri koruyucu rol oynarken, kalabalık şehirlerde özellikle düşük sosyoekonomik sınıftaki aileler, kronik bir şekilde ev içi allerjenlere (hamam böceği, kemirgen idrarı gibi) maruz kalmaktadır. Yapılan araştırmalarda düşük sosyoekonomik sınıfa mensup ailelerde astım hastalığı-

nın daha ciddi seyrettiği gösterilmiştir. Öte yandan yüksek sosyoekonomik sınıflar da, saman nezlesi gibi bazı allerjik hastalıklar ve IgE duyarlılığının artmış prevalansı ile doğru orantılı bir ilişki göstermektedir.

Evde **evcil hayvan** beslenmesi konusunda çelişkili sonuçlar veren pek çok çalışma vardır. Ancak bu çalışmalara göre genel bir değerlendirme yapıldığında, yaşamın erken döneminde evcil hayvan maruziyetinin ileriki dönemde allerjik hastalıklara karşı koruyucu rol oynayabildiği yorumu çıkarılabilir. Aynı şeyi ileri çocukluk ya da yetişkin dönemde hayvan besleyenler için söylemek mümkün değil görünmektedir.

Günümüzde hijyen hipotezini en çok destekleyen faktörlerden biri **antroposofik yaşam biçimi** olmuştur. Konu ile ilgili araştırmalar, antibiyotik kullanımının kısıtlandığı, aşı programının sürdürüldüğü, anne sütü ile beslenmeye özen gösterildiği, spontan fermentasyon ile korunmuş, bol miktarda laktobasil içeren sebzeler ile biyodinamik çiftçilik ilkelerine göre üretilmiş lokal yiyeceklerin tüketildiği bu yaşam biçiminin atopi riskini azaltabileceğini göstermiştir. Bu yaşam biçiminin bir parçası olarak görülen anne sütünün koruyucu etkisinin emzirmenin süresi ve yoğunluğuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. Farklı çalışma sonuçları olsa da, emzirme süresi uzadıkça bebeklerde allerjik hastalık ve astım gelişim riskinde azalma olacağı sonucuna varılabilir.

Bağırsak florası immün sistem üzerinde önemli rolü olan bakteriler içermektedir. Tüm infantlarda bağırsaklar başlangıçta *E. coli* ve streptokoklar ile kolonizedir, yaşamın birinci haftasının sonunda anaerobik bakteriler yerleşir. Birarada bulunan bu mikroorganizmaların, immün sistem gelişiminde en önemli uyarıcı olduğu bildirilmektedir. Bu florayı bozacak beslenme şekli uygulanması, allerjik hastalık riskini arttırabilirken, anne sütü ile beslenme ya da probiyotik içeren mama kullanımı, laktobasillerden zengin fermante sebze tüketimi, allerjik hastalık sıklığında azalma ile ilişkili bulunmuştur.

İnfeksiyonlar değerlendirildiğinde; yiyecek yoluyla ya da **orofekal yolla bulaşan ajanların** (özellikle HAV) allerjik hastalıklar ve astım gelişimi üzerinde koruyucu rolü olduğu gösterilirken, solunum yolu infeksiyonlarının rolü olmadığı sonucuna varılmıştır, **tüberküloz** infeksiyonu ile ilgili tartışmalar ise hala sürmektedir.

Gram-negatif bakterilerin duvarında bulunan **endotoksin** ise, immün sistemin gelişmeye başladığı yaşamın erken döneminde maruz kalındığında (ev tozu, annenin yatak tozu, pastörize edilmemiş süt, ahır ortamı gibi) allerjik hastalık ve astımdan koruyucu rol oynarken, geç maruziyet atopik inflamasyon ve bronş hiperreaktivitesini arttırmaktadır.

Sonuç olarak; hipotezin ana fikrinin doğruluğunu araştırmak üzere birçok alanda çalışma yapılmaktadır. Hipotezi destekleyen çalışmaların yanı sıra hipotezle ilişkili olduğu düşünülen bazı faktörler, allerjik hastalıklardan koruyucu bulunmamıştır. Bazılarında da çelişkili sonuçlar dikkati çekmektedir. Burada çalışma tasarımlarının farklılığı da dikkate alınmalıdır. Hijyen hipotezinin immünolojik temelleri göz önüne alındığında şu anda dünya genelinde allerjik hastalık ve astım prevalansındaki artışı açıklayacak en olası açıklama olduğu söylenebilir. Ancak bu görüşün tek başına yeterli olmadığı açıktır.

KAYNAKLAR

1. Woolcock AJ, Peat JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. In: Ciba Foundation Editor. The Rising Trends in Asthma. Chiester: John Wiley & Sons, 1997:122-39.
2. von Hertzen LC. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma-still a matter of controversy? Q J Med 1998;91:767-71.
3. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. Br Med J 1989;299:1259-60.
4. von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C ve ark. Skin test reactivity and number of siblings. Br Med J 1994;308:692-5.
5. Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG. Family size, neonatal infection and hay fever in adolescence. Arch Dis Child 1996;74:422-6.
6. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The association of family size with atopy and atopic disease. Clin Exp Allergy 1997;27:240-5.
7. Christiansen SC. Day care, siblings and asthma: Please, sneeze on my child. N Engl J Med 2000;343:574-5.
8. Rook JAW, Standford JL. Give us this day our daily germs. Immunol Today 1998;19:113-6.
9. Martinez FD. The coming-of-age of the hygiene hypothesis. Respir Res 2001;2:129-32.
10. von Mutius E. Infection: Friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. Eur Respir J 2001;18:872-81.
11. Arshad SH. Development of allergic disease in children. Clin Exp Allergy 1997;27:1231-3.
12. Magnan A, Mely L, Prato S, Vervloet A. Relationships between natural T cells, atopy, IgE levels, and IL-4 production. Allergy 2000;55:286-90.
13. Kalliomaki M, Isolauri E. Pandemic of atopic diseases-alack of microbial exposure in early infancy? Current Drug Targets-Infectious Disorders 2002;2:193-9.
14. Settupane RJ, Settupane GA. IgE and the allergy-asthma connection in the 23-year follow-up of Brown University Students. Allergy and Asthma Proc 2000;21:221-5.
15. Custovic A, Wahn U, Woodcock A. Prevention of asthma. Eur Respir Mon 2003;23:429-48.

16. Karmaus W, Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health* 2002;56: 209-17.
17. Rona RJ, Hughes JM, Chinn S. Association between asthma and family size between 1977 and 1994. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:15-9.
18. Wickens K, Crane J, Pearce N ve ark. The magnitude of the effect of smaller family size on the increase in the prevalence of asthma and hay fever in the United Kingdom and New Zealand. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:554-8.
19. Svanes C, Jarvis D, Chinn S ve ark. Childhood environment and adult atopy: Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:415-20.
20. Strachan DP, Harkins LS, Golding J ve ark. Sibship size and self-reported inhalant allergy among adult women. *Clin Exp Allergy* 1997;27:151-5.
21. Kramer U, Heinrich J, Wjst M ve ark. Age at entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999;353:450-4.
22. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA ve ark. Siblings, day care attendance and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-43.
23. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA ve ark. Day care attendance in early, maternal history of asthma, and asthma at age 6 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;21: 91-106.
24. Svanes C, Jarvis D, Chinn S ve ark. Early exposure to children in family and day care as related to adult asthma and hay fever: Results from the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2002;57:945-50.
25. Pekkanen J, Remes S, Kajosaari M ve ark. Infections in early childhood and risk of atopic disease. *Acta Paediatr* 1999;88:710-4.
26. Nystad W, Skrandal A, Magnus P. Day care attendance, recurrent respiratory tract infections and asthma. *Int J Epidemiol* 1999;28:882-7.
27. Strachan DP. Family size, infection and atopy: The first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000;55(Suppl):2-10.
28. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999;354(Suppl):12-5.
29. Platts-Mills TA, Woodfolk JA, Sporik RB. Con: The increase in asthma cannot be ascribed to cleanliness. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1107-9.
30. Weitzman M, Gortmaker S, Sobol A. Racial, social, and environmental risks for childhood asthma. *Am J Dis Child* 1990;144:1189-94.
31. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:233-52.
32. Leaderer BP, Belanger K, Triche E ve ark. Dust mite, cockroach, cat, and dog allergen concentrations in homes of asthmatic children in the northeastern United States: Impact of socioeconomic factors and population density. *Environ Health Perspect* 2002;110:419-25.

33. Kalpaklıoğlu AF. Allergen sensitivity in patients with asthma and rhinitis in an urban area (Ankara). *Chest* 1998;114(Suppl 4):291.
34. Kalyoncu AF, öplü L, Emri AS ve ark. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: A multicenter study. *Allergy* 1995;50:451-5.
35. Mungan D, elik G, Sin B ve ark. Characteristics features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. *Allergy* 1998;53:870-3.
36. Kalpaklıoğlu AF, Emekçi M, Ferizli AG ve ark. House dust mite fauna in Turkey. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997;7:578-82.
37. Kalpaklıoğlu AF. Cockroach sensitivity in inner-city allergic patients in Turkey. *Turkish Respiratory Journal* 2001;2:17-20.
38. Matricardi PM, Bouygue GR, Tripodi S. Inner-city asthma and the hygiene hypothesis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(Suppl):69-74.
39. Matricardi PM, Bonini S. Mimicking microbial "education" of the immune system: A strategy to revert the epidemic trend of atopy and allergic asthma? *Respir Res* 2001;1:129-32.
40. Akçakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A ve ark. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children. *Eur J Epidemiol* 2000;16:693-9.
41. Bek K, Tomaç N, Delibaş A ve ark. The effect of passive smoking on pulmonary function during childhood. *Postgrad Med J* 1999;75:339-41.
42. Dağlı E, Başaran M, Hayran O ve ark. Çocukluk ağında hava kirliliği ve reaktif hava yolu bulgularının ilişkisi. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği XX. Ulusal Kongresi. İstanbul* 1996.
43. Studnicka M, Roithner B, Gartner C ve ark. Longitudinal predictors of airway responsiveness to distilled water: The role of atopy and maternal smoke exposure. *Eur Respir J* 1998;12:75-81.
44. Baran A, Tor M, Akkaya E ve ark. Importance of cord blood immunoglobulin E concentration as a determinant of atopy risk. *ERS Annual Congress, Barcelona* 1995.
45. Strachan D. Socioeconomic factors and development of allergy. *Toxicol Lett* 1996; 86:199-203.
46. Matricardi PM, Franzinelli F, Franco A ve ark. Sibhip size, birth order, and atopy in 11.371 Italian young men. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:439-44.
47. Lewis SA, Britton JR. Consistent effects of high socioeconomic status and low birth order, and the modifying effect of maternal smoking on the risk of allergic disease during childhood. *Respir Med* 1998;92:1237-44.
48. Simpson A, Custovic A. Early pet exposure: Friend or foe? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:7-14.
49. Roost HP, Kunzli N, Schindler C ve ark. Role of current and childhood exposure to cat and atopic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:941-7.
50. Svanes C, Jarvis D, Chinn S ve ark. Childhood environment and adult atopy, results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:414-20.

51. Holscher B, Frye C, Wichmann HE ve ark. Exposure to pets and allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:334-41.
52. Sears MR, Greene J, Flannery EM ve ark. Early childhood exposure to pets in the home, sensitization and risk of asthma. *Eur Respir J* 2000;16:(Suppl):555.
53. Sporik R, Squillace S, Ingram J ve ark. Mite, cat and cockroach exposure, allergen sensitization and asthma in children: A case control study of three schools. *Thorax* 1999;54:675-80.
54. Chen Y, Dales R, Tang M ve ark. Sex-related interactive effect of smoking and household pets on asthma incidence. *Eur Respir J* 2002;20:1162-6.
55. Mungan D, Çelik G, Bavbek S ve ark. Pet allergy; how important for Turkey where there is a low pet ownership rate. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:137-42.
56. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Enünlü T ve ark. Prevalence of asthma and allergy diseases in primary school children in Ankara, Turkey: Two cross-sectional studies, five years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:261-5.
57. Kalyoncu AF, Demir AU, Özçakar B ve ark. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol* 2001;29:264-71.
58. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A ve ark. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999;353:1485-8.
59. Wickens K, Pearce N, Crane J ve ark. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29:766-71.
60. Drote JHJ, Wieringa MH, Weyler JJ ve ark. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1547-53.
61. Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T ve ark. Relationship between early life respiratory illness, family size over time, and development of asthma and hay fever: A seven year follow-up study. *Thorax* 1999;54:664-9.
62. Chulada PC, Arbes SJ Jr, Dunson D ve ark. Breast-feeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: Analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:328-36.
63. Dell S, To T. Breastfeeding and asthma in young children: Findings from a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1261-5.
64. Oddy WH, Holt PG, Sly PD ve ark. Association between breastfeeding and asthma in 6 year old children: Findings of a prospective birth cohort study. *Br Med J* 1999;319: 815-9.
65. Oddy WH, de Klerk NH, Sly PD ve ark. The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J* 2002;19:899-905.
66. Kull I, Wickman M, Lilja G ve ark. Breastfeeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child* 2002;87:478-81.
67. Rust GS, Thompson CJ, Minor P ve ark. Does breastfeeding protect children from asthma? Analysis of NHANES III survey data. *J Natl Med Assoc* 2001;93:139-48.

68. Sears MR, Greene JM, Willan AR ve ark. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: A longitudinal study. *Lancet* 2002;360:901-7.
69. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM ve ark. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001;56:192-97.
70. Steffen H. Sensitization and tolerance. *Allergy Clin Immunol* 2001;1:237-41.
71. Laluta MO, Vidal K, Nores JE ve ark. Innate recognition of bacteria in human milk is mediated by a milk-derived highly expressed pattern recognition receptor, soluble CD14. *J Exp Med* 2000;191:1807-12.
72. Wright AL, Holberg CJ, Halonen M ve ark. Breastfeeding, maternal IgE and total serum IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:589-94.
73. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Sys Rev* 2002;1:CD003517.
74. Björkstén B, Naaber P, Sepp E ve ark. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29:342-6.
75. Murosaki S, Yamamoto Y, Ito K ve ark. Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 suppresses naturally fed antigen-specific IgE production by stimulation of IL-12 production. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:57-64.
76. Shida K, Makino K, Morishita A ve ark. *Lactobacillus casei* inhibits antigen-induced IgE secretion through regulation of cytokine production in murine splenocyte cultures. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115:278-87.
77. Hessle C, Hanson LA, Wold AE. Lactobacilli from human gastrointestinal mucosa are strong stimulators of IL-12 production. *Clin Exp Immunol* 1999;116:276-82.
78. Herias MV, Hessle C, Telemo E ve ark. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus plantarum* colonizing the intestine of gnotobiotic rats. *Clin Exp Immunol* 1999;116:283-90.
79. Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: Could they be protective? *Thorax* 1994;49:1189-91.
80. Matricardi PM, Ronchetti R. Are infections protecting from atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:413-9.
81. Karadağ B, Ceran Ö, Özahi İ ve ark. Does recurrent wheezing start after bronchiolitis? The outcome of the children with bronchiolitis. ERS Annual Congress, Geneva, 1998.
82. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V ve ark. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:381-7.
83. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L ve ark. Cross-sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *Br Med J* 1997;314:999-1003.
84. Gerrard JW, Geddes CA, Reggin PL ve ark. Serum IgE levels in white and metis communities in Saskatchewan. *Ann Allergy* 1976;37:91-100.
85. Memik F, İlgün K. Ascariasis and asthma. *Turk J Pediatr* 1973;15:118-21.
86. Türkteaş H. Etiyoloji ve patogenezi. Kalyoncu AF, Türkteaş H (editörler). *Ulusal Verilerle Astma*. Ankara: Kent Matbaası, 1999:39-89.

87. Palmer LJ, Celedon JC, Weiss ST ve ark. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1489-93.
88. Kayhan B, Telatar H, Karacadağ Ş. Bronchial asthma associated with intestinal parasites. *Am J Gastroenterol* 1978;69:605-6.
89. De Almeida MM, Arede C, Marta CS ve ark. Atopy and enteroparasites. *Allerg Immunol (Paris)* 1998;30:291-4.
90. Barlan I, Tükenmez F, Bakır M. Atopik çocuklarda BCG aşısının T yardımcı hücre sitokin profili üzerine etkisi. TÜBİTAK proje no: SBAG-1432.
91. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S ve ark. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorders. *Science* 1997;275:77-9.
92. Renz H, Herz U. The bidirectional capacity of bacterial antigens to modulate allergy and asthma. *Eur Respir J* 2002;19:158-71.
93. Karakoç F, Ersu R, Bakaç S ve ark. The relation of atopy and tuberculin response in asthmatic children. Annual Meeting of the IUATLD, Paris 1996.
94. Nuhoğlu Y, Nuhoğlu C, Özçay S. The association between delayed type hypersensitivity reaction to *Mycobacterium tuberculosis* and atopy in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31:14-7.
95. von Mutilus 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.
96. von Hertzen L, Klaukka T, Mattila H ve ark. *Mycobacterium tuberculosis* infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1211-4.
97. Mungan D, Sin BA, Çelik G ve ark. Atopic status of an adult population with active and inactive tuberculosis. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:87-91.
98. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L ve ark. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 1999;29:28-34.
99. Ernst P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1563-6.
100. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U ve ark. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
101. Weiss S. Eat dirt-the hygiene hypothesis and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:930-1.
102. Liu A. Endotoxin exposure in allergy and asthma: Reconciling a paradox. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:379-92.
103. Gereda JE, Leung DYM, Thatayatikom A ve ark. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitization in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000;355:1680-3.
104. Hunt LW, Gleich GJ, Ohnishi T ve ark. Endotoxin contamination causes neutrophilia following pulmonary allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1471-5.
105. Holla A, Roy SR, Liu AH. Endotoxin, atopy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:141-5.

Besin Allerjisi

Uzm. Dr. Cansın SAÇKESEN, Prof. Dr. Bülent E. ŞEKEREL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Astma ve Allerji Ünitesi

Besinler yaşamamızın vazgeçilmez bir gereksinimi ve belki de lezzetli bir eğlencesidir. Ancak öte yandan besinler yaşamın tatsız bir yüzü olan hastalıklara da neden olabilmektedir. Bu hastalıkların birçoğu **besin allerjileri** adı altında toplanmaktadır. Besin allerjilerinin tümünde aynı immünolojik mekanizmalar söz konusu değildir. Hastalığa neden olan immünopatogenez ve immünglobulin E (IgE)'nin varlığına göre besin allerjileri alt gruplara ayrılmıştır. Bireylere besinlerin yol açtığı problemler sorulduğunda %4.9-33 gibi yüksek sıklıkta besin nedenli semptomlara rastlandığı kaydedilmiştir (1). Ancak yakınmalara neden olan besinlerle doktor kontrolünde çift-kör plasebo kontrollü testler yapıldığında bu sıklığın gerçekte %1.4'e kadar düştüğü gözlenmektedir (2). Yani besinler birçok defa yanlış yere suçlanmaktadır. Besin reaksiyonları %1.4-2.4 arasında rapor edilmiştir (2,3). Çocuklarda erişkinlerle kıyaslandığında besinler çok daha yüksek sıklıkta reaksiyonlara neden olmaktadır (4). Süt çocukluğunda ve erişkinlerde farklı besin grupları ile allerji veya intolerans görülmektedir (5). Besin allerjileri bazı hastalarda önemsenmeyecek kadar hafif yakınmalara neden olabilirken, bazı hastalarda anafilaksiye neden olarak yaşamı tehdit edebilir. Çocuklarda ve erişkinlerde görülen besin allerjileri sıklık, tutulan organlar ya da sistemler yönünden farklılık göstermektedir. Bu bölümde öncelikle besin allerjileri hakkında bilgi verilecektir. Ardından astım hastalığı ile besin allerjileri arasında ne gibi etkileşimler olduğu, astımın besin allerjileri üzerine ve besin allerjilerinin astım prognozu üzerine ne gibi etkileri olduğu tartışılacaktır.

Astım ve Besin Allerjileri Tanımlamaları

2001 yılında Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (EAACI) allerjik hastalıkları patogenezinde immünolojik mekanizmaların olup olmamasına göre sınıflandırmıştır (6).

Astım:

A. Allerjik astım

- IgE aracılıklı astım
- IgE aracılıklı olmayan astım

B. Allerjik olmayan astım

Besin allerjileri:

A. Besin allerjisi

- IgE aracılıklı besin allerjisi
- IgE aracılıklı olmayan besin allerjisi

B. Allerjik olmayan besin hipersensitivitesi

Bu yeni sınıflamaya göre eğer patogenezde immün mekanizmalar varsa allerjik astım ya da besin allerjileri olarak isimlendirilmesi, IgE varlığı gösterilmişse IgE aracılıklı astım veya IgE aracılıklı besin allerjisi tanılarının kullanılması önerilmiştir.

BESİN ALLERJİSİ

Besinlerin immünolojik mekanizmalarla neden olduğu istenmeyen yanıtlar **hipersensitivite** olarak tanımlanır. Farklı patofizyolojik mekanizmalar besin allerjilerine neden olabilmektedir. Besin allerjisine 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 astımı ve gluten proteinine bağlı çölyak hastalığı gibi birbirinden farklı hastalıklar görülebilmektedir (7).

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 gelişir. 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 (7).

IgE aracılıklı besin allerjilerinde bir veya daha fazla organ tutulumu olabilir: Deri (ürtiker, anjiyoödem), solunum yolları (rinit, astım), gastrointestinal sistem (ağrı, bulantı, diyare) ve kardiyovasküler sistem (anafilaktik şok) (7).

Tutulan organın besin proteini ile direkt teması sonucu ya da ağız yolu ile alınan gıdanın sistemik dolaşıma geçen proteinlerinin hedef organa ulaşması ile 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 astım, beslenme sırasında gıdanın ağız mukozası ya da ağız çevresindeki deriye direkt teması ile oral allerji sendromu ve süt çocuklarında yanaklarda sık rastlanan lokal ürtikere rastlanmaktadır (7).

Besin allerjileri süreç olarak akut, subakut ve kronik olarak sınıflanabilir. Çocuklarda sıklıkla subakut ve kronik besin allerjileri görülür, gastrointestinal sistem ve deri tutulumu daha belirgindir. Bu hastalıklara en iyi örnek eozinofilik gastroenteropatilerdir (8,9). IgE bağımlı değildir, ancak IgE ve T-hücrelerinin patogeneizde rolü vardır. Biyopsi ile kesin tanı konabilir. Suçlanan besinin diyetten uzaklaştırılması ile tedavide olumlu sonuçlar alınır (8).

Patogenez

Doğumdan hemen sonra yenidoğan gastrointestinal sistemi ve bağırsak 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 bağırsak bariyeri patojenlere karşı yanıt verebilmeli (immünite) ve yabancı besin kaynaklarına karşı ise yanıt-sız (tolerans) kalabilmelidir (10). Birçok nonimmünolojik ve immünolojik mekanizma yabancı antijenlerin (bakteri, virüs, parazit ve besin proteinleri) bağırsak bariyerini geçmesini engeller (11). Ancak çocuklarda henüz immatür durumdaki kimi fonksiyonlar nedeniyle bu bariyer görevini tam yerine getiremez. Örneğin; bazal asit düzeyleri yaşamın ilk aylarında düşüktür, bağırsak

proteolitik aktivitesi ancak iki yaşda matür düzeye ulaşır, henüz immatür olan mikrovillüs membranları antijenin bağlanmasını kolaylaştırır ve mukozal epitelyal hücrelerden antijen transportu kolaylıkla gerçekleşir (12-14). Ayrıca, doğumda ekzokrin bezlerde IgA, IgM ve tükürük bezinde sekretuar-IgA (s-IgA) bulunmamaktadır ve yaşamın ilk aylarında da bu immünglobulin seviyeleri düşüktür (15). Süt çocuğunun bağırsaklarında düşük konsantrasyonlarda s-IgA bulunması ve çok miktarda proteinin emilerek dolaşıma geçmesi immatür GALT'nin uyarılmasına neden olmaktadır. Yabancı besin antijenleri ile yaşamın erken döneminde karşılaşma besinlere karşı spesifik IgE üretimine yani duyarılılaşmaya neden olur (16). Nitekim, çocukların diyetine dördüncü aydan itibaren ek/katı gıdaların eklenmesinin atopik dermatit riskini arttırıp, arttırmadığı araştırılmış ve takibe alınan çocuklar 10 yaşında kontrolden geçirildiğinde dördüncü aydan evvel en az dört farklı ek besinle beslenen çocuklarda üç kat daha fazla tekrarlayan egzema rapor edilmiştir (17).

Antijen sunan hücreler [Antigen Presenting Cells (APC)] ile B ve T-lenfositleri arasındaki moleküler ve hücresele etkileşimler sonucu allerjenlere karşı spesifik IgE sentezi gerçekleşmektedir (18). Antijen sunan hücreler MHC class II eşliğinde T-hücrelerine antijeni sunar. Bu birinci sinyal T-hücrelerinde proliferasyon ve sitokin sentezlenmesine neden olur. B-lenfositlerinin uyarılması ile antijene spesifik IgE üretimi başlar. Antijen spesifik IgE'ler mast hücresi, bazofil, makrofaj ve APC yüzeyine bağlanır ve böylece immün sistem tekrar allerjen ile karşılaşma anında ortaya çıkacak allerjik reaksiyonlar için hazırlanmış olur (10).

Erişkinlerin matür bağırsağında sindirilen besin antijenlerinin %2'si emilir ve immünolojik yönden intakt formda dolaşıma geçer. Artmış mide asiti ve bağırsaklarda 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 (10).

Oral Tolerans

Bağırsaklarda Peyer plakları üzerinde bulunan özelleşmiş epitel hücrelerine M hücreleri adı verilmiştir. M-hücreleri tarafından partikül formdaki antijenin alımı ile bağırsak yüzeyinde aktif immünite ve s-IgA yapımı başlar (19). Bağırsaklardaki bir başka hücre grubu olan bağırsak epitel hücreleri [Intestinal Epithelial Cells (IEC)] ise bağırsaklarda immün baskılanmayı yani toleransı sağlayan hücrelerdir (20). Bağırsak epitel hücreleri solubl proteinleri alma ve MHC class II eşliğinde CD8⁺ süpresör hücrelere sunma ve bu hücreleri uyarmakla gö-

revlidirler (21). Bağırsak lümenindeki solubl antijenler bağırsak epitel hücreleri tarafından alındığı takdirde immünsüpresyon ile tolerans gelişmekte, partikül yapısındaki antijenler, bakteriler, virüsler ve parazitler M hücreleri tarafından alındığında ise aktif bir immün cevap verilmekte ve IgA sentezi başlamaktadır. Reovirüs ile yapılan hayvan deneyleri bu bulguları desteklemektedir (22). Besin kaynaklı yeni antijenlerin alımı T-hücre toleransı ile sonuçlanmakta, beraberinde fizyolojik IgG antikor yapımı da gerçekleşmektedir (23,24). Ortamda "Transforming Growth Factor- β (TGF- β)" bulunduğu takdirde epitelin bariyer etkinliği güçlenmektedir. TGF- β T-hücrelerini baskılamakta, B-hücrelerini IgA sentezi yönünde uyarmaktadır (25,26).

Besin Allerjenlerinin Biyokimyasal Özellikleri

Besin allerjenleri 10-60 kDa molekül ağırlığında, düşük pH'da stabil ve suya erir glikoproteinlerdir (7). Pişirme yani yüksek ısı ile sebze, meyve, yumurta ve balık gibi besinlerde bulunan proteinlerin allerjenik özelliği azalır (27,28). Ancak bazı besinlerde ısı kovalent bağlarda değişikliğe yol açarak proteinlerin allerjenitesini ve stabilitesini arttırır (29). Örneğin; kavrulmuş fıstıkta kızartılmış ya da haşlanmış fıstığa göre daha allerjenik ve stabil proteinler bulunmaktadır (30,31). Bu bulgu Çin'de kavurma dışı yöntemlerle muamele edilen fıstığın çok fazla tüketilmesine rağmen neden düşük prevalansta fıstık allerjisi görüldüğünü açıklamaktadır.

Son yıllarda genetik alanındaki yeni gelişmelerle besinlerde de bazı genetik modifikasyonlar yapılmaya başlanmıştır. Bu genetik modifikasyonların yeni allerjik proteinlerin oluşumuna zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir (32).

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 sendromu**dur. Ortak paylaşılan proteinlerden profilin huş ağacı poleni, fındık ve elmada; "class I chitinase"lar avokado, muz ve latekste (kauçuk); lipid transfer proteinleri elma ve şeftalide; tropomiyozin böcekler ve kabuklu deniz hayvanlarında; alfa livetinin yumurta akı ve tavukta bulunur (33,34).

ÇOCUKLARDA BESİN ALLERJİSİ

Epidemiyoloji

İlk üç yaştaki çocukların ebeveynlerine, çocuklarında besin allerjisi olup olmadığı sorulduğunda %28'i besin allerjisi olduğunu belirtmiştir. Doktor kontrolünde şüphe edilen besinlerle çift-kör, plasebo kontrollü besin provokasyon

(ÇKPKBC) testleri yapıldığında çocukların sadece %6'sında reaksiyonlar ortaya çıkmıştır (35). Bir uzman tarafından doğrulanmayan bu türden yanlış gözlemler gereksiz yere bazı besinlerin diyetten uzaklaştırılmasına neden olabilmektedir. Çocukluk çağında yüksek oranda görülen besin allerjilerine rağmen besin katkı maddeleri ile benzer ÇKPKBC testleri yapıldığında %0.23 gibi çok düşük sıklıkta renklendirici ve koruyucu katkı maddelerine bağlı reaksiyonlar rapor edilmiştir (36).

Allerjiye Neden Olan Besinler

Çocukluk çağında en sık rastlanan besin allerjisi inek sütüdür. Prospektif çalışmalara göre ilk bir yaşta inek sütü proteini allerjisine %2-3, fıstık allerjisine %0.8, soya allerjisine %0.8, yumurta allerjisine %0.6 ve buğday allerjisine %0.2 sıklıkta rastlanmaktadır (35). ÇKPKBC testi ile inek sütü allerjisi prevalansı %1.9-3.2 arasında kaydedilmiştir (37-39).

Birçok vakada inek sütü allerjisinin diyete katılmasının hemen ardından ilk bir hafta içinde ve sıklıkla yaşam ilk ayı içinde semptomlar ortaya çıkar. İnek sütü allerjisi olan bebeklerin %50-70'inde deri, %50-60'ında gastrointestinal ve %20-30'unda solunum semptomlarına rastlanmaktadır (40). İnek sütü allerjili çocuklar sadece anne sütü ile beslendiğinde klinik tabloda atopik dermatit daha baskın olabilmektedir. İlk bir yaş sonunda inek sütü allerjisinin gelişmesine çok ender rastlanmaktadır. İnek sütü allerjisinin prognozuna yönelik çalışmalar ilk bir yaş sonunda %45-56'sının, iki yaşta %60-77'sinin, üç yaşta %84-87'sinin, beş ile on yaşta yaklaşık %90-95'inin kaybolduğunu göstermektedir (41). İnek sütü proteinine bağlı enteropatilerde iki yaş altında %100 iyileşme gözlenirken, inek sütü allerjilerinin 15 yaşında %98'inin düzeldiği rapor edilmiştir (42,43). İnek sütü allerjili çocukların %31-75'inde diğer besinlere karşı da reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Bu besinler yumurta, soya, fıstık, turuncgiller, balık ve tahıllardır (40). Ayrıca, inek sütü allerjili vakaların yaklaşık %10'unda sığır etindeki bovin proteinine karşı reaksiyon görülmektedir (44). 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 (41).

Epidemiyolojik çalışmalarda inhalanlara duyarlılık gelişiminde etkili olduğu tespit edilmiş risk faktörleri arasında yumurta allerjisi de vardır. Prospektif çalışmalarda yumurta allerjili hastalarda aeroallerjenlere karşı duyarlılık riskinin arttığı (odds ratio 6.1, güven aralığı 1.1-37.5; pozitif prediktif değer %61.1; $p < 0.05$) gösterilmiştir (45).

ERİŞKİNLERDE BESİN ALLERJİSİ

Epidemiyoloji

Onbeş ayrı ülkede 17.280 erişkine besinlere bağlı reaksiyonların varlığı so-lummuş ve ortalama %12'si besin allerjisi ya da besin intoleransı olduğunu be-lirtmiştir (46). Aynı araştırmanın sonuçlarına göre bu oranlar ülkeden ülkeye belirgin farklılıklar göstermektedir, örneğin; İspanya'da %4.6 iken, Avustral-ya'da %19.1'dir. Hollanda'da erişkinlerde ÇKPKBC testleri ile besin allerjisi sık-lığı %2.4, İngiltere'de IgE aracılıklı besin allerjisi %1.4-1.8 arasında tespit edil-miştir (1,47). Öte yandan coğrafi bölgelere göre suçlanan besinler de farklılık-lar göstermektedir. Avrupa ülkelerinde besin allerjisinden sorumlu başlıca be-sin fındık olarak belirtilirken, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde en sık so-rumlu tutulan besin fıstıktır (46). Bu farklılıklarda değişik beslenme alışkanlık-ları, kültürel ve çevresel etkenler, genetik faktörler ve nonimmünolojik reaksi-yonların etkisi söz konusudur. Fıstık allerjisi ile genetik faktörlerin bağlantısı üzerine yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde %64, kardeşlerde %7 ge-netik konkordans gösterilmiştir (48). Çocuklardan farklı olarak erişkinlerde be-sin allerjisinden sorumlu başlıca besinler deniz ürünleri, meyveler ve sebzeler-dir. Besin allerjili erişkinler sıklıkla anjiyoödem ya da ürtiker nedeniyle kliniğe başvururlar.

Allerjiye Neden Olan Besinler

Erişkinlerde allerjiye neden olan besinlerde ilk sırayı fıstık, balık, kabuklu deniz hayvanları ve cevizin aldığı birçok kaynak kitapta belirtilmektedir. Polen allerjisi, besin allerjisine göre daha sık görülen bir durum olup, yapılan epide-miyolojik araştırmalar bu oranın %10-20 arasında olduğunu göstermiştir (49). Polenler ile sebze ve meyveler arasındaki ortak antijenler nedeniyle erişkinler-de rastlanan besin allerjilerinde sebze ve meyvelere bağlı reaksiyonların önem-li bir yeri vardır. Nitekim son yıllarda yapılan klinik çalışmalar polen allerjisi olan erişkinlerin yaklaşık %20'sinde taze meyvelere de duyarlılık olduğu rapor edilmiştir (50). Fransız toplumunda 7-30 yaş arasında besin allerjilerinde ilk sı-rayı meyve ve sebzeler alırken, erişkin Almanlar'da Rosaceae ve ceviz, İspan-yollar'da taze meyveler, kabuklu deniz hayvanları ve fındık, İsrail'de ise mey-ve ve sebzeler en sık besin allerjisine neden olan gıdalardır (51-54).

GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE BESİN ALLERJİSİ (HİPERSENSİTİVİTE) REAKSİYONLARI

Besin allerjenleri ile ilk karşılaşan yer gastrointestinal sistem olduğundan besinlere bağlı reaksiyonların en sık ortaya çıktığı yer gastrointestinal sistem-

dir. İmmün mekanizmaları birbirinden farklı olsa da kliniğe yansıyan semptomlar birbirine benzer. Ancak semptomların başlangıcı, şiddeti ve devamlılığı farklılık göstermektedir.

IgE Bağımlı Hastalıklar

Ani gelişen gastrointestinal aşırı duyarlılıklar IgE bağımlıdır ve gastrointestinal sistem bulguları yanında deri ve akciğer semptomları da eşlik edebilir (55-57). Besin allerjisinden sorumlu yiyecek tüketildikten sonra IgE bağımlı reaksiyonlar dakikalar ile iki saat içinde ortaya çıkar. Bulantı, karın ağrısı, kolik, kusma ve/veya ishal görülebilir. Küçük çocuklarda kusma mutlak görülen bir semptom olmasa da az sayıda besin allerjili çocuğun doktora ilk başvuruları aralıklı kusma ve büyüme geriliği nedeniyle olabilmektedir (10). Atopik dermatitli ve besin allerjili çocuklarda besin allerjenlerinin tekrar tekrar alınımının gastrointestinal sistemdeki mast hücrelerinde kısmi desensitizasyona neden olduğu ve böylece subklinik reaksiyonların oluşumuna zemin hazırladığı düşünülmektedir. Bu çocuklar genellikle iştah kaybı, kilo alınımının azalması ve aralıklı karın ağrısı yakınmaları ile başvururlar (58,59).

Oral allerji sendromu (OAS) polen allerjili (özellikle huş ağacı, ragweed ve artemisia) erişkinlerin yaklaşık %20'sinde görülebilir (60). OAS bir kontakt allerji formudur ve çoğunlukla orofarenkste görülür. Lokal IgE aracılıklı mast hücre aktivasyonu kısa zaman içinde dudak, dil, damak ve boğazda kaşıntı, yanma ve anjiyoödeme neden olur. Nadiren kulaklarda kaşıntı ve boğazda ağrı ve şişlik görülebilir. Semptomlar polen allerjeni ile benzerlik gösteren meyve ve sebze antijenlerinin alınımından sonra ortaya çıkar ve kısa zamanda kaybolur (61,62). Ragweed poleni duyarlı astımlı veya allerjik rinitli hastalarda karpuz, kavun ve muz ile temas sonrası OAS semptomlarına rastlanabilir (62,63). Huş ağacı polenine duyarlı hastalarda çiğ patates, havuç, kereviz, elma, fındık ve kivi teması ile OAS semptomları ortaya çıkabilir (62,64). Elmanın majör allerjeni Mal d 1'in %63'ü, birch poleni allerjeni (huş ağacı) Bet v 1 ile homologdur (65). Huş ağacı polenindeki profilin (Bet v 2), elmada (Mal d 2), kerevizde (Api g 2) ve patatesteki profilin ile benzerlik göstermektedir (66). OAS'li hastalar bu yiyecekleri pişmiş olarak tükettiklerinde semptomların daha az sıklıkta ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Mikst: IgE Bağımlı ve IgE Bağımlı Olmayan Hastalıklar

Allerjik eozinofilik özefajit, gastrit veya gastroenteritte özefagus, mide ve/veya bağırsak 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 bağırsak duvarında mukoza, kas ve seroza tabakalarına kadar ilerleyebilir, eozinofiller tarafından infiltre edilen kalın bağırsak alanı ile klinik semptomlar arasında korelasyon vardır (67-70). Eozinofil infiltrasyonuna uğramış kas tabakasındaki kalınlaşma ve rijidite obstrüksiyon semptomlarına neden olurken, seroza tabakasının tutulumu asit sıvısında eozinofil görülmesine neden olur. Normal kontrollerle karşılaştırıldığında bu kişilerin periferik kanında yüksek düzeylerde interlökin (IL)-4 ve IL-5 saptanmıştır (71).

Allerjik eozinofilik özefajit sıklıkla çocukluk ile adölesan yaşta görülür. Bu hastalar kliniğe kronik gastroözefageal reflü, aralıklı emesis, besin alma/reddetme, karın ağrısı, disfaji, irritabilite, uyku düzensizliği ve reflü tedavisine yanıt vermeme nedeniyle başvururlar. Gastroözefageal reflülü bir yaşından küçük çocukların %40'ında inek sütünün reflüye neden olduğu gösterilmiştir (72).

Allerjik eozinofilik gastrit çocukluk ve adölesan yaşlarda daha sık ortaya çıkar. Bu hastaların doktora ilk başvuruları genellikle postprandial kusma, karın ağrısı, anoreksia, erken doyma, hematemez, büyüme geriliği, mide çıkışında obstrüksiyon (nadiren pilor stenozu) ile olmaktadır (73).

Allerjik eozinofilik gastroenterit her yaşta görülebilmektedir. Semptomları özefajit ve gastrit ile benzerlik göstermektedir. Bu hastalığın en belirgin özelliği kilo kaybı veya büyüme geriliğidir (74).

Eozinofilik allerjik hastaların yaklaşık %50'si atopiktir ve hastaların çok azında IgE aracılıklı besin reaksiyonları gösterilebilir. Protein kaybettiren enteropatilerde hipoalbuminemiye sekonder jeneralize ödem görülebilir (74). Hastalığa neden olan besin allerjeninin uzaklaştırılmasından üç ile sekiz hafta sonra semptomlar kaybolur (75).

IgE Bağımlı Olmayan Hastalıklar

Yaşamın ilk aylarında görülen **diyet protein enterokolit sendromu** irritabilite, inatçı kusmalar ve genellikle dehidratasyona neden olmayan diyareler ile kliniğe yansımaktadır (76). Beslendikten bir ile üç saat sonra kusma görülür, sonrasında tabloya kanlı diyare, anemi, abdominal distansiyon ve büyüme geriliği eklenir. Sıklıkla inek sütü veya soyalı formüla mamaların alımından sonra ve nadiren de anne sütünden geçen proteinlerle semptomlar tetiklenir.

Daha büyük çocuklarda benzer bir tablo olan **enterokolit sendromuna** yumurta, buğday, pirinç, yulaf, fıstık, fındık, tavuk, hindi ve balık duyarlılığı neden olabilir. Vakaların %15'inde allerjenin alımından sonra hipotansiyon görülebilir (77).

Erişkinlerde kabuklu deniz hayvanları (karides, yengeç ve istakoz) şiddetli bulantı, abdominal kramplar ve inatçı kusmalara neden olan benzer bir tabloya yol açar. Gaitada gizli kan pozitifdir ve gaitada polimorfonükleer lökositler ve Charcot-Leyden kristalleri vardır. Semptomlara neden olduğu düşünülen besinlerle yapılan deri testleri negatif sonuçlanır. Jejunal biyopside düzleşmiş villuslar, ödem, artmış sayıda lenfosit, eozinofil ve mast hücreleri ve mukozada çok sayıda IgM ve IgA içeren plazma hücreleri gösterilmiştir (78). Henüz immünopatojenik mekanizması açıklanmamış olsa da besin antijenlerinin uyarısı ile lokal mononükleer hücrelerden salınan artmış tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α)'nın sekretuar diyare ve hipotansiyondan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (79).

Çölyak hastalığında emilimi sağlayan villusların kaybı ve kript hiperplazisinin neden olduğu malabsorbsiyon, kronik diyare, steatore, abdominal distansiyon, gaz, kilo kaybı ve büyüme geriliği ile karakterize bir diyet protein enteropatisidir. Oral ülserler ve gastrointestinal sistem dışı bulgular görülebilir. Çölyak hastalarında semptomlara neden olan protein gliadindir. Gliadin buğday, yulaf, çavdar ve arpada bulunan glutenin alkolde erir parçasıdır. HLA-DQ2 (ve DQ8) haplotipi ile ilişkili bulunan çölyak hastalarının %90'ında gliadin aldıkları takdirde anti-gliadin ve antiendomisyum IgA'lar sentezlenir (80).

BESİN ALLERJİLERİNDE DERİ BULGULARI

Besin allerjilerinde ikinci sıklıkta tutulan organ deridir. Besin allerjenlerinin alımı hızla deri bulgularının ortaya çıkmasına veya var olan kronik deri hastalığının şiddetlenmesine neden olmaktadır.

IgE Bağımlı Hastalıklar

Besin allerjilerinin en sık neden olduğu deri bulguları **akut ürtiker** ve **anjiyoödem**dir. Besinin alımından hemen sonra, dakikalar içinde, ürtiker ve anjiyoödem gelişebilir. Dolaşımdaki besin allerjenlerinin mast hücrelerine bağlı IgE'yi uyarmaları ile semptomlar ortaya çıkar (81). Erişkinlerde sıklıkla balık, kabuklu deniz hayvanları, fındık ve fıstık; çocuklarda ise yumurta, süt, fıstık, fındık ve nadiren meyveler (kivi) bu reaksiyonlardan sorumludur. Kronik ürtiker ve anjiyoödem (semptomların süresi > 6 hafta) nedenleri arasında nadiren besin allerjisine rastlanmaktadır (10).

Mikst: IgE Bağımlı ve IgE Bağımlı Olmayan Hastalıklar

Atopik dermatit genellikle süt çocukluğu döneminde başlayan, vücutta tipik bir dağılımı olan, aşırı kaşıntılı, kronik ve tekrarlayan bir süreci olan, astım ve allerjik rinit ile ilişkili bir egzema formudur (82). Atopik dermatit lez-

yonlu deri bölgelerinde profesyonel olarak antijen sunan hücreler diye adlandırılan Langerhans hücrelerinden çok sayıda bulunur ve bunlar yüzeylerinde antijen spesifik IgE'ler taşır (83). Yüzeylerinde spesifik IgE taşıyan Langerhans hücrelerinin T-lenfositlere antijen sunma ve T-hücre proliferasyonunu uyarma kapasitesi diğer hücrelerle kıyaslandığında çok üstündür (84). Geçmişte tipik klasik hücresel immün cevapta (tüberkülin cevabı, Tip IV) görülen interferon-gama (IFN- γ)'nın aksine atopik dermatit lezyonlarını infiltre eden T-lenfositleri Th2 sitokin cevabı [interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13] sergilerler (85). Orta ve ağır şiddette atopik dermatitli çocuklarla yapılan bir çalışmada, çocukların %35-40'ında besin allerjisi gösterilmiş ve diyetlerinden bu besinler uzaklaştırıldığında deri bulgularının azaldığı gösterilmiştir (86).

IgE Bağımlı Olmayan Hastalıklar

Çok kaşıntılı papüloveziküler lezyonlar, ekstensor yüzler ve gluteal bölgede simetrik dağılım ile karakterize ve gluten sensitiv enteropati ile ilişkili bir diğer deri hastalığı **dermatitis herpetiformis** (87). Çölyak hastalığına benzer olarak hastaların %80-90'ında HLA-DQ2 (veya DQ8) haplotipi ile asosiyasyon belirlenmiştir. Hem sağlam hem de hastalıklı derinin dermoepidermal birleşiminde granüler (%85-90) veya lineer (%10-15) IgA depolanması ile polimorfonükleer lökositler ve C3 depolanması vardır.

SOLUNUM YOLLARINDA BESİN ALLERJİSİ REAKSİYONLARI

IgE Bağımlı Hastalıklar

Çift-kör besin challenge testlerinde üst (**rinokonjunktivit**) ve alt solunum yolları reaksiyonlarına (**astım**) rastlanabilmektedir. IgE aracılıklı immün mekanizmalar ile erken ve geç faz solunum yolları reaksiyonları görülebilir. Reaksiyonlara neden olan besine karşı IgE cevabı deri testleri ve serum spesifik IgE tayini ile gösterilebilir. Astım ve besin allerjileri bölümünde besin allerjileri ve astım arasındaki ilişki ve risk faktörleri üzerinde ayrıntılı olarak değinilmiştir.

IgE Bağımlı Olmayan Hastalıklar

Heiner sendromu süt çocukları ve küçük çocuklarda akciğer infiltrasyonları ile seyreden tekrarlayan pnömoni atakları, hemosiderozis, gastrointestinal sistemden kan kaybı, demir eksikliği anemisi ve büyüme geriliği ile karakterize nadir görülen besinlere bağlı pulmoner hemosiderozis hastalığıdır (88). Alta yatan neden sıklıkla inek sütü duyarlılığı olmakla beraber nadiren yumurta ve domuz etine karşı reaksiyon bildirilmiştir (89). Hastalığın seyrinde periferik kanda eozinofili ve inek sütüne karşı çok sayıda presipite IgG antikorlar sap-

tanmasına rağmen hastalığa yol açan immünolojik mekanizmalar tam bilinmemektedir (90).

ASTİM ve BESİN ALLERJİLERİ

Çocukluk çağında görülen astımın %80'inde immün mekanizmalar rol alırken, erişkinlerde bu oran %40-50 arasındadır (91,92). Aynı immün mekanizma ile geliştikleri için atopik hastalıkların yani IgE aracılıklı besin allerjisi, IgE aracılıklı astım, IgE aracılıklı atopik dermatit ve allerjik rinitin birarada bulunması ya da **allerjik yürüyüş** (allergic march) olarak isimlendirilen allerjik hastalıkların süt çocukluğu döneminden itibaren kronolojik bir sıraya uygun ortaya çıkma riski yüksektir. Erişkinlerle kıyaslandığında çocuklarda IgE aracılıklı bir allerjik hastalığın bulunması diğer atopik allerjik hastalıklardan birinin ya da birkaçının daha ortaya çıkma riskini arttırmaktadır. Astım ve besin allerjileri ile ilgili olarak yapılan farklı araştırmalarda elde edilen sonuçlardan örnekler aşağıda verilmiştir.

Besin reaksiyonu hikayesi olan 112 çocuğa 10 yaşından sonra ağızdan besin provokasyon testleri yapıldığında %25'inde en çok nazal semptomlar olmak üzere solunum yolları semptomları ortaya çıkmıştır (54). Astım tanısı ile izlenen çocukların %6-8'i bazı besinlerin solunum yakınmalarına neden olduğunu belirtmişlerdir (93). Bir başka çalışmada besinlere bağlı "wheezing"/astım hikayesi olan 279 çocuğa ÇKPKBC testi yapıldığında %25'inde "wheezing" ortaya çıkmıştır (94). Atopik dermatitli ve astımlı 88 çocuğun %15'inde ÇKPKBC testi sırasında akut bronkospazm gelişmiş ve %8'inde FEV₁'de %20'den fazla düşme olmuştur (95). Besin allerjisi olan astımlı 26 hastada ÇKPKBC testi yapıldığında 12 hastada akut bronkospazm, yedi hastada hava yolu reaktivitesinde artış (metakolin konsantrasyonunda iki kat azalma) gösterilmiştir (96). Ayrıca, astımlı hastalarda yiyeceklerin (balık, midye, kabuklu deniz hayvanları, yumurta ve nohut) pişirilmesi esnasında besin allerjenlerinin aerosol formlarının inhalasyonu ile astım semptomları tetiklenebilir (56,95). Bazı besinlerin pişirilmesi esnasında buharının inhalasyonu ile rinokonjunktivit, ürtiker, larengeal ödem, bronkospazm ve nadiren hipotansiyon ve şok görülebilir (10).

İnek sütü allerjisi olan çocuklarda prospektif araştırma sonuçlarına göre 10 yaşındayken %50'sinde astım ve/veya rinokonjunktivit gelişmektedir. IgE aracılıklı reaksiyon geliştiren çocuklarda diğer besinlerle de reaksiyon yaşama ve astım ile rinokonjunktivit geliştirme riskleri yüksektir. Hill ve arkadaşlarının çalışmasında, IgE aracılıklı inek sütü allerjili çocukların %69'unda ortalama 3.7 yaşında astım tanısı konmuştur (98). Bishop ve arkadaşlarının çalışmasında, challenge testlerinde inek sütü allerjisi veya inek sütü proteini intoleransı tanısı alan çocukların %40'ında astım ve %43'ünde allerjik rinit gelişmiştir (99).

Host ve arkadaşlarının araştırmasında, 10 yaşındaki çocuklarda IgE aracılıklı olan ve olmayan besin allerjili hastalarda astım prevalansı karşılaştırılmıştır (100). Astım prevalansı IgE aracılıklı inek sütün allerjili çocuklarda %62 iken, IgE aracılıklı olmayan inek sütün allerjisi ve inek sütün proteini intoleransı olan çocuklarda ise %17 oranında saptanmıştır.

Ailede pozitif atopi hikayesi ve 12 aylıken yumurta spesifik IgE antikorları ≥ 2 kU/L olması üç yaşında çocuklarda inhalan allerjenlere duyarlılık gelişimi için risk faktörüdür (spesifitesi %99, pozitif prediktif değeri ise %78) (101). Bir başka çalışmada, dört yaşındaki çocuklarda yumurta allerjisinin solunum yolları semptomları için risk faktörü olduğu saptanmış ve pozitif prediktif değer %55 bulunmuştur (odds ratio 5.0, %95 güven aralığı 1.1-22.3). Yumurta allerjisi beraberinde egzema olduğunda pozitif prediktif değer %80'e yükselirken, ailede pozitif atopi hikayesinin riski arttırmadığı saptanmıştır (45).

Anafilaksi

IgE bağımlı akut ve sistemik reaksiyonlar, reaksiyonların şiddeti ne olursa olsun anafilaksi olarak adlandırılır. Besinlerin neden olduğu anafilaksi IgE bağımlıdır ve hücrelerden aşırı miktarda mediatör sentezi ve salınımı vardır. Önceden fıstık, ceviz ve deniz ürünlerine karşı besin allerjisi tanısı alan ve beraberinde astımı olan adölesanlar besin nedenli anafilaksi için en riskli gruptur. Ölümle sonuçlanabilme riski taşır. Hafif reaksiyonlarda ağızda yanma, kaşıntı, acı bir tat, flaşing, ürtiker, karında ağrı, bulantı, kusma ve uterusu kasılmalar görülebilir. Ağır reaksiyonlarda ise üst solunum yollarında anjiyoödem, ses kısıklığı, stridor, "wheezing", hipotansiyon, siyanoz ve ölüm korkusu görülür. Semptomlar besin alındıktan hemen sonra (dakikalar-bir saat) başlar. Bazen bifazik patern gösterir ve bir-iki saat sonra anafilaktik reaksiyonlar tekrardan görülür. Ağır reaksiyonlarda deri bulguları görülmeyebilir. Her türlü besinle görülebilirse de en sık anafilaksiye yol ačan besinler fıstık, fındık ve deniz ürünleridir. Aspirin veya alkol alımı ve egzersiz, anafilaksi riskini arttıran faktörlerdir (102-107). Ağır anafilaksi nedenleri arasında ilk sırayı besinler almaktadır. Altı yař sonrasında ölümle sonuçlanan anafilaksilerin hepsinde altta yatan nedenin fıstık ve ceviz allerjisi olduğu bildirilmiştir (106).

BESİN ALLERJİLERİNDE TANI

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 degranüle olur. Salınan mediatörler lokalize anjiyoödem,

vazodilatasyon ve kızarıklığa neden olur. Negatif kontrol ödemi çapı çıkarıldıktan sonra besin allerjenin yol açtığı ödem çapı > 3 mm ise test pozitif (sensitivite %75-95, spesifisite %30-60) kabul edilir. 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 (56).

Tanıda uygulanmakta olan bir diğer yöntem ise radioallergosorbent testler ile serumda besin spesifik IgE tayinidir.

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 bir-altı 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 verilir. 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 dermatitte 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.

TEDAVİ

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 (adrenalin) esas tedavidir. Hemen intramusküler veya subkütan yoldan 1/1000 dilüsyonda 0.01 mL/kg (maksimum doz 0.3-0.5 mL, 0.3-0.5 mg) epinefrin enjeksiyonu ya-

pımalıdır. Ağır reaksiyonlar yaşıyan 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 içeriğın ayrıntılı olarak belirtilmemesi, farklı besinlerde ortak allerjenlerin varlığı, restoranlarda yiyeceklerin hazırlanması sırasında besin allerjenlerinin bulaşması, çocukluk çağında kreşte ya da okulda besin eliminasyonunda yaşanan sorunlar besin yasağı uygulamasını 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. Young E, Stoneham MD, Petruckevitch A ve ark. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994;343:1127-30.
2. Cohen A, Splansky G, Gallagher J ve ark. Epidemiologic survey and validation of adverse food reactions in adult populations. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:206.
3. Bender A, Matthews D. Adverse reactions to food. *Br J Nutr* 1981;46:403-7.
4. Sampson H. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7(Suppl 9):42-50.
5. Hofer T, Wütricht B. Food allergy. II. Prevalence of organ manifestations of allergy-inducing food. A study on the basis of 173 cases, 1978-1982. *Schweiz Med Wochenschr* 1985;115:1437-42.
6. Johansson SGO, Hourihane O'B, Bousquet J ve ark. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
7. Sicherer SH. Food allergy. *Lancet* 2002;360:701-10.
8. Sampson HA, Sicherer SH, Birnbaum AH. AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2001;120:1026-40.
9. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:114-22.
10. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.
11. Sampson HA. Food allergy. In: Kay AB (ed). *Allergy and Allergic Diseases*. London: Blackwell Science Ltd., 1997:1517-49.

12. Hyman PE, Clarke DD, Everett SL ve ark. Gastric acid secretory function in pre-term infants. *J Pediatr* 1985;106:467-71.
13. Lebenthal E, Lee PC. Development of functional responses in human exocrine pancreas. *Pediatrics* 1980;66:556-60.
14. 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;18:984-7.
15. Burgio GR, Lanzavecchia A, Plebani A ve ark. Ontogeny of secretory immunity: Levels of secretory IgA and natural antibodies in saliva. *Pediatr Res* 1980;14:1111-4.
16. Sbothill JF, Stokes CR, Turner MW ve ark. Predisposing factors and the development of reaginic allergy in infancy. *Clin Allergy* 1976;6:305-19.
17. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent eczema: A 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990;86:541-6.
18. Vercelli D, Geha R. Regulation of IgE synthesis in humans: A tale of two signals. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:285-95.
19. Wolf JL, Bye WA. The membranous epithelial (M) cell and the mucosal immune system. *Ann Rev Med* 1984;35:95-112.
20. Mayer L, Shlien R. Evidence for function of Ia molecules on gut epithelium in man. *J Exp Med* 1987;166:1471-83.
21. Yio XY, Mayer L. Characterization of a 180 kDa intestinal epithelial cell membrane glycoprotein, gp180: A candidate molecule mediating T cell: Epithelial cell interactions. *J Biol Chem* 1997;272:12786-92.
22. Rubin D, Weiner HL, Fields BN, Greene MI. Immunologic tolerance after oral administration of reovirus: Requirement for two viral products for tolerance induction. *J Immunol* 1981;127:1697-701.
23. Husby S. Normal immune responses to ingested foods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(Suppl):13-9.
24. Husby S, Mestecky J, Moldoveanu Z ve ark. Oral tolerance in humans. T-cell but not B-cell tolerance after antigen feeding. *J Immunol* 1994;152:4663-70.
25. Inobe J, Slavin AJ, Komagata Y ve ark. IL-4 is a differentiation factor for transforming growth factor-beta secreting Th3 cells and oral administration of IL-4 enhances oral tolerance in experimental allergic encephalomyelitis. *Eur J Immunol* 1998;28:2780-90.
26. Planchon S, Fiocchi C, Takafuji V, Roche JK. Transforming growth factor-beta1 preserves epithelial barrier function: Identification of receptors, biochemical intermediates, and cytokine antagonists. *J Cell Physiol* 1999;181:55-66.
27. 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;90:622-9.
28. Urisu A, Ando H, Morita Y ve ark. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:171-6.

29. Simonato B, De Lazzari F, Pasini G ve ark. IgE binding to soluble and insoluble wheat flour proteins in atopic and non-atopic patients suffering from gastrointestinal symptoms after wheat ingestion. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1771-8.
30. Maleki SJ, Chung SY, Champagne ET, Raufman JP. The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:763-8.
31. Beyer K, Morrow E, Li XM ve ark. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1077-81.
32. Taylor SL, Hefle SL. Will genetically modified foods be allergenic? *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:765-71.
33. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881-90.
34. Szepefalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R ve ark. Egg yolk alpha-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:932-42.
35. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987;79:683-8.
36. 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;21:241-71.
37. Jakobsson I, Lindberg T. A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:853-9.
38. Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 1990;45:587-96.
39. Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: The validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy* 2001;56:393-402.
40. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5(Suppl):1-36.
41. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(Suppl):33-7.
42. Kuitunen P, Visakorpi JK, Savilathi E, Pelkonen P. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child* 1975;50:351-6.
43. Clein NW. Cow's milk allergy in infants and in children. *Int Arch Allergy* 1958;13:245-56.
44. 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.
45. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:162-7.
46. Woods RK, Abramson M, Bailey M, Walters EH. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:298-304.

47. Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G ve ark. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:446-56.
48. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH ve ark. Genetics of peanut allergy: A twin study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:53-6.
49. Wuthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Liebrich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106:149-56.
50. Cuesta-Herranz J, Lazaro M, Figueredo E ve ark. Allergy to plant-derived fresh foods in a birch- and ragweed-free area. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1411-6.
51. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J ve ark. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:133-40.
52. Schafer T, Bohler E, Ruhdorfer S ve ark. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: Associations with other manifestations of atopy. *Allergy* 2001;56:1172-9.
53. Castillo R, Delgado J, Quiralte J ve ark. Food hypersensitivity among adult patients: Epidemiological and clinical aspects. *Allergol Immunopathol* 1996;24:93-7.
54. Kivity S, Dunner K, Marian Y. The pattern of food hypersensitivity in patients with onset after 10 years of age. *Clin Exp Allergy* 1994;24:19-22.
55. Sampson H. Food allergies. In: Sleisenger M, Fordtran J, Scharschmidt B, Feldman M (eds). *Gastrointestinal disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1993:1233-40.
56. Orhan F, Şekerel BE. A case of isolated rice allergy. *Allergy* 2003;58:456-7.
57. Orhan F, Şekerel BE. Beef allergy: A review of 12 cases. *Allergy* 2003;58:127-31.
58. DuMont GCL, Beach RC, Menzies IS. Gastrointestinal permeability in food-allergic eczematous children. *Clin Allergy* 1984;14:55-9.
59. Flick J, Sampson H, Perman J. Intestinal permeability to carbohydrates in children with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *Pediatr Res* 1988;23:303.
60. 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;24:367-74.
61. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C ve ark. Oral allergy syndrome (OAS): Symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Exp Allergy* 1987;17:33-42.
62. 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;83:683-90.
63. Anderson L, Dreyfuss E, Logan J ve ark. Melon and banana sensitivity coincident with ragweed pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1970;45:310-9.
64. Andersen K, Lowenstein H. An investigation of the possible immunological relationship between allergen extracts from birch pollen, hazelnut, potato, and apple. *Contact Dermatitis* 1970;4:73-8.

65. 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;50:421-30.
66. 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;95:962-9.
67. Katz A, Goldman H, Grand R. Gastric mucosal biopsy in eosinophilic (allergic) gastroenteritis. *Gastroenterology* 1977;73:705-9.
68. Lee C, Changchien C, Chert P ve ark. Eosinophilic gastroenteritis: 10 years experience. *Am J Gastroenterol* 1993;88:70-4.
69. Min KU, Metcalfe D. Eosinophilic gastroenteritis. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991;11:799-813.
70. Moon A, Kleinman R. Allergic gastroenteropathy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:5-12.
71. Jaffe J, James S, Mullins G ve ark. Evidence for an abnormal profile of interleukin-4 (IL-4), IL-5, and gamma interferon in peripheral blood T-cells from patients with allergic eosinophilic gastroenteritis. *J Clin Immunol* 1994;14:299-309.
72. 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;97:822-7.
73. Snyder JD, Rosenblum N, Wershil B ve ark. Pyloric stenosis and eosinophilic gastroenteritis in infants. *J Pediatr Gastroenterol* 1987;6:543-7.
74. 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.
75. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC ve ark. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: Improvement with an amino-acid based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503-12.
76. Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr* 1978;93:553-60.
77. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-9.
78. Perkkio M, Savilahti E, Kuitunen P. Morphometric and immunohistochemical study of jejunal biopsies from children with intestinal soy allergy. *Eur J Pediatr* 1981;137:63-9.
79. Heyman M, Darmon N, Dupont C ve ark. Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function. *Gastroenterology* 1994;106:1514-23.
80. Grodzinsky E, Jansson G, Skogh T ve ark. Anti-endomysium and anti-gliadin antibodies as serological markers for coeliac disease in childhood: A clinical study to develop a practical routine. *Acta Pediatr* 1995;84:294-8.
81. Walzer M. Absorption of allergens. *J Allergy* 1942;13:554-62.
82. Sampson HA. Atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992;69:469-79.

83. Bruynzeel-Koomen C, Van Wicker DE, Toonstra J ve ark. The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1986;297:199-205.
84. Mudde G, Bheekha R, Bruijnzeel-Koomen C. Consequences of IgE/CD23-mediated antigen presentation in allergy. *Immunol Today* 1995;16:380-3.
85. Tsiocopoulos A, Hamid Q, Varney V ve ark. Preferential messenger RNA expression of Th-1-type cells [IFN- γ , IL-2] in classical delayed-type [tuberculin] hypersensitivity reactions in human skin. *J Immunol* 1992;148:2058-61.
86. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA ve ark. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:3.
87. Hall RP. The pathogenesis of dermatitis herpetiformis: Recent advances. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:1129-44.
88. Kivity S, Dunner K, Marian Y. The pattern of food hypersensitivity in patients with onset after 10 years of age. *Clin Exp Allergy* 1994;24:19-22.
89. Heiner DC, Sears JW. Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cow's milk. *Am J Dis Child* 1960;100:500-2.
90. Lee SK, Kniker WT, Cook CD, Heiner DC. Cow's milk-induced pulmonary disease in children. *Adv Pediatr* 1978;25:39-57.
91. Boat TF, Polmar SH, Whitman V ve ark. Hyperreactivity to cow milk in young children with pulmonary hemosiderosis and cor pulmonale secondary to nasopharyngeal obstruction. *J Pediatr* 1975;87:23-9.
92. Aas K. The biochemical and immunological basis of bronchial asthma. *Allergy* 1982;3:634-48.
93. Haahtela T, Heiskala M, Suoniemi I. Allergic disorders and immediate skin test reactivity in Finnish adolescents. *Allergy* 1980;35:433-41.
94. Oehling A, Cagnani CEB. Food allergy and child asthma. *Allergol Immunopathol* 1980;8:7-14.
95. Bock SA. Respiratory reactions induced by food challenges in children with pulmonary disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1992;3:188-94.
96. James JM, Eigenmann PA, Eggleston PA, Sampson HA. Airway reactivity changes in food-allergic, asthmatic children undergoing doubleblind placebo-controlled food challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:597-603.
97. James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:59-64.
98. Crespo JF, Pascual C, Dominguez C ve ark. Allergic reactions associated with airborne fish particles in IgE-mediated fish hypersensitive patients. *Allergy* 1995;50:257-61.
99. Hill DJ, Bannister DG, Hosking CS, Kemp AS. Cow milk allergy within the spectrum of atopic disorders. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1137-43.
100. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: Clinical outcome. *J Pediatr* 1990;116:862-7.

101. Host A, Halken S, Jacobsen HP ve ark. The natural course of cow's milk protein allergy/intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1997;490-5.
102. Nickel R, Kulig M, Forster J ve ark. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:613-7.
103. Sampson HA, Mendelson LM, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380-4.
104. Yunginger JW, Sweeney KG, Sturner WQ ve ark. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1988;260:1450-2.
105. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F ve ark. Food-dependent exercise induced anaphylaxis: Clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:264-72.
106. Harada S, Horikawa T, Ashida M ve ark. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *B J Dermatol* 2001;145:336-9.
107. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144-50.
108. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.

İlaç Allerjisi

Prof. Dr. A. Fuat KALYONCU

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

İlaç yan etkileri veya aşırı duyarlılığı günlük tıp pratiğinde önemli bir yer tutmaktadır. Hastaların %10-20'sinde bu grup reaksiyonlar görülür. Ancak tüm bu reaksiyonların en fazla %40'ının allerji veya intolerans nedeni olduğu kabul edilmektedir. Allerjik olanların %1-5'i mortal seyredebilir. Antibiyotikler, anestezipler ve analjezikler en sık intolerans/allerji nedeni olan ilaçlardır. Günlük pratikte astımlı hastaların da birçok ilaçtan yakındıkları bilinen bir gerçektir. Bu yakınmaların bir bölümü ilaç yan etkileri ile ilgili iken, bir bölümü de allerji veya intolerans sonucu ortaya çıkmaktadır. Genel olarak bakıldığında bu grupta incelenecek en sık sorun yaratan ilaçlar; analjezikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve beta-blokerlerdir. Bunlar dışında kalan lokal ve genel anesteziplerin, antibiyotiklerin veya diğer grup ilaçların astımlılar üzerine özel bir afiniteleri yoktur. Yazıda ilaçların anemi, hepatit, toksik epidermal nekroliz türü vs. yan etkilerinden bahsedilmeyecektir.

1. ANALJEZİK İNTOLERANSI/ALLERJİSİ

Sıklığı

Analjezik intoleransının toplumdaki prevalansı genelde %1'in altında olup, bu rakam ülkeden ülkeye farklılık gösterir (1-3). Bu durum astım gibi belli risk gruplarında daha yüksek oranda görülmektedir. Analjezik intoleransına nazal poliplilerde %14-35, kronik ürtikerlilerde %20-40 ve erişkin rinitlilerde %1.5 oranında rastlanır (2,4-6). Erişkin astımlıların genelde %10'unda analjezik intoleransı vardır ve bu oran hastalığın derecesi ile paralellik gösterir. Yani astımın şiddeti arttıkça, analjezik intoleransın da görülme sıklığı artar (7,8). Ciddi astımlılardaki analjezik intoleransı görülme oranı %20 dolaylarındadır. Aile

Tablo 7. Genelde bronkospazm yapan ya da arttıran ilaçlar şunlardır.

- Antibiyotikler
- Analjezikler
- Beta-blokerler
- Kokain
- Dipiridamol (talyum çalışmalarında kullanılıyor. Adenozini arttırarak bronkospazm oluşturuyor, bu kişilerde ciddi bronkospazm oranı < %1)
- Hidrokortizon
- IL-2 ("leaking capillary syndrome" sonucu olan akciğer ödemi dışında)
- Nebülize pentamidin
- Nitrofurantoin (akut)
- Pankreas ekstreleri (kistik fibrozislilerde)
- Anti-CD3 antikoları (muromonab, OKT3, daklizumab ve basiliximab)
- Parasempatomimetik ilaçlar (pilokarpin, ekotiopat; glokomda kullanılıyor)
- Propafenon (Rytmonorm)
- Protamin
- Sülfite içeren nebülizer ilaçlar
- Vinblastin
- Mitomisin
- Psyllium (laksatiflerde)
- Beta-laktamlar (üretim esnasında fabrikada)

öyküsü hastaların çoğunda alınamamakta ve bu durum çocukluk yaş grubunda çok nadiren görülmektedir. Bir analjeziğe intolerans geliştikten sonra zaman içerisinde bir diğer analjeziğe veya ilaca intolerans gelişme riski her zaman vardır. Analjezikler siklooksijenaz enzimini inhibe ederek, ağrı ve inflamasyonda görevli bazı mediatörlerin sentezini engeller.

Dünyada yazılan tüm reçetelerin %3-9'unda en azından bir nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) bulunmaktadır ve tüm ilaç yan etkilerinin %25'inden bu grup sorumludur (9,10). Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre ülkemizde en çok tüketilen analjezik parasetamol olup, asetil salisilik asit daha sonra gelmektedir (11). Türk Eczacılar Birliği'nce 1999 yılında yapılan bir araştırmada, ülkemizdeki erişkinlerin %63.5'inin ağrı sorunu olduğu ve bunların da %73.2'sinin kronik karakterli olduğu bildirilmiştir (12). Araştırmaya göre ağrı

görülme sıklığı kadınlarda, şehirlerde yaşayanlarda ve düşük sosyoekonomik durumdaki kişilerde daha siktir. Ağrı sıklığı yaş arttıkça artmaktadır. Araştırmada 15 ilde 3026 kişi ile yüzyüze görüşülmüş ve yaklaşık beşte birinin haftada bir, yarısının ise sürekli ağrı çektiği öğrenilmiştir. Ağrısı olanların %23'ü sadece analjezik alırken, yarısı da analjezik ve analjezik-dışı diğer yöntemleri birlikte kullanmaktadır. Ağrı kırsal bölgede daha az görülmesine rağmen, analjezik tüketimi buralarda iki kat daha fazladır. Genelde analjezikleri kullananların %56.2'si kadın, %43.8'i erkektir. Araştırmaya katılanların %58.4'ü doktora giderek, %15.1'i eş-dost tavsiyesi ile, %7.5'i de eczacı tavsiyesi ile analjezik kullandığını ifade etmiştir.

Kişilerin %12.9'u son üç ayda bu nedenle en az bir kez acilen hastaneye başvurduğunu, %4.3'ü de yatırıldığını belirtmiştir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Erişkin Allerji Ünitesi'ne analjezik intoleransı nedeniyle başvuran hastaların ortalama yarısı, son bir yılda en az bir kez intolerans nedeniyle acil servislere başvurmuştur. Bu hastaların gereken operasyonları ertelenmekte, radyokontrast ilaçlı filmleri çekilmekte, ağrıları için anlamsız alternatif yöntemler önerilmekte ve hastalar sürekli her an bir hastalık korkusuyla yaşamaktadır. Sonuç olarak bu kadar büyük boyuttaki ağrı sorunu ve analjezik kullanımının, özellikle intoleransı olanları hangi boyutta etkilediği ve yaşam kalitelerini nasıl kötüleştirdiği, günlük pratikte sık olmasa da karşılaşılan önemli bir durumdur.

Analjeziklerin en popüler prototipi olan aspirin, analjezik olarak ilk kez 1899 yılında kullanılmaya başlanmış ve 1902 yılında ilk akut ürtiker ve anjiyonörotik ödem olgusu bildirilmiştir (13,14). Analjezik intoleransı olan hastalar duyarlı olduğu ilacı aldığıında (aspirin, piramidon, fenilbutazon, indometazin, ibuprofen vs.) kısa sürede akut ürtiker, rinit, konjunktivit, anjiyoödem ve çeşitli deri döküntülerinden anafilaksiye kadar değişebilen bazı allerjik durumlar yaşayabilir veya astım atağına girebilir. **Periorbital bir anjiyoödem** bazen analjezik intoleransının ilk bulgusu olabilir. Periorbital lokalize ödem için genç yaş ve atopinin risk olduğu bildirilmiştir. Çeşitli ülkelerden bildirilen ilaca bağlı anafilaksi raporlarında en sık nedenler antibiyotikler ve NSAİİ'lerdir (15,16). NSAİİ'ler içinde en sık anafilaksi nedeni olan grup da **pirazolonlar**dır (17). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Allerji Bilim Dalı'na başvuran 190 analjezik intoleranslı hastanın 50 (%26.3)'sinde sadece aspirin, 49 (%25.8)'unda aspirin ve parasetamol dışı NSAİİ (%17.8)'ler, 4 (%2.1) ise izole parasetamol duyarlılığı saptanmıştır. Hastaların 20 (%10.5)'sinde bu üç gruba birden, 61 (%34.7)'inde aspirin ve NSAİİ'lere birlikte, 6 (%3.1)'sında ise aspirin ve parasetamole birlikte duyarlılık saptanmıştır (18). Aspirin intoleransı olan-

larda indometazin, fenoprofen, naproksen, zomepirak ve ibuprofen ile %100'e varan oranlarda çapraz reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu oran mefenamik asit için %60, fenilbutazon için %42'dir. Aspirinle çapraz reaksiyon oranı yüksek olan metamizol hala önemli boyutta kullanılmaktadır (19).

Analjezik intoleransı olan kişilerde, duyarlı olunmasına rağmen, tüm analjezikler aynı düzeyde reaksiyon yapmaz. Reaksiyonun boyutu genelde ilacın antisiklooksijenaz gücüne, doza ve kişinin duyarlılığına bağlıdır (20). Bu kişilerde analjezik dışı ilaçlara duyarlılık, özellikle antibiyotik allerjileri toplumdaki genel orandan daha sık görülmektedir. Analjezik intoleransı ortaya çıktıktan sonra kural olarak ömür boyu sürer ancak ender olarak vaka takdimi biçiminde örneğin; pozitif olan aspirin testlerinin sonradan negatifleştiği rapor edilmiştir (21). Duyarlı olunan analjezikten kaçınmak hastalığın prognozunu etkilemez, ancak yaşam kalitesini artırır.

Klinik

Analjezik intoleransında klasik olarak gözlenen reaksiyon tipleri şunlardır:

a. Bronkospastik tip: Klasik aspirin astımındaki görünüm. Hedef organ solunum sistemidir. Yaşla birlikte artma gösterir. Bazen sadece perennial rinitli kişilerde de bu tip bir reaksiyon veya ani olarak rinitin artması veya başlama şekline de ortaya çıkabilir.

b. Ürtikeryal tip: Daha nadir olup, yaşla birlikte artmaz. Hedef organ deri olup dermografismus ve kronik ürtikeri olanlarda daha sık görülür. Bu nedenle kronik ürtikeri olanlar aspirin ve duyarlı oldukları analjeziklerden kaçınmalıdır. Hastaların bir bölümü sadece duyarlı olduğu analjeziği aldığı akut ürtiker ve anjiyoödem geçirmektedir.

c. Kombine tip: Her iki tip reaksiyon kombine olarak görülür. Aslında en sık karşılaşılan reaksiyon tipinin bu olduğu zannedilmektedir.

d. Fantom reaksiyon denilen analjeziklere karşı oluşmuş allerji veya intoleransın bir-iki kez sonrasında kaybolma durumu vardır ki bunun için bazı açıklamalar getirilmiştir;

- Aslında olay analjeziğe karşı değil, ilaç ile eş zamanlı alınan herhangi bir başka gıda maddesine veya bu gıda maddesindeki bir katkı maddesine bağlı ortaya çıkmıştır.

- Hastada astım veya ürtiker atağı zaten başka bir nedenle olacaktı, ama bu esnada alınan analjeziğin, tesadüfen etkisinin olduğu zannedilmesi.

• Ortaya çıkan tablo aslında allerjik kökenli değildir, bazı histerik kişilerdeki panik reaksiyonları da allerji olarak yorumlanabilmektedir. Bu durum ilaç allerjilerinin her türünde çok önemli bir sorundur. Bir ilaca allerji olduktan sonra, kişi bir başka ilacı da aldığı anda bilinçaltı olarak bir endişe içine girmekte ve bu da bazı panik reaksiyonlarının presipite olmasına yol açmaktadır.

Samter Sendromu

“Aspirin astımı, ASA triadı, analjezik duyarlı astım, aspirin intolerant astım, analjezikle indüklenen astım veya analjeziklere bağlı astım” olarak da bilinmektedir. Yaklaşık 100 yıldır çok yaygın olarak kullanılan aspirine bağlı ilk astım atağı 1911 yılında bildirilmiştir (13). Aspirin, nazal polip ve astım arasındaki ilişki ilk kez 1922 yılında Widal tarafından rapor edilmiştir. 1964 yılında ise Samter ve Beers bu triadın hava yollarının inflamatuvar bir hastalığı olduğunu düşünmüştür (14). Klasik olarak aspirin veya bir diğer NSAİİ alımı sonrasında 20 dakika ile iki saat içerisinde; akut, ciddi astım atağı gelişmektedir. Başlama süresi bazı duyarlı kişilerde birkaç dakikaya kadar inebilir. Aspirin alımından sonra gelişen akut bronkospazma baş ve boyunda flushing, burun akıntısı, konjunktival irritasyon ve hatta şok ile solunum durması dahi eşlik edebilir. Hastaların üçte ikisi kadın ve 30-40 yaş arasındadır. Genellikle önce başlayan ve yıllar süren perennial tipte rinosinüzit sonrasında nazal polip, astım ve analjezik intoleransı gelişmektedir. Rinit bazı hastalarda astım sonrasında spontan olarak düzelebilir. Astım ve analjezik intoleransı genellikle bir yıl arayla ortaya çıkar. Poliplerin görülme sıklığı %50-95 olup, genellikle bilateraldir ve cerrahi sonrası rekürrens oranı %60'lara kadar çıkmaktadır. Hastalarda polip olması atopi kriteri olarak alınmamalıdır, atopi oranı %10-50 arasında değişmektedir. Genelde polipleri olan kişilerde astım görülme oranı ise %40 dolaylarındadır (6,7,13). Bu sendrom nedeniyle günümüzde astımlılara analjezik verilmesinden kaçınılmaktadır. **Günlük pratikten anlaşıldığı kadarıyla da astımlılara**, diğer hastalara oranla anlamlı olarak **daha az oranda** analjezik reçete edilmektedir.

HLA-DQw2 doku grubu olan kişilerde bu durumun dört kat daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Hastaların %20'sinde çeşitli antibiyotiklere karşı da allerji veya intolerans gelişebilir. Günümüzde Samter sendromlu hastaların lökotrien ve siklooksijenaz metabolizmalarında özel bir patoloji olduğu kabul edilmektedir. Son dönemdeki bazı araştırmalar bu sendromdan Churg-Strauss sendromuna geçişin veya birlikteliğin, relatif olarak daha sık olduğunu göstermektedir.

Samter sendromunun patogenezi: Bu sendromun patogenezi klasik astım patogenezinin ayıran en önemli farklılık; burada lökotrien metabolizması "pathway"indeki tanımlanan bazı özel bozukluklardır (22,23). Astım patogenezinde rol oynayan çok sayıda mediatör ve etken, sonuç olarak hava yolunda reversibl bir obstrüksiyon oluşturmaktadır. Astımdaki efektör mekanizmaların heterojenitesi ve sisteinil lökotrienlerin astım patogenezindeki önemli yeri nedeniyle, lökotrien metabolizmasındaki bireysel değişkenliğin altında yatan faktörlerin aydınlatılması hem temel hem de klinik bilimler bakımından büyük önem taşır. Lökotrienler hava yolu obstrüksiyonuna yol açan mediatörlerden bir tanesidir. "Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A)"in kimyasal yapısının aydınlatılmasından kısa süre sonra lökotrien (LT) C₄ ve D₄'ün güçlü kontraktıl agonistler olduğu hem izole düz kas çalışmalarında hem de insan çalışmalarında gösterilmiştir (23,24). Sisteinil lökotrienlerin histamin ve metakolinden 3000-10.000 kat daha güçlü mediatörler olduğu bilinmektedir (25). Lökotrienlerin astım patogenezindeki rolü ile ilgili en önemli kanıtlar lökotrien sentez inhibisyonu veya reseptör blokajının astımlı hastalarda klinik iyileşme sağladığını gösteren çalışmalardan elde edilmiştir (26-28). Bu çalışmalar, 5-lipooksijenaz (5-LO) aktivitesinde %30-90'lık bir inhibisyonun klinik iyileşme için yeterli olduğunu göstermiştir. Yani klinik yanıtı etkileyecek 5-LO aktivitesi değişiklikleri logaritmik düzeyde olmayıp iki kat bir değişiklik dahi fizyolojik olarak önemli sonuçlar doğurabilir. Lökotrienler, aralarında 5-LO'nun da bulunduğu birçok enzimin katalitik etkisi sonucu ortaya çıkan lipid mediatörlerdir. 5-LO 85 kb'lık bir genin ürünüdür. Bu genin transkripsiyonel aktivitesi kısmen G-C zengin bir promotör bölgesi tarafından düzenlenmektedir (23-25,29). Bu promotör bölgesinin en önemli özelliği ardışık beş tane Sp1/Egr-1 bağlayıcı motif içeren tek gen olmasıdır. Bu gende yakın zamanda Sp1/Egr-1 bağlayıcı motif eklenmesi veya delesyonu ile karakterize mutasyonlar tanımlanmıştır (30). Bu mutasyonlar gen transkripsiyonunu modifiye etme ve dolayısı ile hastalık seyrinde önemli değişiklikler yapma özelliğine sahiptir. Yani bu mutasyonlar astım sebebi olmaktan ziyade astım fenotipi gösteren hastalarda, hava yolu obstrüksiyonuna yol açan biyokimyasal mekanizmalarda değişikliklere yol açma özelliğine sahiptirler.

Normal bireylerde Sp1/Egr-1 bağlayıcı motiflerden beş adet bulunur (31). Beş tekrar içeren allelin Amerikan toplumunda frekansı 0.809 ve buna bağlı olarak da 55 genotipinin frekansı 0.654 olarak bildirilmiştir (31). Mutant allellerin çoğu delesyon allelleridir. Yani beşten az Sp1/Egr-1 bağlayıcı motif içerir. Üç tekrar içeren allel sıklığı 0.038, dört tekrar içeren allelin sıklığı ise 0.169 olarak bulunmuştur. Mutant allel sıklığı ırklar arasında önemli farklılıklar göster-

mektedir. Örneğin; siyah Amerikalılar'da üç allelinin sıklığı 0.375 iken, beyaz Amerikalılar'da bu 0.013 olarak bulunmuştur. Bu nedenlerle hem bir toplumda hem de özel bir subgrup olan analjeziklere duyarlı astım (AİA)'lılarda lökotrien metabolizmasını düzenleyen 5-LO genindeki varyantların saptanması klinik bakımdan önem taşımaktadır. Astım farmakogenetiği ile ilgili öncü çalışmalardan birinde Drazen ve arkadaşları, 5-LO kor promotör bölgesinde beşten az sayıda ardışık Sp1/Egr-1 bağlayıcı motif taşıyan astımlılarda antilökotrien tedavinin etkinliğinin her iki kromozom üzerinde 5 Sp1/Egr-1 bağlayıcı motif barendiren bireylere göre daha az etkili olduğunu göstermişlerdir (31). Ancak bu farmakogenetik etkinin biyolojik temeli henüz aydınlatılamamıştır.

Güvenli alternatif analjezikler: Kodein, parasetamol, benzydamin, azapropazon, dekstropropoksifen, sodyum ve kolin salisilat, salisilamid, kolin magnezyum trisalisilat, meloksikam ve siklooksijenaz-2 (COX-2) selektif inhibitörleri test edildikten sonra güvenli alternatif analjezik olarak önerilebilir. Önceki yıllarda parasetamolün güvenli bir alternatif olduğu, aspirin intolerant kişilerin ancak %5'inde çapraz reaksiyon görüldüğü bildirilmişse de günümüzde bu oran %30 dolaylarına kadar rapor edilmektedir (32-34). Bu durum esasen parasetamolün günlük alınan dozu ve belki de yaşam boyu kümülatif kullanım miktarı ile ilgili gibi gözükmemektedir. Günlük alınan doz toplam ≥ 1000 mg olduğunda aspirin duyarlı astımlıların %34'ü bu ilacı tolere edemez (35). Bu nedenle aspirin duyarlı astımlılar bu yönden uyarılmalıdır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Allerji Ünitesi'nde AİA'lılarda anamnez ve oral provokasyon testleri birlikte değerlendirildiğinde literatür ile benzer oranlarda (hastaların %37'sinde) parasetamol intoleransı bulunmuştur. Parasetamol ile ortaya çıkan reaksiyonlar genelde aspirine göre klinik olarak daha hafif düzeyde olup, %60'ı ürtiker tipindedir. Aspirin intoleransı olmadan ortaya çıkan parasetamol intoleransı daha nadirdir, genellikle aspirine intoleransla birlikte (35-37).

