



BRONŞ ASTMASI

Editör : Prof. Dr. Y. İzzettin Barış

Prof. Dr. Mustafa Artvinli
Doç. Dr. Yılmaz Başer
Prof. Dr. Ülkü Bayındır
Prof. Dr. Tuğrul Çavdar

Doç. Dr. Turgay Çelikel
Prof. Dr. Müzeyyen Erk
Doç. Dr. Feyza Erkan
Prof. Dr. M. Levent Erkan
Dr. Fuat Kalyoncu

Prof. Dr. Mustafa Özesmi
Prof. Dr. Olgaç Seber
Doç. Dr. Mecit Süerdem
Prof. Dr. A. Altay Şahin

Dr. F. Kalyoncu'ya

teşekkürle

6.3.1991



BRONŞ ASTMASI

BRONŞ ASTMASI

Prof.Dr.Y.İzzettin Barış
Prof.Dr.Mustafa Artvinli
Doç.Dr.Yılmaz Başer
Prof.Dr.Ülkü Bayındır
Prof.Dr.Tuğrul Çavdar
Doç.Dr.Turgay Çelikel
Prof.Dr.Müzeyyen Erk
Doç.Dr.Feyza Erkan
Prof.Dr.M.Levent Erkan
Dr.Fuat Kalyoncu
Prof.Dr.Mustafa Özesmi
Prof.Dr.Olgaç Seber
Doç.Dr.Mecit Süerdem
Prof.Dr.A.Altay Şahin

BRONŞ ASTMASI

Prof.Dr.Y.İzzetin Barış

Hacettepe Ü. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları

Telif hakkı yazarlarına aittir.

Yazarların yazılı izni olmadan bir kısmı ya da tümü çoğaltılamaz.

Copyright by the authors, 1991.

YAZARLAR



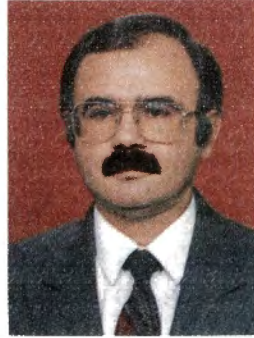
Prof. Dr. Mustafa Artvinli
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Y. İzzettin Barış
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi



Doç. Dr. Yılmaz Başer
Atatürk Göğüs Hastalıkları ve
Cerrahisi Mer.



Prof. Dr. Ülkü Bayındır
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Tuğrul Çavdar
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi



Doç. Dr. Turgay Çelikel
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Müzeyyen Erk
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak.



Doç. Dr. Feyza Erkan
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Levent Erkan
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi



Dr. Fuat Kalyoncu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Mustafa Özesmi
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Olgaç Seber
Gülhane Askeri Tıp Akademisi



Doç.Dr.Mecit Süerdem
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi



Prof.Dr.A.Altay Şahin
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÖNSÖZ

Tanısı kolay fakat tedavi ve izlemi zor, kronik bir hastalık olan astmanın tedavisinde en önemli adım hastaların eğitimidir. Doktorlarımızın hastaların eğitimine ayıracak zamanı olmadığı için çoğu kez tedavide başarı sağlanamamaktadır. Bu nedenle hastalar, doktor, doktor; hastane, hastane dolaşmaktadırlar. Organ kanserlerinde olduğu gibi, astmada da eğitim düzeyi yeterli olmayan toplumlarda hastalar bilimselliğin dışında tedavi yapan yerlere başvurmak zorunda kalırlar.

Göğüs hastalıkları kliniklerine başvuran hastaların yarısına yakınında astma vardır. Türkiye genelinde, astma prevalansının, Avrupa ülkelerindeki değerlere bakılarak en azından % 7 olması gerekir. Hastalığın tedavisinde büyük gelişmeler olmasına rağmen, endüstriyel kuruluşlarda artma, hava kirlilikleri, uygunsuz yaşam koşulları, sosyoekonomik güçlükler nedeniyle astmalı hasta sayısında artma olmaktadır.

Teknik gelişmeler, batı ülkelerinde kitap yazmayı son derece kolaylaştırmasına rağmen ülkemizde şartlar değişmemiş, aksine zorlaşmıştır. Tıp fakültelerindeki öğretim üyelerinin, rutin işlerden sıyrılması, kaynak toplanması ve bunları kendi deneyimleri ile birleştirerek bir eser meydana getirmesi kolay olmamaktadır. Kitabın yazılmasından okuyucu eline geçinceye kadar bütün devrelerde yazarların katkısına gereksinim vardır.

Kitabın yazılmasında, yazarların yükünü azaltmak ve ülke çapında ilgi uyandırmak gayesi ile değişik tıp fakültelerinin deneyimle öğretim üyelerinden yararlanılmıştır. En yaşlıları olmam nedeniyle beni düzenleyici olarak seçmişlerdir. Arkadaşlarıma burada teşekkür etmeyi bir görev kabul ediyorum.

Kitabın basılmasında ve dağıtılmasında Glaxo Sağlık ürünleri Sanayii ve Ticaret Anonim Şirketi'nin parasal yardımları olmuştur. Türk tıbbının eğitimi yönünden her zaman gayret göstermiş olan Glaxo firmasına candan teşekkürlerimizi sunarız.

Kitabın yazılışında, en az yazarlar kadar emekleri olan Dr.Lütfi Çöplü, Dr.A.Sinan Çopur, Dr.Z.Toros Selçuk'a arkadaşlarım adına en içten teşekkürlerimi sunarım.

Prof.Dr.Y.İzzettin Barış
Ankara 24 Şubat 1990

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Epidemiyoloji Dr.Y.İzzettin Barış	1- 7
Patogenez Dr.Tuğrul Çavdar	8- 24
Astmada Mediatörler ve Nöropeptidler Dr.Mccit Süerdem	25- 37
Astma Kliniği Dr.Mustafa Artvinli	38- 43
Astma Kliniğinin Değişik Görünümleri Dr.A.Altay Şahin	44- 49
Allerjik Astma Dr.M.Levent Erkan	50- 62
Mesleksel Astma Dr.Mustafa Özesmi	63- 70
İlaca Bağlı Astma Dr.Mustafa Özesmi	71- 77
Egzersiz Astması Dr.Mustafa Artvinli	78- 80
Nokturnal Astma Dr.Fuat Kalyoncu	81- 86
Çocuklarda Astma Dr.M.Levent Erkan	87- 97

	<u>Sayfa</u>
Gebelik ve Astma Dr.Y.İzzettin Barış	98-102
Astmanın Ayırıcı Tanısı Dr.Y.İzzettin Barış	103-116
Astmada Solunum Fonksiyon Testleri Dr.Olgaç Seber	117-141
Astmada Bronkoprovokasyon Testleri Dr.Feyza Erkan	142-149
Bronkodilatatör İlaçlar Dr.Ülkü Bayındır	150-164
Astmada Kortikosteroidler Dr.Müzeyyen Erk	165-182
Astmada Non-steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar Dr.Yılmaz Başer	183-187
Değişik Astma Türlerinde Tedavi Dr.Turgay Çelikel	188-203
Tedavisi ve Kontrolü Zor Astma Türleri Dr.Y.İzzettin Barış	204-209
Astmada Ölüm Nedenleri Dr.Y.İzzettin Barış	210-216
İndeks	217-239

ASTMA EPİDEMİYOLOJİSİ

Dr.Y.İzzettin Barış

Son yıllarda bronş astmasının tedavisinde ilerlemeler olmasına rağmen hastalığın insidansında ve mortalitesinde beklenen azalma gerçekleşmemiş, tersine artmıştır. Bu artışın, koroner arter hastalıklarında olduğu gibi, çevre ve sosyal koşullardan kaynaklanması olasıdır. Asya ve Avrupa ülkelerinden Amerika'ya göç eden insanlarda astmanın daha sık olarak görülmesi sadece tanı olanakları ile değil, değişen çevre ve yaşam koşullarıyla da ilgili olabilir.

Prevalans: Astmada prevalansın üç şekli geçerli olabilir. **Şimdiki prevalans** (Current prevalence) araştırma sırasında toplumdaki astmalı sayısını gösterir. **Zaman birimi prevalans** (Period prevalence), belirli bir zaman dilimi içinde araştırılan toplumdaki astmalı sayısını belirler. **Toplam prevalans** (Cumulative prevalence) taranan toplumda bütün yaşamı boyunca en az bir kez astma atağı geçirmiş kişileri kapsar. Avrupa ülkelerinde ortalama olarak şimdiki prevalans % 2, toplam prevalans ise % 3.7 bulunmuştur. Eğer tek başına hırıltılı solunum (wheezing) kriter alınırsa, toplam prevalans çocuklarda % 10-14, erişkinlerde ise % 13-26 arasında olmaktadır. A.B.D.'deki prevalans değerleri bölgeden bölgeye değişmekle birlikte, Avrupa değerlerine yakındır. Avustralya ve Yeni Zellanda'da toplam prevalans çocuklarda % 6-19 arasında, Yeni Zellanda'da erişkinlerde toplam prevalans % 12.5 olarak bulunmuştur. Astma, genetik bir hastalık olmasına uygun olarak aile içi evlenmelerin yaygın olduğu bölgelerde daha sık görülür. Örneğin, Atlas okyanusundaki 286 nüfuslu Tristan da Cunha adasında, astma için toplam prevalans % 32; Pasifik'te Yeni Gine kuzeyindeki Western Carolina adaları halkında ise % 33 gibi çok yüksek değerlerdedir. Buna

karşılık, Kuzey Amerika kızılderililerinde yok denecek kadar az; eskimolarda ise nadir görülür.

Astma, tropikal ülkelerin çoğunda geç ortaya çıkan erişkin hastalığı tipindedir. Kenya'da yaşayan ve ekonomik durumu iyi olan Asya kökenli (Hindistan) insanlarda astma prevalansı düşük olmasına karşın ekonomik durumu iyi olmayan ve Hindistan'da yaşayanlarda daha yüksek bulunmuştur. Bazı yazarlar barsak parazitlerinin kişiyi astmadan koruyucu etkileri olduğunu savunmaktadırlar. Nijerya'nın Zarian bölgesinde gerçekleştirilen bir çalışmada astmalı hastaların serum IgE düzeyleri, astması olmayan kontrol grubundaki kişilerden daha düşük bulunmuş ve barsak parazitlerinin neden olduğu IgE yüksekliğinin bir şekilde o kişiyi astmadan koruyucu rol oynadığı öne sürülmüştür. Gambia'da kent ve kırsal bölgelerde yapılan bir astma prevalans çalışmasında kırsal alanda hastalığa hemen hemen hiç rastlanmamasına karşılık şehirlerde oldukça yüksek oranda saptanmıştır. Ayrıca şehirlerde yaşayanların çocuklarında ortalama serum IgE düzeyi kırsal alanlarda yaşayan çocuklardan daha yüksek bulunmuştur. Bu bölgelerde yaşayanlar arasında ev tozuna karşı deri testi pozitifliği insidansı yönünden bir fark saptanamamıştır. Öte yandan Tristan da Cunha adasında hem astma hem de barsak parazitleri çok yüksek oranlarda görülmektedir. Yaşam kalitesinin yükselmesi ile birlikte barsak parazitlerinin yaygınlığının azalmasına karşılık astma insidansı % 49'dan % 32'ye düşmüştür.

Astma Basra körfezi kıyı bölgelerinde ekonomik durumu kısa bir sürede düzelen ve refah içinde bir yaşam sürdüren Araplarda, çöllerde göçebe yaşamını sürdüren kişilere göre daha sık saptanmıştır. Her iki ortam arasında ev tozu, hava kirliliği gibi çevresel faktörler yönünden anlamlı bir fark saptanamamıştır. Birleşik Arap Emirlikleri'nde kıyının 100 mil açığındaki Ain adasında astmalı hasta sayısı dikkati çekecek denli yüksek saptanmıştır. Daha önce çöl olan, ancak kısa sürede yeşil bir bahçe haline getirilen bu adadaki astmalılarda hastalığın başlangıç ortalama yaşının 31,8 olmasının yanında astmalı bayan hastaların hemen hepsinde gebelik sırasında astma şiddetlenmektedir. Oysa, bilindiği gibi, astma ile ilgili belirti ve bulgular gebelik sırasında bazı hastalarda şiddetlenir, bazı kişilerde hafifleyebilir veya kimilerinde hiç bir değişiklik olmaz ve hastalığın bu şekli aynı hastanın sonraki gebeliklerinde de tekrarlar. Bu adada yaşayanların çöl ortamından kısa sürede değişen çevre koşulları nedeniyle astmalı bir toplum haline döndükleri anlaşılmaktadır.

Astma olgularının büyük bir kısmı 1-10 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. Astmalı çocuklarda, erkek/kız oranı 3/1 iken, ileri yaşlarda bu oran

1.3/1'e inmektedir. Daha sonra cinsler arasındaki fark ortadan kalkmakta ve yaş ilerledikçe hastalık kadınlarda daha sık görülmektedir. Nitekim kadın astmalıların % 25'inde hastalık 35 yaşından sonra başlamaktadır. Buna karşılık 35 yaş üzerindeki erkek astmalıların oranı ancak % 10 civarındadır. Astma daha az olarak çok ileri yaştaki kişilerde de görülebilmektedir.

Gelişmesini henüz tamamlamamış ülkelerde epidemiyolojik çalışmalarla, astma gibi tanısı özellikle öyküye dayanan bir hastalık hakkında fikir sahibi olmak güçtür. Astma patogeneğinde, bronş inflamasyonu sonucu ortaya çıkan bronş aşırı duyarlılığı spektrumunun bir ucunda belirli bir nedeni bulunamayan öksürük; diğer ucunda ise tedaviye cevap vermeyen, solunum yetmezliğine kadar ilerlemiş kronik astma bulunmaktadır. Türkiye'de astmanın görülme sıklığı ve mortalitesi hakkında güvenilir epidemiyolojik çalışmalar yoktur. Ancak hastane kayıtlarına bakıldığında astmalı hasta sayısının oldukça yüksek olduğu hemen anlaşılır. Hacettepe Ü. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları kliniğine Nisan 1989 ayında başvuran hastaların % 47'si astma tanısı olan kişilerdir. Ülkemizdeki hızlı nüfus artışı, elverişsiz yaşam koşulları, çarpık şehirleşme ve çevre kirliliği dikkate alınacak olursa, astma prevalansının batı ülkelerinden çok daha yüksek değerlerde olması gerekir. Avrupa'da yapılan çalışmalarda, her 2000 hastanın 100'ü astmalı olduğuna göre Türkiye'deki oranın ne değerlerde olacağını tahmin edebiliriz.

ASTMA EPIDEMİLERİ: Astma epidemileri genellikle hava kirlilikleri ile birlikte kendisini göstermektedir. 5-9 Aralık 1952'deki Londra hava kirliliği felaketinde, ölen veya hastalananların çoğu yaşlı, solunum veya dolaşım sistemleri sorunları olan hastalardır. Bunların birçoğunda astma olması gerekir. Astmalı hastaların, kötü kalitedeki katı ve sıvı yakıtların kullanılması sonunda ortaya çıkan kükürt dioksit, ozon ve nitrojen oksit gibi gazları solumaları ile krize girdikleri; tedaviye zor yanıt verdikleri bilinmektedir. 1950-1960 yılları arasında New York ile New Orleans gibi liman şehirlerinde hava kirliliği ile birlikte görülen epidemiler tespit edilmiştir. Bu salgınlarda havayı kirleten yakıtlar ve endüstriyel kirleticilerin yanında, o sırada havada yoğunluğu artan allerjenik maddelerin (pollen gibi) veya tahıl yükleme boşaltma işlemi ile atmosfere yayılan tahıl tozlarının da rolü olabileceği sanılmaktadır.

Bir liman şehri olan Barcelona'da, astma günü olarak isimlendirilen bazı günlerde, hastanelere başvuran astmalıların artması üzerine epidemiyolojik araştırmalar yapılmıştır. Bu şehirde 1981-1986 yılları arasında 26 epidemi görülmüş ve aynı günlerde 687 astmalı kişinin 1155 kez acil servislerde tedavi gördüğü tespit edilmiştir. Araştırmalar, astma epidemisine sebep olan etkenin limandaki gemilerden soya fasulyesinin boşaltma işlemleri sırasında atmosfere yayılan soya fasulyesi tozları olduğunu ortaya çıkartmış ve gerekli önlemler alındıktan sonra şehirde bir daha astma günü görülmemiştir.

İngiltere'nin Birmingham kentinde 1986 yılında görülen astma epidemisi, önce havadaki yoğun *Didymella exitalis* ve *Sporobolomyces* sınıfı fungus sporları ile ilişkili olduğu düşünülmüşse de daha sonra gök gürültüsü ile gelen kasırga tarzındaki rüzgarlarla ilgili meteorolojik değişmelere bağlanmıştır.

Tokyo-Yokohama astması Japonya'da yaşayan Amerikalılarda hava kirliliği ile ilgili bir salgındır. Bu salgında aynı bölgede yaşayan Japonlarda hastalık görülmemesine karşılık Amerikalı ailelerde sık karşılaşılmaktadır. Amerikalı aileler, ülkelerine döndüklerinde astma ortadan kalkmaktadır.

Sağlıksız kentleşmenin bulunduğu ülkelerde, soğuk, yağışsız ve rüzgarsız kış günlerinde, kötü kalitede sıvı ve katı yakıt maddelerinin kullanılması ve inversiyon denilen, kirli havanın sis ile birlikte şehir üstüne çökmesi sonucu astma salgınları ile karşılaşmak mümkündür.

MESLEKSEL ASTMA: Hızla sanayileşmenin topluma yansıyan bir başka olumsuz yönü, mesleksi kökenli astma olgularını ortaya çıkartmasıdır. Çalışma ortamına yayılan endüstriyel, kimyasal ve organik maddelerle çalışanların bazılarında allerjik veya farmakolojik mekanizma ile bronş inflamasyonuna, dolayısıyla astmatik reaksiyona neden olabilmektedirler. Platinum tuzları, deterjanlardan kaynaklanan enzimler, poliüretan sanayiinde kullanılan isocyanate, laboratuvar malzemelerinden formaldehit, nikel ve krom bileşikleri, antibiyotikler, tekstil sanayiinde pamuk tozları bunlara sadece birkaç örnektir. Ülkemizde yalnız pamuklu ve çimento sanayiinin yaygınlığına bakarak mesleksi astma olgularının fazla olabileceğini rahatlıkla söyleyebiliriz.

ASTMA VE SİGARA: Sigara içenlerde IgE yapımında artma nedeniyle bronş inflamasyonunun daha sık görüldüğü ve astma için bir risk faktörü olduğu kesindir. Ancak bazı kişilerde sigara içiminin bırakılması ile birlikte astmatik reaksiyonun başladığı veya mevcut hastalığın daha da arttığı izlenmiştir. Mesleksi astma, sarkoidozis ve ekstrensi allerjik alveolit gibi hastalıklar sigara içenlerde, içmeyenlere göre daha az görülmektedir. Bu tür hastalarda tütün dumanının immünolojik olayları baskılayıcı rolü olduğu düşünülmektedir. Biz kronik akciğer hastalığı ile sigara içiminin yakın ilişkisini her zaman görmekteyiz. Gelişmiş ülkelerde sigara içiminin eğitim ve devlet yaptırımları yoluyla kısıtlanması ile bu toplumlarda sigara içen kişi oranı, dolayısıyla sigara ile ilgili hastalıkların prevalansı azalırken, gelişmekte olan ülkelerde tam tersi bir gelişmenin izlenmesi düşündürücüdür. Türkiye'de erkek işçilerin % 70'i; kadın ve erkek memur ve üniversite personelinin, üniversite öğrencilerinin yarısından fazlası sigara içmektedir. Sigara içme alışkanlığı hava kirliliği, nüfus artışı ve bunlar üzerine eklenen üst solunum yolunun vi-

ral/mikoplazmal salgın hastalıkları gelişmekte olan ülkelerin sağlık sorunlarına yenilerini katmaktadır.

İLAÇLAR: Astmanın oluşmasında ilaçların da etkisi vardır. Başta non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (aspirin, indomethacin, phenylbutazone, vs.) olmak üzere, kalp-dolaşım sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan beta blokerler ve Angiotension Converting Enzyme (ACE) inhibitörleri değişik mekanizmalarla ve çoğu kez etkileri geri dönebilen şekilde (reversibl), ancak bazen fatal gidişli bronş astmasına neden olabilirler.

GIDALAR: Gıdaların pişirilmesi veya sindirilmesi ile antijenik özelliklerini tamamen yitirmedikleri bilinmektedir. Protein yapısındaki antijenik gıda maddelerinin allerjik astma meydana getirmesi her zaman olasıdır. Belirli gıdaların alınması ile başta astma olmak üzere başağrısı, ürtiker, anjionörotik ödem gibi reaksiyonların ortaya çıktığını biliyoruz. Özellikle lokantada yenen ve hazır gıdaların içine renk verici, oksidasyonu ve bozulmayı önleyici, lezzet verici olarak konan bazı katkı maddeleri allerjik veya farmakolojik mekanizma ile allerjik hastalıklara neden olurlar. Tartrazin, gıda ve meşrubatlara sarı renk vermek için kullanılır. İntrensek astmalı olup aspirin allerjisinin birlikte görüldüğü olgularda krizi ortaya çıkarabilir. Besinleri daha cazip hale getirmek için kırmızı renk veren Amarath; mavi renk veren Indigotine gibi kimyasal katkı maddeleri de astmatik reaksiyon yapabilmektedirler. Bira, şarap, deniz ürünleri, kızarmış hazır patates ve soslu gıdaların içine konan metabisüfit, sindirim kanalına girdikten sonra kükürt dioksite dönüşmekte ve bunun solunması ile ani astma krizleri ortaya çıkmaktadır. Bu olay daha çok lokantalarda olduğu için **Lokanta Astması** olarak bilinir. Metabisüfit bir kısım insanlarda ürtiker, anjionörotik ödem ve anaflaktik şok gibi diğer allerjik reaksiyonlara da yol açabilmektedir. Alupent, Isuprel, ve adrenalin gibi bronkodilatatör ilaçlar, lokal anestetikler, decadron ve celestone gibi steroid preparatları, gentamisin gibi antibiyotikler, deksamisin gibi göz damlaları da sülfite içermektedir. Çin lokantalarında lezzet verici olarak kullanılan soya ürünlerindeki katkı maddesi olan sodyum glutamad da sulfitler gibi bronkospazm yaptığından **Çin Restoranı Astması** denilen özel bir tablo oluşturmaktadır. Günümüzde hızlı yaşam koşulları içinde çabuk ve hazır yemek hazırlayan yerlerde (pizza, hamburger, köfte, döner vs.) yumurta, süt gibi allerjik olabilecek gıdaların yanında yukarıda anlatılan katkı maddelerinin de kullanılması ile astma insidansının artmasını beklemek doğaldır.

İKLİMLER: Dünyanın her yerinde bahar sonu ile yaz ve sonbahar başlarında astmalı hastaların hastanelere yatışında artış olmaktadır. Bu bimodal örneğin oluşmasında, önce çayır pollenlerinin, ikinci devrede ise ev tozu akorlarının (Mite) ve respiratuvar viral/mikoplazma enfeksiyonlarının

artmasının etkisi vardır. Yağışlı ve nemli yerlerde bitki örtüsünün daha yoğun oluşu, pollen ve fungus allerjisine neden olur. Havanın ısısı, nem oranı, basınç değışikliği bronş spazmının oluşumundan sorumludurlar. Nemli yerlerde allerjenik fungus sporları kolay ve çabuk ürerler. Karalardan esen, nemsiz sıcak rüzgarlar hastalar için iyi olmakla birlikte, yanında spesifik veya nonspesifik aeroallerjenleri taşıdığı zaman astmalıları yatağa düşürebilir.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Chan-Yeung,M.: Occupational Assessment of Astma. Chest, 1982; 82: 24S-27S.
2. Glazer,I.: Epidemiology of bronchial asthma in the Middle East. Ann Allergy, 1988; 61: 312-314.
3. Hendrick,D.J.: Asthma epidemics and epidemiology. Thorax, 1989; 44: 609-613.
4. Mathison,D.A., Stevenson,D.D. and Simon,R.A.: Precipitating factors in asthma. Aspirin, sulfites and other drugs and chemicals. Chest, 1985; 87: 51S-53S.
5. Anto,J.M., Sunyer,J., Rodriguez-Roisin,R. and et al.: Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. New Eng J Med, 1989; 320: 1097-1102.
6. Chapman,T.: Looking at asthma: Epidemiological patterns. Respiratory News Bulletin, 1986; 28: 1-2.
7. Burney,P.G.J.: Asthma mortality in England and Wales: Evidence for a further increase: 1974-84. Lancet 1986; 2: 323-326.
8. Phelps,H.W., Koike,S.: Tokyo-Yokohama Asthma. Am Rev Resp Dis 1962; 86: 55-63.
9. Salvaggio,J.E., Klein,R.C.: New Orleans Asthma. J Allergy 1967; 39: 227-233.

BRONŞ ASTMASINDA PATOGENEZ

Dr.Tuğrul Çavdar

Bronş astması patogenezinde yakın zamana kadar başlıca iki ana etkenin üzerinde duruluyordu. Bu iki etken bronş aşırı duyarlılığı (hiperreaktivitesi) ve atopi idi. Ancak bu etkenlerin oluş mekanizmaları üzerinde kesin bilgiler, herkesçe kabul edilen görüşler yoktu. Astmalı hastaların solunum yollarının bazı kimyasal ve fiziksel uyarılara yanıtının normale göre çok arttığı ve olayın temelinde bu özelliğin bulunduğu; atopinin ise yalnız ekstrinsik veya allerjik astma olarak anılan astma şeklinde var olduğunu biliyorduk. Aynı şekilde, son yıllara kadar bir astma krizinde bronş obstrüksiyonunun gerilemesi, belirtilerin ortadan kalkması halinde dokuların eski haline geldiği kabul ediliyordu.

Son senelerde, astmalıların bronş mukozasındaki değişikliklerin, nöbet sırasında ve sonrasında incelenmesi, kriz sırasında meydana çıkan mediatörlerin özelliklerinin, etki yollarının belirlenmesi, bronş mukozasında biriken eozinofillerin bu olaydaki rollerinin anlaşılması, bronş epitelinin hadisenin oluşumundaki katkısının gösterilmesi, hastalığın patogenezindeki görüşlerimizi büyük oranda değiştirmiştir.

Bugünkü bilgilerimize göre, astma nöbetinin gelişimini şu bölümlere ayırabiliriz:

A. Bronko-obstrüksiyon Dönemi: Bu dönemde, histamin ve diğer hücrel mediatörler önemli rol oynar. Astma nöbetinde, tetiğin çekilmesi ile hedef organda yani bronşlarda akut değişikliklerin oluştuğu zamandır.

B. İnflamasyon Dönemi: Astma krizinde önemli bir yer tutan bu dönemde, nöbette açığa çıkan kemotaktik ve inflamatuvar etkili mediatörler sahneye hakimdir. Burada en önemli hedef eozinofillerdir. Eskiden medi-

atörlerin direkt reaksiyonu olarak bilinen bu dönem, astmanın geç fazı olarak adlandırılmaktadır. Bu sırada doku inflamasyonunun etkisiyle, vagus reseptörlerinin uyarılması daha kolay olabilmekte, mukoza altındaki ganglion üzerinden merkezi sinir sistemi yolu ile vagus ön plana çıkmaktadır.

Mukoza altında hücre birikimi ile gelişen bu dönemin astma krizi ile beraber sona erdiği kabul ediliyordu. "Allerjenle temas sürekli değilse, sinirsel refleksleri devamlı uyaran soğuk hava, enfeksiyonlar gibi nedenler yoksa, yani bir reseptör uyarılması var değilse, krizin sonlanması ile birlikte hücreler ve doku başlangıçtaki hallerine döner". Yukarıdaki satırlar, yazarın 6 sene önceki bir yayınından alınmıştır. Astmalı hastaların bronşlarında yapılan araştırmalar, bu satırlarda belirtilenlerin çok defa doğru olmadığını göstermiştir.

Inflamasyon döneminde kilit hücre eozinofillerdir. Olaylar, eozinofil, nötrofil ve epitel hücrelerinin inflamatuvar mediatörleri aracılığı ile gelişmektedir. Bu mediatörlerin de en önemlileri prostaglandinler (PG), lökotrienler (Leucotriene), PAF (Platelet Aktive Edici Faktör) ve eozinofillerin mediatörleridir.

C. Hiperreaktivite (Aşırı Cevaplılık Dönemi): Bronş düz adelesinin kasılması, bronko-obstrüksiyon, ödem ve hipersekresyon sona erse bile, hücre yığılması ve inflamasyon hali devam eder. Bronş ağacı dış etkenlerle meydana çıkmış epitel harabiyetinin etkisi ve toplanmış hücrelerin mediatörleri aracılığı ile çabuk ve kolay cevap verir hale gelir durumdadır. Burada, ortamdaki mediatörler yolu ile kolayca uyarılır durumdaki vagus reseptörleri, en önemli rolü oynarlar.

Yukarıda adı geçen üç dönemin geniş olarak incelenmesi, astma patogenezi daha fazla aydınlayacaktır.

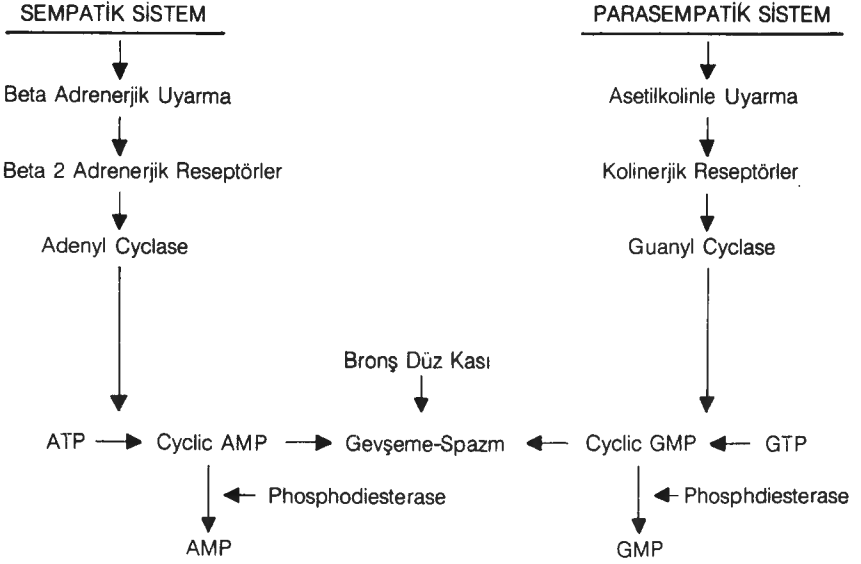
ERKEN ASTMA DÖNEMİ: Buna histamin ya da bronko-obstrüksiyon dönemi de denilmektedir. Bu dönemde ana olay, bronş düz adelesinin kontraksiyonu ya da kasılmasıdır. Kasın, gevşemesi veya kasılması, hücre içindeki mediatörlerle oluşmaktadır. Bu mediatörler, bronş düz adele hücrelerinde ve inflamatuvar hücrelerin metabolizması sırasında meydana çıkmaktadır. Nükleotid karakterindeki bu maddeler, kasılmayı ve gevşemeyi temin eden iki sistem oluştururlar.

Kasılma: Guanidin Triphosphate (GTP) > Cyclic Guanidin Monophosphate (Cyclic GMP) > Guanidin Monophosphate (GMP). Son ürün inaktiftir.

Gevşeme: Adenosine Triphosphate (ATP) > Cyclic Adenosine Monophosphate (Cyclic AMP) > Adenosine Monophosphate (AMP). Son ürün inaktiftir.

Her iki reaksiyonda asıl aktif maddeler Cyclic GMP ve Cyclic AMP olup, bunlar Fosfodiesterase enzimi aracılığı ile inaktif şekilleri olan GMP ve AMP'ye dönerler. Bu enzimler metilxantine tarafından inaktive edilirler (Şekil 1).

Şekil 1
Bronş Tonusunun Sinirsel Dengesi



Düz bronş adelesinin kasılması için Ca^{++} gereksinimi vardır. Kalsiyum iyonları, kasılma esnasında hücre içine, gevşeme esnasında ise hücre dışına geçerler. Bu nedenle, astma tedavisinde, Nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerleri (Calcium Channel Blocker) de kullanılmaktadır.

Bu iki mediatör sisteminden birisinin hücre içinde artması, diğerinin azalmasına neden olur. Birisinin hücre içinde öncelik kazanması, hücrenin membran reseptörünün uyarılması ile oluşmaktadır. Bu reseptörler de vejetatif sinir sistemi inflamatuvar hücre mediatörleri tarafından uyarılırlar.

Yukarıda anılan reseptörler iki grupta toplanabilirler:

A. Cyclic GMP sistemini harekete geçirerek, düz adele hücresinde kasılmayı oluşturanlar:

- 1- Kolinerjik reseptörler,
- 2- Histamin reseptörleri,
- 3- Prostaglandin F2 alfa reseptörleri,
- 4- Bradikinin reseptörleri,
- 5- Serotonin reseptörleri,
- 6- Yavaş etkili madde (Slow Reacting Substance-A) SRS-A reseptörleri.
- 7- Alfa adrenerjik reseptörler.

B. Cyclic AMP sistemi seviyesini artırarak, düz adele hücresinde gevşemeyi oluşturanlar:

- 1- Beta adrenerjik reseptörler,
- 2- Prostaglandin E2 reseptörleri.

Bronş Düz Kasının Sinirsel Uyarılması

Alıcı Reseptörler: Bronşlar hizasında üç tip reseptör vardır:

1- Gerilme reseptörleri (Strech receptors): Düz adele ile temas-tadırlar. Bronş genişlemesinden etkilenirler. Hering-Breuer refleksinin reseptörüdür.

2- J reseptörleri: İnterstisyumdaki değişikliklerle uyarılır.

3- İrritasyon reseptörleri: Bronş epiteli arasında bulunurlar.

Bu reseptörler, mekanik, kimyasal etkenlerle uyarıldıkları gibi, histamin gibi mediatörlerle de uyarılabilirler. Bu refleks reseptörleri, bronş epitelinde yıkım olduğunda daha kolay uyarılır. Reseptörlerden kalkan uyarılar vagus yolu ile bronş duvarında bulunan ganglionlardan, vagal irritasyon olarak geri gelir. Bu refleks astma nöbetinde, enfeksiyöz olayların krizi artırıcı ve kolaylaştırıcı etkisi dışında, hiperventilasyon ve öksürük gibi etkenlerle

oluşan bronko-obstrüksiyonunu da açıklar. Afferent (götürücü) ve efferent (getirici) yollar vagus içindedir. Parasempatik sistemin ganglionları, bronş duvarında, sempatik sistemin ganglionları ise paravertebral ganglion zincirindedir.

Motor uyarısı için düz adele hücresinde üç sistem etkilidir:

1- Vagusun mediatörü asetilkolin.

2- Mediatörü ATP olan ve normalde bronş tonusunda hakim olan vagal etkiyi regüle eden purinerjik (non-adrenerjik) sistem.

3- Bronş düz kas hücresinde innervasyon yolu kesin olarak bilinen, ancak vagal etkiyi modüle ederek bronşu tonusu üzerinde rolü olduğu kabul edilen adrenerjik sistem. Bu sistemin alfa ve beta reseptörlerinin bronş düz kas hücresinin kasılma ve gevşemesindeki ters etkileri ve bu reseptörlerin moleküler yapılarındaki yakınlık nedeniyle astma patogenezinde önemli yeri vardır.

Bronş Düz Kas Hücresi Kasılma Tonusunun Hücresel Mediatörlerle Kontrolü:

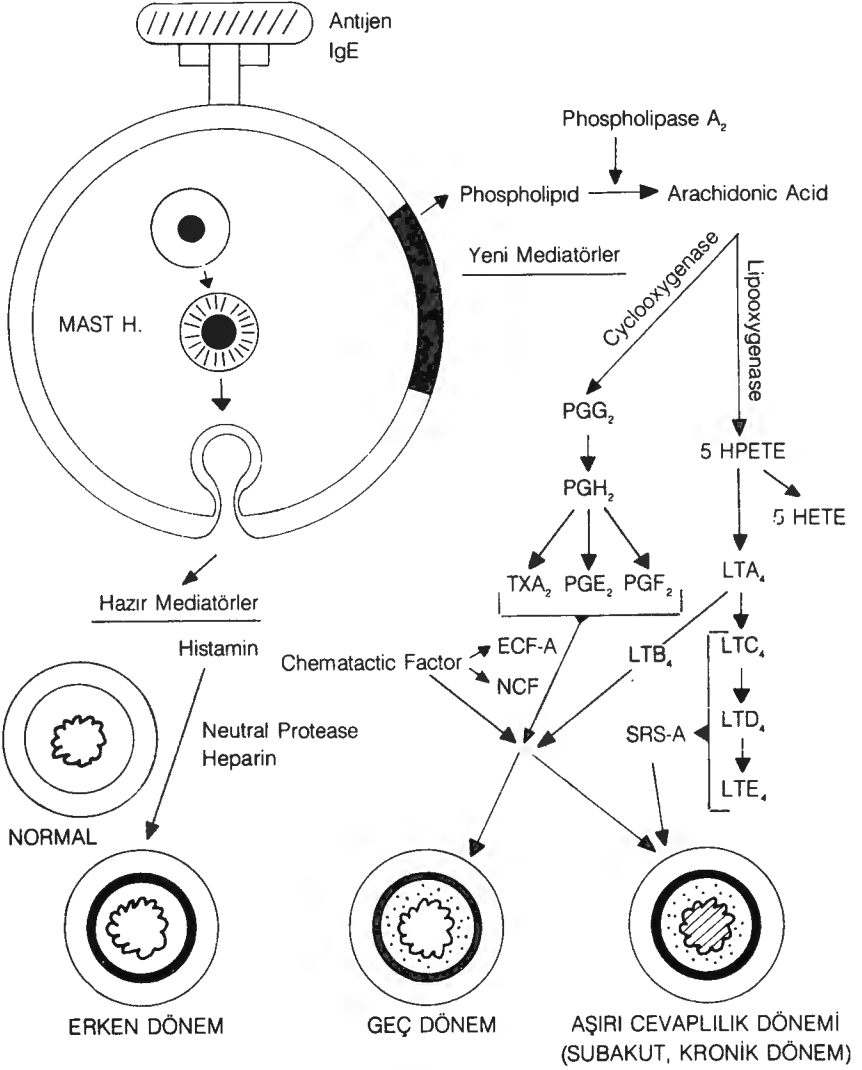
Buradaki kilit hücre mast hücresi (masteosit) olup bunun birkaç tipi vardır. Ara doku mast hücresi, organların ara dokusuna dağılmıştır. Antijen girişini karşılayan hücredir. Bronşlar düzeyinde, bronş lümeninde de serbest ve immünoreaktif olarak bulunurlar. Mezenşim kökenli hücre olarak kabul edilirler. Epitelyal mast hücrelerinin kemik iliği veya lenfoid dokudan kaynaklandığı ve T lenfositlerinden geldiği sanılmaktadır.

Mast hücresi membranı üzerinde mevcut reseptörlere bağlanmış IgE ile dıştan gelen antijenin birleşmesi hücreyi aktive etmekte ve içindeki hazır mediatörlerin açığa çıkmasına sebep olmaktadır (Şekil 2). Bronş ara dokusundaki mast hücrelerinin % 18'i lümen içinde bulunmaktadırlar. Bu hücrelerin şekilce ve ilaçlara cevapları yönünden değişik olduğu bilinmekte; mediatör salınımı daha yavaş olan bazılarının eskimiş astmada daha fazla bulunduğu sanılmaktadır. Mast hücrelerinin sayıları, büyüklükleri, IgE reseptörlerinin sayısı, kimyasal yapıları, içindeki granüller ve granüllerin içerikleri son yıllardaki araştırmaların hedefi olmuştur.

Antijenler, mast hücresi üzerindeki iki IgE'ye birden bağlanarak aralarında köprü meydana getirir. Membranın aktivasyonu için köprü oluşması gereklidir. Yani, antijenin bivalent olması gerekmektedir. Mast hücrelerinin IgE ile yüklenmesi sırasında belirlenen ikinci bir özellik, yüklenmenin hücrenin iki kutbuna doğru olmasıdır.

IgE ile antijenin birleşmesi halinde mast hücresinin membranı aktive olmakta ve hücre içine Ca^{++} girerek, membrandaki fosfolipidlerin enerji me-

Şekil 2
Astmada, Erken, Geç ve Aşırı Duyarlılık Dönemleri



tabolizmasını devreye sokmakta ve sonunda hücre içindeki GMP sistemini harekete geçirerek cyclic GMP'yi (cGMP) arttırmaktadır. Bu olaylar sırası-nda degranülasyon olmaktadır. Son senelerde, granüller boşaldıktan sonra, bunların içindeki mediatörlerin açığa çıkması da olayın bir fazı olarak bilin-mektedir.

Mast hücrelerinin boşalan mediatörleri ve bunların kimyasal maddele-ri iki bölümde toplanır:

A. Hazır, Granülde Depolanmış, Hemen Salınan Mediatörler:

- Histamin
- Serotonin
- Heparin
- Eozinofil Çekici Faktör (Eosinophil Chemotactic Factor A=ECF-A)
- Polinükleer Çekici Faktör (Neutrophil Chemotactic Factor A=NCF-A)
- Kallikrein ve diğer enzimler.

B. Membran fosfolipidlerinin enerji metabolizması sonucu oluşan, daha yavaş etkili mediatörler.

Mast hücresi membranındaki fosfolipidlerden, fosfolipaz A2 enzimi kanalıyla önce arachidonic asit oluşmaktadır. Arachidonic asitten;

1- Lipooksijenaz enzimi yolu ile önce 5 HPETE, sonra 5 HETE ve sonra da leucotrien'ler (C4, D4, E4) ortaya çıkmaktadır. Buradaki leucotrien-lere SRS-A da denilmektedir.

2- Cyclooxygenase enzimi kanalı ile prostaglandinlerin (PG D2, PG E2 alfa) ve tromboxane meydana gelmektedir.

Steroidlerin fosfolipaz enzimini bloke ederek, tedavide yararlı olduğu; aspirin ve NSAID'ların ise cyclooxygenase enzimi bloke etmek yoluyla SRS-A yapımını arttırarak bronkospazm yaptığı kabul edilmektedir.

Açığa çıkan mediatörler, bronş düz kasında daha önce anlatılan olay- lar zincirini başlatmaktadır. Bu zincirin ilk halkası hücre yüzeyinde bir depola- rizasyon ve hücre içine Ca^{++} girişidir. Son senelerde depolarizasyon olma- dan da kalsiyumun hücre içine girişinin mümkün olacağı gösterilmiştir.

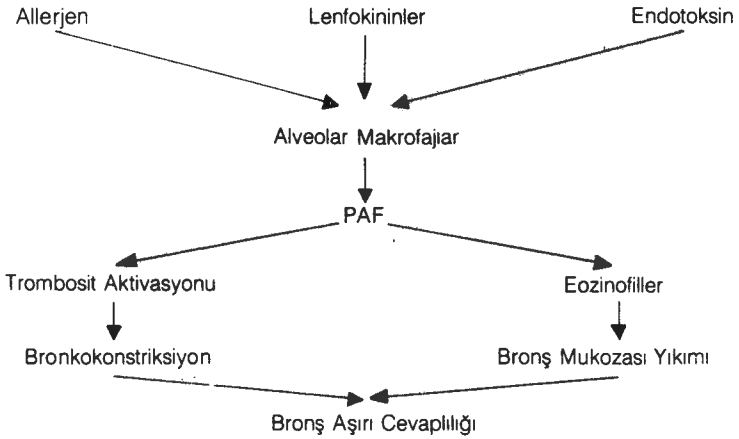
Astma nöbeti sırasında, bronş mukozasında hücre yığılması, yani inf- lamasyonla birlikte, hipersekresyon ve mukozada ödem gelişir. Bronş infla- masyonu, kemotaktik maddelere, hipersekresyon ve ödem ise vazoaktif maddelere bağlıdır.

GEÇ ASTMA DÖNEMİ: İnflamasyon dönemi de denilen bu evrede, bronş daralmasının yanında, kemotaktik mediatörler, vazoaktif maddeler di- rekt olmayarak inflamasyonel değişiklikler yapar. İnflamasyonda birçok

hücrenin, örneğin mast hücrelerinin, alveolar makrofajların, eozinofillerin, nötrofillerin, epitel hücrelerinin, lenfositlerin ve trombositlerin rolü vardır. Mast hücrelerinden daha önce söz edilmişti.

Alveolar makrofajların önemi bronkoalveolar lavaj çalışmaları ile gösterilmiştir. Birçok enzimlerin, mediatörlerin (prostaglandinlere leucotriene) çıkışında etkilidirler. Makrofajlar IgE'ye bağımlı olarak PAF salgırlarlar. PAF lenfokininler ve endotoksinler yolu ile de salgılanır (Şekil 3).

Şekil 3
Geç Astma Döneminde PAF Ortaya Çıkışı ve Etkinliği



Eozinofiller astma patogenezinde en önemli hücrelerdir. Bunların granülleri içinde 4 çeşit katyonik protein vardır:

- 1- Büyük Ana Protein (Major Basic Protein = MBP)
- 2- Eosinophilic Cationic Protein (ECP)
- 3- Eosinophilic Peroxidase (EPO)
- 4- Eosinophil Derived Neurotoxin (EDN).

Bunlardan ayrı olarak bu hücre membranının fosfolipid metabolizmasından PAF, Leucotriene C4 gibi mediatörler de ortaya çıkmaktadır.

Eozinofillerden ortaya çıkan MBP, bronş epiteli için toksik bir madde olup, aynı zamanda histamin salınmasına yardımcı olur; ECP, bronş epiteli için toksiktir. EPO ise hem oksidan hem de sitotoksiktir. Leucotriene C4 bronş obstrüksiyonundan ve inflamasyondan sorumludur.

Nötrofiller, erken astma devresinde kemotaktik faktörler nedeniyle

bronş duvarında toplanırlar. Özellikle isocyanate astmasında bronkoalveolar lavajda çok fazla miktarda bulunur.

Bronş epiteli sağlam olduğu zaman Epithel Derived Relaxant Factor salgılayarak bronş genişlemesine neden olduğu halde, döküldüğü zaman hem bu özelliğini kaybeder ve hem de kemotaktik mediatörlerle, bronş duvarında diğer hücrelerin birikmesine neden olur.

Plateletler ve plateletlerin PAF ile aktive olmasıyla eozinofiller sahneye gelmektedir (Şekil 4).

Geç devre astmada etkili hücreler, bunlardan açığa çıkan mediatörlere etkileri Tablo I'de özetlenmiştir.

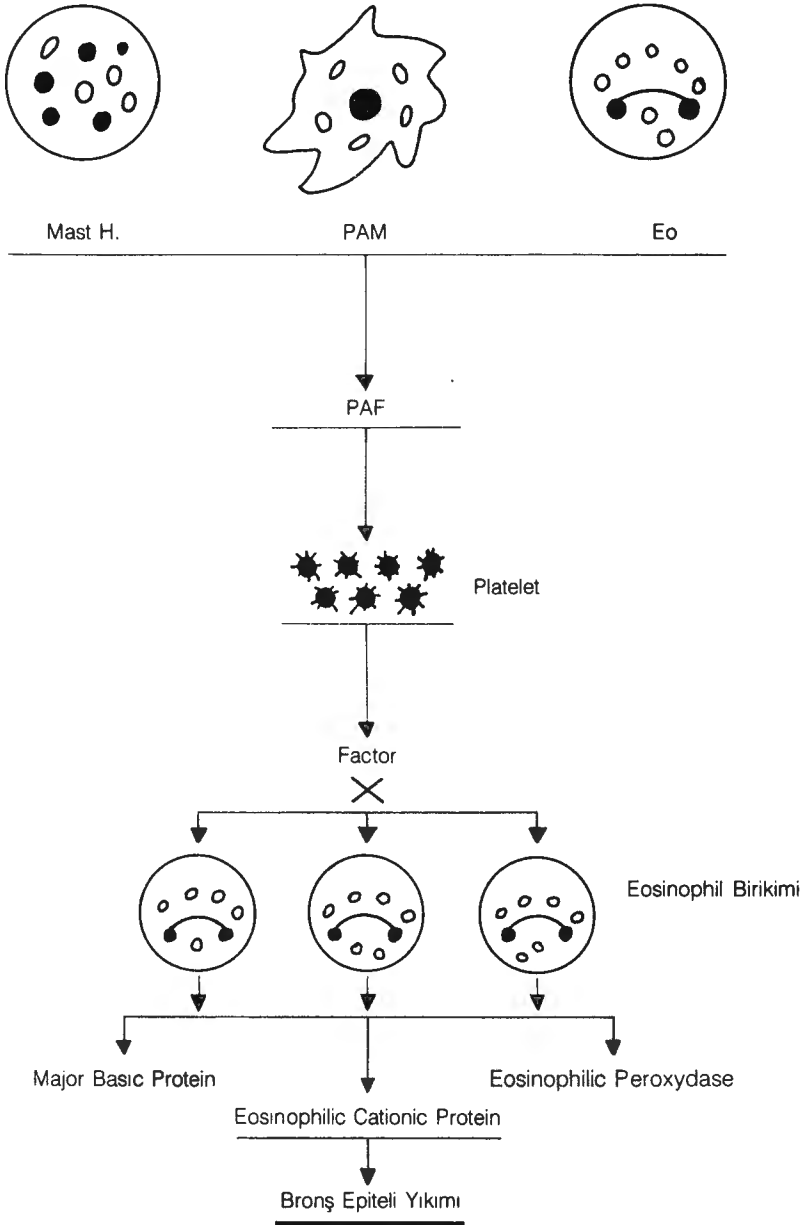
Tablo I

Geç Devre Astmada Etkin Rolü Olan Hücreler ve Açığa Çıkan Mediatörler

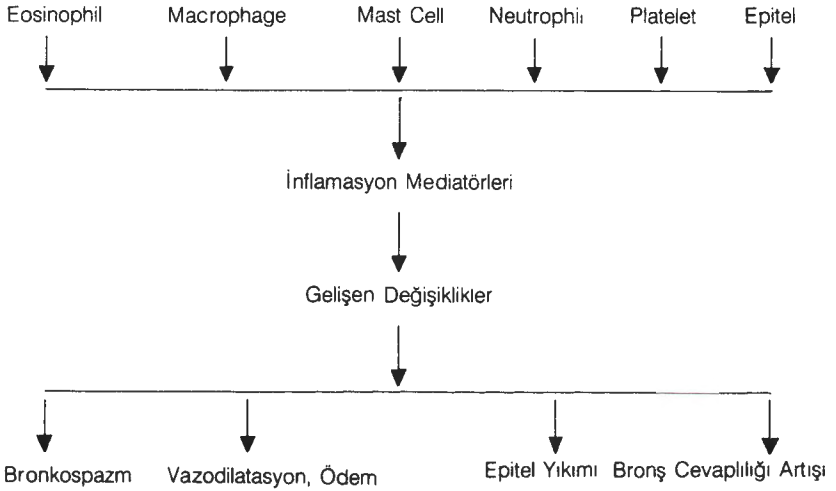
HÜCRE	MEDIATÖRLER	ETKİLER
Neutrophil	Neutral protease	Doku yıkımı
	Lysosome	Doku yıkımı
	Leucotriene B4	Kemotaksis
	Leucotriene	Bronkospasm, ödem
		Hipersekresyon
	5 HETE	Mediatör salınması
	Eosinophilic Peroxidase	Sitotoksiste
	Eosinophilic Cationic P	Bronş epiteli yıkımı
	Major Basic Protein	Bronş epiteli yıkımı
Platelet	Serotonine	Bronkospasm, ödem
T lenfosit	PAF	Pul.Vasokonstriktör inflamasyon, bronkospasm, ödem

Geç devre astmadan sorumlu hücreler ve gelişen histopatolojik değişiklikler aşağıya çıkarılmıştır (Şekil 5):

Şekil 4
PAF Oluşu ve Etkileri



Şekil 5 Geç Devre Astma Reaksiyonu



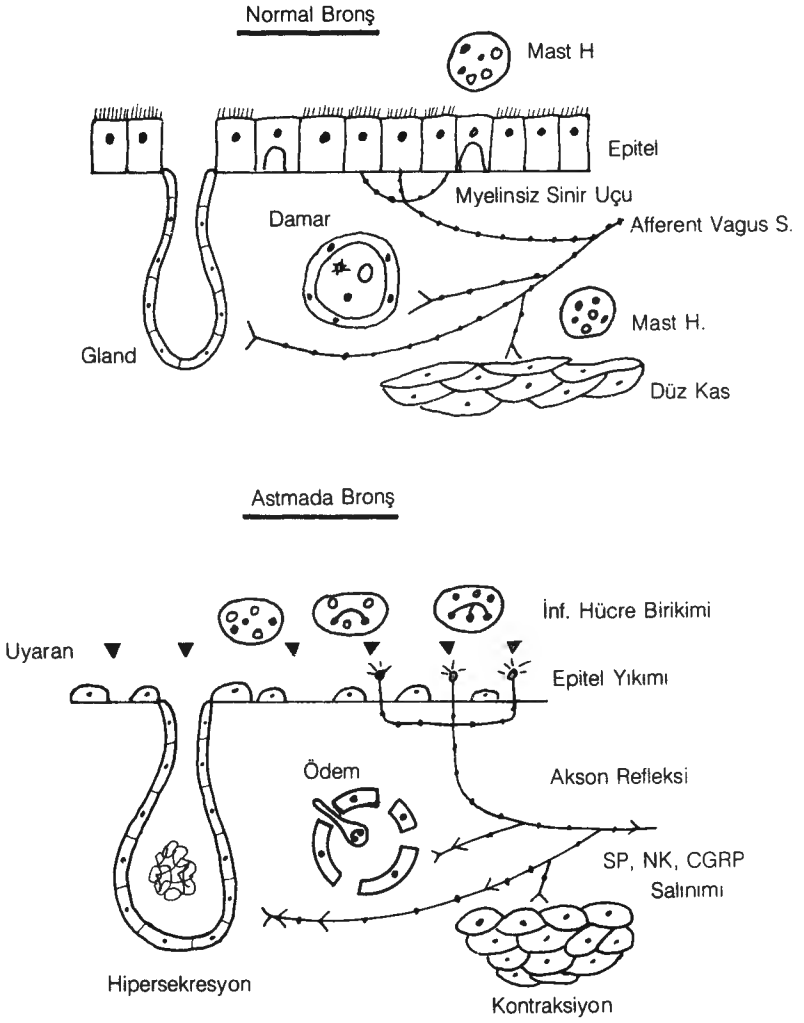
HİPERREAKTİVİTE - AŞIRI CEVAPLILIK DÖNEMİ: Erken ve geç dönem astmada bronş mukozasında kalıcı inflamasyonda kilit hücre eozinofillerdir. Bu hücreler dış ve iç etkenlerle kolaylıkla uyarılabilmekte ve ortaya çıkan mediatörlerle hem bronş tıkanıklığı olmakta, hem de olaylar tekrarlayıcı karakter kazanmaktadır. Bronş epiteli düzensiz olup dökülmüştür. Bronş lümeninde çoğunlukla eozinofillerden oluşmuş hücre dökülmesi vardır. Tetiği çekici etkenler, mukozada daha kolay ve çabuk etki göstermektedir. Artık yalnız allerjenler değil, diğer birçok çeşit etkenler hücrel ve sinirsel mediatörlerin meydana çıkmasına neden olmaktadır.

Astmada bronş inflamasyonunun, bronş aşırı duyarlılığına (hiperreaktivite) ve bunun da aşırı cevap vermeye (hyperresponsiveness), yani nöbete yol açtığı kabul edilmiştir. Hasta ile karşılaşıldığında, krize neden olan etkenlerin ya da tetiği çeken mekanizmaların (trigger factors) bilinmesi gerekir. Şimdiye kadar bilinen tetik çekici faktörler Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II
Astmada Tetiği eken Etkenler

Egzersiz
Psikolojik Etkenler
Solunum Yolu Enfeksiyonları
Viral
Mikoplazmal
İlaçlar
Aspirin
NSAD
Beta bloker
Angiotensin Converting Enzim İnhibitörleri
Diğer..
Hava Kirliliği
Ozon
SO ₂
Nitrit Oksitler
Özel Tetiği eken Etkenler
Pollenler: Ağaç, ayır
Mantarlar
Ev tozları (akarlar)
Hayvan tüyleri, kılları
Böcek artıkları: Tırtıl, hamamböçeği, ekirge
Besin katkı maddeleri: Tartrazin, sülfidler, glutamin
Mesleksel Etkenler
Un
Laboratuvar hayvanları
İsosiyanatlar
Reçineler
Diğer..
Menstruasyon, Gebelik
Gastro-özofagial reflux

Şekil 7
Astmada Akson Refleksi



solunum yollarının temizlenmesindeki yerini bilmekteyiz. Epitel, dışarıdan içeriye giren partikül, gaz buharı, bakteri ve antijenik maddeler için, bir duvar, engel görevini üstlenir. Ayrıca, bronş epitel hücrelerinin normalde bronş düz kasında gevşemeye yol açan bir madde salgıladığı (Epithel Derived Relaxant Factor) ve epitel döküldüğü zaman bu özelliğini kaybettiği ortaya çıkartılmıştır. Bronş içine dökülen epitelden kimyasal mediatörler salgılanır, sonuç olarak ortaya çıkan leucotriene B4, kemotaktik özelliğiyle mukozada çeşitli iltihap hücrelerinin birikmesine neden olur.

Bronş epitelinin dökülmesi, lumen içine yığılması, solunum yollarının viral/mikoplazmal enfeksiyonlarından, ozon, kükürt dioksit, yüksek değerli azot oksit gibi kirli hava içeriklerinden ve eozinofil hücrelerde bulunan Major Basic Protein (MBP) ve Eosinophilic Cationic Protein (ECP) gibi maddelerle olur. Ayrıca iltihaplı mukoza altındaki geçirgenliği artmış damarlardan sızan plazmanın da üstteki bronş epitelini dökeceği kabul edilmektedir. Eozinofillerin bronş mukozasında birikmesine neden olan Platelet Activated Factor (PAF) dür. Bu maddenin solunum yollarında bulunan, mast hücrelerinden, alveoler makrofajlardan ve eozinofil hücrelerinden salgılandığı kabul edilmektedir. Açığa çıkan PAF, trombositleri aktive ederek bunlardan Factor X'un çıkmasını sağlar. Bu madde de eozinofillerin bronş duvarında toplanmasına neden olur.

Bronş epitelinin altında ve aralarında, myelinsiz sensorial (C-fibre ending) sinir uçları vardır. Normalde bunların uyarılması ile uyarı vagusun afferent lifleri ile merkezi sinir sistemine gider ve oradan efferent lifler kanalı ile tekrar bronşa döner ve sonunda bronko-obstrüksiyon meydana gelir. Ancak bronş epitelinin dökülmesi durumunda Akson Refleksi denilen bir mekanizma da meydana gelir. Soyulan, epiteli dökülen bronş mukozasında, myelinsiz sensorial sinir uçları dış uyaranlarla doğrudan doğruya karşı karşıyadır. Bronş mukozası uyaranlara aşırı derecede cevap verme özelliğini kazanmıştır (Hyperreactivity, hyperirritability).

Çeşitli iltihap hücreleri tarafından salgılanmış, mediatörler örneğin bradikinin, açıkta kalmış olan sensorial sinir uçlarını uyararak, akson refleksini devreye sokar. Yani, ileti afferent liflerle merkezi sinir sistemine gitmek yerine kısa devre yaparak, Substance P (SP), Neurokinin A (NK) ve Calcitonine Gene-Related Peptide (CGRP) gibi nöropeptidlerin salıverilmesine neden olur. Bu nöropeptidler de mukoza altındaki bezlerde hipersekresyona, damarlarda geçirgenlik artışı ile ödeme ve nihayet düz kaslarda kasılma ile bronkokonstrüksiyona yol açar. Buna non-adrenerjik non-kolinerjik mekanizma da denir.

Astma tedavisinde antikolinerjik ilaçlardan beklenen yararın sağlana-

maması akson refleksi ile açıklanmaktadır. Cromolin sodium ve Nedocromil sodiumun, mast hücrelerinin membranını stabil hale getirmek özelliğinden ayrı olarak, akson refleksini bloke ederek, nöropeptidlerin açığa çıkmasına engel olarak astmada yararlı olduğu kabul edilmektedir. Steroidler hem bradikinin miktarını azaltmakta ve hem de nöropeptidlerin salınmasını engellemektedir. Öte yandan her türlü tedavi ile krizi geçmeyen hastaların bazılarında, ketamin, halothane ve ether gibi genel anestetiklerin etkili olması; hastada akson refleksinin rol oynadığını telkin eder. Zira, bu tip genel anestetik ajanların akson refleksini kırıdığı gösterilmiştir. Önümüzdeki senelerde, nöropeptidlerin salınmasını engelleyen veya nöropeptid reseptörü antagonist ilaçların bulunması ile astma tedavisinde daha başarılı olacağımızı söyleyebiliriz.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Goolard, P., Bousquet, J., Lebel, B., Michel, F.B.: Bronchoalveolar lavage in the asthmatic. *Clin Resp Physiol*, 1987; 22: 73-78.
2. Herzog, H., Perruchoud, A.P.: Asthma and bronchial hyperreactivity. Karger, Basel. 1984, pp.165-205.
3. Holtage, S.T.: Inflammatory reactions in airway: Summary Book of the 24th Annual Meeting. SEPCR. 1989, pp.56-86.
4. Holme, G., Morley, J.: PAF in asthma, Academic Press. London. 1989.
5. Junod, A.F.: Basic mechanism in inflammation: Summary Book of 24th Annual Meeting. SEPCR. 1989, pp.7-34.
6. Michel, F.B.: Bronche de l'astmatique, Massonet Cie: Paris, 1982.
7. Michel, F.B.: Asthmologie, Sandoz, Edit. 1981.
8. Paul Glezen, W.: Reactive Airway disorders in children. *Clin Chest Med*, 1984; 5: 635-643.
9. Pujol, J.L., Godard, P.H., Bousquet, J., Michel, F.B.: Les mecanismes inflammatoires de l'astme bronchique. *Rev Mal Resp* 1987; 4: 111-121.
10. Schmitz-Schumann, M., Menz, G., Page, C.P.: PAF, platelets and asthma. Birhauser verlag. Basel 1987.
11. Weiss, E.B., Segal, M.S., Stein, M.: Bronchial asthma. Little and Brown Comp., Boston 1985.
12. Barnes, P.J.: Airway receptors. *Postgrad Med J*, 1989; 65: 532-542.
13. Barnes, P.J.: Asthma as an axon reflex. *Lancet*, 1986; 1: 242-244.
14. Leff, A.: Pathogenesis of asthma. *Neurophysiology and Pharmacology of Bronchospasm*. *Chest*, 1982; 81: 224-229.
15. Hogg, J.C.: The Pathogenesis of Asthma. *Chest*, 1982; 82: 85-125.
16. Shepphard, D.: Airway Hyperresponsiveness. Mechanism in experimental models. *Chest*, 1989; 96: 1165-1168.

ASTMADA MEDIATÖRLER VE NÖROPEPTİDLER

Dr.Mecit Süerdem

Mediatörler:

İnsan akciğer dokusu immünolojik ve immünolojik olmayan uyarılardan sonra çok sayıda farmakolojik mediatörler üretme yeteneğine sahiptir. Mediatörler, hedef hücreler üzerindeki reseptörlerle birleşen ve bu hücrelerde sekonder biyokimyasal reaksiyonlara yol açan, biyolojik efektör moleküllerdir. Mediatörlerin hücre kaynakları çeşitlidir ve astmada hem erken hem de geç dönemde yanıt patogenezinde salgılanan mediatörlerin önemli fonksiyonları mevcuttur.

Mediatörlerin kaynağı olarak en iyi bilinen mast hücrelerinin fonksiyonları günümüzde de tam olarak açıklanamamıştır. Mast hücre fonksiyonları özellikle inflamatuvar olayların regülasyonunda önemlidir. Kendilerine karşı homositotropik antikolar (IgE) oluşmuş olan antijenlere karşı meydana gelen ani reaksiyonlarda anahtar bir rol oynarlar. Mast hücrelerinde, Fc reseptörleri aracılığıyla IgE ile birleşiminden sonra, allerjenlerle spesifik IgE antikolarının köprüleşmesi sonucunda sekretuar reaksiyonlar oluşur. Allerjen ile IgE etkileşimi dışında anafllatoksinler, nörohormonlar, fiziksel uyarılar, hipoksi, bazı ilaçlar ve inflamatuvar hücrelere ait etkenler de mast hücrelerini aktive eder.

Mast hücreleri çok sayıda metakromatik granüllerle karakterlidir. Bu granüller değişik olgunlaşma dönemlerinde buldukları için farklı boyanma özellikleri gösterirler. Mast hücrelerinin aktivasyonu olarak terimlendirilen membran biyokimyasal olaylarının başlaması üzerine, granüllerde yapısal değişiklikler meydana gelir. Daha sonra sekretuar özellikteki bu granüller içlerindeki mediatörleri hücre membranı dışına boşaltırlar. Mast hücre granülleri üç sınıfa ayrılabilen çok sayıda mediatörler ihtiva ederler (Tablo I).

Tablo I
Mast Hücre Mediatorleri

1. Aktivasyondan hemen sonra salgılanan depolanmış mediatorler:

Histamine	Superokside
Eosinophil chemotactic factor	Exoglycosidase
Neutrophil chemotactic factor	Serotonin
Kininogenase	Tryptase
Arylsulfatase A	Chymotryptase

2. Aktivasyondan sonra yeni sentezlenerek salgılanan mediatorler:
 - Leukotrienes
 - Prostaglandins
 - Thromboxanes
 - Hydroperoxyeicosatetraenoic asitler (HPETEs)
 - Monohydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs)
 - Prostaglandin-generating factor
 - Platelet-activating factor (PAF)
 - Adenosine
 - Superoxide

3. Depolanmış olan, fakat aktivasyondan hemen sonra granülden ayrılmayan mediatorler:

Heparin	Peroxidase
Trypsin	Superoxide dismutase
Chymotrypsin	Arylsulfatase B
Anaflakside inflamatuvar etkili maddeler	

Inflamatuvar hücrelerin uyarılmasıyla ortaya çıkan karmaşık biyokimyasal olaylarda farklılık olmasına karşın aktivasyonun oluşumunda ortak özellikler vardır. Inflamatuvar hücre uyarıcıları membran üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanırlar. Bunu izleyerek guanine nucleotide regulatory protein (GNRP)'nin aktivitesi direkt olarak artar. GNRP aktivasyonu ile phospholipase C (PLC) de aktive olarak phosphoinositide'lerden inotisol triphosphate (IP3) ve diacylglycerol üretimi artarak biyolojik olaylar başlatılır. Beta-

agonistlerin stimülasyonu ile GNP'nin adenil siklaz aktivitesini arttırdığı bilinmektedir. Ancak, bu olaylar adenil siklaz aktivasyonundan bağımsızdır. Hücre içi kalsiyumunda artış ve protein kinaz C aktivasyonu; kemotaksis, degranülasyon, araşidonik asit metabolizması ve nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oksidasyonu gibi fonksiyonel yanıtları ortaya çıkarır.

Mast hücreleri astmanın patogenezinde primer efektör hücre olarak kabul edilirler. Uyaranlarla salınan proinflamatuvar mediatörler, direkt veya indirekt olarak, hava yolu inflamasyonu oluştururlar. İnflamatuvar reaksiyonlar komplekstir ve aynı anda hep beraber bulunmaları gerekli olmayan, farklı hücre tipleri ve bunların biyoaktif ürünleri sonucudur. Mast hücre mediatörleri erken dönem astmatik reaksiyonlar yanısıra sekonder efektör hücreleri aktive ederek, geç dönem ve kronik inflamasyon dönemi reaksiyonlarına da neden olurlar. Ancak, sekonder efektör hücreler üzerinde de düşük afiniteli IgE reseptörleri gösterilmiştir. Dolayısı ile inflamasyonun ilk safhasında da bu hücrelerin yer aldıkları tahmin edilmektedir.

Sekonder efektör hücre ürünlerinin inflamatuvar hücre birikimi, doku hasarı, bronkokonstriksiyon, vasküler permeabilitede ve mukus sekresyonunda artış oluşturma gibi etkileri vardır (Tablo II).

Bu karmaşık etkilerle hava yollarında kronik sellüler infiltrasyon oluşmakta ve lokal akson refleksler ile bronş aşırı duyarlılığına zemin hazırlanmaktadır.

Mast hücre aktivasyonunu izleyerek membran lipid metabolizmasında zincirleme reaksiyonlar başlar. Sonuçta kalsiyum kanalları açılır, phosphatidylcholine'den araşidonik asit bölünür ve sekretuar granüllerdeki depolanmış mediatörler salgılanır. Bu mediatörlerden histamin allerjik reaksiyonlarda en önemli rolü üstlenir.

Histamin, L-histidine decarboxylase etkisiyle histidine'den oluşur ve mast hücrenin sekretuar granülleri içinde depolanır. Histamin salındıktan hemen sonra hızlıca dokular etrafında birikir ve birkaç dakika içinde dolaşıma geçer. Histaminin metabolizması çok hızlıdır ve iki enzimatik yolla gerçekleşir. % 50-80 kadarı N-methyltransferase ile, % 30-45 kadarı ise diamine oxidase (histaminase) ile metabolize olur. Sadece % 2-3'ü idrarla değişmeden atılır.

H1 ve H2 reseptörleri ilk defa sırası ile 1966 ve 1972 yıllarında belirlenmiştir. Ayrıca, kobay akciğerinde H3 reseptörleri tespit edilmiş ve bunların stimülasyonu ile histamin oluşumunun azaldığı gözlenmiştir. İnsanlarda etkiler agonist ve antagonistleri ile farmakolojik olarak belirlenen H1 ve H2 histamin reseptörleri histamin etkisini ortaya çıkarmaktadır (Tablo III).

