

modern tıp seminerleri: 4

Bronş Astması ve Allerji Hastalıkları



FORMÜLÜ

SINGULAIR[®] her bir 10 mg'lık film tablette 10.0 mg serbest aside molar eşdeğer 10.4 mg montelukast sodyum içerir. Ayrıca yardımcı madde olarak titanyum dioksit, kırmızı demir oksit ve sarı demir oksit içerir.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Sisteinil lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄), mast hücresi ve eozinofiller dahil çeşitli hücrelerden salınan güçlü inflamatuvar eikozanoidlerdir. Bu önemli pro-astmatik mediatörler insan havayolunda bulunan sisteinil lökotrien reseptörlerine (CysLT) bağlanır ve bronkokonstriksiyon, müköz sekresyon, vasküler geçirgenlik ve eozinofil birikimi gibi bir dizi havayolu aktivitesine neden olurlar. Montelukast, astım inflamasyonu parametrelerini anlamlı derecede iyileştiren güçlü, oral yoldan aktif bir bileşiktir. Biyokimyasal ve farmakolojik biyoanalizlere dayanarak, CysLT₁ reseptörüne (prostanoid, kolinerjik veya β-adrenerjik reseptör gibi diğer farmakolojik açıdan önemli havayolu reseptörleri yerine) yüksek bir afinite ve seçicilikle bağlanır. Montelukast herhangi bir agonist aktivite göstermeksizin CysLT₁ reseptöründe LTC₄, LTD₄ ve LTE₄'ün fizyolojik etkilerini kuvvetle inhibe eder. Oral uygulamadan sonra montelukast hızla ve hemen hemen tamamen emilir.

Erişkinlere aç karnına 10 mg'lık film tablet verildiğinde, ortalama doruk plazma konsantrasyonuna 3 saat sonra ulaşılır. Ortalama oral biyoyararlanım %64'dür. Montelukastın %99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır. Montelukastın sabit durum dağılım hacmi ortalama 8-11 litredir. Montelukast kapsamlı bir şekilde metabolize edilir. Terapötik dozlarla yapılan çalışmalarda, erişkin ve pediatrik hastalardaki sabit durumda montelukast metabolitlerinin plazma konsantrasyonları saptanamaz düzeydedir. Sağlıklı erişkinlerde montelukastın plazma klirensi ortalama 45 ml/dakikadır. Montelukast ve metabolitleri hemen tamamen safra yoluyla atılır.

ENDİKASYONLAR

SINGULAIR[®] 10 mg erişkin hastalarda gündüz ve gece semptomlarının önlenmesi dahil, astımın profilaktik ve kronik tedavisinde, aspirine duyarlı astım hastalarının tedavisinde ve egzersizin yol açtığı bronkokonstriksiyonun önlenmesinde endikedir.

KONTRENDİKASYONLAR

Bu ürünün herhangi bir bileşenine aşırı duyarlılık.

UYARILAR/ÖNLEMLER

Oral **SINGULAIR**[®]'in akut astım ataklarının tedavisindeki etkinliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, akut astım ataklarını tedavi etmek için oral **SINGULAIR**[®] tabletleri kullanılmamalı; hastalara mevcut olan uygun ilaçlarla tedavi önerilmelidir.

Birlikte verilen inhale kortikosteroidin dozu tıbbi denetim altında kademeli olarak azaltılabilirse de, oral veya inhale kortikosteroid tedavisi kesilip yerine hemen **SINGULAIR**[®] başlanmamalıdır.

Lökotrien reseptör antagonistleri dahil olmak üzere anti-astım ajanları alan hastalarda sistemik kortikosteroid dozunun azaltılmasını takiben bazı nadir vakalarda aşağıdakilerden biri veya birden fazlası görülmüştür: Eozinofili, vaskülitik döküntü, kötüleşen pulmoner semptomlar, kalp komplikasyonları, ve/veya sistemik bir eozinofilik vaskülit olan ve bazen Churg-Strauss sendromu olarak tanımlanan nöropati. Her ne kadar lökotrien reseptör antagonizmi ile nedensel bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte, **SINGULAIR**[®] alan hastalarda sistemik kortikosteroidler azaltılırken dikkat edilmesi ve uygun klinik gözlem tavsiye edilir.

Gebelik

SINGULAIR[®] gebe kadınlarda araştırılmamıştır. **SINGULAIR**[®] ancak kesin olarak gerektiğinde gebelik sırasında kullanılmalıdır.

Emziren Anneler

SINGULAIR[®]'in insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Pek çok ilaç insan sütüne geçtiğinden, emziren kadına **SINGULAIR**[®] verilirken dikkat edilmelidir.

Çocuklar

SINGULAIR[®]'in altı yaş altındaki çocuk hastalarda güvenilirlik ve etkinliği araştırılmamıştır.

Yaşlılarda kullanım

Klinik çalışmalarda, **SINGULAIR**[®]'in etkinlik veya güvenilirlik profillerinde yaşa bağlı farklılıklar saptanmamıştır.

YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER

SINGULAIR[®] genellikle iyi tolere edilir. Çoğunlukla hafif tabiattaki yan etkiler genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. **SINGULAIR**[®] ile bildirilen genel yan etki insidansı plaseboya benzer bulunmuştur.

SINGULAIR[®] klinik çalışmalarda 15 yaş ve üzerindeki 2600 erişkin hastada değerlendirilmiştir. İki tane benzer tasarımlı 12 haftalık plasebo kontrollü klinik çalışmada, **SINGULAIR**[®] ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile tedavi edilenlere kıyasla %1 ve daha yüksek insidansla ilaca bağlı istenmeyen etkiler olarak yalnızca baş ağrısı ve abdominal ağrı bildirilmiştir. Bu olayların insidansları her iki tedavi grubu arasında anlamlı derecede farklı bulunmamıştır. İki yıla kadar süren uzun süreli tedavilerde istenmeyen etki profiline değişim gözlenmemiştir. Karın ağrısı, bulantı, diyare, gastroenterit, influenza, farenjit, sinüzit, öksürük, nazal konjestiyon, yorgunluk, kurgunluk ve uyku hali diğer istenmeyen reaksiyonlardır. Klinik çalışmalarda kanıtlanmayan ancak şüphelenilen istenmeyen etkiler: Ödem, ajitasyon ve huzursuzluğu içeren psikiyatrik reaksiyonlar, anafilaksi, anjiödem ve ürtiker içeren alerji, göğüs ağrısı, titreme, ağız kuruluğu, baş dönmesi ve artralji.

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

SINGULAIR[®] astımın profilaktik ve kronik tedavisinde rutin olarak kullanılan diğer tedavilerle birlikte uygulanabilir. İlaç etkileşim çalışmalarında, montelukastın önerilen klinik dozunun aşağıdaki ilaçların farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi saptanmamıştır: teofilin, prednizon, prednizolon, oral kontraseptifler (etinil östradiyol/ noretindron 35/1), terfenadin, digoksin ve varfarin. Birlikte fenobarbital uygulanan hastalarda, montelukast plazma konsantrasyon eğrisi altında kalan alan (AUC) yaklaşık % 40 azalmıştır. **SINGULAIR**[®] için doz ayarlaması önerilmemektedir. Montelukast hepatik stokrom P-450 CYP3A4 ile metabolize olur ve fenitoin, fenobarbital, rifampisin gibi bu enzimin indükleyicisi olan maddeler ile birlikte verildiğinde plazma değerinde gözle görülür bir azalma olur.

KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU

Onbeş yaş ve üzeri erişkinler için günlük dozaj yatmadan önce alınan 10 mg'lık bir tablettir.

Genel Öneriler

SINGULAIR[®]'in astım kontrol parametreleri üzerindeki terapötik etkisi bir gün içinde ortaya çıkar. **SINGULAIR**[®] yemekle birlikte veya ayrıca alınabilir. Hastalar, astımın kötüleştiği dönemlerin yanı sıra, astımları kontrol altında iken de **SINGULAIR**[®] almaları konusunda öğütlenmelidir.

Yaşlılar, böbrek yetersizliği veya hafif ile orta derecede karaciğer bozukluğu olan ya da her iki cinsiyetten hastalar için doz ayarlaması gerekmez.

Diğer Astım Tedavileri ile Birlikte SINGULAIR[®] Tedavisi

SINGULAIR[®] hastanın mevcut tedavi rejimine eklenebilir.

Birlikte Uygulanan Tedavide Doz Azaltımı

Bronkodilatatör Tedaviler: Tek başına bronkodilatatör kullanımı ile yeterli düzeyde kontrol altına alınamayan hastaların tedavi rejimine **SINGULAIR**[®] eklenebilir. Klinik yanıt görüldüğünde (çoğunlukla ilk dozdan sonra), hastanın bronkodilatatör tedavisi tolere ettiği oranda azaltılabilir.

Inhale Kortikosteroidler: İnhalde kortikosteroidler ile tedavi edilen hastalarda **SINGULAIR**[®] tedavisi ek bir klinik yarar sağlar. Kortikosteroid dozu tolere edildiği oranda azaltılabilir. Doz tıbbi denetim altında kademeli olarak azaltılmalıdır. Bazı hastalarda inhale kortikosteroidlerin dozu tamamen kesilebilir. İnhalde kortikosteroid tedavisi aniden kesilerek yerine **SINGULAIR**[®] başlanmamalıdır.

DOZ AŞIMI

SINGULAIR[®] ile doz aşımının tedavisi hakkında spesifik bir bilgi yoktur. Kronik astım çalışmalarında, hastalara 22 hafta süreyle 200 mg/gün ve kısa dönem çalışmalarda yaklaşık 1 hafta süreyle 900 mg/gün dozuna kadar **SINGULAIR**[®] uygulanmış ve klinik açıdan önemli herhangi bir istenmeyen olay gözlenmemiştir. Montelukastın periton veya hemodiyaliz yoluyla diyalize edilip edilmediği bilinmemektedir.

SAKLAMA KOŞULLARI

Oda sıcaklığında 15-30°C'de; nem ve ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

İKAZLAR

Hekime danışılmadan kullanılmamalıdır.

Çocukların ulaşamayacağı yerlerde ve ambalajında saklayınız.

TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI

28 tabletlük ambalajlarda

PİYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKİLLERİ

SINGULAIR[®] 5 mg Çiğneme Tableti

Merck & Co., Inc.- U.S.A. lisansı ile

Reçete ile satılır.

Ruhsat Tarihi: 14.12.1998

Ruhsat No: 105/15

Üretim Yeri: MERCK SHARP & DOHME Shotton Lane, Cramlington, Northumberland, İngiltere

Ruhsat Sahibi ve Satış Yeri:
Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd.Şti.
Levent - İSTANBUL tarafından ithal edilmiş ve
Fako İlaçları A.Ş.'de ambalajlanmıştır.

 **MERCK SHARP & DOHME**

MODERN TIP SEMİNERLERİ: 4

***BRONŞ ASTMASI
VE
ALLERJİ HASTALIKLARI***

EDİTÖR

Prof. Dr. A. Fuat KALYONCU



GÜNEŞ KİTABEVİ YAYINLARI

MODERN TIP SEMİNERLERİ

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Serhat ÜNAL
Prof. Dr. Yeşim Gökçe KUTSAL

Sayı 4: BRONŞ ASTMASI VE ALLERJİ HASTALIKLARI

ISBN: 975-7467-76-6

Copyright©: 1999, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ KİTABEVİ LTD. ŞTİ.

M. Rauf İnan Sokak No: 3
Tel (312) 431 14 85 - 435 11 91 - 435 11 92
Faks (312) 435 84 23
06410 Sıhhiye-ANKARA

Kapak Tasarımı : GÜNEŞ KİTABEVİ, Ankara (0312) 435 11 91-92
Dizgi, Düzenleme : GÜNEŞ KİTABEVİ, Ankara (0312) 435 11 91-92
Baskı : ÖNCÜ BASIMEVİ, Ankara (0312) 384 19 23

MİSAFİR EDITÖR'DEN

Allerji hastalıkları ve astma tıbbın son dönemdeki en popüler konularıdır. Farklı ülkelerden gelen epidemiyolojik veriler gerek astma ve gerekse allerjik hastalıkların artmakta olduğunu göstermektedir. Bu nedenle sürekli olarak yeni tedavi metodları geliştirilmekte, her geçen gün yeni ilaçlar piyasaya çıkmakta ve bilgilerde süratli değişiklikler olmaktadır. Medya da bu konulara olağanüstü ilgi göstermekte ve hemen her gün bir yayın organında doğru ya da yanlış, astma ya da allerji ile ilgili bir haber çıkmaktadır. Konunun bu derece gündemde oluşu bazı kişilerce istismarına da yol açmaktadır. Yapılan mucizevi ve bilimsel temeli olmayan tedavi reklamları hastaları gereksiz davranışlara yöneltmektedir. İşte böyle bir ortamda sizlere Göğüs, Allerji ve Çocuk Hastalıklarının ortak noktalarından, astma ve bazı allerji konularında 1999'a ait son bilgi ve derlemeleri ulaştırmayı istedik.

Okuyanların yararlanması dileğiyle.

Prof. Dr. A. Fuat Kalyoncu

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

YAZARLAR

- Sevim Bavbek** Doçent Doktor, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve TBC Anabilim Dalı, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Ankara
- Gülfem Çelik** Araştırma Görevlisi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve TBC Anabilim Dalı, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Ankara
- Y. Selim Demirel** Profesör Doktor, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve TBC Anabilim Dalı, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Ankara
- Sadık Demirsoy** Profesör Doktor, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji ve Astma Bilim Dalı, Ankara
- Dane Ediger** Araştırma Görevlisi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve TBC Anabilim Dalı, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Ankara
- C. Ömer Kalaycı** Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji ve Astma Ünitesi, Ankara
- A. Füsun Kalpaklıoğlu** Doçent Doktor, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve TBC Anabilim Dalı, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Ankara
- A. Fuat Kalyoncu** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Allerji Ünitesi, Ankara
- Ayşen Karaduman** Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
- Gül Karakaya** Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Allerji Ünitesi, Ankara
- Metin Önerci** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
- Ölker Öneş** Profesör Doktor, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji ve Akciğer Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul
- Nihat Sapan** Profesör Doktor, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Bursa
- B. Enis Şekerel** Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji ve Astma Ünitesi, Ankara
- Haluk Türктаş** Profesör Doktor, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve TBC Anabilim Dalı, Ankara
- İpek Türктаş** Doçent Doktor, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji ve Astma Bilim Dalı, Ankara

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Astmada Hava Yolu İnflamasyonu.....	1
Astmanın Genetiği.....	6
Astma ve Allerjide Antiinflamatuvar Tedavi Prensipleri.....	9
Astma ve Allerjide Semptomatik Tedavi Prensipleri.....	23
Erişkin Astma Tedavisi.....	28
İnfanlarda Wheezing.....	38
Çocukluk Çağında Kronik Astma Tedavisi.....	42
Çocuklarda Akut Astma Tedavisi.....	56
Allerjen İmmünoterapisi.....	63
Astmalı Çocuğun Tedavisinde Astma Kamplarının Yeri.....	71
İlaç Allerjileri.....	76
Erişkinde İlaç Allerjisi: Pratik Noktalar.....	99
Besin Allerjileri.....	104
Lateks Allerjisi.....	125
Akar ve Hamamböceği Allerjisi.....	135
Atopik Dermatit.....	142
Kontakt Dermatit.....	153
Ürtiker ve Anjioödem.....	158
Allerjik Rinitte Klinik ve Tanı Yöntemleri.....	166
Nazal Polipozis.....	175
Anafilaksi.....	186
Arı Allerjisi.....	189

1

ASTMADA HAVA YOLU İNFLAMASYONU

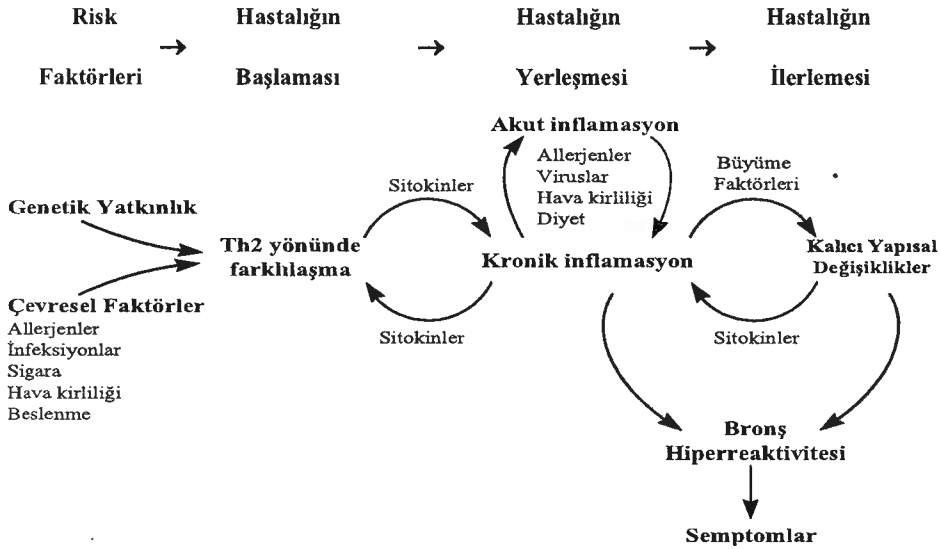
Haluk Türkteş

Astma hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Daha önceki yıllarda bronş düz kasının kasılması sonucu oluşan, epizodik öksürük, nefes darlığı ve wheezing olarak tanımlanırken, 1980'li yıllardan sonra yapılan biyopsi ve lavaj çalışmalarında hafif astmalı bebeklerde bile hava yollarında eozinofil ağırlıklı inflamasyonun varlığı gösterilmiştir. Astmalı hastada fizyolojik bozukluklar ve klinik bulgular hava yollarındaki kronik inflamasyona sekonder ortaya çıkmaktadır.

Risk Faktörleri ve Hastalığın Seyri

Hava yolu inflamasyonunun oluşmasında genetik ve çevresel faktörler rol oynar. Yıllardır astma ve atopinin ailesel geçiş gösterdiği bilinmekte, kalıtımın %40-60 gibi oranlarda rol oynadığı tahmin edilmektedir. Genel popülasyonda astma %5-10 oranında görülürken, özellikle anne astmalı ise doğacak bebekte astma görülme olasılığı %20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisi de astmalı ise oran %60-70'lere çıkmaktadır. Bu bulgular astmalı hastalarda genetik faktörlerin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Yapılan çok sayıda çalışma atopi ve astmada genetik geçişin basit Mendelian tipte olmadığını, birden fazla kromozomun rol oynadığı poligenik bir geçişin söz konusu olduğunu göstermektedir. Ancak astma fenotipinin belirlenmesinde tek başına genetik faktörlerin yeterli olmadığı, genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin de önemli roller üstlendiği bilinmektedir (1).

Ailesinde atopi ve astma öyküsü olan bebeklerde intrauterin dönemde ve yaşamın ilk yıllarında karşılaştıkları çevresel faktörler bebeğin astma fenotipine programlanmasına neden olmaktadır (Şekil-1).



Şekil-1: Bronş astmasının gelişimi

Atopik aneden doğan bebeklerin kord kanından alınan T lenfositlerin aeroallerjenlere yanıt verdikleri gösterilmiştir. Bu bulgu intrauterin dönemde annenin aldığı allerjenlerin plasenta yoluyla fetusa geçtiğini ve fetusu sensitize ettiğini göstermektedir (2). Ayrıca hamilelik döneminde annenin sigara içmesi, intrauterin yetersiz beslenme gibi çevresel faktörlerin de bebeğin atopik ve astmalı doğmasında rol oynadığı kabul edilmektedir.

Astmanın ortaya çıkmasında intrauterin faktörlerin yanı sıra özellikle yaşamın ilk 2-3 yılında bebeğin karşılaştığı çevresel faktörler de önemli rol oynarlar. Bu dönemlerde karşılaşılan aeroallerjenler bebeğin sensitizasyonunda ve hava yolu inflamasyonunun başlamasında önemlidir. Evde sigara içilmesi, hava kirliliği ve viral solunum yolu enfeksiyonları bebeğin duyarlanmasını kolaylaştırırlar. Son yıllarda yapılan çalışmalar bebeklik çağında geçirilen kabakulak, tüberküloz gibi enfeksiyonların atopi ve astma oluşmasını önlediğini göstermektedir (3). Sık geçirilen bebeklik enfeksiyonlarının IL-12, IL-18 ve IFN γ sentezini arttırdığı, bu sitokinlerin de Th2 yanıtını baskıladığı, dolayısıyla atopi ve astma riskini azalttığı varsayılmaktadır. Birden fazla kardeşi olan çocuklarda astmanın daha az görülmesi bu çocuklarda enfeksiyonların sık görülmesine bağlanmaktadır.

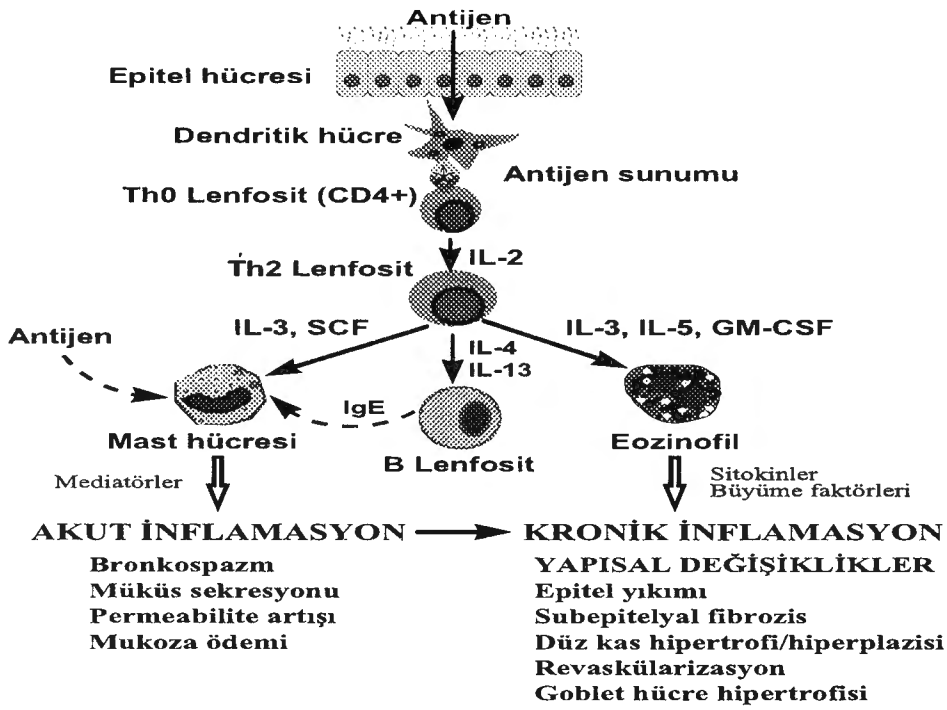
Hava Yolu İnflamasyonu (4,5)

Hava yolu inflamasyonunun gelişmesinde ilk adım antijenin CD4+ (T helper) lenfositlere sunulmasıdır. İnhalasyon yolu ile alınan antijen, solunum yollarında epitel hücreleri arasında bol miktarda bulunan dendritik hücreler tarafından fagosite edilip, parçalanır. Antijen parçacığı (epitop) dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC class II doku uyum antijeni aracılığı ile CD4+ lenfositlere sunulur. MHC class II molekülü ile antijeni T lenfositlere sunan bu hücrelere "**antijen sunan hücreler**" [antigen presenting cells (APC)] denir. CD4+ lenfositler, T hücre reseptörleri (TCR) ile sunulan antijeni algılayıp aktivite kazanırlar ve farklı spektrumda sitokin üreten, farklı immün yanıtın gelişmesine neden olan iki ayrı alt gruba diferansiye olurlar. Bunlar **Th1** ve **Th2** lenfositlerdir. Th1 hücrelerden IL-2, IFN γ ve TNF α yapılırken, Th2 lenfositlerden IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinler sentez edilir. IL-3, GM-CSF ve TNF α ise her iki T hücre alt grubunda da yapılırlar. T lenfositlerin, Th1 veya Th2 olarak diferansiye olmasında değişik faktörler rol oynar. Bunlardan en önemlisi mikroortamda bulunan sitokin yoğunluğudur. Eğer ortamda IL-4 yoğun olarak bulunuyorsa T hücreler Th2 olarak diferansiye olurken, IL-12 ve IFN- γ 'nın yoğun olarak bulunması Th1 diferansiasyonuna neden olmaktadır.

Astmalı hastalarda mukoza biyopsisi ve lavaj incelemelerinde bronş mukozasında Th2 lenfositlerin arttığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Hava yolu inflamasyonunda Th2 lenfositler inflamasyonun modülasyonundan sorumlu hücrelerdir. Th2 kaynaklı sitokinlerden IL-4 ve IL-13 normal koşullarda IgG ve IgM üreten B lenfositleri uyarak bu hücreleri IgE sentezlemeye yönlendirirler (isotype switching). Dolayısıyla IL-4 ve IL-13 atopinin ortaya çıkmasında rol oynayan sitokinlerdir. Th2 kaynaklı diğer sitokinlerden IL-5, IL-3 ve GM-CSF ise eozinofillerin matürasyonu, inflamasyon bölgesinde birikmesi, aktivasyonu ve yaşam sürelerinin uzamasını sağlayarak astmada hava yollarında oluşan eozinofilik inflamasyonda önemli rol oynarlar (Şekil 2).

Th2 hücrelerin uyarısı ile B lenfositlerden aşırı miktarda IgE sentezlenmeye başlanması artık kişinin sensitize olduğunu gösterir. Bunlarda serum total ve spesifik IgE düzeyleri yükselmiştir. Duyarlanmış bu kişilerin allerjen ile tekrar karşılaşması mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olur. Mast hücrelerinde sentezlenip sitoplazmik granüllerde depolanan histamin, triptaz gibi mediatörler hücre dışına çıkarken, IgE uyarısı ile lökotrien ve prostaglandinler gibi yeni mediatörler de sentez edilir. Mast hücre kaynaklı bu mediatörler bronş mukozasında vazodilatasyon, ödem, müküs sekresyonu ve bronkospazm oluşturarak astmalı hastada akut inflamatuvar atakların ortaya çıkmasına neden olurlar. Son yıllarda, mast hücrelerinin yukarıda belirtilen mediatörlerin yanı sıra IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 gibi bir çok değişik sitokinleri de sentezleyebildiği gösterilmiştir.

Bronş mukozasında sayıları ve aktiviteleri artmış olan mast hücreleri ve Th2 lenfositlerden açığa çıkan sitokinler mukozaya eozinofillerin göçüne neden olurlar. Sitokinlerin (IL-5) uyarısı ile kemik iliğinde diferansiye olup maturasyonunu tamamlayan eozinofiller dolaşıma geçerler. Kapiller kanda endotele rastgele temas ederek akıp giden eozinofiller sitokinlerin uyarısı ile kapiller endotelde ekspresyonu artan adezyon molekülleri aracılığı ile oluşan adezyon-deadezyonlar sayesinde endotel üzerinde yuvarlanmaya (rolling) başlarlar ve hızları yavaşlar. Adezyonun ilk aşamasında selektin grubu adezyon molekülleri rol oynar. Eozinofiller yüzeylerinde yapısal olarak bulunan L-selektin ve Sialyl-Le x aracılığı ile endotelde beliren E-selektin ve P-selektine bağlanırlar. Selektinler eozinofillerin kapiller endotele zayıf ve reversibl bağlar ile bağlanmasına neden olur.



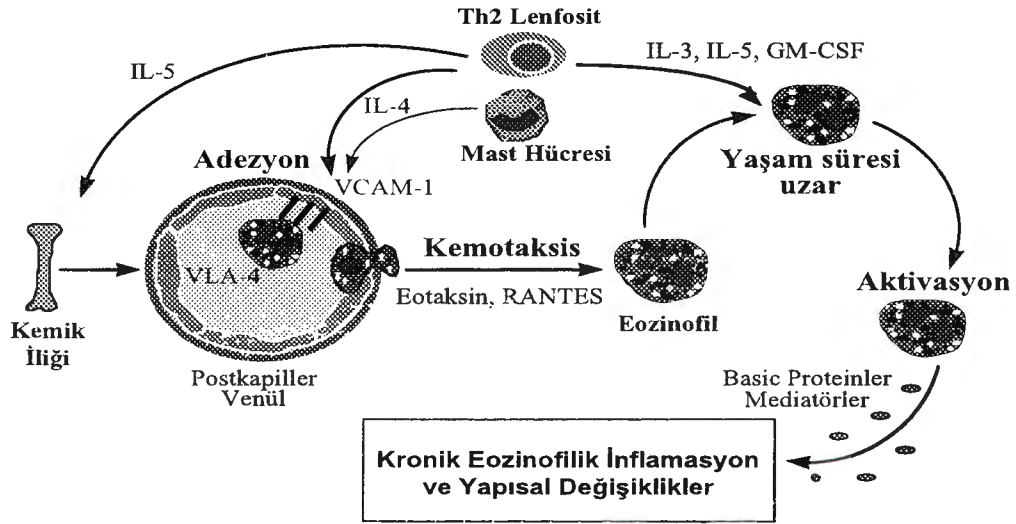
Şekil 2: Hava Yolu İnflamasyonu

Daha sonra Th2 lenfositlerden ve mast hücrelerinden açığa çıkan IL-4, IL-5 gibi sitokinler nötrofillerde bulunmayan, ancak sadece eozinofil, monosit ve lenfositlerde bulunan bir adezyon molekülü olan VLA-4'ün (very late antigen) hücre yüzeyinde belirmesine neden olurlar. Böylece nötrofiller endotelde tutulmazken, eozinofiller VLA-4 aracılığı ile endoteldeki ligandı olan VCAM-1'e (vascular cell adhesion molecule) bağlanarak ortamda birikirler. Bu da bronşial astmada selektif eozinofilik inflamasyonu açıklayan bir mekanizma olabilir (Şekil 3).

Endotele sıkıca bağlanıp, inflamasyon bölgesinde tutulan eozinofiller adezyon molekülleri aracılığı ile endoteli geçerek (diapedez) interstisyel dokuya gelirler.

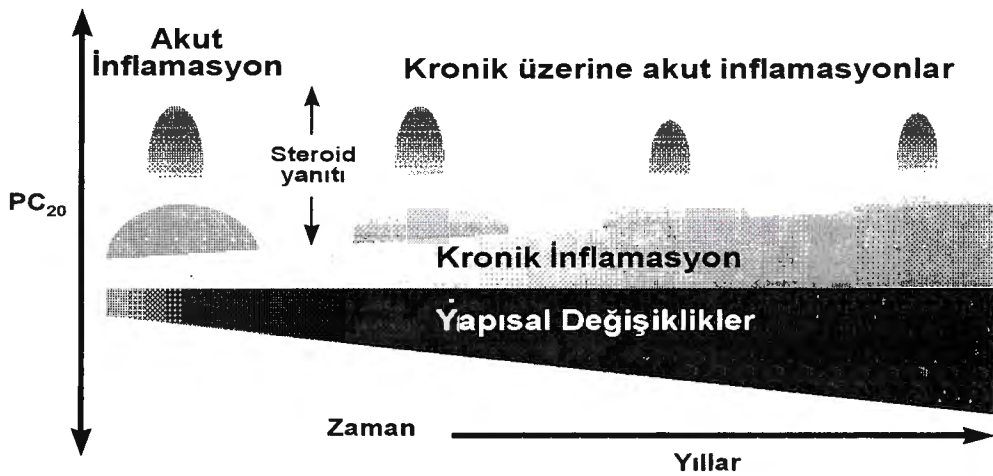
Bronş mukozasına göç eden eozinofillerin ortamda sitokinler (IL-5, IL-3, GM,CSF) aracılığı ile apoptozisi yavaşlar, yaşam süreleri uzar ve aktive olurlar. Yüzey reseptör sayısı artar, inflamatuvar mediatör yapımı artar, degranüle olur ve sitotoksik etkileri artar. Eozinofillerin uyarılması ile daha önce sentez edilip sitoplazmik granüllerde depolanan major basic protein (MBP), eozinofil katyonik protein (ECP) ve eozinofil peroksidaz (EPO) gibi enzimler açığa

çıklar. Bunlardan MBP ve ECP bronş epitelini için kuvvetli toksik maddelerdir. Bronş epitelinin zedelenmesine, bütünlüğünün bozulmasına ve deskuamasyonuna neden olurlar. Kronik astmalı hastaların bronş mukozasında oluşan diğer önemli bir değişiklik bazal membran altında bağ dokusu artışıdır. Epitel hücrelerinden, mast hücrelerinden ve eozinofillerden açığa çıkan IL-1, triptaz, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforming growth faktör alfa ve beta gibi büyüme faktörlerinin etkisi ile bazal membran altında tip I, III ve V kollagen birikerek subepitelyal fibrozise neden olur.



Şekil 3: Eozinofilik İnflamasyon

Sonuç olarak bronş astması hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin de etkisiyle bronş mukozasında kronik eozinofilik bir inflamasyon oluşur. Allerjenler, viral solunum yolu enfeksiyonlar, hava kirliliği gibi tetik çeken faktörler kronik hava yolu inflamasyonunun alevlenmesine ve akut inflamatuvar ataklara neden olur. Akut ataklarda eozinofillerin yanı sıra mast hücreleri de önemli rol oynar (Şekil 4).



Şekil 4: Hastalığın Progresyonu

Kronik inflamasyon ve akut inflamatuvar ataklar sonucunda bronş mukozası zedelenir. Oluşan bu zedelenmeyi onarmak amacıyla organizmanın gösterdiği çaba bronş mukozasında subepitelyal fibrozis, bronş düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi, yeni damar oluşumları ve goblet hücre hipertrofisi gibi kalıcı yapısal değişikliklerin (remodelling) ortaya çıkmasına neden olur. Hastalığın başlangıcında akut inflamatuvar atakların neden olduğu bronkospazm ve ödem sonucu oluşan hava yolu obstrüksiyonu reversible özellik gösterirken, hastalığın ilerlemesi ve mukozada yapısal değişikliklerin ortaya çıkmasıyla KOAH'lı hastalarda olduğu gibi fiks hava yolu obstrüksiyonu oluşabilir. Bu nedenle astmalı hastalarda antiinflamatuvar tedavinin kalıcı yapısal değişiklikler yerleşmeden, mümkün olduğu kadar hastalığın erken dönemlerinde başlaması çok önemli olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. *Lancet* 1997; 350 (Supp-2):5-9.
2. Miles EA, Warner JA, Jones AC et al. Peripheral blood mononuclear cell proliferation responses in the first year of life in babies born of allergic parents. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:780-88.
3. Shirakawa T, Enomoto T, Shimaru S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin response and atopic disorders. *Science* 1997; 275:77-79.
4. Türктаş H. Astma Patogenezi 2. Baskı, Bozkır Matbaacılık, Ankara 1996.
5. Türктаş H., Türктаş İ. Astma, Bozkır Matbaacılık, Ankara 1998.

2

ASTMANIN GENETİĞİ

Gül Karakaya

Toplumun yaklaşık %5'ini etkileyen ve prevalansının gün geçtikçe arttığı gösterilen bronş astmasının oluşumunda genetik geçişin önemli bir rolü olduğu artık kesin olarak bilinmektedir. Kalıtımı tek genlerin geçişi ile tanımlanan klasik Mendel yasalarına uymayan ve komplike bir genetik hastalık olarak kabul edilen astma, muhtemelen çok sayıda genetik ve çevresel faktörün etkileşimi sonucunda oluşmaktadır. Farklı toplumlarda astmanın ortaya çıkışında farklı genetik ve farklı çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Hastalık genlerini tanımlamak için kullanılan moleküler yaklaşımlar şunlardır:

- 1- Fonksiyonel klonlama,
- 2- Aday gen yaklaşımı
- 3- Pozisyonel klonlama

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

Günümüze kadar çoğunlukla basit (Mendelian) hastalık genleri tanımlanmıştır. Komplike hastalıkların genetik analizi ise nispeten yeni bir alandır ve kullanılması gereken optimal teknikler konusunda hala birçok tartışmalar devam etmektedir.

Çeşitli metodlarla atopi ve astma için bazı loküsler belirlenmiş;

- I- Doku uygunluk antijeni (MHC) genleri
- II- Proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genler
- III- Yüksek afiniteli Ig E reseptör genleri
- IV- T hücre reseptör (TCR) loküsü, en çok araştırılan adaylar olmuştur.

Genler atopi ve astmaya eğilimi çeşitli yollardan yaratırlar. Bunlar atopiye genel bir eğilim yaratabilirler, veya çeşitli antijenlere karşı spesifik IgE cevabını etkileyebilirler, veya atopiden bağımsız olarak bronş hiperreaktivitesi üzerine etkileri olabilir. Son olarak, atopik mekanizmalardan tamamen bağımsız olarak inflamasyonu arttırabilirler.

I- Atopi için predispozisyon oluşturan genler:

A- FceR1 β genleri: Atopi ile ilişkisi ilk olarak saptanan genetik alan kromozom 11q13'tür.

IgE cevabında bu alanın etkili olduğuna ilişkin raporlar ilk defa 1989'da Young ve arkadaşları tarafından bildirilmiş ve zaman içinde bu bulgu diğer araştırmalarla da desteklenmiştir. Bunu Stanford ve arkadaşlarının FceR1 β zincir geninin kromozom 11q13'te lokalize olduğunu ileri sürmeleri izlemiştir. FceR1 β allerjik reaksiyonun başlamasında tetiği çeken bir molekül olduğu için bunun gen loküsü ile ilgili araştırmalar atopinin dolayısıyla allerjik astmanın genetiğine ışık tutacaktır.

B- 5. Kromozom üzerinde yer alan interlökün grubu: Son yıllarda astma patogenezinde sitokinlerin rolü sıkça vurgulanmıştır. Bu nedenle çalışmaların bir kısmı da sitokin genlerinin birçoğunun yer aldığı 5. kromozomun uzun kolu üzerinde yoğunlaşmıştır. IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12, IL-13'ün beta zincirlerini; glükokortikoid reseptörleri ve beta adrenerjik reseptörleri kodlayan genler 5q31-q33 bölgesinde birbirlerine yakın olarak bulunmaktadır. IL-4 hem anti-jene özgül hem de nonspesifik Ig E sentezinde rol oynadığından IgE sentezi genetiğinin araştırılması için iyi bir aday olmuştur.

C- 12. Kromozom: Burada gama interferon ve mast hücre büyüme faktörü genlerinin bulunması bu alanı astma ve atopiye eğilim konusunda iyi bir loküs adayı yapmaktadır. Barnes ve arkadaşları son günlerde iki aile grubunda astma ve total IgE konsantrasyonları ile bu loküs arasında bağlantı olduğunu bildirmişlerdir.

II- Belirli antijenlere karşı spesifik IgE cevabını etkileyen genler:

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

Birkaç çalışmada astma ve HLA II alleleri arasındaki ilişki belirlenmeye çalışılmıştır. Astma ve ev tozu akarlarına karşı allerjisi olan Çinli çocuklarda HLA-DQw2 daha yaygın iken mite allerjik, astması olan Kolombiyalı bir popülasyonda HLA-DPB1*0401'in daha seyrek olduğu bildirilmiştir. Riniti ve polen allerjisi olan bir hasta grubunda HLA-B7, SC31, DR2'nin astmanın varlığı ve HLA-B8, SC01, DR3'nin ise astmanın olmaması ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

HLA'nın nonatopik astma ile ilişkisi üzerine de çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bignon ve arkadaşları HLA'nın izosiyanat astmasına eğilim üzerine ilişkilerini araştırmışlardır. İzosiyanata benzer mesleksi maruziyeti olan bir hasta grubunda HLA-DQB1*0503 ve DQB1*0201/0301 izosiyanat astması ile ilişkili bulunurken; HLA-DQB1*0501 ve DQA1*0101- DQB1*0501-DR1'in de bu tip astmaya karşı koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır. Ayrıca analjezik intoleransı olan astmalılarda son yıllarda yapılan çalışmalardan birinde bu grup hastalarda HLA-DPB1*0301 daha sık saptanırken daha az sayıda hastada yapılan başka bir araştırmada DPB1*1041 sıklığında artış belirlenmiştir. Bunlar daha sonra muhtemelen fonksiyonları benzer olan iki alel olarak kabul edilmiştir.

B- T Hücre Reseptörü (T Cell Receptor-TCR): TCR ile astma ilişkisi hakkında direk araştırmalar yoksa da bunların 14. kromozomda yer alan alfa zincir loküsü ile ev tozu akarı ve kedi antijenlerine karşı IgE oluşumu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

III- Bronş tonüsü ve cevabını etkileyen genler:

Beta 2 Adrenoreseptör: Beta 2 adrenoreseptör 5q32'de yer almaktadır. Burası astmatik bronkokonstrüksiyonun tedavisi için yaygın olarak kullanılan beta 2 agonistlerin hedefidir. Bu reseptör, pulmoner mast hücreleri ve bronşial düz kas hücrelerinde vardır. Astmada beta adrenerjik reseptörlerin önemi yıllardır bilindiği için varyasyonlar ve astma ile ilişkileri araştırılmış ve sadece bir mutasyonun (16. pozisyonda arginin yerine glisin) şiddetli astma ile ilişkisi saptanmıştır. Beta 2 reseptör genindeki mutasyonların astma patogenezi değil ancak semptomların şiddeti üzerinde etkin olabileceği ileri sürülmüştür. Arginin 16 mutasyonu taşıyan reseptörün fonksiyonlarını tam yaptığı ancak agonist ile uzun süreli uyarıldığı zaman sayıca azalma gösterdiği düşünülmektedir. Turki ve arkadaşları ise glisin alelinin nokturnal astmalılarda daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir.

IV- IgE ile ilişkisiz inflamasyonu etkileyen genler: Hava yolu inflamasyonu astmanın, atopyi kontrol eden mekanizmalardan bağımsız olabilen bir özelliğidir. TNF- α potent bir pro-inflamatuar sitozindir. Astmanın TNF- α 'nın artmış sekresyonu ile ilgili allelerini içeren bireylerde anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuştur.

Tablo 1: Astmanın çeşitli komponentleri ile ilişkisi gösterilmiş genler

Atopiye predispozisyon oluşturan genler	Kromozom	11q- FceR1 β 5q- Sitokin grupları 12q- gama interferon
Spesifik IgE cevabını etkileyen genler	Kromozom	6- HLA class II molekülleri
Bronş tonüsü ve cevabını etkileyen genler	Kromozom	14- TCR alfa zinciri
IgE ilişkisiz inflamasyonu etkileyen genler	TNF-a	5q- Beta 2 adreno reseptör

Astmaya predispozisyon yaratabilecek genleri tanımlamaya yönelik çalışmalar birçok ülkede yoğun bir şekilde devam etmektedir. İlerleyen teknoloji ile gelecek birkaç yılda muhtemelen bu konuda büyük yol katedilecektir. Astma genlerinin saptanması, genlerin fonksiyonlarının tam olarak belirlenmesi için yapılacak hücre ve hayvan deneylerinin başlangıcı olacaktır.