Analjezik intoleransı olanların kullanacakları alternatif ilaçlardan birisi de kodeindir. Hafif ya da orta şiddetteki ağrıların giderilmesinde etkilidir. Kodein tek başına preparatı olmayan, ancak kırmızı reçete ile yazılarak eczanelerde yaptırılan çok ucuz bir narkotik analjeziktir (38). Bir reçeteye azami toplam 1000 mg olmak üzere, güllaç kaşe veya kapsüller içerisinde (20 mg veya daha fazla miktarda) hazırlanabilir. Aslında bütün eczanelerin bu tip ilaçları hazırlaması kanuni zorunluluk ise de, birçok eczane bu tip yapma ilaçları hazırlamaktan kaçınmaktadır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Allerji Ünitesi'nde çeşitli analjeziklere intoleransı olan 170 hastaya kodein ile oral provokasyon testleri yapılmış ve sonuçta 154 (%90.6)'ünün bunu sorunsuz olarak tolere ettiği görülmüştür. Sadece 16 (%9.4) hastada çeşitli tipte duyarlılık reaksiyonları sap-

Tablo 8. AİA'sı olan hastaların kaçınması gereken ve bu hastalara alternatif olarak önerilebilecek analjezikler.

Kaçınılması Gerekenler	Önerilenler
Salisilatlar	Sodyum salisilat
Piroksikam	Kolin salisilat
İndometazin	Kolin Mg trisalisilat
Tolmektin	Salisilamid
Sulindak	Dekstropoksifen
Ibuprofen	Azapropazon
Naproksen	Benzidamin
Fenoprofen	Klorokin
Meklofenamat	Parasetamol
Mefenamik asit	Kodein
Flurbiprofen	Tramadol
Diflunisal	Meloksikam
Ketoprofen	Rofekoksib
Diklofenak	Selekoksib
Ketoralak	
Etodolak	
Nabumeton	
Oksaprozin	
Metamizol	
Aminopirin	
Noramidopirin	
Sülfipirazon	
Propilfenazon	
Oksifenbutazon	

tanmıştır. Kodein tüm yataklı tedavi kurumu eczanelerinde de hazırlanabilir. Uzun süreli kullanımlarda bağımlılık, tolerans ve kabızlık görülebilir.

Alınan NSAİ'ler vücuttaki siklooksijenaz (COX) sistemini spesifik olarak inhibe ederler. COX'in iki izoformu vardır ve teorik olarak NSAİ'lerin yan et-

kilerinden COX-1 enziminin sorumlu olduğu düşünülmektedir (15,40-42). Geleneksel aspirin ve benzeri NSAİİ'ler bu enzimlerin her ikisini de etkilerken, nimesulid ve meloksikam özellikle COX'in iki formundan biri olan COX-2 enzimini inhibe eder. Bildirilen birçok raporda bu grup ilaçlar parasetamolden dahi daha emin gözükmemektedir (43). Bu gruptan nimesulid yan etkileri nedeniyle 2002 yılında ülkemizde kullanımdan kaldırılmıştır. COX-2'yi selektif olarak inhibe eden koksib grubu (celecoxib ve rofecoxib) da benzer eminlikte ancak biraz daha pahalı seçeneklerdir (44).

İlaç Testleri

Yeterli güvenilir anamnez ve/veya ilaç testleri ile duyarlılığın gösterilmesi gerekir. Anamnez ile bir ilaca karşı allerji diyebilmek için hastanın kesin olarak **aynı ilaçla en az iki reaksiyon atağı** geçirmiş olması lazımdır. Ancak tarama amacıyla provokasyon testleri yapıldığında, daha önceden anamnez vermeyen bazı kişilerde de analjezik intoleransı tespit edilebilmektedir (45). Analjezik ilaçlarla yapılan **deri testlerinin** tanısal değeri tartışmalı olup, genellikle negatiftir. Bu nedenle provokasyon testleri tercih edilmelidir. Özellikle serumda **antiaspirin IgE antikoru** araştırılmış ama bunlardan bir sonuç çıkmamıştır (46). Tanısal amaçla önerilen bazı **kan testlerinin** güvenilirlikleri düşük veya gelişmiş laboratuvar imkanlarına ihtiyaç gösterdiğinde rutinde kullanılmamaktadır (47-50). Periferik kan lökositlerinin ASA, indometazin veya Na metabisülfid gibi bir uyarıcı ile in vitro ortamda karşılaştırılması ve salınan lökotrienlerin ölçümleriyle ilgili bildirimler ümit verici düzeydedir. Keza idrardaki lökotrien metabolitlerinin ölçümleri de henüz sadece araştırma düzeyinde incelenen konulardır.

Provokasyon testleri oral, bronşiyal ve nazal olmak üzere üç biçimde yapılmaktadır. En yaygın yöntem **oral provokasyon testleridir**. Aspirinle yapılan testlerde eğer duyarlılık varsa pozitif yanıt genellikle 30 ile 150 mg (ortalama 60 mg) civarında alınmaktadır. Oral provokasyon testlerine alternatif olarak geliştirilen "**L-lizin asetil salisilik asit (LAS)**" ile yapılan **bronş provokasyon testinde**, suda eriyen bu madde kişiye 11.25 mg, 22.5 mg, 45 mg, 90 mg, 180 mg ve 360 mg dozlarında ve yaklaşık dört saat içerisinde inhale ettirilir. Genelde oral testlere göre daha kısa süre alan, daha az riskli ve bronkospazmın daha kolay kontrol edilebildiği bir yöntemdir. LAS ile bronş provokasyon testinin spesifitesinin %100, sensitivitesinin %84, yalancı negatifliğinin %16, pozitif prediktif değerinin %100, negatif prediktif değerinin %78 ve etkinliğinin %90 olduğu kabul edilmektedir (51). LAS ile yapılan **nazal provokasyon testlerinde** ise bronş provokasyon testine göre 20 kez,

Tablo 9. Oral provokasyon testleri için gerekli şartlar.

1. Testten önceki hafta içinde ürtiker veya anjiyoödem atağı öyküsü olmaması
2. Astımın stabil olması (FEV₁ değeri beklenenin en az %70'i veya mutlak değer 1.5 L/dakika'nın üzerinde)
3. Steroidleri de içerecek şekilde normal antiastım tedaviye devam edilmesi
4. Kısa etkili beta-mimetikler ve metilksantinler 10 saat, uzun etkili bir gün önceden, antihistaminikler etki süresine göre test öncesinde kesilir
5. Pozitif bir testten sonra ikinci bir test için aradan en az yedi gün geçmesi gerekir

Tablo 10. Oral provokasyon testlerinde pozitif kabul edilen reaksiyonlar.

1. Bronkospazm	FEV ₁ veya PEF'de en az %15'lik düşüş
2. Nazooküler reaksiyon	Hapşırık, rinore, burun tıkanıklığı ve konjunktival irritasyon
3. Anjiyoödem	Ciltte ve/veya mukozalarda şişme
4. Ürtiker	Deriden kabarık kaşıntılı döküntüler
5. Anafilaksi	Ürtiker ve/veya anjiyoödem ek olarak sistolik basınçta 30 mmHg'dan fazla düşüş ve/veya üst solunum yolu obstrüksiyonu
6. Gastrointestinal RKS	Kramp şeklinde karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyare

Tablo 11. Bazı analjeziklerle uygulanan test protokolleri.

Asetilsalisilik asit	İlk gün: 0.1-1-10-30 İkinci gün: 60-100-250-500 mg
Parasetamol	50-100-250-500-750 mg
Kodein	3-5-10-20 mg
Sodyum salisilat	500 mg tek doz
Metamizol	125-250-375-500 mg
Naproxen sodyum	35-69-138-275 mg
Meloksikam	2-4-6-7.5 mg

Tablo 12. İlaç allerjisinde geçerli olan bazı kurallar şunlardır.

- Hasta kendisine dokunan ilacı yaşam boyu almayacaktır.
- Bu ilacın yerine emin bir (veya tercihan birkaç) alternatif bulunacaktır.
- Gereksiz ilaç tüketiminden kaçınılacaktır.
- Bugün için desensitizasyon kısıtlı durumlarda; aspirin ve bazı antibiyotikler için uygulanmaktadır. Desensitizasyon sadece ilacın tatbik edildiği süre içinde geçerli olup, bitikten sonra durum yine eskiye dönmektedir.
- İlaç allerjisi veya intoleransı ender olarak zaman içinde kaybolabilir ancak hastanın emniyeti açısından pratikte bunun sürekli devam ettiğini kabul etmek gerekir.
- En emin, alternatif güvenilir ilaç bulma yolu, her türlü allerjik reaksiyon ile baş edebilecek bir klinikte (tercihan bir allerji kliniğinde) oral provokasyon testlerinin yapılmasıdır.

oral teste göre 1000 kez daha az oranda ilaç kullanılır ancak sonuçlar bronş sistemi ile tam korele değildir (45,53,54). Nazal provokasyon testleri ile hafif düzeydeki duyarlılıklar tespit edilemeyebilir. İtalya'dan bildirilen bir seride 228 ASA triadı olan hastanın %44.7'sinde LAS ile yapılan nazal provokasyon testinin pozitif bulunduğu bildirilmiştir (55).

Analjezik İntoleransında Tedavi Özellikleri

Hasta duyarlı olduğu analjeziği kullanmayacaktır. Testlerle mutlaka alternatif analjezik bulunmalı ve hastaya önerilmelidir. Kalp hastalığına bağlı antiagregan olarak aspirinin kullanılma zorunluluğu varsa, **desensitizasyon** denebilir veya aspirin kadar etkili olmasa da **Na salisilat** verilebilir. Yapılan araştırmalar aspirine duyarlı hastaların, her gün düzenli olarak belli miktarda aspirin aldığı anda bunu kullanır hale geldiğini göstermektedir. Desensitizasyon sonrası aspirin ile çapraz reaksiyon veren diğer NSAİ analjeziklere olan duyarlılık da ortadan kalkar (çapraz desensitizasyon). Olan tolerans durumunun sürmesi için her gün düzenli olarak belli miktarda aspirin alınması gerekmektedir. Aspirin kesildiğinde ortalama bir hafta içinde hastanın intolerans durumu tamamen eskiye döner. Desensitizasyonun patogenezi tam olarak bilinmemektedir (56).

Bu hastalara spesifik immünoterapi (aşı tedavisi) önerilmez. Analjezik intolerant hastaların çok küçük bir bölümü (%1'den azı) zamanla kullanamadıkları ilaçları kullanır hale gelebilir. Bu durumun bilinen bir açıklaması henüz yoktur. Analjezik intoleransı genel ve lokal anestezi için ekstra bir risk oluşturmaz. Bu hastalar genelde her türlü anesteziyi sorunsuz olarak alırlar, postoperatif dönemde de narkotik analjezikler sorunsuzca kullanılabilir.

2. ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE) İNHİBİTÖRLERİ

ADE inhibitörleri anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşmesini inhibe ederler. Hipertansiyon, diyabetik nefropati, kalp yetersizliği ve miyokard infarktüsü gibi durumlarda sıkça kullanılmaktadır. Bu grup ilaçları kullanan hastaların %20'ye kadar varan bir oranında **kuru öksürük** görülmektedir. Ancak bu hastaların yarısında öksürük çok rahatsız edici olup, ilacı kesmek gerekir. ADE inhibisyonu öksürük refleksini arttırmaktadır. Muhtemelen kininaz II aktivitesinin süpresyonu ve bunun sonucu olarak bradikinin veya taşıkininlerin, P maddesi ve prostaglandinlerin birikmesi bu durumu ortaya çıkarmaktadır (57,58).

Genelde kullanılan ADE inhibitörü preparatlarının arasında öksürük oluşturma açısından farklılık olmadığı kabul edilmektedir. Öksürük tedaviye başlandıktan hemen sonra ortaya çıkabileceği gibi aylar, yıllar sonra da görülebilir. İlaç kesildikten sonra öksürüğün bir ay içinde geçmesi gerekir, geçmediyse başka nedenler aranmalıdır. İsveç İlaç Yan Etkisi Komitesi'ne bildirilen vakaların %88'i öksürüktür. Hastaların yarıdan çoğunda öksürük, "wheezing" ve nefes darlığı benzeri yakınmalar ilaç kullanıma başladıktan sonraki ilk iki hafta içinde ortaya çıkmaktadır (59). Dünya Sağlık Örgütü kayıtlarına göre de öksürük, "wheezing" ve nefes darlığı benzeri yakınmalardan sekiz-on kat daha sık olarak gözükmetedir (59). Yan etkilerin ortaya çıkmasının bazen altı-yedi yıla kadar uzayan bir zaman sonrasında da olabileceği de bilinmelidir.

ADE genotip II olan ve zenci kadınlarda öksürük daha sıktır. Bu grup ilaçlar için astımlılar özel riskli bir grup olarak görülmemektedir (60). Öksürük astımlı olsun olmasın herkeste ortaya çıkabilir. Ender olarak astımlılarda bronş hiperreaktivitesinde, atak veya semptomlarda artma bildirilmiştir. ADE inhibitörleri ayrıca rinit, sinüzit, boğaz ağrısı, genel halsizlik, ateş, eozinofili, ürtiker, vaskülit, dudak ve dilden başlayarak tüm gastrointestinal sistemi tutabilen anjiyoödem ataklarına da neden olabilir. Bu gruptan son yıllarda kullanıma giren anjiyotensin II antagonistleri (örneğin, losartan) nispeten daha emniyetli ilaçlardır.

3. BETA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİ (BETA-BLOKERLER)

Bu grup ilaçlar kalp, periferik damarlar, bronşlar, pankreas ve karaciğerdeki beta-adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Hipertansiyon, angina pectoris; miyokard infarktüsü, aritmiler ve tiroksinizmde yaygın olarak kullanılmaktadır. Beta-bloker grubunun kullanılmaya başlandığı 1960'lı yıllardan itibaren birçok ciddi bronkospazm ve buna bağlı ölüm vakaları bildirilmiştir. Beta-bloker içe-

ren oftalmik preparatlar ile dahi kaybedilen vakalar vardır. Daha sonra geliştirilen relatif spesifik beta-blokerlerle de bu risk tam olarak ortadan kaldırılamamıştır (atenolol, esmolol, metoprolol vs.) (61). Bu grup ilaçlarla oluşan bronkospazmın mekanizması net olarak bilinmemekte ancak **antikolinergik ilaçlar** bu tip reaksiyonları önleyebilmektedir. **Beta-mimetikler** bu reaksiyonu etkilememekle birlikte, tedavide antikolinergiklerle birlikte kullanılması önerilmektedir. Burada güncel olabilen sorun miyokard infarktüsü geçiren hastalardadır. Beta-blokerler yaşamı uzatmaktadır ve hafif astımlılar dışında kalan astımlılarda ADE inhibitörleri önerilmektedir. Hafif astımlılara düşük doz beta-bloker (örneğin, atenolol 50 mg/gün) verilebileceğine dair yayınlar vardır. Sonuç olarak başka bir tedavi seçeneği yoksa, kardiyoselektif etkiye sahip bir beta-bloker çok dikkatli olarak ve mutlaka bir uzman gözetiminde kullanılabilir. Atenolol, beta-ksolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol ve asebütolölün β_2 bronş reseptörleri üzerindeki etkisi nispeten daha azdır. Ancak bunlar göreceli olarak kardiyoselektif olmalarına karşın kardiyospesifik değildirler. Birçok uluslararası tedavi rehberine göre astımlı ve KOAH'lı hastaların hipertansiyon tedavisinde bu grup ilaçlar kontrendikedir. Son dönemde yapılmış bir epidemiyolojik çalışmada, uzun QT sendromu olan astımlılarda beta-bloker tedavi sonucu kardiyak yan etkilerin ortaya çıkma sıklığı daha yüksek olarak bulunmuştur (54,62).

KAYNAKLAR

1. Szczeklik A. Analgesics, allergy and asthma. Drug 1986;32(Suppl 4):148-63.
2. Settiane GA. Aspirin sensitivity and allergy. Biomed Pharmacother 1988;42:493-8.
3. Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU ve ark. Prevalence of asthma and allergic diseases in Turkish university students in Ankara. Allergol Immunopathol 1996;24:152-7.
4. Douglas HMG. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. Br J Dermatol 1975;93:135-43.
5. Weber RW, Hoffman M, Raine DA, Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes and preservatives in a population of perennial asthmatics. J Allergy Clin Immunol 1979;64:32-7.
6. Bavbek S, Çelik G, Ediger D ve ark. Severity and associated risk factors in adult asthma patients in Turkey. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;85:134-9.
7. Kısacık G, Selçuk ZT, Kalyoncu AF, Barış Yİ. Clinical characteristics of adult asthmatics in Ankara. Int Rev Allergol Clin Immunol 1998;4:66-70.
8. Kalyoncu AF, Karakaya G, Şahin AA, Barış Yİ. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. Allergy 1999;54:428-35.

9. Karakaya G, Kalyoncu AF. Experience of 11 years on analgesic intolerance in Turkey. *Pain Clinic* 2002;14:139-45.
10. Faich GA. Adverse drug reaction monitoring. *N Engl J Med* 1986;65:448-55.
11. Kalyoncu AF. Acetaminophen hypersensitivity and other analgesics. *Ann Allergy* 1994;72:285.
12. Türkiye'de erişkinlerde ağrı sıklığı ve başatme yöntemleri. Türk Eczacılar Birliği ve Türk Algoloji Derneği ortak yayını. Ankara, 1999.
13. Probst L, Stoney P, Jeney E, Hawke M. Nasal polyps, bronchial asthma and aspirin sensitivity. *J Otolaryngol* 1992;21:60-5.
14. Samter M, Beers RF. Concerning the nature of intolerance to ASA. *J Allergy* 1967;40:281-93.
15. Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy* 1987;59(Part II):113-8.
16. Alhava E. Reported adverse drug reactions and consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacol Toxicol* 1994;75:37-43.
17. Quiralte J, Blanco C, Castillo R ve ark. Anaphylactoid reactions due to nonsteroidal antiinflammatory drugs: Clinical and cross-reactivity studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:293-6.
18. Kalyoncu AF (editör). Bronş Astması ve Analjezik İntoleransı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000.
19. Karakaya G, Kalyoncu AF. Metamizole intolerance and bronchial asthma. *Allergol Immunopathol* 2002;30:267-72.
20. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma: New insights into pathogenesis and clinical presentation of drug intolerance. *Int Arch Allergy Asthma* 1989;90:70-5.
21. Rosado A, Vives R, Gonzelas R, Rodriguez J. Can NSAIDs intolerance disappear? A study of three cases. *Allergy* 2003;58:698-90.
22. Feigenbaum BA, Simon RA, Stevenson DD. Aspirin intolerance. *Ann Allergy* 1995;74:193.
23. Dahlen SE, Hedqvist P, Hammarström S, Samuelsson B. Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. *Nature* 1980;288:484-6.
24. Hanna CJ, Bach MK, Pare PD, Schellenberg RR. Slow reacting substances (leukotrienes) contract human airway and pulmonary vascular smooth muscle in vitro. *Nature* 1981;290:343-4.
25. Drazen JM. Inhalation challenge with sulfidopeptide leukotrienes in human subjects. *Chest* 1986;89:414-9.
26. Dermarkarian R, Rosenberg M, Sperling R ve ark. The effects of a 5-lipoxygenase inhibitor on asthma induced by cold, dry air. *N Engl J Med* 1990;323:1740-4.
27. Israel E, Rubin P, Kemp JP ve ark. The effect of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild-to-moderate asthma. *Ann Intern Med* 1993;119:1059-66.

28. Busse WW. The role of leukotrienes in asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1996;26:868-79.
29. Dermarkarian R, Rosenberg M, Sperling R ve ark. The effects of a 5-lipoxygenase inhibitor on asthma induced by cold, dry air. *N Engl J Med* 1990;323:1740-4.
30. Israel E, Rubin P, Kemp JP ve ark. The effect of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild-to-moderate asthma. *Ann Intern Med* 1993;119:1059-66.
31. Drazen JM, Yandava CN, Dube L ve ark. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 1999;22:168-70.
32. Settignano RA, Schrank PJ, Simon RA ve ark. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:480-5.
33. Kalyoncu AF, Kısacık G, Şahin AA, Barış Yİ. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen and other nonsteroidal antiinflammatory drugs in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:713.
34. Leung R, Plompley R, Czarny D. Paracetamol anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 1992;22:831-33.
35. Karakaya G, Kalyoncu AF. Paracetamol and asthma (review article). *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:13-21.
36. Mendizabal SL, Gomez MLD. Paracetamol sensitivity without aspirin intolerance. *Allergy* 1998;53:457-8.
37. Galindo PA, Borja J, Mur P ve ark. Anaphylaxis to paracetamol. *Allergol Immunopathol* 1998;26:199-200.
38. Knowless SR, Weber E. Dextromethorphan anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:316-7.
39. Karakaya G, Kalyoncu AF. Old and forgotten but cheap and safe alternatives for analgesic intolerant patients. XXII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Paris, Fransa, 7-11 Haziran 2003. *Allergy* 2003;58:1228.
40. Szczeklik A. Mechanism of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997;52:613-9.
41. Sousa AR, Pfister R, Christie PE ve ark. Enhanced expression of cyclo-oxygenase isoenzyme 2 (COX-2) in asthmatic airways and its cellular distribution in aspirin-sensitive asthma. *Thorax* 1997;52:940-5.
42. Quiralte J, Blanco C. New trends in aspirin sensitivity. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 4):55-6.
43. Kosnik M, Music E, Matjaz F, Suskovic S. Relative safety of meloxicam in NSAID intolerant patients. *Allergy* 1998;53:1231-3.
44. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
45. Vives R, Canto G, Rosado A, Rodriguez J. NSAIDs intolerance: Clinical and diagnostic aspects. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 4):53-4.

46. Hunt LW, Rosenow C. Asthma-producing drugs. *Ann Allergy* 1992;68:453-62.
47. Gonzalez FJ, Carvajal MJ, Leiva L ve ark. Expression of the cutaneous lymphocyte-associated antigen in circulating T cells in drug-allergic reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:345-7.
48. Schäfer D, Schmid M, Göde UC, Baenkler HW. Dynamics of eicosanoids in peripheral blood cells during bronchial provocation in aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J* 1999;13:638-46.
49. Çelik G, Bavbek S, Mısırlıgil Z ve ark. Release of cysteinyl leukotrienes with aspirin stimulation and the effect of prostoglandin E2 on this release from peripheral blood leucocytes in aspirin-induced asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2001;31: 1615-22.
50. Dahlén B, Melillo G. Inhalation challenge in ASA-induced asthma. *Respir Med* 1998;92:378-84.
51. Vives R, Rosado A, Cueva B ve ark. Value of bronchial challenge test with Lysine Acetil-Salicilate (BCT-LAS) in asthma induced by NSAID's. International Symposium on Aspirin intolerance and related syndromes: A multidisciplinary approach. 11-13 Kasım 1999, Roma- İtalya. Özet kitabı: 23.
52. May A, Weber A, Gall H ve ark. Means of increasing sensitivity of an in vitro diagnostic test for aspirin intolerance. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1402-11.
53. Milewski M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 1999;5:203-8.
54. Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-32.
55. Isola S, Gangemi S, Forestieri A, D'Ambrosio FP. Acetylsalicylic acid (ASA) triad. International symposium on aspirin intolerance and related syndromes: A multidisciplinary approach. 11-13 Kasım 1999, Roma- İtalya. Özet kitabı: 15.
56. Stevenson DD. Desensitization of aspirin sensitive asthmatics; a therapeutic alternative? *J Astma* 1996;20(Suppl 1):31-8.
57. Tomaki M, Ichinose M, Miumura M ve ark. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced cough and substance P. *Thorax* 1996;51:199-201.
58. Malini PL, Strocchi E, Zanardi M ve ark. Thromboxane antagonism and cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitor. *Lancet* 1997;350:15-28.
59. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O. Dyspnoea, asthma and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J* 1994;308:18-21.
60. Elliot WJ. Higher incidence of discontinuation of angiotensin converting enzyme inhibitors due to cough in black subjects. *Clin Pharm Therap* 1996;60:582-8.
61. Chafin CC, Soberman JE, Demirkan K, Self T. Beta-blockers after myocardial infarction: Do benefits ever outweigh risks in asthma? *Cardiology* 1999;92:99-105.

62. Guidelines Subcommittee. 1999 WHO-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
63. Szczeklik A, Schmitz-Schumann M. Churg-Strauss syndrome and aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A125.
64. Kalyoncu AF, Karakaya G, Şahin AA, Artvinli M. Experience of 10 years with Churg-Strauss syndrome: An accompaniment to or a transition from aspirin-induced asthma. *Allergol Immunopathol* 2001;29:151-6.

Gastroözefageal Reflü Hastalığı

Prof. Dr. Bülent SIVRI

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Gastroenteroloji Ünitesi

Mide içeriğinin kardiyadan özefagusa doğru yer değiştirmesine **gastroözefageal reflü** (GÖR) denir. GÖR normal bireylerde de genellikle yemeklerden sonra olmak kaydıyla günde sekiz-on kez görülen fizyolojik bir olaydır. Ancak bu olay hastada semptom ve bulgulara yol açmışsa ve/veya distal özefagus mukozasında da irritasyon ve zedelenmeye yol açmışsa, **gastroözefageal reflü hastalığı** (GÖRH) adı verilir.

Üst gastrointestinal endoskopi sırasında belirlenen reflü özefajit prevalansı, çalışmanın yapıldığı ülkelere bağlı olarak, %0.5 ile %22.8 arasında değişmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, normal bireylerin %10'u her gün, %40'ı ise ayda bir retrosternal bölgede yanma (heartburn/pirozis) tariflemektedir. Ülkemizde yapılmış tarama türü bir çalışmada kişilerin %3.1'i sürekli, %22.6'sı günde birden fazla, %46.3'ü ise seyrek olarak reflü semptomları tanımlamaktadır.

İlk kez 1892 yılında Osler, mide distansiyonunun astım tablosunda kötüleşmeye yol açtığını fark etmiştir. Ne yazık ki biz klinisyenler GÖR'nin pulmoner hastalıklara neden olabileceğini ancak son 20-25 yıldır kabul etmekteyiz. Günümüzde bu alandaki çalışmalar daha çok astım ve GÖRH ilişkisine yöneliktir. Oysa ki, GÖR'nin akciğerle ilgili diğer bulguları arasında kronik bronşit, aspirasyon pnömonisi, bronşektazi ve interstisyel akciğer fibrozisi gibi patolojiler de yer almaktadır.

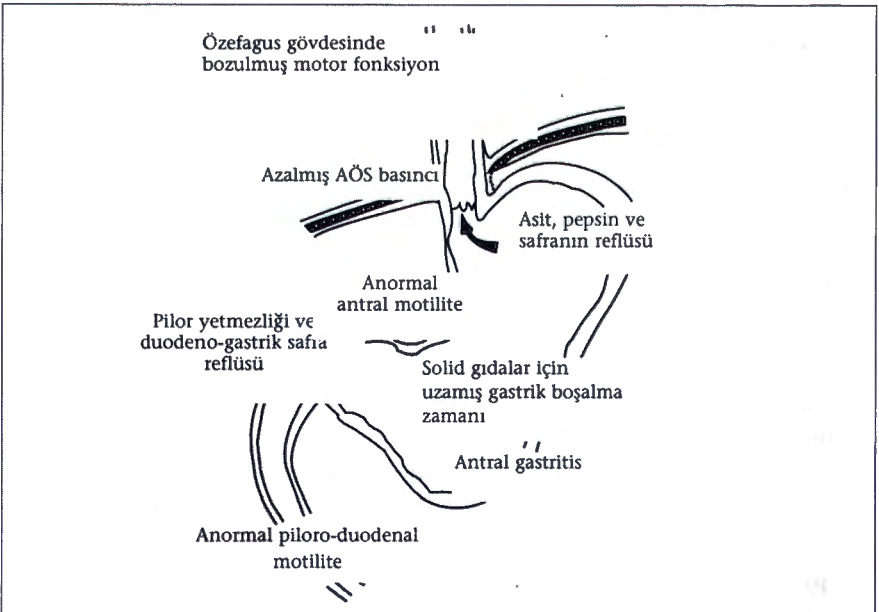
PATOGENEZ

Reflü fizyolojik bir olay olarak bilinmektedir. Ancak reflünün yani asidik materyalin özefagus mukozası ile kontakt süresi ve sıklığı önemlidir. Reflü olan

gastrik materyalde bulunan maddeler hidroklorik asit, pepsin, safra tuzları ve tripsindir. Mide içeriğindeki hidroklorik asit protein denatürasyonu yoluyla mukozal zedelenmeye yol açar. Ancak pH < 3.5 iken aktive olan pepsinin, reflü materyalinde çok az miktarlarda bulunduğu durumlarda dahi şiddetli özefajite yol açtığı gösterilmiştir.

Normal bireyler ile karşılaştırıldığında, reflü özefajiti olan hastalarda şu bozukluklar saptanmaktadır (Şekil 4):

- Alt özefagus sfinkteri (AÖS) fonksiyonları değişmiştir, sfinkter basıncı azalmıştır.
- Reflü epizodlarının sıklığı daha fazladır.
- Mide fonksiyonlarında anormallikler ve boşalmasında gecikme vardır.
- Özefagus peristaltik aktivitesinde düzensizlik ve bu nedenle de özefagus klerensinde azalma mevcuttur.
- Özefagus mukozal rezistansı azalmıştır.



Şekil 4. Gastroözefageal reflü hastalığının multifaktöriyel fizyopatolojisi.

GÖR'yi önlemede en önemli bariyer AÖS'dir ya da gerçek anlamda özefago-gastrik bileşkedir. GÖR'de, reflü olan mide içeriğinin özefagusu doğru yer değiştirmesinde en önemli itici güç mide içindeki pozitif basınç (10-20 mmHg) ile intraplevral basınçtan etkilenen özefagus içerisindeki negatif basınç (0-10 mmHg) arasındaki farktır. Basınç farklılığına ilaveten öksürme, ıkınma, öne eğilme gibi karın içi basıncını arttıran olaylarda reflü oluşumuna katkı sağlar. Elbette ki anatomik ve fizyolojik olarak etkin bir özefago-gastrik bileşke varlığı, reflüyü önlemede en önemli mekanizmadır. Bütün bu yapı içerisinde AÖS, özefagus ve mide arasındaki His açısı, frenogastrik ve frenoözefageal ligamentler yer almaktadır. Bu bölgenin fonksiyonel işleyişi AÖS fonksiyonları olarak karşımıza çıkmaktadır. Anatomik bir yapıdan çok bir yüksek basınç bölgesi olduğu fikri kabul görmektedir. AÖS efektif antireflü bariyeri olarak görev yapmasında, bu bölgeyi dışarıdan saran diyafragma krusunun rolü oldukça fazladır ve birlikte fonksiyon gören ikinci bir sfinkter olarak kabul edilmelidir. Bu yapının önemi, özellikle karın içi basıncın arttığı ya da intratorasik negatif basıncın arttığı durumlarda AÖS basıncına ek bir katkı sağlayarak bu bölgede yeterli basınç artışı sağlamak ve reflüyü önlemektir.

Elbette ki bu bölgenin anatomik bütünlüğünün bozulduğu hiatal hernia gibi durumlar ya da düşük basınçlı zayıf bir sfinkter GÖR'yi önlemede yetersiz kalacaktır. Ayrıca, AÖS basıncını etkileyerek GÖR'ye yol açan faktörler Tablo 13'te görülmektedir. Ancak gerek normal bireylerde gözlenen fizyolojik reflüden gerekse özefajit gelişmiş GÖRH olanlarda reflü epizodlarından sorumlu olan faktör geçici (transient) AÖS relaksasyonudur (TAÖSR). Burada yutkunma olmaksızın AÖS'de geçici bir gevşeme söz konusudur. Bu gevşemenin nedeni bilinmemektedir. Mide fundusunun gaz ve gıdalarla distansiyonu önemli bir uyarandır. Normal bireylerde gözlenen fizyolojik reflü epizodlarının tamamından, GÖRH gelişmiş hastalarda ise %70-75'inden sorumlu mekanizmadır. Bunun dışında hiatus hernisi de AÖS basıncında yetersizliğe yol açarak reflüyü kolaylaştırır.

BULGULAR

GÖRH semptomları çok sayıda ve çeşitlidir (Şekil 5). Retrosternal bölgede yanma (heartburn/pirozis), hastaların genellikle boğaza doğru ekşi-acı bir su gelmesi şeklinde tanımladıkları regürjitasyon ve disfaji hastalığın en yaygın semptomlarıdır. Pirozis genellikle yemekle, öne eğilmekle ya da yatar pozisyonda ortaya çıkar. Baharatlı yiyecekler, portakal suyu, alkol, çikolata ve yağlı-salçalı yiyecekler hastanın şikayetini arttırır. Daha çok retrosternal bölgede yanma hissi şeklinde olup, bazen yukarıya boğaza doğru yayılır. Antiasit alımı

Tablo 13. AÖS basıncını etkileyen ilaç ve gıdalar ve GÖR üzerine etkileri.

	AÖS Basıncı	GÖR'ye Etkisi
Proteinler	↑	-
Yağlar	↓↓↓	++
Çikolata	↓↓↓	++
Kahve	↓↓	++
Alkol	↓↓↓	+++
Nane, soğan, sarımsak, baharatlar	↓↓↓	+++
Alkollü içecekler	↓↓↓	+++
Progesteron	↓↓	+
Teofilin	↓	++
Kalsiyum antagonistleri	↓↓	+
Nitro-türevleri	↓↓	+

GÖR: Gastroözefageal reflü, AÖS: Alt özefagus sfinkteri.

Atipik GÖRH



Şekil 5. GÖRH'de özefagus dışı bulgular.

ile geçici olarak şiddetini kaybeder. Diğer bir semptom da, postural regürjitasyon, mide içeriğinin özefagus boyunca ağıza doğru gelmesidir. Hipersalivasyon, bol miktarda hafif tuzlu ve berrak bir sıvının aniden ağıza dolmasıdır. Özefagusta klerensi sağlamak ve nötralizan etki amacıyla refleks olarak ortaya çıkar. Diğer bulgular ise yutkunma ile ağrı ve sık sık geçirerek gaz çıkartmadır. Bunların yanı sıra bir de göğüs ağrısı, öksürük, ses kalınlaşması, boğaz ağrısı ya da yanma gibi bazı atipik semptomlar da görülebilir. Çalışmalarda, nonkardiyak göğüs ağrılı hastaların %50'sinde, ses kalınlaşmasından şikayet eden hastaların %78'inde, astımlı hastaların da yaklaşık %70-80'inde GÖRH gösterilmiştir.

ASTIM-GÖRH İLİŞKİSİ

GÖRH ve astım ilişkisini düşündüren bulguların varlığında mutlaka hastalar bu yönde detaylı olarak değerlendirilmelidir (Tablo 14).

GÖRH ve astım ilişkisini göstermek için şu üç kriterin varlığı önemlidir:

1. GÖRH olanlarda astım görülme sıklığı GÖRH olmayanlardan daha fazla olmalıdır.
2. Astım ve GÖRH patofizyolojik mekanizmaları aradaki ilişkiyi açıklamaktadır. Örneğin; özefageal asit astımı alevlendirir.
3. GÖRH medikal veya cerrahi tedavisi hastaların çoğunda astım semptomlarında düzelmeye yol açmalıdır.

Prevalans Çalışmaları

Astımlı hastalarda GÖRH prevalansı %34-89 oranında bildirilmiştir. Bu farklılık GÖRH tanısında semptomlar mı yoksa anormal 24 saatlik pH monitör-

Tablo 14. Astım ilişkili gastroözefageal reflü varlığını düşündüren bulgular.

- Astımda atipik solunum sistemi öyküsü varlığı
- Nonatopik astım semptomlarının geç başladığı durumlar
- Yemek, uyku ve pozisyonla solunum semptomlarının kötüleşmesi
- Bazı yiyeceklerin (çikolata, çay, greyfurt veya limon suyu, nane gibi) solunumsal semptomlarda artışa yol açması
- Klasik tedavi ile semptomları kontrol etmede zorluk
- GÖRH düşündürecek klinik öykü
- Oral teofilin alımından sonra solunumsal semptomların kötüleşmesi

rizasyonu mu kullanıldığına bağlıdır. Bir çalışmada, astımlı hastalarda pirozis sıklığı %77, regürjitasyon %55, yutma güçlüğü ise %24 olarak bulunmuştur. Bu bulguların görülme sıklıkları kontrol gruplarından fazladır. Yine aynı çalışmada, hastaların %41'i reflü ile ilintili olarak solunumsal semptomların çıktığını, %28'i de inhaler ilaç kullanma ihtiyacı hissettiklerini belirtmiştir. **Öksürük** ve **hırıltılı solunum** en sık rastlanan bulgulardır. Kronik öksürüğün nedenleri arasında GÖRH, postnazal akıntı ve bronş astımı ardından üçüncü sırada yer alır. Kronik öksürüğü olan hastaların %20'sinde neden GÖRH olarak saptanmıştır. Astımlı hastaların %37'sinde en az bir asit süprese edici ilaç kullanımını ihtiyacı saptanmıştır. Bu oran kontrol gruplarından beş kat daha fazladır. Astımlı hastalarda anormal 24 saatlik pH monitörizasyonu sıklığı da %35-40 oranında bildirilmiştir. Ayrıca, yine astımlı hastalarda özefageal dismotilite %38, düşük AÖS basıncı %27, pozitif Bernstein testi ise %24 oranında rapor edilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar pediatrik hastaların %75'inde, erişkin hastaların ise %50'sinde GÖRH ile astım arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.

GÖR ve solunumsal patolojiler arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere 101.366 erozif özefajitli hasta üzerinde yapılan bir kontrollü çalışmada, özellikle astım ile GÖR arasında kuvvetli bir ilişki varlığı gösterilmiştir (odds ratio 1.5; %95 güven aralığı 1.43-1.59) (Tablo 15).

Astım İlişkili GÖRH Patofizyolojisi

Tam olarak bilinmemekle birlikte astım GÖR ilişkisine yönelik pek çok mekanizma düşünülmüştür. Bunlar arasında özefagustaki asidin tetiklediği vagal

Tablo 15. Erozif özefajit ve akciğer hastalıklarının ilişkisi.

Hastalık	Odds Ratio	%95 Güven Aralığı
Bronş astımı	1.51	1.43-1.59
Akciğer fibrozisi	1.36	1.25-1.48
Atektazi	1.31	1.23-1.40
Kronik bronşit	1.28	1.22-1.34
Bronşektazi	1.26	1.09-1.47
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	1.22	1.16-1.27
Pnömoni	1.15	1.12-1.18

refleks mekanizmalar, artmış bronşiyal reaktivite ve gastrik asidin mikroaspirasyonuna bağlı bronkokonstriksiyon gibi patofizyolojik mekanizmalar yer alır.

Vagal refleks: Özefagus ve bronş ağacı aynı embriyonik yapıdan köken alırlar. Bu nedenle özefagus içerisindeki asit, aside duyarlı reseptörleri stimüle eder, özefagus ve bronşiyal ağacın ortak otonomik innervasyonu üzerinden vagal iletili bir refleks mekanizmayı aktive eder. Çift-kör kontrollü çalışmalarda astım ve reflüsü olan hastalarda Bernstein asit perfüzyon testi ile total respiratuar direncin daha fazla arttığı gösterilmiştir. Yine bir başka çalışmada, özefagusa asit perfüzyonu ile normal kişiler, GÖRH olanlar ve "astım + GÖRH" birlikteliği olanlarda "Peak Expiratory Flow (PEF)" hızlarının azaldığı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise astım ve GÖRH birlikte olan hastalar, aynı yaş grubu kontroller ile karşılaştırıldığında vagal cevapta bir aşırılık gösterilmiş olup, yine aynı çalışmada özefagus içerisindeki aside bronkokonstriktif cevabın atropin ile kısmen baskılanabilir olması nedeniyle de vagal iletilen bir refleks mekanizmanın önemi üzerinde durulmuştur. Buna karşılık, özefageal asit infüzyonu ile noktürnal astımı uyarılan hastalarda respiratuar hız, tidal volüm ile uykuda hava yolu rezistansı ölçümlerinde belirgin bir değişiklik gösterilememiştir.

Artmış bronşiyal reaktivite: GÖRH olan ya da olmayan astımlı hastalarda metakolin testi ile özefageal asidin ekspiratuar akışa etkisi araştırılmış ve FEV₁'i %20 azaltacak metakolin total dozu hesaplanmıştır. Özefagusa asit infüzyonu yapıldığında salin infüzyonundan daha az miktarda metakoline ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir. Atropinle önceden tedavi edilmiş deneklerde özefageal aside cevap azalmıştır. Özefagustaki aside duyarlı reseptörlerin uyarımı vagal iletili bir refleks mekanizma ile kolinerjik bronşiyal tonusu etkilediği ve sonuç olarak GÖRH'nin uyarılara bronkomotor cevabı arttırarak astımı alevlendirdiği ileri sürülmüştür.

Mikroaspirasyon: Üst hava yolları ve trakeanın mekanik olarak stimülasyonu hava yolu direncinde bir artışa neden olur. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada bilateral vagotomi yapıldığında trakeanın asidifikasyonuna cevabın azaldığı gösterilmiş olup, mikroaspirasyon modelinde de vagusun önemli bir rolü olduğu iddia edilmiştir. Az sayıda denek üzerinde yapılan bir çalışmada ise uzun süreli özefageal reflü epizodlarına eşlik eden trakeal pH değişiklikleri sırasında PEF hızlarında simültane olarak bir azalma olduğu gösterilmiştir.

Astım ve GÖRH Olanlarda Tedaviye Cevap

Eğer GÖRH astımı tetikliyorsa, reflünün uygun şekilde tedavisi ile hastalarda astım tablosunda bir düzelme olacağı beklenmelidir. Astım üzerindeki etki-

leri değerlendiren pek çok cerrahi ve medikal tedavi çalışmaları mevcuttur. Genel olarak bu çalışmalarda, medikal veya cerrahi tedavi ile hastaların %70-80'inde astım tablosunda bir düzelme bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğunda ya denek sayısı sınırlıdır veya astım tedavi standardizasyonu sağlanamamıştır ya da kontrol grupları yetersizdir. Bu nedenle bu etkiyi değerlendirmek üzere daha iyi planlanmış yeterli denek sayısı olan ve en azından astım semptomları ve klinik tablosu üzerindeki etkileri üç-altı aylık sürelerde değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

TANI

GÖRH tanısında; detaylı alınmış bir hikaye, hastanın semptomlarının değerlendirilmesi ve sonra da bazı testlerin seçilerek uygulanması yardımcı olur. Genelde iyi alınmış bir öykü özellikle genç bir hastada tanı koydurucu olabilir. Hekime ilk kez tipik GÖRH semptom ve bulguları ile başvuran 45 yaş altındaki hastalarda tetkik gerekemeyebilir. Bu hastalarda uygun tedavi denenebilir. Ancak semptomlar sık tekrarlar ve tedaviye cevap alınamazsa, hematemez, kilo kaybı, yutma güçlüğü gibi semptomlar varsa ve hasta 45 yaş ve üzerinde ise tetkikler mutlaka yapılmalıdır.

Gerçek bir altın standart olmasa da, 24 saatlik pH monitörizasyonu GÖRH tanısında en güvenilir test olarak kabul edilmektedir. Hastalarda reflü varlığını ve semptomlarla ilişkisini ortaya koyacak en önemli tetkiktir. Sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksektir; %90-100 olarak rapor edilmiştir.

Endoskopi özefagus mukozasının direkt olarak değerlendirilmesinde ve biyopsilerin alınmasında, hastalığın şiddetinin evrelendirilmesinde ve özellikle alarm semptomları olan hastalarda da ayırıcı tanı için yardımcı olur. Ancak bazı hastalarda tipik olarak GÖRH semptomları varken ve asit kontakt zamanı uzamış olmasına rağmen, endoskopik olarak hiçbir mukozal değişiklik gözlenmez (**nonerozif reflü hastalığı**). Ayrıca endoskopi özefagus mukozasında Barret metaplazi gelişiminin değerlendirilmesinde ve özellikle displazik gelişimin takibinde oldukça önemlidir.

Baryumlu özefagus grafileri mukozal ülserasyonları, gelişmiş darlıkları ve hiatus hernisi varlığını göstermede yardımcıdır. Ancak GÖRH özellikle hafif derecede ise tanıdaki değeri kısıtlıdır.

Daha önceleri GÖR ile hastalık semptomlarının ilişkisini göstermede yaygın olarak kullanılan asit perfüzyon testi (**Bernstein testi**), özellikle GÖR ile uyarılan semptomları olan hastalarda tanısal amaçlı kullanılmaktadır. Test için özefagus içerisinde 0.1 N HCl ve salin perfüzyonu yapılır. Asit perfüzyonu sıra-

sında semptomlar ortaya çıkar ve salin perfüzyonu ile kaybolur ise test pozitif kabul edilir. Özefagus mukozasının aside duyarlılığını gösteren bir testtir. Özellikle test sırasında solunum fonksiyonlarını değerlendiren testlerin de kullanılması tanıda yol gösterici olabilir ve pek çok çalışmada da kullanılmaktadır.

Özefagus manometrik çalışmaları GÖRH için tanısal bir test değildir. Ancak cerrahi tedavi planlanan hastalarda uygulanmalıdır. Eğer özefagus gövdesinde peristaltik aktivite bozulmuş ise uygulanacak cerrahi yöntem açısından yol gösterici olabilir.

Yirmidört saatlik pH monitörizasyonu reflü materyalinin hidrojen iyonu konsantrasyonunu değerlendirirken, volümü hakkında hiçbir bilgi vermemektedir. Sintigrafik tetkiklerle bu mümkün olmaktadır. Klasik sintigrafik incelemelerde izlem süresi kısadır. Bu da değerlendirmede bazı kısıtlamalara neden olmaktadır.

Son yıllarda GÖRH tanısında yüksek dozda proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanılarak deneme tedavisine semptomatik cevabın değerlendirilmesi bir test olarak kullanıma girmiştir. Bu test için yüksek dozda PPI çift doz halinde iki-dört hafta süreyle verilir. Bu süre sonunda semptomlar dikkatle değerlendirilir. GÖRH tanısında sensitivitesi %85 olarak bildirilmiştir. Ancak atipik semptomları olan ya da yüksek doz PPI testi negatif olan tüm vakalar mutlaka diğer metotlarla değerlendirilmelidir.

Respiratuar değerlendirme açısından bakıldığında ise konvansiyonel solunum fonksiyon testleri (spirometrik indeksler) GÖRH astım ilişkisini ortaya koymada yeterince sensitif ve spesifik değildir. Buna ilaveten nonspesifik stimullara (örneğin, metakolin) artmış bronş reaktivitesini değerlendiren testler de GÖRH-pulmoner fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmede yeterince yardımcı değildir.

GÖRH ilişkili astımı olan hastalarda eozinofilik bir inflamasyon söz konusudur. Bu hastaların balgamlarında eozinofillerde ve eozinofilik katyonik proteinde bir artış saptanmıştır. Bu bulgular respiratuar hastalığın şiddetiyle ilişkilidir. Tanıda bazı biyolojik indeksler de kullanılmaktadır. Balgamda değerlendirilen makrofaj lipid indeksi (özel boyama ile intraselüler lipid saptanması) gastrik asidin aspirasyonuna işaret eder. Bu testin sensitivitesi %90, spesifitesi ise %89'dur. Son yıllarda ekshale edilen havada NO ölçümünün de kullanılabileceği bildirilmiştir.

GÖRH ve astım arasındaki ilişkiyi göstermeye yönelik olarak kullanılabilecek tanısal testler toplu olarak Tablo 16'da görülmektedir.

Tablo 16. Gastroözefageal reflü ve astım ilişkisini göstermede kullanılan testler.

Gastrointestinal	Solunum	Biyolojik Marker
Baryumlu grafiler	Spirometri	Lipid indeksi
Endoskopi	Metakoline cevap testi	Balgamda eozinofil sayısı
Manometri	(artmış bronş cevabı)	Eozinofilik katyonik protein
24 saatlik pH monitörizasyonu	HCl özefageal perfüzyon	Ekshale havada NO
Proton pompa inhibitörü testi	Hipoosmolar solüsyonla bronş uyarılması ve CO ₂ izlemi	
	Öksürük monitörizasyonu	

TEDAVİ

GÖRH'nin kronik ve tekrarlayıcı bir hastalık olduğu göz önüne alınacak olursa, hastaların yaşam tarzında yapacakları değişikliklerle ilgili eğitim ve öneriler oldukça önemlidir. Hastaların, yatağın başucu ayakları altına konulacak 10 cm yüksekliğindeki takoz ile yatağın başucu yükseltilmiş olarak uyumaları, aşırı miktarda yemek yememeleri, yağlı yiyeceklerden kaçınmaları, yemeklerden sonraki iki saat boyunca ya ayakta ya da oturur pozisyonda olmaları oldukça önemlidir. Sadece bu önlemlere dikkat edilmesi hastaların %25'inde semptomları kontrol etmeye yetmektedir.

Pek çok ilaç ve farmakolojik ajan özefagus fonksiyonlarını etkilemekte ya da mukozada zedelenmeye neden olmaktadır (Tablo 17). Özellikle GÖRH saptandığında bu ajanların kullanılıp kullanılmadığı sorgulanmalı ve saptandığında ise tedavi devamı ya da doz değişikliği konusu gözden geçirilmelidir.

Genel antiastım tedavisinden bağımsız olarak, GÖRH ile ilişkili astım tedavisinde iki amaç vardır:

1. Özefageal motiliteyi kontrol etmek,
2. Gastrik içeriğin asiditesini kontrol etmek.

Bu nedenle de tedavide seçilecek ajanlar da; prokinetikler, H₂ reseptör antagonistleri (H₂RA) ya da PPI olarak sıralanırlar.

H₂RA veya prokinetik ajanların hastaların %50'sinde uzun süreli remisyon sağladığı bilinmektedir. Son çalışmalar H₂RA'nın dört dozda (öğünlerle birlikte ve yatarken) alınmasının optimal etki yaptığını göstermiştir. Prokinetik

Tablo 17. Özefagus fonksiyonlarını etkileyen farmakolojik ajanlar.

Düz Adale İnhibitör Etki	Düz Adale Uyarıcı Etki	AÖS İnhibitör Etki
Antikolinergikler	Kolinergik agonistler	Progesteron
Trisiklik antidepresanlar	(kolinesteraz inh., metakolin)	Dopamin ve türevleri
Teofilin	Prokinetikler	Atropin
Kalsiyum antagonistleri	(sisaprid,	Kalsiyum
Alkol	metoklopramid)	antagonistleri
		Nitratlar
		Antikolinergikler
		Alfa-adrenergik antagonistler
		Antidepresan ve benzodiazepinler
		Meperidin
		Genel anestezikler

ajanlar mide boşalmasını hızlandırırken, AÖS basıncında da bir artışa yol açarlar. Bu grupta betanekol, metoklopramid, domperidon ve sisaprid gibi ilaçlar yer almaktadır. Ancak klinik uygulamalarda, betanekol ve metoklopramidin hem etkinliğinin daha az oluşu hem de yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle kullanılmamaktadır. Yayınlanmış çalışmalara göre, H2RA veya prokinetik ajanların kullanımı düşük şiddeteki özefajitlerin tedavisinde aynı etkinliktedir.

PPI kullanılarak uygulanan tedavilerle özellikle orta ve şiddetli özefajit vakalarında oldukça iyi sonuçlar alınmıştır. Literatürde uzun süreli (yaklaşık beş-yedi yıla kadar) PPI kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Ancak hastalarda uygun doz seçilebilmesi için, bazı merkezlerde 24 saatlik pH çalışmaları ile hastalar değerlendirilmekte ve uygun doz tespit edilmektedir. Son yıllarda yayınlanmış çalışmalarda, PPI tedavisi ile hastaların %70'inde astım semptomlarında düzelleme olduğu bildirilmiştir. Yine plasebo kontrollü çalışmalarda, PPI kullanan hastalarda bronş reaktivitesinde bir azalma olduğu gözlenmiştir. Bronkodilatör ilaçların özellikle AÖS basıncını azaltıcı etkileri nedeniyle GÖRH üzerinde olumsuz etkileri vardır. Teofilinin AÖS üzerindeki etkileri iyi bilinmektedir. Ancak teofilin infüzyonu yapılan hastalarda pH çalışmaları ile belirgin bir olumsuz etki varlığı saptanmamıştır. Beta-2 mimetik bir ajan olan salbutamolün özefagus motilitesi üzerinde direkt olumsuz etkisi gözlenmemiştir.

Antireflü cerrahi, özellikle de laparoskopik cerrahi uygulamaları oldukça başarılı sonuçlanmaktadır. Hastaların pek çoğu için **fundoplikasyon**, uygulanabilecek en iyi yaklaşımdır. Ancak cerrahi endikasyonları konusunda halen kesin kriterler mevcut değildir. Uygun medikal tedaviye cevapsızlık, en önemli endikasyondur. Deneyimli merkezlerde on yıllık takip sonucundaki başarı oranları %70-90 olarak rapor edilmiştir. GÖRH astım ilişkili vakalarda cerrahi etkinliği tartışmalıdır. İyi sonuçlar özellikle noktürnal astımlı, larengeal inflamasyonlu ya da GÖRH semptomları pulmoner bulguları tetikleyen hastalarda rapor edilmiştir. Son olarak steroid bağımlı astımlı hastalarda uygulanacak cerrahi tedavi ile steroid ihtiyacında azalma olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Dal Negro RW, Aubier M. Bronchial asthma and gastro-esophageal reflux. *Eur Respir Mon* 2003;23:260-77.
2. Field SK. Asthma and gastroesophageal reflux-another piece in the puzzle? *Chest* 2002;121:1024-7.
3. Field SK. Gastroesophageal reflux and respiratory symptoms. *Chest* 1999;116:843.
4. Field SK. Underlying mechanisms of respiratory symptoms with esophageal acid when there is no evidence of airway response. *Am J Med* 2001;111(Suppl 8A):37-40.
5. Harding SM. Acid reflux and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:42-5.
6. Harding SM. Nocturnal asthma: Role of nocturnal gastroesophageal reflux. *Chronobiol Int* 1999;16:641-62.
7. Johanson JF. Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injuries. *Am J Med* 2000;108(4A):99-103.
8. Mittal RK, Sivri B, Schirmer BD. Effect of crural myotomy on the incidence and mechanism of gastroesophageal reflux in cats. *Gastroenterology* 1993;105:740-7.
9. Nakase H, Itani T, Mimura J ve ark. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux: Significance of endoscopic grade of reflux oesophagitis in adult asthmatics. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:715-22.
10. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease-experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest* 2003;123:679-84.
11. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease and asthma: The two are directly related. *Am J Med* 2000;108(4A):153-8.
12. Sivri B, McCallum RW. What has the surgeon to know about pathophysiology of reflux disease? *World J Surgery* 1992;16:294-9.
13. Sivri B, Mittal RK. Reverse perfused sleeve: An improved device for measurement of sphincteric function of the crural diaphragm. *Gastroenterology* 1991;101:962-9.

14. Sivri B. Gastroözefageal reflü hastalığı. H Telatar, H. Şimşek (editörler). Gastroenteroloji. Ankara: Medikomat-Hekimler Yayın Birliği, 1993:171-83.
15. Sontag SJ. Why do the published data fail to clarify the relationship between gastroesophageal reflux and asthma? *Am J Med* 2000;108(4A):159-69.
16. Theodoropoulos DS, Lockey RF, Boyce HW Jr, Bukantz SC. Gastroesophageal reflux and asthma: A review of pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Allergy* 1999;54:651-61.
17. Soylu AR, Sivri B, Emri S ve ark. Combined lansoprazole and cisapride therapy improves pulmonary symptoms in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):2063.

Hipertansiyon

Dr. Harun KILIÇ, Prof. Dr. Lale TOKGÖZOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Hipertansiyonun farmakolojik tedavisindeki primer amaç, kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini azaltacak optimum kan basıncının sağlanmasıdır. "The Hypertension Optimal Treatment Trial (HOT)" çalışmasının sonuçlarına göre kan basıncının 140/90 mmHg'nın altına düşürülmesi gerekir, **optimum kan basıncı ise 130/85 mmHg'nın altında olmalıdır** (1).

Hipertansif hastaya yaklaşımda kan basıncı değerlerinin yanı sıra diğer risk faktörlerinin de düzeltilmesi gereklidir (örneğin; sigara, yüksek kolesterol ve diyabet). Birlikte bulunan klinik durumlar tedavi edilmelidir. İlaç tedavisi uygun yaşam tarzı değişikliğine ek olmalıdır (örneğin; diyet değişikliği, sigaranın bırakılması ve düzenli egzersiz) (2).

Altıncı "The Joint National Committee (JNC)" yüksek kan basıncından korunma, belirleme, değerlendirme ve tedavi raporu diüretik veya beta-blokerleri komplikasyonsuz hipertansiyonda kontrendikasyon yoksa başlangıç tedavi olarak önermektedir (2). Fakat Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Hipertansiyon Derneği raporuna göre uygun olan herhangi bir ilaç başlangıç olarak kabul edilebilir [örneğin; diüretik, beta-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, anjiyotensin II tip 1 (AT₁) reseptör blokerleri ve bazı koşullarda alfa-blokerler] (3).

Arteryel hipertansiyon ve kronik hava yolu obstrüksiyonun [örneğin; astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)] birlikteliği az değildir. Hatta hipertansiyon, KOAH'lı hastalarda en sık görülen komorbid hastalıktır. Antonelli ve arkadaşları, KOAH akut alevlenmesi ile taburcu edilen 270 hastanın %28'inde hipertansiyon bildirmişlerdir (4). Altıncı JNC yüksek kan basıncın-

dan korunma, belirleme, değerlendirme ve tedavi raporu, DSÖ ve Uluslararası Hipertansiyon Derneği raporunda tavsiye edilen pek çok antihipertansif ilacın hava yollarına olumsuz etkisi bulunabilir (Şekil 6) (5).

Farklı antihipertansif ilaçların hava yolu fonksiyonu üzerine etkileri aşağıda ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

BETA-ADRENERJİK ANTAGONİSTLER

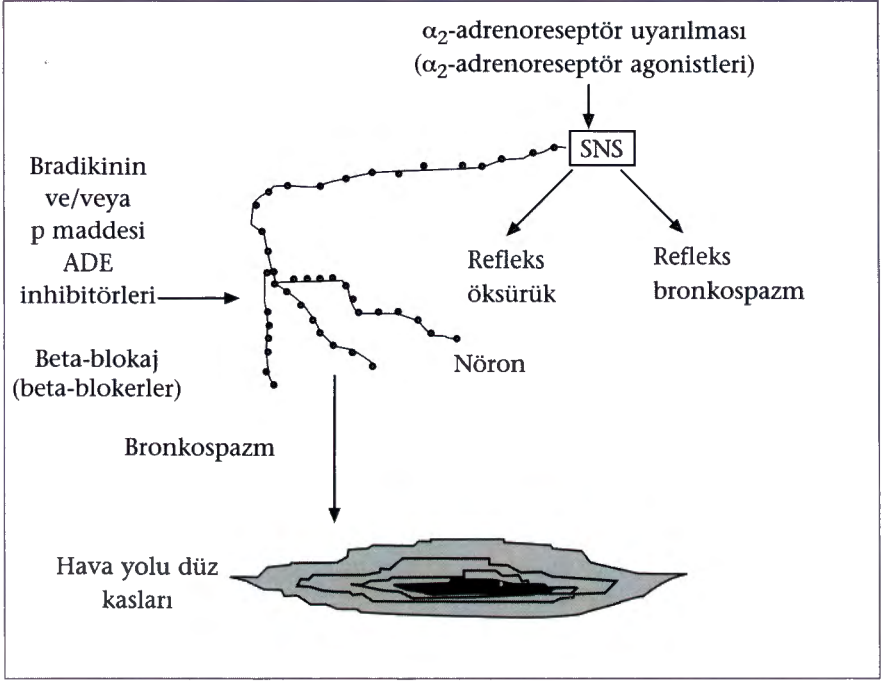
Beta-adrenerjik reseptörler insan hava yolu ve alveolünde yaygın olarak dağılmaktadır (6). β_2 reseptörler hava yolu düz kaslarında en yaygın bulunan adreno-reseptördür, β_1 -reseptörler sırasıyla submukozal bez ve alveoler duvarlarda %10-30 civarında bulunur. Beta-adreno-reseptör bloke edici ilaçlar bronko-konstrüksiyon yapabilir. Beta-adreno-reseptör bloke edici ajan verildiğinde bronkokonstrüktör cevabın ağırlığı tahmin edilemez ve sıklıkla geri dönüşümlü bronşiyal obstrüksiyonu olanlarda gerçekleşir (7,8). Bu ajanlar hafif astımlı olan kişilerde bile ağır bronkokonstrüksiyon yapabilir. Glokom tedavisinde kullanılan selektif olmayan beta-adreno-reseptör blokerleri (timolol) verildiğinde hasta yakından izlenmelidir (9).

Selektif Olmayan Beta-Adreno-reseptör Bloke Edici İlaçlar

Selektif olmayan beta ($\beta_1 + \beta_2$)-adreno-reseptör bloke edici ajanlar astımı olan hastalarda bronkospazma yol açabilir. Propranolol ve diğer selektif olmayan beta-adrenerjik antagonistler örneğin; timolol ve nadolol, bronşiyal düz kaslarda β_2 -adreno-reseptörleri bloke eder (10). Sağlıklı bireylerde akciğer fonksiyonları üzerine hafif bir farmakolojik etkileri vardır. Fakat semptomatik astımlı hastalarda, astımlı olmayan bireylere göre inhale propranololün antagonistik etkisi 66 kat, intravenöz propranololün antagonistik etkisi ise altı kat daha fazladır (11). Astımlı veya KOAH'lı hastalarda bu tedavi hayatı tehdit eden bronkokonstrüksiyona yol açabilir (12).

β_1 -Selektif Adreno-reseptör Bloke Edici İlaçlar

Astımda ve KOAH'da beta-adreno-reseptör bloke edici ilaçların akciğere yan etkilerinin çoğu, β_2 -adreno-reseptör ilişkili bronkodilatasyonu önlemelerine bağlıdır. Çok sayıda çalışmada beta-blokerlerin β_1 selektif veya selektif olmasına bağlı hava yolu fonksiyonu üzerine farklı sonuçlar bulunmuştur (13-18). Örneğin; Ellis ve arkadaşları, selektif β_1 -adreno-reseptör blokeri olan atenololün üç dozunu (50, 100 ve 200 mg) ve propranololün tek dozunu (40 mg) 10 astımlı hastada hava yoluna etkisini karşılaştırmış ve ilaçların verilmesinden iki saat sonra atenololün üç dozunun propranolole göre β_2 bloke edici etkisi-



Şekil 6. Antihipertansif ilaç çeşitlerinin hava yolu bozukluğu olan hastalarda bronkospazm ve öksürük oluşturma mekanizmaları. Beta-adrenerjik reseptör blokerleri ajanlar dolaşımdaki epinefrinin kolinerjik sinirlerin B_2 -adrenoreseptör üzerindeki modülatör etkisini inhibe edebilir, böylece asetilkolin salınımını arttırabilir. Eğer astımlı hastalarda M_2 otoreseptör kaybı varsa artmış asetilkolin kendini sınırlamaz. Alternatif olarak bu ajanlar hava yolu duyu nöronlarından taşikinin salınımını arttırabilir, bu da bronkospazm ve hava yolu inflamasyonuna yol açar. α_2 -adrenoreseptör agonistleri özellikle santral sinir sistemi üzerine etkileri fazla ise zararlı olabilir, çünkü refleks bronkospazm oluşturur. ADE inhibitöre bağlı öksürük ve bronkospazm kininaz II aktivitesinin baskılanmasına bağlıdır. Çünkü ADE'leri bradikinin ve p maddesini parçalar, enzimin inhibisyonu bu güçlü bronkokonstrüktörlerin akciğerde birikmesine yol açar, vagal duyuların özellikle öksürük refleksinden sorumlu miyelinsiz veya C liflerin uyarılması ile öksürük, bronşiyal hiperreaktivite veya bronkospazm başlar.

nin daha az olduğunu FEV₁'de daha az azalma ile göstermiştir. Ayrıca izoprenalin FEV₁ doz-cevap eğrisi, atenololün dozunun artmasıyla plasebo eğrisinin sağına kaymaktadır ve en fazla kayma ise propranololde görülmüştür.

Ek olarak β_1 selektif reseptör blokerleri terapötik oral dozlarda hava yollarını kötü etkileyebilir. Örneğin; üç hafta süreyle 100 mg/gün atenolol veya 200 mg metoprolol 14 astımlı hipertansif hastada kan basıncını düşürmekte etkili bulunmuştur (18). Fakat atenolol, metoprolole göre daha az bronkospazm, daha az orta-ağır ile çok ağır nefes darlığı hissi ve daha fazla astımsız gün, ve akşam tepe ekspiratuvar akım hızına (PEFR) daha az etki yapmıştır.

Bütün selektif β_1 -adrenoreseptör antagonistleri β_2 -adrenoreseptörleri konsantrasyonları yeterli olduğunda bloke ederler, bu yüzden parenteral uygulamadan kaçınılmalıdır (19). β_1 -adrenoreseptörler tamamen β_1 -selektif değildirler, bu da hava yolu düz kaslarındaki β_2 -adrenoreseptörlere biraz afinitelerinin olduğu anlamına gelir. Ayrıca, hava yolları fonksiyonel β_1 -adrenoreseptörler taşıyabilir (20). Esmolol yeni, çok kısa etkili β_1 -selektif adrenoreseptör blokeridir, astımlı hastalarda intravenöz (IV) beta-adrenerjik bloke edici ajan gereksinimi olduğunda kısa etki süresi ve hava yolu rezistansına etkisinin olmaması nedeniyle tercih edilmelidir (21).

İntrensek Sempatomimetik Aktivitesi Olan Selektif Olmayan Beta-Adrenerjik Bloke Edici Ajanlar

İntrensek semptomimetik etkisi (İSA) olan beta-bloke edici ilaçların astımlı hastalardaki terapötik önemi belirli değildir. İSA beta-adrenoreseptöre bağlı istirahat ve egzersiz hava yolu artışını önlemede en az β_1 -adrenoreseptör seçiciliği kadar önemlidir (22). Ayrıca, astımlı hastalarda beta-adrenoreseptör blokajı sırasında inhale histaminin bronkokonstrüktör cevabını azaltmaktadır (23).

Patakas ve arkadaşları, İSA'lı selektif olmayan beta-adrenoreseptör bloke edici ajan pindololün, propranololün aksine PEF'i etkilemediğini bulmuşlardır, fakat pindolol verilmesi sonrası küçük hava yolu fonksiyonunu gösteren testlerde azalma olmuştur (24). Ayrıca, geniş hava yollarında terbutalinin bronkodilatör etkisi her iki beta-bloker sonrası azalmıştır.

Decalmer ve arkadaşları, eşit etkili tek oral dozlarda selektif β_1 -adrenoreseptörleri (atenolol 100 mg; metoprolol 100 ve 300 mg) ve dört selektif olmayan beta ($\beta_1 + \beta_2$)-blokeri (propranolol 100 mg; oksprenolol 100 mg; timolol 10 mg; ve pindolol 5 mg) incelemiştirler (25). Pindolol İSA'lı olan tek ajandır ve atenolol dışında bütün ilaçlar FEV₁'de azalmaya sebep olmuştur. Ayrıca, dört selektif olmayan beta-adrenoreseptör bloke edici ilaç izoprenalinin bronkodi-

latör etkisini bloke ederken, selektif β_1 -adrenoreseptör bloke edici ajanlar bronkodilatasyona engel olmamışlardır.

Bu gözlemler pindololün astımlı hastalarda potansiyel olarak tehlikeli olabileceğini göstermiştir. Ek olarak İSA'lı beta-blokerlerin bu özelliği olmayan beta-adrenoreseptör blokerlere göre daha az kardiyak koruma sağladığı bilindiğinden kullanımından kaçınılmalıdır.

Hafif β_2 -Agonist Özelliği olan β_1 -Adrenoreseptör Blokerleri

Yeni hem β_1 selektif hem de parsiyel β_2 agonist aktivitesi olan beta-adrenoreseptör blokerleri hava yolu fonksiyonunu diğer ajanlara göre daha az etkiler, fakat astımlı hastalarda hiçbiri tamamen güvenli sayılmaz. Periferik β_2 uyarıcı, periferik α_2 inhibitör etkisi olan β_1 selektif adrenerjik bloke edici ilaç seliprololün bronşiyal düz kasları gevşettiği gösterilmiştir (26). İzole doku çalışmalara göre ise; α_2 -bloke edici etkisi, bronkodilatasyona katkıda bulunur (26).

Astımlı 34 hastada propranolol 40 mg ve atenolol 100 mg FEV₁'de azalma yaparken, seliprolol 200 veya 400 mg yapmamıştır (27). İzoproterenol veya albuterol verilmesi sonrası FEV₁'de pozitif değişiklikler, seliprololde plasebo ile aynıydı, atenololde ise daha azdı. Sadece propranolol verilmesi bronkodilatör etkide belirgin azalma yapmıştır.

Normal kan basınçlı astımlı hastalarda seliprolol 200 mg veya 400 mg'ın hava yollarına etkisi plasebodan çok farklı değildir (28). Buna karşın propranolol 80 mg FEV₁ ve FVC'de belirgin azalma yapmıştır. Seliprolol veya plasebo verilenlerde terbutalin bronkodilatasyon yaparken, propranolol uygulananlarda supratherapötik dozlarda dahi akciğer fonksiyonları bozulmuştur.

Endojen Nitrik Oksit Üretimini Arttıran β_1 -Adrenoreseptör Blokerleri

Nebivolol İSA'sız, nitrik oksit üretimini arttıran selektif yeni bir β_1 -adrenoreseptör bloke edici ajandır. Nebivolol L-arjinin/nitrik oksit yolu ile insan ön kolunda vasküler dilatasyon yapar (29). Nebivolol, atenolol veya propranolol ile karşılaştırıldığında, hava yolu rezistansını belirgin olarak azaltmaz (29). Altı sağlıklı gönüllüde nebivolol, propranolol ve atenololün aksine albuterolün etkilerini antagonize etmez (30). Oniki astımlı hastada nebivololün hava yolu fonksiyonuna hafif bir etkisi vardır (31). Fakat her ne kadar FEV₁ üzerine etkisi istatistiksel olarak belirgin ise de ortalama yüzde azalma küçüktür (%8.4). Nebivolol inhale albuterolün bronkodilatör cevabını kısmen antagonize eder, fakat bu etki seliprololün etkisine benzerdir.

Tablo 18. Bazı beta-blokerlerin farmakolojik özellikleri.

İlaç	β_1 Seçicilik	İSA	Günlük Olağan Doz
Asebutolol	+	+	200-800 mg
Atenolol	++	-	25-100 mg
Betaksolol	++	0	5-20 mg
Bisoprolol	++	0	2.5-10 mg
Karteolol	+	+	2.5-10 mg
Seliprolol	++	+	200-400 mg
Esmolol	++	0	25-300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dakika}$
Metoprolol	++	-	50-200 mg
Nadolol	-	-	40-320 mg
Nebivolol	++	0	5-10 mg
Pindolol	-	+++	10-60 mg
Propranolol	-	-	40-480 mg
Timolol	-	-	20-60 mg

+: Arttırır, -: Azaltır, 0: Etkisizdir.

Nitrik oksit in hava yollarındaki potansiyel rolü nedeniyle endojen nitrik oksit üretimini arttıran β_1 -adrenoreseptörler tedavi seçeneğidir, fakat kronik hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda bu ilaçların kullanımı için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (32).

Beta-Adrenoreseptör Bloker Tarafından Uyarılmış Astımın Mekanizmaları

Beta-adrenoreseptör tarafından uyarılmış astımın mekanizmaları kesin değildir. Bu ilaçların bronkokonstrüktör etkileri hava yollarında düz kaslarda beta-adrenoreseptör bloke edici etkileri ile ilişkisizdir (33). Marcelle, sağlıklı bireyde ve semptomsuz hastalarda inhale norepinefrinin sadece önceden düşük doz propranolol alanlarda bronkokonstrüksiyon ve solunumsal senkronizasyon bozukluğu yaptığını bulmuştur (34). Ayrıca, hava yolu direncindeki artış fentolamin ile önlenabilir. Bu bulgular istirahat bronşiyal tonusunun beta-adrenoreseptör uyarılması sonucu gevşerken, reseptör baskılanmasının α -adrenoreseptör konstrüksiyonu ortaya çıkardığını göstermektedir.

Ek olarak beta-adrenoreseptör blokerlerin bazı hedef hücrelerde katekolaminlerin etkilerini önlediğini (örneğin; hava yolu mast hücreleri) ve mediatör salınımında artışı uyardığını düşündürür (35). Fakat iv propranolol uygulaması sonunda plazma histamin düzeylerinde artış saptanmamıştır (36). Postganglionik kolinerjik nöronlarda otoreseptör olarak görev yapan muskarinik M₂ reseptörler vardır ve asetilkolin salınımını inhibe ederler. Astımlı hastalarda bozulmuş olabilirler (muhtemelen hava yolu inflamasyonu nedeniyle) ve bu kolinerjik refleksleri arttırabilir ve beta-adrenoreseptör bağımlı astıma sebep olabilirler (37). Beta-blokerler dolaşımdaki epinefrinin kolinerjik nöronlardaki β₂-adrenoreseptörler üzerindeki etkisini bloke ederler böylece artmış asetilkolin salınımına yol açarlar. Eğer M₂ otoreseptör kaybı varsa artmış asetilkolin kendini sınırlayamaz. İnhalasyon antikolinerjik ilaç oksitropium bromidin beta-adrenoreseptör blokere bağlı astımı önleyici etkisi bu teoriyi desteklemektedir (37). Alternatif olarak beta-blokerler bronkospazmı ve hava yolu inflamasyonunu arttırarak hava yolu duyu nöronlarından taşikinin salınımını arttırır (38). Boskabady ve Snashall, astımlı hastalarda beta-bloker antagonizmasının arttığını öne sürmüşlerdir, çünkü bu hastalar hava yollarını genişleten ve kararlı hale getiren endojen epinefrine daha duyarlıdırlar (11).

Hava Yolu Fonksiyon Bozukluğu Olanlarda Beta-Adrenoreseptör Kullanımı

Selektif adrenoreseptör blokerleri akciğer fonksiyonlarını azaltabilir, beta-adrenoreseptör bloke edici ajanlar hava yolu fonksiyon bozukluğu olan özellikle belirgin geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu olan hastalara verilmemelidir. Şu anda astım öyküsü, beta-adrenoreseptör inhibitör kullanımı için kontraindikasyondur. Fakat bu ajanların akut miyokardiyal infarktüs sonrası belirgin faydaları nedeniyle, İSA'sız düşük doz selektif β₁-adrenoreseptör bloke edici ilaçlar (örneğin; metoprolol, atenolol veya esmolol) verilebilir. β₂-agonist özelliği olan ilaçlar intermittant astım riskini azaltır (Tablo 19) (39). β₁-blokerler direkt tıbbi gözlem altında verilmelidir (40).

β₂-agonist etkisi olan beta-adrenoreseptör bloke edici ajanlar konvansiyonel β₁-blokerlere tercih edilebilir, ama yine de bazı kişilerde bronkospazm riski olduğu ve inhalasyon β₂ agonistlerinin bronkodilatör cevabını etkileyebileceği bilinmelidir. Nitrik oksit üretimini arttıran β₁-adrenoreseptör blokerleri ilginç bir seçenektir, fakat kronik hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda kullanımı için daha fazla araştırmaya gerek vardır.

Amerikan Allerji ve İmmünoloji Akademisi, **allerjen immünoterapisi ile birlikte beta-bloker kullanımının potansiyel riskleri** konusunda herkesi uyarmıştır (41).

Tablo 19. Astımlı hastalarda farklı beta-adrenoreseptör bloke edici ilaçların hava yolu üzerine etkisi

İlaçlar	Hava Yolu Fonksiyonu Üzerine Etkisi	İnhale β_2-Agonistlerinin Bronkodilatör Cevabı Üzerine Etkileri
Selektif olmayan beta ($\beta_1 + \beta_2$) adrenoreseptör bloke edici ilaçlar	Belirgin azalma	Belirgin azalma
β_1 -selektif adrenoreseptör bloke edici ilaçlar	Hafif azalma	Yok/hafif azalma
ISA'lı selektif olmayan beta-adrenoreseptör bloke edici ilaçlar	Orta derecede azalma	Orta derecede azalma
Hafif β_2 -agonist özellikleri olan β_1 -adrenoreseptör blokerleri	Yok/hafif azalma	Yok/hafif azalma
Endojen nitrik oksit üretimini arttıran β_1 -adrenoreseptör blokerleri	Yok/hafif azalma	Yok/hafif azalma

SELEKTİF α_1 -ADRENORESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Deneysel çalışmalara ve klinik sonuçlara göre α_1 -adrenoreseptör fonksiyonu hava yolu direncini belirgin şekilde etkilememektedir (42,43). Fakat indoramin ve fentolamin gibi α_1 -adrenoreseptör antagonistleri bazen akciğer fonksiyonlarında düzelmeye yapmaktadır (44,45). α_1 -adrenoreseptör antagonistlerinin zayıf bronkodilatör etkisi ilacın diğer farmakolojik etkileri ile açıklanabilir. Hibrid ilaçlar örneğin; indoramin ve fentolamin, α -adrenoreseptör antagonistleridir ve antihistaminik ve antiserotonin aktivitelere sahiptir (46).

α_1 -adrenoreseptör uygulamasının zayıf olsa da bronkodilatasyon etkisi birkaç çalışmada doğrulanmamıştır. Örneğin; esansiyel hipertansiyonu ve KOAH'lı olan hastalarda plasebo veya prazosin verilmesi sonrası altı saatlik çalışmada akciğer fonksiyon testlerinde belirgin fark saptanmamıştır (47). Ayrıca, kronik astımlı ve antiastım ilaçları ile kararlı hastalara üç hafta süreyle oral prazosin eklenmesi (günde iki kez 2 mg) PEF, FEV₁, FVC, FEV₁/FVC oranlarında, günlük semptom skorlarında veya beta-sempatomimetik ajan dozlarında belirgin bir farklılık yapmamıştır (48).

Selektif α_1 -blokerleri var olan hava akımı kısıtlanmasını arttırmazlar (49). Bu sebeple kronik hava yolu obstrüksiyonu, selektif α_1 -blokerler için kontrendikasyon değildir.

α_2 -ADRENORESEPTÖR AGONİSTLERİ

İnsan bronşiyal, kolinerjik nörotransmisyonu "prejunctional" α_2 -adrenoreseptör uyarılması sonucu inhibe edilebilir (50). Fakat α_2 -adrenoreseptör agonistlerinin insan bronşu üzerine etkisi zararlı da olabilir faydalı da. İn hale edildiğinde allerjenlere bronşiyal cevabı azaltırken, sistemik alındığında santral sinir sistemi etkisi daha fazla olduğunda histamine bronşiyal cevap artmaktadır (51). Klonidin astımı olmayan hastalarda histamin yanıtını etkilemezken, astımlı hastalarda belirgin şekilde arttırmaktadır (52). Klonidin astımlı hastalarda metakoline bağlı bronkospazmı etkilememektedir (53).

Deitch ve arkadaşları, guanabenzin KOAH'lı hastalarda etkilerini araştırmışlar ve toplam 64 hastanın birinde muhtemel hava yolu kuruluşuna bağlı astım alevlenmesi gözlemişlerdir (54). Alfa-adrenoreseptör antagonistleri ile ilgili çelişkili sonuçlar nedeniyle, astımlı hastalara bu grup ilaçlar kullanılmamalıdır.

KOMBİNE ALFA-ADRENERJİK ve BETA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİ

Labetolol selektif olmayan beta-bloker ve bir miktar α_1 -bloke edici etkisi olan antihipertansif ajandır. Bu farmakodinamik etkiler akciğer fonksiyonlarını etkileyebilir. Bir çalışmada, birlikte bulunan α_1 -adrenoreseptör blokajının beta-adrenoreseptör blokajından kaynaklanan astım semptomlarını önlemediği gösterilmiştir (55). Diğer bir çalışmada, altı sağlıklı gönüllüde 400 mg labetalol plaseboya göre FEV₁'de önemli değişiklik yapmazken, 80 mg propranolol istirahat FEV₁'de azalma yapmış ve bu azalma histamin verilmesi sonrası daha da artmıştır (56). Ayrıca, Dal Negro ve arkadaşları, üç beta-adrenoreseptör bloke edici ajanın (örneğin; atenolol, oksprenolol ve metoprolol) KOAH'lı hipertansif hastalarda akciğer fonksiyonel parametrelerinde belirgin bozulma yaparken, labetalolün solunum fonksiyonlarında hafif düzelme yaptığını bulmuşlardır (57).

Karvedilol İSA'sız selektif olmayan beta-adrenoreseptör antagonistidir ve vazodilatör özelliği beta-adrenoreseptör bloke edici etkinliğinden daha zayıf olan selektif α_1 -adrenoreseptör bloke edici etkinliğinden gelmektedir ve akciğer fonksiyonlarına etkisi yoktur (58,59). Guazzi ve arkadaşları, kronik kalp yetmezliğinde, karvedilolün sol ventrikül fonksiyonlarını düzeltirken, akciğer gaz transferini veya fonksiyonel kapasiteyi belirgin olarak etkilemediğini göstermişlerdir (60).

Bütün bu bilgilere rağmen beta-adrenoreseptör ve alfa-adrenoreseptör kombinasyonu potansiyel olarak tehlikeli olabilir, çünkü alfa-adrenoreseptör blokajı astımlı hastalarda beta-adrenoreseptör blokajından kaynaklanan astım semptomlarını önleyemeyebilir.

DIÜRETİKLER

Loop diüretikleri furosemid ve bumetanid ve tiazidler Na-K-Cl transport aktivitesini inhibe ederler (61,62). Na-K-Cl taşıyıcıları Na, K ve Cl iyonlarını elektriksel olarak nötral durumda hücre içi ve dışına nakleden membran proteinleridir. Taşıyıcı düzenlemesi yüksek oranda doku özgündür, belki de farklı Na-K-Cl taşıyıcılarının izoformlarının bulunmasına bağlıdır (63). Na-K-Cl taşıyıcıları hava yolu düz kaslarında potasyumun hücre içi ve dışı hareketinden sorumludur. Na-K pompası inhibisyonu Na-K-Cl çıkışını uyarır sonuçta hücre içi sodyum miktarında artış gelişir.

Bu bulgular niçin tiazid diüretiklerin hava yolu fonksiyonu üzerinde belirgin yan etkilerinin olmadığını açıklar ve astımlı hastalarda başlangıç tedavi seçeneği olarak düşülmelidir. Loop diüretiklerin periferik vasküler direnci düşürücü etkileri zayıf olduğu için, antihipertansif ilaç olarak kullanılması uygun değildir.

Fakat diüretikler mukus üretimini engelleyebilir (64). Ayrıca tiazid diüretikler KOAH'lı hipertansiflerde dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü potasyum kaybettiren diüretikler hipoventile olan hastalarda CO₂ retansiyonunu artırır ve kortikosteroid alan hastalarda hipokalemiyi artırır. Ek olarak beta-agonistler diüretiklere bağlı hipokalemiyi artırır.

KOAH'lı kronik respiratuar asidozu olan veya kortikosteroid veya beta-agonist alan hastalara potasyum kaybettiren diüretik verildiği zaman yakın elektrolit düzeyi takibi gerekmektedir, tedaviye potasyum eklenmesi veya tercihan potasyum tutucu ajanlar verilmesi düşünülmelidir (65). Fakat her ne kadar KOAH'lı hastalarda tiazidler potansiyel olarak tehlikeli görünse de diüretiklerle çok az yan etki rapor edilmiştir.

KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

Kalsiyum kontraksiyon dahil pek çok hücrel aktivasyon sürecinde santral rol oynamaktadır (66). Her ne kadar bu tonun idamesi kalsiyum girişine bağlı olsa da konvansiyonel kalsiyum kanal blokerlerine hassas olmayan kanallar aracılığı ile de sağlanabilir (35). Benzer şekilde inflamatuvar hücrelerden mediatör salınımı voltaj bağlı kalsiyum kanalları ile yapılmaz, kalsiyum antagonistlerinin mediatör salınımına ve inflamatuvar hücre veya inflamatuvar süreç aktivasyonuna yol açtığına dair kanıt yoktur (35).

Bazı kalsiyum kanal blokerlerinin hipertansif astımlı ve KOAH'lı hastalarda hava yolu hiperreaktivitesi üzerine faydalı veya nötr etkileri vardır. Kivity ve arkadaşları, nifedipinin (20 mg) astımlı hastalarda plaseboya göre FEV₁'de %20'lik düşüş yapacak provokatif metakolin konsantrasyonunu arttırdığını bulmuşlardır (67). Diltizem ile aynı bulgular saptanmamıştır. Nifedipin metakolin gibi hava yollarında uyarı-kontraksiyon ilişkisi için dış kalsiyum kaynaklarına bağlı mediatörleri etkilemektedir. Nifedipin FEV₁'de egzersiz düşüşünü de inhibe eder (69). Nifedipin astımlı hipertansif hastaları tedavi ederken, önemli olan β_2 -adrenoreseptör bağımlı bronkodilatasyonda küçük artış yapar (70).

Kalsiyum kanal blokerleri, hava yollarına yan etkileri olmadığı için diğer zararlı antihipertansif ilaçların yerine hava yolu hastalığı olanlara verilebilir. Beta-adrenerjik antagonistlerin iyi bir alternatifidir, ayrıca bir miktar bronkodilatör etkileri vardır.