TABLO II
Sekonder Efektör Hücre ve Ürünleri

HÜCRELER	ÜRÜNLERİ
Nötrofiller	Neutral proteases Lysozymes Leukotrienes 5-HETE Peroxidase
Eozinofiller	Eosinophil cationic protein (ECP) Major basic protein (MBP) Eosinophil peroxidase (EPO) Eosinophil arylsulfatase (EAS) Eosinophil-derived neurotoxin (ENT) Platelet activating factor (PAF) Leukotrienes
Trombositler	Serotonin Platelet-actiating factor (PAF) Superoxide Lysozymes Thromboxane Prostaglandins
Makrofajlar	Superoxide Leukotrienes Lysozymes 5-HETE

Tablo III
Histaminin Etkileri

RESEPTÖR	AKTIVITE
H1	Bronkokonstriksiyon Vazokonstriksiyon Vasküler permeabilite artışı c-GMP artışı Prostaglandin üretimi artışı AV nodu ileti zamanında uzama ve taşikardi Hava yolu vagal afferent sinirlerin aktivasyonu
H2	Bronkodilatasyon Vazodilatasyon Mukus sekresyonunda artış c-AMP artışı Gastrik asit sekresyonunda artış Özofagus kontraksiyonu Bazofil histamin salınımında inhibisyon Nötrofil birikim ve enzim salınımında inhibisyon Baskılayıcı T hücrelerinde stimülasyon

Histamine bağlı düz kas kontraksiyonu astmadaki akut bronkospazm nedenlerinden birisidir. Histamin hem santral hem de periferik hava yollarında bronkokonstriksiyon oluşturur ve bu etkisi direkt ve indirekt mekanizmalarla gerçekleşir. Histamin direkt olarak düz kas hücrelerinde stimülasyon oluşturarak, membran depolarizasyonu sonucunda hücre içine kalsiyum iyonlarının akışını artırır ve aktin ile myosin filamentleri hareket ederek hücre boyu kısalır. Buna ek olarak, santral hava yolları bronkokonstriksiyonu kısmen H1 reseptörler yolu ile hızlı adapte olan iritan reseptörlerin direkt veya indirekt uyarılmaları sonucudur. Hayvan çalışmalarında, histaminin vagal refleks arkının afferent ve efferent dalını etkileyebileceği gösterilmiştir. Ancak, insanlarda histamine bağlı bronkokonstriksiyonda parasempatik sistemin rolü halen tartışmalıdır.

Alfa adrenerjik sistemle histaminin etkileşimi sonucunda bronkokonstriksiyon oluşabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur. Histamine karşı alfa-2 adrenerjik yanıtta artış gözlenmiş, ancak insanlarda bu mekanizma kesin olarak belirlenememiştir. Histaminin bir etkisi de makromoleküllere karşı

mikrovasküler geçirgenliği arttırmasıdır. Ultrastrüktürel çalışmalarda, histaminin postkapiller venüllerde endotelial aktomyosin filamentlerinin kontraksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir.

Histamin nöropeptidlerle de etkileşebilir. Hayvanlarda gastrointestinal sistem ve hava yolları vagal sinirleri uyarıldıklarında doğrudan vasoactive intestinal peptide (VIP) salgırlar. Histamin vagal uyarılma oluşturduğu için, teorik olarak VIP salınımına neden olacaktır. Ancak, böyle bir reaksiyon insanlarda henüz gösterilememiştir. Bronş ağacının bütün düzeylerinde lokalize olan Substance P (SP) insan mast hücrelerinden histamin salınımına, histamin ise duyuşal sinir liflerinden SP'nin salınımına neden olur. Bu bilgilerin sonucunda histaminin değişik mekanizmalarla bronkokonstriksiyon oluşturduğu ortaya çıkmaktadır (Tablo IV).

Tablo IV

Histaminin Bronkokonstriksiyon Oluşturma Mekanizmaları

Direkt olarak	Hava yolu düz kas stimülasyonu Vasküler permeabilite artışı
İndirekt olarak	Kolinerjik uyarı Alfa adrenerjik aktivite artışı SP salınımı

Histamin hava yolu mukus salınımını da etkilemektedir. H2 histamin reseptörlerinin uyarılması ile direkt olarak insanlarda hava yolu mukus sekresyonu artar. Ek olarak, histamin alfa adrenerjik yanıtta artış ve refleks vagal uyarma etkileri aracılığıyla da mukus salınımını arttırmaktadır. H1 reseptör uyarılması ise salınan mukus viskozitesini değiştirir. Histamin trakeal lümene doğru sodyum ve klor akımını önemli derecede arttırmaktadır ve bunu ancak H1 reseptör antagonistleri inhibe edebilmektedir.

Aktive olan inflamatuvar hücrelerden salgılanan önemli bir mediatör grubu araşidonik asit metabolitleridir. Araşidonik asit metabolizma ürünlerinin akciğer dokusu ve inflamatuvar hücreler üzerine güçlü biyolojik etkileri vardır. PGH₂, PGD₂, PGF₂alfa, TxA₂, LTB₄ ve sülfidopeptid lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄) bronkokonstriktör etki gösterirler. Bunlara zıt olarak PGE₂ ve PGI₂ düz kaslarda relaksasyon oluşturur.

PGD₂, immünolojik olarak aktive olmuş mast hücrelerinden salgıla-

nan esas prostanoiddir. Kobayların hava yollarını kontrakte etme özelliği PGF2 alfa'dan 5 kat daha kuvvetlidir. Hem normal bireylerde hem de astmatiklerde PGD2 doza bağlı bronkokonstriksiyon oluşturur ve astma hastaları normal bireylerden 5-100 kat daha PGD2'ye duyarlıdır. Ayrıca PGD2 astmatik olgularda histaminin ve metakolinin bronkokonstriktör yanıtını kuvvetlendirir.

Tromboksanların ise astma patogenezindeki önemlerine işaret eden, gittikçe artan sayıda bulgular vardır. Tromboksan sentez inhibitörlerinin bronş aşırı duyarlılığını önemli derecede azalttığı gösterilmiştir. PGE2 normal ve astmatik kişilerde genellikle bronkodilatasyona neden olmasına rağmen, bazen bronkokonstriksiyon oluşturur. Bu beklenmeyen etkinin afferent C liflerinin uyarılmasından kaynaklandığı belirlenmiştir.

İmmünolojik olarak aktive edilen insan mast hücrelerinde önemli miktarlarda lipooksijenaz ürünleri sentezlenmektedir. Nötrofiller, eozinofiller, monositler, alveoler makrofajlar ve trakeal epitelyal hücrelerin de lipooksijenaz ürünlerini oluşturabilecekleri in vitro olarak gösterilmiştir. Bunlardan, sülfidopeptid lökotrienler in vivo ve in vitro olarak kuvvetli bronkokonstriktör etkiye sahiptirler. Hayvan çalışmalarında histaminden 100-1000 kat daha fazla kuvvetli düz kas spazmı oluşturdukları gözlenmiştir. Lökotrienlere karşı astmalılar normal bireylerden daha duyarlıdır ve histamin ile metakoline kıyasla duyarlılık 200-300 kat daha fazladır.

PGD2, PGI2, PGF2alfa, PGE1 ve lökotrienler mukus glikoprotein sentezini uyaran araşidonik asit ürünleridir. Sadece PGE2 mukus sekresyonunu inhibe etmektedir. Ayrıca, E serisi prostaglandinler kuvvetli vazodilatatörlerdir ve lokal olarak vasküler geçirgenliği artırır. PGD2, PGI2 ve lökotrienlerin de vasküler geçirgenliği artırıcı etkileri vardır. PGF2alfa ise vasküler geçirgenliği azaltmaktadır.

PGE ve PGI2 inflamatuvar hücre aktivitelerini baskılayarak, kuvvetli anti-inflamatuvar etki ve immünomodülatör aktivite gösterirler. Diğer siklooksijenaz metabolitleri ile lipooksijenaz metabolitleri inflamatuvar olayları artırır. Özellikle LTB4 kuvvetli bir nötrofil ve eozinofil kemotaksis etkenidir ve nötrofillerin endotele yaklaşmasına neden olurlar. HETE'lerin görevi ise inflamatuvar hücrelerden mediatörlerin salınımını arttırmaktır.

İnflamatuvar hücrelerin membran lipidlerinden oluşan diğer bir ürün trombosit aktive eden faktör (PAF)'dür. Phosphatidylcholine üzerine phospholipase A2 etkisiyle lysophosphatidylcholine serbestleşmekte ve daha sonra acetyl-transferase enzimi katalizörlüğü ile düşük moleküler ağırlıklı PAF oluşmaktadır. PAF çeşitli akut ve kalıcı etkileri olan ve son senelerde astmanın patogenezinde önem kazanan kuvvetli bir mediatördür (Tablo V).

Tablo V

Trombosit aktive eden faktörün (PAF) etkileri

Akut bronkokonstriksiyon
Mukus sekresyonunda artış
Trombosit ve makrofaj aktivasyonu
Eozinofil ve nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonu
Lokal vasküler permeabilite artışı
Bronşial hiperreaktivite artışı
Araşidonik asit metabolizması stimülasyonu
Sistemik damarlarda vazodilatasyon
Pulmoner damarlarda vazokonstriksiyon

PAF intradermal enjeksiyon ile akut allerjik tepkimenin birçok özelliğini taklit eder. Enjeksiyondan sonra oluşan inflamatuvar değişiklikler bir ay kadar sürer. PAF'in kronik inflamasyon oluşturuvcu etkisi akciğerlerde de gözlenmiştir. PAF bir antijen gibi etki göstererek, akciğerlere eozinofillerin toplanmasına neden olur. Eozinofiller ise PAF'ın en zengin kaynağıdır. Böylece inflamatuvar reaksiyonların sürekli olması sağlanmaktadır. Ayrıca, PAF eozinofillerden epitel hasarı oluşturabilen MBP'nin salınımı için çok etkili bir uyarandır.

Deneysel çalışmalarla hayvan ve insanlarda, PAF'ın inhalasyon ve i.v. uygulanması ile bronkokonstriksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Normal kişilerde inhalasyonla verilen PAF sadece bronkokonstriksiyon oluşturmayıp, bronşial yanıt verme yeteneğini de arttırmaktadır. PAF ile oluşturulan bronkokonstriksiyon histamin, lökotrienler veya diğer bronkokonstriktörler kadar etkili değildir. PAF bizzat bronkokonstriksiyon oluşturmayıp, trombositlerin varlığına gereksinim vardır. Çünkü, PAF'a bağlı bronkokonstriksiyon aktive olmuş trombositlerin yokolması ile azalmaktadır. Bütün bu bilgiler sonucunda, PAF'ın akut bronkospazm etkisine kıyasla, inflamatuvar özellikleriyle kalıcı bronş aşırılığını duyarlılığına katkısının daha önemli olduğu belirtilmektedir.

Astmal hastalarda, hava yolu psödostrafiyepitel dokusu hasarı temel patolojik özelliklerdendir. Bu doku hasarından inflamatuvar hücrelerden salgılanan MBP, ECP, süperoksit anyon, nötral proteazlar, lizozomal enzimler ve peroksidaz gibi ürünler sorumlu tutulmaktadır. Bronşial epitel taba-

kanın, mukosilier klirens ve zararlı maddelere karşı korunma gibi mekanik etkinliklerine ek olarak, metabolik olarak aktif bir doku özelliği de vardır. Epitel hasarı sonucunda normalde salgılanan bazı faydalı relaksan faktörlerin kaybı yanısıra kuvvetli zararlı mediatörlerin üretimi söz konusudur. Epitel hücrelerinin kemotaktik faktörlere konstriktör mediatörler üretebileceği gösterilmiştir. Böylece epitel hücreleri tarafından salgılanan bu ürünler inflamatuar hücrelerin birikimini arttırmakta ve bir kısır döngü ortaya çıkmaktadır.

Nöropeptidler:

Nöropeptid terimi, özellikle akciğerlerde ve gastrointestinal sistemde lokalize olan, endokrin hücrelerden ve sinirlerden sentez ve sekrete edilen, nöromodülatör ve nörotransmitter olarak işlev görebilen peptidleri ifade etmektedir. Bunlar, nörotransmitterler olarak hedef organlara ulaşarak regülatör etkilerini gösterirler.

İlk defa gastrointestinal sistemde, bu sistemin fonksiyonları üzerinde birçok etkilere sahip olan nöropeptidler bildirilmiştir. Akciğerler embriyolojik olarak gastrointestinal sistemle aynı tüpten oluştuklarından, bu peptidler akciğerlerde de sinirler ve nöroendokrin hücrelerde tespit edilmiştir (Tablo VI).

Deneysel çalışmalarda hayvanlarda ve insanlarda, nöropeptidlerin akciğerlerdeki hava yolu epiteli, bronşial ve pulmoner damarlar, bronşial düz kaslar ve submukoza bezlerindeki lokalizasyonları oldukça iyi saptanmıştır. Nöropeptidlerin bazıları diğerlerinden daha önemli görevler üstlenmekte ve nonadrenerjik, nonkolinerjik (NANC) innervasyonda nörotransmitterler olarak fonksiyon görmektedirler. Nöropeptidlerin kalp-dolaşım sistemi üzerinde güçlü yan etkileri olduğundan çalışmalar hayvanlar üzerinde yoğunlaşmakta ve bu nedenle insanlardaki etkileri tam belirlenememektedir.

Nöropeptidler; enkephalinase, peptidyl dipeptidase, aminopeptidase ve prolin endopeptidase gibi membrana bağlı peptidazlar tarafından inaktif hale getirilmektedirler. Peptidazların bir tanesi birkaç nöropeptidi inaktif hale getirecek özelliktedir. Kanda nöropeptidlerin inaktivasyonları oldukça hızlıdır. Örneğin; insan kanında VIP bir dakikadan daha kısa sürede yıkıma uğramaktadır. VIP insan akciğerindeki en yoğun peptiddir ve nazal mukoza ile üst solunum yolları zengin bir VIP-erjik innervasyona sahiptir. VIP reseptörleri akciğerde; damar ve hava yolu düz kaslarında, submukozal bezlerde, hava yolu epitelinde ve alveolar duvarlarda tespit edilmiştir. Bunların içinde pulmoner vasküler düz kaslar reseptör dağılımının en yoğun olduğu bölgelerdir. Reseptörler, proksimal hava yollarının düz kaslarında bulunmasına rağmen, bronşioler düzeyde hemen hiç yoktur.

Tablo VI

Akciğerlerden İzole Edilen Peptidler

SİNİRLERDE LOKALİZE OLANLAR

Vasoactive intestinal peptide (VIP)
Substance P (SP)
Calcitonine gene-related peptide (CGRP)
Neurokinin A/B (NKA/NKB)
Neuropeptide Y (NPY)
Galanin
Gastrin-releasing peptide (GRP)
Cholecystokinin (CCK)
Somatostatin

NÖROENDOKRİN HÜCRELERDE LOKALİZE OLANLAR

Bombesin/Gastrin-releasing peptide (GRP)
Enkephalins
Katalcin
Calcitonin gene-related peptide (CGRP)
Somatostatin

VIP, beta agonistler gibi adenil siklazı aktive ederek intraselüler c-AMP konsantrasyonunu artırır. VIP'in önemli farmakolojik etkileri; düz kas relaksasyonu, vazodilatasyon ve ekzokrin bez sekresyonunda stimülasyondur. Vazodilatatör etkisi, vasküler düz kasların VIP-erjik innervasyonunun daha zengin olmasından dolayı, bronkodilatatör etkisinden on kat daha kuvvetlidir. Trakeobronşial seviyede, bronkodilatatör etkisi isoproteronolden 50-100 kat daha kuvvetli olmasına rağmen, bronşiyeler seviyede etkisi yok denecek kadar azdır.

VIP, hava yollarının NANC otonom sisteminde, nonadrenerjik inhibitör sistem relaksasyonunun nörotransmitteri olarak görev almaktadır. İn vitro nonadrenerjik stimülasyon esnasında VIP'in salınımı ve VIP antikörlerinin nonadrenerjik etkiyi azaltması bu görüşü desteklemektedir. Bütün bu bilgilerin sonucunda, VIP'in astmanın patogenezinde yer alabileceği ileri sürülmüştür. Astmalılarda VIP-erjik reseptörlerin eksikliği veya hava yollarındaki inflamatuvar hücrelerin VIP'i inaktive eden peptidazları salgılaması

söz konusudur. Şemada da görüldüğü gibi, aynı uyarı ile VIP ve asetilkolin birlikte salınmaktadır. Bu durum, VIP ile kolinerjik kontrol sistemi arasındaki fonksiyonel ilişkiyi göstermektedir. Bir olasılık olarak kolinerjik sinirlerin aşırı uyarılması VIP salınımına da neden olmaktadır.

VIP'in bu olumlu etkilerine rağmen, astmatik olgularda VIP infüzyonu ile FEV1'de sadece % 10'dan az artış tespit edilmektedir. VIP inhalasyonu ise insanlarda tamamen etkisizdir. Yüksek molekül ağırlığı nedeniyle epitel dokusunu geçerek düz kas reseptörlerine bağlanamaz ve enzimatik parçalanması çok hızlı olmaktadır. Yine de terapötik geleceği söz konusu olabilen tek nöropeptiddir. VIP'in aerosol şekli halen çalışılmaktadır. Belki de VIP degradasyonunu önleyen peptidaz inhibitörleri kullanılacaktır.

PHI ve PHM, amino asit yapılarının benzerliği dolayısı ile VIP'in önemli derecede yapısal homologlarıdır. Aynı prekürsörü paylaşımları yanısıra çoğu zaman lokalizasyonları da aynıdır. Dolayısı ile bu iki nöropeptid VIP'e benzer biyolojik etkinlik gösterirler. VIP'e eşdeğer bronkodilatasyon oluşturmalarına rağmen vazodilatatör etkileri daha zayıftır. Muhtemelen, PHM'nin de hava yollarının NANC relaksasyonunda nörotransmitter olarak rolü vardır.

SP, NKA ve NKB hızlı düz kas kontraksiyonu oluşturdıkları için taşıkininler olarak isimlendirilirler. Taşikininlerin farmakolojik etkileri; düz kaslarda kontraksiyon, vazodilatasyon, ekzokrin bez sekresyonunda stimülasyon, mikrovasküler geçirgenlik artışı ve mast hücre uyarılması şeklinde özetlenebilir. NKA'nın bronkokonstriktör etkisi SP'den daha kuvvetlidir. NKB'nin ise insan hava yolları tonüsü üzerine etkisi saptanamamıştır.

SP'nin nonkolinerjik eksitator sistemin nörotransmitteri olduğu kabul edilmektedir ve reseptörleri aracılığı ile etkilerini oluşturmaktadır. SP içeren sinirler hava yolu epiteli içinde ve yanında, kan damarları etrafında ve daha az yoğunlukta hava yolu düz kası içinde bulunur. SP vagus sinirinin nodoz ganglionunda sentezlenerek akciğerin periferik bölgelerine vagus yolu ile taşınır.

CGRP, insan ve hayvan hava yolları sinirlerinde SP'nin lokalize olduğu bölgelerde bulunmaktadır ve kuvvetli bir SP degradasyon inhibitörüdür. CGRP insan hava yolu düz kaslarının kuvvetli bir konstriktörüdür ve bu etkisi SP'den güçlüdür. CGRP vasküler permeabilityyi arttırmamaktadır. Ancak SP ve NKA'nın bu etkilerini kuvvetlendirmektedir.

SP, NKA ve CGRP astmanın patolojik özelliklerinin birçoğunu oluşturacak özelliklere sahiptirler. Astmalı hastaların hava yolu epitel dokusu hasarlanması sonucunda, afferent sinir sonlanmaları olan C lifleri, özellikle bradikinin ve prostaglandinler olmak üzere, inflamatuvar mediatörlerle

uyarılırlar. C liflerinin stimülasyonu ile sinir sonlanmalarından salgılanan SP, NKA ve CGRP bronşial düz kaslarda kontraksiyon, mukoza ödemi ve aşırı mukus sekresyonlu nörojenik inflamasyon ile karakterize akson refleksi meydana getirirler. Ayrıca normal hava yolu epitel hücreleri tarafından salgılanan enkephalinase sentezi yapılamaz ve böylece epitel tabakasının hasarlanması ne kadar şiddetli olursa akson refleksi o kadar kuvvetlenir.

Akciğerlerde izole edilen diğer nöropeptidlerin hava yolu tonüsü üzerine kesin etkileri belirlenmiş değildir. Bunlardan, NPY kuvvetli bir vasküler düz kas konstriktörüdür ve muhtemelen adrenerjik sistemin etkilerini değiştirebilmektedir. Çünkü, değişik vasküler bölgelerde sempatik sinir liflerinde norepinefrin ile birlikte bulunmaktadır. Galanin solunum sisteminin motor sinirlerinde lokalizedir ve gastrointestinal sistemde kolinerjik sistemin etkilerini azaltan bir nöromodülatördür. Somatostatin ve cholecystokinin akciğerlerde çok düşük konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. Bombesinin memelilerdeki karşılığı olarak kabul edilen GRP, hava yolları kan damarları ve submukozal bezler etrafındaki sinirlerde bulunmaktadır. GRP, bombesin gibi, düz kaslarda kontraksiyon oluşturma ve gastrointestinal sisteme ait hormonları salgılatma özelliklerine sahiptir.

ÖZET

Son zamanlarda, astmanın kronik bir inflamatuvar hastalık olduğu ve hava yollarında toplanan değişik inflamatuvar hücrelerden salgılanan ürünlerin patolojik ve klinik özelliklerden sorumlu oldukları belirlenmiştir. Dahası, astmalıların hava yollarında toplanan en yoğun inflamatuvar hücre eozinofiller olduğundan, astma "**Kronik Deskuamatif Eozinofilik Bronşit**" olarak da tanımlanmaktadır. Değişik uyaranlarla inflamatuvar hücrelerden salgılanan çok sayıdaki mediatörler hedef hücreleri aktive ederler ve böylece bronkokonstriksiyon, mukoza ödemi, mukus hipersekresyonu ve nöral reflekslerin uyarılmasına neden olurlar. Hava yolu epitel hücrelerinin hasarlanması ile birlikte bulunan kronik hava yolu inflamasyonu bütün astmalılarda mevcuttur. Bulgular, bu inflamatuvar değişikliklerin, astmanın göstergesi olarak kabul edilen, bronş aşırı duyarlılığına temel olduğunu göstermektedir. İnflamatuvar mediatörlerden başka, astma patogenezinde nöropeptidler de tartışılmaktadır. Sinirlerden ve endokrin hücrelerden sekrete edilen nöropeptidler; sirküler hormonlar, lokal regülatörler veya nörotransmitterler olarak fonksiyon görürler. Akciğerlerde çok sayıda tespit edilen regülatör peptidlerden bazıları nörotransmitter fonksiyonu görerek, nöral refleksleri oluşturarak veya inflamatuvar hücrelerle etkileşerek astma patogenezinde yer almaktadırlar.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Joos,G.F., Pauwels,R.A., Van Der Straeten,M.E.: The pathogenesis of asthma. Brussels. The UCB Institute of Allergy, 1989.
2. Fantone,J.C., Feltner,D.E., Brieland,J.K., Ward,P.A.: Phagocytic cell-derived inflammatory mediators and lung disease. Chest, 1987; 91: 428-435.
3. White,M.V., Slater,J.E., Kaliner,M.A.: Histamine and asthma. Am Rev Respir Dis, 1987; 135: 1165-1176.
4. Nadel,J.A.: Cell-to-cell interaction in airways. Role of neural inflammation. Chest, 1988; 93: 1281-1282.
5. Barnes,P.J.: Neural control of human airways in health and disease. Am Rev Respir Dis, 1986; 134: 1289-1314.
6. Dessaint,J.P., Capron,A.: Low-affinity immunoglobulin-E binding in asthma. Triangle, 1988; 27: 95-101.
7. Dahlen,S.E., Kumlin,M., Björck,T., Raud,J., Hedquist,P.: Leukotrienes and related eicosanoids. Am Rev Respir Dis, 1987; 136: 24-28.
8. Cuss,F.M., Barnes,P.J.: Epithelial mediators. Am Rev Respir Dis, 1987; 136: 32-35.
9. Palmer,J.B.A., Barnes,P.J.: Neuropeptides and airway smooth muscle function. Am Rev Respir Dis, 1987; 136: 50-54.
10. Shanahan,J.I., DTenburg,J.A., Fox,J., Binenenstock,J., Betus,D.: Mast cell heterogeneity:

ASTMA KLİNİĞİ

Dr. Mustafa Artvinli

ÖYKÜ

Hastalara bronş astması tanısı, bütün dünyada ve özellikle ülkemizde, fazla irdelenmeden ve yanlış olarak pek de azımsanamayacak sıklıkta konulmaktadır. Yanlışlıkla koyulmuş bir tanı ise hem hastanın hayat boyu kuşku ile yaşamasına ve gereksiz ilaç kullanmasına ve hem de daha sonra kendisini izleyen hekimlerin yanılmalarına neden olmaktadır. Bu nedenle bronş astması tanısı almış bir hasta karşısında hekimlerin bu olasılığı hatırlamalarında yarar vardır.

Pek çok hastalığın tanısında olduğu gibi bronş astmasında da hastanın öyküsünün yeri büyüktür ve çok defa tek tanı yöntemidir. Bu nedenle, doğru bir tanı için çok iyi öykü almak şarttır. Pek çok bronş astmalı hastanın astma atağı dışında hekime başvurması bu gereksinimi artırır. Hışırtılı solunum (wheezing), nefes darlığı ve öksürük gibi belirtiler bronş astmasında, ayırıcı tanıda sözü edilen hastalıkların pek çoğunda da görülebilir. Bu nedenle öykü alırken bu yönden de gereken özeni göstermek gerekir.

Bronş astması şüphesi olan bir hasta karşısında şu sorular akla gelir:

1- Hastalık bronş astması mıdır?

2- Bronş astması ise hastalığı başlatan etken veya etkenler nelerdir ve hastalığın ciddiyet derecesi nedir?

Bu sorulara yanıt alınabilmesi için astma belirtilerinin, hastanın belirtilerini başlatan etken veya etkenlerin, astma ilaçlarına verdiği yanıtın bilinmesi yanında hastanın öz ve soygeçmişinin de soruşturulması gerekir. Örneğin çocukluk yaşlarında başlayan allerjik rinit, konjunktivit ve egzema gibi cilt has

taliğının olması, özellikle sabaha karşı hastayı uykudan uyandıran hırıltılı solunum (wheezing), nefes darlığı ve/veya kuru öksürük ataklarının bunlara eklenmesi, belirli ortam veya zamanlarda ortaya çıkan bu belirtilerin bronko-dilatatör ilaçlarla kısa zamanda ortadan kalkması ve ailesinde benzer öyküsü olan kişilerin bulunması, bronş astması tanısında çok yararlı ipuçlarıdır.

BELİRTİLER

Bronş astmasında en önemli belirti wheezing ve nefes darlığıdır. Öksürük bu belirtilere eşlik edebilir. Ataklar şeklinde ortaya çıkan bu belirtiler tedavi ile kısa bir süre içinde veya kendiliğinden çok defa 1-2 saatte kaybolur. Ataklar arasında belirli bir süre olmadığı gibi bazen günlerce de devam edebilir. Çok defa gece 04-06 saatleri arasında ortaya çıkan ataklar hastayı uykudan uyandırır. Bunun sebebi diurnal varyasyon gösteren bronş düz kas tonusunun, bu saatlerde en fazla olmasıdır. Ataklar arasında genellikle tam bir iyileşme mevcuttur ve bu dönemdeki bir hasta tamamen sağlıklı görünümindedir. Ekstresek astmalı hastalarda hastalığın ileri dönemlerinde ve intrinsek astmalı hastaların çoğunda hastalığın yaşı ile ilgili olmaksızın, ilave olmuş olan bronşite de bağlı olarak, ataklar arasında da tam iyileşme olmayabilir ve hastalar bu dönemlerde az da olsa nefes darlığı, wheezing ve öksürüklerinin devam etmesinden ve hattâ balgam çıkartmadan yakınabilirler.

Hırıltılı solunum (Wheezing): Bronş obstrüksiyonu olan bir hastanın ekspirasyon esnasında çıkarttığı, ısıklık şeklinde ve işitme cihazına gerek olmaksızın duyulabilen seslerdir. Çok defa hastalığın ilk belirtisidir. Bronş daralmasının hafif olduğu dönemlerde wheezing sadece ekspirasyonda işitilir. Ancak, özellikle büyük hava yollarında darlığın arttığı durumlarda inspirasyonda da duyulan, wheezing'e benzer sesler (stridor) ortaya çıkar. Wheezing ve stridor, hasta ve hasta yakınları tarafından rahatlıkla işitilebilir ve sık olarak hasta yakınları, hastanın uyurken solunum seslerinin hışırtılı ve hırıltılı, kuş civıltısı veya kedi mırıltısına benzer nitelikte olduğunu ifade ederler. Wheezing'in her hava yolu obstrüksiyonunda işitilebileceği ve bu nedenle her wheezing'i olan hastanın bronş astması olamayacağı da unutulmamalıdır. Diğer taraftan, özellikle 2 mm'den küçük hava yollarında darlık bulunan bronş astmalı hastalarda, nefes darlığının bulunmasına rağmen wheezing olmayabilir.

Nefes Darlığı: Dinlenme sırasında gelen nefes darlığı hastalığın hafif olduğu durumlarda veya atağın başlangıcında belirgin olmayabilir. Bu dönemlerde hastalar göğüslerindeki sıkışma ve sertleşme hissinden

yakınabilirler. Efor, mevcut olan nefes darlığının artmasına neden olur. Nefes darlığının şiddeti her hastada ve hastalığın her atağında değişiklik gösterebilir. Günün her saatinde nefes darlığı atakları gelişebilir, fakat sık olarak hastalar sabaha karşı saat 04-06'da nefes darlığı ile uykudan uyanırlar. Ancak ortopne durumunda daha rahat nefes alabilen hasta bu nedenle sırt üstü yatamaz. Bronkodilatatör ilaç kullanmakla hemen veya 1-2 saat içinde kendiliğinden nefes darlığı ortadan kalkar ve hasta rahatlar.

Öksürük: Genellikle kuru öksürük şeklindedir. Wheezing ve nefes darlığı ile birlikte olabileceği gibi, hastalığın tek ve ilk belirtisi olarak da ortaya çıkabilir. Nedeniz olarak, ataklar şeklinde ortaya çıkan ve özellikle gece hastayı uykudan uyandıran kuru öksürükler bronş astmasını akla getirmelidir. Şiddetli öksürüklerden sonra hastalar bazen mukoid, temiz, koyu ve yapışkan, küçük parça şeklinde balgam çıkartabilirler ve bundan sonra da rahatladıklarını ifade ederler. Öksürük esnasında senkop görülebilir.

Bu belirtilerin dışında bazı hasta veya yakınları ataklar esnasında siyanozu fark edebilir. Hastalar ayrıca karın şişkinliği, çarpıntı ve diğer allerjik belirtilerden yakınabilirler. Karın şişkinliği, hava ile gerilmiş akciğerlerin diyafragmaları aşağıya iterek karın içi basıncını arttırmasına bağlıdır.

FİZİK MUAYENE BULGULARI

Bronş astması atağı dışında gelen bir hastanın fizik muayenesinde genellikle hiç bir bulgu yoktur. Hastalığın başlangıç dönemlerinde veya çok hafif seyrettiği durumlarında bulgular çok siliik olabilir. Diğer taraftan çok ağır astma ataklarında, akciğer içine girip çıkan hava hacminin çok azalmasına bağlı olarak da fizik muayene bulguları çok azalır veya kaybolabilir.

Atak esnasında görülen bir hastada önemli fizik muayene bulguları ortopne ve zorlu solunum, wheezing, siyanoz, taşikardi, kan basıncı değişiklikleri, bilinç bulanıklığı, adale seyirmeleri, pulsus paradoksus, venöz dolgunluk, amfizem görünümü, vibrasyon torasikte azalma, perküzyonda hipersonorite ve oskültasyonda yaygın ronküslerin işitilmesidir.

Ortopne ve zorlu solunum: Oturan hastanın ellerini bir yere dayayıp yardımcı solunum kaslarını da kullanarak solunum yapmaya çalışmasıdır. Hastalar özellikle ekspirasyonda çok zorluk çekerler. Ekspirasyondaki güçlük nedeniyle inspire edilen hava akciğerlerde birikerek akciğerlerin gerilmesine ve bu da inspirasyon esnasında havanın akciğerlere girmesinin güçleşmesine neden olur. Ortopne ve nefes darlığı astma atağının ciddi olduğunu ifade eder ve bu hastalar çoğu kez ölüm korkusu ve panik içindedir-

Siyanoz: Arter kanı parsiyel oksijen basıncının (Pa O₂) yaklaşık 50 mmHg ve arteryel hemoglobin-oksijen saturasyonunun (Sa O₂) % 80-85'in altına inmesi sonucu, dil ve ekstremitelerde uçlarındaki normal pembe kırmızı rengin mor veya siyaha yakın rengi dönüşmesidir. Bronş astmasında siyanozun gelişmesi, ventilasyonun ciddi düzeyde bozulmuş olmasına bağlıdır.

Taşikardi: Plevra içi basıncının artması sonucu venöz kanın kalbe dönememesi, sol ventrikülden atılan kan hacminin azalması ve hipoksi nedeniyle olmaktadır. Nabzın 120/dakika üzerine çıkması atağın ciddi olduğunu ifade eder ve bu tür hastaların yatırılarak tedavi edilmesi yararlı olur. Ancak taşikardinin astma ilaçlarına bağlı olabileceği de unutulmamalıdır.

Pulsus Paradoksus: İstirahatte, sessiz solunum yapan normal bir kimsenin inspirasyon ve ekspirasyon dönemlerinde sistolik kan basıncı değişikliği 8 mmHg'den fazla değildir. Ciddi bronş astması ataklarında, kalbe dönen kanın azalmış olması nedeniyle, 50 mmHg kadar düşüş olabilir. Buna bağlı olarak da periferik nabız silikleşir veya kaybolabilir. İspirasyonda periferik nabızın alınamaması atağın ciddi olduğunu ifade eder.

Venöz Dolgunluk: Astma atağında, plevra basıncı artışı nedeniyle venöz dönüşün güçleşmiş olmasına bağlıdır. Ciddi ataklarda akciğerler hava ile dolarak gerginleşir ve geçici amfizem hali ortaya çıkar. Vibrasyon azalması ve ağır vakalarda solunum seslerinin azalması bu nedenledir.

Ronkus: Akciğerlerin her tarafında yaygın olarak işitilir. Daha çok sibilan ronkus şeklindedir. Normalde fizyolojik olarak hava yolları inspirasyon esnasında genişlemekte ve ekspirasyonda daralmaktadır. Bu nedenle hafif astma nöbetlerinde sadece ekspirasyonda işitilen ronkus hastalığın ağır dönemlerinde inspirasyonda da işitilir.

Kan Basıncı Değişiklikleri: Ağır astma ataklarında hipotansiyon olduğu gibi, bazı ataklarda hipertansiyon da gelişebilir.

Adale seyirmeleri ve şuur bozuklukları genellikle ağır astma ataklarında görülen ciddi bulgulardır.

LABORATUVAR BULGULARI

Kan eosinofil sayısı: Bronş astmasında, kanda eosinofil sayısı ile ataklar arasında bir ilişki yoktur ve genellikle eosinofil sayısı normal sınırlarda bulunmaktadır.

Balgam: Bronş astmasında az miktarda olan balgam köpüklüdür. Müsinöz lifler, az sayıda ve küçük boyutlarda koyu tıkaçlar içerir. Renksiz, kokusuz ve şeffaf görünümündedir. Fakat bronş astmalı bazı hastalar sarı veya

yeşilimsi, koyu ve pürülan görünümde balgam çıkartabilirler. Böyle balgam- lar bakteri içermeyebilir ve bu özellik bol miktarda eosinofilden dolayı olabilir. Bronş astmasında balgamda eosinofil sayısı fazladır, ancak kimi zaman özellikle hastalığın başlangıç dönemlerinde yanıtıcı olarak düşük sayıda da olabilir. Kortikosteroid kullanmayan bir hastanın balgamında eosinofil sayısının % 15 ve üzerinde olması bronş astması tanısı için karakteristiktir. Hastalığın akut dönemlerinde, bronş lümeni içinde toplanan bronş epiteli döküntüleri, eosinofil ve proteinli sıvıdan oluşan müküs tıkaçlar ortaya çıkar.

Charcot-Leyden Kristalleri: Bu kristallerin genellikle eosinofil, baso- fil ve mast hücrelerinden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Akut astma atağı olan hastaların balgamında çok sayıda görülen kristaller, klinik olarak stabil durumdaki hastalarda azalmaktadır. Bronş astması dışında, kronik bronşit ve eosinofil sayısının arttığı diğer akciğer hastalıklarında da Charcot-Leyden kristalleri görülmektedir.

Curschmann Spiralleri: Küçük bronşiyollerin distalinde toplanan sekresyonun suyunu kaybedip koyulaşması ile gelişirler. Musinöz ve spiral görünümde olan bu lifler glikoproteinler, hücreler, kristaller ve bazı yıkıntı artıklarını içerir. Bronş tıkaçları spirallerin çekirdeğini oluşturmaktadır. Bronş astmasından başka kronik bronşit, pnömoni ve akciğer tüberkülozunda da görülebilir. Fakat bronş astmasında genellikle Curschmann spiralleri ile bir- likte Charcot-Leyden kristalleri ve eosinofiller de bulunmasına karşın diğer hastalıklarda spiraller bunlarla birlikte değildir.

KOMPLİKASYONLAR

Bronş astmalı hastalarda, bazı maddelerin oral alımı, inhalasyon veya enjeksiyonundan sonra anafilaktik reaksiyon gelişebilir.

Atak sırasında solunum yetmezliği, solunumsal asidoz, aritmiler, kar- diak ve solunum arresti olabilir. Asidoz, dehidratasyon ve semptomimetik- lerin aşırı kullanımı aritmi ve kardiyak arrest komplikasyonlarını artırır.

Ağır ataklar sırasında kilitlenmiş akciğer tablosu ortaya çıkabilir. Bu durumdaki hastaların akciğerlerdeki havanın hapsedilmesi sonucu, inspi- rasyon esnasında akciğerlerine yeterli miktarda hava solmaları imkansız hâle gelir.

Bu komplikasyonlar dışında, spontan pnömotoraks, mediastinal amfi- zem, kronik bronşit, amfizem ve göğüs deformiteleri, atelektazi, pnömoni, kosta kırıkları ve kor pulmonale gibi komplikasyonlar gelişebilir.

Spontan Pnömotoraks: Bronş astması atağı esnasında seyrek olarak gelişir. Ciddi astma atağı esnasında akciğer filmi çekilmemişse spontan pnömotoraks tanısını koyabilmek pek kolay değildir. Bu şekildeki olgular tanı konulmazsa ölümle sonuçlanabilir.

Mediastinal Amfizem: Seyrek olarak görülen mediastinal amfizem, astma atağı esnasında havanın alveol rüptürü sonucu perivasküler yataktan veya rüptüre olan bronştan direkt olarak mediastene geçmesi ile gelişmektedir. Bazen cilt altı amfizemi de birlikte olabilir. Belirti vermeyen olgularda akciğer filmi olmadıkça tanıya yaklaşmak mümkün değildir.

Kronik Bronşit: Uzun süre bronş astması olan olgularda, bronş astmasına kronik bronşit de eklenebilir. Bu hastalarda öksürük ve balgam çıkartma yanında ataklar arasında tam iyileşme de olmamaktadır.

Amfizem ve Göğüs Deformiteleri: Ataklar esnasında geçici olan amfizem bulguları gelişebildiği gibi, küçük yaşta başlayan ve kronik vakalarda kalıcı amfizem olabilir. Toraksın fıçı şeklini alması, diafragmaların düzleşmiş olması, hipersonorite bulguları ve solunum fonksiyon testlerinde rezidüel volüm artışı tanıyı destekler. Hastalığı küçük yaşta başlayanlarda, kunduracı göğsü (pectus excavatus) ve güvercin göğsü (pectus carinatus) gibi sternuma ait deformiteler de gelişebilir.

Pnömoni ve atelektazi: Küçük hastalarda ve özellikle üst karın ameliyatları yapılan astmalı hastalarda atelektazi ve pnömoni sık olmaktadır. Bu hastalarda ayrıca Aspergillus fumigatus'a bağlı olarak da astmatik pulmoner eozinofili gelişebilir. Kanda eozinofili ve akciğer filminde tekrarlayan pnömonik gölgelerin olması ve hastaların öksürükle bronş şeklini almış parçalar çıkartmaları, bu komplikasyon için önemli bulgulardır. Astmatik pulmoner eozinofilili hastalarda zamanla bronşektazi de gelişebilir.

Kosta Kırıkları: Şiddetli öksürük esnasında eksternal abdominal oblik ve serratus anterior kaslarının ani kasılmaları ile seyrek olarak kosta kırıkları olmaktadır. Soluk alıp verirken yaptığı göğüs ağrısı nedeniyle atak esnasında hastaların solunum sıkıntılarının artmasına neden olur.

Kor pulmonale: Hastalığın ileri dönemlerinde veya uzun süren ciddi status astmatikuslularda kor pulmonale gelişebilir. Venöz dolgunluk, hepatomegali, ödem ve sağ kalp hipertrofisi bulgularının olması tanıyı kesinleştirir.

ASTMA KLİNİĞİNİN DEĞİŞİK GÖRÜNÜMLERİ

Dr.A.Altay Şahin

Bronş astması, kendiliğinden veya tedavi ile gerileyen ya da düzelen, hava yollarında inflamasyon ve daralma ile karakterli, kişisel veya ailesel benzer klinik tablo öyküsünün bulunduğu, egzersiz, soğuk hava gibi fizik etkenler, çevrede varolan bazı maddeler, kimi farmakolojik etkenler, mide suyu, beta adrenerjik antagonistler ve spesifik antijenlerle karşılaşma ile de ortaya çıkabilen bir hastalıktır. Hastalığın epidemiyolojik olarak araştırılmasında ve tanısında klinik belirtiler çok büyük öneme sahiptir. Ataklar şeklinde gıcık tipinde kuru öksürük, hırıltılı solunum, nefes darlığı, koyu, yapışkan, küçük parçalar şeklinde, bazen köpüklü, mukoid, sünger gibi uzayan balgam çıkartma yakınmalarına burun tıkanıklığı ve akıntısı, koku duyusunda kayıp, nasal polip, burunda ve boğazda kaşıntı eşlik edebilmektedir. Güçlkle balgam çıkarttıktan sonra hastaların çoğunluğu rahatlamaktadırlar. Yakınmalar çoğu kez dış uyaranlarla karşılaştıktan sonra veya sabahın erken saatlerinde ortaya çıkarak dakikalar veya saatler boyu sürmektedir. Birçok hasta yatar pozisyonda iken yukarıda sıralanan belirtilerin başladığını veya arttığını anlatmaktadır. Bazı hastalarda nefes darlığı, bazılarında göğüs kafesinde sertlik ön plandadır. Kimi zaman tek yakınma ve bulgu öksürük olabilir. Gelip geçici ataklar yanında hiç düzelmeyen, ancak azalıp çoğalan belirtilerin bulunduğu hastalar da vardır. Orta yaş ve sonrasında gelişen belirtiler ve fizyolojik anormallikler çoğu kez süregelen iken erken yaşlarda gelişenlerde aralıktır. İlk grupta yeralanlardan erken yaşlarda da bazı benzer belirtilerin varlığına ilişkin hava yolu aşırı duyarlılığı (bronş hiperreaktivitesi) öyküsü alınabilmektedir. İkinci grupta yeralanlarda ise atopi varlığına işaret eden öykü daha sıktır. Hastaların yaklaşık tümünde atopi ve/veya astma tablosu ile uyumlu aile öyküsünün varlığı diğer önemli bir özelliktir.

Bronş astmasında dikkati çeken diğer özellikler şöylece sıralanabilir:

1- Bazı bronş astma hastaları yapılan çeşitli hastalık tanımlamalarına tam uymazlarken bazı başka klinik tablolar tanımlama içerisine girebilmektedir.

2- Hastalığın başlama yaşı, klinik belirtiler, atakların sıklığı, süreleri ve yarattıkları fizyolojik anormallikler arasında dikkati çekecek ölçüde farklılıklar bulunabilmektedir.

3- Egzersiz, soğuk hava ve benzeri fiziksel etkenler, çeşitli tahriş edici maddeler, farmakolojik maddeler ile karşılaşıldığında tümüyle aynı tepkiler gözlenmemektedir.

4- Astma atağı ile ölen hastalarda hava yolları ve parankimal histolojik bulgular her zaman aynı değildir.

5- Methacholin, carbacol ve histaminle yapılan ve bunlara karşı gelişen astma atağı ile uyumlu tepki (provakasyon testi) astma hastaları dışında da görülebilmektedir.

6- Astma atağı yaratabilmesi veya varolan duyarlılığı arttırarak önemli yan etkilere yolaçabilmesi olasılığı nedeniyle bu hastalarda hava yollarındaki değişiklikleri ve inflamasyonun derecesini göstermek için bronkoskopi ile bronş lavaji ve biyopsi uygulamaları sınırlı kalmıştır.

Yukarıda belirtilen farklılıklar, yetersiz histolojik bulgu ve inflamasyon kanıtları klinik tabloların değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle bronş astmasında görülen kimi klinik tabloların hangi boyutlarda yapısal ve fonksiyonel anormallikleri yansıttığını saptamak her zaman kolay değildir. Bu durum aynı zamanda tedavi planının kurulmasında da önemli bir eksiklik-tir. Bronş astmasında bulunan klinik belirtiler ve bulgular arasında da farklılıklar vardır. Sorun kuru, inatçı, irritatif öksürükten, tedaviye dirençli, kronik ve hastaların günlük etkinliklerini sürekli sınırlayan tablolara kadar değişebilmektedir. En hafifinden en ağırına kadar klinik tabloların tümüne, solunum ve dolaşım yetmezliğine yolaçan ağır akut astma ataklarının gelişebileceğini de eklemek gereklidir.

Klinikte önemli sorunlardan birisi de irritatif kuru öksürüktür. Bronş astması tanısında bu tip öksürüğe eşlik eden hırıltılı solukla (wheezing) nefes darlığı en fazla kabul edilen belirtilerdir. Bu belirtilerin arasında özellikle hırıltılı soluğun üzerinde durulmaktadır. Kimi çalışmalarda bu belirtinin değerinin sanıldığı kadar fazla olmadığı ileri sürülmüştür. Hırıltılı soluğun ayırıcı tanısı bazen zorluk gösterse bile kronik irritatif öksürükte olduğu kadar güç değildir. Bu durum nefes darlığı için de geçerlidir. Bir dönemde 3 haftayı, kimilerine göre 8 haftayı geçen ve tekrarlayan kronik, irritatif ve sebebi kolayca ortaya konamayan öksürüklerin nedenleri arasında dört hastalık önde gelmektedir. Bu hastalıklar sıklık sırasıyla bronş astması, postnasal akıntı,

kronik bronşit ve gastroözofageal reflüdür. Bu sıralamaya 3 haftayı geçebilen, bazen 8 haftayı bulabilen viral ve diğer mikroorganizmalara bağlı üst solunum yolları enfeksiyonlarında görülebilen benzer tip öksürükleri de eklemek gerekir. Solunum yolları enfeksiyonlarından sonra süren inatçı, kuru öksürüğün en azından bir bölümü genetik olarak uygun bronş astması zemininde gelişen aşırı duyarlı (hiperreaktif) hava yoluna bağlıdır. Bronş astması hastalarının akrabalarının bazılarında rinitle uyumlu yakınmalar olduğu, hattâ bir bölümünde nasal polip, koku duyusunun kaybı gibi değişiklikler bulunduğu bilinmektedir. Bronş astmasına uygun yapının yarattığı aşırı duyarlılığın burunda gelişen tablo ile postnasal akıntı ve kronik irritatif öksürüğün birlikte olabileceği unutulmamalıdır. Bu klinik tablo ile başka nedenlere bağlı sinüsit ve rinitin yarattığı postnasal akıntı birbirlerinden ayrı değerlendirilmelidir, ancak bu ayrımı yapmak kolay değildir. Bronş astması zemininde varolan hava yolu aşırı duyarlılığı sigara dumanıyla kolayca ortaya çıkabilmektedir. Uzun yıllar sigara içen ve kronik bronşit gelişen hastaların bazılarında buna bronş astması ile uyumlu tablo da eklenmektedir. Bu hastalarda kimi yazarlar kronik bronşit ve bronş astmasının birlikte bulunduğunu söylerken bazı yazarlar ise astmatik bronşit terimini kullanmaktadır. Karışıklığın bir diğer yönü ise, hastaların bazılarının bronş astması ile uyumlu tablonun bulunduğu dönemlerde bile sigara içmeyi sürdürürlerken, bazılarının da yarattığı aşırı duyarlı hava yolu belirtilerinden kurtulmak için sigarayı bırakmaları, hattâ sigara dumanına tahammül edemez hale gelmeleridir. Son grupta yeralan hastaların birçoğunda bronş astması ile uyumlu klinik tablo yanında hava yollarının fonksiyonel kaybının bir kısmı, kronik bronşitteki gibi, devamlılık göstermektedir. Gastroözofageal reflü sonucu mideden gelen sıvının aspire edilmesi ösefajit yanında hava yollarında irritasyona ve histolojik değişikliklere yolaçabilmektedir. Bazı astma hastalarında özellikle gece gelen atakların bir bölümünden bu sıvının sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Aspire edilen mide sıvısı bazen ösefajitin dikkati çekmeyen klinik tablosu ile beraber kuru irritatif öksürüğe yolaçabilmektedir. Tanıda zorluk yaratan önemli bir başka nokta ise gastroözofageal reflü olması için midenin göğüs boşluğuna herniye olmasının gerekmemesidir. Böyle bir değişikliği göstermenin en geçerli yöntemlerinden biri ösefagus pH değerinin izlenmesidir. Kronik irritatif öksürüğün ayırıcı tanısında göreceli olarak sık rastlanan iki hastalık daha bulunmaktadır. Bunlardan biri klinik belirti ve bulguların dikkati çekecek ölçüde belirgin olmadığı sol kalp yetmezliğidir. Çoğu kez hazırlayıcı risk etkenleri, kendine özgü tablosu ve laboratuvar bulguları ile kolaysa da, tanısı bazen güçlük göstermektedir. Yeterli laboratuvar yöntemlerinin olmadığı ve kuşkulu durumlarda tedavi ile tanıya ulaşmak

olasıdır. İkinci hastalık olan pulmoner parankimal fibrosisin kendine özgü klinik tablosu ve laboratuvar bulguları ile tanısı, başlangıç dönemi dışında, oldukça kolaydır. Ayrıca balgamın belirgin ölçüde fazla bulunmadığı bronşektazi, bronş ağacında yer alan tümörler, yabancı cisim ve bronş tüberkülozu ile sebebi bronkoskopi ve/veya diğer laboratuvar yöntemleri ile ortaya konulabilecek öksürük nedenlerini de akılda tutmak gereklidir.

Bronş astmasına bağlı tek belirti olabilecek öksürüğün yukarıda özet olarak konu edilen hastalıklardan ayırımında iki önemli tanı yöntemi vardır. Bu yöntemlerden ilki methacholin, carbacol veya histaminle hava yollarının aşırı duyarlılığının ölçülmesidir (bronkoprovakasyon testi). Diğeri ise ayırıcı tanının güç olduğu durumlarda uygun bronş astması tedavisi ile hastanın tedaviye yanıtını izlemektir. Bazen bu yanıtın değerlendirilmesi günler veya haftaları gerekmektedir. Hava yollarının aşırı duyarlılığını ortaya koyan testin başka bazı hastalıklarda da kısmen bulunabileceği unutulmamalıdır. Bronş astmasının kendine özgü kriterlerinin bazılarının bulunduğu hastalarda yukarıda sayılan etkenlerle aşırı duyarlı hava yolunun varlığını göstermek tanı için yeterlidir. Öksürük dışında belirti ve bulgusu olmayan hastalarda astma tedavisi ile öksürüğün veya birlikte bulunabilen solunum fonksiyonlarındaki anormalliklerin düzelmesi uygun kriterlerdir.

Yukarıda bronş astmasında klinik farklılıkların, hava yollarında var olan inflamasyonun ve hastalığın mekanizmasının anlaşılmasına yardımcı olabilecek biyopsi ve bronş lavajının yeterli ölçüde yapılamadığına dikkat çekilmiştir. Bu nedenle, seyrek oluşan ve hafif astma ataklarından ağır akut astma tablosu ile status durumuna kadar değişen çeşitli tabloların klinik sonuçları, nedenlerinden ve mekanizmalarından daha iyi bilinmektedir. Aşırı duyarlı hava yollarının bulunduğu, ancak burada görülen inflamasyon ve daralmanın neden farklı klinik tablolarla seyrettiği açıklık kazanmış değildir. Bilinen bir durum, örneğin histamine karşı hava yolu duyarlılığının derecesi ile klinik belirti ve bulgular arasında her zaman doğru bir orantı bulunmadığıdır. Bronş astması hastaları incelenecek olurlarsa klinik tablolarının en iyi olduğu dönemlerinde değerlendirilen pulmoner fonksiyonlarındaki kayıp yıllar içerisinde beklenenden daha fazladır. Ancak bazı hastalarda bu durum daha da belirgin olabilmektedir. Bir diğer önemli özellik, histamin gibi etkenlerin aynı dozlarına karşı hava yolu aşırı duyarlılığının hastalar arasında farklılık göstermesidir. Diğer bir deyişle, pulmoner fonksiyonlarda, örneğin birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacminde (Forced expiratory volume in one second, FEV 1, (ZEV 1) aynı oranda azalmaya neden olan histamin dozları hastadan hastaya değişmektedir. Bu ölçüm, bugün için, bronş astmasında zeminde yer alan asıl bozukluğu gösteren en iyi yöntemlerden biridir.

Seyrek gelen ve hafif astma atakları, bilinen klasik tablosu ile hastaların ne günlük aktivitelerini engellemekte ne de onları yatağa bağlamakta ve hareketsizliğe mahkum etmektedir. Bu türden ataklar önemli bir uykusuzluk sorunu da yaratmamaktadır. Bazı hastalarda görülen bu tür astma atakları belli dönemlerde günlük aktiviteyi sınırlayabilmekte, uykusuzluk yaratabilmektedir. Bu belirtilere dayanarak klinik tabloyu derecelendirmek olasıdır. Bazı hastalarda bu tip klinik gidiş sırasında akut ağır astma atakları gelişebilmektedir. Akut ağır atakların gelişebileceğinin en iyi göstergesi geçmişte benzer atakların varlığıdır. Böyle akut ağır ataklar gelişen hastaların bazılarında ölümler bile görülebilmektedir.

Klinikte önemli sorunlardan birisi de akut ağır astma ataklarının tanımıdır. Varlığı iyi bilinmesine karşın bu tip atakların birçoğunda enfeksiyon, spesifik olmayan etkenler ve spesifik antiijenle karşılaşma gibi tetiği çeken faktörlerin bulunuşu her zaman açık değildir. Bazı klinik belirti ve bulguları olan olgularda uygun ve yeterli tedavinin atak öncesi uygulanmaması sorumlu tutulmaktadır. Ağır astma atakları aniden veya günler içerisinde nispeten yavaş bir şekilde gelişebilmektedir. Bu iki grupta zeminde yatan neden veya mekanizmalar farklı olabilir. Ayrıca bu atakların çok yeterli bir tanımı da yoktur. Bazı yazarlara göre tedaviye yanıt vermeyen ataklardır, ancak bunun standardı ve kapsamı açık değildir. Bu durum bazı yazarların status astmatikus diye tanımladıkları göreceli olarak yavaş gelişen tablo için geçerlidir. Hekimi doğru değerlendirmeye yöneltebilecek belirtiler ve bulgular solunum yetmezliği ile buna eklenmiş dolaşım yetmezliğinin varlığıdır. Bazı yazarlara göre atakları değerlendirirken bu tabloları birbirlerinden ayırmak gereklidir. Ani gelişen ağır astma atağında tablonun çok kısa sürede ve hemen dolaşım yetmezliği ile ortaya çıkan klinik tablosu, varolan solunum yetmezliğine göreceli olarak yavaş gelişen dolaşım yetmezliğinin eklendiği status astmatikustan farklıdır. Status astmatikus olan hastalarda dolaşım yetmezliği gelişmesinden önce ve uygun tedavi ile tablonun düzelmesinden sonra, arter kan gazları ve pH değişiklikleri ile solunum yetmezliğinin varlığı bu duruma kanıt olarak bildirilmektedir. Her iki klinik tabloda da hastalar ağır bir nefes darlığı içerisindeyler. Hastaların çoğunda konuşma ve öksürme güçlüğü bulunmaktadır. Klasik astma bulgularına ek olarak yardımcı kasların solunuma katılması yanında ronkusların kaybolması, göreceli olarak sessiz akciğer bulgusu küçük hava yolları tıkanıdığı için durumun daha tehlikeli ve önemli olduğunu gösteren bulgulardır. Siyanoz solunum yetmezliği belirtisidir. Taşikardi, pulsus paradoxus, hipotansiyon, soğuk terleme ve kollaps dolaşım yetmezliğinin varlığını gösteren bulgulardır.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Glauser,F.L.: Variant asthma. *Ann Allergy*, 1972; 30: 457-459.
2. Corrao,W.M., Braman,S.S., Irwin,R.S.: Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med*, 1979; 300: 633-637.
3. McCombs,R.P., Lowell,F.C., Ohman,J.L.: Myths, morbidity, and mortality in asthma. *JAMA*, 1979; 1521-1524.
4. Dodge,R.R., Burrows,B.: The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. *Am Rev Respir Dis*, 1980; 122: 567-575.
5. Poe,R.H., Israel,R.H., Utell,M.J., Hall,W.J.: Chronic cough: Bronchoscopy or pulmonary function testing? *Am Rev Respir Dis*, 1982; 126: 160-162.
6. Luksza,A.R.: A new look at adult asthma. *Br J Dis Chest*, 1982; 76: 11-114.
7. Pratter,M.R., Hingston,D.M., Irwin,R.S.: Diagnosis of bronchial asthma by clinical evaluation. *Chest*, 1983; 84: 42-47.
8. Johnson,A.J., Nunn,A.J., Somner,A.R., Stableforth,D.E., Stewart,C.J.: Circumstances of death from asthma. *BMJ*, 1984; 288: 1870-1872.
9. Woolcock,A.J.: Worldwide differences in asthma prevalence and mortality. *Chest*, 1986; 90 (Supplement): 40S-45S.
10. Benatar,S.R.: Fatal asthma. *N Engl J Med*, 1986; 314: 423-429.
11. British Thoracic Society. Comparison of atopic and non-atopic patients dying of asthma. *Br J Dis Chest*, 1987; 81: 30-34.
12. Dales,R.E., Nunes,F., Partyká,D.: Clinical prediction of airways hyperresponsiveness. *Chest*, 1988; 93: 984-986.
13. Poe,R.H., Harder,R.V., Israel,R.H., Kallay,M.C.: Chronic persistent cough. *Chest*, 1989; 95: 727-728.
14. Irwin,R.S., Curley,F.J.: Is the anatomic, diagnostic work-up of chronic cough not all that it is hacked up to be? *Chest*, 1989; 95: 711-713.

ALLERJİK ASTMA

Dr.M.Levent Erkan

Ekstresek veya allerjik astma allerjenlere karşı gelişen ani tipte hipersensitivite reaksiyonunun neden olduğu astma şeklidir. Herhangi bir yaşta başlayabilmekle birlikte, en fazla 3-45 yaşlar arasında ortaya çıkar. Çocukluk çağında astmalı hastaların % 90'dan fazlası allerjik astma grubuna girerken, erişkinlerde bu oran % 50 kadardır. Hastalığın en sık rastlanan nedeni inhalasyon ile alınan allerjenlerdir. Bunlar arasında polenler, mantar sporları, ev tozu, ev tozu akarcıkları (mite), hayvan deri, tüy ve diğer döküntüleri sayılabilir. Mesleksel tozlar da allerjen inhalasyonuna bağlı astmanın önemli bir nedeni olup bunlarla gelişen astma, mesleksel astma adı altında ayrı bir grupta sınıflandırılmaktadır. İntrensek astmada seyrek olarak rastlandığı halde ekstresek astmalı hastaların % 50-75'inde serum IgE düzeyleri yüksek bulunur. Ekstresek astma genellikle ataklarla seyrettiği halde, intrensek astmada nefes darlığı daha sürekli dir. Ekstresek astmalı hastaların % 50'sinde ailede allerjik hastalık öyküsü varken intrensek astmada bu oran % 20 kadardır. Ekstresek astmanın klinik gidiş ve prognozu intrensek astmaya göre daha iyi olup bronkodilatatörlere cevabı da daha belirgindir.

Nadiren allerjik astma, ekstresek astma şeklinde başlayıp yıllar sonra intrensek astmaya dönüşebilir. Bu değişikliğin tam bir açıklaması yapılamamıştır. Ekstresek allerjik astmalı hastaların çoğunda birlikte allerjik rinit de bulunur. Diğer taraftan astmanın klinik belirtileri bulunmayan bir grup allerjik rinitle hastada, metakolin testi ile bronş aşırı duyarlılığının varlığı ortaya konulmuştur. Bronş astması intrensek ve ekstresek olarak iki ana gruba ayrılmakla birlikte, klinik olarak hastaların saf intrensek veya ekstresek ola-

rak nitelendirilmeleri zordur. Hastaların çoğu saf ekstresek veya saf intrensek olmaktan çok, ikisinin de özelliklerini farklı ağırlıklarda taşırlar. Hastalığın bu şekline miks astma denilmektedir. Miks astma oluşmasında ani tip-te hipersensitivite ile intrensek faktörler ortak rol oynarlar. Genellikle her hastada mekanizmalardan biri diğerine göre daha ağırlıklıdır.

Allerjik astmalılar da, diğer bronşial astmalı hastalarda olduğu gibi, fiziksel, kimyasal, fizikokimyasal ve farmakolojik çeşitli uyarılara artmış duyarlılık gösterirler. Yani non-spesifik bronşial hiperreaktivite bu hastalarda da söz konusudur.

ETİYOLOJİ

Atopik hastaların çoğunda allerji, astmayı provoke eden pek çok etkenden sadece biridir. Egzersiz, tahriş edici maddeler, enfeksiyonlar ve emosyonel değişiklikler de atakları başlatabilir. Bununla birlikte allerjenlerle temasın azaltılması veya önlenmesi ve immünoterapi allerjik astma tedavisinde önemli yararlar sağlayabildiği için, astmalı hastaların hepsinde dikkatli bir allerji araştırması yapılmalıdır.

Bilindiği gibi, erken tipte hipersensitivite reaksiyonunun oluşmasına neden olan antijenlere allerjen adı verilmektedir. Allerjik astmanın en önemli nedeni inhalasyon ile alınan allerjenlerdir. Besinler ve besin katkı maddeleri de özellikle küçük çocuklarda bu yolla astmayı başlatabilir. Allerjik astmanın belirtileri mevsimsel veya yıl boyu görülen (perennial) allerjenlere bağlı olduğu için ekstresek allerjik bronşial astma karşımıza mevsimsel, perennial veya mevsimsel artışlar gösteren perennial şekillerde çıkar. Polenler ve daha seyrek olmak üzere havadaki mantar sporları mevsimsel astmaya veya artışlara neden olurlar.

Polenlerin allerjenik özellikleri olduğu yüz yıldan fazla bir zamandan beri bilinmektedir. Polen taneciği tohumlu bitkilerin üremesi için gerekli olan erkek eşeyssel hücredir. Bir bitkiden salındıktan sonra, diğerine rüzgar veya böceklerle aktarılır. Renkli çiçekli bitkiler az miktarda ağır ve yapışkan polen ürettiğinden çiçek tozlarının taşınması böcekler aracılığı ile gerçekleşir. Şahısların böyle polenlere duyarlı hale gelmeleri için bu bitkilerle yakın temasta bulunmaları gerekir. Bahçe ile uğraşan ve çiçekleri koklayanlarda belirti belirebilir. Çayır, ot ve ağaçların çoğu bol miktarda rüzgar aracılığı ile yayılan polen üretirler. Allerjik hastalıkların etyolojisinde rol oynayan bu polenlerdir. Polenler yüzlerce kilometre uzaklara kadar yayılabilmekle birlikte bu bitkilerin yoğun olduğu bölgelerde daha etkindirler. Coğrafik değişiklik göstermekle birlikte çoğunlukla ağaçlar ilkbahar başlangıcında, çayırlar ilkbahar ve yaz başlangıcında, otlar ise yaz ve sonbaharda polenlerini atmosfere

re yayarlar. Hastaların çoğunda belirtiler polen sayısı metreküpte 25-50'ye ulaşınca görülmeye başlar. Polenler bitkilerin türlerine göre yuvarlak, yassı, üçgen veya kanatlı şekildedirler. Protein, yağ ve karbonhidratların yanısıra pigmentler, vitaminler, serbest aminoasitler, enzimlere bitki büyüme hormonları içerirler. Polen taneciklerinin boyutları 20-60 mikrometre arasında olduğundan, alt hava yollarına ulaşmaları zordur. Bu nedenle bronş astması-na hangi yolla neden oldukları açıklık kazanamamıştır. Polen parçacıklarının veya solubl antijenik determinantların alt hava yollarına ulaşarak immünolojik reaksiyona yolaçtığı düşünülmektedir.

Mantar sporları da polenler gibi atmosferde bulunup, allerjik reaksiyonlara yolaçarlar. Bazı mantar sporları küçük hava yollarına kolayca ulaşabilecek büyüklüktedir (3-10 mikrometre). Ilık ve nemli iklim mantarların lehinedir. Kesin mevsimsel ayırım göstermezlerse de havada ilk görülmeleri ilkbaharın ilk gününde başlar ve ilk don olayı ile son bulur. Kapalı yerlerde ise yıl boyunca mevcuttur. Ayrıca funguslar peynir, bira ve şarap fabrikalarında, antibiyotik, enzim ve steroid yapımında kullanıldıklarından buralarda mevsimsel astma riskini taşırlar. *Clodosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium* ve *Mucor* mantar allerjisinin en önemli nedenleridir.

Yıl boyu süren allerjik astmanın sık rastlanan etyolojik nedenlerinden biri de ev tozudur. Astmalı hastaların çoğu yatak düzeltmek, ev temizlemek gibi işleri yaparken nefeslerinin daraldığından yakınırırlar. Bundan başka yataktaki allerjenler noktürnal astma ataklarının da bir nedeni olabilir. Ev tozu basit yapıda bir allerjen olmayıp, özel bir ortamda canlı ve cansız birçok maddenin artık ve parçalanma ürünlerinin birikiminden oluşur. Bir evdeki tozun özellikleri ısı, nem ve diğer bazı etkenlere bağlı olarak değişiklikler gösterir. Allerjenlerin çoğu organik maddelerden, özellikle de akarcıklardan kaynaklanırken, mobilya gibi eşyaların kullanımına bağlı fiziksel ve kimyasal zedelenmeler sellüloz liflerinin parçalanıp, antijen haline dönüşmesine neden olur. Ev hayvanlarının salya, deri ve tüy döküntüleri ev tozunun antijenitesine katkıda bulunur. At, sığır ve domuz derisi ile kaplanmış koltuk, kanape ve minder gibi eşyalar da önemli olabilirler. Bunlardan başka ev tozuna karışabilen polenler, gıda artıkları, mantarlar, bakteriler ve hamam böceği gibi evde yaşayan hayvanların çeşitli artıkları allerjenik özelliktedir. Hastalar tozun içindeki bu değişik etkenlere duyarlılık kazanabilirler. Bununla birlikte ev tozunun en önemli allerjik komponenti ev tozu akarcıklarıdır. Ev tozu akarcıkları çıplak gözle zor farkedilebilir, 0.3 mm büyüklükteki canlılardır. Ev tozunda en sık rastlananları *Dermatophagoides pteronyssinus* ve *Dermatophagoides farinae* cinsleridir. Avrupa ülkelerinde *D. pteronyssinus* yaygın olduğu halde, Kuzey Amerika evlerinde *D. farinae* daha sık görülür.

Bunlardan başka ambar, tahıl deposu gibi bazı özel yerlerde bitkilerle beslenen akarcık türleri de astmaya neden olabilir. Ev tozu akarcıkları esas olarak insan deri döküntüleri bulunan sıcak ve nemli ortamda yaşarlar. Bu özelliklerin hepsi yatak içinde bulunmaktadır. Akarcıklar çarşaf, yastık, yorgan, battaniye ve yatak kenarlarındaki halılardan alınan toz içinde kolayca görülürler. Bir çalışmada 1 gr çarşaf tozu içinde sayıları 13.000'i bulan akarcık rapor edilmiştir. Hastane yatakları gibi sık değiştirilen yatak takımlarında akarcıklar kolonize olmazlar. Kuru havalı ve yüksek bölgelerde az sayıdadırlar veya bulunmazlar. Laboratuvarda üretilmeleri için en uygun ısı 26-27°C, nem ise % 70-75'dir. Nisbi nem oranı % 40'ın altına düştüğünde dehidrasyon nedeni ile 11 günden fazla yaşayamazlar. Özellikle kuştüyü yastık, yorgan ve çarşaf yüzeylerinde hayatları geçer. Burada beslenirler, dışkıları, çiftleşirler, yumurtlar ve ölürler. Akarcıklardan kaynaklanan en önemli allerjen dışkıda bulunan, moleküler ağırlığı 24.000 Dalton olan bir glikoproteindir. Dışkı partikülleri kolayca havaya karışıp, solunum yollarına inhale edilebilir. Akarcıklar ev tozu allerjisinin en önemli allerjeni olmakla birlikte her ev tozunda akarcık bulunmaz; ev tozu allerjisi saptanan hastaların hepsinde de akarcıklara karşı duyarlılık yoktur.