Astma genlerinin belirlenmesinin en büyük etkisi tabii ki tedavi üzerine olacaktır. Bu genlerin fonksiyonlarının saptanması hastalığın gelişimi ile ilgili yeni mekanizmaları ortaya çıkarmak ve bu da yeni tedavi yaklaşımlarını getirecektir. Değişik genetik varyasyonları olan hastaları tedaviye değişik yanıtlar verebileceği için gerekli önlemler alınacak ve kişiye en uygun tedavi planı yapılacaktır. Ayrıca genetik tarama risk altındaki bireylerin belirlenmesi ve bunların erken yaşta allerjenler ve sigara dumanı gibi etkenlerden korunmasında etkin olacaktır. Bunlara ek olarak astmalı veya risk altındaki ebeveynlere doğacak çocukları için genetik danışmanlık verilebilecektir. En önemli nokta ise eğer gelecek yıllarda major bir astma geni saptanabilirse ağır astmalılara gen tedavisi yapılabilme olasılığıdır.

KAYNAKLAR

1. Manian P. Genetics of Asthma: A Review. Chest 1997; 112:1397-1408.
2. Rosenwasser LJ. The rationale behind promoter-based candidate gene studies. Chest 1997; 111: 74-77.
3. Rosenwasser LJ. Structure/function variants as candidate genes in asthma: linkage vs. association for relevance. Clin Exp Allergy 1998; 28:90-92.
4. Mansur AH, Bishop DT, Markham AF, Britton J & Morrison JFJ. Association study of asthma and atopy traits and chromosome 5 q cytokine cluster markers. Clin Exp Allergy 1998; 28:141-150.
5. Anderson GG, Morrison JFJ. Molecular biology and genetics of allergy and asthma. Arch Dis Child 1998; 78:488-496.
6. Sandford A, Weir T & Pare P. Genetics of Asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:1749-65.
7. Dekker JW, Nizankowska E, Schmitz-Schumann M, et al. Aspirin-induced asthma and HLA DRB1 and HLA DPB1 genotypes. Clin Exp Allergy 1997; 27:574-77.
8. Lympny PA, Welsh KI, Christie PE, Schmitz-Schumann M, Kemeny DM, Lee TH. An analysis with sequence-specific oligonucleotide probes of the association between aspirin-induced asthma and antigens of the HLA system. J Allergy Clin Immunol 1993; 92:114-23.
9. Lasalle P, Delneste Y, Gosset P, Grass-Masse H, Wallaert B & Tonnel AB. T and B cell immune response to 55-kDa endothelial cell-derived antigen in severe asthma. Eur J Immunol 1993; 23:796-803.
10. The European Community Respiratory Health Survey Group. Genes for Asthma? An Analysis of the European Community Respiratory Health Survey. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1773-1780.
11. Moffatt MF, Cookson WOCM. Gene Identification in Asthma and Allergy. Int Arch Allergy Immunol 1998; 116:247-52.

3

ASTMA ve ALLERJİDE ANTIİNFLAMATUAR TEDAVİ PRENSİPLERİ

A. Füsun Kalpaklıoğlu

Astma uzun yıllar boyunca semptomlarına göre tarif edildiğinden tedavide asıl ilaç bronkodilatörler olmuş, sistemik steroidler yalnızca ataklar sırasında yardımcı olarak kullanılmışlardır.

Ancak 1995 yılındaki Global Initiative for Asthma (GINA) raporunda astmanın tanımı, daha çok patoloji ve buna bağlı olarak gelişen fonksiyonel sonuçlar gözönüne alınarak yapılmıştır. Buna göre hastalık bronşlarda hiperreaktiviteye (BHR) neden olan kronik inflamasyon ile ilişkilidir. Hastalığın aktivitesindeki değişmeler de havayolu inflamasyonunun türü ve derecesiyle etkilenmektedir. Dolayısıyla tedavide amaç astmayı kontrol altına almaktır; yani semptomları ve atakları azaltmak, akciğer (AC) fonksiyonlarını iyileştirmektir.

National Asthma Education and Prevention Program (NAEPR 1997) raporuna göre kronik astmanın tedavisinde kullanılan ilaçlar başlıca iki sınıfa ayrılmaktadır: Uzun etkili kontrol edici ilaçlar (**Controllers**) ve kısa etkili rahatlatıcı ilaçlar (**Relievers**). Astımın farmakolojik kontrolü pekçok hastada antiinflamatuvar ilaçlarla olmaktadır. Bunlar arasında en potent olan inhaler steroidlerdir ve spesifik kronik havayolu inflamasyonunu tersine çeviren tek antiastmatik ajandır. Bu nedenle günümüzde astma tedavisinde ilk seçenek ilaç inhaler steroidlerdir. Gerektiğinde uzun ve/veya kısa etkili bronkodilatörler ve nedokromil sodyum da kullanılmaktadır.

Sisteinil lökotrienler mukus sekresyonu, vasküler permeabilite ve düz kas kontraksiyonunda artma gibi astma patogenezinde yer alan çeşitli yollara aracılık ettiklerinden kronik inflamatuvar cevabın ortaya çıkmasında önemli bir rol oynarlar. Bu nedenle lökotrien reseptör antagonistleri ve sentez inhibitörleri tedavide etkili olabilir.

Teofilin hücre içi fosfodiesterazın (PDE) nonselektif inhibitörü olarak bilinmektedir. Düz kasda bulunan PDE III ile düz kas hücrelerin yanısıra inflamatuvar hücrelerde de bulunan PDE IV gibi selektif izoenzim inhibitörlerinin birlikte kullanılmasının spesifik antiinflamatuvar etkileri olabileceği bildirilmektedir. Loop diüretikleri ve bunların asetil salisilik asid ile kombinasyonu, selektif taşikinin reseptör antagonistleri (NK-1 ve/veya NK-2), spesifik iNOS inhibitörleri de potansiyel antiinflamatuvar ajanlar olarak düşünülebilir. Buna karşın önemli bir inflamatuvar mediatör olan PAF antagonistleri hiçbir zaman antiinflamatuvar olarak gelecek vaad etmemektedir.

Sitokinlerin astma patogenezindeki yeri aydınlatıldıktan sonra antisitokin monoklonal antikörleri, sitokin-reseptör antagonistleri, sitokin reseptör agonistleri, sitokin sentez-sekresyon inhibitörleri ve sirküler sitokin reseptör analogları gibi sitokinlerin hedef alındığı çeşitli ilaçlar gündeme gelmiştir. Atopi, BHR ve astma genetiğindeki gelişmelere bağlı olarak potansiyel antiinflamatuvar gen tedavisi için yararlı bilgiler edinilmiştir.

KORTİKOSTEROİDLER (KS)

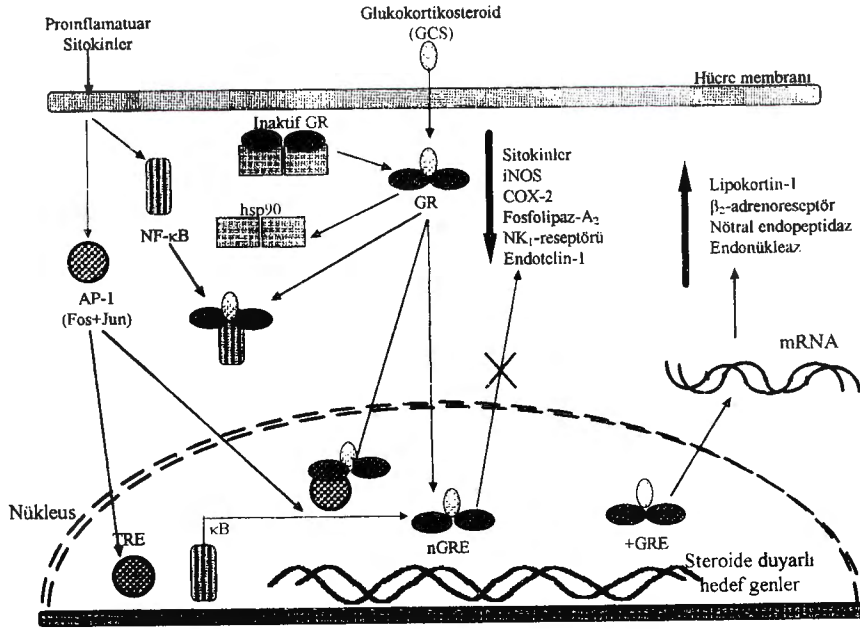
Mevcut en etkili antiinflamatuvar ajandır. 1950'lerin başındaki KS tedavisindeki gelişmelerin ardından uzun süreli oral KS tedavisinin şiddetli sistemik yan etkilerinin ortaya çıkarılması inhaler formların geliştirilmesine yol açmıştır. Ancak bu amaçla ilk olarak kullanılan

deksametazon hayal kırıklığına neden olmuştur. Epitel hücrelerinin proinflatuar etkilerinin ve inhale KS'lerin bunlara kolay ulaşabilmesinin ortaya konmasından sonra, bu hücreler potansiyel hedef olarak düşünülmüştür.

Sonraki gelişmeler tedavinin güvenilirliğini arttırdığından inhale KS'ler son 23 yıldır geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Başlangıçta sadece oral KS'e bir alternatif olarak düşünülürken, şimdilerde erişkin hastaların yanısıra çocukluk astmasında da ilk basamak tedavide kullanılabildiğine dair kanıtlar mevcuttur.

KS etki mekanizması

KS'lerin etkileri bir reseptör (GCS-R) aracılığıyla olmaktadır. Bu reseptörün pek çok hücre tipinde bulunması sistemik KS tedavisinin geniş etki spektrumunu açıklamaktadır. KS'ler lipofilik olduklarından dolayı hücre zarından kolaylıkla geçerek sitoplazmaya girerler. Reseptörü inaktif durumda tutan protein molekülleri (ısı şok proteinleri) çözünürler ve GCS-R kompleksi hücre nükleusuna girer. Nükleusta bu kompleks transkripsiyon faktörü gibi etki ederek KS-responsive genin promotör bölgesindeki DNA üzerindeki spesifik tanıma sekanslarına bağlanır. DNA ile bu etkileşim hedef gen aktivasyonuna veya baskılanmasına yol açar. Gen transkripsiyonundaki değişiklikler sonucu spesifik mRNA yapımı artar veya azalır. Bu da lipokortin-1, endolükeazlar, nötral endopeptidaz ve beta reseptör artışına, sitokinleri de (IL-1, IL-8, GM-CSF, RANTES) içeren diğer mediatörlerin yapımında azalmaya yol açar. Son mekanizmanın temel olduğu, diğerlerinin de katkıda bulunduğu düşünülmektedir.



Gr: glukokortikosteroid reseptörü, NF-kB: nükleer faktör-kB, AP-1: aktivator protein-1, nGRE: negative G responsive element, +GRE: positive G responsive element, TRE: tetradecanoylphorbol 13-asetat (=TPA) responsive element

Şekil-1: Glukokortikosteroidlerin etki mekanizması

Sitokinler hücreler üzerinde gen transkripsiyonunu değiştirerek etkili olmaktadır. Hücre yüzeyindeki reseptörlerle interaksyonu nükleer faktör kappa B (NF-kB) ve aktivating protein (AP)-1 gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna neden olur. Daha sonra bunlar nükleusa giderek KS-reseptörlerinde olduğu gibi DNA'ya bağlanırlar. Böylece mRNA ve proinflatuar

proteinlerin yapımını etkilerler. Ör. NF- κ B RANTES (regulated on activation normal T-expressed and secreted) geninin transkripsiyonunu kontrol eder.

Bu mekanizmalar steroide dirençli (SR) astmanın gelişimini de açıklamaktadır. AP-1'in artmış ekspresyonu GCR sayısını azaltarak antiinflamatuvar etki için daha yüksek dozda KS'e gereksinim duyulur. Öte yandan GCR transaktivasyon fonksiyonlarını etkilemeden etkili olabilecek yeni ilaçlar geliştirilebilirse, sistemik yan etkilerin büyük ölçüde azalacağı ortadadır.

Astmada KS'ler inflamasyonu başlıca aşağıdaki şekilde etkilerler:

1. GCS-R kompleksi nükleusda AP-1 ve NF- κ B ile direk etkileşerek transkripsiyon faktörleri olarak etkilerini ve sitokinlerin hücre üzerindeki etkilerini önlerler. Ayrıca inducible siklooksijenaz (lipid mediatörler) ve nitrik oksit sentetaz (NOS) gibi enzimleri ve dolayısıyla NO ile adezyon moleküllerini inhibe ederler. DNA'ya bağlanmaktan çok bu protein-protein etkileşmesinin KS'lerin astmadaki antiinflamatuvar etkisinde çok önemli bir mekanizma olduğu düşünülmektedir.

AP-1 ve NF- κ B kronik inflamatuvar etkilere aracılık ederler ve bunların inaktivasyonu da olayı tersine çevirmektedir. Bir hipoteze göre KS'ler astmatik havayollarında NF- κ B'yi ve NF- κ B tarafından regüle edilen birçok geni inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir. Sitoplazmada NF- κ B'nin nükleusa translokasyonunu ile ilişkili bir protein olan I kappa B alfa (I κ B α)'nın KS'lerle inhibisyonu sitokin salınımında azalma ve dolayısıyla inflamatuvar cevabın baskılanmasına neden olmaktadır.

2. Makrofaj inhibitör faktör (MIF) ve bronkokonstriktör peptidleri yıkan endopeptidaz gibi antiinflamatuvar mediatörleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu artırırlar.

3. KS ler aynı zamanda β -reseptör sentezini artırırlar ve düzenli β -agonist kullanan astmatiklerde görülen β -reseptör down-regülasyonunu düzeltirler.

KS'lerin moleküler olarak açıklanamayan birtakım antiinflamatuvar etkileri de vardır. İnflamasyonlu bölgelerdeki postkapiller venüllerden plazma eksüdasyonunu önlerler. Vasokortin isimli bir proteinin bundan sorumlu tutulabileceği söylenmektedir. Sonuç olarak hücresel düzeydeki tüm bu etkilerin sonucu olarak da inflamatuvar olay üzerindeki baskılayıcı etkiler KS'lerin astma tedavisindeki başarısına yol açmaktadır.

İnhaler KS'ler

Primer korunma astmanın gelişimini önlerken, farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemlerle yapılan sekonder korunma atakların önlenmesine yöneliktir. Antiinflamatuvar ilaçlar astmanın doğal seyri üzerinde etkilidir. Erkenden tedaviye başlanması astma kontrolünü artırır, AC fonksiyonlarını normale döndürür ve irreverzibl havayolu hasarını önleyebilir.

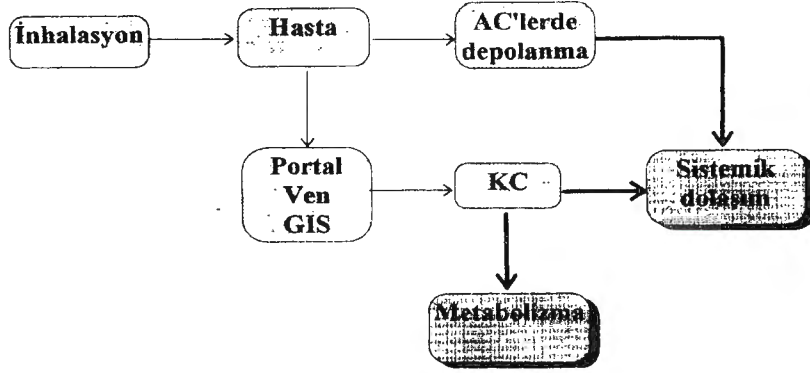
Steroidlerin inhaler formları, astmanın (hafif, orta ve şiddetli persistan) uzun süreli kontrolünde kullanılmaktadır. Astmada, IL-1 β ve bunun antagonisti olan IL-1ra artmaktadır. İnhaler KS'ler bronş epitel hücreesindeki IL-1 β ekspresyonunu inhibe ederken, oranını da azaltırlar.

- Günde iki kez kullanım kolaylığı ve hatta semptomları iyi kontrol altına alınan hastalarda tek kullanım uyumu arttırmaktadır.
- Önerilen dozlarda kullanıldığında rahatlıkla tolere edilebilir ve güvenlidir.
- Çok az olmakla birlikte potansiyel yan etkileri önemsizdir. Yani yarar/risk oranı yüksektir.

Hafif astmatiklerde inhale allerjenlere karşı bronş cevabı ozon veya NO₂ ve SO₂ kombinasyonu gibi atmosferik kirlilik ajanlarıyla artar ve 24-48 saat süreyle devam eder. Bu akut maruziyet allerjenle gelişecek eozinofil aktivasyonunu başlatır. Flutikazon propiyonat (FP) ile önceden tedavi hem bu eozinofil aktivasyonunu değiştirir, hem de bronş mukozasındaki EG-2

hücrelerinin sayısında artışa neden olur. Yani FP eozinofillerin ve diğer inflamatuvar hücre tiplerinin aktivitesini etkileyerek havayolu inflamasyonunu düzeltir.

Allerjen maruziyeti astma tedavisini bozmaktadır. Dolayısıyla atopik astmatiklerde KS ihtiyacı artmakta, bu da mononükleer hücrelerdeki artmış IL-2 ve IL-4'ün etkisiyle GCR binding afinitesinin azalmasına neden olmaktadır.



Şekil-2: İnhalasyon yoluyla alınan ilacın sistemik etkinliği gastrointestinal ve solunum yolundan emiliminin toplamına eşittir

Budesonid'in (BUD) yeni tanı alan hafif astmalı olgularda erkenden tedaviye eklenmesiyle sabah ve akşam PEF değerleri belirgin olarak, FVC ve FEV1'de ise istatistiksel olarak anlamsız, ancak 12 ay sonraki PC15 değerlerinde anlamlı düzelme görülmüştür. Terbutalinden sonra BUD başlanan olgularda ise yalnızca sabah PEF değerlerinde düzelme ile semptomlarda ve semptomatik bronkodilatör kullanımında azalma gözlenmiştir.

Astma ilaçlarının klinik etkinliği doz-cevap çalışmalarıyla belirlenir. Semptomlardaki gerileme birkaç gün içinde görülürken, diğer objektif parametrelerin tam olarak düzelebilmesi için 6 haftalık süreye ihtiyaç vardır. FEV1 veya PEF gibi solunum fonksiyonlarındaki düzelme daha az dozlarda ve kısa sürede (birkaç hafta) gözlenir. BHR ile airway-remodelling daha uzun sürede (birkaç ay) ve yüksek dozda düzelir. Öte yandan sistemik KS'ler beta agonistlere karşı gelişen cevabı 60 dk. içinde arttırdığı için akut astma sırasında verildiğinde hastaneye yatışı azaltmaktadır. İnhaler KS'lerin ise akut astmada yeri olmadığı gibi bazen rebound eksazerbasyon görülebilir. Yalnızca MDI'lerle bronkospazm geliştiğini bildiren çalışmalar vardır.

GCS-R'ü uniform olmasına karşın farklı inhaler KS'lerin klinik etkinlikleri ve sistemik etkileri değişiktir. İn vitro ve klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre farklı inhaler KS'ler nefes (puf) veya mcg olarak eşit değildir. Klinik karşılaştırmada kullanılan dozlar topikal etkinlik, değişik dozlardaki klinik etkiler, kullanılan alet ve biyoyararlanım değişikliğiyle etkilenmektedir.

Topikal antiinflamatuvar etkinliği belirlemede kullanılan standart test, topikal vazokonstriksiyon (**MacKenzie cilt solukluğu**) testidir. Bu da 'binding affinity' ve AC'deki GCR'ler için bağlanma yarı ömrüyle korelasyon göstermektedir. Solunum mukozasındaki topikal etki için GCS-R'e karşı artmış afinitenin gerekli olduğu, hidrokortizon gibi düşük afinite gösteren KS'lerin ya çok az etkili olduğu ya da hiç etkili olmadığı bilinmektedir. Vazokonstriksiyon deneyiyle gösterilen suda eriyebilirlik de önem taşımaktadır.

BUD ve FP yüksek topikal etkinlik, emildiğinde yüksek klirensi, düşük oral biyoyararlanımı ve nispeten inaktif metabolitleri nedeniyle oldukça popülerdir. Bazı çalışmalarda yüksek reseptör afinitesi nedeniyle FP'nin BUD'e göre daha etkili bir antiinflamatuvar ajan olduğu gösterilmiştir.

Halen inhaler KS'lerin in vivo etkinliğiyle en iyi korele olan metod bilinmemektedir. Inhaler KS'lerin etkinlikleri in vitro olarak da araştırılmaktadır. Ancak bu tip ex vivo çalışmaların in vivo olayları tam olarak yansıtmadığı bilindiğinden astma tedavisinde topikal antiinflamatuar etki ile klinik karşılaştırma kesin olmamaktadır.

Klinik etkinlik ise astma kriterlerinde düzelme (BHR, semptomların kontrolü, solunum fonksiyonlarının iyileştirilmesi, astma mortalitesinde azalma, vb.) ile belirlenmektedir. Bu da ancak;

- spirometri değişiklikleri ve PEF hızları
- semptom skorları ve atakların sıklığı
- kısa etkili beta₂ agonist kullanımı gibi pekçok parametrelerle ortaya konmaktadır.

Kişisel farklılıkların yanı sıra kullanılan alet sistemleri de klinik karşılaştırmalı çalışmaları büyük ölçüde etkilemektedir. Şimdiye kadar en çok kullanılan ölçülü doz inhalerler (MDI) içindeki fluorokarbon artık terk edilmektedir. Kuru toz inhalerler (DPI) nefesle aktive olduğundan kullanımı farklıdır. Beklametazon dipropiyonat (BDP) ve BUD MDI ile eşit mcg dozlarda benzer etki gösterirken, BDP Triamsinalon asetonid'e (TAA) göre aynı mcg dozlarda iki misli etkilidir. BUD'in Turbuhaler formu MDI'a göre havayollarına iki misli ilaç sağlar. Diskhaller BUD'in sistemik etkileri daha fazladır.

Biyoyararlanım inhaler KS'lerin sistemik aktiviteleriyle belirlenmektedir. Intrabronşial birikim MDI'da %7-11, Rotahaler-Diskhaller'da %9-12, Turbuhaler'da %21-32'dir. Orofarengial birikim MDI'da %80, DPI'da %70, Turbuhaler'da %40'dır. Diğer taraftan 5 kere 50µg şeklinde kullanım tek doz 250µg'dan daha fazla partikülün AC'lere ulaşmasını sağlar. Hacim genişleticilerde (Spacer) orofarengial birikim %5 civarındadır ve ağız çalkalamanın ek bir katkısı bulunmamaktadır. MDI ile verilen dozun ~%10-30'u AC'lere ulaşırken hemen tamamı biyoyararlanıma girer. Bir kısmı ağız ve farinkte tutulur ve ağız çalkalanıp dışarı tükürülmediği sürece sonuçta yutulur ve GI traktustan emilir. BUD ve FP gibi ilk-geçiş metabolizması yüksek olan ilaçlarda GI-fraksiyon sistemik etkiye çok az katıldığından çok önemli olmamakta, ancak BDP için önem taşımaktadır. Spacer/holding chamber kullanılmadan MDI ile alınan ilacın ~ %80'i yutulur. Bu miktarın oral biyoyararlanımı KC first-pass metabolizması ile etkilenmektedir. Inhaler KS'lerin kalan kısmı alt havayollarına ulaşır. Halen kullanılmakta olanların hiçbirisi AC'lerde inaktivasyona uğramamakta, ancak BDP'nin bir kısmı daha aktif beklametazon monopropiyonata (BMP) transforme olmaktadır. Hepatik sitokrom P450 (öz.IIIA) ile düşük KS aktiviteye sahip suda eriyen metabolitlere biotransforme olurlar. Bu sonuçlar ilaçlar arasında etkinlik açısından farklılıklar olduğunu göstermektedir. Biyoyararlanım BDP %20, flutikazon (FLU) %21, TAA %10.6, BUD %11, FP %1 şeklindedir.

Az sayıda çalışma olmakla birlikte BDP, FLU ve TAA'un 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyleriyle ölçülen doz-bağımlı sistemik aktiviteleri eşit bulunmuştur. BDP ve BUD'in etkileri bazı araştırmacılara göre eşit bulunurken, bir kısım araştırmacılar BUD'in daha az sistemik aktivitesinin olduğunu göstermişlerdir. FP, 400-2000mcg dozlarda BUD'e göre daha fazla adrenal supresyonu yaparken, bu durum ağızın çalkalanmasıyla etkilenmektedir. Sonuç olarak çeşitli formlar dikkate alındığında BUD turbuhaler ve FP diskhaller diğer türlerden daha etkindir.

Yan etkiler

Topikal yan etkiler sık görülmesine rağmen klinik olarak önemsizdir. Bunlar, oral kandidiazis (%25), boğazda rahatsızlık hissi ve disfonidir (%40). DPI ile multipl doz şeklinde kullanımda ilacın orofarenksteki depolanması azalmaktadır. Dolayısıyla beklenen yan etkiler de en aza inmektedir.

Sistemik yan etkiler ise seyreklerdir. Kısa süreli çalışmalar nadiren yan etkileri gösterirken, uzun süreli çalışmalarda araya giren sistemik KS kullanımı ve diğer tedaviler gibi nedenlerle,

veya bizzat kronik astmanın büyüme ve kemik dansitesi üzerine olan etkileri nedeniyle sonuçların sağlıklı değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. BDP veya BUD'in (MDI) <800µg/gün dozda uzun süre kullanımında bile klinik güven aralığı mükemmeldir. Ancak 2000µg gibi yüksek dozlarda deride incelmeye ve hasarlanma görülmektedir. Adrenal supresyonu, osteoporoz ve kırık riskinde artma ile çocuklarda büyüme üzerinde etkiler görülebilir.

İnhaler KS lerin sistemik yan etkileri başlıca 3 ana başlık altında toplanmaktadır;

1. HPA aks fonksiyonları: Tüm inhaler KS'lerin potansiyel yan etkileri doz-bağımlı ve FP<BUD<BDP şeklindedir. Ancak bunların hepsi patolojik olmayıp, feedback mekanizmasının normal çalışmasına da bağlı olabilir. Ancak zararsız bile olsa diğer sistemik etkilerinin bir göstergesi olacağından uyarıcıdır. Hipotalamik-hipofiz-adrenal aks fonksiyonlarının ölçülmesi bu konuda yararlı olmuştur. Sabah serum veya plazma kortizol veya nokturnal plazma kortizolünün ölçülmesi, 20-24 saat süreyle plazma kortizolü veya nokturnal idrar serbest kortizol veya kortizol metabolitlerinin ölçülmesi ile bazal adrenal aktivitesi ölçülebilir. Tetra-cosactrin veya ACTH testleri, 06.00 metirapone testi, insülin-induced hipoglisemi veya CRH testiyle HPA aksın cevabı ortaya konur.

2. Kemik metabolizması: Kemik metabolizmasına ait Ca²⁺ azalması ve sonuçta kemik kitlesinde azalmayla kendini gösterir. Sonuçta yeni kemik yapımının inhibisyonu, sekonder hipoparatiroidizme bağlı olarak kemik rezorpsiyonu, barsaklardan Ca²⁺ emiliminin azalması, idrarda Ca²⁺ atılımının artması ve HPA üzerinden indirek etki şeklinde görülür.

Özellikle trabeküler kemik yapımı etkilendiğinden vertebralar ve kotlar risk altındadır. Serum kemik spesifik AP, serum osteokalsin, plazma prokollagen tip I karboksiterminal propeptid (PICP) gibi markerlar bunun göstergesidir. Ayrıca idrar hidroksiprolin ve Ca²⁺ düzeylerindeki artış kemik rezorpsiyonunu gösterir. Kemik kitlesindeki büyük kayıp grafide osteoporoz şeklinde görülürken, erken değişiklikler kemik dansitometresiyle ortaya konabilir. Daha önceden sistemik KS kullanımı ve değişen yaşam tarzı da kemik dansitesi üzerinde etkili olabileceğinden inhaler KS'lerin yan etkilerini değerlendirmek her zaman kolay değildir. Bazı çalışmalarda BUD'in daha az yan etkisinin olduğu gösterilmiştir.

3. Çocuklarda büyüme: Sistemik KS'lere bağlı olarak görülen gelişme geriliği çok iyi bilindiğinden bu konuda endişeler doğmuştur. Uzun süreli gelişme veya sonuçta ulaşılan boy etkilenmemektedir. BDP'in bu konudaki etkisinin diğerlerinden daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Çocuklarda büyümenin takibi uzun süreli sistemik yan etkileri azaltmak amacıyla şarttır.

İnhaler steroidlerin yan etkilerini azaltmak amacıyla;

- Birlikte spacer/chamber kullanımı,
- İnhalasyonu takiben ağzın çalkalanması ve gargara yapılması
- Mümkün olan en düşük dozun kullanımı,
- Özellikle nokturnal semptomlar için yüksek doz inhaler KS'ler yerine, düşük-orta doz KS'lere uzun etkili inhaler beta agonistlerin eklenmesi,
- Postmenopozal kadınlarda Ca²⁺ (1000-1500 mg/gün) ve Vit D (400 U/gün) verilmesi,
- >1000mcg/gün KS alanlarda uygun olduğu takdirde östrojen ilavesi yapılabilir.

Yaşlılarda AC fonksiyonlarının kronik olarak kötüleşmesi inhaler KS'lerin terapötik potansiyelini azaltmaz. Ancak sistemik tedaviden daha güvenli olmakla birlikte yine de yüksek doz inhaler KS (>1.6mcg/gün) doza bağlı olarak yan etkilere neden olmaktadır. Komplikasyonlara gelince, genetik olarak duyarlı kişilerde az olmakla birlikte posterior katarakt riski artmaktadır. Mevcut osteoporoz ve önceki sistemik KS kullanımı, yaşlılığa bağlı gelişen normal östrojen değişikliğinin etkilediği Ca²⁺ utilizasyonu, sedanter yaşam biçimi nedeniyle kemik mineral dansitesinde doz-bağımlı azalma olmaktadır.

Nebülizer KS'ler

1980'lerden sonra DPI'ların geliştirilmesi ve MDI'lar için spacerların kullanılmasıyla birlikte nebülizer tedavi azalmıştır. Ancak;

- iyi kontrol altına alınmayan şiddetli astması olan hastalarda,
- sık relaps geçirenlerde,
- bebekler ve çocuklar gibi diğer inhaler aletleri başarıyla kullanamayacak hastalarda aksi halde oral KS kullanılması düşünülen olgularda,
- halen oral KS kullanmakta olan ancak sistemik yan etkileri nedeniyle tedavinin değiştirilmesi gereken hastalar gibi özel gruplarda avantaj sağlamaktadır.

Kronik şiddetli astmanın yanısıra akut şiddetli astma tedavisinde de yeri vardır. İlacın periferik havayollarına gitmesi damlacık büyüklüğüne bağlıdır. $<5\mu\text{m}$ partiküller alveollere ulaşırlar. MDI partiküllerinin sadece %20'si $<5\mu\text{m}$ olduğundan büyük oranda santral havayollarında depolanırlar. Bu nedenle oral veya yüksek doz inhaler KS kullananlarda nebülizer BUD (4-8mg/gün) yararlı olabilir. Çocuklarda tercih edilebilecek bir yoldur.

Sistemik KS'ler

Sistemik KS'ler uzun süreli tedavide hastalığı hemen kontrol altına almak amacıyla ve şiddetli persistan astmanın tedavisinde kullanılmaktadır. Astmatik hastaların çoğunda yeterli dozda inhaler KS'ler uzun etkili bronkodilatörlerle (teofilin ve/veya beta₂ agonistler) kombine edildiklerinde sistemik KS'ler ya tamamen kesilmekte ya da önemli ölçüde azaltılabilmektedir. Ancak şiddetli persistan astması olan az sayıda hasta tam doz inhaler KS ve bronkodilatör kullanmalarına rağmen yüksek dozda sistemik KS'e gereksinim duyarlar. Dolayısıyla KS'lere bağlı yan etkiler özellikle osteoporoz ve kemik kırıkları görülür. Sistemik KS'lerin yan etkilerini azaltmak için dozun ikinci kısmı saat 15:00'de verilir.

Astmalı hastaların tedavisinde kullanılan sistemik KS'lerin hem hücrel hem humoral immünesupresör etkileri vardır. T hücrelerdeki sitokin gen ekspresyonunun down regülasyonu yoluyla tedavideki potansiyel etkilerini gösterirler. Bu da bakteriyel ve viral enfeksiyon riskinin artmasına ve dolayısıyla havayolunda fazladan inflamasyona neden olur. Zaten başlangıçta enfeksiyon nedeniyle sistemik KS ihtiyacı bulunan hasta bu fasit daireden kurtulamaz. Geç hipersensitivite reaksiyonları bozulur, granümatöz enfeksiyonların sıklığı artar. Kaposi sarkomu gelişimi söz konusu olabilir. Ancak immün sistemin bu şekilde down regülasyonu sistemik KS'lerin muhtemel bir yan etkisi olarak düşünüldüğünde hastalarda immün parametrelerin monitorize edilmesi gereği ortaya çıkar. Bu nedenle uzun süre sistemik KS kullanan hastalarda immün sistemin daha fazla baskılanmasını önlemek için T lenfosit ve monositlerin flowsitometrik analizi de önerilmektedir. Humoral bozukluk yalnızca IgG>IgM ve IgA ile B hücre sayısındaki azalmaya değil, fonksiyon bozukluğuna da bağlı olarak gelişir. Periferik CD4/CD8 azalır, tek başına CD4'deki azalma daha fazladır. T hücre apoptozunu düzenler. Monositlerdeki HLA-DR ekspresyonu ve IFN-gama azalır. Ancak inhaler KS'lerle böyle yan etkiler görülmemektedir.

Şiddetli astma krizlerinde oral veya sistemik KS'ler kullanılmakla birlikte, yaşlı hastalarda metabolik klirens yavaşladığından total-serbest prednizolon konsantrasyonu daha yüksektir. Diyabet ve osteoporoz da fazla olduğundan oral KS kullanımı komplikedir.

KVS ve metabolik yan etkiler olarak; tiazid grubu diüretikler hipokalemik alkaloz yaptığı gibi, dijitalis türü potasyum-sensitif ilaçlarla tedavinin sonucu olarak da hipokalemi gelişir. Diüretik ve beraberinde beta₂ agonist kullanımı sonucu serum potasyumunu düşürebilir.

Kognitif fonksiyonları bozar. Kemik mineral içeriğindeki azalma sonucu iskelet-kas sistemi üzerinde yan etkileri vardır. Oftalmolojik yan etkiler arasında intraoküler basınç artışı

görülür. Oral KS kullanımına bağlı olarak gelişen posterior subkapsüler kataraktın yanı sıra yaşlılık kataraktını arttırmaktadır. GIS yan etkileri diğer yaş gruplarından farklı değildir. Ancak sistemik KS'lere bağlı komplikasyon gelişme riski dozun ikinci kısmının saat 15:00'de verilmesiyle azaltılabilir.

Son 20 yıldır astmada kullanılan ilaçlar temel olarak değişmezken, çeşitli düzenlemeler yapılmaktadır. Her ne kadar uzlaşma raporları mevcutsa da her ülkenin kendine özel tedavi şemaları vardır. Yapılacak klinik çalışmalar aynı hasta üzerinde farklı ilaç dozları, uygulama yolları, vb. dikkate alınarak yapılmalıdır. Aksi halde hangi ilacın daha iyi olduğu söylenemez. Beta agonist ve KS kombinasyonu inhalerlere uyumun daha iyi olduğu gözlenmektedir. Diğer taraftan hastaları monitorize etmek amacıyla sayılabilen inhalerler olmalıdır.

Artan morbidite ve mortaliteye bağlı olarak astma son yılların en önemli hedef hastalığı olmasına karşın yakın bir gelecekte kür beklenmemektedir. Batı Avrupa, İskandinavya ve Avustralya'da inhale KS'lerin kullanımı yaygınken, ABD'de az ama büyük bir hızla artmaktadır. Japonya ve Asya'da inhalerler konusunda halen şüphe vardır ve bu nedenle oral preparatlar tercih nedenidir. Dolayısıyla yeni hedef yan etkileri az oral ilaçlar geliştirilmesi yönündedir.

KROMONLU İLAÇLAR

Erişkin astmasında ilk sıra tedavi inhaler KS'ler olmakla birlikte sodyum kromoglikat (NaCG) ve nedokromil sodyum (NNA) ancak hafif-orta derecede vakalarda etkili antiinflamatuvar ilaçlardır.

Kromolin ~ 20 yıl önce antialerjik ajan olarak kullanıma girmiş olmasına rağmen, mast hücrelerden IgE aracılı mediatör salınımının inhibisyonu ve diğer inflamatuvar hücrelerin (makrofaj, eozinofil, monosit) aktivasyonunun veya mediatör salınımının baskılanması ile nöronal yolların inhibisyonuna karşın etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Uzun süreli NaCG tedavisinin BAL eozinofillerin oranını azaltması insan astmatik havayolları üzerindeki direkt antiinflamatuvar etkisi olduğunu düşündürmektedir. Manolistas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NNa tedavisinden sonra havayollarındaki inflamatuvar hücrelerde hiçbir azalma olmaması, bunların gerçekten antiinflamatuvar ilaçlar olup olmadığını sorgulanmasına neden olmuştur. Ancak mast hücre, duyu sinirleri ve epitel hücrelerinde bulunan klor kanallarını bloke etmesi daha potent yeni ilaçların geliştirilmesine imkan sağlamıştır. Yan etkileri çok az olmasına rağmen günde 4 kez kullanım zorunluğu problem oluşturmaktadır.

Çocuklarda uzun süreli tedavide başlangıçta seçilebilir. Egzersiz öncesi ve bilinen antijenlere maruziyetten kaçınılamayacağı durumlarda, adenozin, bradikinin, propranolol ve SO₂ ye karşı önleyici tedavi olarak kullanılırlar. Belki tek semptomu öksürük olan olgular için idealdir. Tek bir çalışmada steroid-sparing etkisi gösterilmiş olsa bile daha sonra kanıtlanamamıştır. KS'lere göre daha pahalıdır ve hafif bile olsa hangi astmatik hastada etkili olabileceğini kestirmek zordur.

Etki Mekanizması

Bazı çalışmalarda gösterildiği gibi NNa ve NaCG'ın hücre aktivasyonunu takiben intraselüler serbest Ca²⁺ artışını inhibe etmesi mekanizmayı tam olarak açıklayamamaktadır. Çünkü ekstraselüler Ca²⁺un olmadığı durumlarda her iki ilaç da mediatör salınımını blok etme yeteneğindedir. Bu nedenle bazı hipotezler önerilmiştir;

- 78 kDa mast hücre proteini (aktin-binding protein moesin) üzerindeki etkisiyle (fosforilasyon) degranülasyonu inhibe eder. Doğal bir hücresel inhibitör olayı taklit etmektedirler.
- Volüm-activated klor kanalları üzerindeki inhibitör etkisiyle antiinflamatuvar olabileceği düşünülmektedir.

NaCG; 25 yıldan fazla bir süreden beri kullanılan NaCG mast hücrelerden histamin ve

TNF-alfa salınımı ile endotel adezyon moleküllerinin upregülasyonu ve geç astmatik cevap (LAR) sırasındaki lökosit göçünde rol oynayan mast-hücre ilişkili sitokinlerin (IL-4,5,6,TNF-alfa) salınımını inhibe eder. Eozinofil, nötrofil, monosit aktivasyonunu ve nötrofil kemotaksisini önler. Bazofil ve eozinofil degranülasyonunu inhibe eder.

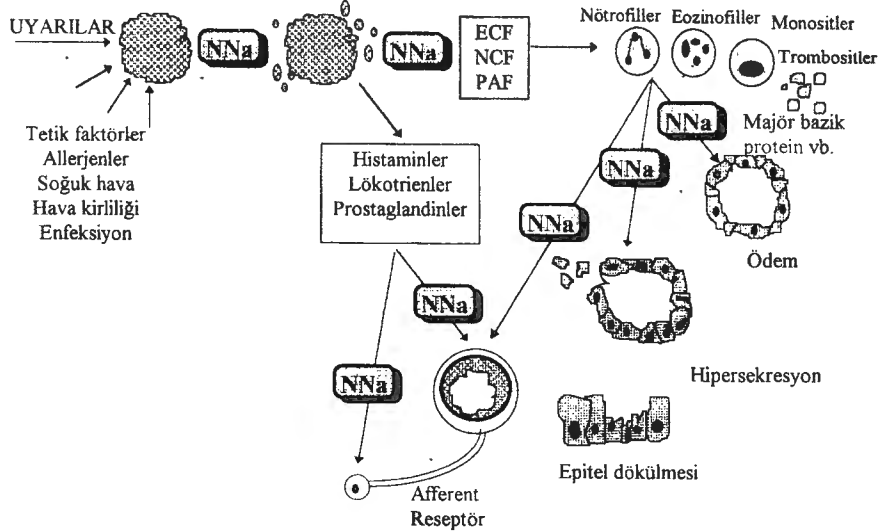
Allergen uyarımından sonra gelişen erken astmatik cevap (EAR) ve LAR'ı, egzersiz provokasyonunu, BHR'i baskılar. Ancak EAR'dan sonra verilirse LAR'ı değiştirmez. ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 ekspresyonunu inhibe eder. Eksüdayonu azaltmak yoluyla da antiinflamatuar etki yapar. Klor kanalları üzerinden etki ederek non-adrenerjik non-kolinergik otonom sinirleri yoluyla antiinflamatuar olarak rol oynar. C liflerin etkisini azaltarak nörojenik inflamasyonu baskılar.

MDI (1mg ve 5mg) ve DPspincaps (20mg), ayrıca nebulizer solüsyon formları vardır.

Nedokromil sodyum (NNA)

Başlangıçta farmakolojik özelliklerinin in vitro olarak NaCG'a benzer şekilde mast hücre degranülasyonunun inhibisyonu olduğu gösterilmiştir. Daha sonraları histamin ve PGD2 salınımının önlenmesinde NaCG'a oranla daha etkin olduğu ve rat periton mast hücresinden TNF-alfa salınımını inhibe ettiği bildirilmiştir. İmmünolojik uyarılar, G-protein linked reseptör aktivasyonu ve fiziksel stresin aralarında bulunduğu çeşitli stimülasyonlara cevap olarak mast hücrelerden mediatörlerin salınımını önlediği düşünülmektedir.

Eicosanoid mediatörleri ve ECP'yi inhibe ettiği, PAF ve LTB4'e karşı hücrelerin kemotaktik cevabını bozduğu gösterilmiştir. Bronş epitel hücrelerinde TNF-alfa, GM-CSF, IL-8 ve sICAM-1 yapımını engeller.