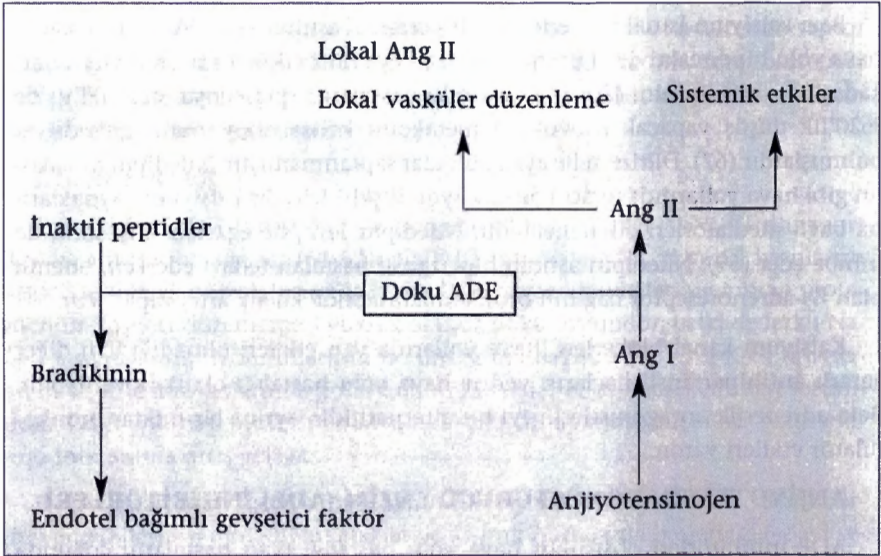
ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE) İNHİBİTÖRLERİ

ADE inhibitörleri obstrüktif hava yolu hastalığı olan hastaların çoğunda güvenilir olsa da astım semptomları, astım alevlenmesi ve bronşiyal hiperreaktivitede artış bildirilmiştir (71). Kuru öksürük ilacın başlanmasından hemen sonra veya aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilen ve en sık görülen yan etkisidir (72). Öksürük bütün ADE inhibitör ilaç sınıfının yan etkisidir (73). Kontrollü çalışmalar %20'ye varan öksürük insidansı bildirmektedir ve özellikle kadınları daha çok etkilemektedir (74). Bronkospazm öyküsü, ilaç tipi veya ilaç dozu ile ilişkisi saptanmamıştır. Astımlı hastalarda artmış eozinofil inflamasyonu nedeniyle epitelde ADE ekspresyonu azalır (75).

ADE inhibitör bağımlı öksürük ve bronkospazm, kininaz II aktivitesinin basılanmasına bağlıdır. **ADE anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye çevirir.** Ek olarak kininaz II aktivitesini inhibe ederek **akciğerde bradikinin ve p maddesi** birikmesine yol açar (Şekil 7). Bradikinin, yatkın hastalarda C duyu liflerini ve fosfolipaz A2'yi uyararak araşidonik asit ürünlerini ve prostaglandin (PG) üretimini özellikle de PGE₂ ve PGI₂ arttırarak öksürük ve bronkospazm yapar. P maddesi C-liflerinde nörotransmitterdir ve bronkokonstriksiyon yapar.

Diğer başka bir ADE inhibitörü ile değiştirilmesi denenmelidir. Bilgiler bir ADE inhibitörü ile öksürük gelişenlerde diğerleri ile de gelişeceğini göstermektedir. ADE inhibitörü kesildikten sonra bir ay içinde öksürük kaybolur (74).

ADE inhibitörleri tedavi süresince kuru öksürüğe sebep olabilir, nadiren astımı kötüleştirir. ADE inhibitörü alan hastalarda gelişen öksürük, teofilin veya kromolin sodyum tedavisi ile azaltılabilir (76,77).



Şekil 7. Endokrin anjiyotensin dönüştürücü enzim sistemleri.

AT₁ Reseptör Antagonistleri

AT₁ antagonistleri (örneğin; losartan, valsartan, irbesartan, candesartan) ADE inhibitörü alırken, öksürük şikayeti olan hastalara önerilmektedir (78). Bu ilaçlar ADE inhibitörlerinin tersine **selektiflerdir ve kininaz II'yi bloke etmezler**, böylece bradikinin, p maddesi, PG birikmesine yol açmazlar (79). AT₁ blokerler ile yapılmış bir çalışmada, öksürük insidansı plasebo alan hastalarla aynı iken, randomize bir diğer çalışmada ise hastaların %29'unda öksürük bildirilmiştir (80).

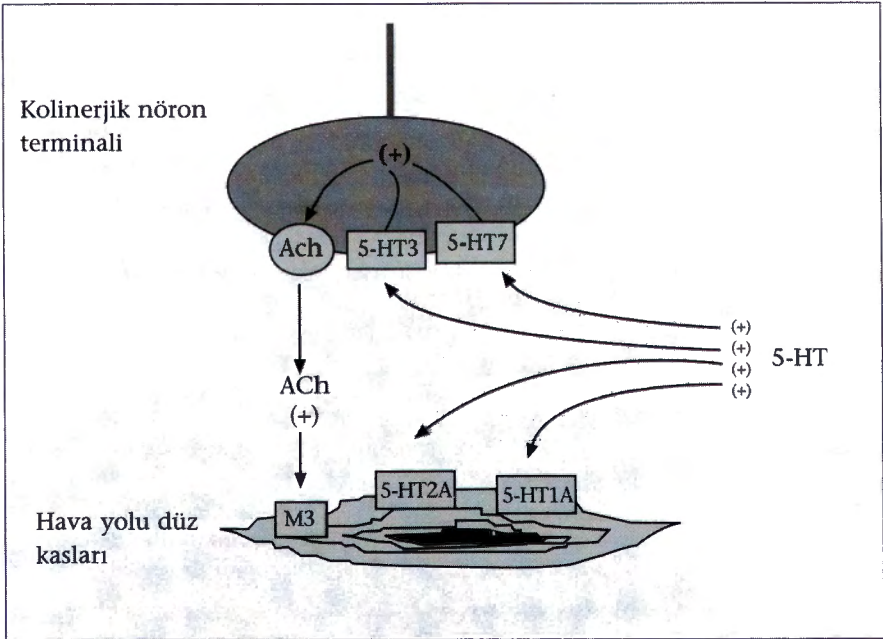
Losartana bağlı bronkokonstrüksiyon bildiren çok sayıda rapor vardır (81-83). Hava yollarında endojen nitrik oksit salınımını engellemesine bağlı olabilir (84). İntravenöz anjiyotensin II hafif astımlı hastalarda bronkokonstrüksiyon yaparak ve metakoline bağlı bronkokonstrüksiyonu arttırmış fakat histamin tarafından provoke edilmiş bronkokonstrüksiyona etkisi olmamış ve endotelin 1 bağlı bronkokonstrüksiyonu etkilememiştir (85-88). Astımlı hastaların bazı alt gruplarında sebebi kesin olarak bilinmemekle beraber renin-anjiyotensin sistemi aktivedir (89). Bu hastalarda anjiyotensin II düzeyleri yüksektir, AT₁ antagonistlerinin faydalı etkileri olabilir. Myou ve arkadaşları, metakolinin provokatif konsantrasyonlarda bronşiyal hiperreaktivite etkisinin sekiz astımlı hastada losartan verilmesiyle azaltıldığını göstermiştir (90).

AT₁ antagonistleri ADE inhibitörüne bağlı öksürükte alternatif olarak görülmektedir. Klinik tecrübe sınırlıdır. AT₁ antagonistlerinin yan etkileri üzerine detaylı bilgi yoktur. Bazı yayınlara göre de AT₁ reseptör antagonistleri ADE inhibitörleri yan etkilerinden tamamen bağımsız değildir.

5-HİDROKSİTRİPTAMİN (5-HT) MODİFİYE EDİCİLER

İnsan trakeal ve bronşiyal dokusunda bimodal cevap yapan iki 5-HT alt tipi vardır (91). 5-HT; düz kaslarda direkt kontraktil etkisini 5-HT_{2A} bölgesi ile, gevşetici etkisini ise 5-HT_{1A} reseptörünün aktivasyonu ile yapmaktadır (92,93) (Şekil 8).

Ketanserin 5-HT_{2A} reseptör bloke edici ajandır. Özellikle periferik vasküler hastalığı olan yaşlılarda endikedir. Fakat ketanserin ile sağlanan kan basıncı azalması nifedipin, enapril, sodyum nitroprusid, hidralazin ile sağlandıktan



Şekil 8. 5-HT insan hava yolu düz kaslarına etkisi. 5-HT_{2A} ve 5-HT_{1A} hava yolu düz kaslarında kasılma ve gevşemeden sorumlu reseptörlerdir. Ek olarak salınan 5-HT bir kısım presinaptik 5-HT₃ ve 5-HT₇ reseptörlerini uyararak parasempatik nöron uçlarından asetilkolin salınımını (ACh) başlatır.

azdır (94). Bir çalışmada iv 10 mg ketanserin verilmesi kronik hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda hafif bronkodilatasyon yapmıştır (95). İv ketanserin inhale ketanserine göre daha hızlı ve uzun bronşiyal cevap oluşturmaktadır (95). Ketanserin astımlı hastalarda metakoline bağlı bronkospazma hafif bir etkisi vardır (96). Fakat adenezine bağlı bronkokonstrüksiyonu önlerken, histamine bağlı bronkokonstrüksiyonu önleyememektedir (97). Ayrıca, ketanserin yetişkinlerde egzersize bağlı bronkokonstrüksiyonu veya çocuklarda atopik astımı azaltmamaktadır (98,99).

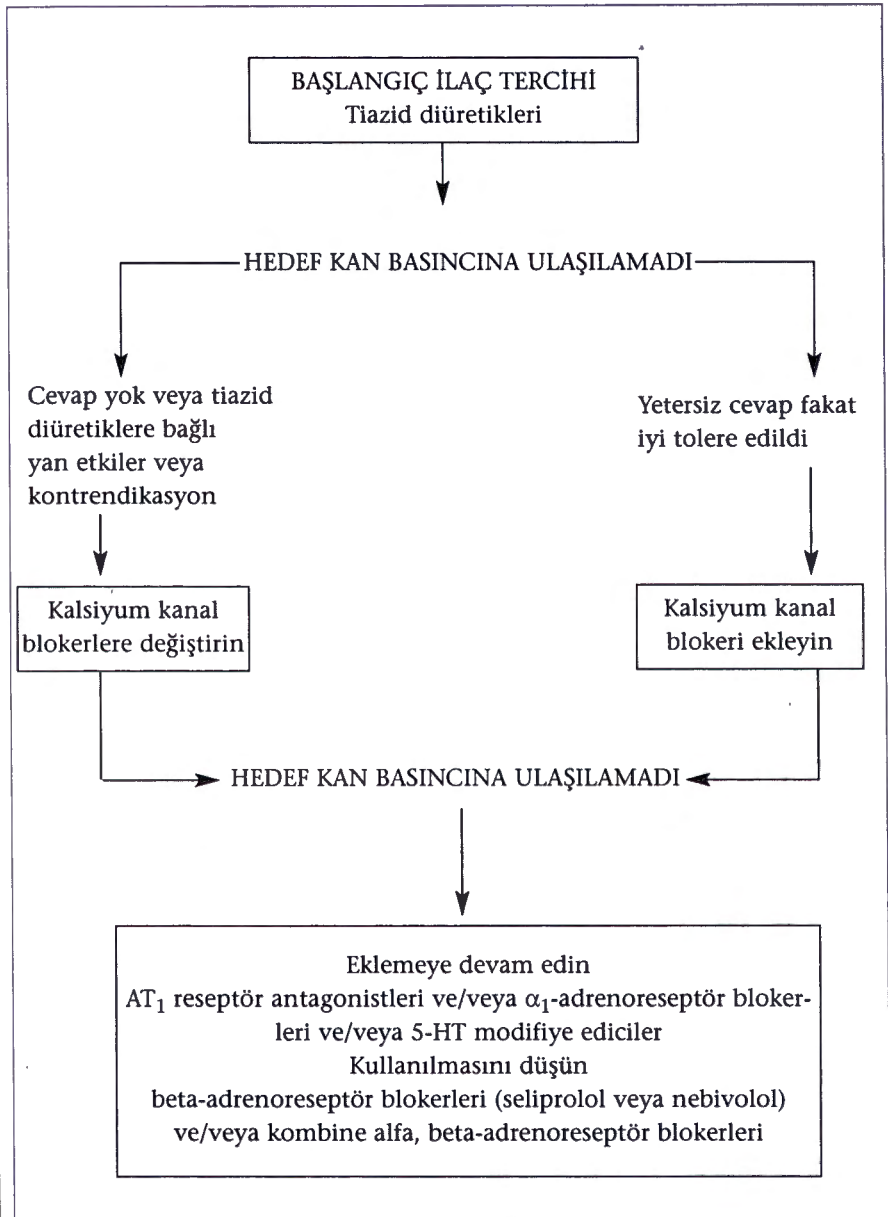
Urapidil santral 5-HT_{1A} reseptörüne etkisi olan periferik postsinaptik α_1 -adrenoreseptör antagonistidir. Bu antihipertansif ilaç KOAH'lı kor pulmonaleli hastalara oral veya iv verildiğinde pulmoner ve kardiyak hemodinamiklere olumlu etkileri vardır (100). Urapidilin iv uygulanması obstrüktif hava yolu hastalığı olanlarda orta düzeyde bronkodilatasyon yapmaktadır (101).

SONUÇ

Astımlı hastalarda sistemik arteriyel hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılan antihipertansif ilaçların hemen hepsinin kendisine göre birtakım yan etkileri bulunmaktadır (Tablo 20). Literatür incelendiğinde **tiazid diüretikleri** veya **kalsiyum kanal blokerleri** ilk tercih edilmesi gereken antihipertansif ilaçlardır (Şekil 9). Hastaların çoğunluğunda tek bir ilaç ile kan basıncı düzenlense de, optimal kan basıncı için birden fazla ilaç gerektiren hastaların sayıları az değildir (1). Bu durumda astımlı hipertansif hastaların tedavisi ya-
kın takip altında verilmelidir.

Tablo 20. Hava yolu fonksiyon bozukluğu olanlarda antihipertansif öneriler.

Optimal İlaç	Verilmesi Uygun İlaç	Kontrendike veya Kullanılmasında Dikkatli Olunması Gerekenler
Yok	Tiazid diüretikler; kalsiyum kanal blokerleri; selektif α_1 -adrenoreseptör antagonistleri; AT ₁ antagonistleri; 5-HT modifiye ediciler	Beta-adrenoreseptör bloke edici ilaçlar; ADE inhibitörleri; kombine alfa ve beta adrenoreseptör blokerleri; α_2 -adrenoreseptör agonistleri



Şekil 9. Hava yolu fonksiyon bozukluğu olan komplikasyonsuz hipertansiyonlu hastalarda tedavi algoritması.

KAYNAKLAR

1. Kendall MJ, Toescu V. The HOT study: Hypertension optimal therapy. *J Clin Pharm Ther* 1998;23:137-9.
2. National Institutes of Health. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute of the National Institutes of Health; November 1997; NIH Publication No. 98-4080.
3. World Health Organization and International Society of Hypertension. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension: Guidelines subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
4. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M ve ark. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10:2794-800.
5. Löfdahl CG. Antihypertensive drugs and airway function, with special reference to calcium channel blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14(Suppl):40-51.
6. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of β -adrenoceptor subtypes in human lung. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:541-7.
7. Ruffin RE, McIntyre EL, Latimer KM ve ark. Assessment of β -adrenoceptor antagonists in asthmatic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13(Suppl):325-35.
8. van Herwaarden CL. β -adrenoceptor blockade and pulmonary function in patients suffering from chronic obstructive lung disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5(Suppl):46-50.
9. Dunn TL, Gerber MJ, Shen AS ve ark. The effect of topical ophthalmic instillation of timolol and betaxolol on lung function in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:264-8.
10. Beumer HM. Adverse effects of β -adrenergic receptor blocking drugs on respiratory function. *Drugs* 1974;7:130-8.
11. Boskabady MH, Snashall PD. Bronchial responsiveness to β -adrenergic stimulation and enhanced beta-blockade in asthma. *Respirology* 2000;5:111-8.
12. Schwartz S, Davies S, Juers JA. Life-threatening cold and exercise-induced asthma potentiated by administration of propranolol. *Chest* 1980;78:100-1.
13. Astrom H. Comparison of the effects on airway conductance of a new selective β -adrenergic blocking drug, atenolol, and propranolol in asthmatic subjects. *Scand J Respir Dis* 1975;56:292-6.
14. Ellis ME, Sahay JN, Chatterjee SS ve ark. Cardioselectivity of atenolol in asthmatic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;21:173-6.
15. Singh BN, Whitlock RM, Comber RH ve ark. Effects of cardioselective β -adrenoceptor blockade on specific airways resistance in normal subjects and in patients with bronchial asthma. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:493-501.

16. Löfdahl CG, Dahlof C, Westergren G ve ark. Controlled-release metoprolol compared with atenolol in asthmatic patients: Interaction with terbutaline. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;33(Suppl):25-32.
17. Lawrence DS, Sahay JN, Chatterjee SS ve ark. Asthma and β -blockers. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;22:501-9.
18. Braat MC, Jonkers RE, van Boxtel CJ. Quantification of metoprolol β_2 -adrenoceptor antagonism in asthmatic patients by pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. *Pulm Pharmacol* 1992;5:31-8.
19. Wood AJ. Pharmacologic differences between β -blockers. *Am Heart J* 1984; 108:1070-7.
20. Lammers JW, Folgering HT, van Herwaarden CL. Respiratory tolerance of bisoprolol and metoprolol in asthmatic patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8(Suppl):69-73.
21. Sheppard D, DiStefano S, Byrd RC ve ark. Effects of esmolol on airway function in patients with asthma. *J Clin Pharmacol* 1986;26:169-74.
22. Taylor SH. Intrinsic sympathomimetic activity: Clinical fact or fiction? *Am J Cardiol* 1983;52:16-26.
23. Dorow P. Influence of intrinsic sympathomimetic activity (ISA) during β -adrenoceptor blockade in asthmatics. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13(Suppl):321-3.
24. Patakas D, Argiropoulou V, Louridas G ve ark. β -blockers in bronchial asthma: Effect of propranolol and pindolol on large and small airways. *Thorax* 1983;38:108-12.
25. Decalmer PB, Chatterjee SS, Cruickshank JM ve ark. β -blockers and asthma. *Br Heart J* 1978;40:184-9.
26. Pruss TP, Khandwala A, Wolf PS ve ark. Celiprolol: A new β adrenoceptor antagonist with novel ancillary properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8(Suppl):29-32.
27. Doshan HD, Rosenthal RR, Brown R ve ark. Celiprolol, atenolol and propranolol: A comparison of pulmonary effects in asthmatic patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8(Suppl):105-8.
28. Matthys H, Doshan HD, Ruhle KH ve ark. The bronchosparring effect of celiprolol, a new β_1 - α_2 -receptor antagonist on pulmonary function of propranolol-sensitive asthmatics. *J Clin Pharmacol* 1985;25:354-9.
29. Mangrella M, Rossi F, Fici F ve ark. Pharmacology of nebivolol. *Pharmacol Res* 1998; 38:419-31.
30. Mohammed AF, Hulks G, Thomson NC ve ark. Effects of nebivolol, atenolol and propranolol on airway β -adrenergic responsiveness in normal subject. *Clin Drug Investig* 1991;3(Suppl):196-8.
31. Cazzola M, Noschese P, D'Amato M ve ark. Comparison of the effects of single oral doses of nebivolol and celiprolol on airways in patients with mild asthma. *Chest* 2000;118:1322-6.
32. Matera MG. Nitric oxide and airways. *Pulm Pharmacol Ther* 1998;11:341-8.

33. Ney UM. Propranolol-induced airway hyperreactivity in guinea-pigs. *Br J Pharmacol* 1983;79:1003-9.
34. Marcelle R. β -adrenergic bronchoconstriction in man. *Arch Physiol Biochem* 1996; 104:851-4.
35. Barnes BJ, Thomson NC. Other therapies used in asthma. In: Barnes BJ, Rodger IW, Thomson NC (eds). *Asthma: Basic mechanisms and clinical management*. 2nd ed. London, UK: Academic Press, 1992:659-66.
36. Ind PW, Barnes PJ, Brown MJ ve ark. Plasma histamine concentration during propranolol induced bronchoconstriction. *Thorax* 1985;40:903-9.
37. Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci* 1993;52:521-7.
38. Kamikawa Y, Shimo Y. Inhibitory effects of catecholamines on cholinergically and noncholinergically mediated contractions of guinea-pig isolated bronchial muscle. *J Pharm Pharmacol* 1990;42:131-4.
39. Chafin CC, Soberman JE, Demirkan K ve ark. β -blockers after myocardial infarction: Do benefits ever outweigh risks in asthma? *Cardiology* 1999;92:99-105.
40. Tafreshi MJ, Weinacker AB. β -adrenergic-blocking agents in bronchospastic diseases: A therapeutic dilemma. *Pharmacotherapy* 1999;19:974-8.
41. Kaplan AP, Anderson JA, Valentine MD ve ark. β -adrenergic blockers, immunotherapy, and skin testing: American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:129-30.
42. Spina D, Rigby PJ, Paterson JW ve ark. α_1 -adrenoceptor function and autoradiographic distribution in human asthmatic lung. *Br J Pharmacol* 1989;97:701-8.
43. Barnes PJ, Ind PW, Dollery CT. Inhaled prazosin in asthma. *Thorax* 1981;36:378-81.
44. Black JL, Temple DM, Anderson SD. Long-term trial of an α -adrenoceptor blocking drug (Indoramin) in asthma: A preliminary report. *Scand J Respir Dis* 1978;59:307-12.
45. Van Mieghem W, Stevens E, Billiet L. Phentolamine therapy in severe chronic asthmatic bronchitis. *Respiration* 1981;42:184-7.
46. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al (eds). *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996:199-248.
47. Chodosh S, Tuck J, Pizzuto D. Prazosin in hypertensive patients with chronic bronchitis and asthma: A brief report. *Am J Med* 1989;86:91-3.
48. Baudouin SV, Aitman TJ, Johnson AJ. Prazosin in the treatment of chronic asthma. *Thorax* 1988;43:385-7.
49. Biernacki W, Flenley DC. Doxazosin, a new α_1 -antagonist drug, controls hypertension without causing airways obstruction in asthma and COPD. *J Hum Hypertens* 1989;3:419-25.
50. Grundstrom N, Andersson RG. Inhibition of the cholinergic neurotransmission in human airways via prejunctional α_2 -adrenoceptors. *Acta Physiol Scand* 1985; 125:513-7.

51. Dinh Xuan AT, Lockhart A. Bronchial effects of α_2 -adrenoceptor agonists and of other antihypertensive agents in asthma. *Am J Med* 1989;87:34-7.
52. Dinh Xuan AT, Regnard J, Matran R ve ark. Effects of clonidine on bronchial responses to histamine in normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1988;1:345-50.
53. Foxworth JW, Reisz GR, Pyszczynski DR ve ark. Oral clonidine in patients with asthma: No significant effect on airway reactivity. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:19-22.
54. Deitch MW, Littman GS, Pascucci VL. Antihypertensive therapy with guanabenz in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984;6(Suppl):818-22.
55. Larsson K. Influence of labetalol, propranolol and practolol in patients with asthma. *Eur J Respir Dis* 1982;63:221-30.
56. Maconochie JG, Woodings EP, Richards DA. Effects of labetalol and propranolol on histamine-induced bronchoconstriction in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1977;4:157-62.
57. Dal Negro RW, Zoccatelli O, Pomari C ve ark. Respiratory effects of four adrenergic blocking agents combined with a diuretic in treating hypertension with concurrent chronic obstructive lung disease. *Int J Clin Pharmacol Res* 1986;6:283-9.
58. van Zwieten PA. Pharmacodynamic profile of carvedilol. *Cardiology* 1993; 82(Suppl):19-23.
59. Sundberg S, Tiihonen K, Gordin A. Vasodilatory effects of carvedilol and pindolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(Suppl):76-80.
60. Guazzi M, Agostoni P, Matturri M ve ark. Pulmonary function, cardiac function, and exercise capacity in a follow-up of patients with congestive heart failure treated with carvedilol. *Am Heart J* 1999;138:460-7.
61. Rhoden KJ, Douglas JS. Evidence of Na-K-Cl cotransport in airway smooth muscle. *Am J Physiol* 1995;268:551-7.
62. Mastroianni N, De Fusco M, Zollo M ve ark. Molecular cloning, expression pattern, and chromosomal localization of the human Na-Cl thiazide-sensitive cotransporter (SLC12A3). *Genomics* 1996;35:486-93.
63. Haas M. The Na-K-Cl cotransporters. *Am J Physiol* 1994;267:869-85.
64. Krane NK, Wallin JD. Managing the elderly patient with both hypertension and pulmonary disease. *Geriatrics* 1987;42:45-9.
65. Hill NS. Fluid and electrolyte considerations in diuretic therapy for hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1986;146:129-33.
66. Janssen LJ. Calcium handling in airway smooth muscle: Mechanisms and therapeutic implications. *Can Respir J* 1998;5:491-8.
67. Kivity S, Brayer M, Topilsky M. Combined effect of nifedipine and diltiazem on methacholine-induced bronchoconstriction in asthmatic patients. *Ann Allergy* 1992;68:175-9.

68. Henderson AF, Costello JF. The effect of nifedipine on bronchial reactivity to inhaled histamine and methacholine: A comparative study in normal and asthmatic subjects. *Br J Dis Chest* 1988;82:374-81.
69. Crimi N, Palermo F, Sorace R ve ark. Effect of a calcium antagonist, nifedipine, in exercise-induced asthma. *Respiration* 1984;45:262-4.
70. Svedmyr K, Löfdahl CG, Svedmyr N. Nifedipine-a calcium channel blocker-in asthmatic patients: Interaction with terbutaline. *Allergy* 1984;39:17-22.
71. Wood R. Bronchospasm and cough as adverse reactions to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril: A controlled retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:265-70.
72. Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm: Incidence, mechanisms and management. *Drug Saf* 1996;15:72-8.
73. Roisman GL, Danel CJ, Lacronique JG ve ark. Decreased expression of angiotensin-converting enzyme in the airway epithelium of asthmatic subjects is associated with eosinophil inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:402-10.
74. McEwan JR, Fuller RW. Angiotensin converting enzyme inhibitors and cough. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13(Suppl):67-9.
75. Semple PF. Putative mechanisms of cough after treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens* 1995;13(Suppl):17-21.
76. Cazzola M, Matera MG, Liccardi G ve ark. Theophylline in the inhibition of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *Respiration* 1993;60:212-5.
77. Hargreaves M. Sodium cromoglycate: A remedy for ACE inhibitor-induced cough. *Br J Clin Pract* 1993;47:319-20.
78. Waeber B, Burnier M, Nussberger J ve ark. Experience with angiotensin II antagonists in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;3(Suppl):142-6.
79. Kirk JK. Angiotensin-II receptor antagonists: Their place in therapy. *Am Fam Physician* 1999;59:3140-8.
80. Lacourciere Y, Brunner H, Irwin R ve ark. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertens* 1994;12:1387-93.
81. Dicipinigitis PV, Thomas SA, Sherman MB ve ark. Losartan-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1128-30.
82. Anonymous. Bronkospasm och hosta kopplade till losartan. *Lakartidningen* 1995; 92:3920.
83. Conigliaro RL, Gleason PP. Losartan-induced cough after lisinopril therapy. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:914-5.
84. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Guinea pig airway hyperresponsiveness induced by blockade of the angiotensin II type 1 receptor: Role for endogenous nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:165-8.
85. Millar EA, Angus RM, Hulks G ve ark. Activity of the renin-angiotensin system in acute severe asthma and the effect of angiotensin II on lung function. *Thorax* 1994; 49:492-5.

86. Millar EA, Nally JE, Thomson NC. Angiotensin II potentiates methacholine-induced bronchoconstriction in human airway both in vitro and in vivo. *Eur Respir J* 1995; 8:1838-41.
87. Ramsay SG, Clayton RA, Dagg KD ve ark. Effect of angiotensin II on histamine-induced bronchoconstriction in the human airway both in vitro and in vivo. *Respir Med* 1997;91:609-15.
88. Chalmers GW, Millar EA, Little SA ve ark. Effect of infused angiotensin II on the bronchoconstrictor activity of inhaled endothelin-1 in asthma. *Chest* 1999; 115:352-6.
89. Ramsay SG, Dagg KD, McKay IC ve ark. Investigations on the renin-angiotensin system in acute severe asthma. *Eur Respir J* 1997;10:2766-71.
90. Myou S, Fujimura M, Kamio Y ve ark. Effect of losartan, a type 1 angiotensin II receptor antagonist, on bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:40-4.
91. Cazzola M, Matera MG. 5-HT modifiers as a potential treatment of asthma. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21:13-6.
92. Cazzola M, Matera MG, D'Amato G ve ark. Effects of serotonin on airways: Recent developments. *Allergy* 1995;50:1-10.
93. Cazzola M, D'Amato G, Lobefalo G ve ark. Ketanserin, a new blocking agent of serotonin S_2 -receptors: Respiratory functional effects in chronic obstruction of the airways. *Chest* 1987;92:863-6.
94. Dooley M, Goa KL. Urapidil; a reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs* 1998;56:929-55.
95. Cazzola M, Guidetti E, Sepe J ve ark. Acute respiratory and cardiovascular effects of inhaled ketanserin in chronic obstructive pulmonary disease: A comparative study with intravenously administered ketanserin. *Chest* 1990;97:901-5.
96. Cazzola M, Assogna G, Lucchetti G ve ark. Effect of ketanserin, a new blocking agent of the 5-HT₂ receptor, on airway responsiveness in asthma. *Allergy* 1990;45:151-3.
97. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G ve ark. Effect of the selective 5-HT₂ antagonist ketanserin on adenosine-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Immunopharmacology* 1992;23:21-8.
98. Stott DJ, Roberts JA, Thomson NC ve ark. The effects of the 5-HT₂ antagonist ketanserin in adult atopic asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:209-12.
99. So SY, Lam WK, Kwan S. Selective 5-HT₂ receptor blockade in exercise-induced asthma. *Clin Allergy* 1985;15:371-6.
100. Adnot S, Samoyeau R, Weitzenblum E. Treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Position of vasodilators with special focus on urapidil. *Blood Press* 1995;3(Suppl):47-57.
101. Cazzola M, Spinazzi A, Santangelo G ve ark. Acute effects of urapidil on airway response in hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 1990;40(Suppl):71-2.

Kalp Yetmezliği ve Solunum Sistemi

Dr. Harun KILIÇ, Prof. Dr. Lale TOKGÖZOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Klinik pratikte dispnenin kalp ve akciğere bağlı sebeplerini ayırmak çoğu zaman güçtür. Her ikisi de raller, wheezing, juguler venöz distansiyon gibi benzer fizik muayene bulguları gösterir. Tedavi yaklaşımları farklı olan bu iki klinik durumun ayırt edilmesi gerekir. Kardiyak dispneyi düzeltmek için kullanılan **diüretikler**, pulmoner dispnesi olan hastalarda asit-baz bozukluğu ve hipotansiyon yapabilir. Bunun yanı sıra konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda semptomimetik aminler ve beta-agonistler anginayı ve aritmiyi arttırabilir. Aynı zamanda kalp yetmezliği ile kronik hava yolu hastalığı birlikteliği hiç de az değildir. Hastalara optimal tedavi verebilmek için karılıklı ilaç etkileşimlerinin iyi bilinmesi gerekir.

KALP YETMEZLİĞİ

Kalbin pompaladığı kanın dokuların ihtiyacını karşılayamaması olarak tanımlanabilen kalp yetmezliğinde sorun hem iyi beslenemeyen dokulardan hem de vücudun kalp yetmezliğine olan yanıtından kaynaklanır. Kalp yetmezliğinde, periferik dolaşımda vazokonstriksiyon, nöroendokrin aktivasyon, sitokinlerde artma, su ve tuz retansiyonunda artma vardır (1). Başlangıçta bu değişimler kalp yetmezliğini kompanse edici etkide bulunsa da zamanla hem semptomların artmasına hem de miyokarda olumsuz değişimlerin oluşmasına yol açarlar. Güncel kalp yetmezliği tedavisinde, hem semptomları gidermek hem de yaşam süresini arttırmak başlıca amaçlardır.

Tedaviye başlarken ilk yapılması gereken, kalp yetmezliğinin türünün belirlenmesidir. Eğer sorun sadece dokuların ihtiyacının artması ise anemi, hipertiroidi, sistemik arteriyovenöz fistül, Paget hastalığı gibi bu alta yatan nedeni

ortadan kaldırmak yeterli olacaktır. Ancak eğer kalp kası hasta ise o zaman yaklaşım değişecek ve kalp yetmezliği tedavisi ön plana geçecektir. Kalp kasındaki problem pompa yetmezliği ise sistolik disfonksiyon vardır ve kalp yetmezliği kliniği ile gelen hastaların çoğunluğunda olan sorundur. Eğer pompalama gücü normal olduğu halde dolma bozukluğu varsa diyastolik disfonksiyon mevcut olup tedavi yaklaşımı tamamen farklıdır. En başta kalp yetmezliğinin türünün belirlenmesi tedavi yaklaşım prensiplerini ortaya koyacaktır. Kalp yetmezliğinde tedavi öncesi belirlenecek bir diğer konu da altta yatan düzeltilebilir bir etyolojik nedenin olup olmadığıdır.

Kalp Yetmezliğinde Akciğer Fonksiyonları

Kalp yetmezliği hastalarında beraberinde akciğer hastalığı olduğu zaman bunun restriktif mi yoksa obstrüktif tip bozukluk mu olduğunu, solunum fonksiyon testleri ile anlamak güçtür (2-4). Akut kalp yetmezliğinde geri dönüşümlü obstrüktif solunum fonksiyon bozuklukları tanımlanmıştır (**kardiyak astım**).

Kardiyak astım "wheezing", nefes darlığı ve öksürük ile astımı taklit eder. Sol kalp yetmezliğinde artmış pulmoner venöz basınç nedeniyle alveol ve küçük hava yollarına sıvı kaçar. Bu sıvı "wheezing" ve nefes darlığı oluşturur eğer sıvı geçişi devam ederse hastada akciğer ödemi gelişir. Tedavi yaklaşımları farklı olması nedeniyle, bronş astımıyla kardiyak astımın ayırt edilmesi önemlidir. Kardiyak astım diüretiklerden büyük fayda görür. Kronik konjestif kalp yetmezliğinde ise azalmış karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ile restriktif kayıp daha tipiktir. Restriktif fonksiyon bozukluğuna yol açan mekanizmalar; respiratuar kasların güçsüzlüğü, kardiyomegali ve alveoler ve interstisyel sıvı nedeniyle azalmış akciğer hacmi, akciğer kompliyansında değişiklikler, kronik ödem ve interstisyel fibrozistir (4). Bu değişiklikler kalıcı olduğundan kalp nakli sonrası kardiyak çapta küçülme ve plevral sıvıda azalmaya bağlı akciğer hacmi artsa da DLCO normale dönmemektedir (5).

Nefes Darlığının Ayırıcı Tanısı

Akut dispne ile başvuran hastalarda nefes darlığının sebebinin doğru şekilde ve hızlıca belirlenmesi önemlidir. Dispnenin iki önemli sebebi olan **konjestif kalp yetmezliği** (KKY)'ni ve **akciğer hastalığını** ayırt etmek zordur. Bazen bir akciğer infeksiyonu KKY'yi tetiklediğinden dispnenin nedeni hem akciğer hem de kalp hastalığı birlikteliğidir. Dispne, yaşlı ve obez hastalarda birlikte komorbid respiratuar hastalık ve fiziksel kondisyon eksikliği varsa özgün olmayan bir bulgudur (6,7). Fizik muayene bulguları, laboratuvar testleri ve akciğer filmi çoğunlukla özgün değildir ve ayırıcı tanıda yeterli olmaz (Tablo 21) (8,9).

Tablo 21. Kalp yetmezliği tanısında klinik ve laboratuvar değişkenlerinin değeri.

Değişkenler	Hassasiyet	Özgünlük	Etkinlik
Öykü			
Konjestif kalp yetmezliği	75	82	79
Koroner arter hastalığı	69	56	62
Hipertansiyon	78	44	58
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	40	60	52
Semptomlar			
Dispne	52	54	53
Efor dispnesi	85	32	54
Ortopne	46	83	67
Paroksizmal noktürnal dispne	34	86	64
Öksürük	40	61	53
Ödem	56	68	63
Bulgular			
Halsizlik ve kilo kaybı	31	70	54
Yükselmiş juguler venöz basınç	37	90	73
Raller	49	81	68
"Wheezing"	24	67	49
S3	13	99	63
S4	7	95	59
Üfürümler	29	89	64
Akciğer grafisi ve elektrokardiyogram			
Kalp boyutu	53	90	73
Plevral efüzyon	28	92	63
Pulmoner venöz hipertansiyon	42	93	70
ST elevasyonu	5	97	57
ST depresyonu	10	94	58
Yeni T dalga değişikliği	24	92	63
Atriyal fibrilasyon	16	98	63

Dispne KKY hastalarında ana semptomdur, acil servis başvurularının %2.7'sinde ve tüm hastane başvurularının %15-25'inde rapor edilmektedir (8-11). Ekokardiyografi ve Swan-Ganz kateterizasyon KKY'yi pulmoner dispneden ayırt etmekte güvenilir olsa da acil servislerde kullanımları çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bu sebeple daha pratik ve basit testler geliştirilmiştir.

Bunlardan bir tanesi Rajesh ve arkadaşları tarafından geliştirilen **dispne ayırt etme indeksidir** (DDİ) (12). Dispne şikayeti ile başvuran toplam 71 hastada tepe ekspiratuar akım hızı (PEF) ve parsiyel arteryel oksijen basıncı (PaO₂) ölçülmüş ve DDİ (PEF x PaO₂)/1000 şeklinde hesaplanmıştır. Pulmoner dispnesi olanlarda kardiyak dispnesi olanlara göre belirgin olarak azalmış PEF bulunmuştur (144 ± 66 karşılık 267 ± 97 L/dakika, p < 0.001). Ayrıca pulmoner dispnesi olanlarda kardiyak dispnesi olanlara göre belirgin olarak düşük DDİ vardır (8.4 ± 4.0 karşılık 18.4 ± 7.9 L/dakika, p < 0.001). PEF hastaların %72'sinde, DDİ ise hastaların %79'unda dispnenin gerçek sebebini belirlemiştir. Fakat bu parametreler kombine kalp ve akciğer hastalığı olanlarda sebebi belirlemede yetersiz kalmıştır.

Brown ve arkadaşları ise acil servise dispne şikayeti ile başvuran hastaları ayırt etmek için end-tidal karbondioksit (ETCO₂) ve PEF hızını incelemişlerdir (13). Çalışmaya toplam 42 hasta alınmıştır. PEF hızı kalp yetmezliği olan hastalar ile astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildir (155.3 ± 54.7 ve 164.6 ± 52.9 L/dakika). Fakat ETCO₂ düzeyleri, kalp yetmezliğinden pulmoner ödeme girenlerde, astım veya KOAH'ı olan hastalara göre belirgin olarak farklıdır (27.1 ± 7.8 mmHg karşılık 33.4 ± 9.6 mmHg; p= 0.0375). Fakat kalp yetmezliği ve astım veya KOAH hastalarının ETCO₂ düzeyleri farklılık göstermektedir. İki hastalık sürecini tek bir değer ayırmamaktadır. ETCO₂ > 37 mmHg düzeyi sınır olarak alındığında, bu düzey üzerinde hiçbir kalp yetmezliği hastası yoktur, fakat ETCO₂ < 37 mmHg olan çok sayıda astım/KOAH hastası bulunmaktadır. Sonuç olarak; ETCO₂ > 37 mmHg düzeyi KKY ile bağdaşmamaktadır. ETCO₂ > 37 mmHg olması, astım veya KOAH için hassasiyeti düşüktür.

B-tipi natriüretik peptid (BNP), bütün natriüretik peptidler gibi 17-aminoasitli halka yapısı içeren 32-aminoasitli bir polipeptiddir (14,15). BNP salınımı direkt olarak ventrikül hacim genişlemesine ve basınç yüklenmesine bağlıdır (14,16,17). Dispnesi ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanışlıdır (18-20). BNP testi ile KKY diğer dispne sebeplerinden acil servislerde hızlı şekilde ayırt edilebilir, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu için tarama olarak ve KKY tedavisinin izleminde kullanılabilir (20-22). Morrison ve arkadaşları BNP'yi kullanarak KKY'yi pulmoner ve diğer klinik durumlardan yüksek öz-

günlük ve hassasiyetle ayırt etmiştir (23). Bu kriter acil servise başvuran KKY'li ve birlikte KOAH'ı olan hastalarda bile, sebebi saptamada kullanışlıdır.

Her iki hastalığı olan 65 hastada, KOAH akut alevlenmesi sonucu ortalama BNP düzeyi 47 pg/mL bulunurken, KKY olanlarda ortalama BNP düzeyi 731 pg/mL olarak bulunmuştur.

Bazı koşullarda hastalarda hem kalp hem de akciğer hastalığı bulunabilir. Örneğin; KKY tarafından tetiklenmiş pnömoni gibi. Bu durumda hastada hem yüksek BNP düzeyleri hem de akciğer grafisinde konsolidasyon saptanabilir. Bu, tek BNP düzeylerine bakarak sonuca varılmamasını aynı zamanda klinik değerlendirme yapılması gerektiğini göstermektedir.

KOAH akut alevlenmesi ve sağ ventrikül hacim yüklenmesi bulguları (ödem ve asit) olan kor pulmonale'li hastalarda BNP düzeyleri yüksek bulunabilir (300 pg/mL ile 600 pg/mL arası), fakat yükselmiş sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki dispne kadar değildir. Nagaya ve arkadaşları, pulmoner hipertansiyona bağlı sağ ventrikül yüklenmesi olan 44 hastada BNP düzeylerini ölçmüşler ve ortalama BNP düzeyini 294 pg/mL olarak bulmuşlardır (24). Bu bulgular pulmoner arter ve sağ ventrikül diyastol sonu basınçları ile uyumlu bulunmuştur. Sağ ventrikül yetmezliği olanlarda BNP'nin pozitif belirleyici değeri 80 pg/mL ile 300 pg/mL arasındadır.

Akut dipnede BNP'nin negatif belirleyici değeri de vardır. Örneğin; akciğer grafisinde kardiyojenik ödem bulguları olan bir hastada BNP değerleri normal ise "**Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)**" düşünölmelidir. Akciğer grafisinde geniş kalp silüeti olan bir hastada yine BNP değerleri normal gelirse hastada **tamponad** olabilir. Bazı durumlarda BNP düzeyleri yüksektir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında BNP düzeyleri yükselmiştir ve bu hastalarda standart kriterler kullanılmaz. Ayrıca, bazı hastalarda akut miyokardiyal infarktüsün klinik bulgusu dispne olabilir. BNP ayrıca bir nekroz belirleyici olduğundan bu hastalarda yükselmiş bulunabilir (19). BNP'nin diğer klinik parametrelerle karşılaştırılması Tablo 22'de verilmiştir.

KALP YETMEZLİĞİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN ASTIMA ETKİSİ

Beta-Blokerler

Miyokard infarktüsü geçirmiş olanlarda beta-bloker kullanımı miyokardiyal iskemik olayların tekrar etmesini ve tüm sebeplerden ölümlü azaltmaktadır (25,26). Beta-blokerlerin uzun dönem kullanımı beta-reseptör sayısını artırır ve bu ilaçların kesilmesi yatkın kişilerde miyokardiyal infarktüs riskini dört kat artırır (27,28). Beta-agonistler obstrüktif akciğer hastalığında kullanılırlar ve

Tablo 22. BNP'nin diğer klinik parametrelerle karşılaştırılması.

Değişkenler	Hassasiyet	Özgünlük	Etkinlik
Kalp yetmezliği öyküsü	76	81	79
Akciğer grafisinde büyük kalp	89	76	82
Juguler venöz basınç	81	81	81
Pulmoner venöz hipertansiyon	68	91	80
Raller	74	88	82
B-tipi natriüretik peptid	87	95	91

beta-blokerlerin fizyolojik karşıtlarıdır. β_2 -adrenoreseptörler kalpte bulunmak-tadır ve miyokardiyal kronotropik ve inotropik etkisi vardır (29-31). Hayvan çalışmalarında hem selektif hem de selektif olmayan β_2 -agonistler miyokardi-yal nekroz, koroner kan akımında azalma ve aritmik ölüm yapmıştır (32,33). Suissa ve arkadaşlarının 12.301 astımlı hastada yaptığı on yıllık izlemde, oral ve nebülize β_2 -agonistler 2.7 kat artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bu-lunmuş, fakat β_2 -agonist inhaleler artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili bu-lunmamıştır (34). Ancak yapılan bir diğer çalışmada kardiyovasküler hastalığı olanlarda inhale β_2 -agonist kullanımı yedi kat artmış miyokard infarktüs riski ile ilişkili bulunmuştur (35). Martin ve arkadaşları uzun etkili bir oral β_2 -ago-nisti olan bambuterolü, mast hücre stabilize edici ilaç nedokromille karşılaştı-rmışlardır (36). Yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş fatal olmayan kalp yetmezli-ği riski bambuterolde 3.4 kat fazla bulunmuştur. Martin ve arkadaşları bambu-terolün kardiyotoksik olmadığını, sadece var olan kalp yetmezliğini kötüleştir-diğini veya ortaya çıkardığını öne sürmüşlerdir. Diğer bir çalışmada ise β_2 -ago-nist kullanımına bağlı ani kardiyak ölümler bildirilmiştir (37).

Hirono ve arkadaşları 143 astımlı hastada oral β_2 -agonistlerin kardiyak di-yastolik fonksiyonlara etkisini araştırmışlardır (38). β_2 -agonist alanlarda orta-lama kalp hızı almayanlara göre belirgin olarak yüksekti. Almanyalarda kalp hızı izoproterenol infüzyonu ile düzeltildikten sonra bile β_2 -agonist alanlarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında belirgin bozulma saptanmıştı. İlacın kesilmesinden iki hafta sonra sol ventrikül diyastolik fonksiyonları normale dönmekteydi.

Son yıllarda beta-blokerlerin kalp yetmezliğinde kullanımı klasik tedavi kı-lavuzlarına girmiştir (39-42). Beta-blokerler semptomlara, sol ventrikül fonksi-

yonlarına ve yaşam süresine faydalı etkileri nedeniyle kalp yetmezliği hastalarında standart tedavi olarak başlanmaktadır.

Guazzi ve arkadaşları, kalp yetmezliğinde karvedilole randomize edilen 21 hastada altı ayın sonunda kalp boyutlarında ve ejeksiyon fraksiyonunda düzelme olsa da akciğer fonksiyon bozukluklarında, azalmış akciğer hacminde ve DLCO'da herhangi bir düzelme saptamamışlardır (43). Lawless ve arkadaşları, konjestif kalp yetmezliği ve anormal akciğer fonksiyon testi olan hastaları incelemiştir (44). FEV₁'de azalma NYHA sınıfı II ile III kalp yetmezliği olan hastalarda daha fazla saptanmıştır. FEV₁'de azalma oldukça kalp yetmezliğinin ağırlığının arttığı belirlenmiştir. Her ne kadar FEV₁ değerleri düşük olan hastalar normal olanlara göre daha fazla yan etki ve hastaneye yatış gerektirmişse de tolerans oranları benzer bulunmuştur.

Düzenli PEF hızı ölçümleri hava yolu obstrüksiyonunun izlenmesi açısından önemlidir (45). Kotylar ve arkadaşları karvedilol verilmesi sonrası ikinci saatte PEF hızında artış saptamışlar, bunun muhtemelen peribronşiyal sıvı ve doluş basınçlarındaki gerileme sonucunda hava yolu obstrüksiyonunun azalmasına bağlı olduğunu düşünmüşlerdir (46). Kotylar ve arkadaşlarının, çalışmasında, KOAH'lı 31 hastada karvedilol, KOAH'lı olmayanlarla benzer şekilde %84 oranında tolere edilmiştir (46). İlaç, tolere edemeyen hastalardan sadece 1 (%3)'inde "wheezing" nedeniyle kesilmiştir. Diğer KOAH'lı hastaların 2 (%9.7)'sinde kalp yetmezliğinde kötüleşme, 1 (%3.2)'inde ciddi hipotansiyon nedeniyle ilaç kesilmiştir. Astımlı hastaların %50'si ilacı tolere edememişlerdir. Hastaların 3 (%25)'ünde wheezing, 2 (%16.7)'sinde yorgunluk ve 1 (%8.3)'inde ağır hipotansiyon nedeniyle ilaç kesilmiştir. Hasta sayısı az olduğu için bir yargıya varmak güçtür. Fakat astımlı hastalarda beta-blokaj kontrendike görünmektedir. Akciğer fonksiyon testleri hangi hastalarda bronkokonstrüksiyon gelişeceğini belirleyemez, çünkü çoğu astımlı hastada akciğer fonksiyon testleri normaldir. İyi kontrollü astımlı hastalarda beta-blokaj uygulandığında provakatif uyarı ile birlikte bronkospazm gelişebilir.

Periferik hava yolları α_1 , β_1 ve β_2 -adrenerejik reseptörler taşır (47). Mathe ve arkadaşları, normal koşullarda epinefrin verildiğinde bronşiyal düz kaslarda gevşeme olduğunu, beta-reseptör antagonisti propranolol varlığında ise kontraksiyon geliştiğini göstermişlerdir (48). Fentolamin bu kontraksiyonları alfa-adrenoreseptör üzerinden azaltmaktadır. KOAH'lı hastalarda alfa-adrenoreseptör aktivasyonu bronkospazm yapmaktadır (49-51). Obstrüktif akciğer hastalıklarında pek çok mekanizma, hava akımında kısıtlama yapmaktadır.

Beta-reseptörlerin parsiyel veya tamamen blokajı ile birlikte alfa-reseptörlerin aktivasyonu bronşiyal hiperreaktivite ile sonuçlanır. α_1 -blokeri prazosin

sağlıklı ve astımlı hastalarda solunum fonksiyonlarını kötü etkilememektedir, hatta bir miktar bronkodilatör etkisi vardır (52). Karvedilol α_1 -bloke edici etkili ve antioksidan özellikli selektif olmayan beta-blokerdir. KOAH'lı hastalarda iyi tolere edilmesi α_1 -bloke edici etkisine bağlı olabilir. Astımlı hastalarda kötü toleransı α_1 -bloke edici etkisinin beta-blokaıdan kaynaklanan bronkokonstriksiyonu azaltmada yetersiz kaldığını gösterir.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri

Son on yılda yapılan çalışmalarda kalp yetmezliğinde ADE inhibitörü kullanımının hastalarda nörohumoral aktivasyonu azalttığı, sol ventrikül dilatasyonunu azalttığı ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (53,54). ADE inhibitörleri genellikle iyi tolere edilir fakat hastaların yaklaşık %0.2 ile %30'unda ve kadınlarda daha fazla olmak üzere ilaca bağlı öksürük görülmektedir (55-57). ADE inhibitörüne bağlı öksürük p maddesi ve bradikininin solunum sisteminde birikmesi sonucu öksürük reflekslerinin uyarılmasına bağlıdır (56-58). ADE inhibitörleri kinin birikmesi ADE gibi kininazları da bloke ederek yol açarlar. Anjiyotensin II tip 1 (AT1) reseptör antagonistlerinin ADE inhibitörü kullanan ve öksürük öyküsü olan hipertansif hastalarda öksürük yapmadığı gösterilmiştir (59,60). AT1 reseptör blokerlerinin kalp yetmezliğinde kullanıldığı ve olumlu sonuçlar alınan çalışmalar vardır (61). ADE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda AT1 antagonistleri kullanılabilir.

Amiodaron

Kalp yetmezliğinde sıklıkla rastlanan sorunlardan biri aritmidir. Gerek supraventriküler gerekse ventriküler aritmiler hastalığın seyri esnasında ortaya çıkar. Özellikle postinfarktüs hastalarda ventrikül fonksiyonu bozukken tip 1 antiaritmiklerin verilmesinin mortaliteyi arttırdığı CAST çalışmasında gösterilmiştir (62). Bu hastalarda beta-bloker veya amiodaron kullanımının daha güvenli olduğu düşünülmektedir. Yine bu hastalarda eğer ventriküler taşikardi atakları oluyorsa kardiyoverter-defibrilatör takılmasının mortaliteyi olumlu yönde etkilediği MADIT çalışmasında gösterilmiştir (63). Amiodaronun çok sayıda yan etkisi vardır. Hemen hemen bütün organ sistemleri amiodarondan etkilenir. Korneada mikro depolanmalar, tiroid fonksiyonlarında bozulma, deride depolanmaya bağlı fotosensitivite, hepatit ve akciğer toksisitesi sık görülen yan etkileridir. Akciğer toksisitesi en ciddi olanıdır, bir çalışmada altı gün ile 60 ay içinde 573 hastanın 33'ünde görülmüş ve hastaların üçü ölmüştür. Mekanizması kesin değildir, hipersensitiviteye veya yaygın fosfolipidozise bağlı olabilir (64). Dispne, kuru öksürük ve ateş şikayetleri ile birlikte raller, hipoksi, pozitif galyum sintigrafisi, azalmış karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)

ve radyografik infiltrasyon tespit edilir (65,66). Akciğerde infiltratif değişiklikler görüldüğünde amiodaron kesilmelidir. Kortikosteroidler denenebilir fakat kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilememiştir. Fark edilmemiş akciğer tutulumu infiltrasyona ilerlerse, %10 mortalitesi vardır. Akciğer grafileri, solunum fonksiyon testleri, DLCO ilk yılda üç ayda bir, daha sonra senede iki kez tekrarlanmalıdır. Günlük 300 mg'ın altında idame dozlarda akciğer toksisitesi nadirdir. İleri yaş, yüksek idame dozu ve ilaç başlanmasından önce azalmış DLCO akciğer toksisitesi gelişmesi için risk faktörleridir.

Diüretikler

Loop diüretikleri furosemid, bumetanid ve tiazidler Na-K-Cl transport aktivitesini inhibe ederler (67,68). Na-K-Cl taşıyıcıları Na, K ve Cl iyonlarını elektiriksel olarak nötral durumda hücre içi ve dışına nakleden membran proteinleridir. Taşıyıcı düzenlemesi yüksek oranda doku özgündür, belki de farklı Na-K-Cl taşıyıcılarının izoformlarının bulunmasına bağlıdır (69). Na-K-Cl taşıyıcıları hava yolu düz kaslarında potasyumun hücre içi ve dışı hareketinden sorumludur. Na-K pompası inhibisyonu Na-K-Cl çıkışını uyarır, sonuçta hücre içi sodyum miktarında artış gelişir. Bu bulgular niçin tiazid diüretiklerin hava yolu fonksiyonu üzerinde belirgin yan etkilerinin olmadığını açıklar ve astımlı hastalarda başlangıç tedavisi seçeneği olarak düşünülmemelidir. Loop diüretiklerin periferik vasküler direnci düşürücü etkileri zayıf olduğu için antihipertansif ilaç olarak kullanılması uygun değildir. Diüretikler mukus üretimini de engelleyebilir (70). Tiazid diüretikler KOAH'lı hipertansiflerde dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü potasyum kaybettiren diüretikler hipoventile olan hastalarda CO₂ retansiyonunu artırır ve kortikosteroid alan hastalarda hipokalemiyi artırırlar. Ek olarak beta-agonistler diüretiklere bağlı hipokalemiyi artırırlar.

KOAH'lı kronik respiratuar asidozu olan veya kortikosteroid veya beta-agonist alan hastalara potasyum kaybettiren diüretik verildiği zaman yakın elektrolit düzeyi takibi gerekmektedir, tedaviye potasyum eklenmesi veya tercihan potasyum tutucu ajanlar verilmesi düşünülmemelidir (71). Fakat her ne kadar KOAH'lı hastalarda tiazidler potansiyel olarak tehlikeli görünse de diüretiklerle çok az yan etki rapor edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316:1429-35.

2. Chua TP, Coats AJS. The lungs in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:882-7.
3. Guazzi M, Agostoni P, Natturri M ve ark. Pulmonary function, cardiac function, and exercise capacity in a follow-up of patients with congestive heart failure treated with carvedilol. *Am Heart J* 1999;138:460-7.
4. Dimopoulou I, Dagano M, Tsintzas OK, Tzelepis GE. Effects of severity of long-standing congestive heart failure on pulmonary function. *Respir Med* 1998;92:1321-5.
5. Ohar J, Osterlah J, Ahmed N, Miller L. Diffusing capacity decreases after heart transplantation. *Chest* 1993;103:857-61.
6. Yurchyak PM. Cardiac problems in the pulmonary patient. In: Fishman AP (ed). *Pulmonary Diseases and Disorders*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1988.
7. Stevenson LW. The limited availability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884-8.
8. Mulrow C, Lucey C, Farnett L. Discriminating causes of dyspnea through the clinical examination. *J Gen Intern Med* 1993;8:383-92.
9. Schmitt B, Kushner M, Wiener S. The diagnostic usefulness of history of the patient with dyspnea. *J Gen Intern Med* 1986;1:386-93.
10. Stevenson LW, Braunwald S. Recognition and Management of Patients with Heart Failure. *Primary Cardiology*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1998:310-29.
11. Ingram RH Jr, Braunwald E. Dyspnea and pulmonary edema. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994.
12. Rajesh KA, Keyvan R, Bruno D ve ark. A new method for the rapid separation of cardiac vs pulmonary dyspnea. *Chest* 1999;4:1100-7.
13. Brown LH, Gough JE, Seim R. Can quantitative capnometry differentiate between cardiac and obstructive causes of respiratory distress. *Chest* 1998;113:323-6.
14. Grantham JA, Borgeson DD, Burnett JC. BNP: Pathophysiological and potential therapeutic roles in acute congestive heart failure. *Am J Physiol* 1997;92:1077-83.
15. Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994;235:561-76.
16. Maeda K, Takayoshi T, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135:825-32.
17. Cheung BMY, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiac disease. *JAMA* 1998;280:1983-4.
18. Davis M, Espiner E, Richards G ve ark. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet* 1994;343:440-4.
19. Omland T, Bonarjee VVS, Lie RT, Caidahl K. Neurohumoral measurements as indicators of long term prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;76:230-5.
20. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P ve ark. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001;111:274-9.

21. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R ve ark. Utility of b-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of CHF in an urgent care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-85.
22. Kazanegra R, Chen V, Garcia A ve ark. A rapid test for B-type natriuretic peptide (BNP) correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: A pilot study. *J Card Failure* 2001;7:21-9.
23. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P ve ark. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
24. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y ve ark. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:202-8.
25. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: I. Mortality results. *JAMA* 1982; 247:1707-14.
26. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304:801-7.
27. Aarons R, Nies A, Gal J ve ark. Elevation of β -adrenergic receptor density in human lymphocytes after propranolol administration. *J Clin Invest* 1980;65:949-57.
28. Psaty B, Koepsell T, Wagner E ve ark. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of β -blockers. *JAMA* 1990; 263:1653-7.
29. Lulich K, Goldie R, Ryan G ve ark. Adverse reactions to β_2 -agonist bronchodilators. *Med Toxicol* 1986;1:286-99.
30. Wong C, Pavord I, Williams J ve ark. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. *Lancet* 1990; 336:1396-9.
31. Strauss M, Reeves R, Smith D ve ark. The role of cardiac receptors in the hemodynamic response to a beta-2 agonist. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:108-15.
32. Todd GL, Baroldi G, Pieper GM ve ark. Experimental catecholamine-induced myocardial necrosis, II: Temporal development of isoproterenol-induced contraction band lesions correlated with ECG, hemodynamic and biochemical changes. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:647-56.
33. Joseph X, Whitehurst VE, Bloom S ve ark. Enhancement of cardiotoxic effects of beta-adrenergic bronchodilators by aminophylline in experimental animals. *Fundam Appl Toxicol* 1981;1:443-7.
34. Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L ve ark. Bronchodilators and acute cardiac death. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1598-602.
35. Au D, Lemaitre R, Curtis J ve ark. The risk of myocardial infarction associated with inhaled β -adrenoceptor agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:827-30.

36. Martin RM, Dunn NR, Freemantle SN ve ark. Risk of non-fatal cardiac failure and ischaemic heart disease with long acting β_2 -agonists. *Thorax* 1998;53:558-62.
37. Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L ve ark. Bronchodilators and acute cardiac death. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1598-602.
38. Hirono O, Kubota I, Minamöhiba O ve ark. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with bronchial asthma with long-term oral β_2 -adrenoceptor agonists. *Am Heart J* 2001;142:11.
39. Packer M, Bristow M, Cohn J ve ark. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
40. The Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-80.
41. Lechat P, Dargie H, Erdmann E ve ark. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
42. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B ve ark. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalisations and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295-302.
43. Guazzi M, Agostoni P, Natturri M ve ark. Pulmonary function, cardiac function, and exercise capacity in a follow-up of patients with congestive heart failure treated with carvedilol. *Am Heart J* 1999;138:460-7.
44. Lawless C, Malinowska K, Mullen G, Mendez J. Can beta blockers be safely titrated in patients with abnormal pulmonary function tests? *J Heart Lung Transplant* 2000;19:73-4.
45. Jain P, Kavuru MS, Emerman CL, Ahmad M. Utility of peak expiratory flow monitoring. *Chest* 1998;114:861-76.
46. Kotlyar E, Keogh MA, Peter S ve ark. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:1290-5.
47. Goldie RG, Paterson JW, Whel KM. Adrenoceptors in airways smooth muscle. *Pharm Ther* 1990;48:295-322.
48. Mathe AA, Astrom A, Persson NA. Some bronchoconstricting and bronchodilating responses of human isolated bronchi: Evidence for the existence of alpha-adrenoceptors. *J Pharm Pharmacol* 1971;23:905-10.
49. Griffin JP, Kamburoff PL, Prime FJ, Arbab AG. Thymoxamine and airways obstruction. *Lancet* 1972;1(7763):1288.
50. Patel KR, Kerr JW. The airways response to phenylephrine after blockade of alpha and beta receptors in extrinsic bronchial asthma. *Clin Allergy* 1973;3:439-48.
51. Snashall PD, Boothe FA, Sterling GM. The effect of alphaadrenoreceptor stimulation on the airways of normal and asthmatic man. *Clin Sci Mol Med* 1978;54:283-9.
52. Malerba M, Agabiti-Rosei E. Respiratory effects of antihypertensive agents acting on alpha adrenergic receptors. *Recenti Prog Med* 1991;82:682-5.

53. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
54. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
55. Fletcher AE, Palmer AJ, Bulpitt CJ ve ark. Cough with angiotensin converting enzyme inhibitors: How much of a problem? *J Hypertens* 1994;12(Suppl 2):43-7.
56. Tomlinson B, Young RP, Chan JCN ve ark. Pharmacology-epidemiology of ACE inhibitor-induced cough. *Drug Saf* 1997;16:150-1.
57. Furuya K, Yamaguchi E, Hirabayashi T ve ark. Angiotensin-I-converting enzyme gene polymorphism and susceptibility to cough. *Lancet* 1994;343:354 (Letter).
58. Semple PE. Putative mechanisms of cough after treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens* 1995;13(Suppl 3):17-21.
59. Tanser PH, Campbell LM, Carranza J ve ark. Candesartan cilexetil is not associated with cough in hypertensive patients with enalapril-induced cough. *Am J Hypertens* 2000;13:214-8.
60. Paster RZ, Snavely DB, Sweet AR ve ark. Use losartan in the treatment of hypertensive patients with a history of cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin Ther* 1998;20:978-89.
61. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO ve ark. Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414-21.
62. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:227-333.
63. Moss AJ. Background, outcome and clinical implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. *Am J Cardiol* 1997;80:28.
64. Bedrossian CW, Warren CJ, Ohar J ve ark. Amiodarone pulmonary toxicity: Cytopathology, ultrastructure, and immunocytochemistry. *Ann Diagn Pathol* 1997;1;47.
65. Ulrik CS, Backer V, Aldershvile J ve ark. Serial pulmonary function tests in patients treated with low-dose amiodarone. *Am Heart J* 1992;123:1550.
66. Jessurun GA, Boerma WG, Crijns HJ. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: Predisposing factors, clinical symptoms and treatment. *Drug Safety* 1998;18:339.
67. Rhoden KJ, Douglas JS. Evidence of Na-K-Cl cotransport in airway smooth muscle. *Am J Physiol* 1995;268:551-7.
68. Mastroianni N, De Fusco M, Zollo M ve ark. Molecular cloning, expression pattern, and chromosomal localization of the human Na-Cl thiazide-sensitive cotransporter (SLC12A3). *Genomics* 1996;35:486-93.
69. Haas M. The Na-K-Cl cotransporters. *Am J Physiol* 1994;267:869-85.

70. Krane NK, Wallin JD. Managing the elderly patient with both hypertension and pulmonary disease. *Geriatrics* 1987;42:45-9.
71. Hill NS. Fluid and electrolyte considerations in diuretic therapy for hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1986;146:129-33.

Astım ve Psikiyatri

Dr. Tolga İ. TURGUT, Doç. Dr. M. Kâzım YAZICI

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı

"Günümüzün bu büyük yaransı hekimler ruhu bedenden ayırıyorlar".

PLATON

Bir insanın sık iç geçirmesine bakılarak kederli veya bunaltılı, hızlı nefes alıp vermesine bakılarak heyecan veya panik içinde, yavaş ve düzenli solumuna bakılarsa sakin olduğu düşünülebilir. Gerçekten bir insanın solunum şekli duygulanımı hakkında kabaca fikir verebilir. Ancak soluk alıp vermedeki değişiklikleri her zaman duygulanıma bağlamamak gerekir. Solunumdaki değişiklikler bir solunum yolu hastalığının ipuçları olabilir veya hastalığa bağlı solunum yetersizliği bireyin duygulanımının değişmesine sebep olmuş olabilir. Bu nedenle solunumun sadece sıklığına veya şekline değil, hırıltılı nefes alıp verme veya dudaklarda morluk gibi diğer solunum yetmezliği belirtilerine de bakmak gerekir.

Hipoksi, ağır egzersizler, ani torakoabdominal travmalar ve korku gibi durumlarda nefes darlığı ortaya çıkabilir. Nefes darlığı, gaz alışverişi normal sınırlar içindeyken de görülebilir. Kronik bronşit, astım ve amfizemde nefes vermek için mekanik güce ihtiyaç duyulduğundan nefes darlığı ortaya çıkmaktadır. Hastanın nefes darlığının şiddetiyle ilgili değerlendirmesi, yaşam kalitesi ve işlev düzeyini etkiler (1). Nefes darlığının şiddetinin algılanışı, kişinin duygu durumu, hiperventilasyon, felaket beklentisi, nefes darlığından korkma ve bu belirtiyeye hastanın atfettiği anlamla ilişkili bulunmuştur (2,3). Duygulanım, hava yolu kas tonusu üzerindeki etkisini otonom vagus siniri aracılığıyla gösterir (4). Duygulanımın etkisi özellikle daha geniş olan üst hava yolları üzerinde görülür. Sadece duygulanım solunumu değil, solunum da duygulanımı etkile-

mektedir. Kalp ve sindirim organlarının aksine, insan soluk alıp vermesini iradi olarak denetleyebilir. Soluk alıp verme yoluyla duygulanımın kontrol edilebilmesi, birçok bedensel ve ruhsal rahatsızlığın tedavisinde kullanılmaktadır. Meditasyon, yoga, sistematik duyarsızlaştırma ve gevşeme egzersizleri gibi davranışçı tedavi yöntemlerinde soluk alıp verme, tedavinin ana aracıdır.

Kronik hipoksinin, deliryum ve duygudurum değişikliklerine yol açtığı bilinmektedir (5). Kronik hipoksi yavaş geliştirse oksijen doygunluğu %60'a düşse bile beyin işlevlerinde çok az değişiklik görülür. Oksijen doygunluğunun bu düzeye ani düşmesi ise deliryum ile sonuçlanır. Kronik hipoksiye bağlı gelişen bilişsel işlev bozuklukları geriye dönüşlüdür. Kısmi karbondioksit basıncındaki (PaCO_2) ve asit-baz dengesindeki değişikliklerin beyin kan dolaşımı ve sinir sistemi işlevleri üzerinde ciddi etkileri vardır. Hiperkapni beyin omurilik sıvısında asidoza sebep olur. Görülen ruhsal belirtilerin şiddeti, oluşan asidoz düzeyi ile ilişkilidir. PaCO_2 'deki ani yükselmeler bilinç bulanıklığına yol açarken, kronik hiperkapni olan hastalar $\text{PaCO}_2 > 90$ mmHg olsa bile uyanık kalabilirler. Kronik hiperkapni, baş ağrısı, uyku hali, güdülenme eksikliği ve bilişsel işlevlerde körelmeye neden olur (6). Hipokapni de hatırlama ve tekrarlama yetisinde bozulmaya neden olmaktadır.

Ruhsal Rahatsızlıklarda Solunum

Depresyonu olan hastalar solunan havadaki CO_2 miktarı arttığında soluk alıp verme hızını arttıramazlar. Depresyondaki bireylerin soluk alıp verme hızları yavaşlar, istirahat sonu tidal hacimleri azalır ve PaCO_2 artar. Artmış CO_2 ve azalmış O_2 basıncına rağmen depresyonda olan bireyler, dakikadaki havalanma miktarını arttırarak dengeyi sağlayıcı düzenekleri harekete geçiremezler (7,8).

Tidal hacimdeki değişiklikler ve artmış solunum hızı, 'savaş veya kaç' yanıtının temel bileşenlerinden biridir. Bunaltılı hastaların solunum hızları daha yüksek, tidal hacimleri daha düşük, kontrollere göre nefes tutma süreleri daha kısadır. Bunaltılı hastalar yeterince hava alamamaktan, boğulma ve sıkıntı hissinden yakınır. Bunaltıya bağlı hiperventilasyon, beyin kan akımının azalmasına, baş dönmesine, depersonalizasyon yaşantısına neden olabilir. Soluk alıp verme güçlüğü, hava açlığı ve fobik belirtiler solunum yolu hastalığı olanlarda panik nöbetlerinin ipuçları olabilir. Bunaltı veya panik bozukluğu olan hastalar genellikle hipokapniktir; respiratuar alkaloz hızlı soluk alıp verme olmaksızın da oluşabilir. Hipokapninin kendisinin panik bozukluğu oluşturup oluşturmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Klein, panik bozukluğundaki temel sorunun, artmış PaCO_2 'ye, merkezi kemoreseptörlerdeki artmış duyarlılık olduğunu öne sürmüştür (9). Karbondioksit ile oluşturulan panik nöbetleri,

kendiliğinden oluşan nöbetlere çok benzese de, sağlıklı kontrollerin yaşadıkları huzursuzluk hissi nitelik olarak hastaların yaşadıklarından farklı olarak bildirilmiştir. Panik bozukluğu olan hastalar artmış PaCO₂'ye kontrollere göre daha çabuk ve daha güçlü bir yanıt oluştururlar. Bu, CO₂'ye karşı artmış duyarlılığı düşündürmektedir (10). Bu varsayımı destekleyen önemli bir başka bulgu da trisiklik antidepresanlar, klonazepam ve alprazolam gibi etkili antipanik ilaçlarla karbondioksit tarafından oluşturulan panik nöbetlerinin tedavi edilebilmesidir (11).

PSİKOSOMATİK BOZUKLUK KAVRAMI

Tarihsel Süreçte Psikosomatik Kavramının Gelişimi

Zihin-beden ilişkisi tarih boyunca hekimlerin ilgisini çekmiştir. Nedensellik ile ilgili terminoloji ve kuramlar, çağın tıbbi bilgisini yansıtacak şekilde yüzyıllar içinde değişmiş olsa da günümüzün psikosomatik kavramı içinde yer alan klinik durumların tarihin her döneminde var olduğu görülebilir.

Tarih öncesinden beri beden ve ruhun karşılıklı etkileşim içinde olduğu kabul edilmektedir. İlk topluluklarda hastalıklara bedene giren kötü ruhların sebep olduğu ve tedavinin kötü ruhun çıkarılmasıyla sağlanabileceğine inanılırdı.

Hastalıklara psikosomatik bakış açısı değişerek eski Yunan ve Roma döneminde de sürmüştür. Galen, duyguların hastalıkların oluşmasında önemli olduğunu kabul ediyor, bütün hastalıkların beden sıvılarındaki değişikliklerden kaynaklandığını düşünüyordu. Psikosomatik tıp görüşünü benimseyenler, modern tıbbın bütünleştirici modeli olan biyopsikososyal modelin oluşmasını geciktirdiği ve zihin-beden ikiciliğini yarattığı için Descartes'ı mahkum etseler de, Descartes'ın söyledikleri dikkatli olarak incelendiğinde zihin ve bedeni kesin bir şekilde ayırmadığı; zihin ve beden güçlerinin karşılıklı etkileştiğini, etkileşme yeri olarak da pineal bezi tarif ettiği görülür. Descartes'in açıklamalarıyla, birçok duygulanımın bedendeki bazı değişiklikler nedeniyle ortaya çıktığı, daha mantıklı ve bilimsel bir temele oturmuştur.

Psikosomatik sözcüğünü, ilk kez Heinroth, 1818 yılında uykusuzluğu açıklamak için kullanmıştır. Ancak 19. yüzyılda bilim dünyasına hakim olan bakış açısı nedeniyle psikosomatik yerine "psikofizyolojik" teriminin kullanıldığı görülür. Freud'un bedensel belirtilere ilgisi daha çok konversiyon histerisi ile sınırlıdır. Alexander, psikosomatik bozuklukları konversiyon bozukluklarından ayırmıştır. Psikosomatik hastalıklarda histerik konversiyondan farklı olarak, özgül psikodinamik çatışmaların yarattığı özgül zorlanmaların hedef organlarda özgül fizyolojik bozukluklara yol açtığını öne sürmüştür. Alexander, özgül-

lük kuramı ile **astım, peptik ülser, ülseratif kolit, romatoid artrit, hipertansiyon, nörodermatit ve hipertiroidin** içinde bulunduğu yedi hastalığı açıklamaya çalışmıştır. Alexander'ın psikosomatik özgülük kuramıyla psikosomatik hastalıkların, biyolojik kalıtsal yatkınlık ile toplumsal ve çevresel koşulların etkileşmesi sonucunda meydana gelen fizyolojik bozukluklar olduğunu belirttiği, günümüzün biyopsikososyal modeline yakın bir anlayışı dile getirdiği yaşadığı dönemin hakim psikanalitik anlayışı içinde gözden kaçırılmıştır. Meyer, psikolojik ve biyolojik süreçlerin karşılıklı olarak dinamik bir şekilde birbirini etkilediğini düşünmüştür. Bu anlayış psikiyatride hâlâ etkisini sürdürmektedir. Meyer, hastanın hastalığının anlaşılması için yaşamının gelişimsel, ruhsal, toplumsal, çevresel ve fizyolojik yönlerinin incelenmesi gerektiğini önerir. Meyer'in izleyicilerinden Helen Dunbar, koroner arter hastalığında "A Tipi" kişiliği tarif etmiştir. Psikosomatik hastalıklarla ilgili diğer kişilik profillerini de tarif eden Dunbar, modern psikosomatik tıbbın kurucusu sayılır.

Pavlov'un deneyleri, Cannon'un çeşitli duyguların fizyolojik etkilerini uzak organlarda göstermesini ve bunların otonom sinir sistemi ile ilişkisini bulması psikosomatik tıba büyük katkılar sağlamıştır (12).

Psikosomatik tıp, ruhsal etkenlerle fizyolojik olayların ilişkisini hem genel hem de hastalıklar temelinde araştıran bilim dalıdır. Felsefi açıdan hasta tedavi ve bakımına psikososyal müdahalelerin dahil edilmesini vurgular. Zihin-beden ikiciliğinden kaynaklanan bölünme nedeniyle psikosomatik ile ilgili kavramsal sorunlar 20. yüzyılda da devam etmiştir. Psikosomatik kavramı hâlâ çoğu hekim tarafından yanlış kullanılmakta ve yanlış anlaşılmaktadır. Birçok hekim psikosomatik dendiğinde, hastanın hastalığını abarttığını veya bir hastalığı olmadığı halde tedavi peşine düştüğünü düşünmektedir. Bu hastalarla karşılaştıklarında hekimlerin aklına gelen yapma bozukluklar ve temaruzdur. Ancak bu bozukluklar sanıldığı kadar aksine genel tıp uygulaması içinde en-der karşılaşılabilecek bozukluklardır.

Psikosomatik tıbbın sınırlarının çizilmesi giderek zorlaştığı için güncel tanı sınıflandırmalarında son 20 yılda önemli değişiklikler yapılmıştır. Hem Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün sınıflandırma sistemi (Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması, 10. baskı; ICD-10) hem de Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırma sisteminde (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, dördüncü baskı; DSM-IV) benzer bir yöntemle psikosomatik tıp iki bölüme ayrılmıştır. DSM-IV'teki sınıflandırmaya bakılacak olursa bedensel yakınma ve belirtilerle giden ancak yapılan incelemelerde herhangi bir bulgu veya açıklama-ya ulaşılamayan bozukluklar "Somatoform Bozukluklar" başlığı altında soma-

tizasyon bozukluğu, farklılaşmamış somatoform bozukluk, konversiyon bozukluğu, hipokondriyazis, kronik ağrı bozukluğu, beden dismorfik bozukluğu ve başka türlü adlandırılmayan somatoform bozukluk olarak sıralanmıştır. "Tıbbi durumu etkileyen ruhsal etkenler" başlığı altında ruhsal etkilerle başlayan, şiddetlenen veya sürüp giden rahatsızlıklar toplanmıştır (13). Günümüz tıbbının biyopsikososyal anlayışına göre hemen hemen her hastalığın başlangıç veya gidişinde ruhsal etkenlerin etkili olduğu daha önce belirtilmiştir. DSM-IV'ün tıbbi durumu etkileyen ruhsal etkenler başlığı altında topladığı rahatsızlıklara ait bazı örnekler şunlardır:

1. Dahili hastalığı etkileyen ruhsal bir rahatsızlık: Miyokard infarktüsünden sonra iyileşmeyi geciktiren majör depresyon.
2. Tıbbi durumu etkileyen ruhsal belirtiler: Cerrahi iyileşmeyi geciktiren depresyon belirtileri, astım nöbetini alevlendiren bunaltı.
3. Tıbbi durumu etkileyen kişilik özellikleri veya başa çıkma yolları: Ameliyata ihtiyacı olduğunu inkar eden kanser hastası.
4. Tıbbi durumu etkileyen uygunsuz davranışlar: Egzersiz yapmama, korunmadan cinsel ilişki, aşırı yemek yeme, verilen perhize uymama.
5. Tıbbi durumu etkileyen strese bağlı fizyolojik yanıtlar: Peptik ülserin stresle alevlenmesi, aritmi, migren ya da gerilim tipi baş ağrısı, hipertansiyon.
6. Diğer ruhsal etkenler: Kişilerarası, kültürel veya dini etmenler.

Görüldüğü üzere günümüzde birçok psikosomatik kavram modern tıbbın bir parçası olmuştur. Stres, stresle baş etme, toplumsal destek, davranışsal risk etkenleri, eğitim ve gevşeme modern tıpta sık sözü edilen kavramlardır. Bir grup hastalığı psikosomatik hastalıklar olarak ayırmak yerine hekimler bütün tıbbi rahatsızlıkların tanı ve tedavisinde psikososyal etmenlerin rolünü göz önünde bulundurarak tedavi planlarını buna göre yapmalıdırlar.

Bir Psikosomatik Hastalık Olarak Astım

Sık olarak karıştırıldığından ilk olarak **psikosomatik** ve **konversiyon** terimleri açıklanacaktır. Karışıklığın nedenlerinden biri gerek konversiyon gerekse psikosomatik belirtilerin tarihsel olarak bilinç dışı çatışmaların bedensel belirtiler olarak ifade edilmesi biçiminde açıklanmasıdır. Hekimlerin karşılaştığı ruhsal nedenlere bağlı bedensel değişikliklerin ancak küçük bir bölümü kon-

versiyon belirtileridir. Konversiyon bozukluğunda bilinen bir nörolojik veya dahili rahatsızlık olmaksızın bir veya birden çok nörolojik belirti görülür. Psikanalitik kurama göre konversiyon belirtileri bastırılmış bilinç dışı çatışmaların yol açtığı bunaltının bedensel belirtilere dönüştürülmesiyle ortaya çıkmaktadır. Belirtilerin simgesel anlamı vardır. Psikosomatik belirtiler ise otonom sinir sistemi tarafından sınırlendirilen organlarda gerginliğin yol açtığı uzun süreli fizyolojik değişikliklerle ortaya çıkar. Bu organların özgül ruhsal anlamı yoktur.

Bir bakıma bütün hastalıkların psikosomatik olduğu söylenebilir. Örneğin; trafik kazasına bağlı bir yaralanmada dikkat dağınıklığı gibi bir ruhsal neden göz ardı edilemez. Anatomik ve fizyolojik değişikliklerle seyreden bütün hastalıklar ve bütün beden işlevleri organizmanın o andaki duygusal durumunun etkisi altındadır (14). Solunum ritmindeki değişiklikler; özellikle geçici duraksamalar, göğüs kafesinin farklı kısımlarının solunuma farklı ve düzensiz katılması, solunum işlevine ruhsal değişikliklerin sürekli ve küçük etkileridir. Solunumdaki bu sürekli değişiklikler, hafif düzeyde bunaltının göstergesidir. Solunum ritmindeki değişiklikler, bazen birey tarafından bir tür boğulma hissi olarak algılanabilir. Bronş astımıyla ilgili ilk psikanalitik açıklamalar, astım nöbetinin bastırılmış bunaltı veya öfkenin eşdeğeri olduğu yönündedir. Alexander ve French, astımın bağımlı kişilerde anneden ayrılma tehdidine karşı bir tepki ve astım krizinin anneye gönderilen bir yardım çağrısı olduğunu öne sürmüşlerdir (15,16).

Günümüzde, astıma yatkın kişilik özellikleri gösteren bireylerin astıma yakanacağı veya astım nöbetlerinin bilinç dışı çatışmalar sonucu ortaya çıktığı görüşleri doğrulanabilir olmadıkları için tamamen terk edilse de, astımın gidişinde bunaltı, depresyon veya kişilik bozuklukları gibi ruhsal etmenlerin önemli bir rol oynadığı herkes tarafından kabul edilmektedir. Bu konuya aşağıda daha ayrıntılı değinilecektir.

STRES TEORİSİ

Stres kavramı psikosomatik kuramın gelişmesinde merkezi bir işlev görmüştür. Cannon'un stres modeli, bir hayvanın uyum sağlayabileceğinden fazla bedensel veya duygusal uyarana altında kalması halinde gerileceği düşüncesine dayanır. Selye, hayvanlarla yaptığı çalışmalarda hayvanın birbirinden farklı birçok uyarana aynı tepkiyi verdiğini gözlemleyerek bu ortak yanıtı **genel uyum sendromu** adını vermiştir. Selye, genel uyum sendromunun üç evreden oluştuğunu ileri sürmüştür. Birinci evre alarm tepkisi, ikinci evre uyum ideal olarak gerçekleştiği direniş evresi, üçüncü evre kazanılmış uyum veya direncin kaybolduğu tükeniş evresidir. Selye'nin hayvan çalışmalarında

ulaştığı sonuçları insan çalışmalarında tekrarlamak, insanlarda stresin hayvanlardakine benzer davranışsal ve fizyolojik boyutlarının yanı sıra tamamen öznel olarak yaşanan ruhsal boyutunun da bulunması nedeniyle mümkün olmamıştır. Stres doğuran bir dış uyarana nasıl içsel bir yanıt oluşturulduğu sorusu psikosomatik hastalıkları açıklayacak kilit sorudur.

Mahl'e göre özgül olmayan genel bir psikolojik stres, özgül incinebilirliği olan bir organda bilinmeyen bir yolla psikosomatik hastalığı oluşturmaktadır. Wolff ve arkadaşları, ailenin parçalanması, duygusal olarak yoksun bırakılmak, nesne kaybı, ayrılık, işsizlik gibi bireyin güvenliğini tehdit edici olarak algıladığı bir duruma uyum sağlama yeteneğinin kaybı sonucunda hastalıkların ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir. Uyum yeteneğinin kaybının, psikofizyolojik yanıtın niteliğini ve şiddetini belirlediğini vurgulamışlardır. Engel ve Schmale çoğu hastada hastalığın, "bırakma (kendini koyverme) veya bırakılma" durumunda ortaya çıktığını gözlemleyerek, bireyin ümitsizlik ve çaresizliğinin strese uyum yeteneğini bozarak hastalığa yol açtığını ileri sürmüşlerdir (17). Strese karşı oluşturulan biyolojik yanıt hakkında birçok farklı tıp alanında çalışmalar hızla devam etmektedir. Strese maruz kalındığında salınan hormon ve nöropeptidlerin hem beyin hem de çevre dokularda oluşturdukları etkiler araştırılmaktadır. Stresin hayvan modellerinde, infeksiyon, otoimmün hastalıklar ve kansere karşı duyarlılık oluşmasında stresin zamanının ve süresinin önemli olduğu bulunmuştur.

Her ne kadar duygusal etmenlerin ve stresin bağışıklık sistemini ilgilendiren hastalıklarla ilişkisi kesin olarak gösterilememiş olsa da psikososyal etmenlerin tıbbi hastalıkların gidişini etkilediğine ilişkin yeterince kanıt birikmiştir. Ramirez ve arkadaşları, ağır yaşam zorluklarının kadınlarda meme kanseri nüksünü yaklaşık olarak altı kat arttırdığını göstermişlerdir (18). Günlük yaşam stresi dışında ağır zorlanmaya maruz kalmış "Human Immunodeficiency Virus (HIV)" infeksiyonu ve depresyonu olan erkeklerde hastalığın daha hızlı ilerlediği, natural killer hücrelerinin ve CD8+ T-hücrelerinin daha hızlı azaldığı görülmüştür (19). Bu bulgular stres oluşturan yaşam olaylarının bağışıklık sistemini etkileyerek hastalığın gidişini değiştirdiği varsayımını desteklese de bu konuda kesin birşey söylemek için henüz erkendir. Yukarıda sözü edilen çalışmaların bağışıklık sistemi esnekliğini kaybetmiş bireylerde yapıldığı göz önünde bulundurularak bulguların başka hasta topluluklarına genellenmesinde temkinli olunmalıdır.