Atopik astmalıların yaklaşık % 25'inde deri testleri ile hayvanlara karşı allerji saptanır. Bu duyarlılık sıklıkla hayvanla sürekli beraberlik sonucu meydana gelir. Hayvanlarla karşılaşma daha çok ev hayvanları besleyenler ile veya çiftçiler, veterinerlik ve laboratuvarda çalışanlarda mesleki olarak görülmektedir. Başlıca hayvansal kaynaklı allerjenler tüy, kıl, epitel döküntüsü (dander), tükürük, idrar ve gaitadır. Kıllar suda çözünür ve yüzer olmadıkları için kendileri önemli allerjen değildir. Ancak suda çözünebilir epidermal ve tükürük proteinlerini taşırlar. Hayvanlarda epitel tabakası sürekli dökülür. Dökülen epitel birçok suda çözünebilir protein içerdiğinden antijenik ve allerjik özellik taşır. Tükürük de sekretuar IgA ve enzimler gibi çeşitli proteinlerden zengindir. Bütün bu yapılar amorf partiküller halinde havaya karışıp, allerjik reaksiyonlara yolaçarlar. Kuştüyünün bizzat kendisinin mi, yoksa mantar ve akarcık gibi kontamine olduğu allerjenlerin mi reaksiyona neden olduğu anlaşılabilmiş değildir. Allerjik astma etyolojisinde rol oynayan hayvanlar arasında kedi, köpek, kuşlar, at, sığır, kobay ve sıçan sayılabilir. Hayvanlara duyarlılığı olan hastaların çoğu diğer perennial allerjenlere de duyarlıdır. Hayvanın evden uzaklaştırılması ile belirtiler düzelmeyebilir. Bunun nedeni hastanın hayvana olan psikolojik bağımlılığı, hayvandan arta kalan veya başka allerjenler olabilir. Durumun aydınlatılabilmesi için hastanın evden haftalarca, hattâ aylarca uzak kalması gerekebilir.

Atopik astmatiklerde belirtiler seyrek de olsa bazı yiyecek ve içeceklerle

rin alınmasını izleyerek belirebilir. Elde kesin istatistiksel veriler olmamakla birlikte, araştırıcıların deneyimlerine göre hastaların yaklaşık % 10'unda görülen bir durumdur. Bu konuda üzerinde en çok durulan besinler süt, yumurta, balık, hububat, kuru yemiş ve okolata olmakla birlikte, daha pek okları astmatik ataklara yolaçabilir. Duyarlılığın antijenik protein moleküllerinin pinositozla intestinal engeli geçerek, IgE antikor cevabının uyarımları sonucu ortaya çıktığına inanılmaktadır. Bu hastaların bir kısmında nefes darlığı, gastrointestinal belirtiler birlikte görülür. Besinler IgE reaksiyonu dışında bazı mekanizmalarla da astmayı provoke edebilirler. Çeşitli gıdalara koruyucu olarak eklenen benzoatlar, sodyum nitrit, sodyum metabisülfit, antioksidanlar, tartrazin gibi boyalar ve koku vericiler imnlojik olmayan yollarla nefes darlığı meydana getirebilirler.

Atopik kişilerin işyerlerinde bulunan allerjenlerle de duyarlılık kazanma riski vardır. Bu konu "Mesleksi Astma" ve "İlaçlara Bağlı Astma" bölümünde geniş olarak ele alındığından burada üzerinde durulmayacaktır.

İşlenmemiş (ham) allerjenlerin sudaki ekstraksiyonuna allerjen ekstresi ismi verilir. Allerjen ekstrelerin analizi ile hayvan epitelinde yaklaşık 20, polen ve akarcıklarda 40, mantar sporlarında da 60 kadar antijenik determinantın varlığı gösterilmiştir. Bunlardan antijenitesi yüksek, hastaların çoğunda IgE cevabı oluşturanlara major allerjenler, az sayıda hastayı duyarlılaştıran diğerlerine ise minör allerjenler ismi verilmektedir.

PATOGENEZ

Atopik bünye genetik bir yatkınlıkla IgE üreten ve bu antikorlar aracılığı ile allerjik hastalıkların oluştuğu bünye olarak tanımlanabilir. Allerjik astmanın gelişmesi için de herediter olarak kazanılmış atopik bünyeye sahip olmak gerekir. Yakın zamanlara kadar herediter geçişten sorumlu resesif veya dominant tek bir gen saptanamamış ve atopik geçişin poligenik olduğu ileri srlmştir. Ancak son yıllarda yapılan bir çalışmada, bu geçişin otozomal dominant özellikler taşıdığı hakkında önemli kanıtlar elde edilmiştir. Gelecek birkaç sene içinde de atopi için spesifik bir gen loksnn bulunabileceği mit edilmektedir. Marsh ve arkadaşlarının da ileri srdğu gibi atopik hastalıklar mltifaktryeldir. IgE antikorlarının yapımında genetik özelliklerle birlikte çevresel faktörlerin de önemi vardır. Her spesifik IgE yapan insanda allerjik astma görülmez. Hastalığın türünü belirleyen ayrı bir genetik kontrolün varlığı ileri sürülmektedir.

IgE antikorları spesifik allerjenik uyarılara cevap olarak B lenfositleri ve plazma hücrelerinde sentez edilir. Bu yapım baskılayıcı ve yardım edici T

lenfositlerinin kontrolü altında gerçekleşir. IgE molekülleri mast ve bazofil hücreleri yüzeyindeki Fc reseptörlerine bağlanarak bunların duyarlı hale gelmelerine neden olur. Mast hücrelerinin bedende yoğun olarak bulunduğu yerlerden biri de hava yolları mukozasıdır. Daha sonra şahsın yeterli konsantrasyonda aynı allerjenle karşılaşması halinde, allerjenler mast hücresi yüzeyinde bağlı bulunan IgE moleküllerinin Fab parçasına tutunarak 2 molekül IgE arasında köprü kurarlar. Mast ve bazofil hücrelerinin yüzeyinde sayıları 50.000-500.000 arasında değişen IgE antikolarının Fc bölgesine özgül Fc reseptörleri vardır. Hücrenin aktive olabilmesi için allerjenin hücre yüzeyinde en az 2 molekül IgE ile köprü kurması gerekir. Aktive olan hücrede, hücre içi cAMP (cyclic adenosine monophosphate) düzeyinde ani ve geçici artış, hücre içine kalsiyum girişi, fosfolipit metilasyonu, arakidonik asitin serbest hale geçmesi, protein fosforilasyonu gibi çeşitli biyokimyasal değişiklikler meydana gelir. Bunları granüllerin solübilizasyonu, şişmesi ve boşalması izler. Neticede erken tipte hipersensitivite reaksiyonunun klinik görüntüsünü oluşturan mediatörler ortaya çıkar. Mediatör salınımı başlıca;

- 1- Hücredeki mediatör miktarına,
- 2- Hücre yüzeyindeki IgE molekülleri sayısına,
- 3- Hücre içi kalsiyum düzeyine,
- 4- Hücre içi cAMP/cGMP oranına bağlıdır. Bu oran büyüdükçe hücre

uyarılara direnç kazanır. Çeşitli mediatörlerin etkileri ile hava yollarında düz kas kasılması, mukoza ödemi, mukus sekresyonunda artma, hücre infiltrasyonu, mukoza deskuamasyonu ve basal membran kalınlaşması gibi değişiklikler oluşur. Mast hücresi mediatörleri, "Mediatörler ve Nöropeptidler" bölümünde tartışıldığından burada ayrıca üzerinde durulmayacaktır.

Mast hücreleri ve bazofillerden başka son yıllarda makrofajlar, eozinofiller, lenfositler ve trombositlerin de IgE'nin Fc kısmına özgül reseptörleri olduğu gösterilmiştir. Aktivasyonları mast ve bazofil hücreleri kadar ayrıntılı incelenmemiş olmakla birlikte, bu hücrelerin mediatörlerinin de astmatik inflamasyonda rol oynadıklarını destekleyen veriler vardır. Hücre yüzeyinde IgE ve allerjen etkileşmesi sonucunda makrofajlardan reaktif oksijen radikalleri, lizozomal enzimler ve arakidonik asit metabolitleri salınır. Eozinofillerin önemli ürünü olan "Major Basic Protein" hava yolları epiteli için çok toksiktir. Etki yolu net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte T lenfositlerinin IgE reseptörleri de B lenfositlerindeki IgE üretiminin kontrolünde rol alabilirler.

TANI

Allerjik astma tanısı aeroallerjenlerle belirtiler arasında ilişki kurulmasına ve bu ilişkinin deri testleri ile gösterilmesine bağlıdır. Hastalar genellikle bazı allerjenlerin nefes darlığı ataklarına yol açtığını ifade ederler. Ancak bazı durumlarda ilişkinin ortaya konulması zor olabilir.

Deri testleri epidermal veya intradermal olarak uygulanırlar. Sonuçlar erken (15-20 dakika) ve geç (6-8 saat) reaksiyonlar dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Allerjene spesifik IgE'nin gösterilebilmesi için bazı durumlarda deri testlerine alternatif olarak "radioallergosorbent test (RAST)" ve "enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)" gibi yöntemler kullanılabilir. Ancak bunlar zaman alıcı ve pahalıdır. Allerjenlerle bronkoprovokasyon testleri ise teknik olarak uygulanmaları zor ve tehlikeli yöntemlerdir.

TEDAVİ

Allerjik astmanın tedavi prensipleri çevre kontrolü, eğitim, farmakolojik yaklaşımlar ve immünoterapi olarak sıralanabilir. Bunlardan ilaç tedavisi "Astmada Tedavi" bölümünde anlatıldığından burada ayrıca üzerinde durulmayacaktır.

Çevre Kontrolü ve Eğitim

Diğer allerjik hastalıklarda olduğu gibi allerjik astmanın tedavisinde de ilk yaklaşım allerjenlerden korunmak olmalıdır. Allerjenlerle temasın önlenmesi, sadece immünolojik reaksiyonun oluşmasını önlemekle kalmaz, aynı zamanda spesifik olmayan bronş aşırı duyarlılığının da gerilemesine neden olur. Bazı allerjenlerin hastanın yaşadığı ortamdaki uzaklaştırılması kolaydır. Örneğin kedi, köpek veya kuş evden gönderildiğinde, bunlarla ilgili sorun ortadan kalkmış olur. Buna karşılık polenler ve mantar sporları atmosferden uzaklaştırılmazlar. Ancak bazı önlemlerle kapalı yerlere girmeleri kısmen önenebilir. Ev tozu tamamen ortadan kaldırılamaz. Fakat bilinçli bir yaklaşımla tozun miktarı ve allerjenitesi azaltılabilir.

Bronş aşırı duyarlılığı astmalı hastaların ortak özelliği olduğu için, allerjenlerin yanısıra, non spesifik iritanlardan da uzak durulması gerektiği unutulmamalıdır. Direkt etkileri yanında bu iritanların çoğu allerjik duyarlılaşmayı da artırırlar. Sigara kapalı yerlerdeki en önemli hava kirliliği nedenidir. Sigara dumanı tahriş edici etkisi nedeniyle astmalıların çoğunda belirtileri provake eder. Ek olarak antiproteaz eksikliğine sebep olduğundan amfizem oluşumunu kolaylaştırabilir. Diğer taraftan sigara ile allerji arasında net bir ilişki vardır. Sigara içenlerde yüksek IgE düzeyleri ve mesleki allerjenlere karşı artmış deri testi pozitifliği çeşitli çalışmalarda saptanmıştır. Ast-

malı hastaların evlerinde sigara içilmesine izin verilmemelidir. Günlük hayatta umumi yerler ve ulaşım vasıtalarında ise sigaradan kaçınılması ne yazık ki çoğu kez mümkün olmamaktadır.

Hava kirliliğine yolaçan sülfür dioksit, azot dioksit ve ozon gibi diğer tahriş edici (irritan) maddelerin de en azından hayvanlarda serum IgE düzeylerini arttırabilecekleri gösterilmiştir. İsveç'te 5300 çocukta yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, orta derecede hava kirliliğine neden olan bir kağıt fabrikası yakınında oturan grupta, fabrikadan 40 km uzakta oturan gruba göre bronş aşırı duyarlılığı ve polen allerjisinin daha yaygın olduğu bulunmuştur. Bu etki ebeveynleri evde sigara içen çocuklarda daha belirgin olarak görülmüştür. Sülfür dioksit özellikle kış aylarında, trafiği yoğun olan büyük şehirlerdeki hava kirliliğinin en önemli nedenidir.

Allerjik hastaların çoğu ev tozuna duyarlı oldukları için tozun kontrolü çok önemlidir. Ev tozunun tamamen ortadan kaldırılması olanaksızdır. Alınan çeşitli önlemlerle ancak miktarı azaltılabilir. İnsan ömrünün 1/3'ü uyuyarak geçtiği için tozla mücadelede ağırlık yatak odasına verilmelidir. Allerjik astmalı hastaların yatak odaları olanak olduğunca sadece uyumak için kullanılmalı ve toz tutmayan kolayca yıkanıp temizlenebilir eşyalarla döşenmelidir. Zeminin beton ya da marley kaplı olması tercih edilir. Yatak kenarındaki halı çeşitli tozları, özellikle de akarcıkları üzerine topladığından kaldırılmalıdır. Yün ve kuştüyünden yapılmış yatak, yorgan ve yastıklar sentetik veya pamuk olanları ile değiştirilmelidir. Yatak, yorgan, yastık ve battaniyenin kalın kaput bezi veya sentetik materyalden yapılmış kumaşla kaplanması önerilir. Naylon statik elektrik üretip, tozları üzerine çektiğinden bu amaç için kullanılmamalıdır. Odada en lüzumlu eşyalar bırakılmalı, büyük elbise dolabı, kitaplar, eski gazeteler vs. kaldırılmalıdır. Kumaş kaplı mobilyalar yerine, basit ahşap veya plastikten imal edilmiş olanlar kullanılmalıdır. Oda ve yatak sık sık havalandırılmalı, çarşaf lar silkelenmeli ve haftada en az üç gün elektrik süpürgesi ile temizlik yapılmalıdır. Ayrıca eşyaların ve zeminin sık sık ıslak bezle silinmesi önerilmelidir. Alınan bu önlemler odadaki akarcık sayısını azaltacaktır.

Evdeki bitkiler mantarların üremesi için uygun ortam sağlarlar. Bu nedenle ev içinde çiçek vs. yetiştirilmesi sakıncalıdır. Banyo, mutfak, kiler, tuvalet ve bodrum gibi bölmeler mantarların kolayca yerleşip çoğaldıkları yerlerdir. Küf oluşumunu azaltmak için buraların sık sık havalandırılıp temizlenmeleri, nem oranının azaltılması gerekir. Evin % 10'luk formalinle dezenfeksiyonu mantar sporu yoğunluğunu geçici olarak azaltabilir.

Atmosferdeki polenler ve mantar sporlarından korunmanın pratik bir yöntemi yoktur. Ev gibi kapalı yerlere dışarıdan giren polen ve mantar sporu

miktarını azaltabilmek için kapı ve pencerelerin kapalı tutulması yararlı olur. Filtreli havalandırma sistemleri dışarıdan giren partiküllerin tutulmasında faydalıdır. Ancak filtrelerin sık sık temizlenmesi ve periyodik olarak değiştirilmesi gerekir. Seyrek de olsa hastanın yaşadığı bölgeden ayrılarak duyarlı olduğu allerjen yükünün daha az olduğu bir yöreye yerleşmesi yararlı olabilir. Ancak atopik bünyeli insanların yeni allerjenlere de duyarlılık kazanabilecekleri unutulmamalıdır.

Astmalı hastalara hastalıkları hakkında yeterli bilgi verilmeli, özellikle atakları provake eden sebepler, bunlardan korunma yolları anlatılmalıdır. Bu konuda karşılıklı konuşmanın yanısıra batı ülkelerinde olduğu gibi, halk dilinde yazılmış, küçük kitapçıklar da yararlı olabilir. Verilen ilaçlar hakkında da yeterli açıklama yapılmalıdır. Dozları reçete üzerine işaretlemek yerine ilaçların etki yolları, kullanılma amaçları, uygulanış şekilleri ve yan etkileri ısrarla anlatılmalıdır. Bu şekilde hastanın ilaç hakkında yanlış yorumlar yapması veya kendine göre kullanılma şekli geliştirmesi önlenmiş olur. Astma ilaçlarının hatalı kullanılmaları sık karşılaşılan bir durumdur. Örneğin birçok hasta inhalasyon yolu ile alınan kromolin sodyum preparatlarını atak sırasında, nefes darlığının tedavisi için kullanmaktadır. Bu iritasyon yaparak hastanın daha da kötüleşmesine neden olabilir.

İMMÜNÖTERAPİ

Geçmiş yıllarda desensitizasyon ya da hiposensitizasyon olarak anılan immünoterapi, çevre kontrolü belirtilerin oluşumunu önlemede yetersiz kalıyorsa başvurulması gereken bir yöntemdir. Hastaların duyarlı olduğu allerjen ekstresinin gittikçe artan dozda ve belirli aralıklarla enjekte edilmesi şeklinde uygulanır. Yaklaşık seksen yıldan beri kullanılmasına karşın, endikasyon ve yararları tartışmalıdır.

Allerjen immünoterapisi ilk kez 1911 yılında Noon ve Freeman tarafından allerjik rinitli hastalarda uygulanmıştır. Bilindiği gibi, tedavi olanaklarının çok kısıtlı olduğu o yıllarda, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde pasif ve aktif immünizasyon yaygın olarak kullanılmaktaydı. Moon ve Freeman allerjik rinitli hastalardaki yakınmaların çayır polenleri ile ilişkisini gözlemişler ve rahatsızlığın polenlerdeki bir toksinden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Bu düşüncenin ışığında antitoksin oluşturabilmek için polen ekstralarını seri halde enjekte etmeye başlamışlardır. Araştırmacıların düşüncesi ne olursa olsun, söz konusu uygulama hastalarda önemli bir klinik düzelme sağlamış ve immünoterapinin temelini oluşturmuştur. Bunu izleyen yıllarda immünoterapi astma tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır.

İmmünoterapi sırasında hastalarda bazı immünolojik değişiklikler

gösterilmiş olmakla birlikte, bu yöntemin etki mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bu değişikliklerden önemli olanları kısaca şöyledir:

1- Allerjen spesifik IgG antikorlarında artış,

2- Serum IgE düzeylerindeki mevsimsel artışların baskılanması ve uzun sürelerde özgül ve IgE antikorları düzeylerinde yavaş bir azalma,

3- Allerjen spesifik sekretuar IgA ve IgG antikorları düzeylerinde artma,

4- In vitro olarak allerjenlerle lökosit histamin salınımı testleri ile gösterilebilen bazofil duyarlılığında azalma,

5- Allerjen spesifik histamin salınımına yolaçan faktörlerde azalma,

6- IgE yapımını baskılayan T lenfositlerinde artma.

Yukarıda sayılanlardan hiçbirisi her hastada klinik iyileşme ile korelasyon gösteren değişiklikler değildir. Klinik bulgulara dayanarak en olası mekanizmaların allerjen spesifik IgE antikorlarının affinitesinde değişmeler ve/veya allerjen spesifik histamin salınımına yolaçan faktörlerdeki değişikliklerin olduğu ileri sürülmektedir.

İmmünoterapi, genel önlemler ve ilaçlar belirtileri kontrol etmede yetersiz kalıyorsa uygulanılabilecek bir yöntemdir. Tedavide hiçbir zaman ilk seçenek olmamalıdır. Herşeyden önce başlangıçta allerjik astma tanısı doğru konulmalıdır. Rastgele uygulanan deri testleri sonuçlarına bakarak böyle zahmetli bir tedaviye girişmek çok yanlış olur. İmmünoterapi, konu hakkında yeteri kadar bilgi ve deneyimi bulunan hekimler tarafından uygulanmalıdır. Burada tedavinin etkisiz kalmasından çok daha önemli bir sorun, hatalı uygulama nedeniyle yaşamı tehdit edebilen önemli yan etkilerin ortaya çıkabilmesidir.

Allerjik astma immünoterapisinde en sık kullanılan aeroallerjenler ev tozu, ev tozu akarcıkları, mantar sporları, ağaç, ot ve çayır polenleridir. Hastanın hayvanına aşırı bağımlılığı ve veterinerlik gibi özel durumlarda da hayvansal allerjenler kullanılabilir. Bakteriyel antijenlerle yapılan tedavinin yararını gösteren veriler elde edilmemiştir. Deri testleri, allerjenlerin seçiminde en sık başvurulan yöntemdir. RAST ve diğer invitro testler daha az duyarlı ve pahalı olduklarından, deri testlerinin yapımının uygun olmadığı durumlarda kullanılırlar. Astma atakları deri testi reaktivitesi ile uyum gösteriyorsa, hasta büyük olasılıkla immünoterapidenden yararlanacak demektir. Tedaviden daha olumlu sonuç alabilmek için ham allerjenlerden hazırlananlar yerine, allerjenik determinantların saflaştırılması ile elde edilen solüsyonlar kullanılmalıdır. Allerjenlerin en yaygın verilmiş yolu derialtı enjeksiyonlarıdır. Enterik kapsüller kullanılarak oral yol denenmiş ise de sonuç başarılı olmamıştır. Üstelik bu yol çok miktarda allerjen gerektirdiğinden ekonomik

değildir. Tedaviye düşük dozlardan haftada 2-3 enjeksiyonla başlanır. İdame dozuna gelindiğinde 7-10 günlük aralarla ve 3-4 yıl süre ile devam edilir. Genel olarak 6-12 ayda olumlu bir etki görülmezse tedaviye son verilmesi uygun olur. Sistemik veya enjeksiyon yerinde reaksiyon, dozun düşürülerek yeniden ayarlanmasını gerektiren önemli bir durumdur. Seyrek olarak anafilaksi, hattâ ölüm rapor edilmiştir. Düşük doz uygulanmasına rağmen bazı olgular da allerjik reaksiyonlar görülmeye devam eder. Böyle durumlarda hedeflenen idame dozunun düşük tutulması veya tedaviden vazgeçilmesi gerekebilir. İmmünoterapi sırasında immün kompleks hastalığı veya poliarteritis nodoza gibi kendini uzun dönemde gösteren olumsuz etkiler ileri sürülmüşse de ileriye dönük şekilde gerçekleştirilen çalışmalarda immünoterapi uygulanan hastalarda dolaşan immünkomplekslere, benzer allerjileri olan ancak immünoterapi uygulanmayanlardakine oranla daha fazla rastlanmadığı gösterilmiştir. Allerjik yan etkilere karşı çeşitli yöntemlerle allerjenitesi düşürülmüş allerjen preparatları geliştirilmiştir.

İmmünoterapi, bazı allerjenlerin neden olduğu allerjik rinitli hastaların tedavisinde etkili bir yöntem olarak kabul edilirken, astmada yararları tartışmalıdır. Bilindiği gibi, allerjenlerin aynısına egzersiz, gıda katkı maddeleri, viral enfeksiyonlar, mesleki ve fiziksel etkenler de astma ataklarına neden olabilmektedir. Bütün bu etkenlerin hastalık üzerindeki karmaşık etkileri immünoterapinin değerlendirilmesini güçleştirmektedir.

Kaynaklarda bronşial astmalı hastalarda immünoterapinin etkinliğinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bunlar incelenirken araştırmanın plasebo kontrollü ve objektif parametreler kullanılarak yapıp yapılmadığı gözönünde bulundurulmalıdır. Doğru hasta seçimi kadar kullanılan allerjen preparatlarının kalitesi ve uygulanan doz da tedavi sonucunu etkileyen önemli faktörlerdir. Genellikle yüksek dozlar kullanılarak yapılan tedavilerden olumlu sonuçlar alınmaktadır.

Son yıllarda yayınlanan ve astmada immünoterapi konusunda yapılan 26 ayrı kontrollü çalışmanın sonuçlarını özetleyen bir raporda, bu çalışmaların 19'unda tedavinin etkinliğinin klinik olarak gösterildiği bildirilmiştir. Tedavide ev tozu (etkinliği 1/3), ev tozu akarcıkları (8/11), "ragweed" (1/2), çayır (3/4), kedi-köpek (4/4), Cladosporium (2/2) allerjen preparatları kullanılmıştır. Dört çalışmanın ikisinde spesifik olmayan bronş aşırı duyarlılığı, tedavi edilenlerde edilmeyenlere göre azalmış olarak bulunmuştur. Yine aynı şekilde incelendiğinde üç çalışmanın üçünde de geç astmatik cevabın azaldığı görülmüştür.

Her ne kadar tartışmalı olsa da birtakım verilerin ışığında immünoterapinin iyi seçilmiş belirli vakalardaki yararının inkâr edilemeyeceği açıktır. Bu

konuda yapılacak araştırmaların devamı varolan bazı belirsizliklerin ortadan kalkmasında yararlı olacaktır.

ÖZET

Allerjik astma atopik bünyeli hastalarda allerjenlerin etkisi ve erken tip-te hipersensitivite reaksiyonunun aracılığı ile oluşan astma şeklidir. Etyolojide en sık rastlanan neden aeroallerjenlerdir. Bunlar arasında polenler, mantar sporları, ev tozu, ev tozu akarcıkları, hayvan deri, tüy ve diğer döküntüleri sayılabilir. Allerjenlerin yanında spesifik olmayan iritanlar da hastalığın oluşmasında önemli rol oynarlar. Allerjik astma en sık olarak 3-45 yaşlar arasında ortaya çıkar. Klinik gidiş, tedaviye yanıt ve prognozu intrensek astmaya göre daha iyidir. Hastaların çoğunda başta allerjik rinit olmak üzere diğer allerjik hastalıklar birlikte bulunur. Allerjik astma tanısı belirtilerin aeroallerjenlerle karşılaşma sonrası ortaya çıkması ve allerjinin deri testi gibi yöntemlerle kanıtlanması ile konur.

Allerjik astmada tedavi ilkeleri çevre kontrolü, eğitim, ilaç tedavisi ve immünoterapidir. Allerjenlerden kaçınmak tedavide ilk adım olmalıdır. Bunun yanında spesifik olmayan iritanlardan da uzak durulması gerektiği unutulmamalıdır. Ev tozu allerjisi olan hastalarda, tozun ve özellikle ev tozu akarcıklarının azaltılması için önlem almak gerekir. Allerjenlerden sakınma ve ilaç tedavisi ile belirtiler kontrol edilemediğinde allerjen immünoterapisi uygulanabilir. Immünoterapinin yararlı olabilmesi için allerjik astma tanısının doğru konulmuş olması yanında tedaviye yüksek dozlarda allerjenlerle uzun süre devam edilmesi gerekir.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Marsh,D.G., Meyers,D.A., Bias,W.B.: The epidemiology and genetic of atopic allergy. N Engl J Med, 1981; 305: 1551-9.
2. Kaliner,M., Eggleston,P.A., Mathews,K.P.: Rhinitis and asthma. JAMA, 1987; 258: 2851-63.
3. Ohman,J.L.: Allergen immunotherapy in asthma: Evidence for efficacy. J Allergy Clin Immunol, 1989; 84: 133-40.
4. Creticos,P.S., Norman,P.S.: Immunotherapy with allergens. JAMA, 1987; 258: 2874-80.
5. Lichtenstein,L.M., Valentine,M.D., Nerman,P.S.: A reevaluation of immunotherapy for asthma. Am Rev Respir Dis, 1894; 129: 657-659.
6. Dolovich,S.D., Hargreave,F.E., Wilson,W.M., Greenbaum,S., Powles, A.C.P., Newhouse,M.T.: Control of asthma. J Can Med Assoc, 1982; 126: 613-618.
7. Scheinhorn,D.J.: Allergist is non carborundum. Chest, 1989; 96: 1222.
8. Kalliel,J.N., Goldstein,B.M., Braman,S.S., Settipane,G.A.: High frequency of atopic asthma in a pulmonary clinic population. Chest, 1989; 96: 1336-1340.

MESLEKSEL ASTMA

Dr. Mustafa Özesmi

Çalışma ortamındaki toz, duman, gaz, aerosol veya buharın inhalasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan astmaya **mesleksel astma** denmektedir. Tüm astma olgularının % 2'sinin mesleksel olduğu tahmin edilmektedir.

Önceleri sadece organik tozlarla oluştuğu bilinen meslek astmasının değişik mekanizmalarla olmak üzere kimyasal bileşiklerle de oluşabileceği anlaşılmıştır. Günümüzde yüzlerce kimyasal maddenin mesleksel astmaya neden olduğu kanıtlanmış olup bu listeye sürekli yenileri eklenmektedir.

Meslek astmasının oluşumunda ileri sürülen fizyopatolojik mekanizmalar şunlardır:

- 1- IgE ile ilgili allerjik reaksiyonlar,
- 2- Fiziksel irritasyon - Refleks bronkospazm,
- 3- Bronşiyal inflamasyonla ilgili bronş aşırı duyarlılığı,
- 4- Farmakolojik hava yolu daralması,
- 5- Karışık reaksiyonlar.

1. IgE ile ilgili allerjik reaksiyonlar

Çok sayıda meslekte karşılaşılan yüksek moleküllü organik maddelerin antijenik karakterleri nedeniyle astmaya yol açabilecekleri bilinmektedir. Hayvanlarla uğraşan kimselerde kıllar, tüyler ve diğer maddelerle astma oluşabilir. Bu mekanizma ile astmaya neden olan antijenler ve meslekler Tablo l'de toplanmıştır.

Tablo I**Bitkisel ve Hayvansal Kaynaklı Allerjenler**

Allerjenler	Karşılaşılan İş Kolları
A. Bitkisel kaynaklı olanlar:	
1. Tahıl tozları, un, kepek	Tarım, değirmencilik, fırıncılık, pastacılık
2. Funda ve çiçek polenleri	Çiçekçilik, bahçecilik
3. Tütün, çay, kahve, kakao	Bu bitkilerin tarımı, işlenmesi, taşınması
4. Ağaç, kereste	Hızarçılık, marangozluk, mobilyacılık
5. Kına ve reçine	Kuaförler, elektronik sanayii
6. Şerbetçi otu	Bira ve kimya sanayii
B. Hayvansal kaynaklı olanlar:	
1. Kıl, deri döküntüleri (sıçan, fare, kobay, tavşan, kedi, köpek, at)	Laboratuvarlar, veterinerler, hayvancılık
2. Tüy (tavuk, hindi, papağan, güvercin)	Tavuk, hindi çiftliği, kuşçuluk, hayvanat bahçesi, yatak, yorgan sanayii
3. Böcekler (arı, ipek böceği, balık, yem böceği)	Arcılık, ipek böcekçiliği, yem sanayii
4. Kelebek, kırmızı örümcek	Meyvacılık, bahçecilik
5. Buğday biti, un kurdu, pirinç böceği, vs.	Zahirecilik, değirmencilik, yem sanayii
6. Ev tozu ve depo akarcıkları	Çiftçilik, yem sanayii, gıda sanayii
7. Midye, ıstakoz, yengeç, karides	Balıkçılık, gıda sanayii

Tablo II

İnhalasyon Allerjeni Olarak Tanınan Enzimler

Enzimler	Karşılaşılan İş Kolları
1. Hayvansal Olanlar tripsin, pepsin, pankreatik amilaz	İlaç sanayii, tıbbi kullanım
2. Bitkisel olanlar papain, bromelin, diastase, flaviastase	gıda, ilaç ve meşrubat sanayileri
3. Mikrobiyolojik olanlar subtilisin, mantar amilazı, amyloglucosidase, hemicellulase	deterjan ve meşrubat sanayileri, fırıncılık

2. Fiziksel irritasyon - Refleks bronkospazm

Fiziksel ve kimyasal tahriş edici maddelerin vagal reflekslerle bronşiyal obstrüksiyon yaptığı bilinmektedir. Soğuk hava, tahriş edici maddelere toksik gazların iritan reseptörlere etki ederek oluşturdukları bronkospazmın daha önceden astmalı veya yeni deyişle bronşiyal hipereksitabiliteli olgularda ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Bu nedenle mesleksi astma olarak her zaman kabul görmemektedir.

3. Bronşiyal inflamasyonla ilgili bronşiyal hipereksitabilite

Kaza ile yüksek konsantrasyonda tahriş edici gaz, buhar veya dumana maruz kalmadan sonra inflamasyon veya toksik etki sonucu oluşan hava yolu aşırı duyarlılığının süreğen özellik kazandığı bildirilmektedir. Bu maddelerin düşük konsantrasyonlarının solunmasının iritan olmayan mekanizmalarla astmaya neden olabileceği de rapor edilmektedir.

İş kazalarında tahriş edici maddelere maruz kalındığında astma hemen gelişip birinci hafta içerisinde belirgin hale geçmekte, bronşiyal aşırı duyarlılığı 3-4 ay sürmektedir. Bazen de çok uzun yıllar (33 yıl) devam etmektedir.

4. Farmakolojik hava yolu daralması

Çalışma ortamındaki bazı maddeler veya kimyasal bileşikler farmakolojik reseptör agonistleri veya antagonistleri gibi etki ederek bronko-obstrüksiyona sebep olabilmektedirler.

Bizim ayrı bir klinik tablo olarak kabul ettiğimiz fakat bazı yazarların mesleksi astmanın içerisinde değerlendirdikleri bisinosis'te olduğu gibi pamuk, keten, kenevir tozları histamin salınımına neden olmaktadır. Ethylenediamine'nin de histamin salınımı üzerinden etki ettiği sanılmaktadır. Bazı böcek öldürücülerdeki organik fosfatlar asetilkolin esteraz üzerinden farmakolojik tama yakın obstrüksiyona sebep olurlar. Isocyanate'lar in vitro çalışmalarda hücre içerisinde cAMP ile rekabete girerek beta-blokerler gibi de etki etmektedirler. Ancak bu etki klasik beta-bloker etkiden farklıdır. Çünkü bunlar prostaglandin E2 ve glukagon reseptörlerine de etki etmektedirler. Kırmızı sedir tozunun etkili maddesi Plicatic asit ise domuz ve insan akciğer dokusundan histamin salınımına neden olmakta; klasik kompleman sistemini etkileyerek nötrofilik kemotaktik faktörler salgılatmaktadır.

5. Karışık reaksiyonlar

Bu şekilde etki eden maddelere en iyi örnek isocyanate'lardır. Bir önceki paragrafta değinilen etkileri dışında isocyanate'lar yüksek konsantrasyonlarında tahriş edici etki yaparlar. 0,5 ppm'de göz, burun ve boğazda irritasyon yaparlar, refleks bronkospasma neden olurlar. Çok düşük düzeylerdeki (0,005 ppm'den daha düşük) isocyanate inhalasyonu da duyarlı kişilerde astma oluşumuna neden olabilmektedir. Bu kişilerin çoğu atopik olmayan kimselerdir. Fakat bazı işçilerde isocyanate'lara karşı spesifik IgE bulunmuştur. Aynı şekilde plicatic asit de immünolojik, immünolojik olmayan ve farmakolojik etkilerle astmatik reaksiyona neden olabilmektedir. Çeşitli mekanizmalarla meslek astmasına sebep olan küçük moleküllü maddeler Tablo III'de toplanmıştır.

Tanı

Meslek astmasının tanısı çoğunlukla güçtür. Çünkü pek çok etkenin olayda rolü vardır. Tanıda en önemli özellik hastanın öyküsüdür. İlk önce astmanın yapılan iş veya çalışma ortamıyla ilişkili olduğunun ortaya çıkarılması gereklidir. Doğal olarak hastanın daha önceden sahip olduğu hastalıkları (KOAHA, atopi, bronşektazi, vs.) gözönüne alınmalı; diğer mesleksi akciğer hastalıkları (pnömokonyoz, ekstremsk allerjik alveolitis, bronşiolitis obliterans) olmadığı gösterilmelidir. Meslek astması da tipik astma sendromu gibi

Tablo III**Meslek Astması Nedeni Olabilen Küçük Molekülle Bileşikler**

Bileşikler	Karşılaşılan İş Kolları
Diisocyanatlar ve polyisocyanatlar	Plastik ve köpük sanayileri, mobilya, yapııştırıcı, vernik, kaplama, böcek öldürücü ve otomotiv sanayileri
Anhidridler (Phytalic ve trimellitic anhydride, tetrachlor phytalic anhydride)	Plastik imalat sanayii
Polyamine (N-methylmorphalin, dimethylethanolamin, aminoethylporaphenylendiamine, ethylendiamine)	Kimya, plastik ve alüminyum sanayileri, fotoğrafçılık
PVC-Pyrolyse ürünleri	Boru ve membran yapımı
Colophony	Elektronik ve lehim sanayileri
Formaldehyde	Kimya, konserve, dezenfeksiyon sanayii
Metaller (Platin tuzları, nikel sülfat, krom bileşik-leri, kobalt, vanadium, tungsten, carbit)	Metal endüstrisi
Boya maddeleri (azo boyaları, antrachione)	Boya endüstrisi
Organik fosfatlar	Böcek öldürücülerin yapımı
Pensülfat	Kimya sanayii, kuaförlük, fırıncılık
İlaçlar (antibiyotikler, piperazine, methyldopa, phenylglycine acid, sulfonkloritler)	Tıp ve ilaç sanayileri
Diğer (Freonlar, furfuryl alkol, diozonium tuzu, hexachlonophone)	Kozmetik ve soğutucu sanayileri

episodik nefes darlığı, wheezing, öksürük ve bronş reaksiyonu ile kendini gösterir. Buna konjunktivit, rinit eklenebilir veya öncülük edebilir. Aynı yakınmaların diğer işçilerde de saptanması önemlidir. Yakınmaların işyerinde yeni bir materyalin veya tekniğin başlamasıyla ya da bir iş kazasından sonra ortaya çıkmasına dikkat edilmelidir.

Yakınmalar işyerinde ortaya çıkıp iş bitiminden sonra hafifleyebilir "**akut reaksiyon**"; iş başlangıcında artıp gün boyunca hafifler fakat iş bitiminden sonra eve geldiğinde şiddetlenebilir "**erken ve geç reaksiyon**" veya devamlı iş bitiminden sonra evde ortaya çıkıp "**geç reaksiyon**" hafta sonu belirtisiz olabilir.

Alışılmış inhalasyon allerjenleriyle yapılan deri testleri hastaların atopik olduğunu bize gösterebilir. Ayrıca mutlaka işyerindeki antijen özellikteki maddelerle deri testleri yapılmalıdır. Ancak bunları piyasada bulmak olası değildir. Bu nedenle antijeni hekimin hazırlaması gerekebilir. Bu işlem her zaman mümkün olmadığı gibi bu preparatların güvenilirliği için yakınması olmayan normal kişilerde de denenmesi gereklidir.

Olanak varsa spesifik IgE, RAST veya ELISA yöntemleriyle aranabilir. Ancak bu immünglobulinin artış olmadan normal kimselerde de bulunabildiği unutulmamalıdır. Ayrıca astmanın patogenezi allerjik reaksiyon dışındaki mekanizmalar ile ise bu yöntemler yardımcı olmayacaktır.

Meslek astmasının tanısında en önemli ve güvenilir yol provokasyon testleridir. Yani çalışma ortamı ile yakınmaların ilişkisinin araştırılmasıdır. İş başlangıcından önce yakınması olmayan ve normal solunum fonksiyonlarına sahip olan bireyde işyerinde hapşırma, öksürük, wheezing ve akciğerde oskültasyonla rallerin duyulması veya ölçülen akciğer fonksiyonlarının bozulması erken ve geç reaksiyonların saptanmasında çok önemlidir. Ancak geç reaksiyonların gösterilmesi güç olabilir. Zaten çoğu zaman çalışma yeri, kliniğin yakınında değildir. Bu durumda hastaya basit bir peak flowmeter (Teppe akım hızı ölçer) verilerek iş başından önce, işyerinde ve iş bitiminden sonra 3-4 kez ölçüm yapması ve kaydetmesi önerilir. Ancak bu yöntem işçinin eğitim düzeyi ve güvenilirliği ile de ilgili olup aldatıcı bilgi verme (similasyon) olasılığı olan durumlarda sakıncalıdır.

Kuvvetle kuşku edilen bir etken varsa bu etken ile laboratuvarda inhalasyon provokasyon testi yapılarak solunum fonksiyonları kaydedilir. Ancak bu yöntemin de konsantrasyon ayarlanması, yanıltıcı bilgi verilip verilmemesinin iyi değerlendirilememesi, tahmin edilemeyen etkenlerin bulunması gibi güçlükleri vardır.

Tedavi

Eğer neden saptanabildiyse tek yapılacak şey maruziyete engel olmaktır. Ancak bu pratik olarak çok güç olabilir. Bazen maruziyet olmadığı halde yakınmalar 1-2 yıl sürebilmektedir. Yakınmaların başlangıcından itibaren ne kadar maruziyete engel olunabilirse sonuçlar o kadar iyi olacaktır. Geç kalındığında ise astma süreğen hale geçebilir.

Meslek astmasındaki akut nöbetlerin tedavisi diğer astma ataklarının tedavisinden farklı değildir.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Baur,X., Weiss,W.: Nene Entwicklungen in der Diagnostik den Berufsaastmas. Prax Klin Pneumol, 1988; 42: 6-16.
2. Chan-Yenng,M., Lam,S.: Occupational asthma. Am Rev Respir Dis, 1986; 133: 686-703.
3. Tarlo,S.M., Broder,I.: Irritant-induced occupational asthma. Chest, 1989; 96: 294-300.
4. Pepys,S., Pickering,C.A.C., Breslin,A.B.X., Terry,D.S.: Asthma due to inhaled chemical agents: Toluene diisocyanate. Clin Allergy, 1972; 2: 225-236.
5. Özesmi,M., Aslan,H., Hillerdal,G., Rylander,R., Özesmi,Ç., Barış,Y.İ.: Bysinosis in carpet weavers exposed to wool contaminated with endotoxin. Brit J Indust Med, 1987; 44: 479-483.
6. Lam,S., Chan-Yenng,M.: Ethylenediamine-induced asthma. Am Rev Respir Dis, 1980; 121: 151.
7. Davies,R.S., Butcher,B.T., O'Neim,C.E., Salvaggio,J.E.: The in vitro effect of toluene diisocyanate on lymphocyte cyclic adenosine monophosphate production by isoproterenol prostaglandin and histamine. A possible mode of action. J Allergy Clin Immunol, 1977; 60: 223-229.
8. Bessot,J.C., Pauli,G.: Approches diagnostiques dans l'asthme professionnel. Prax Klin Pneumol, 1988; 42: 275-277.

İLACA BAĞLI ASTMA

Dr. Mustafa Özesmi

Her organ gibi solunum organı da ilaç yan etkisine hedef olabilmektedir. İlaçlar solunum sisteminin değişik yapılarını; hava yolu, alveoller, surfaktan, kapiller endotel, interstisyum, lenf bezleri, solunum merkezleri, solunum kasları, plevrayı etkileyebilmektedirler.

Solunum sisteminde en sık rastlanan ilaca bağlı patolojik reaksiyon astmatik sendromdur. Bu yan etki çoğunlukla Tip I allerjik reaksiyon sonucu oluşur. Beta reseptör blokajı ve iritatif-toksik mekanizmalar da bronkospazma neden olabilmektedir. Bazı yazarlar geç astmatik reaksiyondan Tip III allerjik reaksiyonu sorumlu tutmaktadır.

İlaçlara bağlı astmayı dört grupta toplamak mümkündür:

- a) Aspirin veya analjezik astması,
- b) Beta reseptör antagonistlerine bağlı astma,
- c) İlaçlara bağlı Tip I allerjik reaksiyon,
- d) Diğer.

a) Analjezik astması

Ağrı kesicilere ait en önemli yan etkilerden birisi astmatik reaksiyondur. Astmalı popülasyonda sıklığı % 4-44 arasında değişmektedir. Pratik olarak sadece prostaglandin inhibitörleri ile oluştuğu kabul edilir. Fakat diğer analjeziklerle de oluşabilmektedir. Enteresan olarak analjeziklerle bronkodi-lasyonun da oluşabilmesidir. 1042 olguluk bir astma serisinde analjeziklere bağlı % 18.9 oranında bronkospazm görülürken, % 13 oranında bronkodi-lasyon gözlenmiştir.

Analjezik astmasının patogenezi hakkında pek çok hipotez ileri

sürülmüştür: Aspirine karşı anaflaktik reaksiyon, aspirine karşı antikor oluşması, iyi arıtılmamış aspirinin içerdiği aldehide'lere karşı allerjik reaksiyonlar, periferik bradikinin reseptörlerinin hasara uğraması, aspirin tarafından kompleman sisteminin uyarılması, aspirinin histamin salgılatıcı etkisinin olması, beta adrenerjik sistemin aşırı çalışması, zayıf anti-adrenerjik regülasyon zemininde prostaglandin E sisteminin baskılanması, araşidonik asidi yıkan enzimlerin miktarlarının azalması, prostaglandin-asetil kolin "feedback" mekanizması ve genetik etkenler sorumlu tutulmuştur. Ancak tartışmalar kesin bir çözüme ulaşmamıştır.

Klinik: Aspirin veya diğer bir ağrı kesici ilacın alınmasından bir süre sonra, ortalama olarak 45 dakika sonra burun akması, göz yaşarması, hafif bir kırmızı renk değişikliği (flushing) ile astma nöbeti başlar. Tedavi girişiminde bulunulmazsa 5-6 saat sürebilir. Bazen astma atağı ölümle sonuçlanabilir. Bu nedenle hastanın hastanede tedavisi önerilir.

Analjezik astması genellikle astmatik bir zeminde geliştiğinden tedavide yüksek dozda kortikosteroid önerilmektedir. Bazen sempatomimetik ilaçlar paradoks bir kötüleşmeye sebep olabilmektedirler. Viral hastalıklarda, altta yatan hastalığın şiddetlendiği durumlarda analjeziklere karşı tolerans gelişebilmektedir. Ancak tümüyle iyi bir durumda olan hastalarda çok az bir analjezik hayati tehdit eden astma nöbeti oluşturabilir.

Klasik analjezik astması: İntrensek astmalı, nazal polipi olan (% 43), sinüziti bulunan (% 28), kronik riniti saptanan (% 42), orta yaşlı alkol intoleransı bulunan kadınlarda (% 71) görülür. Klinik olarak üç tipe ayırmak mümkündür:

a) Tip I (% 44): Klasik analjezik astması triadı vardır (Astma, nazal polip, analjezik intoleransı). 1/3 olguda astma ilk defa analjezik alınması ile başlamış olabilir.

b) Tip II (% 42): Bu gruptaki hastalarda nazal polip bulunmaz. Astmatik reaksiyon nisbeten daha hafiftir. Oral analjezik ekspozisyonu çoğunlukla negatiftir.

c) Tip III (% 8): Astmatik yakınmalar sadece analjezik alındığında ortaya çıkar. Yani hastada bir astma zemini yoktur. Bronş aşırı duyarlılığı yüksek konsantrasyonlarda görülebilir. Bir anlamda gerçek oral analjezik astması bu tablo olmalıdır.

Tanı: Tanı sıklıkla kolay olmaktadır. Dikkatli alınan bir anamnez yeterlidir. Üst solunum yollarındaki nazal polip, kronik rinit, sinüzit ve alkol intoleransı tanıyı kuvvetlendiren bulgulardır. Açık olmayan anamnez ve bulguların olması durumunda Lysin-acetylsalicylic acid ile inhalasyon testi yapılabilir. Oral provakasyon testi oldukça tehlikeli olabilir. Bu test yerine analjeziklerin

trombosit aktivasyonu ve lökositlerden histamin salınımı üzerine etkisini araştıran in vitro testler kullanılabilir.

Koruma ve Tedavi: Tek ve en emin yol astmaya neden olan ağrı gidericilerin alınmamasıdır. Analjeziklere bağlı astma atağının tedavisi normal astma nöbetlerinden farklı değildir. Tedavide steroid dozu yüksek tutulmalıdır.

b) Beta-reseptör antagonistlerine bağlı astma:

Kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan beta-bloker ilaçlardan Propranolol, Oxiprenolol, Timolol ve Pindolol hem beta-1, hem de bronş duvarlarındaki beta-2 reseptörleri bloke etmektedirler. Acebutolol, Atenolol, Tolamolol ve Metoprolol'ün selektif oldukları bildirilmektedir. Ancak bu ilaçlar da astmalı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde kullanılmamalıdır. Kullanmak zorunlu ise ve eğer kaçınılamazsa çok dikkatli olarak selektif etkili olanların kullanılması tercih edilmelidir. Ancak selektif olan ilaçlarla da bronkospazm oluşabilmektedir.

Özellikle yaşlı hastalarda sebebi açıklanamayan astma kliniğinin kötüye gidişi varsa bu ilaçların alınıp alınmadığı araştırılmalıdır. Bu ilaçlar sadece sistemik alındığında değil, topikal olarak kullanıldıklarında da astmaya sebep olabilmektedirler. Timolol glokom tedavisinde kullanılan göz damlalarında bulunmaktadır. Bu ilaç propranolola göre 20 kez daha güçlü etkiye sahiptir. Bu nedenle astma hastalarında astma tablosunun şiddetlenmesine neden olabilmektedir.

c) İlaçlara bağlı Tip I allerjik reaksiyon:

Tip I allerjik reaksiyonlarda şok organı olarak bronşlar ilk sırada yer almaktadır. Atopik kimselerde allerjen karakterli ilaçlar (antibiyotikler, hormonlar, peptidler, enzimler) alındıklarında astma ortaya çıkabilmektedir. Bu şekilde provoke olan astma süreğen karakterli olup, bronş aşırı duyarlılığı (hipereksitabilite) olmayabilmektedir.

Bu maddelerin sistemik alınmaları şart olmayıp lokal olarak kullanıldıklarında da astma oluşabilir. Örneğin, Disodyum Kromoglikat (DNCG)'a karşı astma oluştuğu bildirilmiştir.

d) Diğerleri:

N-acetyl-cystein inhalasyonundan sonra astmatik reaksiyon oluştuğu bildirilmiştir. Bu durum, ilacın neden olduğu irritasyonuna bağlanmıştır. Tahriş edici etki ile oluşan bronkospazm yanında N-acetyl-cysteinin oral yoldan kullanıldığında allerjik mekanizma ile bronkospazma sebep olduğu da bilin-

mektedir.

Göz damlaları içerisinde dezenfektan veya ilacın bozulmasını önleyici madde olarak kullanılan civa bileşiğine (phenylhydvargum, Oculasan-R) bağlı astma olgusu da bildirilmiştir. Bu olguda spesifik IgE tespit edilememiş, deri testi olumsuz sonuç vermiştir. Ancak, inhalasyon provakasyon testi ile astma ortaya çıkarılmıştır. Astmanın nazal yoldan farenkse ulaşan maddenin inhale edilmesi sonucu oluşan irritasyon veya mukozadan absorbe edilen ilacın sistemik etkisiyle oluşabileceği düşünülmüştür. Öte yandan yine Echothiophate içeren göz damlasına bağlı astma rapor edilmiş ve kolinesteraz seviyesinin düşmesine bağlı kolinerjik etkinliğin artışına bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Diabetli hastalarda, chlorpropamid ve alkolü birlikte aldıklarından flushing olmaksızın astma oluşabilmektedir. Bu olaydan enkephalinler sorumlu tutulmaktadır.

Son senelerde hipertansiyon tedavisinde ve kalp yetmezliğinde kullanılan angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitörleri akciğer fonksiyonları ve kan gazlarına olumlu etkileri sebebiyle KOAH ve astma hastalığı olan hipertansiyonu olan kişilere önerilmektedir. Bu olumlu etkiler tarafımızdan da gözlenmiştir. Fakat bu ilaçların, özellikle uzun etkili olanlarının, burun tıkanıklığı ve boğazda gıcık hissi ile kuru öksürük nöbetlerine neden olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda kaptopril alan 25 olgudan 2'sinde, kontrol grubunda ise 10 hastadan birinde öksürük görülmüştür. Bu hususun araştırıldığı en büyük seride 89 hastadan 12 kişide öksürük görülürken farklı hipertansiyon ilacı alan 37 kişide hiç öksürük yakınması görülmemiştir. Bu ataklarda öksürük bronkospazma bağlı bir belirti değildir. Klinik tablo vagal C liflerinin etkilenmesi, bradikinin ve prostaglandin metabolitleri yapımının artması veya lokalize anjionörotik ödemle açıklanmaktadır. Bu ilacın diğer önemli bir sakıncası ise anjionörotik ödemle respiratuvar arreste neden olabilmesidir. Bu olayda ön belirti olarak lokalize ödem ve stridora dikkat edilirse ölümcül sonuç önlenmektedir.

Bilindiği gibi, histamin, metacholin ve diğer kolinerjik ajanlar ve oxytocin direkt olarak bronş düz kasına etki ederek bronkospazma sebep olabilirler.

Tablo I'de bronşial obstrüksiyon yapan ilaçlar görülmektedir.

Tablo I

Bronşial Obstrüksiyon yapan İlaçlar

1- Etki Mekanizması Bilinmeyenler

- Aspirin
- Indometasin
- Pyrazolon
- Methadon
- Pentazolin
- Chlorpropamid
- ACE inhibitörleri

2- Lokal İrritanlar

- Antibiyotikler
- N-Acetyl-cystein
- Civa bileşikleri

3- Direkt Bronşiyal Düz Kaslara Etki Edenler

- Histamin
- Methacholin
- Neostigmin
- Beta-reseptör blokerleri
- Oxytocin

4- Allerjik Reaksiyonlar

- Antibiyotikler
- Nitrofurantoin
- Bromsulfalein
- DNCG
- N-acetyl-cystein
- Hormonlar

5- Histamin Salınımına Sebep Olanlar

- Suxamethonium
- Tubacurarin
- Gallamin
- Pentamidin
- Antihistaminikler

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Renovanz, H.D.: Arzneimittelbedingte Nebenwirkungen und Begleiterscheinungen am Respirationstrakt. *Prax Pneumol*, 1981; 35: 1-13.
2. Junod, A.F.: Pathologie pulmonarie medicamenteusa. *Prax Klin Pneumol*, 1988; 42: 215-217.
3. Slapke, J., Hummel, S., Lübke, M.: Analgetika - intoleranz - klinik pathogenese und experiment. *Prax Klin Pneumol*, 1986; 40: 397-403.
4. Ulmer, W.T., Zimmermann, I.: Untersuchungen über die beeinflussung der strömungswiderstände in der atemwegen bei patienten mit chronicsh obstruktiver atemwegserkrankungen durch den β -rezeptoren blocker metoprolol. *Arzncim-Forsch*, 1980; 30: 686-688.
5. Schone, R.B., Martin, T.R., Charan, N.B., French, C.L.: Timolol-induced bronchospasm in asthmatic bronchitis. *JAMA*, 1981; 245: 1460-1461.
6. Kounis, N.G.: A review: Drug-induced bronchospasm. *Ann Allergy*, 1976; 37: 285-291.
7. Müller, J., Kowalski, J.: Unusual side effects during disodium cromoglycate (Intal) therapy in a case of bronchial asthma (case report). *Pneumologie*, 1975; 151: 323-328.
8. Banmann, U.A.: Asthma bronchilae durch den konservierungsmittelzusatz phenylhydrargum boras in augentropfen: Nachweis mittels spezifischen bronchilaen inhalationstest. *Prax Klin Pneumol*, 1987; 41: 974-976.
9. Fratto, C.: Provocation of bronchospasm by eye drops. *Ann Intern Med*, 1978; 88: 362.
10. Leslie, R.D.G., Bellamy, D., Apke, D.: Asthma-induced by enkephalin. *BMJ*, 1980; 280: 16.

11. Çimenci,O., Özesmi,M.: Kronik obstruktif akciğer hastalığı olan hipertansiyonlu hastalarda, antihipertansif tedavide kaptopril kullanımının akciğer fonksiyon testlerine etkisi. Tüberküloz ve Toraks (baskıda).
12. Willams,G.: Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. New Engl J Med, 1988; 319: 1517-1524.

EGZERSİZLE OLUŞAN ASTMA

Dr. Mustafa Artvinli

Bronş astmalı kişilerin çoğunda fizik egzersizden veya hiperventilasyondan sonra gelişen hava yolu obstrüksiyonuna, egzersize veya hiperventilasyona bağlı astma denmektedir. Hastalık 300 yıldan uzun zamandır bilinmektedir. Normal kişilerde egzersizden sonra spirometrik testlerde değişikliğin çok az veya hiç olmamasına karşın, bronş astmalı hastalarda, egzersizden hemen sonraki ilk birkaç dakika içinde başlayan ve 3-15 dakika sonra önemli düzeye çıkan bronkospazm oluşur ve birkaç saat içinde de ortadan kalkar. Bu erken tip reaksiyondan ayrı olarak, egzersizden 4-6 saat sonra ortaya çıkan, ikinci ve daha hafif bir bronkospazmın da olduğu bildirilmiştir. Başlangıçtaki 1-2 dakikalık egzersizden sonra, hava yolları direnci azalarak bronkodilatasyon oluşur ve egzersizin 5. dakikalarına doğru ise hava yolu direnci başlangıç düzeyine düşer. Başlangıçtaki bu direnç azalması egzersiz öncesi bronkospazmı olan bronş astmalı hastalarda daha belirgin olmaktadır. Hava yollarında daralmanın olması için ise, ağır egzersize en az 5-10 dakika devam edilmesi gerekir. Yapılan egzersizin de önemi büyüktür. Hafif egzersiz sonrası astma gelişmemektedir. Örneğin, yüzme sporundan sonra gelişmemekte fakat merdiven çıkma veya koşmadan sonra gelişebilmektedir. Genellikle 10 derece eğimli ve saatte 3-3.5 mil hızla çalışan treadmill'de 8 dakikalık yürüme yeterli olmaktadır. Astmalı kişilerde ilk egzersiz sonuçlarından 30-120 dakika sonra egzersizin tekrarlanması ile ikinci kez hava yolu daralması gelişmekte, fakat bu daralma ilk kez olandan daha az olmaktadır. Hastalığın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hava yollarının ısı ve sıvı kaybının buna neden olduğu bildirilmiştir. Efor veya hiperventilasyon esnasında soğuk ve kuru hava solutulan hastalarda, hava yolu daral-

masının daha kısa süre içinde gelişmesi bu fikri desteklemektedir. Hiperventilasyonun ısı ve sıvı kaybına ve bunun da bronş mukozası osmolaritesinde artışa neden olarak olayı başlatabileceği öne sürülmüştür. Diğer taraftan egzersizden sonra kanda histamin, nötrofil kemotaktik aktivite ve katekolaminlerde artış saptanmış ve gelişen bir bronkoşpazm buna bağlanmıştır. McFadden, bronş astmalı hastaların bronş duvarlarında hiperplastik ve hipertrofik bir damarsal yapı olması nedeni ile hiperventilasyona bağlı olarak ısı kaybetmiş olan bronş mukozasında, dinlenmeye geçildiğinde reaktif bir hiperemi ve ödem oluştuğunu ve bunun da hava akım hızını azalttığını savunmaktadır. Sonuç olarak, efor ve hiperventilasyondan sonra gelişen bronş daralmasının mekanizması tam olarak bilinmemektedir ve bunun açıklığa kavuşabilmesi için yeni araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Tedavi

Hiperventilasyon veya efordan sonra klinik olarak önemli düzeyde bronkospazm gelişmeyen hastaların fizik etkinliklerini kısıtlamaya ve tedavilerine gerek yoktur. 1-2 dakika süreyle yapılan egzersizden ve yüzme sporumundan sonra, bronkospazm gelişmeyeceği ve hattâ bronkodilatasyon olacağı için, efor sonu astması olan hastalara kısa süreli egzersiz veya yüzme sporu önerilmelidir.

Egzersizden 10-20 dakika önce alınan 10-20 mg kromolin sodium ve 2 püskürtme beta-2 sempatomimetik aerosol, gelişecek bronkospazmı önler. Teofillin ve antihistaminiklerin yararı olmamakta veya çok az olmaktadır. Oral veya aerosol kortikosteroidlerin efor sonu astmasına etkileri, beta-2 sempatomimetikler ve kromolin sodyum kadar iyi değildir. Efor sonunda bronkospazm gelişmiş olan hastalara bilinen bronş astması tedavisi yapılması gerekir.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Dosani,R., Van Loon,G.R., Burki,N.K.: The relationship between exercise-induced asthma and plasma catecholamines. *Am Rev Respir Dis*, 1987; 136: 973-978.
2. Zawadski,D.K., Lenner,K.A., McFadden,E.R.: Re-examination of the late asthmatic response to exercise. *Am Rev Respir Dis*, 1988; 137: 837-841.
3. Hahn,A., Anderson,S.D., Morton,A.R., Black,J.L., Fitch,K.D.: A reinterpretation of the effect of temperature and water content of the inspired air in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1984; 130: 575-579.
4. Belcher,N.G., Murdoch,R.D., Dalton,N., House,F.R., Clark,T.J.H., Rees,P.J., Lee,T.H.: A comparison of mediator and catecholamine release between exercise- and hypertonic saline induced asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1988; 137: 1026-1032.
5. Lee,T.H., Brown,M.J., Nagy,L., Causon,R., Walport,M.J., Kay,A.B.: Exercise-induced release of histamine and neutrophil chemotactic factor in atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*, 1982; 70: 73-81.
6. Barnes,P.J., Brown,M.J., Silverman,M., Dollery,C.T.: Circulating catecholamines in exercise and hyperventilation induced asthma. *Thorax*, 1981; 36: 435-440.
7. McFadden,E.R.: Exercise-induced asthma. Recent approaches. *Chest*, 1988; 93: 1282-1283.
8. Wooley,M., Anderson,S.D., Quigley,B.M.: Duration of protective effect of terbutaline sulfate and cromolin sodium alone and in combination on exercise-induced asthma. *Chest*, 1990; 97: 39-45.

NOKTURNAL ASTMA

Dr.Fuat Kalyoncu

Bronş astmalı hastaların bir bölümü geceleri aralıklı veya sürekli olarak ya da sabaha karşı uykularından göğüslerinde rahatsızlık duygusu, hırıltılı solunum (wheezing), nefes darlığı ve/veya öksürükle uyanırlar. Gerek çocuk ve gerekse erişkin hastalarda sık rastlanan bu yakınmalar bazen tedaviye rağmen devam etmekte ve hastaların uyku kalitelerini bozarak günlük sosyal yaşamlarını da etkilemektedir. Yapılan araştırmalar geceleri oluşan astma nedenli dispne ataklarının gündüz saatlerine göre yaklaşık 40 kez daha fazla olduğunu göstermektedir. Bilindiği üzere, kişinin gece veya sabaha karşı birden rahatsızlanması gündüz ortaya çıkan rahatsızlıklara karşı daha çok panik ve sıkıntıya neden olmaktadır. Gerek gündüz polikliniklerde ve gerekse geceleri hastanelerin acil servislerinde sıkça karşılaşılan bu hastalara daha gerçekçi bir yaklaşım için kuşkusuz bu tabloyu ortaya çıkaran nedenleri iyi bilmek gerekmektedir.

Nokturnal Bronkokonstrüksiyon Nedenleri

Sirkadyen Ritm: İnsan bedeninde çeşitli zaman aralıklarına ayarlı birçok ritimler bulunmaktadır. Ritimlerin süresi elektroensefalogramdaki saniyelik titreşimler kadar kısa olabileceği gibi, duodenum ülserinin mevsimsel değişiklikleri kadar uzun da olabilmektedir. Doğumdan itibaren varolan bu ritimler, erişkin çağa kadar bazı farklılıklar gösterir, ancak bu dönemden sonra durağan bir hal alır. Ritm amplitüdünün bir kısmı yaşla birlikte azalabilir, kaybolabilir veya hiçbir değişiklik gözlenmez. İnsanın yaşlandıkça uykuya olan gereksiniminin azalması veya plazma kortizol düzeyindeki ritimlerin değişmemesi, konuya örnek olarak gösterilebilir.

Yapılan araştırmalar sağlıklı normal bireylerin akciğer fonksiyonlarının özel sirkadyen ritmlerinin bulunduğunu ortaya koymuştur. Normal kişilerde de geceleri uyku sırasında bronkokonstrüksiyon oluşmakta ve bunların ölçülen birinci saniye zorlu ekspiratuvar akım hızı (Forced expiratory flow in one second, FEV1, ZEV1) ve ekspirasyon tepe akım hızı (Peak expiratory flow rate, PEF) değerleri gündüz yapılan ölçümlerden daha düşük bulunmaktadırdır. Solunum fonksiyon testlerinde gece ve gündüz arasındaki fark % 8 civarındadır. Benzer sirkadyen ritm doğal olarak astımlı hastalarda da saptanıp daha geniş amplitüdde ve daha abartılı bir biçimde görülmektedir. Akciğer fonksiyonlarındaki değişme sabaha karşı saat 02.00 ile 04.00 saatleri arasında en düşük değerlere ulaşmaktadır. Anglosakson literatüründe bu tabloya **Sabah Dalışı** (Morning deep) adı verilmektedir.

Bu tablonun nedeninin açıklanması için yapılan birçok araştırma, bronşial tonusu etkileyen çeşitli hormon ve maddelerin de sirkadyen değişimleri olduğunu ortaya koymuştur. Bunların en başta geleni kortikosteroidler olup, plazma düzeyi geceleri daha düşük olarak bulunmuştur. Ancak gerek yüksek doz steroid tedavisinin tek başına veya gerekşe devamlı infüzyon olarak verilmesi durumunda bu tablonun önlenemediği görüldüğünden kortikosteroid düzeyindeki diurnal değişim nokturnal astmanın tek nedeni olarak kabul edilmemektedir.

Benzer diurnal değişim plazma katekolamin ve histamin düzeylerinde de görülmüştür. Sabaha karşı katekolamin düzeyi düşerken, histamin düzeyi artmaktadır. Ancak buradaki plazma düzey değişiklikleri de tabloyu tek başına açıklamak için yeterli değildir.

Günün değişik saatlerinde histamin ve asetilkolin ile yapılan provakasyon testleri de, sabaha doğru 04.00 sıralarında en duyarlı düzeylerde bulunmuştur. Yine günün değişik saatlerinde yapılan bronkoalveoler lavaj çalışmaları da gece 04.00'e yakın saatlerde akciğerlerde daha çok sayıda inflamatuvar hücrenin bulunduğunu göstermiştir. Diğer bir deyişe, sabaha karşı bronş aşırı duyarlılığında belirgin bir artış görülmektedir. Bu konudaki araştırmalar henüz çok fazla olmayıp artmış bronş aşırı duyarlılığının esas nedeni bilinmemektedir.

Allerji: Bilindiği üzere, allerjik astmada ve tüm allerjik hastalıklarda IgE düzeyleri artmıştır. Allerjik astmalı hastalarda plazma total IgE düzeylerinde geceleri düşüklük bulunmuştur. Ancak bu olay IgE'nin geceleri dokulara daha fazla bağlanması ile açıklanmakta ve mast hücre degranülasyonu ve inflamatuvar reaksiyonlar geceleri akciğerde artmış olarak görülmektedir.

Nokturnal astma, yatak odasındaki veya doğrudan yataktaki Dermatophagoides türü akarlara (mite) karşı oluşan ani veya geç allerjik re-

aksiyon sonucu oluşabileceği gibi, gündüz karşılaşılan herhangi bir allergene karşı gelişen geç reaksiyon sonucunda da olabilir. Ancak allerjen ile karşılaşmanın elden geldiğince azaltılması veya kesilmesi nokturnal astma ataklarını azaltmakta, ancak ortadan kaldırmamaktadır. Ayrıca nokturnal semptomların sadece allerjik kökenli astmada değil, allerjik kökenli olmayan astmada da görülmesi, allerjinin bu olayda çok önemli bir rol oynamadığını düşündürmektedir.

Uyku: Atakların uyku sırasında ortaya çıkması nedeniyle uykunun doğrudan kendisinin bir etken olabileceği düşünülmüş ve bu konu üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Gece vardiyalarında çalışan kimselerin uyku saatleri normal olarak gündüzleridir. Araştırmalar, astma tanısı olan ve geceleri çalışan hastaların, benzer yakınlarla gündüz saatlerinde de uykularından uyandıklarını göstermiştir. Bu bulguya göre, bu hastaların sirkadyen ritm düzenleri değişmekte, ya da astma atakları uykuya bağlı olarak gelişmektedir. Uykunun REM veya SLOW-WAVE dönemlerinde atakların daha sık olarak geliştiği konusunda hipotezler bulunmaktadır. İtalya'da gerçekleştirilen ilginç bir araştırmada, Dermatophagoides türü akarlar (mite) karşı allerjik astması ve nokturnal atakları olan bir grup, allerjik kökenli olmayan astması ve nokturnal atakları olan bir grup ile sağlıklı bir kontrol grubu karşılaştırılmış, denekler iki gün süresince uykuları boyunca monitorize edilmişlerdir. Sonuç olarak allerjik astması olan ve kontrol grubundaki kimselerin uyku sırasındaki solunum düzenleri arasında bir fark bulunmamış, buna karşın allerjik kökenli olmayan astması bulunan kişilerde uykularının bütün dönemlerinde uyumsuz göğüs ve karın hareketleri gözlenmiştir. Bu konunun daha aydınlığa kavuşturulması gelecekteki araştırmalara bağlıdır.

Horlama: Horlayan, uyku apne/hipopne sendromlu ve astmalı hastaların nokturnal dispne atakları CPAP tedavisine başlandıktan sonra azalmaktadır. Horlama sırasında oluşan tekrarlayan titreşimlerin refleks yolla bronkoobstrüksiyona yolaçtığı bir olasılık olarak düşünülmektedir. Ancak bu konudaki bilgilerde oldukça yeni ve yeterli değildir.