Şekil-3: Nedokromil sodyum (NNA) erken ve geç astma cevabını bloke ederek bronkospazmı ve inflamasyonu önler, bronş aşırı duyarlılığını azaltır

Mast hücrelerden histamin salınımını ve trakea kontraksiyonunu, yine hayvan çalışmalarında non-adrenerjik non-kolinergik kasılmayı baskılamaktadır. Astmadaki inflamasyonun başlamasında nörojenik mekanizmalar kesin olmamakla beraber, duyu sinirlerinden kaynaklanan proinflamatuar nöropeptidler bu cevabı güçlendirmede rol oynamaktadırlar. Sonuç olarak da öksürük ve wheezing görülür. Bradikininle yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi akson refleksi

mekanizmasının inhibisyonu yoluyla astmatik inflamasyonun nörojenik komponentini baskılar. Bronşial C lif topluluğunu aktive etme yeteneğinde olduğundan öksürük gibi refleks cevabı engeller. Görüldüğü gibi etkileri karmaşık ve multifaktoriyeldir.

İn vivo olarak histamin salınımı ve BAL eozinofil sayısında azalma görülmektedir. 16 haftalık tedaviden sonra biopsi ile alınan bronş submukozasında aktif eozinofil (EG2+ boyanan hücreler) sayısının azaldığı, aynı şekilde verilen salbutamole göre belirgin şekilde farklı olduğu gösterilmiştir.

NS'un, inflamatuvar hücre aktivasyonu, kemotaksis yanısıra mediatör salınımının, EAR ve LAR'ın, BHR'nin inhibisyonu yoluyla antiinflamatuvar özellikleri olduğu gösterilmiştir. Bazen KS'lere alternatif olarak kullanılabilmesi gibi, bazen de mevcut tedaviye adjuvan olarak eklenebilir ve mevcut KS dozunu azaltabilir. Çeşitli uyarılara karşı gelişen bronkospazmı önlemede NaCG'a göre daha etkilidir. Ancak egzersiz induced astmadaki etkisinin doza bağımlı olup olmadığı açık değildir. NaCG'ın egzersiz üzerine olan etkisi daha uzun sürelidir. Vasküler geçirgenliği azaltarak havayollarında obstrüksiyona neden olan ödem azalır.

Genel olarak;

- Beta agonistlerle kontrol altına alınamayan ve teofilin kullanımını gerektiren hafif-orta astmalı olgularda,
- Yavaş salınan teofilin ve düzenli inhale ve/veya oral beta agonist kullanımına ek veya alternatif olarak,
- Gerekğinde kullanılan bronkodilatörlerle yeterince kontrol altına alınamayan hafif-orta astmalı hastalarda inhaler KS'lere alternatif olarak kullanılır. Astmalı hastaların %95'i hafif-orta şiddetlidir, ancak %5'i şiddetlidir. Dolayısıyla NNa kullanımı için adaylar oldukça fazladır.

12 yaş üzerinde günlük doz 2-4 kez 4mg'dır. 1-2 hafta içinde semptomlarda iyileşme görülür. 4mg inhalasyonla NNa max plazma konsantrasyonuna 20 dk'da ulaşır. Yarılanma süresi 85 dk'dır. Dolaşımda kalma süresi de IV kullanımdan daha uzundur. Bu da AC'lerden yavaş salındığını gösterir. Metabolize olmaz, değişmeden safra ve idrarla atılır, vücutta depolanmaz.

Karşılaştırmalı çalışmalarda teofiline eklenmesinin semptomları düzelttiği, ancak salmetrole göre etkisinin daha az olduğu bildirilmiştir. KS'lerin düşük dozlarda kullanıldığı hastalarda veya KS intolerabilitesinde NNa bir alternatif olabilir. 16mg/gün dozda NS 400 µg/gün BDP'a eşittir. Böylece mevcut KS dozunun azaltılması sağlanabilir.

Günde 4 kez 10 mg kullanılan NaCG ile karşılaştırıldığında fark bulunmuştur. Her iki ilaç da IL-4 varlığında izole tonsil mononükleer hücrelerinde mRNA yapımını engelleyerek IgE sentezini baskılar. Bir oranda IgG4'ün de etkilendiği bildirilmektedir.

Spesifik Ag veya anti-IgE ile uyarılan havayolu makrofajlarından IL-6 yapımını baskılar. NNa ile tedavi sonucu lizozim enzim ve monositlerden oksijen radikallerinin salınımı azalmaktadır.

Etkilerini PMNL, makrofaj ve epitel hücreler üzerinden gerçekleştirmektedir. 4mg inhaler NNa'in AMP aracılı bronkospazmda koruyucu etkisi vardır. Öte yandan yan etkileri seyrek, az, geçici, nadiren de ilacın kesilmesini gerektirecek derecededir. Bunlar ağızda kötü tad (çoğunlukla acı hissi %12-13), bulantı (%4), kusma (%1.7), boğazda tahriş (%5.7), öksürük (%7) ve baş ağrısı (%6) şeklindedir. Diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında, teofiline göre daha az GIS ve SSS yan etkileri görülürken, NaCG ve salbutamol ile benzerdir.

Yaşlılarda NaCG'ın etkinliğinin çocuklardaki gibi olmaması astmanın bir komponenti olarak fiks obstrüktif AC hastalığı veya kronik bronşitin varlığına bağlanabilir.

METİLSANTİNLER (1-3 DIMETİL KSANTİN)

Yaklaşık 50 yıldan beri obstrüktif akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılmakta olan teofilinin etki mekanizmaları ve astma tedavisindeki yeri halen tartışmalıdır. Son yıllarda yapılan birçok invitro çalışmalar ve hayvan deneylerinde teofilinin antiinflatuar etkileri önem kazanmaya başlamıştır. 1987'de Pauwels'in teofilinin allerjene bağlı geç astmatik cevabı önleyici etkiye sahip olduğunu göstermesinden sonra birçok araştırmacı bu görüşü doğrulayan çalışmalar yapmışlardır. Son zamanlarda bronkodilatör etkisini sağlayan dozun çok daha az miktarı ile antiinflatuar ve immüdüzenleyici etkilerinin ortaya konması astmada kullanımını yeniden gündeme getirmiştir. Havayolu eozinofil sayısındaki azalmayla ilişkili olarak EAR'da çok az, ancak LAR'da düşük dozlarda bile belirgin derecede etkilidir. Aynı zamanda dolaşım-daki ve havayollarındaki aktif T hücrelerinin sayısını artırır. Dolayısıyla havayolu lenfosit trafiğinde etkilidir.

Yavaş salınan teofilin hafif-orta etkili bronkodilatör olarak nokturnal astma semptomlarının önlenmesi amacıyla inhaler KS'lere adjuvan olarak kullanılır. Hafif antiinflatuar etkili olduklarından dolayı çoğu ülkede yüksek doz inhaler KS'lerden sonra ek olarak 3.sırada kullanılan bronkodilatör ilaçlardır. Ancak etkisi zayıf olduğundan yüksek doz kullanılması gereklidir. Teofilinin tavşanlarda BCG'ye bağlı havayolu inflamasyonunu engellediği de gösterilmiştir. Allerjene maruziyetin ardından CD4, CD8, total ve aktif haldeki eozinofil sayısındaki artış, teofilin kullanımını takiben azaldığı saptanmıştır. Ayrıca periferik kan monositlerinden salgılanan ve BHR'da rol oynayan TNF- alfa'yı baskıladığı gösteren çalışmalar mevcuttur.

Barnes, teofilinin düşük dozda (5-10 µg/ml) sitokin sentez ve salınımını, inflamatuvar hücre aktivasyonunu, havayolu inflamasyonu sonucu gelişen BHR'yi önlediğini belirtmiştir. Teofilinin bu etkiyi, birçok inflamatuvar hücrede bulunan PDE4 izoenzimlerinin inhibisyonu ile antiinflatuar hücrelerin aktivasyonunu baskılayarak gösterdiği ileri sürülmektedir.

Günde bir veya iki kez oral kullanım büyük bir avantaj sağlamaktadır. Buna karşın popülaritesinin azalmasına neden yan etkileridir. Bulantı ve baş ağrısı sık görülmekle birlikte, kardiyak aritmiler ve baş dönmesi seyrek ama ciddi yan etkilerdir. İlaçlarla etkileşiminin olması ve karaciğer hastalığı plazma konsantrasyonunu, dolayısıyla da toksisitesini etkiler. Ucuz olmakla birlikte serum düzeylerinin monitorizasyonu ek yük getirmektedir. Ama düşük dozlarda buna gerek olmamaktadır.

Kronik astma ve selektif olgularda akut şiddetli astma tedavisinde kullanılan teofilin bronkodilatör olarak düşünülmeyle birlikte solunum kas fonksiyonlarının iyileştirilmesi ve solunumun uyarılması gibi etkileri nedeniyle havayolu obstrüksiyonunun tedavisinde yer almaktadır. Ancak tedavi aralığının dar olması ve yaşlıların da yan etkilerine karşı artmış bir duyarlılıklarının olması nedeniyle kullanımı pek istenmez. Yaşlılarda, kardiyak adenosin reseptör antagonizmi sonucu KVS yan etkileri gelişmektedir. Egzersizle uyarılan anjinayı ve ST-segment çökmesini azaltır, ancak aritmojeniktir. Yine beta-2 agonistlerin kardiyak toksisitesiyle birlikte additif etki yapar. Pek çok yaşlı metabolik değişikliklere çok duyarlı olduğundan, doz 8-12mcg/ml tutulmaya çalışılır.

Teofilinin hem antiinflatuar hem de bronkodilatör etkisini PDE inhibisyonu ile sağladığı görüşü güçlendikçe spesifik PDE izoenzim inhibitörlerinin geliştirilmesi için araştırmaların sürdürülmesi de devam edecektir.

LÖKOTRIEN ANTAGONİSTLERİ

Astma tedavisinde, üzerinde son 20 yılda çalışılarak geliştirilen en yeni ilaç grubudur. Bu grup ilaçların hem antiinflatuar hem de bronkodilatör etkisi vardır.

Lökotrienler bronş mukozasındaki eozinofil, makrofaj ve mast hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerde sentez edilen ve astma patogeneğinde önemli rolü olan mediatörlerdir. Bunlardan sistenil lökotrienler olarak bilinen LTC₄, D₄ ve E₄ "Cys LT₁" reseptörüne bağlanarak

bronkospazm, mukozal ödem, inflamasyonda artış ve mukus hipersekresyonu gibi sonuçlara neden olurlar. Halen ülkemizde son yılda kullanılmaya başlanan lökotrien antagonistleri, işte bu reseptörleri bloke ederek, etkilerini gösterirler.

Endikasyonları

- Hafif persistan astmada düzenli olarak kullanılabilir,
- Hafif ve orta dereceli astmada inhaler steroidleri kullanamayan veya kullanımının sakıncalı olduğu durumlarda,
- Inhaler tip ilaçları kullanamayanlar,
- Orta derecedeki astma tedavisine ilave olarak,
- Aspirin intoleransı ile birlikte olan astma tedavisinde de yararlı gösterilmiştir.

Oral lökotrien antagonisti olarak ülkemizde Montelukast (Singulair) 5 ve 10 mg tablet ile Zafirlukast (Accolate) 20 mg tablet bulunmaktadır. Bu ilaçların kullanımı esnasında çok nadir olarak aşırı duyarlılık reaksiyonlarının geliştiği bildirilmiştir.

Karaciğer yetersizliğinde serum enzim düzeyleri yakın izlenmelidir. Oral antikoagülanlar, terfenadin ve teofilin gibi bazı ilaçlarla etkileşime girerek, etkilerini inhibe edebilir. Montelukast günde tek doz, zafirlukast ise günde 2 doz halinde alınır.

ALLERJİK RİNİTTE ANTIİNFLAMATUAR TEDAVİ

Allerjik rinit yaygın bir hastalıktır ve prevalansı giderek artmaktadır. Çoğu kez BHR ve astma ile beraberdir. Rinitin tedavisi, eşlik eden patolojilerde de düzelmeye sağlamaktadır.

Rinit tedavisinde ortak görüş enfekte olmayan rinitli hastaların çoğunda en uygun ilk seçim topikal nazal steroidlerle yapılan önleyici tedavidir. Rinitteki semptom kompleksini engellenmenin en iyi yolu, steroid tedavisi ile inflamasyonu önlemektir. Antihistaminikler, semptomatik "rahatlatıcı" tedavi olarak görülmelidir. Rinit semptomlarının hepsine olmasa da çoğuna etkilidir. Ancak inflamasyon üzerinde klinik etkileri olduğu gösterilememiştir. Bu amaçla kullanılan nazal steroidler inflamatuvar süreci baskılamaktadır ve allerjik rinitin hem tedavisinde hem de önlenmesinde etkilidir. Rinit semptomlarının tümünü etkili bir şekilde kontrol altına alabilirler.

Mevsimsel rinitte tedaviye eğer allerjenlerle karşılaşmadan önce başlanırsa semptomların ortaya çıkması önlenebilir. Çünkü steroidler eozinofillerin aktivasyonunu ve göçünü engellemektedir. Topikal steroidler mevsimsel semptomların ortaya çıkmasından sonra kullanılabilirler, birkaç gün içerisinde yakınmaların şiddetini başlangıç düzeyine indirmektedirler.

Steroidler, burun tıkanıklığı da dahil olmak üzere rinit semptomlarının tümüne karşı etkilidir. Kromoglikat ve antihistaminikler gibi diğer tedavi seçenekleri ile yapılan kıyaslamalar steroid tedavisinin önemli üstünlükleri olduğunu ortaya koymaktadır. Bazı karşılaştırılmalı çalışmalar budesonidin etkisinin BDP'dan daha güçlü ve en az FP kadar olduğunu göstermektedir.

Allerjik rinitin, yaşam kalitesi üzerine önemli etkileri olduğundan tedavide seçilecek ilaçların bunu en az düzeye indirmesi beklenmektedir. Nazal steroidlerin yaşam kalitesini önemli ölçüde düzelttiği gösterilmiştir. Genel olarak iyi tolere edilirler.

Toplumun %1-4'ünü etkileyen **nazal polipozis**, nisbeten sık karşılaşılan inflamatuvar bir hastalıktır. Tedavide ilk seçilecek yaklaşımın medikal olması gerektiği halen yaygın olarak kabul edilmektedir. Sistemik steroidlerle yapılan çalışmalar bu ilaçların polipleri küçülttüğünü ve cerrahi tedavi ile elde edilene yakın bir semptomatik düzelmeye sağladığını göstermiştir. Daha sonraki çalışmalarda nazal steroidlerin, cerrahi tedavi sonrasında polip nüksünü önlemede veya geciktirmede yararlı oldukları saptanmıştır. Nazal polipozisli hastaların çoğunda nazal steroid ve kısa süreli sistemik steroid tedavisi, cerrahi girişim gereksinimini ortadan kaldırabilmektedir.

Topikal nazal kortikosteroidler

Kortikosteroidler allerjik rinit, perennial rinit ve vazomotor rinit tedavisinde yüksek etkinliğe sahip ilaçlardır. Topikal olarak kullanıma imkan veren preparatlardan dolayı sistemik yan

etki riski oldukça azalmaktadır. Kortikosteroidlerin belirgin antiinflamatuvar etkileri vardır. Nazal mukozaya lökosit infiltrasyonunu önlerler. Geç faz allerjik reaksiyonları engelleyerek hiperreaktiviteyi azaltırlar. Vazodilatasyon, ödem ve konjesyonu ortadan kaldırırlar. Topikal formlarla burun kaşınması, burun akıntısı, postnazal akıntı ve eritem gibi semptomlar önlenmektedir. Genellikle oküler semptomlar üzerinde de indirekt olarak iyileşmeye yol açarlar.

Aköz veya aerosol formlarının birbirlerine üstünlükleri yoktur. Hastalar uygulama öncesi burunlarını temizlemeli ve spreyi septuma gelmeyecek şekilde nazal kavitenin konkalara doğru olan dış duvarına sıkmalıdırlar. Tedavi için etki süresi akut olgularda 1-3 günde ortaya çıkarken, kronik olgularda 1 haftalık süre sonunda etkiler izlenebilir. Başlangıç dozları azaltılarak en düşük dozda maksimum fayda sağlayabilecek şekilde tedaviye devam edilir. Hergün düzenli olarak kullandığı zaman 3 hafta içerisinde tedaviden yarar görülmezse kesilebilir.

Steroidler nazal polipler üzerinde de etkindirler. Şiddetli burun tıkanıklığı durumunda nazal ajanlar etkin olamadıklarından 5 günlük nazal dekonjestan veya oral steroid kullanımı ile nazal pasaj rahatlatılıp sonrasında topikal ajanlar kullanılabilir. Öte yandan ilaca bağlı olarak gelişen patolojilerde (rinitis medikamentosa) ve allerjen ile oluşan öztaki tüp disfonksiyonuna sekonder olarak gelişen rekürren seröz otitis mediada da yararı kanıtlanmış ilaçlardır.

Topikal nazal kortikosteroidlerin etkinlikleri, hastaların semptom skorları, rinomanometrik analizler, nazal lavaj sıvısında eozinofilik katyonik protein (ECP) gibi inflamasyon marker düzeyinin ölçümleri ile belirlenmektedir.

İlk intranasal uygulamalarda geçici nazal mukoza kuruması, burunda yanma hissi, lokal iritasyon ve düşük oranda kanama olabilir. Aksırık ve baş ağrısına neden olabilirler. Uzun süreli kullanıma bağlı olarak nadir olmakla birlikte nazal kandidiyazis ve atrofiye neden olabilir. Literatürde nazal septum perforasyonuna ait iki vaka bildirilmiştir. Önerilen dozlarda uzun süreli kullanımda, plazma kortizol düzeyi ve ACTH testi ile HPA aksını bozucu etki gösterilememiştir.

Topikal kromolinler

Sodyum kromoglikat da allerjik rinitin tedavisinde topikal olarak kullanılabilen diğer bir antiinflamatuvar ilaçtır. Mast hücrelerinden histamin ve diğer mediatörlerin salınımını azaltarak IgE'ye bağlı gelişen allerjik reaksiyonları inhibe ettiği bilinmektedir. Burun kaşınması, aksırık, hipersekresyon ve burun tıkanıklığı semptomlarını azaltır. Buna karşılık ilacın yan etkileri ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak etkin terapötik doz için günde 4 kez kullanımı gerektiğinden hasta uyumu konusunda güçlük görülmektedir. Çocuklarda profilaktik amaçla kullanılacak temel ilaçtır. Bununla beraber topikal kortikosteroidlerden daha az etkindir.

ATOPIK DERMATİTTE ANTIİNFLAMATUAR TEDAVİ

Topikal kutanöz kortikosteroidler

Günde 2-4 kez uygulama ile oluşan rezervuar, epidermis ve dermisin sürekli olarak ilaca maruz kalmasını sağlar. Emilebilirlik; pomadlar > kremler > losyonlar şeklindedir. Topikal kutanöz preparatlar direkt antiinflamatuvar etkiye ek olarak yüzeysel damarlarda kontraksiyon yaparak inflamatuvar hücrelerin lezyon bölgesine göçünü önlerler. Bu ajanların uzun süreli kullanımında görülebilen **taşiflaksi** ilacın kesilmesiyle 1-2 günde geriye döner.

Atopik dermatit, kontakt dermatit ve seboreik dermatit akut alevlenmelerinde yüksek etkili preparatlar, idame tedavisi ile bebeklerde ve cildin ince olduğu bölgelerde düşük etkili preparatlar kullanılır. Şiddetli kontakt dermatit ve atopik dermatitte kısa süreli sistemik steroidlerden yararlanılabilmektedir. Atopik dermatitli olgularda yağlayıcı ajanlar KS ihtiyacını azalttıklarından idame tedavisinde önemli bir yer tutarlar.

Topikal kutanöz steroidlerin aşırı kullanımı parlak ve kırmızı bir ciltle epidermal atrofiye, telenjektazilerin oluşumu ile dermal incelmeye, kaba striaların görülmesiyle kollajen üretiminin

bozulmasına yol açabilir. Reverzibl hipopigmentasyon, follikulit ve lezyonların cilt florasıyla sekonder enfeksiyonu, yüzeysel fungal enfeksiyon ve yüzde rebound rosacea oluşabilir.

Ancak topikal steroidlerin kullanımını takiben bazı hastalarda görülen allerjik reaksiyonların baz içersindeki etilen diamin, paraben, propilen glikol ve lanolin gibi maddelerin etkisiyle oluştuğu bildirilmiştir. Hasarlı ciltte orta derecede kuvvetli topikal KS lerle emdiricilerin kullanılması sonucu hiperglisemi, cushing sendromu, HPA aks supresyonu gibi sistemik yan etkiler bildirilmiştir. Kuvvetli topikal steroid kullanılan ve sublinik HPA aks supresyonu olan olgulara cerrahi, enfeksiyon ve tarvma durumlarında profilaktik stress doz sistemik steroid verilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Fabbri LM, Caramori G, Facchini FM, Ciaccia A. Anti-inflammatory treatments for asthma: Past, present, future. In: From genetics to quality of life. The optimal treatment and management of asthma. Chanez P, Bousquet J, Michel FB, Godard P (Eds.). Proceedings of the Xvth World Congress of Asthmology, Montpellier, Apr, 1 24-27, Hogrefe&Huber Publishers, 1996: 146-156.
4. Holgate ST. The inflammatory basis of asthma and its implications for drug treatment. Clin Exper Allergy 1996; 26:Suppl 4, 1-4.
5. Tang C, Rolland JM, Ward C, Bish R, Thien F, Walters EH. Seasonal comparison of cytokine profiles in atopic asthmatics and atopic non-asthmatics. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:1615-162.
6. Barnes PJ. New drugs for asthma. Clin Exper Allergy 1996; 26:738-745.
7. Leff AR. Future directions in asthma therapy- Is a cure possible? Chest 1997; 111:61-68.
8. Lord JCM, Lamb JR. TH2 cells in allergic inflammation: A target of immunotherapy. Clin Exper Allergy 1996; 26:756-765.
9. Hall IP. The future of asthma. BMJ 1997; 314:45-49.
10. Georgitis JW. Asthma therapy: What's new and is it necessarily better? Chest 1997; 112:3-4.
11. Kamada AK, Szeffler SJ. How should inhaled glucocorticoids be compared? J Aller Clin Immunol 1997; 99:735-737.
12. National Asthma Education and Prevention Program. Highlights of the expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma NIH (NAEPR 1997).
13. Drazen JM, Israel, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. N Engl J Med 1999; 340:197-204.

4

ASTMA ve ALLERJİDE SEMPTOMATİK TEDAVİ PRENSİPLERİ

A. Fuat Kalyoncu

Tedavide ilk adım hastanın eğitimi ile başlamaktadır. Hasta, durumunun allerjik olup olmadığını, ne zaman düzeleceğini, tedavinin olup olmadığını, tedavinin yan etkilerini vs. merak etmektedir. Doktorun ilk görevi, hastanın bu yanıt bekleyen sorunlarını karşılamaktır. Hastalığının uzun ve belki bazı durumlarda hayat boyu sürebileceği, geçtiğinde de tekrarlama olasılığı bulunduğu belirtilmelidir. Ama hastalık kısa sürüp, düzeldiğinde bir daha tekrarlamayabilir. Tedavinin başarısı uygun ve disiplinli ilaç kullanımı ve iyi bir hasta-doktor ilişkisine bağlıdır. Hasta mutlaka ilaçlarını önerilen biçimde kullanmanın önemini anlamalıdır.

Eğitimden sonraki ikinci önemli madde; tespit edilen bir allerjen varsa o **allerjenden uzaklaşmaktır**. Örnek olarak kişinin evde beslediği kedisine karşı allerjisi tespit edildiyse sadece kedinin evden uzaklaştırılması astma ve/veya rinitin tedavisi için yeterli olacaktır. Bu durum ayrıntılı olarak Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Allerjen kontrolü

Gıdalar, ilaçlar ve ev hayvanları	= Başarı oranı yüksek
Polen ve funguslar	= Kaçınmak çok zor, funguslar için genellikle evde tadilat gerekir. Bazen ortam değişikliği yararlı olabilir.
Ev tozu akarları (mite'lar)	= İşin ciddi olarak ele alınmasına bağlı
Diğer iritanlar	= Boya, badana, insektisit, tuz ruhu, kezzap ve deterjanlar. En önemlisi sigarasız çevre.

Tedavinin amacı, kişiye semptomların olmadığı veya mümkün olduğunca az semptomun olduğu bir yaşam sağlamak olmalıdır. Hasta normal bir kişinin yaptığı tüm aktiviteyi yapabilmeli, spor yapabilmeli ve geceleri kesintisiz uyuyabilmelidir. Tedavi için kullanılan ilaçların yan etkileri kontrol altında olmalı ve kesinlikle hastalığına bağlı ölüm olmamalıdır.

İlaç tedavisi ancak üçüncü sırada gelmektedir. Tedavi tercihen lokal olarak verilmelidir. Bu amaçla geliştirilen çeşitli kullanım yöntemleri her hasta için ayrı ayrı değerlendirme sonucunda önerilmelidir (Astmalılar için metered dose inhaler, spacer, autohaler, turbohaler, diskhaler, rotahaler, ultrasonik cep nebulizatörü vs. Rinit için nazal sulu/toz ve gazlı spreyleyler. Dermatit için lokal merhemler). Hasta astma atağında acilen hastaneye başvurduğunda da ilk seçilecek yöntem nebulizer cihazı ile inhalasyon veya spacer ile inhalasyon olmalıdır. Metered dose inhaler ilaçları kullanamayan hastalar spacer, diskhaler, turbohaler veya rotahaler tipi toz form içeren türleri daha kolay kullanmaktadır. Metered dose inhaler tipi ilaçlar diğer tiplerle kıyaslandığında, en ucuz olanlarıdır. Prensip olarak ilaçlar iki gruba ayrılır; **antiinflamatuvar** ve **semptomatik** ilaçlar. Bu konuda sadece semptomatik tedavi anlatılacaktır.

Astma ve diğer allerjik hastalıkların semptomatik tedavisinde kullanılan başlıca ilaç grupları aşağıda belirtilmiştir:

I. BRONKODİLATÖRLER

Bu grup ilaçlar; β_2 agonistler, metilxantinler ve antikolinergiklerdir. Bu ilaçlar zorunlu olmadıkça düzenli olarak kullanılmazlar, gerektiğinde hasta tarafından veya hasta acilen hastaneye başvurduğunda kullanılırlar. Ancak orta veya ağır derecede astmada düzenli olarak da önerilebilirler.

β_2 agonistler; klasik β_2 agonistlerin (salbutamol, terbutaline) etki süresi 4-6 saat olup, nispeten yeni sayılan formoterol ve salmeterol'ün etkileri 12 saat kadar sürmektedir. Taşikardi, tremor, kramp ve hipokalemi gibi yan etkiler oral formlarda daha sık görüldüğünden, inhaler formlarının kullanımı tercih edilmelidir. Düzenli bir antiinflamatuvar tedavi kullanmadan sadece kısa etkili β_2 mimetiklerle idare edilmeye çalışılan orta ve ağır dereceli astmalılarda, hastalığın daha da kötüleştiği bilinen bir diğer gerçektir. Bu ilaçlar akut astma tedavisinde bugün için ilk seçenek olarak önerilmektedir. Nebulizer cihazı ile uygulandığında, salbutamol 0.15 mg/kg veya 2.5-5 mg (1 veya 2 ampul), terbutaline ise 0.25 mg/kg veya 5-10 mg (1 veya 2 ampul) dozunda kullanılır. Acilde uygulanan bir diğer yöntem de, hastaya spacer (volumatic veya nebulizer) içinden bu ilaçları 4-10 puf olarak vermektir. Bu ilaçlar 20 dakikada bir tekrarlanabilir.

Antikolinergik ilaçların bir prototipi olan ipratropium bromide, astmada β_2 agonist'lerden sonra kullanılacak ikinci basamak, biraz daha yavaş etkili bir ilaçtır. Acil serviste nebulizer cihazıyla β_2 agonistlerle kombine olarak verildiğinde, daha etkili bronkodilatasyon sağladığı kabul edilmektedir. İlacın maksimal etkisi 30 ila 120 dakikada ortaya çıkar ve 4-8 saat devam eder. Çok seyrek olarak ağız kuruluğu gibi lokal, ateş gibi sistemik yan etki yaratabilir ve glokom'lu hastaları etkileyebilir. İçerdiği prezervatif maddelerden dolayı reflex bronkospazm bildirilmiş ve bugün bu nedenle batı ülkelerinde prezervatifsiz pulver ve cep ultrasonik nebulizer biçimleri piyasaya çıkmıştır. Dozu; inhaler olarak 80 μ gr x 4 kez ve nebulizer solüsyonu olarak 250-500 μ gr x 4 kez'dir.

Metilksantinler; Teofilin, astma tedavisinde kullanılan yalnız pulmoner değil ekstrapulmoner etkileri de (diüretik, solunum merkezini uyarıcı, diafragma kontraktilesini artırıcı ve mukosilyer klirensi artırıcı) olan bir ilaçtır. Yavaş salınımlı tablet formları nokturnal astmanın tedavisinde kullanılabilir. Metabolizması bir çok faktörden etkilendiğinden, toksik yan etkiler kolayca ortaya çıkabilmektedir. Kronik teofilin tedavisinde yan etkileri minimuma indirmek için ilaç, serum düzey kontrolü ile kullanılmalıdır (5-15 μ gr/ml arası). Aşağı yukarı hastaların dörtte biri bu ilacı tolere edememektedir. Sigara içimi, alkol kullanımı, rifampisin, phenytoin, kistik fibrozis, esrar kullanımı ve çocukluk döneminde bu ilacın klirensi artmasına rağmen yaşlılık, karaciğer ve kalp yetmezliği, cimetidine, oral kontraseptif, eritromisin, siprofloksasin kullanımı ve ateşli viral enfeksiyonlarda klirens azalır. İlacın en belirgin yan etkileri; iştahsızlık, bulantı, kusma, baş ağrısı ve hafif santral sinir sistemi stimülasyonudur. Yüksek dozlarda aritmiler ve konvülsiyonlara yol açabilir. İntravenöz olarak hızla verildiğinde kalp durması görülebilir.

Lökotrien antagonistleri kullanıma en son giren ilaç grubudur. Hem antiinflamatuvar hem de bronkodilatör etkilidirler. Bronkospazma neden olan birçok etkenle karşılaşıldığında (ör: histamin, aspirin, egzersiz, vs.) bu ilaçların koruyucu ve bronkodilatör etkisi olduğu gösterilmiştir. FEV₁ ve PEF değerlerinde %5-15 dolayında artış yaparlar. Bu grup ilaçlar kronik tedavide düzenli olarak kullanılmalıdır, atak tedavisinde yerleri yoktur.

Antihistaminikler allerjik rinite eşlik eden hafif persistan astmada çok sınırlı bir bronkodilatasyon sağlayabilir. Bu iyilik hali rinitin düzelmesine bağlı da olabilir. Bu nedenle antihistaminikler astmada bronkodilatasyon amaçlı kullanılmazlar. Son yıllarda üzerinde çeşitli çalışmalar yapılan "yüksek riskli allerjik infantlar" da astma başlangıcını önlediği veya geciktirdiği iddiası henüz araştırma safhasındadır.

Tedavide **ekspektoran, mukolitik** türü ilaçların ve öksürük şuruplarının önemli bir etkisi yoktur. Medyanın sık olarak gündeme getirdiği **alternatif tedavi** yöntemlerinden (akupunktur, bioenerji, homeopati, mağara tedavisi, bitkisel ilaçlar, bildircim yumurtası vs) hiçbirinin bilimsel etkisi veya plasebo etkiye üstünlüğü gösterilmemiştir.

Tablo-2: Rinit tedavisinde kullanılan bazı ilaçların etkinlikleri

İLAÇ	SEMPTOM		
	Hapşırık	Tıkanıklık	Akıntı
Dekonjestanlar	-	++	-
Antihistaminik	++	-	+
Antikolinergik	-	-	++

II. RİNİTE YÖNELİK SEMPTOMATİK TEDAVİ

Bu gruptaki ilaçlar antihistaminik, antikolinergik ve dekonjestanlar'dır. Tedavide kullanılan ilaçların birbirleriyle kıyaslamalı etkinlikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Dekonjestanlar: Bu grup ilaçların tablet ve topikal formları dünyadaki milyonlarca rinitli tarafından kullanılmaktadır. Bunlar venöz erektil dokudaki düz kasları kontrakte etmekte ve etki sonunda reaktif hiperemi ile birlikte rebound konjesyon yaratmaktadır. En popüler preparatları xylometazoline ve oxymetazoline olup, bu gruptaki en az reaktif hiperemi yapan ilaçlar bunlardır. Genellikle 7-10 günlük kullanımlar önerilmektedir. Bu grup ilaçlar; kardiovasküler sistem hastalığı olan kişilerde, tirotoksikozda, glokoma ve MAO inhibitörü ilaç kullananlarda veya kabaca yaşlılarda önerilmemektedir. Yan etkiler; mesane disfonksiyonu, bulantı, kusma, uykusuzluk, baş ağrısı, taşikardi, kardiyak aritmiler, hipertansiyon ve anginal ağrılardır. Yan etkilerin ortaya çıkması açısından ilaçların oral ya da topikal kullanılmış olması fark etmemektedir.

Antihistaminikler: 1940'lı yıllardan beri bilinen bir ilaç grubudur. Etkilerini kompetitif H₁ reseptör antagonisti olarak yaparlar. Bilindiği üzere histamin H₁, H₂ ve H₃ reseptörleri ile etkileşmektedir. Ani hipersensitivite reaksiyonlarında H₁ reseptörler önemli rol oynar ve vazodilatasyon, vasküler permeabilitede artma, sıvı ekstrasvazasyonu, ödem, parasempatik refleks yoluyla glandüler sekresyon sonucunda; kaşıntı ve hapşırık gibi yakınmalar ortaya çıkar. H₁ reseptör antagonistleri asit-peptik hastalıklarda etkili, H₃ reseptör antagonistlerinin rolü ise araştırma safhasındadır. İlk kuşak da denen klasik kısa etkili antihistaminiklerin (klorfeniramin, triprolidin vs) sedatif ve antikolinergik yan etkilerine karşın, ikinci kuşak uzun etkili antihistaminiklerde (terfenadine, astemizole, loratadine vs) bu yan etkiler yok denecek düzeye indirilmiştir.

Genelde mevsimsel ve perennial rinitin semptomlarını %50-60 azaltırlar. Burun akıntısı, hapşırık ve kaşıntıyla daha etkili olmalarına karşın burun tıkanıklığına etkileri yoktur. Rinite eşlik eden konjonktivit semptomlarını da etkilidirler. Sinüzit ve otitis media'da etkileri çok azdır. Antihistaminiklerin istenmeyen yan etkilerine karşın son yıllarda bunların nazal sprey biçimleri de piyasada kullanılmaya başlanmıştır (levocobastine, azelastine). Ancak henüz antihistaminiklerin lokal kullanımıyla ilgili ayrıntılı tecrübe yoktur.

Antikolinergikler: Esas semptomu aşırı burun akıntısı olan perennial non-allerjik, vazomotor rinitte antihistaminik ve topikal steroidlere yanıt yoksa kullanılabilir. Atropin'le çeşitli sistemik yan etkiler (ağız kuruluğu, görme bozukluğu vs) görülebilirse de, bunun bir türevi olan ipratropium bromide mukoz membranlardan iyi emilmediğinden, yan etkiler çok azdır. İlacın etkisi hemen ortaya çıkar ve uzun sürer. Ipratropium'un nazal sprey formu olup henüz Türkiye'de piyasada bulunmamaktadır.

III. ATOPIK DERMATİT ve ÜRTİKER için SEMPTOMATİK TEDAVİ

Akut ürtiker genellikle bir hafta içinde düzelir. Semptomatik olarak adrenalin, antihistaminik ve gerekirse kortikosteroid verilebilir. **Kronik ürtikerin** tedavisi daha zordur ve yıllar boyu sürebilir. Sadece antihistaminiklerin yeterli olmadığı durumlarda doksepin hidroklorid gibi trisiklik antidepressanlar, antihistaminik özellikleri nedeniyle önerilmektedir. Tedaviye dirençli durumlarda semptomların kontrolü için oral kortikosteroidler kullanılabilir. Prednisone 40-60 mg/gün dozla başlanıp 3-7 gün süreyle remisyon görülünceye kadar verilir ve sonra azaltılır. Süre hastadan hastaya değişir.

Atopik dermatit'de antihistaminiklerin rolü tartışmalıdır. Bazıları bu ilaçların önemli bir etkisi olmadığını söylerken bazıları da sedatif kısa etkili antihistaminiklerin, ikinci kuşak non-sedatiflere göre daha etkili olduğuna inanmaktadır. Atopik dermatit'de kaşıntı için gereken doz, genellikle rinit semptomları için kullanılanlardan daha yüksek olmaktadır.

Atopik dermatit'de etken bir gıda tespit edildiyse, diyetten çıkarılmalıdır. Elbiselerin vücuda temas eden kısmı pamuklu olmalı ve iritan olmayan bir sabunla yıkanmalıdır. Duyarlı kişilerde evdeki ev tozu akarlarına yönelik mücadele yapılmalıdır. Derinin nemlenmesi için vazelinli kremler kullanılmalıdır. Terleme kaşıntıyı doğuracağı veya arttıracağı için çok giyinilmemelidir.

Anafilaksi veya anafilaktoid reaksiyonlarda antihistaminikler pruritus, ürtiker ve diğer histamine bağlı semptomları önlemede etkili olabilir. Birçok yeni kuşak antihistaminik düşük aköz solubiliteye sahip olduğundan parenteral formu yoktur. Bu nedenle ani durumlarda ilk kuşak antihistaminikler kullanılır.

IV. KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler rinit tedavisinin başlangıç döneminde nazal kavite tıkalıysa, açmak için, kısa bir süre (7-10 gün) oral olarak tedaviye eklenebilir. Astmanın ciddi akut tablosunda verilen oral steroidler atağın ilerlemesini, hastaneye yatışı veya yoğun bakım ünitesine gidişi ve sonuç olarak morbiditeyi önler. Astmanın bu tablosunda kısa süreli olmak üzere yüksek doz steroid rahatlıkla kullanılabilir. Bu prensipler ürtiker, anjioödem, atopik dermatit, allerjik konjunktivit ve anafilaksi tedavisinde de geçerlidir.

V. ADRENALİN

Anafilakside subkütan veya intramuskuler olarak 0.3-0.5 ml 1:1000'lik adrenalin yapılabilir. Bu doz hastanın genel durumuna göre 10-15 dakikada bir tekrarlanabilir. Çok ciddi durumlarda adrenalin IV olarak da verilebilir (burada 1:10.000'lik solusyondan 4-5 ml en az 3 dakikada verilmelidir). Bu esnada oksijen (5-10 lt/dk) verilmeli, havayolunun açıklığı kontrol edilmeli ve steroid yapılmalıdır. Bronkospazm varsa nebulizerle betamimetik veya IV aminofilin tedaviye eklenebilir. Akut dönemde antihistaminiklerin önemli bir yeri yoktur sadece geç dönem reaksiyonlarının şiddetini minimize ederler. Hasta imkan varsa mutlaka en az 48 saat acil servis veya tercihan devamlı bakım ünitesinde gözlem altına alınmalıdır.

İdyopatik rekürren anafilaksi geçiren hastalar yanlarında disposable adrenalin otoinjektör veya metered dose inhaler şeklinde adrenalin sprey taşımaktadır. Otoinjektörlerin 0.3 ml'lik (1:1000'lik) ve 0.1 ml'lik iki ayrı tipi vardır. Adrenaline inhaler'in ise 10-15 pufu yaklaşık 0.3 ml adrenaline eşdeğerdir.

VI. KONJONKTİVİTE YÖNELİK TEDAVİ

Gözün allerjik hastalıkları altı klinik başlık altında toplanabilir. **Akut allerjik konjunktivit** genellikle polen gibi fazla miktarda duyarlı olunan bir allerjenle karşılaşma sonucu ortaya çıkar. Genellikle tedaviye ihtiyaç kalmadan düzelse de, bazı olgularda Na kromoglikat damla-

larına ihtiyaç olur. **Mevsimsel allerjik konjunktivit** bir önceki tablonun senenin belirli dönemlerinde sürekli olarak tekrarlanmasıdır. Tedavisinde steroid, Na kromoglikat ve nedokromil Na içeren göz damlaları önerilmektedir. **Perennial allerjik konjunktivit** ev tozu akarı gibi yıl boyu temas edilen bir allerjene karşı gelişebilir, daha nadirdir ve tedavisi aynıdır. **Vernal konjunktivit** özellikle erkek çocuklarda sık görülen önemli bir durumdur. A vitamini eksikliğiyle birlikte klamidya ve diğer bakteriyel infeksiyonlar birlikte olabilir. Tedavide ilk seçim topikal steroidlerdir. Komplikasyon olarak glokoma, katarakt ve infeksiyonlar görülebilir. **Atopik keratokonjunktivit** genellikle yüz ve göz civarında egzeması olan atopik kişilerde görülür. Topikal steroid, Na kromoglikat, antibiyotikler ve topikal siklosporin önerilmektedir. **Dev papiller konjunktivit** ise genellikle lenslere bağlı gelişir. Tedavisinde sadece Na kromoglikat ve nedokromil Na içeren göz damlaları önerilmektedir, steroid sakıncalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Allergic rhinitis-Diagnosis and treatment. Holgate ST&Church MK (ed.). Allergy. Gower Medical Publishing. Londra ve New York 1993.
2. Ricketti AJ. Allergic rhinitis. Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA&Zeiss CR (ed.). Allergic diseases, diagnosis and management. Lippincott Company, Philadelphia 1993; 225-254.
3. Kalyoncu AF. Nedir Bu Allerji? Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları No: 7. Ankara 1995.
4. Platts-Mills TAE. Asthma and indoor exposure to allergens. N Engl J Med 1997; 336,19:1382-84.
5. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL ve ark. Anaphylaxis: A review of 266 cases. Arch Intern Med 1995; 155:1749-56.
6. Fisher M. Treatment of acute anaphylaxis. BMJ 1995; 311:731-33.
7. Graves MW. Chronic urticaria. N Engl J Med 1995; 332:1767-74.
8. Hill DJ, Thompson PJ, Stewart GA ve ark. The Melbourne house dust mite study: Eliminating house dust mites in the domestic environment. J Allergy Clin Immunol 1997; 99:323-9.
9. Beltrani VS & Beltrani VP. Contact dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 78:160-75.
10. Schatz M & Petiti D. Antihistamines and pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 78:157-9.
11. Grossman J. One airway, one disease. Chest 1997; 111:11-6.