Astım ile ruhsal zorlanma ve stresli yaşam olayları arasında güçlü bir bağ vardır. Astım nöbetlerinin şiddeti ile depresyon, panik nöbetleri, acil servisle-

re başvuru sayısı ve bireyin kendi ölüm riskini değerlendirmesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bunaltı düzeyi yüksek astım hastalarının kliniğinin daha ağır olduğu bilinmektedir, ancak iki olgu arasında nedensel ilişki kurmak zordur (20). Stres etkeni olarak standartlaştırılmış bir bilgisayar ödevinin kullanıldığı kontrollü bir çalışmada, astımı olan ergenler sağlıklı ergenlerle karşılaştırılmıştır. Nesnel olarak ölçülen hiçbir akciğer işlevinde değişiklik olmadığı halde, stres etkeni sonrası bütün astım hastaları soluk alıp vermekte güçlük çekmeye başlamışlar, kendilerini bedence kötü hissetmişlerdir (21). Bu bulgu, özellikle duygusal açıdan ağır zorlanma ve baskı altında olan astım hastalarının acil servislere niçin sık başvurduğunu açıklayabilir.

ASTIMLILARDA GÖRÜLEN RUHSAL RAHATSIZLIKLAR

Dahili rahatsızlığı olan bireylerde ruhsal hastalıklar daha sık görülür. Bedensel hastalığı olanlarda olmayanlara göre depresyon iki-üç, panik ve somatizasyon bozukluğu 10-20, madde kötüye kullanımı üç-beş kat fazla görülmektedir.

Akciğer hastalığı olanlarda görülen ruhsal sorunlar; akut enfeksiyon ya da solunum yetmezliğine bağlı olarak gelişen akut veya kronik ensefalopatiler ile tedavide kullanılan bronkodilatörler, yüksek dozda prednizon, öksürük ilaçları ve benzodiazepinlerin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerine bağlıdır. Astım hastalarında eşlik eden ruhsal bir rahatsızlığın olması, astım tedavisine iyi uyum göstermemeleri ve astımın iyi kontrol edilememesi ile ilişkili bulunmuştur (22).

Bunaltı Bozuklukları

Panik bozukluğunda, kendiliğinden gelişen yineleyen beklenmedik panik nöbetlerine agorafobi (yalnız dışarı çıkamama, kalabalığa girememe, otobüse binememe) eşlik eder yahut etmez. Buna göre agorafobi ile birlikte veya agorafobi olmadan panik bozukluğu tanısı konur. Tanı koyabilmek için aynı zamanda en az bir ay süreyle başka nöbetlerin de olacağına ilişkin sürekli kaygı duyulması, nöbetin yol açabilecekleri (kontrolünü kaybetme, kalp krizi geçirme, boğulma, çıldırma gibi) ile ilgili olarak ciddi endişe duyulması veya nöbetle ilişkili olarak belirgin davranış değişikliklerinin olması ölçütlerinden en az birinin olması gerekir. DSM-IV'e göre panik nöbeti belirtileri Tablo 23'te verilmiştir (13). Panik nöbeti tanısının konabilmesi için de, 10 dakikada en yüksek düzeyine ulaşan yoğun korku veya huzursuzluğa Tablo 23'te sıralanan belirtilerden en az dördünün eşlik etmesi gerekir.

Panik bozukluğu ve agorafobi, astım hastalarında sağlıklı topluma göre daha sık görülür. Astım hastalarının yaklaşık %30'unda yukarıda sıralanan belirtilerden bir veya birkaçı veya fobik belirtiler görülmekle birlikte bu hastaların

Tablo 23. Panik nöbeti belirtileri.

- Çarpıntı, kalp atımlarını duyumsama ya da kalp hızında artma olması
- Terleme
- Titreme ya da sarsılma
- Nefes darlığı ya da boğuluyor gibi olma duyumları
- Soluğun kesilmesi
- Göğüs ağrısı ya da göğüste sıkıntı hissi
- Bulantı ya da karın ağrısı
- Baş dönmesi, sersemlik hissi, düşecekmiş ya da bayılacakmış gibi olma
- Derealizasyon (gerçek dışılık duyguları) ya da depersonalizasyon (benliğinden ayrılmış olma)
- Kontrolünü kaybedeceği ya da çıldıracağı korkusu
- Ölüm korkusu
- Paresteziler (uyuşma ya da karıncalanma duyumları)
- Üşüme, ürperme ya da ateş basmaları

tamamında panik bozukluğu olduğu söylenemez. Astım ve panik bozukluğunun birlikte görülmesi yöntem sorunları nedeniyle farklı çalışmalarda %9.7-%22 gibi farklı oranlarda bulunmuştur (23). Ne var ki bu oranlar toplumdaki panik bozukluğu yaygınlığının (%1.7-2.6) çok üzerindedir. Astım hastalarında kimi zaman panik bozukluğu hem hastalar hem de hekimler tarafından fark edilmemekte, astımın alevlenmesi olarak değerlendirilmektedir.

Hiperventilasyon hem panik bozukluğunun hem de astım nöbetinin ortak belirtisi olduğu halde astım nöbetini de tetikleyebilir. Laktat infüzyon testleri, yüksek derişimde CO₂ solunması ve istemli hiperventilasyon yoluyla panik bozukluğu olan hastalarda panik nöbetleri ortaya çıkarılabilmektedir. Panik bozukluğunda beyin sapında arteryel CO₂ düzeyinin artmasına karşı aşırı hassasiyet olduğu düşünülmektedir. Göğüs duvarı ve trakea içi gibi birçok yerden duyu alan hipokampus ve parahipokampal alanlar beyin sapındaki merkezlerle bağlantı içindedir. Kemoreseptörler aracılığıyla algılanan hiperkapni ile ilgili uyarıların locus ceruleusa ulaşmasıyla hiperventilasyon gibi panik nöbetinin otonomik belirtileri ortaya çıkar. Astımda görülen panik belirtileri, nesnel olarak solunum işlevinde bozulma olmadığı halde, astım ilaçlarının gereğinden fazla kullanılmasına, sık ve uzun süreli hastanede yatmaya, gereksiz olduğu

halde steroid kullanılmasına neden olarak astımın gidişini olumsuz yönde etkileyebilir. Solunumu kontrol eden merkezlerdeki hiperaktivite, astım tedavisinde kullanılan teofilin, adrenerjik agonistler ve steroidler astım hastalarında panik nöbetlerini tetikleyebilir. Astım hastalarında panik bozukluğunun araştırılması, hastaların iyilik haline katkıda bulunacağı gibi panik bozukluğunun biyolojik ve ruhsal yönlerinin anlaşılmasına da katkıda bulunacaktır.

Hem astım hem de panik bozukluğu olan hastaların nefes darlığı ve bunalı nöbeti geçirme konusunda kaygılı bekleyişleri daha fazladır. Nefes darlığı korkusu da doğrudan astım nöbetini tetikleyebilir. Artmış bunalı düzeyinin, hastaneye yatış sayısı ve artmış ölüm oranını kestirebildiği bildirilmiştir. Olabilecek bir nefes darlığından ve boğularak ölmekten aşırı endişelendikleri için hastalar bazen hekim tarafından tedaviye destek olması için önerilen fiziksel egzersizleri yapmaktan dahi kaçınmaktadırlar.

Kolay endişelenen, duygusal olarak değişken, reddedilmeye duyarlı, zor bir durumla karşılaştığında kolay vazgeçen, sebat edemeyen astım hastalarının gereğinden fazla kortikosteroid ve bronkodilatör kullandığı, akciğer işlevinden bağımsız olarak daha uzun süre hastanede yattıkları bildirilmiştir. Panik bozukluğu olan bir astım hastası panik nöbeti belirtilerini astım belirtileri olarak değerlendirip gereğinden fazla kortikosteroid, betamimetik veya teofilin kullanırsa belirtiler yatışacağı yerde şiddetlenebilir. Astım hastalarında panik bozukluğu tanısı koyabilmek için nefes darlığı nöbetlerinde, tepe akım ölçümünün yapılması uygundur. Bu, hastaların belirtilerinin kaynağını anlamalarına yardımcı olacaktır.

Depresyon

Suçluluk duygusu, düşük benlik saygısı, yorgunluk, halsizlik, isteksizlik gibi depresyonun birçok belirtisi, çoğu kronik hastalıkta görülür ve kötü gidişle ilişkilidir. Astım hastalarında da diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi depresyon sık görülür. Ancak astım hastalarında görülen depresyonlarda bunalı ön plandadır, panik nöbeti benzeri bunalı nöbetleri sık görülür. Bunalıyı gidermek için solunum kapasiteleri zaten sınırlı olan bu hastalara, sık olarak anksiyolitikler yazılmaktadır.

Depresyon astımın gidişi üzerindeki olumsuz etkilerini farklı şekillerde gösterebilir. Kendini depresyonu nedeniyle değersiz hisseden hasta ilaçlarını akıtmaya başlayabilir. İlaç uyumunun bozulması astım nöbetlerini tetikleyebilir. Oluşan astım nöbetlerinin hastanın depresyon belirtilerini şiddetlendirmesiyle bir kısır döngü ortaya çıkar. Depresyona bağlı uyku bozuklukları veya dik-

kat dağınıklığı hastanın kendine yeterince bakamamasına sebep olur. Uyku-suzluk aynı zamanda hastanın hava yolu direncindeki değişiklikleri fark etme yetisinin azalmasına da sebep olabilir. Bilinç dışı intihar isteği hastanın kendini ihmal etmesine yol açarak astım için alması gereken önlemleri almamasına ve ilaç uyumunun bozulmasına yol açabilir. Bu nedenlerle depresyon astım hastalarında fark edilir edilmez hızla tedavi edilmesi gereken bir durumdur.

Yüksek Riskli Astım Hastaları

Astıma yatkın bir kişilik yapısının varlığı artık kabul edilmese de, var olan kişilik bozukluğu belirtileri ölümle sonuçlanabilecek ağır astım nöbetlerinin ortaya çıkmasına sebep olabilir. Yüksek düzeyde saldırganlık, astım belirtilerinin inkar edilmesi veya belirtilere karşı aldırmazlık ve psikoz belirtileri kötü sonlanma ve ölümcül astım nöbetleri ile ilişkili bulunmuştur (24).

Yoksulluk, yeterli düzeyde sağlık hizmetine ulaşamama, toplumsal desteğin zayıf olması, eğitim düzeyinin düşük olması, toz ve antijen yoğunluğu açısından gerekli önlemlerin alınmadığı ortamlarda yaşamak gibi demografik özelliklerin astıma bağlı ölümlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aile içinde var olan bir psikopatoloji, özellikle ergenlik ve çocukluk çağındaki astım hastalarında hastalığın gidiş üzerinde etkilidir. Ergenin içinde bulunduğu gelişimsel evrenin doğal özelliği olan ebeveynden ayrılma ve bağımsız hareket etme isteği, aile ve ergen arasında sorunlara yol açar. Ebeveyn ile ergen arasındaki mücadelenin konusu, astım hastalarında ilaç tedavisi ve astım için alınması gereken koruyucu önlemlerdir. Sıklaşan ya da kötüleşen astım nöbetlerinin varlığında koruyucu önlemler ve ilaç uyumunun yanı sıra aile içi sorunlar da sorgulanmalıdır. Aile içi çatışmalar veya ruhsal rahatsızlıklar astım tedavisini engelliyorsa bir ruh hekimi ile iş birliği yapılmalıdır.

Psikoz, genellikle infeksiyon veya solunum yetmezliğine bağlı beyin işlevlerinin bozulmasıyla ortaya çıkar. Bu durumda yatıştırıcı etkisi az olan antipsikotikler tercih edilmelidir.

Çok seyrek olarak da olsa astım belirtileriyle başvuran yapma bozukluk (hastalık takliti) vakaları bildirilmiştir. Bu hastaların, bronş hiperreaktivitesi, artmış alveoler-arteryel oksijen gerilim farkı veya görüntüleme yöntemlerinde artmış akciğer havalanması olmadığı halde çoğunun klasik astım tedavisine veya oksijene yanıt verdikleri bildirilmektedir (25,26). Çok seyrek görölse de, özellikle nesnel muayene, inceleme ve tanı yöntemleri ile desteklenmeyen vakalarda çok ağır tedavi yöntemleri denenmeden önce hastanın öyküsü gözden geçirilmeli ve gerekli görüldüğünde bir ruh hekimine danışılmalıdır.

Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçların Nöropsikiyatrik Yan Etkileri

Astım tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunun nöropsikiyatrik yan etkileri vardır. Bu yan etkiler genellikle ilaçların yüksek serum düzeylerinde görülür. Yutulmuş ve solunarak kullanılan çoğu astım ilacı ajitasyon, titreme, uyku bölünmesi ve yerinde duramamaya neden olur. Bu yan etkiler kimi zaman yanlışlıkla bunaltı belirtileri olarak yorumlanabilir. Bu nedenle bunaltı bozukluğu tanısı koymadan önce ilaç yan etkileri gözden geçirilmelidir. Çoğunlukla ilacın dozunun azaltılması veya verilme zamanının değiştirilmesiyle hastanın yan etkileri düzelir.

Teofilin alışıncaya kadar hastalarda sinirlilik, yerinde duramama, dikkatini toplamakta güçlük, uykuya dalmakta zorluk gibi yan etkiler görülebilir. Zehirlenme düzeyine yükseldiğinde ise bulantı, kusma, baş ağrısı, ishal, sinirlilik, tedirginlik, deliryum, epileptik nöbetler, aritmi ve ölüm görülebilir. Furukawa ve arkadaşları, çocuklarda kromolin ile karşılaştırmalı yaptıkları bir çalışmada, teofilinin bilişsel kayıp ve depresyona daha çok yol açtığını bulmuşlardır (27). Teofilin ve türevi olan aminofilin, epileptik nöbet eşliğini düşürdüğü için psikiyatride bu yan etkiden faydalanılmaktadır. Elektrokonzülzif tedavi (EKT) sırasında epileptik nöbet geçirmeyen hastaların nöbet eşliğini düşürmek için geçici süre ile kullanılmaktadır.

Betamimetik kullanan hastalarda hafif titreme, çarpıntı, sinirlilik gibi yan etkiler görülebilir. Bronkodilatörlerin fizyolojik olarak ihtiyaç olmadığı halde ruhsal olarak rahatlamak amacıyla gereğinden fazla kullanılması ile astıma bağlı ölümler görülebilmektedir. Efedrin ve salbutamol kullanımına bağlı halüsinasyon ve kötülük görme hezeyanlarının olduğu psikoz vakaları bildirilmiştir (28).

Ağızdan alınan **kortikosteroidler**, kişiden kişiye değişen düzeylerde bellek bozuklukları, mani, hipomani, depresyon, uyku bozuklukları, huzursuzluk ve duygusal dalgalanmalara yol açabilir. Bu yan etkilerin çoğu doza bağımlıdır, 30 mg/gün prednizon eşdeğeri ve altındaki dozlarda bu yan etkiler daha az görülür. Steroidler çok düşük dozlarda dahi uykuyu sürdürmekte güçlük ve sinirliliğe yol açabilir. Steroid kullanımına bağlı ortaya çıkan duygudurum bozuklukları tipik bir depresyon veya maniden farklıdır. Duygudurum belirtileri, psikoz ve bilişsel kayıp belirtileri ile bir arada görülür. İlginç olan, Cushing Sendromu gibi endojen kortikosteroidlerin arttığı durumlarda daha çok depresyon belirtileri görülürken, tedavi amacıyla dışarıdan kortikosteroid verildiğinde maniyi andıran öforinin daha sık görülmesidir. Kortikosteroidlere bağlı ruhsal be-

lirtiler doza bağımlı olmakla birlikte kişiden kişiye farklılık gösterir ve öngörülemez. Daha önce steroid kullanımına bağlı ruhsal yan etkiler görülmüş olması veya daha önceden ruhsal rahatsızlık varlığı steroide bağlı ruhsal yan etki görülme riskini arttırmaz (29). Kortikosteroide bağlı duygudurum bozukluğu veya psikoz geliştiğinde mümkünse kortikosteroid dozunun azaltılması veya kesilmesi düşünülmelidir. Daha sonra duygudurum düzenleyiciler, antidepresanlar veya gerekliyse antipsikotiklerle hasta tedavi edilmelidir. Bu hastalarda deliryum ve ilaç-ilaç etkileşmelerinin izlenmesi gerektiğinden, yatıştırıcı özelliği olan ve aşırı uyku veren ilaçlarla tedaviden kaçınılmalıdır.

ASTIMDA GÖRÜLEN RUHSAL RAHATSIZLIKLARIN TEDAVİSİ

Ruhsal rahatsızlık tanısı konan astım hastalarının, astım kliniğinden bağımsız olarak sağlık hizmetlerinden daha fazla yararlandıkları, aile hekimlerine daha sık kontrole gittikleri, astım alevlenmesi nedeniyle daha sık acil servislere başvurdukları ve hastaneye yattıkları bilinmektedir (30).

Var olan ruhsal rahatsızlıkların tedavisi astımın gidişini de olumlu yönde etkileyecektir. Astım kliniğini etkileyen panik bozukluğu, diğer bunalıtı bozuklukları veya depresyon fark edildiğinde hemen gerekli tedavi başlanmalıdır. Astımlı hastalarda parasempatometik ve sempatolitik etkileri olan ilaçlardan kaçınılmalıdır. Kullanılan astım ilaçlarıyla olası ilaç-ilaç etkileşimleri göz önüne alınmalıdır.

Hastanın açık bir solunum yetmezliği yoksa ve PaCO₂ düzeyi normal sınırlar içinde ise bunalıtıyı gidermek amacıyla antidepresana ek olarak başlangıçta kısa süreyle bir benzodiazepin verilebilir. Solunum kapasiteleri sınırlı olan bu hastaların sedasyon ya da benzodiazepinlerin doğrudan solunumu baskılayıcı etkileri nedeniyle solunum sıkıntısı geliştirmemeleri için benzodiazepin kullandıkları süre boyunca yakından izlenmeleri gereklidir. Aynı sebeplerden ötürü benzodiazepin seçilirken kısa süre etkili olanlar arasından seçim yapılmalıdır. Antidepresan seçimi yapılırken de yatıştırıcı etkisi zayıf olan ilaçlar seçilmelidir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) önerilen mutad dozlarında kullanılabilir. Monoamin oksidaz inhibitörleri, adrenerjik agonistlerle olan ölümcül ilaç etkileşimleri nedeniyle astım hastalarında kesinlikle kullanılmamalıdır. Trisiklik antidepresanlar da sempatometiklerle birlikte kullanılmamalıdır. Astım hastaları, infeksiyon ve metabolik bozukluklara karşı duyarlı olduklarından psikotrop ilaçlar, bu hastalarda dahili açıdan sorunu olmayan hastalarda herhangi bir yan etkiye yol açmadıkları düşük dozlarda bile deliryum gibi ciddi yan etkilere yol açabilirler. Bu nedenle, astım hastalarına psikotrop ilaç önerildiğinde doz yavaşça arttırılmalı ve tedaviyi sağlayan en düşük doz kullanılmalıdır (31).

Tablo 24. Sık kullanılan astım ilaçlarının ve psikotrop ilaçların yıkımında görev alan sitokrom P450 izoenzimleri.

Sitokrom P450 İzoenzimleri	Yıkımında Görev Aldığı İlaçlar	İnhibe Eden İlaçlar
CYP 1A2	Amitriptilin Teofilin İmipramin Aminofilin Mirtazapin Klozapin Propranolol	Fluvoksamin Moklobemid
CYP 3A4	Sertralin Salmeterol* Venlafaksin Salbutamol* Nefazodon Karbamazepin** Mirtazapin Klozapin Alprazolam Klonazepam	Fluoksetin Fluvoksamin Sertralin Nefazodon
CYP 2C19	İmipramin Klomipramin Sitalopram Moklobemid Diazepam Propranolol	Fluoksetin Sertralin Moklobemid
CYP 2D6	Amitriptilin Klorpromazin İmipramin Haloperidol Klomipramin Risperidon Fluoksetin Klozapin Paroksetin Donepezil Venlafaksin Propranolol Mirtazapin	Fluoksetin Paroksetin Sertralin *** Moklobemid
CYP 2E1	Disülfiram Teofilin Salmeterol	Disülfiram****

* Solunarak kullanıldığında dolaşıma çok az miktarda geçer.

** Güçlü enzim induksiyonu.

*** Zayıf inhibitörü.

**** Güçlü inhibitörü.

Psikotrop ilaçların çoğu karaciğerde sitokrom P-450 sisteminde yıkılır. Sık kullanılan psikotrop ve astım ilaçlarının hangi izoenzimler tarafından yıkıldığı Tablo 24'te verilmiştir.

Astım tek başına **EKT** için kontrendikasyon oluşturmaz. Eşlik eden konjes-tif kalp yetmezliği olduğunda dikkatli olunmalıdır.

Astım nedeniyle teofilin, aminofilin ya da bu ilaçların uzun etkili türevle-rini kullanan hastalarda **lityum** kullanılıyorsa veya başlanması planlanıyorsa, bu ilaçların lityumun böbrekten atılımını arttırarak lityum serum düzeylerini düşürdüğü unutulmamalıdır. Bu hastalarda serum lityum düzeyinin yakından izlenmesi gereklidir.

Astım hastaları ile tedavi ekibi arasında çok sık sorunlar ortaya çıkmakta-dır. Bu gibi durumlarda bir ruh hekimi tarafından hekim ve hemşirelerin has-taya karşı olan duygularının ele alınması, ruh hekiminin yaklaşım önerilerin-de bulunması, hastanın tedavisinin sürmesini sağlayabilir.

Bilişsel davranışçı tedavi, bunalıtı bozukluğu olan veya aşırı stresli olan astım hastalarının tedavisinde kabul edilen en etkili yöntemlerden biridir. İlaçla tedaviden önce denenmesi önerilmektedir. Astım hastalarının bilişsel davranışçı tedavisinde, stres ile baş etme yöntemlerinin öğrenilmesi, bilişsel yenido yapılandırma, kendini gözlemlene becerisi ve sorun çözme becerilerinin kazandırılması, gevşeme yöntemlerinin öğrenilmesi ve uygulanması hedeflenmektedir.

Ruhsal eğitim, gevşeme egzersizleri, biyolojik geribildirim (biofeedback) teknikleri ve aile tedavisinin astım tedavisinde önemli bir yeri vardır (32). Ruh-sal eğitim ve gevşeme egzersizlerinin, özellikle astım ve bunalıtı bozuklukları-nın birlikte bulunduğu vakalarda çok başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir. Hastanın belirtilerden hangilerinin bunalıtı bozukluğuna, hangilerinin astım nöbetine bağlı olduğunu öğrenmesi hem paniğe kapılmasını önler hem de tedavi için gereken doğru adımları atmasını sağlar (33).

Gevşeme egzersizleri, hipnoz ve biyolojik geribildirim astımın gidişi üzerendeki etkisini araştıran çok sayıda araştırma olmasına karşılık kontrollü klinik çalışmaların sayısı sınırlıdır. Yapılan kontrollü çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde, zihin ve kas gevşemesini hedefleyen gevşeme egzersizlerinin etkisini araştıran beş kontrollü çalışmadan ikisinde klinik olarak anlamlı etki bildirilirken, hipnoz, otojenik eğitim, biyolojik geribildirim ve transandantal meditasyonun etkisini araştıran çalışmaların hiçbirinde klinik etki gösterilememiştir. Bütün çalışmalarda söz konusu tedavi yöntemlerinin etkisi tek başına değil, astım ilaçlarına ek olarak destekleyici tedavi aracı olarak araştırılmış-

tır. Bu çalışmalarda sözü edilen tedavi denemelerinin etkisiz bulunması, etkililik ölçütü olarak solunum işlevlerinde belirgin bir düzelme, ilaç ihtiyacında azalma, alevlenmelerin azalması gibi yüksek ölçütlerin alınmış olmasından kaynaklanabilir (34).

Yoga ve meditasyon ile kişinin doğru nefes alıp vermeyi öğrenerek, stresin yarattığı otonomik yanıtlar üzerinde denetim kazanması amaçlanır. Bu yöntemler Batı ülkelerinde çoğu kronik hastalığın tedavisinde olduğu gibi astım hastalarının tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır.

Aile terapisi ve danışmanlığına, özellikle çocuk ve ergen astım hastalarının tedavisinde sık ihtiyaç duyulmaktadır. Aile içi sorun veya gerilimlerin bazen astım alevlenmelerinin sebebi olduğu görülmektedir. Ailedeki sorunların ele alınması astımın gidişini olumlu yönde etkiler.

Grup psikoterapileri, özellikle destekleyici ve kendine yardım grupları Amerika Birleşik Devletleri'nde astım hastalarınca sıkça kullanılmaktadır. Hastaların yaşadıkları sorunlarda yalnız olmadıklarını fark etmelerine, başkaları tarafından anlaşıldıklarını ve kabul edildiklerini hissetmelerine yardımcı olur.

SONUÇ

Çağlardan beri psikosomatik bir hastalık olarak kabul edilen astımın etyolojisinde artık, tek başına ruhsal etkenlerin rol oynamadığı bilinmektedir. Astım çok sayıda genetik, immünolojik, ruhsal ve çevresel etkenin karşılıklı ve karmaşık bir şekilde etkileşmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Ruhsal etmenlerin astımın gidişi üzerinde çok önemli bir etkisi olduğu unutulmamalıdır. Hastaların yaşam kalitesinin artırılması, iyilik halinin korunması, tedavi olanaklarının eşit dağıtılabilmesi ve tedavi masraflarının azaltılabilmesi için astım hastalarında ruhsal belirtilerin sorgulanması her muayenenin bir parçası olmalıdır. Ruhsal rahatsızlıkların tespit edilerek hızla tedavi edilmesi, ancak bu yolla mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Moody L, McCormick K, Williams A. Disease and symptom severity, functional status, and quality of life. *J Behav Med* 1990;13:297-306.
2. Kellner R, Samet J, Pathak D. Dyspnea, anxiety, and depression in chronic respiratory impairment. *Gen Hosp Psychiatry*; 1992;14:20-8.
3. Greenberg DB, Kradin RL. Lung disease. In: Wise MG, Rundel JR (eds). *The American Psychiatric Publishing Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry: Psychiatry*

- in the Medically Ill. 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc., 2002:546.
4. Isenberg SA, Lehrer PM, Hochron S. The effects of suggestion and emotional arousal on pulmonary function in asthma: A review of a hypothesis regarding vagal mediation. *Psychosom Med* 1992;54:192-216.
 5. Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ ve ark. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1983;143:1941-7.
 6. Jenike MA. The patient with lung disease. *Treatments of Psychiatric Disorders: A Task Force Report of the American Psychiatric Association*. 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1989:940-1.
 7. Damas-Mora J, Suster L, Jenne A. Diminished hypercapnic drive in endogenous or severe depression. *J Psychosom Res* 1982;26:237-45.
 8. Shersow JC, Kanarek DJ, Kazemi H. Ventilatory response to carbon dioxide inhalation in depression. *Psychosom Med* 1976;38:282-7.
 9. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:306-17.
 10. Woods SW, Charney DS, Goodman WK ve ark. Carbon dioxide-induced anxiety: Behavioral, physiologic, and biochemical effects of carbon dioxide in patients with panic disorders and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:43-52.
 11. Woods SW, Charney DS, Delgado PL ve ark. The effect of long-term imipramine treatment on carbondioxide-induced anxiety in panic disorder patients. *J Clin Psychiatry* 1990;51:505-7.
 12. Stoudemire A, McDaniel JS. History, classification, and current trends in psychosomatic medicine. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:1765-8.
 13. Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*. 4. Baskı, (DSM-IV), (Çev. Ed) E. Köroğlu. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1998.
 14. Fenichel O. *The Psychoanalytic Theory of Neurosis*. New York: WW. Norton & Company Inc., 1945:236-7.
 15. Fenichel O. *The Psychoanalytic Theory of Neurosis*. New York: WW. Norton & Company Inc., 1945:250-1.
 16. Weiss E, English OS. *Psychosomatic Medicine: A Clinical Study of Psychophysiologic Reactions*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1957:428-39.
 17. Rogers MP, Fricchione G, Reich P. Psychosomatic medicine and consultation-liaison psychiatry. In: Nicholi AM Jr (ed). *The Harvard Guide to Psychiatry*. 3rd ed. Massachusetts: The Belknap Press of Harvard University Press, 1999:362-8.
 18. Ramirez AJ, Craig TK, Watson JP ve ark. Stress and relapse of breast cancer. *Br Med J* 1989;298:291-3.

19. Leserman J, Petitto JM, Perkins DO ve ark. Severe stress, depressive symptoms, and changes in lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus infected men. A 2 year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:279-85.
20. Vamos M, Kolbe J. Psychological factors in severe chronic asthma. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:538-44.
21. Rietveld S, van Beest I, Everaerd W. Stress-induced breathlessness in asthma. *Psychol Med* 1999;29:1359-66.
22. Cluley S, Cochrane GM. Psychological disorder in asthma is associated with poor control and adherence to inhaled steroids. *Respir Med* 2001;95:37-9.
23. Carr RE. Panic disorder and asthma: Causes, effects, and research implications. *J Psychosom Res* 1998;44:43-52.
24. Campbell DA, Yellowlees PM, McLennan G ve ark. Psychiatric and medical features of near fatal asthma. *Thorax* 1995;50:254-9.
25. Downing ET, Braman SS, Fox MJ ve ark. Factitious asthma. Psychological approach to diagnosis. *JAMA* 1982;248:2878-81.
26. Baker CE, Major E. Munchausen's syndrome. A case presenting as asthma requiring ventilation. *Anaesthesia* 1994;49:1050-1.
27. Greenberg DB, Kradin RL. Lung disease. In: Wise MG, Rundell JR (eds). *The American Psychiatric Publishing Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry: Psychiatry in the Medically Ill*. 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc., 2002:550.
28. Jenike MA. The patient with lung disease. *Treatments of Psychiatric Disorders: A Task Force Report of the American Psychiatric Association*. 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1989:943-4.
29. Rummans TA, Philbrick KL, O'Connor MK. Musculoskeletal disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:1834.
30. ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Zwinderman AH ve ark. Psychopathology in patients with severe asthma is associated with increased health care utilization. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1093-6.
31. Moran MG. Psychological factors affecting medical conditions; respiratory disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:1805.
32. Lehrer PM, Sargunaraaj D, Hochron S. Psychological approaches to the treatment of asthma. *J Consult Clin Psychol* 1992;60:639-43.
33. Ten Thoren C, Petermann F. Reviewing asthma and anxiety. *Respir Med* 2000; 94:409-15.
34. Huntley A, White AR, Ernst E. Relaxation therapies for asthma: A systemic review. *Thorax* 2002;57:127-30.

Astım ve Uyku

Doç. Dr. Ahmet Uğur DEMİR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Bronş astımı semptomlarının gece kötüleşmesi hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanılan önemli bir ölçüttür. İngiltere'de aile hekimine başvuran 7729 astımlının %74'ü, astım semptomları ile haftada en az bir kez uykudan uyandıklarını belirtmişlerdir (1). **Noktürnal astım** olarak bilinen bu durum bronş astımı ve uyku konusundaki literatüre bakıldığında genelde karşılaşılan ilk başlıktır. Bu bölümde yazı içinde uyku fizyolojisi ve solunumsal değişiklikler özetlendikten sonra noktürnal astım ile ilgili çalışmalardaki bulgulardan söz edilecek, daha sonra önemli bir solunumsal uyku bozukluğu olan obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ve astım tedavisinde kullanılan ilaçların uyku üzerine etkileri hakkında bilgi sunulacaktır.

UYKU FİZYOLOJİSİ ve SOLUNUMSAL DEĞİŞİKLİKLER

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)ten oluşmaktadır. Derin uykunun beynin bir sonraki güne hazırlanması için gerektiği düşünülmektedir. Elektroensefalografi (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 dönemlerle hafif uykudan derin uykuya geçilmekte, uykunun ikinci yarısında daha sıklaşılan REM dönemleri yaşanmaktadır.

Yaşamımızın nerede ise üçte birini oluşturan uykunun işlevi hakkında kesin bir bilgi yoktur. Pasif uyku teorisi uykunun oluşumu için uyanıklık sırasın-

da 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 verirsek 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:

a. Sirkadiyen ritm, zamanı belirleyen dışsal uyarılar olmadan kendiliğinden işleyebilir. Dışsal uyarıların yokluğunda sirkadiyen ritme göre gün uzunluğunun yaklaşık 25 saat olduğu saptanmıştır.

b. 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 bağırsıklık 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 kimyasal uyarılar ile şekillenmektedir. PaO_2 ve PaCO_2 'deki değişiklikler medulladaki merkezi ve karotid cisimcikleri etkileyerek solunumu uyarmaktadır. Metabolik uyarı için pH'daki değişikliklerin 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 hava yolu çevresindeki kasları ve üst hava yolu 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 1 ve 2'de %13, evre 3 ve 4'te ise ek olarak %15 kadar azalmaktadır. Azalmadan esas olarak tidal volüm sorumludur, solunum sıklığında önemli değişiklik olmamaktadır.

İnspiratuar akımdaki azalma ortalama olarak 0.02-0.5 L/saniye arasında tahmin edilmektedir. Göğüs kafesinin genişlemesinde azalma diyafram etkinliğini arttırarak üst hava yolu direncini aşmaya ve alveoler hipoventilasyondan korunmaya katkıda bulunur. Alveoler ventilasyondaki azalma sonucu PaCO₂'de 3-7 mmHg yükselme, PaO₂'de 3.5-9.4 mmHg azalma, SaO₂'de yaklaşık %2'lik azalma olur. Arteriyel kan gazındaki değişikliklerin normalde klinik bir önemi yoktur.

Üst hava yolu direnci NREM uyku sırasında yaklaşık iki katına çıkar. Alt hava yolu 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 hava yolu direnci ile ilgili ölçüm yapmak zordur. Çeşitli bulgular arasında daha gerçekçi görünen olasılık üst hava yolu kaslarındaki tonusun azalması nedeniyle üst hava yolu direncinin artışıdır. Arteriyel kan gazında önemli değişiklik olmaz. REM döneminde solunum merkezinin PaO₂ ve PaCO₂'deki değişimlere olan yanıtı NREM dönemine göre azalmıştır.

İnspirasyon 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 gerekse davranışsal açıdan koruyucu bir mekanizmadır. Uyanma (arousal) EEG'de en az üç saniye süresince uyanıklık ritminin (alfa ritmi) görülmesi ile birlikte kas elektromiyografi (EMG) aktivitesinde yükselme olarak tanımlanmıştır. Uyandırılmanın en zor olduğu dönem NREM derin uyku (evre 3 ve 4) dönemleridir. PaCO₂'deki 1-2 kPA yükseliş uyanma için gereklidir.

NOKTÜRNAL ASTİM ile İLGİLİ BULGULAR

Günün erken saatlerinde astımın kötüleşmesi Aurelianus Caelius (M.Ö. dördüncü veya beşinci yüzyıl) döneminden beri bilinen bir durumdur. Noktürnal astım ile ilgili canlı anlatımlar sunan Floyer ve Willis (17. yüzyıl), gece as-

tim semptomlarındaki kötüleşmeyi uyku sırasında yatak odasında sıcaklığın yükselmesi ile kanın ısınması ve hava gereksiniminin artmasına bağlamışlardır. Oda sıcaklığındaki değişiklik ile astım arasındaki ilişki bu iki hekimin 17. yüzyılda ileri sürdüklerinin aksine gece vücut ve hava sıcaklığındaki düşme ile olmaktadır. Noktürnal astımın basit olarak astımın kötüleşmesi mi yoksa apayrı bir bozukluk mu olduğu açıklığa kavuşmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla, gece astımın kötüleşmesinde rol oynayan başlıca etkenler **hava yolu hiperreaktivitesi, inflamasyon ve uykudaki fizyolojik değişikliklerdir**.

Hava akım hızında günün saatine göre, gün içi (diürnal) değişiklikler izlenmektedir. Tepe akım hızı ile ölçülen bu değişkenlik astımlı hastalarda da, normal (astımlı olmayan) bireylerde de zamanlama açısından aynıdır: Tepe akım hızı sabah uyku gereksiniminin az olduğu 04:00 sıralarında en düşük değerine inmekte, öğleden sonra uyku gereksiniminin arttığı 15:00 sıralarında en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Normal bireylerde %10'u geçmeyen bu değişkenlik astımlı hastalarda daha büyük değerlere ulaşmaktadır. Astımlı hastalarda hava yolu direncindeki artış gece içinde giderek artar. Astım 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 astımlı vardiya işçisinde yapılan bir çalışmada tepe akım hızı değişkenliği günün saatinden çok uyku zamanı ile ilişkili bulunmuştur (3). Astımda gece sırasında hava yolunu daraltan etkenlere karşı aşırı duyarlılık gelişiyor olabilir. Gün içi solunum fonksiyon testi değişkenliğiyle hava yolu hiperreaktivitesi ölçümü arasında ilişki vardır.

Allerjenlere karşı cilt reaksiyonu ve allerjik rinit semptomları da gün içi değişkenlik göstermektedir. Ayrıca, astımlılarda hava yolu hiperreaktivitesinin sabah 04:00'te arttığı, FEV₁ değerleri her iki ölçümde benzer düzeyde olanlarda bu artışın üç katı bulunduğu gösterilmiştir (4).

Noktürnal astımlı hastalarda gece bronkoalveoler lavaaj (BAL) sıvısında lökosit, nötrofil ve eozinofil artışı, dolaşımda eozinofil ve inflamatuvar hücre ürünleri [interlökin (IL)-1 β] artışı ve alveollerde eozinofil artışı gösterilmiştir. Hava yolu inflamasyonu için önemli bir belirleyici olan ekshale nitrik oksit (NO) düzeyi noktürnal astımlılarda gece yakınması olmayan astımlılara göre artmış bulunmuştur. Ancak NO ve indüklenebilir NO sentetaz düzeyinin gün içi değişkenliği hakkında tutarlı bilgi yoktur. Dışardan verilen NO'nun uykuya geçişi uyardığı gözlenmiştir. Sitokinler (IL-1) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- 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 astımlıları noktürnal olmayan astımlılardan ayırmak mümkün olmamıştır. Sadece saat 04:00'te alınan transbronşiyal biyopsilerde noktürnal astımlılarla noktürnal olmayan astımlılar 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 diüurnal 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 hava yolu daralmasını azaltmakta ancak tamamen düzeltmemektedir. Astımlı hastalarda nonadrenerjik nonkolinerjik sinir sistemin uyarımı ile yapılan bir çalışmada, bronkodilatör etkinliğin sabah 04:00'te öğleden sonra 16:00'ya göre azaldığı gözlenmiştir. Hava yolunda kortikosteroid etkinliğine karşı direnç gelişimi de olası mekanizmalardanır. Glukokortikoid reseptörüne glukokortikoid bağlanmasının saat 04:00'te bozulduğu görülmüş, saat 16:00'da bozukluk saptanmamıştır. Benzer şekilde, lenfosit çoğalmasını engellemek için gerekli deksametazon veya hidrokortizonun dozu saat 04:00'te saat 16:00'daki dozun 10 katı bulunmuştur (8). Glukokortikoid reseptöründeki bir molekül değişkenliği sonucu oluşan glukokortikoid reseptörü beta (GRB)'nin ekspresyonunda artış olması önerilen mekanizmalardanır. GRB glukokortikoide bağlanmakta ancak zayıf işlev göstermektedir. Noktürnal astımlılar noktürnal yakınması olmayan astımlılarla karşılaştırıldığında GRB ekspresyonunda gün içi değişkenlik ve saat 04:00'te saat 16:00'dakine göre artış gösterilmiştir (9).

Noktürnal astımlı hastalarda beta-adrenerjik reseptör polimorfizmi ile ilgili çalışmalarda beta adreno reseptör geninde 16. pozisyonundaki arjinin yerine glisin geldiğinde reseptör ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (10).

Allerjik rinit, kronik sinüzit ve postnazal drip sendromu astımlı hastalarda sık rastlanan sorunlardır. Allerjik rinit üst hava yolu refleksleri veya sekresyonların aspire edilmesi nedeniyle noktürnal astımda rol oynayabilir. Astımlı hastalarda uyku sırasında hava yolu sekresyonlarının temizlenmesi azalır. Bu azalma remisyonda da geçerlidir ve normalde uykuda öksürük refleksinin azalması ile birlikte gece bronkospazm gelişmesinde rol oynayabilir.

Uyku sırasında, saat 02:00 ile 04:00 arasında vücut sıcaklığında 1.1°C'lik düşme olmaktadır. Astımlı hastaların birçoğunda 0.7°C'lik düşme ile akut astım atağı geliştiği gösterilmiştir. Hava yolu sıcaklığı ile vücut sıcaklığı etkisini ayırt etmek için vücut sıcaklığı düşürülüp ılık, nemlendirilmiş hava solutulduğunda bronkokonstriksiyon engellenmiştir (11).

Allerjen maruziyeti uykuda belirginleşen astım semptomlarından sorumlu olabilir. Allerjen maruziyetine karşı geç yanıtın gece saatlerinde sabah saatlerine göre arttığı gözlenmiştir.

Gastroözefageal reflü sendromu gece astım semptomlarında kötüleşmeye neden olabilir. Astımlı hastalarda yapılan araştırmalarda özefajit sıklığı %39-89 arasında bulunmuştur. Bronkospazm mide içeriğinin aspirasyonundan çok alt özefagusun asit ile uyarımı sonucu vagal refleksten kaynaklanmaktadır. Ancak gastroözefageal reflü sendromunun tıbbi tedavisi ile astımdaki düzelme arasındaki ilişki net değildir.

Noktürnal astım ile obezite arasında ilişki olduğunu düşündüren bulgular vardır. Noktürnal astımlı obez 14 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, kilo verme sonrası tepe akım hızındaki gün içi ve gündün güne olan değişkenlikte azalma ile solunum fonksiyonlarında düzelme (FEV₁ ve MMEF'de artış) saptanmıştır (12). Kilo verme sonrası astımdaki düzelme gastroözefageal reflü semptomlarının düzelmesinden kaynaklanabilir. Bunun dışında obezite pro-inflamatuar sitokinler üzerinde doğrudan etkili olabilir.

Astımlı hastalarda yaş ile birlikte solunum fonksiyonlarında gün içi değişiklik ve gece astım semptomlarında artış izlenmiştir.

Uyku sırasında fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma olmaktadır. Ancak noktürnal astımlılarda uyku sırasında ventilatörle fonksiyonel rezidüel kapasitenin korunması FEV₁ düşüşünü engellememiştir. Noktürnal astımlılarda difüzyon kapasitesi ölçümü ile yapılan bir çalışmada kapiller kan hacminde %15 kadar artış saptanmış, bunda solunum çabası ile torasik gaz hacminde meydana gelen değişikliklerin rol oynadığı düşünülmüştür.

Astımlı hastalarda uyku ile ilgili yakınmalar artmıştır. Astımlı olmayan bireylerle karşılaştırıldığında astımlı hastalarda ortalama uyku süresi ve derin uyku azalmış, uyanmalar ve uyanık kalınan süre artmış, REM uyku süresinde ise önemli değişiklik saptanmamıştır (13). Astımlı 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).

Astım mortalitesi ile ilgili bir çalışmada astım nedeniyle kaybedilen 168 hastada son ataktın önce %79 oranında uyku bozukluğu bildirilmiştir. Bu oran daha önce yoğunbakım servisine kabul edilme (%5), son bir yılda en az iki kez acil servise başvurma ve/veya hastaneye yatış (%28) ve psikolojik rahatsızlık (%13) gibi durunlardan çok daha yüksektir (15). Astımlı çocuklarda yapılan bir çalışmada, sor bir ay içinde %40 oranında gece semptomu nedeniyle uyanma bildirilmiş, gee astım nedeniyle uyanan çocuklarda semptom şiddeti, okula gidilemeyen gün sayısı ve bronkodilatör tedavi ihtiyacının arttığı bulunmuş, gece astım nedeniyle uyanan çocukların ebeveynlerinde de işe gidilemeyen gün sayısında artış saptanmıştır (16). Astımlı 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 önündeli mekanik yüke karşı uyanma yanıtında azalma gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada astımlılarda en yüksek ve uzun bronkospazm evre 3 ve 4 derin uyku sırasında izlenmiştir. Astımlı 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, astımlı hastalar uykusuz bırakılma sonrası uyanıklıktakinden daha fazla derecede bronkospazma dayanabilmişlerdir (18). Bu bulgular noktürna astımda uyku yoksunluğu ve bronkospazm ile birlikte azalan koruyucu uyarma yanıtından oluşan artmış morbidite ve mortalite şeklindeki fasit daireyi gözler önüne sermektedir.

OBSTRÜKTİFUYKU APNE SENDROMU (OUAS)

Astımlı hastalada uyku sırasında rastlanan diğer bir sorun obstrüktif uyku apne sendromu (CUAS)'dur. OUAS ile astım arasında nedensel ilişkisi bulunmamaktadır. Erişkin yaşta en sık görülen uykusuzluk (insomnia) nedeni olan OUAS erkeklerde %4, kadınlarda ise %2 oranında bildirilmiştir. Dolayısıyla, astımlı bir hastada CUAS bulunması şaşırtıcı değildir.

OUAS uyku sırasında üst hava yolundaki tikanıklıklar nedeniyle tekrarlayan oksijen desatürasyonu ve uyanma atakları olarak tanımlanmıştır. Klinik tanı, **apne-hipopne indeksinin** (AHI: Uykuda saat başına düşen toplam apne ve hipopne sayısı) beş veya üstünde olması ile gündüz uykulu olma veya aşağıda sıralanan yakınmalardan en az ikisinin varlığında konur:

a. Uyku sırasında boğulur gibi olma,

b. Uykudan sık uyanma,

c. 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. AHI'nin beş veya üstünde olması ile gündüz uykululuk, hipertansiyon ve motorlu araç kaza riski arasında ilişki bulunmuş, bu nedenle hastalığı tanımlarken, AHI'nin eşik değeri "5" olarak kabul edilmiştir.

OUAS ile ilgili ilk tanımlarda apne üzerinde durulmuş, sonradan hipopne'nin de benzer hastalık sonuçlarına yol açtığı gösterilince hastalık tanımına hipopne de eklenmiştir. Bu nedenle konuyla ilgili yayınlarda, OUAS'ye eşdeğer şekilde obstrüktif uyku apne hipopne sendromu ve uyku apne hipopne sendromu terimlerine 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. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde uyku apnesinin yılda 38.000 dolayında kardiyovasküler sistem hastalığı nedeni ölümünden ve 42 milyon dolarlık hastaneye yatış maliyetinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (20). Tedavi edilmemiş, AHI'si 20'nin üstünde olan ağır OUAS hastalarının sekiz yıllık mortaliteleri (%37), daha hafif düzeydeki hastalardan (sekiz yıllık mortalite: %4) yüksek bulunmuştur (20).

Uyku sırasında farenks açıklığını belirleyen üç önemli etken:

- a. Farenkste direnç artışı,
- b. Farenks kaslarının etkinliğindeki değişiklik,
- c. Farenks duvarının özelliklerindeki değişiklikler nedeniyle farenkste artmış kapanma eğilimidir.

Farenks 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 boyunca 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 farenksin dilatörlerine engel oluşturur. Ancak postüral 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 hava yolunu 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 hava yolu basınç tedavisi [Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)], 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 farenks açıklığını koruyarak, apne ve hipopneyi 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 hava yolu basınç tedavisi) tedavi uygulanır. Basınç tedavisinin endikasyonları hastanın klinik ve polisomnografik bulgularına göre değerlendirilir. AHI > 30 olan veya

AHI= 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 hava yolu basınç tedavisi endikasyonu vardır. Etkin tedavinin uygun burun veya burun-ağız maskesi yardımı ile her gece uyurken, uyku süresince, laboratuvarında 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.

BRONŞ ASTİMİNİN TEDAVİSİ ve UYKU

Bronş astımı, gece semptomları ile birlikte olduğunda hastaların çoğunun inhale steroid kullanması ve çoğu zaman kullanılan inhale steroid dozunu artırması gündeme gelecektir. Oral steroid tedavisi gereken durumlarda akşam dozunun gece semptom kontrolünü sağlamada daha başarılı olduğunu ileri süren yayınlar vardır. Oral prednizonun uzun süreli kullanımda saat 08:00 ve 15:00'te uygulanmasının saat 15:00 ve 20:00'deki uygulamaya göre daha etkin olduğu, tek doz uygulamada saat 15:00 dozunun saat 08:00 ve saat 20:00 dozlarından daha etkin olduğu gösterilmiştir. Zamanlama açısından inhale kortikosteroidler de benzer özellikler gösterebilir.

Son yıllarda kullanıma giren lökotrien antagonistlerinin noktürnal astım semptomlarını ve solunum fonksiyon testlerindeki düşmeyi gidermede etkili oldukları gösterilmiştir.

Antikolinergik ajanlar solunum fonksiyonunda gece kötüleşmesini engelleyebilir. İpratropium bromid ve oksitropium bromidin doza bağlı şekilde sabah FEV₁ düşüşünü engellediği gözlenmiştir.

Uzun etkili beta-agonistler oral veya inhalasyon yoluyla uygulamada gece astım semptomlarını önlemede, tepe akım hızı değişkenliğini ve sabah FEV₁ düşmesini önlemede plasebodan ve kısa etkili beta-agonistlerden etkili bulunmuştur (23). Bu ilaçlar oral uygulandığında yaşlı, kardiyovasküler sorunu olan hastalar açısından dikkatli olunmalıdır.

Plasebo ile karşılaştırıldığında uzun süreli salınımlı teofilin sabah FEV₁'de anlamlı düzelme sağlamıştır. Teofilin uygulaması ile gece ve gündüz astım semptomlarında düzelme ve uyku kalitesinde iyileşme izlenmiştir. Ancak polisomnografi ile yapılan bir çalışmada uyanık kalınan sürede artış, NREM uyku-

da azalma saptanmıştır. Tek doz akşam (saat 19:00) uygulaması noktürnal astımı kontrol etmede yararlı bulunmuştur. Akşam teofilin dozu inhale kortikosteroidlerin tek başına gece semptomlarını kontrol etmede yetersiz kaldığı orta veya ağır şiddetteki astımlı hastaların tedavisine eklenebilir. Ancak metilksantinler, santral sinir sistemini uyararak, sık olarak uykusuzluğa neden olabileceği de unutulmamalıdır. Anektodal bir gözlemin burada söylenmesi uygun olacaktır. Yaklaşık 10 yıl önce eski Yugoslavya'da cereyan eden iç savaşta nöbet tutan Sırp askerlerine sırf bu yan etki nedeniyle yani uyumamaları için, teofilin verildiği bilinen bir olaydır.

Bronş astımı ile birlikte OUAS olan hastalarda CPAP tedavisi gece semptomlarını kontrol etmede başarılı bulunmuştur. Bunun dışında bronş astımına eşlik eden rinit ve gastroözefageal reflü sendromunun tedavisi, 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;141:33-8.
5. Kraft M, Djukanović R, Wilson S ve ark. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1505-10.
6. Morrison JFJ, Teale C, Pearson SB ve ark. Adrenaline and nocturnal asthma. *Br Med J* 1988;301:473-6.
7. Soutar CA, Costello J, Ijaluola O. Nocturnal and morning asthma. *Thorax* 1975;30:436-40.
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;163:1219-25.
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;95:1635-41.

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;118:1315-21.
13. Kales A, Beall GN, Bajor GF ve ark. Sleep studies in asthmatic adults: Relationship of attacks to sleep stage and time of night. *J Allergy* 1968;41:164-73.
14. Fitzpatrick MF, Engelman H, Whyte KF ve ark. Morbidity in nocturnal asthma: Sleep quality and daytime cognitive performance. *Thorax* 1991;46:569-73.
15. Robertson CE, Rubinfeld AR, Bowej G. Deaths from asthma in Victoria: A 12-month study. *Med J Austr* 1990;152:511-7.
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;154:923-8.
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;156:1144-50.
18. Ballard RD, Tan WC, Kelly PL ve ark. Effect of sleep and sleep deprivation on ventilatory response to bronchoconstriction. *J Appl Physiol* 1990;69:490-7.
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;22:667-89.
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;23:519-32.
21. <http://www.priory.com/cmol/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. *Respir Med* 2001;95(Suppl 2): 2-6.

Migren

Dr. Aylin MAVIOĞLU, Prof. Dr. Tülay KANSU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Migren ve astım toplumda sık görülen hastalıklardır. Her iki hastalığın aynı kişide birlikte olmasının sadece tesadüf olmadığı düşünülmektedir. Bu bölümde migren ve astım beraberliği konu alınarak, ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği baş ağrılarını 13 ana grupta sınıflandırmıştır (Tablo 25).

İlk grupta yer alan **migren**; tekrarlayan baş ağrısı atakları, otonom ve nörolojik bulgularla seyreden nörovasküler bir bozukluktur. Genel popülasyonda görülme sıklığı %10 (erkeklerde %6, kadınlarda %15) olarak bildirilmiştir. Onaltı-elli yaş arası kişilerde görülüp, en çok 40'lı yaş döneminde gözlenmektedir (1). Migrenin alt grupları Tablo 26'da özetlenmiştir.

AURASIZ MİGREN

Dört-yetmişiki saat süren ataklarla ortaya çıkan, idiyopatik tekrarlayıcı baş ağrısı ile karakterizedir. En sık görülen migren tipidir. Daha önce basit migren veya hemikrania simpleks olarak da adlandırılmıştır. Baş ağrısı unilateral lokalizasyon, zonklayıcı nitelik, orta ya da şiddetli derecede ağrı, günlük fizik aktivite ile ağırlaşma gibi özellikler gösterir. Ağrıya bulantı, fotofobi ve sonofobi eşlik edebilir.

Tablo 25. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin-baş ağrıları sınıflaması (2).

- Migren
- Gerilim baş ağrısı
- Küme (cluster) baş ağrısı ve kronik paroksizmal hemikrania
- Yapısal lezyonlarla ilgili olmayan baş ağrıları
- Kafa travmasına bağlı baş ağrısı
- Vasküler bozukluklara bağlı baş ağrısı
- Nonvasküler intrakranial bozukluklara bağlı baş ağrısı
- Madde bağımlılığı veya kesilmesi sonucu ortaya çıkan baş ağrıları
- Nonsefalik infeksiyonlara bağlı baş ağrısı
- Metabolik bozukluklar sonucu ortaya çıkan baş ağrısı
- Baş, boyun, göz, kulak, sinüsler, diş, ağız ve diğer kranial yapıların hastalıklarına bağlı baş ağrısı
- Kranial nevralljiler ve sinir kökü ağrısı
- Sınıflandırılmayan baş ağrıları

Tablo 26. Migren sınıflandırılması (1,2).

- Aurasız migren
- Auralı migren
 - Tipik auralı migren
 - Uzamış aura ile giden migren
 - Familyal hemiplejik migren
 - Baziler migren
 - Baş ağrısız migren aurası
 - Akut başlangıçlı aura ile giden migren
- Oftalmoplejik migren
- Retinal migren
- Çocukluk çağı periyodik sendromları
- Komplike migren (status migrenozus, migren infarktı)

Tanı Kriterleri

- A. B-D'ye uyan en az beş atak
- B. Tedavisiz veya başarısız tedavi ile 4-72 saat süren baş ağrısı atakları
- C. Baş ağrısında aşağıdaki özelliklerden en az ikisinin bulunması:
 1. Unilateral lokalizasyon
 2. Zonklayıcı nitelik
 3. Orta ya da şiddetli derecede ağrı
 4. Günlük fizik aktivitelerle ağırlaşma
- D. Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az biri:
 1. Bulantı ve/veya kusma
 2. Fotofobi ve fonofobi

AURALI MİGREN

Beş-yirmi dakika içinde giderek artan ve 60 dakikadan kısa süren, serebral korteks veya beyin sapında lokalize edilebilen nörolojik semptom atakları ile ortaya çıkan, idiyopatik ve tekrarlayıcı bir bozukluktur. Migrenli hastaların %10'unda bu tip migren vardır. Klasik, oftalmik, hemiparestezik, hemiplejik ve afazik migren olarak da adlandırılmıştır. Nörolojik aura semptomlarını ara vermeksizin veya bir saatten kısa süren bir aradan sonra baş ağrısı, bulantı ve/ve-

Tanı Kriterleri

- A. B'ye uyan en az iki atak
- B. Aşağıdaki dört özellikten en az üçü;
 1. Fokal serebral kortikal ve/veya beyin sapı disfonksiyonunu gösteren, geri dönüşümlü, bir ya da daha çok aura semptomu
 2. En azından bir aura semptomu, dört dakikadan daha uzun bir sürede gelişir veya iki ya da daha çok semptom birbirini izleyerek ortaya çıkar
 3. Aura semptomlarından hiçbiri 60 dakikadan uzun sürmez
 4. Baş ağrısı; aurayı 60 dakikadan kısa süren bir serbest arayla izler

ya fotofobi izler. Baş ağrısı çoğunlukla 4-72 saat sürer. Hastaların %99'unda görsel, %31'inde duyusal, %18'inde afazi ve %6'sında motor aura semptomları gözlenmiştir. Aura semptomları alternan olup, her bir baş ağrısı atağında farklı bir lokalizasyonda görülebilir. Baş ağrısı öncesi başlayıp 5-60 dakika sürer.

FAMİLYAL HEMİPLEJİK MİGREN

Hastanın birinci dereceden yakınlarından en az birinde benzer atakların olduğu ve hemipareziyi de içeren aura ile giden migren tipidir. Genetik çalışmalarda 19. kromozomun kısa kolunda bir defekt saptanmıştır.

BAZİLER MİGREN

Beyin sapından veya her iki oksipital lobdan kaynaklanan aura semptomları olup dizartri, vertigo, tinnitus, işitme azlığı, diplopi, ataksi, bilateral parestezi, bilateral parezi ve bilinç düzeyinde bozukluk ile seyreden bir migren şeklidir.

OFTALMOPLEJİK MİGREN

Gösterilebilir bir intrakranial lezyon olmaksızın bir ya da daha fazla (üç, dört ve altıncı kranial sinirler) oküler kranial sinirin parezisi ile giden tekrarlayıcı baş ağrısı atakları ile karakterizedir. Nadir görülen bu durumlarda patolojinin ne olduğu açık değildir ve bu hastalığın migren olup olmadığı tartışmalıdır.

RETİNAL MİGREN

Baş ağrısı ile birlikte giden ve bir saatten daha kısa süren, tekrarlayıcı monoküler skotom ve körlük atakları söz konusudur. Baş ağrısı; 60 dakikadan kısa süren bir serbest aradan sonra görsel semptomları izler. Bazen görsel semptomlardan önce de ortaya çıkabilir. Ataklar dışında göz muayenesi normaldir.

ÇOCUKLARDA MİGREN

Çocuklarda migrenin çeşitli tipleri görülebilir. Migrenlilerin %20'sinde 10 yaşından önce, %45'inde 20 yaşından önce başlama hikayesi vardır. Migren baş ağrısı ile belirti verebileceği gibi çocukluk çağıının periyodik sendromu adı verilen paroksizmal vertigo, abdominal ağrı veya taraf değiştiren hemiplejiler şeklinde de olabilir.

MİGREN PATOGENEZİ ve NÖROJENİK İNFLAMASYON

Migren patofizyolojisinde genetik ve çevresel faktörler (hormonal değişim, yorgunluk, stres, besinler), intra ve ekstrakranial vasküler değişiklikler, hipotalamik disfonksiyon, nörotransmitterler, trigeminovasküler anormallikler ve nörojenik inflamasyonun ortak rolü olduğu kabul edilmektedir.

Elektriksel (nöronal) ve kimyasal (prostaglandin, serotonin, histamin) aktivatörler trigeminovasküler sistemi uyarır. Trigeminal sinir uyarımı ile dural ve meningeal damarlara p maddesi ve kalsitonin-gen ilişkili peptid (CGRP) salınımı olur. P maddesi mast hücrelerini degranüle eder ve polimorfonükleer hücre kemotaksisi olur. Mast hücrelerinden histamin ve trombositlerden salınan serotonin ile vazodilatasyon oluşur ve bunu plazmanın doku içine geçişi izler. Sonuçta “steril arterit” olarak tariflenen inflamatuvar reaksiyon başlatılmış olur (3). Nörojenik inflamasyon ve substans-P salınımı ile vazodilatasyon ve baş ağrısı ortaya çıkar. Bu süreçte nitrik oksitin de rol oynadığı ve noziseptif bir nöromediatör olarak yer aldığı düşünülmektedir (1,4).

Kandaki serotoninin büyük bir kısmı plateletlerde bulunmakta ve platelet aktivasyonu ile salıverilmektedir. Migren atakları sırasında artmış platelet aktivitesinin gösterilmesi migrende plateletlerin ve serotoninin rolü konusundaki görüşleri desteklemektedir.

TEDAVİ

Migren tedavisinde amaç dış etkenleri azaltmak, atakları önlemek ve atak sırasında ağrıyı azaltmaktır. Bu amaçla **yeterli ve düzenli uyku, alkolden, tiramin, glutamik asit** ya da **nitrit içeren besinlerden kaçınma ve stresi yenmek** için tedbirler hastalara önerilir. Migrenin endokrin denge ile ve özellikle östrojen düzeyi ile yakın ilişkisi vardır. Bazı hastalarda her **menstrüel** periyotta östrojenin düşmesi ile migren atağı oluşurken, bazılarında ise menstrüasyon var olan atakları şiddetlendirir. **Menopoz** döneminde migrende düzelme veya artma olabilir. **Gebelikte** östrojenin yükselmesi ile kaybolur. **Oral kontraseptifler** atakların sıklığını ve şiddetini genellikle arttırırlar. Bazı hastalarda ilk migren atağı bu ilaçların kullanımı sonrası ortaya çıkar.

Antimigren ilaçların çoğunun serotonerjik sisteme direkt veya indirekt etkisi vardır. Genelde atak sırasında kullanılan ilaçlar 5-HT1D ve/veya 5-HT1A reseptörleri üzerine agonist, profilaktik tedavide kullanılanlar 5-HT2 ve/veya 5-HT1C reseptörleri üzerine antagonist etki gösterirler. Migren tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 27’de özetlenmiştir.

MİGREN ve ASTİM İLİŞKİSİ VAR MI?

Migrenin allerjik bir hastalık olduğu kavramı uzun yıllar önce ortaya atılmıştır (6). Bazı klinik ve epidemiyolojik çalışmalar migrende atopi ilişkisi bulunamazken, bazı diğer çalışmalarda migrenli hastalarda allerji, astım ve egzema prevalansının yüksek olduğu bulunmuştur (7-17). Astımın baş ağrısı ile ilişkili ama migrenle ilişkisiz olduğunu ileri süren çalışmalar da vardır (18,19).

Tablo 27. Migren tedavisinde kullanılan ilaçlar (1).**A. Atak tedavisi**

1. Parasetamol
2. Aspirin
3. Flurbiprofen
4. Naproksen
5. Ibuprofen
6. Diklofenak
7. Triptanlar (astımlı hastalarda kullanımının emniyetli olduğu bildirilmiştir) (5)
8. Ergot alkaloidleri (ergotamin, dihidroergotamin)

B. Profilaktik tedavi

1. Beta-blokerler (propranolol, metoprolol, timolol): Pulmoner ödem ve bronşiyal astımlı hastalarda kullanımı kontrendikedir
2. Kalsiyum kanal blokerleri (verapamil)
3. Metiserjid: Pulmoner hastalıklarda kullanımı kontrendikedir
4. Antidepresanlar (trisiklikler, serotonin reuptake inhibitörleri)
5. Siproheptadin
6. Antiepileptikler (valproat, gabapentin)

Astım ve migren arasında benzerlik gören yazarlar vaka raporlarında astımı **pulmoner migren** veya **asefaljik migren** olarak da adlandırmıştır (20,21). Tucker, 14 yaşındaki bir kız çocuğunda rekürren astım atakları, göğüs ağrısı ve atelektazi nöbetlerinin migren baş ağrısı ile ilişkili olduğunu gözlemlemiştir (20). Hayashi, dört yaşında bir erkek ve dört yaşında bir kız çocuğunda yiyeceklerle tetiklenen astım nöbetleri olduğunu ve bu ataklara eşlik eden, karın ağrısı, bulantı, vertigo, kişilik değişimleri ve parestezi semptomlarının asefaljik migrenin bir parçası olabileceğini bildirmiştir (21).

Nöroloji literatüründe bu konunun yeterince yer almadığı dikkati çekmektedir. Az sayıdaki çalışmalardan birinde Ziegler ve arkadaşları 25-39 yaş arası 1809 kişiyi kapsayan sorgulamalarında şiddetli baş ağrısı ile erkeklerde astım, kadınlarda hipertansiyon beraberliğinin fazla olduğuna dikkat çekmişlerdir (22).

İngiltere'de okul çocuklarında yapılan bir taramada migren ve "wheezing illness" arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (17). Üç-onbir

yaş arası çocuklarda yapılan bir diğer çalışmada 13.314 hasta astım, egzema, rinitis ve migren yönünden taranmış, baş ağrısı ve migren sıklığı, atopik bozukluğu olan çocuklarda, olmayanlara göre önemli derecede fazla bulunmuştur (14). Bu çalışmada, çocukluk çağı migreninin, atopi ve özellikle rinit ile ilişkili olduğuna, rinitli çocukların annelerinde de migren hikayesinin varlığına dikkat çekilmiştir. Baş ağrısı olan çocuklarda, eğer çocukta atopi hikayesi, özellikle de rinit varsa, paroksizmal baş ağrılarının nedeninin migren olma olasılığı yüksektir. Sonuç olarak bu çalışma migren ve atopik hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu destekler görünmektedir. Yine İngiltere’de 1958 doğumluların takip çalışmalarında 7, 11, 16, 23 ve 33 yaşlarında yapılan kontrollerinde migren hikayesi olanlarda astım insidansının arttığı gözlenmiştir (23).

Migren-astım beraberliğinin özellikle **aspirin-duyarlı astım** hastaları ile ilişkili olduğunu ileri süren bir çalışmada, 46 aspirin-duyarlı astım hastasının 21 (%45.7)’inde migren tanısı konmuştur. Dolayısı ile her iki antite ile ilgili olarak araşidonik asit metabolizmasında bir defekt olduğu ve bu nedenle iki hastalığın birarada görülebileceği ileri sürülmüştür (24).

Annelerinde migren/astım olmayan çocuklarda astım görülme riski %3.2 iken, annelerinde sadece migren olan; ancak astım/allergi olmayan çocuklarda astım görülme riski %6 olarak bildirilmiştir. Annede migren ve astım birlikte var olduğunda çocukta astım görülme riski daha da artmaktadır. Bu sonuçlar her iki hastalığın ilişkili olduğunu düşündürmektedir (25).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada, 140 astımlı çocuk ve 110 kontrol hastası çalışmaya alınmış, 140 astımlı hastanın 13 (%9.3)’ünde ailevi migren öyküsü alınırken, kontrol grubunda bu oran %1.8 olarak saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuçta, ailevi migren öyküsü olan çocukların astım açısından daha yüksek risk altında olabilecekleri düşünüülerek genetik faktörlerin bu birlikteliği açıklayabileceği belirtilmiştir (26).

Bu konudaki en kapsamlı çalışma 5.110.619 hastanın verilerinin kaydedildiği pratisyen kayıt sistemlerini kullanarak yapılan ve migren tanısı alan hastaların aynı yaşta bu tanıyı almayan hastalarla karşılaştırıldığı bir çalışmadır (13). Bu çalışma sonuçlarına göre 64.678 hasta migren tanısı almış ve bu hastalarda astımın rölatif riski (RR) artmış (1.59) bulunmuştur. Kesin migren tanısı alanlarda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) (RR= 1.22), egzema ve saman nezlesi (RR= 1.55) oranı da fazla bulunmuştur. Migren ve astım beraberliği saman nezlesi olmayanlarda daha fazla (RR= 1.32), olanlarda daha az (RR= 1.19) bulunmuştur. Migrenli hastaların daha sık doktora gidiyor olmasının bu beraberliğin daha fazla tanınmasında rol oynayabileceği düşünüülerek, doktora

sık giden diyabet ve epilepsi hastaları ile bir karşılaştırma yapılmış ve onlarda böyle bir ilişki bulunmamıştır.

Migrenin nonatopik astım ile ilişkili olabileceği, KOAH riskinin artmış olmasının bu yolla açıklanabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışma migren-astım beraberliği için önemli bir veri sağlamakla birlikte daha ayrıntılı klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla bu bulguların desteklenmesi gerektiğini ve ancak bu sayede her iki hastalık arasında ortak bir mekanizma olup olmadığı sorusuna da bir açıklık getirmenin mümkün olacağını vurgulamaktadır.

Bigal ve arkadaşları kronik migren veya günlük baş ağrısı olan hastalarda episodik migren hastalarına kıyasla daha yüksek oranda allerji, astım, hipotiroidi, hipertansiyon ve günlük kafein kullanımı olduğunu bulmuşlar ve bu beraberlikte basit bir komorbidite olmaktan öte bir korelasyon olabileceğini vurgulamışlardır (15).

Bu çalışmalar allerjik mekanizmalardan farklı olarak migrendeki vasküler reaktivite ve astımdaki bronşiyal reaktivitenin ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Damarlarda ve hava yollarındaki düz kasların fonksiyonel bir bozukluğunun bu bağlantıda önemli bir rolü olabileceği ileri sürülmüştür (13).

Atopi ve migren arasında benzer özellikler vardır. Aile hikayesi, vazoaaktif mediatörlere reaksiyonları ve bazı yiyeceklerle presipite olma özellikleri benzerlik göstermektedir (27). Migrende platelet agregasyonuna yol açan platelet aktive edici faktör (PAF)'ün aynı zamanda bronkokonstriksiyona da neden olduğu bilinmektedir (14). Her iki hastalık için belirlenmiş bir diğer ortak özellik de HLA gruplarının benzer olmasıdır (28).

Migren patogenezinde rol oynadığı kabul edilen steril nörojenik inflamasyonu, astım patogenezindeki immünojenik mekanizma ile ilişkilendiren ve astım-migren birlikteliğini bu yolla açıklamaya çalışan görüşler literatürde mevcuttur. Nörojenik inflamasyon, astımda olduğu gibi allerjenler, infeksiyöz ajanlar, iritan maddeler ve stresle tetiklenebilmektedir. Her iki patogenetik mekanizmada ortak yol araşidonik asit metabolizması olarak değerlendirilmektedir (4). Trigeminal sinirin uyarılması ile ortaya çıkan p maddesi dura materde uygulandığında plazma ekstrasvazasyonuna neden olmaktadır (3). Allerjik olaylarda da dura materde plazma ekstrasvazasyonunun oluşmasının her iki hastalık için ortak bir özellik olabileceği düşünülmüştür (14). Ayrıca, p maddesi hava yollarının c tipi miyelinsiz sinir lifleri dolayısıyla astımdaki inflamatuvar cevapta da yer almaktadır.

SONUÇ

Her iki hasalık toplumda yaygın olduğundan aynı hastada tesadüfi olarak biraraya gelmiş olmaları mümkün olmakla birlikte, literatür verileri bu beraberliğin tesadüfün ötesinde olduğunu düşündürmektedir. Her iki hastalığın ortak patofizyolojik bir mekanizması veya ikisi arasında neden-sonuç ilişkisini araştıracak yeri çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Solomon GD, Lee TG, Solomon CS. Clinician's Manual on Migraine. Science Press, 1997:1-56.
2. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalgia 1988;8(Suppl 7):13-28.
3. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol 1984;16:157-68.
4. Meggs WJ. Neurogenic switching: A hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and chemical sensitivity. Environmental Health Perspectives 1995;103:54-6.
5. Lloyd DK, Pilgrim AJ. The safety of sumatriptan in asthmatic migraineurs. Cephalgia 1993;13:201-4.
6. Unger AH, Unger L. Migraine is an allergic disease. J Allergy 1952;23:429-40.
7. Lance JW, Anthony M. Some clinical aspects of migraine. Arch Neurol 1966;15:356-61.
8. Medina J, D'Ammond S. Migraine and atopy. Headache 1976;15:271-4.
9. Scheie R, Alborg B, Ekbom K. Physical characteristics and allergic history in young men with migraine and other headache. Headache 1978;18:80-6.
10. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: An epidemiological study. Cephalgia 1992;12:221-8.
11. Waters WE. Migraine and symptoms in childhood: Biliary attacks, travel sickness and eczema. Headache 1972;12:55-63.
12. Waters WE. Allergy in migraine. In: Cummings DN (ed). Background in Migraine. New York: Springer Publishing Co, 1973:134-42.
13. Davey G, Sedgwick P, Maier W ve ark. Association between migraine and asthma: Matched case-control study. Br J Gen Pract 2002;52:723-7.
14. Mortimer MJ, Kay J, Gawkrödger DJ, ve ark. The prevalence of headache and migraine in atopic children: An epidemiological study in general practice. Headache 1993;33:427-31.
15. Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM ve ark. Chronic daily headache: Identification of factors associated with induction and transformation. Headache 2002;42:575.
16. Lipton RB, Stewart WF. Migraine headaches: Epidemiology and comorbidity. Clin Neurosci 1998;5:2-9.

17. Anderson HR, Bailey PA, Cooper JS ve ark. Morbidity and school absence caused by asthma and wheezing illness. *Arch Dis Child* 1983;58:777-84.
18. Kurtz Z, Pilling D, Blau JN ve ark. Migraine in children: Findings from the national child developmental study. In: FC Rose (ed). *Progress in Migraine Research*. London: Pitman, 1984:9-17.
19. Peckham C, Butler N. National study of asthma in children. *J Epidemiol Community Health* 1978;32:79-85.
20. Tucker GF. Pulmonary migraine. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977;86:671-6.
21. Hayashi T. Asthma and migraine-is asthma a part of acephalgic migraine? A hypothesis. *Ann Allergy* 1988;60:374.
22. Ziegler DK, Hassanein RS, Couch JR. Characteristics of life headache histories in a nonclinic population. *Neurology* 1977;27:265-9.
23. Sarachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *Br Med J* 1996;312:1195-9.
24. Grzelewska-Rzymowska I, Bogucki A, Szmidt M ve ark. Migraine in aspirin-sensitive asthmatics. *Allergol Immunopathol* 1985;13:13-6.
25. Chen TC, Leviton A, Edelstein S ve ark. Asthma and eczema in children born to women with migraine. *Arch Neurol* 1990;47:1227-30.
26. Gürkan F, Ece A, Haspolat K, Dikici B. Parenteral history of migraine and bronchial asthma in children. *Allergol Immunopathol* 2000;28:15-7.
27. Movat HZ. Chemical mediators of the vascular phenomena of the acute inflammatory reaction and immediate hypersensitivity. *Med Clin North Am* 1972;56:541-56.
28. O'Neill BP, Kapur JJ, Good AE. HLA antigens in migraine. *Headache* 1979;19:71-3.

Atopik Dermatit

Uzm. Dr. Gonca BOZTEPE, Prof. Dr. Ayşen KARADUMAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri Hastalıkları Anabilim Dalı

Atopik dermatit kaşıntılı, kronik karakterli ve inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalık genellikle erken bebeklik ve çocukluk döneminde görülmekle birlikte, erişkin yaşa kadar devam edebilmekte, daha nadiren erişkin yaşta da ortaya çıkabilmektedir (1).

EPİDEMİYOLOJİ

Türkiye’de astım, rinit ve atopik dermatit gibi allerjik hastalıkları birlikte araştıran birçok epidemiyolojik araştırma bulunmaktadır. Bildirilen prevalans rakamları çocuklarda genelde %5’e kadar, erişkinlerde en fazla %1 dolayındadır (2-4). Hastalığın dünyada yaşam boyu prevalansının çocuklarda %10-20 arasında, erişkinlerde ise %1-3 civarında olduğu bilinmektedir (5). Son 30 yılda aralarında atopik dermatitin de bulunduğu tüm allerjik hastalıkların, gelişmiş batı ülkelerindeki prevalansı iki-üç kat artarken, gelişmekte olan ülkelerde benzer bir artış izlenmemiştir (3). Atopik dermatit sosyoekonomik seviyesi nispeten yüksek grupların hastalığı gibi durmaktadır (6).

Atopik dermatit gelişme riski genetik olarak belirlenmektedir. Anne, babadan birisi atopik dermatitli ise çocukta atopik dermatit gelişme riski artmaktadır. Atopik anne çocuklarının dörtte birinde ilk üç ay içinde atopik dermatit gelişmektedir. Eğer anne veya babadan birisi atopik ise çocukların yarısından fazlasında iki yaş civarında allerjik semptomlar gelişmektedir. Eğer hem anne hem de baba atopik ise bu oran %80'lere kadar yükselebilir. Bazı çalışmalarda atopik dermatit kalıtımında, annenin atopik dermatitli oluşunun babaya oranla daha büyük risk taşıdığı bildirilmiştir. Ancak eğer ebeveynlerden birinin erişkin yaşa kadar uzanan orta veya ağır derecede atopik dermatiti varsa çocuklarına hastalığı iletme riski eşit ve yaklaşık %50 oranında olmaktadır (7).

KLİNİK TANII

Atopik dermatit çok farklı dermatolojik bulgular ile ortaya çıkabilir. Bu geniş klinik spektrumun bir ucunu pitriazis alba gibi kuru, depigmente yamalarla giden basit durumlar oluştururken, spektrumun diğer ucunda hayatı tehdit edebilen bir durum olan eritodermi (vücudun %90'ından fazlasında eritem olması) bulunmaktadır. Tablo 28'de atopik dermatitin klinik bulguları ve tanı kriterleri özetlenmiştir. Atopik dermatit kesin tanısı için;

1. Kaşıntı,
2. Tipik görünümdeki lezyonların (özellikle yaşa göre belirtilen tipik bölgelerde) izlenmesi,
3. Kronik, tekrarlayıcı seyir,
4. Kişisel ve/veya aile öyküsünde atopik hastalık olması gibi bu majör kriterlerinden en az üçüne ek olarak minör kriterlerden de en az üçünün olması gerekmektedir. Bu kriterler ilk olarak **Hanifin** ve **Rajka** tarafından belirlenmiştir (8).

Atopik dermatit hastalarında kaşıntı günün her saatinde olabilmekle birlikte hastaların çoğu akşam saatlerinde ve geceleri kaşıntının şiddetinde bir artış olduğunu vurgulamaktadır. Atopik dermatitte kaşıntı, lezyonlardan önce vardır. Kaşıntı sonrasında kaşıntıya sekonder ekskoriasyonlar, deride kalınlaşma ve kabalaşma, deri çizgilerinde artış (likenfikasyon) veya kaşıntıya sekonder nodüller sıklıkla izlenmektedir. Atopik dermatit hastalarının kaşıntı eşiği oldukça düşüktür. Allerjenler, nem oranının düşük olması, aşırı terleme gibi durumlar atopik dermatitli hastalarda hemen her zaman kaşıntıya neden olmaktadır.

Çocuklarda sıklıkla çok kaşıntılı **eritemli papüller** ve kaşıntıya sekonder **ekskoriasyon** ve yer yer seröz sulantılı alanlarla karakterize akut ve subakut deri lezyonları izlenir.

Kronik atopik dermatit lezyonlarında ise **likenfikasyon** en önemli özelliktir. Akut, subakut veya kronik dönemdeki hastaların değişmeyen ortak özelliği ise tümünde kuru bir deri izlenmesidir. Hastanın yaşı, lezyonların dağılımında önemli rol oynamaktadır. İnfantlarda, atopik dermatit genellikle akutur ve yüzü, saçlı deriyi ve ekstremitelerin ekstensör yüzlerini tutma eğilimindedir. Daha büyük çocuklarda, hastalığın süresi uzadıkça kaşıntıya sekonder likenfikasyon gelişmekte ve lezyonların lokalizasyonu ekstremitelerin fleksural bölgelerine doğru yer değiştirmektedir. Yetişkin bireyde kronik el ekzeması atopik dermatitin ilk bulgusu olabilmektedir. Bu klinik özelliklerle atopik dermatit tanısı konulmadan önce Tablo 29'da özetlenen hastalıklar ayırıcı tanı açısından göz önünde tutulmalıdır.

Tablo 28. Atopik dermatit tanı kriterleri (Hanifin ve Rajka).**Majör kriterler**

(tanı için en az üçü olmalı)

1. Kaşıntı
2. Tipik morfoloji ve dağılım
 - a. Infant ve çocuklarda yüzde ve ekstensör bölgelerde ekzema
 - b. Erişkinde fleksural ekzema
3. Kronik, tekrarlayıcı dermatit
4. Kişisel ve/veya aile öyküsünde atopik hastalık varlığı (astım, allerjik rinit, atopik dermatit)

Minör kriterler

(majör kriterlere ek olarak en az üçü olmalı)

1. Kuruluk
2. İktiyozis, palmar hiperlinearite, keratozis pilaris
3. Sp.IgE reaktivitesi (pozitif tip 1 allerjik deri testleri, RAST testinde pozitiflik)
4. Serum IgE seviyesinde yükseklik
5. Atopik dermatitin erken yaşta başlaması
6. Piyodermiye (kütanöz infeksiyon) eğilim (özellikle *Staphylococcus aureus* ve herpes simpleks virüs)
7. El ve/veya ayaklarda spesifik olmayan dermatit
8. Meme ucu ekzeması
9. Keilitis (dudaklarda çatlaklar, kuruluk ve inflamasyonla giden ekzema)
10. Tekrarlayan konjunktivit
11. Infraorbital Dennie-Morgan çizgileri
12. Orbital koyulaşma
13. Pitriazis alba
14. Keratokonus
15. Beyaz dermatografizm veya kolinerjik ajanlar ile gecikmiş beyazlama
16. Anterior subkapsüler katarakt
17. Terleyince kaşınma
18. Yüzde eritem veya solukluk
19. Yün ve lipid çözücülere intolerans
20. Gıda allerjileri
21. Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenen hastalık seyri

Tablo 29. Atopik dermatitin ayırıcı tanısı.**Kronik dermatozlar**

- Seboreik dermatit
- Kontakt dermatit (allerjik veya iritan)
- Nummuler ekzema
- Psoriasis
- İktiyozis

Konjenital hastalıklar

- Netherton sendromu
- Ailesel keratosis pilaris

İnfeksiyonlar ve infestasyonlar

- Skabies
- HIV ile asosiyte dermatit
- Dermatofitozis

Malign hastalıklar

- Mikozis fungoides, Sezary sendromu (derinin T-hücreli lenfoması)
- Letterer-Siwe hastalığı

İmmünolojik hastalıklar

- Dermatitis herpetiformis
- Pemfigus folyaseus
- Graft versus host hastalığı
- Dermatomiyozit

İmmünyetmezlikler

- Wiskott-Aldrich sendromu
- Ağır kombine immünyetmezlik
- Hiper IgE sendromu
- DiGeorge sendromu

Metabolik hastalıklar

- Çinko eksikliği
- Piridoksin (vitamin B₆) ve niasin eksikliği
- Karboksilaz eksikliği
- Fenilketonüri

KLİNİK BULGULAR

Kutanöz stigmata beş majör bulguyu kapsar.

Dennie-Morgan Çizgisi

Alt göz kapağı köşesinden başlayan lineer transvers bir çizgidir. Dennie-Morgan çizgisi atopik diyatezi anlatan önemli bir bulgu olarak kabul edilmek-

tedir. Ayrıca atopik dermatitli hastalarda göz kapağı dermatiti, artmış çizgiler ve göz altlarında ve çevresinde koyulaşma oldukça sık rastlanan durumlardır.

Kuru Cilt

Atopik dermatitli kişilerin normal görünümdeki derileri bile çoğu zaman kuru ve hatta kepekli. Stratum korneum kalın olmasına rağmen transepidermal su kaybı artmıştır. Su bariyeri azaldığı için irritasyona duyarlılık artmıştır. Bu nedenle atopik dermatitli hastalarda normal görünümdeki deride bile subklinik bir inflamasyonun süregeldiği düşünülmektedir.

Pitriyazis Alba

Genellikle küçük çocuklarda yanaklara, kolların üst kısmına ve gövdeye yerleşen sınırları belirsiz, hafifçe kepeklenen plaklar şeklinde gözlenen bu durum subklinik dermatit formlarından biri olarak kabul görmektedir ve sıklıkla atopi ile ilişkilidir. Postinflamatuvar hipopigmentasyon pitriyazis albanın önemli bir bulgusudur. Genellikle hafif etkili topikal steroidlere yanıt verir, pomad bazlı ajanlar daha etkilidir.

Hertoghe Belirtisi

Kaşların lateral kısımlarında dökülme atopik dermatitli hastaların bir kısmında izlenebilir.

Beyaz Dermografizm

Deriye künt bir cisim ile bası yapılmasını takiben bası bölgesinde solukluk olması durumudur. Özellikle erişkin atopik dermatitli hastalarda kaşlar üzerindeki alın bölgesinde ortaya konabilmektedir. Lewis'in üçlü yanıtındaki üçüncü adım olan kızarıklık oluşması "flare" yanıtı yerine bu hastalarda solma oluşmaktadır. Bu solmanın ödem nedeniyle, alttaki damarlardaki rengin gizlenmesiyle oluştuğu düşünülmektedir. Atopik dermatitli hastalara 0.1 mL 1/100.000'lik histamin enjeksiyonu yapıldığında Lewis'in üçlü yanıtındaki "flare" fazı oluşmamaktadır. Yine atopik dermatitli bir hastaya 0.1 mL 1/10.000'lik asetilkolin intradermal olarak enjekte edildiğinde hastaların %70'inde 20 dakika kadar süren uzamış bir solma oluşmaktadır. Ayrıca, dermatiti olsun ya da olmasın astımı veya saman nezlesi olan hastalarda asetilkolin uygulandığında "wheal" oluşumunda belirginleşme olmaktadır. Atopik dermatitli hastalarda ürtiker görülme riski de artmıştır.