Gastroösofageal reflü (GÖR): GÖR astmalı hastalarda yaygın olarak rastlanan bir olaydır. Özellikle çocuk hastalarda % 47 ile % 63 oranları arasında görüldüğü bildirilmiştir. Bu durum zaten normal olarak pozitif gastrik basıncın ösofagus içi basıncına göre yüksek oluşuna, kullanılan bronkodilatör ilaçların ösofageal sfinkteri gevşetmesine ve gastrik asit sekresyonunun artmasına bağlı olabilir. Yapılan araştırmalar ösofagus pH düşüşü ile bronkokonstrüksiyon arasında pozitif bir ilişki göstermiştir. Bu ilişkinin vagal kökenli bir refleks yolu ile gerçekleşmesi olasıdır. Ösofagus içeriğinin doğrudan hava yollarına kaçması (aspirasyon) da bronko-

konstrüksiyona neden olan diğer bir etkidir. Akciğerde hiperinflasyonun geliştiği kronik hastalarda aşağı doğru yer değiştiren diafragma da gastroösofageal sfinkteri zorlayarak yardımcı bir etki yaratır. Sırtüstü yatar konum da GÖR'nün ortaya çıkmasına yardımcı olarak, olayda doğrudan olmayan bir role sahiptir.

GÖR sadece gece değil, gündüz yenen ağır bir öğün sonrasında da oluşarak bronkoobstrüksiyonu başlatabilir. Ancak GÖR normal şahıslarda gözlemlenmediğinden ve H2 reseptör blokerleri ile yapılan tedavi sonrasında nokturnal astma yakınmalarında kısmen iyileşme görülmesine karşın tam düzelleme olmamasından, asıl bir sebep olarak değil, ek bir neden olarak değerlendirilmelidir.

Mukosilier klirens: Normal ve bronş astmalı kişilerin mukosilier klirenslerinde uyku sırasında bozulma saptanmıştır. Böylece astmalı hastalarda yapımı zaten artmış olan mukus hava yollarında birikmekte ve nokturnal yakınmaların ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. Hastanın bedeninin konumu mukosilier klirensi etkilememektedir. Ancak, inhaler türünde beta-2 adrenerjik ilaçların kullanımı ile hızla düzelen bu durum da klinik tablonun asıl nedeni olarak görülmemektedir.

Soğuk: Gerek çevresel ısı ve gerekse beden ısısı geceleri azalmaktadır. Azalan ısı büyük olasılıkla hava yollarını da etkilemekte ve bronkoobstrüksiyona neden olmaktadır. Bir çalışmada 7 astmalı hastadan 6'sının nokturnal dispne atakları gece boyunca sıcak ve nemli hava solutulularak azaltılmıştır. Ancak soğuk havanın etkisinin anlaşılması için de daha ileri araştırmalara gerek olup, nokturnal astmada asıl neden olarak düşünülmektedir.

Bedenin konumu (Postür): Yatar konumda olmanın nokturnal bronkokonstrüksiyona neden olduğu veya oluşumuna katkıda bulunduğu savı uzun zamandır araştırılmaktadır. Sonuç olarak bedenin konumunun nokturnal astmanın oluşumunda doğrudan bir rol oynamadığı anlaşılmıştır.

Efektör sistemler: Bronş düz kası sinir liflerini, parasempatik sistem ve non-adrenerjik non-kolinerjik sinir sistemlerinden alır. İnsanlarda önemli bir sempatik innervasyon bulunmamaktadır. Bu nedenle gece oluşan bronkokonstrüksiyon artmış parasempatik veya azalmış non-adrenerjik non-kolinerjik etkinliğe bağlı olabilir. Gastroösofageal reflü, soğuk, horlama ve uyku nedenli bronkokonstrüksiyon bir olasılıkla parasempatik sistemin uyanılmasına bağlı olarak gelişmektedir.

Sonuç olarak nokturnal bronkokonstrüksiyon büyük olasılıkla uyku ile eş zamanlı olan otonom sinir sistemlerinin sirkadyen değişikliklerine ve henüz anlaşılamayan bazı etkenlere bağlı olarak gelişmektedir.

Nokturnal Bronkokonstrüksiyonun Sonuçları

Nokturnal astma atakları: İngiltere'de yapılan yeni bir araştırmada tedavi altındaki 7729 astma hastasının % 73'ünün en az haftada bir kez ve % 39'unun ise her gece uyandıkları ortaya çıkmıştır. Araştırmanın ilgi çekici diğer bir ögesi de her gece uyanan hastaların % 26'sının hastalığı "hafif derecede" olarak nitelemeleridir. Doğal olarak, tedavi edilmeyen hastalar daha sık ve ciddi boyutlarda nokturnal ataklarla karşılaşmaktadırlar.

Hipoksemi: Nokturnal astması olan hastaların uyku sırasındaki arteriyel kan gazları monitorize edildiğinde hipoksemisinin sık rastlanan bir bulgu olduğu görülmektedir. Ancak bu olay, durumlarında hızlı değişiklikler olmayan hastalarda nadir olarak, akut atak sırasında ise sıklıkla önem taşımaktadır.

Uyku bozuklukları: Geceleri uykudan nefes darlığı ve/veya öksürük gibi yakınmalarla sık sık uyanmak hastaların uyku kalitelerini bozmakta, sonuçta gündüz yorgunluğu, uykuya eğilim, çocuklarda öğrenme bozukluğu, erişkinlerde ise iş ve aile ile ilgili sosyal sorunlara neden olmaktadır.

Ölüm: Bronş astmasından ölüm nadir bir olgu ise de, yine de astmalılar arasında toplum geneline göre daha yüksek bir oranda görülmektedir. Bir araştırmada gerek allerjik kökenli, gerekse allerjik kökenli olmayan astma hastalarının % 65'inin saat 20.00 ile 08.00 arasında kaybedildiğini ortaya koymuştur. Nokturnal astmanın önemi de özellikle bu gerçekten kaynaklanmaktadır.

Nokturnal Astmada Tedavi

Nokturnal astmanın tedavisinde bronkodilatör ilaçlardan yavaş çözülen ve etkisi 12 saate kadar uzayabilen teofilin preparatlarından beklenen yarar görülmemiştir. Teofilinler kafeine duyarlı astma hastalarında uyku bozukluğu yaptığı gibi, gastroöfageal reflüye de neden olabilmektedirler. Buna karşılık uzun etkili beta-2 agonist ilaçlar (Ventolin controlled release tablet = volmax) daha az yan etkili ve daha yararlıdırlar. Öte yandan yeni piyasaya çıkan "Salmeterol" isimli uzun etkili selektif beta-2 agonistin de nokturnal astmada daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu ilaç sürekli bronkodilatasyon yapmaktan başka, inflamatuvar hücrelerden salgılanan mediatörleri de baskı altına alabilmektedir. Uzun etkili beta-2 agonistler günde iki kez veya gece yatarken alınabilir.

Nokturnal astmada steroid ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, örneğin nedocromil sodium da kullanılabilir.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Douglas,N.J.: Nocturnal asthma. Q J Med, 1989; 71: 279-289.
2. Turner-Warwick,M.: Nocturnal asthma: A study in general practice. J Roy Coll Gen Prac, 1989; 39: 239-244.
3. Clarck,T.J.H., Hetzel,M.R.: Diurnal variation of asthma. Br J Dis Chest, 1977; 71: 87-92.
4. Barnes,P.J., Chung,K.F.: Difficult asthma. Br Med J, 1989, 299: 695-698.
5. Belia,V., Cuttitta,G., Insalaco,G., Visconti,A., Bonsignore,G.: Relationship of nocturnal bronchoconstriction to sleep stages. Am Rev Respir Dis, 1989; 140: 363-367.
6. Gianotti,A., Franconieri,N.: Breathing patterns during sleep in patients with nocturnal asthma. Thorax, 1989; 44: 257-258.
7. Mansfield,L.E.: Gastroesophageal reflux and respiratory disorders: A review. Ann Allergy, 1989; 62: 158-163.
8. Barnes,P.J.: Airway receptors. Postgrad Med J, 1989; 65: 532-542.
9. Sly,M.R.: Mortality from asthma 1979-1984. J Allergy Clin Immunol, 1988; 82: 705-717.

ÇOCUKLARDA ASTMA

Dr.M.Levent Erkan

Bronş astması çocukluk çağında görülen önemli kronik hastalıklardan biridir. Dünyanın birçok yerinde okula devamsızlığa yolaçan nedenlerin başında gelir. Çocukluk astmasının temelinde yatan fizyopatolojik mekanizmalar hemen hemen erişkinlerdekinin aynısı olmakla birlikte, çeşitli yaş gruplarında anatomik, fizyolojik, patolojik, immünolojik ve psikolojik farklılıklardan kaynaklanan bazı değişiklikler daha belirginleşir. Bu bölümde astmanın bütünüyle ve ayrıntılı olarak ele alınması yerine çocukluk dönemindeki önemli özellikleri üzerinde durulacaktır.

EPİDEMİYOLOJİ

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da bronş astması prevalansının saptanabilmesi zordur. Bu konuda en önemli etken hastalığa tanı konulmasında herkes tarafından benimsenen ortak ilkelerin kullanılmaması ve toplumda bazı tanı konulamayan gizli olguların bulunmasıdır. Diğer taraftan çocukluk çağında astma prevalansını araştırmaya yönelik epidemiyolojik araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş bir anket formu da yoktur. Konuya bu eksiklikler gözönünde tutularak yaklaşıldığında, çocuklarda astma prevalansı % 8-13, dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalarda % 1.4-11.4 arasında bulunmuştur. Çocukların % 5-10'unun çocukluk çağı içinde herhangi bir zaman astma ile uyumlu belirti ve bulguları gösterecekleri tahmin edilmektedir. A.B.D.'de özellikle son 10 yılda 17 yaş altındaki popülasyonda astma prevalansının arttığı bildirilmektedir. Hastalık herhangi bir

yaşta başlayabilmekle birlikte, astmalı çocukların % 80-90'ında ilk belirtiler 4-5 yaştan önce ortaya çıkar. Hastalığın şiddetini ve seyrini önceden belirleyebilmek zordur. Astma, çocukların çoğunda seyrek gelen hafif-orta derecede ataklarla seyrederken, az bir kısmında mevsimsel olmaktan çok yıl boyu süren şiddetli şekilde kendini gösterir. Erken yaşlarda başlayan astmanın daha ağır seyrettiği ileri sürülmüşse de, bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları birbirlerini desteklememektedir. Bronşial astma 14 yaşın altında erkeklerde kızlara göre iki kat fazla görülür. Bu durum erkek çocuklarda hava yolları enfeksiyonlarının daha sık görülmesi ve erken yaşlarda erkek çocukların hava yollarının kızlara göre daha dar olması nedeni ile enfeksiyonlardan daha fazla etkilenmeleri ile açıklanmaktadır. Adolesan yaşa doğru kız-erkek oranı birbirine yaklaşır.

Birçok ülkede astma prevalansının kırsal alanlarda yaşayanlarda, şehirde oturanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Şehirlere göç eden çocuklarda hastalık kırsal kesimde kalanlara göre daha fazla görülmektedir. Durumu açıklayabilmek için kentlere gelen çocukların yeni allerjenlerle karşılaşmaları ve kırsal kesimde anne sütüne daha uzun devam edilmesi sonucu gıda allerjenleri ile geç karşılaşılması gibi görüşler ileri sürülmüşse de, bunlar şehirlerdeki astma prevalansı artışını açıklamaya yeterli bulunmamıştır.

Çocuklarda ve genç erişkinlerde bronş astmasına bağlı ölüm seyrek görülür. A.B.D.'nde 14 yaşın altındaki çocuklarda ölüm oranı 100.000'de 0.1-0.5 arasında değişmektedir. Son yıllarda çeşitli ülkelerden erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da astmadan ölümlerin arttığı bildirilmiştir. Bu durumdan hastalık prevalansındaki artma, yetersiz tedavi, yanlış tanı, yetersiz eğitim ve hastalığın şiddetindeki artış sorumlu tutulmaktadır.

ÇOCUKLARDA ASTMA OLUŞMASINDA RİSK FAKTÖRLERİ

Çocuklarda astma oluşmasında genetik ve sonradan kazanılmış olan kişisel ve çevresel çeşitli faktörler rol oynar.

Ailesel ve Genetik Faktörler: Çocuklarda astma oluşmasında hereditenin rolünü gösteren değişik veriler vardır. Bunların en göze çarpanları ikiz çalışmalarından elde edilenlerdir. İsveç'te 7000 ikizde yapılan bir çalışmada dizigotlarda astma sıklığı % 4.8 iken monozigotlarda % 19 olarak saptanmıştır. On yıl süre ile askerlik kayıtlarından çıkarılan 61 monozigot ve 46 dizigot ikiz çiftin incelendiği başka bir araştırmada ise monozigot çiftlerde astma % 14.7 sıklıkta iken, bu oran dizigot olanlarda % 8.7 olarak bulun-

muştur. Diğer taraftan birinci dereceden akrabalarında astma olanlarda hastalığın prevalansı artmaktadır. Bir çalışmada ebeveynleri astmalı olmayan çocukların % 6.5'inde astma görülürken, bu oran anne veya babadan birinde hastalık olması halinde % 19.7, ikisinin de astmalı olması durumunda ise % 63.6 olarak bulunmuştur.

Atopi: Astma ile allerji arasındaki ilişki karmaşık ve iyi anlaşılmış olmamakla birlikte atopi astma riskini arttıran bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Atopi ve bronş aşırı duyarlılığı birbirlerinden bağımsız olarak herediter geçiş gösterirler. Bazı hastalarda atopi ve astma ilişkisi kolayca konabilir. Hayatın ilk yıllarında, özellikle astmalı çocukların önemli bir kısmında ilk belirtilerin ortaya çıktığı iki yaşın altında, hastalığı IgE reaksiyonundan çok viral enfeksiyonlar provake eder.

Solunum Yolları Enfeksiyonları: Çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarının astmayı provake ettiği uzun yıllardan beri bilinmektedir. Astmaya yolaçabilen en önemli enfeksiyon ajanları ise virüslerdir. Hayatın ilk yıllarında "respiratory syncytial virus (RSV)" ve parainfluenza virusu olaya en sık neden olan etkenler iken, daha büyük çocuklarda rinovirüsler de aralarına eklenir. Yaş ilerledikçe influenza virüsü enfeksiyonları benzer etki gösterirler. Viral ajanların astmadaki etkilerini esas olarak hava yollarındaki vagal afferent reseptörleri uyararak gösterdikleri kabul edilmektedir. Bundan başka RSV'e bağlı hırıltılı solunumu (wheezing) olan çocuklarda virüse karşı oluşmuş IgE cevabı saptanırken, RSV enfeksiyonu bulunan fakat hırıltılı solunum oluşmayanlarda bu cevap gösterilememiştir.

Sigara ve Diğer Hava Kirliliği Etkenleri: Sigara kapalı yerlerdeki en önemli hava kirliliği nedenidir. Sigara dumanı ile allerji arasında net bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Sigara dumanı sigara içmeyen, ancak içilen yerde pasif olarak soluyan insanları da önemli ölçüde etkileyebilir. Anne ve babaları evde sigara içen çocuklarda allerjinin daha erken başladığı ve bunlarda hırıltılı solunum ile seyreden bronşitin, sigara dumanı ile karşılaşmayan çocuklara göre 5 kat fazla görüldüğü saptanmıştır.

Ozon, sülfür dioksit ve azot dioksit gibi hava kirliliğine yol açan diğer etkenlerin de serum IgE düzeylerini yükselttikleri hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Bu konuda insanlardaki veriler daha az göze çarpıcı olmakla birlikte son yıllarda 5300 çocukta yapılan bir epidemiyolojik çalışmada orta derecede hava kirliliğine neden olan bir kağıt fabrikası yakınında oturan grupta, fabrikadan 40 km uzakta yaşayan diğer gruba göre bronş aşırı duyarlılığı ve polen allerjilerinin daha yaygın olduğu bulunmuştur. Bu etki ebeveynleri evde sigara içen çocuklarda daha belirgin olarak görülmüştür.

Bronş Aşırı Duyarlılığı: Bronş aşırı duyarlılığı erişkin ya da çocuk

yaştaki intrensek ve ekstrensek bronş astmalı hastaların hepsinde bulunan ortak özelliktir. Astmalı çocukların tamamı metakolin veya soğuk havaya aşırı hava yolu cevabı gösterirler. Ancak bir çocukta bronş aşırı duyarlılığı saptanması, onun mutlak astmalı olduğu anlamına gelmemektedir. Çocukluk çağında astması bulunmayanların % 19'unda soğuk hava uygulaması ile benzer hava yolu cevabı elde edilmiştir. Pankreasın fibrokistik hastalığı bulunan çocuklar metakoline aşırı duyarlılık gösterirler. Bütün bunlardan başka bronş aşırı duyarlılığı viral enfeksiyon geçirenlerde ve aşırı hava kirliliği nedeni ile gelip geçici olarak oluşabilmektedir. Sürekli bronş aşırı duyarlılığının oluşmasında heredite önemli rol oynar.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastalığın klinik görüntüsü erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da çok geniş ve değişiktir. Hastalar uzun süre tek başına kuru öksürükten yakınabildikleri gibi solunum yetmezliği içinde de olabilirler. Astma atakları ani veya yavaş ortaya çıkabilir. Akut ataklar çoğu kez soğuk hava, duman gibi iritanlar ve allerjenlerle karşılaşmayı veya aspirin, sülfid vs. alımını takiben ortaya çıkarlar. Birkaç dakikada gelişen hava yolu obstrüksiyonu, çoğu kez büyük hava yollarındaki düz kas spazmı sonucu oluşur. Viral solunum yolu enfeksiyonlarının nedeni olduğu ataklar ise daha yavaş gelişir. Öksürük ve nefes darlığı birkaç gün içinde şiddetlenir.

Astma nöbetlerini uyaran etkenler yaşa göre değişir. Hayatın ilk yıllarında viral solunum yolları enfeksiyonları ve besinler, daha sonraki yaşlarda da inhalasyon ile alınan allerjenler ve egzersiz önemlidir. Bu faktörlerin yanında bronş aşırı duyarlılığı nedeni ile spesifik olmayan iritanlar atak gelişiminde rol alırlar.

Bronşial astmanın başlangıç semptomları genellikle öksürük, hırıltılı solunum (wheezing) ve dispnenin herhangi bir kombinasyonudur. Süt çocuklarında oldukça sık rastlanan wheezing, tanı ve tedavide sorunlar yarattığından üzerinde önemle durulması gereken bir belirtidir. Astmalı çocukların yarısından fazlasında semptomlar iki yaşından önce ortaya çıkar. Hayatın ilk yıllarında çocukların anatomik ve fizyolojik özellikleri hava yolu hastalıklarına zemin hazırlar. Bunlardan en önemlileri periferik hava yollarındaki orantısız darlık ve akciğerlerin statik elastik özelliklerinin yetersiz olmasıdır. İlk beş yaşta küçük hava yollarında hava iletimi azdır. Bu yaştan itibaren 4 katı kadar artar. Statik elastik yapıdaki zayıflık ekspirasyon sırasında hava yollarının erken kapanmasına neden olarak ventilasyon perfüzyon dengesi-

ni bozar. Bunlardan başka, bronşiollerdeki düz kasların zayıf, göğüs kafesinin fazla elastik, kollateral ventilasyonun yeteri kadar gelişmemiş oluşları ve diafragmada yeteri kadar yorgunluğa dirençli kas bulunmaması bronşlarda daralmayı kolaylaştırıcı etkenlerdir. Obstrüksiyona neden olan astma ve bronşiolitisin klinik, radyolojik ve kan gazı bulguları birbirine çok benzer. RSV enfeksiyonuna bağlı bronşiolitis hayatın ilk altı ayında ve özellikle soğuk mevsimlerde sık görülür. İkinci, üçüncü ataklar seyrekler. Ayırıcı tanıda epinefrin uygulaması önerilmişse de, bu yöntemin geçerliliği iyi belirlenememiştir. Alınan cevap altta yatan sebepten çok obstrüksiyonun şiddeti ile ilgili olabilir.

Öksürük prodüktif olmayan, kuru şekilde olabileceği gibi, beyaz köpüklü, infeksiyon eklendiğinde de kirlili renkli balgamla birlikte olabilir. Belirtisi olmayan hastalarda fizik muayenede seyrek ronküs işitilebilir. Ekspirasyon uzunluğu nadiren tek olumlu bulgu olabilir. Astmatik atak sırasında hava yollarındaki daralmanın derecesi belirti ve fizik bulguları belirler. Atak şiddetlendikçe ekspirasyon uzaması, ekspiratuvar wheezing, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, göğüsün distansiyonu ve pulsus paradoksus ortaya çıkar. Daha ileri dönemlerde ise hasta endişeli, huzursuzdur ve ortopne durumundadır. Hasta ileri derecede solunum sıkıntısı içinde olduğunda astmanın önemli bulgusu olan hırıltılı solunum duyulmayabilir. Özellikle küçük çocuklarda karın kasları ve diaframın aşırı kullanımına bağlı olarak karaciğer datak ele gelebilir. Belirtilerin bir miktar gerilemesini izleyerek kusma görülebilir. Şiddetli atak sırasında aşırı solunum çabası nedeni ile çocuklarda terleme ve hafif ateş yükselmesi olur. Ataklar sırasında çocuklarda hiçbir belirti ve bulgu olmayabilir. Kronik ve şiddetli astması olan çocuklarda fıçı göğüs deformiteleri nadir de olsa oluşabilir.

TANI

Hastaların çoğunda tekrarlayan öksürük ve hırıltılı solunum atakları ile ortaya çıkan tipik klinik görüntüden yola çıkarak tanı konulması kolaydır. Bununla birlikte önemli sayıda astmalı küçük çocukta özellikle gece yatınca oluşan kuru öksürük ve egzersiz dispnesine karşılık wheezing görülmez. Bu hastalarda uyum sağlandığı takdirde (genellikle 6 yaş civarı) egzersizi izleyerek solunum yolu fonksiyon testlerinin yapılması kesin tanı koydurucu olabilir. Bundan başka belirli bir nedene bağlanamayan öksürüğün, uygun astma tedavisine cevap vermesi de bunun astmanın bir belirtisi olabileceği olasılığını kuvvetlendirir.

Bronş astmalı çocukların kanında ve balgamında eozinofili görülür. Kanda eozinofili sayısı ekseri milimetreküpte 250-400'den fazladır. Balgam yapışkan, lastik gibi ve beyazımsı renktedir. Eozin-metilen mavisi ile boyandığında çok sayıda eozinofil ve parçalanmış hücrelerin granülleri görülebilir. Çocuklarda astmanın dışında çok az hastalıkta balgamda eozinofili bulunur. Astmatik çocuklarda bakteriyel süper enfeksiyonlar nadir ve orofarengeal mikroorganizmalarla kontamine olduğundan balgam kültürleri genelde yardımcı değildir. IgE düzeylerinin yükselebilmesi dışında, serum protein ve immünooglobulin konsantrasyonları genellikle normal bulunur.

Allerjenlerle yapılan deri testleri önemli çevresel allerjenlere duyarlılığı açığa çıkarabilmek için yararlıdır ("Allerjik Astma" bölümüne bakınız). Bu konuda bazı özel durumlarda RAST ve allerjenlerle bronkoprovokasyon testleri de uygulanabilir. Astma tanısı kuşkulu ise ve çocuk solunum fonksiyon testlerini yapabiliyorsa Mecholyl ve histamin inhalasyon testleri yararlı olabilir. Egzersiz testleri karakteristik sonuçlar verebilir.

Astma şüphe edilen her çocuğun posteroanterior ve lateral pozisyonlarda akciğer grafileri çekilmelidir. Akut atak sırasında hiperinflasyon dikkati çeker ve bu görünüm hava yolu obstrüksiyonu devam ederse kronikleşebilir. Akut ataklar sırasında özellikle sağ orta lopta yerleşen ateletazilere sık rastlanır.

Sinüzitle astma arasında ilişki olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir. Astmalı çocukların % 53'ünde sinüzit bulunduğu bildirilmiştir. Saptandığında tedavi edilmesi astmayı olumlu yönde etkileyeceğinden, hastalarda sinüzit mutlaka aranmalıdır. Diğer taraftan noktürnal atakları ve postprandial kusmayı takiben öksürük görülen süt çocukları ile disfajiden yakınan daha büyük çocuklarda gastroözofageal reflüden kuşkulanılarak gerekli incelemeler yapılmalıdır.

Çocuk koopere olabiliyorsa, erişkinlerde olduğu gibi, solunum fonksiyon testleri çok yararlıdır. Kısaca obstrüksiyonun derecesinin anlaşılabilmesine, bronkoprovokasyon testleri yapımına, reverzibilitenin araştırılmasına ve uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesine olanak sağlar. Arteriyel kan gazları ve pH ölçümü hastane tedavisi gerektiren akut atak sırasında hastanın değerlendirilebilmesi için çok yararlı olabilir.

AYIRICI TANI

Tekrarlayan öksürük ve wheezing atakları gösteren çocukların çoğu bronş astması tanısı alırlar. Çocukluk çağında hava yolu obstrüksiyonuna neden olan diğer sebepler kısaca solunum, kalp-dolaşım ve sindirim sistemlerinin konjenital anomalileri, hava yolları veya özefagus içindeki yabancı cisimler, infeksiyöz bronşiolitis, pankreasın fibrokistik hastalığı, immün yetmezlik hastalıkları, hipersensitivite pnömonileri, allerjik bronkopulmoner asperjillozis, daha seyrek olarak da endobronşial tüberküloz, fungal hastalıklar, karsinoid tümör, tropikal eozinofili ve akciğere yayılan parazitik hastalıklar şeklinde özetlenebilir.

KOMPLİKASYONLAR

Erişkin hastalarda rastlanan çeşitli komplikasyonlara ek olarak çocuklarda astmaya bağlı gelişme bozuklukları meydana gelebilir. Bunlar iskelet deformiteleri ve büyümede gerilik şeklinde kendilerini gösterirler. Hayatın ilk yıllarında başlayan şiddetli kronik astma sıklıkla göğüs kafesi deformitelerine yolaçar. Akciğerlerdeki hiperinflasyon toraksın ön-arka ve transvers çaplarının artmasına neden olurken alt kotlarda ve kıkırdaklarındaki içeri çekilme sonucu bu bölgelerde bilateral oluklar oluşur. Bu görünüme riketsdeki Harrison oluşuna benzediğinden "Astma psödoriketsi" adı verilir. Şiddetli kronik astmanın çok erken yaşlarda başladığı çocuklarda ortaya çıkan boyuna büyüme geriliğinden ise kronik hipoksi sorumlu tutulmaktadır. Uzun süre steroid kullanımı da çocuklarda gelişmeyi olumsuz yönde etkiler. Gelişme geriliğine yolaçmayan dozlar gūnaşırı 10 mg veya daha az oral prednizolon kullanımının yanısıra, puberte öncesinde gūnde 600 mcg pubertede 400 mcg inhalasyon yolu ile verilen steroidlerin faydalı olduğu bildirilmiştir.

TEDAVİ

Bronş astması erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da hastadan hastaya değişiklikler gösterir. Bu nedenle belirli kalıpların uygulanması yerine, tedavi her hastada koşullara göre ayrı ayrı düzenlenmelidir. Çocuklarda astma tedavisinin amacı, belirtileri önleyerek okul devamsızlığını, acil hastane tedavisi ve gece uykusuzlukları gibi sorunları ortadan kaldırmak, çocuğun spor ve diğer sosyal etkinliklere katılmasını sağlamak ve solunum fonksiyonlarını

normal veya normale yakın düzeyde tutmaktır. Son 10 yılda astmanın inflamatuar bir hastalık olduğunun daha iyi anlaşılması nedeni ile, semptomatik ilaçların yanısıra modern tedavide antiinflamatuar ilaçlar daha yaygın ve bilinçli olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Astmalı çocuklarda tedavi ilkeleri çevre kontrolü ve eğitim, farmakolojik yaklaşımlar ve immünoterapi olmak üzere 3 ana grupta toplanabilir. Bunlardan çevre kontrolü, eğitim ve immünoterapi "Allerjik Astma" bölümünde ele alındıkları için burada ayrıca üzerinde durulmayacaktır.

Acil tedavi gerektiren akut astma ataklarının çoğunda hipoksi ortaya çıktığı için oksijen tedavisi gereklidir. Oksijen nazal sonda veya maske ile 2-3 L/dk. verilebilir. Tedavide kullanılan Beta-2 mimetikler ve intravenöz aminofilin ventilasyon-perfüzyon dengesini bozarak Pa O₂'nin daha da düşmesine yolaçabilir. Atak tedavisinde adrenalin yıllarca ilk seçilen ilaç olarak kullanılmışken, günümüzde aerosol bronkodilatatörler tercih edilmektedir. Adrenalin dozu 1/1000 (1 mg/ml)'lik solüsyonundan 0.01 ml/kg'dır. Gerekirse aynı doz 20 dakika sonra tekrarlanabilir. Zaman zaman ülkemizde de bulunabilen ventolin enjeksiyon şekli adrenaline alternatif olarak kullanılabilir. Yan etkileri daha az olup etki süresi de daha uzundur. Çocuk yeterli kullanabiliyorsa inhalasyon yolu ile alınan aerosol bronkodilatatörler (Ventolin inhaler) belirti ve bulguların hızla gerilemesini sağlarlar. Ancak ülkemizde basınçlı nebülizatörlerde kullanılabilen aerosol solüsyonları bulunmamaktadır. Adrenalin ve aerosol bronkodilatatörlere cevap yeterli değilse intravenöz yolla aminofilin verilebilir. Aminofilinin doyurucu dozu 5 mg/kg olup, 20 dakikadan uzun sürede, sulandırılarak intravenöz olarak verilmelidir. Hasta yakın saatlerde aminofilin almışsa doyurucu doz uygulanmamalıdır. Akut atak geçiren hastaların çoğu bu tedavi ile açılır. Kortikosteroide bağımlı olmayan ve yakın geçmişte kortikosteroid almamış çocuklarda steroid kullanımını çoğu kez gerekmez.

Semptomimetik ilaçlar ve aminofilin kullanımına rağmen hastanın solunum sıkıntısı düzelmiyorsa status astmatikus düşünülerek gerekli önlemler alınmalıdır.

Hafif astmalı çocukların semptomatik dönemlerde bronkodilatatör kullanmaları genellikle yeterlidir. Atakların çoğu aerosol şekilleri tercih edilen adrenerjik ilaçlara veya adrenalin enjeksiyonuna cevap verir. Gerekli olduğunda aminofilin eklenir. İlaçlar genellikle birkaç gün sonra kesilir. Egzersize bağlı astma atakları en etkili olarak Cromolin Sodium ve egzersizden hemen önce adrenerjik ilaç inhalasyonu ile önlenir.

Orta derecede astması olan çocuklarda 4-6 saatte bir-iki defa adrenerjik aerosol enjeksiyonu genellikle yeterlidir. Buna alternatif veya ek olarak

aminofilin de kullanılabilir. Yavaş salınan aminofilin preparatları ve sempati-komimetikler (Volmax) 12 saatte bir verilebilir. Dokuz yaşın altındaki çocuklar aminofilini genellikle daha hızlı elimine ederler. Bununla birlikte güvenlik açısından bütün çocuklarda başlangıçta 14-16 mg/kg/24 saatlik dozla başlanmalıdır. Bu doz iyi tolere ediliyorsa 1-9 yaşlarda 24 mg/kg/24 saat, 9-12 yaşlar arasında 20 mg/kg/24 saat ve 12-16 yaşlardakilerde de 18 mg/kg/24 saatlik uygulamaya yavaş yavaş çıkılmalıdır. Hafif-orta derecede astması olan çocukların bir kısmında Cromolyn sodium gibi ilaçlar yararlı olabilir. Batı ülkelerinde kış aylarında sık sık viral enfeksiyonların provoke ettiği astma nöbetleri geçiren çocuklarda kullanılmak üzere hazırlanmış kromolin solüsyonları vardır. Hafif veya orta derecelerde astması olan çocukların bir kısmında zaman zaman birkaç günlük steroid kullanımını gerektiren önemli ataklar görülebilir. Ağırlaşabildiği bilinen çocuklarda steroidin erken kullanımı hastaneye yatma gereksinimini ortadan kaldırabilir. Prednison 1-2 mg/kg/24 saat dozda başlanıp, mümkün olduğu kadar kısa sürede kesilmelidir.

Hastaların bir kısmında yukarıda anlatılan tedaviye rağmen çocuğun oyun aktivitesini ve okula devamını önemli derecede kısıtlayan öksürük devam eder. Bunlara gūnaşırı oral veya günlük inhalasyon yolu ile steroid uygulanması sıklıkla önemli bir yan etki oluşturmadan belirtilerin gerilemesini ve çocuğun normal yaşama dönmesini sağlar. Hastalığın sekel bırakma olasılığı veya şiddetli klinik seyir ya da sık sık tekrarlayan status astmatikus nöbetleri nedeni ile steroid verilmesi gerekiyorsa 5-7 günlük yüksek doz tedaviyi takiben prednison, prednisolon veya metilprednisolon gibi kısa etkili steroidlerle gūnaşırı tedaviye geçilmelidir. Hastanın durumuna göre gūnaşırı verilen prednisolon 5-20 mg arasında uygulanır. Steroid gereksinimini azalttığından adrenerjik ilaçlar, aminofilin ve/veya kromoline devam edilmelidir. Gūnaşırı düşük doz uygulanan steroid tedavisinde yan etkiler çok hafif olup, yaşamı tehdit edebilen bir hastalıkta bu etkiler göze alınmalıdır. Gūnaşırı oral tedavi yerine beklametazon dipropionat gibi inhalasyon yolu ile verilen steroidler kullanılabilirler. Beklametazon mikrogramlık dozlarda etkili olup karaciğerde süratle metabolitlerine parçalanır. Çocuklarda günlük 420 mikrogramın altındaki kullanımda sistemik yan etkiler minimaldir.

ÖZET

Bronş astması çocuklarda sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Belirtiler hastaların % 80-90'ında 5 yaştan önce ortaya çıkar. Adolesan çağından önce erkeklerde kızlara göre 2 kat fazla görülür. Herediter faktörler, allerjenler, atopi, solunum yolları enfeksiyonları, başta sigara olmak üzere hava kirliliği astma riskini arttırmırlar.

Hastalığın klinik görüntüsü erişkinlerde olduğu gibi tek başına öksürükten solunum yetmezliğine kadar değişebilir. Bronş astması özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda en sık viral bronşiolitle karışır. Çocukların çoğunda hafif orta şiddette seyrederken daha azında kalıcı yapısal değişikliklere neden olabilen şiddetli astma görülür. Tedavi planı hastaların özelliklerine göre düzenlenmeli ve semptomların önlenmesinin yanısıra inflamasyonun oluşmaması veya geriletilmesi için de antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Sly,R.M.: Mortality from asthma. J Allergy Clin Immunol, 1989; 84: 421-33.
2. Ellis,E.F.: Asthma in infancy and childhood. In Allergy Principles and Practice (Eds. Middleton,E., Reed,C.E., Ellis,E.F.), 3rd ed., C.V.Mosby Company, St Louis, 1988 pp.1037-62.
3. Ellis,E.F.: Asthma. In Nelson Textbook of Pediatrics (Eds. Berkman,R.E., Vaughan,V.C., Nelson,W.E.), 13th ed. W.B.Saunders Company, Philadelphia. 1987 pp.495-501.
4. Coultas,D.B., Samet,J.M.: Epidemiology and natural history of childhood asthma. In Childhood Asthma (Eds. Tinkelman,D.G., Falliers,C.J., Naspitz,C.K.), Marcel Dekker Inc., New York. 1987 pp.131-57.
5. Björkstén,B.: New ideas on prevention of allergy. In Allergy and Asthma. (Ed. Kay,A.B.), Blackwell Scientific Publications, Oxford. 1989 pp.99-112.

GEBELİK VE ASTMA

Dr.Y.İzzettin Barış

Gebe kadınların % 0.4-1.3'ünde astma bulunmaktadır. Kontrol altına alınmamış astma, anne ve bebekte mortalite ve morbidite artışına sebep olur. Bu nedenle, gebe kadınlarda, astma nöbetleri kontrol altına alınmalı, status astmatikus, solunum yetmezliği gelişmesi önlenmeli ve teratojenik ilaçlar kullanılmamalıdır.

GEBELİKTE AKCİĞER FONKSİYON TESTLERİ: Uterus içinde büyüyen fetüs ve progesteron, östrojen, prostaglandin ve cortisol gibi hormonların artışı ile akciğer fonksiyonlarında değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler aşağıda belirtilmiştir:

- * Ekspiratuvar rezerv hacimde ve residüel hacimde azalma
- * Fonksiyonel residüel hacimde düşme
- * Tüm akciğer kapasitesinde azalma
- * Dakika ventilasyonda artma
- * Vital kapasite ve birinci saniye ekspirasyon hacmi genel olarak normal kalırlar.
- * Diffüzyon normaldir veya hafif azalmıştır.
- * Arter kan gazları normal değerlerdedir.

Astmalı gebe anne ile fetüs kan gazları ilişkisine geçmeden önce, normal gebe ve fetüsteki dolaşım sisteminin gözden geçirilmesi uygun olacaktır. Normal gebenin arter PO₂'si 90 mmHg, venöz PCO₂'si ise 35 mmHg olduğu halde, fetal arter PO₂'si 10 mmHg, fetal vendeki ise daha artmış olarak, 32 mmHg bulunur. Fetüsün hipoksemik durumu, fetal hemoglobinin oksijeni daha fazla bağlama kapasitesi ve dokulara daha kolay oksijen verebilme yeteneği ile giderilir.

Eğer anne % 100 oksijen solursa arter kanındaki PO₂, 583 mmHg'e çıkarken, umbilikal vendeki basınç ancak 40 mmHg olur. Bunun nedeni büyük şant etkisine bağlıdır. Oksijen basıncında 8 mmHg artış, oksijen saturasyonunda % 15 artışa neden olur. Eğer anne % 21 oksijen yerine, % 15 O₂ solursa, arter kanındaki PO₂ 65 mmHg, PCO₂ ise 47 mmHg olur. Bu durum nöbete girmiş astmalı bir hastayı uyarır. Böyle durumdaki bir annenin bebeğinin göbek veninin PO₂'si 26 mmHg, PCO₂'si ise 39 mmHg olur.

Astma nöbetinin başlangıcında, hiperventilasyona bağlı hipokapni ile birlikte respiratuvar alkaloz vardır. Annedeki alkaloz:

- 1- Uterus damarlarında vazokonstriksiyonla kan akımında azalmaya,
- 2- Annenin venöz kan dönüşümünde azalmaya,
- 3- Umbilikal kan akımında azalmaya,
- 4- Maternal ve fetal oksihemoglobin eğrisinin sola kaymasına neden olarak fetüsteki oksijen basıncının düşmesine yolaçar. Bu nedenlerle gebe astmalıda, hipoksemi olmaksızın respiratuvar alkaloz var ise, gene de oksijen tedavisi yapılmalıdır.

GEBELİĞİN ASTMA ÜZERİNE ETKİSİ: 1054 gebe astmalı üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, hastaların % 29'unda iyileşme, % 21'inde kötüleşme, % 50'sinde hiçbir değişiklik görülmemiştir. Sonraki gebeliklerde de aynı değişiklik görülmüştür. Genellikle gebelikten önce astması kontrol altına alınmamış kadınlar, gebelik sırasında daha da fenalaşmışlardır. Klinik iyileşme veya kötüleşmeyi açıklamak için değişik yorumlar yapılmıştır. Örneğin, artmış kortisol ve cAMP, azalmış bronkomotor tonüs ile düzelmeye; fetal antijenler ve histamin artışı, hiperventilasyon, immünite değişikliğine bağlı sık görülen viral üst solunum yolu enfeksiyonları ile de kötüleşme açıklanmıştır.

ASTMANIN GEBE ANNE VE FETÜS ÜZERİNE ETKİSİ: Genel olarak kontrol altındaki gebe astmalılarda, anne ve bebek yönünden zararlı bir etki görülmez. Eğer annenin astması kontrol altında değilse, eklampsi, hiperemesis, vaginal kanama gibi komplikasyonlar; fetüsle ilgili olarak da perinatal mortalitede ve erken doğumlarda göreceli bir artış görülür. Astma için gebelik sırasında steroid alan annelerde ve bebeklerde önemli komplikasyonlar görülmediğinden, gebelikte gerektiğinde steroidler korkusuzca verilebilir.

GEBELİK SIRASINDA ASTMA TEDAVİSİ: Burada gebelerde ilaç kullanımı ile ilgili ana ilkeleri hatırlatmak isteriz. Bu ilkeler kısaca şöyle özetlenebilir:

1- Deneysel çalışmalara bakarak, hangi ilacın kesin olarak zararsız olduğu söylenemez.

2- Her ne kadar ilaçların plasental engeli geçip geçmediği deneysel olarak tayin edilmekte ise de, plasentadaki bazı yapısal değişiklikler, geçmesi gereken ilaçları geçer hale getirebilir.

3- Gebeliğin ilk üç ayı sırasında zorunlu kalınmadıkça ilaç kulanlandırılmamalıdır.

Astma, gebelikten önce kontrol altına alınmış olmalıdır. Tedavinin amacı, nöbetleri durdurmak veya oluşmasını engellemektir. Gebelikten önce pollenle karşılaşma, ev tozu gibi tetiği çeken mekanizmalar önlenmeli; rinitis, sinüzitis ve reflux özofajitis gibi durumlar tedavi edilmelidir.

Gebe astmalılarda, olanak olduğu kadar az sayıda ve inhalasyon şeklindeki ilaçlar tercih edilmelidir. Antihistaminikler kullanılmamalıdır.

Bilindiği gibi astma tedavisinde kullanılan ilaçlar beta adrenerjik agonistler ve teofilinler gibi bronkodilatatör ilaçlar ve başta steroidler olmak üzere antiinflamatuvar ilaçlar şeklinde iki sınıfta toplanırlar.

Beta Adrenoreceptor Agonistler: Salbutamol (Ventolin), terbutalin ve bronkodilatatörler plasentayı geçerlerse de teratojenik etkileri gösterilmemiştir. Salbutamol ve terbutalin erken doğumu geciktirmek için kullanılmakta olup, fetüste hafif taşikardi dışında herhangi bir anormallik bulunmamıştır. Buna karşın, steroid ve beta adrenerjik ajanların kullanıldığı bazı olgularda annede akciğer ödemi olduğunu bildiren yayınlar az değildir. Terbutalin normal doğumda, uterus aktivitesini azalttığı için, kullanılmaması gerektiğini bildiren yazılar da vardır. Bu ilaçlar tercihan aerosol yolla çekinmeden gebe ve emziren kadınlarda verilebilirler.

Adrenalin ve isoprenaline, plasenta engelini geçtikleri, uteroplasental damarlarda vazokonstriksiyon yaptıkları ve konjenital malformasyonlara neden oldukları için gebelerde kullanılmamasını bildiren yayınların yanında, bu ilaçları gebelere bile önerenler vardır.

Teofilinler: beta adrenoreceptor agonistlere göre daha zayıf bronkodilatatör etkiye sahip olan teofilinler, gerektiğinde ek bronkodilatasyon için kullanılabilirler. Ayrıca bu ilaçlar, hem plasental engeli aşar hem de anne sütü ile bebeğe geçerek çocuklarda yan etkilerini gösterirler. Teofilin alan gebe kadınlarda, mutlaka ilacın kan düzeyine bakmak gerekir. Astma nöbeti sırasında aminofillin kullanılmasının anne ve fetüs yönünden bir sakıncası yoktur.

Kortikosteroidler: Astmada antiinflamatuvar olarak steroidlerin inhalasyon şeklinde kullanılması tercih edilmelidir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, steroid alan hastalarda, maternal ve fetal yönden önemli sayı-

lacak komplikasyonlara rastlanmamıştır. Astmalı hastalarda, yüzeysel steroidlerin yanısıra oral olarak prednisone rahatlıkla kullanılabilir. Cortisol ve corticosteroidler plasentayı kolaylıkla geçerler. Cortisolün çoğu, fetal enzimlerle hızlı bir şekilde inaktif cortisone haline döndürülür. Dexamethasone de plasentayı geçer ve aynı seviyede fetüs kanında bulunur. Prednisolone, plasentayı yavaş olarak geçer ve anne kanındaki seviyenin ancak % 10 miktarında fetal kanda bulunur. Prednisone ve prednisolone, anne sütüyle bebeğe geçerse de 30 mg/gün altındaki dozlarda, anne sütü alan bebekte steroidle bağlı yan etki görülmez. Bu nedenlerle gebe kadınlarda steroid verilmesine gerek varsa, prednisone veya prednisolone tercih edilmelidir.

Astma nöbeti olan gebe kadında, kriz sırasında steroid kullanılmışsa ve bu ilacın kesilmesiyle tekrarlayan astma nöbetleri oluyorsa ve bu ataklar yüzeysel steroidlerle önlenemiyorsa idame dozunda prednisone veya prednisolone verilmelidir. Steroide bağımlı astmalı gebelerde, doğumdan 24 saat önce ve 24 saat sonra, 8 saat ara ile 100 mg hydrocortisone damar yolu ile verilmelidir.

Gebeliği sırasında, prednisone veya prednisolone alan annelerin bebeklerinde hipoadrenalizm olmadığı, kanlarında normal seviyede cortisol bulunması ile anlaşılmıştır.

Cromolin Sodium: Atopik astmalılarda profilaktik olarak kullanılan bu ilacın, plasentadan geçmediği gösterilmiştir. Gebelik sırasında anne ve bebekte herhangi bir yan etki görülmediğinden rahatlıkla kullanılır.

Gebe olup da astması olan bir hastada enfeksiyon varsa tercih edilecek ilaçlar, eritromycin ve ampicillindir.

Astmalı bir gebede cerrahi girişim için anestezi gerektiğinde epidural blok, saddle blok, pudental blok ve lokal anestezi önerilmektedir. Sezaryen gibi genel anestezi gerektiren bir durum varsa, bronkolitik etkili, halojenik ajanlar kullanılmalıdır. Nitröz oksidin özel bir etkisi yoktur. Diethyl ether, bronkodilatatör etik gösterirse de, bronş mukozasını tahriş ederek, sekresyon artımına neden olur. Cyclopropane, bronkospazm yaptığından tercih edilmez. Gebe veya doğum yapmış astmalı kadınlarda ağrı dindirmek için, narkotik analjezikler, solunum merkezini deprese ettiklerinden ve öksürük refleksini kırdıklarından ve ayrıca sekresyonu kurutarak bronkospazmı provoke ettiklerinden önerilmezler.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Weinberger,S.E., Weiss,S.T., Cohen,W.R. ve ark.: Pregnancy and the Lung. Amer Rev Resp Dis, 1980; 121: 559-581.
2. Turner,E.S., Greenberger,P.A., Peterson,R.O.: Management of the pregnant asthmatic patient. Ann Intern Med, 1980; 93: 905-918.
3. Greenberger,P.A.: Pregnancy and Asthma. Chest, 1985; 87: 85S-87S (supp).
4. Chung,K.F. and Barnes,P.J.: Prescribing in Pregnancy. Treatment of Asthma. Brit J Med, 1987; 294: 103-106.

ASTMANIN AYIRICI TANISI

Dr.Y.İzzettin Barış

Üst Solunum Yolları Hastalıkları

Üst solunum yolunu daraltan konjenital, enfeksiyöz ve tümöral kökenli hastalıklar astma ile karışabilmektedir. Konjenital micrognathia ve bunun macroglossia ile birlikte bulunduğu Pierre-Robin sendromunda, üst solunum yollarında mukopolisakkarit birikmesi, micrognathia, korneada opasiteler, ellerde fleksiyon deformitesi ve organomegali ile karakterli Scheie sendromunda, larengeal ve trakeal weblerde inspiratuvar ve ekspiratuvar solunum zorluğu vardır. Peritonsiller, retrofarengeal abseler, tonsiller hipertrofiler, larengotrakeobronşitis gibi enfeksiyöz hastalıklar ve dil kökü, farenks, supraglottik bölge, epiglot, piriform çukur kanserleri üst solunum yolunda obstrüksiyon yapabilirler. Ayrıca entübasyon sonucu gelişen larengotrakeal granülomalar, posttravmatik stenozlar, tetani, trakeopathia osteoplastika gibi hastalıklar da solunuma engel olarak astmayı taklit edebilirler. Biz bu yazıda daha çok güncelliğini koruyan ve astmayı taklit eden diğer hastalıklardan söz edeceğiz.

a) Akut Epiglottitis: Hemophilus Influenza'ya bağlı olarak ve daha çok çocuklarda görülen, fatal olabilen, üst solunum yolu tıkanmasına yol açan hızlı gidişli bir hastalıktır. Son senelerde erişkinlerde de görülmeye başlanmıştır. Hastalığın klinik belirtileri, boğaz ağrısı, ateş, yutkunma güçlüğü, stridor ve ağızdan salgı akması şeklindedir. Erişkinlerin epiglottitisinde hipertansiyon, alkol alma, astma ile kronik akciğer hastalığı ve tekrarlayan tonsillitis gibi predispozan faktörler bulunabilmektedir. Tanıda kısa sürede gelişen yukarıda sayılan belirti ve bulguların sorgulanması yanında ilk yapılacak işlem indirekt laringoskopidir. Bu işlemde supraglottik bölgede,

epiglot, vallecula, aritenoidler ve civar supraglottik bölge çocuklarda şiş, ödemli ve kiraz renginde görülür. Erişkinde ise soluk renkli ödem dikkati çeker. Her iki durumda da hava yolu açıklığı önemli ölçüde daralmıştır. Direkt laringoskopi daha fazla ödeme neden olacağı için önerilmemektedir. Burun yolu ile sokulan fiberoptik bronkospoki denenebilir. Boyun yumuşak dokusunun filmi istenebilir. Bu filmde supraglottik bölgede yumuşak doku ve epiglotun şiş ve ödemli olduğu, hava yolunun daraldığı görülebilir. Akciğer filminde predispozan hastalıklarla ilgili anormalliklerin yanında deri altı amfizemine rastlanabilir.

Akut epiglottitis çok ani geliştiği için derhal tanınmalı ve gereken tedaviye başlanılmalıdır. Aksi takdirde hasta kısa zamanda kaybedilebilir. Solunum zorluğu olan hastalarda, yapay hava yolu açma (entübasyon, trakeotomi gibi) olanakları hazır bulundurulmalı ve hastalar yakın takibe alınmalıdır. Tanı konar konmaz, hemen kan kültürü alınıp i.v. ampicillin ile birlikte ampisiline dirençli H.influenza etkeninin de sorumlu olabileceği düşünülerek i.v. Chloramphenicol tedavisine başlanmalıdır. Ödemi azaltmak için i.v. steroidler de kullanılabilir. Solunum zorluğu olan hastalarda nazotrakeal entübasyon veya trakeostomi yapılabilir.

b) Emosyonel Laryngeal Wheezing: Vokal kordların fonksiyone olarak adduksiyon durumuna girerek üst solunum yollarını daraltmasıyla astmayı taklit eden bir tablodur. "Hysteric Croup", "Munchausen's Stridor" "Factitious Asthma", "Non-Organic/Functional Yukarı Solunum Yolu Tıkanıklığı", "Paradoxical Vocal Cord Motion", "Vocal Cord Multifunction", "Vocal Cord Dysfunction" ve "Emotional Laryngeal Wheezing (ELW)" gibi değişik adlarla anılmaktadır. Biz bunlardan sonuncuyu kullanmayı seçtik.

Hastaların çoğunluğu bayan olup, gergin, endişeli (anksiyete) ve depressif bir ruh yapısına sahiptirler. Solunum sıkıntısında olmalarına rağmen arteriyel kan gazlarının değerlendirilmesinde hipoksemi yoktur. Hastalar tedavi edilmezlerse hipoksemi, metabolik veya respiratuvar asidoz gelişebilir.

ELW'yi tanımak zor değildir. Karşımızda genç veya orta yaşlarda uzun süredir astma tanısı almış ve steroidler de aralarında olmak üzere her türlü ilacı kullanmasına rağmen yarar görmemiş bir hasta vardır. Hem inspirasyon ve hem de ekspirasyondaki wheezing uzaktan duyulacak kadar belirgindir. Ekspirasyon sırasındaki stridor dikkat çekicidir. Hastaya yaklaşıldığında bu seslerin larengeal bölgeden geldiği anlaşılır. Hastayla konuşulduğunda veya burundan soluk alması söylendiğinde hırıltılı solunum ve stridor azalır veya kaybolur. Hastalar yardımcı solunum kaslarını kullanmak zorundadırlar, boyunlarında gerginlik vardır ve interkostal retraksiyon

izlenir. Hastalığın ilginç yanı bütün bu bulgu ve belirtilere rağmen akciğer dinleme sesleri astmanın aksine normal ya da normale yakındır. Arteriyel kan gazı değerlerine bakıldığında önceleri oksijen parsiyel basıncı normalin üstünde, karbondioksitin normalin çok altında, pH ise yüksek bulunur, yani hastada respiratuvar alkaloz vardır. Alveolar-arteriyel oksijen basınç gradienti normaldir. Eğer hastanın durumu düzelmezse ya da tedavi edilmezse, solunum kaslarında yorulmanın sonucu olarak laktik asit birikimine bağlı metabolik asidoz ortaya çıkar. Bu sırada inspirasyonda göğüs kafesi genişlerken abdominal çökme, yani paradoksal karın hareketi ile birlikte CO₂ birikimi de başlar ve bu birikme respiratuvar asidozu ortaya çıkarır.

ELW'nin tainması için ilk yapılacak işlem Akım-Hacim (Flow-Volume Curve) eğrisinin istenmesidir. Böylece asıl sorunun inspirasyonda olduğu anlaşılır. Çizdirilen inspirasyon halkası basık ve iniş-çıkışlıdır ya da testere dişi (fluttering) görünümü vardır. MEF50/MIF50 oranı 1'den büyüktür. Eğer hastaya % 80 helium, % 20 oksijen karışımı solutulursa akım-hacim eğrisi normal durumuna gelir. Vokal kordların direkt veya indirekt veya fiberoptik bronkoskopi ile incelenmesi tanıyı pekiştirir. Vokal kordlar olguların çoğunda inspirasyon sırasında adduksiyon durumunda; ekspirasyon sırasında ise açık olarak görülür. Ancak olguların bazılarında, vokal kordlar hem ekspirasyon hem de inspirasyonda, bazılarında ise yalnız inspirasyon adduksiyon durumundadır. Belirtileri olmayan hastaların bir kısmında vokal kordların hareketleri normal olmasına karşın, diğer bir kısmında adduksiyon izlenmiştir. Astmadaki bronş inflamasyonunun neden olduğu bronş aşırı duyarlılığının gösterilmesi için yapılan histamin ve asetilkolin provokasyon testleri negatif sonuç verir.

ELW hastalarında klasik astma tedavisinin yararı olmaz. Hastalar psikiyatrik değerlendirmeye tâbi tutulmalıdırlar. Stridor konuşma tedavisi, i.v. diazepam veya i.m. placebo tedavisiyle düzelebilir. Bazı hastalara % 80 helium, % 20 oksijen solutulması ile olumlu sonuçlar alınır. Hastaların bir bölümüne aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (IPPV) veya devamlı pozitif basınçlı ventilasyon (CPAP) uygulanmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Eğer hasta bu yöntemlerle tedaviye yanıt vermiyorsa ve metabolik veya respiratuvar asidoz gelişmişse entübe edilerek respiratöre bağlanmalıdır. Mekanik solunum sırasında asit-baz durumu ile solunum yetmezliği düzeltildiği takdirde hastalar kısa süre içinde respiratörden ayrılabilirler.

ELW hastaların sayısı sanıldığı gibi az değildir. Bu hastalar tanı konulmaz ise gereksiz yere bronkodilatör ilaçlarla, steroidlerle tedavi edilmekte ve bazen solunum yetmezlikleri trakeotomi yapılarak giderilmeye çalışılmaktadır.

Hastalığın tanınmasında:

- Astma tedavisine yanıt vermeyen, gergin ve depresyonu olan genç bir hanım hasta,
- Stridorun belirginliği ve hırıltılı solunumun (wheezing) larenks bölgesinde lokalize olması,
- Akım-hacim eğrisinin inspirasyon kolunda basılma ve testere dişi görünümü olması ve bu görünümün helium-oksijen karışımı solutulduğunda düzelmesi,
- Endoskopik muayene ile vokal kordların adduksiyon durumunda görülmesi,
- Provakasyon testlerinin olumsuz olması bize yardımcı olur.

c) Nöroleptiklere Bağlı Akut Üst Solunum Yolu Obstrüksiyonu:

Metoclopramide gibi nöroleptik ilaçları alan bazı hastalarda oculogyric krizin yanında, dilin dışarı sarkması, trismus, torticollis ve supraglottik dystonic reaksiyonlara rastlanabilmektedir. Supraglottik distoni kendisini üst solunum yolu obstrüksiyonu olarak gösterebilir ve bunun tedavisi benztropin mesylate ile yapılır.

d) Guillain-Barre Sendromuna Bağlı Üst Solunum Yolu

Obstrüksiyonu: Bir poliradikülonöropati olan Guillain-Barre sendromunun etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Hastalarda yavaş ilerleyen ve dört ekstremitayı tutan paralizi vardır. Sendromun bulber formunda geri dönebilen (reversibl) bilateral vokal kord paralizisine bağlı hipoventilasyon ortaya çıkabilir. Vokal kordların endoskopik incelenmesi ve diğer üst hava yolu tıkanıklığını değerlendiren testler tanıya yardımcı olur.

e) Shy-Drager Sendromu:

Otonom sinir sisteminin işlev bozukluğu sonunda tremor, postural hipotansiyon, impotans, rijidite ve bradikinezi gibi belirtilerin yanında üst solunum yolu obstrüksiyonunun da bulunduğu bir sendromdur.

f) Ekstrapiramidal Hastalıklar:

Parkinson hastalığı tanısı olan kişilerde bazılarında stridor ve wheezing gibi bulgulara da rastlanmaktadır.

Kalp Dolaşım Sistemi Hastalıkları:

a) Konjestif Kalp Yetmezliği:

Kalp yetmezliğine bağlı akciğer ödemi olan bazı hastalarda öksürükle birlikte hırıltılı solunum (wheezing) ve nefes darlığı uzun zamandır bilinen ve "Kardiyak Astma" olarak adlandırılan bir tablodur.

Kalp yetmezliğinin ilk pulmoner belirtisi kuru öksürük olup, bu belirti bir dispne eş değeri olarak kabul edilmelidir. Öksürüğü izleyerek yetmezliğin derecesine göre, EFOR DİSPNESİ, ORTOPNE, PAROKSİSMAL

NOKTURNAL DİSPNE ve AKCİĞER ÖDEMI evreleri gelir. Bunların tümünde bronş sisteminde ve akciğer parankimasındaki organik değişiklikler karşımıza öksürük, hırıltılı solunum (wheezing) ve nefes darlığı şeklinde çıkarlar.

- **Efor dispnesi:** Hastalar daha önce rahatlıkla çıktıkları merdivenleri artık çıkamaz hale gelirler, bu durumun başlıca nedeni nefes darlığıdır. Nefes darlığı sol ventrikül yetmezliğine bağlı olarak akciğer damarlarında oluşan göllenmeye (konjesyon) bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Göllenme akciğer kompliansını azaltmış, böylece solunum kaslarının işi artmış ve bu durum kendisini efor dispnesi şeklinde göstermiştir.

- **Ortopne:** Hastalar sırt üstü yatamazlar, ancak yastık sayısını artırarak uyuyabilirler. Akciğerlerindeki konjesyonda artış daha belirgindir. Hastalar oturur pozisyona gelerek akciğerlerde göllenen kanın bir kısmını karın veya alt ekstremitelere gönderirler ve solunumları rahatlar.

- **Paroksizmal nokturnal dispne (PND):** Hastalar geceleri ani olarak boğulma hissi ile uyanırlar. Solunum güçlüğü wheezing ile birlikte dir. Sıkıntıları hastaları oturmuyarak ayakta durmaya zorlayacak denli fazladır. PND'nin gece ortaya çıkmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Gece saatlerinde adrenerjik etkinliğin azalması, uykuda solunum merkezinin depresyonu veya yatarken akciğerdeki kan göllenmesinin artması sorumlu etkenler olarak sayılmaktadır. PND, interstisyel pulmoner ödemin belirtisi olup, egzersiz ile de meydana gelebilir.

- **Kardiyak Akciğer Ödemi:** Kalp yetmezliğinin en ileri şekli olup, klasik klinik ve radyolojik görüntüleri vardır.

Kalp yetmezliğinde öksürükten akciğer ödeminde kadar geçen evrelerdeki olaylar şu sırayı izlemektedirler: Sol ventriküldeki basınç artışı, sol atriumda ve buradan da pulmoner damarlarda göllenmeye neden olur. İntravasküler sıvı ekstravasküler aralığa geçer ve interstisyel ödeme yolaçar. Bunun ileri şekli alveollerde sıvı birikimidir ve kardiyak akciğer ödemi temsil eder. Akciğer damarlarındaki göllenme, periferik hava yolu direncini artırır. İnterstisyel ödemde, bronş venleri dilatedir, sıvı bu damarların etrafına veya bronşların içine geçmiştir. Bu devrede total akciğer direnci artmıştır. Son devrede alveoller sıvı ile doludur. Kalp yetmezliğinin ilk devresindeki vasküler göllenme ve ikinci devresi olan interstisyel ödem devrelerinde, küçük bronşlardaki direnç artması ile birlikte erkenden kapanma, yani kapanış hacminde (closing volume) artma görülür. Kardiyak ödemde ise, vital kapasite azalmış, gaz değişimi düşmüştür.

Sol kalp yetmezliğinde artmış olan pulmoner kapiller basınç, bronş venüllerinde dilatasyonlara sebep olur. Dilate venlerden tekrarlayan he-

moptiziler ortaya çıkabilir. Bunun dışında genişlemiş venler öksürüğe yol açabilir. İnterstisyel ödemde, damar içi sıvısının bronş damarları etrafına kaçması ve mukoza ödemi yapması sonucunda, öksürükle birlikte, bronkospazm ve nefes darlığı ortaya çıkar. Eğer kalp yetmezliği kronikse, bu bronş düz kaslarında hipertrofiye neden olacağından, var olan bronkospazm geri dönmez (irreversibl) hale geçer. Öte yandan, genişlemiş ve şişmiş pulmoner damarlar, akciğerin daha sert olmasına, yani kompliansının azalmasına sebep olur. Akciğerin sertleşmesi ve kompliansının azalması, gerilme reflekslerini uyurarak, dispneyi ortaya çıkarır.

Yaşlı bir hastada ortaya çıkan bronkospazmın kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astmaya bağlı olup olmadığını anlamak bazen zordur. Astma ileri yaşlarda da görülebilirse de, kardiak dispne gece ve anı gelir. Hastanın sıklıkla siyanozu vardır ve terlidir. Akciğerlerin bazal kısımlarında dinlemekle krepatasyonlar alınır. Eğer zaman varsa akciğer solunum testlerinden yararlanılabilir. Vital kapasite, total akciğer kapasitesi, diffüzyon kapasitesi ve komplians azalmıştır. Solunum hızı arttığı için, hiperventilasyon vardır. Kan gazları hipoksemi ve hiperkapni gösterir. Bikarbonat düzeyi, kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında görüldüğü gibi artmamıştır. Alveoler-arteriyel oksijen farkı V/Q dengesizliğine bağlı olarak artmıştır. Hastalara digital, diüretik ve tuz kısıtlaması tedavisi uygulanırsa kısa zamanda kilo kaybederler ve durumları düzelir. Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında görülen nefes darlığı daha yavaş gelişir ve balgam çıkarma ile birlikte. Fizik incelemede daha çok ronküsler duyulur. Kalp hastalığına bağlı belirtiler yoktur. Akciğer fonksiyon testleri obstrüktif tiptedir. Eğer hastada amfizem yoksa diffüzyon testi de normaldir. Arteriyel kan gazlarında, hipoksemi, hiperkapni ve kompanse olmuş respiratör asidozu gösteren bulgular olan normale yakın pH ve artmış bikarbonat vardır.

Öksürük, wheezing ve dispne ile karakterli konjestif kalp yetmezliklerinde radyolojik görüntüler de tanıda yardımcı olur. Kalp gölgesinin büyümüş olması, Kerley B çizgileri, perfüzyonun üst zonlarda belirginleşmesi, plevral effüzyon varlığı ve içinde hava bronkogramının görüldüğü gölge koyuluğunda artma veya su dansitesi, interlober fissürlerin belirginleşmesi ya da fantom tümörleri kalp yetmezliğinin klasik bulgularıdır.

Konjestif kalp yetmezliğinde görülen öksürük, bronkospazm ve nefes darlığı belirti ve bulguları sol ventrikül yetmezliği veya sigaraya bağlı bronş aşırı duyarlılığı ile açıklanmak istenmektedir. Eğer bu görüş doğru ise, hastaların kalp yetmezliği tedavisinin yanında inhalasyon yoluyla verilen steroid tedavisinden de yarar görmeleri gerekir. Kalp yetmezliğine yönelik ilaç tedavisi alan hastalarda, dispne ve hırıltılı solunumun sürmesi halinde, bronş

aşırı duyarlılığını, dolayısı ile spazmı gidermek için beta-2 reseptör stimulanlarının yanında inhalasyon yolu ile verilen steroidler ilaçlar da kullanılmalıdır.

b) Mitral stenozu: Postkapiller pulmoner hipertansiyonun henüz tam olarak gelişmediği devrelerde bile, mitral stenozlu hastalarda, kış aylarında ortaya çıkan öksürük, bronkospazm eskiden "Winter Bronchitis" olarak tanınıyordu. Bu tip belirti ve bulguların ortaya çıkmasında, bronş duvarındaki venüllerde dilatasyon, damar etrafındaki interstisyel ödeme bağlı bronş aşırı duyarlılığı sorumlu tutulmaktadır. Öksürüğün oluşmasında genişlemiş olan sol atriyumun sol ana bronşa dıştan basısı da etkili olabilir.

c) Aort anevrizması ve dilatasyonu: Bazı hastalarda aort anevrizması ve dilatasyonu ile birlikte hırıltılı solunum (wheezing) görülmektedir. Bronkospazmın hastalara atropin yapılması ile kaybolması genişleyen aortun vagusa bası yapması ile açıklanmaktadır.

Bronş Hastalıkları

Her ne kadar bronş aşırı duyarlılığı (hiperreaktivitesi) astmanın temel özelliği ise de, değişik farmakolojik ajanlara karşı aşırı yanıt oluşumunda, rinitis, kronik bronşitis, bronşektazi, viral solunum yolu enfeksiyonlarında, kirli havayı soluyanlarda ve erişkinlerin solunum distressi sendromunda da görülebilir. Bu nedenle akut ve kronik bronşitiser astma ile karışırlar.

a) Akut bronşitis: Üst solunum yollarının viral enfeksiyonlarının tracheitis, bronchitis ve bronchiolitis şeklinde uzantıları da vardır. Akut bronşitis, daha çok çocuklarda, yaşlılarda, humoral (IgA ve IgG eksikliği) ve hücrel immünite bozukluğu olan kişilerde görülür. Ayrıca, primer silier diskinezili (immo-tile cilia sendromu) ve kistik fibrozisli hastalarda da tekrarlayan akut trakeobronşitis görülebilir. Öte yandan, solunum yollarının termal, kimyasal etkenlerle (gastrik sıvı aspirasyonu gibi) karşılaşması ile de inflamasyonu olabilir. Kirli havanın içinde bulunan ozon, nitrojen oksitler ve kükürt dioksit gibi sağlığa zararlı gazlar da kalp-dolaşım ve solunum sistemleri hastalığı olan yaşlı kişilerde akut bronşitise neden olabilirler.

Akut bronşitilerin % 90'ından viruslar sorumludur. Bu etkenlerin içinde en önemlileri ise rhinoviruslar, influenza, parainfluenza, kabakulak, kızamık, respiratuvar sinsidyal viruslarıdır.

Pnö-mokok, streptokok, stafilokok, Hemophilus influenza, P.aeroginosa gibi bakteriler de bronşitise neden olabilirler.

Akut viral bronşitilerin prognozu çok iyidir. Daha sonra ortaya çıkan

komplikasyonların çoğu sekonder bakteriyel enfeksiyonlara bağlıdır.

Morfolojik olarak akut bronşitlerin kataral (müköpürülan), fibrinöz (psödomembranöz), nekrotizan (ülseratif) tipleri ayırt edilir. Kataral bronşitis viral; fibrinöz bronşitis difteri basili, nekrotizan bronşitis ise koroziv gazların solunması, mide suyunun aspirasyonundan sonra veya uzun süren respiratör tedavisinden sonra görülür.

Akut bronşitisli hastalarda balgam çıkarma, wheezing ve nefes darlığı görülebilir. Bu nedenle birçok astmalı, hastalığının akut solunum yolu enfeksiyonundan sonra başladığını ifade eder. Burada olay dökülen bronş epitelinin altından açığa çıkmış olan iritan reseptörlerin varlığıdır.

b) Kronik bronşitis: Genetik eğilimin üzerine eklenen uzun süreli sigara içimi, çevresel veya mesleksi zararlı maddelerin solunması, tekrarlayan enfeksiyonlar, allerji, kronik aspirasyon, konjenital veya akkiz bronşektazi bilinen etyolojik nedenlerdir. Kronik bronşite zemin hazırlayan genetik bozuklukların arasında kistik fibrozis, immotile cilia sendromu, hücresel ve humoral immünite bozuklukları sayılabilir.

Kronik bronşitler morfolojik olarak kataral kronik bronşitis, kronik intramural bronşitis, hipertrofik bronşitis, kronik destrüktif bronşitis ve kronik peribronşitis tiplerine ayrılırlar. Kronik kataral bronşitisli hastaların sürekli balgam çıkartmalarının nedeni Goblet hücrelerinde ve mukoza altındaki bronş bezlerindeki artmadır. Kronik intramural bronşitis akut viral bronşit üzerine eklenmiş bakteriyel enfeksiyon sonrasında ortaya çıkar. Epitel altında daha çok düzensiz lenfosit, plazmosit infiltrasyonu karakterlidir. Bu tip bronşitin oluşmasında kronik maksiller sinus enfeksiyonunun ve gizli gastrik aspirasyonun rol oynadığı da bildirilmiştir. Bronkoskopide mukoza ip ten yapılmış merdiven şeklinde görülür. Hipertrofik bronşitis tekrarlayan enfeksiyonlardan sonra görülür ve bronş mukozasında polipoid kalınlaşmalar vardır. Kronik destrüktif bronşitiste bronş epitelinin yanında submukoza ve hattâ kıkırdak dokusu bile hastalığa katıldığı için, geri dönmeyen (irreversible) obstrüksiyona neden olur. Bronkoskopide mukoza atrofik ve soluk renkte olup, karina incelmıştır ve trakea ile büyük bronşların arka duvarında herniasyon dikkati çeker. Trakeanın üçgen şeklinde, kılıç kını şeklini almış olduğu görülür. Peribronşitis kronik bronşitin en ağır şekli olup, bronş duvarının tümü ve etrafındaki doku skar dokusu ile tahrip olmuştur.