5

ERİŞKİN ASTMA TEDAVİSİ

Haluk Türkteş

Bronş astması hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu nedenle astmada tedavinin amacı hava yollarındaki inflamasyonu kontrol altına almaktır. Günümüzde astmanın kesin tedavisi (kür) olmamakla birlikte uzun süre kullanılan antiinflamatuvar ilaçlarla hava yollarındaki inflamasyon kontrol altında tutulabilir. Hastalar ilaçları kullandıkları sürece inflamasyon baskılanır, buna bağlı olarak semptomlar kaybolur, solunum fonksiyonlarında ve bronş hiperreaktivitesinde düzelmeler sağlanır. Antiinflamatuvar tedavi kesilecek olursa relapslar görülür. Bu nedenle astmalı hasta semptomu olmasa bile antiinflamatuvar ilaçlarını düzenli olarak kullanması gerekir. Bu arada, eğer hastanın yakınmaları ortaya çıkarsa bronkodilatör ilaçlarla semptomları giderilir. Dolayısıyla, astma tedavisinde kullanılan ilaçlar iki ana grupta toplanabilir. Bunlar;

- Astmayı kontrol altına alan ilaçlar (Antiinflamatuvarlar)
- Semptomları gideren ilaçlar (Bronkodilatörler)

Kontrol Edici İlaçlar: Antihipertansifler ve antidiyabetik ilaçlar gibi uzun süre kullanılması gereken, günlük, düzenli alınan ve astmayı kontrol altında tutan ilaçlardır. Proflaktik, koruyucu, ya da idame tedavisinde kullanılan ilaçlar olarak da adlandırılır. Kontrol edici ilaçlar hava yollarındaki inflamasyonu baskılarken semptomlarda düzelmeye, solunum fonksiyonlarında normalleşme, bronş hiperreaktivitesinde azalma ve hastanın yaşam kalitesinde artmaya neden olurlar. Günümüzde bilinen en etkin kontrol edici ilaç inhale steroidlerdir. Diğer kontrol edici ilaçların antiinflamatuvar etkileri minimaldir.

Kontrol edici ilaçlar:

- Steroidler
- Kromoglikat
- Nedokromil
- Uzun etkili beta2-agonistler
- Teofilin
- Lökotrien antagonistleri

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

Semptom giderici ilaçlar:

- Kısa etkili beta-2-agonistler
- Antikolinergikler
- Sistemik steroidler

Yeterli ve uygun ilaçlarla tedavi edilmemiş astmalı hastada hava yollarında oluşan kronik inflamasyon bronş mukozasında subepitelyal fibrozis, bronş düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi, goblet hücre hipertrofisi gibi kalıcı yapısal değişikliklere neden olur. Hastalığın başlangıcında reversible olan hava yolu obstrüksiyonu, mukozada kalıcı yapısal değişikliklerin oluşması ile irreversible hale gelir ve tedaviye olan yanıt azalır. Ayrıca yapısal değişiklikler nedeniyle astmalı hastada solunum fonksiyonlarındaki kayıp sağlıklı kişilere göre daha fazla olmaktadır. Bu nedenlerle bronş astmalı hastada antiinflamatuvar tedavi hastalığın mümkün olduğu kadar erken dönemlerinde başlanmalıdır.

Astma ataklarla karakterize kronik bir hastalıktır. Hastalığın bu iki özelliği nedeniyle tedavisi de iki bölümden oluşur (Şekil 1).

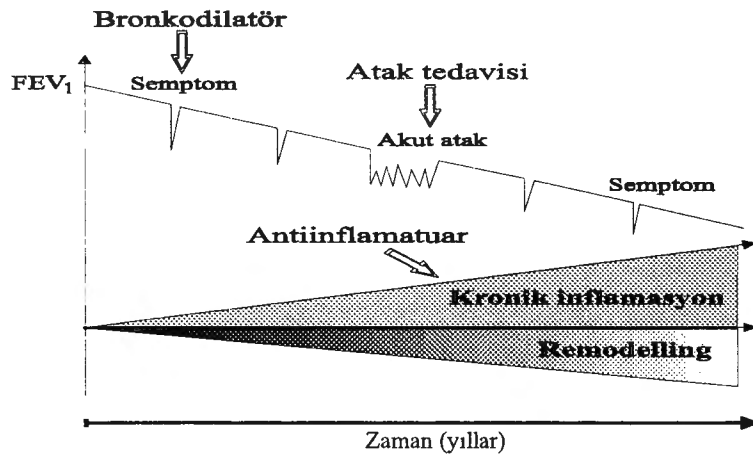
A) Uzun süreli tedavi (Proflaktik tedavi)

- a) Düzenli antiinflamatuvar tedavi
- b) Gerekliğinde semptom gidermek amacıyla bronkodilatör tedavi

B) Atakların tedavisi

A) UZUN SÜRELİ TEDAVİ

Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi tedavinin başarısında en önemli faktör hasta uyumudur. Semptomların sürekli değil zaman zaman olması, ilaçların hastaların alışık olmadığı bir yöntemle (inhalasyonla) verilmesi, birden çok ilaç kullanılması gibi astmaya özgün faktörler hasta uyumunu daha da güçleştirmektedir. Bu nedenle tedavinin temelini hastanın eğitimi oluşturur. Tedavinin başarılı olabilmesi için dikkat edilmesi gereken diğer iki önemli nokta ise; a) Eğer saptanabilirse inflamasyona neden olan etkenlerin erken dönemde ortamdan uzaklaştırılması ve b) Kalıcı yapısal değişiklikler oluşmadan, erken dönemde antiinflamatuvar ilaçların başlanmasıdır.



Şekil 1: Astma Tedavisi

Astma tedavi programı 6 bölümden oluşur. Bunlar:

1. Hastanın eğitimi
2. Tetik çeken etkenlerin uzaklaştırılması
3. Semptomlar ve solunum fonksiyon testleri ile hastalığın ağırlığının
4. Saptanması
5. Hastanın kullanacağı ilaçları belirleyip uzun süreli tedavi planı yapılması
6. Oluşabilecek atakların tedavisi için hastaya özgü tedavi planı yapılması
7. Hastanın düzenli takibi

1. Hasta Eğitimi: Tedavinin başarılı olabilmesi için hastanın işbirliğine gereksinim vardır. Hastanın hastalığını tanıyabilmesi, etkenlerden uzak durabilmesi, tedavisini ayarlayabilmesi ve iyi bir yaşam sürebilmesi için hastanın ve ailesinin astma konusunda eğitilmesi gerekir. Bu amaçla hastalığın özellikleri, tetik çeken faktörler, kullanılacak ilaçlar, ilaç yan etkileri, inhalasyon teknikleri, spacer kullanımı, PEF ölçümleri gibi konularda hastanın bilgilendirilmesi gerekir.

2. Tetik çeken etkenlerin uzaklaştırılması: Tetik çeken etkenlerin saptanıp, ortamdaki uzaklaştırılması astma tedavisinde önemli bir adımdır. Bu sayede astmalı hastalarda atak sayıları, semptomlar ve ilaç kullanımı azalmaktadır. O nedenle alınan önlemler non-farmakolojik sekonder profilaksi olarak kabul edilir. Allerjenlerin çevreden uzaklaştırılması ile uzun dönemde hava yolu inflamasyonu ve bronş hiperreaktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, mesleki astması olan kişinin erken dönemde etkenden (kimyasal duyarlayıcı) uzaklaştırılması ile irreversibl hava yolu obstrüksiyonunun önlenebileceği bildirilmiştir. Ev içi ve dış ortam allerjenleri ve hava kirliliğini azaltabilmek için alınan çevre kontrol önlemleri atakların önlenmesinde, semptomların ve ilaç kullanımının azalmasında, sonuç olarak hastalığın kontrol altına alınmasında önemli rol oynarlar.

3. Hastalığın ağırlığının saptanması: Semptomların derecesi, solunum fonksiyon testlerinde oluşan azalmalar ve semptomları gidermek için gereksinim duyulan günlük bronkodilatör ilaç miktarlarına bakılarak hastalığın ağırlığı saptanır. Ağırlığına göre astma dört grupta incelenir. Bunlar intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistandır (Tablo 1). Astmayı ağırlığına göre gruplamanın amacı tedaviyi hastalığın ağırlığına göre düzenlemektir.

a) Hafif İntermittan Astma: En az son üç aydır semptomlar haftada birden az oluyor, kısa sürede geçiyor (birkaç saatten birkaç güne kadar), noktürnal semptomlar ayda ikiden az oluyorsa, eksaserbasyonlar dışında hasta asemptomatik ve solunum fonksiyonları tamamen normal (PEF değerleri beklenenin, ya da hastanın en iyi değerinin %80'inden daha fazla, günlük değişkenlik %20'den az) ise hastada intermittan astmanın varlığından söz edilebilir.

Allerjik astması olup sadece allerjen ile karşılaşınca semptomları ortaya çıkan, egzersiz ile tetiklenen astması olan ve viral solunum yolu enfeksiyonları ile semptomları ortaya çıkan çocuk hastalar intermittan astma grubunda incelenebilir.

b) Hafif Persistan Astma: En az son üç aydır semptomlar haftada birden fazla, ancak günde birden az oluyor, günlük aktiviteyi ve uykuyu etkiliyorsa, kronik semptomlar nedeniyle hastanın hemen hergün bronkodilatör ilaç gereksinimi oluyorsa, noktürnal semptomlar ayda ikiden fazla oluyorsa ve PEF değerleri %80'nin üzerinde, ancak günlük değişkenlik %20-30 arasında ise hastada hafif persistan astma vardır.

c) Orta derecede Persistan Astma: Hergün semptomu olan, semptomlar nedeniyle günlük aktiviteleri ve uykusu etkilenen, haftada birden fazla noktürnal semptomu olan, semptomları gidermek için hergün bronkodilatör ilaç kullanan, PEF değerleri %60-80 arasında ve günlük değişkenliği %30'dan fazla olan hastalardır.

d) Ağır Persistan Astma: Bu grup hasta sürekli semptomatiktir. Tedaviye rağmen sık eksaserbasyonlar olur, çok sık gece semptomları ile uyanır, hastalık nedeniyle günlük aktiviteleri kısıtlanmıştır. PEF değerleri %60'ın altında, günlük değişkenlik ise %30'dan fazladır.

4. Uzun süreli tedavi planının yapılması: Astma, ağırlığı hastadan hastaya ve aynı hastada zaman içinde değişiklikler gösterebilen kronik bir hastalıktır. Bu nedenle tedavide temel kural hastalığın ağırlığına göre ilaç doz ve çeşidini ayarlamaktır. Hasta semptomlar ve PEF ölçümleri ile izlenir, bunlarda oluşacak değişikliklere göre tedavi yeniden düzenlenir. Bu şekilde astmanın ağırlığına göre tedavinin ayarlanması yöntemine "basamak tedavisi" denir. Burada amaç en az ilaç kullanılarak en etkin tedaviyi sağlamaktır (Tablo 1).

Tablo 1: Hastalığın ağırlık dereceleri ve buna göre basamak tedavisi

HASTALIĞIN AĞIRLIĞI			
HAFİF İNTERMİTTAN	HAFİF PERSİSTAN	ORTA PERSİSTAN	AĞIR PERSİSTAN
<ul style="list-style-type: none"> •Gündüz semptomu haftada 2 den az •Gece semptomu ayda 2 den az •PEF>%80, •Değişkenlik<%20 	<ul style="list-style-type: none"> •Gündüz semptomu haftada 3-6 kez •Gece semptomu ayda 3-4 kez oluyor •PEF>%80, •Değişkenlik %20-30 	<ul style="list-style-type: none"> •Gündüz semptomu hergün var •Gece semptomu ayda 5 ten fazla oluyor •PEF %60-80, •Değişkenlik >%30 	<ul style="list-style-type: none"> •Sürekli semptomatik •Gece semptomu çok sık •PEF <%60, •Değişkenlik >%30
Dördüncü Basamak			
BASAMAK TEDAVİSİ			
<p style="text-align: right;">Inhale steroid > 800 mcg ve Uzun etkili B2-agonist veya Yavaş salınan teofilin + Gerekiirse oral steroid + Gerktiğinde kısa etkili B2-agonist</p>			
Üçüncü Basamak			
<p style="text-align: right;">Inhale steroid 400-800 mcg veya Inhale steroid 200-400 mcg, birlikte Uzun etkili B2-agonist veya Yavaş salınan teofilin + Gerktiğinde kısa etkili B2-agonist</p>			
İkinci Basamak			
<p style="text-align: right;">Inhale steroid 200-400 mcg veya Nedokromil, Kromolin, Yavaş salınan teofilin, Lökotrien antagonisti + Gerktiğinde kısa etkili B2-agonist</p>			
Birinci Basamak			
<p style="text-align: right;">Düzenli antiinflamatuar tedavi verilmez Gerktiğinde kısa etkili B2-agonist</p>			
<p>Basamak Yukarı: Tedaviye hastanın bulgularına en uygun basamaktan başlanır. Kontrol sağlanamazsa bir basamak yukarı çıkarılır. Herhangi bir basamkata ve herhangi bir zamanda gerekirse kısa süreli oral steroid verilir.</p>			
<p>Basamak Aşağı: Eğer en az 3 ay süre ile hasta kontrol altında ise bir basamak inilir</p>			

İlk kez hekime başvuran hastada tedaviye hastanın bulgularına en uygun olan basamaktan başlanır. Hastaya başlangıçta o basamak için geçerli olan ve kısa süreli oral steroidleri de içeren maksimum bir tedavi başlanıp hastalık en kısa zamanda kontrol altına alınır. Eğer hastalık 3 ay süre ile kontrol altında ise bir basamak aşağı inilir. Kontrol sağlanamamış, ya da kontrol altındaki hasta kötüleşmiş ise bir basamak yukarı çıkarılır, ancak hastanın ilaçları doğru kullandığından emin olmak gerekir. Öksürük, hışıltılı solunum, nefes darlığı gibi semptomlar sık oluyorsa (haftada üçten çok), özellikle gece semptomları varsa, kısa etkili bronkodilatör gereksinimi art-

mıssa, günlük PEF değişkenliği fazla ise astma kontrol altına alınamamış demektir ve bir basamak yukarı çıkarılır.

a) Birinci Basamak: Seyrek eksaserbasyonları olan ve eksaserbasyonlar arasında tamamen normal olan intermittan astmalı hastada kontrol edici tedaviye gerek yoktur. Zaten çok seyrek ve hafif semptomları olan hastanın hergün düzenli bir şekilde uzun süreli ilaç kullanması zordur ve beklenemez. Hastanın yakınmaları olunca semptom giderici ilaçlar kullanması önerilir. Örneğin; egzersiz öncesi, ya da duyarlı olduğu allerjenle karşılaşmadan önce hasta beta2-agonist veya kromoglikat kullanır. Semptomları gidermek için gerektiğinde kısa etkili bronkodilatörleri kullanmak birinci basamak tedavinin temelini oluşturur.

Burada ilk seçenek ilaç kısa etkili inhaler beta2-agonistlerdir. Kısa etkili oral beta2-agonist, kısa etkili teofilin ve inhaler antikolinerjikler etkilerinin yavaş başlaması ve yan etkilerinin sık görülmesi nedeniyle ikinci seçenek ilaçlardır.

PEF değerlerini dikkate almaksızın eğer 3 ay boyunca haftada birden fazla kısa etkili bronkodilatör gereksinimi olursa, ya da eksaserbasyonlar arasında da PEF değerleri düşük bulunuyorsa bir basamak yukarı çıkılmalıdır.

b) İkinci Basamak: Hafif persistan astması olan hastada hastalığın kontrol altına alınabilmesi için düzenli kontrol edici ilaçların kullanılması gerekir. Bu amaçla ilk seçenek ilaç düşük doz (200-500 mg) inhaler steroidlerdir. Çocuklarda 4-6 hafta süre ile kromoglikat denenebilir, eğer yeterli yanıt almamaksa inhaler steroide geçilir. İnhaler steroidlerin lokal yan etkilerini azaltmak için spacer kullanımı ve ilaç alımından sonra ağzın yıkanması önerilir. Eğer düşük doz inhaler steroide rağmen semptomlar devam ederse, ya steroid dozu günlük 750-800 mg a çıkartılır, ya da en az günde 500 mg dozunda alınan inhaler steroide uzun etkili bronkodilatör ilaçlar eklenir.

Proflaktik tedaviye yavaş salınan teofilin, kromoglikat, ya da nedokromil sodyum ile başlanan bir hastada eğer 4 hafta içerisinde semptomlar kontrol altına alınmazsa mutlaka tedaviye inhaler steroidi eklemek gerekir. Hafif persistan astmada oral lökotrien antagonistleri, günümüzde alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanıma girmiştir. Bu amaçla montelukast veya zafirlukast kullanılabilir.

Düzenli kontrol edici ilaç kullanan hastada günde 3-4 dozu geçmemek koşulu ile semptomları gidermek amacıyla kısa etkili beta2-agonistler verilir.

c) Üçüncü Basamak: Orta ağırlıkta persistan astması olan hasta düzenli günlük kontrol edici ilaçlar ve gerektiğinde verilen kısa etkili bronkodilatör ilaçlarla tedavi edilir. Bu amaçla inhaler steroidler 800-2000 mg gibi yüksek dozlarda verilir. Lokal yan etkiyi ve sistemik absorpsiyonu azaltmak için spacer kullanılması önerilir. İnhaler steroidlere ek olarak, özellikle nöktürnal semptomları kontrol altına almak için uzun etkili bronkodilatörler kullanılır. Bunlardan uzun etkili inhaler beta2-agonist, ya da yavaş salınan teofilin öncelikli olarak seçilir. İnhaler steroidlere ilave olarak, özellikle analjezik duyarlılığı olan hastalarda lökotrien antagonistleri tedaviye eklenebilir.

Semptomları gidermek için günde 3-4'den fazla olmaması koşulu ile gerektiğinde kısa etkili inhaler beta2-agonistler kullanılır. Diğer kısa etkili bronkodilatörler ikinci seçenektir.

d) Dördüncü Basamak: Sürekli semptomları olan, nöktürnal semptomları sık, hastalık nedeniyle günlük aktiviteler kısıtlanmış ve tedaviye rağmen ciddi eksaserbasyonları olan ağır persistan astmalı hastada astmanın kontrol altına alınması her zaman kolay olmayabilir. Bu grup hastada tedavinin amacı mümkün olan en az semptomla, en az miktarda kısa etkili bronkodilatör kullanılarak, ulaşılabilecek en iyi solunum fonksiyon değerlerine ulaşarak, en az ilaç yan etkisi ile hastanın yaşamasını sağlamaktır. Tedavide birden fazla kontrol edici ilaç kullanılır. Yüksek doz inhaler steroide (800-2000 mg) uzun etkili bir bronkodilatör eklenir. Hasta gerektiğinde kısa etkili inhaler beta2-agonist kullanır. Bir süre için inhaler antikolinerjikler denenip, yanıt izlenir. Bu grup ilaç özellikle beta2-agonist yan etkisi ortaya çıkan hastalarda önem kazanır.

Eğer bu tedaviler ile istenen sonuç alınamazsa uzun süreli, düşük doz oral steroid denenir. Prednizolon 1-2 mg/kg a başlanır, bir haftadan sonra doz azaltılır ve olabilecek en düşük doz günlük, ya da günde bir verilerak tedaviye devam edilir. Oral steroid dozunu azaltmak için spacer ile yüksek doz inhaler steroid denenebilir. Oral steroidden inhaler steroide geçilen hastalar adrenal yetmezlik yönünden yakın takibe alınır. Tedavi indeksi (etki/yan etki) açısından inhaler steroidler oral, ya da parenteral steroidlere göre daha üstündür.

Tedavi güçlüğü olan bu grup hastalarda "Churg-Strauss" sendromu gibi altta yatan bir hastalık, ya da steroid rezistansının araştırılması gerekir. Ayrıca çok sayıda ilaç kullanan hastalarda görülen tedavi uyumsuzluğu tedavi güçlüğünün nedeni olabilir bu nedenle ağır persistan astmalı hastaların mutlaka yoğun olarak eğitilmesi gerekir.

B) ATAK TEDAVİSİ

Bronşial astmalı hastada öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve hışıltılı solunum gibi semptomların ortaya çıkması, ya da bu semptomların artması ve semptomlara paralel olarak solunum fonksiyonlarında bozulmaların oluşmasına "akut astma atağı" denir. Akut atak tetik çeken etkenler ile karşılaşma sonucu dakikalar içerisinde gelişebileceği gibi bazı hastalarda saatler, günler içerisinde yavaş yavaş gelişir. Yavaş gelişen atakta, atağın ağırlığı hasta ve hekim tarafından gözardı edilebilir dolayısıyla erken ve yeterli tedavi yapılmaz. Mortalite özellikle bu tip hastalarda yüksektir. Bronş düz kas kasılması ile birlikte bronş mukozasında inflamasyonun artması ve müköz tıkaçlar oluşan ataktan sorumludur.

Akut astma atağının ağırlığı semptomlarda basit artışlardan, ölümle sonuçlanan solunum yetmezliğine kadar değişebilir. Semptomlarda başlayan artışlar ağır bir atağın habercisi olabilir. Bu nedenle atak tedavisinde en önemli nokta hastanın nöbetin başladığını erken farkedip, uygun tedaviyi evde en kısa sürede başlamasıdır.

Evde başlanan tedavi ile eğer nöbet kontrol altına alınamazsa hasta hastaneye başvurur. Polikliniğe, ya da acil servise gelen akut astma atağındaki bir hastanın değerlendirilmesi ve nöbetin ağırlığının saptanması için kısaca öyküsü alınır, fizik muayene yapılır ve PEF değerine bakılır (Tablo 2).

Tablo 2: Astma atağı ağırlığının kriterleri

	Hafif	Orta	Ağır
Nefes darlığı	Yürürken (Yatabiliyor)	Konuşurken	İstirahatte (Ortopneik)
Konuşma	Cümleler	Birkaç kelime	Kelime
Ajitasyon	Yok	Var	Var
Yardımcı solunum kasları	Katılmıyor	Katılıyor	Katılıyor
Hışıltılı solunum	Hafif	Aşırı	Aşırı
Solunum sayısı	<20	20-30	>30
Nabız	<100	100-120	>120
Pulsus Paradoksus	<10 mmHg	10-25 mmHg	>25 mmHg
PEF	>%80	%60-80	<%60
PaO ₂	Normal	>60 mmHg	<60 mmHg
PaCO ₂	<45 mmHg	<45 mmHg	>45 mmHg
O ₂ saturasyonu	>%95	%91-95	<%90

Fizik muayene: Hastada anksiyete, diaforez (soğuk terleme) varsa, nefes darlığı nedeni ile yatamıyor, kelime kelime konuşabiliyor, yardımcı solunum kasları solunuma katılıyor, solunum

sayısı 30'dan, kalp hızı 120'den, pulsus paradoksus (inspirasyon ve ekspirasyonda sistolik kan basıncı farkı) 25 mmHg'dan daha fazla ise ve oskültasyonda sessiz akciğer varsa nöbet ağır demektir.

Solunum fonksiyonları: Astma atağı ile gelen hastada nöbetin ağırlığının saptanması ve tedavinin izlenmesi sadece semptom ve fizik muayene bulguları ile yapılmamalıdır. Bunun için daha objektif verilerin olması gerekir. Bu amaçla PEF ölçümleri yapılır. PEF değerleri ve günlük değişkenlik izlenir. PEF ne kadar düşük ve değişkenlik ne kadar fazla ise atak o kadar ağır demektir.

Kan gazları: Hafif ve orta ağırlıkta olan astma atağında kan gazı incelemesinde hipoksi, hipokapni ve respiratuar alkaloz vardır. Eğer atak ağır ise karbondioksit retansiyonu olur, normokapni veya hiperkapni gelişir. Dolayısıyla atağın ağırlığının saptanması ve tedavinin takibinde kan gazları da önemlidir. Ancak her hastada kan gazı takibi şart değildir. Özellikle ağır atakta (PEF beklenenin %40'ından düşük) ve ilk tedaviye yanıt vermeyen hastalarda gerekir. Bunun için oksimetri ile arteriyel oksijen saturasyonu ölçümleri yeterli olabilir.

Komplikasyonları olmayan hastalarda akciğer grafisi, EKG gibi incelemeler ile zaman kaybetmemek gerekir. Tedaviye başlayıp hasta stabilize edildikten sonra gerekirse istenebilir.

Atak Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

a) Oksijen: Astma atağının ağırlığı ne olursa olsun tüm hastalarda atak sırasında hipoksemi gelişir. Hipoksemiye düzeltebilmek, arteriel oksijen saturasyonunu %90'nın (çocuklarda %95) üzerine çıkartabilmek için hastaya oksijen verilir. En kolay oksijen verilme yöntemi nazal kanüllerdir. Genelde 1-2 lt dakikada verilen nazal oksijen ile hipoksemi düzeltiler. Astmalı hastada kronik hiperkapni olmadığı için gerekirse oksijen daha yüksek fraksiyonlarda da verilebilir. Özellikle kan gazı bakılmayan hastalarda oksijen vermek gerekir.

b) Beta₂-agonist: İnhalasyon yolu ile verilen kısa etkili beta₂-agonistler ilk sırada tercih edilen ilaçlardır. Büyük hacimli spacer aracılığı ile 20 dakikada bir, her seferinde tek püskürtme olmak üzere 4-8 nefes verilir. Uyumsuz, ya da bilinç bulanıklığı olan hastalarda nebulizör ile 4-6 saatte bir 2.5-5 mg salbutamol verilmesi tercih edilir. Ağır hastalarda sürekli nebulizasyon yapılabilir.

c) Kortikosteroidler: Bronkodilatör tedaviye dirençli ataklar sistemik steroid tedavisi ile kısa sürede düzelir. Oral verilen steroidler intravenöz verilenler kadar etkilidir, bu nedenle oral yol tercih edilmelidir. Ancak hastanın bulantı, kusması varsa intravenöz yol kullanılır. Tek doz 1-2 mg/kg metilprednizolon, ya da prednizolon yeterlidir. Ancak gerekirse bu doz artırılabilir. Steroidlerin etkisi en erken 4 saatte başlar.

d) Diğer Bronkodilatör İlaçlar: Hastaların büyük çoğunluğunda yüksek doz inhaler beta₂-agonistler ve sistemik steroidler ile yeterli sonuç alınır. Ancak bu tedavilerle düzelmeyen hastalarda ek bazı ilaçlar verilebilir. Bunlar antikolinerjikler (ipratropium bromid) ve metilksantinler (teofilin, aminofilin)'dir. Antikolinerjiklerin beta₂-agonist ilaçlar ile birlikte verilmesi ek bronkodilatasyon sağlayabilir. Metil ksantinlerin akut astma atağındaki yeri tartışmalıdır. Bunlar zayıf bronkodilatör ilaçlardır, beta₂-agonistlere ek bir dilatasyon sağlamazlar. Ayrıca tedavi edici serum düzeylerinin çok dar olması nedeniyle ilaç yan etkileri sık görülmektedir. Bu nedenlerle astma atağında ilk tercih ilaç değildir. Acil serviste intravenöz aminofilin, diğer ilaçlar ile tam düzelme sağlanamayan hastalarda tedavinin ilk 4 saatinden sonra denenebilir. Hasta daha önce (48 saat içerisinde) teofilin kullanmamış ise 6 mg/kg dozda, 10-15 dakikada yavaş infüzyonla yükleme dozu verilir ve bunu takiben 0.6-0.9 mg/kg/saatte gidecek şekilde idame doz verilir. Hasta 48 saat içerisinde teofilin kullanmış ise yükleme dozu verilmez, sadece idame dozla devam edilir. Serum düzeyleri izlenerek ilaç dozu ayarlanmalıdır.

Subkütan, ya da intravenöz adrenalin ise anaflaksi ve anjiödem tedavisinde kullanılır, astma atağında kullanılmaz, ancak elimizde inhaler beta₂-agonistler yoksa adrenalin verilebilir.

Yaşlı hipoksik hastalarda kardiyovasküler yan etkiler sık görüldüğü için dikkatli olmak gerekir.

Tedavi

Genel durumu değerlendirilen, nöbetin ağırlığı saptanan hastada hemen tedaviye başlanır. Tekrarlanarak verilen yüksek doz kısa etkili inhaler beta₂-agonist ve erken başlanan oral, ya da parenteral steroid atak tedavisinin temelini oluşturur. Tedavinin amacı:

- Hava yolu obstrüksiyonunu mümkün olan en kısa sürede düzeltip solunum fonksiyonlarını normale döndürmek.
- Hipoksemiye düzeltmek
- Daha sonra oluşabilecek atakları önlemek için gerekli önlemleri almak (Hasta eğitimi, uygun ve yeterli profilaktik tedavi)
- Daha sonra oluşabilecek atakta hastanın nasıl davranması, hangi ilaçları kullanması, ne zaman hastaneye başvurması gerektiği konusunda hastayı aydınlatıp, yazılı bir plan oluşturmaktır

Akut astma atağı ile hekime başvuran hastanın genel durumu değerlendirilip, nöbetin ağırlığı saptandıktan sonra hemen tedaviye başlanır. Doktor ilk 15 dakikada hastanın yanından ayrılmamalı, daha sonra sık aralıklarla hastayı kontrol edip tedaviye olan yanıtı izlemelidir.

Tedavi ile eğer;

- Klinik bulgular kaybolur ve PEF beklenenin %70'den yukarı çıkarsa tam yanıt,
- Klinik bulgular düzelir ancak PEF beklenenin %70'den düşük kalırsa kısmi yanıt,
- Klinik bulgular kötüleşir ve PEF düşerse yanıtız olarak kabul edilir.

Tedavi ile alınan yanıtı göre hekim verilen ilaçları ve tedavi yöntemini tekrar gözden geçirecek düzenler.

Ağır Atak Tedavisi

a) Nazal oksijen 4-6 litre/dakika

b) Yüksek doz inhaler beta₂-agonist

- Ağır atakta beta₂-agonistlerin nebulizör ile verilmesi tercih edilir. İlk bir saatte 20 dakikada bir 5 mg salbutamol nebulizasyonu yapılır
- Eğer nebulizör yok ise, ilk bir saatte 20 dakikada bir, spacer aracılığı ile 8-10 nefes, her seferinde spacer içerisine tek bir nefes sıkarak verilir.

c) İntravenöz 1-1.5 mg/kg prednizolon

d) İntravenöz aminofilin ve inhaler antikolinergikler tedaviye eklenebilir

İlk bir saatten sonra;

- Oksijene devam edilir
- Prednizolon aynı dozda her 4 saatte bir tekrarlanır
- Beta₂-agonist de aynı dozda 4 saatte bir tekrarlanır

Hasta en az 8-10 saat süre ile izlenir;

- Eğer tedaviye yanıt alınmaz ise hasta yoğun bakıma alınır
- Eğer yetersiz yanıt varsa hastaneye yatırılır

- Yanıt yeterli ise hasta taburcu edilir

Orta Atak Tedavisi

a) Nazal oksijen 1-2 litre/dakikada

b) İnhaler beta2-agonist

- İlk bir saatte 20 dakikada bir spacer aracılığı ile 4-8 nefes verilir. Her seferinde spacer içerisine tek bir nefes sıkılır.

- Bir saatten sonra yeterli yanıt alınırsa beta2-agonist aynı dozda saatte bir tekrarlanır.

c) Oral prednizolon 0.5-1 mg/kg

Hafif Atak Tedavisi

a) İnhaler beta2-agonist

- Spacer ile 4-8 nefes verilir

- Eğer tam yanıt alınmazsa aynı doz 20 dakikada bir tekrarlanır. Tam yanıt alınırsa hasta taburcu edilir.

- Kısmi yanıt olursa orta dereceli atak protokolü uygulanır.

Ölümler, sık atak geçiren astmalı hastalarda çok daha sık görülmektedir. Bu nedenle, atak tedavisi yapıp taburcu edilen hastada atakların tekrarlamaması için gerekli önlemlerin alınması gerekir. Bunun için;

- Astma atağına neden olan faktörler saptanabilirse mutlaka elimine edilmelidir
- Kronik tedaviyi uygun ve yeterli kullanması için hasta eğitilmelidir
- Hastanın inhaler ilaçları doğru teknikle kullanması öğretilmelidir
- Semptomları arttığı zaman kısa süreli oral steroid kullanmasının gerekliliği anlatılmalıdır
- Daha sonra oluşabilecek ataklarda, hastanın izleyeceği yolu gösteren yazılı bir tedavi planı verilmelidir

Atak tedavisinde neler yapılacağı anlatıldıktan sonra nöbette gelen astmalı hastada neler yapılmamalıdır;

- Rutin olarak her hastaya antibiyotik başlamak doğru değildir. Balgamda bulunan eozinofiller balgama pürülan özellik kazandırabileceği için tek başına balgam pürülansı antibiyotik başlamayı gerektirmez. Hastada ateş, lökositoz ve akciğer grafisinde pnömoni ile uyumlu bulgular varsa antibiyotik başlanır.

- Solunum merkezinin depresyonuna neden olabileceği için sedatifler kesinlikle verilmez
- İnhaler mükolitik ilaçlar hastada öksürüğü ve nefes darlığını arttırabileceği için nöbetteki hastaya verilmez

- Antihistaminikler ve magnezyum sülfat'ın olumlu bir etkisi gösterilemediği için verilmez

- Nöbetteki hastaya göğüs fizyoterapisi yapılmamalıdır

- Hastaların aşırı miktarda sıvı ile hidrasyonu doğru ve uygun değildir.

KAYNAKLAR

1. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication No: 95-3659, May 1996.
2. The British Guidelines on asthma management 1995 review and position statement. *Thorax* 1997; 52:Supp 1.
3. Highlights of the Expert Panel Report II. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute publication, February 1997.
4. Management of asthma in adults. A guide for low income countries. Publication of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, July 1996.
5. Bronş astması tanı ve tedavi rehberi. Toraks Derneği Bronş Astması Grubu, 1996.
6. Nicklas RA. National and international guidelines for the diagnosis and treatment of asthma. *Curr Op in Pulm Med* 1997; 3:51-55.
7. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Eng J Med* 1999; 340:197-204.

6

İNFAHTLARDA WHEEZİNG

İpek Türkteş

Wheezing, daralmış bronşlardan havanın girip çıkarken çıkarttığı sestir. Türkçe'de wheezing'in tam karşılığı bir kelime olmadığı için, göğüsten gelen "hırıltı", "hışılta" ya da "ıslık sesi" olarak tanımlanmaktadır. Genel olarak ekspiratuar ve steteskop ile duyulan bir ses olmasına rağmen, bronş obstrüksiyonu çok şiddetli ise inspiriuma kayar ve kulakla da duyulabilir. Bronşların tamamen tıkanıdığı şiddetli obstrüksiyonlarda hava giriş çıkışı olamayacağı için wheezing hiç duyulmaz ve "sessiz göğüs" tablosu gelişir. Wheezing çocuk doktorlarının en sık karşılaştığı semptomlardan birisidir. Gelişmiş ülkelerde beş yaşından küçük çocuklarda kümülatif wheezing prevalansı %15-32 arasındadır (1). Ülkemizde de 1996 yılında 27 ilde 0-17 yaş arasında 46.813 çocuk üzerinde kronik hastalıkların tarandığı bir araştırmada kümülatif wheezing prevalansı %15.1, astma prevalansı %14.7 bulunmuştur (2).

Daha önceden sağlıklı olan bir infantta akut gelişen wheezing'in en sık nedeni bronşiolittir. Bu yaş grubunda bronş stenozu, bronkomalazi, bronş basısı yapabilecek vasküler ring gibi konjenital anomaliler, veya yabancı cisim aspirasyonu, konjestif kalp yetmezliği, kistik fibrozis, immün yetmezlik gibi daha nadir görülen hastalıklar da ayrıntı tanıda düşünülmelidir (3). Literatürü incelediğimizde akut bronşiolit tanı kriterlerinin yıllardan beri pek değişmediğini görmekteyiz. Buna göre iki yaşından küçük bir çocukta yüksek ateş olmadan akut başlayan wheezing, fizik muayenede obstrüksiyon bulguları ile birleştiğinde bronşiolit tanısı konulmaktadır (4). Etiyolojiden viruslar sorumludur. İki yaşından küçüklerde en sık respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza ve coronavirus izole edilmektedir. Klinik bulgular yaklaşık 10 gün içinde düzelmekte, hastaların çok az bir kısmı hastanede tedavi edilmek zorunda kalmaktadır. Bu hastalıkta çok eskiden beri dikkati çeken en önemli özellik tekrarlama eğilimidir. Yapılan araştırmalar bronşiolit ataklarının %32-60 oranında tekrarladığını ortaya koymaktadır (4,5).

Bronşiolit neden sadece bazı infantlarda tekrarlar?

Bu soruya 1960'lerden itibaren yanıt arandığı görülmektedir. İlk araştırmalar hastaneye yatıp çıkan infantlara ait kayıtların retrospektif incelenmesiyle sınırlı kalmıştır. Bu ilk incelemeler, tekrarlayan bronşiolitlerin nedenini, hastaların kendisinde ya da ailelerinde atopi öyküsü olması ile açıklamıştır (4,6). Ancak bu çocuklarda kesinlikle bronşial astma olmadığı, sadece viral solunum yolu infeksiyonları sırasında wheezing geliştiği belirtilmiştir. Post-bronşiolitik wheezing olarak da tanımlanan bu rekürren bronşiolitli çocukların büyüdükçe düzeldikleri ve astmadan farklı bir grup oldukları daha o yıllarda saptanmıştır. Daha sonra bu görüş giderek değişmiş ve her iki hastalığın aynı antijenin değişik parçaları olduğu düşünülmeye başlanmıştır. 1969 yılında yayımlanan bir araştırmada bronşial astma tanısı almış hastalar ile, post-bronşiolitik wheezingli çocuklar yedi yaşında izleme alınmış, üç yıl sonra aralarındaki ortak özellikler değerlendirilmiştir. Sonuçta her iki hastalığın da aynı antiteye ait olduğu ve sadece şiddetleri arasında fark bulunduğu belirtilmiştir (6). Bu, astma ve post-bronşiolitik wheezingleri aynı şemsiye altında toplayan ilk araştırma olarak bilinmektedir. 1970 ve 1980 yılları arasındaki çalışmalar incelendiğinde de, tekrarlayan wheezing atakları olan tüm hastaların artık astma olarak kabul edilmesi gerektiği şeklindeki önerilerin giderek arttığı görülmektedir (7,8).

Bronşial astma tanı ve tedavisi atlanan bir hastalık mıdır?

1980'li yıllara kadar infantil dönemde bronşial astma ve post-bronşiolitik wheezingler genellikle ayrı antiteler olarak değerlendirilmiştir. Hatta, ikinci grubu astma olarak kabul edenlerin bile terminolojide doğrudan bronşial astma yerine üstü kapalı tanımlamaları kullandığı görülmektedir. Astmatik bronşit, spastik bronşit, enfeksiyöz astma ve wheezy baby sendromu bunlardan bazılarıdır (1,6,7). Daha sonra bu tür tanımlamaların doktorları daha çok antibiyotik ve öksürük şurubu reçetesi yazmaya yönlendirdiği halbuki astma tanısı konulunca daha çok anti-inflamatuar ilaçlar önerildiği dikkatleri çekmeye başlamıştır. İngiltere'de ilkökul çocuklarının aileleriyle görüşülerek yapılan bir araştırmada, son bir yıl içinde 12'den fazla wheezing atağı geçiren hastaların ancak %11'inin astma tanısı aldığı ve %78'inin non-spesifik tanımlamalar nedeniyle hiç bronkodilatör kullanmadığı anlaşılmıştır (8). Bu araştırmacılar da tekrarlayan wheezing ataklarının astma olarak kabul edilmesi gerektiğini ve bu tanıyı koymanın uygun tedavi başlamayı etkilediğini vurgulamışlardır.

Post-bronşiolitik wheezing ve atopi arasında ilişki var mıdır?

İlk defa 1981 yılında RSV bronşioliti geçiren çocukların nazofaringeal sekresyonlarında virus-spesifik IgE antikorları gösterilmiştir. Bu çalışmada RSV-IgE düzeylerinin hem geçirilen hastalığın şiddeti, hem de tekrarlayan wheezing sayısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (9). Buna göre, atopik bünyeli çocuklar RSV bronşioliti sırasında sensitize olmakta, daha sonra aynı virus ile karşılaştıklarında wheezing ortaya çıkmaktadır. Ancak infantil dönemde wheezinglerin sadece bu mekanizma ile tekrarlamadığı açıktır.

Martinez ve arkadaşlarının (10) yaptığı prospektif bir çalışmada, çocuklar yenidoğan döneminden itibaren altı yaşına kadar izlenmiş ve bu dönemde en az iki ayrı wheezing sendromu olduğu görülmüştür. Klinik bulgularıyla birbirlerinden ayırt edilmesi imkansız olan bu gruplar arasında atopi, solunum fonksiyonları ve prognoz açısından çok önemli farklar olduğu görülmektedir. Buna göre doğumdan itibaren wheezingi tekrarlamaya başlayan bir grup çocukta, büyüdükçe yaşla birlikte spontan düzelmeye olmaktadır (Geçici infantil wheezing). Bu çocuklar kord kanı, total serum IgE düzeyleri ve deri testleri ile araştırıldığında atopik bünyeli olmadıkları görülmüştür. Daha da önemlisi doğumdan hemen sonra, henüz hiç wheezing atağı geçirmeden yapılan solunum fonksiyon testlerinde (SFT) yüksek rezistans ve düşük fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) bulunmuştur. Bu sonuç geçici infantil wheezingli hastaların intrauterin dönemde akciğer gelişimlerinin olumsuz yönde etkilendiğini düşündürmektedir. İntrauterin dönemde solunum yolu gelişiminin olumsuz etkilenmesi için en önemli risk faktörü annenin gebelikte sigara içmesidir (5,10). Bu dönemde içilen sigaranın solunum fonksiyonlarında %50 azalmaya neden olduğu kanıtlanmıştır. Hatta intrauterin sigara temasının wheezing için postnatal pasif içicilikten daha önemli bir risk faktörü olduğu da gösterilmiştir (11). O halde sigara ya da henüz tam olarak bilinmeyen bir nedenle hayata daha düşük solunum fonksiyonları ile başlayan bir grup infantta doğumdan sonraki ilk yaşta solunum yolu viral enfeksiyonları sırasında daha kolay wheezing ortaya çıkmaktadır. Burada wheezingin sebepten ziyade sonuç olduğu anlaşılmaktadır. Geçici infantil wheezinglerde prognoz da çok iyi olmakta, çocuk büyüdükçe solunum yollarının büyümesine paralel olarak wheezing azalmakta ve üç yaşından sonra hastaların ancak 1/3'ünde devam etmektedir. Bu çocuklar üç ve altı yaşında incelendiklerinde solunum fonksiyonlarındaki anormalliğin devam ettiği görülmektedir. Buna rağmen, bronşların çap ve boylarının değişmiş olması viral enfeksiyonlar sırasında artık ortaya wheezing çıkmasını önlemektedir. Bu durumda wheezing patogenezi tek başına SFT anormalliği ile açıklamak da oldukça zordur. Martinez'in (10) çalışmasında diğer grubu, wheezingi üç yaşından önce ya da sonra başlayıp, geçici infantil wheezingli hastaların aksine altı yaşında da devam eden çocuklar oluşturmaktadır (Persitan wheezing). Bu hastaların büyük oranda atopik bünyeli olduğu, kendilerinde ya da ailelerinde atopik bir hastalık bulunduğu anlaşılmıştır. Bu çocuklar doğumdan itibaren sensitize olmaya başlamakta ve daha dokuz aylıkken bile serum IgE düzeyleri ile wheezing arasında önemli ilişki kurulmaya başlanmaktadır. Bu gruptaki hastalar, büyük çocuk

ve erişkin bronş astımına daha çok benzemektedir. Persistan wheezingli bu çocukları, prognoz ve atopi dışında ilk gruptaki geçici infantil wheezingli çocuklardan ayıran diğer bir önemli özellik SFT'lerinin doğumda normal olmasıdır. Halbuki altı yaşında yapılan incelemeler SFT lerinin bozulduğunu göstermektedir. O halde hayata normal solunum fonksiyonları ile başlayan bu çocuklarda tekrarlayan wheezing atakları zaman içinde SFT'lerin bozulmasına neden olmaktadır. Bu bulgu; astmada erken tedavinin önemine dikkatleri çekmesi açısından da değerlidir.