Oftalmik Bozukluklar

Atopik dermatitli hastaların yaklaşık %10'unda **katarakt** gelişmektedir. Katarakt gelişimi dermatiti daha ağır seyreden hastalarda daha sık gözlenmektedir. **Keratokonüs** oldukça nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen atopik dermatitli hastaların %1'inde izlenmektedir (7).

ATOPIK DERMATİTTE İMMÜNOLOJİK UYARANLAR

Gıdalar

Besin allerjenleri orta ve şiddetli atopik çocukların yaklaşık %40'ında deride eritem oluşumuna neden olur. Gıda allerjileri, atopik dermatitli hastalarda dermatitin oluşmasını ve bazılarında da deri lezyonlarının şiddetini arttırabilir. Buna karşılık bir kısım hastada da ürtikeryal reaksiyonlara veya deri dışı semptomların oluşumuna neden olabilir. Gıda allerjisi olan infantlarda ve daha büyük çocuklarda yumurta, süt, buğday, soya ve yerfıstığı gibi çeşitli gıdalara karşı pozitif deri testleri veya serumda IgE gösterilmiştir.

Aeroallerjenler

Duyarlanmış (spesifik IgE) atopik dermatitli hastalarda aeroallerjenlerin solunması veya intranazal uygulanması ile kaşıntı ve deri lezyonları gelişebilir. Ev tozu akarları, hayvan deri döküntüleri, küf ve polenler gibi aeroallerjenlerin epikütan uygulanması (atopi yama testi), atopik dermatitli hastaların %30-50'sinin lezyonsuz cildinde ekzematoid reaksiyonların gelişmesine yol açar. Oysa atopi yama testleri solunum allerjisi olanlarda ve sağlam kişilerde genellikle negatiftir. Ev tozu akarlarının azaltılması şeklinde alınan etkili önlemlerle atopik dermatitin belirgin olarak düzelmesi atopik dermatitte bu allerjenlerin rolünü destekler niteliktedir.

Staphylococcus aureus

Atopik dermatitli hastaların deri lezyonlarında bol miktarda bulunan bu mikroorganizmalar süperantijenleri yoluyla T-hücre ve makrofajların uyarılmasına ve var olan atopik dermatit lezyonlarında inflamasyonun devamına ya da atopik dermatitin alevlenmesine neden olmaktadır (7,8).

ATOPIK DERMATİTİN KOMPLİKASYONLARI

En önemli komplikasyon, infeksiyonlara eğilimdir.

Bakteriyel: Atopik dermatitli hastaların lezyonlu derilerinde *Staphylococcus aureus* bol miktarda bulunmaktadır. Bu hastaların normal deri floralarında da ağırlıklı olarak *S. aureus* yer almaktadır. Kronik ekzematize deri lezyonları bol miktarda *S. aureus* içermektedir. Bakteri miktarındaki artış klinikte kendini çoğu zaman sulantı, kabuklanma, folikülit ve adenopati şeklinde göstermektedir. Bu nedenle atopik dermatitli bir hastanın lezyonlarında alevlenme olduğunda sekonder infeksiyon olasılığı mutlaka akla gelmelidir. İlginç olarak atopik dermatit lezyonlarının antibiyotik kullanmadan sadece topikal steroid ile tedavi edilmesi bile patojen bakteri miktarında azalmaya neden olmaktadır. Atopik dermatitli hastaların bir kısmında stafilokoklara ve toksinlerine yöne-

lik IgE antikorları gösterilmiş ve alevlenmelerden bu antikorların sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Bir başka olası mekanizma da stafilokoklar tarafından üretilen süperantijenler ile ilişkilidir (7).

Viral: Atopik dermatitli hastalarda **ekzema herpetikum** olarak adlandırılan yaygın herpes simpleks infeksiyonu oluşması riski artmıştır. Özellikle annesinde uçuk olan küçük çocuklarda karşılaşılmaktadır. Ekzema herpetikum eski lezyonların olduğu alanlarda aniden başlayan veziküller, püstüller, zımbayla celinmiş izlenimi veren erozif lezyonlar ile karakterizedir. Ekzema herpetikum sırasında sıklıkla stafilokokların neden olduğu sekonder infeksiyon nedeniyle tabloya lokal ödem ve lenfadenopati de eklenebilmektedir. Eğer ekzema herpetikum göz çevresinde izlenirse hastanın oftalmolojik muayenesinin yapılması önerilmektedir. Ekzema herpetikumun klinik şiddeti ne olursa olsun, tanı konduğunda tüm hastalara sistemik antiviral tedavi ile birlikte antistafilokokal bir antibiyotik uygulanması önerilmektedir.

ATOPIK DERMATİT ve ASTİM İLİŞKİSİ

Deri, duyarlanmadaki rolü nedeniyle sistemik allerjik yanıtta büyük oranda sorumludur. Bu nedenle atopik dermatit gibi yoğun deri inflamasyonu ile karakterize bir hastalığın astım ve saman nezlesi gibi diğer atopik hastalıklarla birlikteliği şaşırtıcı değildir. Atopik dermatitli hastaların çoğunda periferik kanda eozinofili ve serum IgE seviyelerinde artış gözlenmektedir. Atopik dermatitli çocukların %80'inde allerjik rinit veya astım gelişmektedir. Atopik dermatitli hastalarda bu tür sistemik allerjilerin gelişmesi, allerjenlere deri yoluyla duyarlanma ile solunum yolu hastalıkları oluşması riskinin de arttırdığını düşündürmektedir (9).

Atopik dermatitin patogenezinde genetik yapı, çevresel faktörler, farmakolojik yanıtta değişiklikler ve immünolojik faktörler arasındaki etkileşim rol oynamaktadır (10). Açıkça atopik dermatitin immünolojik bir zemine oturduğunun en önemli kanıtlarından biri; primer T-hücre yetmezliği ile seyreden hastalıkların çoğunda serum IgE seviyelerinde artış gözlenmesi, daha da önemlisi bu hastalıkların seyrinde izlenen dermatolojik lezyonların kemik iliği transplantasyonu sonrasında ortadan kaybolmasıdır (11).

Atopiklerde rastlanan immünolojik bozuklukların büyük kısmı yardımcı T-lenfositlerinin 2 nolu alt tipi (Th2)'nin deride ve atopik hastalığın bulgularının olduğu diğer dokulardaki dominansı ile ilişkilendirilmektedir (12). Th2 hücreleri interlekin (IL)-4, IL-5 ve IL-10'u sentezlemektedir. IL-4 ve IL-5 dokularda ve periferik kanda IgE ve eozinofil seviyelerini yükseltmektedir. IL-10 gecikmiş tipteki aşırı duyarlılığı inhibe etmektedir. IL-4 ayrıca interferon-gama (IFN- γ) yapımını baskılamaktadır. İlginç olarak atopik dermatitli hastaların de-

rilerinde bu Th2 hücrelerinin büyük bir kısmı ev tozu akarları ve çimen polenleri gibi allerjenlere spesifisite gösterebilmektedir.

Atopik dermatit hastalarında periferik kan monositleri yüksek oranda prostaglandin E2 (PGE₂) üretmektedir. PGE₂ IFN- γ yapımını baskılamakta, ancak yardımcı T-hücrelerinden salınan IL-4 miktarını baskılamamaktadır. IL-4, zaten baskın olan Th2'nin daha da baskın olmasını desteklemektedir. PGE₂ ayrıca, B-lenfositlerinde IgE yapımını direkt olarak arttırmaktadır.

Atopik dermatitli hastaların derilerindeki Langerhans hücrelerinde de bazı bozukluklar olmaktadır. Bu hücreler antijen yokluğunda bile yardımcı T-hücrelerini uyarabilmekte ve yardımcı T-hücrelerini Th2 fenotipine yönlendirmektedirler. Atopik dermatitli hastaların Langerhans hücreleri yüzeylerinde, IgE için spesifik olan reseptörlere bağlı IgE moleküllerini taşımaktadır ve bu IgE'ler hastalık için spesifik sayılan allerjenlere, örneğin; ev tozu akarlarına, karşı olmaktadır.

Th2 baskın ortam, atopiklerde görülen klinik immünolojik değişiklikler ile korelasyon göstermektedir. Örneğin; Th1 aktivitesindeki dolayısıyla IFN- γ üretimindeki düşüş atopiklerin neden topikal olarak uygulanan duyarlayıcılara azalmış yanıt gösterdiklerini açıklamaktadır. Ayrıca, atopik derinin mantar ve bazı viral infeksiyonlar gibi normalde Th1 hücreler tarafından kontrol edilen infeksiyonlara olan artmış duyarlılığı da bu duruma iyi bir örnektir.

GENEL TEDAVİ PRENSİPLERİ

Atopik dermatitin tipi (sadece deri tutulumu olan veya solunum yolu allerjisinin eşlik edip etmemesine göre), hastanın yaşı, aile öyküsü, tetikleyici faktörlerin belirlenmesi (infeksiyonlar, iritanlar, allerjenler) ve daha önce uygulanan tedaviler hasta yaklaşımında çok önem taşır. Deri "prick" testi, yama testi ve gerekirse "Skin Application Food Test (SAFT)" yapılması hastalığın allerjik yönünün ortaya konarak, eliminasyon yöntemlerinin değerlendirilmesi açısından oldukça önem taşır.

Deriye yapılacak herhangi bir iritasyon, bir atopik dermatit atağına neden olabilmektedir. Sıcak banyo, keselenme veya liflenme, çok sıkı veya ağır giyecekler veya genital bölgenin gereğinden fazla temizlenmesi, lokal infeksiyonlar, terleme gibi durumlar atak başlatabilecek nedenler arasında sayılabilir. Sabun ve su en önemli iritanlar olduğundan atopik dermatitli hastalarda yumuşak, alkali olmayan sabunlar ya da sabun olmayan veya susuz da kullanılabilen iritasyon yapıcı etkileri düşük ajanlar kullanılmalıdır (örneğin; zeytin yağı, Cetaphil® veya bu ajanların emdirildiği pamuklar). Ilık banyo sonrası derinin irrite edilmeden kurulanması ve kısa süre içinde vazelin veya krem for-

munda nemlendiricilerle derinin nemlendirilmesi büyük önem taşır. Çocuklarda ara bezinin çok sık değiştirilmesine büyük özen gösterilmeli ve her değiştirme sırasında tahriş etmeden temizlik yapılmalıdır. Antihistaminikler özellikle akşamları uygulanırsa, olası sedatif yan etkileri nedeniyle fayda sağlayabilmektedir. Sedatif etkisi olmayan antihistaminiklerin kaşıntı üzerine etkileri olmadığı kabul edilmektedir. Atopik dermatitli hastalarda sıcak intoleransı olması ve terleme ile kaşıntının belirgin olarak artması göz önüne alındığında optimal oda sıcaklığının sağlanmasının önemi ortaya çıkmaktadır. Atopiklerin çok soğuk ortamlardan uzak tutulması da önemlidir, zaten kuru olan derileri kışları daha belirgin kuruduğu için günlük nemlendirici kullanımı uygun olacaktır. Günlük banyo önerilebilir ancak sabun sadece koltuk altları, kasıklar ve ayak parmak araları için kullanılmalı asla tüm vücut sabunlanmamalıdır. Banyo için daha az irritasyon yapan Dove® sabun önerilebilir. Yünlü giysiler fiberleri nedeniyle uygun değildir, pamuklu giysiler tercih edilmelidir. Emosyonel streslerin hastalığı alevlendirebileceği akılda tutulmalıdır. Bu genel öneriler dışında hastanın yaşı, lezyonların tipi ve yaygınlığı, eşlik eden infeksiyonlar göz önüne alınarak uygulanan spesifik tedavi yöntemleri vardır.

SPEŞİİK TEDAVİ

Nemlendiriciler, topikal steroidler, sulantılı lezyonlar için kurutucu pansumanlar ve topikal FK 506 (Tacrolimus) sık kullanılan topikal ajanlardır. Topikal kortikosteroidler hekim kontrolünde kullanıldığı sürece atopik dermatitin tedavisinin vazgeçilmez tedavi ajanlarıdır. Halen atopik dermatitin tedavisinde hem etkili hem de uzun süreli kullanımda yan etkisi az, iyi tolere edilebilir sistemik bir tedavi yöntemi yoktur. Sık kullanılan sistemik ajanlar arasında antihistaminikler, antistafilokokal antibiyotikler, sistemik steroid ve siklosporin sayılabilir. Kabul görmüş bir başka tedavi yöntemi ise fototerapidir. Psoralen ultraviyole A (PUVA), geniş band ultraviyole B ve darband ultraviyole B kullanılabilen fototerapi yöntemleridir. Pratikte en sık kullanılan ajanlar, nemlendiriciler ve su tutucu ajanlar, topikal kortikosteroidler; ağır olgularda ise oral kortikosteroidler ve siklosporindir.

SONUÇ

Atopik dermatit, hayatı boyunca allerji ve astım ile mücadele edecek hasta-da ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Deri, duyarlanmadaki rolü nedeniyle sistemik allerjik yanıtta büyük oranda sorumludur. Bu nedenle atopik dermatit gibi yoğun deri inflamasyonu ile karakterize bir hastalığın astım ve saman nezlesi gibi diğer sistemik allerjilerle birlikteliği şaşırtıcı değildir. Atopik dermatitli çocukların %80'inde allerjik rinit ve/veya astım gelişmektedir. Atopik dermatitli olguların bir kısmında allerjik faktörlerin rolü olsa da bütün has-

talarda deri testlerinin, RAST, atopi yama testinin değerlendirilmesi solunum yolu allerjenlerinin ortaya konulmasında ve tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olacaktır. Bazı hastalarda ev tozu akarlarına karşı eliminasyon önlemlerinin alınması ile atopik dermatit insidansı azaltılabilmektedir. Bebeklik ve çocukluk döneminde çok daha ağır bir gidiş gösteren hastalık, adölesan dönemden başlayarak daha hafif ve lokalize bir durum almakta; hatta olguların büyük kısmında kısa veya uzun dönemli iyileşme dönemleri olmaktadır. Ancak kalıcı inflamasyonu yansıtan kuru cilt önemli ölçüde varlığını korumaktadır.

Kanımızca atopik dermatitin alevlenmelerle giden kronik bir seyir izlemesi, hastaların büyük çoğunluğunda allerjik rinit ve astım ile birliktelik göstermesi nedeniyle atopik dermatit tanısı alan hastaların dermatoloji ve göğüs hastalıkları bölümlerince takip edilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bieber T, Leung DYM (eds). Atopic Dermatitis. New York: Marcel Dekker, 2002.
2. Saraçlar Y, Yiğit S, Adalıoğlu G ve ark. Prevalance of allergic diseases and influencing factors in primary-school children. *J Asthma* 1997;34:23-30.
3. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Enünlü T ve ark. Prevalance of asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: Two cross-sectional studies, five years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:261-5.
4. Kalyoncu AF, Demir AU, Özçakar B ve ark. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol* 2001; 29:264-71.
5. Schultz-Larsen F, Haniffin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22:1-24.
6. Taylor B, Wadsworth M, Peckham C. Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939-45 war. *Lancet* 1984;2:1255-7.
7. Odom RB, James WD, Berger TG. Atopic dermatitis, eczema, and noninfectious immunodeficiency disorders. In: Odom RB, James WD, Berger TG (eds). *Andrews' Diseases of the Skin*. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2000:69-94.
8. Samochocki Z, Paulochowska E, Zabielski S. Prognostic value of Hanifin and Rajka's feature sets in adult atopic dermatitis patients. *J Med* 2000;31:177-82.
9. Beck LA, Leung DY. Allergen sensitization through skin induces systemic allergic responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:258-63.
10. Leung DY. Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:860-76.
11. Saurat JH. Eczema in primary immunodeficiencies: Clues to the pathogenesis of atopic dermatitis with special reference to the Wiscott-Aldrich syndrome. *Acta Derm Venereol Suppl* 1985;114:125-8.
12. Leung YMD, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361:151-60.

Astım ve Göz Hastalıkları

Doç. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Astım ve göz hastalıkları konusu astımla beraber görülebilen oküler allerjik hastalıklar, astım tedavisinde kullanılan sistemik kortikosteroidlerin yan etkileri ve göz ilaçlarının özellikle glokomda kullanılanların akciğere yan etkileri olmak üzere üç ana başlık altında incelenebilir.

I. OKÜLER ALLERJİ

Klinik pratikte oküler allerjik hastalıklara oldukça sık rastlanmaktadır. Konjunktivanın mast hücre yönünden zenginliği (mm^2 yaklaşık 5000 mast hücre) gözü polenler ve diğer allerjenlerin allerjik konjunktivite yol amalarına olanak sağlayan bir giriş kapısı haline getirmektedir. Oküler allerjik hastalıkların bulgularının, belirtilerinin ve patofizyolojinin bilinmesi tanı ve tedavi açısından önemlidir. Allerjik konjunktivit sıklıkla allerjik rinitle birlikte ve gözlerde sulanma (%88), kaşıntı (%88), kızarıklık (%78), şişlik (%72) ve batma (%65) gibi belirtilerle kendini gösterir (1). Oküler allerjinin başlıca klinik bulguları ise hiperemi ve kemozis olarak adlandırılan konjunktiva ödemidir. Hiperemi konjunktival vazodilatasyonun sonucudur. Ödem ise postkapiller venllerdeki geçirgenlik değişikliğiyle ortaya çıkar. Allerjik hastalıklar toplumun yaklaşık %25'ini etkilemektedir (2). Gz etkileyen allerjik hastalıklar oldukça sıktır (3). Beşbin allerjik çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada, %32 olguda allerjinin tek belirtisinin göz hastalığı olduğu saptanmıştır (4). Oküler allerjinin önemi, hastalığın ciddiyetinden çok sık görülmesine bağlıdır. Oküler allerji sıklığı çalışmanın yapıldığı bölgeye bağlı olarak %5-22 arasında değişmektedir (2).

Oküler allerjinin çeşitli şekillerinin oküler infeksiyonlardan ve diğer oküler inflamatuvar durumlardan ayrılması gereklidir. Oküler allerji başlıca beş gruba ayrılır:

- Mevsimsel ve yıl boyu allerjik konjunktivit
- Vernal keratokonjunktivit
- Atopik keratokonjunktivit
- Dev papiller konjunktivit
- Kontakt oküler allerji

Mevsimsel ve Perennial (Yıl Boyu) Allerjik Konjunktivit

Mevsimsel allerjik konjunktivit (saman nezlesi), oküler allerjilerin en sık formudur. Kaşıntı gözdeki ilk belirti olup, sulanma ve yanma da eşlik edebilir. Genellikle rinite bağlı nazal yakınmalar da mevcuttur. Kemozise ilerleyebilen süt kıvamında ya da vasküler konjesyonla birlikte soluk pembe konjunktiva, palpebral-periorbital ödem de tipiktir. Alt ve üst tarsal konjunktivada papilla-merkezinde kan damarı bulunan konjunktival doku kabarcıkları bulunabilir. Akut dönemde görülebilen beyaz sekresyon kronik formda ipliksi hale dönüşebilir. Mevsimsel bahar nezlesinin en sık saptanan nedeni, çimen polenleridir.

Perennial form, saman nezlesinin daha seyrek görülen bir çeşididir. Yıl boyu devam etmekle birlikte hastaların %79'unda mevsimsel alevlenmeler görülebilmektedir (2). Ev tozu akarı ve hayvan tüyleri perennial formun başlıca sebepleridir.

Mevsimsel ve perennial allerjik konjunktivitler hava ile taşınan allerjenlerin konjunktival mast hücre yüzeyindeki IgE antikorları ile reaksiyona girdiği tip I hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Hastaların gözyaşları ve serumlarında IgE düzeyleri artmıştır. Konjunktiva sitolojisinde de mevsimsel allerjik konjunktivitli olguların %25'inde eozinofil infiltrasyonu saptanmış, konjunktiva sürüntülerinde ise mevsimsel allerjik konjunktivitli olgularda %43, perennial allerjik konjunktivitli olgularda ise %25-84 arasında değişen oranlarda eozinofiller gösterilmiştir (2).

Vernal Keratokonjunktivit

Başlıca üst tarsal konjunktivayı etkileyen ciddi, bilateral, tekrarlayıcı, kronik bir oküler inflamasyondur. Daha nadirdir, dünyanın sıcak ve kuru bölgelerinde (Doğu, Akdeniz ülkeleri, Afrika) görülür. Belirgin mevsimsel sıklık gösterir, bahardan yaz sonuna kadar görülür. Çocuk ve adölesanlarda, genellikle erkeklerde siktir. Beş-altı yaş civarında ortaya çıkar, 20'li yaşlarda kaybolur. Olguların %75'inde astım, atopik ekzema ya da allerjik rinit öyküsü mevcuttur. Ver-

nal keratokonjunktivitli olgularda metakoline bronşiyal cevap arasında fizyolojik ilişki bildirilmiştir (5). Sıklıkla sorumlu allerjen saptanamaz, ancak polenlere maruziyet hastalığı alevlendirebilir. İlk belirti rüzgar, toz, parlak ışık, sıcak hava ya da fiziksel egzersizle artan yoğun kaşıntı olup, fotofobi, yabancı cisim hissi ve görme bulanıklığı diğer yakınmalardır. Konjunktival hiperemi, sulanma, ptozis (göz kapağı düşüklüğü), ipliksi mukoid sekresyon ve blefarospazm da görülebilir. Üst palpebral konjunktivada 1 mm'den büyük, 7-8 mm çapa ulaşabilen kaldırım taşı görünümündeki papillalar tipiktir, beraberinde fibrin ve mukustan oluşan psödomembran bulunabilir. Papiller oluşumlar sadece kapakta bulunmaz, limbus çevresinde ve kısmen korneaya taşan, yarı saydam jelatin görünümünde limbal papillalar da görülebilir. Limbustaki papillaların içinde Horner-Trantas noktaları denilen eozinofil, fibroblast ve nekrotik epitel den oluşan beyaz infiltrasyonlar bulunabilir. Kornea tutulumu olguların %50'sinde görülmekte olup, yüzeysel noktasal epitelyopati şeklinde olabileceği gibi tabanında anormal mukus ve fibrin içeren yuvarlak veya oval kalkan (shield) ülser tarzında da olabilir. Bazen bunlar sebat eden, iyileşmeyen epitelyal ve stromal defekt haline dönüşebilir (vernal plak). Bu durumda uygun olmayan topikal kortikosteroid kullanımı bu lezyonların infeksiyonuna yol açıp, vaskülarize lökom, semblefaron (tarsal ve bulber konjunktivaların adhezyonu) ve katarakt ile sonuçlanabilir. Vernal konjunktivitli olgularda keratokonus sıklığı da artmıştır.

Histopatolojik olarak konjunktivada eozinofil, degranüle mast hücreleri, bazofiller, plazma hücreleri lenfositler ve makrofajlar görülür. Ancak vernal keratokonjunktivitinin klinik ve histopatolojik bulguları tek başına IgE-mast hücre ilişkisiyle açıklanamamaktadır. Sitokin çalışmaları vernal keratokonjunktivitinin mast hücreleri, eozinofiller ve aktive lenfositleri içeren çeşitli hücrelerin rol aldığı bir reaksiyon olduğu görüşünü desteklemektedir (6). Vernal keratokonjunktivitli hastalarda gözyaşında histamin düzeyleri yüksektir. Sağlam kontrollere göre bu olgular topikal histamine daha şiddetli yanıt vermektedirler (7). Bu etki, vernal konjunktivitli olgularda gözyaşı histaminaz düzeylerinin normal kişilerdekine göre daha az olmasına bağlı olabilir (8). Vernal keratokonjunktivitli olguların gözyaşında majör basic protein (MBP), eozinofil katyonik protein (ECP), bazofiller, hava yolu ile gelen allerjenlere özgül IgE ve IgG antikorlar, eozinofiller, LTB_4 ve LTC_4 'te gösterilmiştir (2,9). Degranüle eozinofillerin ve ECP ve MBP gibi toksik enzimlerin gözyaşı ve konjunktivada olduğu gibi kornea ülserlerinin periferinde de gösterilmesi bunların vernal konjunktivitinin komplikasyonlarının etyopatogenezinde de rol oynadığını düşündürmektedir (10,11).

Atopik Keratokonjunktivit

Bu durum en fazla körlük riski olan oküler allerji çeşididir. Onsekiz-elli yaş arasında astım, rinit, atopik dermatit ya da gıda allerjisi gibi sistemik atopi bulguları gösteren erişkinlerde ortaya çıkar. Genellikle serum IgE düzeyi yükselmiştir ve atopik hastalıklar için aile öyküsü pozitifdir. Hastaların %5'inde ekzema, %87'sinde astım öyküsü mevcuttur. Atopik dermatitli olguların ise %25-42'sinde atopik keratokonjunktivit bildirilmektedir (12,13). Atopik dermatitli olgularda en sık görülen göz bulgularının göz kapağında ekzema, yizyel noktasal keratopati ve gözyaşı yapımında azalma olduğu görülmüştür (4). Atopik keratokonjunktivitte de başlıca belirtiler mevsimsel ya da perenial allerjik konjunktivittekinden daha ağır olan ve genellikle bütün yıl var olan kaşıntı, yanma ve sulanmadır. Atopik keratokonjunktivit, kronik bir hastalıktır, uzun yıllar sürebilir. Kış ya da yaz aylarında ya da toza, hayvan tüylerine ve çeşitli besinlere maruz kalma ile alevlenmeler görülebilir (15). Kliniği vernal keratokonjunktivite benzer, ancak papüller daha küçüktür, sıklıkla alt kapak konjunktivasını tutar. Konjunktival skarlaşma sık görülür, semblefara ve kapak yapısında ektropion, entropion ve trikiyazise yol açar. Göz kapakları genellikle stafilokokal blefarit nedeniyle inflame ve kirpik dipleri kurutlu maser görünümündedir. Kornea epiteli floresan ile noktasal boyanma gösterir, limbal infiltrasyon görülebilir. Korneal skarlaşma ve neovaskülarizasyon körlükle sonuçlanabilir. Neovaskülarizasyon, kornea naklinin başarısını azaltır. Olguların %8-12'sinde katarakt, %1.5-16'sında keratokonus, daha seyrek olarak da retina dekolmanı görülebilmektedir. Katarakt özellikle lensin ön bölümünü tutar ve iltı ay içinde lensin tümü kesifleşebilir. Arka poler katarakt da görülebilmektedir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımı katarakt gelişiminin hızlanmasına neden olabilmektedir. Katarakt gelişimi ile atopik dermatitin ciddiyeti, lezyonların dağılımı, serum IgE düzeyi ya da astım arasında bir ilişki saptanmamıştır (16). Ancak daha yakın zamanda oküler tutulumu olan ve olmayan atopik dermatitli olgularda yapılan çalışmalarda oküler tip atopik dermatit hastalarında katarakt gelişiminin serum IgE düzeyinde artma, pirinç ve buğdaya karşı besin allerjisi ve gözyaşı histamin ve LTB₄ düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (17).

Atopik keratokonjunktivit histopatolojik olarak konjunktivanın mast hücre, eozinofil ve lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Oküler yizyel epitelinin bozulmasında eozinofil bazlı mediatörlerin, azalmış sIgA düzeylerinin ve göz kapaklarındaki *Staphylococcus aureus* ekzotoksinlerinin rol oynadığı düşünülmektedir (18).

Dev Papiller Konjunktivit

İlk kez kontakt lens kullananlarda tanımlanan bu allerjik konjunktivit tipi daha sonra göz protezi takanlarda, naylon sütürlerin uçlarının açıldığı durumlarda, dekolman cerrahisinde kullanılan çökertme materyalinin konjunktivadan çıkmasına bağlı olarak da bildirilmiştir (19-22). Kontakt lens, protez, sütür gibi yabancı maddelerin yüzeylerinde biriken maddelerin allerjik etkisi ve mekanik travma nedeniyle hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Kaşıntı, sulanma, rahatsızlık ve mukus salgısı başlıca yakınmalardır. Üst kapak tars konjunktivasında papiller hipertrofi görülür. Dev papiller konjunktivit hem sert (%1-5) hem de yumuşak lens (%15'e varan oranlarda) kullanımında görülebilmektedir (2). Dev papiller konjunktivitte kullanıp atılabilen lensler alternatif tedavi olarak önerilmiş ancak uzun dönem faydası görülmemiştir (2).

Histopatolojik olarak bazofil, eozinofil, plazma hücre ve lenfosit infiltrasyonu mevcuttur. Dev papiller konjunktivitli olgularda gözyaşı histamin düzeyinde artış gözlenmezken, LTC₄ düzeylerinde artış saptanmıştır (23,24).

Kontakt Oküler Allerji ve Toksik Keratokonjunktivit

Başlıca ilaçlar (anestetikler, atropin, gentamisin, neomisin, tobramisin, antiviraller, epinefrin, timolol, pilokarpin), koruyucu maddeler (benzalkonyum klorür, klorbutanol, klorheksidin, EDTA, thiomersal) ya da kozmetikler ile temas kapak ödemine, eriteme, konjunktivada foliküler tepkiye ve sıklıkla noktasal keratopatiye yol açabilir (25). Kronik safhada lakrimal kanallarda tıkanıklık, konjunktivada skarlaşma, korneada neovaskülarizasyon ya da keratinizasyon görülebilir.

Gerçek allerjik reaksiyon ile toksik olanı ayırt etmek bazen son derece zor olabilir. Bazı ilaçlar konsantrasyona bağlı olarak her iki reaksiyona da yol açabilirler.

Oküler Allerjide Tedavi

Oküler allerjiler, karmaşık immünopatogeneze bağlı olarak tek bir ilaç grubu ile nadiren tedavi edilebilmekte, genellikle çeşitli terapötik yaklaşımların bir arada kullanılması gerekmektedir. En kolay ve en direkt yöntem topikal ajanın etkilenen doku üzerine uygulanmasıdır. Oküler allerjilerin tedavisinde de bir dereceye kadar profilaksisinde çeşitli topikal ajanlar kullanımdadır. Bunlar arasında vazokonstriktörler, antihistaminikler, mast hücre stabilizatörleri ve antiinflamatuvar ajanlar sayılabilir. Bu ilaçların etkinliği hastadan hastaya değişmekte ve hastanın semptomlarında iyileşmenin başlaması iki-üç haftayı bulabilmektedir.

Tedavi algoritmasında **birinci basamak**; allerjenlerden kaçınma, soğuk kompres ve suni göz yaşı damlaları ile lubrikasyondur. Allerjen belirlenebildiğinde allerjenden uzak durmak en önemli adımdır. Mevsimsel alerjik konjunktivitte polen mevsiminde kırlarda yürümek, çim biçmemek, rüzgarlı havalarda polenlerin atıldığı saatlerde dışarı çıkmamak, dışarıda ultraviyole korumalı güneş gözlüğü kullanmak başlıca önlemlerdir. Yıl boyu alerjik konjunktivitte, etken ev tozu akarı ise buna karşı önlemlerin alınması gereklidir. Dev papiller konjunktivitte reaksiyona neden olan maddenin (sütür, ekspoze implant vb.) ortamdaki uzaklaştırılması gereklidir. Kontakt lens kullanımına da ara verilir. Kontakt konjunktivitte neden olan ilaçlar ya da kimyasalların kullanımını kesilmelidir. Soğuk kompres semptomların, özellikle kaşıntının azalmasını sağlar. Koruyucu madde içermeyen suni gözyaşı damlaları, göz yüzeyine temas eden allerjenleri uzaklaştırır ya da dilüe eder. Geceleri bu amaçla jel formlar kullanılabilir.

Tedavide **ikinci basamak** topikal dekonjestanlar, antihistaminikler, mast-hücre stabilizatörleri ve antiinflamatuvar ajanlardır. Topikal dekonjestanlar vazokonstriktör etkiyle eritemi azaltmakta oldukça etkilidir ve genellikle topikal antihistaminiklerle kombine olarak kullanılırlar (26). Fenilefrin ya da tetrahidrozolin gibi vazokonstriktörler vasküler konjesyon ve kapak ödemi alfa-reseptör uyarımı ile azaltan semptomimetik ajanlardır; allejik cevabı azaltmazlar. Uygulamaya bağlı batma ve yanma, özellikle açık renk gözlerde midriazis ve rebound hiperemi başlıca yan etkileridir. Kronik kullanımda ilaca bağlı konjunktivit görülebilir (27). Dar açılı glokomda kontrendikedirler.

Konjunktivada H₁ uyarımı kaşıntıya yol açan olaylar dizisini aşlatır, H₂ uyarımı ise vazodilatasyondan sorumludur (2). Topikal antihistaminikler alerjik konjunktivit tedavisinde tek başlarına kullanılabilirler ancak beta fenilefrin ya da nafazolin olmak üzere vazokonstriktörlerle kombine eddiklerinde etkinlikleri artar. Alerjik konjunktivit tedavisinde kullanılan topikal antihistaminikler arasında selektif H₁ reseptör antagonistleri olan levokobasın, azelastin ve emedastin bulunmaktadır.

Mast hücre stabilizatörlerinin prototipi kromolindir. Etkinliği bnsantrasyon bağımlıdır. Uzun yıllardır kullanımda olmasına rağmen etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (2). Sodyum kromoglikat başta dev papiller konjunktivit, atopik keratokonjunktivit ve vernal keratokonjunktivit gibi ağır formların tedavisi için onaylanmış ancak zaman içinde alerjik konjunktivitte kullanımının da emin olduğu görülmüştür. Lodoksamid, çeşitli hayvan modellerinde histamin salınımını engellemede 2500 kat daha güçlü bir mast hücre

stabilizatörüdür. Allerjen uygulaması sonrası gözyaşında inflamatuvar hücre birikimini ve triptaz düzeyini azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir (28). Erken klinik çalışmalarda dev papiller konjunktivit, atopik keratokonjunktivit ve vernal keratokonjunktivit gibi kronik konjunktivit formlarında lodoksamidin kromoline göre semptomları daha çabuk ve daha çok azalttığı saptanmıştır (29). Disodyum kromoglikattan en az 100 kat daha etkili bir diğer mast hücre stabilizatörü pemirolast da bronş astımı, allerjik rinit ve atopik ve vernal keratokonjunktivitlerin tedavisinde kullanılmaktadır.

Olopatadin hidroklorür hem mast hücre stabilize edici hem de antihistamin aktivitesine sahiptir (30). Bu ikili etki ile kaşıntı ve kızarıklık gidermede etkin olduğu saptanmıştır. Böyle ikili etkiye sahip bir başka ilaç da ketotifendir. Hem mast hücre stabilize edici hem de H_1 reseptör ve lökotrien salınımı antagonistliği gibi antimediatör özellikleri vardır (2). H_1 antagonisti olan nedokromil ek olarak mast hücreler ve eozinofiller gibi çeşitli allerjik inflamatuvar hücreler üzerinde inhibitör etki gösterir. Sodyumkromoglikattan daha güçlüdür (31).

Oküler hastalıklarda topikal olarak kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar başlıca ketorolak, diklofenak ve flurbiprofendir. Prostaglandinler insan cildinde ve konjunktivada histamine bağlı kaşıntı eşliğini düşürebilmektedirler. Klinik çalışmalarda bu ilaçların mevsimsel allerjik konjunktivitte kaşıntıyı anlamlı derecede azalttıkları saptanmıştır (2,32). Bu ajanlar, topikal kortikosteroidler gibi oküler infeksiyonları maskeleyemedikleri, yara iyileşmesini etkilemedikleri, glokoma ya da katarakta yol açmadıkları için daha güvenlidirler. Ancak bu grup ilaçlar analjeziklere allerjik astımlılarda kullanılmamalıdır.

Oküler allerji tedavisinde antihistaminikler, vazokonstriktörler ya da mast hücre stabilizatörlerine yanıt alınmadığında üçüncü basamak olarak daha kuvvetli immün modülatuar tedavi gündeme gelmektedir. Bu amaçla hafif topikal kortikosteroidler ve deneysel tedaviler kullanılmaktadır. Topikal kortikosteroidlerin başlıca komplikasyonları göz içi basıncında artış, infeksiyonlara zemin hazırlama ve katarakt gelişimi olarak özetlenebilir. Allerjik konjunktivit için gündemde olan iki yeni ilaç rimeksolon ve loteprednoldür. Moleküler yapı özelliği nedeniyle loteprednolün yan etkiler açısından daha emin olduğu düşünülmektedir (33).

Allerjik konjunktivitte immünoterapi hakkında ilk rapor 1911 yılında bildirilmiştir (34). *Ragweed*, küf, hayvan tüyleri ve Japon sedir ağacı için immünoterapi ile allerji semptomlarını kontrol etmek için gereken ilaç miktarı azalmış ve kızarıklık, şişlik, kaşıntı gibi allerji semptomları eskiye göre ancak 10 kat fazla allerjen ile karşılaşıldığında ortaya çıkmıştır (35).

Oküler allerji tedavisinde konjunktivanın immün yanıtını kontrol edebilecek steroid dışı ilaçlar üzerinde de durulmaktadır. Bu ilaçlar arasında siklosporin ve takrolimus bulunmaktadır. Topikal siklosporinin çeşitli mediatörleri ve mast hücre mekanizmalı allerjik konjunktivit gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir (36). Halen kuru göz tedavisi için onay almış bu ilacın allerjik konjunktivitte kullanımı araştırılmaktadır. Bir makrolid antibiyotik olan takrolimus korneanın graft reddi, keratit, sklerit, oküler pemfigoid ve üveit gibi immün mekanizmalı çeşitli göz hastalıklarında etkili bulunmuştur. Takrolimus primer olarak T-lenfositler üzerinde etki göstererek lenfokin yapımını engeller. Mast hücre degranülasyonunu inhibe eder ve mast hücre sitokinlerini aktive eder (37). Gelecekteki tedavi yöntemlerinden biri de sitokin antagonizması olabilir. ICAM-1 gibi hücre adhezyon molekülleri inflamatuvar reaksiyonda rol oynayan çeşitli polimorfonükleer hücrelerin yapışmasında ve migrasyonunda önemli rol oynamaktadırlar (38). Hayvan modellerinde ICAM-1, LFA-1 ve diğer sitokinleri bloke eden antikörlerin topikal uygulanması ile antijene bağlı konjunktivit gelişiminin engellendiği görülmüştür (39).

Oküler hastalıklarda anti-IgE tedavisi insan IgE pentapeptidi ile bildirilmiştir. Allerjik rinit ve astım tedavisindeki yeri değerlendirilmektedir, allerjik konjunktivit tedavisindeki yerinin belirlenebilmesi için araştırmalara ihtiyaç vardır (40).

II. SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLERİN OKÜLER YAN ETKİLERİ

Katarakt

Kortikosteroidler ile katarakt arasındaki nedensel ilişki çoktandır bilinmektedir. Sistemik steroid kullanımının arka subkapsüler katarakta yol açabileceğini ilk kez 1960 yılında Black ve arkadaşları gündeme getirmişlerdir (4). Steroid kullanımına bağlı katarakt insidansı dozdaki artışa ve tedavi süresine bağlı olarak artmakla birlikte, duyarlılık kişiler arasında değişkenlik göstermektedir (42). Katarakt gelişimi, oral prednizolonun 5 mg/gün gibi çok az bir lozunun iki ay kadar kısa süreli kullanımıyla bile bildirilmesine rağmen, genellikle 10 mg/gün prednizolon eşdeğerinin en az bir yıl kullanımından sonra başlamaktadır (41,43,44). Çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda oral kortikosteroid kullanımı sonrası steroide bağlı katarakt sıklığı %6.4-38.7 arasında değişmektedir (45-47). Yeni çalışmalarda inhaler ve nazal steroidler ile katarakt riski değerlendirilmektedir. Avustralya Blue Mountains göz çalışmasında inhaler kortikosteroidler (başlıca beklometazon) ile arka subkapsüler katarakt gelişimi arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır; hayat boyu inhale steroid dozu arttıkça, insidans artmaktadır (48). Bir başka geniş ölçekli çalışmada da iki yıldan fazla sü-

reyle günde 1000 µg budesonid ya da beklometazon kullanımı ile katarakt ameliyatı riskinin üç kez arttığı görülmüştür (49). Aynı ilişki nazal kortikosteroidler ile saptanmamıştır (50). Nazal ve inhaler kortikosteroidler arasındaki bu fark nazal kortikosteroidlerin inhaler kortikosteroidlere göre çok daha az dozda uygulanması ve inhaler kortikosteroidler ile yanlış uygulama sonucu göz yüzeyine direkt temas ile açıklanmaktadır (51).

Çocuklarda kortikosteroid kullanımı sonrası katarakt gelişimi geçmişte muhtemelen vücut ağırlığına göre düzeltilmiş dozların yüksekliğinden dolayı oldukça sık bildirilmekteydi (44). Günümüzde çocuklarda steroidle bağlı katarakt nadir görülmektedir. Steroide bağlı katarakt gelişimi, özellikle sistemik tedavi gören çocuklarda ya da inhaler steroidlerin sık sistemik kortikosteroid kürleriyle kombine edildiği durumlarda karşımıza çıkmaktadır (52). En az üç yıl inhaler kortikosteroid kullanan astımlı çocuklarda yapılan bir çalışmada katarakt gelişiminin sıklığında artma saptanmamıştır (53).

Steroide bağlı katarakt gelişiminde pek çok faktör rol oynamaktadır. Bir teori lens partiküllerindeki lizin ile steroid molekülünün kovalent bağ yapması sonucu lens opasitelerinin gelişimidir (54,55). Diğer bir teoriye göre ise kortikosteroidler lens epitelindeki sodyum-potasyum pompasını inhibe etmekte, bu yüzden lens fibrilleri içinde su birikmekte ve lens proteinleri çökelmektedir (56). Plazma ve aközde glikoz artışı, artmış katyon geçirgenliği, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz inhibisyonu, ribonükleik asit sentezinin inhibisyonu ve lenste adenozin trifosfat kaybı diğer ileri sürülen teorilerdir (57).

Glokom

Kortikosteroid kullanımına bağlı glokomatöz değişiklikler 1950'li yıllarda bildirilmeye başlanmıştır (58). Kortikosteroide yanıt veren kişilerde oküler hipertansiyon ile birlikte görme alanı kaybı, optik diskte çukurlaşma, optik sinirde atrofi bildirilmiştir (59). Armaly, steroidle cevabı topikal kullanım sonrasındaki yanıtı derecelendirerek sınıflandırmıştır (60). Dört-altı hafta süreyle kortikosteroid kullanımından sonra klinik olarak sağlıklı gözlerin %4-6'sında göz içi basınç en az 15 mmHg artmış ve total göz içi basınç en az 31 mmHg olmuştur. Bu grup, yüksek cevap verenler olarak sınıflandırılmıştır. Aynı tedavi ile grubun üçte biri 6-15 mmHg yükselme ile 20-31 mmHg arasında göz içi basınç değerleri göstermiş ve orta cevap veren olarak gruplandırılmışlardır. Basınçta 6 mmHg'dan az yükselme görülen ve göz içi basınç 20 mmHg'dan az olan diğer üçte iki ise yanıt vermeyenler olarak gruplanmıştır. Açık açılı glokom, diabetes mellitus, yüksek miyopi, bağ dokusu hastalıkları (özellikle romatoid artrit) ve primer açık açılı glokom hastalarının birinci dereceden yakınlarında da stero-

ide yanıt daha fazla orandadır (61-66). Steroide yanıt veren hastalarda sistemik steroid kullanımı ile topikal kullanımda görülenin %60'ına ulaşan düzeylerde basınç artışı olmaktadır (67). Topikal kortikosteroid uygulaması ile genel toplumun %18-36'sında orta derecede göz içi basıncı artışı olmakta, ciddi ve zarar verici artış, toplumda 55-60 oranında görülürken, primer açık açılı glokom olgularında bu oran %42-92 arasında değişmektedir (61,68-71).

Glokomatöz değişiklikler steroidlerin hemen her çeşit (sistemik-oral, intravenöz, subkütan, inhalasyon ve nazal; topikal-oküler, kütanöz; lokal-perioküler) kullanımından sonra ortaya çıkabilmektedir (72-74). Bu alandaki en yeni çalışmalarda inhaler ve nazal kortikosteroidlerin etkileri araştırılmaktadır. Geniş ölçekli toplum tabanlı bir çalışmada yalnızca birinci dereceden akrabalarında glokom öyküsü pozitif olanlarda inhaler kortikosteroid kullanımı ile açık açılı glokom gelişme ya da göz içi basıncında artma riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (75). Bir başka çalışmada da inhaler steroidler ile az da olsa glokom riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (73).

Kortikosteroidlerin göz içi basıncını yükseltme mekanizması hakkında pek çok teori vardır. Trabeküler ağda yüksek konsantrasyonlarda bulunan steroid spesifik reseptörlerin steroide bağlı glokomda rol oynadığı düşünülmektedir (76). Kortikosteroidler trabeküler ağ hücresine girerek bu reseptörleri aktive edebilirler ve trabeküler ağ genlerinin ekspresyonunu değiştirebilirler (77). Bu değişikliklerin ekstraselüler matriksi de etkileyebileceği, Schlemm kanalında endotel altında amorf granüler madde birikimiyle beraber trabeküler demetlerde şişme ve tübüller arası boşluklarda azalma sonucu aköz akıma direncin artmasıyla göz içi basınçta yükselme görülebileceği öne sürülmektedir (78). Bir başka teoriye göre steroidler lizozomal zarları stabilize etmekte, böylece glikozaminoglikanların lizozomal enzimlerce metabolizması engellenmekte ve polimerize formdaki glikozaminoglikanlar trabeküler ağda birikmektedir (79,80). Bazı glokom olgularında genetik etyoloji de rol oynamaktadır. Trabeküler ağ proteinini (TIGR) kodlayan genin birinci kromozomda olduğu gösterilmiştir ve bu bölgenin mutasyonları küçük bir grup hastada açık açılı glokomun nedenidir (81-83).

Steroid kullanımı ile altı haftadan sonra göz içi basıncında yükselme görülmemesi tedaviye devam ile basıncın hiç yükselmeyeceğini garantilemez (79). Kortikosteroide bağlı glokomdan şüpheleniliyorsa ilaç kesilebilir, daha düşük konsantrasyona geçilebilir ya da daha zayıf etkili bir kortikosteroid ile değiştirilebilir. Glokom ilaçları gerekebilir. Genellikle ilacın kesilmesinden iki-dört hafta sonra göz içi basıncı normal seviyelere döner (59).

Aynı ilacın değişik formülleri göz içi basıncı üzerinde farklı etki gösterebilir. Örneğin; triamsinolon asetonid suda çok az çözünür, bu nedenle perioküler enjeksiyon sonrası göz içi basıncında yükselme altı aya kadar uzayabilir, halbuki diasetat formu suda daha fazla çözündüğü için göz içi basıncı artışı daha kısa sürelidir (84-86). Loteprednol ve rimeksolon adlı iki yeni topikal kortikosteroidin daha az oranda göz içi basıncı yükselmesine neden olduğu bildirilmektedir (87,88).

Santral Seröz Koryoretinopati

Santral seröz koryoretinopati gelişimi, kortikosteroidlerin oral, enjeksiyon ya da inhaler kullanımı sonrasında bildirilmektedir (89,90). Dış kan retina bariyerinin steroide niçin duyarlı olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir.

Sonuç olarak; kortikosteroidlerin her şekilde kullanımı ile oküler yan etki görülebilmektedir, kortikosteroid başlanacaksa hekim ve hastanın yan etkilerden haberdar olmaları gereklidir.

III. GÖZ İLAÇLARININ AKCİĞER ÜZERİNE YAN ETKİLERİ

Glokomun medikal tedavisinde göz içi basıncı düşürmek için topikal beta-blokerler sık kullanılmaktadır. Timolol, betaksolol, levobunolol, metipranolol ve karteolol başlıca topikal preparatlardır. Bu ilaçlar, göz içi basıncına olan etkileri hemen hemen aynı olmakla beraber diğer farmakolojik özellikler açısından fark gösterirler. Sistemik dolaşıma absorbe oldukları için, kalp yetmezliği, sinüs bradikardisi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ya da astımlı olanlarda kardiyovasküler ve bronkopulmoner fonksiyonları olumsuz etkileyebilirler (91). Beta 1 selektif betaksolol ve intrinsek sempatomimetik aktiviteye sahip karteolol sistemik açıdan diğer nonselektif beta-blokerlere göre daha emindir. Beta reseptör antagonistler, özellikle nonselektif olanlar ile astımın tetiklenmesi ya da kötüleşmesi iyi bilinen bir tablodur. Bronkokonstrüktör yanıtın şiddetini önceden tahmin etmek mümkün değildir. Hafif astımlılarda bile bir damla timolol ile ciddi bronkokonstrüksiyon bildirilmiştir (92). Normal kişilerde akciğer fonksiyonlarında bozulma ya da bronş hiperreaktivitesinde artma ortaya çıkmamaktadır. Astımlı hastaların beta-bloker içeren göz damlalarından uzak durmaları gereklidir.

Astım ve glokom birlikteliğinde son yıllarda topikal prostaglandin tedavisi önerilmektedir. Latanoprost ve izopropil unoproston bu grubun başlıca ilaçlarıdır. Topikal prostaglandin tedavisi ile sistemik yan etki oldukça az bildirilmektedir. Latanoprost ile baş dönmesi, astım ve angina bildirilmiştir (93). Japonya'da Unoproston'un değerlendirildiği en geniş çalışmada hafif bulantı,

kusma, baş ağrısı ve nazal konjesyon dışında yan etki saptanmamıştır (94). Yaşlılarda glokom ve obstrüktif hava yolu hastalığı önemli derecede birlikte görülebildiğinden pulmoner semptomu olan hastalarda topikal ilaçların olası etkileri önem kazanmaktadır. Prostaglandinlerin bazı formları (PGD₂ ve PGF₂) tromboksan mediatörleri üzerinden olduğu düşünülen bir mekanizma ile bronkokonstriktif etki göstermektedir (95,96). Bu bulgu topikal prostaglandinlerin astımlı hastalarda kullanımı ile ilgili soru işaretleri uyandırmıştır. Latanoprostun bir kısmı sistemik absorpsiyon ile dolaşıma geçse de sistemik yarı ömrü 17 dakika olup, ilaç ve metabolitleri hızlıca atılmaktadır; aynı zamanda latanoprostun PGF₂ etkisinin nispeten selektif olduğu ve tromboksan reseptörü üzerinde etkisinin çok az olduğu gösterilmiştir (97,98). Bu nedenle latanoprost kullanımı ile pulmoner semptom beklenmemektedir. Hedner ve arkadaşları astımlı olgularda latanoprost tedavisinin pulmoner fonksiyonlara etkisini değerlendirmişler, "peak expiratory flow" ölçümlerinde, astım semptomlarında ya da astım ilacı tüketiminde belirgin fark saptamamışlardır (99). Bir başka çalışmada Waldock ve arkadaşları yeni tanı alan 137 glokom olgusunu dört gruba ayırıp, timolol, betaksolol, brimonidin veya latanoprost başlamışlar ve lokal ve sistemik yan etkileri değerlendirmişlerdir (100). Brimonidin kullanan olgularda uyuşukluk sık görülürken, timolol nabız hızında azalmaya ve spirometri değerlerinde düşmeye neden olmuştur. Timolol kullanan olguların %15'i zorlanma ile nefeslerinin kesildiğini fark etmişlerdir. En az oküler ve sistemik yan etki 33 olgunun birinde baş ağrısı olmak üzere latanoprost grubunda görülmüştür. Hafif ve orta dereceli astım olgularında Unoproston'un bronkodilatör tedaviye yanıtı etkilemediği saptanmıştır (101).

SONUÇ

Astım çeşitli oküler allerjik hastalıklar ile beraber görülebilmektedir. Oküler allerjide ana tedavi allerjenden uzak kalma, soğuk kompres, lubrikasyondur. İkinci basamakta topikal vazokonstriktörler, antihistaminikler, mast hücre stabilizatörleri ve çift etkili ilaçlar kullanılmaktadır.

Astım tedavisinde kullanılan kortikosteroidlerin katarakt ve glokom başta olmak üzere oküler yan etkileri vardır.

Glokom olgularında astım ve kalp hastalığı varlığında medikal tedavide nonselektif beta reseptör blokerler kullanılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: Development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:413-21.
2. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: Ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1019-32.
3. Friedlaender MH. Current concepts in ocular allergy. *Ann Allergy* 1991;67:5-13.
4. Marrache F, Brunet D, Frandeboeuf J ve ark. The role of ocular manifestations in childhood allergy syndromes. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1978;18:151-5.
5. Montan KB, Elstrom K, Hedlin G ve ark. Vernal keratoconjunctivitis in a Stockholm ophthalmic centre-epidemiological, functional and immunologic investigations. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:559-63.
6. Maggi E, Biswas P, DelPrete G ve ark. Accumulation of Th2 like helper T cells in the conjunctiva of patients with vernal conjunctivitis. *J Immunol* 1991;46:1169-74.
7. Abelson MB, Baird RS, Allansmith MR. Tear histamine levels in vernal conjunctivitis and other ocular inflammations. *Ophthalmology* 1980;87:812-4.
8. Secchi A, Leonardi A, Abelson M. The role of eosinophil cationic protein (ECP) and histamine in vernal keratoconjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm* 1995;3:23-8.
9. Akman A, Irkeç M, Orhan M. Effects of Iodoxamide, disodium chromoglycate and fluorometholone on tear leukotriene levels in vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 1998;12:291-5.
10. Leonardi A, Borghesan F, Faggian D ve ark. Eosinophil cationic protein in tears of normal subjects and patients affected by vernal keratoconjunctivitis. *Allergy* 1995;50:610-3.
11. Troeme SD, Kephart GM, Bourne WM ve ark. Eosinophil major basic protein deposition in corneal ulcers associated with vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1993;115:640-3.
12. Tuft SJ, Kemeny EM, Dart JKG ve ark. Clinical features of atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1991;98:150-8.
13. Garrity JA, Liesegang TJ. Ocular complications of atopic dermatitis. *Can J Ophthalmol* 1984;19:21-4.
14. Doğru M, Nakagawa N, Tetsumoto K ve ark. Ocular surface disease in atopic dermatitis. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43:53-7.
15. Foster CS, Calonge M. Atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1990;97:992-1000.
16. Amemiya T, Matsuda H, Uehara M. Ocular findings in atopic dermatitis with special reference to the clinical features of the atopic cataract. *Ophthalmologica* 1980;180:129-322.

17. Uchio K, Miyakawa K, Ikezawa Z, Ohno S. Systemic and local immunological features of atopic dermatitis patients with ocular complications. *Br J Ophthalmol* 1998;82:82-7.
18. Foster CS, Rice BA, Dun JE. Immunopathology of atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1991;98:1190-6.
19. Donshik PC, Ehlers WH. The contact lens patient and the ocular allergies. *Int Ophthalmol Clin* 1991;31:138-45.
20. Srinivasan BD, Jakobiec FA, Iwamoto T, DeVoe AG. Giant papillary conjunctivitis with ocular prostheses. *Arch Ophthalmol* 1979;97:892-5.
21. Sugar A, Meyer RF. Giant papillary conjunctivitis after keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1981;92:239-42.
22. Robin JB, Regis Pacheco LF, May WN ve ark. Giant papillary conjunctivitis associated with extruded scleral buckle. *Arch Ophthalmol* 1987;105:619.
23. İrkeç M, Orhan M. Effect of extended wear disposable contact lenses on tear LTC4 in giant papillary conjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm* 1995;3:107-11.
24. İrkeç M, Orhan M, Erdener E. Role of tear inflammatory mediators in contact lens-associated giant papillary conjunctivitis in soft contact lens wearers. *Ocul Immunol Inflamm* 1999;7:35-8.
25. Palmares J, Delgado L. *Ocular Allergy*. Medisa Ltd., 2002:42-4.
26. Abelson MB, Paradis A, George MA ve ark. The effects of vasocon-A in the allergen challenge model of acute conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1990;108:520-4.
27. Spector SL, Raizman MB. Conjunctivitis medicamentosa. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:134-6.
28. Bonini S, Schiavone M, Bonini S ve ark. Efficacy of lodoxamide eye drops on mast cells and eosinophils after allergen challenge in allergic conjunctivitis. *Ophthalmology* 1997;104:849-53.
29. Verstappen AA, Smith J, Rosenthal A. A double-masked efficacy and safety evaluation of lodoxamide 0.1% ophthalmic solution versus opticrom 2%. A multicenter study in patients with allergic eye disorders. *Alcon Report* 1988;008:34350;1287.
30. Brodsky M, Berger WE, Butrus S, Epstein AB, İrkeç M. Evaluation of comfort using olcepatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution in the treatment of allergic conjunctivitis in contact lens wearers compared to placebo using the conjunctival allergen-challenge model. *Eye Contact Lens* 2003;29:113-6.
31. Melamed J, Schwartz RH, Hirsch SR, Cohen SH. Evaluation of nedocromil sodium 2% ophthalmic solution for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1994;73:57-66.
32. Tauber J, Raizman MB, Ostrov CS ve ark. A multicenter comparison of the ocular efficacy and safety of diclofenac 0.1% solution with that of ketorolac 0.5% solution in patients with acute seasonal allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 1998;14:137-45.

33. Howes JF. Loteprednol etabonate: A review of ophthalmic clinical studies. *Pharmazie* 2000;55:178-83.
34. Noon L, Cantar BO. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-3.
35. Donovan JP, Buckeridge DL, Briscoe MP ve ark. Efficacy of immunotherapy to ragweed antigen tested by controlled antigen exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:74-80.
36. Whitcup SM, Chan CC, Leyo DA ve ark. Topical cyclosporine inhibits mast cell mediated conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:2686-93.
37. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today* 1992;13:136-42.
38. İrkeç M, Bozkurt B. Epithelial cells in ocular allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:352-7.
39. Whitcup SM, Chan CC, Kozhich AT, Magone MT. Blocking ICAM-1 (CD 54) and LFA-1 (CD1 1a) inhibits experimental allergic conjunctivitis. *Clin Immunol* 1999;93:107-13.
40. Casale T, Bernstein I, Busse W ve ark. Use of an anti-IgE humanized antibody in ragweed induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:110-21.
41. Black RL, Oglesby RB, von Sallman L ve ark. Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 1960,174:166-71.
42. Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med* 1995,98:196-208.
43. Dluhy RG. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate and budesonide on adrenal function, skin changes and cataract formation. *Respir Med* 1998; 92(Suppl B): 15-23.
44. Urban Jr RC, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol* 1986,31:102-10.
45. Maiorca R, Cristinelli L, Brunori G ve ark. Prospective controlled trial of steroid withdrawal after six months in renal transplant patients treated with cyclosporine. *Transplant Proc* 1988;20(Suppl 3):121-5.
46. Tarantino A, Aroldi A, Stucchi L ve ark. randomized prospective trial comparing cyclosporine monotherapy with triple drug therapy in renal transplantation. *Transplantation* 1991,52:53-7.
47. Ponticelli S, Pisani F, Montagnino G ve ark. for the Italian Multicenter Study Group for Renal Transplantation (SIMTRe): A randomized study comparing cyclosporine alone versus double and triple therapy in renal transplants. *Transplant Proc* 1997; 29:290-1.
48. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337:8-14.
49. Garbe E, Suissa S, LeLorier J. Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients. *JAMA* 1998,280:539-43.

50. Derby L, Maier WC. Risk of cataract among users of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:912-6.
51. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J ve ark. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:571-9.
52. Wagener JS, Wojtczak HA. Inhaled steroids in children: Risks versus rewards. *J Pediatrics* 1998;132(3 Pt 1):381-3.
53. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruising, and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur Resp J* 1998;12:130-5.
54. Shun-Shin GA, Brown NP, Bron AJ ve ark. Dynamic nature of posterior subcapsular cataracts. *Br J Ophthalmol* 1989;73:522-7.
55. Chylack LT. Cataracts and inhaled corticosteroids (editorial). *N Engl J Med* 1997;337:46-8.
56. Karim AK, Jacob TJ, Thompson GM. The human lens epithelium; morphologic and ultrastructural changes associated with steroid therapy. *Exp Eye Res* 1989;48:215-24.
57. Harding JJ, Crabbe MJC. The lens: Development, proteins, metabolism and cataract. In *The Eye*, vol 1B, edn 3. Edited by Orlando DH. Academic Press; 1984:207-492.
58. McLean JM: Use of ACTH and cortisone [discussion of paper by Woods AC]. *Tr Am Ophthalmol Soc* 1950,48:293-6.
59. Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ ve ark. Corticosteroids and glaucoma risk. *Drugs Aging* 1999,15:439-50.
60. Armaly MF. Statistical attributes of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. I. The demonstration of three levels of response. *Invest Ophthalmol* 1965;4:187-97.
61. Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics: I. The effect of dexamethasone in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 1963;70:482-91.
62. Becker B, Hahn KA. Topical corticosteroids and heredity in primary open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1964;57:543-51.
63. Paterson G. Studies of the response to topical dexamethasone of glaucoma relatives. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1965;85:295-305.
64. Podos SM, Becker B, Morton WR. High myopia and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1966;62:1039-43.
65. Becker B. Diabetes mellitus and primary open angle glaucoma: The XXVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1971;71:1-16.
66. Gaston H, Absolom MJ, Thurtle OA ve ark. Steroid responsiveness in connective tissue diseases. *Br J Ophthalmol* 1983;67:487-90.
67. Feiler-Ofry V, Godel V, Stein R. Systemic steroids and ocular fluid dynamics. III. The genetic nature of the ocular response and its different levels. *Acta Ophthalmol* 1972;50:699-706.

68. Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics: II. The effect of dexamethasone in the glaucomatous eye. *Arch Ophthalmol* 1963;70:492-9.
69. Becker B, Mills DW. Corticosteroids and intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1963;70:500-7.
70. Becker B, Mills DW. Elevated intraocular pressure following corticosteroid eye drops. *JAMA* 1963;185:884-6.
71. Francois J, Heintz-De Bree C, Tripathi RC. The cortisone test and the heredity of primary open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1966;62:844-52.
72. Skuta GL, Morgan RK. Corticosteroid-induced glaucoma. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T (eds). *Kpe Glaucomas*. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1996:1177-88.
73. Garbe E, LeLoner J, Boivin JF ve ark. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open angle glaucoma. *JAMA* 1997;277:722-7.
74. Akduman L, Kolker AE, Black DL ve ark. Treatment of persistent glaucoma secondary to periocular corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 1996;122:275-7.
75. Mitchell P, Cumming RG, Mackey DA. Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. *Ophthalmol* 1999;106:2301-6.
76. Hernandez MR, Wenk EJ, Weinstein BI. Glucocorticoid target cells in human outflow pathway: Autopsy and surgical specimens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:1612-6.
77. Clark AF. Steroids, ocular hypertension, and glaucoma. *J Glaucoma* 1995;4:354-69.
78. Clark AF, Wilson K, de Kater AW ve ark. Dexamethasone-induced ocular hypertension in perfusion-cultured human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:478-89.
79. Kass MA, Johnson T. Corticosteroid-induced glaucoma. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T. *The Glaucomas*. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1996:1161-8.
80. Bartlett JD. Ophthalmologic toxicity by systemic drugs. In: Chiou GCY (ed). *Ophthalmic Toxicology*. 2nd ed. London: Taylor Francis, 1999:225-83.
81. Stone EM, Fingert JH, Alward WLM ve ark. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997;275:668-70.
82. Wiggs JL, Allingham RR, Vollrath D ve ark. Prevalence of mutations in TIGR/Myocilin in patients with adult and juvenile primary open-angle glaucoma (letter). *Am J Hum Genet* 1998;63:1549-52.
83. Kubota R, Kudoh J, Mashima Y ve ark. Genomic organization of the human myocilin gene (MYOC) responsible for primary open angle glaucoma (GLC1A). *Biochem Biophys Res Commun* 1998;242:396-400.
84. Herschler J. Increased intraocular pressure induced by repository corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 1976;82:90-3.
85. Kalina PH, Erie JC, Rosenbaum L. Biochemical quantification of triamcinolone in subconjunctival depots. *Arch Ophthalmol* 1995;113:867-9.
86. Goldstein DA, Fiscella RG, Tessler HH. Biochemical quantification of triamcinolone in subconjunctival depots (letter). *Arch Ophthalmol* 1996;114:363-4.

87. Leibowitz HM, Bartlett JD, Rich R ve ark. Intraocular pressure-raising potential of 1.0% rimexolone in patients responding to corticosteroids. *Arch Ophthalmol* 1996;114:933-7.
88. Novack GD, Howes J, Crockett RS ve ark. Change in intraocular pressure during long-term use of loteprednol etabonate. *J Glaucoma* 1998;7:266-9.
89. Haimovici R, Gragoudas ES, Duker JS ve ark. Central serous chorioretinopathy associated with inhaled or intranasal corticosteroids. *Ophthalmol* 1997;104:1653-60.
90. Tittl MK, Spaide RF, Wong D ve ark. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1999;128:63-8.
91. Zimmerman TJ. Topical ophthalmic beta blockers: A comparative review. *J Ocul Pharmacol* 1993;9:373-84.
92. Im Hof VI. Beta blockers and bronchial asthma. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1995; 84:319-20.
93. Susanna R, Jr, Medeiros FA. The pros and cons of different prostanoids in the medical management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:149-56.
94. Azuma I, Masuda K, Kitazawa Y ve ark. Double-masked comparative of UF-021 and timolol ophthalmic solutions in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Jpn J Ophthalmol* 1993;37:514-25.
95. Coleman RA, Scheldrick RLG. Prostanoid-induced contraction of human bronchial smooth muscle is mediated by TP-receptors. *Br J Pharmacol* 1989;96:688-92.
96. Featherstone RL, Robinson C, Holgate S ve ark. Evidence for thromboxane receptor mediated contraction of guinea-pig and human airways in vitro by prostaglandin (PG) D₂9I, 11JPGF₂ and PGF₂₁. *Arch Pharmacol* 1990;341:439-43.
97. Alm A. Prostaglandin derivatives as ocular hypotensive agents. *Prog Eye Retin Res* 1998;17:291-312.
98. Stjerschantz J. Prostaglandins as ocular hypotensive agents: Development of an analogue for glaucoma treatment. *Advances in Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Research* 1995;23:63-8.
99. Hedner J, Everts B, Möller CS. Latanoprost and respiratory function in asthmatic patients. Randomized, double-masked, placebo-controlled crossover evaluation. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1305-9.
100. Waldock A, Snape J, Graham CM. Effects of glaucoma medications on the cardiorespiratory and intraocular pressure status of newly diagnosed glaucoma patients. *Br J Ophthalmol* 2000;84:710-3.
101. Gunawardena KA, Crame N, Mertz B, Shams N. Safety of unoprostone isopropyl 0.15% ophthalmic solution in patients with mild to moderate asthma. *Ophthalmologica* 2003;217:129-36.

Osteoporoz ve Sırt Ağrısı

Dr. Oya ÜNAL, Prof. Dr. Yeşim GÖKÇE KUTSAL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Yaşam süresinin uzamasıyla birlikte dünyada yaşlı nüfusun artması sonucu kronik ve dejeneratif hastalıkların prevalansında artış gözlenmektedir. Bu hastalıklardan biri de, günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiş olan osteoporozdur. Osteoporoz bireylerin fiziksel fonksiyonlarında kayıplara yol açarak sosyal uyumsuzluğa neden olabilen ve yaşam kalitesini azaltan kronik bir hastalıktır. Özellikle osteoporozla bağlı oluşan kırıklar morbiditeyi, mortaliteyi ve tedavi maliyetlerini arttırmaktadır. Bu nedenle osteoporozun gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin saptanarak erken tanı konulması ve tedavinin planlanması oldukça önemlidir.

Osteoporoz; düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırığa yatkınlıkta artış ile karakterize olan sistemik bir iskelet hastalığıdır (1). Bu tanıma göre osteoporoz tanısı koymak için kırık varlığı gerekmez, kırık osteoporozun istenmeyen bir sonucudur. Preklinik dönemde hastalık kırık olmaksızın düşük kemik kütlesi ile karakterizedir. Bu kavram karmaşasını önlemek amacıyla, günümüzde çift enerji X-ışın absorpsiyometri (DEXA) kullanılarak elde edilen kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümlerine ve kırık varlığına göre tanımlanmış olan Dünya Sağlık Örgütü kriterleri kullanılmaktadır. KMY değerlendirilirken, T skoru [kemik kütlesinin genç erişkin referans popülasyonun ortalama doruk kemik kütlesi ile kıyaslanmasının standart deviasyon (SD) olarak tanımlanması] kullanılır. Bu kriterlere göre T skorunun -1 SD'nin altında olması normal, -1 ile -2.5 SD arasında olması osteopeni, -2.5 SD'nin üzerinde olması osteoporoz, ek olarak bir veya daha fazla kırık saptanması ise yerleşmiş osteoporoz olarak tanımlanmıştır (2).

Erişkin bir bireyin kemik kütleini; iskelet gelişimi sırasında ulaşılan en fazla kemik miktarı, yani 'doruk kemik kütleini' ve daha sonraki yaşlarda meydana gelen kemik kaybı belirler. Doruk kemik kütleini etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır (Tablo 30). Doruk kemik kütleine erişme yaşı en erken 17-18, en geç 35'tir (2). Bundan sonraki dönemde erkeklerde ve menopoz öncesi kadınlarda yaklaşık olarak yılda %0.25-1 kemik kaybı olmaktadır. Postmenopozal dönemde ise kadınlarda bu kayıp hızlanır ve ilk on yıl içerisinde tüm kemik kütleinde %15 azalma olur. Erkeklerde tüm yaşam boyunca oluşacak kayıp ise %20-30'dur. Kemik kütleini ve kırık riski arasında oldukça kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır. Kemik kütleindeki her %10'luk kayıp, kırık riskini iki katına çıkarır (3).

OSTEOPOROZ EPİDEMİYOLOJİSİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Osteoporoz hakkında yapılan tanımlayıcı epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan kişi, yer ve zaman özellikleri şu şekilde özetlenebilir (4):

A. Kişi Özellikleri

1. Yaş: Yaş ilerledikçe osteoporoz görülme sıklığı ve şiddeti artar, prognoz kötüleşir.
2. Cinsiyet: Osteoporoz nedeniyle hastaneye başvuranların çoğunluğunun kadın olması kesin kaniya varmak için yeterli değildir, cinse özel morbidite ve mortalite hızları kullanılarak değerlendirme yapılması gereklidir.
3. Etnik yapı ve ırk: Özellikle osteoporotik kırıklarla ilgili yapılan çalışmalarda, genel olarak beyaz ırkta siyah ve Asya toplumlarına oranla kalça kırığı hızı daha yüksektir.
4. Din: Bireylerin dini inançları, kültürel yapıları ve etnik özellikleri arasında etkileşim olması nedeniyle dolaylı yollardan etkili olabilir.

Tablo 30. Doruk kemik kütleini etkileyen faktörler.

- Büyüme sırasında rol oynayan genetik program (aile öyküsü, ırksal farklılıklar, vitamin D reseptör gen polimorfizmi, kemik kollajen sentezindeki genetik bozukluklar)
- Mekanik yüklenme (egzersiz)
- Beslenme (kalsiyum, protein)
- Hormonal faktörler
- Diğer çevresel faktörler

5. Medeni durum: Nedene özel ölüm hızları evli olmayanlarda daha yüksektir.

6. Sosyoekonomik durum: Meslek, gelir düzeyi, öğrenim düzeyi ve konut koşulları gibi değişkenler birlikte incelenerek etkileri değerlendirilmelidir.

7. Meslek: Mesleğe özgü bazı fiziksel ve kimyasal riskler göz önüne alınmalıdır.

8. Alışkanlıklar: Kalsiyumdan (süt ve süt ürünleri) ve D vitamininden eksik, proteinden zengin beslenme alışkanlığı olanlarda, alkol, sigara ve kahveyi fazla tüketenlerde osteoporoz gelişim riski artar.

9. Yaşam tarzı: Egzersiz, kemiklerin yeniden yapılanmasında etkili mekanik faktörleri artırarak iskelet yapı üzerinde koruyucu etki gösterir.

10. Jinekolojik profil: Epidemiyolojik çalışmalarda jinekolojik profilin osteoporoz üzerine etkisi değerlendirilirken; menarş-menopoz yaşı ve şekli, menstrüasyonların düzeni, doğum kontrol hapi kullanımı, hormonal ilaç kullanımı, doğum sayısı ve emzirilen bebek sayısı göz önüne alınmalıdır.

B. Yer Özellikleri

Hastalıkların dağılımı yerleşim yerlerine göre değişim gösterir. Bu değişim ya çeşitli fiziki, biyolojik ve sosyal çevre faktörlerine bağlıdır ya da farklı bölgelerde farklı etnik grupların yaşaması yani genetik yapıyla ilişkilidir.

C. Zaman Özellikleri

Hastalıkların belirli zaman birimlerine göre dağılımını ve aralarındaki ilişkiyi incelemek tanımlayıcı epidemiyolojik çalışmaların en önemli yönleridir. Ayrıca, belirli zamanlarda bu hastalığın boyutunu bilmek, morbidite ve mortalite ölçümleri için de gereklidir.

Osteoporozun yukarıda sözü edilen kişi, yer ve zaman özellikleri hakkında yeterli bilgi edinmemizi sağlayacak epidemiyolojik çalışmalar bulunmamaktadır. Osteoporozun tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar çoğunlukla kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır. En sık kalça, vertebra ve distal önkol kırıkları görülür.

Kalça Kırıkları

İlk epidemiyolojik çalışmalar kalça kırıkları ile yapılmaya başlanmıştır. Kalça kırığı olan her hasta mutlaka hastaneye yattığından kayıtlı veriler bulunmaktadır. Kalça kırıkları en yüksek oranda İskandinav ülkelerinde görülmekte

olup, Kuzey Akdeniz ülkelerinde ise kırık oranı düşüktür. Tüm kalça kırıklarının %98'i 35 yaş üzerinde ve %80'i kadınlarda görülmektedir. Kalça kırığı hızı beyaz ırkta daha yüksektir (4). Kalça kırığı insidansını ilerleyen yaş ve düşme sıklığı da etkilemektedir (2).

Vertebra Kırıkları

Vertebra kırıklarının çoğu kez asemptomatik olması nedeniyle bu kırıklar hakkındaki bilgilerimiz kalça kırıklarındaki kadar fazla ve güvenilir değildir. Yaşla sıklığı giderek artmaktadır. Vertebra kırığı prevalansı Asyalılarda Avrupalılara yakındır. Kalça kırığından farklı olarak bu kırıkların sadece 1/3'ünde neden düşmedir. Genelde ağır kaldırma gibi basınç yapan nedenlerle oluşur ve çoğu zaman tesadüfen farkına varılır (3).

Distal Önkol Kırıkları

Distal önkol kırıklarının %85'i kadınlarda görülür, büyük kısmı Colles tipi kırıklardır, 35-45 yaşlarında artış gösterir. Diğerleriyle karşılaştırıldığında en az özürülülük bırakan bu kırıklar, %90 orta dereceli bir travma sonucu oluşurlar. Bu kırığın insidansı kalça kırıkları ile paraleldir ve bölgesel değişiklikler gösterir (3).

Osteoporoz ve sebep olduğu kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile risk altındaki bireyler belirlenebilir. Ve böylece yüksek risk altındaki bireylerin erken tanı ve tedavisiyle kırık oluşumunu önlemek de mümkün olabilir (Tablo 31).

OSTEOPOROZUN SINIFLANDIRILMASI

Osteoporozun değişik açılardan sınıflandırılması yapılmıştır. Günümüzde en sık kullanılan sınıflandırma etyolojiye göre yapılandır. Doğal menopozun veya yaşlılığın bir parçası olan primer osteoporoz; postmenopozal, senil ve idiyopatik olmak üzere kendi içinde üç gruba ayrılır. Sekonder osteoporozda ise alta yatan birçok hastalık ya da neden olabilir (Tablo 32). Sekonder osteoporoz nedenleri arasında en sık karşımıza çıkan kortikosteroid fazlalığıdır.

KORTİKOSTEROİDE BAĞLI OSTEOPOROZUN PATOFİZYOLOJİSİ

Kortikosteroidlerin kemik üzerinde hem direkt hem de indirekt etkileri vardır (Tablo 33). Osteoblastların sayısını ve kemik büyüme faktörlerini azaltarak kemik yapımında azalmaya, osteoklast sayısını ve kollajen yıkımını arttırarak kemik yıkımında artışa neden olurlar. Bunun yanı sıra bir yandan bağırsaktan kalsiyum emilimini azaltıp bir yandan da idrarla kalsiyum atılımını arttırarak negatif kalsiyum dengesi yaratırlar. Bunun sonucunda kemik yıkımında artışa neden olan sekonder hiperparatiroidizm gelişir. Ayrıca LH, FSH ve ACTH'yi inhibe edip seks steroidlerinin yapımında azalmaya yol açarak indirekt etkiyle

Tablo 31. Osteoporozda risk faktörleri.**Yapısal ve genetik faktörler**

- Yaşlanma
- Kadın olma
- Beyaz ırk
- Maternal geçiş
- Erken menopoz
- Düşük kemik kitlesi
- Narin yapı
- Genetik faktörler (ailede osteoporoz varlığı)

Yaşam biçimi ve beslenme

- İnaktif ve sedanter yaşam
- Kalsiyum ve D vitamininden fakir diyet
- Aşırı kahve tüketimi
- Alkol kullanımı
- Sigara
- Aşırı protein ve tuz alımı

Tıbbi koşullar

- İlaçlar (kortikosteroid, tiroid ekstreleri, heparin, diüretik, siklosporin, antikonvülzan, metotreksat, fosfat bağlayan antiasitler, fenitoin)
- Cerrahi menopoz
- Malabsorbsiyona yol açacak gastrointestinal sistem problemleri
- Kronik böbrek yetmezliği
- Hiperparatiroidizm
- Tirotoksikoz

kemik yıkımını arttırırlar (5). Tüm bu etkilerinin yanı sıra glukokortikoidlere bağlı gelişen miyopati nedeniyle, kasların kemik üzerine uyguladıkları uyarıcı etkinin azalmasıyla da kemik yapımında azalma olur (6).

Kortikosteroidlerin Astım Tedavisindeki Yeri

Kortikosteroidler antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkileri nedeniyle birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu hastalıklardan biri de, hava yollarında hiperreaktivite ve inflamasyonla karakterize reversibl

Tablo 32. Osteoporozun etyolojiye göre sınıflandırılması.**Primer osteoporoz**

Idiyopatik (juvenil-adult)
Postmenopozal
Senil

Sekonder osteoporoz

Endokrin nedenler	Hipogonadizm Hipertiroidi Hiperparatiroidi	Over agenezisi Cushing hastalığı Diabetes mellitus
Gastrointestinal nedenler	Subtotal gasterektomi Kronik obstrüktif sarılık Primer biliyer siroz	Malabsorbsiyon Ağır malnütrisyon
Bağ dokusu hastalıkları	Romatoid artrit Osteogenesis imperfekta Marfan sendromu	Ehlers Danlos sendromu Homosistinüri
Diyetle ilgili	Diyette kalsiyum azlığı Artmış protein tüketimi	
İmmobilizasyon		
Malign hastalıklar	Multipl miyeloma Lenfoma Yaygın karsinom	Sistemik mastositozis Lösemi
İlaç kullanımı	Heparin Antikonvülzanlar	Kortikosteroidler Metotreksat
Diğer	Alkolizm Skorbüt	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı Sigara

bir hava yolu obstrüksiyonu olan bronş astımıdır. Öksürük, dispne, göğüste sıkışma hissi ve "wheezing" ile ortaya çıkan akut ataklarla seyreden kronik bir hastalıktır. Üst solunum yolu viral infeksiyonları, allerjenler, emosyonel stres ve birçok nonspesifik faktörlerle ataklar tetiklenebilir. Tedavisinde antiinflamatuar ilaçlar ve bronkodilatörler kullanılır. Hem ataklar sırasında hem de hastalığın uzun süreli kontrolünü sağlamak amacıyla en sık tercih edilen ve en etkili antiinflamatuar ilaçlar kortikosteroidlerdir. Kemik metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle, kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımlarında ortaya çıkabilecek sık görülen önemli yan etkilerden biri de osteoporozdur.

Tablo 33. Kortikosteroidlerin kemik metabolizması üzerine etkileri.**Direkt etkileri**

- Osteoblast sayısı ↓
- Kemik büyüme faktörleri ↓
- Osteoklast sayısı ↑
- Kollajen yıkımı ↑

İndirekt etkileri

- Bağırsaktan kalsiyum emilimi ↓
- İdrarla kalsiyum atılımı ↑
- Sekonder hiperparatiroidizm
- Seks steroidlerinin sentezi ↓

İnhale kortikosteroidler günümüzde bronş astımının uzun süreli kontrolünde kullanılan en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır. İnhale kortikosteroidlerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla hastalığın kontrolünde büyük ilerleme sağlanmıştır. Bunun yanı sıra aralarında osteoporozun da bulunduğu birçok ciddi yan etkiye sahip olan sistemik kortikosteroidlere duyulan ihtiyaç da dramatik olarak azalmıştır. Rölatif olarak daha az olmakla birlikte neden oldukları yan etkilerin sıklığı ve şiddeti; doz, kullanım süresi, farmakokinetik özellikler gibi birçok faktöre bağlıdır. Bu ilaçlar genellikle astım tedavisinin erken döneminde kullanılmaya başlanır ve astım semptomlarını başarıyla kontrol edebilmelerine rağmen hastalığın tam kürünü sağlayamadıkları için genellikle uzun süre kullanılmaları gerekir. Ayrıca, inhale kortikosteroid dozu arttıkça hastalarda daha fazla düzelmenin sağlandığı göz önüne alınarak şiddetli persistan astımı olanlarda uzun etkili beta-blokerlerle birlikte yüksek dozlarda kullanımı önerilmektedir. En sık kullanılan inhale kortikosteroidler; beklometazon dipropionat, budesonid ve flutikazon propionattır (7,8).

Bronş astımının uzun süreli kontrolünde inhale kortikosteroidlerin tercih edilmesinin yanı sıra hastalığın alevlendiği dönemlerde kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanır. Ayrıca, yüksek doz inhale kortikosteroidlerle kontrol altına alınamayan dirençli ve şiddetli seyir gösteren bronş astımı tedavisinde de sürekli olarak sistemik kortikosteroid kullanımı gerekebilir.

Astımda Kortikosteroid Kullanımına Bağlı Osteoporoz

Uzun süre sistemik kortikosteroid kullanan hastalar osteoporoz açısından risk altındadır fakat bu hastaların sadece yaklaşık %30-50'sinde osteoporoz görülür. İdeal olan risk altında olan hastaların tanımlanmasıdır (6) (Tablo 34).

Fizyolojik replasman dozu olan 7.5 mg/gün'ün üzerinde sistemik kortikosteroid kullanımı belirgin kemik kaybına ve buna bağlı olarak kırık riskinde artışa yol açar (5). KMY'nin azalma derecesi; tedavi dozu ve süresiyle yakından ilişkilidir (9). Kortikosteroid kullanımı sonucu gelişen kemik kaybı kortikal kemikten çok trabeküler kemiği etkiler. Bu nedenle vertebralara, kostalar, distal radius ve femur başı gibi trabeküler kemiğin ağırlıklı olduğu bölgeler öncelikli olarak etkilenir (10). Sistemik kortikosteroid tedavisi başladıktan sonra özellikle ilk altı ay içerisinde kemik kaybı en hızlı olup, özellikle vertebralarda KMY'de %6-10'luk bir azalma meydana gelebilir. İlerleyen dönemde ise hızı azalmakla birlikte kayıp devam eder (5). Buna bağlı olarak kümülatif doz ve bazal KMY ile ilişkili olmak üzere kırık riski artar (11). Kortikosteroid kullanımı kalça ve distal radius kırığı riskini iki kat, vertebra kırığı riskini dört kat artırır (12).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda düşük doz inhale kortikosteroidlerin kemik metabolizması üzerine olumsuz etkileri olduğuna dair bir kanıt yoktur. Fakat erken dönemde, uzun süreli ve yüksek dozda kullanımlarının artışıyla birlikte bu ilaçların güvenilirlikleri ve olası sistemik yan etkileri hakkında çok sayıda çalışma yapılmaya başlanmıştır. İn hale kortikosteroidlerin KMY üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçları birbirleriyle uyumsuzdur. Bazı çalışmalarda inhale kortikosteroidlerin KMY'yi azalttığı tespit edilirken, diğerlerinde KMY üzerinde etkileri olmadığı gösterilmiştir. Çalışma sonuçlarının

Tablo 34. Kortikosteroid kullanan hastalarda osteoporoz risk faktörleri.

Yaş	Osteoporotik kırık öyküsü
Cinsiyet	Ailede osteoporoz öyküsü
Menopozal durum	Yetersiz kalsiyum alımı
Alkol (> 2 kadeh/gün)	Yetersiz D vitamini alımı
Sigara	Yetersiz egzersiz
Hipogonadizm	Kötü sağlık koşulları
Düşük vücut ağırlığı	Eşlik eden hastalıklar
Düşük kemik mineral yoğunluğu	Kullanılmakta olan diğer ilaçlar

uyumsuz olmasının nedeni; yaş, cinsiyet ve menstrüel durum gibi özellikler bakımından farklı hasta gruplarının çalışmalara dahil edilmesi ve hastaların geçmişte ya da halen sistemik kortikosteroid kullanmaları olabilir. İn hale kortikosteroidlerin KMY üzerine olumsuz etkileri olduğu saptanan çalışmalarda, kullanılan ilaç dozuyla KMY arasında güçlü bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (9,13-17).

Uzun süre inhale kortikosteroid veya sistemik kortikosteroid kullanmakta olan bronş astımı hastalarını, kullandıkları ilaç dozlarına göre osteoporoz açısından risk kategorilerine koymak mümkündür. Erişkin yaş grubunda 800 µg/gün'ün altında inhale kortikosteroid kullananlar düşük risk, 800 µg/gün'ün üzerinde kullananlar orta risk, kronik sistemik kortikosteroid tedavisi alanlar ya da yılda dört haftadan fazla sürekli sistemik kortikosteroid kullananlar ya da dört-yedi gün/atak/yıl'dan fazla olanlar ise yüksek risk grubunu oluşturmaktadır (18).