Kliniklere başvuran astma hastalarının çoğunun daha önce kronik bronşitis tanısı almış oldukları görülür. Gerçekten kronik astmalı hastaların klinikleri kronik bronşite çok benzemektedir. Bu hastaların bir kısmının bronkodilatasyondan sonra obstrüksiyonlarının tam olmasa bile biraz düzeldiği görülür. Aşağıdaki tabloda kronik astma, kronik bronşitis ve amfizem

Tablo I

Kronik Astma, Kronik Bronşitis ve Amfizem Ayrımı

	Kronik Astma	Kronik Bronşitis	Amfizem
Cins	Erkek	Erkek	Erkek
Yaş	Çocuk	Orta/ileri yaş	İleri yaş
Öykü	Ailede allerji	Sigara	Sigara
Belirti	Wheezing, istirahat veya egzersizde dispne	Öksürük, balgam efor dispnesi	Dispne
Öksürük	Gece, sabaha doğru	Yatarken	-----
Uyku düzeni	Uyuyamaz	İyi uyur	İyi uyur
Egzersiz	Wheezing	Dispne	Dispne
Wheezing	Tüm hastalarda	Bazı hastalarda	Bazı hastalarda
Bulgu	Atak sırasında ronkus	Ronkus, basal krepatasyon	Solunum seslerinde azalma, ronkus
Şiddetlendiren etkenler	Aeroallerjenler, ilaçlar, gıdalar	Enfeksiyon	Enfeksiyon
Laboratuvar	Deri testi, IgE artışı, kan ve balgamda eozinofili	-----	Kongenital amfizemde alfa-1 AT eksikliği
Akciğer grafisi	Normal, atak sırasında hiperinflasyon	Bronkovasküler dalanmada belirginlik, kardiomegali	Hiperinflasyon, büller, küçük kalp gölgesi
Akciğer fonksiyon testleri	Değişken obstrüktif örnek, bronkodilatatör ilaçlara % 15'den fazla yanıt	Obstrüktif örnek, bronkodilatatör ilaçlara yanıt yok veya % 15'den az	Obstrüktif örnek, bronkodilatatör ilaçlara yanıt yok veya az
	Diffüzyon normal veya artmış	Diffüzyon normal	Diffüzyon azalmış
Arteryel kan gazları	Hipoksemi	Hipoksemi, hiperkapni, metabolik alkaloz	Hipoksemi, hiperkapni, metabolik alkaloz
Steroide yanıt	İyi	??	??

arasındaki farklar bildirilmiştir.

Balgam incemesi bu iki hastalığı ayırt etmede yararlı olabilir. Astmalı hastalarda eozinofil hücrelerin çokluğu yanında bunların parçalanma ürünlerinin sebep olduğu Charcot-Leyden kristalleri, Criole cisimcikleri ve dökülen bronş epitellerinin oluşturduğu Cruschman spiralleri saptanır. Kan- da eozinofil hücre artımı ve atopik astmalılarda artmış IgE taniya yardımcı olur.

c) Bronş mukozasının spesifik inflamatuvar cevabı: Burada sarkoidozis ve endobronşial tüberkülozdaki değişiklikler söz konusudur. Sarkoidoziste bronş mukozasında granülomalar görülebilir ve lezyonlardan alınan biopsiler ile taniya varılabilir. Astma ve sarkoidozun birlikte bulunduğu vakalar da yayınlanmıştır.

Bronş tüberkülozu enfekte balgamdaki basillerin mukozaya yerleşmesi, hematojen yayılım veya hilustaki enfekte lenf bezlerinin bronşa perforasyonları ile meydana gelebilir. Bronş tüberkülozunda mukozada düzensiz polipoid görünüm, endobronşial tümör görünümü veya ortasında ufak bir delik bulunan membranöz yapı şeklinde endoskopik anormallikler görülebilir. Bu nedenle bronş tüberkülozu, primer akciğer kanserini ve astmayı rahatlıkla taklit eder.

d) Bronşiolitis obliterans: Küçük hava yollarının çeşitli nedenlerle epitelinin dökülmesi ve aşırı doku proliferasyonu ile tıkanması anlamına gelen bu hastalık sanıldığı kadar nadir değildir. Çocukluk devresinde geçirilmiş viral/mikoplazmal nedenli bronşiolitis erişkin devrine kadar gizli kalıp, daha sonra belirgin hale gelir. Bize göre astma ile en çok karışan hastalıklardan birisidir.

Bronşiolitisin çeşitli klinik tipleri aşağıda belirtilmiştir:

- Sebebi bilinen bronşiolitis obliterans
 - * Toksik gaz solunması
 - * Postenfeksiyöz bronşiolitis obliterans
 - Diffüz lezyonlar
 - Lokalize lezyonlar
- * Mineral toz solunmasına bağlı bronşiolitis obliterans
- Sebebi bilinmeyen bronşiolitis obliterans
 - * Bronşiolitis obliterans ile beraber organize pnömoni
 - * Konnektif doku hastalıklarına bağlı bronşiolitis obliterans
 - Hastalığa bağlı
 - Kullanılan ilaçlara bağlı
 - * Organ transplantasyonlarında görülen bronşiolitis obliterans

İdiyopatik pulmoner fibrozis
Hipersensitivite pnömonileri
Malign histiyositozis
Kronik eozinofilik pnömoni

- Panbronşiolitis
- Respiratuvar bronşiolitis

Bronşiolitis obliterans yapan toksik gazlar çok çeşitlidir. Nitrojen dioksit, kadmiyum oksit, hidrojen florid, sülfür dioksit, amonyak, klor, fosgen, klorpicrin, trikloretilen, ozon, hidrojen sülfid en önemlileridir. Bunların tanınmasında, hastanın mesleğinin iyi bilinmesi için ayrıntılı öykü alınması gerekir. Bize göre ülkemizde bronşiolitis obliteransa çok rastlanmasının nedeni kırsal bölgelerde tezek yakılması sonucu açığa çıkan toksik gazların solunmasıdır.

Bronşiolitis obliterans yapan enfeksiyöz hastalıklar genellikle üst solunum yolunun viral enfeksiyonlarıdır. Respiratuvar sinsityal virus, adenovirus, rhinovirus, parainfluenza ve diğerleri çocukta bronşiolitis obliteranstan sorumludurlar. Virusların dışında, mikoplazma pneumoniae, legionella pneumophila ve serratia marcescens de bronşiolitis obliterans yapabilmektedir.

Bronşiolitis obliteransla birlikte organize pnömoni nadir görülen bir hastalıktır ve tanısı ancak akciğer dokusunun incelenmesi ile konur.

Kollajen doku hastalıklarından romatoid artrit, bronşiolitis obliteransın en sık görüldüğü durumdur. Bu hastalığın tedavisinde kullanılan penisilaminin de bronşiolitis obliteransa neden olduğu ileri sürülmektedir.

Organ nakilleri içinde bronşiolitis obliterans en sık olarak kemik iliği ve akciğer transplantasyonlarından sonra görülmektedir.

Kronik eozinofilik pnömonili hastaların bazılarında da bronşiolitis obliteransa rastlanmaktadır. Diffüz panbronşiolitis, bronşiolün tüm yapısını ve çevre dokusunu içeren kronik inflamasyonla karakterlidir. Hastalarda öksürük ve nefes darlığının yanında kronik pansinüzitis de vardır. Akciğer filminde diffüz, küçük, nodüler yayılım vardır. Prognozu kötü olup, hastalar kısa sürede kaybedilirler.

Respiratuvar bronşiolitis daha çok sigara içenlerde ve asbest gibi inorganik toz soluyanlarda görülür.

Bronşiolitis obliteransın tanınmasında hastanın öyküsünün bilinmesi yanında, klinik ve laboratuvar testlerinin de faydası vardır. Hastaların tümü nefes darlığından yakınır ve öksürük olmasına karşın balgam çıkaramazlar. Dinleme ile akciğer alanlarında yaygın kaba kreptasyonlar (inspirasyon

başında) alınır. Solunum sesleri derinden gelir. Akciğer filminde hiperinflasyonun yanında, diffüz nodulasyon görülebilir. Eğer bronkografi yapılmışsa opak madde periferik bronşiolle geçemez, kuru ağaç dalı görünümü denilen durum görülür. Akciğerde fonksiyon testlerinde bronkodilatatör ilaçlara yanıt vermeyen ileri obstrüktif bozukluk görülür. Kan gazlarında, hipoksemi ile birlikte hiperkapni ve kompanse respiratuvar asidoz bulunur.

Bronşiolitis obliterans, ülkemizin kırsal bölgelerinde çevresel asbest tozu inhalasyonu ve tezeğin yaygın olarak kullanılması nedeniyle sık görülen bir hastalıktır.

e) Kistik fibrozis: Daha çok çocukların hastalığı ise de erişkinlerde de görülebilmektedir. Bu hastalarda birlikte astma görülebildiği gibi, bronş aşırı duyarlılığı da gösterilmiştir.

f) Bronşektazi: Bronşların devamlı geniş olması ile karakterli olan bu hastalıkta kronik bronşitis ve bronş aşırı duyarlılığı birlikte görülebilir. Bu durumda, hastalığın karakteristik klinik ve radyolojik görüntüsü ortadan kalabilir. Bronş aşırı duyarlılığı ile birlikte bronşektazisi olan hastalara kesin tanı için bronkografi yapılmamalı ve ameliyat önerilmemelidir.

g) Endobronşial tümörler: Bronş içinde lokalize kondrom, lipom, papillom, amiloid gibi benign tümörlerin yanında primer akciğer kanseri ve karsinoid tümörler de astmayı taklit edebilirler. Tümörler hava yolunu tıkayarak nefes darlığına sebep olabilecekleri gibi, salgıladıkları hormonlarla da bronş spazmı yapabilirler. Akciğerin primer tümörleri yanında metastatik tümörler de endobronşial metastaz yoluyla ya da metastatik lenf nodlarının hava yollarına basısı ile obstrüksiyona neden olabilirler. Endobronşial metastatik karsinomlar en sık olarak meme, kolorektal, renal tümör ve malign melanom olgularında görülmektedir. Tedaviye inat eden astmalı bir hastada, dinlemekle unilateral ve fiks ronküs alınması, tekrarlayan hemoptiziler olması endobronşial patolojiyi akla getirmeli ve fiberoptik bronkoskopi yapılmalıdır.

h) Diğer endobronşial hastalıklar: Kist hidatik patlamasında ortaya çıkan bronkospazmın yanında, germinatif membranın bronşları tıkaması dispne ve hırıltılı solunum (wheezing) yaparak astmayı taklit eder. Askaris larvaları ve Syngamus Laryngeus da hava yollarında tıkanmaya neden olabilirler.

i) Organik kökenli yabancı cisimler: Çocuk astmasının ayırıcı tanısında çok önemlidir.

j) Pulmoner tromboembolizm: Hastaların bazılarında akciğer embolisinin klasik belirtileri olan ani nefes darlığı, çarpıntı ve göğüs ağrısının yanısıra tek taraflı wheezing de görülebilir. Hastalara heparin tedavisi

başlanmasından hemen sonra bronkospazm kaybolur. Trombositlerden açığa çıkan histamin ve serotonin gibi mediatörlerin bronkospazm yaptığı sanılmaktadır.

k) Sistemik Vaskülitler: Sistemik vaskülitlerin çoğu immün kompleks mekanizması ile gelişirler. Kanda serbestçe dolaşan immün kompleksler antijen fazlalığında damar duvarına yapışarak, damar geçirgenliğinin artmasına neden olurlar. Bu arada kompleman aktivasyonu meydana gelir ve bu damar duvarına nötrofillerin gelmesine sebep olur. Nötrofillerden açığa çıkan lizozomal enzimler damar duvarını tahrip ederler, sonuçta tromboz ve kanamalar meydana gelir.

Sistemik vaskülitlerin arasında yüksek eozinofili ve astma ile birlikte görülen üç tip vardır. Allerjik granülomatozis de denilen Churg-Strauss sendromunda, astma ve allerjik rinitle birlikte yüksek eozinofili, akciğerlerde, sindirim, kalp-dolaşım, santral sinir, kas ve iskelet sistemlerinde nekrotizan vaskülit karakterli lezyonlar ve bunların klinik görüntüleri vardır. İdiyopatik hipereozinofilik sendromda, yüksek eozinofili ve astma ile birlikte birden çok organa yerleşimli vaskülit bulunur. Bu sendromun Churg-Strauss sendromundan farkı nekrotizan tipte vaskülitin olmamasıdır. Eozinofilik gastritide de eozinofili ve astma olmasına karşın, daha çok gastrointestinal bulgu ve belirtiler vardır. Barsak biopsilerinde vaskülit ile birlikte eozinofilik infiltrasyon saptanır.

l) Lenfangitis Karsinomatosis: Malign hastalıkların akciğere lenfatik yayılımları astma tablosunun klasik belirti ve bulgularına neden olabilir. Lenfangitis karsinomatosisin ilk ve tek belirtisinin astma tipinde şiddetli nefes darlığı olduğu olgular bildirilmiştir. Bu tür hastalarda bronkodilatatör tedavi ile, steroidler de kullanılsalar bile, hastanın belirti ve bulgularında gerileme olmaz. Lenfangitis karsinomatosis, en sık meme, mide, pankreas ve prostat karsinomalarında görülür.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Mayo Smith,M.F., Hirsh,P.J., Wodzinski,S.F., Schiffman,F.J.: Acute epiglottitis in adults. An eight-year experience in the State of Rhode Island. *New Engl J Med*, 1989; 314: 1133-1139.
2. Rodenstein,D.D., Francis,C., Stanescu,D.C.: Emotional laryngeal wheezing: A new syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 1983; 127: 354-356.
3. Ramirez,J., Leon,I., Rivera,L.M.: Episodic Laryngeal dyskinesia. Clinical and Psychiatric Characterization. *Chest*, 1986; 90: 716-720.
4. Lakni,R.C., Metzger,W.J., Haugey,B.H.: Upper airway obstruction presenting as exercise-induced asthma. *Chest*, 1984; 86: 499-501.
5. Couser,J.R., Berman,J.S.O.: Respiratory muscle fatigue from functional upper airway obstruction. *Chest*, 1989; 96: 689-690.
6. Rodrigues,J.F., Yorŕ,E.L., Nair,C.P.: Upper airway obstruction in Guillain-Barre syndrome. *Chest* 1984; 86: 147-148.
7. Newton-John,H.: Acute upper airway obstruction due to supraglottic dystonia induced by a neuroleptic. *BMJ*, 1988; 297: 964-965.
8. Pison,C., Malo,J.L., Rouleau,J.L. ve ark.: Bronchial hyper-responsiveness to inhaled metacholine in subjects with chronic left failure at a time of exacerbation and after increasing diuretic therapy. *Chest*, 1989; 96: 230-235.
9. King,Jr.T.E.: Bronchiolitis obliterans. *Lung*, 1989; 167: 69-93.
10. Lanham,J.G., Elkon,K.B., Pusey,C.D., Hughes,G.R.: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the Churg-Straus syndrome. *Medicine*, 1984; 63: 65-81.

ASTMADA SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Dr.Olgaç Seber

Bronş astması hava yollarının bir hastalığı olarak kabul edilmekle birlikte solunum fonksiyon testlerindeki belirgin değişiklikler akut ataklar sırasında ortaya çıkar. Karşımıza çıkan başlıca bozukluklar aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

Tablo I

Bronş Astmasında Solunum Fonksiyon Testleri Bozuklukları

A. PULMONER MEKANİK ANORMALLİKLER

1. Basınç-akım ilişkilerinde anormallikler
 - a) Hava akımına karşı direnç artışı
 - b) Zorlu ekspiratuvar volüm ve akım hızlarında azalma
 - c) Solunum işinde artma.
2. Akım-volüm ilişkilerinde anormallikler
 - a) Tüm volümlerde akım hızlarında azalma
 - b) Yüzey oranlarında değişiklikler
 - c) Normal solunum esnasında akım kısıtlanması.
3. Basınç-volüm ilişkilerinde anormallikler
 - a) Hava yollarının erken kapanması
 - b) Değişmiş akciğer volümleri
 - c) Elastik solunum işinin artması
 - d) Elastik direnç değişiklikleri

Tablo I

(devam)

B. GAZ DEĞİŞİMİ

1. Birbirleriyle uyumlu olmayan zaman sabiteleri
 - a) Ventilasyonun anormal dağılımı
 - b) Perfüzyonun anormal dağılımı
 - c) Birbirleri ile uyumlu olmayan ventilasyon-perfüzyon oranları
 - d) Arteriyel kan gazlarındaki değişiklikler
2. Alveoler hipoventilasyon
 - a) İleri derece obstrüksiyon
 - b) Solunumsal kontrolde bozulma
 - c) İntrapulmoner şant

C. KARDİAK FONKSİYON BOZUKLUĞU

1. Sinüs taşikardisi
2. EKG'de anormallikler
3. Pulmoner kan volümünde artma
4. Pulmoner hipertansiyon
5. Kardiak atımda artma
6. Pulsus paradoksus

Bronş astmasında; zorlu ekspirasyon hacimleri ve akım hızlarında azalma, hava yollarının erken kapanması, akciğer ve hemitoraksın hiperinflasyonu, solunum işinin artması, elastik dirençte değişiklikler, hava yolları direncinde reversibl bir artışa neden olur. Ayrıca arteriyel kan gazlarında ve normal ventilasyon-perfüzyon oranlarında bozukluğa yol açan ventilasyon ve pulmoner perfüzyon dağılımı anormallikleri de vardır. Bu düzensizlikler, akciğerlerin akut astmaya karşı verdiği cevabın fizyolojik çekirdeğini oluşturmaktadır.

Akciğer direnci (R1) hava yolu ve doku komponentlerinden oluşmakta ve basıncın akım hızına oranı olarak hesaplanmaktadır. Hava yolu direnci (R_{aw}), bilindiği gibi, hava ile iletken hava yolları arasındaki sürtünmenin so-

nucu oluşur. Diğer taraftan doku direnci (R tissue) akciğer parankiminin viskozitesini yansıtmaktadır. Bronş astmasının hava yollarının obstrüksiyonuna bağlı bir hastalık olması nedeni ile hava yolu direnci, akciğer direncinin en önemli komponenti olup, sabit volümlü, değişebilir basınçlı bir pletismograf ile çabuk bir şekilde ve doğru olarak ölçülebilmektedir. Bu ölçüm spesifik anormalliklerin kantitatif bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

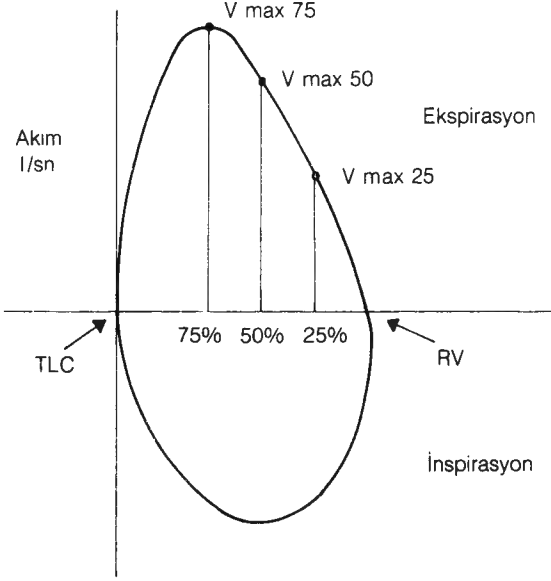
R aw'nin düşük akım hızlarında (1-1.5 lt/sn) akciğer hacimlerinde, göğüs kafesinin solunum istirahat düzeyinde ya da ona yakın bir pozisyonda ölçülmesi nispeten dinamik olaylardan etkilenme eğilimindedir: R aw büyük hava yolu çapındaki değişikliklere son derece duyarlıdır. Ancak akciğer perifer bronşlarında oluşan değişiklikler yaygın olmadığı takdirde R aw'da anlamlı değişiklikler görülmez.

Klasik bir yaklaşımla, bir spirometre içine üflenen hava hacminin zamana bağlı olarak kaydedilmesi beş standart göstergenin elde edilmesine imkan sağlamaktadır. Bu göstergeler zorlu vital kapasite (FVC, ZVK), maksimal ekspiratuvar akım hızı (MEFR), maksimum ekspirasyon ortası akım hızı (MMF) ve FEV 1/FVC (ZEV 1/ZVK) oranıdır. Daha yeni bir yaklaşım ise derin bir inspirasyondan sonra maksimal zorlu ekspirasyon sırasında hava volümünün yazdırılması sonucu maksimal ekspiratuvar akım-volüm eğrisinin elde edilmesi olmuştur.

Bu akım-volüm eğrisinin diğer bir değerlendirmesi de vital kapasitenin belirli bölümündeki akım hızlarının ölçülmesine olanak sağlamasıdır. Zorlu vital kapasite hacmi 4 eşit parçaya bölünerek bunlardan vital kapasitenin % 75, 50 ve 25'lik bölümlerinin eğriye uyan noktadaki akım hızı bu eğriden kolayca saptanabilir (Şekil 1).

FEV 1 (1. saniye zorlu ekspirasyon volümü, ZEV 1) akciğerlerin tam ekspansiyon durumunda; yani akciğerlerin en yüksek hacimdeki akım hızını yansıtır. Buna karşılık 3 sn. zorlu ekspirasyon volümü ise akciğerlerin düşük hacimdeki akım hızı da dahil olmak üzere hemen bütün spirogram süresindeki akım hızlarını yansıtır. Diğer taraftan "zorlu ekspirasyon ortası akım hızı" spirogramın efora bağlı olmayan ekspiratuvar akım hızını ölçmesi nedeniyle ile, hava yolları obstrüksiyonu, başka bir deyişle, hava akımına karşı direnci ortaya çıkarmada spirometrik testler içinde en duyarlı testlerden biridir.

Bir kez daha belirtmek gerekir ki; ekspiratuvar spirogram efora bağlı bir testtir. Bu nedenle, hernekadar hava akımı orta kesimi efora bağlı değişkenlik göstermese de test uygulanmasında hastaların bütün güçleri ile ekspirasyon yapmaları gereklidir.

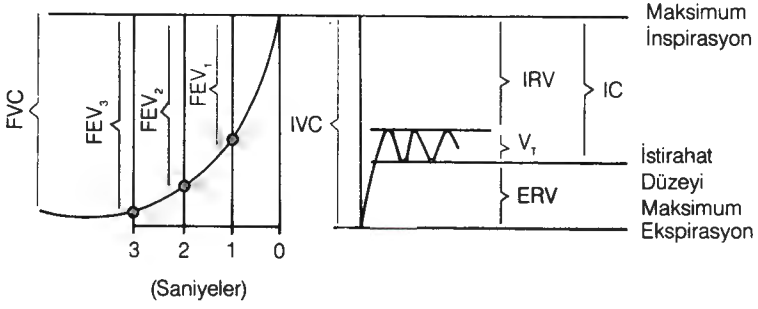


Şekil 1: Akım-Volüm Eğrisi: Ekspirasyon Total Akciğer Kapasitesi (TLC) düzeyinde başlamakta ve Rezidüel Volüm (RV) düzeyinde sona ermektedir. Akım Vital Kapasitenin (VC) % 75, % 50 ve % 25 düzeylerinde ölçülmüştür.

Daha önce de söz edilen maksimum ekspiratuvar akım volüm eğrisi küçük hava yollarının darlıklarının erken dönemde belirlenmesinde oldukça duyarlı bir testtir (Şekil 2).

Orta şiddetteki astma nöbeti esnasında maksimum ekspiratuvar akım volüm eğrisinde (MEFV) tipik değişiklikler olmaktadır. MEFV'de vital kapasitenin erken döneminde tepe akımına ulaşılmaktadır. Küçük hava yollarında hava akım obstrüksiyonu bulunan akciğer hastalıklarında akım volüm eğrisinin iniş bölümünün hafifçe çomaklaştığı, eğrinin inen bölümünün orta ve son segmentlerinde akım hızının azaldığı gözlenir. İlerlemiş yaygın bronkospazmlı olgularda bu bölümün orta kesiminin çökmesi ile eğri adeta çanak şeklini alır. Eğer astım atağı hafif ise eğrinin meylinde bir azalma olmaksızın eğrinin iniş bölümünde basitçe bir yer değiştirme olabilir.

Astımın akut nöbetleri esnasında solunum fonksiyon testlerinin hemen tüm göstergelerinde çeşitli oranlarda değişiklikler olmaktadır. Akut semptomlar süresince residüel hacim (RV) ve fonksiyonel residüel kapasitede (FRC) artma eğilimi tipik olarak gözlenen bir bulgudur. Özellikle RV'deki



Şekil 2: Bu teknikle ölçülebilen akciğer hacim kapasitelerini gösteren spirometrik eğri.

IVC : İnspiratuvar Vital Kapasite

FVC : Zorlu Vital Kapasite

FEV₁, FEV₂, FEV₃ : Birinci, ikinci ve üçüncü saniyelerdeki Zorlu Ekspiratuvar Hacimler.

artış FRC'den daha fazla olmaktadır. Vital kapasite (VC), inspiratuvar kapasite (IC), ve ekspiratuvar rezerv hacim (ERV) genellikle aynı oranda düşme göstermektedir. Buna karşın, tüm akciğer hacmi (Total lung capacity, TLC) en az etkilenen değişken durumundadır. TLC'de normal, yükselme, hattâ azalma şeklinde farklı sonuçlar görülebilmektedir. Bununla beraber obstrüktif akciğer hastalığı bulunan hastalarda akciğer hacimlerinin ölçülmesinde değerlendirme açısından bazı sakıncalar gözlenmektedir. Zira bu tekniğin uygulanması esnasında ağızda yapılan basınç ölçümlerinin bazı durumlarda alveoler basıncı yansıtmadığı görüşü mevcuttur. Astımda gözlenen TLC, FRC, ve RV değişikliklerinden sorumlu mekanizmalar tam anlaşılamamıştır.

BASINÇ AKIM İLİŞKİLERİ: Solunum yollarının akım direnci (R_{aw})

Ohm kanununa göre doğru akım devresindeki direnç, alveoler alan ile dış hava arasındaki basınç farkı ile nefes akım şiddeti arasındaki oranla hesaplanır. Akım direnci ölçümü total vücut pletismografisi yardımı ile gerçekleştirilir. Akım direnci, solunum yollarının özel geometrisi nedeni ile merkezi solunum yolları tarafından belirlendiğinden, total vücut pletismografisi yöntemi bronş astmalı hastaların kontrolünde uygun bir yöntemdir.

BASINÇ HACİM İLİŞKİLERİ: Komplians akciğerin esneme yeteneğinin bir ölçüsüdür. Kompliansın bilinmesi astım vakalarında pratik açıdan önemli değildir, ancak teorik açıdan bilinmesi yararlıdır. Bronş astmalı

hastalarda komplians ölçüldüğünde bronşial obstrüksiyonun derecesine göre değişen farklı sonuçlar elde edilen basınç-hacim eğrileri sağlam şahıslardaki bulgularla karşılaştırıldığında eğride genellikle sola doğru bir kayma izlenmektedir.

GAZ ALIŞ VERİŞİ: Astımlı hastalarda hastalığın akut döneminde hipoksemi mevcuttur. Hipokseminin derecesi obstrüksiyon şiddetine paralel olmak üzere düşüklük gösterir. Difüzyon kapasitesi (DL CO) başlangıçta normaldir. Karbondioksit retansiyonu genellikle zamana bağlı olarak gözlenir ve solumanın yüksek oranlarda engellenmesi ile açıklanır. Akut komplike olmayan astmada respiratuvar alkalozla birlikte bulunan bir hipoksemi görülür. Şiddetli bronkospazmı olan ve uzun süren olgularda metabolik asidozla birlikte hipoksemi mevcuttur. Birinci saniye zamanlı vital kapasite testinde (FEV 1, ZEV 1) değer beklenenin % 25'i veya daha azı olduğunda karbondioksit parsiyel basıncı (PaCO₂) artmaya başlar. Bu bulgu solunum yetmezliği olarak değerlendirilir ve buna göre aktif solunum yetmezliği tedavi ilkeleri uygulanır. Siyanozun genellikle PaO₂ 50 mmHg'nın, SaO₂'in % 75'in altına düşmesi ile meydana çıktığı kabul edilir. Siyanoz klinik olarak şiddetli hipoksemiye gösterir.

SEÇİLMİŞ ÖRNEKLER

ÖRNEK I

20 yaşında erkek hasta 12 aydır süren şiddetli öksürük nöbetleri, göğüste tıkanıklık hissi yakınmalarıyla başvuruyor. Hastadan öksürükle birlikte az miktarda balgam çıkardığı, öksürüğünün geceleri yattıktan sonra daha fazla olduğu ve bazen kendisini uykudan uyandırdığı öğreniliyor. Hasta yarar gördüğünü söylediği uzun salınımlı teofilin tablet ve terbutalin inhalatör kullanıyor. Hiç sigara kullanmamış. Fizik incelemede akciğerlerde yaygın wheezing ve belirgin obesite dışında olumlu bulgu saptanmıyor.

Hastanın solunum fonksiyon testleri sonuçları Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I

Test	Beklenen Normal Değer	İlk Değer (beklenenin %)	Bronkodilatör Sonrası Değer (fark %)
TLC (L)	9.00	8.10 (90)	
RV (L)	2.40	3.84 (160)	
RV/TLC (%)	26.60	47.50	
FVC (L)	6.50	2.34 (36)	6.08 (160)
FEV 1 (L)	5.40	1.17 (22)	3.04 (160)
FEV 1/FVC (%)	83	50.00	50 (0)
FEF 25-75 % (L/sn)	4.80	0.67 (14)	1.5
FEF max (L/sn)	11.50	2.30 (20)	5.8
FEF 50 % (L/sn)	5.20	0.52 (10)	1.5
MVV (L/dk)	200	50 (25)	95 (43)
DL CO (ml/dk/torr)	40	54 (135)	

Hastanın testlerinde obstrüktif tipte değişiklikler izlenmektedir. Bu yorumu destekleyen bulgular RV değerinin ve RV/TLC oranının artmış olması, FEV 1 ve FEV 1/FVC değerlerinin, akım hızlarının düşük olması ve bronkodilatör inhalasyonu ile artmalarıdır. Hastanın TLC değeri beklenenin % 92'si ve FVC değeri bronkodilatör alımı ile beklenenin % 96'sına ulaştığı için

restriktif bir komponentten söz edilemez. Ayrıca DL CO'nin beklenen değerin üstünde olması da obstrüktif bir olayı desteklemektedir.

Bronkodilatör ilaç verilmesi ile hastanın FVC, FEV 1 ve FEF % 25–75 değerlerinde belirgin artışlar gözlenmiştir. Bronkodilatör testine yanıtı değerlendirmede FEV 1 ve FVC önem taşırlar. Teste yanıtı değerlendirirken FEV 1'deki % 20-15'den daha fazla bir artış pozitif kabul edilmektedir. Bronkodilatör testine yanıtı değerlendirmede FEV 1/FVC oranı yeterli kabul edilmektedir. Hastada hem FEV 1 hem de FVC aynı oranda artış gösterdikleri için birbirlerine oranları değişmemiştir.

Hastadaki belirgin obezite göğüs duvarı ekspansiyonunu sınırladığı için TLC hafif düşük bulunmuştur. Astmaya sekonder olan kronik hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle ise RV yüksek ölçülmüştür.

Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi astma, kistik fibrosis hastalarında ve normal kişilerde inspiratuvar obstrüksiyon varsa yüksek bulunmaktadır. Astmadaki diffüzyon kapasitesinin yüksek oluşu bir ölçüde hava yolundaki obstrüksiyona bağlı olarak artmış inspirasyon çabası nedeniyle dir. Bu çaba ile intratorasik basınç azalarak pulmoner kapiller damarlardaki kan volümü artar ve böylece DL CO yüksek bulunur. İnspiratuvar basınç ile diffüzyon kapasitesi arasındaki ilişki araştırıldığında diffüzyon kapasitesinin inspiratuvar basıncın negatifliği ile orantılı olarak arttığı saptanmıştır.

Hastada metakolin provakasyon testine obstrüksiyonunun reversibl oluşu ile hiperreaktif hava yolu olduğu bronkodilatör testi ile zaten gösterildiği için gerek yoktur. Ayrıca bu test başlangıçta ileri derecede obstrüksiyon olduğu için kontrendikedir.

ÖRNEK II

40 yaşında bayan hasta soluk darlığı yakınması nedeniyle başvuruyor. Hasta uzun yıllardır bronş astması tanısıyla izleniyor ve bronkodilatatör ilaçlar kullanıyor. Fizik inceleme ile olumlu bulgu saptanmıyor. Hastanın solunum fonksiyon testleri sonuçları Tablo I'de yer almaktadır.

Tablo I
Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları

Test	Bronkodilatör Öncesi	Bronkodilatör Sonrası
TLC (L)	4.30 (105)	4.22 (103)
TGV (L)	2.53 (115)	2.42 (110)
RV (L)	1.43 (150)	1.33 (140)
FVC (L)	2.64 (88)	2.76 (92)
FEV1 (L)	1.87 (74)	2.04 (81)
FEV1/FVC (%)	71	74
FEF 25-75 (L/s)	2.38 (73)	2.58 (79)
R aw (cm su/L/s)	3.19	3.04
sG aw (L/cm su/L/s)	0.13	0.14

R aw : Hava yolu direnci (Airway Resistance)

sG aw : Spesifik iletisi (Specific Conductance)

Parantez içindeki sayılar beklenene göre yüzde değeridir.

Hastanın akciğer fonksiyon testlerinde hafif derecede hiperinflasyon izlenmektedir. Total akciğer kapasitesi (TLC), torasik gaz hacmi (TGV), hava yolu direnci (R aw) artmış, hava akım hızında azalma olmuş (FEF 25-75, FEV1/FVC) ve bronkodilatatör inhalasyonuna sınırlı bir yanıt alınmıştır.

Bu aşamada bronş aşırı duyarlılığının varlığını ortaya koyabilmek için metakolin provokasyon testi yapılmasına karar verilmiştir. Hastanın iyi bilinen öyküsü, astmanın varlığını ve şiddetini objektif ölçülerle gösterme gerekliliği metakolin provokasyon testinin endikasyonunu oluşturmuşlardır.

Önce hastanın bazal değerleri alınmıştır. Daha sonra sulandırılmış plasebo ve giderek artan konsantrasyonlarda metakolin hastaya inhale ettirilmiştir. Her inhalasyondan sonra spirometrik çalışma tekrarlanmıştır. Bu testin sonuçları Tablo II'de belirtilmiştir. Hastanın PC 20 değeri (hastanın FEV1 değerinde % 20 düşüğe neden olan metakolin konsantrasyonu) 0.6 ile 1.2 mgr arasında bulunmuştur. Bu ise astma tanısı ile uyumlu, orta derecede bir hava yolu aşırı duyarlılığını göstermektedir.

Tablo II
Metakolin Provokasyon Testi

	FVC (L)	FEV 1 (L)	FEV 1/FVC (%)
Bazal değerler	2.64	1.87	71
Dilüsyon sıvısı	2.70	1.91 (+2)	70
Metakolin dozları (mgr/ml)			
0.3	2.67	1.76 (-5)	66
0.6	2.56	1.59 (-15)	62
1.25	2.47	1.41 (-25)	57
Bronkodilatör inhalasyonu sonrası	2.73	1.96 (+5)&	72

Parantez içindeki sayılar yüzde değerleri göstermektedir.

& : Son metakolin inhalasyonu ile % 39 fark göstermektedir.

Hiperreaktif hava yolu (reversibl hava akım sınırlanması) olan hastalarda bronkodilatör inhalasyonuna yanıtların farklı olması şu nedenlere bağlı olabilir:

- 1- Bazı hastalarda ilaç alt solunum yolları yerine ancak yanak mukozasına kadar ulaşabilmektedir.
- 2- Bronkodilatör ilacın itiş gücüne karşı bir bronkospasm ortaya çıkabilir.
- 3- Anatomik farklılıklar (örneğin trakeanın dar olması, tonsillerin hipertrofik olması) ilacın alt hava yollarına ulaşmasını engelleyebilir.
- 4- İlacın fiziksel özellikleri (itiş gücü, partikül büyüklüğü, nem oranı, uzatıcı (spacer) kullanımı, itici ara maddenin buharlaşması) yararlanım oranını etkileyebilir.
- 5- Hasta işlem sırasında nefesini iyi ayarlamayabilir.

6- Obstrüksiyonu olan hastalarda laminer (düz) akım türbülen akım haline gelerek ve zaman oranları değişerek alt hava yollarına ulaşan etkili ilaç miktarı azalabilir.

Bu hastada da önemli derecede hava akımında azalma ve bronkospasm söz konusudur. Yukarıda sayılan nedenler ile alt hava yollarındaki beta-adrenerjik reseptörlere ulaşan ilaç dozu çok az olmuştur. Önceden dozu ayarlanmış inhaler (metered dose inhaler, MDI) ile standart bronkodilatör ilaç dozu iki püskürtme olmasına karşılık bronkodilatör etkiyi gözleyebilmek için daha fazlası gerekebilir.

Hasta, bir hafta sonra tekrar laboratuvara çağrılarak bu kez ellerde titreme oluşana kadar bronkodilatör inhalasyonu yaptırılmış ve solunum fonksiyon testleri tekrarlanmıştır (bronkodilatör ilacın verilisinin sonlandırılacağı diğer durumlar taşikardi, çarpıntı hissi ve sinirlilik halidir). Sonuçlar Tablo III'te gösterilmiştir.

Tablo III ile hastanın bronkodilatör inhalasyonuna belirgin şekilde yanıt verdiği görülmektedir. Bu hastada 4 püskürtme (puff) yeterli olmuştur. Bugün standart doz olarak kabul edilen 2 püskürtme genellikle yan etkilere yol açmayan ve genellikle belirgin bronkodilatasyon sağlayan doz olarak ortaya konulmuştur. Ancak bazı hastalar, tıpkı koroner arter hastalığı olan bazı kişilerde anginal ağrıyı ortadan kaldırmak için gerekli olan nitrogliserin veya beta-bloker dozları gibi, etkinin ortaya çıkması için normalden fazla doza gerek duyabilirler. İlacın verilmiş şekli üzerinde yapılan çalışmalar (nebulizatör, basınçlı aerosol, toz aerosol) yöntemler arasında hastanın aldığı etkili ilaç dozu açısından bir fark olmadığını göstermişlerdir. Solunum fonksiyonları laboratuvarında da bronkodilatör yanıtı değerlendirirken ilacın etki edeceği alana ulaşan miktarı önemlidir ve yanıt olup olmadığına karar verilirken standart dozdan daha fazlasının (belki de yan etkiler ortaya çıkana dek) verilmesi gerekebilir.

Tablo III

**Hastaya dozu önceden ayarlanmış inhaler ile
4 püskürtme metaproterenol verilmesinden önce ve sonra
solunum fonksiyon testleri sonuçları**

Test	BD Öncesi	BD Sonrası
TLC (L)	4.43 (108)	4.14 (101)
TGV (L)	2.64 (120)	2.33 (106)
RV (L)	1.57 (165)	1.14 (120)
FVC (L)	2.63 (87)	2.78 (93)
FEV 1 (L)	1.79 (71)	2.17 (86)
FEV 1 / FVC (%)	68	78
FEF 25-75 (L/s)	2.28 (70)	3.03 (93)
R aw (cm H ₂ O/L/s)	3.20	2.41
sG aw (L/cm H ₂ O/L/s)	0.12	0.19

Parantez içindeki sayılar beklenene göre yüzde değerleri göstermektedir.

ÖRNEK III

20 yaşında obes bir erkek hastaya 10 yaşında iken astma tanısı konmuş ve o zamandan beri bronkodilatatör ve aralıklı steroid tedavisi görmüş. Hasta steroid kullandığı sırada, son altı yıl içinde giderek kilo aldığını farketmiş. Hastanın astma ataklarının mevsim değişiklikleri ile şiddetlendiğini, kış aylarında soluk darlığı ve efor kapasitesinde azalma olduğunu belirtiyor. Kullandığı astma ilaçlarının bu belirtilere yararı olmuyormuş.

Hastanın solunum fonksiyon testleri sonuçları aşağıda belirtilmiştir:

Test	Bronkodilatör Öncesi (Beklenenin %)	Bronkodilatör Sonrası
TLC (L)	6.12 (85)	5.76 (80)
TGV (L)	2.67 (70)	2.32 (61)
RV (L)	1.44 (120)	1.38 (115)
FVC (L)	4.56 (76)	4.44 (74)
FEV 1 (L)	3.15 (66)	3.69 (77)
FEV 1 / FVC (%)	69	83
FEF 25-75 (L/s)	2.20 (37)	3.00 (50)
R _{aw} (cm H ₂ O/L/s)	1.80	1.30
sG _{aw} (L/s/cm H ₂ O)	0.18	0.32

Bronkodilatasyonlu spirometrik testlerin sonuçları ve fonksiyonel bozukluklara göre sınıflandırılması aşağıdaki gibi yapılabilir:

	Obstr. Hastalık	Restr. Hastalık	Hasta Değerleri	Hastanın Yorumu
FVC	N / Düşük	Azalı	4.56 (76)	N (alt sınır)
FEV 1	Azalı	Normal	3.15 (66)	Azalmış
FEV 1/FVC	Azalı	N / Yüksek	69	Azalmış

Hastanın bronkodilatasyon öncesi solunum fonksiyon testi değerleri obstrüksiyon ile uyumludur. Bronkodilatasyon ile FVC değeri değişmemiş, FEV1 ve FEV1/FVC değerlerinde artma olmuştur. Bu yanıt da obstrüktif bir fonksiyonel bozukluğu desteklemektedir.

	Obstr. Hastalık	Restr. Hastalık	Hasta Değerleri	Hastanın Yorumu
RV	Artar	Azalı	1.44 (120)	Hafif artmış
TLC	Artar	Azalı	6.12 (85)	Hafif azalmış
TGV	Artar	Azalı	2.67 (70)	Hafif azalmış

Hastanın değerleri restriktif tipte fonksiyonel bozukluk ile uyumlu görünmektedir.

	Pre - BD	Post - BD	Yanıt
FVC	4.56	4.44	Yok
FEV 1	3.15	3.69	Var
FEV 1 / FVC	69	83	Var
RV	1.44	1.38	Var
TLC	6.12	5.76	Var
TGV	2.67	2.32	Var

Hastanın akciğer hacimlerindeki düşük değerler restriktif bir hastalığı göstermekle birlikte, 1. saniye akım hızının normalden az olması yanında akciğer hacimlerinin bronkodilatasyon sonrası obstrüksiyonun azalması ile normale daha yakın değerlere ulaşmaları obstrüktif bir komponentin de varlığına işaret etmektedir. Hastada miks tipte bir akciğer fonksiyon bozukluğu vardır.

Bu aşamada hastadaki restriktif olayı ve egzersize bağlı bronkospazmı (exercise-induced bronchospasm - EIB) daha iyi değerlendirmek için basınç-hacim eğrisine, diffüzyon testine ve egzersiz testine başvurulabilir. Hastada basınç-hacim eğrisi ve diffüzyon testleri normal sınırlarda bulunmuştur. Böylece akciğer hacim değerlerindeki azalmaların nedeninin restriktif akciğer hastalığı olmadığı ortaya konulmuş olmaktadır. Hastaya treadmill egzersizi yaptırılarak egzersizden önce ve sonra spirometrik testler uygulanmıştır. Bu testlerin sonuçları aşağıda belirtilmiştir. Sonuçlar hastada egzersize bağlı bir bronkospazm olmadığını göstermektedir.

Test	Egzersiz Öncesi	Egzersiz Sonrası	Fark
FVC (L)	4.56 (76)	4.60 (77)	Yok
FEV 1 (L)	3.15 (66)	3.25 (68)	Yok
FEV 1 / FVC (%)	69	70	Yok
FEF 25-75 %	2.10 (35)	2.20 (37)	Yok

Provakasyon testlerinde kullanılan farmakolojik ajanların etkileri güçlüdür. Yeterli dozda uygulanırlarsa normal olan kişilerde de akciğer fonksiyonlarını baskılayabilirler. Kişiler arasındaki fark kalitatif değil, **kantitatif** tir.

Egzersiz ile yapılan provakasyon testi sırasında hasta treadmill ile egzersiz yapar. Bu çaba sırasında hastanın solunumunun hızının ve derinliğinin artması ile üst hava yollarının ısıtma ve nemlendirme kapasitesi aşılır ve soğuk ve kuru hava alt hava yollarına ulaşabilir. Böylece alt hava yolları mukozası direkt ısı transferi yoluyla soğur (airway cooling). Bu soğuma ile bronkokonstriksiyon ortaya çıkar. Anlaşıldığı üzere, bronkokonstriksiyona neden olan etken egzersiz değil, hava yollarındaki ısı kaybıdır. Egzersiz hiperpnisi, astma atağı hiperpnisi ve isokapnik hiperventilasyon sırasında söz edilen şekilde hava yollarından ısı kaybı ile bronkospasm olur. Alt hava yollarına ulaşan havanın ısı ve nem miktarı ne kadar az ise bronkokonstriksiyon da o denli şiddetli olacaktır. Yani egzersizle ortaya çıkan astma ile hava yollarındaki ısı değişimi (respiratory heat exchange) arasında **kantitatif** bir ilişki vardır.

Astmalı hastaların bir kısmı egzersiz testine hiç yanıt vermeyebilirler. Bu durum egzersiz sırasında hava yollarındaki ısı değişiminin ve spesifik olmayan bronş aşırı duyarlılığı derecesinin her hastada farklı olmasının da testin değerlendirilmesinde unutulmaması gerektiğini göstermektedir.

Egzersize bağlı asthma (EIA) çevre koşullarından başlıca ikisi ile ilişki göstermektedir:

a) İnspire edilen havanın nemi: Havadaki nem miktarı EIA'nın oluşmasında çok önemli bir belirleyicidir. Solunan havanın neminin artırılması ısı transferini engelleyerek bronkokonstriksiyon yanıtını belirgin şekilde azaltır.

b) İnspire edilen havanın ısı: Soğuk hava akciğer mekaniğinde çok az değişikliğe yolaçmaktadır. Bu durumda ortaya çıkan bronkokonstriksiyon kısa sürelidir ve astma atağını presipite etmez.

Eğer soğuk hava ile egzersiz birlikte uygulanırlarsa sinerjistik etki ya-

parlar. Soğuk hava da alt solunum yolu mukozasından ısı transferini artırarak astma atağını oluşturur.

Sonuç olarak, egzersiz ile ortaya çıkan astmada (EIA) bronkokonstriksiyon solunum yolları mukozasından ısı kaybına bağlı olarak gelişir. Bu ısı kaybının miktarı

a) ventilasyon ile doğru orantılı,

b) inspire edilen havanın ısı ve nem miktarı ile ters orantılıdır.

Bu hastada egzersiz testi ile yanıt alınamamıştır. Bu durum aşağıdaki nedenlere bağlı olabilir:

1- Bazı astmalılarda bronş aşırı duyarlılığının derecesi azdır ve yanıt alınmayabilir.

2- Egzersiz testi sırasında havanın neminin fazla olması yanıtı engelleyebilir.

3- Egzersiz testi sırasında havanın sıcaklığının fazla olması yanıtı engelleyebilir.

4- Spirometri çok duyarlı bir yöntem değildir, gerekirse pletismografi ile daha duyarlı ölçümler (hava yolu direnci, spesifik kondüktans, isovolüm akım değişiklikleri) yapılabilir.

Hastada egzersiz testi ile bronkospasm ortaya konulamayınca treadmill testi ve soğuk hava uygulanarak bronkospasm indüksiyon testleri yapılmıştır. Bu testin yapılması sırasında testin egzersiz testi ile günün aynı zamanında yapılmasına ve aynı ilaçların kullanılmasına özen gösterilmiştir. Bunlarla birlikte efor derecesi, hız, toplam egzersiz süresi ve maksimum kalp hızı gibi diğer test faktörlerinin de elden geldiğince ilk testle aynı olmasına çalışılmıştır. İkinci testin sonuçları aşağıda yer almaktadır:

Test	Soğuk + Egzersiz Provakasyon		Sonuç	Kromolin Tedavisi Sonrası Provakasyon
	Öncesi	Sonrası		
TLC	6.40 (89)	8.40 (116)	Artmış	6.60 (91)
TGV	2.66 (70)	5.52 (145)	Artmış	2.80 (73)
RV	1.98 (165)	3.90 (325)	Artmış	2.50 (208)
FVC	4.00 (67)	3.00 (50)	Azalmış	4.00 (67)
FEV 1	2.80 (59)	1.70 (35)	Azalmış	2.70 (56)
FEV 1 / FVC	70	57	Azalmış	67.5
FEF 25-75 %	1.50 (25)	1.05 (18)	Azalmış	1.45 (24)
Raw	1.86	6.05	Artmış	3.20
sG aw	0.18	0.04		0.10

Parantez içindeki sayılar beklenene göre yüzde değerleri göstermektedir.

Testin sonuçları soğuk hava solutularak egzersiz yaptırıldığında hastada belirgin bir bronkokonstrüksiyon yanıtın ortaya çıktığını göstermektedir. Test ile FEV1'deki düşüş (% 36) % 20 olarak kabul edilen sınırın oldukça üzerindedir. Hastaya testin uygulanışından önce kromolin verilmesinin etkisi de belirgin şekilde izlenebilmektedir. Kromolin egzersize bağlı bronkospazmı engellemekte başarılı olmuştur ve daha sonra bu hastanın tedavisinde klinik yarar sağladığı da gözlenmiştir.

Hastanın öyküsünün uygunluğuna karşın laboratuvar koşullarında soğuk hava inspire ettirilene kadar egzersize bağlı bronkokonstrüksiyon bulgularını göstermemesi ilginçtir. Daha önce de belirtildiği üzere astmalı bir kişinin soğuk hava soluması bronkokonstrüksiyonu şiddetlendirebilir. Hastaya ılık ve nemli hava solutulmasının ise bu bronkokonstrüksiyonu azalttığı bilinmektedir. Bu bilgiler hastanın egzersizi yaz aylarında kışa göre daha iyi tolere edişini açıklamaktadır.

Hava yolu soğutulmasının bronkokonstrüksiyona yol açma mekanizması tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Bu konuda bazı görüşler ileri sürülmüştür:

- 1- Termal uyarının hava yollarında direkt hasara neden olması (bu görüşün geçersizliği hava yollarının soğuğa çok dirençli olduklarının gösterilmesiyle anlaşılmıştır).
- 2- Vagal stimülasyon
- 3- Hipokapni, hiperpne
- 4- Laktik asidoz
- 5- Düz kas hücrelerinin lokal kontraksiyonu
- 6- Termal uyarı (Termal uyarı lumen içi ve submukozal mast hücrelerine etkileyerek erken hipersensitivite mediatörlerinin salınımına yolaçar, bu mediatörler de bronkokonstrüksiyona neden olurlar. Kromolin ile bu etki önlenmektedir).
- 7- Isı kaybı (mukozal hiperosmolariteye yolaçar).

Egzersiz yapan veya hiperventilasyonu olan astmalı hastanın soğuk hava soluması bronkokonstrüksiyon oluşturabilir, bu durumun tersi olarak hiperventilasyon sırasında ılık ve nemli havanın sıcaklığı arttırıldığında normal kişilerde biraz bronkodilatasyon ortaya çıkmasına karşılık astmalı kişilerde belirgin bronkodilatasyon oluştuğu gözlenmiştir.

Hava Yolunda	Normal Kişilerde	Astmalı Kişilerde
Soğutma	B.konstrüksiyon	B.konstrüksiyon
Isıtma	B.dilatasyon	B.konstrüksiyon

Solunum yollarının ısıtılmasına karşı oluşan bu beklenenin tersi yanıtı şu görüşlerle açıklanmaya çalışılmıştır:

1- Bronkokonstriksiyonda osmolalite, bronkodilatatör yanıtta ise ısının düz kaslarda relaksasyon yapıcı etkisi ön plana çıkmaktadır.

2- Astmalı kişide ısı değişikliğinin neden olduğu osmolalite değişikliği, normal şahısta ise direkt etkisi daha fazla olmaktadır.

3- Hem astmalı hem de normal kişilerde osmolalite ve ısı kaybı:
hava yolu soğutulurken additif,
hava yolu ısıtılırken kompetitif etki gösterirler.

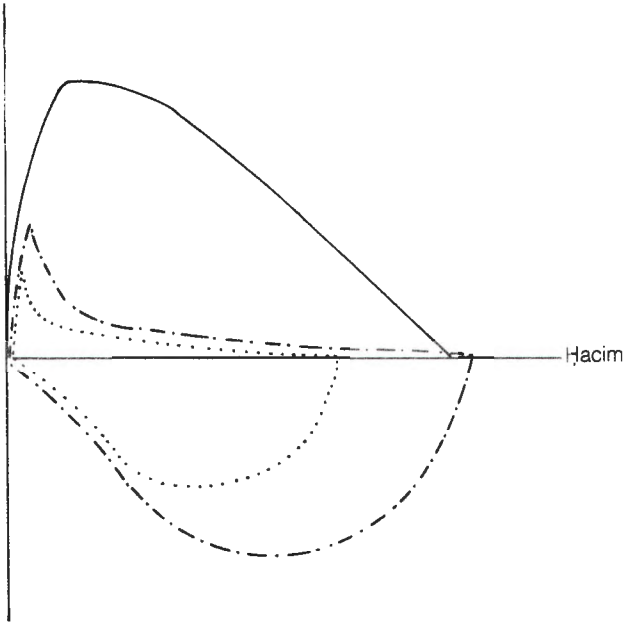
Mekanizması nasıl olursa olsun, egzersize bağlı bronkospasm doğal uyarılar kullanılarak laboratuvarında oluşturulabilir ve çeşitli tedavi yöntemleri ve ilaçların hava yolu obstrüksiyonunu azaltmadaki etkinlikleri araştırılabilir. Bu hastada da laboratuvarında kromolin sodyum tedavisinin hastanın belirtilerini ve bulgularını kontrol edebileceği gösterilmiştir.

Doğal uyarılar ile farmakolojik ajanların bronkospasm oluşturmada farklılıkları şöylece özetlenebilir:

Doğal Uyarılar	Farmakolojik Ajanlar
Soğuk + Egzersiz	Metakolin
<ul style="list-style-type: none">* Spesifiktirler, sadece astmalı hastalarda reaksiyona neden olurlar.* Sensitif değildirler, bazı astmalı hastalarda reaksiyon ortaya çıkmaz.* Ucuz bir yöntemdir.* Hastanın işbirliğini gerektirir.* Karmaşık hesaplamalar gerektirir.* Standardizasyon güçtür.* Yanıtı belirleyen dış faktörler çok sayıdadır.* Provakasyon testi olarak yeri sınırlıdır.	<ul style="list-style-type: none">* Nonspesifiktirler, normal kişilerde de reaksiyon olabilir.* Sensitifdirler, tüm astmalı hastalarda yanıt görülür.* Pahalıdır.* Hastaya bağlı değildir, kolay bir yöntemdir.* Hesaplanması kolaydır.* Standardizasyon yapılabilir.* Dış faktörlerin etkisi daha azdır.* Tercih edilen provakasyon testidir.

Tüm bu farklılıklara karşın, tartışılan vakada olduğu gibi, hastanın asıl yakınması "kış aylarında" efor kapasitesinin kısıtlanması ise soğuk hava + egzersiz provakasyon testi olarak kullanılabilir. Böylece hastanın fonksiyonel bozukluğu objektif olarak gösterilir ve tedavi-önlem yöntemleri bulunabilir.

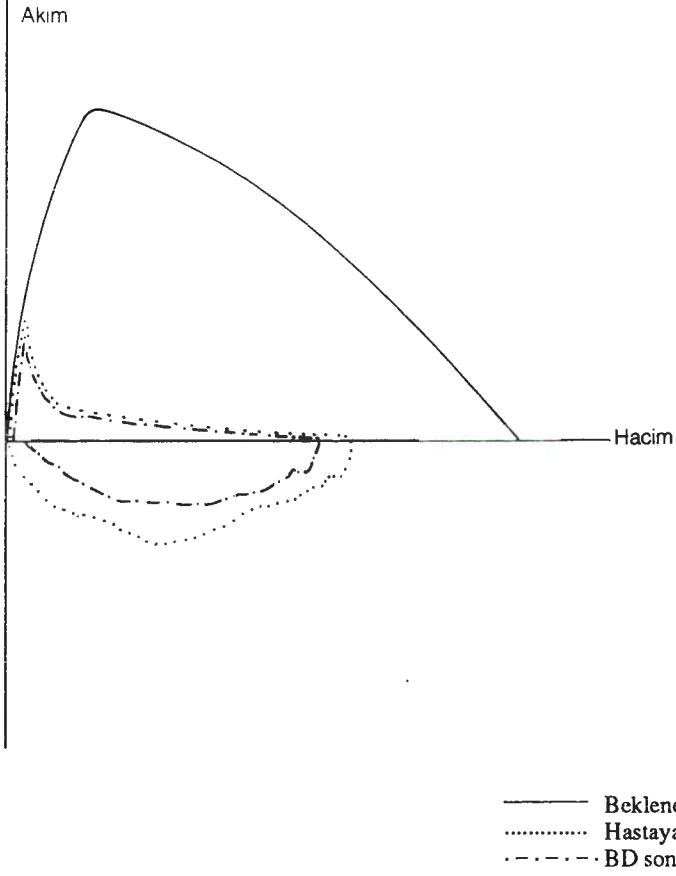
SEÇİLMİŞ ŞEKİLLER



— Beklenen eğri
..... Hastaya ait eğri
- . - . - . BD sonrası eğri

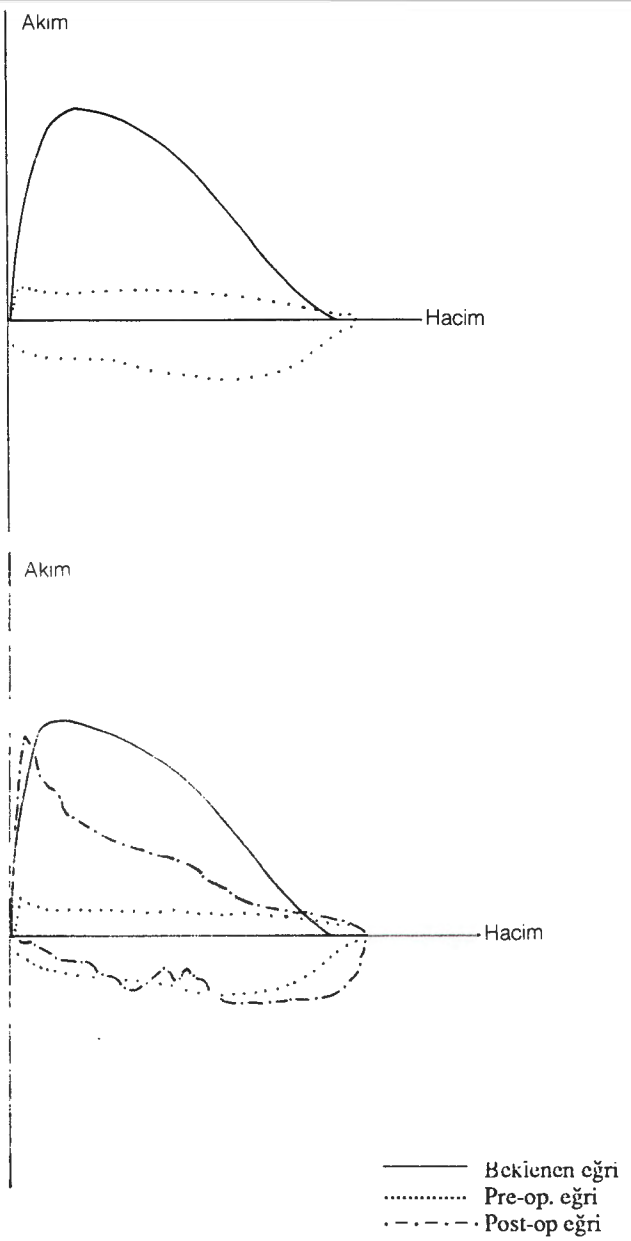
Şekil 3: BRONŞ ASTMASI

56 yaşında erkek hasta nöbetler şeklinde öksürük, hırıltılı solunum ve soluk darlığı yakınmalarıyla başvuruyor. Hiç sigara kullanmamış. Akım-hacim eğrisinde akımın başlangıçta yükselirken düştüğü ve akım hızlarının düşük olduğu görülüyor. Bronkodilatatör inhalasyonuna anlamlı yanıt almıyor.



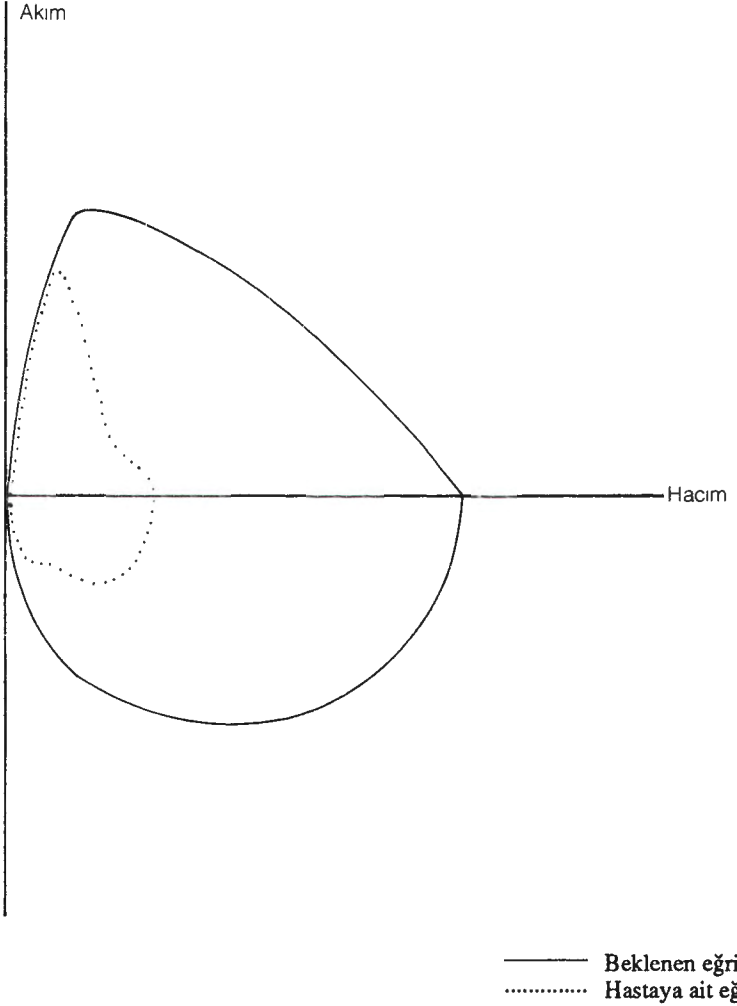
Şekil 4: ALT HAVA YOLLARI OBSTRÜKSİYONU (KRONİK BRONŞİT)

58 yaşında erkek hasta, 35 yıldır günde 20-30 adet sigara kullanmış. Yıllardır süren öksürük, balgam çıkarma ve soluk darlığı yakınmaları var. Akım hacim eğrisinde alt solunum yolları obstrüksiyonunu gösteren tipik görünüm var. Bronkodilatatör inhalasyonu ile FVC (Forced vital capacity; zorlu vital kapasite; ZVK) ve FEV 1 (Forced expiratory volume in one second; 1. saniye zorlu ekspirasyon volümü; ZEV1) değerlerinde önemli değişiklik saptanmıyor.

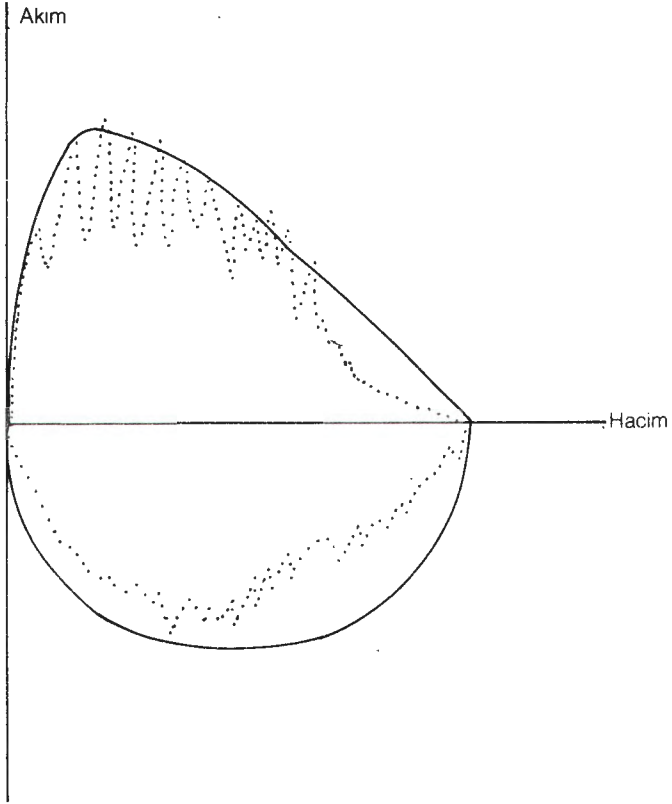


Şekil 5: SABİT ÜST HAVA YOLU OBSTRÜKSİYONU (TRAKEAL NEOPLAZM)

- 65 yaşındaki bayan hastanın hiç sigara içmediği ve giderek artan soluk darlığı olduğu öğreniliyor. Hastanın fizik incelemesinde dispnesi, inspirasyon ve ekspirasyonda hırıltılı solunumu (wheezing) olduğu bulunuyor. Bronkoskopi ile trakeayı çepçevre saran tümoral bir oluşum saptanıyor. Akım hacim eğrisinde inspiratuvar ve ekspiratuvar akım hızlarının düşük olduğu görülmektedir.
- Aynı hastanın ameliyat sonrası akım-hacim eğrisinde inspiratuvar ve ekspiratuvar akım hızlarında önemli derecede artış olmuştur.



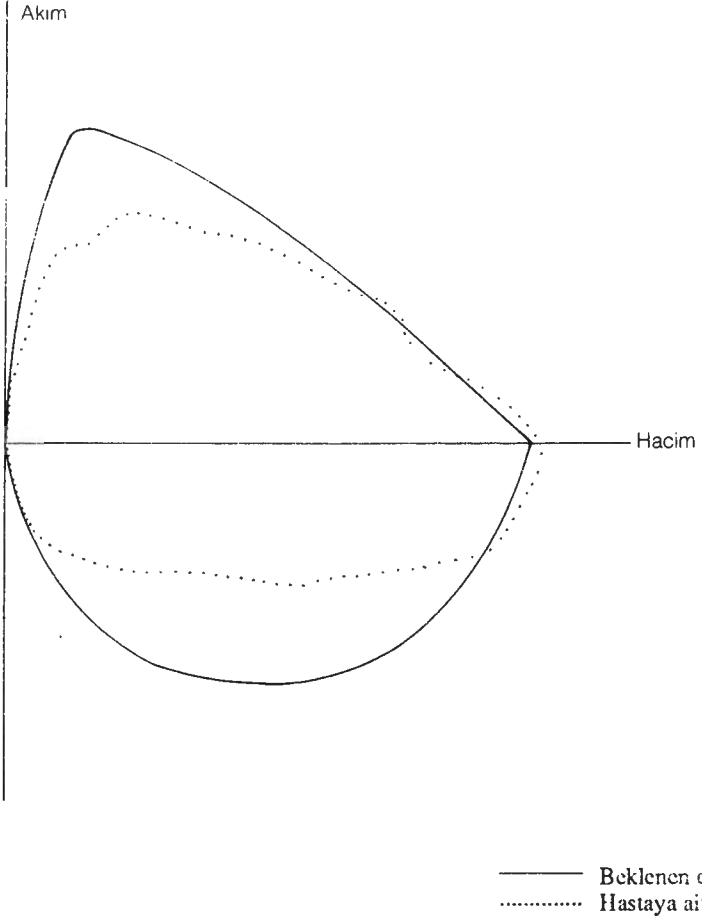
Şekil 6: RESTRIKTİF AKCIĞER HASTALIĞI (DİFFÜZ İNTERSTİSYEL FİBRÖSİS)
 50 yaşındaki bayan hasta giderek artan soluk darlığından yakınmaktadır. Fizik incelemede ince krepitan raller ve akciğer grafisinde fibrozing alveolitis ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Akım-hacim eğrisinde tipik restriktif akciğer hastalığı ile uyumlu eğri görülmektedir.



————— Beklenen eğri
 Hastaya ait eğri

Şekil 7: OBSTRÜKTİF SLEEP APNEA

56 yaşındaki hastanın gündüz saatlerinde aşırı uyuma eğilimi olduğu, geceleri horladığı öğreniliyor. Hastanın eşi uyku sırasında solğunun durduğunu ve boğulur gibi sesler çıkararak hastanın sıçradığını ve daha sonra tekrar uykuya daldığını söylüyor. Akım-hacim eğrisinde hem inspirasyonda hem de ekspirasyonda eğri üzerinde testere dişi görünümü izleniyor.