Tekrarlayan wheezinglerde bronşial hiperreaktivite var mıdır?

Bronşial hiperreaktivite (BHR) bronşların uyarılma eşiğinin düşmesidir. Astmalı her hastada genellikle olması gereken bir özelliktir (12,13). Bu nedenle, tekrarlayan wheezingli bebekler astma olarak kabul edilecekse BHR'leri bulunması gerekir gerçeğinden yola çıkılarak bu infantlara bronş provokasyon testi yapılmaya başlanmıştır. Bir çalışmada tekrarlayan wheezingleri olan 19 hasta (ortalama yaş: 11 ay) ve hiç wheezing atağı tanımlamayan 19 sağlıklı infantın bronş provokasyon sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arasında BHR yönünden fark olmadığı anlaşılmıştır (13). Başka bir çalışmada da doğumdan hemen sonra henüz wheezing atağı geçirmemiş 63 infantta yapılan bronş provokasyonunda bir çok yeni doğanda BHR bulunduğu görülmüştür (14). Aynı sonuçlar daha sonra başka araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir. O halde hayatın ilk yıllarında görülen tekrarlayan wheezingler ve BHR arasında ilişki olmadığını söyleyebiliriz. Asemptomatik bir çok çocukta BHR varken, tekrarlayan wheezing ataklarına rağmen BHR'i olmayan bir çok infant da mevcuttur. Martinez (10) de ilk üç yaşta ortaya çıkıp, çocuk büyüdükçe düzelen ve atopi ile ilişkili olmayan geçici infantil wheezingli hastalarda BHR saptamamıştır. Halbuki persistan wheezingli grupta BHR sıklıkla bulunmuş ve bu infantların tüm özellikleriyle bronşial astmaya benzedikleri bildirilmiştir.

Post-bronşiolitik wheezing erişkin hayatta gelişen kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA) habercisi midir?

İngiltere'de 1959-78 yılları arasında kronik bronşit ve amfizem ölüm hızının bazı bölgelerde çok yüksek olduğu dikkatleri çekmiştir. Bunun üzerine aynı bölgelerde 40 yıl öncesine giderek başlatılan epidemiyolojik çalışmalar 1921-25 yılları arasında infant pnömoni ve bronşit ölüm hızlarının da yüksek olduğunu ve bunun erişkin KOAH mortalitesi ile çok yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (15). Bu epidemiyolojik gözlem, erken infantil dönemde geçirilen akut alt solunum yolu infeksiyonları ile erişkin hayatta ortaya çıkan kronik bronşit arasında nedensel ilişki olduğunu kanıtlamaktadır. Daha sonra yapılan incelemelerde de, erişkin solunum fonksiyonlarının iki parametre ile korele olduğu bulunmuştur. Bunlar doğum ağırlığı ve infantil dönemde geçirilen alt solunum yolu infeksiyonlarıdır (16). Bronş gelişiminin intrauterin dönemde tamamlandığı bilinmektedir (17). Annenin beslenmesi, hastalıkları ya da sigara içmesi gibi herhangi bir neden kötü intrauterin çevre şartları oluşturarak doğum ağırlığını etkilediği gibi bronş gelişimini de etkileyebilecektir. Normalde tüm insanlarda yaşla birlikte solunum fonksiyonları belli oranda azalır. Hayata intrauterin dönemde bronş gelişimi etkilenmiş, düşük solunum fonksiyonları ile başlayan bebeklerde ileri yaşlarda daha çok SFT bozukluğu bulunması sürpriz sayılmamaktadır. Martinez (10) ve diğer birçok araştırmacının gösterdiği gibi viral solunum yolu infeksiyonlarında wheezing duyulması için en önemli risk faktörü doğumda düşük solunum fonksiyonları olmasıdır. O halde doğumda anormal solunum fonksiyonları; hem geçici infantil wheezinglere neden olmakta, hem de erişkin hayattaki solunum fonksiyonlarını belirlemekte, hatta KOAH için risk faktörü oluşturmaktadır.

İnfantil dönemde geçirilen pnömoni, bronşit ve bronşiolitler de erişkin hayattaki solunum fonksiyonları ile doğrudan ilişkili bulunmaktadır (16). Alveollerin gelişimi bronşlardan farklı olarak postnatal dönemde hızla devam etmekte ve iki yaş sonunda yeni alveol gelişimi tamamlanmaktadır (17). Bu dönemde geçirilen alt solunum yolu infeksiyonları alveol gelişimini baskılayacaktır. İleri yaşlarda her insanda görülen akciğer destek dokusu (elastik recoil) kaybı,

alveol formasyonu baskılanmış bu çocukları daha fazla etkileyecek, solunum yolu problemleri tekrar belirgin hale gelecektir. Günümüzde düşük doğum ağırlığı ve erken infantil dönemde geçirilen alt solunum yolu infeksiyonlarının birbirlerinden bağımsız olarak tek başına KOAH gelişiminde rol oynadığı giderek artan epidemiyolojik verilerle kanıtlanmaktadır.

Sonuç olarak çocukluk astımının yaşla ilgili birbirinden farklı paternleri vardır. Astmalı bir çocuk genellikle tek bir çizgiyi takip etmek zorunda değildir. Bu nedenle özellikle infantlarda astmayı "konjenital ve kronik akciğer hastalıkları ekarte edildikten sonra, tekrarlayan öksürük ve wheezing atakları" olarak tanımlamak mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Wilson NM. The significance of early wheezing. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:522-529.
2. Türkteş İ, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalance of asthma and wheezing in Turkish children. World Asthma Meeting. 9-13 Aralık 1998 Barselona/İspanya. *Eur Respir J (Suppl 29):52s*, 1998.
3. Silverman M. Clinical diagnosis and assessment in infants. In: Barnes BJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ (eds.) *Asthma*. 1997, New York, Lippincott Raven Publishers, pp 1405-1415.
4. Zweiman B, Schoenwetter WF, Hildreth EA. The relationship between bronchiolitis and allergic asthma. *J Allergy* 1966; 37:48-53.
5. Silverman M, Taussig LM. Early childhood asthma: What are the questions? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1-44.
6. Williams H, McNicol KN. Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological study. *BMJ* 1969; 4:321-325.
7. Tabachnik E, Levison H. Infantile bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67:339-347.
8. Speight ANP, Lee DA, Hey EN. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in childhood. *BMJ* 1983; 286:1253-1256.
9. Welliver RC, Wong DT, Sun M, et al. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 1981; 305:841-846.
10. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332:133-138.
11. Tager IB, Hanrahan JP, Tostesan TD, et al. Lung function, pre- and post- natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:811-817.
12. Williams PV. Inhalation bronchoprovocation in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18: 149-164.
13. Stick SM, Arnott J, Debra J, et al. Bronchial responsiveness and lung function in recurrently wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1012-1015.
14. Young S, Souef PN, Geelhoed GC, et al. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl Med* 1991; 324:1168-1173.
15. Barker DJP, Osmond C. Childhood respiratory infection and adult chronic bronchitis in England and Wales. *BMJ* 1986; 293:1271-1275.
16. Barker DJP, Godfrey KM, Fall C. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303:671-675.
17. Burri PH. Development and growth of the lung. In: Fishman AP(ed.) *Pulmonary Diseases and Disorders* 1998, New York, McGraw-Hill Book Company, pp: 91-105.
18. Haahtela T. Early treatment of asthma. *Allergy* 1999; 54(Suppl 49):74-81.

7

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA KRONİK ASTMA TEDAVİSİ

*B. Enis Şekerel
C. Ömer Kalaycı*

Astma havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Astmanın uygun ve doğru tedavisi çocukluk çağında ayrı bir önem taşır çünkü astma:

- Çocukluk çağının en sık rastlanan kronik hastalığıdır
- Semptomları çocukların %50-80'inde 5 yaşın altında başlar
- Uygun tedavisi ile ileri yaşlarda ortaya çıkabilecek olan irreverzibl hava yolu obstrüksiyonu önlenebilir.

Astma morbidite ve mortalitesine yol açan faktörlerin başında tanı konamaması ve yetersiz tedavi uygulanması gelir. Çocuklarda astma tedavisine geçmeden önce astma tedavisi ile ulaşılacak istenen sonuçların gerçekçi olarak belirlenmesi gereklidir. Astma hastaların birçoğunda etkin olarak kontrol edilebildiği halde halen, elimizde astmadan kür sağlayacak bir tedavi şekli yoktur. Çocukluk çağında astma tedavisinin belki de en önde gelen ve önemli amaçlarından biri astmanın gelişmesini önlemek olmalıdır. Astmanın genetik eğilimlerin ve çevresel faktörlerin birlikteliği sonucu ortaya çıkan bir hastalık olduğu kabul edilir. Farklı çevrelerde yetişen ikiz çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar çevre koşullarının genetik yapı ile olan ilişkisini açıkça ortaya koymuştur. Astma ve astmayla birlikte allerjik rinit ve diğer atopik durumların gelişmesi ile ilgili olarak insan genomunda çeşitli bölgeler sorumlu tutulmuştur. Halen astma ile ilişkisi kesin olarak bilinmeyen bu genetik bölgeler üzerinde kontrol sağlanamıyor olması çocuklarda astma gelişmesinin önlenmesi ile ilgili çabaları çevresel faktörler ve yaşam tarzının kontrolü üzerinde yoğunlaştırmıştır. Bu çabalar özellikle astma gelişmesi bakımından yüksek risk taşıyan, yani hem anne ve hem babasının veya bunlardan birisinin atopik olduğu bebeklerde, uygulanması önerilen önlemler dizisidir. "**Primer önleme stratejileri**" olarak adlandırılan bu önlemler şu şekilde özetlenebilir:

a) Ev içi ortam: Küçük çocuklar zamanın büyük bölümünü ev içinde ve anneleri ile birlikte geçirirler. Genetik bakımdan risk grubunu oluşturan bebeklerin ev içi allerjenlere erken dönemde ve yoğun olarak maruz kalmalarının astma prevalansındaki artışla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu allerjenler arasında en önemlileri ev tozu akarları, mantarlar, kedi ve hamamböceği gibi hayvan kökenli olanlardır. Daha fazla sayıda kontrollü çalışmalara gereksinim olmakla beraber bu ev içi allerjenlerle karşılaşmanın azaltılması astmanın önlenmesi için en yararlı ve önemli önlem olarak görülmektedir.

b) Sigara içimi: Sigara içimi solunum yolu hastalıkları için bilinen en önemli önlenebilir risk faktörüdür. Anne ve babası veya bunlardan birisi sigara içicisi olan çocuklarda astma riski artmıştır. Çocukların soluduğu havadaki sigara dumanının ortadan kaldırılması astma gelişme riskini azaltacak önlemlerin başında gelir.

c) Doğum ağırlığı: Orantısız fetal büyüme (başın büyük, gövdenin küçük olması) ve sıklıkla bununla birlikte görülen düşük doğum ağırlığı (<2500 gr) çocukluk çağı ve adolesan döneminde astma gelişmesi için risk faktörü olabilir. Bunun mekanizması bilinmemektedir ancak beslenme bozukluklarının veya viral etkenlerin immünolojik mekanizmalar üzerine olan olumsuz etkisinin neden olabileceği düşünülmektedir. Prematüritenin ve düşük doğum ağırlığına yol açan diğer nedenlerin önlenmesi astma gelişmesinin önlenmesinde yararlı olabilir.

d) İnfeksiyonlar: Viral solunum yolu infeksiyonları küçük çocukların tekrarlayan bronşit veya bronşiolit geçirmesine neden olurlar. Birçok çalışmada bu çocukların ileriki yaşlarda astma gelişmesi için önemli risk altında olduğu öne sürülmüştür. Her ne kadar viral infeksiyonların direkt olarak astmanın başlamasına yol açtığına dair net bir kanıt olmasa da hastalığın gelişmesine bir katkıda bulunduğu kabul edilir. Viral infeksiyonların engellenmesi için kreşlerde aşın kalabalığının önlenmesi ve risk altındaki çocukların gelecekte respiratuvar sinsityal virus gibi olası etkenlere karşı aşılması düşünülebilir.

e) Diet: Majör besin allerjenlerinin bebeklik döneminde eliminasyonunun astma gelişmesi üzerine etkisi kesin olarak bilinmemektedir. Eliminasyonun atopik durumları, özellikle egzamayı azalttığı öne sürülmüşse de, bu konuda astma ile ilgili kesin bir öneride bulunmak mümkün değildir. Bu konu ile ilgili, olarak American Academy of Allergy Asthma and Immunology yüksek riskli bebeklerde özellikle anne sütü ile beslenmenin önemini vurgulamakta ve katı gıdaların başlanmasının geciktirilmesini önermektedir.

f) Ev dışı çevre: Hava kirliliğinin etkisi son yıllarda üzerinde daha fazla durulan bir konudur. Yüksek ozon düzeylerinin havayolunu diğer etkenlere karşı duyarlı hale getirdiği, sülfür dioksit ve nitrojen oksitlerin solunum sistemi semptomlarını artırdığı bildirilmiştir. Ancak hava kirliliği-astma arasındaki ilişki halen kesinlik kazanmamıştır.

Astma tedavisinin amaçları ve bu amaçlara ulaşmak için izlenmesi gereken yol 1992 yılında yayınlanan ve 1995 yılında tekrar gözden geçirilen Uluslararası Uzlaşma raporunda özetlenmiştir.

Amaçlar

1. Semptomların kontrolünün ve bunun devamının sağlanması
2. Astma ataklarının önlenmesi
3. Solunum fonksiyonlarının mümkün olan en iyi düzeyde tutulması
4. Egzersiz dahil olmak üzere normal aktivitenin sağlanması
5. İrreverzibl havayolu obstrüksiyonunun önlenmesi
6. Astma mortalitesinin önlenmesi

Tedavi basamakları

1. Hasta eğitimi
2. Astma semptomlarına yol açan faktörlerin kontrolü: nonfarmakolojik önleme
3. Astma şiddetinin semptom skorları ve objektif solunum fonksiyon testleriyle belirlenmesi
4. Uzun dönem tıbbi tedavinin her hasta için bireysel olarak planlanması
5. Akut atakların tedavisinin her hasta için bireysel olarak planlanması
6. Sürekli ve düzenli klinik izlemin sağlanması

1. HASTA EĞİTİMİ: Astma tedavisinin başarıya ulaşması için ilk koşul hastaların eğitimidir. Astma tedavisinde hasta eğitimi devamlı bir süreç olarak ele alınmalıdır. Eğitimin temel amacı hasta ve hasta ailesinin belirlenen tedavi planına göre değişik durumlarda ilaç kullanımını ayarlayacak bilgi ve becerilerle donanımını sağlamaktır.

Bunun için hasta ile işbirliği yapılmalı; eğitimin sürekliliği sağlanmalı; tedavi beklentileri hasta ile tartışılmalı ve hastanın korku ve endişeleri ortaya konmalıdır. Hasta ve/veya ailesinin şu konularda eğitimi sağlanmalıdır:

- Astma tanısı
- Astma tedavisinde kullanılan rahatlatıcı (bronkodilatörler) ve kontrol ediciler (antiinflamatuvar tedavi) arasındaki farklar
- İnhalasyon ilaçlarının kullanımı
- Semptomların önlenmesi için gerekli önlemler (çevre kontrolü gibi)
- Astmanın kötüleşme işaretleri
- Astmanın izlemi
- Nasıl ve ne zaman doktora başvurulması gerektiği

Bu konularda hasta eğitildikten sonra hastaya tedavisinde izleyeceği yolu belirten bir plan verilmeli ve yapılan planlar belli aralıklarla denetlenmeli, gözden geçirilmeli ve güncellenmelidir.

2. ASTMA SEMPTOMLARINA YOL AÇAN FAKTÖRLERİN KONTROLÜ: NON-FARMAKOLOJİK ÖNLEME: Tetik çekici faktörlerin saptanması ve bunlardan sakınılması astma tedavisinin en önemli basamaklarından birini oluşturur çünkü bu şekilde hem kronik semptomlar ile atakların sayısı ve şiddeti hem de ilaç tedavisine olan gereksinim azaltılabilir. Bu bölümde çevre kontrolü yolu ile astma tedavisine sağlanacak katkılar üzerinde durulacaktır. Bronş astmalı çocuklarda semptomların %80-90 oranında allerjilere bağlı olması çevre ile ilgili önlemleri çocukluk çağında çok önemli kılmaktadır.

a. Ev tozu akarları: Ev tozu akarları en önemli ev içi allerjenleridir. Ev tozu akarlarının astma, allerjik nezle ve hatta egzama yakınmalarını başlattığını ve akar düzeylerinin düşürülmesi ile yakınmalarda belirgin bir azalma sağlanabileceğini biliyoruz.

Akarlar temel olarak yataklarda, halılarda ve kumaşla örtülü mobilyalarda yaşarlar. Mobilya ve diğer eşyaların yüzeyinde biriken tozda çok bulunmazlar. Ev tozu akarları sıcak ve nemli ortamlarda yaşamayı severler. Akarlar çok kuru, çok soğuk ve çok yüksek rakımlı yerlerde yaşayamazlar. Günümüzde artık ısı akarların yaşamasıyla ilgili bir faktör olarak önemini kısmen kaybetmiştir çünkü evler serin tutulsa bile akarlar yataklar gibi ılık yerlerde kolayca büyüyebilirler. Akar kontrolü için uygulanabilecek 3 genel yöntem vardır:

- Akarların içinde yoğun olarak yaşadıkları halı, kumaş kaplı mobilya ve tüylü oyuncaklar kaldırılabilir.
- Akarlarla hasta arasına fiziksel engeller yerleştirilebilir. Örneğin yatak şilteleri ve yastıkların üzerine plastik örtüler geçirilebilir.
- Akarlar yaşadıkları yerden yıkanarak da kısmen uzaklaştırılabilir.

Akar kontrolü genellikle yatak odasından başlar. Çünkü hem akarlar yatak ve örtüleri içinde çok yerleşirler hem de günün önemli bir bölümü yatak içinde geçirilir. Yatak odasında geçirilen 8-12 saat boyunca akarlarla temasın azaltılması yakınmaları azaltmakta çok önemli bir adım olur. Akar kontrolü yatak odasında yastık, şilte ve somyalarını geçirgen olmayan plastik veya vinil örtülerle kaplanması ile başlamalıdır. Aynı uygulama yatak odasındaki boş yataklar için de yapılmalıdır. Plastik örtüler bu nesnelere tamamen kaplamalı ve fermuarla tamamen kapatılmalıdır. Plastik örtüler haftada bir kere nemli bir bez veya süngerle silinmelidir.

İkinci basamak yatak odasından gereksiz olan bütün kumaş eşyayı ve tüylü oyuncakları çıkarmak olmalıdır. Oyuncakları yıkamak yararlı olursa da ne kadar yıkanır yıkanmaz tüylü oyuncaklardan akarlar tamamen uzaklaştırılmaz. Tüylü oyuncakların bir diğer sakıncası da küçük çocukların sıklıkla onlarla birlikte uyumasından kaynaklanır ki bu mümkün olabilecek maksimum teması yol açacağı için çok sakıncalıdır.

Tüm yatak çarşafı en az iki haftada bir sıcak suda yıkanmalıdır. Suyun ne kadar sıcak olması gerektiği her zaman tartışma konusu olmuştur. Artık 55°C'nin üzerindeki ısıların akarların %90'ından fazlasını öldürdüğünü biliyoruz.

Her ne kadar akarlar bazı yastıkların içinde diğerlerinden daha iyi yaşarlarsa da hiçbir yastık akarlar bakımından allerjensiz değildir. Kuştüyü ve kaz tüyü yastıklara birçok insanın reaksiyon göstermesi nedeniyle eskiden bu maddelerin çok önemli allerjenler olduğu düşünülmektedir. Ancak artık bunlarla ilgili esas sorunun bu maddeler içinde yaşayan akarlar olduğu anlaşılmıştır. Yatak odasından eğer mümkünse bütün kumaş eşyalar çıkarılmalıdır. Döşemeli mobilyalar kaldırılmalı ve kumaş perdeler değiştirilmelidir. Bazı allerjistler kitap gibi toz tutan eşyalarını da kaldırılmasını önerirlerse de yüzey tozu akarlar için çok önemli olmadığı için haftada bir-iki kere toz alınması yeterlidir.

Bir odada akarlar için en önemli kaynakların başında halılar ve özellikle de duvardan-duvara halılar gelir. Halılar uzaklaştırıldıktan sonra zemin haftada bir ıslak bezle silinmeli veya tozu alınmalıdır. Halıların elektrik süpürgesi ile daha sık süpürülmesi sıklıkla halıların kaldırılmasına alternatif olarak sunulur. Bu çözüm hiçbir zaman halıların kaldırılması kadar etkili değildir çünkü akarlar ve onların dışkıları halıların içine öyle gömülür ki bunların elektrik süpürgesi ile temizlenmesi mümkün olmaz. Bazı üreticiler kendi elektrik süpürgelerinin akarları halılardan temizlemede çok etkili olduğunu öne sürmekteyselerse de halılardaki akar derişiminin süpürmeden etkilenmediği gösterilmiştir. Yani akar allerjenlerinin halılardaki rezervuan o kadar büyüktür ki toz ile birlikte ortadan kaldırılan akar miktarı uzun süpürmelerle dahi değişmez.

Bütün ev içi allerjenleri için geçerli olan bir diğer kontrol yöntemi oda havalandırılmasının artırılmasıdır. Pencerenin açılması bile havalandırmayı önemli ölçüde artırarak allerjen miktarını azaltacaktır.

Akarlar nem oranının %55'in üzerinde olduğu yerlerde en iyi ürerler, sürekli olarak %45'in altında olduğu ortamlarda ise iyi üreyemezler. Ayrıca rutubet %55'i aştıkça akar büyümesi ve allerjen üretimleri (dışkıları) artar. Yani rutubeti azaltacak her türlü önlem akarlara maruz kalınmasını azaltacaktır. Solunum yolu problemlerinde özellikle çocuklarda sıklıkla başvurulan bir yöntem **buhar uygulanmasıdır**. Gerçekte solunum yollarını yumuşatıcı bir etkisi olsa da akar allerjisi olanlar için zararlı etkilere de yol açabilir. Bu nedenle akar allerjisi olan çocukların odalarında buhar makineleri ve nemlendiricileri tamamen kaldırılmalıdır.

Belirgin akar allerjisi olan hastalar için korunmadaki bir sonraki basamak yatak odasındaki uygulamaların evin diğer bölümlerine yayılmasıdır. Özellikle çok zaman harcanan bir veya iki oda üzerine yoğunlaşmak uygun olur.

Hava temizleyicilerinin akar kontrolündeki rolü belirlenmemiştir ve bu nedenle kullanılması önerilmemektedir. Akar allerjenleri oldukça büyük parçalar halinde taşınır ve yerden kalktıktan sonra yalnızca çok kısa bir süre havada kalırlar. Yani akar allerjenlerinin yalnızca çok küçük bir bölümü havada bulunur. Allerjenin büyük bir bölümü yatak halı ve mobilyanın üzerinde bulunur. Hava temizleyicileri yalnızca havada bulunan allerjeni temizleyeceği için en etkili makineler bile akar miktarını önemli bir ölçüde azaltamaz.

Halılardaki akar miktarını azaltmak için halen çeşitli kimyasal maddeler vardır. Bunlardan biri tannik asit çözeltilisidir. Bu kimyasal madde akar allerjenlerini yıkıma uğratarak etkisini gösterir. Diğer grup ise benyl benzoate, pyrethoidler, primiphos methyl ve sıvı nitrojen gibi akarisitlerdir. Tannik asitten farklı olarak akarları öldürürler. Her iki grubun da astma tedavisinde kesin etkili olduğunu gösteren bir bilgi elimizde henüz yoktur. Bu nedenle rutin kullanımları önerilmemektedir. Ev tozu akarları için alınacak önlemler şu şekilde özetlenebilir:

- Şilte ve yastıkların vinil veya plastik kılıflarla kaplanması
- Tüylü oyuncakların kaldırılması

- Üzeri kumaşla döşeli olan bütün eşyaların yatak odasından çıkarılması
- Tozun kontrol edilmesi
- Sık sık temizlik yapılması
- İyi havalandırma sağlanması
- Nemlendirici (buhar yapıcı) kullanılmaması
- Yatak odasındaki halıların kaldırılması
- Akarisitler ve akar allerjenlerini denatüre eden ürünlerin kullanılması

b. Evcil hayvanlar: Bunlar arasında en fazla sorun yaratan kedilerdir. Majör kedi allerjisi (Fel d I) küçük partiküller halinde havada bulunur ve ev tozu akarlarının aksine uzun süreler havada asılı kalabilirler. Bunlar kolaylıkla kumaş ve duvar gibi yüzeylere de tutunabilirler. Bu nedenle bir evden kedi uzaklaştırıldıktan ancak 3 ay kadar sonra düşük antijen düzeylerine ulaşılabilir. Kedi allerjisi olan astmalı bir hasta için en etkili yöntem, varsa kendi evinden kediyi uzaklaştırması ve kedinin bulunduğu ortamlara girmekten sakınmasıdır. Ancak bunun yapılamadığı durumlarda haftalık yıkamanın allerjen yükünü azalttığı öne sürülmüştür.

Köpekler, kediler kadar sık rastlanan ve güçlü allerjen kaynağı değildirler. Köpek allerjisi olan hastalar için tek seçenek bu hayvanların uzaklaştırılmasıdır.

c. Ev içi böcekleri: En önemlisi hamam böcekleridir (cockroach). Hamam böceği karışımları ile deri testi yapılarak hastanın allerjisi konusunda fikir edinilebilir. Allerji saptandığı takdirde hayvanların ortadan kaldırılması tek çözümdür.

d. Ev içi mantarları: En önemlileri aspergillus ve penicillium cinsleridir. Yeterli nem ve organik besinlerin olduğu yerlerde ürerler. Nem gidericiler ve klimalar yardımıyla nemin %50'den aşağı düşürülmesi ve mantarlarla yüklü halı ve duvar kaplamalarının uzaklaştırılması yararlı olur.

e. Ev dışı allerjenleri: Ev dışı allerjenler çayır, ot ve ağaç polenleri ile mantar sporlarıdır. Allerjisi olanların bunlardan tamamen sakınması mümkün değilse de sayılarının yüksek olduğu dönemlerde ev içinde kalmak, evin pencerelerini bu mevsimlerde kapalı tutmak yararlı olabilir.

f. Besin allerjenleri: Besin allerjileri küçük çocuklarda nadir olarak astma semptomlarından sorumlu olabilir. Besin allerjisi tanısı koyabilmek için deri testleri yeterli değildir. Mutlaka çift kör, plasebo kontrollü provokasyon testinde pozitif yanıt alınması gereklidir. Bunun yapılamadığı durumlarda kuşku edilen besinin bir süre eliminasyonu ile semptomların kaybolduğunu; tekrar verildiğinde ise semptomların ortaya çıktığının gözlenmesi tanı için kullanılabilir. Bu durumda sorumlu besin elimine edilmelidir.

Katkı maddelerinden sülfidler astma ataklarından sıklıkla sorumlu tutulmuştur. Tartrazin, benzoat, monosodium glutamat gibi diğer katkı maddelerinin astmada, eğer varsa bile, minimal bir etkileri olduğu kabul edilmektedir.

g. Hava kirliliği: Ev içinde en önemli kirlenici sigara dumanıdır ve astmalı hastaların sigara dumanından mutlak surette sakınmaları gereklidir.

Dış ortamlardaki hava kirliliği astma semptomlarındaki artıştan sorumlu tutulmuştur. Sülfür dioksit ve ozonun hava yolu hiperreaktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Uluslararası Astma Uzlaşma Raporunda hava kirliliğinin arttığı durumlarda hastalara aşağıdaki önerilerde bulunulmaktadır.

- Gereksiz fiziksel aktivitelerden sakınılması.
- Sigara dumanından sakınılması.

- Toz, parfüm, boya, duman gibi havayolu iritanlarından sakınılması
- Solunum yolu infeksiyonu olan hastalarla temastan sakınılması
- Olabildiğince ev içinde kalıp kirli hava ile temasın azaltılması. Zorunlu hallerde dışarı çıkmadan önce kısa etkili bronkodilatör alınması.
- Uzun süreli bir hava kirliliği bekleniyorsa, bir süre için yörenin terk edilmesi
- Yoğun hava kirliliği durumlarında kullanılmak üzere bir tedavi şemasının doktor ve hasta tarafından önceden formüle edilmesi.

h. İlaçlar: Duyarlı hastalarda aspirin ve nonsteroid antiinflatuvar ajanlar astma atağını ortaya çıkarabilir. Reaksiyon öyküsü veren hastalar bu ilaçları kesinlikle kullanmamalıdır. Beta blokörler oral veya göz damlası olarak alındığında bronkospazma neden olabilirler. Astmalı hastalarda çok dikkatle kullanılmalıdır.

i. İnfluenza aşısı: Orta ve ağır astmalı hastalara her yıl influenza (grip) aşısı önerilmektedir.

j. Spesifik immünoterapi: Mevsimsel polinozisin tedavisi için 1911 yılından beri kullanılmasına rağmen spesifik immünoterapinin allerjik astma tedavisindeki rolü halen tartışmalıdır. Tek allerjen duyarlılığına bağlı allerjik astmada immünoterapinin allerjenlere hava yolu duyarlılığını azalttığı, allerjenle doğal karşılaşma ile ortaya çıkan semptom ve bulguları azalttığı, ve bazı durumlarda da havayolu bazal fonksiyonlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir. Multipl allerjen duyarlılığında ise durum farklıdır. Adkinson FA ve arkadaşları multipl (2-7 allerjen) allerjen duyarlılığı olan orta ağır perennial astmalı 121 çocuk üzerinde gerçekleştirdikleri çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmayla bu konuya önemli ölçüde ışık tutmuşlardır. Ortalama 2 yılın üzerinde bir izlem süresinde uygun farmakolojik tedavi alan multiple allerjen duyarlı orta ağır perennial astmalı çocuklarda allerjen immünoterapisinin plaseboya göre bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. Bu, tek allerjen-multipl allerjen immünoterapileri arasındaki farkı ortaya koyması bakımından önemlidir. Uluslararası Astma Uzlaşma Raporunda spesifik immünoterapiyle ilgili şu öneriler sıralanmıştır:

- Spesifik immünoterapi yalnızca allerji eğitimi almış ve anaflaktik reaksiyonların tedavisini bilen doktorlar tarafından yapılmalıdır.
- Spesifik immünoterapi uzaklaştırılmayan antijenlere bağlı semptomları olan hastalarda ve ancak optimum farmakolojik tedaviye yeterli yanıt alınmıyorsa düşünülmelidir.
- Multipl allerjen duyarlılığı olan ve/veya nonallerjik uyarılara duyarlı olan hastalar spesifik immünoterapiden yarar görmeyebilir
- Çocuklarda ve genç erişkinlerde spesifik immünoterapi daha etkilidir.
- Spesifik immünoterapiye bağlı ölümcül reaksiyonlar ve diğer istenmeyen sistemik reaksiyonlar semptomatik hastalarda daha siktir. Bu nedenle emniyet açısından astmalı hastalar injeksiyon sırasında mutlaka asemptomatik olmalıdır.
- Enjeksiyondan sonra hasta en az 30 dakika gözlenmelidir.
- Farmakolojik tedavi ile FEV₁ veya PEF öngörülenin en az %70'i olmalıdır.
- Spesifik immünoterapi yalnızca etkinliği kanıtlanmış antijenlerle yapılmalıdır.

3. ASTMA ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ VE TEDAVİNİN PLANLANMASI

Tedavinin bir sonraki basamağı olan astma şiddetinin belirlenmesi ve tedavinin planlanmasına geçmeden önce kronik astma tedavisinde kullanılan ilaçları ve bunların çocuklarda yaş gruplarına göre tercih edilen kullanım şekillerini kısaca gözden geçirmek yerinde olacaktır.

4. ASTMA TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Bronşial astma tedavisinde ilaçlar semptomların ve hava yolu obstrüksiyonun oluşmasını önlemek ve oluştuğunda ise gidermek amacı ile kullanılırlar. Astmayı uzun dönemde kontrol

edenler (controller) ve semptomları kısa sürede giderenler (rahatlatıcılar, reliever) diye iki bölümde incelenebilirler.

a) Astmayı uzun dönemde kontrol eden ilaçlar (controller); profilaktik ilaçlar, idame ilaçlar veya koruyucu ilaçlar olarak da adlandırılırlar. Astmayı stabil bir duruma getirmek veya stabil ise bu durumda tutmak amaçlarıyla kullanılırlar. Tedaviye eklendiklerinde her gün düzenli olarak kullanılmaları gerekir. İki alt grupta incelenirler: antiinflamatuvar ilaçlar ve uzun etkili bronkodilatörler. Antiinflamatuvar ilaçlar grubunda **kromolin sodyum, nedokromil, kortikosteroidler, montelukast, zafirlukast, zileuton** ve **ketotifen** bulunur. Uzun etki süreli bronkodilatörler grubunda ise inhale salmeterol ve fenoterol ve de yavaş salınan teofilin, terbütalin ve salbutamol preparatları vardır. Antiinflamatuvarlar ve uzun etkili bronkodilatörler farklı etki mekanizmaları ile astmanın kontrolünü sağlarlar. Antiinflamatuvar ilaçlar semptomları üzerine etkilerini bronşlardaki inflamasyonu baskılayarak sağlarken, uzun etki süreli bronkodilatörler ise bunu bronş düz kasının uzun süre gevşek kalmasını temin ederek gerçekleştirirler. Her ne kadar semptomlar açısından bakıldığında, her iki grup ilaç sonuçta aynı yararı sağlasa da, astmalı hastalarda tedavi esas olarak antiinflamatuvar ilaçlar temelinde oluşturulmalıdır. Bunun nedeni, antiinflamatuvarlar uzun etkili bronkodilatörlerden farklı olarak hem solunum fonksiyonlarını ve bronş hiperreaktivitesini düzeltmekte hem de kronik inflamasyonun bronşlarda uzun dönemde oluşturacağı olası kalıcı değişikliklere engel olarak prognozu olumlu etkileyebilmektedirler. Nitekim, astma tedavisinde tek başına kullanılan uzun etkili bronkodilatör tedavileri antiinflamatuvar ilaçlar ile karşılaştıran çalışmalar, hastalık kontrolünün uzun dönemde antiinflamatuvarlar ile daha başarılı olduğunu bildirmiştir. Bugün uzun etki süreli bronkodilatörler tedaviye ancak inhale kortikosteroidlere rağmen semptomları kontrol edilemeyen hastalarda eklenir. Böylece, hem inhale kortikosteroid dozu daha da artırılarak yan etki riski yükseltilmemekte hem de uzun süre etki gösteren bir bronkodilatör ile hastanın yaşam kalitesi düzeltilmeye çalışılmaktadır.

- Kromolin sodyum ve nedokromilin etki mekanizması yeterince bilinmemekle birlikte etkilerini mast hücrelerini stabilize ederek, klor iyon kanalları ile etkileşerek, eozinofil ve epitel hücrelerin aktivasyonunu ve medyatör salınımını engelleyerek gerçekleştirdikleri öne sürülmüştür. Hem kromolin hem de nedokromil zayıf antiinflamatuvarlardır. Bu nedenle hafif şiddetteki astma tedavisinde kullanılırlar. İnhalen kortikosteroid kullanan hastalarda tedaviye eklenmelerinin hem semptomları azaltmada hem de inhale kortikosteroid dozunu azaltabilme de fazla bir katkısı olmadığına inanılmaktadır. Bu nedenle inhale kortikosteroidler ile kombine edilmelerine gerek yoktur. Bu ilaçların astmalılarda istenen sonucu sağlayıp sağlamadığını değerlendirmek için, genellikle 2 haftalık bir tedavi yeterli ise de bu süre 4-6 haftaya kadar uzatılabilir. Nedokromil, kromoline kıyasla daha potent bir ilaçtır. Ancak 12 yaş altı çocuklarda yeterli klinik deneyim henüz yoktur. Ülkemizde kromolinin basınçlı ölçülü doz inhaler, nebülizer solüsyonu ve kuru toz inhaler (kompoze tablet) formu bulunur. Nedokromilin ise yalnızca basınçlı ölçülü doz inhaler formu mevcuttur. Her iki ilacın da önemli bir yan etkisi yoktur. Bu sebeple hafif astmalı çocuklarda ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. En sık görülen istenmeyen etki inhalasyonları ile ortaya çıkan öksürüktür.

- İnhalen kortikosteroidler astma tedavisinde en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır. Her ne kadar kesin etki mekanizmaları bilinmemekte ise de astmada esas etkilerini inflamatuvar nitelikteki sitokinlerin DNA düzeyinde ekspresyonlarını baskılayarak gerçekleştirdikleri düşünülmektedir. Ayrıca bronş düz kaslarında beta reseptör ekspresyonunu arttırdıkları, mikrovasküler geçirgenliği azalttıkları, adezyon molekül aktivasyonunu ve inflamatuvar hücre göçünü inhibe ettikleri belirtilmektedir. Ülkemizde budesonid, beklametazon dipropiyonat ve flutikazon propiyonat isimli inhale kortikosteroidler hem kuru toz hem de basınçlı ölçülü toz inhaler şeklinde piyasada bulunurlar. İnhalen kortikosteroid tedavisi ile haftalar içinde, hastalarda semptomların azaldığı, bronş hiperreaktivitesinin ve solunum fonksiyonlarının düzeldiği ve uzun dönemde astma atak sıklığının ve de şiddetinin azaldığı görülür. En sık görülen istenmeyen lokal etkiler **disfoni** ve üst solunum yolu irritasyonuna bağlı **öksürüktür**. İleri yaşlarda görülmeyle birlikte,

orofaringeal kandidiyazise çocukluk çağında pek rastlanmamaktadır. İstenmeyen sistemik etkilerin görülmesi ise daha çok kullanılan kortikosteroidin dozuna, potensine, biyoyararlanımına, sindirim sisteminden emilimine, serum yarılanma süresine ve inhalasyon tekniğine bağlıdır. Çocukluk çağında günde 400-600, yetişkin çağda ise 800-1000 mikrograma kadar inhale edilen dozların güvenilir olduğu kabul edilir. En sık görülen ve oluşmasından endişe duyulan sistemik yan etkiler boy kısalığı, ciltte incelme ve kolay morarma, adrenal supresyon ve osteoporozdur. Çocukluk çağında yıllarca süren inhale kortikosteroid tedavisinin, astmanın bizzat kendisinin neden olduğundan daha fazla bir boy kısalığına neden olmadığı belirtilmektedir. Ancak henüz kesin fikir verecek yeterli sayıda uzun süreli karşılaştırmalı çalışma mevcut değildir.

- **Oral kortikosteroid;** yüksek dozda inhale kortikosteroid ve uzun etki süreli bronkodilatör tedaviye rağmen semptomları kontrol altında olmayan ağır astmalı hastalarda günlük veya gūnaşırı dozlarda tedaviye eklenir. Zayıf mineralokortikoid etkili ve kısa yarılanma ömürlü olanları (prednizon, prednizolon ve metilprednizolon gibi) tercih edilir. Kronik tedavide kullanımları ile osteoporoz, sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus, adrenal baskılanma, katarakt, obezite, miyopati ve ağır herpes infeksiyonları gibi yan etkiler farklı şiddetlerde görülebilir. Ancak oral kortikosteroidlerin tedaviye, astmanın neden olacağı ağır mortalite ve morbiditeden sakınmak için, yani daha ağır bir durumdan sakınmak için eklendiğini hatırlamak gerekir.

- **Ketotifenin;** mast hücre aktivasyonunu ve medyatör salınımını inhibe ederek kronik kullanımda astma kontrolünü sağlayabileceği bildirilmiştir. Kontrollü çalışmaların sonuçları astmada belirgin bir kontrolü sağladığını göstermekten uzaktır. İstenmeyen etkileri kilo alımı ve sedasyondur. Sedasyona zamanla tolerans gelişmektedir.

- **Salmeterol ve formoterol** günde iki sefer kullanılan, uzun etki süresine sahip beta 2 agonistlerdir ve ülkemizde kuru toz ve basınçlı ölçülü doz inhaler formları mevcuttur. Tıpkı diğer beta 2 agonistler gibi bronş düz kaslarını gevşetmenin yanında mukosilyer klierensi arttırmakta, vasküler geçirgenliği azaltmakta ve bazı hücrelerden (mast hücresi ve bazofil) medyatör salınımını baskılamaktadırlar. Özellikle inhale kortikosteroid tedaviye rağmen gece veya sabah erken saatlerdeki yakınmaları devam eden hastalarda kullanılmaları önerilir. Tremor, anksiyete, kramp, hipokalemi ve taşikardi en sık görülen istenmeyen etkilerdir. Bu ilaçların astma atağının tedavisinde yeri yoktur.

- **Teofilin, terbütalin ve salbutamolün** oral kullanılan preparatları ise gerçekte serum yarılanma süreleri kısa bronkodilatörlerdir. Ancak içerdikleri ilaçları barsaklarda yavaş salan özel kapsüller sayesinde uzun süreli etki göstermeleri sağlanmıştır. Ne var ki hem terbütalin hem de salbutamol, doz ayarlanmasındaki güçlük ve taşikardi, tremor, hipokalemi, hiperglisemi ve kramp gibi yan etkiler nedeniyle çocukluk çağı astma tedavisinde hemen hiç kullanılmazlar. Teofilin, 80'li yılların sonuna kadar yaygın kullanılan bir ilaç olmasına karşın, bugün giderek daha az tercih edilmektedir. Zayıf bronkodilatör etkili bu ilacın hem doz ayarlaması çeşitli güçlükler içerir (serum seviyelerini kontrol etmek gerekir) hem de teröpetik ile toksik serum seviyeleri birbirlerine çok yakındır. Toksikasyonun ilk belirtileri bulantı ve kusmadır. Fark edilmediğinde bunları disritmi, konvulziyon ve kardiyak arrest takip edebilir. Yakın zamanda teofilinin, bronkodilatör etki yanında antiinflatuvar etkiye de sahip olabileceği bildirilmiştir. Serum teofilin seviyesinin 5-15 mcg/ml arasında olmasını sağlayan bir doz uygulanmasının, hem teröpetik etki hem de antiinflatuvar etki için yeterli olduğu belirtilmektedir.