Sistemik kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında inhale olanlar daha güvenli olmasına rağmen uzun dönem yüksek doz kullanımları nedeniyle osteoporoz riskini artırıcı etki gösterebilecekleri akıld a tutularak hastalar dikkatlice değerlendirilmeli, eğer gerekliyse kemik kaybına yönelik tedavi planlanmalıdır.

ASTIMLI HASTALARDA OSTEOPOROZA BAĞLI SIRT AĞRISI

Osteoporozda sırt ağrısı ya da kırık gibi klinik belirtilerin ya da komplikasyonların gelişiminden önce uzun süren sessiz bir dönem izlenir (19). Bu dönemde ancak tesadüfen veya taramalar sırasında dansitometrik incelemeler yapılırsa saptanabilir. Kemik kütleindeki azalma kırık riskinde artışa neden olur. En sık kalça, vertebra ve el bilek kırıkları görülür. Osteoporozun tüm klinik bulguları kırığın doğrudan veya dolaylı sonucu olduğundan, osteoporozu olan hastalarda en sık semptom kemik ağrısıdır (20).

Kemik Ağrısının Oluşum Mekanizması

Osteoporozda kemik ağrısının oluşum mekanizması oldukça karmaşık olup, halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kemik periostu ince miyelini A delta ve miyelinsiz C liflerinin serbest sinir sonlanmalarını içerir. Trabeküller kemikte de daha düşük yoğunlukta olmak üzere aynı lifler bulunur. Sinirler kemikte haversiyan kanalları ve kan damarları boyunca korteksten kemik iliğine kadar ilerler. Fakat kortekste ve kemik iliğinde en çok vazomotor lifler bulunur ve bu lifler ağrıya duyarlı değildir.

Osteoporozda kemik ağrısı, serbest sinir sonlanmalarının mekanik veya kimyasal yolla stimülasyonu sonucu oluşur. Mekanik basıya dayanamayan ke-

miğin mikroskobik veya makroskobik olarak çökmesi sonucu hem periost zedelenir hem de yakınında bulunan eklemde şekil değişikliği olur. Kemik ağrısının oluşumundan periost ile eklem çevresindeki nosiseptörlerin uyarımı sorumludur. Kemik ya da eklem yapısının zedelenmesinin yanı sıra ayrıca sınırlar ve diğer yumuşak dokular da basıya uğrar. Kemikteki çökme sonucu komşu yumuşak dokularda ve özellikle sinir liflerinde oluşan bu zedelenmeye bağlı olarak aynen neoplazm, lokal infeksiyon ya da inflamasyonda olduğu gibi o bölgede histamin, serotonin ve kininler gibi bazı endojen maddeler salgınır. Bu kimyasal araçlar da nosiseptörleri doğrudan uyararak kemik ağrısına neden olabilir (21).

Bronş Astımlı Hastalarda Akut Sırt Ağrısı

Osteoporozda ana klinik yakınma ve bulgular; **sırt ağrısı, boy kısalması, spinal deformiteler ve kırıklar**dır. Osteoporoz kırık ortaya çıkana kadar semptomsuz seyreden bir hastalıktır. Trabeküler kemik kaybı %30-40'a ulaşana kadar sessiz seyreder. Hastaların birçoğunda ağrı, kemiğin trabeküler yapısını zayıflatan mikrofraktürler nedeniyle ortaya çıkar ve sıklıkla sırt ağrısı şeklinde belirti verir (20). Uzun süre kortikosteroid kullanımı, multipl ve şiddetli vertebra kırıklarına yol açarak daha fazla sırt ağrısı oluşturma eğilimindedir (6). Sistemik kortikosteroid tedavisi alan astımlı hastalarda vertebral kırık insidansı %10-30'dur (22).

Vertebra kırıkları santral, kama ya da kompresyon (çökme) kırığı şeklindedir. Vertebra korpusunun kompresyon kırıkları ağrı ve şiddet açısından değişiklik gösterir. Evre 1'de sürekli vertebral deformiteye neden olan olaylar; vertebra korpuslarının artmış bikonkavitesi ile başlayıp sıklıkla yükseklik kaybına kadar devam eder. Evre 2'de vertebra korpusu kamalaşmıştır. Evre 3'te ise vertebra korpusunda tam çökme oluşmuştur. Evre 1'de ya ağrı yoktur ya da trabeküler mikrofraktürler veya spinal postürdeki değişikliklerden kaynaklanan ligaman ve kas zorlanmalarıyla ilişkili hafif bir ağrı vardır. Evre 2 ve 3'te ise kemikte kollaps oluştuğunda ağırlıdır (20).

Vertebra kırıkları spontan olarak veya sıklıkla eğilme, ağırlık kaldırma gibi günlük yaşam aktiviteleri sırasında minimal travma sonucu oluşabilir. Çoğunlukla orta ve alt torakal ile üst lomber vertebralarda (T7- L3) oluşur. En sık T12 ve L1 vertebralarda etkilenir. Vertebra kırığının sebep olduğu akut sırt ağrısı; genellikle lokalizedir, ani başlangıçlıdır, spazmodiktir, kuşak tarzı öne doğru yayılabildiği gibi unilateral de olabilir. Öksürme, hapsirme, ıkınma, ayakta durma, yürüme, eğilme, ev işleri ve yataktan kalkma sırasında artar. Kırık yeri üzerine yapılan perküsyon ile lezyon seviyesinde kemik ağrısı belirlenebilir. Geli-

şen paravertebral kas spazmı palpasyon ile hassasiyete neden olabilir. Kompresyon kırığı sonucu oluşan ağrı iki-üç hafta şiddetli seyrederek, üç-dört hafta sonra azalmaya başlar. Kırığın iyileşmesi genellikle üç-dört ayda tamamlanır. Osteoporotik vertebral kırığı izleyen akut ağrı dört-altı haftadan fazla sürerse metastatik hastalık, multipl miyeloma gibi diğer olası kırık nedenleri mutlaka araştırılmalıdır (20,23).

Akut ağrı tedavisinde yatak istirahati iki-dört günle sınırlıdır, bir haftayı aşmaması önerilir. Yatak istirahatinin kısa süreli tutulmasının amacı; daha uzun süreli immobilizasyonun yol açabileceği kemik kaybını engellemektir. Ağrı için basit analjezikler tercih edilir. Ayrıca, analjezik etki sağlamak için çeşitli fizik tedavi yöntemleri de uygulanabilir. Sırt ağrısı ikinci haftada hala devam ediyorsa nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve spinal korse kullanılır. Akut dönemi atlattıktan sonra hasta izometrik egzersiz programına alınır (24).

Bronş Astımlı Hastalarda Kronik Sırt Ağrısı

Vertebra korpusunda bir kez kırık oluştuğundan sonra, vertebranın eski normal anatomisine dönmesi mümkün olmaz. Oluşan kırıklara bağlı olarak vertebral kolon statığının bozulmasıyla, kırığın ilk oluştuğu zaman ortaya çıkan akut ağrıyı takiben ilerleyen dönemde kronik ağrı da gelişir. Kronik ağrı daha hafif ve künt karakterdedir.

Kompresyon kırıkları sonucu boy uzunluğunda azalma, torakal kifozda artma meydana gelir. Torakal kifoz belirgin olduğunda hasta boynunu hiperekstansiyona getirmek durumunda kalır ki bu da servikal lordozda artışa neden olarak boyun kaslarında yorgunluğa ve boyun ağrısına neden olur. Aynı zamanda hasta ayakta dik durabilmek için lomber lordozu arttırmak zorunda kalır. Lomber lordozun artışı da alt lomber vertebra ve eklemlerinde mekanik zorlanmaya, ligamanlar ve küçük eklem kapsüllerinde gerilmeye yol açarak kronik ağrı oluşturur. Bunlara ek olarak vertebral kırık sonrası iyileşme sürecinde yaşanan inaktivite nedeniyle de vertebral kolonu destekleyen kasların gücü azalır, böylece lomber lordoz ve ağrı daha da artar. Seyirli vakalarda alt kosta-ların pelvik kemiklere değmesi veya pelvis içine doğru girmesi gözlenebilen bir diğer bulgudur. Bu durum hastada kalçaya yayılan ağrıya neden olabilir. Bu anatomik ve ilerleyici deformateler sonucu paraspinal kas boylarındaki kısalma görülür ve bu kasların aktif kontraksiyonlarıyla kas yorgunluğuna bağlı ağrı ortaya çıkar. Bu durum spinal osteoporozdaki kronik sırt ağrısının ana nedenidir. Dikkatli klinik gözlemlerde vertebral kolonu kendisinin değil, paraspinal bölgenin ağrılı olduğu dikkat çeker. Ağrı uzun süre ayakta durmakla ve yürümekle artar (20,23).

Kronik ağrının tedavisi hasta ve yakınlarının eğitimi ile başlar. Ağrının azaltılması amacıyla medikal tedaviler ve çeşitli fizik tedavi yöntemleri uygulanır. Postürün mümkün olduğu ölçüde düzeltilmesi, gerekli durumlarda sırtı destekleyen korselerin, yardımcı cihazların (yürüteç veya baston) kullanılması ve kişiye uygun egzersiz programlarının planlanması oldukça önemlidir. Ayrıca kırıklara neden olabilecek aktivitelerden kaçınacak şekilde fonksiyonel günlük yaşam aktivitelerinin düzenlenmesiyle de hastaların yaşam kalitesi artırılmaya çalışılır.

Osteoporozun Solunum Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Osteoporozlu hastalarda bu şekilde ileri düzeyde postür bozukluğunun gelişmesi göğüs ve karın boşluğundaki organları da etkiler. Vertebrada kompresyon kırıkları arttıkça göğüs ve karın boşluklarının hacmi küçülür. Anteroposterior grafilere bakıldığında göğüs boşluğunun lateralden komprese olduğu, diyafragmanın yükseldiği, kostaların birbirine yaklaştığı ve akciğer alanlarının küçüldüğü fark edilir. Lateral grafide toraksın anteroposterior çapı büyük ölçüde artmıştır. Her bir kompresyon kırığının fonksiyonel vital kapasitede %10'luk bir azalmaya neden olduğu tahmin edilmektedir. Zamanla akciğer kapasitesi iyice azalır ve ileri osteoporozun varlığı bronş astımlı olan hastayı daha da olumsuz yönde etkiler. Aşırı öksürme ya da sekresyonun temizlenmesi amacı ile göğüs üzerine uygulanan perküsyon masajı frajil kostaların kırılmasına neden olabilir. İleri düzeyde kifozlu bazı hastalarda toraks ve total akciğer volümü azalır, egzersiz toleransı bozulabilir (20). Egzersiz toleransının bozulması sonucu fiziksel aktivitenin azalması kemik kütlelerinde azalmaya ve kırık riskinde artışa katkıda bulunur (25).

ASTIMLI HASTALARDA OSTEOPOROZ TANI YÖNTEMLERİ

Bronş astımlı hastalarda kortikosteroide bağlı osteoporozun tanısının konulmasında, ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra görüntüleme ve laboratuvar yöntemlerinin ve histomorfometrik değerlendirmenin de önemli yeri bulunmaktadır (Tablo 35). Kortikosteroid tedavisi alan bronş astımlı hastalarda osteoporozun tanı ve takibinde, sıklıkla KMY ölçümleri ve kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri kullanılır. Osteoporozun etkin tedavisinin geliştirilmesiyle kırık oluşmadan önce erken tanı konulmasının önemi artmıştır. Özellikle kortikosteroid tedavisi başladıktan sonraki ilk altı ay içinde kemik kaybı en hızlı olduğundan, bu hastalarda erken tanının önemi daha da artmaktadır.

Tablo 35. Osteoporoz tanısında yapılacak işlemler.**Rutin olarak yapılması gerekenler:**

Anamnez ve fizik muayene

Tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, karaciğer enzimleri, albumin, serum protein elektroforezi, tam idrar tetkiki

Torakal ve lomber vertebra grafileri

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü

Testesteron ve gonadotropinler (erkek hastalarda)

Gerekli görüldüğünde yapılanlar:

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri

Serum PTH, 25 (OH) D vitamini, TSH, tümör belirleyicileri

Gonadotropinler

İdrarda serbest kortizol

24 saatlik idrar kalsiyumu

Kemik iliği değerlendirilmesi

Kemik biyopsisi ve histomorfometrik analizi

Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirleyicileri

Kemik döngüsü osteoblast ve osteoklastların enzimatik aktivitelerinin, osteoblastların enzim olmayan ürünlerinin ve yapım yıkım sırasında dolaşıma geçen kemik matriks elemanlarının ölçülmesiyle saptanır (Tablo 36). Rutin biyokimya tetkikleri normal sınırlar içerisinde bulunan primer osteoporozlu hastalarda kemik döngüsü hızını saptamak, primer ve sekonder osteoporoz ayırıcı tanısını yapmak, kırık riski yüksek olan hastaları belirlemek, tedavi tipini seçmek ve özellikle antirezorbtif tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla bu biyokimyasal belirleyicilerden faydalanılır (26).

A. Kemik yapımı belirleyicileri

1. Total ve kemiğe spesifik alkalin fosfataz: Karaciğer, kemik, böbrek, bağırsak ve plasenta gibi çeşitli dokularda alkalin fosfataz (ALP) izoenzimleri yer alır. Sağlıklı bir erişkinde serum ALP seviyesine en fazla katkıda bulunanlar kemik ve karaciğerde sentezlenenlerdir. Kemiğe spesifik ALP aktivitesi en sık kullanılan kemik yapım belirleyicisidir.

Tablo 36. Osteoporozda kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri**A. Kemik yapımı belirleyicileri****Serumda**

Total ve kemiğe spesifik alkalen fosfataz

Osteokalsin

Prokollajen tip 1 propeptidleri

Diğer kollajen olmayan kemik proteinleri

B. Kemik yıkımı belirleyicileri**Serumda**

Tartrat rezistan asit fosfataz

Tip 1 kollajen N ve C- telopeptid yıkım ürünleri

İdrarda

Pridinolin ve deoksipridinolin

Hidroksiprolin

Hidroksilizin glikozidleri

Tip 1 kollajen N ve C-telopeptid yıkım ürünleri

2. Osteokalsin: Osteoblastlarda sentezlenen osteokalsin, kemik matriksinin kollajen olmayan en önemli proteinlerinden biridir. Kemik gla proteini olarak da adlandırılır. Kesin fonksiyonu bilinmeyen bu protein kemik matrikste depolanmasının yanı sıra serumda da önemli miktarda bulunur. Serumda osteokalsin ölçümleri radyoimmün yöntemlerle yapılır. Osteokalsin düzeyleri gün içerisinde değişim gösterir; gece en yüksektir, giderek azalır, öğleye doğru ve öğleden sonra %50'ye düşer. Bu nedenle kanda osteokalsin düzeyi değerlendirilirken örneğin alındığı saat mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

3. Prokollajen tip 1 propeptidleri: Tip 1 kollajen kemik organik matriksinin yaklaşık %90'ını oluşturur. Tip 1 kollajenin hücre dışında işlenmesi sırasında, fibril yapımından önce prokollajen peptidlerinin C ve N terminalleri yeni oluşmakta olan molekülden ayrılıp dolaşıma geçer. Yeni kollajen sentezinin bir göstergesi olarak kabul edilen bu iki peptidin ölçümü radyoimmün yöntemle yapılır.

4. Diğer kollajen olmayan kemik proteinler: Osteonektin ve kemik sialoprotein-2, osteoblastlar tarafından salınan iki majör kemik proteindir ve potansiyel olarak kemik yapımının belirleyicisidirler.

B. Kemik yıkımı belirleyicileri

1. Tartrat dirençli asit fosfataz: Tartrat dirençli asit fosfataz osteoklastlarda sentezlenen ve dolaşıma katılan bir enzimdir. Dolayısıyla osteoklast fonksiyonunun belirleyicisidir. Diğer kemik yıkım belirleyicileri kadar spesifik olmadığı için rutin olarak kullanılmamaktadır.

2. Pridinolin ve deoksipridinolin: Kollajenin iki çapraz zincirinden meydana gelir. Pridinolin kemik, kırık, bağ dokusunda ve damarlarda; dehidroksipridinolin ise sadece kemik ve dentinde bulunur. Kemik yıkımı sırasında oluşurlar ve vücutta metabolize olmadan yaklaşık %40'ı serbest, %60'ı peptide bağlı bir şekilde idrarla atılırlar. Osteokalsin gibi gün içerisinde değişim gösterirler. Gece ve sabaha karşı en yüksek seviyede olup, sabah 08:00-11:00 arası %30 azalır, öğleden sonra ise en düşük seviyeye ulaşırlar. Bu nedenle 24 saatlik idrar toplanarak değerlendirilmesi gerekir.

3. Tip 1 kollajen N ve C-telopeptid yıkım ürünleri: Yirmidört saatlik idrar toplanarak, ELISA yöntemiyle seviyeleri tespit edilir.

4. Hidroksiprolin: Kemikte kollajenin yapısında bulunur ve kollajen yıkımı sırasında serbestlenir. Serbest hidroksiprolin tekrar kollajen sentezinde kullanılmaz ve dolaşıma geçer. Karaciğerde önemli bir kısmının metabolize edilmesi sonucunda idrarla total hidroksiprolinin yaklaşık %10'u atılır.

5. Hidroksilizin glikozidleri: Hidroksilizin, hidroksiprolin gibi kollajen yapısında bulunan bir aminoasittir.

6. Açlık kalsiyumu: Açlık kalsiyumu sabah idrarından ölçülen en ucuz kemik yıkım belirleyicisidir ancak sensitivitesi düşüktür.

Görüntüleme Yöntemleri

Bronş astımlı hastalarda kortikosteroid kullanımına bağlı gelişen osteoporozun tanı ve takibinde görüntüleme yöntemlerinin önemli bir yeri vardır (Tablo 37).

1. Konvansiyonel radyografi: İskelet kalsiyumunun en az %25-30 kadarı kaybedildikten sonra konvansiyonel radyografilerde tanınır hale gelmektedir (27). Torakal ve lumbosakral vertebraların lateral ve anteroposterior grafileri mutlaka çekilmelidir. Kolay uygulanabilen bu yöntemle morfolojik değişiklikler hakkında bilgi edinmek ve kırıkların yerini belirlemek mümkündür.

2. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçüm yöntemleri: KMY ölçümleri; osteoporoz tanısını desteklemek ve kanıtlamak, kemik yoğunluğu

Tablo 37. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri.

- Konvansiyonel radyografi
- Radyogrametri
- Fotodansitometri = Radyografik absorbsiyometri
- Bilgisayarlı dijital absorbsiyometri
- Tek foton absorbsiyometri
- Çift foton absorbsiyometri
- Tek enerji X-ışın absorbsiyometri
- Çift enerji X-ışın absorbsiyometri
- Tek enerji kantitatif bilgisayarlı tomografi
- Çift enerji kantitatif bilgisayarlı tomografi
- Periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi
- Kantitatif ultrason
- Manyetik rezonans görüntüleme
- Nötron aktivasyon analizi
- Proton aktivasyon analizi
- Scanning Slit Fluografi
- Compton Scattering
- Kemik sintigrafisi

azaldıkça artan kırık riskini saptamak, tedaviye başlamaya karar vermek ve tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla tüm dünyada yaygın olarak kullanılan en etkin ve güvenilir yöntemdir. Uzun süre kortikosteroid kullanan hastalarda kırık riskinin belirlenmesinde KMY ölçümleri majör belirleyicidir, KMY azaldıkça kemik kırılabilirliğinde artış görülür (28).

KMY'nin ölçümünde en popüler olan ve altın standart olarak kabul edilen yöntem çift enerji X-ışın absorbsiyometrisi (DEXA) dır. DEXA ile lomber vertebra, kalça, önkol ve tüm vücut ölçümleri yapılabilir. Genellikle lomber vertebra (L1-L4) ve kalça (femur boynu, torakanterik bölge, intertorakanterik bölge, Ward's üçgeni) ölçümü tanı için yeterlidir. İleri yaşlarda sıklıkla karşımıza çıkan vertebralardaki osteofitler, end-platelerdeki skleroz, faset eklemlerdeki dejeneratif değişiklikler ve aort kalsifikasyonu nedeniyle KMY değerlerinin artmasıyla osteoporozlu kişilerde yanlış pozitif sonuçlar elde edilebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Osteoporoz tanısı konulan ve medikal tedavi verilen hastalarda KMY ölçümü tekrarlama süresi; osteoporozun derecesine, verilen tedaviye ve kemik döngü hızının şiddetine göre değişmektedir. Rutin uygulamalarda KMY ölçümlerinin bir yıl arayla yapılması önerilmekle birlikte risk faktörlerine sahip olmayan ve yılda %1-2 gibi düşük kemik kayıp hızına sahip kişilerde iki ya da üç yılda bir yapılabilir. Buna karşın kortikosteroidlere bağlı osteoporozda hem ilk ölçüm mümkün olduğunca erken dönemde yapılmalı hem de bir yıldan kısa sürede ölçümler tekrarlanmalıdır. Kemik kayıp hızının yılda %5-10'a ulaştığı bazı hastalarda ise KMY ölçümleri altı ayda bir tekrarlanmalıdır (10). KMY ölçümleri ideal olarak kortikosteroid tedavisine başlamadan önce, tedavinin altıncı ayında ve daha sonra yılda bir kez yapılmalıdır.

ASTIMLI HASTALARDA OSTEOPOROZUN TEDAVİSİ

Uzun süre ve yüksek dozda kortikosteroidlerle tedavi edilen tüm bronş astımlı hastalar osteoporoz açısından risk altında olduğundan, kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicilerinin ve KMY'nin değerlendirilmesi ve takibi oldukça önemlidir. Bronş astımlı hastalarda kortikosteroidlere bağlı osteoporozun önlenmesinde ilk adım; semptomlar, solunum fonksiyonu ve bronşiyal hiperreaktivite üzerine klinik olarak optimal etkiyi sağlayacak mümkün olan en düşük dozda inhale kortikosteroid tedavisi uygulanması ve mümkünse sistemik kortikosteroid kullanımından kaçınılmasıdır. Risk altında bulunan hastalara kemik kaybını önlemeye yönelik tedaviler uygulanmalıdır. Bronş astımlı hastalarda osteoporoz gelişiminin önlenmesi ya da erken tanı ve tedavisi; osteoporotik kırığa bağlı morbidite, mortalite ve tedavi maliyetlerini azaltır. Ayrıca ileri osteoporozun solunum fonksiyonları üzerine olan olumsuz etkileri de ortadan kaldırılmış olur.

Bronş astımlı hastalarda kortikosteroid kullanımına bağlı gelişen osteoporozun tedavisinde amaç; KMY'nin korunması ve artırılması, kırıkların önlenmesi, kırık ve iskelet deformitelerine bağlı belirtilerin iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır (29).

A. Medikal Tedavi

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçları kemik yıkım hızını azaltanlar ve kemik yapımını arttıranlar olmak üzere iki gruba ayırmak mümkündür (30) (Tablo 38).

1. Kalsiyum ve D vitamini: Erişkin bir insanda toplam vücut kalsiyumunun %99'u iskelette hidroksiapatit formunda yer alır. Yaş ve cinsiyete göre değişmekle birlikte, günlük kalsiyum alımının yeterli düzeyde olması normal kemik gelişimi ve kemik kütlelerinin korunması açısından oldukça önem taşır.

Kalsiyumun osteoporozun önlenmesi ve tedavisindeki etki mekanizması, paratiroid hormon sekresyonunu baskılayarak antirezorbtif etki göstermesidir.

Osteoporoz tedavisinde kullanılan D vitamini ve iki metabolitinin etki mekanizması ise bağırsaktan kalsiyum emilimini artırarak PTH'ye bağlı kemik rezorpsiyonunu önlemektir. Kortikosteroid kullanımına bağlı gelişen kemik kaybının önlenmesinde etkilidirler (31).

Kortikosteroide bağlı osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde, risk altındaki tüm hastalara kalsiyum (1200 mg/gün) ve D vitamini (400-800 IU/gün) desteği önerilmektedir.

2. Hormon replasman tedavisi (HRT): Postmenopozal kadınlarda HRT kemik döngüsünü ve kemik kayıp hızını azaltarak etki gösterir. Kırık riskini azaltmakla birlikte klimakterik semptomların da giderilmesinde etkilidir. Sistemik kortikosteroid kullanan bronş astımlı kadın hastalarda HRT'nin lomber spinal KMY'sini arttırdığı gösterilmiştir (32). Sistemik veya inhale kortikosteroid kullanan postmenopozal kadın hastalara, eğer bir kontrendikasyon yoksa HRT başlanmalıdır. Düzenli menstrüasyonu olan premenopozal kadınlarda HRT gereksizdir, fakat kortikosteroid kullanırken menstrüel düzensizliği olan hastalar oral kontraseptiflerden ya da siklik östrojen-progesteron tedavisinden

Tablo 38. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar.

Kemik yıkımını azaltanlar

- Kalsiyum
- D vitamini
- Östrojen
- Kalsitonin
- Bifosfanatlar
- Tiazid grubu diüretikler

Kemik yapımını arttıranlar

- Floridler
- Anabolik steroidler
- D vitamini metabolitleri
- Paratiroid hormon
- Büyüme faktörleri

fayda görebilir. Bunun yanı sıra serum estradiol seviyesi düşük ya da FSH seviyesi yüksek olan asemptomatik hastalara da HRT uygulanabilir. Ayrıca, sistemik veya inhale kortikosteroid kullanan ve serum testesteron seviyesi düşük olan erkek hastalara da testesteron replasmanı yapılması uygundur (10). Erkek hastalarda serum testesteron ve kortizol düzeyleri tespit ederek lumbal bölge KMY'yi tahmin etmek mümkündür (33).

3. Bifosfonatlar: Pirofosfat bileşiklerinin stabil analoglarıdır. Hidroksiapatit kristallerine yüksek oranda bağlanmaları nedeniyle, bu kristallerin gelişimini ve çözünmelerini inhibe ederek etki gösterirler. Bunun yanı sıra kemik iliğindeki prekürsör hücrelerden osteoklast oluşumunu inhibe ettikleri, osteoklastları stimüle eden IL-6 gibi maddelerin üretimini bloke ettikleri, osteoklastların çeşitli fonksiyonlarını bozdukları ve osteoklast apoptozuna neden oldukları ortaya konmuştur (34,35).

Bifosfonatlar KMY'yi artırır, yeni vertebral kırık oluşumunu önler, kortikosteroidlere bağlı osteoporozun tedavisinde etkilidir (36). Hipogonadal olmayan hastalarda, HRT alamayan ya da HRT'ye rağmen kemik kaybı olanlarda tercih edilir (6).

Bağırsaktan emilimi zayıftır. Kalsiyum veya diğer iki değerli bileşiklerle ya da su dışında içeceklerle birlikte alınırsa, emiliminde belirgin oranda azalma görülür. Bu nedenle gecelik açlık periyodundan sonra su ile içilmesi ve ilaç alındıktan sonra en az 30 dakika süreyle herhangi birşey alınmaması önerilir. Bulantı, dispepsi, özefagus, mide ve duodenum ülseri gibi gastrointestinal yan etkilere neden olabilir. Bu yan etkileri azaltmak amacıyla bol su ile alınmalı ve sonrasında dik pozisyonda durulmalıdır.

4. Kalsitonin: Tiroid bezinin C hücrelerinden salınan ve 32 aminoasitten oluşan bir endopeptiddir. Kandaki iyonize kalsiyum seviyesine göre sentezi ve salınımı düzenlenen kalsitoninin, temel biyolojik etkisi osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektir. Enjektabl ve nazal sprey formları olan kalsitoninlerin önemli bir diğer özelliği de analjezik etki göstermeleridir. Osteoporotik kırık sonucu oluşan kemik ağrısını hızla azaltabilirler. Kalsitonine karşı gelişen antikorların yaptığı inhibisyon nedeniyle 18 aydan sonra tedaviye rezistans gelişebilir. Kalsitoninler çocuklarda ve HRT veya bifosfonatlar için kontrendikasyonu olan hastalarda tercih edilebilir (10). Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda kalsitonin kullanımının vertebral kemik kütleini koruduğu gösterilmiştir (37). Nazal sprey tipi kalsitonin ender olarak astımı tetikleyebilir, bu nedenle hastalar bu ilacı alırken yakından izlenmelidir.

5. Diğer seçenekler: Floridler, paratiroid hormon ve tiazid grubu diüretikler de osteoporoz tedavisinde yeri olan ilaçlardır.

B. Fiziksel Aktivite

Kemik yapısının güçlenmesi ve korunmasında fiziksel aktivitenin önemli yeri vardır. Bronş astım tedavisinde inhale kortikosteroidlerin kullanımıyla hastaların egzersiz kapasitesi artar ve böylece dolaylı olarak KMY artarak osteoporozdan koruyucu etki sağlamış olur (38).

Fiziksel aktivitenin etkileri:

- Kemik kaybını azaltarak kemik kütlelerini artırır ve kırığı önler.
- Kas gücünü ve dayanıklılığını arttırmasının yanında denge ve koordinasyonu da arttırarak düşmeyi önler.
- Eklem fleksibilitesini, stabilitesini ve de postürü koruyarak deformiteleri önler.
- Kardiyopulmoner dayanıklılığı arttırarak genel performansı artırır.
- Emosyonel stabiliteyi sağlayarak bireyin psikososyal güvenini artırır.

Egzersizin kemik üzerine etki mekanizması:

- Fiziksel aktivite sırasında kemiğe uygulanan mekanik güç osteoblastik fonksiyonları artırır.
- Kasların kemikleri çekerek oluşturdukları kronik güçler osteoblastik aktiviteyi artırır. Egzersiz sonucu kasların güçlenmesiyle bu stimülasyon artar.
- Östrojen miktarını arttırarak, büyüme hormonunu, insülin ve androjen gibi intrensek endokrin faktörleri serbestleştirerek kemik ve kasın güçlenmesine neden olur.

Egzersizler kasları germeye ve kuvvetlendirmeye yönelik olarak planlanır. Ayrıca solunum, postür ve denge eğitimi de bu programlara dahil edilir. Uygulanacak olan egzersiz programının süresi, sıklığı ve ağırlığı düzenlenirken bireyin yaşı, kırık riski düzeyi ve özellikle kardiyopulmoner performansı gibi faktörler göz önüne alınmalıdır. Haftada üç gün 30-60 dakika ritmik yürüyüş de önerilmektedir (2).

SONUÇ

Astım tedavisinde en sık tercih edilen ve en etkili antiinflatuvar ilaçlar kortikosteroidlerdir. Kortikosteroidlerin kemik metabolizması üzerine olumsuz

etkileri sonucu ortaya çıkabilecek sistemik yan etkilerden biri de önemli bir halk sağlığı sorunu olan osteoporozdur. Sistemik kortikosteroidlerin yanı sıra uzun süreli ve yüksek dozda inhale kortikosteroidlerin de kullanımının yaygınlaşmasıyla bronş astımlı hastalarda osteoporozun erken tanı ve tedavisi önem kazanmıştır.

Osteoporozu olan hastalarda en sık semptom kemik ağrısıdır. Kortikosteroid kullanmakta olan bronş astım hastaları akut ya da kronik sırt ağrısı yakınmasıyla başvurduğunda osteoporoz açısından gerekli tetkikler mutlaka yapılmalıdır. Osteoporozun tanı ve takibinde, sıklıkla KMY ölçümleri ve kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri kullanılır.

Uzun süreli ve yüksek dozda kortikosteroid tedavisi başlanan tüm bronş astımlı hastalara, günlük ihtiyaçlarını karşılayacak miktarda kalsiyum ve D vitamini desteğinin verilmesi önerilmektedir. Buna ek olarak kardiyopulmoner kapasitelerine uygun düzenli egzersiz programları oluşturulmalı ve hastaların yaşam tarzları yeniden düzenlenmelidir. İleri tedavi hastaların KMY ölçümlerine ve sahip oldukları risk faktörlerine göre planlanmalıdır. Yüksek risk taşıyan postmenopozal dönemdeki kadın hastalarda öncelikli olarak HRT tercih edilmeli, eğer bir kontrendikasyon varsa bifosfonatlar ya da kalsitonin kullanılmaya başlanmalıdır (39,40). Premenopozal dönemdeki kadınlarda ve hipogonadizmi olmayan erkek hastalarda ise ilk tercih bifosfonatlar olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993;94:646-50.
2. Gökçe Kutsal Y. Osteoporoz. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y (editörler). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000:1872-93.
3. Eryavuz Sarıdoğan M. Osteoporozun Tanımı, Sınıflandırması ve Epidemiyolojik Çalışmalar. Türkiye Klinikleri J Phys Med Rehabil 2002;2:1-10.
4. Eryavuz M. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Kutsal Gökçe Y (editörler). Osteoporoz. İstanbul: Sinangil Matbaası, 1998:8-32.
5. Nishimura J, Ikuyama S. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis and management. J Bone Miner Metab 2000;18:350-2.
6. Niewoehner CB, Niewoehner DE. Steroid-induced osteoporosis. Postgrad Med 1999;105:79-91.
7. Samraj GPN, Kuritzky L. Inhaled Corticosteroids: 2. Systemic Toxicity. Hosp Prac (Off Ed) 2000;35:35-8.
8. Bootsma GP, Dekhuijzen PNR, Festen J ve ark. Effects of inhaled corticosteroids on bone. Neth J Med 1997;50:254-60.

9. Bonala SB, Reddy BM, Silverman BA ve ark. Bone mineral density in women with asthma on long-term inhaled corticosteroid therapy. *Ann Allergy Astma Immunol* 2000;85:495-500.
10. Ledford D, Apter A, Brenner AM ve ark. Osteoporosis in the corticosteroid-treated patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:353-62.
11. Tanakol R. Sekonder Osteoporoz. *Türkiye Klinikleri J Phys Med Rehabil* 2002;2:30-9.
12. Hougardy DMC, Peterson GM, Bleasel MD ve ark. Is enough attention being given to the adverse effects of corticosteroid therapy? *J Clin Pharm Ther* 2000;25:227-34.
13. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJP ve ark. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma 2000;355:1399-403.
14. Fujita K, Kasayama S, Hashimoto J ve ark. Inhaled Corticosteroids Reduce Bone Mineral Density in Early Postmenopausal but not Premenopausal Asthmatic Women. *J Bone Miner Res* 2001;16:782-7.
15. Ishizuka T, Yoshii A, Hısada T ve ark. Effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with persistent bronchial asthma. *Intern Med* 2002;41:798-804.
16. Matsumoto H, Ishihara K, Hasegawa T ve ark. Effects of inhale corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients. *Chest* 2001;120:1468-73.
17. Harmancı E, Çolak O, Metintaş M ve ark. Fluticasone propionate and budesonide does not influence bone metabolism in the long term treatment of asthma. *Allergol et Immunopathol* 2001;29:22-7.
18. Malerba M, Romanelli G, Grassi V. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis In Asthma and Respiratory Diseases. *Front Horm Res* 2002;30:86-93.
19. İnanıcı Ersöz F, Gökçe Kutsal Y, Öncel S ve ark. A multicenter, case control study of risk factors for low tibial speed of sound among residents of urban areas in Turkey. *Rheumatol Int* 2002;22:20-6.
20. Öncel S. Osteoporozda klinik bulgular. Kutsal Gökçe Y (editör). *Osteoporoz*. İstanbul: Sinangil Matbaası, 1998:73-80.
21. Akyüz G. Osteoporozda ağrı ve yaşam kalitesi. Kutsal Gökçe Y (editör). *Osteoporoz Modern Tıp Seminerleri: 19*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001:204-11.
22. Reid IR. Glucocorticoid osteoporosis-mechanism and management. *Eur J Endocrinol* 1997;137:209-17.
23. Cantürk F. Osteoporozda klinik bulgular. Kutsal Gökçe Y (editör). *Osteoporoz. Modern Tıp Seminerleri: 19*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001:93-8.
24. Eskiuyurt N. Osteoporoz rehabilitasyonu. Kutsal Gökçe Y (editör). *Osteoporoz*. İstanbul: Sinangil Matbaası, 1998:234-74.
25. Gökçe Kutsal Y, Cindas A, Arıyürek M ve ark. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Effect of disease activity. *Clin Rheum* 1995;14:429-33.
26. Sindel D. Tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Phys Med Rehabil* 2002;2:17-29.

27. Sinaki M. Prevention and treatment of osteoporosis. In: Braddom RL (ed): Physical Medicine and Rehabilitation. Philadelphia: WB Saunders, 2000:894-912.
28. Lespessailles E, Poupon S, Adriambelosa N. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Is the bone density decrease the only explanation? *Joint Bone Spine* 2000;67:119-26.
29. Akarırmak Ü. Osteoporozda yeni tedavi stratejileri, kombinasyon tedavileri ve tedavi algoritmi. *Türkiye Klinikleri J Phys Med Rehabil* 2002;2:73-85.
30. Şenocak Ö, Öncel S. Osteoporozda medikal tedavi. *Türkiye Klinikleri J Phys Med Rehabil* 2002;2:58-63.
31. Sivri A, Karaduman A, Gökçe Kutsal Y ve ark. Calcitriol treatment of glucocorticoid induced osteoporosis in subjects with pemphigus vulgaris. *J EADV* 2002;16:81-94.
32. Lukert BP, Johnson BE, Robinson RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992;7:1063-9.
33. Çetin A, Gökçe Kutsal Y, Çeliker R. Predictors of bone mineral density in healthy males. *Rheumatol Int* 2001;21:85-8.
34. Watts N. Treatment of osteoporosis with bifosfonates. *Endoc Met Clin N Am* 1998;27:419-39.
35. Russell RGG, Croucher PI, Rogers MJ. Biphosponates: Pharmacology, mechanism of action and clinical users. *Osteoporosis Int* 1999;2(Suppl):66-80.
36. Miller PD. Biphosphanates for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2001;3(Suppl):3-10.
37. Luengo M, Pons F, Martinez de Osaba MJ ve ark. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: A two year follow up study. *Thorax* 1994;49:1099-102.
38. Woodcock A. Effects of inhaled corticosteroids on bone density and metabolism. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:456-9.
39. American College of Rheumatology task force on osteoporosis guidelines recommendation for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1791-801.
40. Eastell R, Reid DM, Compston J ve ark. A UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: An up-date. *J Intern Med* 1998;244:271-92.

Gebelik

Dr. Ahmet BAŞARAN, Prof. Dr. Serdar GÜNALP

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Diyafragma gebelik sırasında ortalama 4 cm kadar yükselir. Göğüs kafesi transvers çapı 2 cm kadar genişlerken, subkostal açı da artar. Torasik çevre 6 cm kadar artar, fakat bu diyafragmaların yükselmesiyle meydana gelen rezidüel hacimdeki azalmayı kompanse edecek miktarda değildir. Gebelik sırasında solunum sisteminde özet olarak; ventilasyon ve oksijen tüketimi artar, rezidüel volüm ise azalır.

AKCİĞER FONKSİYONLARI

Tidal volümdaki artıştan dolayı meydana gelen akciğerlere iletilen oksijen miktarındaki artış gebeliğin herhangi bir dönemindeki oksijen ihtiyacı artışından fazladır. Ayrıca, dolaşımdaki hemoglobin miktarı, başka bir deyişle toplam oksijen taşıma kapasitesi normal gebelik sırasında kardiyak "out-put"taki artma gibi belirgin olarak artar. Bunların sonucunda gebelik sırasında maternal arteriyovenöz oksijen farkı azalır (Tablo 39).

Solunum hızı gebelik sırasında az miktarda değişir. Fakat tidal hacim, dakikadaki ventilasyon hacmi, dakikadaki oksijen alımı gebelik haftası ilerledikçe artar. Maksimum nefes alma kapasitesi veya "forced" vital kapasite gebelik sırasında belirgin olarak değişmez. Diyafragmanın yükselmesine bağlı olarak fonksiyonel rezidüel kapasite ve rezidüel volüm azalır. Akciğerlerin kompliyansı gebelikten etkilenmez. Hava yolu iletimi ve total akciğer direnci gebelik sırasında azalır, bunun sebebinin progesteron etkisi olduğu sanılmaktadır. Juniper ve arkadaşları, bronş aşırı duyarlılığındaki düzelmenin daha çok ikinci trimestırda olduğunu, üçüncü trimestır sonlarına doğru gebelik öncesi değerlere geri döndüğünü belirtmiştir (1). Progesteron düzeyleri ve artmış bronş cevabı

arasında ilişki gösterilememiştir. Premenstrüal dönemde %3340 oranında astım atakları görülür, bundan dolayı hormon düzeylerinin astımın klinik seyri- ni etkilediği düşünülmüştür. Ayrıca, fetusun cinsiyeti de gebelik sırasında astımın gidişini etkileyebilir; bu durumda da hormonal etkiler suçlanmıştır. Erkek fetusu olan annelerin gebelikleri sırasında düzelme daha sık gönlür.

Gebelik sırasında akciğer fonksiyonları bozulmaz, fakat olunum sistemi hastalıkları gebelik sırasında daha ciddi seyredebilir. Önemli faktörler arasında gebelikten dolayı meydana gelen, artmış oksijen ihtiyacı ve supin pozisyonda daha fazla olan kritik kapanma hacmindeki artma yer alır.

GEBELİK SIRASINDA DISPNE

Normal gebelik sırasında dispne sık görülen bir durumdu ve sıklıkla altta yatan bir kardiyorespiratuar hastalık yoktur. Gebe kadınların %50 kadarı dispne benzeri semptomlardan şikayetçidir.

Gebeliğin erken haftalarında (20 haftadan önce) dahi sarkı solunum ihtiyacı artmış gibi hissedilir. Bu semptomlar veya dispne 28-31 gebelik haftalarında tepe noktasına ulaşır. Semptomlar sıklıkla istirahat sırasında görülür, zorlanma sonucu ortaya çıkmazlar. Bu durum dispne gibi yorumlanabilir ve önemli kalp ve akciğer sorunlarının olmamasına rağmen bu adiseleri düşündürebilir. Bu fizyolojik dispnenin sebebi artmış tidal volüme bağlı olarak karbondioksit basıncındaki düşmenin paradoksik olarak respiratuar merkezleri uyarması olduğu sanılmaktadır. Solunum isteğindeki artış ve PaCO₂'deki düşmeden daha çok progesteron sorumludur. Progesteron etkinin santral yani respiratuar merkez üzerinde olduğu düşünülmektedir.

Dispne şikayeti ile gelen bir gebede **akciğer tromboembolisini** veya **kardiyak bir hastalığı** ekarte etmek son derece güçtür. Bunun için ayrıntılı bir hikaye, fizik muayene, kan sayımı, göğüs grafisi ve ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi veya anjiyovolumetrik bilgisayarlı tomografi (tanımlanabilir), ekokardiyografi gerekebilir. Arteriyel kan gazlarının değerlendirilmesi diğer tetkiklere göre daha az invaziv olduğu için tanı mutemell olduğunda istenmelidir. Bunun yerine pulse oksimetre ile SaO₂'nin ölçünü de yararlı bilgiler verir (özellikle egzersiz sırasında düşüklük saptanıyorsa Egzersiz sırasında SaO₂ %95 ve üzerinde kalıyorsa hastada majör bir problem yoktur.

GEBELİK ve ASTIM

Gebelerin %1-4 kadarında astım bulunur, status astmatus ise tüm gebeliklerin %0.2'sinde ortaya çıkar. Astım kronik inflamatuvar ir hava yolu has-

Tablo 39. Gebive postpartum hastalarda akciğer fonksiyonları.

	10 hafta gebe	24 hafta gebe	36 hafta gebe	Postpartum 6-10 hafta
Solunum hızı	15-16	16	16-17	16-17
Tidal volüm (mL)	600-650	650	700	550
Vital kapasite (L)	3.8	3.9	4.1	3.8
Inspiratuar kapasite (L)	2.6	2.7	2.9	2.5
Ekspiratuar rezervölüm	1.2	1.2	1.2	1.3
Rezidüel volüm	1.2	1.1	1.0	1.2

talıdır, reaktif hava yolları ile karakterizedir. Birçok faktör tarafından uyarılabilen mast hücreleri bronkospazma yol açan mediatörler salgırlar (histaminler, prostaglandinler ve lökotrienler gibi). Bunların bilinmesi kadın hastalıkları ve doğum bölünü açısından ayrı bir önem arz eder. F-serisi prostaglandinler ve ergonovin postpartum kanama durumunda kullanılan ilaçlar arasında yer alır. $PGF_{2\alpha}$ uterus atonisine bağlı postpartum kanama durumunda o kadar etkilidir ki eğer kanama durmuyorsa başka bir sebep araştırılması dahi önerilmemektedir. Fakat atımı olan bir gebede ilk tercih olarak PGE (misoprostol) kullanılmalıdır (PGF_{α} ülkemizde bulunmamaktadır).

Gebelerde astımın klinik evreleri gebe olmayan hastalarla aynıdır. Fakat unutulmaması gereken gebe olmayan hastalarda rahatlıkla tolere edilebilen hafif astım, gebelerde hem kendisi hem de fetus için son derece tehlikeli olabilir. Bunun sebebi gebelik sırasında fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması ve şantların artmasıdır.

Klasik bilgi olarak gebelik sırasında doğal seyrinde giden astım hastalarının 1/3'ünün durumu aynı kalır, 1/3'ünün durumu bozulurken, geri kalan 1/3'ünün durumunda iyileşme görülür. Burada önemli olan gebe kadınların 1/3 kadarında belenen kötüleşmenin atlanmamasıdır (Tablo 40). Gebelik öncesinde astımı kontrol altına alınamayan hastalarda, kötüleşme ve ataklarda artış daha sık görülür. Tekrarlayan gebelik durumlarında astım bir önceki gebelikte nasıl seyrettiyse, bu gebeliğinde de sıklıkla benzer seyreder. Schatz ve arkadaşları bu durumun %59 olduğunu belirtmiştir. Astımı olan gebelerde doğum sırasında dalikkatli olunmalıdır, %1-10 hastada doğum sırasında ataklar izlenebilir. Tercih edilen doğum yolu vajinaldır, sezaryen uygulananlarda hastalığın kötüleşme riski 18 kat daha fazladır. Astımlı gebelerde **hiperemesis**

Tablo 40. Gebelik sırasında astım seyri.

	Hasta sayısı	Kötüleşenler (%)	Stabil (%)	Düzelenler (%)
Gluck ve arkadaşları	1087	23	41	36
Stenius-Aarniala	198	42	40	18
Schatz	366	35	33	28
White	31	9	22	69

gravidarum görülme riski üç kat, **uterin kanama** (daha çok oral steroid tedavisi alanlarda görülür) riski ise iki kat artmıştır. Astımın gebelik üzerine etkisi de tartışmalıdır, fakat birçok çalışmada **preeklampsi** (iki kat artış) veya gebeliğin indüklediği hipertansiyon (iki-üç kat), preterm doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek, intrauterin gelişme geriliği, plasenta previa (iki kat) ve perinatal mortalitenin arttığı görülmüştür. Bunlar daha çok kontrolsüz astım durumunda görülür. Akut astım nedeniyle tedavi gereken gebelerin %19 kadarında preterm doğum görülebilmektedir. **Hafif astımı olan gebelerle normal gebeler arasında perinatal ve maternal sonuç açısından bir fark bulunmamaktadır.**

Kontrolsüz astım, perinatal ve maternal morbidite-mortaliteye yol açabilir. Maternal alkaloz (hafif astım ve astım atağının erken dönemleri), maternal oksijenizasyon bozulmadan önce fetal hipoksiye yol açabilir. Bunun sebebi olarak uterin kan akımının azalması, maternal venöz dönüşün azalması, alkalozdan dolayı hemoglobin disosiyasyon eğrisinin sola kayması gösterilmektedir. Bu yüzden astım atağı ile gelen gebelere agresif ve erken dönemde tedavi uygulanmalıdır. Akut astım durumunda maternal durumun en iyi göstergelerinden biri de fetal iyilik halidir. Fetusun durumunda kötüleşme olması annenin durumdaki kötüleşmeyi gösterir.

Tablo 41. Gebelik sırasında astım atağını tetikleyen faktörler.

- $PGF_{2\alpha}$ analoglarının kullanımı
- Artmış gastroözefageal reflü
- Akciğerlere ulaşan inflamatuvar mediatörlerde artış (placental major basic protein)
- Azalmış fonksiyonel rezidüel kapasite

Gebelerde klinik değerlendirme hayli zordur. Daha öncede belirtildiği gibi hafif astım semptomları normal gebelerde de görülebilir. Fakat durumun ciddiyetini gösteren işaretler arasında zorlu solunum, taşikardi, pulsus paradoksus, ekspirasyonun uzaması, aksesuar solunum kaslarının kullanılması yer alır. Santral siyanoz ve bilinç kaybı maternal mortaliteyi gösteren işaretler arasındadır. Maternal oksijenizasyon ve ventilasyonun en objektif göstergesi **arteryel kan gazıdır**. Pulmoner fonksiyonların değerlendirilmesi de önemlidir, fakat gebelerde bazı değerler değiştiği için buna göre değerlendirilmelidir. Zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁) 1 L'den az veya tahmin edilenin %20'sinden daha düşük ise, bu durum ciddi bir hastalığı gösterir. Gebelik sırasında "Peak Expiratory Flow Rate (PEF)"ın değişmediği unutulmamalıdır.

Gebelik sırasında astım tedavisi birkaç noktada farklılık gösterir:

- Fetus iyilik halinin değerlendirilmesi,
- Hospitalizasyon zamanı,
- Bazı ilaç dozları ve yeni ilaçlar.

Bunun dışında hasta eğitimi ve presipite edici faktörlerden kaçınılması, farmakoterapi gebe olmayan hastalarla aynıdır. Burada sadece farklı olan noktalara değinilecektir. Astım atağı durumunda gebeler daha erken dönemde hospitalize edilmelidir. Annenin yanında fetusun hayatı da göz önünde bulundurulmalıdır. Fetusun sürekli elektronik fetal monitörizasyonu yararlı bilgiler sağlar. Maternal durum tedaviye rağmen kötüleşmeye devam ediyorsa agresif tedavi ve erken dönemde entübasyon mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Akut astımı olan tüm hastalara erken dönemde steroid verilmelidir, fakat gebelik sırasında daha yüksek dozlara ihtiyaç olabilir. Steroid tedavisi sırasında diğer önemli bir nokta da plasentadan geçen steroidlerin annede olduğu gibi fetustada adrenal süpresyona yol açabilmesidir. Bu durum daha çok terne yakın olan gebelerde önemlidir. Bebek doğduğunda steroid düzeyleri aniden düşeceği için adrenal krizle sonuçlanabilir. İn hale steroidler kullanıldığında bu etkiden kaçınılmış olur. İn hale steroidler astım ataklarını gebelerde %55 oranında azaltırlar. Dekametazon ve beklometazon plasentadan geçtiği için sadece inhale yolla kullanılmalı, oral tedavi gerektiğinde prednizon veya hidrokortizon gibi plasentadan geçmeyen steroidler kullanılmalıdır (prednizon ve hidrokortizon plasentada metabolize edildiği için fetal dolaşıma geçmezler). İn hale triamsinolon, flunisolid ve flutikazon ile gebelerde yeterli deneyim olmadığı için daha çok inhale beklometazon tercih edilmelidir. Oral steroid kullanımı astımlı gebelerde bazı komplikasyonlara yol açabilir (Tablo 42). Bu kompli-

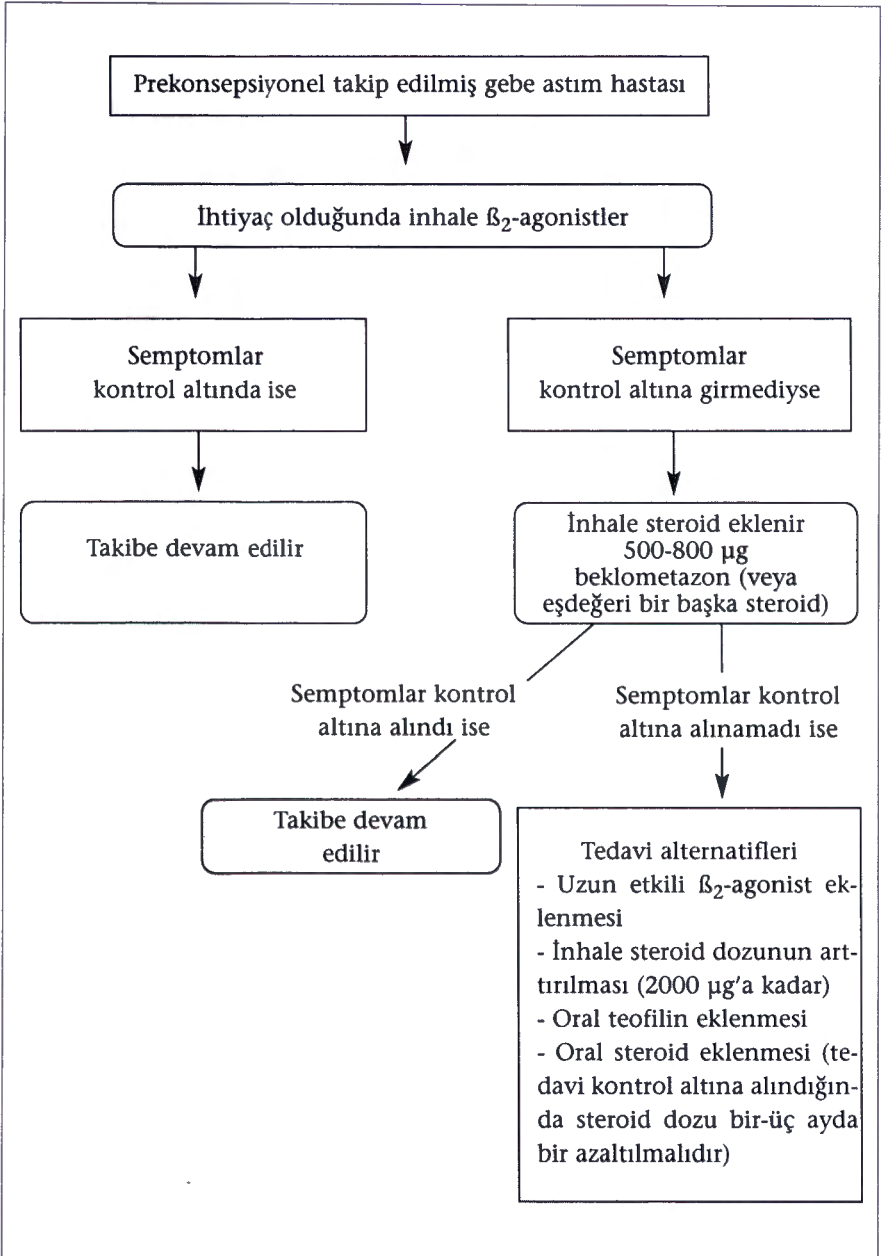
kasyonlara bakıldığında oral steroid kullanımı maternal morbiditeyi artırıyor gibi görünebilir fakat oral steroid ciddi astım vakalarında kullanıldığı için bu durum hastalığın kendi natürünü de yansıtıyor olabilir.

Gebelik sırasında ilaç dozları mümkün olan en düşük miktarlara çekilmelidir (idame tedavisi). Fakat yetersiz tedavinin atakları tetikleyeceği unutulmamalı ve fetus üzerindeki yan etkilerin çıkabileceği korkusuyla ilaç dozu azaltılmamalıdır. İdame tedavisi için kullanılan **kromolin sodyum, teofilin** (ikinci ve üçüncü trimestırda güvenilirliği büyük çalışmalarda gösterilmiştir) ve **ipratropium bromid** gebelik sırasında da güvenilir ilaçlardır. Fakat **uzun etkili β_2 -agonistler** (salmeterol, formoterol gibi) hakkında daha az deneyim olduğu için profilaksi amacından çok tedavi amaçlı kullanılmalıdır ve sadece inhale yol kullanılmalıdır. Yapılan iki çalışmada kısa etkili türevlerin (metaproteronol, terbutalin, salbutamol gibi) gebelik üzerine yan etkisi olmadığı görülmüştür. İntravenöz β_2 -agonistlerin kullanımı astım atağı sırasında nadir olarak gerekebilir, bu durumda pulmoner ödem açısından dikkatli olunmalıdır. Gebelik sırasında plazma hacmi arttığı için teofilin klerensi artar ve kan düzeylerinde değışkenlik gözlenebilir. Üçüncü trimestırda ilacın klerensi %20-35 oranında artar. Bu yüzden ilacın kan düzeyleri takip edilmeli ve gerektiğinde doz artırılmalıdır. Gebelik sırasında teofilin kullanımı ile çelişkili sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda astım ataklarında artma dahi saptanmıştır. Ayrıca, preeklampsi insidanslarında da artma bildirilmiştir. Bu yüzden gebelik sırasında teofilin kullanımının etkinliğinin değerlendirilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diğer bir noktada son zamanlarda klinik kullanıma sunulmuş olan astım ilaçlarıdır. Bunlar **lökotrien modifiye edici ilaçlar**dır; lökotrien sentezini inhibe ederler. Bunlar arasında zileuton, zafirlukast ve montelukast yer alır. Bu ilaçların gebelik sırasında kullanımı konusunda tecrübe çok azdır ve açık değildir. Bu durum kesinleşene kadar bu ilaçlar gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Tablo 42. Oral steroid kullanımı sırasında gebelerde oluşabilecek komplikasyonlar.

- Gestasyonel diyabet gelişimi
- Gebeliğin indüklediği hipertansiyon gelişimi
- Antepartum veya postpartum kanama
- Preeklampsi gelişimi (tüm çalışmalarda gösterilememiştir)



Şekil 10. Gebe astım hastalarına yaklaşım.

Tablo 43. Gebe astım hastalarında uyulması gereken noktalar.

- Tüm hastalar kadın doğum ve göğüs hastalıkları uzmanları tarafından takip edilmeidir.
- Prekonsepsiyonel olarak astım kontrol altına alınmalıdır.
- Hasta eğitimi tamamlanmış olmalıdır.
- Günde iki defa PEF ölçümü hastalığın takibi açısından son derece yararlıdır.

Tablo 44. Astım tedavisinde kullanılan ilaçların Amerikan "Food and Drug Administration (FDA)"a göre sınıflandırılması.

İlaçlar	FDA Kategorisi
Betamimetikler	
Salbutamol	C
Adrenalin	C
Salmeterol	C
Formoterol	C
Terbutalin	B
Metilksantinler	
Aminofilin	C
Teofilin	C
Antikolinergikler	
İpratropium	B
Kortikosteroidler	
Inhaler olarak	
Beklometazon	B
Triamsinolon	C
Flutikazon	C
Budesonid	B
Oral	
Prednizon	B
Prednizolon	C
Kromoglikatlar	
	B
Antilökotrienler	
Zafirlukast	B
Montelukast	B

B: İnsanda riskli olduğuna dair delil yok. Veya insan üzerinde yeterli araştırma yok ama eksperimental hayvan çalışmaları negatif. Veya eksperimental hayvan çalışmalarında düşük risk bulunukten, insan üzerinde risk gösterilememiş.

C: Risk ekarte edilemez.

DOĞUM ve ASTIM

Astım doğum sırasında nadir olarak problem yaratır. Fakat yukarıda da belirtildiği gibi doğum indüksiyonunda ve atonik postpartum kanamalarda kullanılan PGF_{2α} (dinoprost; metil analogu karboprost; Türkiye’de bulunmamaktadır) bronkokonstrüksiyona yol açtığı için astımlı hastalarda kullanılmamalıdır. Bunun yerine PGE (misoprostol) içeren preparatlar kullanılmalıdır. Astımlı gebelerde, gebelikleri sırasında mutlaka anestezi konsültasyonu istenmiş olmalıdır. Eğer anestezi gerekli ise tercih edilen yöntem **epidural anestezidir**, bunun sebebi atelektazi ve akciğer infeksiyonlarının daha az görülmesidir. Hasta gebelik sırasında bir ay veya daha uzun süre oral steroid tedavisi almış ise **Addison krizi** gelişmesini önlemek amacıyla stres dozunda steroid (100-150 mg hidrokortizon altı-sekiz saatte bir) verilmelidir. Doğum sırasında anestezi ajan kullanımı gerektiğinde histamin salınımı olmayan narkotik ajanlar tercih edilmelidir, fentanil gibi (morfin veya meperidin gibi histamin salınımına yol açan narkotik ilaçlardan sakınılmalıdır). Postpartum dönemde astım hastalarının %26-42 kadarında kötüleşme gösterebilir.

Klinisyenler postpartum dönemde astım hastalarına steroid tedavisini devam ettirmede veya başlamada isteksiz oldukları için normal hastalarla karşılaştırıldığında postpartum gebelerde astım atakları ve klinikte kötüleşme üç kat daha fazla görülür.

KAYNAKLAR

1. Alexander S, Dodds L, Armson BA. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;92:435-40.
2. Jadad AR, Sigouin C, Mohide PT ve ark. Risk of congenital malformations associated with treatment of asthma during early pregnancy. *Lancet* 2000;355:119.
3. Juniper EF, Daniel EE, Roberts RS ve ark. Improvement in airway responsiveness and asthma severity during pregnancy. A prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:924-31.
4. Liu S, Wen SW, Demissie K ve ark. Maternal asthma and pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:90-6.
5. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:800-2.
6. Schatz M, Harden K, Forsythe A ve ark. The course of asthma during pregnancy, postpartum, and with successive pregnancies: A prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;81:509-17.

7. Sorensen TK, Dempsey JC, Xiao R ve ark. Maternal asthma and risk of preterm delivery. *Ann Epidemiol* 2003;13:267-72.
8. Tan KS, Thomson NC. Asthma in pregnancy. *Am J Med* 2000;109:727-33.
9. Yuan W, Basso O, Sorensen HT, Olsen J. Fetal growth and hospitalization with asthma during early childhood: A follow-up study in Denmark. *Int J Epidemiol* 2002;31:1240-5.

Menopoz

Dr. Ahmet BAŞARAN, Prof. Dr. Serdar GÜNALP

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Menopoz ovarian foliküler aktivitenin yitilmesine bağlı menstrüasyonun kalıcı kaybı olarak tarif edilebilir. Tanım olarak 12 aylık bir amenore gereklidir. Perimenopoz adet düzensizliği ve hormonal değişikliklerin meydana geldiği menopoz öncesi ve menopoz sonrası ilk bir yılı kapsar. 1990 yılı tahmini verilerine göre dünyada 467 milyon 50 yaş üzerinde kadın olduğu sanılmaktadır, 2030 yılında ise bunun 1.2 milyara ulaşması beklenmektedir. 1990 yılında bu hastaların %60 kadarı gelişmiş ülkelerde yaşarken, 2030 yılında bu kadınların %76'sı gelişmekte olan ülkelerde yaşayacaktır. Menopoza bağlanan aterosklerotik kalp hastalıkları, osteoporoz ve osteoporotik kırıklar ve Alzheimer hastalığı bu kadınlardaki majör sağlık problemlerini oluşturacaktır. Tüm bu yeni hastaların **hormon replasman tedavisi** (HRT) alıp almayacakları belli değildir. Eskiden bildiklerimiz bugün geçerliliklerini yitirmeye başlamıştır. En iyi örnek östrojen replasman tedavisinin kardiyovasküler koruyucu etkisidir, bu klasik bilgi artık geçerliliğini yitirmiştir. Bugünkü bilgilerimiz iki ana çalışmaya dayanmaktadır; "Womens Health Initiative (WHI)" ve "Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)" (Tablo 45).

HRT konusunda bildiklerimiz çok hızlı bir değişime uğramaktadır. Kullanım dozu ve şekli, kontrendikasyonları da değişebilecektir. Hasta popülasyonu göz önüne alındığında birçok hastalık ve HRT arasında etkileşim olabileceği açıktır, astım da bunlardan bir tanesidir. Şu anda astım ve HRT-menopoz konusunda bildiklerimiz çelişkili ve kısıtlıdır, daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SOLUNUM SİSTEMİ, YAŞLANMA ve HORMONLARIN ETKİLERİ

Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. İnsidansı, ciddiyeti ve prognozunu birçok faktör etkiler, bunlar arasında cinsiyet ve yaşta bu-

Tablo 45. HRT'ye bakışı değiştiren çalışmaların sonuçları (11).

Hastalık	WHI	HERS	Diğer Gözlemsel (Eski) Çalışmaların Sonuçları (RR)
Meme kanseri	1.26 (1-1.59)	1.30 (0.77-2.19)	
< 5 yıl			1.15
> 5 yıl			1.53
Kolorektal kanser	0.63 (0.43-0.92)	-	0.66 (0.59-0.74)
Kalça kırığı	0.66 (0.45-0.98)	1.1 (0.49-2.5)	0.75 (0.68-0.84)
İnme	1.41 (1.07-1.85)	1.2 (1-1.4)	1.45 (1.1-1.92)
Akciğer embolisi	2.13 (1.39-3.25)	2.8 (0.9-8.7)	2.1 (1.2-3.8)
Koronar kalp hastalığı	1.29 (1.02-1.63)	0.99 (0.8-1.22)	0.61 (0.45-0.82)

lunur. Yetişkinlerde gelişen astım çocukluk çağı astımından prognoz olarak genellikle daha kötüdür, perimenopozal dönemde başlayan astım ise daha ciddi seyirlidir. Fetal dönemde respiratuar sistem ve akciğerlerin gelişimi cinsiyete göre farklılık gösterir. Yirmisekiz-kırk gestasyonel hafta arasında erkek fetuslarda akciğer gelişimi kız fetuslarla kıyaslandığında daha geridedir; bu durum erkek fetuslarda **respiratuar distress sendromunun** daha sık görülmesinin bir açıklaması olarak kabul edilebilir. Epidemiyolojik çalışmalar astımın çocukluk çağında erkeklerde daha sık görüldüğünü göstermiştir (0-10 yaş arasında erkeklerde iki kat daha sık görülür). Erkek çocuklarda astmatik semptomlar infant döneminde başlarken, puberte döneminde kaybolmaya başlar. Kızlarda hastalık genellikle adölesan dönemde belirir. Yirmi yaş üzerinde ise erkek/kız oranı 1/3'tür, 50 yaş üzerinde ise bu oran 1/2.5'tir. Akut atak durumunda ise 30 yaş üzerinde kadınlarda hospitalizasyon daha uzun sürelidir. Epidemiyolojik çalışmalardaki bu bulgular hormonların astım üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmüştür. FSH, LH, estradiol, progesteron, dihidroepiandrosteron sekiz-on yaşlarında yükselmeye başlar ve yetişkin seviyelerine 16 yaşında ulaşır (puberte), menopozda ise yeni bir dengeye ulaşılır (FSH-LH artarken, estradiol ve progesteron düşer). Astımlı ve astımlı olmayan hastalar estradiol, progesteron ve kortizol düzeylerine göre karşılaştırıldığında, astımlı hastaların %80 kadarında en az bir hormon normal değerinin dışında bulunmuştur. Astımı ve **endometriyozisi** olan hastalar **danazol** ile tedavi edildiğinde astımın klinik ve fonksiyonel kontrolünde iyileşme gözlenmiştir.

Seks hormonları aynı zamanda immünolojik yanıtları ve mekanizmaları da etkiler. Erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlar otoantijenlere karşı daha fazla yanıt verir (bu kadınlarda otoimmün hastalıkların daha sık görülmesinin bir açıklaması olabilir). Östrojen ve progesteron reseptörleri inflame mukozadaki eozinofillerde aşırı eksprese olur.

Yaşlanmayla birlikte akciğerler elastikiyetini kaybetmeye başlar, beraberinde torasik hareketlerin azalmasıyla (kostokondral eklemlerde kalsifikasyon, kostovertebral eklemlerde sertleşme, aksesuar respirasyon kaslarında güç kaybı) intratorasik hacim ve akım değişiklikleri meydana gelir. Statik akciğer kompliyansı yaşla beraber artar, fakat hava yolu iletimi değişmez. Total akciğer kapasitesi yaşla değişmemekle birlikte fonksiyonel hacimlerde değişme meydana gelir (20 yaşında birinde rezidüel hacim %20 iken, bu 65 yaşında %40'lara çıkar). Rezidüel hacimdeki artmayla birlikte vital kapasite azalır. Yaşlılarda küçük hava yolu kapanma hacmi de artar. Yaşlılarda ölü boşluk ventilasyonu arttığı için karbondioksit eliminasyonunun verimliliği düşer. FEV₁ yaşlanma ile progresif olarak azalır. Benzer şekilde ortalama parsiyel arteriyel oksijen basıncı her yıl 0.31 mmHg azalır [bunun formülü: PaO₂= 102-(0.498 x yaş)].

ASTIM ve MENSTRÜEL SIKLUS

Reprodüktif dönemde kadınlarda seks hormonlarının düzeylerinde siklik değişiklikler meydana gelir. Menstrüel siklus sırasında histamin-morfin ve allerjenlere karşı yanıtlarda değişiklik meydana gelir; adetin 12-16. günleri arasında reaksiyonlarda belirgin artış görülür, bu dönemde östrojen seviyeleri tepe noktasına ulaşır. Bu hormonal değişiklikler astım kliniğinde de değişime yol açabilir. Astımlı kadınların 1/3 kadarı premenstrüel dönemde semptomların artışından şikayetçidir, fakat bu semptomlar ve pulmoner fonksiyonlar arasında korelasyon gösterilememiştir. Ayrıca, acil bölümüne akut astım atağı ile başvuran kadın hastaların %46 kadarı perimenstrüel dönemdedir. Kadınlar perimenstrüel astım kötüleşmesi bildirmeselerde PEFr'de azalma ve öksürük-diğer semptomlarda artış olduğu gösterilmiştir. Premenstrüel astım alevlenmesi olan hastaların bazıları kortikosteroidlere yanıt vermezler, bunlara yüksek doz progesteron verildiğinde düzelme görülebilmektedir. Semptomlardaki değişiklikten daha çok progesteron sorumlu tutulmuştur; düz kas gevşetici etkisi vardır. Luteal dönemde progesteron düzeyindeki azalma semptomların artışına yol açabilir (Tablo 46).

MENOPOZ ve ASTIM

Menopoz beraberinde genellikle daha önceden var olan astım alevlenmesi de getirir. Postmenopozal hastalarda tedavi diğerlerinden çok büyük farklı-

Tablo 46. Menstrüel olarak kötüleşmenin olası sebepleri.

- Luteal dönemde LH düzeyinde azalma
- Prostaglandin sentezinde değişme
- Bronşiyal mukozanın hidrasyon düzeyinde değişme
- Artmış otonom sinir sistemi labilitesi

liklar getirmez, fakat bazı önemli noktaları vardır. Altmışbeş yaş ve üzerindeki hastalarda astım prevalansı %4-10 arasında değişir. Epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmemiş olsa da astım başlangıcı ve menopoz çakışabilir (epidemiyolojik çalışmalarda 50 yaş civarında astım sıklığında artış görülmüştür). Astım menopoz döneminde başladığında özellikleri çocukluk çağı astımından çok farklıdır (Tablo 47).

Perimenopozal dönemde ortaya çıkan astım ve/veya ürtiker atakları olan hastaların hormon düzeylerine bakıldığında FSH-LH daha düşük, estradiol ise daha yüksek olarak bulunmuştur. Benzer sonuçlar menopozal dönemde ortaya çıkan nonallerjik astım hastaları ve premenopozal dönemde ortaya çıkmış allerjik astım hastaları karşılaştırıldığında da görülmüştür. Yüksek estradiol düzeyinin astım gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir; estradiolün bunu güçlü vazokonstrüktör bir madde olan PGF_{2α} düzeyini arttırarak gerçekleştirdiği sanılmaktadır. Della Torre ve arkadaşları çalışmalarında, hormonal ortam düzeldikten sonra hem astım hem de ürtikerli hastalarda fonksiyonel düzelmeye olduğunu göstermiştir. Premenopozal ve postmenopozal benzer yaşta hastalar karşılaştırıldığında postmenopozal hastalarda astım gelişim riski daha düşüktür. Fakat HRT astım gelişimi riskini arttırabilir. Menopozal dönemdeki düşük östrojen düzeylerinin astıma karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir.

Nonfarmakolojik tedavide sigaranın bırakılması, uygun egzersizler, influenza ve pnömokokal aşılarda ve astım eğitimi önemlidir. Yaşlı astım hastaları anti-

Tablo 47. Menopoz dönemindeki astımın özellikleri.

- Atopi bulunmaz.
- Rekürren sinüzit, ürtiker ve anjiyoödem ile birliktelik gösterebilir.
- Prognozu daha kötüdür.
- Hastalığın kontrolü için sıklıkla sistemik kortikosteroidler gereklidir.

inflamatuvar tedaviye daha az yanıt verirler. Bronkodilatör ilaçlara da yanıt daha düşük düzeyde olabilir. Unutulmaması gereken yaşlı hastalarda kullanılan ilaçların yan etkilerinin daha ciddi olmasıdır.

ASTIMLI HASTADA STEROİDLERLE TEDAVİ ve OSTEOPOROZ

Oral-parenteral alınan steroidler osteoporoz yapar ve bu durum menopozal hastalarda çok daha önemlidir. Menopozal hastalara oral steroid başlandığında dikkatli olunmalıdır. Normalde iki yılda bir önerilen kemik dansitometresi daha sık olarak yapılmalı (altı ayda bir), gelişebilecek olan bir osteoporoz atlanmamalıdır. Astım ciddi bir hastalıktır, özellikle kontrol altına alınmadığında mortal seyredebilir; fakat bir femur boynu kırığının ilk bir yıldaki mortalitesinin %12-20 arasında olduğu düşünülürse steroidlerle tedavide, neden çok dikkatli olunması gerektiği açıktır (osteoporotik femur boynu kırığı daha çok 65 yaş ve üzerindeki hastaları etkiler ve osteoporozlu popülasyondaki yıllık insidansı %1-3 arasındadır) (3). Fakat burada bunu tekrar etmek yerine, astımı olan menopozal hastalarda kana geçen inhale kortikosteroidlerin etkilerine değineceğiz. İn hale steroidlerin kemik üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemekte, fakat Avrupa toplumunun %3 kadarının inhale steroid kullandığı düşünülürse, sorunun yanıtı çok önemlidir. Bazı çalışmalarda kemik dansitesinde azalma gösterilmişse de diğerlerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu konudaki prospektif çalışmalar kısa süreli ve küçük çalışmalardır ve çalışmaların çoğu retrospektif verilere dayanmaktadır. Premenopozal hastalarda da inhale steroidler kemik kaybına yol açabilir. İsrail ve arkadaşları prospektif çalışmalarında, premenopozal hastaların aldığı her ekstra "puff" için kemik dansitesinde 0.00044 g'lık azalma olduğunu göstermiştir. Otuz yaşında tedaviye başlayan bir hasta 50 yaşında menopoza girdiğinde kemik dansitesi beklenenin 0.106 g altında olacaktır. Altmışbeş yaşındaki bir hastada bu iki kat daha fazla kırık riski olduğu anlamına gelir. Bu yüzden perimenopozal hastaların takibi önemlidir. Erken tanı ve tedavi her zaman olduğu gibi istenmeyen komplikasyonları engelleyecektir (4).

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ (HRT) ve ASTIM

Daha önce nöroendokrin değişikliklerin astım kliniğini değiştirebileceğinden bahsedilmişti. HRT vazomotor semptomları azaltabilir, osteoporoz gelişimini ve ürogenital atrofiyi engelleyebilir. Ayrıca bu hastalarda tip II diyabet ve Alzheimer hastalığı gelişme riski azalır, insomnia ve irritabilite azalır, bilişsel işlevlerde artma görülür. Sıcak basmaları ve terlemelerin önlenmesi astımlı hastalarda farklı bir önem arz eder, çünkü astım alevlenmesi ile sonuçlanabilirler.

Sabah erken saatlerde astım nedeniyle meydana gelen dispne ve bronkospazm, ateş basması ve terlemeleri olan postmenopozal hastalarda daha belirgin olarak hissedilir. Ateş basması ve terlemelerin önlenmesi hastanın hayat kalitesini artırır. Fakat astımlı hastalarda HRT kullanımı konusunda literatür kısıtlıdır. Bu hastalarda HRT kullanımı hastalığın seyrini genellikle olumlu yönde etkiler. Ama estradiol miktarındaki artışın hastalığın seyrini nasıl etkileyeceği bilinmemektedir. Estradiol seviyelerinin sabit bir düzeyde tutulması genellikle astımlı hastalar için faydalıdır, fakat fluktuasyonlar olması astım atağını indükleyebilir. Astımı olmayan hastalarda HRT başlandığı takdirde akciğer fonksiyonlarda olumlu etkiler görülür, FEV₁'deki artma buna örnek olarak verilebilir. Bilindiği gibi östrojenlerin düz kasları gevşetici etkisi vardır, bundan yola çıkarak HRT'nin astım hastalarında bronşiyal hiperreaktivite üzerine faydalı etkileri olduğuna inanılanlar da vardır. Östrojenin düz kasta nitrik oksit sentezini arttırdığı ve bronşiyal hiperreaktiviteyi azalttığı görülmüştür (5,6). Farklı çalışmalarda hem iyi hem kötü yönde etkileri olabileceği görülmüştür, sonuç kesinlik kazanmamıştır.

Son zamanlarda uygulanan HRT'nin yetişkin başlangıçlı astım riskini arttırmayacağına dair yayınlar vardır. Yapılan bir araştırmaya göre, HRT kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastaların kliniğini değiştirmese de, astım gelişimine yatkınlık yaratabilir denmiştir (10). Randomize prospektif çalışmalarda HRT uygulanan hastalarda %85'e kadar C-reaktif protein (CRP) artışı ve E-selektin düzeylerinde düşme gözlemlenmiştir. CRP artışı astım ile, düşük E-selektin düzeyleri ise KOAH kliniğinde kötüleşme ile asosiyasyon bulunmuştur. Barr ve arkadaşlarının çalışmasında, HRT kullananlarda astım açısından riskin %80 daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Nurse Health Study'nin verileri incelenerek bu sonuçlara varılmıştır, bu çalışmada toplam 121.000 hasta yer almıştır) (Tablo 48).

Tablo 48. HRT kullanımı ve astım relatif riski (18).

	Hiç Kullanmayanlar (n= 218.242)	Geçmişte Kullananlar (n= 115.357)	Halen Östrojen Kullananlar (n= 89.242)	Halen Östrojen ve Progesteron Kullananlar (n= 56.348)
Astım	1	1.4	1.8	1.6
KOAH + astım	1	1.8	2.0	1.3
KOAH	1	0.9	1.1	1.1

Fakat aynı ilişki KOAH gelişimi için gösterilememiştir. Relatif riskteki bu artma yaş grubu için yüksek değerdir. Riskteki artış hastaların %1'den daha azını kapsamaktadır. Bu çalışmada hiç HRT kullanmayan grupta 255 yeni astım vakası, geçmişte HRT kullananlarda 175 yeni astım vakası, sadece östrojen kullananlarda 195 yeni astım vakası, kombine östrojen ve progestin kullananlarda 132 yeni astım vakası saptanmıştır. Fakat hormonal tedavinin pulmoner cevaplar üzerindeki etkileri için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

İNKONTİNANS ve CİNSEL YAŞAM

Birçok epidemiyolojik çalışma kadınların önemli bir kısmının üriner inkontinans sorunu olduğunu göstermektedir. Doğum sayısı, yaş ve kilo arttıkça sorun büyümektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, çeşitli ırklara mensup kadınların ortalama dörtte birinde inkontinans bulunmuştur (23). Ülkemizde yapılan bir araştırmada da 60 adet astımlı kadın hasta bu yönden taranmıştır (24,25). Yaş ortalaması 36.2 olan bu hastaların %61.7'sinde inkontinans bulunurken, kontrol grubunda bu oran %25 olarak kalmıştır. Gerekli ve uygun astım tedavisi ile bu grup hastada ortalama 9.4 gün içinde belirgin düzelme bulunmuştur. Astımlı kadınların 40 (%66) adedi cinsel yaşamlarının da hastalıklarından az ya da çok etkilendiğini bildirmiştir. Bunlardan 10 tanesinin cinsel yaşamları ile ilgili çok önemli boyutta sorunları olduğu görülmüştür. Burada esas sorun nefes darlığı ve öksürük olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003;348:645-50.
2. Larsen GL. Differences between adult and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:153-7.
3. Todd CJ, Freeman CJ, Camilleri-Ferrante C ve ark. Differences in mortality after fracture of hip: The east Anglian audit. *Br Med J* 1995;310:904-8.
4. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM ve ark. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001;345:941-7.
5. Shaul PW. Rapid activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *Steroids* 1999;64:28-34.
6. Lieberman D, Kopernik G, Porath A ve ark. Sub-clinical worsening of bronchial asthma during estrogen replacement therapy in asthmatic postmenopausal women. *Maturitas* 1995;21:153-7.
7. Mueller JE, Frye C, Brasche S, Heinrich J. Association of hormone replacement therapy with bronchial hyper-responsiveness. *Respir Med* 2003;97:990-2.

8. Balzano G, Fuschillo S, Melillo G, Bonini S. Asthma and sex hormones. *Allergy* 2001;56:13-20.
9. van der Palen J, Klein JJ, Zielhuis GA ve ark. Behavioural effect of self-treatment guidelines in a self-management program for adults with asthma. *Patient Educ Couns* 2001;43:161-9.
10. Glazer JL. Bone loss and inhaled glucocorticoids. *N Engl J Med* 2002;346:533-5.
11. Janssens JP, Nguyen MC, Herrmann FR, Michel JP. Diagnostic value of respiratory impedance measurements in elderly subjects. *Respir Med* 2001;95:415-22.
12. de Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:68-74.
13. Cassino C, Berger KI, Goldring RM ve ark. Duration of asthma and physiologic outcomes in elderly nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1423-8.
14. Bai TR, Cooper J, Koelmeyer T ve ark. The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:663-9.
15. Sivri A, Çöplü L. Effect of the long-term use of inhaled corticosteroids on bone mineral density in asthmatic women. *Respirology* 2001;6:131-4.
16. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM ve ark. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001;345:941-7.
17. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;69:31-5.
18. Huovinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respir Med* 2003;97:273-80.
19. Kos-Kudla B, Ostrowska Z, Marek B. Hormone replacement therapy in postmenopausal asthmatic women. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:461-6.
20. Sambrook PN. Inhaled corticosteroids, bone density, and risk of fracture. *Lancet* 2000;355:1385.
21. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ ve ark. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000;355:1399-403.
22. Dorhofer DM, Sigmon ST. Physiological and psychological reactivity in women with asthma: The effects of anxiety and menstrual cycle phase. *Behav Res Ther* 2002;40:3-17.
23. Mattox TF, Bhatia NN. The prevalence of urinary incontinence or prolapse among white and Hispanic women. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:646-8.
24. Kalyoncu AF, Kısacık G, Çöplü L ve ark. Stress incontinence and sexual life: Occult problems of the female asthmatics. *Turk J Med Sci* 1997;27:243-6.
25. Kısacık G. Stress incontinence in women with asthma. *N Z Med J* 1995;108:156.

Vokal Kord Disfonksiyonu

Doç. Dr. Gül KARAKAYA

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

Vokal kord disfonksiyonu (VKD) vokal kordların solunum siklusu süresince, özellikle inspiryumda, paradoksal olarak kapanıp, obstrüktif hava yolu semptomlarına neden olmasıyla karakterize bir durumdur. Özellikle stres, hiperventilasyon ve egzersizle ortaya çıkar. **Munchausen stridoru**, **psikojenik stridor**, **histerik stridor**, **“factitious” astım**, **emosyonel laringeal “wheezing”**, **epizodik laringeal diskinezi** ve **paradoksal vokal kord hareketi** olarak da bilinmektedir (1-7). Bu kitapta ele alınmasının nedeni bazen astıma eşlik etmesi ve bazen de astımı taklit eden bir klinik durum yaratmasına bağlıdır. VKD yeni bir hastalık olmayıp, ilk tanımlanması 1800'lü yılların ortalarında yapılmış ve tekrar 1974 yılında Patterson ve arkadaşları tarafından gündeme getirilmiştir (1,8).

EPİDEMİYOLOJİ

Genel popülasyondaki prevalansı %2.5 civarında olup, elit atletlerde %3-5 oranında görüldüğü bildirilmiştir (9-11). Adölesan çağıdaki kızlarda, cinsel tacize uğramış kişilerde, sağlık çalışanlarında ve psikiyatrik sorunlar nedeniyle tedavi gören hastalarda daha sık görülmektedir (12). VKD tek başına görülebildiği gibi astımla beraber de bulunabilir. Tek başına görüldüğünde sıklıkla “zor astım” ve egzersizle indüklenen astımla karıştırılmaktadır. Astımla birlikteliği konusunda %14-56 gibi değişen oranlar bildirilmiştir (11,12).

ETYOPATOGENEZ

VKD'nin nonpsikolojik ve psikolojik nedenleri olabilir. Nörolojik hastalıklar ve gastroözefageal reflü (GÖR) nonpsikolojik nedenlerden olup, bunların VKD'ye neden olma mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Psikolojik ne-

denler ise basit bir depresyondan bilinçaltı bir konversiyona kadar değişen geniş bir spektrumda görülebilmektedir. Psikolojik nedenli VKD'nin mekanizması bilinçaltı düzeyde olduğu için semptomlar istemli bir şekilde tekrarlanamaz. Psikolojik veya psikiyatrik nedenin kanıtı hastaların ancak küçük bir bölümünde açıkça görülebilir. Psikolojik nedenli VKD'de başlıca tetikleyici faktör; emosyonel streştir. Nonpsikojenik tetikleyici faktörler ise; toz, sigara dumanı, egzersiz, mesleki veya çevresel iritan maruziyeti ve üst solunum yolu enfeksiyonu gibi astımın bütün tetikleyici faktörlerini içerir. Buradaki gözden kaçırılmaması gereken nokta bu tetikleyici faktörlerin VKD'ye neden olmadığı fakat hastanın dikkatini larinkse yönelttiğidir (12,13).