Şekil 8: ÜST HAVA YOLU OBSTRÜKSİYONU (VOKAL KORD PARALİZİSİ)
 30 yaşındaki erkek hasta 12 yaşında tetanoz geçirmiş. O dönemde solunum yardımı gereken hastanın daha sonra trakeal stenozu geliştiği saptanmış. Fizik incelemede inspirasyon sırasında stridoru olduğu saptanıyor. Akım-hacim eğrisinde toraks dışı üst solunum yolu obstrüksiyonlarında tipik olarak izlenen inspirasyon akımlarında azalma ve inspirasyon eğrisinin düzleşmesi görülüyor.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

- 1- Cuss,F.M., Barnes,P.J.: Airway smooth muscle and disease workshop: epithelial mediators. *Am Rev Respir Dis*, 1987; 138: 32-35.
- 2- Drazen,J.M., Bousher,H.A., Holgate,S.T., Kaliner,M., O'Bryne,P., Valentine,M., Widdicombe,H.J., Woolcock,A.: The pathogenesis of severe asthma: a consensus report from the workshop on pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*, 1987; 80: 428-437.
- 3- Barnes,N.C., Costello,J.F.: Mast-cell-derived mediators in asthma. Arachidonic acid metabolites. *Postgrad Med*, 1984; 76: 140-151.
- 4- Frigas,E., Gleich,G.J.: The eosinophil and the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1986; 77: 527-537.
- 5- Halton,J.R., Strunk,R.C.: Pathogenesis of exercise-induced asthma: Implication for treatment. *Ann Rev Med*, 1986; 37: 143-148.
- 6- McFadden,Jr., Kisser,R., DeGroot,W.J.: Acute bronchial asthma: Relations between clinical and physiologic manifestations. *N Engl J Med*, 1973; 288: 221-225.
- 7- McFadden,E.R.Jr., Lyons,H.A.: Arterial blood gas tensions in asthma: *N Engl J Med.*, 1968; 278: 1027-1032.
- 8- McFadden,E.R.Jr., Lyons,H.A.: Serial studies of factors influencing airway dynamics during recovery from acute asthma attacks. *J Appl Physiol*, 1969; 27: 452-459.
- 9- Weng,T.R., Langer,H.M., Featherby,E.A., Levison,H.: Arterial blood gas tensions and acid-base balance in symptomatic and asthma in childhood. *Am Rev Respir Dis*, 1970; 101: 274-282.

ASTMADA BRONKOPROVOKASYON TESTLERİ

Dr.Feyza Erkan

Bronkoprovokasyon testleri (BPT) bugün dünyanın tüm modern solunum kliniklerinde rutin ve vazgeçilmez bir tetkik yöntemi olarak yerini almıştır. Klinik uygulamada bu yöntem en çok bronş astması tanısında, izleminde ve ilaçların etkinliklerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bronkoprovokasyon testleri I- Yöntemin tanıtılması, II- Klinik uygulama olarak iki ana grupta incelenecektir.

I. Yöntemin Tanıtılması

I.A. Stimülan Ajanlar

Tüm astmalılarda ortak özellik olan bronş aşırı duyarlılığını gösterebilmek amacı ile spesifik olmayan uyarıcı ajanlar kullanılır. Tablo I'de bu amaçla kullanılan maddeler belirtilmiştir.

SEPCR (Avrupa Klinik Solunum Fizyolojisi Derneği) Bronş Aşırı Duyarlılığı Grubu, tüm dünyada kullanılan BPT için bir standartlaştırma getirmiştir. Bu grubun önerilerine göre asetilkolin çok çabuk inaktive olduğu için kullanılmamalıdır. Histamin veya metakolin bronş mukozasına ve düz kaslarına direkt ve ani bronkoobstrüksiyon yapıcı maddeler olarak önerilmektedir. Bu maddeler 10 mg/ml ve daha yüksek konsantrasyonlarda normal kişilerde de bronkoobstrüksiyon oluşturur. Astmalıları normal kişilerden ayırmak ve aşırı duyarlılık derecesini belirlemek için sırası ile 0.03-0.06-0.125-0.25-0.5-1.0-2.0-4.0-8.0 mg/ml'lik dozlar kullanılır. Bu konsantrasyonlar ayrı şişelerde hazırlanır ve en düşükten başlamak üzere sıra ile hasta-

Tablo I
Spesifik Olmayan Uyarıcı Ajanlar

Fiziksel	Soğuk hava Kuru hava
Ozmotik	Hipertonik tuzlu su Hipotonik solüsyon
Kimyasal	SO ₂ O ₃ KCl
Kolinerjik	Asetilkolin Metacholin Carbacol
Mediatörler	Histamin Serotonin PGF 2 alfa Adenosin
Diğer	Alfa adrenerjik uyarıcılar Beta bloker ajanlar Lokal anestezipler

ya inhale ettirilir. Hastanın ZVK 1'inde (Forced expiratory volume in one second, FEV 1) % 20 ve daha fazla düşüş olduğu andaki doz belirlenir. Eğer ZVK 1'de azalma olmazsa 8 mg/ml'lik doza kadar çıkılır, bundan daha yüksek doz normal bireylerde de reaksiyon uyandırabileceğinden BPT negatif olarak kabul edilir.

Histamin yüzde kızarma, baş ağrısı gibi sistemik yan etkiler gösterebilir. Metakolin, yan etkileri Atropin antidotuyla (0.5-1 mg IV) kolayca ortadan kaldırılabileceğinden tercih edilmektedir.

Soğuk hava hiperventilasyonu, egzersiz ve osmotik uyarıcılar (örneğin hipertonik tuzlu su veya distile su) ile bronkoprovokasyon testleri yapılmaktadır. Bu testler pahalı cihazlar gerektirdiği gibi, astmalıları normal bireylerden ayırabilmekte, sensitiviteyi metakolin ve histamin kadar yüksek değildir.

Spesifik maddelerle bronkoprovokasyon testleri sadece bu maddelerle daha önce duyarlı kazanmış astmatiklerde reaksiyonu ortaya çıkarabilir. Spesifik BPT'de en çok allerjenler, Toluene Diisosyanat (TDI) ve aspirin kullanılır.

I.B. Nebülizasyon

Uyarıcı ajan olarak verilecek solüsyonların 2-8 mikron çapında aerosol parçacıkları haline getirilerek hastaya inhale ettirilmesi gerekir. Nebulizatör olarak yüksek basınçlı hava prensibi ile çalışan basit cihazlar (Pari Boy gibi) veya daha pahalı olan ultrasonik cihazlar kullanılabilir.

I.C. Inhalasyon

Yapılan çalışmalar 2 değişik teknik kullanılabileceğini göstermiştir:

a) Tidal Volüm: Aerosol 2 dakika boyunca yüz maskesi ile, burun kapalı olarak normal soluk alıp vererek tidal volüm düzeyinde solunur. Bu teknikle aerosol partikülleri daha çok büyük bronşlarda toplanmakta, başka bir deyimle santral depozisyon göstermektedir.

b) Maksimal İspirasyon Manevrası: Akciğerler rezidüel volüm düzeyine kadar boşaltıldıktan sonra aerosol derin bir inspirasyonla inhale edilir. Beş kez üstüste maksimal inspirasyonla alınan dozun, 2 dakika tidal volüm solunarak alınan doza eşit olduğu kabul edilmektedir. Bu teknikle aerosol daha çok uç hava yollarında birikmekte, yani periferik depozisyon göstermektedir.

I.D. Solunum Fonksiyon Testleri

BPT'nde çözelti solüsyonu inhalasyonundan sonra ölçülen solunum fonksiyon test sonuçları baz değer olarak kabul edilir. Her konsantrasyon başamağından sonra hemen, 30. ve 90. saniyelerde solunum fonksiyonları ölçülür.

En pratik ve yaygın kullanılan parametre ZVK 1'de % 20 ve daha fazla azalmadır. Bu durumda bronkoprovokasyon testine son verilir. Değişik solunum parametrelerinde BPT'nin pozitif kabul edilmesi için gerekli kriterler Tablo 2'de gösterilmiştir.

I.E. Değerlendirme

X-eksenine sırayla inhale ettirilen dozlar, Y-eksenine ZVK1'de azalma yüzdeleri işaretlenir. ZVK1'de % 20 azalma yapan doz ortaya çıkan eğriden X-eksenini kestiği noktada işaretlenerek Provakatif Doz 20 (PD 20) veya Provakatif Konsantrasyon 20 (PC 20) bulunur (Şekil 1).

I.F. Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Klinik uygulamada ZVK1 normalin % 70'inin altında bulunduğu zaman ve anamnezde hayatı tehdit edici şiddetli krizler varsa BPT'nden kaçınılmalıdır. Şiddetli bronkospazm ve anaflaktik şok olasılığına karşı

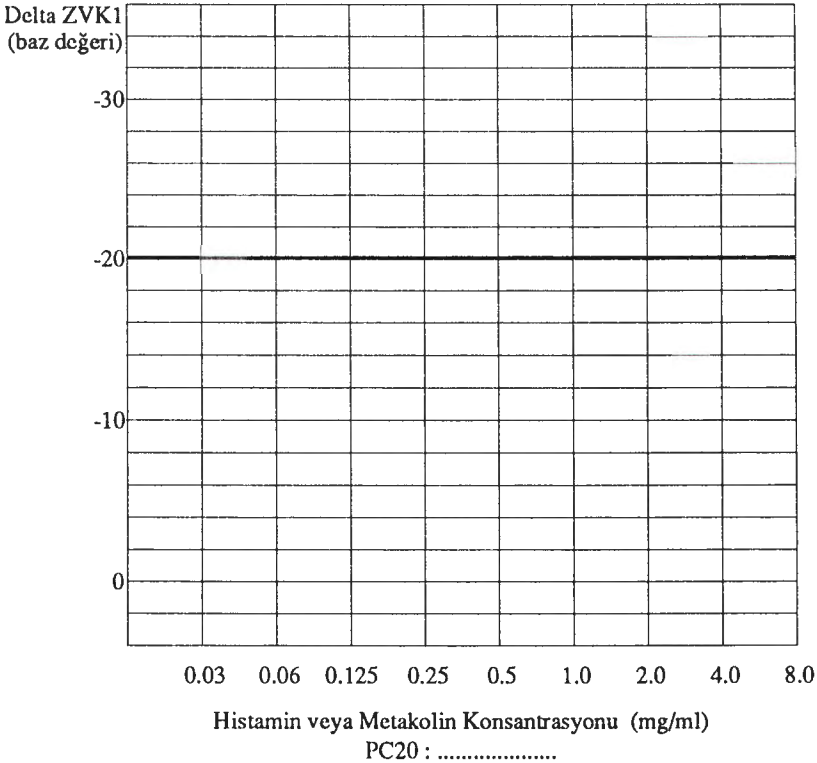
Tablo II

Değişik Solunum Parametrelerinde Olumlu BPT İçin Kriterler

Raw	+	% 100
S Raw	+	% 100
S Gaw	-	% 40
FEV 1	-	% 20
VMAX 25	-	% 25
VMAX 50	-	% 25

Raw (Resistance airway = Hava yolu direnci), S Raw (Specific Resistance airway = spesifik hava yolu direnci), S Gaw (Specific conductance = Spesifik iletisi), FEV1 (forced expiratory volume in one seconds = bir saniyedeki zorunlu vital kapasite = ZEV1), Vmax 25 (Zorunlu vital kapasitenin son % 25'indeki akım hızı), Vmax 50 (Zorunlu vital kapasitenin son % 50'sindeki akım hızı).

Şekil 1
BPT Değerlendirme Diagramı



entübasyon cihazı, adrenaline, atropin, İ.V. teofilin, steroid, inhalasyon ile alınan betamimetikler hazır bulundurulmalıdır. % 20 ZVK1 düşüşünden sonra hastaya betamimetik inhale ettirilir ve solunum fonksiyonları normale dönene kadar hasta laboratuvarında tutulur.

Spesifik allerjenlerle bronkoprovokasyon testlerinde geç reaksiyon olasılığına karşı hasta 24 saat klinikte tutulmalıdır.

Hastanın aldığı ilaçlara dikkat edilmelidir. Oral teofilin, ketotifen ve diğer antihistaminikler en az 48 saat, oral betamimetikler, inhalasyon ile alınan antikolinergikler 12 saat, inhalasyon ile alınan betamimetikler ve DNCG 8 saat önce kesilmelidir. Sigara dumanı 2 saat, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları 6 hafta, canlı aşular 3-6 hafta aşırı duyarlılığa yol açabilir.

II. Klinik Uygulama

II.A. Astma Tanısını Belirlemek

Bronş astması nefes darlığı (wheezing) nöbetleri ve betamimetik inhalasyonu geri dönüşebilen bronkoobstrüksiyonla karakterli bir hastalıktır. Fakat astma öksürük, göğüste yanma veya sıkışıklık hissi, göğüs ağrısı gibi atipik belirtilerle de ortaya çıkabilir. Özellikle solunum fonksiyonları normale, astma tanısı için tek gerekli tetkik BPT ile bronş aşırı duyarlılığının gösterilmesidir. Kliniğimize 1989 yılında öksürük ve göğüste yanma gibi şikayetlerle başvuran ve solunum fonksiyon testleri normal sınırlarda bulunan 22 hastaya histaminle BPT uygulanmıştır. 17 hastada PD20 8 mg/ml'der daha düşük düzeyde ölçülerek astma tanısı konuldu. Bu hastalar astma tedavisinde kullanılan bronkodilatatör ve koruyucu ilaçlardan yarar görmüşlerdir. Belirtilerdeki subjektif iyileşmenin yanında tedaviden sonra tekrarlanan BPT'de aşırı duyarlılığın azaldığı veya kaybolduğu objektif olarak gösterilmiştir. Çeşitli ilaçların bronş aşırı duyarlılık üzerine etkisinin ölçülmesi BPT'ni araştırma laboratuvarlarının vazgeçilmez tetkik yöntemi haline getirmiştir.

Bronş aşırı duyarlılığının saptanması bronş astması için sensitivitesi yüksek olan bir testtir. Sadece yüksek derecede atopisi bulunan küçük bir grup astmatikte bronş reaktivitesi normal kişilerin düzeyinde bulunabilir. Bu grup astmatikte ya çok potent veya yüksek dozda allerjenin etkisi ya da yüksek düzeyde spesifik IgE'lerin varlığı söz konusudur.

Bronş aşırı duyarlılığı astmaya spesifik bir bulgu değildir. KOAH, kistik fibrozis, ÜSYE, sarkoidoz, EAA, ARDS gibi hastalıklarla astma arasında ayırıcı tanı kolaylıkla yapılabilir.

II.B. Astmanın Ağırlık Derecesini Belirlemek

Yapılan çalışmalar BPT ile belirlenen aşırı duyarlılık derecesi ile klinik bulgular arasında önemli bir korelasyon bulunduğunu göstermiştir. Klinik durumu stabil bulunan, tedaviye gereksinim göstermeyen astmatikler de bronş reaktivitesi de uzun süre boyunca stabil kalmıştır. Sadece zaman zaman bronkodilatatör ihtiyacı bulunan astmatiklerde bronş aşırı duyarlılığı hafif derecede, sürekli ve düzenli bronkodilatatör tedaviye ve inhalasyon yoluyla verilen kortikosteroidlere ihtiyaç gösteren astmatiklerde ise orta derecede artmış bulunmaktadır. Belirtilerin kontrolü sürekli kortikosteroid tedavi ile mümkün olan astmatiklerde ise bronş aşırı duyarlılığının ciddi derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Normal kişilerde histamin ile PC 20 değeri 10-40 mg/ml arasında bulunurken belirtisiz astmalı hastalarda ortalama 9 mg/ml, seyrek bronkodilatatör gereksinimi olanlarda ortalama 0.6-0.8 mg/ml, steroide bağımlı astma hastalarında ise ortalama 0.2-0.4 mg/ml olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi, bronş duyarlılığı sürekli steroid kullanmak zorunda olan hastalarda en fazladır.

II.C. Spesifik Bronkoprovokasyon Testleri

Allerjenlerin bronşlar üzerine aktüel etkisini belirlemek genellikle anamnez, deri testleri ve serumda spesifik IgE'lerin gösterilmesiyle olası olmaktadır. Anamnez, deri testleri, RAST bulguları çelişkisinde veya deri testleri uygulanmadığı zaman, hiposansitizasyon için allerjenin patojenitesini göstermek gerektiğinde spesifik BPT uygulanabilir.

Mesleksi astma işyerlerinde % 2-15 arasında bulunmaktadır. İşyerlerindeki astma oluşturan maddeleri izole etmek ve hastaya inhale ettirerek tanı koyabilmek BPT'nin en önemli kullanım alanlarından birisidir.

Aspirin, metabisüfit düşük dozlarda verilerek oral provokasyon veya allerjenlerle nazal provokasyon da klinik uygulamada sıklıkla kullanılan tetkiklerdir. Fakat bronkoprovokasyon testleri kapsamında incelenmemişlerdir.

ÖZET

Astmada temel özellik olan bronş aşırı duyarlılığını ortaya çıkarmak ve derecesini belirlemek ancak BPT ile mümkündür. Tüm astmatiklerde bronkospazm oluşturan histamin, metakolin, soğuk hava egzersiz gibi uyarılarla spesifik olmayan BPT, sadece belirli bir maddeye karşı daha önce duyarlılık kazanmış olan hasta popülasyonunda bu maddeyle spesifik BPT

uygulamasý yapýlýr. Normallerde 10 mg/ml ve daha yüksek konsantrasyonda bronþ reaksiyonu yapabilen histamin veya metakolin gibi uyarıcı ajanlar uluslararası standardizasyon koþullarına göre 0.03-8 mg/ml arasında kademeli dþk dozlarda hastaya inhale ettirilerek 1. saniye zorlu vital kapasite hacminde (ZVK 1) % 20 azalma yapan doz kantitatif olarak tayin edilir. Uyarıcı ajan inhalasyon teknięi, solunum fonksiyon lmeleri konusunda teknik bilgiler BPT klinik uygulamasý ve bu konuda klinięimizin deneyimleri aktarılacaktır. Geçtięimiz yýldan beri histaminle yapılan BPT ile öksürük, göęüste sýkıþma hissi gibi spesifik olmayan belirtilerle atak dýþý dönemde baþvuran hastalara astma tanısı koymak ve tedavi uygulamak mümkün olmaktadır.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Braman,S., Corrao,W.M.: Bronchoprovocation Testing. Clin Chest Med, 1989; 10: 165-176.
2. Cockroft,D.W., Killian,D.N., Mellon,J.J.A., Hargreave,F.E.: Bronchial reactivity to inhaled histamine: A method and clinical survey. Clin Allergy, 1977; 7: 235-243.
3. Klein,G., Matthys,H.: Bronchiale Hiperragibilitaet: Prax Klin Pneumol, 1986; 40: 156-166.
4. Orehek,J., Gayraud,P., Smith,J., Charpin,J.: Airway response to carbac-hol in normal and asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis, 1977; 115: 937.
5. Österreichische Gesellschaft für Lungenerkrankungen und Tuberkulos Empfehlungen zur Standardisierung der inhalativen Provokation. Prax Klin Pneumol, 1986; 40: 356-364.
6. Parser,D., Bilbo,R., Reed,C.H., Madison,W.: Metacholin aerosol as test for bronchial asthma. Arch Intern Med, 1986; 115: 452-45*.
7. Pepys,J., Hutchcroft,J.: Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of astma. Am Rev Respir Dis, 1975; 112: 829-859.
8. SEPCR Working Group "Bronchial Hyperreactivity" Guidelines for standardization for bronchial challenges with (nonspecific) bronco-constricting agents. Bull Europ Physiopath Resp, 1983; 19: 145-514.

BRONKODİLATATÖR İLAÇLAR

Dr.Ülkü Bayındır

Bu bölümde "bronkodilatatörler" sözcüğü ile direkt antibronko-konstriktör etkiye sahip ilaçlar tanımlanmaktadır. Bu nedenle cromolin sodium ve kortikosteroidler gibi indirekt bronş genişletici ilaçlar bu gruba alınmamıştır. Bronkodilatatör ilaçlar farmakolojik özellikleri açısından üçe ayrılırlar:

- 1- Adrenoreseptör agonistleri,
- 2- Metilksantinler,
- 3- Antikolinerjikler.

Bu ilaçlardaki etkili maddeleri içeren bitkiler, binlerce yıldır kullanılmakta ise de modern bronkodilatatör tedavi 20. yüzyıl ile başlamıştır. Bunu izleyen yıllarda her ne kadar yeni farmakolojik pnesiplere sahip, direkt bronkodilatatör etkili başka ilaçlar ortaya çıkmamışsa da yukarıdaki ilaçların avantajları arttırılmış, dezavantajları azaltılmış, kullanılış yolları çok çeşitli hale getirilmiş ve klinik değerleri hakkındaki bilgilerimiz çoğalmıştır. Aşağıdaki bu ilaç grupları çeşitli özellikleri ile ayrı ayrı anlatılmışlardır.

ADRENORESEPTÖR AGONİSTLERİ

Bronş düz kaslarında direkt sempatik innervasyonun az olmasına karşın beta-adrenoreseptörlerin sayısı fazladır. Bunların da çoğunluğunu beta-2 adrenoreseptörler oluşturur. Bronş kası beta-adrenoreseptör yoluyla uyarıldığında bronkodilatasyon meydana gelir. Bu etkinin siklik nükleotidler aracılığı ile ortaya çıktığına inanılmaktadır. Biyokimyasal çalışmalar beta-2

reseptörlerin adenil siklaz ile yakın ilişki içinde olduklarını ve dilatatör yanıtı oluşturan ana maddenin, siklik 3-5-adenozin monofosfat (Siklik AMP = cAMP) olduğunu göstermiştir. Beta-agonist ilaçlar tarafından stimüle edilen beta-2 adreno reseptörler, nükleotid düzenleyici proteinler aracılığı ile adenil siklazı aktive etmekte ve buna bağlı olarak hücre içindeki siklik AMP miktarı artmaktadır.

Adreno reseptörleri stimüle eden ilaçların temel işlevleri olan düz kas gevşetici etkilerinden başka işlevler ile de astma tedavisinde yararlı olabildikleri ileri sürülmektedir. Allerjik astması olan bir hastada allerjen inhalasyonu yaptırmadan hemen önce inhalasyon yolu ile bu grup ilaçlar verildiğinde erken bronkokonstriksiyon önlenabilmektedir. Ancak, yüksek dozlarda verilse bile geç astmatik reaksiyon önlenememektedir. Geç etkinin önlenemesinin ilacın farmakolojik inaktivasyonundan ya da geç reaksiyon oluştuğu sırada bronş duvarında kalan ilaç miktarının yetersizliğinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı henüz anlaşılammıştır. Beta-adrenerjik ilaçlar hava yollarındaki mukosilier fonksiyonu da uyarırlar ve astmalı hastalardaki bronşial sekresyonun normal atılımına yardımcı olurlar. Ayrıca artmış mikrovasküler permeabiliteyi azaltarak hava yolu mukozasındaki ödemi de azaltabilirler.

Etkili oldukları reseptör türüne göre adrenerjik agonist ilaçlar üç gruba ayrılırlar:

- 1- Alfa ve beta adrenerjik etkinliği olan ilaçlar (örneğin adrenalin)
- 2- Beta-1 ve beta-2 etkinliği olan ilaçlar (örneğin isoprenalin)
- 3- Selektif olarak beta-2 etkili ilaçlar (örneğin salbutamol, terbutalin).

Alfa, beta-1 ve beta-2 reseptörlerin uyarılması ile oluşan farmakolojik ve metabolik etkiler Tablo l'de gösterilmiştir.

Selektivite:

Astımda ilk kullanılan adreno reseptör agonist olan adrenalin alfa ve beta-1 etkileri (anksiyete, tremor, hipertansiyon, taşikardi ve kardiyak aritmiler) nedeniyle tercih edilmemektedir. Efedrin de hem sempatik sinir uçlarında noradrenalin salgılatarak hem de direkt olarak alfa ve beta reseptörleri uyatarak tıpkı adrenalin gibi etki göstermektedir. Bu nedenle efedrin de günümüzde hava yolu obstrüksiyonu tedavisinde tercih edilmeyen bir ilaçtır.

Sadece beta reseptörlere etki eden bir ilaç olarak 1940 yılında elde edilen isoprenalin çok etkili bir bronkodilatatör olmasına rağmen beta-1 ve beta-2 reseptörlere eşit olarak etki eder. Daha sonra elde edilen ve seçici olarak beta-2 reseptörlere etki eden salbutamol, terbutalin gibi ilaçlar, izole

Tablo I
Alfa ve Beta Adrenoreseptör Agonistlerinin
Temel Farmakolojik ve Metabolik Etkileri

Doku veya Metabolik İşlev	Alfa Etkisi	Beta-1 Etkisi	Beta-2 Etkisi
Düz kas			
Bronş kası	Konstrüksiyon		Relaksasyon
Uterus kası	Kontraksiyon		Relaksasyon
Sindirim yolu	Sfinkterlerin kontrak-siyonu, motilite ve tonusun azalması		Motilite ve tonu-sun artışı
Periferik kan damar-ları	Konstriksiyon		Dilatasyon
İskelet adelesi (tremor)			Artış
Kalp kası		Artmış kronotropik ve inotropik etki	
Biyokimyasal Özellikler			
Glikojenolizis			Stimülasyon
Glikolizis			Stimülasyon
Lipolizis	İnhibisyon	Stimülasyon	
İnsulin sekresyonu	İnhibisyon		Stimülasyon
Laktik asidemi			Stimülasyon

dokularda çok selektiftirler. Fakat in vivo kullanıldıklarında refleks değişiklikler nedeniyle selektiviteleri kısmen etkilenebilmektedir. Selektif ilaçların yüksek plazma konsantrasyonları kardiak stimülasyon yapar. Bu şekildeki etkileri bolus tarzındaki i.v. kullanım sırasında sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Tablo II'de adrenoreseptör agonist ilaçların veriliş yolları, isoprenaline kıyasla etkileri ve selektiviteleri gösterilmektedir.

Tablo II**Bazı Adrenoreseptör Agonistlerinin Veriliş Yolları Selektiviteleri ve Etkilerinin İsoiprenaline ile Kıyaslanması**

İlaç	Veriliş Yolu			İsoiprenaline Kıyasla Etkileri	Selektiviteleri		
	i.v.	İnh.	PO		Beta-1	Beta-2	Alfa
Ephedrine			x	0.5	x	x	xxx
Catecholamine							
Adrenaline	x	x		0.7	xxx	xxx	xxx
İsoiprenaline	x	x	x	1.0	xxx	xxx	
İsoetharine		x	x	0.6	xxx	xx	
Rimiterol	x	x		0.6	xxx	x	
Hexoprenaline	x	x	x	0.6	xxx	x	
Resorcinol Tür.							
Orciprenaline	x	x	x	0.7	xxx	xx	
Terbutaline	x	x	x	0.8	xxx	x	
Fenoterol	x	x		0.9	xxx	x	
Saligenin Tür.							
Salbutamol	x	x	x	0.8	xxx	x	
Salmefamol	x	x	x	0.9	xxx	x	

Veriliş yolları ve etki süreleri:

İlaçların veriliş yolları metabolizmalarına bağlıdır. İnhalasyon yolu ile kullanıldıklarında belirgin farmakodinamik avantajları vardır. İlacın doğru- dan hedef organa verilmesi ile çok daha hızlı etki elde edilir. İnhalasyon yolu ile verilen tüm beta agonistleri 5 dakika içinde ölçülebilir düzeyde bir bronş genişletici etki oluştururlar. On dakikada maksimum etkilerinin % 80-90'ına ulaşırlar. Etki süreleri isoprenaline ve rimiterolde biraz daha fazladır.

Bu ilaçları inhalasyon yolu ile vermek için günümüzde en etkili yöntem dozu ölçülü, basınçlı aerosollerin (MDI) kullanılmasıdır. Bu yöntemle verilen dozun ancak % 10'u akciğerlere ulaştığı halde maksimum etki elde edilmektedir. Öte yandan, basınçlı aerosollerini kullanılması hastanın bir ölçüde be- cerisini ve yeterli bir inspiratuvar hava akımını gerektirmektedir. Bu nedenle tetik mekanizmasına sahip nebulizörler, yani hastanın inspirasyonu ile çalışmaya başlayarak tek doz ilaç püskürten aletler geliştirilmiş, bununla da yetinilmeyerek uyumu daha da kolaylaştıran plastik hazne sistemleri imal

edilmiştir. Arzu edilirse çocuklarda ve diğer cihazları kullanamayan erişkinlerde nebülizörlerin içine solusyonlar halinde ilaç konularak kullanılabilir. Daha yeni olarak beta-2 agonistlerin kuru toz inhaler cihazları da geliştirilmiştir. Bu aygıtlar hakkında ayrıntılı bilgi "inhalasyon cihazları" adlı ayrı bir bölümde verilmiştir.

Inhalasyon yolu ile verilen bronkodilatatörlerin avantajı tüm vücuda dağılımlarının gerekmemesi ve bu nedenle küçük dozlarda kullanılabilirlerdir. Genellikle, dozu ayarlanmış bir nebülizörün bir püskürtmesinde aynı derecede bronkodilatasyon yapan oral dozdan 40 kez daha az etkili madde vardır. Bu şekilde yan etkiler de en aza inmektedir. Aerosol ilaç kullanımında hafif tremor dışında yan etki çok nadirdir. Nebulizatör kullanıldığında yan etki daha çok görülür, çünkü bu yolla verilen ilacın miktarı, basınçlı ve dozu ayarlı aerosollerden fazladır.

Inhalasyondan sonra bronkodilatatörlerin etki süreleri kullanılan doza bağlıdır. Saligenin ve rezorsinol derivelerine kıyasla katekolaminlerin etkileri daha kısa sürelidir. Son yıllarda geliştirilen, inhalasyon yolu ile verilen uzun etkili beta agonistler olan "formoterol" ve "salmeterol"ün kullanıldıktan sonra 12 saatlik bronkodilatasyon sağladıkları bildirilmektedir.

Beta agonist ilaçların çoğu i.v. yol ile verilebilirler ve astım tedavisinde kullanılabilirler. Bolus veya infüzyon tarzında yahut her ikisi birarada kullanılabilir. Etki çok hızlı başlar, ancak taşikardi gibi yan etkiler de daha fazla görülür. Ayrıca adrenalin, terbutalin ve salbutamol subkütan yol ile verilebilir.

Beta agonistler oral yol ile verildikleri zaman inhalasyon yoluna kıyasla, küçük hava yolları üstünde daha çok etki gösterirler. Ancak idame tedavisinde oral yolun kullanımı sınırlıdır. Ağız yolu ile verilen ilaçların etkisi plazma konsantrasyonu ile paraleldir. Örneğin salbutamol en yüksek bronkodilatasyonu, alındıktan 2-4 saat sonra yapar, plazma konsantrasyonu da bu süre içinde zirvededir. Yan etkiler inhalasyon yoluna kıyasla daha fazladır.

Yan etkiler

Hipersensitivite reaksiyonları son derece nadirdir. Yan etkiler, doğrudan plazma konsantrasyonuna, dolayısı ile verilmiş yoluna ve ilacın sensitivitesine bağlıdır. Bir alfa etkisi olan hipertansiyon, adrenalin ve efedrin tarafından oluşturulur. Kardiak etki de nonselektif ajanlara ait olmakla beraber, yüksek plazma konsantrasyonlarında selektif ajanlarla da taşikardi oluşur. Ayrıca bütün beta-2 etkili ilaçlar hiperglisemi, hipokalemi, hiperinsülinemi gibi metabolik yan etkiler yapabilirler. Eğer tedavide bir beta selektif ilaç kullanılacak ise inhalasyon yolu tercih edilmelidir.

Tolerans (taşıflaksi)

20 yıldan beri beta agonistlerin uzun süre kullanıldıklarında kendi etkilerine karşı direnç doğmasına ve astma krizinin kötüleşmesine neden oldukları ileri sürülmektedir. Hayvanlarda ve insanlardaki in-vitro çalışmalarda, uzun süre beta agonistler kullanıldığı zaman bronkodilatatör yanıtın azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu bilgiler sağlıklı kişilere aittir ve klinik bulgular ile uyumlu değildir. Sebebi bilinmemekle birlikte astmalı hastalarda böyle bir toleransın oluştuğu gösterilememiştir. Oral veya dozu ayarlı inhalatörler yolu ile uzun süreli beta agonist kullanımında tedavi edici etki devam etmektedir.

METİLSANTİNLER

Kafein, teofillin ve teobromin dünyada yaygın olarak bulunan, bitkisel kaynaklı, birbirleri ile yakın ilişkili üç alkaloiddir. Temel ksantin yapıları ürik asitten türemiştir.

Metilksantinlerin fosfodiesterazı inhibe ederek intraselüler siklik AMP konsantrasyonunu arttırmak suretiyle bronkodilatasyon yaptıklarına uzun yıllardır inanılmakta idi. Ancak son yıllarda bu konuda bazı şüpheler oluşmuştur. Bu kuşkuları doğuran bulgulara örnek olarak fosfodiesteraz inhibisyonunun ortaya çıkması için terapötik dozların çok üzerinde dozların gerekmesi, in vitro çalışmalarda teofilinin direkt düz kas gevşetici etkisinin gösterilmesi, dipiridamol gibi daha güçlü fosfodiesteraz inhibitörlerinin bronkodilatasyon yapmaması, fosfodiesteraz inhibisyonunun aynı zamanda siklik GMP düzeyini de arttırması ve bu maddenin bronkokonstriktör olması sayılabilir. Bu nedenle günümüzde, metilksantinlerin astmadaki etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Üzerinde durulan diğer olası etki mekanizmaları şöyle sıralanabilir:

- Adenozin reseptör blokajı,
- Endojen katekolaminlerin salınmasının stimülasyonu,
- Supressör T hücrelerinin sayısının ve etkinliğinin arttırılması,
- Prostaglandin inhibisyonu,
- Düz kas kontraksiyonunda, kalsiyuma bağlı olayların ve mast

hücrelerinden histamin ve lökotrienlerin salınmasının önlenmesi.

Metilksantinlerin diğer farmakolojik etkileri de astma tedavisinde yararlı olabilir. Bu etkiler bronşial mukosilyer etkinliğin uyarılması ve hava yolu mukozasındaki mikrovasküler geçirgenliğin arttırılmasıdır.

Yakın zamanda enprofillin (3-propylxantine) adıyla anılan yeni bir me-

tilksantin sentezlenmiştir. Daha etkili ve daha güvenli olduğu bildirilen bu ilaç halen klinik araştırma aşamasındadır.

Bundan sonraki bölümde en etkili ksantin olan teofilin ile ilgili bilgiler verilecektir.

Klirensi etkileyen faktörler ve metabolizma: Teofilin idrara geçmeden önce büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur. Sadece % 7-13'ü değişmeden idrarla atılır. Hepatik mikrozomal enzimlere özellikle sitokrom P-448 teofilin metabolizmasında temel rolü oynarlar ve çok çeşitli faktörlerden etkilenirler. Teofilin klirensini etkileyen faktörler şöyle sıralanabilir:

Teofilin klirensini arttıran faktörler

- Enzim sentezini uyaran ilaçlar
 - Ethanol
 - Phenobarbitone
 - Rifampicin
 - Sulphinpyrazone ve diğerleri
- Tütün kullanımı
- Mariuhana kullanımı
- Izgara etler
- Yüksek karbonhidratlı ve düşük proteinli diyet
- Genç yaş
- Kistik fibrosis

Teofilin klirensini azaltan faktörler

- Enzim sentezini inhibe eden ilaçlar
 - Cimetidine
 - Oral kontraseptifler
 - Beta blokerler
 - Erytromycin bileşikleri
 - Troleandomycin
- Kafein
- Yüksek karbonhidratlı diyet
- Obesite
- İleri yaş
- Antiviral aşular
- Hepatik kan akımın ve/veya oksijenasyonu değiştiren faktörler
 - Siroz
 - Konjestif kalp yetmezliği

Akciğer ödemi
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Kor pulmonale
Ateş
Viral infeksiyonlar

Teofilinin hem bronkodilatatör etkisi hem de yan etkileri plazma konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle etki süresi her bir hastada tüm metabolik ve kinetik faktörlere, hastaya verilmiş yoluna ve kullanılan özel formülasyona bağlıdır.

Veriliş yolları ve kan düzeyleri: Ciddi astma ataklarında İ.V. yol kullanılır. Genellikle bir yükleme dozunu, idame infüzyonu izler. Eğer hasta sürekli olarak teofilin kullanmakta olan bir kişi ise yükleme dozuna gerek yoktur. Bu konuda şüphe varsa, kanda teofilin düzeyi araştırılmalı ve sonuç alınıncaya kadar sadece idame infüzyonu ile devam edilmelidir. İ.V. kullanılan form olan "aminofillin" bazik bir maddedir. Bu nedenle heparin, askorbik asit veya vankomisin gibi asidik ilaçlarla infüzyon solusyonu içinde karıştırılmamalıdır. İlaç dozları ayrı bir tablo halinde verilmiştir.

Oral yoldan kullanılan geleneksel teofilin formülasyonlarında hem gastrik irritasyon gibi etkiler fazladır hem de mideden emilim düzensiz olduğu için plazma konsantrasyonları değişkendir. Örneğin, ağız yolu ile alındıktan 1.5-4 saat sonra, aradaki herhangi bir zamanda zirve plazma konsantrasyonu oluşabilir. Bu sorunu hafifletmek için yavaş salınan teofilin formülleri geliştirilmiştir. Bu formüllerde temel ilke, ilacın yavaş, fakat düzenli bir şekilde absorpsiyonu ile oldukça sabit bir plazma teofilin konsantrasyonunun devam ettirilmesidir. Bu şekilde sabah, akşam birer tablet ile eski preparatlara kıyasla terapötik bir avantaj elde edilmiştir. Ancak kişiler arasındaki absorpsiyon ve metabolizma değişiklikleri nedeniyle, ilacın yarılanma zamanı değişiklikler gösterebilmektedir. Uzun etkili preparatları kullanırken de en fazla yararı elde etmek için plazmadaki ilaç konsantrasyonu izlenmelidir. Terapötik aralık oldukça sınırlı olup 10-20 mg/L (55-110 mikromol/L)'dir. 5 mg/L düzeyinde de çok düşük düzeyde bronş genişletici etkiler görülebilir.

İlacın bir diğer verilmiş yolu de rektal kullanımdır. Burada ise ilacın çoğu portal venöz sisteme karışıp bazen yüksek plazma konsantrasyonları oluşabilmektedir. Anglo-Sakson ülkelerinde rektal yol tercih edilmemektedir ve ancak tabletleri içemediği ya da tolere edemediği için oral yoldan teofilin alamayan hastaların idame tedavisinde tercih edilmektedir.

Yan etkiler: Oral tedavide en sık rastlanan yan etkiler, anoreksi, bulantı, kusma ve irritabilite ya da konfüzyon gibi hafif düzeyde santral sinir sistemi toksitesi belirtileridir. Bulantı genellikle 15 mg/L veya daha yüksek plazma seviyeleri ile ortaya çıkar ve hem santral hem de gastrik mukozaya üzerindeki lokal etkiye bağlıdır. Ayrıca akut abdominal ağrı, diyare ve nadiren gastrik kanama bildirilmiştir. Yavaş salınan preparatlar daha iyi tolere edilmektedir. Plazma konsantrasyonu arttıkça hasta sinirli olmakta ve taşikardi ortaya çıkmaktadır. Aritmi ve konvülsiyon riski vardır.

ANTİKOLİNERJİKLER

Bronş astması hava yolu lümeninin yaygın obstrüksiyonu ile beraberdir. Bronşları innerve eden sinirler vagus sinirinden gelen parasempatik liflerden kaynaklanırlar. Refleks vagal etkinliğin bronkokonstriksiyonda önemli bir rolü olduğu ileri sürülmekte, ancak mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu mekanizmada uyarı iletilen madde olan asetil kolin ve analogları bronş daralmasına neden olmaktadır. Atropin asetil kolinin kompetitif antagonistidir ve bronş düz kaslarında relaksasyona, böylece bronkodilatasyona neden olur. Atropinin hayvanlarda toz, histamin ve öksürük refleksi ile oluşan bronş spazmını da inhibe ettiği gösterilmiştir.

Atropin (dl hyoscyamine), bir bitkisel alkaloiddir ve "atropa belladonna" ile "datura stramonium" içinde bulunur. Çok uzun yıllardan beri hava yolu obstrüksiyonu tedavisinde kullanılır. Antagonize ettiği muskarinik, kolinerjik reseptörler, bronş düz kaslarından başka gastrointestinal kanalda ve birçok salgı bezinde bulunurlar. Muskarinik reseptörler ayrıca gözde pupilla konstriksiyonunda, kalp hızı ve iletiminin kontrolünde da rol oynarlar.

Oral yol ile alınan atropinin % 15-50'sinin değişmeden 12 saat içinde idrarla atılması ve selektif bileşiklerinin bulunmaması nedeniyle oral yol ile kullanım henüz söz konusu değildir. Yeni bulunan ipratropium bromid ve oksitropium bromid etkili birer bronkodilatatördürler. İnhalasyon yolu ile kullanılırlar. Özellikle sempatikomimetiklere zayıf yanıt veren hastalarda daha etkili oldukları bildirilmektedir.

Halen astmanın uzun süreli tedavisinde antikolinerjik ilaçlar olarak sadece ipratropium ve oksitropium kullanılmaktadır. İnhalasyon yolu ile verilen bu ilaçlar oral yol ile etkisizdirler. İpratropium dozu ölçülü-basınçlı bir inhalatör ile 60-80 mikrogramlık dozlarda günde 4 defa inhale ettirilir. Bu şekilde elde edilen etki sempatikomimetik ilaçlarla elde edilenin aynısı veya biraz daha azıdır. Etki beta-agonist ilaçlardan biraz yavaş başlar, 15-30 dakikada ye-

terli bronkodilatasyon sağlanır, 2 saat sonra antikolinergik ajan kullanılması önerilmektedir. İpratropium bromidin, akut şiddetli astma krizinde nebulizör içinde kullanılmak üzere hazırlanmış solüsyonları da bulunmaktadır.

Aşağıda buraya kadar anlattığımız bronkodilatatör ilaçların, antijenle karşılaşıldıktan sonra bronşial reaksiyon üzerindeki etkileri gösterilmektedir:

İlaçlar	Çabuk Reaksiyon	Geç Reaksiyon
Beta agonistler	xxx	-
Metilksantinler	x	xx
Antikolinergikler	x	-

Bronkodilatatör İlaçların Dozları

Tablo III, IV ve V'de beta-2 agonist ilaçların ülkemizde bulunabilen preparatlarının inhalasyon, oral ve parenteral kullanımda önerilen dozları gösterilmiştir. Bu dozlar erişkinlere yöneliktir. Uzun süreli tedavide her hasta için farklı dozlar gerekebilir. Bu nedenle en fazla yararı elde edebilmek için idame tedavisinde dozlar ve kullanma sıklığı her hasta için ayrı ayrı düzenlenmelidir.

Tablo III

İnhalasyon Yolu İle Kullanılan Beta-2 Agonist İlaçlardan Ülkemizde Bulunabilenlerin Önerilen Dozları

İlaç Adı	Şekli	İçerdiği İlaç Miktarı	Önerilen Doz
Orciprenaline sulphate (Alupent)	Aerosol	750 mikrog/puff	750-1500 mikrog günde 4-6 defa
Salbutamol (Ventolin)	Aerosol	100 mikrog/puff	200 mikrog günde 3-4 defa
	Rotacaps	200, 400 mikrog/caps	400 mikrog günde 3-4 defa
	Respiratör solüsyonu	5 mg/ml	2.5-5 mg (% 0.1 veya 0.2 oranında sulandırılır)
	Nebülizör solüsyonu	2.5 mg/2.5 ml	günde 3-4 defa
Terbutalin sulphate (Bricanyl)	Aerosol	250 mikrog/puff	250-500 mikrog günde 3-4 defa
	Nebülizör solüsyonu	2.5 mg/ml ve 10 mg/ml	2.5-10 mg sulandırılır, günde 3-4 kez

Tablo IV**Oral Yol ile Kullanılan Beta-Agonistlerin Dozları**

İlaç Adı	Şekli	İçerdiği İlaç Miktarı	Önerilen Doz
Orciprenaline sulphate (Alupent)	Tablet	20 mg	20 mg günde 3-4 defa
Salbutamol (Ventolin)	Tablet	2 mg, 4 mg	2-4 mg günde 3-4 defa
(Salbutol) (Volmax)	Uzun etkili tablet	8 mg	8 mg, geceleri veya günde 2 kez
Terbutaline sulphate (Bricanyl)	Tablet	5 mg	5 mg, günde 2-3 kez
	Uzun etkili tablet	7.5 mg	7.5 mg, geceleri veya günde 2 kez

Tablo V**Parenteral Kullanılan Beta 2-Agonistlerin Dozları**

İlaç Adı	Şekli	İçerdiği İlaç	Önerilen Doz
Orciprenaline sulphate (Alupent)	Ampul	0.5 mg/ml	Derin I.M. enjeksiyonla 500 mikrog, gerekirse 30 dak. sonra tekrarlanır.
Salbutamol (Ventolin)	Ampul	I.V., I.M., Sc enjeksiyon için, 0.5 mg/ml ve 50 mikrog/ml	500 mikrog veya 8 mikrog/kg. Gerekirse 4 saatte bir i.m. veya sc olarak tekrar edilir.
	1 mg/ml	I.V. infüzyon doz için 1 mg/ml, uygun dilüsyon şeklindedir.	3-20 mikrog/dak. doz yanıtı göre düzenlenir.
Terbutaline sulphate (Bricanyl)	Ampul	0.5 mg/ml	i.m., SC veya yavaş I.V. enjeksiyonla 250-500 mikrog. Gerekirse 6 saatte bir tekrarlanır. Sürekli I.V. infüzyon için 1.5-5 mikrog/dakika. Doz, yanıtı göre düzenlenir.

Tablo VI
Teofillin ve Aminofillinin Dozları

İlaç Adı	Şekli	İçerdiği İlaç	Önerilen Doz
Theophylline	Tablet	1-4 mg/kg, günde 3-4 defa, klinik yanıt ve plazma düzeyine göre verilir.	Uzun etkili preparatlara kıyasla daha az kullanışlıdır.
	Uzun etkili tablet veya kapsül	Düşük dozla başlanır (örn. günde 2 defa 4 mg/kg), klinik yanıt ve plazma düzeyine göre ayarlanır.	225 mg aminofilin 200 mg teofiline eşittir. Yavaş etkili preparatlar günde 2 defa verilir, nokturnal astma tedavisinde de yararlıdır.
Aminophylline	Uzun etkili tablet	Düşük dozla başlanır (örn. günde 2 defa 4 mg/kg), klinik yanıt ve plazma düzeyine göre ayarlanır.	225 mg aminofilin 200 mg teofiline eşittir. Yavaş etkili preparatlar günde 2 defa verilir, nokturnal astma tedavisinde de yararlıdır.
	Ampul 25 mg/ml ve 250 mg/ml	İlk 15 dak. 5-6 mg/kg I.V., sonra 0.5 mg/kg/saat infüzyon. Plazma düzeyi bakılmıyorsa 24 saatte 1 gr'ı geçmeyecek.	Hasta oral teofilin alıyorsa yükleme dozu verilmez, teofilin klirensini azaltan durumlarda idame dozu azaltılır. Plazma teofilin konsantrasyon ölçümü önerilir.

En sık kullanılan antikolinergik ajan olan ipratropium bromide'nin dozu-na göre bronkodilatasyonunun da derecesi değişmektedir. Genellikle 80 mcg dolayında bir doz ile maksimum bronkodilatasyon elde edilebilmekte ve 6 saat sürmektedir. İnhalerleri her püskürtüşte 20 mikrogram ilaç vermekte ve 6 saatte bir 4-6 püskürtme yeterli olmaktadır.

İNHALASYON CİHAZLARI

Bu bölümde bronkodilatatör ilaçların en yaygın kullanma şekli olan inhalasyon cihazları tanıtılacaktır.

Basıncılı ve doz ayarlı inhalerler en çok kullanılan aygıtlardır. Tek önemli dezavantajı hastanın bir miktar becerisini gerektirmesidir. Basıncılı ve

dozu ayarlı inhalerin kullanımında dikkat edilecek noktalar şunlardır:

* Ağıza gelecek olan uçtaki kapak çıkarıldıktan sonra alet iyice çalkalanacak.

* Hasta nefesini yavaşça dışarı verdikten sonra inhalerin ağızlık kısmı dudakların arasına Resim 1'de olduğu gibi yerleştirilecek. Hasta, arzu ederse, ağızını kapatmadan ve inhaleri biraz uzakta tutarak da kullanılabilir (Resim 2). Bu ikinci uygulama şeklinde akciğerlere daha fazla aerosol gittiği bildirilmektedir.

* Yavaşça nefes olmaya başlarken nebülizörün tepesine basılıp alet çalıştırılacak ve akciğerler doluncaya kadar devam edecek olan nefes alma işlemi ile aletten çıkmış olan aerosoller solunum yoluna taşınmış olacak.

* Nefes alma işle bittikten sonra hasta soluğunu mümkünse 10 saniye kadar tutacak ve sonra dışarı salacak.

* Hekim gerek görüyorsa, aynı işlemleri 1-2 dakika sonra tekrarlayacak.

Basıncılı aerosollerin kullanımında yukarıdaki özelliklere dikkat edilmesi ve yeterli bir inspiratuvar hava akımı gerektiği için inhalasyon işlemi basitleştiren aletler geliştirilmiştir. Örneğin hastanın soluk alması üzerine bir tetik mekanizması ile çalışmaya başlayan ve her seferinde tek doz ilaç veren aletler geliştirilmiştir.

Hastanın uyumunu daha da kolaylaştırmak için hava hazneleri geliştirilmiştir. Resim 3'de görüldüğü gibi aerosol önce hava haznesinin içine boşalmakta ve bu şekilde tanecikler hem hızları azalmış hem de taşıyıcı gazın buharlaşması ile çapları küçülmüş olarak orofarinkse ulaşmaktadır. Bu şekilde bir taraftan da küçük hava yollarına daha iyi penetrasyonları sağlanmaktadır.

Hava hazneleri (spacer) ile kooperasyon gereği tamamen ortadan kaldırılmıştır. Bunlar ventilasyon fonksiyonları zayıf olan hastalar için özellikle çok faydalıdır.

Hava haznelerinin (örneğin Volumatic) avantajları şunlardır:

- * Koordinasyon gerektirmezler,
- * Trakeobronşiyal ağaca daha fazla ilaç gider,
- * Ağız ve farinkste daha az ilaç birikir,
- * Hastaya daha az miktarda taşıyıcı gaz verilmiş olur,
- * Akut astmada olduğu gibi yüksek doz tedavisinde kullanılabilir.

Hava haznelerinin dezavantajı ise cepte veya el çantasında taşınmayacak kadar büyük olmalarıdır.

Yine bu grupta kullanılan cihazlardan birisi de kuru toz inhalerlerdir (Resim 4-6). Toz inhalerlerin avantajları şunlardır:

- * Koordinasyon ihtiyacı çok azaltılmıştır.
- * Bazen hastaya zararlı olabilen, fakat özellikle toplum sağlığında zararlı kabul edilen freon'lar gibi taşıyıcı gazlar bu cihazda yoktur.
- * Bu yol ile büyük miktarlarda ilaç kullanılabilir.

Dezavantajları ise şöyledir:

- * Hastanın yeterli inspiratuvar hava akımı olmalıdır.
- * Toz kapsüllerinin kuru halde saklanmasına dikkat edilmelidir.
- * Artritli veya görme bozukluğu olan hastalar, biraz incelik isteyen bu ilacı kullanamayabilirler. Ayrıca inhaleler toz ile tıkanabilirler ve sık sık temizlenmeleri gerekir.

Diğer bir inhalasyon cihazı türü de nebulizörlerdir. Geçtiğimiz 10 yıl içinde astımlı hastaların hem hastane hem de ev tedavilerinde sıklıkla kullanılmışlardır. Nebulizörler hava veya oksijen jet akımı ile bir solüsyonu aerosol haline getiren cihazlardır (jet nebulizörleri). İlaç hastaya bir ağızlık yahut yüz maskesi aracılığı ile verilebilir.

Nebulizörün avantajları:

- * Hastanın çok az kooperasyonunu gerektirdikleri için küçük çocuklarda, ventilasyon kapasitesi çok düşük olan hastalarda ve basınçlı inhaleleri kullanmayı beceremeyen kişilerde yararlıdır.

- * İhtiyaca uygun dozlarda biraraya getirilmiş iki veya daha fazla ilaç aynı anda hastaya verilebilir.

- * Diğer aerosollerin tedavide yetersiz olduğu durumlarda bronkodilatör ilaçların çok büyük dozları kolaylıkla verilebilir.

Nebulizörlerin dezavantajları:

- * Kolayca taşınmazlar.

- * Hasta veya bir yakını ilaç solüsyonunu doğru olarak hazırlamasını öğrenmeli ve yanlış doz vermekten dikkatle kaçınmalıdır.

- * Nebulizör sık sık temizlenmeli, sterilize edilmeli, kompresörün bakımı düzenli olarak yapılmalıdır.

- * Hastanın nebulizörüne aşırı güvenmesi, akut, şiddetli astım krizlerinde gerekli olabilecek daha enerjik bir tedavinin gecikmesine yolaçabilir.

Bird ventilatörü gibi basınç devreli ventilatörler ile de bronkodilatör respiratuvar solüsyonları verilebilir. Böyle intermittant pozitif basınçlı solüsyonum (IPPV) cihazları ile, hava veya oksijen akımı kullanarak, bir ağızlık veya yüz maskesi aracılığı ile, nebulize solüsyon hastaya verilebilir. Avantaj ve dezavantajları nebulizörlerin yukarıda bahsettiğimiz özelliklerine benzer. Ekspirasyon sırasında ilacın boşa harcanmaması bir üstünlüğüdür.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Shoat,B., Volovitz,B., Varsano,I.: Induction of suppressor T cells in asthmatic children by theophylline treatment. Clin Allergy, 1983; 13: 487.
2. Tashkin,D.P. ve ark.: Subsensitization of beta-adrenoreceptors in airways and lymphocytes of healthy an asthmatic subjets. Am Rev Resp Dis, 1982; 125: 185.
3. Weinberger,M., Hendeles,L.: Slow release theophylline rationale and basis for product selection. New Engl J Med, 1983; 308: 760.
4. Advances in Oral Asthma Therapy. A symposium report, held at Lousanne, June 5, 1987. Royal Society of Medicine Services Lmt, pp.4-8.
5. Weinberger,M.: The value of theophylline for Asthma. Ann Allergy, 1989; 63: 1-3.
6. Barker,A.F.: Strategies in Managing Asthma. West J Med 1989; 150: 303-308.
7. Summers,R., Smith,L.: Asthma management. New Perspectives, improved options. Postgrad Med 1984; 76: 209-221.
8. Jansen,C.: Bronchodilating drugs in the treatment of acute and nocturnal asthma. Acta Universitatis Upsaliensis, Uppsala 1989; 12-23.
9. Clark,T.J.H., Cochrone,G.M.: Bronchodilator therapy. The Basis of Asthma and Chronic Obstructive Airway Disease Management. ADIS Press Lmt. USA, UK, Japan, Hong Kong, Australia, New Zealand, 1984; pp.17-188.



RESİM 1: İnhaler'in (spray) kapağını çıkararak iyice çalkalayınız. İnhaler'in ağza girecek kısmını dudaklarınız arasında sıkıca tutunuz.



RESİM 2: Eğer arzu edilirse inhaler ağız kapatılmadan biraz uzakta tutularak da uygulanabilir. Ekspirasyon yaptıktan sonra derin bir inspirasyon yaparken ilacı püskürtünüz. İnhaler'i içinize çektikten sonra 10 saniye veya daha uzun süre nefesinizi içinizde tutunuz. Eğer iki kez uygulamanız gerekiyorsa ikinci püskürtmeyi bir dakika sonra yapınız.



RESİM 3: HAVA HAZNELERİNİN (Volumatic) KULLANIMI: Aletin iki bölümünü birleştiriniz. Ölçülü dozlu İnhaler’i Volumatic’in giriş boşluğuna yerleştirdikten sonra aletin ağza girecek kısmını dudaklarınız arasında sıkıca tutunuz. Aleti yere paralel tutarak, resimde görüldüğü gibi, işaret parmağı ile İnhaler’i kavrayınız. Nefesinizi dışarı vererek İnhaler’e basıp ilacı aletin içine püskürtünüz. Daha sonra ağızdan yavaş ve derin soluk alarak nefesinizi 10 saniye içinde tutunuz. 10 saniye sonra soluğunuzu yavaşça burundan dışarı veriniz.



RESİM 4: ROTAHALER’İN KULLANILIŞI: Bronkodilatör ilaç kapsülünü üstündeki boşluktan aletin içine yerleştiriniz. Daha sonra bastırarak kapsülü deliniz.



RESİM 5: ROTAHALER'İN KULLANILIŞI: Aletin içinden derin bir soluk alarak toz halindeki ilacı içinize çekiniz.



RESİM 6: DİSKHALER'İN KULLANILIŞI: Üzerinde tabletler bulunan diski aletin içine yerleştiriniz. Aletin arka bölümünü kaldırarak tabletlerden birini deliniz. Aletin içinden soluyarak toz halindeki ilacı içinize çekiniz.

ASTMADA KORTİKOSTEROİDLER

Dr.Müzeyyen Erk

Kortizon ilk kez 1935'de Kendall ve arkadaşları tarafından izole edildi. Klinikte kullanılması ise, bundan yaklaşık kırk yıl önce Hench ve arkadaşları tarafından romatoid artritli bir kadın hastaya verilmesi ile oldu. Sonuç çok başarılı idi, fakat kısa sürede ilacın bazı yan etkilerinin de olduğu anlaşıldı. Antiinflamatuvar etkisinden yararlanan ilk kortikosteroid olan kortizondan sonra kortizolün birçok sentetik analogu elde edilmiştir. Kortizol, bütün kortikosteroidlerin prototipi ve organizmada etkin olan hormondur. Organizmada, kortikosteroidlerin biyosentezi için kolesterol zorunlu maddedir. Bir seri reaksiyonla kolesterolden pregnandon oluşur .Bundan progesteron ve sonra da kortizol ortaya çıkar. Kortizol 21 karbon atomlu bir maddedir. Dolaşımdaki kortizolün % 95'i plazma proteinlerine bağlanmış olarak bulunur. Özellikle de transkortin adı verilen, spesifik olarak kortikosteroidi bağlayan globulin ile birleşir. Kortizolün sentetik analogları olan prednizolon, metilprednizolon, triamsinolon, deksametason gibi maddeler, kortizolün transkortine bağlanma yeri ile kompetisyona girmezler ve dolayısı ile dokulara kortizolden daha iyi diffüze olurlar.

Kortizol ve bunun sentetik analoglarına glukokortikoidler de denir. Bu terim, bu maddelerin biyokimyasal etkilerini de belirlemektedir.

Kortikosteroidlerin organizmada birçok sistem üzerine etkileri vardır. Karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmasına; elektrolit ve sıvı balanslarına etki ederler. Kardiyovasküler sistem, böbrekler, iskelet kasları, sinir sistemi ve diğer birçok organ ve doku üzerine etkili olurlar.

Astma tedavisinde kortizon ilk kez 1949 da kullanılmış ve 4-48 saatte, krizin dramatik bir iyileşme gösterdiği saptanmıştır.

Kortikosteroidlerin Temel Yapısı

Kortikosteroidler 21 karbon molekülünden oluşan, değişik yan gruplar içeren bir siklopentanofenantren halkasından ibarettirler. Formülündeki bazı değişiklikler sonucunda mineralokortikoid ve glukokortikoid özelliklerinde değişiklikler meydana gelir. Bu moleküler değişiklikler aynı zamanda absorpsiyon, distribüsyon ve metabolizmasını da etkiler. Kortizonun antiinflamatuar etkisi kadar sodyum tutucu etkisi de ön plandadır. Oysa bugün için elektrolitler üzerindeki etkisi fazla olmayan birçok kortikosteroid bileşiği vardır. Fakat bütün bileşiklerde antiinflamatuar etki ile karbonhidrat ve protein metabolizmaları üzerine olan etkiler paraleldir. Muhtemelen, antiinflamatuar ve metabolik etkiler aynı reseptörler aracılığı ile yürütülmektedir. Sonuç olarak glukokortikoid etkisi olanlar yani öncelikle karbonhidrat metabolizmasını etkileyenler, yüksek antiinflamatuar etkiye sahiptir. Mineralokortikoid deriveler antiinflamatuar aktiviteye sahip değildir. Steroid halkasındaki yapısal değişikliklerle kortikosteroid bileşiklerindeki etki farklılıklarına örnek olarak şunları göstermek mümkündür. Kortizon ve prednisolonda 11.C atomunda keton grubu vardır. Bunlar organizmaya alınıp karaciğerde hidrosilleninceye kadar inaktiftirler. Prednisolon, C 1 ve C 2'de çift bağ içerir ve diğerlerine göre daha güçlüdür, daha az sodyum retansiyonu yapar. Deksametazon, C 9'da florid ve C 16'da metil içerir, öncekilerden daha güçlüdür ve tuz retansiyonu yapmaz. Beklametazon dipropiyonat ise C 11 ve C 21'de ester bağı içerir, böylelikle yerel etkisi diğerlerinden çok fazladır. Klinik kullanımdaki muhtelif kortikosteroidlerin antiinflamatuar etkileri, sodyum retansiyonu etkileri ve plazma yarı ömürleri Tablo I'de birbirleri ile kıyaslanarak gösterilmiştir.

Tablo I

Bazı Sistemik Kortikosteroidlerin Özelliklerinin Kıyaslanması

Bileşik	Eşdeğer Etki Gösteren Doz (mg)	Antiinflamatuar Etki	Sodyum Tutucu Etki	Biyolojik Yarı Ömür (saat)
Hidrokortizon	20	1	1	8-12
Prednisolon	5	4	0.25	18-36
Metilprednisolon	4	5		18-36
Triamsinolon	4	5		18-36
Deksametazon	0.75	25		36-54

Kortikosteroidlerin Hücre Düzeyindeki Etki Mekanizması

Yapılan birçok araştırma sonucunda moleküler düzeyde kortikosteroidlerin iki farklı yoldan etki gösterebildikleri düşünülmektedir:

1- Spesifik etki (veya nükleer yol): Bu mekanizmaya göre kortikosteroidler hücre membranını pasif diffüzyon ile geçer ve sitoplazmada, solübl bir sitoplazmik protein olan spesifik reseptörle birleşir. Kortikosteroid-reseptör kompleksi hücrenin nukleusuna taşınır ve burada nükleer kromatindeki (DNA molekülü) spesifik yerine bağlanır. Burada mRNA yapılır. mRNA nukleusu bırakır. Sitoplazmada polisomal apparatus (ribozom) ile birleşir. Ribozom tarafından bazı yeni proteinlerin sentezi başlar. İşte bu yeni sentez edilen proteinler hücredeki fosfolipaz A2'nin inhibisyonunu sağlar. Bu proteinlerden bir tanesi makrokortin olup, molekül ağırlığı 15.000, aside dirençli, proteaza duyarlı, ısıya dirençli bir maddedir. Diğer lipomodulin adı verilen proteindir ve bunun da molekül ağırlığı 40.000 olarak saptanmıştır. Lipomodulin ve makrokortin fosfolipaz A2'yi inhibe ederek araşidonik asitten lökotrienler, tromboksan, prostaglandinler ve benzeri metabolitlerin meydana gelmesini önlerler.

2- Non-spesifik etki (non-nükleer yol): Kortikosteroidin target hücreye girmesinden sonra spesifik proteinlerin (lipomodulin, makrokortin) sentezi ve bunların araşidonik asit metabolitlerini engellemesi bir sürü hücre içi biyokimyasal olayları gerektirir. Bu olaylar invivo olarak saatler süren bir zaman diliminde olabilmektedir. Bu durum kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkilerini açıklarsa da, bazı kortikosteroid etkilerini açıklaması mümkün değildir. Örneğin, endotelyumdan prostaglandin salınmasının kortikosteroidlerle inhibe edilmesi birkaç dakika zarfında olabilmektedir. Bu açıdan yapılan incelemeler sonunda kortikosteroidlerin non-spesifik etki ile hücre membranından kalsiyum akışını engellediği veya protein fosforilasyonuna etki ettiği düşünülmüştür.

Sonuç olarak kortikosteroidler hücre düzeyindeki bu etkileri aracılığı ile lökotrienlerin, prostaglandinlerin sentezini engellerler, nötrofil ve eozinofil kemotaksisini önlerler.

Kortikosteroidlerin Astmadaki Rolü

Kortikosteroidler değişik dokulara diffüze olarak, yukarıda açıklanan mekanizmalar aracılığı ile çeşitli hücresel fonksiyonlara etkili olabilmektedir. Kortikosteroidlerin astmadaki etkileri de bu mekanizmalar aracılığı ile meydana gelmektedir ve astmada tedavi edici etkileri başlıca şu şekildedir:

- 1- Enflamasyonu baskılamak
- 2- Sempatik sinir sistemi fonksiyonlarına, özellikle de beta reseptör

stimülasyonuna yardımcı olmak.

1- Enflamasyonun Baskılanması: Kortikosteroidler gerek immüno-
lojik gerekse non-immünolojik stimulus sonucu ortaya çıkan cevabı inhibe
ederler. Bunu aşağıdaki yollardan yaparlar:

a) Akut enflamasyona eşlik eden kapiller vazodilatasyonu inhibe
edip, mikrosirkülasyonun bütünlüğünü sağlarlar. Histamin, bradikinin gibi
maddelerle kontraksiyon gösteren endotel hücrelerinin, kontraksiyonunu
engeller, keza prostaglandinlerin etkisi ile artan vazodilatasyonu azaltırlar.
Sonuç olarak enflamasyon bölgesine sıvı ve protein çıkışı azalar, bronş du-
varındaki ödem azalmış olur.

b) Kortikosteroidler, iltihap bölgesine lökosit akümüasyonunu en-
gellerler. Nötrofil kemotaksisi azalır, nötrofil ve monositlerin migrasyonu inhi-
be edilir. Kortikosteroid uygulamasını takiben, nötrofil lökositozu görülür, fa-
kat sirkülasyondaki eozinofil, lenfosit ve monositlerin sayısında belirgin
düşme olur. Bu durum muhtemelen hücrelerin diğer vücut kompartmanları-
na redistribüsyonu ile ilgilidir. Mevcut gözlemlere göre kortikosteroidler
nötrofil fonksiyonlarını inhibe etmemekte fakat enflamasyon bölgesine birik-
mesini inhibe etmekte, ayrıca nötrofil ile endotel hücreler arasındaki etki-
leşimi engellemektedir. Diğer taraftan, monositopeni dolayısıyla enflamas-
yon bölgesine monosit akımının engellenmiş olması antiinflamatuvar etkinin
bir parçasını teşkil eder. Makrofajların plazmasında fazla miktarda bulunan
fosfolipaz A2'nin inhibisyonu ile araşidonik asit metabolitlerinin yapımı en-
gellenmiş olur. Bu metabolitler enflamasyonun ilerlemesinde ve hücre fonk-
siyonlarının ayarlanmasında önemli etkilere sahiptirler.

c) Antijen-antikor beraberliği ve spesifik antikor yapımı kortikoste-
roidler tarafından engellenmez, fakat antijen antikor birleşmesini izleyen ilti-
habi cevap kortikosteroidler tarafından engellenir.

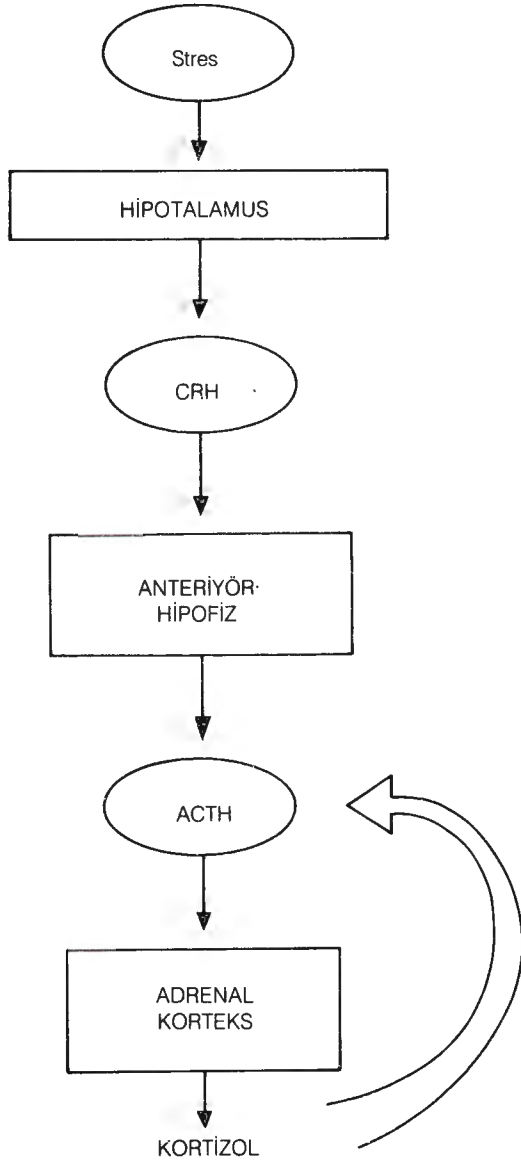
d) Kortikosteroidlerin etkilerinden biri de lizozomların stabil kal-
malarını sağlayarak, lizozomal enzimlerin salgılanmasına engel olmaktır.

2- Beta-adrenerjik Reseptörlerin Fonksiyonlarını Kolaylaştırıcı Etki: Kortikosteroidlerin, sempatik sinir sistemi fonksiyonlarını kolay-
laştırdığı deneysel koşullarda kanıtlanmıştır. Keza izole bronş düz kası pre-
paratlarında katekolaminlerin ve hidrokortizonun sinerjik etki gösterdiği sap-
tanmıştır. Bu etki klinik koşullarda da geçerlidir. Astma krizinde inhalasyon
yolu ile verilen semptomimetiklerin etkilerini artırıcı veya kolaylaştırıcı bir
fonksiyona da sahiptir.