- **Montelukast, zafirlukast ve zileuton;** ülkemizde astma tedavisinde yeni kullanılmaya başlanılan ilaçlardır. Bunlar, astma patogenezinde önemli rolleri olan lökotrienlerin etkilerini, reseptör ya da sentez aşamasında bloke ederek gösterirler. Montelukast ve zafirlukast bir lökotrien reseptör antagonisti, zileuton ise 5- lipoksijenaz inhibitörüdür. Her üç ilacın persistan astmalı hastalarda semptomları, bronkodilatör ihtiyacını azalttığını ve FEV 1'de artışa neden olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. Bu ilaçlar; 1995 yılında yayınlanan uluslararası astma tedavi kılavuzundan sonra piyasaya sürüldüğünden bu raporda yer almamışlar. İlaçların piyasaya çıkmasından sonra ABD'de yayınlanan (1997) astma tedavi

kılavuzu hafif astmalılarda kullanılabilceğini belirtilmektedir. Her ne kadar kesin fikir verecek yeterli çalışma yapılmamışsa da oral steroid veya yüksek doz inhale steroid kullanmaları gereken hastalarda tedaviye eklenmelerinin bu ilaçların dozlarını azaltmaya imkan tanıdığı bildirilmektedir. Her üç ilaç da oral yoldan kullanıldığından özellikle inhale tedavilere yeterli uyum gösteremeyen hastalarda önemli bir alternatif olabilecekleri düşünülmektedir. Zileuton'un %10 oranında karaciğer enzimlerinde ve bilirubinde geçici artışa neden olabileceği belirtilmektedir.

b) Rahatlatıcılar (semptomları kısa sürede giderenler reliever) bronş düz kasında gevşemeye neden olarak öksürük, göğüs sıkışması, vizing gibi semptomları hafifletirler veya giderirler. Kısa etki süreli beta 2 agonistler (salbutamol ve terbütalin), teofilin, inhale antikolinerjikler (ipratropium bromid) ve oral steroidler bu grupta yer alan ilaçlardır.

- **Salbutamol ve terbütalin** ülkemizde bulunan kısa etki süreli beta 2 agonistlerdir. Akut bronkospazmın tedavisinde mevcut en etkili bronkodilatördürler. Düzenli aralıklar ile kullanılmaları durumunda bronş hiperreaktivitesini arttırabilecekleri ve artmış inflamasyonu gizleyebilecekleri belirtilmektedir. Bu nedenle, yalnızca gerektiğinde kullanılmaları önerilir. Bir astmalı için; az sayıda kısa etki süreli bronkodilatörler kullanma ihtiyacının olması, başarılı bir astma tedavisinin uygulandığının değerli bir göstergesidir. Her iki ilacın da oral ve ölçülü doz inhaler (hem kuru toz hem de basınçlı) formları bulunmaktadır. Salbutamolün ayrıca nebulizer solüsyonu ve intravenöz formu da piyasada mevcuttur. Bronş düz kaslarını gevşetmenin yanında, mukosilyer klierensi arttırmakta, vasküler geçirgenliği azaltmakta ve bazı hücrelerden (mast hücresi ve bazofil) medyator salınımını baskılamaktadırlar. Tremor, anksiyete ve taşikardi en sık rastlanan istenmeyen etkileridir. Oral kullanımları ile hem daha sık istenmeyen etki görülmekte hem de inhale formlarına göre daha zayıf bir bronkodilatasyon sağlamaktadırlar.

- **Teofilin;** etkisinin geç başlaması, zayıf bronkodilatör olması, kısa aralıklar ile kullanılma gerekliliği, sıklıkla istenmeyen etkilere neden olması ve serum seviyelerinin kontrol edilmesinin gerekmesi gibi nedenlerle episodik bronkospazmda tercih edilmemektedir. Ayrıca, yeterli miktarda beta 2 agonist alan bir hastada, kombine kullanıldığında ek bronkodilatasyon sağlamadığı görülmüştür.

- **İpratropium bromid,** postganglionik efferent vagal uyarıyı bloke ederek (vagal tonusu azaltarak) bronkodilatasyon oluşturmaktadır. Beta 2 agonistlere göre hem daha az potent bronkodilatördürler hem de maksimum etkiye ulaşmaları için daha fazla süre gerekir. Beta-2 agonistler ile kombine kullanımlarında additif etki gösterdiklerine dair yeterli veri yoktur. Özellikle beta 2 agonistlere bağlı taşikardi ve tremor gibi istenmeyen etki görülen hastalarda kullanılmaları uygundur. Ağız kuruluğu ve ağızda kötü bir tat en sık görülen istenmeyen etkileridir.

- **Oral kortikosteroid;** orta veya ağır şiddetteki akut astma ataklarında semptomları hızla düzeltmek ve atağın neden olabileceği morbidite ve mortaliteye engel olmak için kısa süreli olarak kullanılır. Doz ve süre atağın şiddetine göre belirlenir. Parenteral kullanımlarının oral kullanımlarına bir üstünlüğü yoktur. Zayıf mineralokortikoid etkili ve kısa yarılanma ömürlü olanları (prednizon, prednizolon ve metilprednizolon gibi) tercih edilir. Bu üç ilacın ülkemizde yalnızca oral tabletleri bulunmaktadır. Akut astma tedavisinde kullanımları ile hiperglisemi, iştahta artma, kilo alımı, psişik değişiklikler, peptik ülser ve kuşingoid görünüm gibi yan etkiler farklı şiddetlerde görülebilir. Ancak bunlara genellikle çok sık rastlanmaz ve görüldüğünde de reverzibldirler.

Astma ilaçları oral, parenteral (intravenöz, subkütan, intramusküler) ve inhalasyon şeklinde olmak üzere çeşitli şekillerde kullanılabilir. Ancak ideal olan kullanım şekli inhalasyondur. İnhalasyonla çok daha düşük miktarda ilaç ile, aynı ilacın oral veya parenteral yolda kullanılan yüksek dozları ile sağlanan etkiyi elde etmek mümkündür. Böylece etkin bir tedavi sağlanırken daha az yan etki görülür. Ülkemizde bugün inhale ilaçlar basınçlı ölçülü doz inhaler (pressure metered dose inhaler veya aeresol), kuru toz ölçülü doz inhaler (turbuhaler, diskus ve kompoze

tablet) ve nebulizer solüsyonu olmak üzere üç değişik formda bulunmaktadır. Ölçülü doz inhalerler hem multi doz içermeleri hem de her püskürtmede veya inhalasyonda aynı miktarda ilaç veriyor olmaları ile günlük kullanıma en elverişli olanlardır. Erken çocukluk çağında (<5) kontrollü ve eş zamanlı inspiriyum yapabilme becerisi gelişmediğinden tedavinin; basınçlı ölçülü doz inhalerlerin bazı aracı tüpler yardımı ile (acerochamber, volumatik, nebuhaler, ACE gibi) veya ev tipi kompresörlü nebulizerler ile yapılması tercih edilmektedir. Hem geç çocukluk çağında hem de adölesan çağda ise basınçlı ve kuru toz ölçülü doz inhalerler pratik olmaları nedeniyle ilk planda kullanılmaktadır. Kliniğimizde uygulanmakta olan ve ilaç inhalasyonlarının yaş gruplarında nasıl yapılabileceğini gösteren yaklaşım tablo 1'de özetlenmiştir. Ancak her hastanın farklı becerileri ve tercihleri olabileceğinden, hangi yöntemin kullanılacağına kararını esas olarak hasta ve hekim tarafından verilmelidir.

Tablo-1: Astma tedavisinde inhalasyonun çocuklarda (yaş gruplarına göre) nasıl yapılabileceğini gösteren yaklaşım

	<2 Yaş	2-6 Yaş	6-10 Yaş	>10 Yaş
Ev tipi kompresörlü nebulizer	++	+	-	-
Basınçlı ölçülü doz inhaler ve yüz maskeli aracı tüp	++	++	-	-
Basınçlı ölçülü doz inhaler ve ağızlıklı aracı tüp	-	+	++	++
Basınçlı ölçülü doz inhaler	-	-	+	++
Kuru toz ölçülü doz inhaler	-	-	+	++

++: Kullanılması önerilir, +: Kullanılabilir, -: Kullanılması önerilemez

ASTMA ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ VE TEDAVİNİN PLANLANMASI

Bugün birçok hastalıkta tedavi, hekimden hekime veya bir merkezden bir başka merkeze önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Oysa bugün astma tedavisinin tüm dünyada ortak ilkeler doğrultusunda yapılması gerektiği noktasına ulaşılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün de desteği ile uluslararası bir çalışma grubunun gayretleri sonucu bir konsensus yayınlanmıştır. Bu konsensus, astma tedavisinin genel ilkelerini belirleyen ve ayrıntıda insiyatifi hekime bırakan bir öneri niteliğindedir. Nitekim birçok ülke, bazı farklılıklar ile, temelde aynı uzlaşma metnini kabul etmiştir. **Kısa süre önce ülkemizde, bronşial astma ile ilgilenen tüm kurum ve kuruluşların katılımı ile yapılan toplantılar sonucu, genel çizgileri ile aynı rapor, bazı pratik uyarlamalar yapılarak, kabul edilmiştir.** Bu raporun, hekimlerimize astma tanı ve tedavisinde bir kılavuz görevi görmesi amacı ile dağıtımı ise halen sürmektedir.

Astmalı bir hastada, semptomlar yoğun ve şiddetli bir şekilde ortaya çıktığında akut astma atağından söz edilir. Oysa akut astma atağı dışında hastalarda, değişken şiddetlerde ortaya çıkan ve kısa etkili bronkodilatatörler ile nispeten kolaylıkla kontrol altına alınabilen episodik bronkospazmlar görülür. İşte bu semptomların ortaya çıkış şiddeti ve yoğunluğu kronik tedavinin nasıl yapılacağını belirleyen önemli bir değişkendir. Araştırmalar, astma ne kadar şiddetli ise bronşlardaki inflamasyonun da o oranda şiddetli olduğunu göstermiştir. Bir diğer deyişle, bronşlarda astmaya bağlı inflamasyon ne kadar fazla olursa o oranda daha yoğun bulgu ve belirtiler görülmektedir. Böyle olunca da, her astmalıyı aynı şekilde tedavi etmektense şiddeti oranında tedavi etmek gerekmektedir. Astmanın şiddetini tek bir test ile belirlemek ise ne yazık

ki mümkün değildir. Bugün, astma şiddetini hem semptomların sıklığına hem de solunum fonksiyonlarına bakarak değerlendirmekteyiz. Astma şiddetine göre yıllarca farklı farklı sınıflandırılmıştır. Bugün yaygın olarak kabul edilen sınıflama ise yukarıda sözünü ettiğimiz konsensus raporunda belirtilen sınırlamadır. Burada astmalılar şiddetlerine göre dört grupta sınıflandırılmışlar ve zaman içinde çeşitli nedenlere bağlı olarak ilk sınıflandırıldıklarından farklı bir sınıfta yer alabilecekleri kabul edilmektedir. Bu nedenle bunlara sınıf yerine, basamak denilmesi tercih edilmektedir. Özetle bir hasta, zamanla tedavi ile ya da herhangi bir başka nedenle, basamağını değiştirerek daha hafif bir basamağa inebilir ya da astmanın daha şiddetli olduğu bir üst basamağa çıkabilir. Astma şiddetinin dört basamaklı sınıflaması ve yaşlara göre tedavi yaklaşımının ne olması gerektiği şekil 1'de özetlenmiştir.

Şiddeti ve yaşı ne olursa olsun her çocuk ihtiyaç duydukça kısa etkili bir bronkodilatör, tercihen kısa etkili inhale beta 2 agonist kullanılmalı ve artan bronkodilatör ihtiyacının astmanın kötüleştiği anlamı taşıdığı bilmelidir. Hastaya astmanın değişken bir hastalık olduğu, semptomlar ve ekspiratuvar zirve akım hızı (PEF) ile astmanın izlenebileceği, kötüleşmenin erken saptanıp, uygun tedaviye kısa sürede başlanması gerektiği anlatılmalı ve en iyisi eline yazılı bir plan verilerek öğrenmesi sağlanmalıdır. Böylece elinde yazılı bir plan bulunan hasta ne zaman ne yapacağını bilebilir ve hata yapma olasılığı çok azalır. Süt çocuklarında ve küçük çocuklarda kooperasyon sorunu nedeniyle PEF izlemi ve solunum fonksiyonlarını değerlendirmek mümkün olmamakta, bu hastaları yalnızca klinik durumlarına göre izlemek ve tedavi etmek gerekmektedir. Büyük çocuklar (>5) tıpkı yetişkinlerde uygulanan ilkeler doğrultusunda tedavi edilirken, özellikle 2-3 yaş altı çocuklarda yeterli bir deneyim henüz kazanılmamıştır. Ancak bu yaş grubunda etkili olabileceği gösterilen tek ilaç inhale kortikosteroidlerdir. Çocukluk çağı astmasının kronik tedavisinin yaş gruplarına göre nasıl yapılabileceği Şekil 1'de görülmektedir.

Basamak 1: (İntermittan Astma) Bu gruptaki hastalar genellikle yalnız viral infeksiyonlar ya da duyarlı oldukları allerjen ile (kedi, köpek veya pollen gibi) karşılaştıkları süre boyunca yakınmaları olan hastalardır. Ataklar arasında semptomsuzdurlar ve solunum fonksiyonları normal sınırlardadır. Tetikleyici bir etken (allerjen, egzersiz gibi) ile karşılaşma öncesi kromolin, nedokromil gibi bir profilaksi veya bronkodilatör (tercihen beta-2 agonist) verilebilir. Ancak uzun süreli bir profilaksiye gerek yoktur. Ataklar arası solunum fonksiyonları bozuk bulunursa veya üç aylık bir zaman diliminde haftada birden fazla bronkodilatör gereksinimi oluyorsa bir üst basamağa geçilir. Akut ataklar ise şiddetlerine göre tedavi edilir.

Basamak 2: (Hafif Persistan Astma) Bu hastalarda semptomlar haftada birden azdır ve nokturnal yakınmalar çok nadir olarak görülür (ayda 2'den az). Solunum fonksiyonları normal sınırlardadır. Sabah ve akşam ölçülen PEF değerleri arasında %20 ile 30 arasında bir değişkenlik saptanır. Her gün düzenli olarak antiinflamatuvar tedavi kullanma gereği vardır. Bunun için kromolin, nedokromil veya düşük doz inhale steroid (200-500) kullanılabilir. Bu durumda çocuklarda en çok tercih edilen ilaç genellikle kromolindir. Ancak düşük doz inhale kortikosteroidlerin güvenilir olduğunun gösterilmesi ile bu ilaçları ilk planda tercih eden hekimlerin sayısı giderek artmaktadır. Eğer kromolin veya nedokromil ile tedaviye başlanmış ve 4-6 hafta içinde olumlu sonuç alınmamış ise inhale steroid denenmelidir. Düşük doz inhale steroid ile düzelmeyen çocuklarda ya steroid dozu 800 mcg'a kadar arttırılır ya da tedaviye uzun etki süreli bir bronkodilatör eklenir. 12 yaşın üzerindeki hastalarda montelukast, zafirlukast veya zileuton'un denenebileceğini belirtenlerde vardır.

Üç yaş altı çocuklarda tedaviye etkin olduğu gösterilen tek ilaç olma özelliği nedeni ile inhale kortikosteroidler veya ikinci seçenek kromolin ile başlanabilir. Nebülizer solüsyonu olan tek kortikosteroid budesoniddir ve henüz ülkemizde piyasada bulunmamaktadır. Kromolinin ise nebulizer solüsyonu ülkemizde mevcuttur. Nebulizer yerine basınçlı ölçülü doz inhaler (aerosol) formlarındaki inhale steroidi veya kromolini yüz maskeli aracı tüpler ile uygulamanın da aynı derece etkili olduğu bildirilmektedir. İnhalen steroidler ile kontrol edilemeyen küçük çocuklara yavaş salınan bir teofilin preparatı eklenebilir (küçük çocuklarda güvenirliliği gösterilen tek uzun süre etkili bronkodilatör olduğu için).

Astma şiddetinin sınıflandırılması	Büyük çocuklarda tedavi	Süt çocuğu ve küçük çocuklarda tedavi
	BASAMAK 4: Ağır Persistan	
<i>Tedavi öncesi klinik bulgular</i>	<i>Kontrolü sağlamak için gerekli ilaçlar</i>	<i>Kontrolü sağlamak için gerekli ilaçlar</i>
<ul style="list-style-type: none"> · Semptomlar sürekli · Günlük aktivite ve uyku etkilenmiştir · Sık noktural semptomlar · PEF veya FEV₁: normalin ≤%60'ı, değişkenlik > %30 	<ul style="list-style-type: none"> · Yüksek dozlarda inhale kortikosteroid (800-2000 mcg/ gün veya daha fazla), uzun etkili bronkodilatörler ve oral kortikosteroidlerin düzenli kullanımı gerekir. 	<ul style="list-style-type: none"> · Nebulize veya inhale budesonid 2X> 1 mg · Gerekirse oral kortikosteroid (günaşırı sabah tek doz) eklenir.
	BASAMAK 3: Orta Persistan	
<i>Tedavi öncesi klinik bulgular</i>	<i>Kontrolü sağlamak için gerekli ilaçlar</i>	<i>Kontrolü sağlamak için gerekli ilaçlar</i>
<ul style="list-style-type: none"> · Semptomlar her gün var · Ataklar aktivite ve uykuyu etkiler · Nokturnal semptom > haftada 1 · Her gün kısa etkili inhale b₂ agonist gereksinimi · PEF veya FEV₁: normalin %60-80'i, değişkenlik > %30 	<ul style="list-style-type: none"> · Yüksek inhale kortikosteroidlerin (800-2000 mcg/gün) ve uzun etkili bronkodilatörlerin (özellikle noktural yakınmalar için) düzenli kullanımı gerekir. 	<ul style="list-style-type: none"> · Nebulize veya inhale budesonid 2X> 1 mg
	BASAMAK 2: Hafif Persistan	
<i>Tedavi öncesi klinik bulgular</i>	<i>Kontrolü sağlamak için gerekli ilaçlar</i>	<i>Kontrolü sağlamak için gerekli ilaçlar</i>
<ul style="list-style-type: none"> · Semptom > haftada bir ve < günde 1 · Ataklar aktivite ve uykuyu etkiler · Nokturnal semptom > ayda 2 · PEF veya FEV₁: normalin > %80'i, değişkenlik > %20-30 	<ul style="list-style-type: none"> · Antiinflamatuvar tedavi: Kromolin, nedokromil veya düşük doz inhale kortikosteroid (200-500 mcg/gün) · Antiinflamatuvar tedaviye uzun etkili bronkodilatör eklenebilir (özellikle noktural yakınmalar için) 	<ul style="list-style-type: none"> · İnhal kortikosteroid veya kromolin (aerosol formundaki ilaç yüz maskeli bir aracı tüp yardımı ile veya soluyon şeklindeki ilaç nebulizer ile verilir)
	BASAMAK 1: Hafif İntermitten	
<i>Tedavi öncesi klinik bulgular</i>	<i>Kontrolü sağlamak için gerekli ilaçlar</i>	<i>Kontrolü sağlamak için gerekli ilaçlar</i>
<ul style="list-style-type: none"> · İntermitten semptom < haftada bir · Kısa ataklar: Birkaç saat-birkaç gün · Nokturnal semptom < ayda 2 · Ataklar arası asemptomatik ve solunum fonksiyonları normal · PEF veya FEV₁: normalin ≥ %80'i, değişkenlik < %20 	<ul style="list-style-type: none"> · Gerek yoktur 	<ul style="list-style-type: none"> · Gerek yoktur

Şekil-1: Astma şiddetinin sınıflaması ve çocuklarda yaş gruplarına göre tedavi yaklaşımı. Eğer hastanın özellikleri birkaç basamaktaki özelliklerin bir ya da birkaçına uyuyorsa hastanın astması en şiddetli basamağın belirttiği şiddete kabul edilir ve tedaviye o basamaktan başlanır. Her basamakta hastalar gereksinim duydukça β₂ agonist kullanırlar. Herhangi bir basamakta akut atak anında kısa süreli oral kortikosteroid kullanılabilir. 3-6 ayda bir tedavi sonucu değerlendirilir ve en az üç ay süre ile kontrol altında ise bir basamak inerek tedavi azaltılır. Kontrol sağlanamadı ise bir basamak yukarı çıkarılır. Ancak önce ilaç kullanım tekniği, tedaviye uyum ve çevre kontrolü (allerjenlerden ve tetikleyici etkenlerden sakınma) değerlendirilir.

Basamak 3: (Orta Persistan Astma) Semptomlar bu hastalarda her gün mevcuttur. Nokturnal yakınmalar haftada birden fazladır. Solunum fonksiyonları normalin %60 ile 80'i arasındadır. Sabah ve akşam ölçülen PEF değerleri arasında %30'dan fazla bir değişkenlik vardır. Her gün düzenli olarak 800 ile 2000 mcg inhale kortikosteroidin kullanılması gerekir. Yüksek doz steroidin yan etkilerinden sakınmak için ölçülü doz inhalerlerin aracı tüp yardımı ile kullanımı ve inhalasyon sonrası ağzın çalkalanması önerilir. Özellikle nokturnal yakınmaların kontrolü için uzun etkili bir bronkodilatör tedaviye eklenebilir. Küçük çocuklarda ise tedaviyi ev tipi bir nebulizer ile günde iki sefer 1000 mikrogramı aşmayan dozlarda kortikosteroid ile veya yüz maskeli bir aracı tüp yardımı ile inhale kortikosteroidlerin basınçlı ölçülü doz inhaler formları ile yapmak mümkündür. Küçük çocuklarda inhale uzun etkili beta iki agonistlerin güvenilirliği yeterince kanıtlanmadığından gerektiğinde yavaş salınan bir teofilin denenebilir. Günlük yüksek doz inhale kortikosteroid kullanan hasta izlemlerinin (çocuklarda >500 mcg), mutlaka konunun uzmanı bir hekim tarafından yapılması gerekir.

Basamak 4: (Ağır Persistan Astma) Bir önceki basamakta kullanılan tedaviye ek olarak oral kortikosteroidler gūnaşırı ya da günde tek doz olacak şekilde tedaviye eklenir. Sistemik etkileri en aza indirmek için mümkün olan en düşük oral steroid dozu kullanılmaya çalışılmalıdır. İnhal steroid dozu 2000 mikrogram veya üzerine çıkılabılır. Beraberinde bir ya da iki uzun etkili bronkodilatör kullanılmalıdır. Küçük çocuklarda ise tedaviyi ev tipi bir nebulizer ile yapmak uygundur. Günde iki sefer 1000 mikrogramı aşan dozlarda nebulize kortikosteroid ya da kortikosteroidleri yüz maskeli bir aracı tüp yardımı ile basınçlı ölçülü doz inhaler formları ile inhale ettirmek mümkündür. Gerektiğinde oral steroid, gūnaşırı sabahları verilen tek doz olarak uygulanabilir. Bu hastaların adrenal yetmezlik yönünden yakın izlemi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Howell WM. HLA genetics and allergic diseases. *Thorax* 1995; 50:815-8.
2. Sporik RB, Platts Mills TAE, Cogswell JJ. Exposure to house dust mite allergen (der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study *N Engl J Med* 1990; 323:502-7.
3. Martinez FD, Wright AI, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332:133-8.
4. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Highlights of the Expert Panel Report: Guidelines for the diagnosis and Management of Asthma. Prepared for the 1997 Meeting of the American Academy of Asthma, Allergy, and Immunology. U.S. Department of Health and Human Services, NIH, NHLBI. February 1997.
5. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. NIH pub no 95-3659. January 1995.
6. Sampson H, James JM. Respiratory reactions induced by food challenges in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 3:195-200.
7. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta analysis of randomised controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:969-74.
8. Adkinson FA Jr, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR, Hamilton RG, Weiss ME, Arshad H, Meinert CL, Tonascia J, Wheeler B. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336:324-31.
9. Kerebijn KF, van Essen-Zandvliet EE, Nerijens IJ. Effect of long term treatment with inhaled treatment with inhaled corticosteroids and beta agonises on bronchial responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:653-59.
10. Biermann CW, Shapiro GG. Evaluation and treatment of the patient with asthma. In: Allergy, Asthma, and immunology from infancy to adulthood. Biermann, Pearlman, Shapiro, Busse (Eds). 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, USA.

11. Toogood JH. Complications of topical steroid therapy for asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 89-96.
12. Tinkelman DG et al. A multicenter trial of the prophylactic effect of ketotifen, theophylline and placebo in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:487-97.
13. Sears MR et al. Regular inhaled beta 2 agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1391-1396.
14. Gross NJ. Ipratropium bromide. *N Eng J Med* 1988; 319:486-94.
15. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340:197-204.
16. Martinez FD. Recognizing early asthma. *Allergy* 1999; 54 (Suppl 49):24-28.

8

ÇOCUKLARDA AKUT ASTMA TEDAVİSİ

B. Enis Şekerel

Bronş astmalı bir hastada; öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve hırıltılı solunum gibi semptomların bir veya daha fazlasının ortaya çıkması ya da önceden varolan bu semptomların artması ile oluşan tabloya **akut astma atağı** denir. Bu dönemde solunum fonksiyon testleri ile ekstratorasik bir obstrüksiyonun geliştiği veya önceden varsa bu obstrüksiyonun ağırlaştığı gösterilebilir. Astma atağında semptomlardan; bronşlarda zaten varolan inflamasyonun artması ile gelişen bronş obstrüksiyonu sorumludur. Bronş obstrüksiyonu ise bronş düz kas kontraksiyonu, bronş mukoza ödemi ve bronş lümenine biriken mukusun bir sonucudur.

Bir hastanın astmasının ağırlığı ne olursa olsun; her astmalı her hangi bir zamanda akut astma atağı geçirebilir ve bu atağın ağırlığı bronşial astmanın ağırlığından bağımsızdır. Kısaca bu; her astmalının tedavisiz düzelebilecek kadar hafif bir atak geçirebileceği gibi fatalite riski yüksek bir astma atağı da geçirebileceği anlamı taşır. Böyle olunca da her astma atağı ile başvuran hastanın büyük bir özenle değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi gerekir.

Astma kronik bir hastalıktır ve kronik tedavinin yanında zaman zaman ortaya çıkan akut ataklar için yoğun tedavilerin uygulanması gerekir. Astma ataklarında mortalite ve morbiditenin azaltılması ve sağlık kurumlarının gereksiz ziyaretler ile yüklenmesinin önlenmesi ancak hasta veya ailesinin veya daha iyisi her iki tarafın birden ataklar konusunda eğitilmesi ile gerçekleşebilir. Bu nedenle akut atak geçirmesi beklensin ya da beklenmesin her hastaya atak anında neler yapması gerektiği, hangi durumların atağın ağırlaştığı anlamı taşıdığı ve hangi zamanlarda hekimleri ile temas kurmalarının gerektiği anlatılmalı ve bu yazılı bir plan olarak hastaya verilmelidir. Bu yazılı tedavi planında tedavi dışında; astmayı kötüleştiren durumlar, hekim ile temas kurulacak telefonda mutlaka yer almalıdır.

Sağlık kurumuna başvuran bir hastada atak tedavisini yapan hekimin bu konuda deneyimli olmasının tartışmasız büyük yararı vardır. Ancak; son on yılda yayınlanan astma konsensus raporları sonucu, akut atak tedavisi basitleşmiş ve objektif ölçütler kullanılması sonucu bir çok hekim tarafından (pratisyen, pediatrist, dahiliye ve aile hekimi uzmanları) rahatlıkla uygulanabilir duruma gelmiştir. Nitekim akut atak geçiren bir hastanın her zaman bir astma uzmanına ulaşması mümkün olmadığından yukarıda sayılan hekim grubunun bu konuda bilgilendirilmiş olması daha fazla arzu edilen bir durumdur.

Öykü: Akut atakla hekime başvuran astmalı bir çocukta süratle ilk değerlendirme yapılarak derhal tedaviye başlanmalıdır. Sonra astmanın bu zamana kadar olan seyri ve akut atağın öyküsü üzerinde durulur. Atağı başlatan nedenin allerjen, infeksiyon, iritan veya yetersiz-düzensiz tedavi mi olduğunun öğrenilmesi gelecekte atağın tekrarlamasına engel olunabilmesi için çok gereklidir. Akut astma atağı dakikalar içinde ortaya çıkabileceği gibi saatler veya günler içinde de gelişmiş olabilir. Hızla gelişen bir atakta bronş obstrüksiyonundan daha çok bronkokonstriksiyon sorumlu iken (yani bronkodilatörler ile rahatlıkla tedavi edilebilirken) uzun sürede gelişen ataklarda ise mukoza inflamasyonu ve mukus tıkaçları daha ön plandadır (yani antiinflamatuvar tedavi gerekir). Hastanın kullandığı bütün ilaçlar, özellikle kortikosteroidler sorgulanmalıdır. Çünkü inhale veya sistemik kortikosteroid kullanan bir hastanın akut atak tedavisinde sıklıkla sistemik kortikosteroide ihtiyaç göstermesi beklenir. Bazı hastalarda akut astma atağının daha uzun sürdüğü ve daha yoğun tedavi gerektirdiği bilinir. Bu hastaların bazı

ortak özellikleri taşıdıkları görülmüştür. Hastalarda bu risk faktörlerinin bulunup bulunmadığını mutlaka araştırılmalıdır. Daha önce astma nedeniyle hastaneye yatmış olmak (özellikle son bir yıl içinde), acil servise sık sık başvurma ihtiyacı duymuş olmak, kronik kortikosteroid tedavisi alıyor olmak veya sistemik steroid tedavisini kısa süre önce kesmiş olmak, önceden yoğun bakım ünitesinde astma tedavisi görmüş olmak, mekanik ventilasyon gerektirecek ağırlıkta astma atağı geçirmiş olmak ve tedavi uyuncunu (kompliansını) etkileyecek derecede bir psikolojik problemi olmak risk faktörünün bulunduğu anlamı taşımaktadır.

Fizik İnceleme: İlk anda yapılacak fizik inceleme solunum yolu obstrüksiyonunun ağırlık derecesini belirlemede çok yardımcıdır. Hafif derecede solunum sıkıntısı olan bir çocukta bilinç açıktır ve çevre ile olan ilgi devam etmektedir. Dispne genelde yoktur varsa bile yalnızca egzersiz ile ortaya çıkmakta ve hasta rahatlıkla uzun cümleler halinde konuşabilmektedir. Yardımcı solunum kasları solunuma ya eşlik etmemekte ya da yalnızca interkostal çekilmeler olmaktadır. Nabız ve solunum sayıları ya normal ya da hafif derecede artmış bulunur. PEFR (ekspiratuar zirve akım hızı) değerleri hastanın iyi olduğu dönemde üflediği en yüksek değerinin %80'ninin üzerindedir. Orta derece solunum sıkıntısı olan bir çocuk da ise bilinç açıktır ve çevreye olan ilgi azalmamıştır. Genelde hafif bir huzursuzluk fark edilir. Yalnızca kısa cümleler halinde konuşabilmekte ve konuşurken dispne belirlemektedir. İnterkostal çekilmeler yanında suprasternal çekilmeler vardır ve hem nabız hem de solunum sayısını artmıştır. Hastaların PEFR değerleri en iyi değerlerinin %80 ile %50'si arasındadır. Ağır derece solunum sıkıntısı olan bir çocukta ise ileri derece huzursuzluk vardır ve çevreye olan ilgi azalmıştır. Yalnızca kelimeler halinde konuşabilmekte ve istirahat anında bile dispne vardır. İnterkostal ve suprasternal çekilmeler yanında burun kanatlan solunumu eşlik etmekte ve hem nabız hem de solunum sayısı ileri derecede artmıştır. Hastanın PEFR değeri en iyi değerlerinin %50'sinin altında bulunur. Eğer bu bulgulara ek olarak siyanoz, konfüzyon ve akciğerlerde oskültasyonda "sessiz göğüs" bulgusu varsa hastanın respiratuvar yetmezlik tablosunda olduğu düşünülmelidir. İnfantlarda beslenme, emme ve ağlama kalitesi solunum sıkıntısını değerlendirmede çok önemlidir. Ağlama, obstrüksiyon ağırlaştırıkça yumuşak sesli ve daha zayıf bir karakter alır. Ayrıca terleme, pulsus paradoksus varlığı (15-20 mmHg'dan yüksek), ekspiryum uzunluğu ve vizingin niteliği solunum sıkıntısının ağırlığını belirlemede kullanılan diğer değişkenlerdir. Ayrıca atelettazi, pnömotoraks ve pnömomediastinum gibi komplikasyonlar da fizik incelemede belirti verebilirler. Akut astma atağının ağırlığını belirlemede kullanılacak yaklaşım Tablo 1'de gösterilmiştir.

Laboratuvar bulguları: Solunum fonksiyon testleri, oksijen saturasyonu ve diğer laboratuvar bulgular tedaviye yön verir. Astmanın ağırlık derecesinin tayininde ve tedaviye alınan yanıtın incelenmesinde solunum fonksiyonlarının objektif olarak ölçülmeleri gerekir. "Peak Flowmeter" ile PEFR veya spirometre ile FEV 1 (birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm) ölçülerek hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti değerlendirilebilir. Üç-dört yaşın üzerindeki hastaların çoğu PEFR, beş yaşın üzerindeki hastaların çoğu ise FEV 1 ölçümlerine uyum sağlayabilirler. PEFR büyük hava yolları, FEV 1'de büyük ve orta çaplı hava yolları hakkında bilgi verir. Bu nedenle normal PEFR değerleri elde edilmesine rağmen orta ve küçük çaplı hava yollarında yaygın obstrüksiyonun olabileceğini hatırlatır tutmak gerekir. Genellikle steteskopla vizing duyulduğunda PEFR beklenen değerden %25 veya daha fazla azalmıştır. PEFR ölçümü yapılabildiği takdirde kan gazlarının ölçülmesine gerek duyulmayabilir. Çünkü sadece akım hızları beklenenin %25'inin altında olanlarda hiperkapni ve asidoz gelişir. Kan gazları şu durumlarda ölçülmelidir:

- Respiratuvar yetmezlik şüphesi taşıyanlarda,
- Akım hızları %25'in altında olanlarda
- Solunum fonksiyonu testi yapamayacak kadar ağır hastalarda,
- Mekanik ventilasyon uygulananlarda.

Tablo-1: Çocuklarda akut astma atağının ağırlık derecesinin belirlenmesi

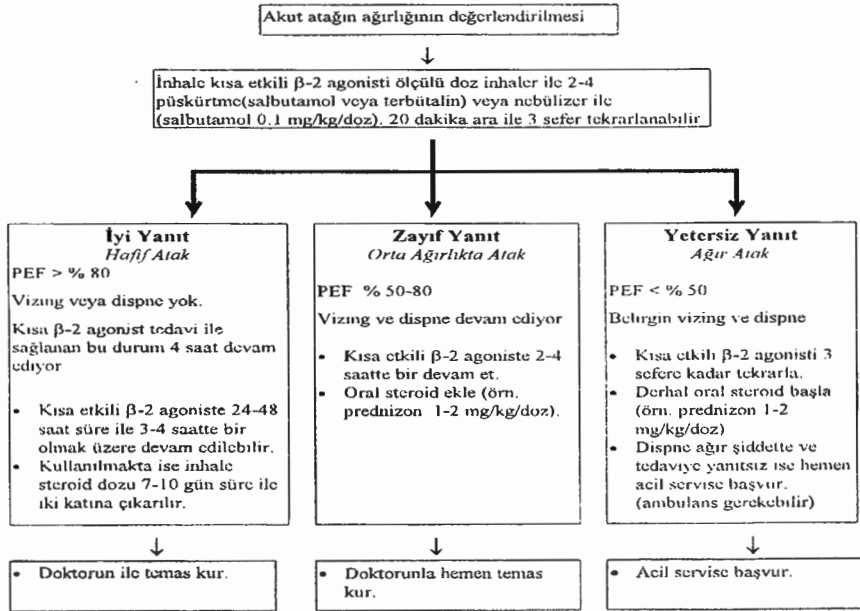
Bulgu/Semptom	Hafif	Orta	Ağır
Solunum hızı	Normal yada artmış	Artmış	Çok artmış
Bilinç	Normal veya huzursuz	Açık ve huzursuz.	İleri derece huzursuz veya konfüzyon.
Dispne	Yok veya hafif derecede (egzersiz anında)	Konuşurken. İnfantda beslenme güçlüğü vardır.	İstirahat anında bile vardır. İnfant beslenmesi bozulur
Pulsus paradoksus	< 10 mmHg	10-20 mmHg	20-40 mmHg
Yardımcı solunum kaslarının katılımı	Retraksiyon yok veya yalnızca interkostal çekilme	İnterkostal ve suprasternal çekilme	İnterkostal, suprasternal çekilme ve burun kanadı solunumu
Renk	İyi	Soluk	Soluk veya siyanotik
Oskültasyon	Eksp.sonu vizing	İnsp.ve eksp.vizing	Insp.ve eksp.vizing veya sessiz göğüs
Oksijen saturasyonu	> % 95	% 91-95	< % 91
PaCO ₂	< 42	< 42	≥ 42
FEV1 veya PEFR	>Beklenenin % 80'i	Beklenenin %50-80	< Beklenenin % 50'si

PEFR yapamayan hastalarda "Pulse oxymetry" ile O₂ saturasyonu mutlaka ölçülmelidir. Bu özellikle küçük çocuklar ve uyum sağlayamayanlar için çok önemlidir. Solunum fonksiyonları tedavi ile O₂ saturasyonundan daha çabuk düzelir.

Diğer başvuru rutin laboratuvar tetkikleri arasında özellikle steroid ve β-2 adrenerejik ilaç kullananlarda hipokaleminin, hipergliseminin araştırılması ve komplikasyonlar açısından akciğer grafisi önem taşır.

Akut astma atağının tedavisi atağın şiddetine göre evde, acil serviste veya hastaneye yatırılarak yapılır. Ancak her koşulda tedaviye evde başlanmalı düzelme olmaması durumunda acil serviste veya yatırılarak hastanede tedaviye devam edilmelidir.

Tablo-2: Çocuklarda akut astma atağının evde tedavisi



EVDE AKUT ASTMA ATAĞI TEDAVİSİ

Astma atakların büyük bir kısmında, ailenin evde uygulayacağı tedavi yeterlidir. Her akut atakda hastanın hekimine veya hastaneye başvurması gerekmez. Ancak, tedavi planının ailelerin eline mutlaka yazılı bir şekilde verilmiş olması gerekir. Biz kliniğimizde yeni tam alan hastalara ilk birkaç ataklarında mutlaka bizler ile diyalog içinde olmaları gerektiğini söylüyor ve bu sayede eğitimlerinde eksik veya yanlış olan noktaları bu dönemlerde düzeltme imkanı buluyoruz. Böylece hastalarımızı uzun bir gelecek için daha iyi hazırladığımızı düşünüyoruz. Akut astma atağının tedavisi konusunda eğitilmiş ve eline yazılı bir akut atak tedavi planı verilmiş aileler evde tedaviye semptomlar belirir belirmez başlamalıdır. "Akut atak ne kadar uzarsa o kadar kötüleşir ve kötüleştikçe de düzelmesi zorlaşır, uzun zaman alır" kuralını aileler bilmeli ve tedaviye erken başlamalı, düzelme olmaması durumunda hekimleri ile temas kurmalıdırlar. Evde tedavi kolay değildir. Ailenin atak ağırlığını değerlendirebiliyor ve atağın ağırlaştığını gösteren belirtileri erkenden fark edebiliyor olması gerekir. Yoksa evde tedavi zaman kaybına ve hatta komplikasyonlara neden olur. Ailenin; akut atağın ağırlık derecesini belirlemek için cilt rengini, solunum sayısını, solunum güçlüğüne, yardımcı solunum kaslarının solunuma katılımını ve bilinç durumunu değerlendirmesi gerekir. Eğer çocuk yeterince büyük ve PEFR ölçümü yapabilecek durumda ise bronkodilatörden önceki ve sonraki PEFR değerleri ölçülerek obstrüksiyon derecesi ve bronkodilatöre verdiği yanıt mutlaka değerlendirilmelidir. Tedavide ilk ilaç olan bronkodilatör (β -2 agonist), hastaya hemen inhalasyon yolu ile verilmelidir. Ölçülü doz inhale formundaki bronkodilatörden (terbutalin veya salbutamol) aracı tüp ile 2-8 püskürtme inhale ettirilebilir. Eğer evde varsa, bronkodilatör inhalasyonu en etkili yol olan nebulizer ile yaptırılmalıdır. Bunun için nebulizer haznesine salbutamol solüsyonundan 0.1 mg/kg/doz konur (ülkemizde mevcut tek nebulizer solüsyonu olan β -2 agonist) ve inhale ettirilir. Nebulizer ile ilaç inhalasyonu yaptırmak için hem pahalı hem de pratik olmayan hava kompresörlerine gerek vardır. Bu nedenle nebulizer ve kompresörlerini ancak çok küçük yaşta olan veya astmasının şiddeti ağır olan hastaların bulundurmasını öneriyoruz. Her ne şekilde verilirse verilsin bronkodilatör uygulamasından 20 dakika sonra istenilen düzelme olmazsa 20 dk ara ile bronkodilatör iki kez daha tekrarlanabilir. Hastada olması arzu edilen düzelme PEFR'nin %80'nin üzerine çıkması ve dispnenin ortadan kalkmasıdır. Aile üç sefer bronkodilatör uygulamasının ardından hastanın durumunu tekrar değerlendirmeli ve solunum sıkıntısı orta veya şiddetli derecede devam ediyorsa (bkz Tablo 2) mutlaka bir sağlık birimi ile temas kurmalıdır. Eğer bronkodilatör sonrası solunum sıkıntısı hafif (PEFR>%80 ve dispne yok) ise ve bu durum bronkodilatörden sonra en az 3-4 saat süre ile devam ediyorsa tedaviye evde devam edilebilir. Bunun için düzelinceye kadar 3-4 saat aralıklarla β -2 agonist kullanmaya devam edilmeli ve eğer inhale steroid kullanılıyor ise 7-10 gün süre ile bu ilacın günlük dozu iki katına çıkarılmalıdır. Bir astma atağının 7-10 günden daha fazla uzaması durumunda hastaların hekimleri ile diyaloga geçmeleri gerekir. Evde hastaların değerlendirmesinde kullanılan kriterler Tablo 1'de ve tedavide izlenecek yol ise Tablo 2'de özetlenmiştir.