KLİNİK ÖZELLİKLER ve TANI

VKD'nin başlıca semptomları stridor, kuru öksürük, "wheezing" ve nefes darlığıdır. Nadiren atak sırasında, boyun ağrısı, ses kısıklığı, göğüs ve boğazda sıkışma hissi ve bazen yutma güçlüğü de olabilir. Bazen VKD'nin tek belirtisi kronik kuru öksürüktür. VKD semptomları çoğunlukla uykuda düzelir. Hastanın asemptomatik olduğu dönemde fizik muayene bulguları normal olup, semptomatik dönemde ise stridor veya "wheezing" olabilir. "Wheezing" en fazla larinks ve büyük hava yolları üzerinde duyulur.

VKD tanısı koymak çok zor olup, en başta bu klinik durumdan şüphelenmek gerekir. Dispnenin derecesi klinik bulgular ile orantılı değilse ve standart astım tedavisine cevap yok veya azsa, akla VKD olasılığı gelmelidir. Tanı için her ikisi de semptomatik dönemde yapılmış akım-hacim eğrisi kaydıyla birlikte yapılmış akciğer fonksiyon testleri ve laringoskopi gereklidir. Spirometrideki klasik bulgu akım-hacim halkasında inspiratuar kolda düzleşmedir. Eğer eş zamanlı astım varsa veya vokal kordlarda ekspirasyonda da kapanma oluyorsa ekspiratuar akım-hacim halkası da düzleşebilir. FEF₅₀/FIF₅₀ oranı artar. Asemptomatik dönemde akım-hacim eğrileri normal olabilir ama VKD olan hastaların %23'ünde asemptomatik dönemde de anormal inspiratuar akım-hacim halkası saptanmıştır (12).

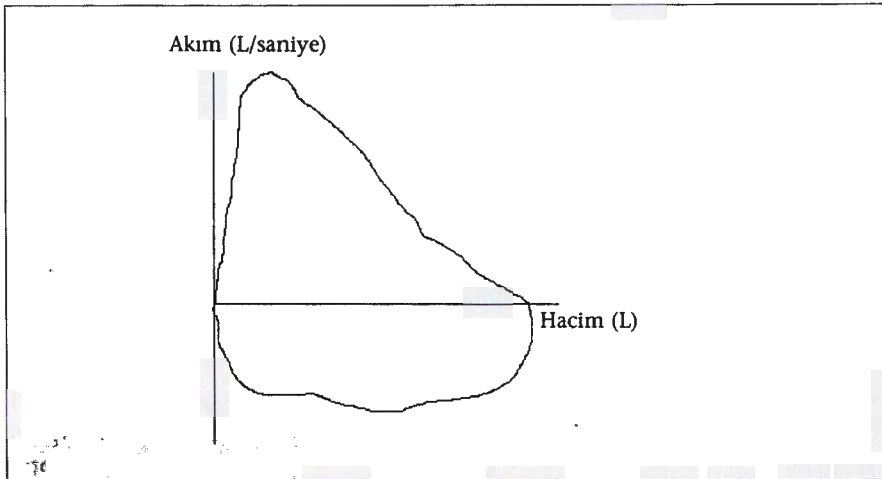
VKD'nin tanısında altın standart hasta semptomatik olduğu zaman yapılan laringoskopi ile vokal kordların paradoksal hareketinin görüntülenmesidir. Kayıt sırasında vokal kordların anormal hareketini hasta da görebileceği için videolaringoskopi tercih edilebilir. Vokal kordların anormal hareketini düzeltilebileceği veya önleyebileceği için işlem sırasında sedasyon veya genel anestezi uygulanmamalıdır (13). Laringoskopideki karakteristik bulgu inspiryumda vokal kordların addüksiyonuyla birlikte glottisin ön 2/3'lük kısmının kapanması ve posterior glottiste küçük bir elmas şeklinde bir açıklık oluşmasıdır. Bu görünüm

VKD için patognomonik kabul edilmektedir (13). Epizodik karakteri nedeniyle akut atak sırasında spirometri ve laringoskopi yapmak zor olabileceği için bazı yazarlar VKD'nin provokasyonla indüklenmesini önermişlerdir ancak çoğu hastada psikolojik etyoloji nedeniyle paradoksal vokal kord hareketleri sadece uygun psikolojik zeminde oluşabilir. Bu nedenle negatif bir provokasyon testi VKD'yi ekarte ettirmez.

AYIRICI TANI

Obstrüktif hava yolu semptomlarına neden olan bütün durumlar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ancak önemli noktalardan biri VKD'ye bağlı "wheezing" ile astıma bağlı "wheezing"ın, diğeri ise psikolojik VKD'nin patolojik bozukluklar sonucu ortaya çıkan VKD'den ayrılmasıdır. Yukarıda da değinildiği gibi VKD sıklıkla astımı taklit eder. Psikolojik tetikleyen faktörler varlığında semptomlar akut olarak başlıyorsa ve semptomlar standart astım tedavisine yanıt vermiyorsa VKD'den kuvvetle şüphelenilmelidir. Özellikle egzersizle indüklenen astım, VKD ile çok karıştığı için aralarındaki farklar iyi bilinmelidir (Tablo 49).

VKD tanısı koyulduktan sonra patolojik bir nedenin de ekarte edilmesi gerekir. VKD beyin kökü kompresyonunda (Arnold-Chiari malformasyonu, sebral akuaduktal stenoz), nükleer veya alt motor nöron hasarında (amiyotrofik lateral skleroz) ve hareket bozukluklarında (adduktor laringeal solunum



Şekil 11. Akım-hacim halkasında düzleşmiş inspiratuar kol.

Tablo 49. Egzersizle indüklenen astım ve vokal kord disfonksiyonu arasındaki farklar.

- VKD inhalasyonda belirgindir ve boyun bölgesinden kaynaklanırken, astıma bağlı “wheezing” ekspiryumda oluşur ve göğüste ronkus olarak yaygındır.
- Her ikisinde de göğüste sıkışma hissi varken, VKD’de boğazda sıkışma hissi daha ön plandadır.
- Astımda semptomlar özellikle geceleri daha fazlayken, VKD’de böyle bir sirkadiyen ritm yoktur.
- VKD’de semptomlar egzersize başlandıktan kısa bir süre sonra başlayıp egzersizin bitiminden sonra beş dakika içinde düzelir, bununla birlikte oldukça değişkendir ve tekrarlanması çok zordur. Egzersizle indüklenen astımda ise semptomlar egzersize başlandıktan 5-10 dakika sonra başlayarak egzersiz bitiminden 5-20 dakika sonra en şiddetli düzeye ulaşır ve çeşitli uyarılarla kolaylıkla tekrarlanabilir.
- Astım semptomları β_2 -agonistlere çok iyi yanıt verirken, VKD’de bu gözlenmez.

distonisi, miyoklonik bozukluklar, Parkinson sendromları, ilaca bağlı beyin kökü disfonksiyonu) ortaya çıkabilir.

GÖR ve VKD arasındaki ilişki tartışmalıdır. GÖR’nin VKD’yi indüklediği düşünülmekte ve VKD’nin de negatif inspiratuar intratorasik basıncı artırarak GÖR’yi alevlendirdiği düşünülmektedir (14).

TEDAVİ

Akut atak tedavisinde doktorun sakin ve güven verici yaklaşımı son derece önemlidir. Hastaya kan oksijen düzeylerinin normal olduğu gösterilmelidir. Hastaya nefesini verirken yumuşak bir “s” sesi çıkartması söylenerek hastanın dikkati inspirasyondan ekspirasyona kaydırılmalıdır. **Panting** (köpek solunumu gibi arka arkaya hızlı soluma), VKD atağını durdurmada pratik bir manevradır. Panting krikoaritenoid kası aktive ederek vokal kordun abdüksiyonuna yardımcı olur ve böylece glottik açıklığı genişleterek semptomları ortadan kaldırır. Basınca karşı öksürme ve soluma, örneğin bir el karın üzerindeyken, faydalı olabilir. Hastaya videolarinoskopi sırasında anormal vokal kord hareketlerini ve bunların çeşitli manevralarla düzeldiğini göstermek sadece akut semptomların düzelmesinde değil aynı zamanda hastanın soluma stratejilerinin glottisi açabileceğini anlama ve kabul etmesini de sağlayarak uzun vadeli tedavide de etkili olur. Oksijen, helyum-oksijen karışımı, sedatifler, hipnotikler ve sürekli pozitif basınçlı solunum da denenmiş ve kısmen faydası gösterilmiş tedavi seçenekleridir.

VKD tanısı kesinlik kazandıktan sonra uzun dönem tedavide ilk adım tanının fonksiyonel yani **psikolojik** özelliğinin ortaya çıkarılmasıdır. Bununla birlikte hastaya direkt olarak bunun psikolojik olduğunu söylemek hasta-hekim ilişkisine zarar verecek ve tedaviyi güçleştirecektir. Hastaya duyarlı ve sakin bir şekilde bu durumun stres altında vokal kordların senkronize hareket etmemesinden kaynaklandığı açıklanmalıdır. Bunun hastanın bilinçaltında oluştuğu ve bunun için hastanın suçlanamayacağını hastaya anlatılması son derece önemlidir. Bundan sonra başlıca iki tedavi modalitesi **konuşma terapisi** ve **psikolojik danışmadır**. Konuşma terapisinde hasta diyafragmatik solunum konusunda eğitilir ve böylece hastanın dikkati larinksten uzaklaşır ve inspirasyondan çok ekspirasyona odaklanır. Konuşma terapisi semptomlar başladıktan sonra düzelmesini sağlarken, sadece psikolojik danışma altta yatan psikolojik çatışmanın düzelmesini sağlayarak sonunda VKD'yi tedavi eder veya gelecekteki atakları önler. Ayrıca hipnoterapi, biofeedback (psikofizyolojik tedavi) eğitimi ve adduktor laringeal solunum distonisine bağlı VKD'de tip A botulinum enjeksiyonunun faydalı olabileceği gösterilmiştir (15,16).

KAYNAKLAR

1. Patterson R, Schatz M, Horton M. Munchausen's stridor: Nonorganic laryngeal obstruction. Clin Allergy 1974;4:307-10.
2. Lacy TJ, Mcmanis SE. Psychogenic stridor. Gen Hosp Psychiatry 1994;16:213-23.
3. Lund DS, Garmel GM, Kaplan GS ve ark. Hysterical stridor: A diagnosis of exclusion. Am J Emerg Med 1993;11:400-2.
4. Downing ET, Braman SS, Fox MJ ve ark. Factitious asthma: Physiologic approach to diagnosis. JAMA 1982;248:2878-81.
5. Rodenstein DO, Francis C, Stranescu DC. Emotional laryngeal wheezing: A new syndrome. Am Rev Respir Dis 1983;127:354-6.
6. Ramirez RJ, Leon I, Rivera LM. Episodic laryngeal dyskinesia: Clinical and psychiatric characterization. Chest 1986;90:716-21.
7. O'Connell MA, Sklarew PR, Goodman DL. Spectrum of presentation of paradoxical vocal cord motion in ambulatory patients. Ann Allergy Asthma Immunol 1995;74: 341-4.
8. Bahrainwala AH, Simon MR. Wheezing and vocal cord dysfunction mimicking asthma. Curr Opin Pulm Med 2001;7:8-13.
9. Brugman SM, Simons SM. Vocal cord dysfunction: Don't mistake it for asthma. Phys Sports Med 1998;26:63-85.
10. McFadden ER II, Zawadski DK. Vocal cord dysfunction masquerading as exercise-induced asthma: A physiologic cause for "choking" during athletic activities. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:942-7.

11. Rundell KW, Spiering BA. Inspiratory stridor in elite athletes. *Chest* 2003;123:468-74.
12. Newman KB, Mason UG III, Schmaling KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1382-6.
13. Butani L, O'Connell EJ. Functional respiratory disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:91-101.
14. Maschka DA, Bauman NM, McMray PB ve ark. A classification scheme for paradoxical vocal cord motion. *Laryngoscope* 1997;107:1429-35.
15. Earles J, Kerr B, Kellar M. Psychophysiologic treatment of vocal cord dysfunction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:669-71.
16. Grillone GA, Blitzer A, Brin MF ve ark. Treatment of adductor laryngeal breathing dystonia with botulinum toxin type A. *Laryngoscope* 1994;104:30-3.

Churg-Strauss Sendromu

Doç. Dr. Gül KARAKAYA¹

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

Churg-Strauss sendromu (CSS); astım, eozinofili, küçük-orta boy arterlerin vaskülit ve ekstrasvasküler granülomlarla karakterize olup, pek çok organ sistemini tutabilen bir vaskülitir. Günümüzde CSS, ilk defa 1951 yılında Churg ve Strauss adlı patologlar tarafından tanımlanmış "allerjik anjitis ve granülomatözis" patolojik antitesinin, klinik semptomlarını ifade etmektedir (1). Aslında oldukça nadir görülen bu vaskülitin bu kitapta ele alınmasının nedeni **astımın, bu sendromda mutlaka yer almasıdır**. Bir diğer neden ise son yıllarda astım tedavisinde antilökotrien ilaçların yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, bu grup ilaçlarla CSS arasında halen net olmayan bir ilişkinin ortaya atılmış olmasıdır (2-9)

Nadir görülen bir klinik durum olduğu için prevalansı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Genel popülasyondaki sıklığının 2.4-6.8/1.000.000 hasta/yıl olduğu bildirilmiştir (10-12). Bu sıklık sadece astımlılar ele alındığında çok büyük olasılıkla daha yüksek olacaktır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Erişkin Allerji Ünitesine 10 yılda başvuran bütün hastalar ve aspirinle-indüklenen astımlılar (AİA) arasında CSS'nin prevalansı sırasıyla %0.013 ve %1.2 olarak bulunmuştur (13). Avrupa'da çok merkezli bir araştırma kapsamında ise 440 AİA'lı hastanın 23'ü CSS tanısı da almıştır (%5.2) (14). Bu sonuçlar; CSS ile AİA arasında henüz açıklanamamış bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir.

PATOGENEZ

Sistemik vaskülitin çeşitli formlarında görülen histolojik paterndeki benzerliklere rağmen, uzun zamandır bu hastalıkların farklı patojenik mekanizma-

larla geliştiğine inanılmaktadır. İmmünofloresan mikroskopinin gelişmesi ile birlikte 1960'lı yıllarda bazı vaskülitlerin immün kompleks birikimi nedeniyle ortaya çıktığı gösterilmiştir. Vakaların çoğunda damar duvarında immün protein birikimi gösterilememesine rağmen başlangıçta CSS'nin bu mekanizmayla geliştiğine inanılmıştır. Mikrobiyolojik antijenlerin hepatit B vaskülitine benzer tarzda damar duvarı hasarı oluşturduğu düşünülmüş ve hatta bu teori retrospektif bir araştırmayla CSS'li hastaların tanı öncesi yakın dönemde aşılandığı veya immünoterapi aldığı gösterilerek de desteklenmiştir (15). Ancak daha sonra yapılan epidemiyolojik araştırmalar destekleyici olmamıştır. Zaman içinde astımlı hastalarda bu sendromu presipite ettiği ileri sürülen diğer faktörler novokainin lomber infiltrasyonu, yeni kesilmiş samana maruziyet, intravenöz insan plasenta immünglobulini uygulanması ve triptofan kullanımı olmuştur (16,17) (Tablo 50).

Antinükleer sitoplazmik antikorun (ANCA) bulunması ve bu antikorların hastalık patogenezine katkıda bulunabileceğinin ortaya çıkması, CSS'nin patogenezini açıklamada uygun bir hastalık modeli oluşturmak için önemli bir adım olmuştur. Ayrıca, bu antikorların CSS'li hastaların %48-66'sında, başka bir deyişle yaklaşık yarısında, pozitif olması bu hastalığın özelliği olan inflamatuvar sürecin önemli bir parçası olabileceği spekülasyonuna yol açmıştır (16,17). İnflamasyonlu damarların duvarında yerleşmiş olan nötrofillerde proteinaz 3 (PR-3) ve miyeloperoksidazın (MPO) yüzey ekspresyonunun arttığı ve ANCA'nın bu yüzeye bağlanmasının, bilinen bir vasküler hasar nedeni olan, nötrofillerin degranülasyonu ve artmış süperoksit yapımıyla sonuçlanabileceği ileri sürülmüştür (19). ANCA direkt olarak endotel hücrelerine bağlanarak da vasküler inflamasyona katkıda bulunabilir. ANCA'nın vasküler endotele bağlanması nötrofil kemotaksisinin potent bir indükleyicisi olan ve vasküler

Tablo 50. Churg-Strauss sendromunda etyopatogenez.

- Novokainin lomber infiltrasyonu
- Yeni kesilmiş samana maruziyet
- İntravenöz insan plasenta immünglobulini uygulanması
- ANCA
- İlaçlar

Antiastmatik: Antilökotrienler, inhale kortikosteroidler, teofilin, kromonlar

Diğer: Azitromisin, klaritromisin, östrojen, triptofan, karbamezepin

hasara neden olan herhangi bir nötrofil-aracılı süreci güçlendiren, interlökin (IL)-8'in upregülasyonuna neden olmaktadır. Bununla birlikte, inflamasyonu amplifiye edebilmelerine rağmen, CSS'li hastaların yaklaşık 1/3'ünün serumlarında bulunmadığı için, bu antikorlar genel olarak CSS'nin primer nedeni olarak kabul edilmemektedir (3).

Son yıllarda astımlı hastalarda, tedavide lökotrien reseptör antagonistlerinin kullanımı ve CSS arasındaki ilişkiyi destekleyen yayınlar, araştırmacıları CSS patogenezinde yine yabancı antijen olasılığını düşünmeye zorlamıştır (4-8,13). Bu vaka raporlarının çoğunda CSS'nin steroid dozu azaltıldıktan sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu da; **CSS'nin başlangıçtan beri var olduğu, fakat ağır astım nedeniyle kullanılan oral steroidle "maskelendiği" ve eklenen lökotrien reseptör antagonistleri sonrasında astımın düzelmesiyle birlikte steroid dozu azaltılabildiği için ortaya çıktığı, düşüncesini desteklemektedir.** Bu teori hiç lökotrien reseptör antagonistini kullanmayıp da oral steroid dozu azaltılması sonrasında CSS gelişen hastalarla desteklenmektedir (20). Ayrıca, oral steroid dozunu azaltmada etkili olan inhale kortikosteroidler, teofilin ve kromonlar gibi diğer astım ilaçlarının kullanımıyla da ilişkili çok az sayıda CSS vakaları bildirilmiştir (21-24). Ancak hiç oral steroid kullanmaksızın lökotrien antagonistleri kullanımı ile ilişkili vakalar da vardır (4,5,8). Alternatif bir açıklama ise CSS'nin bu grup astım ilaçlarına karşı gelişmiş bir hipersensitivite reaksiyonu olması olasılığıdır. Daha önce bu teoriye uygun bir şekilde, azitromisin, klaritromisin, östrojen replasman ve karbamazepin tedavisi sonrasında da CSS bildirilmiştir (25-28) (Tablo 51).

Yukarıdaki verilere göre CSS'nin nedeninin henüz net olmadığı aşikardır. Astım ve atopi birbirleriyle yakından ilişkili olup, her ikisi aynı zamanda eozinofili ile de ilişkilidir. İn hale edilen bir infeksiyöz ajan veya yabancı bir antijen, genetik zemini uygun olan bir kişide rinosinüzit ve astımla sonuçlanan alerjik inflamasyonu başlatır. Daha sonra bazı hastalarda infiltratif eozinofilik pnömoni veya gastroenteritle sonuçlanabilen kan ve doku eozinofilisi ortaya çıkar. Endotelial hücre adhezyonu ve lökosit aktivasyonu sonucunda vasküler inflamasyon ve özellikle akciğerler, kalp, periferik sinir sistemi, deri ve gastrointestinal sistem gibi birkaç organ sisteminde, bunu izleyen nekrotizan vaskülit başlar. Çeşitli organ sistemlerindeki vasküler inflamasyon hastalığın en letal fazını oluşturur. Kardiyak tutulum ölümlerin çoğundan sorumludur. Bu üç ayrı klinik faz yani astım, doku eozinofilisi ve vaskülit; CSS'li hastaların çoğunda görülür. Bu üç faz ve çeşitli patolojik bulgular, bu durumun patofizyolojisinin belli bir süreç içinde geliştiğini göstermektedir (3).

TANI KRİTERLERİ

CSS'nin tanımı zor ve karışıktır, çünkü bu durumun her zaman bir komponenti olan bronş astımı zaten kendisi başlı başına bir reversibl hava yolu obstrüksiyonu ve inflamasyon sendromudur (3). Sendrom başlangıçta, Churg ve Strauss tarafından, damarlar etrafında ve çevre dokularda eozinofilik infiltrasyonla birlikte, orta-küçük boy damarların nekrotizan bir vaskülit olarak tanımlanmış ve üçüncü patolojik kriter ekstrasvasküler granülomlar olmuştur (1). Ele alınan bütün hastalar ağır astımlı olmasına rağmen bu ilk tanımda astımın klinik veya patolojik bulgularından bahsedilmemiştir. Zaman içinde her üç patolojik kriterin hastaların ancak az bir kısmında bulunduğu görüldüğü için tanıyı sadece patolojik bulgulara dayandırmanın güvenilir olmayacağına inanılmaya başlanmıştır. Çeşitli tanı kriterlerine göre CSS'nin değişik tanımları Tablo 51'de gösterilmiştir (1,29,30). Bunlardan günümüzde en çok kabul göreni Amerikan Romatoloji Derneği'nin kriterleridir. Bununla birlikte, tanı için öy-

Tablo 51. Churg-Strauss sendromunun çeşitli tanı kriterlerine göre tanımları.

1. Churg ve Strauss (otopside elde edilmiş patolojik spesimene göre):
 - a. Astım öyküsü
 - b. Doku eozinofilisi
 - c. Sistemik vaskülit
 - d. Ekstrasvasküler granülomlar
 - e. Bağ dokusunun fibrinoid nekrozu
2. Lanham ve arkadaşları (klinik bulgular ve/veya patolojik spesimen):
 - a. Astım
 - b. Periferik eozinofili (> %10)
 - c. En az iki organı tutan vaskülit bulgusu
3. Amerikan Romatoloji Derneği (klinik bulgular ve/veya patolojik spesimen; tanı için altı kriterden dördünün pozitif olması gerekir)
 - a. Astım
 - b. Periferik eozinofili (> %10)
 - c. Nöropati (mononöropati ve/veya polinöropati)
 - d. Akciğer infiltrasyonları
 - e. Paranasal sinüs anormallikleri
 - f. Biyopsi bulgularında ekstrasvasküler eozinofil infiltrasyonu

küde astım tanısı şartı, vaskülitin astımdan daha önce başlayabildiği nadir vakalarda kafa karıştırıcı olabilmektedir (31,32).

A. Organ Tutulumuna Göre Klinik Özellikler

CSS tanısı için değişik klinik ve patolojik tanı kriterleri önerilmiş olmasına rağmen, tanı genellikle klinik olarak koyulmaktadır (Tablo 52). Daha önce sağlıklı olan bir kişide erişkin dönemde başlamış astımla ilişkili olarak allerjik rinit veya rekürren sinüziti sistemik vaskülit semptom ve bulguları izliyorsa CSS tanısı düşünülmelidir. Bununla birlikte başlangıçta tanı koymak zor olabilmektedir, çünkü astım ve sinüs hastalığı birlikteliği çok sıktır ve bunlarla ilişkili semptomlar vaskülit başlangıcından yıllarca önce ortaya çıkmış olabilir. CSS'li hastalarda en sık başvuru nedeni solunum sistemi ile ilgili olmasına rağmen vaskülitik sürecin tuttuğu yer, en sık periferik sinir sistemi, kalp, deri, böbrekler ve gastrointestinal sistem olmak üzere, sıklıkla akciğer dışı organlardır (Tablo 52) (2,3,10,11,13,16,29,33). Ateş, kilo kaybı ve halsizlik önemli sistemik semptomlardır.

1. Akciğer bulguları: CSS'nin temel tanımlayıcı özelliklerinden biri astımdır (%96-100) ve bu tipik olarak erken dönemde ortaya çıkar (32). Astımın şiddeti zaman içinde gittikçe artar ve hastaların en az %80'inde vaskülitin tedavisinden sonra da devam eder. Hastaların çoğunda gezici ve nonspesifik parankimal infiltrasyonlar vardır. Yamalı tarzda, nonsegmental bir dağılım gösteren bilateral multifokal infiltrasyonlar tipiktir (34). Radyolojik bulgular sıklıkla ateş, öksürük ve dispneye eşlik eder. Perennial rinit, astım gibi, hastaların çoğunda vardır ve tipik olarak başlangıç semptomlarına neden olur. Rinitle birlikte, rekürren sinüzit ve nazal polip de görülebilir.

2. Kardiyovasküler bulgular: Kardiyak tutulum yaygın bir klinik bulgu olup, bu hastalardaki morbiditenin önde gelen nedenlerinden ve mortalitenin ise en sık nedenidir (1,29). Kardiyak tutulum nadiren reversibl olduğu için erken tanı ve müdahale çok önemlidir. En sık görülen bulgular eozinofilik endomyokardit, koroner vaskülit ve hipertansiyondur.

3. Nörolojik bulgular: Periferik nöropati sık olup, monöritis multipleks hastaların %60-70'inde görülmektedir. Periferik nöropatiler CSS ile ilişkili kardiyomiyopatilerin tersine steroid tedavisine iyi yanıt verir (35). Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu konvülsiyonlar, koma, konfüzyon ve serebral infarktüsü içerir. SSS'ye bağlı morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni serebral infarktüsüdür. Serebral infarktüsün olası mekanizmaları serebral vaskülit, iyi kontrol edilmemiş hipertansiyon, tromboz ve kardiyembolik fenomenlerdir. Kranial sinirlerin tutulumu nadir olup, en sık kranial lezyon iskemik optik nörittir.

Tablo 52. Sık karşılaşılan klinik özellikler ve değişik organ sistemlerinde görüme sıklıkları.

Sık Karşılaşılan Klinik Bulgular	Sıklık (%)
Akciğer	
Astım	96-100
Rinit	95-100
Gezici tarzda yamalı infiltrasyonlar	27-63
Bronkoalveoler lavajda eozinofili	6-66
Kardiyovasküler	
Eozinofilik endomiyokardit	84
Koroner vaskülit	60
Hipertansiyon	26-75
Valvüler kalp hastalığı	50
Konjestif kalp yetmezliği veya kardiyomiyopati	17-39
Nörolojik	
Mononöritis multipleks (Multipl nöropati)	66-75
Difüz simetrik nöropati	62
Renal	
Fokal segmental glomerülonefrit	85
Mikroskobik hematüri	68
Proteinüri (nefrotik sendrom dahil)	16-63
Böbrek yetmezliği (hafif-orta derece)	40
Dermatolojik	
Kütanöz erüpsiyonlar, nodüller, papüller ve veziküller	40-70
Gastrointestinal	
İntestinal perforasyon	1-57

4. Renal bulgular: Genel olarak renal bulguların benign doğası ve böbrek yetmezliğinin nadir olması, CSS'yi Wegener granümatözisi gibi diğer vaskülitlerden ayırır. Daha önceleri renal tutulumun belirgin bir özellik olmadığı düşünülmesine rağmen, daha sonraki yayınlarda CSS'de renal tutulumun önemli olabileceği öne sürülmüştür (36). Bulgular proteinüri, hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve böbrek infarktüsünü içerir. Hastaların çoğunda renal biyopsi bulguları fokal ve segmental glomerülonefrit şeklindedir.

5. Dermatolojik bulgular: Kütanöz erüpsiyon hastaların %70'e yakın kısmında görülür. Ekstremitelerin ekstensör ve fleksör yüzeylerinde yerleşen subkütan ve dermal nodüller sıktır. Nontrombositopenik palpabl purpura tipiktir (9). Klinik olarak kütanöz lezyonlar; eritematöz makülopapüller, peteşiden yaygın ekimoza kadar değişen hemorajik lezyonlar ve hassas subkütanöz veya kütanöz nodüller olarak üç grup şeklinde tanımlanmıştır. Eritematöz makülopapüller ve hemorajik lezyonlar histolojik olarak tipik bir şekilde, muhtemelen ciltteki küçük-damar vaskülitinden kaynaklanan lökositoklastik vaskülit tablosu sergilerken, nodüller sıklıkla karakteristik granülom şeklinde olup, iki-üç ay şeklinde skar bırakarak düzelir (37).

6. Gastrointestinal bulgular: Karın ağrısı CSS'de sık karşılaşılan semptomlardan birisidir ve eozinofilik bir gastroenterit veya vaskülite bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Pankreatit, gastrointestinal perforasyon veya hemoraji daha çok altta yatan vaskülit lehine olup bu komplikasyonların kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir (16).

B. Laboratuvar Bulguları

Anormal bulgular anemi, lökositoz, periferik eozinofili ve yüksek sedimentasyon hızını içerir. Nadiren eozinofili görülmeyebilir veya eozinofil sayısında hızlı değişimler olabilir. Ayrıca, henüz tanı almamış bir hastada steroid kullanımı, eozinofiliyi maskeleyebilir. Kan biyokimyası ve idrar tetkiklerinde gizli böbrek hastalığının bulguları olabilir. Hastaların yarısından fazlasında p-ANCA pozitifdir (18). Bronkoalveoler lavaj sıvısında eozinofiller gösterilebilir (33).

C. Görüntüleme Bulguları

Sinüsler ve toraksın bilgisayarlı tomografisi sinüzit ve akciğer infiltrasyonlarının varlığını teyit edebilir. Kardiyak tutulum ise elektrokardiyografi ve eko-kardiyografi ile gösterilebilir.

D. Histolojik Bulgular

CSS'nin histolojik bulgularından yukarıda bahsedilmiştir. Eğer klinik kriterler yetersiz kalıyorsa ön tanı, doku tanısı ile desteklenmelidir. Bununla birlikte, bazen karakteristik patolojik değişiklikler görülmeyebilir.

AYIRICI TANI

CSS'de ayırıcı tanı hastalığın şüphelenilen evresine göre değişmektedir (Tablo 53) (2,3). Sinüs hastalığının eşlik ettiği zor astımda, sınırlı veya forme frustes CSS düşünülüyorsa sarkoidozis, allerjik bronkopulmoner aspergillozis ve ağır obstrüktif akciğer hastalığı yapan diğer nedenler de göz önünde bulun-

Tablo 53. CSS'de hastalık evresine göre ayırıcı tanı.**Allerjik (prodromal) faz**

1. Allerjik bronkopulmoner aspergillozis
2. Sarkoidozis

Eozinofilik faz

1. İlaçlara bağlı basit pulmoner eozinofili
 - a. Minosiklin
 - b. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar
 - c. Kaptopril
 - d. Penisilamin
 - e. Triptofan
 - f. Kokain
2. Parazitlere bağlı basit pulmoner eozinofili
 - a. Askaris
 - b. Filaria
 - c. Toksokara
3. Hipereozinofilik sendrom
4. Hipersensitivite pnömonisi
5. Eozinofilik gastroenterit
6. Romatoid artrit

Vaskülitik faz

1. Wegener granüloamatözisi
2. Mikroskobik polianjiyitis
3. Poliarteritis nodoza

durulmalıdır. Eozinofili, akciğer infiltrasyonları veya her ikisinin birden bulunduğu hastalarda; ilaç ve parazit kaynaklı basit eozinofilik pnömoniler, kronik eozinofilik pnömoni, idiyopatik hipereozinofilik sendrom veya hipersensitivite pnömonisi akla gelmesi gereken diğer olası tanılardır. Basit eozinofilik pnömoni, hipereozinofilik sendrom veya hipersensitivite pnömonisinde tipik olarak astım yoktur. Hipereozinofilik sendromda CSS'dekine benzer kardiyak tutulum ve mononöritis multipleks olmasına rağmen doku örneklerinde vaskülit olmaması CSS tanısından uzaklaştırır.

Prognoz

CSS'nin prognozu genellikle iyidir. Tedavide kortikosteroid kullanımıyla birlikte remisyona ve sağkalım büyük ölçüde düzelmiştir. Sınırlı organ tutulumu olan hastalar tek başına steroidle iyi yanıt verirler. Siklofosfamid gibi ek immünesüpresif tedavi gerektirenler önemli organ tutulumu olan ve tek başına steroidlere yeterince cevap vermeyen durumlardır. Hastaların uzun vadeli sonuçlarını değerlendiren iki çalışmada remisyona oranlarının iyi olup, %81-92 arasında değiştiği gösterilmiştir (16,38). Bununla birlikte, remisyondaki hastaların %26-28'inde relaps olmuştur. Relapslar, %40'ı tedavinin tamamlanmasından sonra birinci yılda ortaya çıkacak şekilde, bimodal (erken ve geç) bir dağılım göstermiştir (16,38). Fakat tedavi alıp relaps gelişmiş hastalardaki mortalite oranı ise sadece %3.1'dir (16). Kötü prognoz en anlamlı iki belirleyicisi kardiyak tutulum ve kanama, perforasyon veya nekroza yol açan ağır gastrointestinal tutulumdur. Diğer bir kötü prognoz göstergesi ise 1 g/gün'den fazla proteinürüdür.

TEDAVİ

CSS'de tedavinin temelini kortikosteroidler oluşturur. Önerilen doz, bir ay boyunca 1 mg/kg/gün ve daha sonra bir yıl boyunca azaltarak kesme şeklindedir. Akut multiorgan tutulumu varsa üç günlük 1 g/gün metilprednizolon ve takiben 40-60 mg/gün prednizon önerilmektedir. Hastalığın herhangi bir bulgusu kalmayınca kadar steroidle devam edilmeli ve daha sonra azaltılarak kesilmelidir. Relapsta tedaviye siklofosfamid eklenmelidir (2 mg/kg/gün-oral veya 0.6 g/m²/ay-IV). Ağır nekrotizan vaskülit olan hastalarda bu ilacın tedaviye eklenmesinin prognozu düzelttiği gösterildiği için önemli vaskülitik end-organ tutulumu olan ve steroidle yanıt vermeyen hastalarda adjuvan terapi olarak önerilmektedir. Ancak tedavi süresince bu iki ilaç nedeniyle ortaya çıkabilecek önemli komplikasyonlar yönünden tetikte olunmalıdır. Denenen fakat etkinliği kanıtlanmamış olan alternatif yöntem ve ilaçlar ise plazma değişimi, IV immünglobulin, siklosporin, interferon-alfa, mikofenolat mofetil ve azatiopirindir (39-42).

Sonuç olarak; CSS astım, eozinofili ve vaskülitte karakterize bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi hakkında bilinenler az olup inflamatuvar süreçte ANCA'nın katkısının olabileceği düşünülmektedir. CSS'den şüphelenildiğinde ilk yapılması gerekenler eozinofilik pnömoninin diğer nedenlerinin ekarte edilmesi ve vaskülitin gösterilmesidir. Tablo klasik olduğundan CSS tanısına klinik yaklaşım uygun olmasına rağmen, vaskülitin histolojik olarak teyidi, önemli morbidite riski olan bir tedavisi olduğu için hekim açısından rahatlatıcı olabilir. Tedavinin temelini yüksek doz steroid ve gerektiği durumlarda buna eklenen siklofosfamid oluşturur.

KAYNAKLAR

1. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951;27:277-301.
2. Conron M, Beynon HLC. Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2000;55:870-77.
3. Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003;361:587-94.
4. Solans R, Bosch JA, Selva A ve ark. Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2002;57:183-5.
5. Green RL, Vayonis AG. Churg-Strauss syndrome after zafirlukast in two patients not receiving systemic steroid treatment. *Lancet* 1999;353:725-6.
6. Kinoshita A, Shiraishi T, Koga T ve ark. Churg-Strauss syndrome after corticosteroid withdrawal in asthmatic patients treated with pranlukast. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:534-5.
7. Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome. Adverse effect or corticosteroid withdrawal? *Drug Safety* 1999;21:241-51.
8. Tang MBY, Yosipovitch G. Acute Churg-Strauss syndrome in an asthmatic patient receiving montelukast therapy. *Arch Dermatol* 2003;139:715-8.
9. Kim KH, Alapati U. Palpable purpura in an asthmatic woman with eosinophilia. *Arch Dermatol* 2003;139:803-4.
10. Martin RM, Wilton LV, Mann RD. Prevalence of Churg-Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: Retrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1999;8:179-89.
11. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: A ten year study in United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000;43:414-9.
12. Watts RA, Gonzales-Gay MA, Lane SE ve ark. Geoepidemiology of systemic vasculitis: Comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis* 2001;60:170-2.
13. Kalyoncu AF, Karakaya G, Şahin AA, Artvinli M. Experience of 10 years with Churg-Strauss syndrome: An accompaniment to or a transition from aspirin-induced asthma? *Allergol Immunopathol* 2001;29:185-90.
14. Szczekliak A, Schmitz-Schumann M. Churg-Strauss syndrome and aspirin induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A125.
15. Guillevin L, Guittard T, Bletry O ve ark. Systemic necrotizing angiitis with asthma: Causes and precipitating factors. *Lung* 1987;165:165-72.
16. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M ve ark. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999;78:26-37.
17. Cottin V, Cordier JF. Churg-Strauss syndrome. *Allergy* 1999;54:535-51.
18. Hagen EC, Daha MR, Hermans J ve ark. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic bodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int* 1998;53:743-53.

19. Falk RJ, Tereli RS, Charles RA ve ark. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4115-9.
20. Caurg A, Brallus M, Cronin SR ve ark. Forme-frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1995;108:320-3.
21. Barnes NC. Clinical tolerability of zafirlukast, a new oral antileukotriene drug. *Eur Respir Rev* 1998;8:194-8.
22. Lobel H, Machtey I, Eldor M. Pulmonary infiltrates with eosinophilia in an asthmatic patient treated with disodium cromoglycate. *Lancet* 1972;ii:1032.
23. Wong CS, Cooper S, Britton JR ve ark. Steroid sparing effect of nedocromil sodium in asthmatic patients on high doses of inhaled steroids. *Clint Exp Allergy* 1993;23:370-6.
24. Josefson D. Asthma drug linked with Churg-Strauss syndrome. *Br Med J* 1997; 315:330.
25. Dietz A, Hubner C, Andrassy K. Macrolide antibiotic-induced vasculitis (Churg-Strauss syndrome). *Laryngorhinootologie* 1998;77:111-4.
26. Somogyi A, Muzes G, Molnar J ve ark. Drug-related Churg-Strauss syndrome? *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1998;17:63-74.
27. Imai H, Nakamoto Y, Hirokawa M ve ark. Carbamazepine-induced granulomatous necrotizing angiitis with acute renal failure. *Nephron* 1989;51:405-8.
28. Çıldaç O, Polatlı M, Karadağ F ve ark. Churg-Strauss sendromu: Klaritromisin tetikleyici faktör mü? *Toraks Dergisi* 2000;1:56-60.
29. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD ve ark. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:65-81.
30. Masi AT, Hunder GG, Lie JT ve ark. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-100.
31. Chen KR, Ohata Y, Sakurai M, Nakayama H. Churg-Strauss syndrome: Report of a case without pre-existing asthma. *J Dermatol* 1992;19:40-7.
32. Yamashita Y, Yorioka N, Taniguchi Y ve ark. Nonasthmatic case of Churg-Strauss syndrome with rapidly progressive glomerulonephritis. *Intern Med* 1998;37:561-3.
33. Ramakrishna G, Midthun DE. Churg-Strauss syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:603-13.
34. Choi YM, Im JG, Han BK ve ark. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome: Radiologic and clinical findings. *Chest* 2000;117:117-24.
35. Sehgal M, Swanson JW, DeRemee RA, Colby TV. Neurologic manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc* 1995;70:337-41.
36. Clutterbuck EJ, Evans DJ, Pusey CD. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:161-7.

37. Horzum G, Sevim T, Ataç G ve ark. Churg-Strauss sendromu (olgu sunumu). İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2002;15:61-6.
38. Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C ve ark. Churg-Strauss syndrome: Outcome and long term follow up of 32 patients. Rheumatology 2001;40:763-71.
39. Cooper BJ, Bacal E, Patterson R. Allergic angiitis and granulomatosis: Prolonged remission induced by combined prednisone-azathioprine therapy. Arch Intern Med 1978;138:367-71.
40. Fergoni V, Perseghin P, Epis R ve ark. Churg-Strauss syndrome with peripheral polyneuropathy refractory to steroideal and immunosuppressive therapy successfully treated with plasma Exchange. Recenti Prog Med 1995;86:353-4.
41. Hammilos DL, Christensen J. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high dose intravenous immunoglobulin. J Allergy Clin Immunol 1991;88:823-4.
42. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. Ann Intern Med 1998;129:370-4.

Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis

Uzm. Dr. Bülent BOZKURT

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

Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) ve diğer allerjik bronkopulmoner funguslar (ABPF) astımı ve kistik fibrozisi olan hastaların tümünde görülebilen hastalıklardır. Astım kliniği olmadan **allerjik bronkopulmoner sendrom** nadiren görülebilmektedir. ABPA; hafif astımdan geç dönem fibrotik akciğer hastalığına uzanan bir spektrum içinde klinik, immünolojik, radyolojik ve patolojik bulgularla karakterize bir hastalıktır. Bir başka deyişle ABPA bronş mukusunda bulunan saprofitik fungusu karşı akciğer immün sisteminin, bronşektazi ve distal küçük hava yollarında fibrozis (bronşiyolitisi obliterans) ile karakterize immünolojik bir yanıtıdır (1).

Aspergillus türleri termotolerant olup, 15-53°C sıcaklıklarda büyüyebilir. *Aspergillus fumigatus* (Af) insanları en sık infekte eden *Aspergillus* türüdür. *A. fumigatus* sporları Sabouraud'lu dekstroz agarda 37-40°C arasında üretilebilir. Diğer birçok fungusun büyümesi 40°C'de engellenmektedir. Hiflerin uzunluğu 7-10 µm'dir. Sporlar yeşil beyaz renklidir, boyutlarının 2-3.5 µm olması küçük hava yollarına penetrasyonuna izin vermektedir. İnfekte formu konidya olup, dokuda hifsel bir büyüme mevcuttur. İnkübasyon periyodu iki gün-üç ay arasında değişmektedir (1).

Çürümüş organik maddeler *Aspergillus* türlerinin büyümesi için bir vasat oluşturmaktadır. Dahası, çürümenin ilk ayında bile çok sayıda spor oluşabilir. Rüzgarla taşınıp, sonbahar ve kış mevsiminde en yüksek konsantrasyona ulaşırlar. *Aspergillus* türleri toprakta, odun parçalarında, yeni biçilmiş çimde ve ortam havasında bulunmaktadır. *Aspergillus* sporları *Histoplasma* ve *Cryptococcus* sporlarında olduğu gibi kuşların dışkılarında da büyüyebilir. *Aspergillus* koloni-

zasyonu ve infeksiyonlarının tarım endüstrisinde belirgin etkileri bulunmaktadır. Hindi çiftliklerinin %5-10'unda görülen aspergillozise, bütün kuş türlerinde rastlanabilmektedir. Büyükbaş hayvanlar, atlar, koyun ve develerde de invaziv aspergillozis görülebilir.

***Aspergillus* İlişkili Solunum Hastalıkları**

Konakçının immünolojik ve genetik statülerine bağlı olarak *Aspergillus* ilişkili birçok solunum hastalığı tanımlanmıştır. Bunlar;

1. İmmünglobulin E (IgE)-bağlı astım
2. İnvaziv aspergillozis
3. Aspergilloma (miçetoma)
4. Hipersensitivite pnömonisi
5. Kronik nekrotizan pnömoni
6. Allerjik *Aspergillus* sinüziti
7. ABPA

IgE-Bağımlı Astım

Atopik astımı olup *Aspergillus* türlerine karşı duyarlılığı olan hastalar, astımı olup *Aspergillus*'a cilt reaksiyonu olan hastalardan ayrılmalı ve ABPA teşhisine yönelik gerekli girişimlerde bulunulmalıdır. Fungal sporların astımı indüklediği hastalarda sıklıkla *Alternaria* ve *Cladosporium* gibi sık rastlanan mantar türlerine karşı IgE antikorları gösterilmiştir. Hastaların en az %25'inde *Aspergillus*'un dört türünün karışımına karşı erken cilt reaksiyonları görülmektedir.

İnvaziv Aspergillozis

Bazı infeksiyonlar fungal sinüs infeksiyonlarının devamı olarak ortaya çıkıca da çoğu infeksiyon sporların inhalasyonundan sonra başlamaktadır. Pnömoni, miçetoma, apse, fulminan santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonları ve septisemisi olan nötropenik immünkompromize hastalarda bronş duvarının *Aspergillus* ile invazyonu gösterilmiştir. Buna karşın, ABPA ve allerjik fungal sinüziti olan çoğu hastanın bronş ağacında *Aspergillus* olsa da doku invazyonu ve septisemiye rastlanmamaktadır.

Aspergilloma

Atopik olmayan hastalarda, *Aspergillus* hifleri büyüyüp, fungus topu (aspergilloma) oluşturabilir. Yaşayan ve ölü *Aspergillus* hiflerinin tümü bronkojenik karsinom, tüberküloz, histoplazmozis, kistik fibrozis, sarkoidozis, tekrarlayan bakteriyel pnömoni ve ABPA'nın neden olduğu kavitelerde bir kitle şeklini alıp fungus topu oluşturmaktadır. Hemoptizi sıkır.

Hipersensitivite Pnömonisi

Malt işçisi akciğeri *A. fumigatus* veya *A. clavatus*'a bağlı oluşan hipersensitivite pnömonisine bir örnektir. Mantar sporları arpayı ısıtmak için kullanılan suyun içinde üremekte, böylelikle malt elde edilebilmektedir. Ayrıca, *A. fumigatus* sporlarının inhalasyonu kağıt fabrikası işçisi akciğerine yol açabilmektedir.

Kronik Nekrotizan Pnömoni

Bu immünkompromize olmayan hastalarda ilerleyici kaviter lezyonların görüldüğü nadir bir pnömoni şeklidir. Başlıca semptomları ateş, öksürük ve pürülan balgamdır. Kronik nekrotizan pnömoni başlarda diabetes mellitusu ve alkolizmi olan hastalarda tanımlanmış olsa da ABPA'sı olan hastalarda da görülebilmektedir. Steroid kullanımı sonrası bu kaviter lezyonlarda iyileşme dikkati çekmektedir.

Allerjik *Aspergillus* Sinüziti

Allerjik *Aspergillus* sinüziti öncelikle nazal polipozisi olan hastalarda görülmektedir. Burada oluşan mukus tıkaçları ABPA'da bronşlarda görülen mukus tıkaçları ile morfolojik olarak benzerlik göstermektedir. Mukus eozinofiller, Charcot-Leyden kristalleri ve *A. fumigatus* hifleri içermektedir. Allerjik fungal sinüzit *Bipolaris*, *Curvularia*, *Alternaria*, *Exserohilum*, *Helminthosporium* ve *Rhizomucor* gibi diğer mantar türlerinde de tanımlanmaktadır. Allerjik *Aspergillus* sinüziti lokal invaziv *Aspergillus* sinüzitinden (etmoidlerde görülen) proptozis ve yüzde ödem olması veya bakterinin inflame sinüs dokusunda görüldüğü kronik pansinüzit ile ayrılabilir.

ALLERJİK BRONKOPULMONER ASPERGİLLOZİS

ABPA ilk defa 1952 yılında Hinson ve arkadaşları tarafından radyografik reküren akciğer infiltrasyonları, periferik kan ve balgamda eozinofili ve astım ile karakterize bir durum olarak rapor edilmiştir. ABPA *A. fumigatus*'a karşı oluşan hipersensitiviteden kaynaklanan kompleks bir durumdur. *Aspergillus* hifleri aralıklı olarak balgamda sadece akut alevlenme dönemleri sırasında yeni infiltrasyonlar açığa çıktığında bulunabilmektedir.

Tanı Kriterleri

ABPA'nın tanı kriterleri şöyle sıralanabilir;

1. Astım,
2. Bronş distalinde azalan santral bronşektazi,
3. *A. fumigatus*'a pozitif cilt reaksiyonu,
4. Artmış total serum IgE,
5. *A. fumigatus*'a karşı artmış serum IgE ve IgG seviyeleri,
6. Radyografik tekrarlayıcı akciğer infiltrasyon öyküsü, göğüs filminde infiltrasyonların olduğu dönemde beklenen,
7. *A. fumigatus*'a karşı oluşan presipitan antikorlar. Kriterlerin tümü tanı koydurur.

Proksimal veya santral bronşektazi (SB) varlığı ABPA-SB olarak kabul edilmektedir. Belirgin SB haricinde tüm kriterlerin mevcut olduğu, akciğer infiltrasyonlarının geliştiği bir veya birkaç atak geçiren hastalarda ortaya çıkan durumlarda seropozitif ABPA (ABPA-S) tanımlaması kullanılır. ABPA-S olarak tanımlanan bazı hastalar kesin tanı konmadan en az beş yıl izlenmelidir.

ABPA evreleri göz önüne alındığında bu yedi kriterin klasik ABPA-SB hastalarında bile aynı zamanda tümüyle görülmediği vurgulanmalıdır. Tablo 54 ve 55'te tanısal kriterlerle ilgili bazı yorumlarda bulunulmuştur. Presipitan antikorlar, periferik kanda eozinofili ve akciğerde radyografik anomaliler gibi seçili parametrelerin olmaması tanıyı ekarte ettirmez.

Proksimal bronşektazi olmadığında ve astımlı hastaların serumları ile karşılaştırıldığında serum IgE-Af ve IgG-Af seviyeleri arttığında (ancak kistik fibrozisin olmadığı durumlar), tanısal kriterler ABPA için özgül olmaz. Dahası, *Aspergillus* içeren mukus tıkaçları gibi diğer bulgular, McCarthy ve Pepys tarafından ABPA'lı hastaların %58'inde tanımlanmışlardır. Erken (20 dakikada) ve geç (dört-sekiz saat içinde) *A. fumigatus* cilt reaksiyonları hastaların tümünde olmasa da bir kısmında tanımlanmıştır, ancak bu tanısal açıdan gerekli değildir. İntradermal uygulamalarda bazı hastalarda anafilaksi gelişebildiğinden, deri prick testleri daha çok tercih edilmektedir. Hastaların %16-33'ünde dual cilt reaksiyonları ve hastaların %97'sinde *A. fumigatus*'un bir protein fraksiyonu ile yapılan intradermal test pozitifliği gözlenmektedir. *A. fumigatus*'a karşı oluşan

Tablo 54. Allerjik bronkopulmoner aspergillozis tanı kriterleri (1).

Klinik veya Laboratuvar Bulguları	Tanısıl Gereklilik	Yorum
1. Astım	Var	Ciddiyeti değişken
2. Santral bronşektazi	Var	Kistik fibrozis yoksa klasik olarak tanısıl
3. <i>Aspergillus</i> ani cilt reaktivitesi	Var	Epidermal veya intradermal test
4. Artmış total serum IgE	> 1000 ng/mL	Total IgE, astım için kullanılan steroid tedavisiyle baskılanabilir
5. Artmış serum IgE-Af ve IgG-Af	Var	IgE-Af ABPA'sı olmayan Af prick-testi pozitif astımlı hastalardan en az iki kat yüksek düzeyde olmalıdır
6. Göğüs radyografisinde infiltrasyonlar	Yok	Tüberküloza benzer şekilde, sıkça üst loblarda bulunur; öyküde mevcut olabilir; değerlendirme anında muhtemel steroid tedavisine bağlı olarak mevcut olmayabilir
7. Presipitan Af antikoları	Var	Steroid tedavisiyle baskılanmamışsa, serum beş defa konsantre edilmelidir

* 1,3-6 kriterler= ABPA-S (seropozitif) ve 1-7 arası kriterler= ABPA-SB (santral bronşektazi).

Tablo 55. Allerjik bronkopulmoner aspergillozisin beş evresi (1,2).

Evre	Total Serum IgE	Presipitan Antikolar	Periferik Kanda Eozinofili	Radyografik Anormallikler	Serum IgE -Af	IgG -Af
I (akut)	+++	+	+	Üst loblar veya orta lob	+	+
II (remisyon)	++	±	-	-	±	±
III (alevlenme)	+++	+	+	Üst loblar veya orta lob	+	+
IV (kortikosteroid bağımlı astım)	++	±	±	±	±	±
V (fibrotik)	+	±	-	Fibrotik, büllöz veya kaviter lezyonlar	±	±

erken ve geç bronşiyal reaksiyonlar benzerlik göstermektedir. 1971 yılında McCarthy ve Pepys geç bronşiyal reaksiyonda birinci saniye zorlu ekspirasyon kapasitesinde (FEV₁) bazal değerlere göre %31-37 oranında bir düşme olduğunu bildirmektedirler. Geç bronşiyal reaksiyonlar bazı hastalarda miyalji ve yorgunluk ile beraber olabilir. ABPA'da güncel bilgiler ve serolojik tetkiklerin kullanılmasyla, tanıyı kesinleştirmede dual bronşiyal veya cilt reaksiyon gerekliliği ortadan kalkmıştır (1,2).

Deri testleri veya serolojik analizler için kullanılan *Aspergillus* ekstraktlarının kalitesi özellikle birkaç *Aspergillus* epitoplari kullanıldığında düşük olabilir. Gerçek negatif fakat kesin olmayan deri testleri veya serolojik sonuçlar ortaya çıkabilir. Piyasadaki bazı *Aspergillus* karışımları *A. fumigatus* içermemektedir. Balgam veya bronkoalveoler lavaj (BAL)'dan *A. fumigatus* eldesi fungus üremesi göz ardı edilmediği halde problemlidir. Dahası, indüklenen bazı balgamlarda mikrobiyoloji teknisyeninin kültürü fungusu bağı bir allerjik bronkopulmoner durumdan ziyade tüberküloza yönelik bir endikasyon olarak düşünmesiyle fungus rapor edilmeyebilir. Tersine, testleri pozitif olan fakat klinik olarak uyumsuz olan hastalarda laboratuvarı veya tükürükteki *Aspergillus* türleri ile bir kontaminasyon düşünülebilir.

ABPA Evrelemesi

ABPA'nın Patterson ve arkadaşlarınınca sınıflandırılan beş evresi vardır. Evreler fazlar halinde olmasa da tanı konduğunda geç evre pulmoner hastalık görülebilmektedir (1,2).

Evre I (akut) ABPA: Klasik bulgular ve Tablo 55'teki bulguların mevcut olduğu durumdur. Evre I ABPA'yı tanımlayan özellikler Tablo 56'da verilmiştir. Bunlar artmış total serum IgE (> 1000 ng/mL) ve göğüs filminde görülen infiltratlardır. Günümüzde artık bronşektazinin tanısında, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT), bronkografi ile yer değiştirmiştir. Proksimal bronşektazi, bronşu longitudinal (tanjansiyal veya koronal) perspektiften görüntüleyecek hilusların anterior-posterior lineer tomografileriyle saptanabilir. Hilusların aksiyal BT'si koronal perspektiften ziyade aksiyal perspektifte bronş genişlemesini gösterecek ince kesitler (1.5 mm) sağlar. 4 mm'lik kesitler de kullanılmaktadır. Tedavide, prednizon iki hafta 0.5 mg/kg sabahları tek doz, sonraki iki-üç ay gınaşırı olacak şekilde önerilmektedir. Bu tedavi;

1. Göğüs filminde görülen infiltratların tüm olgularda dört haftada düzelmesi,
2. Beraberinde görülen astım semptomlarının azalması,

3. Balgam tıkaçları ve/veya *A. fumigatus*-pozitif balgamın negatife dönmesi,
4. Periferik kanda eozinofilinin azalması,

5. Total serum IgE seviyelerinin altı hafta içinde %35 oranında azalması ile sonuçlanabilir.

Evre II (remisyon) ABPA: Prednizon ile tedavi sonrası en az altı ay içinde yeni göğüs radyografik bulguların ortaya çıkmaması ile olur. Bu sürede, prednizon dozu azaltılır, atak olmazsa kesilir. Total serum IgE seviyeleri düşer ve stabilize olur. Remisyonlar kalıcı olabilir, ancak yıllar sonra yeniden ABPA atağı görülebilir.

Evre III (alevlenme) ABPA: Göğüs radyografisinde diğer nedenlerle açıklanamayacak yeni infiltrasyonlar ve total serum IgE seviyelerinde artma görülür. Total serum IgE düzeylerinde en az iki kat artış gereklidir, incelenen serilerde sıklıkla üç-on kat artış göze çarpmaktadır. Alevlenmede geniş konsolidasyon alanlarına rağmen konstitüsyonel semptomların olmaması dikkat çekicidir. Buna karşın, artmış dispne, "wheezing", ateş (genellikle 38.5°C), miyalji ve balgam da görülebilir. Prednizon infiltrasyonları azaltıp, total serum IgE düzeylerini azaltmaktadır. Evre I'deki gibi kesilebilir.

Evre IV (steroid-bağımlı astım) ABPA: Evre I veya III'te kullanılan prednizonun dozunun azaltılması esnasında kontrolsüz astım veya yeni infiltrasyonlar ortaya çıkar. Steroid-bağımlı astımlı hastalarda Evre IV ABPA'dan şüphelenilmelidir. Total serum IgE normal veya artmış olabilir. Serum IgE-Af ve IgG-Af düzeyleri genellikle artmıştır. İnhal steroidler ABPA alevlenmelerini önlemezler. Yine de tekrarlayan ABPA atakları geç dönem fibrotik akciğer hastalığı ile sonlanmaktadır.

Evre V (fibrotik) ABPA: Belirgin ABPA'sı olan ve irreversibl obstrüktif ve restriktif akciğer anormalliklerinin radyografilerde fibrozise eşlik ettiği hastalarda tanımlanmaktadır. Bu hastaların astım tedavisinde prednizon gereklidir. Total serum IgE seviyeleri günlük steroid alımına rağmen artış göstermektedir. Serum IgE-Af ve IgG-Af seviyeleri bazı hastalarda yüksektir (Tablo 56). Evre V hastalarda geniş bal peteği fibrozisi, siyanoz, arteryel hipoksemi ve solunum yetmezliği görülmektedir. Hasta terminal dönemde, steroidler kullanılsa bile kor pulmonale sonucu kaybedilebilir. Bazı bu evre hastalarda, *Staphylococcus* veya *Pseudomonas* pnömonileri görülürken, bazı hastalarda da atipik mikobakterilerin bronş kolonizasyonları dikkati çekmektedir.

ABPA-S terimi bronşektazi olmadan ABPA'sı olan hastalar için kullanılmaktadır. ABPA-S tanı kriterleri arasında astım, erken *A. fumigatus* cilt reaksiyonu, art-

miş serum IgE-Af ve IgG-Af ve total serum IgE seviyeleri yer almaktadır. ABPA-S olan hastaların çoğunun akciğer grafilerinde infiltrasyon görülür.

Patolojik Bulgular

Aynı hastada değişik histolojik görünümeler ortaya çıkabilir. Çoğu vakada tanı klinik, serolojik ve radyolojik bulgularla konulduğundan akciğer biyopsisi gereksizdir. Akciğer biyopsisi yapılan hastaların bazıları mukus tıkaç sendromu, bronşiyolit obliterans, granülomatöz bronşiyolit, eozinofilik pnömoni ve/veya akciğer fibrozisi gibi histolojik tanılar alabilirler. Bronşta fibrin içeren kalın, sert mukuslar, eozinofiller, Charcot-Leyden kristalleri görülebilir. Özel boyalarla tanımlanabilen *Aspergillus* hifleri bronşta fazla miktarda olsa bile invazyon göstermeyebilirler. Üst lob bronşları genişlemiştir. Ancak mukusla tıkanmış daha küçük bronşlar parsiyel olarak kollabe olmuş olabilirler. Mikroskopik olarak bronş duvarında mononükleer hücre ve/veya eozinofillerle inflamasyon görülebilir. Submukozal bez ve kas demetlerinin yerini kollajenin aldığı bronş duvar destrüksiyonuna yer yer rastlanabilir. Bütün bunlara ek olarak tüm örneklerde ABPA yanında astıma bağlı morfolojik değişiklikler de izlenebilir.

ABPA Patogenezi

ABPA gelişimine yatkınlık ve altta yatan patogenezi halen tam olarak anlaşılmış değildir. 1971 yılında J. Pepys ABPA'nın Gell ve Coombs tip I ve III immünolojik reaksiyonlarla karakterize olduğunu düşünmüştür. Maymunlarla yapılan deneysel çalışmalarda IgE-Af ve IgG-Af içeren hasta serumunun pasif transferi ve *Aspergillus*'un inhalasyonunun maymunda akciğer lezyonlarına neden olup olamayacağı araştırılmıştır. Dahası, Slavin *Aspergillus* inhalasyonundan sonra ortalama beş günde ABPA akciğer lezyonlarının geliştiğini ve bunun için IgE-Af ve IgG-Af'nin ikisinin birden gerekli olduğunu göstermiştir. İnsanlarda, *Aspergillus* sporları düşük konsantrasyonlarda inhale edilir ve bilinmeyen nedenlerle bronş mukusuna kolonize olur. *A. fumigatus* sporları termotolerandır; bronş duvar inflamasyonunu ve antijen absorpsiyonunu arttıran ve immünolojik hasarlanmaya neden olan bazı proteolitik enzimler üretirler. Astımlı hastaların %25'inde IgE-Af (%10'unda presipitan antikolar) mevcut iken, ABPA *Aspergillus* deri testi pozitif olan astımlı hastaların yalnızca %6'sında görülmektedir.

Farklı bölgelerde bronşektaziye neden olan bronş duvarı hasarından bir dizi immünolojik hadise sorumlu tutulmaktadır. ABPA'da klinik ve serolojik olarak; bronşiyolit obliterans, mukus tıkaçları ve eozinofilik pnömoniyle görülen immünolojik cevaplara benzerlik dikkati çekmektedir.

Serumda ve bronkoalveoler mesafede *A. fumigatus*'a karşı oluşan antikorlar, total serum IgE üretilmesi, hipodens eozinofiller, sensitize olmuş lenfositler, bazofil aşırı salınımı ve kompleman aktivasyonu görülür. Bütün bunların sebebi *Asp f I*'e T-helper tip 2 (Th2) CD₄⁺ lenfositlerin tepki vermesi sonucu oluşan interlökin (IL)-4'tür (12).

A. fumigatus hifleri santral bronşlarda kolonize olduğunda ürettiği proteolitik enzimleri bronş epiteline zarar verip, epitel hücrelerin bazal membrandan ayrılmasına ve böylelikle *A. fumigatus* antijenlerinin daha kolay absorbe edilmesine olanak sağlar. Dahası, 25 yıl önce, Pepys bronşta *A. fumigatus* üremesi ile oluşan, IgE-bağımlı mast hücre degranülasyonu sonucu salınan mediatörlerin bronkospazm ve epitel geçirgenliğinde değişikliklere neden olabileceğini düşünmüştür. Lenfosit aktivasyonu Th2 lenfosit ve mast hücre kaynaklı eozinofilik kemotaktik faktörlerin neden olduğu periferik kanda eozinofiliyi izleyebilir. İmmünolojik hasar akciğerde *A. fumigatus*'a karşı gelişen IgE-Af, IgG-Af ve IgA-Af antikorlarla olmaktadır. Bunlardan son ikisi antijen varlığında kompleman aktivasyonuna neden olmaktadır. Stabil ABPA hastalarında BAL, periferik kan IgA-Af oranı %96, IgE-Af oranı ise %48 olarak bulunmuştur. Artmış lokal bronkoalveoler IgG-Af ile ilgili kanıt yoktur. Total IgE'nin BAL'da periferik kan ile karşılaştırıldığında artmadığı gösterilmiştir.

ABPA ve fungus-sensitif astımlı hastalarda bazofiller ile hücresel düzeyde yapılan çalışmalarda; astımlı hastalarla karşılaştırıldığında ABPA'lı hastaların bazofillerinden histaminin aşırı miktarlarda salındığı gösterilmiştir.

A. fumigatus 10-100 kDa boyutunda immünreaktif bileşkenler içeren heterojen bir antijendir [*Asp f I* (18 kDa), *Asp f II* (34 kDa) ve conconavalin A-bağlanmayan protein (22 kDa)]. *Asp f I* sitotoksinlerden (ribotoksin) mitogillin ailesinin bir üyesi olup, akciğerde üretildiğinde hücresel hasara neden olur. ABPA hastalarının IgE ve IgG antikorları *Aspergillus* ribotoksinlere bağlanır.

Özet olarak; ABPA patogenezi tarif edilen birçok immünolojik mekanizmaya rağmen halen tam olarak anlaşılammıştır. Patolojik bulgular çok heterojendir. Bazı hastalar 20-30'lu yaşlarda akciğer fibrozisi veya bronşektazi gösterirken, bazılarında 11. ABPA atağından sonra bile herhangi bir sekel izlenmez. Total serum IgE seviyeleri infiltrasyonlar olmadan da yüksek kalabilir, serum IgE-Af ve IgG-Af seviyeleri steroid tedavisine rağmen düşmeyebilir. Dahası, ABPA hayvan modellerinde, *A. fumigatus*'un IL-5'e bağımlı büyüme ve farklılaşmayı potansiyalize ederek eozinofil büyüme faktörü gibi işlev gördüğü gösterilmiştir.

Halen hastaların neden ABPA geliştirdiği, çevre maruziyetinin etkisinin olup olmadığı, fungus konsantrasyonunun öneminin olup olmadığı ve yeni ABPA ataklarına neyin sebep olduğu bilinmemektedir. Ayrıca, ABPA ataklarıyla neden ve nasıl total IgE konsantrasyonunda 10 günlük bir yükselme olduğu açıklanamamaktadır.

ABPA'nın Önemi

Aşağıdaki bazı nedenlerle ABPA teşhis ve tedavi edilmelidir:

1. ABPA yıllar boyu sessiz kalıp geç evre akciğer fibrozisi veya kaviter akciğer hastalığı (Evre V) ile ortaya çıkabilmektedir. Mortalite ve solunum yetmezliği 30-40'lı yaşlarda gerçekleşmektedir.
2. ABPA'lı bazı hastalarda hafif astımdan steroidle bağımlı astıma bir dönüşüm söz konusu olabilir.
3. Ailesel ABPA'lı vakalar ortaya çıkabildiğinden diğer aile bireylerinde de ABPA ekarte edilmelidir.
4. ABPA proksimal bronşlarda mukus tıkaçları daha distal bronşlara ulaşıp bronşiyolitisi obliteransa neden olabilir.
5. ABPA çocuklarda tekrarlayan pnömonilere neden olabilir.
6. ABPA vakaların %10'u kadarında kistik fibrozis ile komplike olabilmekte, kistik fibrozisin prognozunu kötüleştirebilmektedir.
7. Akciğer radyografi bulgularının erken teşhis ve tedavisi hastaların Evre V (geç evre fibrotik) ABPA'ya progresyonunu önlemektedir.

ABPA Hastalarının Klinik Özellikleri

ABPA bebeklik döneminde olabileceği gibi, çocukluk veya adolesan döneminde de başlayabilir. Astımı 30 ve üstü yaşlarda ortaya çıkan erişkinlerde de görülebilmektedir. Astımlı hastaların %1-2'sinde, steroidle bağımlı astımlıların %10'unda, kistik fibrozis hastalarının %2-15'inde görülebilir. Genotipik analizler sonucu HLA-DR2 ve DR5 ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Tek veya çift taraflı akciğer konsolidasyonları ile ilişkili klinik semptomlar arasında; öksürük, pürülan balgam, dispne, "wheezing", ateş (düşük seviyeli veya 38.5°C), göğüs ağrısı, halsizlik ve hemoptizi bulunmaktadır. Bazı hastalarda hafif dispne veya "wheezing" geniş akciğer konsolidasyonlarına eşlik edebilir. Diğer hastaların rutin göğüs radyogramlarında mukus tıkaçları bulunabilir (1-4).

Evre V ABPA'lı hastalarda siyanoz ve/veya solunum yetmezliği görülebilir. Steroide bağımlı astımlı hastalarda ABPA (Evre IV) mukus tıkaçları ve akciğer konsolidasyonlarına bağlı astım semptomlarının kötüleşmesiyle birlikte görülebilir.

Hastalarda sıkça allerjik rinit, konjunktivit, atopik dermatit, ürtiker, anafaksi ve ilaç veya gıda hipersensitivitesi gibi allerjik hastalıklar görülebilir. Yaşlı bir hastada hipogammaglobulinemi görülmüştür. Birkaç ABPA hastasında tipik maruziyet sonrası astım ve rinit öyküsü olmadan *Aspergillus* karışımına ani cilt reaksiyonu görülüp tanı konmuştur.

Fizik Muayene

Hastaların fizik muayenesi normal olduğu gibi geç-evre fibrotik akciğer hastalığında parmaklarda çomaklaşma, siyanoz, takipne ve kor pulmonale görülebilir. Astım bulguları hafif veya ağır olabilir. Akciğerde konsolidasyon olduğunda, egofoni, raller ve bronşiyal sesler duyulabilir. Evre V (fibrotik) hastalarda etkilenen bölgelerde öksürmekle geçmeyen veya oral steroid tedavisine cevap vermeyen raller duyulabilir. Çocuklarda kistik fibrozis varsa kilo kaybı, halsizlik, ateş ve balgam gözlenebilir. Erişkinlerde ise kistik fibrozis kendini steroidle bağımlı astım kliniğinde sunabilir.

Laboratuvar Bulguları

Hastaların hemen hepsinde *Aspergillus* karışımına (1:10 w/v) erken tip deri reaksiyonu görülür. Hastalar nadiren intradermal enjeksiyon gerektirir (1:1000 w/v). Hastaların %16-33'ünde dual test pozitifliği görülmektedir.

Balgam olduğunda, eozinofiliye sık rastlanmaktadır. Evre I ve III hastaların periferik yaymalarında eozinofili (> 500 eozinofil/mm³) görülebilir. Çoğu hastada steroid kullanmadan 1000-3000 eozinofil/mm³ saptanabilir.

Vakaların yarısının balgamında *Aspergillus* türleri üretilebilir. Methenami-silver ve "periodic acid schiff" boyası hifleri göstermek için kullanılabilir. Tekrarlanan balgam kültürlerinde *A. fumigatus* üretilmesi ABPA şüphesini gündeme getirmektedir. Ancak ABPA ataklarında bile bazen üreme olmadığı da bilinmelidir.

Serolojik testler ABPA teşhisinde en değerli tanı yöntemlerindedir. Bu testler arasında total serum IgE seviyesi, serum *A. fumigatus* presipitan antikoru ve serum IgE-Af ve IgG-Af seviyeleri yer almaktadır. Total serum IgE seviyeleri (remisyondaki hastalar, steroid kullananlar ve geç-evre hastalar hariç) ABPA hastalarında yükselmiştir (> 1000 ng/mL). Hastaların en az %35'inde total serum IgE seviyeleri steroid kullanımını takiben iki ay içinde düşmekte, ancak

1000 ng/mL seviyesinin aşığına inememektedir. Presipitan antikorlar Evre I ve III hasta serumlarının %90'ının üzerinde bulunmaktadır. Tablo 56 presipitan reaksiyonlarını göstermektedir. ELISA tekniğı ile serum IgE-Af ve IgG-Af seviyelerine bakılarak ABPA olanlar sadece cilt reaksiyonu pozitif olan hastalardan ayırt edilebilir.

ABPA olan hastalarda görülen diğler laboratuvar bulguları arasında;

1. Kistik fibrozisi olmadığı müddetçe ter testi negatiftir.
2. CD₄ ve CD₈ için T ve B hücre belirleyicileri normal olup, B hücreleri ABPA hastalarında sabittir. Bazı hastalarda CD₁₉, CD₂₃-pozitif beta hücreler artarken, diğlerlerinde CD13-pozitif T-hücreleri dikkati çeker.
3. ABPA hastaları astımlı-mantar hassas hastalarla karşılaştırıldığında *A. fumigatus* cilt testlerinde artış olmadığı görülür.
4. Total hemolitik kompleman C₄ ve C₃ sayıları azalmaz.
5. *Aspergillus* karışımına karşı in vitro bazofil histamin salınımı artmıştır.
6. *A. fumigatus* ve fitohemaglutinin ile lenfosit transformasyonu gösterilmiştir.
7. BAL'da IgE-Af ve IgG-Af seviyeleri artış göstermiştir.
8. IgE-Af-total IgE oranı lavaj sıvılarında yüksektir.
9. Total IgE oranı albumin konsantrasyonları ile düzeltildiğinde bronko-alveoler mesafede veya periferik kanda fark göstermemektedir.

Tablo 56. Evre I ABPA'lılarda serum presipitanları (7).

Antijen	ABPA Test Edilmiş Serum Sayısı	Sayı Pozitif	Yüzde Pozitif
<i>Aspergillus fumigatus</i>	27	26	96.3
<i>Aspergillus nidulans</i>	27	4	14.8
<i>Aspergillus terreus</i>	27	14	51.8
<i>Aspergillus glaucus</i>	27	8	29.6
<i>Aspergillus niger</i>	27	7	25.9
<i>Aspergillus flavus</i>	12	9	75.0

Akciğer Fonksiyonları

ABPA ataklarında solunum fonksiyon testlerinde restriksiyon, akciğer hacimlerinde ve difüzyon testlerinde azalma gösterilmiştir. Ancak özellikle astımlı hastalarda obstrüksiyon dikkati çekebilir. Erken teşhis ve steroid tedavisi ilerleyici akciğer fonksiyon kaybını engellemektedir.

Radyografik Bulgular

Radyolojik verilerle proksimal silindirik variköz bronşektazinin belirlenmesi ABPA tanısında faydalıdır. ABPA-S olan bazı hastalar bronşektazi olmadan özellikle üst loblarda mukus tıkaçı ve eldiven parmağı görünümüne bağlı infiltrasyonlar gösterebilirler. ABPA hastalarında bronşektazi steroid kullanımı için bir endikasyondur. Düz filmlerde mukus tıkaçları ve infiltrasyonlar ABPA için patognomonik olmasa da hastalık aktivitesi hakkında bilgi verir. Akciğer fibrozis, blebler, büller ve spontan pnömotoraks Evre V ABPA olan hastalarda görülür, ancak tanısız değildir. Peribronşiyal kalınlaşma ile birlikte genişlemiş santral bronşun görülmesi ABPA için tanısaldır. Bronşektazinin tanısında bronkografi, YRBT ile yer değiştirmiştir.

Ayırıcı Tanı

ABPA ayırıcı tanılarında şu durumlar dikkati çekmektedir:

1. Periferik kanda eozinofili,
2. Astım,
3. Atelektazi, mukus tıkaçları ve orta lob sendromu düşündürülen akciğer grafi bulguları,
4. Laboratuvar bulgularından artmış total serum IgE seviyeleri, *A. fumigatus* presipitan antikorları, *Aspergillus* türleri için balgam kültür pozitifliği,
5. Bronşektazi,
6. Diğer allerjik bronkopulmoner mikozlar.

Eozinofilik pnömonide bütün vakalarda olmasa da periferik kanda eozinofili görülebilir. Ancak eozinofilik pnömonide balgam tıkaçları ve bronşektazi görülmez. Ayrıca radyografik bulguları da farklılık gösterir. Kronik eozinofilik pnömonide akciğer periferinde ayna hayali izlenimi veren infiltrasyonlar görülürken, ABPA'da nodüller, kaviteler ve atelektaziler dikkati çekmektedir. Churg-Strauss vaskülitinde periferik kanda eozinofili, artmış total serum IgE seviyeleri, yamalı akciğer infiltrasyonları, kavitasyon göstermeyen nodüller (Wegener's granülomatözisin aksine), ciltte purpurik lezyonlar ve mononöritis

multipleks görülür. ABPA'nın aksine, hastaların üçte birinde plevral efüzyonlar görülebilmektedir. Steroid kesildiğinde Churg-Strauss vaskülit, kronik eozinofilik pnömoni ve ABPA'da relaps görülür. Astımı ve periferik kanda eozinofilisi olan bir çocukta akciğerde infiltrasyonlar da varsa viseral larva migrans veya diğer parazitik infeksiyonlar düşünülmelidir. ABPA'lı hastalarda astım, kronik bronşit ve akciğer fibrozisi olabilir. ABPA'lı hastalarda görülen bronkospazm, hafif olup genelde egzersize bağlı olarak gelişir. Akciğer infiltrasyonu olan hastalarda viral veya bakteriyel pnömoniler, tüberküloz, neoplazmlar (lenfoma), sarkoidoz, Churg-Strauss vaskülit ve AIDS ekarte edilmelidir. *Strongyloides stercoralis*, *Ascaris lumbricoides* veya *Ascaris suum* gibi parazitik nedenler de göz önünde tutulmalıdır. *Strongyloides* yüksek doz steroid altında difüz akciğer infiltrasyonları gösterebilmektedir. Üst lob posterior segmentte ABPA özellikle volüm kaybı ve kavitasyon gösteriyorsa tüberkülozla karışabilir. Yaygın mukus tıkaçları lenfoma düşündürürken, santral bronşların mukusla tıkalı olması sarkoidozda görülen hiler lenfadenopati ile karıştırılabilir.

Artmış total IgE seviyeleri, astımı ve beraberinde atopik dermatiti olan çocuklarda görülebilir. Daha önceden bahsedildiği gibi, artmış total serum IgE seviyeleri Churg-Strauss sendromu veya diğer eozinofilik vaskülit formlarında da bulunabilir. *Aspergillus* presipitan antikorları ABPA'sı olmayan astımlı hastaların %10'unda saptanabilmektedir. *Aspergillus*'a karşı cilt reaksiyonu olan astımlı hastalarda ABPA düşünülmeli ve ekarte edilmelidir. Tekrarlanan balgam kültürlerinde *A. fumigatus* üremesi ABPA düşündürür, ancak tek seferde üretilmesi tanısal olmayabilir. ABPA kistik fibrozis ve sebebi bilinmeyen bronşektazili hastaların %1-10'unda tanımlanabilmektedir. Astımlı hastaların genişlemiş bronşlarında atipik mikobakteri kolonizasyonu bu hastalarda ABPA veya AIDS olasılığını düşündürmelidir.

Bütün bunların yanında *Curvularia*, *Candida*, *Helminthosporium*, *Dreschslera*, *Stemphylium*, *Pseudallescheria*, *Penicillium* ve *Fusarium* gibi diğer allerjik bronkopulmoner mikozların benzer tablolara yol açabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (5).

Tedavi

ABPA tedavisinde amaç;

1. ABPA ataklarını zamanında saptayıp tedavi ederek infiltrasyon alanında gelişebilecek bronşektazileri önlemek veya azaltmaya çalışmak,
2. Birlikte görülen astım (Evre I-IV) veya irreversibl obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığını (Evre V) tedavi etmek,

3. Diğer aile bireylerinde ABPA'yı ekarte etmek,

4. Çevresel fungus kaynağını tanımlamak. ABPA infiltrasyonları vakaların %33'ünde semptomsuz seyredebilir. Aylık seri total serum IgE ölçüleriyle oluşabilecek yeni ataklar tespit edilebilir. Akciğer bulguları klinik semptomlarla korele olmadığından hikaye ve fizik muayene ABPA infiltrasyonlarını saptamada yetersiz olabilir. Buna karşın, FVC'de %15'lik düşüşler ABPA atağını tanımlayabileceğinden solunum fonksiyon testleri sıklıkla önerilmektedir.

Yeni başlayan dispne, "wheezing", hemoptizi, ateş veya göğüs ağrısı olduğunda, ekspiratuar akım hızlarında açıklanamayan düşmeler olduğunda, total serum IgE seviyesinde bazalin en az bir misli artış olduğunda, akciğer grafisi veya BT'de -semptomlar olmasa da yeni infiltrasyonların olması yeni bir atak düşündürmelidir (tetkik sonuçlarında farklılıkları önlemek amacıyla aynı laboratuvarın kullanılması tavsiye edilmektedir).

Amfoterisin B, klotrimazol, natamisin, nistatin, ketokonazol ve itrakonazol gibi antifungal ajanlar ABPA hastalarında denenmiş; yakın dönemde yapılan çalışmalarda uzun dönem itrakonazol antifungal tedavisinin tedaviye yanıt verdiği gösterilmiştir (8,9). **Yanıtın olabilmesi için;**

1. Steroid dozlarında %50 azalma,
2. Serum IgE seviyesinde en az %25 azalma,
3. Takip eden durumlardan birinin gerçekleşmesi;
 - a. Akciğer infiltrasyonunda kaybolma,
 - b. Solunum fonksiyonlarında en az %25 düzelme,
 - c. Egzersiz kapasitesinde en az %25 artma olmalıdır (5,6).

Oral steroidler tedavide en uygun ve etkin ilaçlardır. İnhalasyon kromolin ve beklometazon dipropionatın atakları önlemediği ancak astımı kontrol edebildiği gösterilmiştir. 1973 yılında, Safirstein ve arkadaşları yaptıkları çalışmada;

1. Günde 7.5 mg veya üzeri prednizon ile ABPA ataklarının azaltılabileceğini göstermişlerdir.

2. ABPA ve hafif astımı olan hastalarda tekrarlayan infiltrasyonlar ve bronsektaziler gösterilmiştir.

3. Kromonların atakları önlemediği ancak semptomları hafiflettikleri belirtilmiştir. Ancak Safirstein'in raporunda günümüzde yapılan seri total serum IgE ölçümleri yer almamıştır (10,11).

ABPA ataklarında prednizon kullanılmalıdır; Evre I (akut), III (atak) ve ABPA-S için, prednizon 35-40 mg (yaklaşık 0.5 mg/kg/gün) sabahları tek doz olacak şekilde bir-iki hafta verilmeli, daha sonra aynı dozu güneşini alacak şekilde tedaviye iki ay devam edilmektedir. Tedaviden bir-iki ay sonra akciğer grafisi veya BT çekilmeli ve her altı-sekiz haftada bir total serum IgE ölçümü yapılmalıdır. İnfiltrasyonun kaybolması ve total IgE seviyesinde azalma beklenir. Verilen prednizon üç ay tedaviden sonra iki haftada bir 5-10 mg azaltılarak kesilmelidir. Prednizon kesildiğinde eğer dispne ve "wheezing" oluşuyorsa (Evre IV) devam edilmelidir. Prednizon kesildiğinde hasta dört-sekiz haftada bir değerlendirilmelidir. Prednizon almadığı halde altı ay müddetince herhangi bir infiltrasyon izlenmemişse hastada remisyon (Evre II) düşünülmelidir.

Evre IV hastaların tedavisi kronik güneşini veya günlük 10-40 mg dozunda prednizon ile yapılır. Evre V hastalar günlük prednizon ile tedavi edilmelidir. Ayrıca, akciğer hasarı olanlarda; kor pulmonale, arteryel hipoksemi veya kronik bronşektaziye yönelik yaşam boyu tedavi yapılmalıdır. Bazı vakalarda, prednizon Evre V hastaları stabilize edemeyebilir. Tahmin edilebildiği gibi, tanı anında FEV₁ değerinin 0.8 L veya daha düşük olması kötü prognoz lehinedir. Geç-evre ABPA hastalarında bilateral akciğer transplantasyonu gerekmektedir.

ABPA hastaları cerrahiye alındıklarında cerrahi öncesi hidrokortizon "stres" dozu almalıdırlar. Ayrıca, hastalar cerrahiden bir hafta önce değerlendirilmeli, solunum statüsünü en iyi hale getirmek için bu hastalara günlük 25-40 mg dozlarında prednizon başlanmalıdır. Yaygın bronşektazi durumunda, elektif cerrahi prosedürlerden sadece sinüs prosedürleri, ancak çok gerekli ise yapılmalıdır (1).

Aile bireylerinde ve astımlı hastalarda *Aspergillus* mikst ile yapılabilecek cilt testleri ile ABPA ekarte edilmelidir. Cilt testinin pozitif olduğu durumlarda total IgE seviyesi ve presipitan antikor testleri yapılmalıdır. Sonuçlar ABPA ile uyumlu olduğunda akciğer grafisi çekilmeli, gerektiğinde YRBT istenmelidir (2).

ABPA'da çevresel maruziyetin rolü kesin olmamakla birlikte, *Aspergillus* veya diğer mantarların yoğun olduğu ortamlardan kaçınılmalıdır. Marijuana içimi ve maruziyeti engellenmelidir. *A. fumigatus* kuş salgılarında bulunabileceğinden kuşlar ortamdaki uzaklaştırılmalıdır. Beraberinde allerjik rinit, sinüzit veya gastroözefageal reflü mevcutsa tedavi edilmelidir.

ABPA'da funguslar ile yapılan allerjen immünoterapisi önerilmemektedir.

SONUÇ

ABPA tahmin edildiğinden daha sık olarak görülen ve CD₄+ Th2 tip lenfositler ve B hücre (CD₁₉, CD₂₃+) ve T-hücre (CD₃+) aktivasyonu ile oluşan immünolojik cevap ile ilişkili bir sendromdur. ABPA tüm dünyada yayılım gösteren ve beş evrede sınıflandırılan bir hastalıktır. Seropozitif ABPA klinik ve serolojik bulguların olduğu erken ve en az agresif hastalıkla tanımlanmaktadır. Hastaların çoğunda prednizon tedavisi geç dönem akciğer hastalığının oluşmasına engel olmaktadır. Buna karşın steroid tedavisi almamış olan hastalarda tekrarlayan atakların yaygın bronşektaziye neden olduğu bilinen bir gerçektir. ABPA'daki immünolojik olayların anlaşılması akciğer hasarı daha oluşmadan tetkik ve tedavisine imkan verecek tanı araçlarının gelişmesine neden olabilir.

KAYNAKLAR

1. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Middleton JE ve ark. (eds). Allergy, Principles and Practice. Vol II. 5th ed. St. Louis: MO, Mosby, 1998:981-93.
2. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 2002;110:685-92.
3. Mastella G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: A European epidemiological study. Eur Respir J 2002;16:464-71.
4. Wark PAB, Gibson PG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: New concepts of pathogenesis and treatment. Respirology 2001;6:1-7.
5. Marr K, Patterson T, Denning D. Aspergillosis: Pathogenesis, clinical manifestation, and therapy. Infect Dis Clin North Am 2002;6:1-14.
6. Gaga M, Siafakas NM. Special considerations in asthma: Eur Respir Monograph 2003;8:293-311.
7. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1984;74:645-52.
8. Salez F, Bricchet A, Desurmont S ve ark. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest 1999;116:1665-8.
9. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY ve ark. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. N Engl J Med 2000;342:756-62.
10. Stevens DA, Judson MA ve ark. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Clin Infect Dis 2000;30:696-709.
11. Safirstein BH, D'Souza MF, Simon G ve ark. Five-year follow-up of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann Rev Respir Dis 1973;108:450-9.
12. Knutsen AP, Mueller KR, Levine AD ve ark. *Asp f I* CD₄+ TH2-like T-cell lines in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1994;94:215-21.