Sistemik Olarak Kullanılan Kortikosteroidlerin Yan Etkileri

Kortikosteroidlerin tedavideki faydalarının yanısıra özellikle uzun süreli kullanımda karşılaşılan ciddi komplikasyonları vardır. Günümüzde minimal metabolik yan etkiye sahip, buna karşılık yeterli terapötik etki gösterebilen birçok sentetik steroid preparatları vardır. Buna rağmen uzun süreli ve hergün kullanıldığında komplikasyonlara rastlanabilir. Sürekli sistemik tedavide en ciddi komplikasyon, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının süpresyonudur. Bu komplikasyon, yarı ömrü kısa olan bir kortikosteroid kullanılarak azaltılabilir. Astmada prednizon ya da prednizolon kullanılmasının temel nedenlerinden birisi de budur. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının süpresyonunu minimal düzeyde tutmak amacı ile bir başka yaklaşım prednizonun tek dozda ve sabahları verilmesidir. Bu süpresyonu yapabilen minimal doz ve süreyi saptamak oldukça zordur. Fakat bir haftadan fazla bir sürede ve günde 30 mg'ın üzerinde prednizon alan bir kişide hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının süpresyonu olduğu kabul edilebilir. Uzun süreli tedavilerde süpresyon bir yıl bile sebat edebilir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı bir nöroendokrin sistemdir. Bu sistemin ana fonksiyonu adrenokortikal hormonların yapımı ve adrenal steroidlerinin salgılanma hızı ile kan düzeyinin uygun miktarlarda tutulmasıdır.

Steroidler üç gruba ayrılırlar: Mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve androjenler. Ana mineralokortikoid aldosterondur ve diğer iki grubun aksine sekresyonu hipotalamik nöroendokrin sistemden bağımsızdır, renin-angiotensin sistemi ve doku potasyum düzeyi ile kontrol edilir. En önemli glukokortikoid hormon ise kortizoldür. Bu adrenal androjenlerle birlikte, anterior hipofizden çıkan ACTH (kortikotropin)'in kontrolü ile sağlanır. ACTH, bu steroidlerin yapıma ve salgılanma hızını değiştirebilen tek ajandır. Aldosteronun kontrolünde ise çok az rol oynar. ACTH anterior hipofizdeki hücrelerden salgılanır, periferik kanlı adrenal kortekse ulaşır. ACTH'nın salgılanması hipotalamustan gelen uyarıya bağlıdır. Bu uyarı ise hipotalamusta yapılan CRH (Corticotrophin releasing hormone) ile sağlanır. Hipotalamus-hipofiz sistemi kortizolün kan düzeyindeki değişikliklere duyarlıdır. Kan kortizolü düşerse, ACTH salgılanması artar ve kortizol yapımı artırılmış olur. Tersine, kan kortizolü artarsa ACTH yapımı azalır ve kortizol seviyesi normale döner (Şekil 1). Bu sistem doğal steroidlere olduğu kadar, prednizolon, betameta-zon veya benzeri sentetik kortikosteroidlere de aynı cevabı verir, yani kortikosteroidlerle tedavi sırasında hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı inhibe olur. Kan kortizol düzeyi gece ve gündüz önemli farklılıklar gösterir, Sabah erken saatlerde (6.00 civarı) maksimum düzeyde bulunur, gün boyunca azalır. CRH ve ACTH'nın salgılanmaları epizodik biçimde olduğundan, adrenalın



Şekil 1- Hipotalamus hipofiz-adrenal aksının şematik anlatımı.

kortizol salgılanması da epizodiktir. Bu diurnal ritim için her gün tekrarlanır. Uyku-uyanıklık ritminin değişmesi gibi bazı etkilerle de kolayca bozulur. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının süpresyonu, kortikosteroid tedavinin sabah erken verilmesi ile minimuma indirilebilir. Prednisolon gibi yarıömrü kısa olan kortikosteroidlerle tedavide, ACTH sekresyonu ve doğal glukokortikoidlerin yapımı üzerindeki süpresyon akşam üzeri geçmiş olur. Böylece bir sonraki doz verilmeden önce adrenal korteksin fonksiyonları doğal haline dönebilir. Gün içinde daha geç verilen kortikosteroidin endojen kortizol yapımı üzerindeki süpresyon etkisi sabah erken verileden daha fazla olacaktır. Dekametazon gibi uzun etkili bir kortikosteroid sabah verilse bile adrenal süpresyonu etkisi 14 saatten fazla olur. Eğer aynı dozda fakat gece yarısı verilirse baskılayıcı etki 24 saat veya daha uzun sürer. Kortikosteroid tedavi sırasında oluşacak süpresyon ve adrenal atrofisi tedavinin dozuna ve süresine bağlıdır. Tedaviye başladıktan birkaç gün sonra hipotalamus-hipofiz-adrenal fonksiyonlarında küçük anormallikler saptanabilir. Tedavi kısa sürerse bunlar hızla normale döner. Günde 40 mg prednizolon ile 3 hafta sürdürülen tedavi sonunda bazal plazma kortizol düzeyi ve tetracosactrin (sentetik ACTH) uygulanmasına cevap baskılanmış durumdadır fakat üç gün içinde normale döner. Fakat aylarca süren sistemik tedavilerde hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının baskılanması kaçınılmaz olduğundan çok dikkatli olmak gerekir. Seyrek de olsa bazı kronik astmatiklerde ekzaserbasyonları önleyebilmek için sürekli kullanmak gerekebilir. Bu durumda yan etkiler açısından daha emniyetli olan yol gūnaşırı uygulanmalıdır.

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının baskılanması dışında kortikosteroidlerin sistemik yoldan kullanılmalarında en sık rastlanan ve önemli olan diğer yan etkiler şunlardır:

- 1- Kan-iskelet sistemi: Osteoporoz, kemiklerde aseptik nekroz, myopati,
- 2- Endokrin sistem: Adrenal süpresyon, çocuklarda büyüme yetersizliği,
- 3- Dolaşım sistemi: Sodyum ve sıvı retansiyonu, hipertansiyon, hipopotasemi,
- 4- Metabolik etkiler: "Buffalo hump" tipi obezite, aydede yüzü, diyabetes mellitus,
- 5- Gastrointestinal sistem: Peptik ülser,
- 6- Oküler etki: Posterior subkapsüler katarakt,
- 7- Sinir sistemi: Psikiyatrik bozukluk,
- 8- Diğer etkiler: Subkütan dokuların atrofisi, yara iyileşmesinde gecikme, oportünistik enfeksiyonların ortaya çıkması.

Astmada Sistemik Kortikosteroidlerin Uygulanması

Astma, bronş düz kasında spazm ve bronş duvarlarında enflamatuvar reaksiyonun bulunduğu reversibl solunum yolu obstrüksiyonu olarak tanımlanabilir. Kortikosteroidler söz konusu enflamasyonu azaltır ve engellerler, ayrıca beta-agonistlerin bronkodilatatör etkisini potansiyalize ederler. Sistemik kortikosteroidler bazı koşullarda astmada gereklidir. Bu koşullar, akut ve şiddetli bir astma nöbeti, bulguların kötüye gittiği kronik astmadır.

Astma nöbetinin ağır olduğu olgularda acil tedavide kortikosteroidler mutlaka sistemik olarak uygulanır. Böyle ağır bir nöbette, mukus tıkaçları nedeni ile inhalasyon steroidleri yeterli olmamaktadır. Ağır bir astma nöbetinin klinik ve laboratuvar kriterleri; siyanoz, takipne, taşikardi, pulsus paradoksus, Hoover işareti, yaygın, şiddetli wheezing ya da sessiz akciğer (mukus tıkaçları nedeni ile), 100 l/d'dan az PEF, 1000 ml'den az FEV₁, 60 mmHg'dan az PaO₂, normokarbi veya hiperkarbidir. Bu bulgular enerjik bir tedaviyi ve hospitalizasyonu gerektirir. Böyle olgularda tercih edilen, çabuk etki etmesi nedeni ile hidrokortizondur veya bunun yerine eşdeğer miktarda prednizolon veya metilprednizolon olabilir. IV yoldan 100 mg veya 200 mg bolus tarzında başlanır ve 4-6 saatlik aralıklarla 4 mg/kg dozda uygulamaya devam edilir. Diğer tedavi elemanları ile birlikte (bronkodilatatör, O₂, humidifikasyon vb) hastaların semptomları birkaç saat sonra gerilemeye başlar ve hasta ilk 24 saat içinde rahatlar. Aksi takdirde, aynı dozda hidrokortizona sonraki günlerde de devam edilir. Hastanın bulguları düzeldikten sonra oral bir kortikosteroid ile (genellikle prednizolon) tedavi sürdürülür: Tercihan sabah tek dozda 40-60 mg olarak devam edilir. Bu şekilde ortalama bir hafta izlenip daha sonra hastanın durumuna göre 1 ila 2 hafta sonra sonlandırılacak şekilde azaltılır. Teorik olarak metilprednisolon, prednisolona göre daha az sıvı retansiyonuna neden olur. Bu, yaşlı astmalılarda önemlidir. Fakat bu farklılığı kanıtlayan klinik veriler fazla değildir.

Kronik astmalılarda sürekli bronkodilatatör tedavi ile beraberindeki bazı prevantif ilaçlara rağmen zaman zaman semptomlar kötüleşecektir. Buna neden genellikle solunum sistemi enfeksiyonları veya fazla miktarda antijen ya da iritan partiküllere maruz kalmak olabilir. Bazen de nedenini anlamak mümkün olmayabilir. Böyle episodlarda tedaviye sistemik kortikosteroidlerin eklenmesi gerekir. Ayrıca semptomlar fazla ağırlaşmadan, epizodun hemen başında kortikosteroidleri kullanmak daha yararlı olur. Bu amaçla genellikle 40 mg/gün prednisolon (veya metil prednisolon) seçilir. Çocuktaki doz ise 0.5 mg/kg olarak ayarlanır. Oral kortikosteroidin ne kadar sürdürüleceği şüphesiz semptomlara göre düşünülecektir. Bazı klinikçiler günde ek doz 40 mg prednizolonu 1 hafta kullanıp kesmeyi önermektedirler. Bazıları

da bu süreden sonra üçer günlük basamaklarla 10 mg azaltarak kesmeyi tercih etmektedirler. Her iki tarzda da hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının önemli düzeyde süpresyona uğramadığı görülmüştür. Bu tip ekzaserbasyonlarda depo kortikosteroidlerin faydaları hakkında fazla klinik çalışma yoktur. Fakat oral ilaç kullanmakta düzensizlik gösterebilecek hastalarda bu yol tercih edilmektedir. Kronik astmatiklerde semptomlar oral kortikosteroidlerde kontrol altına alındıktan sonra inhalasyon steroidlerine geçmek tercih edilen yoldur. Çünkü kronik astmalılarda sık oral kortikosteroid kullanmak zorunda kalınması veya semptomları baskılayabilmek için uzun süre devamlı düşük dozda oral kortikosteroid kullanma gereği özellikle yaşlı hastalarda birçok sistemik komplikasyonu beraberinde getirecektir.

İNHALASYON YOLU İLE KULLANILAN KORTİKOSTEROİDLER

Çeşitli solunum sistemi hastalıklarında inhalasyon yoluyla tedavi Hippocrates zamanından beri uygulanmıştır. Son 20-25 yıldır astma tedavisinde birçok modern ilaç kullanıma girmiş ve bunların inhalasyon yolu ile uygulanması mümkün olmuştur. Astmada inhalasyon yolu ile uygulanabilen dört grup ilaç mevcuttur. Bunlar, beta agonistler, antikolinerjik preparatlar, sodyum kromoglikat ve kortikosteroidlerdir.

Yerel etkili prednizon analoglarının geliştirilmesi ile aerosol yoldan uygulanabilen ve astmanın modern tedavisinde çok önemli bir yer tutan ilaçlar elde edilmiştir.

İnhalasyon Steroidlerinin Farmakolojisi

İnhalasyon steroidlerinin düşük sistemik aktivitelerine nazaran oldukça yüksek yerel aktiviteleri vardır. Bu güçlü yerel aktivite için çok küçük miktarlar yeterli olur, dolayısıyla sistemik absorpsiyonun pek önemi yoktur. İnhal edilen ilacın bir kısmı yutulur. Yutulan kısım gastrointestinal traktustan absorbe olur, karaciğerde metabolizasyona uğrar ve safra aracılığı ile inaktif polar metabolitler biçiminde salgılanır. Sadece akciğere giren ilaç absorbe olarak kan dolaşımına karışır. Beklametazon dipropiyonat ile yapılan çalışmalarda total günlük doz 1500 mcg'a ulaşsa dahi adrenal süpresyonu belirtileri görülmemiştir. Tablo 2'de bazı inhalasyon kortikosteroidleri ve bunların yerel etkinlik düzeyleri görülmektedir. Bu etkinlik düzeyleri insan derisinde meydana getirdikleri vazokonstriksiyon gözönüne alınarak derecelendirilmiştir.

Tablo II**İnhalasyon Kortikosteroidler (Yerel Kortikosteroidler)**

Yerel Kortikosteroid	Etki Derecesi
Betametazon	0.8
Deksametazon	0.8
Beklometazon	0.8
Deksametazon izonikotinat	8.0
Triamsinolon asetonit	100
Beklametazon dipropiyonat	500

İnhalasyon Steroidlerinin Etkileri

Yerel kortikosteroidlerin uzun süreli uygulanmasında, dermal atrofi yapabilecekleri saptanmış olduğundan, bunların bronş mukozasındaki etkileri merak konusu olmuştur. Beklometazon dipropiyonat ile yapılan birçok araştırmada 3 yıl kadar uzun bir süre, devamlı uygulanmasına rağmen histolojik ve elektron mikroskop çalışmalarında bronş duvarı ve akciğerde doku değişikliği olmadığı saptanmıştır. Aynı şekilde nazal mukoza üzerinde de atrofi yapıcı etki görülmemiştir.

Yerel kortikosteroidler astmada geç astmatik reaksiyonu önlerler. Erken astmatik reaksiyon üzerindeki etkileri tam açık değildir. Geç astmatik reaksiyonu tek bir doz uygulama ile engelleyebilirler. Bazı çalışmalarda uzun süreli uygulamadan sonra erken astmatik reaksiyona da engel olabileceği söylenmiştir.

Metakolin gibi bir parasempatomimetik maddenin inhalasyonu ile oluşan bronş hiperreaktivitesi inhalasyon kortikosteroidleri ile önlenememektedir.

Sistemik kortikosteroidler periferik kanda T lenfositlerinin sayısını azaltır, fitohemaglütinine lenfositlerin proliferatif cevabını inhibe eder, total eozinofil sayısını azaltırlar. İnhalasyon steroidleri ise 400 mcg'lık günlük total dozda periferik kandaki lökositler ve lenfositlerin proliferatif fonksiyonları üzerinde bu tip etkiler göstermez. Fakat 500 mcg'ın üzerindeki dozlarda periferik kanda lenfosit ve eozinofil sayısını azaltırlar.

Egzersize bağlı bronkospazmı, yerel kortikosteroidler tek dozda engelleyememektedir. Fakat birkaç haftalık tedaviden sonra egzersize bağlı bronkospazma engel olabilmektedirler.

İnhalasyon Kortikosteroidlerin Yan Etkileri

Son yıllarda yapılan pek çok klinik gözlem sonunda inhalasyon steroidlerinin astma tedavisinde hem emniyetli hem de çok etkin oldukları kanıtlanmıştır. Buna rağmen, inhalasyon steroidlerinin seyrek de olsa önemli sayılan yan etkileri şunlardır:

- 1- Oral kandidiyaz
- 2- Ses kısıklığı
- 3- Adrenal süpresyon
- 4- Katarakt
- 5- Diğer olası yan etkiler.

Bunların dışında kesin kanıt olmasa da üzerinde tartışılan iki önemli problem; akciğerde bakteriyel enfeksiyonu artırıp artırmadığı ve bronş ve akciğer dokusunda atrofi yapılıp yapmadığıdır.

1- Oral kandidiyaz: Çocuklarda yapılan araştırmalarda, inhalasyon steroidi alanların boğaz salgısında % 43 oranında kandida saptanmıştır. Fakat bu olguların çoğu asemptomatiktir. Oro-farengeal kandidiyaz klinik bulguları veren olgular % 5-19 arasındadır. Bu yan etkinin aerosol preparatın total dozu ile pek ilgili olmayıp, inhalasyon sayısı ile ilgili olduğu saptanmıştır. Yüksek doz içeren preparatları kullanarak günlük inhalasyon sayısının az tutulması, hattâ ilacın rezervuar (volumatic gibi) aracılığı ile uygulanması bu riski azaltmaktadır. Fakat en önemli önlem uygulamalardan sonra ağız ve boğazın suyla çalkalanmasıdır. Orofarengeal kandidiyaz saptanması halinde inhalasyon tedavisi sonlandırılır ve hasta antifungal tedaviye alınır. Tedaviye cevap genellikle iyidir.

2- Ses kısıklığı: Bu yan etki, kord vokallerde lokal steroidlerin yolaçtığı addüktör myopatiye bağlıdır. Bu yan etki de doza bağlıdır. Dozun azaltılması ya da ilacın kesilmesi ile kaybolur. Ses kısıklığı insidansı "spacer"ların ya da toz biçiminde aerosollerin kullanılması ile azalmaz. Çocukta ses kısıklığı yan etkisi yok denecek kadar azdır. Bu durum, çocuklarda kas hücrelerindeki steroid reseptörlerinin bulunmamasına bağlanabilir. Değişik çalışmalarda ses kısıklığı sıklığı % 0-50 arasında bildirilmiştir.

3- Adrenal süpresyon: Bu konuda da pek çok araştırma yapılmıştır. Sonuç olarak standart dozlarda, yerel kortikosteroidlere hipotalamus-hipofiz-adrenal süpresyonu kanıtlanamamıştır. Yüksek doz inhalasyonda (800 mcg/gün budenozid veya 1600 mcg/gün beklometazon dipropiyonat) bazı hastalarda sabah ölçülen plazma kortizol düzeyinin normalin altında olduğu saptanmıştır. Bunun sıklığı sistemik kortikosteroid kullanımında görülenden çok azdır ve reversibldir.

4- Katarakt: Yüksek doz inhalasyon steroidleri alan yalnız üç kişide

katarakt görülmüştür.

5- Diğer olası yan etkiler: İnhalasyon steroidlerinin kullanımı sırasında eski pulmoner tüberküloz odaklarının alevlenmesi veya başka bakteriyel, fungal enfeksiyonlarının kolaylıkla oluşması gibi problemlere rastlanmamıştır. Ayrıca bronş epitelinde epitelyal harabiyet düşünülmüş ancak rastlanmamıştır. Sistemik kortikosteroidlerin kullanımında çocuklarda saptanabilen büyüme gecikmesi, yüksek doz inhalasyon steroidleri ile dahi kesin olarak kanıtlanamamıştır.

İnhalasyon Kortikosteroidlerin Endikasyonları

Erişkinde astma tedavisinde inhalasyon yolu ile verilen kortikosteroidlerin geniş bir endikasyon alanı vardır.

- 1- Kronik astmalı, sürekli olarak oral kortikosteroid kullanmakta olan hastalar,
- 2- Tekrarlayan akut epizodları olan hastalarda preventif olarak,
- 3- Belirgin semptomları olmayan fakat normal düzeyin altında akciğer fonksiyon testlerine sahip hastalar,
- 4- Sezona bağlı yakınmaları olan allerjik astmalı hastalar,
- 5- Diğer tedavi ajanları ile kontrol edilemeyen hastalar.

Noktürnal astma ve bronş hiperreaktivitesinde ise inhalasyon kortikosteroidlerinin rolü kanıtlanmış değildir. İnhalasyon steroidlerinin akut ekzaserbasyon sırasında tedavi ajanı olarak kullanılması tavsiye edilmez. Uzun süre preventif amaçla inhalasyon steroidi hastaların akut ekzaserbasyonları kısa süreli oral steroidler ile ve diğer bronkodilatatörler ile tedavi edilmelidir. Semptomlar geriledikten sonra oral steroid kesilirken yerine yerel steroid getirilir.

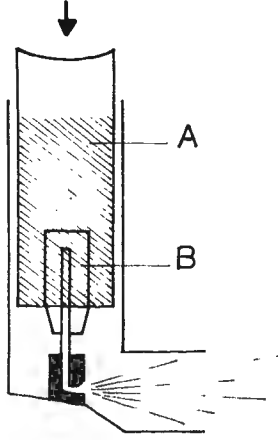
Uygulama Biçimi ve Dozu

İnhalasyon ile kortikosteroidleri uygulamanın üç yolu vardır:

- 1- Ölçülü doz inhalasyon cihazı
- 2- Kuru toz biçiminde uygulama
- 3- Nebulizör ile uygulama.

Beklametazon dipropiyonat dışındaki yerel kortikosteroidler yalnızca ölçülü doz inhalasyon cihazı ile uygulanabilir (budesonid, deksametazon izonikotinat, flunizolid, triamsinolon asetonid gibi). Şekil 2'de bir ölçülü doz inhalatörünün şeması görülmektedir. Budesonid'in bir seferde 50 mcg ve 200 mcg aerosol veren iki ayrı preparatı mevcuttur. Beklometazon dipropiyonatin ise 50 mcg ve 250 mcg aerosol sağlayan ölçülü doz inhalatörleri ile, jellatin kapsüller içinde hazırlanmış 100 mcg ve 200 mcg'lik kapsülleri vardır.

Son senelerde, nebulizör ile uygulamak için 50 mcg/ml dozunda süspansiyonları hazırlanmıştır.



Şekil 2- Ölçülü-doz inhalatörünün şematik görünümü. A = Sevkedici gaz (freon) ile birlikte, süspansiyon halde 2-6 mikron çapında ilaç partiküllerinin bulunduğu tüp, B = Doz odacığı.

Inhalasyon steroidleri ile tedavide günlük total doz hastanın durumuna göre saptanır. Semptomları hafif olan erişkin olgularda düşük doz (400 mcg), sürekli semptomu olan kronik astmatiklerde orta doz (1000 mcg) veya yüksek doz (1500-2000) seçilir. Yapılan çalışmalarda beklametazon dipropiyonat ve betametazon valeratın aktivitelerinin benzer olduğu, bunların 400 mcg/gün miktarındaki dozunun 7-8 mg'lık oral prednisolon'a eşit aktivasyon sağladığı saptanmıştır. 200 mcg/gün dozundaki beklometazon dipropiyonat, 500 mcg/gün dozundaki deksametazon izonikotinata eşdeğer aktivite gösterir, fakat sonucusu daha fazla adrenal süpresyonuna yolaçmaktadır. Günde iki kez kullanılan 200 mcg budesonid ile dört kez uygulanan 100 mcg'lık beklametazon dipropiyonat aynı klinik etkinliği göstermektedir. Tablo III'de değişik preparatlar, bunların bir seferlik aerosollerindeki dozlar ve günlük dozları belirtilmiştir.

Tablo III**Bazı Yerel Kortikosteroidlerin Bir Seferlik Spreyinde Bulunan Dozları İle,
Günlük Total Dozları.**

(Bu tabloda yüksek doz kullanımın günlük total dozları gösterilmemiştir)

İlaç	1. Sprey'deki Doz	Önerilen Günlük Doz
BDP*(Becotide)	50 mcg	100 mcg x 4 = 400 mcg
BDP*(Becloforte)	250 mcg	250 mcg x 4 = 1000 mcg veya 500 mcg x 2 = 1000 mcg
BV	100 mcg	200 mcg x 4 = 800 mcg
Bud* (Pulmicort)	50 mcg 200 mcg	100 mcg x 4 = 400 mcg 200 mcg x 2 = 400 mcg veya 200 mcg x 4 = 800 mcg
TA	200 mcg	400 mcg x 4 = 1600 mcg

(BDP = Beklametazon dipropiyonat, BV = Beklametazon valerat,
Bud = Budesonide, TA = Triamsinolon asetonid,
* = ülkemizde mevcut olanlar).

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda özellikle oral kortikosteroide bağımlı kronik astmatiklerde yüksek dozda inhalasyon steroidi denenmiş ve çok başarılı sonuçlar alınmıştır. Günde total 1000 mcg'ın üzerinde beklometazon dipropiyonat uygulandığında, kronik ve oral steroid kullanan astmalılarda oral steroidi kesme şansı olur ve semptomlar kontrol altına alınabilir. Yüksek dozda inhalasyon steroidi uygulandığında yukarıda sözü edilen yan etkilerle rastlanabilmektedir. Fakat bunlar her zaman oral kortikosteroidlerin ciddi yan etkilerine tercih edilecek düzeydedir. Inhalasyon steroidleri oral steroidlerin kesilmesinden önce başlatılmalı daha sonra oral steroid azaltılarak kesilmelidir.

Inhalasyon steroidleri ile tedaviden umulan faydaların elde edilmesi şüphesiz hastanın inhalasyonu yeterli yapması ile yakından ilgilidir. Bu nedenle özellikle ölçülü doz inhalatörlerin nasıl kullanılacağı hastaya dikkat ve sabırla öğretilmelidir.

Bu uygulama aerosolun inhalatörden çıkarılması ile inspire edilmesi arasındaki koordinasyondur (el-ağız koordinasyonu). Bu iki hareket mümkün olduğunca eşzamanlı olmalıdır. Araç birkaç kez çalkalanıp (Resim 1), dik durumda ağzın birkaç cm önünde tutulmalı, sakın bir ekspirasyondan sonra ağız açıkken inhalatöre basılıp aynı anda derin nefes alınmalıdır (Resim 2). Hasta soluğunu bir müddet tutmalı sonra ekspire etmelidir (Resim 3). Bunun için ilacı inspire ettikten sonra hastaya içinden 10'a kadar sayması öğütülenebilir. Her seferinde iki aerosol inhalasyonu uygulandığından, iki uygulama arasında birkaç dakika beklenmesi gerektiği de hastaya anlatılmalıdır (Resim 4). Bazı hastalar bunu yanlış anlamakta ve inhalatöre ardarda iki kez basıp tek inspirasyon yapmaktadırlar.

Ölçülü-doğ Inhalatörlerin Rezervuar Sistemler Aracılığı ile Kullanılması

İleri yaş grubu astmatikler, 6 yaşın altındaki çocuklar ve bazı erişkinler ölçülü-doğ inhalatörleri kullanmayı başaramamaktadırlar. Bu durumdaki hastalara ilacın toz formu veya nebülizör aracılığı ile süspansiyon formu verilebilir ya da ölçülü-doğ inhalatörleri bazı rezervuar sistemlerin (Volumatic) aracılığı ile kullanmak mümkündür (Resim 5). Rezervuar sistemlerin avantajları şunlardır:

- 1- Kol-ağız koordinasyonu gerektirmezler
- 2- Ağız ve farenkste daha az partikül depolanır
- 3- Traeo-bronşiyal sisteme daha fazla aerosol partikül ulaşır.
- 4- Ölçülü-doğ inhalatör içerisinde ilaçla birlikte bulunan sevkedici gaz (freon) daha az miktarda maruz kalınır.

Dezavantaj olarak taşıma zorluğu söylenebilir. Bazı rezervuar sistemler nisbeten ufaktır. Fakat yüksek doz içeren preparatlar kullanıldığında genellikle, sadece sabah ve akşam uygulamak yeterli olduğundan hastanın bu rezervuarı yanında taşıması gerekmecektir. Böyle bir rezervuar içine ölçülü-doğ inhalatörü uygulandığında aerosol partiküllerin velositesi sifıra kadar azalır, fakat partiküller bu kabın içerisinde beş saniye kadar süspansiyon halinde kalırlar. Dolayısıyla hasta rezervuarın diğer ucundan beş saniye içinde inhalasyon yapmalıdır.

Inhalasyon Kortikosteroidlerinin Toz Formu (Toz Inhalatörleri):

Yukarıda bahsedildiği gibi 6 yaşından küçük çocuklar ve bazı erişkinler ölçülü-doğ inhalatörlerini uygulamaya muktedir değildirler. Bu durumda, inhalasyon steroidi uygulayabilmek için bir diğer seçenek ilacın toz formunu içeren jelatin kapsülleri bir inhalatör aracılığı ile kullanmaktır. Bu sistem diğer

bazı astma ilaçları içinde uygulanmaktadır (Resim 6). Yerel steroidlerden ise şimdilik beklametazon dipropiyonatın bu formu vardır (Rotahaler ülkemizde yok). Diğer yerel kortikosteroidlerin toz formu için çalışılmaktadır. Beklametazon dipropiyonatın 100 ve 200 mcg'lık kapsülleri mevcuttur (Rotacaps, Glaxo). Ayrıca beklametazon dipropiyonat'ın diskhaler ile de kullanılabilen 200 ve 400 mcg'lık toz şeklindeki kapsülleri de mevcuttur (Becodisks, Glaxo). Toz formunu içeren kapsüllerin inhalasyonu kol-ağız koordinasyonu gerektirmez, sevkedici gaz (freon) içermez, 30-40 l/d'lık inspirasyon akımı ile yeterince inhale edilebilirler. Beklametazon dipropiyonatın toz partikülleri oldukça ufaktır (2-5 mcg). Dolayısı ile böyle ince partiküllerin akım özellikleri zayıftır. Bu nedenle ilaç partikülleri ile birlikte kapsüllere daha kaba partikülleri olan laktoz ilave edilir. Kapsül inhale edildiğinde laktoz partikülleri taşıyıcı görevi yaparlar, ilaç partikülleri ile beraber solunum sistemine ulaşırlar. Partiküllerin çoğu orofarenkste birikir.

Nebulizasyon

Ölçülü-doza inhalatörü veya kapsül formlarını kullanamayan hastalarda bir diğer olasılık yerel kortikosteroidin nebulizör veya supiratorler ile inhale edilmesidir. Şimdilik yalnızca beklametazon dipropiyonatın bu kullanımına uygun preparatı vardır. Bu 50 mcg/ml dozunda aköz süspansiyondur. Çok küçük çocuklarda veya inspirasyon eforu iyi olmayan yaşlılarda seçilecek bir yoldur. 1 yaşın üzerindeki çocuklarda ve erişkinde günde 3-4 kez uygulanan 100 mcg dozundaki süspansiyon yeterli etki sağlamaktadır. Nebulizörlerin pahalı oluşu nedeni ile ayrıca uygulama zaman aldığından bu yol rutin kullanımda avantajlı değildir. Ancak yukarıda da söylendiği gibi özel durumlarda başvurulur.



RESİM 1: İnhaler'in (spray) kapağını çıkararak iyice çalkalayınız.



RESİM 2: İnhaler'in ağza girecek kısmını dudaklarınız arasında sıkıca tutunuz. Ekspirasyon yaptıktan sonra derin bir inspirasyon yaparken ilacı püskürtünüz.



RESİM 3: İnhaler'i içinize çektikten sonra 10 saniye veya daha uzun süre nefesinizi içinizde tutunuz.



RESİM 4: Eğer iki kez uygulamanız gerekiyorsa ikinci püskürtmeyi bir dakika sonra yapınız.



RESİM 5: HAVA HAZNELERİNİN (Volumatic) KULLANIMI: Aletin iki bölümünü birleştiriniz. Ölçülü dozlu İnhaler'i Volumatic'deki giriş boşluğuna yerleştirdikten sonra aletin ağza girecek kısmını dudaklarınız arasında sıkıca tutunuz. Aleti yere paralel tutarak, resimde görüldüğü gibi, işaret parmağı ile İnhaler'i kavrayınız. Nefesinizi dışarı vererek İnhaler'e basıp ilacın aletin içine püskürtünüz. Daha sonra ağızdan yavaş ve derin soluk alarak nefesinizi 10 saniye içinizde tutunuz. 10 saniye sonra soluğunuzu yavaşça burundan dışarı veriniz.



RESİM 6: DİSKHALER'İN KULLANILIŞI: Üzerinde tabletler bulunan diski aletin içine yerleştiriniz. Aletin arka bölümünü kaldırarak tabletlerden birini deliniz. Aletin içinden soluyarak toz halindeki ilacı içinize çekiniz.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Kehrl,J.H., Fauci,A.S.: The clinical use of glucocorticoids. *Ann Allergy*, 1983; 50: 2-8.
2. Cochrane,G.M.: Steroids in asthma - an overview. *Research and Clinical Forums*, 1986; 8: 7-10.
3. Kay,A.B.: The immunological basis of asthma. *Steroids in asthma*. Ed. Clark,T.J.H., Adis Press, Auckland, 1983; pp.57.
4. Pauwels,R.: Update-action of corticosteroids. *Allergy Today*. 1987; 2: 8.
5. Gebbie,T.: Therapeutic choices in asthma. *Steroids in asthma*. Ed. Clark,T.J.H., Adis Press, Auckland, 1983; pp.96.
6. James,V.T.H.: Investigation of hypotalamic pituitary adrenal function. *Inhaled Beclomethasone Dipropiyonate*. Ed. Cochrane,G.M., Castle Press, Aberyst-Wyth. 1989; pp.5-14.
7. Webby,J., Cyark,T.J.: Recovery of plasma corticotrophin and cortisol levels after a three-week course of prednisolone. *Thorax*, 1981; 36: 22-24.
8. Pover,G.M., Dash,C.H.: Modes of administration of corticosteroids. *Asthma-clinical pharmacology and therapeutic progress*. Ed. Kay,A.B., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1986; pp.315-330.
9. Cochrane,G.M.: Systemic steroids in asthma. *Steroids in Asthma*. Ed. Clark,T.J.H., Adis Press, Auckland, 1983; pp.103.
10. Luksza,A.: Inhaled steroid, their efficacy in asthma. *Research and Clinical forum*. 1986; 8: 13-20.
11. Brogden,R.N.: Inhaled steroids: Pharmacology and toxicology: *Steroids in Asthma*. Ed. Clark,T.J.H., Adis Press, Auckland, 1983; pp.121-134.

12. Jorde,W., Werdermann,K.: Etride de la cytologie bronchique apres traitement prolonge par le dipropionate de beclamethasone. La nouvelle. Press Medicale, 1977; 6: 1281.
13. Burge,P.S.: The effects of corticosteroids on the immediate asthmatic reaction. Eur J Respir Dis, 1982; 63: 163.
14. Easton,J.G.: Effect of an inhaled corticosteroid on methacoline airway reactivity. J Aller Clin Immunol, 1981; 67: 338.
15. Smith,M.J., Hodson,M.E.: High dose beclomethasone dipropionate inhaler in the treatment of asthma. Lancet, 1983; 1: 265.
16. Burge,P.S.: How safe are higher doses corticosteroids: 6th International Congress of the European Society of Pneumology. Amsterdam, 2 September 1987, Amsterdam.,
17. Low,D.C.: The use of inhaled steroids in children. Research and Clinical Forums. 1986; 8: 21.
18. Crompton,G.K.: The use of inhaled steroids in the management of asthma. Steroids in Asthma. Ed. Clark,T.J.H., Adis Press, Auckland, 1983; pp.166.
19. Pauwels,R., Snashall,P.D.: A practical approach to asthma. CBA Publishing Service, 1986; pp.127.
20. Hartley,J.P.R.: The early use of inhaled steroids in adults: Research and Clinical Forums, 1986; 8: 29.
21. Toogood,J.H., Baskerville,J., Jennings,B., Lofcoe,N.M., Johansson, S.A.: Use of spacers to facilitate inhaled corticosteroid treatment of asthma. Am Rev Respir Dis, 1984; 129: 723.
22. Newman,P.S.: The correct use of inhalers. Steroids in Asthma. Ed. Clark,T.J.H., Adis Press, Auckland, 1983; pp.210.
23. Brodgen,R.N.: Inhaled steroids: Studies in adult and childhood asthma steroids in asthma. Ed. Clark,T.J.H., Adis Press, Auckland, 1983; pp.135.

ASTMA TEDAVİSİNDE NON-STEROİDAL ANTI-İNFLAMATUVAR İLAÇLAR

Dr. Yılmaz Başer

Astmanın patogenezisinde inflamasyonun önemli rol oynadığı son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya çıkmıştır. Bronş inflamasyonu, bronş aşırı duyarlılığını ortaya çıkarmakta ve bu durum histamin, asetilkolin gibi maddelerle yapılan provokasyon testleriyle aşırı cevap verme şeklinde gösterilebilmektedir. Eğer bronş inflamasyonuna yönelik tedavi verilirse bronş aşırı duyarlılığı ortadan kalkarak astmanın belirtileri ve şiddeti kontrol altına alınmış olacaktır.

Astmadaki bronş inflamasyonunu gidermek için kullanılmış olan ilaçların sayısının fazla olmasına karşın, en etkili ve en çok kullanılanlar, steroidler, cromolin sodium ve nedocromil sodium olup bunlardan ilki hakkında daha önce bilgi verilmiştir.

CROMOLİN SODIUM (İNTAL/LOMUDAL): 25 yıl kadar önce Dr. Roger Altounian tarafından bulunmuş ve astma tedavisinde bugüne kadar başarı ile kullanılmıştır. Cromolin sodium güvenle kullanılacak bir ilaçtır. Astmada mast hücresi stabilizeri olarak kullanılmaktadır. Bu şekilde aktive olmuş mast hücrelerinin içindeki kimyasal mediatörler açığa çıkamaz. Ayrıca eozinofiller ile non-kolinerjik, non-adrenerjik sinir sistemi üzerinde de önleyici etkisinin olduğu kabul edilmektedir.

Cromolin sodium'un en sık kullanıldığı durumlar çocukluk astması, ekstresek allerjik astma (pollen, ev tozu astması gibi) ve egzersiz astmasıdır. Bu ilacın pollen mevsiminden veya egzersizden önce verilmesiyle astmanın erken ve geç reaksiyonları önlenebilmekte; bronş inflamasyonu ve

böylece bronş aşırı duyarlılığı azaltılmaktadır. Bunun yanında klinik çalışmalarla cromolin sodium'un bronkodilatatör ilaç alan kronik astmalılarda ve steroide bağımlı astmalılarda da bronş aşırı duyarlılığını azalttığı ve hastalara yararlı olduğu gösterilmiştir.

İlacın yan etkileri öksürük, boğazda yanma hissi ve bazen hafif bronkospazm şeklinde olup tedaviyi engelleyecek düzeyde değildir. Piyasada 1 ml'de 20 mg cromolin sodium bulunan nebulizör solüsyonu, bir püskürtmesinde 1 mg cromolin sodium bulunan ölçümlü doz inhaler (metered doz inhaler: MDI) ve 20 mg'lık kapsülünün kullanıldığı spinhaler veya turboinhaler şekilleri vardır. Bu şekilde verilen dozda esneklik sağlanabildiği gibi, hasta da bu preparatlardan kendisine en uygun olanını seçer. Erişkin dozu spinhalerle günde 4 kez 20 mg'dır; ölçümlü doz inhaler ile ise günde 4 kez 2 püskürtmedir. İlacın yararlı olup olmadığına karar verebilmek için 3 ile 6 haftalık bir süreye gerek vardır.

NEDOCROMIL SODIUM (TILADE): Nedocromil sodium bir pyranò-quinoline dicarboxylic acide olup Fisons araştırma grubunun çalışmalarıyla ortaya çıkmıştır. Yapısal olarak cromolin sodium'a benzemez. Astma profilaksisinde kullanılan oldukça yeni bir ilaçtır. In vitro çalışmalar başta nötrofiller, eozinofiller, makrofaj ile monositler, mast hücreleri ve trombositler olmak üzere birçok inflamatuvar hücrenin aktivasyonunun önlendiğini göstermiştir. Hastalar üzerinde yapılan provakasyon testleriyle de ilacın egzersiz, kükürt dioksit ve adenosine gibi immünolojik olmayan uyaranların ortaya çıkardığı bronkospazmı inhibe ettiği anlaşılmıştır. Nedocromil sodium alan hastalarda astmanın şiddeti azalmış, gece ve sabaha doğru olan kötüleşmeler ortadan kalkmış ve hastalar daha az bronkodilatatör ilaç almaya başlamışlardır. Ayrıca nedocromil sodiumun damar geçirgenliğini azalttığı, geç bronşial reaksiyonu da önlediği anlaşılmıştır. İlacın anti-inflamatuvar etkisi hayvan modellerinde cromolin sodium'dan çok daha fazladır. İlaç allerjenlerin neden olduğu erken ve geç reaksiyonu önlemektedir. Geç reaksiyonu önleme özelliği anti-inflamatuvar özelliğinden kaynaklanmaktadır.

Cromolin sodium ve nedocromil sodium sensorial nöropeptidlerin açığa çıkmasını engellerler. Böylece akson refleks mekanizmasını önleyerek astma tedavisinde yararlı olurlar.

Nedocromil sodium güvenle kullanılabilen bir ilaçtır. Suda kolaylıkla erir, hücre içine girmediği için antijenik özelliği de yoktur. Solunan ilacın ancak % 2'si gastrointestinal sisteme geçer.

Nedocromil sodium inhalasyon yoluyla kullanılmaktadır. Bir püskürtmesinde 2 mg nedocromil sodium bulunan ölçülü aerosol (MDI)

preparatından 12 yaşın üstündeki kişiler 2 püskürtme sabah, 2 püskürtme akşam kullanırlar. Ağır olgularda başlangıçta günde 4 kez 2 püskürtme de denenebilir.

DİĞER ANTI-İNFLAMATUVAR İLAÇLAR

1- KETOTIFEN: Ketotifen bir antihistaminik ilaç olup astma tedavisindeki rolü tartışmalıdır. Bir çift-kör çalışmada uzun süre kullanıldığında bile belirgin bir yarar gösterilememiştir. Orta derecede şiddetli çocukluk dönemi astmasında yararlı olabileceği öne sürülmektedir. Tek yan etkisi baş dönmesi şeklindedir ve çocuklarda daha sıktır. Son yapılan birden fazla sağlık merkezinde gerçekleştirilen çift-kör kontrollü bir araştırmada yavaş salınan ketotifen şekli ile ekstresek astmanın profilaksisinde yararlı olabileceği gösterilmiştir. Ancak ketotifen A.B.D.'nde henüz kullanıma izni olmayan bir ilaçtır.

2- METHOTREXATE: Çok düşük dozda (haftada 15 mgr) yüksek dozda steroid kullanması gereken astma hastalarında steroid dozunu azaltmak (steroid sparing agent) amacıyla kullanılır).

3- ALTIN (AURANOFIN): Bu ilaç da oral steroid dozunu azaltıcı etkisi nedeniyle kullanılmaktadır. Dozu oral olarak günlük 6 mgr'dır.

4- TROLEANDOMYCIN: Bir makrolid antibiyotik olan troleandomycinin daha çok methylprednisolon alan astma hastalarında steroid dozunu azaltmaya yardımcı olduğu belirtilmektedir.

Astmada kullanılan anti-inflamatuvar ilaçlar beta-2-reseptör uyarıcıları ve teofilin ile birlikte kullanılabilirler. Bronkodilatör ilaçlar bronkospazmı önledikleri halde anti-inflamatuvar etkileri yoktur. Bu nedenle anti-inflamatuvar ilaçlar idame tedavisinde gereklidirler. Bronkodilatör ve anti-inflamatuvar ilaçların profilaktik özellikleri aşağıda Tablo I'de belirtilmiştir.

Tablo I**Anti-Astmatik İlaçların Bronkokonstrüksiyona ve İnflamasyona Etkileri**

İlaç	Erken Reaksiyona Etkisi	Geç Reaksiyona Etkisi	Bronş Hiperreaktivitesine Etkisi
Beta-2-reseptör uyarıcılar	VAR	VAR	YOK
Teofilin	ÇOK AZ	ÇOK AZ	YOK
Steroidler	YOK	VAR	VAR
Cromolin Na	VAR	VAR	VAR
Nedocromil Na	VAR	VAR	VAR

Tablodan da anlaşılacağı gibi steroidler, cromolin sodium ve nedocromil sodium günümüzde bronş astmasının en önemli ve vazgeçilmez anti-inflamatuvar ilaçlarıdır.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Ruggieri,F., Hindle,M.: Diagnosis and treatment of asthma across Europa. Eur Respir J, 1989; 2, Suppl 6: 536S-539S.
2. Patalano,F., Ruggieri,F.: Sodium cromoglycate: A review. Eur Respir J, 1989; 2, Suppl 6: 556S-560S.
3. Rainey,D.K.: Nedocromil sodium (Tilade): A review of preclinical studies. Eur Respir J, 1989; 2, Suppl 6: 561S-565S.
4. Ruggieri,F., Patalano,F.: Nedocromil sodium: A review of clinical studies. Eur Respir J, 1989; 2, Suppl 6: 568S-571S.
5. Greif,J., Fink,G., Smorzik,Y., Topilsky,M., Bruderman,I., Spitzer,S.A.: Nedocromil sodium and placebo in the treatment of bronchial asthma. A multi-center, double-blind, parallel-group comparison. Chest, 1989; 96: 583-588.
6. Barnes,P.J.: A new approach to the treatment of asthma. N Engl J Med, 1989; 321: 1517-1527.
7. Medici,T.C., Radielovic,P., Morley,J.: Ketotifen in the prophylaxis of extrensic bronchial asthma. A multi-center controlled double-blind study with a modified-release formulation. Chest, 1989; 96: 1252-1257.

DEĞİŞİK ASTMA TÜRLERİNDE TEDAVİ

Dr.Turgay Çelikel

Günümüzde astmanın tamamen tedavi edilmesi olası olmadığından, tedavide genel olarak amaçlanan, bronş aşırı duyarlılığını (hiperaktivitesini) atakların provoke edilemeyeceği düzeye indirmek ve ilaçlarla ciddi bir yan etki oluşturmadan akciğer fonksiyonlarını olası olduğu kadar normal düzeyine yakın tutmaktır. Bu bölümde hekimin karşılaşılabileceği değişik durum ve ağırlıktaki astma hastalarının tedavisinde uygulanabilecek pratik yaklaşım yöntemleri açıklanmaya çalışılmıştır.

SADECE ÖKSÜRÜKLE GELEN ASTMA

Astma hastalarının çoğunluğunda astma yakınmaları hafiftir ve bu kişilerde sadece öksürük astmanın tek semptomu olabilir. Bronş aşırı duyarlılığına bağlı olan bu öksürük ve göğüs sıkışıklığı atakları, nöbet geldiğinde inhalasyon yoluyla alınacak beta-2 reseptör uyaran ilaçlar ile tedavi edilebilir (2 püskürtme şalbutamol veya terbutalin). Öksürük ve göğüs sıkışıklığı atakları sıklaşırsa 6 saatte bir alınan beta-2 agonist inhalerle birlikte bronş aşırı duyarlılığını azaltmak için beclomethasone inhaler başlanabilir (günde 2 kez 2 püskürtme).

SEYREK HAFİF ASTMA NÖBETİ

Hafif, hergün gelmeyen astma nöbetleri söz konusu ise, atak geldiğinde kullanılacak beta-2 agonist inhaler ilaçlar yeterli olabilir (2 püskürtme salbutamol veya terbutalin). Bazı hastalarda hergün olabilen hafif ataklar olduğu gibi, egzersiz ve soğuk havayı solumakla ortaya çıkan göğüs sıkışıklığı, hava değişimine ve sise aşırı duyarlılık şeklinde bronş aşırı duyarlılığı belirtileri ön plana çıkabilir. Bu tür hastalarda beta-2 agonistlerle beraber bronş aşırı duyarlılığını azaltmak için günde 2 kez 1 veya 2 püskürtme topikal sprey (Beclomethasone dipropionate, betamethasone valerianate, Budesonide) başlanabilir. Belirtiler geçtikten sonra sabahları ve akşamları 1 veya 2 kez topikal steroid kullanılarak tedaviye devam edilebilir. 1-2 aylık bir tedavi sonrası ilaçlar kesilip hasta gözlenebilir. Bu arada atak olursa beta-2 agonist spreyle tedavi edilmelidir.

SEYREK AĞIR ASTMA KRİZİ

Kimi zaman astma hastalarının hastane acil servislerine veya doktora gitmeyi gerektirecek kadar ağır nöbetleri, bu atakların yanında da sürekli ve hafif derecede astma belirtileri vardır. Acil servise gelmiş, astım krizinde, solunum güçlüğü içindeki böyle bir hastaya hemen oksijen verilmeye başlanması (dakikada 3-4 L. gidecek şekilde burun kanülü ile) ve beta-2 agonist spreyle yüksek dozlarda uygulanması gereklidir (hasta açılana kadar saatte 4-10 püskürtme). Hasta nefesini inhalerleri kullanacak şekilde ayarlayamıyorsa, inhaler, bir uzatıcı veya geniş hacimli alet yardımı ile (Volumatic) veya beta-2 agonist ilacı nebulize edici bir aygıt kullanılarak verilebilir. Yapılan değişik çalışmalar akut astma krizinde, yeterli ve yüksek dozlarda verilmesi koşulu ile, beta-2 agonist spreyle en az deri altına verilen adrenalin kadar veya i.v. ya da s.c. verilecek beta-2 agonist ilaçlar kadar etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca beta-2 agonist ilacın nebulizatör aygıtı veya uzatıcı ya da geniş hacimli alet ile beraber kullanılan inhalatör ile verilmesi arasında bir etkinlik farkı olmadığı da değişik çalışmalarda ortaya konulmuştur. Bir seçenek olarak çocuklarda ve genç erişkinlerde adrenalin deri altına 1:1000 konsantrasyonda 0.1-0.5 mg, 20'şer dakika aralarla 3 kez verilebilir. Acil serviste bu hastaların tedaviye yanıtı ekspirasyon tepe akım hızı (PEF, peak expiratory flow) ile izlenmeli ve bu tedavi ile PEF değerinde bir veya iki saat içinde % 40-50 artış gösterilemezse aminofilin 6 mg/kg yükleme dozu 100 cc % 5 dextroz içine konarak 20 dakikada i.v. verilmeli ve daha

sonra saatte 0.4-0.6 mg/kg idame dozunda tedavi sürdürülmelidir. Kriz önce- si beta-2 agonist veya beclamethasone kullanan hastalarda 40 mg/gün oral metil prednisolon başlanması ve bunun bir-iki hafta verildikten sonra ya ta- mamen kesilmesi, ya da tedavinin topikal steroidlerin inhaler şekli günde 2 kez 1 veya 2 püskürtme dozunda sürdürülmesi uygun olur. Yeni bir çalışma- da, acil servise astma krizi ile başvuran hastaların yarısına standart tedavinin dışında 125 mg i.v. metil prednisolon verilmiş, diğer yarısına verilmemiş ve i.v. kortikosteroid alanların yalnızca % 19'unun hastaneye yatırılması gere- kirken steroid verilmeyenlerin % 47'sinin hastaneye yatırılması gerektiği bu- lunmuştur. Aynı çalışmada acil servisten taburcu olan tüm hastalara oral prednisolon başlanmış ve relaps % 3 oranında bulunmuştur. Literatürde acil servislerde tedavisi yapıp taburcu edilen hastalarda relaps oranı yaklaşık % 26 olarak bildirildiği için bu çalışma, acil servisten taburcu edilen akut astım krizli hastalarda oral kortikosteroid tedavisi başlanmasının yararını göstermektedir.

KRONİK TEDAVİDE İNAT EDEN ASTMA

Bu tip hastalarda amaç belirtileri kontrol altına almak, morbiditeyi azaltmak ve akut krizlerin oluşmasını önlemektir. Bronkodilatatör ilaçlar bir- çok akut krizi önleyebilmelerine karşın hava yolu hiperreaktivitesini azalt- madıkları için belirtilerde ancak kısa süreli bir rahatlama sağlayabilirler. Bronş aşırı duyarlılığı, doğrudan hava yolunun inflamasyonuna bağlı olduğu için, bu hastalarda inflamasyonu gidermeye yönelik kortikosteroid spreyler, nedocromil sodium veya kromolin sodyum, beta-2 agonist spreyler ile ber- aber kullanılmalıdır. Bazı hastalarda bu dört değişik spreyi birlikte kullanmak faydalı olabilir. Spreylerin hasta tarafından daha kolay kullanılabilmesi için beta-2 agonist spreyi önce kullanmak faydalı olabilir. Yüzeysel beclometha- sone tedavisinde klinik cevap doza bağlıdır ve bazı olgularda günde 2 kez 1 veya 2 püskürtmenin üzerine çıkmak (günde toplam 500 mcg'dan daha faz- la) gerekebilir. Nefes başına 250 mcg beclamethasone veren (Becloforte) ve 200 mcg budesonide veren (Pulmicort) yurdumuzda da bulunmaktadır. Bu şekildeki kronik astma olgularında yüksek doz topikal kortikosteroid tedavisi kolaylaşır. Topikal steroidin düşük dozlarda (400 mcg'dan daha az) yan etkisi çok azdır (% 10 oranında orofarengeal kandidiazis ve ses kısıklığı). Yüksek dozlarda (2 mg/gün'ün üzerinde) adrenal supresyon ve katarakt görülebil- mesine rağmen hiperglisemi, osteoporoz, aşırı kilo alımı gibi yan etkiler görülmemektedir. Orofarengeal kandidiazis ve disfoniye sprey kullandıktan

sonra çeşme suyu ile gargara yaparak ve sprey ile hastanın ağız arasında geniş hacimli uzatıcılar kullanarak önlemek mümkündür. Buna rağmen kandida ürüyorsa lokal antifungal solüsyonlar kullanılabilir.

Klasik olarak beta-2 agonistlerden sonra ikinci ilaç olarak önerilen teofilin türevi ilaçlar bronş aşırı duyarlılığında hava yolu inflamasyonunun öneminin anlaşılmasından sonra, inflamasyonu tedavi edici topikal kortikosteroid ve kromolinden sonra 3. basamak ilaç haline gelmişlerdir. Ancak bazı hastalar oral ilaç alımını tercih ederler ve bu hastalarda tek başına veya beta-2 agonist spraylerle beraber uzun etkili teofilin preparatları verilebilir. Beta-2 agonist ilaçlara kıyasla daha zayıf bir bronkodilatatör olan teofilinin ayrıca silier aktiviteyi ve diafragma adalesinin kontraksiyonu artırıcı etkisi olduğu unutulmamalıdır. Teofilin allerjenle uyarı sonrası oluşan geç faz düşmeyi önlemesine karşılık bu ilacın astmalılarda bronş aşırı duyarlılığını azaltıcı etkisi gösterilememiştir.

Bu ilaçların kullanılmasına karşılık kontrol edilemeyen kronik astma olgularında oral kortikosteroidlere geçmek gereklidir. Belirtilerin artması veya bir atak varlığında günde 40-670 mg prednison başlanıp her üç veya dört günde bir 5-10 mg'lık doz indirimleri ile 15 mg/gün seviyesine ulaşılmalıdır. Hasta 15-20 mg/gün prednizolon alırken topikal beclomethason da aynı anda başlanabilir ve daha sonra oral kortikosteroid dozu yavaş olarak kesilmeye çalışılır. Sürekli yüksek doz oral kortikosteroide gereksinme gösterenlerde sabah tek doz halinde prednison vermek hipotalamik-pituiter adrenal dengeyi en az derecede bozar. İntramüsküler olarak verilen triamcinolone-acetonide gibi uzun etkili preparatlar kortisol dengesini daha fazla bozacağı gibi, triamcinolonun proksimal miyopati yapıcı yan etkisi daha belirgindir. Bu nedenle bu tür preparatlar sadece oral kortikosteroidleri tolere edemeyen olgulara verilmelidir.

Romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar bir hastalıkta etkisi gösterilmiş olan methotrexate anti-inflamatuvar özelliği nedeniyle astmada da denenmiş ve bir çalışmada haftalık 15 mg oral methotrexate alanlarda oral kortison dozu önemli miktarlarda azaltılabilmektedir, ayrıca geçici bulantı ile hafif deri döküntüsü dışında yan etkiye rastlanmamıştır. Ancak aynı olumlu sonuç, başka çalışmalarda gösterilememiştir. Anti-inflamatuvar etkileri olması dolayısıyla özellikle Japonya'da oral ve parenteral altın preparatları kronik hastaların tedavisinde steroid dozunu azaltabilmek amacı ile kullanılmaktadır.

Ender olarak bazı hastalar yüksek oral dozlarda verilmesine rağmen kortikosteroidlerle yeterince kontrol edilememektedirler. Ancak bu hastalar beta-2 agonist tedaviye iyi cevap verebilmektedirler. Bu hastalarda etkili bir anti inflamatuvar ilaç henüz bulunamamıştır. Steroide dirençli bu hastalar-

dan bir bölümü menstruasyon öncesi ileri derecede astma krizine girebilmektedir ve bu hastalar bazen intramüsküler progesterona iyi cevap vermektedir.

AKUT AĞIR ASTMA KRİZİ

Astımlı bir hastanın, üst hava yolu enfeksiyonu veya pnömoni geçirdikten sonra, bir allerjenle karşılaşması veya aspirin benzeri tolere edemediği bir ilacı almasından sonra veya hassas olduğu bir kimyasal maddeyi inhale etmesinden sonra akut bir astım krizi gelişebilir. Daha sıklıkla hastanın belirtileri yavaş yavaş artar ve hastanın uygun ilacı (proflaktik beclomethasone veya oral steroid) gerektiği anda yeterli dozda kullanmaması veya hekimine başvurmaması sonucu hastaneye hayatı tehdit edici akut bir kriz ile başvurabilir. Bu grup hastalarda hasta veya hekim tarafından krizin ağırlığının farkına varılmaması ve yeterli miktardaki kortikosteroidlerin geç dönemde verilmesi mortaliteyi etkileyen en önemli etken olarak görünmektedir. Yardımcı solunum adalelerinin kullanılması, pulsus paradoxus, siyanoz ve terleme krizin ağırlığını gösteren önemli fizik muayene bulgularıdır. Bu hastaların ilk değerlendirilmesinde ve tedaviye olan cevaplarının izlenmesinde spirometre veya ekspirasyon tepe akım hızı çok önemlidir. Bir saatlik yüksek doz semptomimetik ilaç tedavisinden sonra tepe akım hızı veya bir saniyedeki zorlu vital kapasite (ZEV1 = FEV1) halâ beklenen değerlerin % 40'ından düşük ise ciddi bir kriz söz konusudur ve bu hastaların mutlaka hastaneye yatırılıp yeterli dozda bronkodilatatör, oksijen ve i.v. kortikosteroidlerle tedavisi gereklidir.

Beta-2 agonist spreyler ağır astım krizinde başarılı bir şekilde kullanılabilirler. Bu ilaçlar, halen piyasada bulunan inhalatör ve akut solunum güçlüğü olan hastada ilacın soluk alıp veriş ile uygunluğunu sağlamak için kullanılan ve inhalatör ile hasta ağız arasında kullanılan geniş hacimli uzatıcılar ile beraber kullanıldığında, beta-2 agonist ilacın nebulize edici cihazlarla beraber kullanıldığında olduğu kadar etkinlik sağlayabilmektedir. Bir tedavi yöntemi 4 püskürtme salbutamol uygulamak, daha sonra bunu 12 püskürtmeye kadar arttırmaktır (tremor veya çarpıntı oluşursa daha düşük dozda kalınabilir). Bu uygulama spirometrik ölçümler ile objektif düzelme gösterilene kadar saatte 12 püskürtme olarak tekrarlanabilir ve düzelme olduğunda daha düşük dozlarla tedaviye devam edilebilir. Üst hava yolu mukozasından emilecek fazla miktardaki beta adrenerjik ilaç, hava yolu tıkanıklığı sonucunda inhalasyon ile ilacın ulaşamadığı hava yollarına da gidecektir.

Beta-adrenerjik ilaçların yüksek dozda inhalasyon yolundan verilmesiyle, bu ilaçların damar içine veya deri altına verilmesinin etkinliğini karşılaştıran değişik çalışmalar iki grup arasında etkinlik yönünden bir fark saptamamışlardır. Ayrıca, beta-adrenerjik ilaçlar damardan verilecek olurlarsa, oluşabilecek kardiyak yan etkileri nedeni ile hastanın çok daha yakın monitörizasyonu gerekmektedir.

Aminofilin uzun süredir akut ağır astım krizlerinde kullanılmaktadır. Ancak, son zamanlarda birçok çalışma, aminofilinin akut krizde beta-agonist etkisine önemli bir katkısı olmadığını gösterdiği gibi, kardiyak aritmiler gibi önemli bir yan etkiyi de arttırdığını da göstermiştir. Kalp yetmezliği, eritromisin, cimetidin gibi ilaçların kullanımı atılımı azalttığı için, doz ayarlamasında da önemli sorunlar ile karşılaşılabilir. Bu nedenle akut krizdeki hastada ancak yüksek doz beta-2 agonist ilaç ile yeterli bronkodilatasyon sağlanmazsa i.v. aminofilin uygulamasına başvurulmalıdır.

Kortikosteroidler ağır akut astma krizinde en gerekli ilaçlar arasındadırlar. Ağır akut kriz ile gelen ve bronkodilatatörlere yeterli yanıt vermeyen hastalarda önemli hava yolu inflamasyonu söz konusudur. Akut ağır atakta anti-inflamatuar etki yanında beta reseptör duyarlılığı ve sayısını da artırarak beta agonistlere yardımcı olurlar. Verilecek kortikosteroidin dozu tartışmalıdır. Bir çalışmada akut krizde i.v. hidrokortizon (3 mg/kg puşe, daha sonra sürekli infüzyon) oral prednisolon ile (45 mg, daha sonra 8 saatte bir 15 mg) karşılaştırılmış ve iki grup arasında tedaviye yanıt farkı saptanmamıştır. Başka bir çalışmada da, akut krizde gelen hastalar üç gruba bölünmüş ve bunlara üç gün süre ile 6 saatte bir 15 mg, 40 mg veya 125 mg i.v. metilprednisolone verilmiştir. Yüksek doz alan grupta ilk 24 saatte önemli düzelme sağlanırken, 40 mg alanlarda 2. gün düzelme olmuş, 15 mg alan gruptaki hastalarda ise 3. gün sonunda bile önemli düzelme gözlenmemiştir. Bu çalışmaların ışığı altında hastalara ilk 24 saatte, 6 saatte bir 40-125 mg i.v. prednisolone başlanıp önemli düzelme gözlendikten sonra oral 40 mg/gün gibi bir doza geçilebilir ve hasta taburcu edildikten sonra 2-3 hafta içinde yavaşça tamamen kesilmeye çalışılabilir. Bu arada hastaya profilaktik topikal beclomethasone başlanması uygun olur.

Hastanın tidal volümü, nebulize edilen ilaçları alamayacağı derecede düşükse veya hasta koopere olamıyorsa ya da çocuk ve gençlerde ilk tercih olarak parenteral katekolaminler verilebilir. Deri altına verilen adrenalin ve terbutalin arasında etkinlik ve yan etki farkı olmadığı gösterilmiştir. Adrenalin 20 dakika arayla 3 kez 0.1-0.5 mg olarak verilebilir. Adrenalinin alfa adrenerjik etkisi, hava yolu mukozası ödemi gidermek için ayrıca yararlı olabilir.

STATUS ASTMATİKUS

Status astmatikus genellikle, ağır ve rutin tedaviye cevap vermeyen astma krizi olarak tanımlanır. Pratik olarak, hastaneye yatırılmasına ve yakın monitarizasyonuna gerek görülmüş astma krizli hastaların hepsi statusa girmiş denebilir. Bu hastaların otopsi çalışmalarında en önemli bulgu, bronş lümenlerinde koyu kıvamlı eksüdaların, yani müküs tıkaçların bulunmasıdır. Ani gelişen reversibl bir krizde daha çok adele spazmı sorumlu iken, müküs tıkaçları ve inflamasyon uzayan krizde ve status astmatikusta ön plandadır.

Ağır bir astımlının tedavisinde en önemli unsur kardiopulmoner arrestin önlenmesidir. Bu tip hastaların % 10'unda çok yakın yoğun bakım izlemi ve mekanik ventilasyon desteği gerekebilir.

Hastalarda ilk düzeltilmesi gereken hipoksemdir. 3-4 L/dakika nazal kanül ile gidecek şekilde oksijen tedavisi başlatılıp arterial P 02 70-90 mmHg civarında tutulmaya çalışılmalıdır. Hastaneye geldiklerinde hiperventilasyon, diaforez ve yeterli oral sıvı alınmamasına bağlı olarak dehidrate durumda olan bu hastalarda yoğunlaşmış balgam ve müküs tıkaçların atılımına yardımcı olması amacı ile optimal sıvı desteği sağlanmalıdır. İlk 24 saat zarfında % 5 dekstroz ve serum fizyolojik solusyonlarının 3-4 L civarında i.v. olarak verilmesi genellikle yeterlidir. Ateş, lökositoz, akciğer grafisinde infiltrasyon ve balgam gram boyamasında bol mikroorganizma görülen hastalara geniş spektrumlu i.v. antibiyotikler başlanmalıdır.

"Ağır akut astma krizi" tartışmasında belirtildiği gibi, ağır krizdeki hastaya yüksek dozda inhale ettirilen beta agonistler verilebilir (salbutamol, sattu 12 püskürtme). Olanak varsa beta-agonist ilaç nebulize edici cihaz ile uygulanabilir. Hasta bunları kullanamıyorsa ve genç ise, hipertansiyon ve kardiyak sorunları yoksa adrenalin de deri altı enjeksiyon olarak uygulanabilir (1:1000'lik solüsyondan 0.2-0.5 cc, 20 dakika aralarla 3 kez). Beta agonist ilacın IPPB (Intermittant Positive Pressure Breathing, aralıklı pozitif basınçlı solunum) yapan cihazlarla verilmesinin ek bir faydası olmadığı değişik çalışmalarla gösterilmiştir.

Hafif ve orta dereceli krizlerde yeterli ve yüksek dozda verilen beta adrenerjik ilaca i.v. aminofilinin eklenmesi fayda sağlamaz iken, bir çalışmada ağır astım krizinde bir saniyedeki zorlu vital kapasite (ZEV1 = FEV1) beklenenin % 20'sinden düşük iken) aminofilin ve adrenerjik ilacın birlikte kullanılması sadece adrenerjik ilaca göre daha üstün bulunmuştur. Status astmatikustaki birçok hasta, beta reseptör fonksiyon bozukluğu veya reseptör sayısının azalmasına bağlı olarak beta agonistlerin faydalı etkilerine

duyarsızdırlar. Beta reseptöre bağılı olmadan bronkodilatasyon yapan teofilin bu nedenle status astmatikustaki hastalarda ön planda kullanılması gereken bir bronkodilatatördür. Hastaneye gelişte bir saniyedeki zorlu vital kapasite (ZEV1 = FEV1) değerleri 0.5 L altında olan veya ilk bir saatlik beta agonist tedavisinden sonra bir saniyedeki zorlu vital kapasiteleri (ZEV1 = FEV1) halâ 1 L altında olan hastalar başlanmalıdır. Aminofilin 6 mg/kg yükleme dozu 100 cc dekstroz içinde 20 dakikada verilir ve daha sonra 0.5-0.7 mg/kg/saat idame dozuna geçilir. Yüksek dozlar daha etkili olduğu için teofilin düzeyi 10–20 mg/L arasında tutulmaya çalışılmalıdır. Hasta daha önce teofilin kullanıyorsa yükleme dozunun % 50'sini vermek uygun olacaktır.

Akut astım krizindeki hastalarda yoğun beta agonist ve teofilin tedavisi ile bir saatte, bir saniyedeki zorlu vital kapasite (FEV1 = ZEV1)'de 400 ml'den az düzelme oluyorsa i.v. kortikosteroidlere gecikmeden başlanılmalıdır ve 6 saatte bir 40-125 mg İ.V. metilprednisolon verilmesi uygun olur.

Beta agonist ve teofiline üçüncü bir bronkodilatatör olarak inhalasyon ile alınan antikolinerjiklerin eklenmesi bazı hastalarda faydalı olabilmektedir. Bu amaçla 1-3 mg atropin 5 cc serum fizyolojikle beraber nebulize edilip verilebilir veya ipratropium bromide kullanılabilir.

Bazı ender durumlarda, hasta yukarıda anlatılan tedavi şekli ile düzelmeyorsa ve ileri derecede hava yolu obstrüksiyonuna hiperkapni de eşlik ediyorsa isoproterenol veya salbutamol (5-20 mcg/dakika) i.v. infüzyon şeklinde yoğun bakım koşullarında hastanın yakın izlemi ile verilebilir.

SOLUNUM YETMEZLİĞİ YAPMIŞ ASTMA

Akut ağır astma krizi, olanak varsa bir yoğun bakım servisinde, arteriyel kan gazları ve spirometrik değerler (ekspirasyon tepe akım hızı) yakın izlenerek tedavi planlanmalıdır. Astma krizinin ilk evrelerinde hiperventilasyona bağılı olarak Pa CO₂'de düşme gözlenir. Ekspirasyon tepe akım hızı beklenenin % 25'i oranına düştüğünde, hava yolu obstrüksiyonunda hafif bir ilave artış veya hastanın yorulmaya başlaması Pa CO₂ değerinde hızlı bir yükselmeye yolaçacaktır. Bu nedenle, özellikle Pa CO₂ değeri normal ve yüksek hastalarda daha dikkatli olunarak yakın takip edilmelidir. Akut astma krizinde solunum yetmezliği; kadınlarda, 40 yaş üzerindeki hastalarda, belirtiler başladıktan sonra tedavisi gecikerek yapılanlarda ve özellikle oral kortikosteroid tedavi kesilen hastalarda daha sık görülmektedir.

Astma krizine bağılı solunum yetmezliğinde endotrakeal entubasyon ve mekanik ventilasyona nadiren gerek duyulmaktadır. Mekanik ventilasyon

gereken durumlarda komplikasyonlar sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Bir araştırmada komplikasyon oranı % 85 olarak bildirilmiştir. En sık görülen ve önemli komplikasyon pnömotoraks, diğer nedenlerle mekanik ventilasyon uygulananlara kıyasla astma hastalarında 6 kez daha sık görülmektedir.