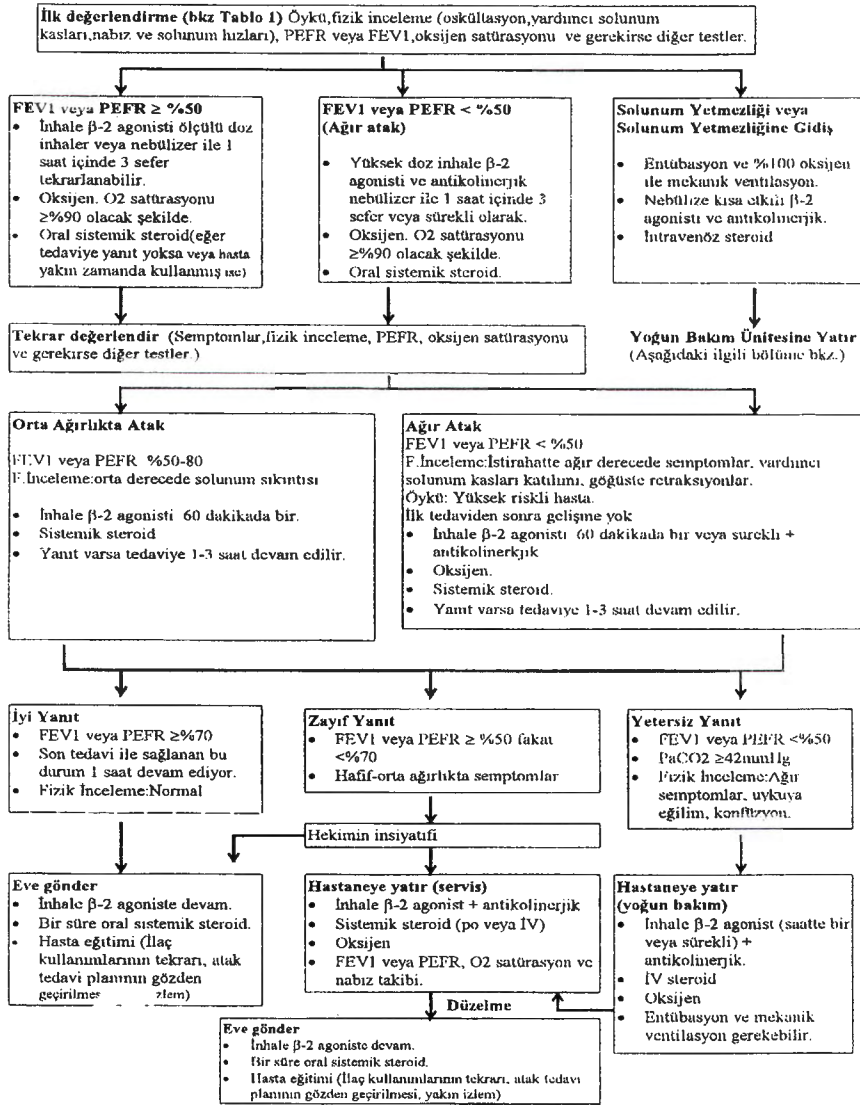
ACİL SERVİSTE VE HASTANEDE AKUT ATAK TEDAVİSİ (Tablo 3)

Evde düzelmeyen hasta hemen acil servise başvurulmalıdır. Burada süratle objektif kriterler kullanılarak değerlendirme yapılmalı, atağın ağırlık derecesi saptanmalıdır (Tablo 2). Mümkünse O_2 satürasyonu ve FEV₁ veya PEFR ölçülmelidir. Eğer hastada başvurduğu anda; bilinç bulanıklığı, siyanoz veya PEFR yapamayacak kadar solunum sıkıntısı varsa solunum yetmezliği tablosunda olduğu kabul edilmeli ve derhal yoğun bakım ünitesine alınarak entübe edilmeli ve %100 oksijen ile mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Bir yandan da nebulize veya inhale β -2 agonist ve intravenöz kortikosteroid verilmelidir.

Durumu solunum yetmezliği kadar şiddetli olmayan orta ve ağır şiddette astma atağında hastalara (Tablo 3) tedavi acil serviste başlanmalıdır. Önce O_2 satürasyonunu %90'nın üzerinde tutacak şekilde nemlendirilmiş oksijen (4-6 lt/dk) ve nebulize β -2 agonist (salbutamol 0.15 mg/kg/doz; maks:5, min:1.25mg/doz) verilmelidir. Nebulizerin temin edilemediği durumlarda

ölçülü doz inhaler formundaki β -2 agonist aracı tüp ile 2-8 püskürtme inhale ettirilebilir. Ağır atakta olan hastalara salbutamol ile birlikte antikolinergikler de (ipratropium bromid) uygulanabilir. Ancak yararlılığı konusundaki veriler çelişkilidir. Biz atak tedavisinde ipratropium bromid kullanmamanın tedaviyi sonuçlarını önemli oranda etkilemediğini düşünüyor ve kendi pratiğimizde bu ilacı kullanmıyoruz. Tedaviye yeterli yanıt vermeyen hastalarda β -2 agonist uygulanması maksimum bronkodilatasyonu sağlamak amacı ile 20 dakika ara ile iki kez daha tekrarlanmalıdır. Gerekli görülürse ağır ataktaki hastalara inhalasyon 1 saat boyunca devamlı bir şekilde de yapılabilir. Ağır ataktaki hastalara ve tedaviye çabuk bir düzelmeye yanıt vermeyen veya kısa süre önce steroid alan orta şiddette atak geçirmekte olan hastalara oral sistemik kortikosteroid derhal başlanmalıdır. Kortikosteroidi parenteral yol ile vermenin oral yola göre üstünlüğü olmadığı gibi, çocuklarda gereksiz yere strese neden olmak gibi de bir dezavantajı vardır.

Tablo-3: Acil serviste ve hastanede akut astma tedavisinde izlenecek yol



Acil serviste ilk tedavilerini alan hastalar bir saat sonunda tekrardan değerlendirilmelidirler. Bu aşamada tedavi girişiminden alınan yanıtlara göre FEV1 veya PEFr değerleri %50-80 arasında olanları orta ve %50'nin altında olanları ise ağır atakta kabul ederek tedaviye 1-3 saat daha devam etmek gerekir. Orta atak kabul edilen hastalar 60 dakikada bir β -2 agonist ve oral steroid tedavisi ile ağır ataktaki hastalarda oral kortikosteroid ve durumlarına göre saatte bir veya daha yoğun bronkodilatör ile tedavi edilirler. Bu süre içinde en az 1 saat süre ile stabil kalıyorlar ve PEFr %70'in üzerine seyrediyorsa hastalar eve gönderilir. Eğer bu süre içinde PEFr %50 ile 70 arasında seyrediyorsa bu hastaların yatırılarak mı yoksa evde mi tedaviye devam edecekleri hekimin değerlendirilmesine kalmıştır. Astma konusunda ebeveynleri deneyimli olan, tedavi ile durumunda gelişme kaydedilen ve hastaneye yatmaya aşırı tepki gösterenler çocuklarda tedaviye evde devam etmek daha uygun olurken, ailenin uyuncuna güvenilmemesi, tedavinin gelişme sağlamadığı hastalarda veya ailenin ileri derece endişeli olduğu durumlarda tedaviye hastaneye yatırarak devam etmek daha yerinde olur. İkinci tedaviye başlandıktan sonra solunum sıkıntısı giderek artan, CO₂ retansiyonu gelişen ve FEV1 veya PEFr'i %50'nin altında seyreden hastalar yoğun bakıma alınarak izlenmelidir. Hastanede servise veya yoğun bakıma yatırılan hastalar oksijen, β -2 agonist ve kortikosteroidler ile atak şiddetlerine göre değişen doz ve sıklıklarda tedavi edilirler. Akut ağır astma atağı ile hastaneye yatırılan hasta status astmatikus tanısı alır. Status astmatikus; uygun akut atak tedavisine yanıt vermeyen rezistans akut astma olup hayatı tehdit edebilir. Hastanın yaşı küçük olduğu oranda solunum yetmezliği riski fazladır.

Hastanede akut astma atağının ağırlık derecesinin monitorizasyonu çok önemlidir. PEFr ve oksijen saturasyonu hastalığın hem ağırlık derecesini en iyi belirleyen hem de objektif nitelikte olan değişkenlerdir. Yapılan çalışmalara göre PEFr değerleri beklenenin %25'inden fazla olan hiçbir hastada, 45 mmHg'dan fazla PCO₂ veya 7.35'den az arteriyel pH değeri görülmemiştir. Bu nedenle yatan her hastaya derhal arteriyel girişim yapılmamalı, bu karar PEFr ve O₂ saturasyonu değerlerine göre verilmelidir. PEFr değeri % 25'den az olanlarda ise asit-baz dengesi kolay bozulacağından arteriyel kan gazlarının ölçümleri gerekir. İnfant ve küçük çocuklarda asit baz dengesi kolay bozulma eğilimindedir. Bu hastalarda takipne, yetersiz sıvı alımı ve kullanıldığı durumlarda aminofilinin diüretik etkisi nedenleriyle dehidratasyon; ayrıca uygunsuz ADH salınımı ve negatif plevral basınç artması nedenleriyle de akciğer ödemi gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Yatan hastayı değerlendiren doktor öykü, fizik inceleme, rutin kan sayımı, idrar analizi, akciğer grafisi ve serum elektrolitlerinin tayini yanında gerek görürse arteriyel kan gazlarını ve kan pH ölçümü ister. Çocuk kardiyak monitör ve oksimetreye bağlanarak deneyimli bir hemşire ve sağlık personeli tarafından yakından izlenir.

Moniterize edilerek serviste veya yoğun bakım ünitesinde izlenen hastaya uygulanan tedavi girişimleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Böyle bir hastanın taburcu edilmesi veya yoğun bakım ünitesine nakli yakından izleyen doktorun kararına bağlıdır. Persistan hipoksemi, bitkinlik, bilinç durumunda bozulma yoğun bakımda tedaviyi gerektirir. Respiratuar yetmezliğe gidış veya respiratuar yetmezlik gelişebilir. PCO₂>55 ise respiratuar yetmezliğe gidış, PCO₂>65 ise respiratuar yetmezliktir. Hipoksi çok ağır ise PCO₂<55 olsa bile yetmezlik gelişebilir. Hastaneye yatırılan ve β -2 agonist tedavisine iyi yanıt veren hastada ek bir bronkodilatasyon sağlamayacağı için başka bir bronkodilatöre gerek yoktur. β -2 agoniste yanıt vermeyen çocuklarda antikolinerjiklerin eklenmesi önerilmektedir. Biz konsensus raporlarımızı uygulamaya başladığımız son 5-6 yıldır bronkodilatör olarak ne antikolinerjik ne de daha önceki yıllarda sıklıkla kullandığımız aminofiline gerek duyduk. Aminofilin kullanılacak ise önce İV bolus olarak verilmeli ve sonra da serum düzeyine bakılarak infüzyonla devam edilmelidir.

Acil servisteki izleminden sonra eve gönderilecek veya hastaneden taburcu edilmesine karar verilen hastalarda bronkodilatör tedaviye semptomlar geçene kadar, oral steroid tedavisine ise günde bir ile iki bölünmüş dozlarda 3-10 gün süre ile devam etmeleri önerilir. Steroidin PEFr'nin %70'in üzerine çıkmadan kesilmemesine ve 10 günlük tedavinin steroidin azaltarak kesilmesini gerektirmediğine inanılmaktadır. Eve gönderilen hastalarda kronik astma tedavisi gözden geçirilmeli, hastaya bu atağının neden ileri geldiği belirterek nasıl korunması gerektiği

anlatılmalı, akut atak tedavi planı gözden geçirilerek aksayan yönler düzeltilmelidir. Biz hastalarımızı düzelmeleri beklenen süre sonunda yeniden görüyor ve kronik astma tedavilerini yeniden gözden geçiriyoruz.

KAYNAKLAR

1. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. NIH pub no 92-3091. Bethesda, MD, U.S. Department of Health and Human Services, 1992.
2. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. NIH pub no 95-3659. January 1995.
3. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Highlights of the Expert Panel Report: Guidelines for the diagnosis and Management of Asthma. Prepared for the 1997 Meeting of the American Academy of Asthma, Allergy, and Immunology. U.S. Department of Health and Human Services, NIH, NHLBI. February 1997.

9

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİ

C. Ömer Kalaycı

Allerjen immünoterapisi (İT) allerjen ekstrelerinin allerjik bir hastaya giderek artan dozlar-
da verilerek allerjenlerle karşılaşma sonucu ortaya çıkacak semptomların engellenmesi işidir. İlk
olarak 1911 yılında Noon ve Freeman tarafından allerjik rinitin tedavisi için kullanılmıştır.
Klasik olarak bilinen enjeksiyon İT'sine ek olarak nazal, sublingual ve oral İT metodları geliştiri-
lmıştır. Ancak bunlar etkinliği henüz kanıtlanmamış araştırma safhasında olan yöntemlerdir.
Bu nedenle, bu yazıda yalnızca enjeksiyon İT'sinden söz edilecektir.

İT halen bilinen tedavi yöntemleri arasında allerjik hastalıkların doğal seyrini değiştirme
kapasitesine sahip olan tek tedavi şeklidir. Bununla beraber, bilgisizlikten veya başka sebepler-
den kaynaklanan yanlış kullanımı, birçok hastanın uygun tedavi almamasına, istenmeyen reak-
siyonların doğmasına ve tıbbi kaynakların israfına neden olmaktadır.

Allerjen ekstreleri

Başarılı İT'nin ilk koşulu uygun olarak standardize edilmiş yüksek kalitede antijen
ekstrelerinin kullanılmasıdır. Standardizasyonda temel amaç allerjen ekstrelerinin toplam aller-
jenik güç, biyolojik aktivite ve major allerjen içeriği bakımından standart hale getirilmesidir.
Standardize olmayan bir allerjenin güvenilir ve etkili bir dozu aynı antijenin (aynı ünite de aller-
jen içerse dahi) bir başka zamanda üretilmiş şekli ile kıyaslanamaz. Bu da hem etkinlik hem de
emniyet açısından sorunlar doğurur.

Günümüzde standardizasyon işlemi temel olarak allerjenlere karşı immünglobulin (Ig) E
antikorlarının in-vivo ve in-vitro olarak saptanmasına dayanır. Sonuçlar toplam allerjenik gücü
yansıtır. Bunun için Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ekolleri farklı kriterler kullanmak-
tadır (Tablo 1). Amerika Birleşik Devletlerinde Food and Drug Administration (FDA) tarafın-
dan bu amaçla ID₅₀EAL (Intradermal Dilution for 50-mm sum of erythema determines the bioe-
quivalent ALlergy Unit) metodunun kullanılması önerilmektedir. Bu da, Avrupa'da kullanılan
metod gibi, bir ekstrelin klinik gücünü (potentliğini) belirlemek için kullanılan kantitatif deri
testi metodudur. Söz konusu allerjene ileri derecede duyarlı olan 15 hasta (epidermal testte
eritem toplamı >80 mm) alınır. Her hastada, intradermal test ile toplam 50 mm eritem oluşturan
allerjen dilüsyonu 3 kat konsantrasyon artışları ile belirlenir (D₅₀). On beş hastada elde edilen
ortalama intradermal D₅₀ allerjenin gücünü belirler. Örneğin D₅₀ 14 ise (3⁻¹⁴ veya konsantrasyon
ekstrenin 1:5.000.000 dilüsyonu) = 100.000 BAU/mL; D₅₀ 12 ise = 10.000 BAU/mL; D₅₀ 10
ise = 1000 BAU/mL.

Standardizasyon için major allerjen miktarının ölçülmesi (mg veya ng olarak) gelişen
teknoloji ile birlikte gerçekçi bir amaç haline gelmiştir. Günümüzde majör kedi allerjeni (Fel d
I) ölçümleri FDA tarafından BAU birimlendirmeye esas olarak alınmaktadır. Birçok allerjen
için de majör allerjen miktarının biyolojik güç ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

İT'de kullanılan allerjenler

- i. Aköz preparatlar
- ii. Depo-modifiye preparatlar: Preparatların değiştirme işlemine tabi tutulmasındaki temel

amaç allerjenin allerjik özelliğini (IgE bağımlı reaksiyona yol açma kapasitesi) azaltarak immünolojik özelliğini (immün sistemi etkileme gücü ve klinik etkinliği) korumak veya arttırmaktır. Bu amaçla, absorpsiyon ve depo allerjen üretimi gibi fiziksel işlemler kullanılabilir. Örneğin alüminyum, kalsiyum fosfat, tirozin, lipozom. Bir diğer yöntem ise kimyasal değiştirme metodları ile allergoidlerin elde edilmesidir. Formaldehid, gluteraldehid, alginat ekstreleri gibi. Her iki tip değiştirme yöntemiyle elde edilen preparatlarla aköz preparatlara benzer etkinlik gösterilmiştir.

Tablo 1: Allerjen standardizasyonu için Amerika ve Avrupa'da kullanılan deri testi metodları

	Amerika metodu	Avrupa Metodu
Deri testi	Intradermal	Epidermal
Doz artım aralığı	Üç kat	On kat
Test edilen hasta sayısı	15	20
Hasta seçimi	İleri derecede allerjik	Allerjik
Ölçülen reaksiyon	Eritem	Endurasyon
Histamin referansı	Yok	Var
Hesaplama	Aritmetik ortalama	Geometrik ortalama
Standardizasyon ünitesi	Bioekivalan allerji ünitesi (BAU)	Biolojik ünite (BU)

İT'nin etki mekanizması

Çok uzun yıllardır kullanımda olmasına rağmen İT'nin etki mekanizması ile ilgili bilgilerimiz halen sınırlı düzeydedir. Bu durum, klinik kullanımda da önemli bir sorun olarak karşımıza çıkar. Çünkü İT'nin klinik etkinliğininin monitorize edilmesini sağlayacak objektif parametreler olmadığı için izlem yalnızca bazı sübjektif kriterlere, semptom skorlarına, ilaç tüketim miktarlarına ve solunum fonksiyon testlerine dayanır.

İT mekanizması ile ilgili olarak ilk çalışmalar serum antikor düzeylerinin ölçülmesine dayanırken yakın zamandaki araştırmalar allerjik inflamasyon, hücreler ve mediatörler üzerine olan etkisi üzerine yoğunlaşmıştır

Serum spesifik IgE: İT sırasında serum allerjen spesifik IgE konsantrasyonu önce yükselir. Bunu aylar içinde ilk değere bir düşüş izler. Ancak genel olarak bu ilk bazal düzeyin altına düşmez. Buna karşılık mevsimsel polen duyarlılığına bağlı durumlarda İT, spesifik IgE'de ortaya çıkan mevsimsel yükselmeleri engelleyebilir.

Serum spesifik IgG: Allerjik inflamasyonda IgG için iki ayrı rol öngörülmüştür. Bunlardan ilki allerjik inflamasyonu artırıcı niteliktedir. Total IgG'nin küçük bir bölümünün anafaktik özellikleri olabilir. Ayrıca allerjen spesifik IgG1 ve IgG3 (IgG4 değil) düşük afiniteli IgE reseptörü üzerinden eozinofil degranülasyonuna yol açarlar.

IgG antikorlarının allerjik hastalıklardaki koruyucu rolü bloke edici özelliğine atfedilmiştir ("blokan antikor"). Buna göre artan IgG antikorları allerjen bağlamak için IgE ile yarışa girerler ve böylece mast hücrelerinin IgE bağımlı aktivasyonu önlenir. Birçok çalışma İT'nin IgG'de ve özellikle IgG1 ve IgG4 alt gruplarında belirgin artışlara yol açtığını göstermiştir. Yüksek IgG4 antikor düzeyleri İT'nin başarısızlığına işaret edebilir. Ancak IgG ile ilgili bu mekanizmalar İT'nin klinik etkinliği ile korelasyon göstermezler. Bir başka ifade ile IgG antikorlarında artış saptandığı halde klinik olarak İT'ye yanıtızlık olabileceği gibi bunun tersi de söz konusu olabilir.

Efektör hücreler ve mediatörler: İT sonucu inflamasyon bölgesinde mast hücrelerinin ve provokasyon sonucu ortaya çıkan mast hücre mediatörlerinden histamin, TAME estera, ve prostoglandin (PG)D₂'nin azaldığı gösterilmiştir. Özellikle mast hücre mediatörlerinde gözlenen azalmanın önemli ölçüde doza bağımlı olduğu ortaya konmuştur. Yani İT'nin mediatör salınımını azaltması ancak yüksek dozlarda uygulanması ile mümkün olmuştur. Yüksek doz kullanımının, etkinlikle birlikte anafaksi bakımından bazı riskleri de birlikte taşıdığı muhakkaktır. Yüksek doz-fizyopatoloji-etkinlik arasındaki bu yakın ilişki aşağıda anlatılacağı üzere lenfositler yönünden de önemlidir.

Mevsimsel duyarlılığı olan hastalarda İT'nin bronşial hiperreaktivitedeki mevsimsel artışı önlediği; bronkolaveoler lavajda eozinofilleri ve eozinofil ürünlerini azalttığı öne sürülmüştür. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada da ev tozu akarları ile uygulanan İT'nin bazı hastalarda periferik kan lökositlerinden lökotrien salınımını azaltabileceğine işaret eden veriler elde edilmiştir.

Lenfositler: Allerjik inflamasyonda lenfositlerin son derece kritik ve merkezi bir rol oynadıkları bilinmektedir. CD4+ T lenfositlerinden temel olarak interlökin (IL)-4 ve IL-5 üreten Th-2 alt grubu, interferon (IFN)- γ ve IL-2 üreten Th-1 alt grubuna göre artmış aktivite gösterir. Değişik çalışmalarda İT'nin bu dengeyi Th-2 hücreler aleyhine bozduğu ortaya konmuştur. İlginç olarak bu değişikliklerin klinik yanıtla da paralellik gösterdiği bildirilmiştir. Ancak bunun mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Lokal IL-12 ve CD8+ T hücrelerindeki artışın bundan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Düşük dozda allerjenin B hücreleri tarafından veya dendritik hücreler tarafından sunulmasının Th-2 yanıtı artırabileceği; buna karşılık yüksek doz antijenin makrofajlar tarafından sunulmasının Th-1 yanıtı ön plana çıkarabileceği bildirilmiştir. Bu da yukarıda belirtildiği gibi İT'de yüksek doz antijen verilmesi gerektiği savını destekler görünümündedir.

İT'nin etkinliği

Allerjik hastalıkların, özellikle astma ve allerjik rinitin tedavisinde kullanılan ilaçlar genel olarak hastalık semptomlarını baskılamakta ve semptomları gidermekte etkilidirler. İT'nin temel amacı ise hastalığın doğal seyrini değiştirip ilerlemesini engellemek, yeni duyarlılıkların gelişmesinin önüne geçmek ve hastalıktan tam bir iyileşme sağlamaktır. İT ile ilgili olarak henüz elimizde yeterli veri olmayan bir diğer konu ise allerjik rinitli hastalarda astma gelişmesi üzerine etkisi olup olmadığıdır.

Güçlü plasebo etkisi de göz önüne alınarak İT'nin etkinliği konusundaki yargıların yalnızca çift kör, plasebo kontrollü ve randomize çalışmalar incelenerek verilmesi gerektiği söylemek doğru olur. İT'nin etkinliği ile ilgili olarak tıp literatüründe incelemeye alınan çalışmaların hasta seçimi, antijen dozu, standart antijen kullanımı ve İT süresi bakımından uygun koşullarda yapıldığı, buna karşılık pratikteki uygulamaların hepsinin her zaman bu bilimsel koşullara sadık kalmadığı unutulmamalıdır. İT ile ilgili veriler değerlendirilirken bu noktaların mutlaka göz önünde tutulması gereklidir.

İT'nin etkili olabilmesi için gerek her injeksiyonda verilen antijen miktarı gerekse toplam antijen miktarı bakımından ulaşılması gereken optimum bir doz söz konusudur. Birçok çalışma İT'nin yalnızca uygun dozda uygulandığı takdirde etkili olabileceğini göstermiştir. Fizyopatolojik olarak da bu yargı desteklenmiştir (bkz İT mekanizması). Öte yandan yüksek dozda verilen İT'nin birlikte getirdiği sistemik anafaksi riski de aşıkardır. Optimum dozdan kastedilen maksimum doz değildir. Optimum doz ciddi yan etkilere yol açmaksızın klinik etkinliği sağlayacak dozdur. Çayır poleni, ev tozu akarı, kedi ve venom İT'si çalışmalarında 6-12 mg major antijen içeren protokollerin klinik etkinlik sağladığı gösterilmiştir.

İT yalnızca venom ve inhalant allerjen duyarlılığına bağlı gelişen allerjik rinokonjonktivit ve allerjik astma tedavisinde kullanılır. Bakteriyel aşılarda kullanılmaz. Allerjik deri hastalıklarının tedavisinde de İT uygulanmaz.

Venom İT: İT'nin bilinen en etkin uygulama alanlarından biridir. Hastaların büyük çoğunluğunda 3-5 yıllık bir tedaviden sonra kalıcı bir koruma elde edilir. Ancak hastalarda genel olarak deri reaktivitesi devam eder.

Polen İT: Inhalant allerjen İT'sinin en etkili olduğu grup polen duyarlı hastalar ve özellikle polen duyarlı allerjik rinokonjonktivitli hastalardır. En fazla deneyim çayır polenleri ve ragweed (Kuzey Amerika'da daha çok bulunan bir ot çeşidi) ile kazanılmıştır. Her iki antijen ile yapılan İT'nin allerjik rinit ve konjonktivitte etkinliği birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Ayrıca diğer bazı otlar ve ağaç polenleri ile yapılan İT'de de başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Polen duyarlılığına bağlı astmada klinik etkinliği ortaya koyan çok sayıda çalışma olduğu gibi etkinlik gösterilemeyen çalışmalar da vardır (bkz astmada İT).

Polen duyarlı hastalarda İT'nin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biri duyarlılık gözlenen polen sayısı ve çeşididir. İzole duyarlılığı olan hastaların (örneğin yalnızca ragweed) çoklu duyarlılık gösteren hastalara göre İT'den daha çok yararlandıkları bilinmektedir. Klinik uygulamada ise hastaların büyük çoğunluğu bu çoklu duyarlılık gösteren gruba girmektedir.

Ev tozu akarı İT: Akar duyarlı hastalarda mutlaka öncelikli olarak çevre düzenlemesi yapılmalı ve hastaların akar antijenleri ile teması önlenmeye çalışılmalıdır. Bu önlemler alınmadan İT'ye başvurulmamalıdır. İT ev tozu akarı duyarlılığına bağlı allerjik rinitde etkili bulunmuştur. Astma ile ilgili olarak elde edilen sonuçlar ise tartışmalıdır. Polen duyarlılığında olduğu gibi etkinlik gösteren çok sayıda çalışma olduğu gibi bunun tersinin bildirildiği çalışmalar da vardır.

Kedi İT: Klinik etkinliği gösterilmiştir. Hastalarda bronş duyarlılığında, semptom ve ilaç skorlarında iyileşme kaydedilmiştir.

Küf mantarı (mold) İT: Bununla ilgili deneyim sınırlıdır. Cladosporium ve Alternaria İT'sinin etkili olduğu bildirilmiştir.

Astma tedavisinde İT:

Yukarda belirtildiği gibi üst solunum yolu allerjileri olan hastaların İT'den daha çok yararlandıkları bilinmektedir. Astmada İT kullanımı konusundaki veriler ise bu kadar net olmayıp, bu halde çok tartışılan bir konudur.

Abramson ve arkadaşlarının yayınladıkları plasebo kontrollü çift kör randomize çalışmaları içeren bir meta-analiz ilginç sonuçlar göstermiştir. Bu meta-analize dahil edilen toplam 20 çalışmadan dokuz akar, beşi polen, beşi hayvan antijenleri, biri de küf mantarları ile yapılmıştır. Astmada İT'nin önemli oranda semptomatik iyileşme, ilaç kullanımı ve bronşial hiperreaktivitede azalma ve FEV1'de düzelleme sağladığı ortaya konmuştur. İlginç olarak, istatistiksel olarak astmada İT'nin yararsız olabileceğini öne sürebilmek için negatif sonuç elde edilen en az 33 çalışmanın daha olması gerektiği hesaplanmıştır.

Astmada İT kullanılması konusundaki değişik görüşleri ve bu konuda süre gelece tartışmaları yansıtmak bakımından iki çalışmayı gözden geçirmek yararlı olacaktır. Bunlardan ilki (Adkinson NF Jr et al., ref # 2) orta-ağır astması olan 121 çocuk üzerinde çift kör, plasebo kontrollü randomize yöntemle yapılmıştır. Farmakolojik tedavilerini almaya devam eden hastalara en fazla 7 allerjen içeren bir karışım ile ortalama 2 yıldan fazla bir süre İT uygulanmıştır. Plasebo ve İT grupları arasında ilaç skoru, oral kortikosteroid kullanımı, astma remisyonu, semptom skoru, zirve akım hızlı ve metakolin duyarlılığı bakımından farklılık bulunmamıştır. Yazarlar "uygun tedavi kullanan perennial astmalı hastalarda iki yıllık İT'nin ilave bir fayda sağlamadığı" sonucuna varmışlardır. Ancak bu çalışmanın sonuçları ile ilgili olarak, yayınlanmasından hemen sonra geniş bir tartışma başlamıştır. Bazı yazarlar hastaların az sayıda antijenle test edildiğini ve bu nedenle bazı hastaların test edilmedikleri diğer antijenlere (örneğin hamam böceği, diğer mantarlar, ağaç ve ot polenleri gibi) duyarlı olabileceğini ve İT'nin başarısızlığından bu duru-

mun sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir. Birçokları da bu çalışmadaki hastaların gerçek hayatta rastlanan hastalardan ilaçlara gösterdikleri uyum (% 93) ve çok yakın izlem bakımından farklı olduklarını ve bu nedenle de çalışma sonuçlarının tam olarak "gerçek hayattaki hastaların" durumunu yansıtmadığını belirtmişlerdir. Bir diğer eleştiri plasebo grubunda kullanılan düşük doz histaminin de tedavi edici özelliğinin olabileceğidir. İT'nin önde gelen isimlerinden Bousquet ve Malling ise bu çalışmayı fazla sayıda allerjenin bir arada kullanılmış olmasından dolayı eleştirmiş ve allerjenlerin karışmasının birbirlerinin hızlı yıkımına neden olabileceğini ve İT'nin bu nedenle etkisiz bulunmuş olabileceğini belirtmişlerdir.

İkinci çalışmada (Creticos PS et al., ref # 8) mevsimsel ragweed duyarlılığına bağlı astması olan erişkin hastalar incelenmiştir. Bu çalışmada 37 hasta aktif tedavi alırken 40 hastaya plasebo verilmiştir. Yazarlar iyi seçilmiş astmalı hastalarda İT'nin klinik olarak olumlu sonuçlar doğurduğu ve kaydedilen gelişmenin orta dozda inhale steroidlerle elde edilenle kıyaslanabilir olduğu yargısına varmışlardır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar aynı dergide yayınlanan bir değerlendirmede (editorial, P Barnes) astmada İT'nin önemli bir yararı olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Ancak bu yorum çalışmanın yazarları tarafından reddedilmiştir.

Bu iki çalışma ve onlar çevresinde dönen tartışmalar açıkça şunu ortaya koymaktadır: astmada İT'nin rolü konusunda çelişkili görüşler aynı çalışmanın sonuçları konusunda dahi kendini göstermekte çalışmaları farklı otoriteler tarafından değişik şekillerde yorumlanabilmektedir. Astmada immünoterapinin rolü ve etkinliği konusundaki soruların aydınlığa kavuşabilmesi için değişen ağırlık derecelerinde astmalıları kapsayan daha çok sayıda iyi planlanmış çalışmalara gereksinim vardır.

İT etki süresi

İT ile ilgili olarak yanıtlanması gereken en önemli sorulardan birisi tedavinin kesilmesinden sonra etkisinin ne kadar süre devam ettiğidir. Uygun koşullarda ve uygun süre (3-5 yıl) yapılan İT'nin etkisinin uzun yıllar devam edebileceği bildirilmiştir.

İT istenmeyen reaksiyonlar-emniyet

İT'ye bağlı istenmeyen reaksiyonlar lokal veya sistemik olabilir. Lokal reaksiyonlar genellikle sorun yaratmazlar ve soğuk uygulama, antihistaminler ile geçirilebilir. Hastada fazla rahatsızlık yaratmadıkça doz ayarlaması gerekmez.

Sistemik reaksiyonlar ve **anafilaksi** İT'nin en korkulan ve en önemli riskleridir. Sistemik reaksiyonların büyük çoğunluğu ilk 30 dakika içinde gelişir. İT'ye bağlı olarak İngilterede 1957-86 yıllarında 26, ABD'de 1945-84 yıllarında 46 **ölüm** bildirilmiştir. Bu araştırmalarda ölümle sonuçlanan **reaksiyonlar** ile ilgili olarak şu risk faktörleri belirlenmiştir:

- Dozajlama hatası
- Semptomatik astma: Astma semptomlarının kontrol altına alınmamış olması ve FEV₁'in öngörülen değerinin %70'inin altında olması
- Yüksek derecede duyarlılık
- Beta blokör kullanımı
- Yeni hazırlanmış ekstrelerin enjeksiyonu
- Semptomların alevlenme döneminde yapılan enjeksiyonlar

Belirtilen bu riskler İT yapılırken göz önüne alınmalı ve İT yapılan yerde sistemik reaksiyonlara anında müdahale edebilecek personel ve bunun için gerekli ekipman hazır bulundurulmalıdır.

Çocuklarda İT

Birçok uzman çocuklarda İT'nin 5 yaşın altında başlanmaması gerektiğini savunur çünkü bu yaşlarda özellikle allerjik rinit ile tekrarlayan viral infeksiyonları birbirinden ayırmak güç olabilir.

Genel olarak İT'nin çocukluk çağında erişkinlere oranla daha etkili olduğu söylenebilir. Bu çağda ve hastalığın erken dönemlerinde uygulanan İT hastalığın doğal seyrini değiştirebilir. Çocukluk çağında İT ile ilgili en ilgi çeken sorulardan biri allerjik rinitli çocuklarda İT'nin astma riskini azaltıp azaltmadığıdır. Halen devam eden bazı çalışmaların ilk sonuçları bu sorunun yanıtının olumlu olabileceğine dair ip uçları vermiştir.

İT endikasyon ve kontraendikasyonları

İT'nin kullanımında belirli sınırlar içinde kalmak hem etkin olmasını sağlamak hem de istenmeyen reaksiyonları en aza indirmek bakımından çok önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1998 yılında yayınladığı raporda İT endikasyonları astma ve allerjik rinit için ayrı ayrı verilmiştir.

Allerjik rinit

- Antihistaminik ve topikal ilaçların semptomları yeterince kontrol altına alamadığı hastalar
- İlaç tedavisini arzu etmeyen hastalar
- İlaç tedavisinin istenmeyen reaksiyonlara yol açtığı hastalar
- Uzun dönem ilaç tedavisini kabul etmeyen hastalar

Astma

Astma ile ilgili olarak yayınlanan konsensus raporu İT'nin hastalığın ilaçlarla kontrol altına alınmadığı hallerde veya allerjenden sakınmanın olanaksız olduğu durumlarda kullanılmasını önerirken İngiliz Toraks Derneği astma tedavisinde İT'ye yer vermemektedir.

- Ağır astması olmayan ve ilaç tedavisi ile FEV1 değerleri öngörülenin %70'inin üzerinde olan hastalar
- Allerjenden sakınma yöntemleri ve farmakolojik tedavi ile semptomları yeterince kontrol altına alınamayan hastalar
- Hem nazal hem bronşial semptomu olan hastalar
- Uzun dönem ilaç tedavisini kabul etmeyen hastalar
- İlaç tedavisinin istenmeyen reaksiyonlara yol açtığı hastalar

İT'nin **kontraendikasyonları** da bu raporda şu şekilde sıralanmıştır:

- Ciddi immünolojik hastalıklar ve immün yetmezlikler
- Malignensi
- Ciddi psikolojik bozukluklar
- β -blokör kullanımı
- Tedavi ile uyumsuzluk
- Ağır astma (FEV1 < %70) (hymenoptera duyarlılığı hariç)
- Epinefrin verilmesi halinde yan etki riskini artıracak ciddi kardivasküler hastalıklar (hymenoptera duyarlılığı hariç)

- 5 yaşından küçük çocuklar
- Gebelik: İT alan bir hasta hamile kalır ise tedaviye devam edilmeli ancak gebelik süresinde İT başlanmamalıdır.

İT kimler tarafından uygulanmalıdır

Çeşitli kaynaklar İT'nin yalnızca resmi bir allerji eğitimi almış, yeni standardize edilmiş antijenleri kullanma konusunda hazırlanmış protokolleri uygulayabilen, anaflaksi semptomlarını tanıyıp müdahale edebilen allerji uzmanları tarafından yapılması gerektiğinde fikir birliği sağlamışlardır. **Allerjen İT'sinin herhangi bir resmi allerji eğitimi almamış başka dal uzmanlarınca uygulanması sakıncalıdır.**

SONUÇ

İT halen üzerinde yoğun araştırmaların yapıldığı özellikle astmadaki kullanımı konusunda tartışmaların olduğu bir tedavi şeklidir. Hastalık seyrini değiştirme kapasitesi olabilir. Etkinliğinin artırılması ve istenmeyen etkilerin en aza indirilmesi için uygun endikasyonla, yeterli doz ve sürede standardize antijenler kullanılarak **bir allerji uzmanı tarafından yapılmalıdır.** Mevcut yöntemin iyileştirilmesi ve yeni İT yöntemlerinin bulunması ile allerjik hastalıklara daha kesin bir çözüm getirilmesi beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:969-74.
2. Adkinson NF Jr, Eggleston P, Eney D et al. A controlled trial of immunotherapy in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336:324-31.
3. Akdiş CA, Akdis M, Blesken T et al. Epitope specific T cell tolerance to phospholipase A2 in bee venom immunotherapy and recovery by IL-2 and IL-15 in-vitro. *J Clin Invest* 1997; 98:1676-83.
4. Bousquet J, Becker WM, Hejjaoui A, et al. Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple pollen species. II. Efficacy of a double blind, placebo controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 43-53
5. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 44:1-42.
6. British Thoracic Society. Guidelines on the management of asthma. *Thorax* 1993; 48:1-24.
7. Creticos PS, Adkinson NF Jr, Kagey Sobotka A, et al. Nasal challenge with ragweed pollen in hay fever patients: effect of immunotherapy. *J Clin Invest* 1985; 76:2247-53.
8. Creticos PS, Reed CE, Norman PS, et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996; 334:501-6.
9. D'Amato G, Kordash TR, Licardi G, et al. Immunotherapy with Alpare in patients with respiratory allergy to Parieteria pollen: a two year double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 1995; 25:149-58.
10. Durhan SR, Ying S, Varney VA, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing mRNA for interferon gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1356-65.
11. Hamic Q, Schotman E, Jacobson M, et al. Increases in IL-12 mRNA+ cells accompany inhibition of allergen induced late skin responses following successful grass pollen immunotherapy. *J Aallergy Clin Immunol* 1997; 99:254-60.
12. National Heart Lung and Blood Institute. National Asthma Education Program Expert Panel Report: guidelines for the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:425-534.

13. Reisman RE. Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:831-6.
14. Saraçlar Y, Şekerel BE, Kalayci O, et al. The effect of house dust mite specific immunotherapy on cysteinyl leukotriene production by blood leukocytes in subjects with perennial allergic rhinitis and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998; 8:98-104.
15. Varney VA, Hamid QA, Gaga M, et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen induced late phase cutaneous reaction. *J Clin Invest* 1993; 92:644-51.

10

ASTMALI ÇOCUĞUN TEDAVİSİNDE ASTMA KAMPLARININ YERİ

*Nihat Sapan
Ülker Öneş*

Bronş Astması dünyadaki çocuklar arasındaki **en sık görülen kronik hastalık** olup giderek artış göstermektedir. Astmatik çocukların yaşamlarının çeşitli şekillerde etkilenmesi sonucu bazı olumsuzluklar ortaya çıkmaktadır. Örneğin hastaneye yatma ve okul devamsızlığı nedeniyle özellikle kötü sosyoekonomik durumda bulunan astmalı çocuklarda öğrenim kapasiteleri akranlarına göre azalmaktadır (1).

Bronş Astmasının tedavisinde öncelikle akut atağın önlenmesi ve sonraki aşamada kronik tedavide önerilen çeşitli ilaçların uygun kullanımı ile hastaların günlük aktivitelerini, astmalı olmayan yaşlılarına benzer şekilde yapabilmesi sağlanmaya çalışılır. Önemli olan astmalı çocuğun okula devamının iyi olması, hasta olmayan yaşlıları gibi sportif aktivitelere katılabilmesinin sağlanması ve atağın erken tanınabilmesi ile gerektiği anda hangi ilaçları ne şekilde kullanacağını öğretilmesiyle tedaviye katılmalarının sağlanmasıdır. Yani deneyimli ve ne yaptığını bilen bir hekim; hangi durumda neler yapacağını ve gerektiğinde nereye başvuracağını bilen hasta ve hasta ailesinin işbirliği tedavideki başarıyı arttırmaktadır (2).

Astmanın nasıl bir hastalık olduğu, bulguların neler olduğu ve nasıl başladığı, nelerden etkilendiği; ilaçların doğru kullanım yöntemleri; basit solunum testleri hastalara ve hasta çocukların anne ve babalarına iyi anlatılabilirse tedavide başarı şansı artmaktadır: Bu amaçla astma eğitim merkezleri; astma okulları gibi astmalılara eğitim vermek amacıyla kurulan üniteler vardır. Korenblat ve arkadaşları St. Louis Astma merkezinde eğitim gören astmalı olgulara programın başında ve sonunda uyguladıkları bir ankette astma semptomları, astma ilaçları, ilaç kullanma yöntemleri ile genel olarak astma tedavisi konusundaki bilgi düzeylerini, fizik ve psikososyal fonksiyonlarını, ve uygulanan astma tedavisinin sonuçlarından memnun olup olmadıkları hakkında sorular yöneltmişler: Sonuçlar son derecede memnuniyet verici bulunmuştur. Programa katılan çocukların bir sonraki yıl acile başvurma ve hastaneye yatma sıklığı %79 oranında azalmıştır (3):

Astmalı olgulara ve ailelerine astma konusunda yeterince bilgi verilebilmesi durumunda ilaçların daha etkili kullanımı söz konusu olacağı için daha iyi bir klinik yanıt sağlanacaktır. Bu da toplumda genel olarak astmanın ilaç maliyetini düşürecektir (4). Astmanın toplumsal maliyeti oldukça yüksektir. Amerika Birleşik Devletlerinde 1990 yılında astmalı olguların tedavisinin toplam maliyetinin 6.21 milyar dolar olduğu bildirilmiştir (5). Bu maliyetin yaklaşık yarısını acile başvurma ve hastaneye yatmaların oluşturduğu görülmüştür. Astmalı olguların iyi eğitimi ile bu rakam azaltılabilir: Ayrıca çocukların okul devamsızlığı, erişkinlerin işlerinin engellenmesi verimlilik kaybına yol açmaktadır. Bütün bu nedenlerle astmanın daha iyi öğretilmesi amacıyla hastaları bilgilendirmek için çeşitli programlar yapılmaktadır.