13. Nepomuceno IB, Esrig S, Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Role of atopy and response to itraconazole. *Chest* 1999;115:364-70.
14. Patterson R, Golbert T. Hypersensitivity disease of the lung. *Univ Michigan Med Center J* 1968;34:8-11.
15. Slavin RG, Laird TS, Cherry JD. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a child. *J Pediatr* 1970;76:416-21.
16. Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Bronchopulmonary aspergillosis: A review and report of eight new cases. *Thorax* 1952;7:317-33.

Bronş Astımı ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Birlikte Olabilir mi?

Dr. Begüm ERGAN, Prof. Dr. Lütfi ÇÖPLÜ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

1961 yılında astım, kronik bronşit ve amfizem, kronik nonspesifik akciğer hastalığı tanımı altında toplanmış ve bu hastalıkların ortak genetik bir kökenden kaynaklandığı, hastalıkların gelişimini belirleyen faktörün ise çevre olduğu kabul edilmiştir (**Hollanda hipotezi**). Hipotezin dayandığı neden; bu farklı tanıların benzer özellikleri paylaşıyor olmaları idi. Aynı tarihlerde başlanan prospektif geniş epidemiyolojik çalışmaların bazılarında, çocukluk çağı infeksiyonlarının yaşamın ileri dönemlerinde astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gelişimi açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar da kronik obstrüktif bronşitin sigara, hava kirliliği ve tekrarlayan infeksiyonların yarattığı bronş irritasyonu ve mukus bezlerinin hipertrofisi sonucu geliştiğini düşünmüşlerdir (**İngiliz hipotezi**). O tarihten bu yana biriken veriler göz önüne alındığında, bu hastalıkların benzer özellikleri olsa da farklı patogenezleri olduğu ve ortak özelliklerin klinik hayatta bazen hastaların tanısını koyarken zorluklar doğurduğudur.

Bronş astımı ve KOA hava akımında azalma ile karakterize iki farklı kronik solunum yolu hastalığıdır. Her iki hastalıkta da kronik hava yolu inflamasyonu mevcutken, bu inflamasyonların özellikleri birbirinden farklıdır.

Yakın dönemlere kadar bronş astımı ve KOA ayırıcı tanısındaki en önemli özellik; hava yolu obstrüksiyonunun astımda geri dönüşlü olmasına rağmen, KOA'da kısmen ya da geri dönüşsüz olması idi. Ancak KOA'daki laboratuvar ve inflamasyon detayları yeni yeni anlaşıldıkça, bir grup KOA'lı hastada da bronş astımındaki gibi bazı özelliklerin olabileceği görülerek, bu iki hastalığın ayırıcı tanı ve tedavi yaklaşımında yeni girişimler olması gerektiği anlaşılmıştır.

TANIMLAR

Bronş astımı hava yollarının kronik inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır. Genetik ve çevresel faktörler sonucu gelişen hava yolu duyarlılığı nedeniyle genellikle gece ve/veya sabah erken saatlerde tekrarlayan hırıltı-hışıltı (wheezing), nefes darlığı, göğüs sıkışması ve öksürük atakları gözlenir. Bu semptomlar çoğunlukla kendiliğinden ya da tedavi ile düzelmektedir. Astımda meydana gelen hava akımı sınırlanması dört önemli yol ile gerçekleşir:

- Akut bronkospazm,
- Hava yolu duvarında ödem,
- Mukus tıkaçları,
- Hava yolu duvarında kalıcı hasar (remodelling).

KOAH tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlanması ile karakterize bir hastalık durumudur. Hava akımı sınırlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir.

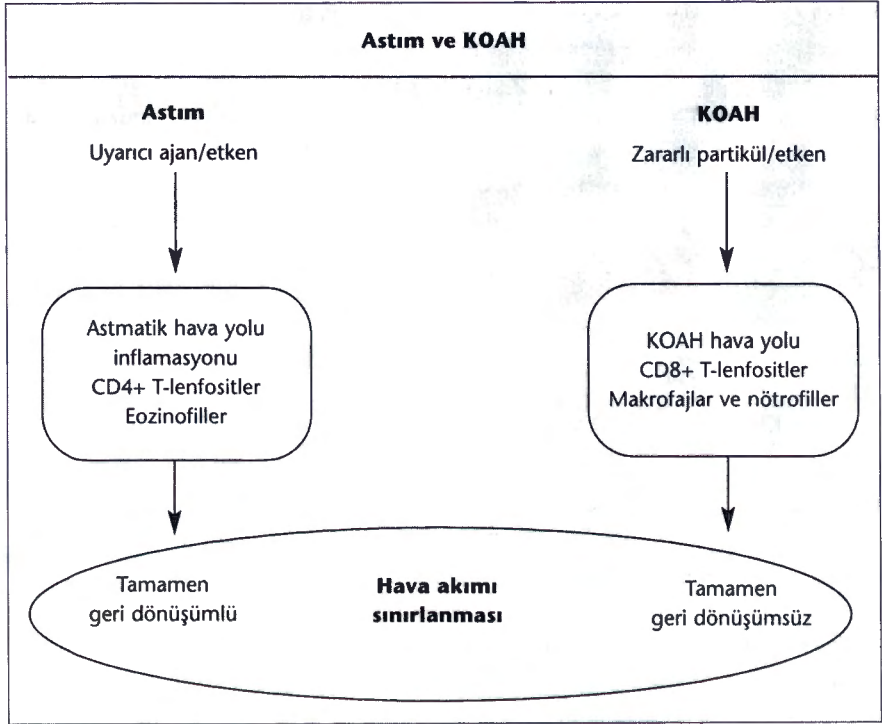
Astım ve KOAH gelişimi birbirinden farklı patofizyolojiye de sahip olsalar sonuç olarak her iki hastalıkta da kronik hava yolu inflamasyonuna sekonder hava akımı sınırlanması mevcuttur (Şekil 12).

BENZERLİKLER

Bronş astımı ve KOAH önemli benzerliklere sahiptir. Her iki hastalıkta da hava akımında sınırlanmaya sebep olan küçük hava yolu inflamasyonu vardır. Her iki hastalıkta da kişinin taşıdığı genetik özellikler ve çevresel faktörler, inflamasyon gelişiminde rol oynar.

FARKLILIKLAR

En önemli farklardan biri hastalıkların akciğerdeki lokalizasyonlarıdır. Bronş astımı esas olarak hava yollarını tutarken, KOAH hem hava yollarını hem de akciğer parankimini tutar. Her iki hastalıkta da küçük hava yollarında yapısal değişiklikler oluşur ve bu değişiklikler sonucu bu hastalıklarda gözlenen fonksiyonel bozukluk ortaya çıkar. KOAH ve bronş astımı arasındaki bir diğer fark, inflamasyonun tipidir. Bronş astımında özellikle yardımcı T-hücreleri (özellikle Th2) ve eozinofiller önemli rol oynarken, KOAH'da sitotoksik T-hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller rol oynamaktadır. İnflamasyondaki bu farklılıklar hastalıklara tedavi yaklaşımlarını da belirlemektedir. Bronş astımın-



Şekil 12. Astım ve KOAH.

da tedavi hedefi inflamasyonu baskılamakken, KOAH'da ise hastanın semptomlarını azaltmaktır. Şu anda kullanılmakta olan inflamasyonu baskılayıcı en önemli ilaçlardan biri olan inhale steroidler astımda eozinofilik inflamasyonu baskılamaktayken, KOAH'daki nötrofilik inflamasyon üzerine etkileri çok sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda inhale kortikosteroidlerin astımlı hastalarda hava yolu hiperreaktivitesinde azalma, akciğer fonksiyonlarında düzelme, semptomlarda hafifleme, atak sayısında, kısa etkili bronkodilatör ihtiyacında, hospitalizasyon ve ölüm oranlarında azalma sağladıkları saptanmıştır. KOAH'da ise günümüzde hastalığın ilerlemesini engelleyebilecek tek girişim; sigaranın bırakılmasıdır. Verilen diğer tedaviler hastaların semptomlarını azaltmayı amaçlar, hastalığın üzerine direkt etkileri yoktur.

Bir grup astımlı hastada ve özellikle yaşlı hastalarda ise hava yolu obstrüksiyonu kalıcıdır ve uygulanan tedaviye yanıt vermez. Bu hastalarda bronş astımı ve KOAH ayırıcı tanısı zordur, bu nedenle hastalardan dikkatli hikaye alın-

malıdır. Bu vakalarda semptomlar, akciğer fonksiyonları, hava yolu duyarlılığı ve hatta patoloji ayırıcı tanıya imkan vermeyebilir. Klinik pratikte ayırıcı tanının hedefi uygun tedaviyi sağlamak olduğundan bu gruptaki hastalara kişisel yaklaşımlar uygulayarak ek tetkikler yapılmalıdır. Hastaları yönlendiren şikayet ve bulguların yanı sıra astım tanısı, hastalık başlangıç dönemi (çocukluk-erişkin), atopi, aile hikayesi ve sigara içip içmediği, hastaların daha önce almış oldukları tedaviler ile astım kontrolü sağlanıp sağlanmadığı muhakkak değerlendirilmelidir. Bazen aynı anda iki hastalık birarada bulunabilir. Astımlı bir hastanın özellikle sigara başta olmak üzere zararlı partikül ya da gaz maruziyeti sonucu, KOAH geliştirme riski vardır.

TANI

Hem KOAH'da hem de astım da altın standart bir tanımlama olmaması sebebi ile klinik tanı hastanın anamnezi ve solunum fonksiyon testleri ile konulur.

Astım genellikle genç yaşta, sigara içmeyen atopik kişilerde gözlenir, ancak astımlıların bir kısmında hastalık ileri yaşlarda ortaya çıkabilir. Erişkin döneminde astım prevalansı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir, ancak yaş ilerledikçe bu fark ortadan kaybolur. Aile hikayesinde astım mevcudiyeti, özgeçmişte allerjik rinit, atopik dermatit ve ekzema, astım tanısında önemli ipuçlarıdır.

Astımlı hastalarda ataklar halinde özellikle geceleri ve/veya gündüzleri olan nefes darlığı, hırıltı-hışıltılı solunum, göğüste sıkışma ve öksürük mevcuttur. Astımda tanıyı zorlaştıran özelliklerden biri de semptomlardaki değişkenliktir, ancak "nefes darlığı-hırıltı-göğüs sıkışması" triadı astım için oldukça spesifikdir ve bu semptomların biri ya da birkaçı astımlı hastaların %90'ından fazlasında mevcuttur. Bu semptomlar kendiliğinden ya da tedavi ile tamamıyla veya kısmen geri dönebilir. Egzersiz, allerjen maruziyeti, infeksiyonlar ya da stres bu semptomları ortaya çıkarabilir, ortaya çıkmış semptomları kötüleştirebilir.

KOAH genellikle ileri yaşlarda ve sigara içmiş ya da halen içiyor olan ya da diğer çevresel zararlı partikül ve gaz maruziyeti olan kişilerde gözlenir. Sigara içimi KOAH gelişmesi için günümüzdeki en yaygın ve önlenebilir risk faktörüdür. KOAH'lı hastalarda sabahları olan öksürük, balgam ve efor ile belirginleşen nefes darlığı vardır. Genellikle KOAH'da görülen ilk semptom öksürüktür. Başlangıçta sadece sabahları olan öksürük hastalık ilerledikçe günün her saatinde olabilir ve hava akımında kısıtlanmaya yol açmaz. Öksürük ilk semptom olmasına rağmen esas sakatlık yapan ve anksiyete oluşturan semptom nefes darlığıdır.

Fizik muayenede astım-KOAH ayırımında yardımcı olabilecek bir bulgu yoktur. Stabil durumda her iki hastalıkta da bulgular tamamıyla normal olabilir. Akut atak döneminde benzer bulgular saptanabilir (takipne, taşikardi, "wheezing", ronküs, siyanoz vb.).

Solunum Fonksiyon Testleri

Hava akımındaki sınırlamayı gösteren en önemli ve en yaygın testtir. Astım ve KOAH'da spirometri tanı ve takipte önemli rol oynar. Ayırıcı tanıda en önemli objektif bulgulardan biri solunum fonksiyon testlerinde kısa etkili bronkodilatör uygulaması sonrası birinci saniye zorlu ekspiratuar hacim [Forced Expiratory Volume in One Second (FEV₁)]'deki artışın gösterilmesidir. FEV₁'de %12 ya da mutlak değerde 200 cc artış saptanması **reverzibilite** olarak adlandırılır ve astım tanısı için oldukça değerlidir. Bu test ile astımlı hastalarda normal ekspiratuar akım değerleri elde edilir. Ancak orta-ağır astımlı bazı kişilerde test sonrası normal ekspiratuar akım değerlerine ulaşamayabilir, hatta fiks hava yolu obstrüksiyonu gelişmiş astımda reverzibilite gözlenmeyebilir. Tek doz bronkodilatöre yanıt olmaması uzun dönem tedavi (steroid tedavisi) ile reverzibilite olmayacağı anlamına gelmez. Bu nedenle uzun dönem tedavilere yanıt, dikkatli değerlendirilmelidir.

Yapılan bir çalışmada astımlı hastaların %56'sında büyük hava yollarında, %44'ünde küçük hava yollarında obstrüksiyon saptanmıştır. Düzenli tedavi gören ve antiinflamatuvar ilaç alanlarda obstrüksiyon büyük hava yollarında iken, sigara içen ve 20 yılı aşkın bir süredir astım öyküsü bulunanlarda küçük hava yollarında da obstrüksiyon olduğu ve hatta bunun KOAH'lı hastalardaki gibi geri dönüşümsüz olabileceği sonucuna varılmıştır.

KOAH'da da en azından bir defa bronkodilatör test yapılmalıdır. Bronkodilatör sonrası yapılan ölçümlerde FEV₁ değerinin beklenenin %80'inden düşük olması, FEV₁/FVC [forced vital capacity (zorlu vital kapasite)] oranının %70'ten az olması hava yolu obstrüksiyonu olduğuna işaret eder ve genellikle bronkodilatör yanıtı gözlenmez. Ancak yanıtın olmaması bronkodilatör tedavi verilmesini engellememelidir. Çünkü bu hastalardaki bronkodilatör yanıtını değerlendirirken semptomlardaki düzelme-gerileme göz önüne alınmalıdır. KOAH'da da yaklaşık %10'luk bir grubun reverzibilite testine yanıtı pozitif olabilir (kronik astmatik bronşit) ve bu grup bronkodilatör tedaviden semptomatik yararın yanı sıra aynı zamanda fonksiyonel olarak da fayda görmektedir.

Astımda hava akımındaki sınırlanma gün içerisinde değişkenlik gösterir. Hava yolundaki obstrüksiyonun günlük varyasyonu ve spontan düzelmesi ise

tepe ekspiratuar akım [Peak Expiratory Flow (PEF)] ölçümü ile gösterilebilir. Astımlı hastalarda PEF-FEV₁ değerleri arasında korelasyon vardır. PEF diüurnal değişkenliğinin %20'den fazla olması astım için tanısaldır. PEF monitörizasyonu ile astımın şiddeti, tedavinin yeterliliği, tedaviye yanıtı ve atak başlangıcı hakkında fikir edinilebilir.

KOAH'lı hastalarda PEF ölçümünün kullanılmamasının iki sebebi vardır:

a. PEF büyük hava yollarındaki akımı ölçmektedir oysa ki KOAH'da hastalık lokalizasyonu, periferik hava yollarında ve akciğer parankimidir.

b. KOAH'da hava yolu obstrüksiyonunda geri dönüş olmadığı kabul edilirse PEF monitörizasyonu anlamsızdır.

ASTİM ve KOAH'DA HASTALIK ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ

Astım şiddetinin belirlenmesinde semptomlar, akciğer fonksiyonlarının ölçümü ve verilen tedavinin miktarı değerlendirilerek hastalık intermittant, hafif persistan, orta persistan ve ağır şeklinde sınıflandırılmaktadır. Astım sınıflandırılmasının önemi hastalığın tedavisi sırasındaki basamak yaklaşımıdır; astım şiddetlendikçe tedavide bir üst basamağa çıkılır ve bu şekilde hastalık kontrol altına alınmaya çalışılır. Hastalık semptomları hafifledikçe verilen tedavi azaltılır ve böylece tedavide bir alt basamağa inilir.

KOAH'da verilen tedaviler genellikle semptomları hafifletmeye yöneliktir. Bu hastalıkta evlendirme pratikte hastalara yaklaşımda ortak bir yol bulabilmeyi hedefleyen bir eğitim aracı olması nedeni ile yapılmaktadır. Hastalık başlangıcında kronik öksürük ve balgam gibi semptomlar vardır, akciğer fonksiyon testleri normaldir ve kişi risk altındadır. Hafif, orta ve ağır KOAH'da hava akımı sınırlanması ilerlemiştir (FEV₁/FVC < %70) ve fonksiyonel olarak hasta genellikle semptomatiktir.

ASTİM-KOAH AYIRICI TANISI

Hava yolu akımı sınırlanmasını düşündürecek semptomlar ile gelen bir hastada astım ve KOAH ayırıcı tanısındaki en önemli tanısıl kriter hastanın hikayesidir. Ayırıcı tanıda klinisyene yardımcı olacak en önemli tetkik ise spirometridir. Özellikle yaşlı hastalarda ve sigara içimi ile atopi gibi özelliklerin bir arada bulunması astım-KOAH ayırıcı tanısını bazen zorlaştırmaktadır. Bu grup hastalarda semptomlar, akciğer fonksiyonları, hava yolu hassasiyeti hatta hava yollarındaki patoloji dahi benzer düzeyde olabilir. Ayırıcı tanının önemi hastaya uygun tedavi vermek olduğundan bu tip hastalara ek tetkikler yapılar, kişisel yaklaşımlar oluşturulmalıdır.

Uzun süredir devam eden ya da yeterli antiinflamatuvar tedavi ile kontrol altına alınamamış bronş astımında hava yollarında yeniden yapılanma (remodelling) gelişir ve hava akımındaki kısıtlılık bazen tedaviye yanıt vermeyebilir. Bu grup hastada bronkodilatör ve oral-inhale kortikosteroid tedavisine yanıt olmayabilir. Bu yanıt eksikliğinin hücresele ve moleküler kaynağı uzun süre devam eden ağır inflamasyonun hava yolu matriksinde yapısal değişiklikler oluşturmasıdır. Hava yolunda meydana gelen yapısal değişiklikler; subepitelyal fibrozise sekonder hava yolu duvarının kalınlaşması, düz kas hipertrofisi ve sertleşmesi, mukus bezleri ve goblet hücrelerinin hiperplazisidir. Hava yolu duvarındaki inflamasyona sekonder kalınlaşma hem büyük hava yollarındaki kırıkdak dokuda hem de küçük hava yollarında gözlenmektedir. Meydana gelen bu yapısal değişiklikler ile hava yollarının elastik özelliği ve doku arasındaki destek ortadan kaybolur. Bu değişim ile hava yolu duvarı kalınlaşır, sonuç olarak kalıcı ya da kısmen geri dönüşlü hava yolu daralması meydana gelir. Hava yollarındaki düz kaslarda meydana gelen sertleşmenin de astımdaki geri dönüşsüz hava yolu obstrüksiyonunun gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Hava yollarında meydana gelen diğer yapısal değişikliğe neden olan mekanizmalar henüz tanımlanamamıştır ve aktif çalışmaların hedefinde olan bir konu durumundadır.

Ağır astımlı bir grup hastada uygun tedaviye rağmen akciğer fonksiyonlarında hızlı düşüş ile birlikte kalıcı hava yolu obstrüksiyonu meydana gelmektedir. Bu hastalardaki hava yolu obstrüksiyonu sigara ile gelişen KOAH'dan ayrılamaz. Bu durum özellikle yaşlı kişilerde KOAH-bronş astımı ayrımını ve tedavi hedeflerini zorlaştırır. Kalıcı hava akımı obstrüksiyonu gelişen bu hastalar genellikle daha ağır bir astıma sahiptirler ve prognozları daha kötüdür.

Kalıcı hava yolu obstrüksiyonundaki risk faktörleri arasında; sigara içimi ile hızlanan FEV₁ düşüşü, bronkodilatör yanıtta azalma ve bronş hiperreaktivitesinde artma sayılabilir. Kalıcı hava yolu obstrüksiyonu gelişen hastaların çocukluk dönemi faktörlerinin de incelenmesi gereklidir. Çevresel sigara dumanı maruziyeti, çocukluk dönemindeki astımın şiddeti ve çocukluk döneminde normalin altında gelişmiş akciğer fonksiyon kapasitesi erişkin dönemindeki FEV₁ değerini etkilemektedir.

Erişkin çağında başlayan astım biraz farklı bir klinik durumdur. Atopik olmayan kişilerde gelişen astımla ilgili çeşitli yazılarda bir infeksiyon sonrası gelişen astımda seyrin daha ağır olduğu konusudur. Yapılan bir çalışmada *Chlamydia pneumoniae* infeksiyonu sonrası hastaların daha düşük FEV₁ değerleri olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda *Mycoplasma pneumoniae* infeksiyonla-

rına yanıt olarak hava yolu inflamasyonu, fibrozis ve hava yolu duvarında kalınlaşma saptanmıştır. Çocuklarda persistan adenovirüs infeksiyonunun kronik hava yolu obstrüksiyonuna sebep olduğu gösterilmiştir. Tüm bu bulgular birarada değerlendirildiğinde bazı spesifik solunum yolu ajanlarının mukozal inflamasyon sonucu hava yolu duvarında yapısal değişikliklere ve kalıcı hava yolu obstrüksiyona katkıda bulunduğuna işaret etmektedir.

AYIRICI TANIDA EK TETKİKLER

Steroid Tedavisine Yanıtın Değerlendirilmesi

Spirometride tek doz bronkodilatöre yanıtı olmayan hastalarda iki haftalık oral (prednizolon 40 mg/gün dozundan başlayarak günler içinde azaltılan) ve/veya inhale steroid (örneğin; beklometazon dipropionat 2000 µg) tedavisi denebilir. Etkinlikleri ve yan etki profilleri nedeniyle son dönemlerde inhale steroidler tercih edilmektedir. Astımlı hastalarda bu kısa dönem tedavi ile belirgin yanıt gözlenirken, KOAH'lı hastalarda sınırlı bir yanıt gözlenir. Ancak bir grup KOAH'lı hastada fonksiyonel olarak semptomatik düzelme olabilir. Bu grup KOAH'lı hastayı belirlemenin yolu bu hastalara altı hafta ile üç ay süresince inhale steroid tedavisi vererek amaçlanan FEV₁ artışının (200 cc ya da %12 artış) gözlenmesidir.

Bronş Provokasyon Testi

Astım semptomlarına sahip ve solunum fonksiyon testi normal olan hastalarda metakolin veya histamin ile hava yolu duyarlılığı ölçülebilir. Bu testlerin astım tanısında sensitiviteyi yüksek, spesifisiteyi düşüktür: Test negatif olduğunda astım tanısı genelde ekarte edilebilir, ancak testin pozitifliği astım tanısını kesin koyduramaz. KOAH'lı hastaların da bir kısmında hava yolu duyarlılığı mevcuttur, bu nedenle bu testler astım-KOAH ayırıcı tanısında pek yardımcı olmamaktadır.

Difüzyon Kapasitesi

Astım-KOAH ayırıcı tanısında karbonmonoksit difüzyon kapasitesine (DLCO) bakılabilir. Astımda DLCO genellikle normal ya da hafif artmıştır. KOAH'da parankim tutulumuna bağlı olarak gelişen amfizemden dolayı DLCO düşük çıkar.

Atopi Hikayesi

Hastanın hikayesi alınırken aile astım-atopi hikayesi, allerjen maruziyeti, astım semptomları ve atak faktörleri muhakkak öğrenilmelidir. Hastanın anamnezine göre bakılan kan eozinofili mevcudiyeti, total immünglobin E yüksekliği ve deri prick testleri gerektiğinde tanıya yardımcı olabilir.

Görüntüleme

Astımda akciğer grafisi genellikle normaldir, atak dönemlerinde hiperinflasyon saptanabilir. KOAH'da akciğer grafisi normal olabilir, amfizem-hiperinflasyon (diyafragmada düzleşme), oligemi, bül gelişimi saptanabilir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile orta ve ağır astım hastalarında kalıcı hava yolu değişikliklerine bağlı olarak havalanma artışı (mozaik paterni), bronş duvarı kalınlaşması, atelektazi saptanabilir.

Hava Yolu İnflamasyonu Değerlendirilmesi

Astım ve KOAH'daki hava yolu inflamasyonunun farklı özellikleri vardır. Hava yolu mukoza biyopsileri ve bronkoalveoler lavaj (BAL) yöntemleri invaziv girişimler olduğundan astım ve KOAH'lı hastalarında tanı yöntemi olarak kullanılmamaktadırlar. Balgam indüksiyonu güvenli, kolay ve invaziv olmaması nedeni ile tercih edilmektedir.

Stabil dönemde astımlı hastaların balgamlarında eozinofil ve metakromatik hücre sayısında artış saptanır. Ağır astmatiklerde balgamda nötrofili olabilir. Kronik bronşiti olan hastaların balgamındaki baskın hücre topluluğu makrofajlar iken, KOAH'lı hastaların balgamında genelde nötrofil hakimiyeti mevcuttur.

Astım veya KOAH nedeni ile fiks hava yolu obstrüksiyonu gelişmiş hastaların farklı mukozal patolojiye sahip oldukları gözlenmiştir. Astım hikayesi olan fiks hava yolu obstrüksiyonu gelişmiş hastaların mukozal biyopsileri ve BAL'ları incelendiğinde artmış CD₄⁺/CD₈⁺ oranı, eozinofili saptanır. Aynı zamanda epitelial bazal membran retiküler tabakasında kalınlaşma gözlenir.

Sonuç olarak; hem astım hem de KOAH tanısı klinik hikayesi ve solunum fonksiyon testlerine dayanmaktadır. Ancak bazı tanı konulamayan hastalarda yardımcı ileri tetkikler (steroid tedavisine yanıt değerlendirmesi, akciğer hacimleri ve difüzyon ölçümü, balgam analizi, görüntüleme tetkikleri gibi) yapılmalıdır.

Bu iki hastalığın ayırıcı tanısı, doğal seyri ve tedavi biçimleri farklı olduğundan dolayı önemlidir. Astımda hastalığın kontrol altına alınmasını sağlayan en önemli ilaç grubu steroidler iken, KOAH'da hastanın nefes darlığını hafifletmeye yönelik çeşitli tedavi seçenekleri (antikolinergikler, betamimetikler, metilksantinler, steroidler gibi) vardır.

Bazı hastalar her iki hastalığın özelliklerini taşıyabilir. Allerjik riniti ve ekzeması olan bir hasta sigara içebilir ve buna bağlı olarak astmatik bronşit gelişebilir. Bu gibi hastalarda klinik olarak net bir ayırım yapılması güç olup, tedaviye verdiği yanıtta tanıya gidilebilir.

Tablo 57. Astım ve KOAH'da temel tanısal parametreler.

Tanısal Parametreler	KOAH	Bronş Astımı
Yaş	> 40 yaş	Genellikle erken yaşlarda (%75 hastada < 30 yaş)
Sigara hikayesi	Sigara içenlerde ya da bırakmış olanlarda	Sigara içimi ile direkt ilişki bulunmamaktadır
Nefes darlığı	Özellikle eforla gelen	Allergen/irritan teması ya da egzersiz ile epizodik ataklar
Öksürük	Sabahları ve prodüktif özellikte	Geceleri, prodüktif olmayan
Spirometri	FEV ₁ /FVC ≤ %70	FEV ₁ /FVC oranı ataklarda etkilenir
PEF günlük değişkenliği	Az ya da yok	Sabah düşük ve gün içinde belirgin değişken
Steroide yanıt	Az ya da yok	Belirgin düzelme var
Eozinofili	Yok	Var

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institute of Health- NHLBI Workshop Report. 2002.
2. Sluiter HJ, Koeter GH, de Monchy JG ve ark. The dutch hypothesis (chronic nonspecific lung disease) revisited. Eur Respir J 1991;4:479-89.
3. Vermeire PA, Pride NB. A "splitting" look at chronic nonspecific lung disease (CNSLD): Common features but diverse pathogenesis. Eur Respir J 1991;4:490-6.
4. Fabbri LM, Romagnoli M, Richeldi L, Olivieri D. Asthma versus chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon 2003;23:195-210.
5. Kesten S, Rebeck AS. Is the short-term response to inhaled beta adrenergic agonist sensitive or specific for distinguishing between asthma and COPD? Chest 1994; 105:1042-5.
6. Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T ve ark. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1529-34.
7. Papi A, Romagnoli M, Bellettato CM ve ark. Pulmonary function and pathology in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with similar degree of irreversible airflow limitation. Eur Respir J 2000;16(Suppl 31):551.
8. Clausen JL. The diagnosis of emphysema, chronic bronchitis, and asthma. Clin Chest Med 1990;11:405-16.

9. Saetta M. Airway pathology of COPD compared with asthma. *Eur Respir Rev* 1997; 7:29-33.
10. Jeffrey PK. Structural and inflammatory changes in COPD: A comparison with asthma. *Thorax* 1998;53:129-36.
11. Buist AS. Similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary disease: Treatment and early outcomes. *Eur Respir J* 2003;21(Suppl 39):30-5.
12. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary.
13. Barış Yİ (editör). *Solunum Hastalıkları Temel Yaklaşım*. 3. Baskı. Atlas Kitabevi, 1995.

Astım Tedavisinde Kullanılan Alternatif ve Tamamlayıcı Tedaviler

Doç. Dr. Gül KARAKAYA

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

İnsanlar hastalıkları için yüzyıllardır hem zamanına göre güncel ve bilimsel, hem de alternatif tedavi (AT) arayışı içinde olmuşlardır. Günümüzde kabaca kronik özellikte bir hastalığı olan kişilerin ortalama yarısından çoğunun herhangi bir AT metodunu denemiş ya da kullanmakta olduğu kabul edilmektedir. Son yıllarda güncelliği giderek artan bu konuda, çok sayıda kontrollü araştırma yapılmaktadır. 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 Birleşik Devletleri (ABD)'nde 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). Bir başka deyişle, bütün dünyada hasta ile hekimin arasında, hastanın kişisel tercihi ile insanlık tarihi kadar eski bir sektör daha girmektedir. Hekimler bu alan hakkında yeterli bilgiye sahip olmayıp, hastalarla gerekli iletişime geçememektedir. Bu nedenle günümüz tıbbi pratiğinde, hekimlerin hastaları ile kompliyans açısından bu uygulamaları da (en azından hasta ile tartışabilecek kadar) bilme zorunluluğu vardır.

Avustralya'da yapılan ayrı bir çalışmada ailesinde astımlı olan kişilerin %45'inin herhangi bir AT uygulayıcısına başvurduğu saptanmıştır (3). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılan bir araştırmaya göre ise çalışmaya katılan 205 astımlı hastanın %45'inin AT yöntemlerini geçmişte kullandıkları veya halen kullanmakta oldukları belirlenmiştir (4). Hastalar sıklık sırasına göre en çok bitkisel tedaviler (%52), hayvansal tedaviler (en çok bıldırcın yumurtası) (%43) ve mağara tedavisi (%11)

yöntemlerini denemişlerdi. Aynı hastanenin çocuk allerji ve astım ünitesinde 304 çocuğun AT kullanma oranının %49 olduğu ve bunların %38'inin son bir yıl içinde kullandığı öğrenilmiştir (5). Hastalar sıklık sırasına göre bıldırcın yumurtası (%79), bitkisel tedaviler (%31), deli bal (%26) ve mağara tedavisi (%5) yöntemlerini denemişlerdir.

Inhale steroidler gibi uzun süreli ilaç kullanımının ortaya çıkaracağı ender de olsa bazı yan etkiler düşünüldüğünde, ilaca ihtiyacı azaltacak alternatif ve ya tamamlayıcı bir yaklaşım arayışı makul karşılanabilir. Ancak bu tedaviler yeterince etkin olamazsa suboptimal tedavi nedeniyle solunum fonksiyonları giderek bozulacak ve hastanın atağa girmesine neden olacaktır. Bu konuda dikkatli olunmalı ve AT kullandığı bilinen hastalar uyarılmalıdır. AT'lerin etki me-

Tablo 58. Günümüzde sık kullanılan alternatif ve tamamlayıcı tedavi yöntemleri.

- Bitkisel tedaviler (şifalı ot/bitki terapileri)
- Mağara tedavisi (speleoterapi)
- Akupunktur
- Spinal manipülasyon (chiropractice)
- Homeopati
- Refleksoloji
- Masaj
- Aromaterapi
- Relaksasyon ve egzersiz
- Hipnoterapi
- Meditasyon ve yoga
- Postür düzeltme terapisi (Alexander tekniği)
- Psikolojik terapiler
- Marihuana
- Diyet ve beslenme
- Natüropati
- Vizualizasyon
- İklim tedavisi
- Alternatif ilaçlar

kanizmaları 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 (6,7). Birçok çeşidi bulunan AT'lerin çoğunun bir derece de olsa yarar sağlama-sı, olayın astımın kontrolünde faktörlerden biri olan beyin-vücut ilişkisi (kontrollü) üzerine etki ettiğini düşündürmektedir (7). **En sık kullanılan AT yöntemleri şunlardır:** Bitkisel tedaviler, mağara tedavisi (speleoterapi, subterraneoterapi), akupunktur, spinal manipülasyon (chiropractice), homeopati, refleksoloji, masaj ve aromaterapi, relaksasyon ve egzersiz, hipnoterapi, meditasyon ve yoga, postür düzeltme terapisi, psikolojik terapiler, alternatif ilaçlar, marihuana, diyet ve beslenme, natüropati, vizualizasyon, bilezik takılması, Türk hamamı (4,6-17). Ancak bu yöntemlerin kendilerine özgü bazı ender ciddi **yan etkileri** de vardır.

Bitkisel Tedaviler (Şifalı Ot/Bitki Terapileri)

Bitkilerin insanlar için çeşitli yararlı ve zararlı etkilerinin olduğu yüzyıllardır hatta bir kısmı muhtemelen insanoğlu var olduğundan beri bilinmektedir. Bu nedenle otların ve bitki ekstrelerinin binlerce yıldır iyileştirme sanatının temelini oluşturması şaşırtıcı değildir. Birçok yerde bu işle profesyonel olarak uğraşıp, çeşitli bitki çayları ve buharlarının nasıl hazırlanacağı konusunda danışmanlık veren kişiler vardır. Farklı bitkiler ve farklı hastalıklar için infüzyon, dekoksiyon, tentür, şurup vb. değişik hazırlama yöntemleri geliştirilmiştir.

Çeşitli ülke ve yörelere özgü farklı reçeteler içeren şifalı ot terapileri vardır, fakat bunlar arasında batıda da en yaygın olarak kullanılan geleneksel Çin yöntemleridir (7,17,18). Tipik bir Çin AT reçetesi, sayıları 10-16 arasında değişen şifalı ot içermektedir. Bunlar arasında etkinliği kanıtlanmış bitkisel ilaç **ma huang**'ın aktif maddesi **efedrin**'dir. Ginkgo biloba bitkisi de astım ilacı olarak kullanılmaktadır ve araştırmalar bu bitkinin zayıf bir PAF-antagonisti etkisine sahip olduğunu göstermiştir. Datura bitkilerinin antikolinerjik ve Cordyceps sinensis, Perilla frutescens, Matricaria recutita, Verbascum thapsus ve meyan kökünün ise antiinflamatuvar etkileri gösterilmiştir. **Kanpo** geleneksel Japon tıbbıdır ve Japon hekimler tarafından astım için çok sayıda bitkisel kombinasyonlar kullanılmaktadır. Kanpo kombinasyonlarının lipooksijenaz ve siklooksijenaz aktivitelerini baskılayabildikleri ve kortikosteroid metabolizmasını etkiledikleri bildirilmiştir (7,19,20). Endonezya, Hindistan ve Pakistan gibi diğer Güney-Doğu Asya ülkelerinin de çeşitli bitkisel tedavi sistemleri 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, bamyacı) etkinlikleri şüpheli olmakla birlikte Kuzey Amerika'da yetişmektedir.

Tüm dünyada astmatik semptomların 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 (11,12). Bir başka çalışmada ise şifalı otlar, kahve ve çay ve reçetesiz satılan ilaçlarla astmatik hastaların kendi kendilerini tedavi etmelerinin çok yaygın olduğu, ancak bu tedavi modalitelerinin diğer faktörlerle pek açıklanamayan bir şekilde artmış hospitalizasyon riskiyle de ilişkili oldukları bildirilmiştir (10). Sonuç olarak, bitkilerin sadece hafif astım tiplerinin tedavisinde konvansiyonel tedaviye ek olarak alternatif veya tamamlayıcı şekilde kullanımı sakıncalı olmayabilir.

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 yer altı mağaralarının üzerlerine oteller inşa edilmiş ve hastalar için otelden direkt asansöre binerek mağaraya inme imkanı sağlanmıştır. Ülkemizde bu amaçlı birçok mağara olmakla birlikte, en popüler olan Alanya'daki Damlatış mağarası aynı amaçla yıllar önce sağlık turizmine açılmıştır. Mağaranın büyük olasılıkla ya plasebo ya da iyileşme inancıyla oraya giden hastalarda psikoterapötik etkisi vardır. Belki karbondioksit oranının yüksek olmasının (%0.1-5) bronş düz kası tonusunu azalttığı da düşünülmektedir. 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 artifisyel tuzlu su nebülizasyonu yapılan özel tanklarda simüle edilmektedir. Bu tanklar içine giren hastalar değişen sürelerde buradaki havayı solumakta ve göreceli olarak yararlı olduğu rapor edilmektedir (4,9).

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 ABD olmak üzere pek çok ülkede en popüler AT metotlarından 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 çevrilerek 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**). Akupunktura 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. Yakın zamana kadar yapılan sadece 13 kontrollü araştırma Kleijnen ve arkadaşları tarafından gözden geçirilmiştir (21). Bu incelemeye göre akupunkturun astım tedavisindeki etkinliği henüz gösterilememiştir. Ayrıca, karşılaştırma için beta-agonistlerin kullanıldığı üç araştırmada bunların akupunkturdan kesin olarak üstün olduğu gösterilmiştir. Öyleyse akupunktur etkinliği kanıtlanmış konvansiyonel tedavi modalitelerinin yerine kullanılmaktansa belki hasta çok istiyorsa plasebo desteği gibi bunlara ek olarak kullanılabilir.

Spinal Manipülasyon (Chiropractic)

Bu yöntemde vertebral sublüksasyon 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 hipotetik etkili olabileceğini bildirmiştir (6,15,22,23). Astımlı kişilerde spinal manipülasyondan fayda bekle-

menin teorik temeli şu tahmine dayanmaktadır: Vertebral subluksasyon, eklem hareketinin kaybolmasıyla birlikte bunu çevreleyen kasta sertlik, hassasiyet ve ağrıyla karakterize olup, 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 direkt olarak nörojenik inflamasyon yoluyla hava yolu tonusu veya duyarlılığını değiştirmektedir. Spinal manipülasyon teorisi, subluksasyonun düzeltilmesinin normal mekanik ve sinir fonksiyonunun geri dönmesiyle birlikte hava yolu 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 kısmı düzelme görülürken, solunum fonksiyonlarında belirgin bir düzelme bildirilmemiştir (10).

Homeopati

Temel prensipleri iki yüzyıl kadar önce Alman bir fizikçi ve kimyager olan Samuel Hahneman tarafından ileri sürülmüştür. Burada tek bir bitkiden alkol içinde iki-üç hafta bekletilerek tentür hazırlandıktan sonra, bunun tavsiye edilen şekilde yine alkolle dilüe edilip kapsüller içine koyulduktan sonra oral olarak alınması esastır. Bu yöntemin vücudun kendini iyileştirme yeteneğini artıracığı düşünülmektedir. 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 (24,25).

Refleksoloji

Zon veya refleks zon terapisi de denilen bu yöntem vücudun yaşam enerjisinin (**chi**) 10 vertikal kanaldan aşağı aktığını ve hastalıkların, bu akımın tıkanması veya bozulması ile olduğunu kabul eder. Refleksoloji bu akımların yeniden sağlanması esasına dayanan bir tedavi tekniğidir. Refleksologlar ayak tabanında her biri 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 tedavi olarak uzun bir geçmişi vardır ve dünyada yüzyıllardır yaygın olarak çeşitli hastalıkların iyileştirilmesi veya semptomlarının azaltılmasında kullanılmaktadır. Hem baş ve yüz hem de boyun ve sırt masajları vücut-

ta rahatlama sağlar. Bu rahatlama aynı zamanda stresin zararlı etkilerini de uzaklaştırır. Genellikle kötü postür sonucu ortaya çıkan gergin boyun ve sırt kasları baş ağrısına neden olur, uykusuzluğa katkıda bulunur ve göğüste kendi hizalarındaki kaslarda fazla gevşemeye yol açarak hava yollarında spazm yaratırlar. Bir sırt ve boyun masajı solunum kaslarını rahatlatır, bu da astım tedavisine yardımcı olabilir.

Aromaterapi

Aromatik bitkiler yüzyıllardır insanlara ve iç ortamlara güzel koku vermede ve kötü kokuların kamuflejında kullanılmışlardır. Ancak zamanla uzmanlar bu aromaların psikoloji üzerine çeşitli etkileri olduğu kadar terapötik özelliklerinin olduğunu da saptamışlardır. Aromaterapide kullanılan çeşitli yağlar ot, çiçek ve ağaçlardan elde edilir ve banyo, masaj ve soluma gibi yollarla kullanılır. Astım için önerilen yağlar Cedrus libani, Illicum anisatum, gül, 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. Astım da 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 adrenalin miktarını azaltmaktır. Kişi kendisine 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 temasa geçmenin ve onun kişinin yararına çalışmasını sağlamanın en direkt 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 metotla astımda olan otonomik dengesizliğin düzeltilebildiği varsayılmaktadır.

Meditasyon ve Yoga

Hem meditasyon hem de yoganın temelini eski doğu dinleri ve felsefesi oluşturmaktadır. Primer amaçları vücut ve akıl arasındaki uyum ve dengeyi sağlamaktır. Pek çok dinde meditasyonun mistik bir yönü vardır ve evrenle bü-

tünleşmeyi sağlamanın yolu olarak kabul edilir. Astımda olduğu gibi tresle ilişkili hastalıklarda etkin olacakları inancı vardır. Yoganın batılılaştırılmış şklinde 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) ekrarlanması ile sağlanır. Mantra çoğunlukla kişi için anlamı olmayan bir kelimedir. Çoğu kişi bunun bir öğretmen tarafından seçilmesi gerektiğine inanırken mantrasını kendi seçenler de vardır. Ayrıca **transdantal meditasyon**, **karbarcık meditasyonu** ve **obje meditasyonu** gibi daha az kullanılan teknikler de vardır.

Postür Düzeltme Terapisi (Alexander Tekniği)

Vücut postürünün sağlık üzerine önemli bir etkisi olduğu düşünölmekle birlikte çoğu insanda da postür bozuklukları olduğu bilinmektedir. Batıda en iyi bilinen postür düzeltme terapisi **Alexander tekniği**dir ve bulan kişi olan Avustralyalı aktör F.M. Alexander'ın adı verilmiştir. Solunumu büyük ölçüde düzelttiği için en çok astımda faydalı olacağı ileri sürölmektedir. Bu teknik uzman öğretmenler tarafından öğretilmektedir.

Psikolojik Terapiler

Aslında bu bölümde bahsedilen terapi yöntemlerinin pek çoğu temelle psikolojik terapidir. Ağır hava yolu hastalığı olan hastalara rehabilitasyon programları uygulanarak sosyalizasyon, motivasyon, kompliyans, anksiyete kontrolü ve gevşeme teknikleri (örneğin, müzikle veya şarkı söyleyerek) öğretilbilir (26). Bazen stres etkenlerini söylemek veya yazmak bile astımlı hastalarda yararlı olabilmektedir (27).

Marihuana

Kenevirde (Cannabis sativa) hazırlanan ve delta 9 tetrahidrokanabinol (delta 9 THC) içeren karışımlar, hoş bir his veren intoksikasyon etkisi oluşturmaktadır. Ondokuzuncu 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 gönüllü insanlar üzerinde araştırılmıştır. İki bağımsız araştırmacı grubu tarafından sağlıklı erkek gönüllülerde marihuana dumanının (%1-2.6 delta 9 THC konsantrasyonlarında inhalasyonunun) kısa etkili bronkodilatör cevap oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca, marihuananın yarattığı bronkodilatör cevabın nebülize betamimetik verildikten sonra gözlenenden daha fazla olduğu da bildirilmiştir (28,29). 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 metakolin ve egzersizle ortaya çıkarılan bronkospazmı hemen düzelttiği rapor edilmiştir (30).

Marihuananın bronş düz kasındaki dilatasyon etkisinin adrenerjik yolla olmadığı veya muskarinik antagonizmle ortaya çıkmadığı ya da izole insan bronş düz kası üzerine direkt etkilerinden kaynaklanmadığı gösterilmiştir. Marihuananın direkt sigara olarak içilmesi uygulamanın en basit ve en güvenilir yolu olmasına rağmen alışkanlık şeklinde toksik duman bileşenlerinin hava yolunda yoğun bir hasara yol açtığı ve esrar içicilerinde alveoler makrofaj fonksiyonlarının baskılandığı bildirilmiştir. Oral yolla da sadece orta derecede bronkodilatasyonla birlikte istenmeyen psikotropik ve kardiyovasküler etkiler ortaya çıktığı için aerosol şeklinde kullanımın terapötik avantajları araştırılmıştır. Bazı araştırmacılar delta 9 THC ile hazırlanan ölçülü doz inhalelerin kullanımında hastaların bir kısmında refleks bronkospazm saptarken, diğerleri refleks bronkospazm olmaksızın bütün hastalarda bronkodilatasyon belirlemişlerdir. Ayrıca, kullanımla ilişkili olarak ruh hali, davranış ve kardiyovasküler sistem 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 hücrelerde yer aldığı gösterilmiştir. Memeli dokuları iki endojen kannaboid ligand oluşturmakta ve bunlar reseptörlere bağlanarak bitkilerden elde edilen THC etkilerine benzer etkiler göstermektedir. Ayrıca, yeni bazı gözlemlere göre ise CB1 reseptörlerinin bronş dokusundaki postganglionik parasempatik sinir uçlarında bulunduğu açıklanmıştır. Bu gözlemler THC ve bununla ilişkili CB1 agonistlerinin eferent vagal sinir uçlarındaki reseptörleri uyararak parasempatolitik etkiyle bronşlarda lokal bronkodilatasyon oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Halen marihuanadan ilaç yapımı ve marihuana kullanımının legalleşmesi konusunda bundan ticari kazancı olan kişiler veya bağımlılar tarafından ulus-

lararası arenada sayısız kampanya yürütülmekte ve buna destek aranmaktadır. Çünkü delta 9 THC aynen sigaradaki nikotin gibi, bağımlılığı da yaratan maddedir. Marihuananın astım üzerine etkisi konusunda araştırmalar devam etmeli ancak bu madde ilaç olup legal olarak kullanıldığında ortaya çıkacak bir takım istenmeyen etkiler yönünden de dikkatli olunmalı, yararlı ve zararlı etkiler iyice değerlendirilip tartılarak bir sonuca varılmalıdır.

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 antijenleri yok eden görevli hücreleri çağıran antikoları yeterince üretememekte ve bu durumda daha agresif olan ve allerjik semptomlara neden olan mast hücrelerine iş düşmektedir. Bunun bir nedeninin de son yıllarda rafine gıdalara iyice bağımlı hale gelinmesi olduğu ileri sürülmektedir. Sonuçta diyet ve beslenme önlemlerinin astım ve allerjik rinit gibi bazı hastalıkların gelişmesini önleyeceği veya semptomlarının şiddetini azaltabileceği kabul edilmektedir. Konu ile ilgili uzmanlar süt ürünleri, şeker ve buğday ürünleri, rafine karbonhidratlar ve hayvan yağlarının 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 meyve ve sebzeler), folik asit (karaciğer, böbrek, nohut, portakal suyu, soya, ıspanak, brokoli, lahana, muz, diğer taze meyve ve sebzeler), çinko (yengeç, beyaz hindi eti, kırmızı et, midye) ve magnezyum (fındık, karpas, soya, yeşil yapraklı sebzeler)'dur.

İmmün sistemin fonksiyon görmesinde etkili elementlerden olan çinkonun gıdalarla gereğinden az oranda alınması ile astım hastalığının derecesi arasında ilişki bulunmuştur (31). Çinko en çok kırmızı ette olup, son yıllardaki kolesterol nedeniyle diyetler nedeniyle, bazı kişilerde eksikliği görülebilmektedir. Benzer durum diyetteki magnezyum ile de gösterilmiştir. Bilindiği üzere magnezyum da bronkodilatör etkili bir elementtir (32).

Bir probiyotik olarak kabul edilen **yoğurt** da iyi bir immünmodülatuar gıda olarak kabul edilebilir. Yakın zamanda yapılan bir araştırma ile günde 450 g yoğurt tüketen kişilerin lenfositlerinden beş misli fazla interferon-gama (IFN- γ) salındığı görülmüştür. IFN- γ 'nın IgE sentezini inhibe ettiği düşünülürse, yoğurdun IgE yüksekliği ile karakterize astım üzerine etkili olduğu kabul edilebilir.

Natüropati

Natüropati çok eski bir yöntemdir ve Hipokrat'a kadar uzanan bir geçmişine sahiptir. Natüropatistler doğanın hastalığın iyileştiricisi olduğuna ve semptomların vücudun içindeki herhangi bir dengesizliğe savaştığını 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 meyve ve sebze sularının alındığı iki-üç 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 çalışmalarını tavsiye edilir. Bu konuda da herhangi bir bilimsel kanıt yoktur.

İklim Tedavisi

Astımlıların doktorlarına sıkça sordukları bir soru da; hangi iklimde daha sağlıklı olacaklardır. 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, muhtemel ev tozu akarlarına allerjik kişilerdir. Akar allerjik olan hastalar bu değişimi çok çabuk fark etmektedir. Ancak günümüz koşullarında bu yöntemi bir tedavi biçimi olarak önermek gereksizdir. Orta Asya ülkelerinden bu konu ile ilgili olumlu görüş bildiren araştırmalar vardır (33).

Alternatif Tıptan Alternatif İlaçlara

İnsanlık tarihi boyunca astımın tedavisinde sayısız ilaç ve kimyasal madde kullanılmıştır. Ma Huang'dan elde edilen efedrin ve psödoefedrin astım tedavisinde saf ilaçlar olarak kullanılmıştır. Ancak etki zayıftı ve taşifilaksi kısa sürede geliyordu. 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 sod-

yum kendisi de bir astımlı olan araştırmacı R. Altouyan tarafından, bir bitkiden elde edilmiştir. Metilksantinlerin çay ve kahvede bulunuşunu fark edenler yine astımlılardır. Sonuçta binlerce yılın tecrübeleri hala insanoğluna yeni tedavi imkanları sunabilmektedir. Günümüzde bu tecrübelerin ışığında geliştirilen yeni tedavi yöntemlerinin bazılarının (örneğin; inhalasyonla verilen lido-kain, meksiletin gibi lokal anestetiklerin, heparin ve furosemidin ve özellikle magnezyum sülfatın) astımda yararlı olacağı çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir (32,34,35).

Alternatif ve Tamamlayıcı Tedavilerin Yan Etkileri Var Mıdır?

Bu yöntemlerin kullanımının popülerleşmesi ve yaygınlaşması ile birlikte birçok yan etki bildirilmeye başlanmıştır (36). Bitkisel ilaçlarla allerjik kontakt dermatitten 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 birçok pnömotoraks, kardiyak tamponad, spinal zedelenme, infeksiyonlar, hepatit ve bakteriyel endokardit bildirilmiştir. Ayrıca kalp, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri ile bazı reçetelerin karsinojenik içerik taşıdığı görülmüştür. Ciddi diyet uygulamaları sonucunda özellikle çocuklarda "Kwashiorkor"a varan beslenme bozuklukları bildirilmiştir.

Sonuç olarak; astım tedavisinde yüzyıllardır çok sayıda AT yöntemi kullanılmıştır ve halen kullanılmaktadır. Medya aracılığı ile sık sık bunların yeni fakat bilimsel olmayan ama bir o kadar da etkileyici olan çeşitleri halka duyurulmaktadır. Astım tedavisinde AT yöntemleri hekimlerce gözardı edilmemelidir. Çoğu plasebo mekanizmasıyla etki ediyor gibi görünen bu kadar çok seçeneğin olması özellikle astım tedavisiyle uğraşan hekimleri bu konuyu iyi bilmeye ve belki de bazılarını bilimsel bir şekilde plasebo terapisi olarak konvansiyonel tedaviye eklemeye itmektedir. Öyleyse 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. Prevalance 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. Donnely WJ, Spykerboer JE, Thong YH. Are patients who use alternative medicine dissatisfied with orthodox medicine? *Med J Aust* 1985;142:53.
4. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Iskandarani A ve ark. Alternative and complementary medicine for asthma. *Thorax* 1992;47:762.
5. Orhan F, Şekerel BE, Kocabaş CN ve ark. Complementary and alternative medicine in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:611-5.
6. 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;339:1013-20.
7. Ziment I, Tashkin DP. Alternative medicine for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:603-14.
8. Watkins AD. The role of alternative therapies, in the treatment of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1994;24:813-25.
9. Karakoca Y, Demir AU, Kısacık G ve ark. Speleotherapy in asthma and allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 1995;25:666.
10. 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.
11. Pagano R, Negri E, Decarli A, La Vecchia C. Coffee drinking and prevalence of bronchial asthma. *Chest* 1988;94:386-9.
12. Schwartz J, Weiss ST. Caffeine intake and asthma symptoms. *Ann Epidemiol* 1992;2:627-35.
13. Lewith GT, Watkins AD. Unconventional therapies in asthma: An overview. *Allergy* 1996; 51:761-9.
14. Lane DJ, Lane TV. Alternative and complementary medicine for asthma. *Thorax* 1991;46:787-97.
15. Renaud CI, Pichette D. Chiropractic management of bronchial asthma: A literature review. *J Chiropractic* 1990;27:25-6.
16. Ziment I. Alternative therapies for asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1997;3:61-71.
17. Morgan P. *Natural Remedies for Allergies*. Spain: Paragon, 1998.
18. But P, Chang C. Chinese herbal medicine in the treatment of asthma and allergies. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996;14:253-69.
19. Japanese Society for Allergology. Guidelines for the diagnosis and management of bronchial asthma. *Allergy* 1995;50(Suppl):16-22.
20. Watanabe K, Tamaru N, Takihara H, Yoshida M. Syosaiko-to and 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.

21. Kleijnen J, Ter Riet G, Knipschild P. Acupuncture and asthma: Review of controlled trails. *Thorax* 1991;46:799-802.
22. Jamison JR, Leskevec K, Lepore S, Hannan P. Asthma in a chiropractic clinic: A pilot study. *J Aust Chiropractors Assoc* 1986;16:137-43.
23. 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.
24. Reilly D, Taylor MA, Beattie NGM ve ark. Is evidence for homeopathy reproducible? *Lancet* 1994;344:1601-6.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Tashkin DP, Shapiro BJ, Lee EY. Effects of smoked marijuana in experimentally induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1975;112:377-86.
31. Keen CL, Gershwin ME. Zinc deficiency and immune function. *Ann Rev Nutrition* 1990;10:413-31.
32. Meral A, Çoker M, Tanaç R. Inhalation therapy with magnesium sulphate and salbutamol in bronchial asthma. *Turk J Pediatr* 1996;38:169-75.
33. Brimkulov NN. Alpine climatotherapy of asthmatic patients. *Soviet Arch Int Med* 1991;63:214-20.
34. Baker JC, Tunnecliffe WS, Duncansson RC, Ayres JG. Dietary antioxidants and magnesium in type I brittle asthma: A case control study. *Thorax* 1999;54:115-8.
35. Ceyhan BB, Çelikel T. Effect of inhaled heparin on adenosine-induced bronchial hyperreactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35:208-13.
36. Niggeman B, Grüber B. Side-effects of complementary and alternative medicine. *Allergy* 2003;58:707-16.

Ülkemizde Astım Tanı ve Tedavisindeki Yanlış Uygulamalar

Prof. Dr. A. Fuat KALYONCU

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

Bronş astımı, göğüs ve allerji hastalıkları günlük pratiğinde en sık karşılaşılan birkaç hastalıktan birisidir. Bazı günler günlük polikliniğin yarıya yakını bu grup hastalar oluşturmaktadır. Hastalığın tanısı genellikle anamneze dayalı ve çok da zor olmamakla birlikte, bir grup hastada önemli tanı ve tedavi sorunları yaşanmaktadır. Nefes darlığının, hırıltılı solunum ve öksürükle birlikte olduğu klasik tablolarda, hastalar zaten kendileri teşhislerini koyarak gelmektedir. Sorun öksürük gibi tek semptomu olan, beraberinde başka kronik vasıfta hastalıkları bulunan ve tedaviye yeterli yanıt vermeyen hasta gruplarında ortaya çıkmaktadır. Bu açıdan bakıldığında ülkemiz astım pratiğinde önemli boyutta sorunların da olduğu kabul edilmelidir.

1. Hasta astımlı, ama tanısı yanlış

Bu durum giderek daha az görülmektedir. Son yıllarda üzerinde en çok eğitim çalışması yapılan hastalıklardan birisi astımdır. Başta göğüs hastalıkları alanı olmak üzere birçok tıp branşında sayısız astım eğitim toplantısı yapılmıştır. Astım konusunda Toraks Derneği öncülüğünde 1996 ve 2000 yıllarında iki ayrı konsensus raporu yayınlanmış ve yurt genelinde dağıtılmıştır (1,2). Bu raporlara internet yoluyla da ulaşmak mümkündür. Ancak hala en çok karıştırılan tanılar; **kronik obstrüktif akciğer hastalığı** ve **bronş hiperreaktivitesi (BHR)**'dir. Daha sonra **nonspesifik bronşit** tanısı gelmektedir.

Bu durumun bir diğer önemli nedeni de; bazı hastaların astımdan fobik dedecede korkmasını gören hekimin, bilerek hastayı rahatlatmak amacıyla, buna benzer bir başka tanı koymasıştır. Spastik bronşit, obstrüktif bronşit, allerjik

bronşit, müzmin bronşit gibi tanılar sık kullanılan **paravan** isimlerdir (3). Ayrıca, yine bu amaçla sıkça **astım başlangıcı** tanısı da konmaktadır.

2. Tanı astım, ama hasta astımlı değil

Bu durum en sık; **kalp yetmezliği, akciğer ve hava yolunun kendisine ait diğer hastalıklar (örneğin; reaktif hava yolu disfonksiyonu sendromu vs.) ve psikojenik nedenler** dolayısıyla ortaya çıkmaktadır. Kardiyak astım aslında anamnez ve fizik muayene ile bir dereceye kadar kolayca ayırt edilecek bir hastalıktır. Akciğer grafisindeki kardiyomegali, Kerley B çizgileri, plevral efüzyon ve oskültasyonda bazallerde duyulan ince raller tipiktir. Elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO)'nin ayırıcı tanıdaki yeri sınırlı ve değerlendiren kişiye göre epeyce farklılık gösterir (4,5). Kalp yetmezliğinde klinik tabloya eşlik edebilen BHR'yi, sadece solunum fonksiyon testleriyle astımdan ayırt etmek mümkün olmayabilir. Akciğer ve hava yolunun kendine ait hastalıkları ayrıntılı bir göğüs hastalıkları muayenesi ile aydınlatılabilir. Psikojenik nedenleri (örneğin; vokal kord disfonksiyonu, depresyon vs.) ayırt etmek bazen oldukça zor olmaktadır. Birçok astımlının da, astımına ek bazı psikolojik sorunları olabileceği unutulmamalıdır.

Bu bölümde tartışılması gereken önemli bir başka tanı da **bronş hiperreaktivitesidir**. Genellikle viral bir üst solunum yolu infeksiyonu gibi geçici bir nedenle ortaya çıkan BHR, normalde dört-altı hafta içerisinde spontan olarak düzelmektedir. Ancak bu hastaların da bir bölümü astım tanısı almakta ve uzun süren çeşitli tedaviler uygulanmaktadır. Gerçekten de bazen bu durumu

Tablo 59. Ülkemizdeki astım tanısı ve tedavisindeki yanlış uygulamaların nedenleri.

- Hasta astımlı, ama tanısı yanlış
- Tanı astım, ama hasta astımlı değil
- Hasta astımlı, ama tedavisi uygun ve/veya yeterli değil
- Hasta astımlı, eğitilmiş, tedavisi doğru ama gene sorunlar olabilir
- Hasta baştan itibaren eksik değerlendirilmiştir
- Doktorların farklı branşlarının farklı tedavi yaklaşımları önemli
- Gereksiz yasaklar
- Astımın ve ilaçların komplikasyon ve yan etkileri önemlidir
- Sosyal sorunlar

hafif veya orta derece persistan astımdan ayırmak oldukça zordur. Herkes tarafından kabul görmeyen ve tartışmalı bir tedavi yöntemi olan aşı tedavisine (allerjen immünoterapisi) iyi yanıt veren hastaların, genellikle bu grup olduğu, günlük pratikte sık karşılaşılan bir durumdur. BHR'nin toplumun %20-40'ında olduğu göz önüne alınırsa, bu durumun önemi anlaşılacaktır.

3. Hasta astımlı, ama tedavisi uygun ve/veya yeterli değil

Astım takibinde en sık yapılan hata, hastanın yanlış veya yetersiz tedavi ile yaşamını sürdürmesidir. Doktor yeterli tedavi verdiği zannetmekte, hasta da alabileceği azami tedavinin verilen olduğunu düşünmektedir. Bu nedenle kontrollerde hasta ayrıntılı olarak sorgulanmamakta ve hasta da yakınmalarını dile getirmemektedir. Hasta efor dispnesini, noktürnal astımını, öksürmesini ve sık sık bronkodilatör ilacını kullanmayı kanıksamıştır. Üzerine gidilmiyip sorgulanmazsa, atak yaşamadığı sürece belirgin şikayeti olmadığını söyleyebilir. Hastanın tedavisi zamanla (sadece kısa sürede rahatlatan) bronkodilatör tedaviye dönebilir (6,7). Hasta verilen ilacı usulüne uygun ve düzenli kullanmıyor olabilir. İlaçları eksik dozda alabileceği gibi çok ve yüksek dozda da alabilir. Çözüm her astımlının hastalığı konusunda eğitilmesidir (8). Mümkünse her hasta hem bir **eğitim toplantısına** katılmalı hem de evde açıp bakabileceği bir eğitim kitabı olmalıdır (9). İmkan olduğu takdirde, astım için heyet raporu verilen her hastanın, rapor öncesi, zorunlu bir eğitime tabi tutulması çok yararlı olacaktır. Bu yöntem bugün bazı kliniklerimizde başarıyla uygulanmaktadır. Avrupa'da bazı ülkelerde astım tanısı konan hastalar, ücreti sağlık sisteminden ödenmek üzere bir haftalık (veya en azından birkaç günlük) özel bir **astım okuluna** katılmaktadır. Eğitilmiş bir hasta ülke ekonomisi için de ucuza malolan bir hastadır.

Tedavideki bir diğer sorun **aşı tedavisi** (allerjen immünoterapisi) konusudur. Etki mekanizmasından sonuçlarına kadar tamamen tartışmalı bir konu olup, bazı meslektaşlarımız tarafından hastalara tek tedavi yöntemi şeklinde tanıtılmaktadır. Ender olarak ölüme kadar varan yan etkileri nedeniyle bazı ülkelerde kullanımı kısıtlanmıştır. Ülkemizde ise maalesef istismar boyutunda kullanıldığı bir gerçektir (10,11). Eğer yapılmasının yarar verebileceği düşünülüyorsa, **sadece allerji hastalıkları uzmanı** tarafından, hastaya riskleri anlatılarak ve elinden yazılı bir onayı alındıktan sonra denenebilir (2). Hasta yarar görmüyorsa birinci yılın sonunda kesilmelidir. Kanaatimce bu tedavi yönteminin günümüzde tartışmasız olarak kullanıldığı tek hastalık, arı allerjisidir. Enjeksiyonlar tercihan bir hastanenin allerji kliniğinde uygulanmalıdır. Günlük pratikte ellerinde, üzerinde hiçbir bilgi olmayan küçük ilaç şişeleriyle dola-

şan birçok hasta ile karşılaşmaktadır. Bunlar enjeksiyonlarını rastgele bir yerde yaptırmakta ve enjeksiyon sonrasında gerektiğinde müdahale imkanı olacak bir gözetime tabi tutulmamaktadırlar. Kanuni olarak Sağlık Bakanlığı uzmanlık tüzüğüne göre yalnızca göğüs hastalıkları, iç hastalıkları ve çocuk hastalıkları uzmanları allerji ihtisası yapabilirler ve allerji uzmanı olduktan sonra bu tedavi yöntemini uygulayabilirler. Ülkemizde bazı immünoloji kliniklerinde de bu yöntem uygulanmaktadır.

4. Hasta astımlı, eğitilmiş, tedavisi doğru ama gene sorun var

Hastalar aileleri ve yakınları tarafından etkilenmektedir. En önemli sorunlar **kortikofobi** ve **alternatif tedavi** baskılarıdır (12,13). Düzenli bir tedaviye alınan hasta, iyileşince kortikofobi nedeniyle kullandığı ilacı bırakmaktadır. Özellikle hanımlar **hirsutizm** ve **kilo alma** ile korkutulmaktadır. Bazen iyi bir eğitim dahi gazete, televizyondaki yanlış haberler ve komşu tavsiyeleriyle başa çıkamamaktadır. Doktorlar alternatif tıp konusunda yeterli bilgi sahibi olmadıkları için, hastaların sorularını doyurucu olarak yanıtlayamamaktadır. Bu güvensizlik ortamı bazı hastaların tedavilerini keserek akupunktur, mağara tedavisi, bıldırcın yumurtası veya bitkisel ilaçlar gibi yöntemlere yönelmelerine zemin hazırlayabilir. İlaç bedelini kendileri ödeyen sosyal güvencesiz hastalar da ekonomik nedenlerle alternatif tıba kayabilir.

Yurt dışında yaşayan vatandaşlarımız tatile gelirken hasta yakınlarına hediye olarak ilaç getirmektedir. Bu şekilde gereksiz ilaç kullanan, aynı ilacı iki farklı isimle ve çift doz olarak kullanan, sürekli yurt dışından ilaç getiren hastalar da bulunmaktadır. Bazı maddi durumu çok iyi olup da mutlaka yurt dışından [özellikle Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nden] ilaç getiren hastaların ellerinde zaman zaman çok eski model, müzeli ama hala ABD'de kullanılan ilaçlara da rastlanmaktadır.

5. Hasta baştan itibaren eksik değerlendirilmiş olabilir

Hasta kayıtlarında mutlaka yaşam koşulları, sigara öyküsü, iş ortamı, atopik durumu ve diğer hastalıkları, hayvan teması, antiastım ilaçların yan etkileri ve analjezik allerjisi gibi konular sorgulanmalı ve kaydedilmiş olmalıdır. İlaç allerji/intoleransı varsa mutlaka o alanda güvenli alternatifler bulunmalıdır. Bu nedenle hasta her başvurusunda, adı geçen risk faktörleri açısından tekrar değerlendirilmelidir.

6. Doktorların farklı branşlarının farklı tedavi yaklaşımları

Astım esasen anamnez ve fizik muayene ile tanı koyulan ve izlenebilen bir hastalıktır. İlk muayene sonrası kontrollerinde genellikle basit solunum fonk-

siyon testi ve/veya kendi "Peak Expiratory Flow (PEF)" ölçümleri yeterlidir (14). Daha önce bir kardiyoloji veya gastroenteroloji muayenesinden geçen bir hasta için ne yazık ki astım muayenesi **doyurucu** olmamaktadır. EKO, EKG, anjiyo, kateter, ultrasonografi, endoskopi veya biyopsi gibi tanı yöntemleri bekleyen hasta, sadece bu basit tetkik karşısında (o da doktoru isterse) **hayal kırıklığına** uğramaktadır. Bu durum hastaya izah edilmelidir. Anamnezin yeterince yol gösterici olduğu hastalara, allerji tetkiklerinin veya bilgisayarlı akciğer tomografilerinin gereksizliği anlatılmalıdır (15). Bu durum hasta kompliyansı açısından çok önemlidir.

En yüz güldürücü tedavi sonuçları muhtemelen pediatri uzmanları tarafından alınmaktadır, çünkü çocuk astımlıların önemli bir bölümü zamanla spontan remisyona girmektedir. Tıbbi tedaviye alternatif veya ilave olarak **aşı tedavisini** önerme, en sık pediatrist ve allerji uzmanları arasında görülmektedir (11). Allerji uzmanları tanıda deri prick testleri ve serumda bazı allerjenlere özgü spesifik IgE tetkiklerini sık (bazı yerlerde rutin) olarak istemektedir. Göğüs ve iç hastalıkları uzmanları ile pratisyen hekimler genellikle fazla tetkik istemeden hastaya tıbbi tedavi verme eğilimindedirler (11). Üniversite ve eğitim hastanelerinde yapılan tetkikler ise genellikle veri kaydedilmesi ve araştırmalar nedeniyle. Astımlı hastaların önemli bir bölümü önceden septum deviasyonu, sinüzit, tonsillektomi veya polipektomi ameliyatları olmuştur. Hastaların bu ameliyatlardan ne oranda yararlandığı konusu ise **tartışmalıdır**. Kulak-burun-boğaz (KBB) kliniklerinden sıkça ve liberal olarak reçete edilen "dekonjestan ± antihistaminik" preparatları da astımlılarda semptomları arttırabilmektedir.

7. Gereksiz yasaklar

Günlük pratikte bazı meslektaşlarımızın hastalara başta aspirin olmak üzere tüm ağrı kesici ve antiromatizmal ilaçları, spor yapmayı, elektif ameliyatlara ve bazen hamileliği yasakladığı görülmektedir. Bu durum birçok hastanın tıbbi güvenini sarsmakta, kompliyansını olumsuz etkilemekte ve sonuçta alternatif tedavilere eğilim gösterilmektedir. Astımlıların eğer ilaç intoleransları varsa, gerekli incelemelerle her zaman emniyetli bir alternatif bulunabilir (16,17). Yeterli bir tedavi ile spor yapabilir ve evlenip çocuk sahibi olabilirler. Gıda düzenlemeleri belki sadece çok küçük oranda bir grup hastaya önerilebilir. Hastalar gereksiz yasaklamalar yerine, normal sosyal hayatlarını yaşamaya özendirilmelidir.

8. Astımın ve ilaçların komplikasyon ve yan etkileri önemlidir

Bu konu **astıma ve ilaçlara bağlı komplikasyonlar** şeklinde iki başlık altında irdelenmelidir. Tedavi edilmeyen birçok astımlının kan basıncı yüksek olup, yeterli bir astım tedavisi ile kan basınçları normal sınırlar içine geri çekilmektedir. Bu nedenle astımlıların **hipertansiyon** tanılarında şüpheyle yaklaşmak gerekir. Bazen kontrolsüz hipertansif hastaların da nefes darlığı ve retrosternal baskı ile başvurduğunu unutmamak gerekir. Kronik öksürük birçok hastada inguinal, umbilikal ve disk hernisine yol açabilir. Özellikle hanımlar öksürüğün kendisinden çok **inkontinans**tan yakınmaktadır (18). Öksüren hanımların üçte ikisinin inkontinansı vardır ve uygun bir tedavi ile 10 gün içinde düzelirler. Osteoporoz, spontan kot fraktürü, intraorbiküler hemoraji diğer sık görülen komplikasyonlardır.

İlaç yan etkileri de sık görülmekte ancak yeterince sorgulanmamaktadır. Betamimetikler sıklıkla tremor, taşikardi, baş ağrısı ve adale krampları yapar. Özellikle baş ağrısı ve kramplar hem hasta hem de doktorların ihmal ettiği önemli konulardır. Uykusuzluk metilksantinler ve betamimetiklerde görülebilmektedir (19).

9. Sosyal sorunlar

Bu başlık altında çeşitli sorunların yaşandığı görülmektedir.

a. İlaç fiyatları yüksektir, artmaya devam etmektedir. Sosyal güvencesi olmayan hastalar zor durumdadır. Hastalara aynı etkili, kullanabileceği en ucuz ilaç yazılmalıdır. İnhaler kullanabilen bir hastaya kuru toz tipi ilaç yazılmamalıdır. Uzun etkili betamimetik ilaçlar oldukça pahalı olup, alternatif olarak oral yavaş salınımlı kısa etkili betamimetik tabletler veya teofilin önerilmelidir.

b. Bazı özel sağlık sigortaları astım harcamalarını karşılamamaktadır. Bu durum düzeltilmelidir.

c. Astımı olan hastalara ilaç raporu verilmeli, verilmeden önce hastanın zorunlu olarak bir eğitim toplantısına katılması sağlanmalıdır.

d. Nedense bazı acil servislerde astımlı hastalar önemsenmediği hissine kapılmaktadır. Bunda en büyük hata doktorların ve sağlık personelinin yanlış davranışlarıdır. Hastaların bir kısmı ayrıntılı muayene edilmeden hemen **klasik bir astım serumu** takılmaktadır. Astıma bağlı mortalitenin henüz azaltılmadığı akıldan çıkarılmamalıdır.

e. Hastaların ilaçları, tercihan kullanabildiği bir tek, aynı inhaler yöntemi ile verilmelidir. Günlük pratikte sık olarak elinde, steroidi turbuhaler, uzun etkili betamimetikliği diskhaler ve kısa etkili betamimetikliği sprey olan hastalarla karşılaşılmaktadır. Hasta kullanabildiği sürece tüm ilaçları (karışıklığa meydan vermemek için) aynı ve en ucuz yöntemle almalıdır. Bu türde reçetelerin yazılmasında ne yazık ki bazı ilaç firmalarının da olumsuz özendirici rolleri bulunmaktadır. Bu tür lokal ilaçları rahatlıkla kullanan hastaların evlerine **nebülizatör** cihazı verilmemelidir. Hastalar bu cihazın kolaylığına kapılarak, ilaçları gereğinden yüksek dozda ve hijyenik olmayan koşullarda alabilir.

Sonuç olarak; ülkemizde astım pratiğinde gerçekten bazı sorunlar yaşanmaktadır. Burada dile getirilmeyen başka sorunlar da olabilir. Bu sorunların çoğu zaman içinde sürekli mesleki eğitim ve sosyal koşulların düzelmesiyle çözülecektir.

KAYNAKLAR

1. Toraks Derneği Bronş Astımı Grubu. Bronş astımı tanı ve tedavi ilkeleri. İstanbul, 1996.
2. Ulusal astım tanı ve tedavi rehberi (Koordinatör Toraks Derneği). Toraks Dergisi 2000;1(Ek 1).
3. Kalyoncu AF. Epidemiyoloji. Kalyoncu AF, Türkteş H (editörler). Ulusal Verilerle Astma. Ankara: Kent Matbaası, 1999:8-38.
4. Öztürk S, Kırıl F, Dodurgalı F, Poluman A. Kriz dışı astmatiklerde radyolojik bulgular. Göğüs Hast Arş Derg 1995; (özel sayı):35-7.
5. Kadı H, Şahin Ü, Ergin H ve ark. Astma şiddeti ile elektrokardiografik bulgular arasındaki ilişki. Solunum Hast 1998;9:1-4.
6. Şekerel B, Saraçlar Y, Öneş Ü ve ark. Astma bakış: Hekimler, çocuk hastalar ve çocuk hastaların yakınları. Allerji-Astım 2000;2:49-56.
7. Gemicioğlu B (editör). Astım algılama değerlendirmesi. İstanbul: ARGOS İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş., 2000.
8. Akkaya E, Yılmaz A, Ece F ve ark. Effects of patient education to the life quality in asthma patients: 3 years experience. European Respiratory Society yıllık kongresi, Berlin-Almanya, 20-24 Eylül 1997. Eur Respir J 1997;10(Suppl 25):194.
9. Kalyoncu AF (editör). Bronş Astması (genişletilmiş ikinci basım). Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları No: 4. Ankara: Kent Matbaası, 1996.
10. Kalyoncu AF. A prospect on immunotherapy from Turkey. Clin Exp Allergy 1995; 25:380-1.
11. Bavbek S. Tanı ve tedavi. Ulusal verilerle astma. Kalyoncu AF, Türkteş H (editörler). Ankara: Kent Matbaası, 1999:90-155.

12. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Iskandarani A ve ark. Alternative and complementary medicine for Bronchial Asthma in Turkey. *Thorax* 1992;47:762.
13. Kalyoncu AF. Astmalı hastaların alternatif tedavi eğilimleri. *Astma Kliniği*. Ankara: Kent Matbaacılık, 1997:152-6.
14. Oğuzülgen İK. Astımın tanı ve tedavisinde peak flow metrenin yeri. *Toraks Dergisi* 2000;1:69-75.
15. Osma E, Çımrın AH, Manısalı M ve ark. Bronşial astmadaki patolojik değişimlerin gösterilmesinde yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin yeri. *Dokuz Eylül Üniv Tıp Fak Derg* 1994;8:26-32.
16. Kalyoncu AF, Karakaya G, Şahin AA, Barış Yİ. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. *Allergy* 1999;54:428-35.
17. Karakaya G, Kalyoncu AF. Clinical features of antibiotic allergy/intolerance in Ankara. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 2000;6:103-6.
18. Kalyoncu AF, Kısacık G, Çöplü L, Şahin AA, Barış Yİ. Stress incontinence and sexual life: Occult problems of the female asthmatics. *Türk J Med Sci* 1997;27:243-6.
19. Kısacık G, Selçuk T, Kalyoncu AF, Barış Yİ. Clinical characteristics of adult asthmatics in Ankara. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 1998;4:66-70.

DİZİN

A

Akupunktur (bakınız alternatif ve tamamlayıcı tedaviler)

Alfa-1 adreno reseptör antagonistleri (bakınız hipertansiyon)

Alfa-2 adreno reseptör antagonistleri (bakınız hipertansiyon)

Allerji, 25

Allerjenler, 26

Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), 297

ABPA patogenezi, 304

ABPA tedavisi, 310

Allerjik *Aspergillus* sinüziti, 299

Aspergilloma, 299

Hipersensitivite pnömonisi, 299

IgE bağımlı astım, 298

İnvaziv aspergillozis, 298

Kronik nekrotizan pnömoni, 299

Alternatif ve tamamlayıcı tedaviler, 327

Akupunktur, 330

Aromaterapi, 333

Bitkisel tedaviler, 329

Diyet ve beslenme, 336

Hipnoterapi, 333

Homeopati, 332

İklim tedavisi, 337

Mağara tedavisi, 330

Marihuana, 334

Masaj tedavisi, 332

Meditasyon ve yoga, 333

Natüropati, 337

Postür düzeltme tedavisi, 334

Refleksoloji, 332

Relaksasyon ve egzersiz, 333

Spinal manüplasyon, 331

Vizualizasyon, 337

Amiodaron, 162

Anafilaksi, 91

Analjezik allerji/intoleransı, 101

İlaç ile desensitizasyon, 111

İlaç testleri, 109

Klinik, 104

Samter sendromu

(analjezik duyarlı astım), 105, 205

Sıklığı, 101

Analjezik duyarlı astım (bakınız analjezik allerji/intoleransı)

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, 112, 143, 162

Anne sütü (bakınız hijyen hipotezi)

Antikolinerjikler, 196

Antroposofik yaşam (bakınız hijyen hipotezi)

Aromaterapi (bakınız alternatif ve tamamlayıcı tedaviler)

Astım okulu, 343

Aşı tedavisi (bakınız immünoterapi)

AT1 reseptör antagonistleri (bakınız hipertansiyon)

Atopi, 25

Atopik dermatit, 209

Astım ilişkisi, 215

Tedavi, 216

Atopik marş, 26, 90

B

Besin allerjisi, 79

Oral allerji sendromu, 86

Oral tolerans, 82

Patogenez, 81

Beta-bloker, 112, 134, 159

Betamimetikler, 180, 196

Bitkisel tedaviler (bakınız alternatif ve tamamlayıcı tedaviler)

Bronş hiperreaktivitesi (BHR), 13

Genetik, 14

İnflamasyon, 15

Ölçümü, 18

Rinit ve BHR (bakınız rinit)

Testler, 19

Bunaltı bozuklukları (bakınız psikiyatrik yaklaşım)

C

CD4 hücreler, 30

CD8 hücreler, 30

Churg Strauss Sendromu, 105, 285

Cinsel yaşam ve astım, 277

D

Depresyon (bakınız psikiyatrik yaklaşım)

Desensitizasyon (ilaç ile), 111

Diyet ve beslenme (bakınız alternatif ve tamamlayıcı tedaviler)

Dispne ayırt etme indeksi, 158

Diüretikler (bakınız hipertansiyon),

Doğum ve astım, 269

E

Endotoksin (bakınız hijyen hipotezi)

Eozinofili, 33

Evcil hayvan besleme (bakınız hijyen hipotezi)

G

Gastroözefageal reflü, 119

Astım ile ilişkisi, 123

Gastroözefageal reflü hastalığı, 119

Tanı, 126

Tedavi, 128

Gebelik, 261

Glokom (bakınız göz hastalıkları ve astım)

Göz hastalıkları ve astım, 219

Glokom, 227

Göz ilaçlarının akciğere yan etkileri, 229

Katarakt, 226

Kortikosteroidlerin oküler yan etkileri, 226

Koryoretinopati, 229

Oküler allerji, 219

H

Hijyen hipotezi, 55

Aile faktörü, 57

Anne sütü, 63

Antroposofik yaşam, 62

Endotoksin, 68

Evcil hayvan besleme, 61

İnfeksiyonlar, 65

İntestinal mikroflora, 64

Kreşler, 58

Parazitler, 66

Şehir yaşamı, 59

Tüberküloz ve BCG, 66

Hipersensitivite, 25, 80

Hipertansiyon, 133, 346

AT1 reseptör antagonistleri, 144

Diüretikler, 142, 155, 163

Kalsiyum kanal blokerleri, 142

Kombine alfa ve beta adrenerjik reseptör blokerleri, 141

Selektif alfa-1 adreno reseptör antagonistleri, 140

Selektif alfa-2 adreno reseptör antagonistleri, 141

5-hidroksitriptamin (5-HT) modifiye ediciler, 145

Hipnoterapi (bakınız alternatif ve tamamlayıcı tedaviler)

Homeopati (bakınız alternatif ve tamamlayıcı tedaviler)

Hormon replasman tedavisi (HRT) ve astım, 275

İ

İklim tedavisi (bakınız alternatif ve tamamlayıcı tedaviler)

İmmünoterapi, 343

İnfeksiyonlar (bakınız hijyen hipotezi)

İnkontinans ve astım, 277, 346

İntestinal mikroflora (bakınız hijyen hipotezi)

İnterlökin-4, 30, 34, 69

İnterlökin-5, 31, 34, 69

K, L

Kalp yetmezliği, 155

Kardiyak astım, 156

Katarakt (bakınız göz hastalıkları ve astım)

Kortikosteroidler, 180, 241

Koryoretinopati (bakınız göz hastalıkları ve astım)

Kreşler (bakınız hijyen hipotezi)

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), 44, 315

Lökotrien antagonistleri, 196

M

Mağara tedavisi (bakınız alternatif ve tamamlayıcı tedaviler)

Masaj tedavisi (bakınız alternatif ve tamamlayıcı tedaviler)

Marihuana (bakınız alternatif ve tamamlayıcı tedaviler)

Meditasyon (bakınız alternatif ve tamamlayıcı tedaviler)

Menopoz, 271, 273

Menstrüel siklus ve astım, 273

Migren, 199

Migren ve astım ilişkisi, 203

Pulmoner migren, 204

N

Natüropati (bakınız alternatif ve tamamlayıcı tedaviler)

Nazal polipozis, 49

Cerrahi tedavi, 51

Görülme sıklığı, 49

Preoperatif değerlendirme, 50

Noktürnal astım, 187

O

Obstrüktif uyku apne sendromu, 193

Osteoporoz, 237

Astımda steroid ve osteoporoz, 244, 275

P

Parazitler (bakınız hijyen hipotezi)

Psikiyatrik yaklaşım, 169

Bunaltı bozuklukları, 176

Depresyon, 178

Stres teorisi, 174

Yüksek riskli astımlılar, 179

Postür düzeltme tedavisi (bakınız alternatif ve tamamlayıcı tedaviler)

Pulmoner migren (bakınız migren)

R

Refleksoloji (bakınız alternatif ve tamamlayıcı tedaviler)

Relaksasyon ve egzersiz (bakınız alternatif ve tamamlayıcı tedaviler)

Rinit, 39

Astım ve rinit, 41

KOA ilişkisi, 44

Rinit ve BHR, 40

Sinüs ilişkisi, 42

S, Ş

Samter sendromu (bakınız analjezik alerji/intoleransı)

Sırt ağrısı, 237, 245

Akut sırt ağrısı, 246

Kronik sırt ağrısı, 247

Sirkadyen ritm, 188

Spinal manüplasyon (bakınız alternatif ve tamamlayıcı tedaviler)

Stres teorisi (bakınız psikiyatrik yaklaşım)

Şehir yaşamı (bakınız hijyen hipotezi)

T

Teofilin, 180, 196

Th1 fenotipi, 56

Th2 fenotipi, 28, 56

Tüberküloz ve BCG (bakınız hijyen hipotezi)

V, Y

Vizualizasyon (bakınız alternatif ve tamamlayıcı tedaviler)

Vokal kord disfonksiyonu, 279

Yoga, 184, 333

ISBN: 975-6986-79-4

bilimsel tıp
 yayınevi