Status astmatikus halindeki hastaların yoğun ilaç tedavisine rağmen hiperkapni ve asidozları gelişirse entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Bu hastaların mekanik ventilasyonu güç ve komplikasyon oranı da yüksek olduğu için ancak başka çözüm yolu kalmaz ise bu yola başvurulmalıdır. İlaçların etkilerini göstermeleri için gereken süreyi kazanmak amacıyla aynı zamanda pH'ı uygun sınırlarda korumak için NaHCO_3 infüzyonu yapılabilir. Hastanın genel durumu ve yaşamsal bulgularının izlemi de entübasyon kararının alınmasında yol göstericidir. Giderek kötüye giden kan gazları ile birlikte hasta solunumunu sağlama çabası içinde yorgunluk belirtileri gösteriyor ve bilinci kapanmaya başlıyorsa zaman yitirmeden entube edilmelidir. Arteriyel pH 7.25 değerinin altına düştüğünde kardiyak arrest riski çok yükselmiştir ve bu hastalarda hemen entübasyon yapılması zorunludur.

Status astmatikus tablosundaki hastalarda aşırı derecede hiperinflasyon ve olağanüstü derecede yüksek hava yolu direnci vardır. Buna bağlı olarak mekanik ventilasyon sırasında hava yolu tepe basıncı ve ortalama basıncı çok yüksek değerlere çıkarak baro travmaya (pnömotoraks veya pnömomediasten) neden olabilir. Status astmatik tablosuna bağlı olarak solunum yetmezliğine giren hastaların mekanik ventilasyonu sırasında özellikle dikkat edilmesi gereken konular şunlardır:

1- Hastaya entübasyon işlemi mümkün olduğunca geniş bir endotrakeal tüp ile yapılmalıdır. Bu şekilde endotrakeal tübün oluşturacağı direnç azaltılır ve aspirasyon ya da fiberoptik bronkoskopi işlemleri kolaylaşır.

2- Yeterli ve sürekli olarak aynı düzeyde bir tidal hacim verebilmek için volüm sikluslu bir mekanik solunum aygıtı kullanılmalıdır.

3- Hava yolu basıncını düşük tutabilmek ve ekspirasyonda tam boşalmayı sağlayabilmek için, tidal hacim ve solunum sayısı, hastanın dakika solunum gereksinimini sağlayacak en düşük değerlerde tutulmalıdır.

4- Ekspirasyon uzun ise inspirasyon akım hızı artırılabilir. Bu durum inspirasyon/ekspirasyon oranını arttıracaktır. Ancak artmış inspiratuvar akım hızının hava yolu tepe ve ortalama basıncını arttıracığı unutulmamalı ve aradaki en uygun denge bulunmalıdır.

5- Pa CO_2 ve pH'ı kabul edilebilir düzeylerde tutabilmek için çok yüksek hava yolu basınçlarına kadar çıkmak gerekiyorsa, NaHCO_3 infüzyo-

nu yapılabilir. Bu şekilde daha düşük bir dakika solunum ile arterial pH'ın kabul edilebilir bir düzeyde kalması sağlanabilir. Böylece diğer ilaçlar etki edene kadar zaman kazanılır.

6- Mekanik solunum uygulanan astmalı hastaya diazem, Rohipnol gibi ilaçlarla sedasyon uygulanmalıdır. Pancuronium (Pavulon) ile adele paralizi bu hastalarda sıklıkla gerekmede ve faydalı olmaktadır.

Yukarıda sıralanan noktalara özen gösterilerek uygulanan mekanik solunum ile hastaların çoğunluğunda 24-48 saat içinde bronkospazm azalır ve hastayı mekanik solunum desteğinden ayırmak olası olur.

Status astmatikus tablosunun önemli bir komplikasyonu müküs tıkaçlar ve büyük ateletazilerdir. Büyük hava yollarında tıkanma varsa veya lobar ateletazi gözleniyorsa, hava yolu en erken zamanda fiberoptik bronkoskopi yapılarak açılmalıdır. Bütün akciğerin lavajı, kontrollü bir deneyde bir hastanın düzelmesine veya statustan çıkmasına yardımcı olmamıştır ve bu yöntem kritik bir dengede bulunan hastaların gaz değişimini geçici olarak daha fazla bozacağı için önerilmemektedir.

İLAÇLARA BAĞLI ASTMA

Bazı ilaçlar ve kimyasal maddeler ile astma krizi ortaya çıkabilir. Bütün astmalıların % 5-10 kadarı ve rinosinüzit, nazal polip, astması beraber olanların da (Samter sendromu) % 40 kadarında hastalıklarının herhangi bir devresinde aspirin ve aspirin benzeri non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlara karşı aşırı duyarlılıklar olabilir. Bu nedenle, bütün astmalılara genel olarak aspirin yerine acetaminophen kullanmaları önerilmelidir. Aspirin veya aspirin benzeri bir ilacın bir kardiovasküler veya kan-iskelet sistemi hastalığının tedavisinde mutlaka kullanılması gerekiyorsa, düşük dozlarda başlanıp yavaşça yükseltilecek bir desensitizasyon tedavisi uygulanabilir. Bu hastalarda aspirine bağlı astma krizi oluşursa beta agonist spreyle bu atak kontrol altına alınabilir. Uzun süreli tedavilerde ise topikal kortikosteroidlerin faydası olabilir. Samter sendromu üst hava yoluna uygulanan dekonjestan, intranasal topikal veya oral steroidlerle tedavi edilir. Nadiren cerrahi tedaviye gereksinim olur.

Bazı ilaç ve gıdaların hazırlanmasında ve paketlenmesinde kullanılan sülfür dioksid ve sülfidler, astmalıların % 5 kısmında akut astma krizini ortaya çıkarabilirler. Öyküde bu maddelere karşı duyarlılık söz konusu ise hastalar bu maddeyi içeren gıdalardan uzak durmaları için bilgilendirilmelidirler. Bu şekilde başlayan bir atak sırasında beta-2 agonist spreyle kullanılabilir.

Bazı hastalarda da beta bloker ilaçların uygunsuz ve yanlış kullanımına bağlı astma krizi oluşabilir. Bu ilaçlar kompetitif bloker oldukları için hastalara yüksek doz beta-2 agonist sprey verilmesi yardımcı olabilir. Ayrıca başka bir mekanizma ile bronkodilatasyon yapan atropin veya ipratropium bromide inhalasyonu uygulanabilir. Fosfodiesterazı inhibe edip siklik AMP'yi arttırarak bronkodilatasyon yapan teofilin de bu hastaların bronkospazmını gidermekte yardımcı olabilir.

NOKTURNAL ASTMA

Nokturnal astma tedavisinde amaç, hastanın bronkodilatatör spreyi kullanmak için uyanmasına gerek kalmadan rahat bir uyku uyumasını sağlamaktır. Sadece gece oluşabilen astma belirtileri de bronş aşırı duyarlılığının belirtilerindedir ve astmanın kontrol durumu hakkında bize bilgi verebilir. Bu nedenle tedavide ikinci amaç bronş aşırı duyarlılığının ve tepe akım hızındaki günlük değişimi azaltmaktır.

Hastaların hava yolu tıkanıklığı uygu başlangıcında artmaya başlar ve daha sonra sürekli olarak artmaya devam eder. Tepe akım hızındaki en büyük düşüş sabaha doğru 04-06 saatleri arasında olmaktadır. Bu hastalara verilecek bronkodilatatör ilaç en belirgin etkiyi bu saatlerde gösterecek şekilde verilirse hastalar tedaviden çok daha fazla yararlanacaklardır. İnhaled beta-2 agonistlerin bronkodilatatör etkisi hemen zirveye ulaşmakta ve 4 saat sonra çok hafif bir bronkodilatatör etki kalmaktadır. Bu sıralarda hastaların nokturnal bronkospazm derecelerinde de yavaş olarak bir artma görüleceği için inhalasyon şeklinde verilen beta agonist ilaçlarla hastaların bronkospazma bağlı uyanmaları önlenemeyecektir.

Nokturnal astma için ideal bronkodilatatörün zirve etkisi 7-8 saat sonra ortaya çıkmalıdır. Uzun etkili teofilin preparatları bu amaçla kullanılabilirler. Teofilinin gastrointestinal kanaldan absorpsiyonu gece boyunca daha düşüktür. Bu nedenle gece alınan preparatın zirve kan seviyesine 7-8 saat sonra ulaşılır. İlacın dozu kişiye göre ve sabah erken saatlerde 15-29 mg/L, akşam üzeri ise 5-10 mg/L olacak şekilde ayarlanmalıdır.

Türkiye'de yakında pazarlanacak olan oral uzun etkili beta adrenerjik preparatlar (Volmax) da gelecekte bu hastaların tedavisinde kullanılabilirler. Ayrıca bronş aşırı duyarlılığını azaltmak için kromolin sodium, nedocromil sodium, topikal steroid sprey ve benzeri ilaçlar bu hastaların uzun süreli tedavisinde kullanılmalıdır.

ENFEKSİYONLU ASTMA

Bronş aşırı duyarlılığı olan kişilerde viral bir üst solunum yolu enfeksiyonu sıklıkla astma krizine yolaçmaktadır. Diğer bakteriler ve mycoplasmanın oluşturacağı trakeabronşit tablosu da geçici olarak bir bronş aşırı duyarlılığına yolaçabilir.

Astmalı bir hastada üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile daha fazla belirti ortaya çıkıyorsa ve ekspirasyon tepe akım hızı veya spirometre ile ölçülen diğer değerlerinde düşme saptanıyorsa bu hastalara bir veya iki hafta süre ile sabahları 30-40 mg oral dozda prednisolon başlanmalıdır. Bu süre sonunda hasta eğer iyi ise kortikosteroid tamamen kesilebilir. Hastanın genel durumu daha iyi ise ve hasta o sırada kullanmıyorsa, bu aşırı duyarlılık ve alevlenme döneminde topikal steroid 12 saatte bir 250 mcg olacak şekilde başlanabilir. Balgam pürülan bir karakterdeyse (sarı veya yeşil renkte, koyu kıvamda) 7-10 gün süre ile geniş spektrumlu bir oral antibiyotik başlanmalıdır (trimetoprim/sulfamethaxazol, tetrasiklin, eritromisin, veya benzerleri). Ateş ve lökositozda var ise mutlaka akciğer grafisi çekilmeli ve pnömoni ekarte edilmelidir. Pnömoni varsa balgam gram boyası yapılarak etyoloji belirlenmeye çalışılmalıdır. Bu inceleme yardımcı olmuyorsa 3. kuşak parenteral bir sefalosporin preparatı ampirik olarak başlanabilir.

Kronik sinüziti olan kişilerde, postnazal akıntının akciğerlere özellikle gece vakti akmasına bağlı olarak hava yollarında bir inflamasyon ve buna bağlı bronş aşırı duyarlılığı gelişebilir. Bu hastalarda uygun antibiyotik, oral dekonjestan, kimi zaman da cerrahi yöntemlerle sinüslerin çok iyi bir şekilde tedavisi gerekli olabilir. Bu sırada hastaların rahatlamasını sağlamak için topikal steroid ve beta-2 agonist spreyler kullanılmalıdır.

Astma hastalarının her türlü enfeksiyondan korunmaları çok önemlidir. Bu kişilere özellikle kış aylarında olanak olduğu kadar kalabalık yerlerden uzak durmaları öğütlenmelidir. Grip aşısı her yıl sonbahar aylarında uygulanmalıdır. Hastaya eğer sağlanabiliyorsa sadece bir kez verilmesi yeterli olan pnömokok aşısı da uygulanmalıdır.

MESLEKSEL ASTMA

Astma ve mesleki etken arasında ilişki gösterilebiliyorsa, işçi o işyerinden uzaklaştırılmalıdır. Ancak, bu uzaklaşma, işyerinin çalışma koşulları, başka iş bulma olanağı olmaması gibi nedenlerle sıklıkla gerçekleşmemektedir. Hiç olmazsa işçinin aynı işyerinde, tozsuz bir yerde çalıştırılmasına

gayret edilmelidir. Bu durum sağlanamıyorsa, işçinin koruyucu toz maskesi ya da respiratör kullanması sağlanmalıdır. Ancak bu aletler rahatsızlık verdiği için işçiler tarafından pek kullanılmamaktadır. Mesleki astması olduğu saptanan hastalar solunum fonksiyon testleri ve bronş aşırı duyarlılığını ölçen testler ile sürekli kontrol altında tutulmalıdırlar. Bu hastalara, kromolin, topikal steroid gibi profilaktik ilaçlar verilebilir, ancak bu tür ilaçların kronik yerleşmiş astmayı önleyebildiğini gösteren bir çalışma henüz yayınlanmamıştır.

Akut mesleki astma krizinin tedavisi, akut astma krizi ile farklılık göstermez. Hafif ataklarda beta-2 agonist spreyler kullanılabilir. Kronik ve ağır olgularda topikal steroid sprey ve teofilin eklenebilir ve sistemik kortikosteroidlere gerek olabilir.

Bazı mesleki allerjilerde hiposensitizasyon uygulanmaya çalışılmıştır (örneğin, platinin kompleks tuzları ile) ve bu bir kimyagerde faydalı olmuştur. Bu tür bir yaklaşım, patogeneizde allerjik etkenler yoksa uygun değildir.

ALLERJİK ASTMA

Bir hastaya allerjik astma tanısı koymak için deri testleri yeterli değildir. Bu testin yanında öykünün, IgE ve allerjene özgü spesifik IgE yüksekliği ve olumlu provokasyon testi gereklidir. Bütün bu testler eğer allerjik astma lehine sonuçlar vermiş ise, tedaviye yönelik ilk adım kişiyi allerjenlerden korumak ve sıkı bir çevre kontrolü yapmaktır. Bu uygulamalar yarar sağlamıyorsa anti-inflamatuvar ilaçlar (yüzeyel ve oral steroid, cromolin sodium ve nedocromil sodium ve benzerleri) kullanılabilir. Eğer bu ilaçlarla da başarılı sonuç alınamıyorsa, hasta yıllar boyu sürecek hiposensitizasyon tedavisini kabul ederse iyi standardize edilmiş allerjenleri kullanmak koşuluyla immunoterapi yapılabilir.

Oral bir profilaktik ilaç olan ketotifen, Avrupa'da özellikle çocukların allerjik astmasında kullanılmaktadır ve bu hasta grubunda bazı hafif olgularda faydalı olabilmektedir. Erişkinlerde yapılan çift-kör, randomize çalışmalarının çoğu, henüz bu ilacın objektif parametrelerde önemli düzeltmeler yaptığını gösterememiştir.

EGZERSİZ ASTMASI

Egzersiz sırasında hava yollarından ısı ve su kaybına bağlı olarak oluşabilen bronkospazm bütün astmalılarda görülebilir. Hava yollarının soğumasını azaltacak önlemlere farmakolojik premedikasyonun uygun bir şekilde kullanılması egzersize bağlı bronkospazmı tamamen önleyemez ancak önemli ölçüde azaltabilir. Beta-2 agonist aerosoller bu koşullarda özellikle etkilidirler. Egzersiz sırasında bronkospazm oluşan kişilerin egzersizden 15 dakika önce 2-3 püskürtme beta-2 agonist ilaç almaları öğütlenmelidir. Başka bir seçenek olarak egzersizden önce kullanılacak kromolin aerosol da denenebilir. İki ilaca da yanıt vermeyen bazı hastalar bu ikisinin kombinasyonundan fayda görebilirler. Aerosol ilaç alındıktan sonra hasta 2-3 dakika hafif ısınma egzersizleri yapmalıdır. Daha sonra egzersize başlayabilir. Bir kısım hastalarda belirtiler ortaya çıksa bile egzersizi sürdürmekle belirtiler kaybolabilir. Belirtiler sürerse egzersiz durdurularak tekrar beta-2 agonist sprey kullanılmalıdır. Soğuk ve kuru bir havada egzersiz yapılıyor ise bir maske veya eşarptan nefes alınıp verilmesi belirtileri azaltabilir. Kış sporlarında veya açık havada yapılan koşma gibi egzersizler ile önlenemeyen astma belirtileri gelişen kişiler, yüzme veya diğer kapalı spor salonu egzersizlerine yönelmelidirler.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Fitzgerald,J.M., Hargreave,E.F.: The assessment and management of acute life threatening asthma. *Chest*, 1989; 95: 888-894.
2. Li,T.C.M., Reed,C.E.: Proper use of aerosol corticosteroids to control asthma. *Mayo Clin Proc*, 1989; 64: 205-210.
3. Summer,R.W.: Status asthmaticus. *Chest*, 1985; 87 (Supp): 87S-94S.
4. Norman,S.P.: Role of immunotherapy in asthma. *Chest*, 1985; 87 (Supp): 62S-68S.
5. Scoggin,C.: Exercise-induced asthma. *Chest*, 1985; 87 (Supp): 48S-49S.
6. Zeitz,H.J.: Bronchial asthma, nasal polyps, and aspirin sensitivity: Samter's syndrome. *Clin Chest Med*, 1988; 9: 567-576.
7. Haskell,R.J., Wong,B.M., Hansen,J.E.: A double blind randomized clinical trial of methylprednisolone in status asthmaticus. *Arch Intern Med*, 1983; 143: 1324-1327.
8. Littenberg,B., Gluck,E.: A controlled trial of methylprednisolone in the emergency department of acute asthma. *N Engl J Med*, 1986; 314: 150-152.
9. Littenberg,B.: Aminophylline treatment in severe, acute asthma. *JAMA*, 1988; 43: 19-23.
10. Darioli,E., Perret,C.: Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis*, 1984; 129: 385-87.
11. Menitoue,S.M., Godring,R.M.: Combined ventilator and bicarbonate strategy in the management of status asthmaticus. *Am J Med*, 1983; 94: 898-901.

12. Mullarkey, F.M., Blumstein, A.B., Andrade, P. ve ark.: Methotrexate in the treatment of corticosteroid dependent asthma. *N Engl J Med*, 1988; 318: 603-607.
13. Reed, C.E., Li, T.C.J.: Nocturnal Asthma: Approach to the patient. *Am J Med*, 1988; 85 (Suppl-1B): 14-16.
14. Chan-Yeung, M., Lam, S.: Occupational Asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1986; 133: 686-703.
15. Dolen, K.W., Richard, W.W.: Assessment and management of acute asthma. *Ann Allergy*, 1989; 63: 86-95.
16. Barnes, P.J.: A new approach to the treatment of asthma. *N Engl J Med*, 1989; 321: 1517-1527.
17. Salzman, A.G., Steele, T.M., Pribble, J.P., Pyszczynski, D.R.: Aerosolized metaproterenol in the treatment of asthmatics with severe airflow obstruction. Comparison of two delivery methods. *Chest*, 1989; 95: 1017-1020.
18. Siegey, D., Sheppard, D., Gelb, A., Weinberg, F.P.: Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled beta adrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1985; 132: 283-286.

TEDAVİSİ VE KONTROLÜ ZOR ASTMA TÜRLERİ

Dr. Y. İzzettin Barış

Daha önceleri astma tedavisinde uygulanan kişinin allerjen maddelerden sakınması, immünoterapi ve bronkospazma yönelik bronkodilatör ilaçlar uygulanması olarak başlıca üç yöntem söz konusuydu. Son yıllarda astma üzerinde gerçekleştirilen araştırmalar ile hastalığın patogenezi ve tedavisi alanlarında önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Öncelikle hastalığın sanıldığı gibi her zaman geri dönüşebilir (reversibl) hava yolu yapmadığı anlaşılmıştır. Hiçbir yakınması olmayan ve kendini iyi hisseden astma hastalarında ayrıntılı solunum fonksiyon testleri bronş direncinin artmış olduğunu göstermektedir. Bu kişilerde yapılan bronkoalveoler lavaj ve bronş biyopsileri bronş inflamasyonunun varlığını ortaya koymuştur. Astma hastalarındaki geç etkinin doğrudan bronş inflamasyonuna bağlı olduğu kabul edilmektedir. Daha önce astma patogenezi tek suçlanan mast hücresi iken, günümüzde başka eozinofil olmak üzere nötrofil, trombosit, lenfosit, monosit, plazmosit ve bronş epitel hücreleri ve bu hücrelerden salınan mediatörlerin etkileri olduğunda görüş birliği vardır. Hastalarda öncelikle genetik ağırlıklı bir bronş inflamasyonu vardır ve buna bağlı olarak ortaya çıkan bronş hiperreaktivitesi çeşitli tahriş edici (irritan) maddelere karşı aşırı bir yanıtı, yani hırıltılı solunum (wheezing) ve nefes darlığını doğurur. Bu nedenlerle günümüzde astma terimi yerine "**Kronik Eozinofilik Bronşit**" ismi kullanılmaktadır.

Astma tedavisinde ilk adım bronş inflamasyonunu ortadan kaldırmak olmalıdır. Bu amaç için elimizde steroidler, cromolin sodium ve nedocromil sodium gibi etkili anti-inflamatuvar ilaçlar vardır. Eğer bu ilaçlara rağmen bronkospazm ve nefes darlığı sürüyorsa beta-2 reseptör uyaranları ve teofilin kullanılabilir. Ancak klinik uygulamalarda bazı hastaların tedavisinde yine

de başarılı olunamamaktadır. Konumuz bu başarısızlığın nedenlerinin tartışılmasıdır.

Hastaların Tedavilerine Gerekli Özeni Göstermemeleri: Hastaların çoğunluğu kısa veya uzun etkili teofilin preparatlarını çarpıntı, titreme, uykusuzluk, baş dönmesi gibi yan etkilerinden ötürü kullanmak istemezler. Bu nedenle ya gerekenden düşük dozda ilaç almakta ya da düzenli ilaç kullanmamaktadırlar. Yan etkileri azaltılmış ve günde bir kez alınan yeni preparatlar sağlanabilir ise hastaların teofilini daha düzenli kullanabilecekleri düşünülmektedir. Hastaların en çok kullandıkları ilaçlar beta-2 reseptör uyarıcılarıdır. Ancak sorgulandığında çoğu hastanın ölçümle doz veren inhalatörleri önerilen doz ve şekilde kullanmadıkları anlaşılır. Öte yandan hastalar anti-inflamatuvar amaçla kullanılan ölçümlü dozda steroid veren inhalatörleri ise yan etkilerinden korkarak veya hemen bronkodilatör etki sağlamamalarından ötürü düzenli kullanmazlar.

Tedavilerine yeterli özeni göstermeyen hastaların çoğu ekonomik ve sosyal düzeyi düşük olan kimselerdir. Eğer bu kişilere gereken eğitimi verebilirsek ve kullanımı daha basit, yan etkisi daha az ilaçlar sağlanabilirse astma tedavisinde başarılarımız artabilir.

Astmanın Şiddetinin Arttıran Durumlar: Hastada gastroöfageal reflü varsa bu gözden kaçmışsa tedavi güçleşir. Literatürde "Gastrik Astma" olarak anılan bu tabloda gastroöfageal sfinkterin kendiliğinden veya oral bronkodilatörlere bağlı olarak gevşemesi ile gelişen reflü kolinerjik refleks mekanizması veya bronş yanıtını yükselterek hastalığın şiddetini arttırmaktadır. Nokturnal astmanın oluş mekanizmasında sorumlu tutulan etkenlerden birisi de gastroöfageal sfinkterin iyi çalışmamasıdır. Bu tür hastalara, olanak varsa, teofilin verilmemeli, yataklarının baş kısmı yükseltilmeli ve ranitidine gibi H2 reseptör blokerleri önerilmelidir.

Astmalı hastalara hapşırma, sık sık nezle olma ve geniz akıntısı olup olmadığı sorulduğunda çoğu kez olumlu yanıt alınır. Yüz sinüslerinin radyolojik incelemelerinde kronik sinüzit bulguları sıktır. Sürekli geniz akıntısı bronş inflamasyonunu arttıran bir etkidir. Allerjik rinitisi ve nasal poliposisi olan hastalar dekonjestan ve steroidli burun damlaları veya püskürtücüleri ile tedavi edilmelidirler. Allerji zemininde gelişmiş nasal polipler cerrahi olarak tedavi edildiklerinde kısa sürede tekrarlarlar. Bu hastalar buruna püskürtme veya oral steroid tedavisiyle kolaylıkla tedavi edilmektedirler.

Sorumlu Antijenin Gözden Kaçması: Bazı hastalarda

öykünün özenli alınması ve allerjenleri ortaya çıkarmak için yapılan deri testlerine karşın sorumlu antijen gözden kaçabilir. Hastada hava yoluyla bedene girmeyen fungus enfeksiyonu, trichophyton, gibi bir antijenik kaynak olabilir. Derinin fungal enfeksiyonu tedavi edilince daha önce kontrol altına alınamayan astma da tedavi edilmiş olur.

Hastanın mesleği nedeniyle veya hobi olarak yaptığı işlerden kaynaklanan organik ve organik olmayan maddeler de bronkospasmi ortaya çıkarabilir. Öykünün ayrıntılı alınması bu etkenlerin anlaşılmasında en önemli paya sahiptir.

Gıdalar bozulmalarını önlemek, daha lezzetli kılmak ve görünümlerini güzelleştirmek amacıyla konan bazı katkı maddelerinin başta astma olmak üzere ürtiker, angionörotik ödem, anaflaktik şok gibi tablolara sebep olduğu bilinmektedir. Şarap, bira, boyalı meyve suları, gazoz, hazır konserve gıdalarının içinde bulunan sodium metabisulfide **Lokanta Astması**'na neden olabilir. Öte yandan Çin lokantalarında lezzet verici olarak kullanılan Mono-sodium Glutamate da benzer klinik tablolara sebep olmakta ve **Çin Lokantası Astması** ismiyle anılan astmayı oluşturmaktadır. Bazı yiyecek ve içecekleri sarı renge boyayan Tartrazin de mast hücrelerinden histamin salınımına sebep olarak allerjik reaksiyon yapabilmektedir.

Astmatik reaksiyona yolaçan nedenler arasında ilaçların yeri de vardır. Ağrı gidericiler, antibiyotikler, kalp yetmezliğinde, hipertansiyon ve glokom tedavisinde kullanılan beta blokerler farmakolojik mekanizma ile bronkospazm yaparlar. Angiotensin konverting enzim inhibitörleri de bronkospazm yapabilmektedirler. İlaçların meydana getirdiği astmatik reaksiyon çoğu kez hafif ve geri dönebilir olmasına karşılık bazen ölümcül sonuçlarla da karşılaşılabilir. Astma hastalarından öykü alınırken ağrı giderici, antibiyotik ve antihipertansif ilaçlar alıp almadıkları mutlaka sorulmalıdır.

Tirotoksikoz da astma tedavisinde başarı sağlanmasını güçleştiren bir etkidir. Hastalar bu yönden gerektiğinde araştırılıp tedavi edilmelidirler.

Psikojenik Etkenler: Astma gibi kronik bir hastalığın kişinin ruhsal durumunu etkilemesi doğaldır. Sanıldığı gibi, astma psikojenik bir hastalık değildir. Ancak hastaların bazıları istedikleri zaman bronkospazm oluşturabilirler. Emosyonel hırıltılı solunum (wheezing) ile daha çok depressif hastalarda karşılaşılır ve bu hastalar ses tellerini sürekli olarak adduksiyonda tutarak astmaya benzer bir tablo yaratırlar. Psikojenik yönü olan astmanın tedavisinde psikoterapi ve hipnozun yanında antikolinergik ilaçlar da yararlı olmaktadır.

Değişken, Kararsız Astma Türleri: Astma hastalığının temel özelliği solunum yolları direncinin değişken olmasıdır. Bronkospazm kendiliğinden veya ilaçlarla geçebilmektedir. Ancak sayıları az olan bir kısım astma hastasında gidişin nasıl olacağını öngörmek zordur. Örneğin, seyrek astmatik nöbet geçiren, durumu oldukça iyi olan bir hasta çok kısa bir sürede status astmatikusa girebilir. Bu hastalara, unstabil angina pectorise benzer bir adlandırmayla, "**Unstable Asthma**" denilmektedir. Dilimize "**Değişken Astma**" ya da "**Kararsız Astma**" şeklinde çevrilen bu astmanın üç şekli vardır. İlki, İngilizce'de "**Brittle Asthma**" diye anılan, daha çok genç hanım hastalarda görülen, herhangi bir nedene bağlanamayan, ani ve tedavisi güç astma türüdür. Bu hastalar hafif ve seyrek nöbetlerin dışında klinik ve fonksiyonel olarak normal olan kişilerdir. Hastaların başlıca özellikleri beklenmedik bir şekilde ve nedeni açıklanamayan ani ölümlerin olmasıdır. Hastaların daha önce yakınmaları yoktur veya hafif derecededir. Klinik olarak hastayı ölüme götürecek derecede bir obstrüksiyon bulgusu yoktur. Hastalığı şiddetlendirecek respiratuvar veya metabolik asidoz, kor pulmonale ya da bronş tıkaçları da söz konusu değildir. Hastalara derhal tedavi girişiminde bulunulmazsa birkaç dakika içinde kaybedilirler. Otopsi yapılan olgularda, klasik astma hastalarında saptanan aşırı inflamasyon, lumende yapışkan, katı tıkaçların varlığı, bronş kaslarında hiperplazi yoktur. Olayın çok hızlı gidişli olması ani ve şiddetli bronş kası kontraksiyonu ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Hastaların bir bölümü inhalasyonla alınan bronkodilatör ilaçlara yanıt verebilirlerse de, bir kısmına mekanik solunum uygulamak gerekmektedir. Değişken astma hastalarının bir diğer özelliği de steroid ilaçlara yanıt vermeleridir. Bu hastaların yanlarında sürekli parenteral uygulanan beta-2 reseptör uyaran ilaçlar taşınmaları zorunludur ve hastaneye başvurduklarında hemen yoğun bakım servislerine yatırılmaları gerekmektedir. "**Pre-menstrual Asthma**" ikinci kararsız astma türüdür. Astma nöbeti menstrüasyondan yaklaşık üç gün önce başlar, ağız bir tabloyla seyreder, steroide yanıt vermez ve menstrüasyonun başlamasıyla birlikte sona erer. Pre-menstrüel astmalı hastaların tedavisinde mekanik solunum aygıtlarına gereksinim doğabilir. Eğer hastalara intramüsküler progesteron veya lütein salgılatan hormon verilirse nöbet hızlı bir şekilde ortadan kalkar. Kararsız astma türlerinin sonucusu olan **Nokturnal astma** hakkında gerekli bilgi kitabın ilgili bölümünde verilmiştir.

Steroide Bağımlı Astma Hastaları: Kliniğe başvuran hastaların küçük bir oranı sürekli oral steroid almak zorundadırlar. Son yıllarda inhalasyon yoluyla günlük 500-2000 mikrogram steroid verilmesinin olanaklı

kılınmasıyla bu tip hastaların sayısı daha da azaltılmıştır. Günlük idame oral steroid dozları 5 ile 20 mg prednisolon arasında değişen hastalar olabilmektedir. Bu kişilerin çoğunda osteoporoz, diabet, hipertansiyon, katarakt ve benzeri ciddi komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. İdame steroid dozunu azaltmak amacıyla haftada bir gün 15 mg methotraxate verilerek olumlu sonuçlar bildiren yazıların yanında tam tersi görüşü savunan yayınlar vardır. Azathiopyrine, Cyclosporin A ve altın preparatları da bu amaçla kullanılmaktadır.

Steroidlere Dirençli Astma Hastaları: Brittle astma ve premenstrüel astmanın dışında steroid tedavisinin yarar sağlamadığı başka astma hastaları da vardır. Bu kimselerde mast hücreindeki fosfolipaz A2 enzimini inhibe eden lipocortine karşı gelişmiş antikorlar veya monositlerin steroidlere yanıt vermelerindeki kusur klinik tablonun steroid tedavisine dirençten sorumlu tutulmuştur. Prednisolone'a yanıt alınamayan hastalarda oral betamethasone veya intramüsküler triamcinolone denenmelidir.

Fiks Astmalılar: Kronik astma hastalarının bir bölümünü ilaçlara yanıt vermedikleri için kronik obstrüktif akciğer hastalıklarından ayırt etmek olası değildir. Bu hastalarda süreğen inflamasyon sonucunda bronşlarda kalıcı yapısal değişiklikler olduğundan, ne tür ilaç olursa olsun, bronkodilasyon gelişmez. Bu hastaların bir kısmının kendilerinin ya da yakınlarının sigara içmesi fiks astmaya zemin hazırlamış olabilir.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Stableforth,D.: Death from asthma. Thorax, 1983; 38: 801-805.
2. Cochrane,G.M.: The difficult chronic asthmatic. Br J Dis Chest, 1987; 81: 313-320.
3. Barnes,P.J., Chung,K.F.: Difficult asthma. BMJ, 1989; 695-698.
4. Robin,E.D., Lewiston,N.: Unexpected, unexplained sudden death in young asthmatic subjects. Chest, 1989; 96: 790-793.

ASTMADA ÖLÜM NEDENLERİ

Dr.Y.İzzettin Barış

Astmalı hastalarda ölüme yolaçan olaylar iki grupta incelenebilir: İyi tedavi edilmemiş, kontrol altına alınamamış kronik astmalılarda ölüm ile hafif ya da asemptomatik astmalı kişilerde görülen beklenmedik ani ölümler.

Birinci gruptaki hastalar genellikle:

- 1- Hipoksemi, hiperkapni ve asidozla birlikte solunum yetmezliğinden
- 2- Sekonder pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliğinden,
- 3- Akciğer enfeksiyonlarından,
- 4- Pnömothoraks ve atelektazi gibi komplikasyonlardan kaybedilirler.

Astma hastalarının ani, beklenmedik ve açıklanamayan ölümlerindeki nedenler ise şunlardır:

- 1- Status astmatikus,
- 2- Değişken, kararsız astma (Brittle asthma),
- 3- İdiosenkratik, anafilaktik reaksiyon,
- 4- İyi değerlendirilmemiş astma,
- 5- İlaç toksitesi: Aminofilin veya sempatomimetik ilaçlar,
- 6- Ventriküler aritmiler,
- 7- Myokardial kontraksiyon bant nekrozu,
- 8- İatrojenik adrenal yetmezlik,
- 9- Diğer nedenler.

Prognozu iyi bir hastalık olan astmada ölüm nedenlerinin çoğu önlenilebilir. Bu yüzden ölümlerle sonuçlanan hastalarda aşağıdaki noktalara dikkat edilmelidir.

Hastaların Yeterli Şekilde Eğitilmeleri: Hastalığın başarılı bir şekilde tedavi edilmesi için onların eğitilmesi gereklidir. Hekim hastayı karşısına alarak hastalık hakkında genel bilgiler vermelidir. Toplumdaki insanların % 5–10 bölümünde astma veya benzeri hastalıklar bulunmaktadır. Hasta, hastalığıyla birlikte yaşamını sürdürmesi gerektiğini anlamalıdır. Eğer ilaçlarını düzenli kullanırsa normal bir yaşam düzeni ve süresi olması kolaylaşacaktır. Kullanılacak bronkodilatatör ve anti-inflamatuvar ilaçların özellikleri, kullanım şekilleri, yan etkileri konusunda yazılı ve sözlü bilgiler verilmelidir. Astmanın genetik bir hastalık olduğu ve bugün için elimizde hastanın yakınmalarını tümüyle ve sürekli olarak yok edecek sihirli bir ilacımız olmadığı anlatılmalıdır.

Uygulamada sıklıkla rastlanan aksaklıklar düzensiz ilaç alınması ve ölçülü dozdaki inhalatörlerin hatalı kullanılmasıdır. Astmalıların çoğu teofilin ve türevi ilaçları yan etkilerinden ötürü düzenli kullanmazlar ya da eksik dozda kullanırlar. İlaçların aniden kesilmesinin zararları anlatılmalıdır. Hastalar yüzeysel veya oral steroidlerin yan etkilerinden ürktükleri için bu ilaçları kendileri hekimden habersiz olarak keserler. Bronkodilatatör ilaçların hırıltılı solunum ve nefes darlığı için oldukça yararlı olduğu ve etkilerini hemen gösterdikleri; anti-inflamatuvar ilaçların ise etkilerinin bronş genişletici olmadığı, yararının görülmesi için uzun bir süre gerektiği anlatılmalıdır.

Hastaların eğitimi yalnız hekimlerin görevi değildir. Başta ilaç üreticileri ve eczacılar olmak üzere ilgili herkes gereken katkıda bulunmalıdır. Astma hastalarının eğitimi için, diabet hastalarının eğitiminde olduğu gibi, kamu iletişim araçlarından yararlanılmalı, toplantı ve seminerler düzenlenmelidir. Bu uygulamaların gerçekleştirilmesi için gönüllü kuruluşlardan yararlanılabilir.

Astma Şiddetinin İyi Değerlendirilememesi: Hırıltılı solunum ve nefes darlığı bulguları olan krizdeki bir hastanın durumu dikkatli bir değerlendirmeyi gerektirir. Bulgu ve belirtilerle birlikte laboratuvar sonuçlarının ışığı altında hastalığın şiddet derecesi saptanmalı ve tedavi planı çizilmelidir. Hastada dispnenin şiddeti nedir? Hasta konuşamayacak derecede nefes darlığı içinde midir? Sorularımıza başıyla evet/hayır şeklinde yanıt verecek kadar daralmış mıdır? Mental durumu nasıldır? Uyuklaması veya konfüzyonu var mıdır? Yardımcı solunum kaslarının kullanılması ve interkostal retraksiyonlar izlenmekte midir? Göğüs kafesi ile karnın hareketleri uyumlu mudur, paradoks hareket var mıdır? Hırıltılı solunum ne derecede belirgindir? Pulsus paradoksus saptanmakta mıdır? Taşikardisi ne kadardır? Terleme ve dehidratasyonu dikkat çekmekte midir? Solunum sesleri nasıl duyulmaktadır, şiddetli mi yoksa hafif midir?

Nefes darlığı hastayı konuşamayacak kadar sıkıntıya sokan,

yardımcı solunum kaslarını kullanan, paradoks solunum hareketleri olan, wheezing'i hafiflemiş, siyanozu görülen, taşikardisi dakikada 130 vurunun üstünde olan, pulsus paradoksusu saptanan, solunum sesleri dinlemekle hafiflemiş olarak duyulan, dehidrate ve konfüzyonu olan hastalarda durum ciddidir. Bu kriterleri objektif laboratuvar bulgularıyla desteklemek için hastanın tepe ekspirasyon akım hızının (Peak expiratory flow rate) ölçülmesi gerekir (Resim 1). Bulunan değer 200 litre/saniye altında ise hastanın durumu ağırdır.

Astma nöbetine giren hastaların arter kan gazı değerlerine mutlaka bakılmalıdır. Bu değerler astma krizinin ağırlık derecesine göre değişiklik gösterir. Normal arter kan gazı değerlerini pH için 7.38 - 7.41, Pa O₂ için 90 - 95 mmHg, Pa CO₂ için 38 - 40 mmHg kabul edersek astma krizinin şiddetine göre değerler Tablo I'de olduğu şekilde değişmektedir:

Tablo I

Astma Krizi ile Kan Gazları ve pH İlişkileri

Astma Krizinin Şiddet Derecesi	pH	Pa O ₂	Pa CO ₂
I	Normal	Normal	Normal
II	Artmış	Normal	Azalmış
III	Artmış	Azalmış	Azalmış
IV	Normal	Azalmış	Normal
V	Azalmış	Azalmış	Artmış

Astma nöbetine girmiş hastalarda kan gazı değerlerinin değerlendirilmesinde bazı noktalara dikkat etmek gerekir. Nöbetin erken döneminde solunum kaslarının gücü yerindedir ve hava yolu direncine etkin bir şekilde karşı koyarlar. Solunum hırıltılı olmasına karşın hiperventilasyon yapıldığından respiratuvar alkaloz vardır. Gebe hastalarda respiratuvar alkaloz, plasenta damarlarında vasokonstrüksiyona yol açtığından hastanın Pa O₂ değeri normal sınırlarda olsa bile, fetüsü korumak amacıyla hastalara oksijen verilmesi çok önemlidir. Nöbet sırasında I - III evrelerde Pa CO₂ normal veya azalmıştır. IV. evrede Pa CO₂ değerinin normal sınırlarda olması hastada CO₂ birikiminin, yani solunum yetmezliğinin başlamış olduğunu gösterir. Normal PCO₂ değeri bu noktada yanıltıcıdır. Nöbet sırasında



RESİM 1: PEAK FLOWMETER'İN UYGULANIŐI: Çok derin bir soluk aldıktan sonra aletin ağıza girecek kısmını dudaklar arasına alarak tüm gücünüz ile üfleyiniz. Aletin üzerinde yer alan göstergeden tepe akım hızını (Peak expiratory flow, PEF) okuyunuz.

astma hastalarında Pa O₂ normal veya düşük bulunur. Oysa Pa O₂ değerinin 70–90 mmHg arasında tutulması gerekir. Ancak, teofilin ve sempatomimetik bronkodilatör ilaçların verilmesiyle pulmoner damarlardaki vasodilatasyon ve ani V/Q dengesizliği ile Pa O₂ daha da düşer. Bu nedenle hastaların hırıltılı solunum ve nefes darlıklarının azalmasını görerek oksijen tedavisine ara vermek yanlıştır. Tersine, verilen oksijen miktarının daha da artırılması gerekir.

Status astmatikuslu hastalarda solunum yetmezliği vardır. Yani, Pa O₂ 50 mmHg'nin altına inmiştir. Pa CO₂ 50 mmHg'nin üstü değerlere çıkmaktadır. Arter kan gazı pH'ı düşmüştür ve hasta respiratuvar asidozdadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığından farklı olarak bikarbonat (HCO₃) yükselmemiştir, yani metabolik alkaloz yoktur. Ancak kronik solunum yetmezliğine giren hastalarda, respiratuvar asidozun kompanse edilmesi için bikarbonat yükselmiştir.

Astmalı hastalarda risk etkenlerinin bilinmesi ve bu hastaların tedavilerine bu yönden özen gösterilmesi gerekir. Ölen hastaların çoğu çocukluk çağından beri hastadırlar ve süregelen astma yakınmalarına sahiptirler. Sıklıkla acil servislere başvurarak tedavi görmüşlerdir. Astma hastalarının bir bölümünün kararsız klinik tabloları vardır. Nokturnal astması olan hastalar genellikle sabahları ani obstrüksiyon gelişerek öldüklerinden "**Sabah Dalıcıları**" (Morning Deepers) olarak adlandırılırlar.

Teofilin Tedavisinde Aksaklıklar: Oral veya parenteral teofilin tedavisinde ilacın fazla veya az verilmesi şeklindeki aksaklıklara sık rastlanmaktadır. Teofilinin tedavi edici kan düzeyi 10-20 mgr/L'dir. Bu sınırın altında etkin bronkodilatasyon sağlanamaz, üstündeki değerler ise toksiteye neden olur. Uygulamada teofilin düzeyinin ölçülmesi her hasta için olanaklı değildir. Ancak aşağıda belirtilen durumlarda teofilinin kan düzeyinin ölçülmesi gerekir:

- 1- Hastada beklenen yarar sağlanamıyorsa,
- 2- Hastanın tedaviye uyumunda kuşku varsa,
- 3- Konjestif kalp yetmezliği olan olgularda,
- 4- Teofilin yan etkileri görülmekteyse,
- 5- Hastanın kullandığı teofilin ile etkileşen başka ilaçlar varsa,
- 6- Hasta gebe ise,
- 7- Hasta sigara kullanıyorsa,

teofilin düzeyi ölçülebilir.

Adrenerjik Agonistlerle Tedavide Aksaklıklar: Astma tedavisinde önemli olan kural, inhalasyon yoluyla verilen ilaçların yan etkilerinin her zaman oral veya parenteral verilen ilaçlara göre daha az olmasıdır. Hastaları en çok rahatsız eden hırıltılı solunum ve nefes darlığı olduğu için ilk kullanılacak ilaç inhalasyon yoluyla alınan beta-2 reseptör uyaranlarıdır. Eğer bronkospazm bu şekilde giderilemiyorsa, aynı ilaçlar parenteral yolla verilebilir.

Epinephrine uzun yıllar astma nöbetlerinde kullanılmış bir ilaçtır. İlacın bronkodilatasyon oluşturucu etkisinin salbutamol ve terbutalinden daha fazla olmamasına karşın yine de bazı hekimler tarafından kullanılmaktadır. Epinephrine, alfa adrenerjik özelliği ile bronş ödemi giderdiği için seçilmiş olabilir. Bu ilaç yaşlı, hipertansif, kalp hastalığı olan, hipoksemik veya arteryel kan gazındaki oksijenin parsiyel basıncı bilinmeyen ve gebe hastalarda kullanılmamalıdır. Epinephrine kullanıldığı zaman, taşiaritmi, ventriküler taşikardi ve fibrilasyona yönelik girişimler için kardiorespiratuvar canlandırma olanakları hazır olmalıdır.

İsoproterenol ve benzeri selektif olmayan beta agonistlerin kontrolsüz kullanımı hipoksik miyokard üzerinde fatal ventriküler aritmilere neden olabileceği için bu ilaçlar her zaman oksijenle birlikte kullanılmalıdır.

Steroid Tedavisinde Aksaklıklar: Astmada steroidlerin yüzeyel uygulanan şekli tercih edilmektedir. Ancak bu ilaçlarla yeterli yarar sağlanamıyorsa kısa veya uzun süre oral steroid kullanmak gerekli olabilir. Steroid tedavisinde en sık görülen yanlış uygulama hastaların kendiliklerinden ilacı almayı kesmeleri ve dozun ne zaman artırılması gerektiğini bilmemeleridir. Steroide bağımlı hastalarda stress, enfeksiyonlar ve operasyon durumlarında parenteral steroid verilmelidir. Diğer bir aksaklık astma atağı sırasında parenteral steroid kullanılmasından çekinilmesidir. Eğer atak selektif beta-2 reseptör uyaranları ile geçmemiş ise ikinci kullanılacak ilaç steroid olmalıdır. Steroid ilaçlar bronş inflamasyonunu azaltarak adrenerjik ilaçların daha etkili olmalarını sağlarlar. Bu nedenle steroid ilaçların astma atakları sırasında nispeten zayıf bir bronkodilatatör olan aminofilinden önce kullanılması daha akılcıdır. Ataklar sırasında prednisolone 60 mg, methylprednisone 40-80-125 mg, hydrocortisone 200 mg dozlarında altı saat arayla yinelenebilir. Hastalara birlikte oral olarak da steroid başlanmalı ve taburcu olduktan sonra bir süre daha steroid alımı sürdürülmelidir. Zira sadece atak sırasında steroid alan hastaların çoğunluğu kısa süre sonra daha ağır bir astma atağı ile hekime başvurumaktadırlar.

Yoğun Bakım Servislerindeki Aksaklıklar: Yeterli tedaviye rağmen solunum yetmezliğine giren astmalı hastalar mutlaka mekanik solunum tedavisine alınmalıdırlar. Bu yöntemde amaç hastanın yorulmuş olan solunum kaslarına dinlenme fırsatının sağlanması, hipoksemi, hiperkapni ve asidozun önlenmesidir. Astma hastaları kolaylıkla entübe edilirler ve kısa süre içinde solunum aletinden ayrılırlar. Yoğun bakım servislerinin verimli çalışabilmesi için yoğun bakım eğitimi görmüş uzman hekimlere ve solunum hastalıkları konusunda yetişmiş teknisyenlere gerek vardır. Yoğun bakım ekibi, hastada kısa sürede ortaya çıkabilecek değişiklikleri hemen değerlendirip solunum aygıtındaki aksamaları düzeltebilecek bilgi ve yetenekte olmalıdır.

Tanı Yanlılığı: Hastaların bir bölümü uzun süre kronik bronşit tanısı ile tedavi görebilirler. Bu durumun tersi de olasıdır. Bir astma hastasını, hasta ve yakınına şirin görünmek için bronşit olarak kabul ederek hastayı astma ilaçlarından yoksun bırakmanın özürü olamaz. Hastaların bir kısmı bugün batı ülkelerinde nadir olarak uygulanan immünoterapiye alınırlar. İmmünoterapi zararlı olabilen, pahalı ve eziyetli bir tedavi yöntemlidir, zaman kaybına ve böylece bronş inflamasyonunun süregelenleşmesine yolaçabilir.

Astma tedavisinde önemli ilerlemeler olmasına karşın mortalitede yükselme olduğu görülmektedir. Bu artışta uygun olmayan çevresel değişikliklerin, astma tanısının daha fazla konmasının ve ağır olgularla daha sık karşılaşılmasının payı olabilir.

SEÇİLMİŞ KAYNAKLAR

1. Stableforth,D.: Death from asthma. Thorax, 1983; 38: 801-805.
2. Cochrane,G.M.: The difficult chronic asthmatic. Br J Dis Chest, 1987; 81: 313-320.
3. Buist,A.S.: Asthma mortality: What have we learned? J Allergy Clin Immunol, 1989; 84: 275-283.
4. Dolen,W.K., Weber,R.W.: Assessment and management of acute asthma. Ann Allergy, 1989; 63: 86-95.
5. Robin,E.D., Lewiston,N.: Unexpected, unexplained sudden death in young asthmatic subject. Chest, 1989: 96; 790-793.
6. Robin,E.D.: Death from bronchial asthma. Chest, 1988; 93: 614-618.

İNDEKS

- ABD 1,87,88
- Acetyl cystein ve astmatik reaksiyon 73
- ACTH 169
- Adenil siklaz aktivitesi 27
- Adenosin 26,143
- Adenosine monophosphate (AMP) 9,10
- Adenosine triphosphate (ATP) 9,12
- Adrenalin 5,94,151,153,189
- Adrenal supresyon 175
- Adrenerjik agonistlerle tedavide aksaklıklar 214
- Adrenoreseptör Agonistleri 150-155
- Selektivite 151
 - Veriliş yolları ve etki süreleri 153
 - Yan etkileri 154
 - Tolerans (taşıflaksi) 155
- Ain adası 2
- Ailesel faktörler 88-89
- Akciğerlerden izole edilen peptidler 34
- Akım vital kapasitesi (VC) 120
- Akım-Volüm eğrisi 21
- Akut ağır astma krizi 192-193
- Akut Bronşitis 109,110
- Fibrinöz (Pseudomembranöz) 110
 - Mukoprülan (Kataral) 110
 - Nekrotizan 110

Akut epiglottitis 130
Akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS) 146
Alkol intoleransı 72
Allerjenler 51,92
 Bitkisel ve hayvansal kaynaklı 64
 İnhalasyon allerjeni olarak tanınan enzimler 65
Allerjik astma 50-62,200-201
 Etyoloji 51-54
 İmmunoterapi 58-61
 Tanı 56
 Tedavi 56-61
Allerjik bronkopulmoner aspergillozis 93
Allerjik rinit 205
Altın (Auranotin) 185
Alveoler makrofaj 15
Amarath 5
Amfizem 43
Aminophylline 94-95,161,193
Anafilaktik şok 206
Analjezik astması 71-73
 Klasik analjezik astması 72-73
 Lysin-acetylsalisilat testi 72
Androjenler 169
Angiotensin konverting enzim inhibitörleri 5,19,74,75,206
Anhidridler 67
Antihistaminikler 75

- Antikolinergikler 158-159
 - Atropin 158,198
 - İpratropium bromide 158,195,198
 - Oksitropium bromid 158
- Antiviral aşular 156
- Arylsülfatase A 26
- Arylsülfatase B 26
- Asetilkolin 12,143
- Askaris larvaları 114
- Aspirin ve Astma 19,71-73,75,90,143,197
- Astma, Ayırtıcı tanı 103-116
 - Üst solunum yolu hastalıkları 103-106
 - Kalp dolaşım sistemi hastalıkları 106-109
 - Bronş hastalıkları 109-114
- Astma Epidemileri
 - Barcelona hava kirliliği 3
 - Birmingham hava kirliliği 3
 - Londra hava kirliliği 3
 - New Orleans hava kirliliği 3
 - New York hava kirliliği 3
- Astma Epidemiyolojisi 1-7
- Astma Kliniği 38-44
 - Belirtiler 39-40
 - Fizik muayene bulguları 40-41
 - Komplikasyonlar 42-43
 - Laboratuvar bulguları 41-42
 - Öykü 38-39

Astma Kliniğinin değişik görünümleri	
Seyrek gelen hafif astma atakları	48
Ağır astma atakları	48
Astmada Mediatörler ve Nöropeptidler	25-37
Mediatörler	25-33
Nöropeptidler	33-36
Astma psödoriketsi	93
Astma ve Sigara	4
Astma Şiddeti	
Arttıran durumlar	205
Değerlendirilmesi	211,212
Astma Patogenezi	8-24
Astmada tetiği çeken faktörler	19
Bronş inflamasyonu ve epitel değişiklikleri	20
Bronş düz kasının sinirsel uyarılması	11-14
Bronş tonusunun sinirsel dengesi	10
Erken astma dönemi (Bronko-obstruksiyon dönemi)	8,9-11
Geç astma dönemi (İnflamasyon dönemi)	8,9,14-18,174
Hiperreaktivite-aşırı cevaplılık dönemi	18-23
Arachidonik asit bk. Araşidonik asit	
Araşidonik Asit	14,167,168
Atalektazi	197
Ateş	157
Atopi	89
Azot dioksit	89
Azothiopyrine	208

Balgam 41-42
Basra Körfezi 5
Bedenin konumu (postür) 84
Beklometazon 174,178
Beklometazon dipropiyonat (Becloforte) 173,174,177,178,180,190
Beta-Reseptör antagonist ilaçlar bk. Betablokerler
Betablokerler 19,73,75,156
Betametazon 174,208
BirleŖik Arap Emirlikleri 2
Bisinosis 66
Bombesin 34
Brittle Astma (Kararsız astma) 207,210
Bromosulfalein 75
Bronkodilatatörler 150-164
Bronkoprovakasyon Testleri (BPT) 47,92,142-149
 Değerlendirme 144
 Değerlendirme diyagramı 145
Bronkoskopi 196-197
BronŖ AŖırı Duyarlılığı (BronŖhiperreaktivitesi) 89-90-176,188
 Ayrıca bk. Astma Patogenezi
BronŖektazi 114
BronŖial obstrüksiyon
 İlaçlara bağlı 75
BronŖiolitis, infeksiyöz 93
BronŖiolitis Obliterans 112,113
Budesonide 176,177,178,190

Calcitonine-Gene-Related Peptide 22,34
Carbacol 45,143
Catecholamine 153
Celestone 5
Charcot-Leyden Kristalleri 42,112
Chlorpropamide 74,75
Cholecystokinin 34
Cimetidine 156
Colophony 67
Criole cisimcikleri 112
Cromolin sodium bk. Kromolin sodyum
Curschman sivralleri 42,112
Cyclic Adenosine Monophosphate bk. siklik AMP
Cyclic Guanidin Monophosphate bk. siklik GMP
Cyclooxygenase 14
Cyclopropane 101
Cyclosporin A 208
Cymotrypsin 26
Cymotryptase 26

Çin Lokantası Astması 5,266
Çocuklarda Astma 87-97
 Ayırıcı Tanı 92-93
 Epidemiyoloji 87-88
 Klinik Özellikleri 90-91
 Komplikasyonlar 93
 Risk Faktörleri 88-90

Tanı 91-92

Tedavi 93

Decadron 5

Değişken Astma bk. Brittle Astma

Deksametazon 166,174

Deksametazon izonikotinat 174,177

Deksamisin 5

Deri Testleri 53,56,92

Derinin Fungal İnfeksiyonları 206

Desensitizasyon 197

Diacylglycerol 26

Diazem 197

Didymella exitalis 5

Diffüzyon kapasitesi (DLCO) 122

Disodyum kromoglikat bk. Kromolın sodyum

DNCG 75

Doku direnci (R tissue) 119

Echothiopate göz damlası 74

Efedrin 151,153

Efektör Sistemler 84

Efor dispnesi 107

Egzersizle Oluşan Astma 78-80,129-134,174,201

Tedavi 79

Ekspiratuar rezerv volüm (ERV) 121

Ekstrapiramidal hastalıklar 106

Ekstresek Allerjik Alveolitis (EAA) 93,146
Ekstresek Astma bk. Allerjik Astma
ELISA 56
Emosyonel hırıltılı solunum 206
Emosyonel laryngeal wheezing 104
Enfeksiyonlu Astma 199
Enkaphalins 34
Enprofillin (3-propylxantine) 155
Eozinofil 15,32,41,92,168,174
Eozinofil çekici faktör 14,26
Eozinofil granülleri 15
 Büyük ana protein 15,22,55
 Eosinophilic cationic protein 15,22
 Eosinophil derived neurotoxin 15
 Eosinophilic peroxidase 15
Eozinofil ürünleri 28
Epithelial derived relaxant faktör 22
Erythromicine bileşikleri 156
Ethanol 156
Ethylenediamin 66
Ev Tozu 52
Ev Tozu akarları 5,50,52-53
 Dermatophogoides pteronyssinus 52
 Dermatophogoides farinea 52
Exoglycosidase 26

Factitious astma 104
Fenoterol 153
Fiks astma 208
Fonksiyonel residüel kapasite 120
Formaldehyde 67
Formoterol 154
Fosfolipaz A2 167,168,208
Fosfolipaz C 26
Freon 177,180
Fungal Hastalıklar 93

Galanin 34
Gallamin 75
Gambia 2
Gastrin-Releasing Peptide 34
Gastrik astma 205
Gastroösefageal reflü (GÖR) 46,83-84
Gastroösefageal sfinkter 205
Gebelik ve Astma 90-102
 Adrenalin ve isoprenalin 100
 Akciğer fonksiyon testleri 98
 Astma üzerine etkisi 99
 Astma tedavisi 99
 Beta Adrenoreseptör agonistler 100
 Fötus üzerine etkisi 99
 Kortikosteroidler 100
 Teofilinler 100

Geç Astmatik Reaksiyon bk. Astma Patogenezi
Genetik faktörler 88-89
Glukokortikoidler bk. Kortikosteroidler
Geniz akıntısı 205
Gentamisin 5
Grip aşısı 199
Guanidin Monophosphate (GMP) 9,10
Guanidin Triphosphate (GTP) 9
Guanine nucleotide regulatory protein (GNRP) 26

Hastaların tedavilerine gerekli özeni göstermemesi 205
Hastaların yeterli şekilde eğitilememesi 211
Hava Kirliliği 89
Hava Yolu Direnci (Raw) 118,119
Hava Yolu obstrüksiyonu
 Alt Hava Yolu obstrüksiyonu 136
 Sabit Üst Hava Yolu Obstrüksiyonu 137
 Üst Hava Yolu Obstrüksiyonu 140
H1 reseptörleri 27
H2 reseptörleri 27
 Blokörleri 205
H3 reseptörleri 27
HETE 14, 16,26
Hexoprenaline 153
Heparin 14,26
Hering-Breuer refleksi 11
Hırıltılı solunum (Wheezing) 39,45,90,91,93,104,206

Hidro Kortizon 166
Hindistan 5
Hiperglisemi 154
Hiperinsülinemi 154
Hiperkarbi 172
Hipersensitivite pnömonileri bk. Ekstresek Allerjik Alveolitis
Hipokalemi 154
Hipoksemi 85
Hiposensitizasyon 200
Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal aksı 169,170,173
Histamin 14,27,45,46,75,92,142,143,155
 Etkileri 29
 Bronkokonstrüksiyon Oluşturma Mekanizmaları 30
Horlama 83
HPETE 14,26
Hysteric croup 104
Hyperventilation 212

İatrojenik adrenal yetmezlik 210
İlaçlara Bağlı Astma 71-77,197
 Aspirin veya analjezik astması 71-73
 Betareseptör antagonistlerine bağlı astma 73
 Bronşial obstrüksiyon yapan ilaçlar 75
 Diğerleri 73-75
 İlaçlara bağlı tip I allerjik reaksiyon 73
İmmün yetmezlik hastalıkları 93

İmmünglobülin A 59
 Sekretuar 53
İmmünglobülin G 59
İmmünglobülin E (IgE) 12,20,54,59,89,92,146,200
İndomethacin 5,75
İnfluenza virus enfeksiyonları 89
İnhalasyon cihazları 161-163,176
İnhalasyon steroidleri bk. kortikosteroidler
İnotisol triphosphate 26
İnspiratuar vital kapasite 121
İsoetharine 153
İsoprenaline 153
İsoproterenol 195
İsosiyanatlar 19,66,67
İsuprel 5

Kafein 156
Kallikrein 14
Kalsiyum iyonları 11,12,14
Kalsiyum kanal blokerleri 1
Kan gazları 212
Kardiak akciğer ödemi 107,108
Karsinoid 93
Katarakt 175
Katkı maddeleri 206
Kemotaksis 167,168
Kerley B çizgileri 108

- Kininogenase 26
- Ketotifen 156,200
- Kist hidatik 114
- Kistik fibrozis 93,114,146,156
- Klirens bk. Metilksantinler
- Konjestif kalp yetmezliği 106,156
- Konjenital anomaliler 93
- Konverting enzim inhibitörleri bk. Angiotensin konverting enzim inhibitörleri
- Kor pulmonale 207
- Kortikosteroidler 165-182
- Astmadaki rolü 167-168
 - Etki mekanizması 167
 - İnhalasyon yolu ile kullanılan kortikosteroidler 173-180
 - Sistemik yan etkileri 169-171
- Kortizol 165
- Kromolin sodyum 23,73,101,183,198
- Kronik bronşitis 110
- Kronik eosinofilik bronşit 204
- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) 146,157
- Kronik sinüsit 205
- Kronik tedaviye inatçı astma 190
- Kükürt dioksit 5,19,89,143,197
- Lenfanjitis karsinomatoza 115
- Lenfosit 168,174
- B-Lenfosit 55

- T-Lenfosit 12
- Lipokortin 208
- Lipomodülin 167
- Lipooksijenaz enzimi 14
- Lokal anestezikler 143
- Lokanta astması 5,206
- Lomudal 183
- Lökotrienler 9,14,16,22,26,30,31,155
- Lütein 207
- Lysin-acetylsalysilic acid testi 72

- Mantar sporları 52
- Makrofaj ürünleri 28
- Makrokortin 167
- Maksimum ekspirasyon ortası akım hızı (MMF) 119
- Maksimum ekspiratuar akım hızı (MEFR) 119,172,189,212
- Maksimum ekspiratuar akım volüm eğrisi (MEFV) 120
- Mariuhana 156
- Mast Hücresi 12,14
 - Mast hücresi Mediatorleri 26,55
- Mekanik solunum 197
- Membran fosfolipidleri 14
- Mesleksel Astma 63-70,199-200
 - Akut reaksiyon 68
 - Erken reaksiyon 68
 - Erken ve geç reaksiyon 68
 - Neden olabilecek küçük molekülü bileşikler 67

- Oluşumunda fizyopatolojik mekanizmalar 63-66
- Bronşial inflamasyonla ilgili bronşial hiperreaktivite 65
 - Farmakolojik hava yolu daralması 66
 - Fiziksel irritasyon - refleks bronkospazm 65
 - IgE ile ilgili reaksiyonlar 63-65
 - Karışım reaksiyonlar 66
- Tanı 66-68
- Tedavi 69
- Metabolik Asidoz 207
- Methacolin 45,75,90,92,142,143,174
- Provakasyon Testi 126,134
- Methadon 75
- Methotraxate 183,191,208
- Metilksantinler 155-158
- Klirens 156
 - Veriliş Yolları 157
 - Yan Etkileri 158
- Metilprednizolon 166,172,190,193
- Mineralokortikoidler 166,169
- Mitral stenozu 109
- monosit 168
- Monosodium glutamate 206
- Morning deepers (sabah dalıcıları) 82,213
- Mukosilier klirens 84
- Munchausen's stridor 104
- Myokardial kontraksiyon bant nekrozu 210

N-acetyl-cystein 73,75
Nasal Poliposis 72,197,205
Nebulizasyon 180
Nebülizör 163,177
Nedocromil sodium (Tilade) 23,183,184,198
Neostigmin 75
Neurokinin 22,34
Neuropeptide 34
Neutrophil chemotactic factor 14,26
Neutrophil ürünleri 28
Nijerya 5
Nifedipine bk. Kalsiyum kanal blokerleri
Nitrofurantoin 75
Nitrit oksidler 19
Noktürnal Astma 81-86,198,207
 Tedavisi 85,176
Noktürnal Bronkokonstrüksiyon 81,85
Non-Steroid Anti-enflamatuar ilaçlar 183-187
Nöroleptiklere bağlı üst solunum yolu obstrüksiyonu 106

Obesite 156
Obstrüktif Sleep Apne 139
Oksijen 94,194
Oral kandidiyaz 175
Oral Kontroseptifler 156
Orciprenaline 153,163
Organik fosfatlar 66

Orthopne 107

Oxytocin 75

Ozon (O3) 19,89,143

Öksürük 90,91,93,188

Ölüm Nedenleri

Astmada 210-215

Noktürnal Astmada 85

PAF (Platelet Aktive Edici Faktör) 9,15,17,22,26,31,32

Pancuronium 197

Paradoxical vocal cord motion 104

Parainfluenza virus 89

Parazitik hastalıklar 93

Pari Boy 144

Peak Expiratory flow bk. Maksimal ekspiratuvar akım hızı

Peak Expiratory flow rate bk. Maksimal ekspiratuvar akım hızı

Pensülfat 67

Pentamidin 75

Pentazolin 75

Phenylbutazone 5

Phenobarbitone 156

Phenylhydvargum 74

Phospolipase C bk. Fosfolipaz C

Plasenta damarlarında vasokonstriksiyon 212

Plicatic acid 66

Pnömokok aşısı 199

Pnömomediastinium 196
Pnömotoraks 196
Polenler 51
Polinükleer çekici faktör bk. Neutrophil chemotactic factor
Polyamine 67
Potasyum Klorür (KCL) 143
Prednizolon 166,172,193
Premenstruel astma 107
Prevalans, astma
 Şimdiki prevalans (current prealans) 1
 Toplam prevalans (cumulative prevalence) 1
 Zaman birimi prevalansı (period prevalence) 1
Progesteron 207
Prostaglandinler 9,14,26,30,31,143
 Prostaglandin inhibisyonu 155
 Prostaglandin generating factor 26
Provakatif Doz 20 (PD20) 144,146
Provakatif Konsantrasyon 20 (PC20) 144,147
Psikojenik etkenler 206
Pulmoner tromboembolizm 114
Pulsus paradoksus 41
Purinerjik sistem 12
PVC-Pyrolyse 67
Pyrazalon 75

Ragweed 60
Ranitidine bk. H2 reseptör blokerleri

RAST 56,59,92,147

Reseptörler

Alfa adrenerjik 11,12

Beta adrenerjik 11,12

Bradikinin 11

Gerilme 11

Histamin 11

Hücre 11

İrritasyon 11

J 11

Kolinerjik 11

Prostaglandin F2 alfa 11

Serotonin 11

Yavaş etkili madde (SRS-A) 11

Residuel volüm (RV) 120

Respiratory syncytial virus (RSV) 89

Respiratuar alkaloz 212

Respiratuar asidoz 207

Restriktif akciğer hastalığı 138

Rezervuar sistemler bk. Volumatik

Rhinoviruslar 89

Rifampisin 156

Rohipnol 197

Sadece öksürükle gelen astma 188

Salbutamol (ventolin) 94,100,151,152,153,163,189,194,195

Saligenin türevleri 153

Salmefamol 153
Salmeterol 154
Sabah dalışı bk. Morning deepers
Samter Sendromu 197
Sarkoidosis 146
Sensoryal sinir uçları 22
Serotonin 14,16,26,143
Ses kısıklığı 175
Seyrek ağır astma krizi 189
Seyrek hafif astma krizi 189
Sigara 89
Siklik AMP 9,10,55,155
Siklik GMP 9,10,14,55,155
Sinüzit 92
Siroz 156
Sistemik vaskülitler 115
Sodyum bikarbonat 196
Sodyum glutamad 5
Sodyum metabisülfid 206
Soğuk 84,90,129-134,143
Solunum Fonksiyon Testleri, Astmada 117-141
 Gaz değişimi 118
 Kardiak fonksiyon bozukluğu 118
 Pulmoner mekanik anormallikler 117
Solunum yetmezliği yapmış astma 195-197
Solunum yolları enfeksiyonları 89
Sorumlu antijenin gözden kaçması 206

Soya fasülyesi 3
Spesifik Bronkoprovakasyon testleri 147
Sporobolomyces 4
SRS-A 14
Status Astmatikus 194-195,210,213
Steroide bağımlı astma 207,208
Steroide dirençli astma 208
Steroid tedavisinde aksaklıklar 214
Substance P 22,34,35
Sulphinpyrazone 156
Suxamethonium 75
Sülfürdioksit (SO₂) bk. kükürt dioksit
Süperoksit 26
Süperoksit dismutaz 26
Syngamus laryngeus 114

Tanı yanlılığı 215
Tartrazin 5,206
Tedavisi ve kontrolü zor astma türleri 204-209
Teobromin 155
Tepe ekspirasyon akım hızı bk. Maksimum ekspiratuar akım hızı
Terbutaline 153,160,189
Theophylline 161-155-158
Thromboxanes 26,30,31
Tirotoksikoz 206
Tokyo-Yokohama astması 4
Toluene diisosyanat (TDI) 143

Total akciğer kapasitesi (TLC) 120,121
Toz inhalerler 162,163,179-180
Triamsinolon 166,178,208
Trichophyton 206
Trinstan'da Cunha adası 1,2
Troleandomycine 156,185
Trombosit ürünleri 28
Tropikal eosinofili 93
Trypsin 26
Tryptase 26
Tüberküloz
 Alevlenmesi 176
 Bronşial 112
 Endobronşial 93,114
Tübocurarin 75
Tütün 1567

Unstable astma 207
Uyku 83
Uyku bozuklukları 85

Ürtiker 206
Üst solunum yolları enfeksiyonu (ÜSYE) 146

Vasoactive intestinal peptid (VIP) 34
Ventriküler aritmi 210
Vital kapasite (VC) 121

Vocal cord dysfunction 104

Vocal cord mulfunction 104

Volmax 160,198

Volumatik 162,179,189

Western Carolina adaları 1

Winter bronchitis 109

Yabancı cisimler 93

Organik kökenli 114

Yeni Zelanda 1

Yoğun bakım servislerinde aksaklıklar 215

Zarian Bölgesi 2

Zorlu ekspirasyon volümü 1. saniye (ZEV1, ZVK1, FEV1) 119,122,143,144,
146,148,172,192,194,195

Zorlu vital kapasite (ZVK, FVC) 119,124