Çocuklara basit bir dille astma konusunda bilgiler veren, kitaplar, dergiler, broşürler bastırılabilir. Okullarda öğretmenlere yönelik konferans ve eğitim programları yapılabilir. Astma ile ilgili dernekler ve kuruluşlar tarafından çeşitli gruplara konferanslar verilebilir ve basit uygulamalar yaptırılabilir.

Ülkemizde bu konuda bazı uygulamalar vardır. Bunlardan biri erişkinlere yönelik olarak uygulanan **astma okuludur** (6). Bu okulda astmalı erişkinlere bir program çerçevesi içinde

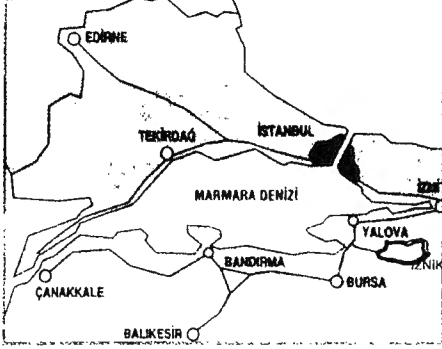
astma takibi ve etkili tedavi yöntemleri konusundan bilgiler verilmektedir. Artık İstanbul, Ankara, İzmir, Bursa gibi bazı şehirlerimizde belli merkezlerde düzenli olarak bu tip faaliyetler sürdürülmektedir.

Diğer bir uygulama ise çocuklara yönelik olarak planlanmış olan astma **yaz kamplarıdır** (7). İlk uygulaması 1996 yılında başlamış olup her yıl tekrar edilmektedir. Astma kampları 1981 yılından beri bütün dünyada ve özellikle Amerika Birleşik Devletlerinde organize edilmektedir. Astma kamplarının amaçları şunlardır (8-11):

- 1) Hoş ve huzurlu bir ortamda konunun uzmanları tarafından çocuklara hastalıkları ile ilgili bilgileri öğrenme olanağının sağlanması
- 2) Astmanın tedavisinde yeni geliştirilen solunum aletlerinin bilinçli bir şekilde kullanılması için eğitim verilmesi
- 3) Bağımsızlık ve kendi kendine karar verme duygusunun geliştirilmesi
- 4) Astma ataklarını ortaya çıkaran nedenlerin ve atakla ilgili bulguların tedavilerinin öğretilmesi
- 5) Yeni ve kendileri gibi astmalı olan arkadaşlarla tanışma, sosyal ilişkilerin geliştirilmesi ve astma ile ilgili endişenin azaltılması, bilgilerin ve deneyimlerin paylaşılması
- 6) Yüzme gibi astmalı bireyler için yararlı olan sporların öğretilmesi ve spora teşvik edilmeleri
- 7) Sosyal program çerçevesi içinde eğlenceli ve güvenli bir ortamda tatil geçirmek
- 8) Çok dikkat isteyen bir uygulama olan astmanın takibinden oldukça yorgun düşmüş olan ailelerin bir süre dahi olsa çocuklarının güvenli bir ortamda bulunduğunu bilerek dinlenmelerinin sağlanması

Astmalı çocuklara yönelik olarak planlanan yaz kampı uygulaması Batı ülkelerindeki örneklerinden farksız bir şekilde planlanmıştır. Öncelikle kampın yapılacağı yer iyi seçilmelidir. Destekleyen kuruluşlar bulunur, kampın yöneticileri sıkı bir disiplin ve işbirliği içinde çalışır, ailelerden acil durumlar için yazılı bir muvafakat alınır ve tüm ekip sigortalıdır. Kampta görev yapmak üzere katılacak çocuk sayısına bağlı olarak en az bir hemşire ve bir teknisyen ve bir psikolog bulunmalıdır. Hemşire acil durumlarda neler yapacağını bilmeli ve nebulizatör, oksijen tüpü, IV tedavi setleri ve diğer astma ilaçları kamp merkezinde bulundurulmalıdır. Çocukların her gün en az bir kez solunum fonksiyon testleri portabl alet ile ölçülmelidir.

Astma kampında çocukların spor yapmaları desteklenmelidir. Düzenli spor yapan astmalı çocukların akciğer kapasiteleri gelişmektedir. Astma sporu engelleyen bir durum yaratmamaktadır. Sadece ağır astmalı bir grup spordan olumsuz etkilenir. Oysa bu olguların bile uygun tedavi yaklaşımlarından sonra gerekirse medikal tedavi ile birlikte spor yapmaları ilaç ihtiyaçlarını azaltacak ve yaşam kalitelerini arttıracaktır. Dünyanın en önemli spor organizasyonu olan olimpiyat oyunlarında özellikle yüzme dalında altın madalya alarak en üst düzeyde başarılı olmuş astmalı sporcular vardır. Yüzmenin yanında tenis, bisiklet, atletizm, ve jimnastik gibi sporlar da astmalılar için önerilmektedir. Ayrıca temiz ve tozsuz ortamlarda yapılan basketbol ve voleybol gibi ekip sporlarının yine astmalı çocuklara çok yararı olmaktadır. Bir ekip içinde yer ve sorumluluk almanın, astmalı çocukların ruh sağlığını, olumlu şekilde etkilediği görülmüştür. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada, hafif ve orta derecede astması olan hastaların 10 haftalık bir rehabilitasyon programının sonunda solunum fonksiyon testlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düzeldiği ve egzersize dayanıklılığın arttığı gösterilmiştir (12). Ayrıca astmalı çocukların kayak yapabileceği bildirilmektedir. "Colorado Asthma Ski Foundation" tarafından yapılan bir organizasyonda astmalı çocuklara kayak yaptırmak üzere bir program geliştirilmiştir. Soğuk ve kuru havanın ve egzersizin astmalılar üzerine olan olumsuz etkileri bilinmektedir. Ancak bu kış kampı sırasında çocuklara uygulanan bir program dahilinde son derece güvenli bir şekilde kayak yapılabildiği bildirilmektedir (13).

**Başvuru Adresleri :**

Prof. Dr. Ülker Öneş
İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve Akciğer Bilim Dalı
Çapa, İstanbul
Tel: (212) 247 56 36 Fax: (212) 635 11 89

Prof. Dr. Nihat Sapan
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalı
Görükle, Bursa
Tel: (224) 232 22 20 Fax: (224) 442 85 62

Ücretin Yatırılacağı Yer :
Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları Derneği Banka Hesabı
Türkiye İş Bankası Çapa Şubesi
Hesap No : 1200 - 3044003123534

ASTMALI ÇOCUKLAR KAMP I

ÇOCUK SOLUNUM YOLU HASTALIKLARI
DERNEĞİ



BURSA DSİ NİLÜFERSPOR

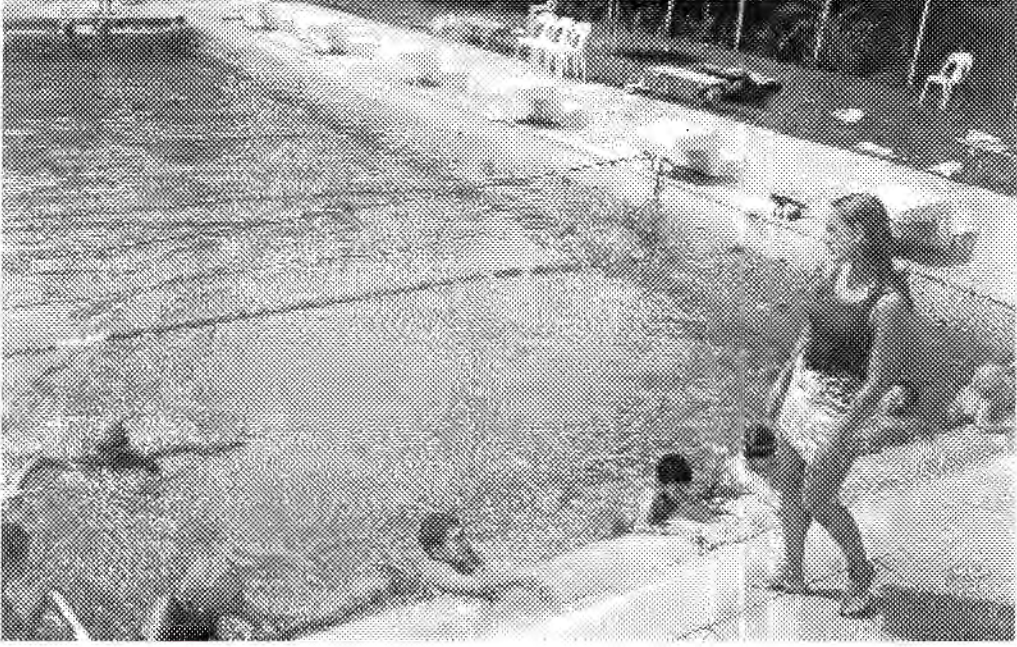


KAMP YERİ
DSİ 1. Bölge Müdürlüğü, Eğitim ve Dinlenme Tesisleri-İZNİK
30 Ağustos - 6 Eylül 1998

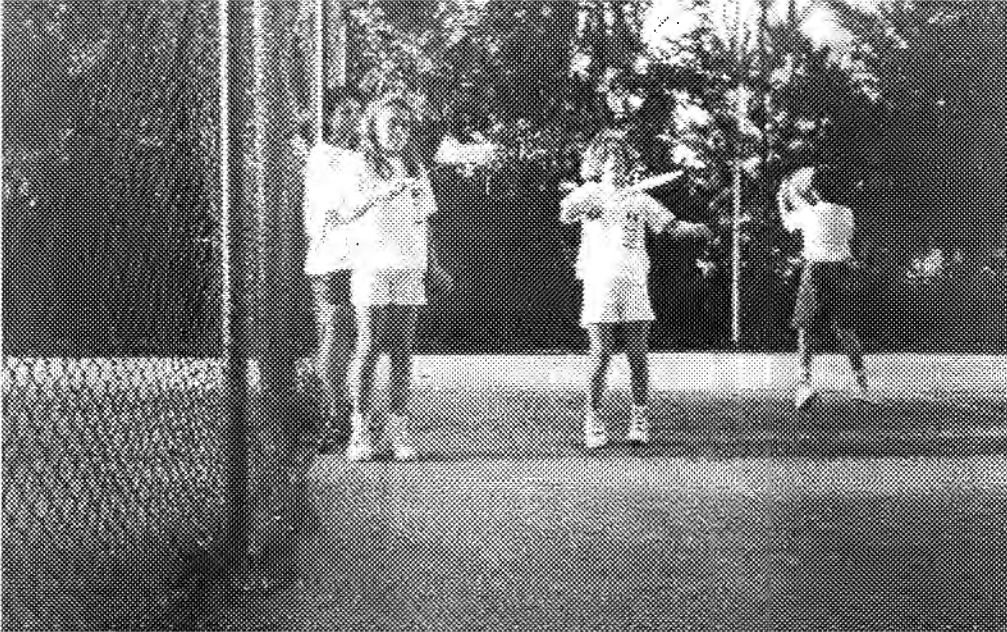
Şekil-1: Astmalı Çocuklar Kampı

Merkezi İstanbul'da bulunan ve çeşitli üniversitelerden öğretim üyelerinin üyesi olduğu "Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları Derneği" tarafından düzenlenen Astmalı Çocuklar Yaz Kampları düzenli bir şekilde her yıl yapılmaktadır. Bu yıl üçüncüsü yapılan kamp bir hafta sürmekte ve Türkiye'nin birçok il ve ilçesinden gelen ortalama 50 kadar astmalı çocuk katılmaktadır. Bu kamp sırasında çocuklara 4 yüzme hocası tarafından bir program dahilinde yüzme dersleri ve 2 tenis hocası tarafından tenis dersleri verilmektedir. Kampta sabah 08.00'de kaldırılan çocuklara hafif bir sabah jimnastiği yaptırılmakta ve ardından solunum fonksiyonları ölçülmektedir. Bunu takiben yapılan kahvaltı sonrası tenis çalışması başlamakta, tenis çalışmasından sonra 1 saat yüzme çalışması yapılmaktadır. Öğle yemeği ve dinlenmeden sonra tekrar 1.5 saatlik yüzme dersi verilmektedir. Bunu takiben 1 saatlik astma ile ilgili bilgilerin verildiği ders ve ardından çevre gezisi veya serbest aktivite saati gelmektedir. Serbest aktivitelerde resim, heykel çalışmaları, satranç, masa tenisi gibi kültürel ve sportif aktiviteler sağlanmaktadır. Akşam yemeğinden sonra kaynaşmanın sağlanmasını amaçlayan kamp ateşi, sportif yarışmalar, tiyatro ve eğlenceler gibi aktiviteler başlamakta ve saat 22.00 de bütün çocuklar uyumak üzere odalarına gönderilmektedir. Kamp sırasında her 3 astmalı çocuktan bir doktor sorumlu olmakta ve gün boyunca çocuklar hastalık bulguları ile ilgili olarak izlenmektedir. **Bursa DSİ Nilüferspor Kulübünün** sağladığı eşsiz olanaklar ile son derece başarılı bir şekilde gerçekleştirilen bu kamp Bursa ilinin İznik ilçesinde yapılmaktadır. Konularında son derecede uzmanlaşmış spor hocalarının ve yöneticilerinin katkısıyla amaçlanan program sorunsuz bir şekilde uygulanmaktadır. Katılan çocukların ve ailelerin ifadeleri kamp düzenlenmesinde teşvik edici olmaktadır. Sonuç olarak astma kampları hastaların tedavilerinde son derecede yararlı olmaktadır. Kamp sırasında çocukların sporla tanışmaları sağlanmaktadır. Düzenli spor yapan astmalı çocukların

akciğer kapasiteleri artmaktadır. Bizim kampımıza katılan çocuklarımızdan bir kısmı daha sonra çeşitli kulüplerde spora devam etmişlerdir. Daha çok çocuğun katilabilmesinin sağlanması amacıyla astma kamplarının desteklenmesi gerekmektedir.



Şekil-2: Astma kampında yüzme eğitimi



Şekil-3: Astma kampında tenis eğitimi



Şekil-4: Astma kampında basketbol eğitimi

KAYNAKLAR

1. Stokes JR, Schroth MK, Lemanske RF. Asthma in infants and children. In: Allergy. Ed: Kaplan AP. Second Edition WB Saunders Company. Philadelphia London, Toronto, Mantreal, Sydney, Tokyo. 1997; pp.459-480.
2. Becker A, Mc Ghan S, Dolovich J et al. Essential ingredients for an ideal education program for children with asthma and their families. Chest 1994; 106:2315-2415.
3. Korenblat PE, Korenblat-Hanin M, Gaioni SJ. An asthma centre; outcomes validation. J Allergy Clin Immunol. 1995; 95:222.
4. Blaiss MS. Outcomes analysis in asthma. JAMA 1997; 278,22:1874-1880.
5. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. N Eng J Med. 1992; 326:862-866.
6. Özyardımcı N, Uzaslan EK. Astmanın eğitimi: Halk astma okulu deneyimi. Allerjik Hastalıklar ve Bronşial Astma (Ed. Aydilek R). İstanbul 1998: 329-340.
7. Öneş Ü, Sapan N, Samer A, Yazıcıoğlu M, Canitez Y, Hasanzade A. The first asthma camp for asthmatic children in Turkey. EAACI 97 June 1-5,1997 Rodos, Yunanistan, Allergy Supp. 1997; 37:52.
8. Holbreich M, Weisberg SG. Asthma camps : Who to send, what to look for? Respir Dis 1990; 11: 366-376.
9. Robinson LD Jr: Evaluation of an asthma summer camp program. Chest 1985; 87:1055-107.
10. Scherr MS. Role of summer camp and rehabilitation of the asthmatic patient. Rew Allergy 1986; 22: 169-175.
11. Tinstman TC, Wass AR. A camp for children with asthma. Nebraska Med. J. 1981; 66:261-263.
12. Emtner M, Herala M, Stalenheim G. High-intensity physical training in adults with asthma. A 10-week rehabilitation program. Chest 1996; 109(2):323-330.
13. Silvers W, Morrison M, Wiener M. Asthma ski day: cold air sports safe with peak flow monitoring. Ann Allergy 1994; 73:105-108.

11

İLAÇ ALLERJİLERİ

Sadık Demirsoy

GİRİŞ

Hastalıkların tanı ve tedavisi için verilen ilaçların kullanımında yararlı etkilerin yanında ters (advers) bir etki de çıkabilir. Giderek artan sayıda, cinste ve miktarda ilacın hayatı tehdit eden hastalıkların tanısı, önlenmesi ve tedavisinde kullanıma girmesi ile ilaçlara bağlı ters reaksiyonlarda da giderek artma görülmektedir. İlaç allerjileri ile ilaçlara bağlı ters reaksiyonların küçük bir kısmını oluşturmakla beraber, beklenmedik, heterojen ve hayatı tehdit edebilen bir klinik seyir göstermeleri nedeni ile önemlidirler.

İLAÇ TERS REAKSİYONLARININ SINIFLANDIRILMASI

İlaç ters reaksiyonu Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından profilaksi, tanı veya tedavi amacı ile standart dozda, uygun yoldan verilen bir ilaca karşı ortaya çıkarı beklenilmeyen, tehlikeli reaksiyon diye tanımlanmıştır (1).

İlaç ters reaksiyonlarının bazıları hastaların hepsinde çıkabilmesi mümkünken, bazıları eğimli bazı hastalarda ortaya çıkabilir. İlaç ters reaksiyonları Tablo 1'de sınıflandırılmıştır (2).

Tablo-1: İlaç ters reaksiyonlarının sınıflandırılması

Beklenebilen riskler	Toksik: aşırı doz Yan etkiler: erken veya geç olabilir Psödoallerjik reaksiyonlar Superinfeksiyon İlaçlar arasında etkileşim
Hastalığa ait riskler	Organ yetersizliği sonucu ilaçların parçalanma ve/veya atılımında bozulma sonucu ortaya çıkan toksisite Allerjik reaksiyonların taklit edilmesi Jarisch-Herxheimer reaksiyonu E. Mononükleozis veya diğer hastalıklarla ampicillin reaksiyonu
Tesadüfi riskler	Döküntülü enfeksiyöz hastalıklar Tartışmalı: Stevens Johnson sendromu Psikojenik
Meyilli hastalardaki riskler	İntolerans İdiyosinkrazi
İlaç aşırı dozu ve toksisitesi	Allerjik reaksiyonlar

İlacın toksik etkileri vücutta sistemik veya lokal konsantrasyonlarının artması ile ortaya çıkan reaksiyonlardır. İlacın normal dozundan fazla alınması ile ortaya çıkabildikleri gibi, organ yetersizliği sonucu ilacın yeterli ölçüde parçalanamaması veya atılamaması sonucu aşırı

birikmesi ile gelişebilir. Bu durum kan ve idrar örneklerinde yüksek düzeyde ilacın gösterilmesi ile kanıtlanabilir (1,3,4).

Yan etkiler

Yan etkiler ilaç ters reaksiyonlarda normal dozda ilaç alımından sonra sık karşılaşılan, tedavide istenmeyen durumlardır ve ilacın genellikle kaçınılmayan farmakolojik etkileridir. Bu etkiler ilacın farmakolojisinden dolayı önceden tahmin edilebilir. Sempatomimetikler santral sinir sistemini uyarırken antihistaminikler genellikle dalgınlık yapar. Yan etkiler erken çıkabileceği gibi mutajenik etkilerle geç çıkabilir (1,3,4).

Psödoallerjik reaksiyonlar

Allerjik reaksiyonlarla aynı klinik tabloların oluştuğu, allerjik reaksiyonlarda görüldüğü gibi, özgül bir immünolojik mekanizmanın tutulduğunun kanıtlanamadığı reaksiyonlardır.

İlaçlar arasında etkileşim

İlaçlar aynı zamanda alındıkları zaman birbirlerinin etkisini artırabilir, antagonist etki yapabilir, biri diğerinin absorpsiyonunu, metabolizmasını veya atılımını bozabilir. Örnek olarak fenobarbitalin teofilinin hepatik metabolizmasını artırması verilebilir.

İlaç intoleransı

İntolerans ilacın toksik olmayan konsantrasyonlarda belirgin bir toksik reaksiyonunun ortaya çıkmasıdır. Bu tip reaksiyon ilaç alanın ilacın normal farmakolojik etkilerine daha duyarlı hale gelmesine bağlıdır (1,3,4).

İdiyosinkrazi

Hastanın verilen ilaca farmakolojik etkilerinden farklı, beklenmeyen, anormal bir cevap vermesidir. Bu reaksiyonda kanıtlanmış veya şüphelenilen bir allerjik mekanizma rol oynamaz. Bazı hastalarda normal koşullarda ortaya çıkmayan, ancak ilaç alımı sonucu ortaya çıkan enzimatik defektlerin olduğu gösterilmiştir. Bazı vakalarda tam olarak mekanizmanın ne olduğu anlaşılamaz. İdiyosinkratik reaksiyona klasik olarak Akdeniz ve Afrika insanların ve ABD'nde zencilerin %10-15'inde oksidan ilaçların alımını takiben ortaya çıkan hemolitik anemi örnek olarak verilebilir (3,4).

Allerjik reaksiyonlar

İlaç alımını takiben ortaya çıkan, temelinde immun reaksiyonların rol oynadığı, verilen ilaca özgül reaksiyonlardır. Antikor veya lenfosit transferi ile nakledilebilirler ve ilacın tekrar verilmesi durumunda tekrar ortaya çıkabilir. İlaçlara bağlı allerjik reaksiyonların özellikleri Tablo 2'de sıralanmıştır (3).

EPİDEMİYOLOJİ

Hastalıkların tanı ve tedavisinde yeni ilaçların geliştirilmesinde hızlanma ilaçlara bağlı ters reaksiyonların, bu kapsamda allerjik reaksiyonların morbiditesinde ve hatta mortalitesinde de artışa neden olmuştur. 1950'lerden önce ilaçların ters reaksiyonlarından çok az bahsedilmiştir. Ancak 1960'li yıllarda ilaçların ters reaksiyonları ile ilgili bilgiler çok merkezli çalışmalarla elde edilmeye başlanmıştır. Ancak bu bilgiler daha çok hastanede yatıp, takip edilen hastalara aittir. Poliklinikte ayaktan tedavi verilen hastalarla ilgili bilgiler çok kısıtlıdır (4).

Çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda hastanede yatan hastalarda görülen ilaç ters reaksiyonlarının görülme sıklığı %15-30 arasında değişmektedir. Bunların da ancak %10'nu allerjik

reaksiyonlardır. Yani hastanede yatan hastaların ancak %1-3'ünde ilaçlara bağlı allerjik reaksiyonlar görülmektedir (3,5,6). Ancak gelişen reaksiyonların önemli bir kısmı hayatı tehdit etmeyen ve kolaylıkla kontrol edilebilen klinik tablolar oluştururlar. Hastanelerde ilaç allerjilerine bağlı ölüm oranı dahili hastalarda %0.1, cerrahi hastalarda %0.01'dir (7,8).

Bütün ilaçlar göz önüne alınarak yapılan bir çalışmada deri döküntüsü gelişme oranı %0.2 bulunurken; trimetoprim sulfametaksazol, semisentetik penisillinler, sefalosporinler ve transfüzyonlardan sonra bu oranın %2'ye yükseldiği bulunmuştur (9).

Erişkinlerin yaklaşık olarak %5'i bir veya daha fazla ilaca karşı allerjik reaksiyon geliştirirken, en az %15'i ilaçlara karşı allerjik olduklarını ileri sürmekte ve tedaviyi reddetmektedirler (10).

Tablo-2: Allerjik reaksiyonların özellikleri

Daha önceden ters etki olmadan tedavi uygulanmış olması
Özellikle ilaçla daha önce karşılaşmamışsa reaksiyonun 7-8 gün içinde çıkması
Reaksiyon riskinin normal tedavi dozunun altında olması
Klinik belirtilerin ilacın genel farmakolojik etkilerine benzememesi ve hayvan deneyi ile gösterilememesi
Reaksiyonun genel popülasyonunun küçük bir yüzdesinde olması
Reaksiyonun genellikle allerjik kabul edilen sınırlı sayıda sendromla ortaya çıkması
Antikorlar ve T lenfositlerin birkaç vakada da olsa ilaç veya bir metabolitle özgül olarak reaksiyona girdiğinin gösterilmesi
Küçük dozda süphelenilen ilacın veya aynı kimyasal yapıda maddenin uygulanması ile benzer reaksiyonun oluşturulabilmesi

İLAÇ ALLERJİLERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

İlaç allerjilerinde risk faktörleri hasta ve ilaçla ilgili olanlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu sınıflama Tablo 3'de gösterilmiştir (11).

Hasta ile ilgili faktörler

Yaş ve cinsiyet

Genelde bir ilaca karşı duyarlılık riski ilaca maruz kalma sayısı ile artar. Bu nedenle çocuklarda allerjik reaksiyon gelişme riski erişkinlere göre daha azdır (12). Bunun nedeni daha az allerjene maruz kalma ve arı venom allerjisinde olduğu gibi aşırı duyarlılığın doğal kaybıdır. İlaç ters reaksiyonlarının büyük bir kısmı genç ve orta yaşlı erişkinlerde görülür. Örneğin aspirin duyarlılığı 30-40 yaşları arasında, radiokontrast maddelere karşı duyarlılık 20-50 yaşları arasında, penisillin duyarlılığı ise 20-50 yaşlar arasında görülür (1). Yapılan bir çalışmada ilaçlara bağlı deri döküntülerinde yaşlara göre bir farklılık bulunamamıştır. Yaşın allerjik reaksiyonun şiddetini etkileyip, etkilemediği belli değildir (1).

İlaçlara bağlı allerjik reaksiyonlar kadınlarda iki misli sık görülmektedir. Kas gevşetici ilaçlara karşı allerjik reaksiyonların %80'i, tiopentale bağlı olanların %75'i, ACE inhibitörlerine (angiotensin-converting enzyme) bağlı olanların %80'i, aprotinine bağlı olanların %66'sı ve kimopapaine bağlı olanların %75'i kadınlarda görülmektedir (1).

Tablo-3: Hasta allerjilerinde risk faktörleri

Hasta ile ilgili risk faktörleri
Yaş ve cinsiyet
Genetik faktörler
Atopi
Anaflaksi, radiokontrast maddeler
Asetilatör durum
Defektif dehaptenizasyon
HLA tipleri
Birlikte bulunan hastalıklar
Epstein-Barr virus enfeksiyonu
İmmun yetmezlik
Daha önceki ilaç reaksiyonları
Çapraz duyarlılık
Çoklu duyarlılık
İlaç ile ilgili olanlar
Moleküler büyüklük ve reaktivite
Proteinler ve polipeptitler
Küçük moleküller
Reaktif gruplar
Metabolitler
Farmakolojik aktivite (immunolojik olmayan)
Mediatör salınımı ve aktivasyonu
Otonom aktivite
Enzim aktivitesi
Saf olmama
Tedavi ile ilgili faktörler
Doz ve uygulama yolu
Süre ve sıklık
Diğerleri

Genetik faktörler

Bir ilacın metabolizma edilme hızı bazı ilaçlara karşı duyarlılık görülme oranını etkiler. Yavaş asetilatör fenotipli, hidralazin ve prokainamid ile tedavi edilen hastalarda antinükleer antikor ve sistemik lupus eritematosus semptomları gelişme oranı fazladır (13). Son zamanlarda aromatik antikonvülsanların arenoksit metabolitlerinin in vitro lenfositotoksiteleri üzerinde yapılan araştırmalarda bu ilaçlara karşı olan aşırı duyarlılığın epoksik hidrolazların genetik eksiklikleri ile beraber gittiği gösterilmiştir (14).

Çeşitli çalışmalarda belirli ilaçlara karşı reaksiyonların bazı özgül lokosit antijeni (HLA) genleri taşıyan hastalarda geliştiği gösterilmiştir. HLA-DQW2 aspirin astması olan, HLA-B7DR2DR3 insülin allerjisi olan ve HLA-DRW2/DRW3 D-penisillinamin allerjisi olan hastalarda pozitif bulunmuştur. Hidralazine bağlı lupus HLA-D4 antijeni pozitif olanlarda gelişmektedir. Ancak deri döküntüleri ve allerjik reaksiyonlarla doku grupları arasında belirgin bir korelasyon bulunamamıştır (15).

Allerjik rinit, astım ve atopik dermatiti olan atopik hastalar sıklıkla allerjik ilaç reaksiyonlarının daha sık görüleceği endişesi ile uyarılırlar. Gerçekte bu tip atopik hastalarda sistemik ilaç reaksiyonlarının normal popülasyona göre daha fazla olduğuna dair bir kanıt yoktur. Geniş popülasyonlarda yapılan iki araştırmada atopi ile ilaç ters reaksiyonları arasında bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur (16,17).

Atopi ve penisillin, genel anestezikler, kimopapain allerjileri arasında bir ilişki buluna-

mamıştır (18-20). Diyaliz uygulanan hastalarda Bousquet'e göre atopi formaldehit, etilen oksit ve fitilil anhidrit karşı reaksiyonlarda risk faktörleridir. İyotlu kontrast maddeler ve protamin sülfatın da atopik hastalarda bir risk faktörü olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır (1,21).

Birlikte bulunan hastalıklar

İlacın metabolizması veya atılımı renal veya hepatik yetmezlik nedeni ile bozulmuşsa yan etkilerinin çıkma riski artar. Ampisillin tedavisinde deri döküntülerinin görülme oranı Epstein-Barr enfeksiyonu ve lenfotik lösemisi olan hastalarda artar (11). Ayrıca immün yetmezlikli hastalarda ilaca bağlı allerjik reaksiyonların görülme riski artmıştır. İmmunosupresif ilaçlar alan hastaların ilaçlara karşı duyarlılık potansiyeli artar. Örneğin kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda IgE artışı ile birlikte polimiksin B'ye karşı allerjik reaksiyonların arttığı bildirilmiştir. Muhtemelen hastada IgE sentezini düzenleyen supresör faktörlerde eksiklik vardır (22).

Son yıllarda AIDS'li hastalarda da ilaçlara kutanöz ve anafaktik allerjik reaksiyonların arttığı bildirilmiştir. Muhtemelen hastada IgE sentezini düzenleyen supresör faktörlerde eksiklik vardır (23,24).

Daha önce ilaç uygulanması

En önemli ve dikkate alınması gereken risk faktörü ilaca karşı daha önce allerjik reaksiyonun geliştiği öyküsüdür. Örneğin daha önceden penisillin allerjisi gelişen hastada hekim penisillin homologlarını ve beta-laktam antibiyotiklerini kullanırken çok dikkatli olmalıdır. Ayrıca hekim kullanılan ilaçlar arasında, örneğin sülfonamidlerle tiazidler arasında çapraz duyarlılığın gelişebileceğinden haberdar olmalıdır. Daha önceden reaksiyon gelişmemiş olsa bile ilacın birçok kez aynı hastada kullanılması duyarlılık riskini artırır (11).

İlaca bağlı faktörler

Proteinler ve polipeptitler

İnsan kökenli olmayan bir protein veya polipeptitin antijenik özelliği nedeni ile hastayı duyarlı hale getirme olasılığı fazladır. Heparin ve insülin allerjileri buna örnek verilebilir (11).

Küçük moleküller

İlaçların çoğunun molekül ağırlığı 4000 daltonun altındadır ve kendileri immunojenik değildir. Böyle bir ilacın immunojenitesi haptenezasyon potansiyeli ile ölçülür (11,18).

Reaktif gruplar ve metabolitler

Beta-laktam ailesinden olan antibiyotikler ani hipersensivite reaksiyonlarına yol açabilirler. Bir ilacın IgE moleküllerini hücre duvarına bağlamada kimyasal yapıları önemlidir. Ayrıca vücutta metabolize olan ilaçların ara metabolitlerinin moleküler yapıları ve haptenezasyon potansiyelleri de ilaç allerjilerinin gelişmesinde önemli risk faktörüdür. Örneğin flakonda sulandırılıp bekletilirse ara metabolitler gelişebileceği için allerjiler daha sık görülür (1,11,18).

Farmakolojik aktivite (immunolojik olmayan)

Birçok ilaç, allerjik reaksiyonların klinik olarak benzeri klinik tablolar oluşturabilir. Beta-adrenerjik blokörler gibi bazı ilaçlar diğer ilaçlara göre diğer ilaçlara bağlı allerjik reaksiyonların şiddetini artırırlar (11).

İlacın saf olmaması

İlacın saf olmamasının tarihsel önemi vardır. Daha önce mikrobiyal kaynaklardan üretilen penisillin ve diğer antibiyotiklerin saf olmaması proteinlerle ve immunojenik polimerlerle kontamine olması allerjik reaksiyonlara yol açmıştır (1).

Tedavi ile ilgili faktörler

Doz ve uygulama yolu

İlaçların uygulama yolları önemli bir risk faktörüdür. Genel olarak lokal uygulamaların parenteral uygulamalardan, parenteral uygulamaların ise oral uygulamalardan daha fazla allerjik reaksiyonlara neden olduğu kabul edilmektedir (1). Hasta bir kez duyarlı hale geldiği zaman uygulama yolu daha önemli hale gelir. Çoğu ilacın parenteral ve oral uygulamasına karşı oluşan allerjik reaksiyonların arasındaki farklılık ilaç metabolizmasında ve immunojenik bileşimlerin oluşumundaki farklılıktan çok ilacın dağılımındaki hızı bağlıdır. Örneğin bir ilaç intravenöz uygulandığı zaman çok kısa süre içinde yüksek miktarda ilaç organizmaya girmekte ve daha şiddetli reaksiyon ortaya çıkmaktadır.

Uygulama yolu dikkate alınmazsa duyarlı hastada allerjik reaksiyonların ortaya çıkma yüzdesi bazen doza bağlıdır. Buna yüksek doz penisillin uygulaması ile ortaya çıkan hemolitik anemi örnek verilebilir (22).

Diğerleri

Gebelik ilaç allerjileri yönünden değişik durumlar oluşturur. Plasentada yapılan ve gebeliğin 5-6. haftasında artan plasenta kökenli histaminaz enzimi maternal anafilaksiye karşı bebeği korur. Diğer taraftan plasenta, maternal IgE antikorlarına karşı filtre görevi yapar. Bunun aksine plasentadan geçen IgG antikorları fötusta semptomlara yol açabilir (25).

İLAÇ ALLERJİLERİNİN İMMUNOLOJİSİ

İlaçlara karşı oluşan allerjik reaksiyonlar oldukça değişik immunokimyasal ve hücrenel mekanizmalarla ortaya çıkmaktadırlar. Bu reaksiyonların gelişebilmesi için ilacın kendisinin veya metabolitlerinin kendi aralarında ve hasta organizması ile birçok etkileşime girebilmesi gerekebilmektedir. Bu nedenle ilaçların her birine karşı oluşan allerjik reaksiyonlar ilaçlara ve organizmaya göre değişmekte ve kompleks bir süreç izleyebilmektedir. Bu yüzden bu bölümde her bir ilaca karşı oluşan allerjik reaksiyonların immunopatolojisini anlatmak pek mümkün değildir. İmmünolojik bir mekanizma ile oluşan ilaç reaksiyonlarında tedavi uygulanan hastada immun yanıtın hazırlandığı bir duyarlılık süresi geçmektedir. Bu immun yanıt ilaca özgül IgA antikorlarının da oluştuğu gösterilmesine rağmen bu antikorların da allerjik reaksiyonlara yol açtığı gösterilememiştir (26).

İlaçların antijenitesi kendi moleküler özelliklerine bağlıdır. Heteroantiser, insülin, sitokinler, pıhtılaşma faktörleri, enzimler ve diğer makromoleküllerin kendileri immun yanıtı başlatacak tam bir antijen özelliğine sahiptirler. Birçok hastada IgE ve IgG yapımını stimüle edebilirler. İnsan proteininde izotipik varyasyonlar varsa veya protein konjenital olarak yoksa insan proteinlerine de karşı duyarlılık gelişebilir. Moleküler ağırlığı 4000 daltonun altında olan maddeler genellikle immunojenik olmadıkları kabul edilmekle beraber düşük molekül ağırlıklı bazı sentetik polipeptitlerin immunojenik yanıtı neden oldukları bulunmuştur. Ancak bu küçük moleküllerin organizmada biyotransformasyona uğrayıp, yoksa hücre membranları ile etkileşime girerek mi immunolojik oldukları tartışmalıdır (26).

İlaçların, ilaç türevlerinin ve metabolitlerin kimyasal aktivitesi

İlaçların çoğu molekül ağırlıkları 1000 daltonun altında olan organik kimyasal maddelerdir. Bunların ilaç allerjilerinde oynadıkları rol in vivo ve in vitro olarak birçok araştırmanın konusu olmuştur. Ancak birçok ilacın ilaç allerjilerine hangi immunokimyasal mekanizmalarla yol açtıkları son yıllarda çözümlenmiştir (27).

Basit kimyasal madde veya haptent ile taşıyıcı molekül arasındaki immunolojik bağın oluşumu haptent immun yanıt oluşturabilmesi için gerekli olduğu öne sürülmüştür. Bu tez halopol-

nitrobenzenler veya polinitrobenzen sülfonatlar gibi çeşitli organik bileşikler kullanılarak deneysel olarak kanıtlanmıştır. Duyarlanma kapasitesi ile protein reaktivitesi arasında iyi bir korelasyon olduğu saptanmıştır. İnsanlarda ilaç allerjisinde kovalent bağlanmanın rol oynadığı penisillin allerjisinde gösterilmiştir (4).

Kural olarak duyarlılık yapma özelliği fazla olan basit kimyasal maddelerin yüksek oranda reaktif oldukları ve in vivo proteinlerle stabil bağ oluşturdıkları gösterilmiştir. Diğer taraftan serum proteinleri ile gevşek bağ oluşturan ve kolaylıkla ayrılabilen kimyasal maddelerin duyarlılık oluşturma potansiyelleri düşüktür (26).

İn vitro proteinlerle bağlanmayan kimyasalların in vivo ilaç allerjisine yol açmaları bu kimyasal aktif türevlerine dönmelerinin sonucudur. Örneğin penisillinler in vivo verildikten sonra yüksek oranda reaktif oksazolun gruplu penisillenik asit türevlerine dönmektedirler. Son yıllarda ilaç metabolitlerinin sorumlu oldukları allerjenik ilaç reaksiyonları artmaktadır (28,29).

İlaç allerjik reaksiyonlarının immunopatolojik sınıflandırılması

Klasik ani hipersensitivite, sitotoksik, immunkompleks ve kontakt duyarlılık gibi reaksiyonlar antijen olarak etki eden ilaçlar tarafından oluşturulabilir. Bazı farmakolojik ajanlar da direkt olarak immün efektör sistemi aktive edebilir. İlaç allerjilerinin immunopatolojik sınıflandırılması Tablo 4'de gösterilmiştir (26).

Tablo-4: İlaç allerjik reaksiyonlarının sınıflandırılması

Tip I Ani hipersensitivite (IgE aracılıklı)	Anafilaksi, ürtiker, anjioödem, bazı ekzantemler, bronkospazm
Tip II Sitotoksik reaksiyonlar (IgG ve IgM aracılıklı)	Sitopeniler, bazı vaskülitler, bazı organların inflamasyonu
Tip III İmmunkompleks reaksiyonları	Serum hastalığı, bazı vaskülitler
Tip IV Lenfosit aracılıklı reaksiyonlar	Kontakt duyarlılık, bazı ekzantemler ve organ inflamasyonları

Tip I- Ani tip aşırı duyarlılık (IgE aracılıklı)

IgE yolu ile olan ani tip allerjik reaksiyonların başlayabilmesi için antikorun bağlanma yerlerine pasif olarak bağlanabilen multivalan antijenler gereklidir. Anafilaktik reaksiyonlarda mast hücre membranına bağlanan homositotropik IgE antikorları ile antijenler arasında en azından bivalan köprülenmenin olması gereklidir. Diğer taraftan univalan haptentlerle anafilaktik reaksiyonların başlaması bir istisnadır. Univalan haptentlerle reaksiyonlar muhtemelen in vivo haptentin özgül olmayan agregasyonu veya multivalan antijen sağlayan hücre membranlarına bağlanması sonucudur (26).

Teorik olarak duyarlı insanlarda in vivo klinik anafilaktik reaksiyonlar başlatan ilaçlar ancak yüksek oranda protein reaktivitesine sahip olurlarsa ve kısa sürede multivalan haptent taşıyıcı protein bileşimi oluştururlarsa bu işi başarabilirler. Antikorlarla etkin köprülenme aşırı miktarda multivalan bileşim gerekirken, anafilaktik reaksiyonun başlaması için yüksek derecede kimyasal reaktivite gerekmektedir. Bu gereksinme karşılanırsa bile nadiren konjuge olmamış ilaç aşırı miktarda bulunabilir ve antikor bağlamaya uygun bölgelerle yarışa girebilir. Bu nedenle deri testinin erken tip reaksiyonu konjuge olmayan kimyasallarla hasta duyarlı olsa bile negatif olabilir (4). Bazı olgularda ilaç dimerize veya polimerize olabiliyorsa protein taşıyıcısı ile konjugasyon gerçekleşmeden de immün reaksiyonu başlatan antijen oluşabilir, Penisillin solüsyonlarında dimer ve polimerlerin birikmesi penisillinlere karşı anafilaktik reaksiyonların ortaya çıkmasında rol oynayabilir.

IgG ve IgM yolu ile olan reaksiyonlar

Bivalan antijenler reaksiyonların oluşmasında yeterli iken, immün kompleks yolu ile ve kompleman sisteminin aktivasyonu ile olan reaksiyonlar için üç boyutlu, çok molekülü antijen-antikor yunağının oluşması gereklidir. İlaçlara karşı oluşan immün kompleks reaksiyonları ancak trivaan antijenlerle başlatılabilir ve bu nedenle ilaç allerjilerinde çok nadir görülür (4,27).

IgG ve IgM antikorları ilaç uygulanan hastalarda daha sık oluşmasına rağmen, bu antikorlar yolu ile oluşan reaksiyonlar nadir görülmektedir. Yüksek doz beta-laktam antibiyotiklerle tedavi edilen hastaların büyük bir kısmında belirgin IgG yapımı gözlenmesine rağmen, klinik olarak reaksiyonlar nadir oluşmaktadır. Bu daha çok patojen immün komplekslerin oluşumu için gerekli olan multivalan ilaç taşıyıcı bileşimlerin uygun olmasına bağlıdır (30).

İlaç türevli antijenik determinantlar eritrositler, granulositler ve trombositler gibi hücrelerin membranını bağlanırsa sonuç değişik olabilir. Bu durumda IgG ve IgM antikorları ile direkt veya makrofajları antikor yüklü hücrelere fagositoz için yönlendirerek indirekt olarak sitotoksik etki ortaya çıkabilir (4).

Hücre yoluyla reaksiyonlar

İn vivo bileşim oluşturan basit kimyasallarla T lenfositleri duyarlandığı zaman gecikmiş tip allerjik reaksiyonlar oluşabilir. Gecikmiş tip reaksiyonu başlatan bileşimler haptan veya taşıyıcının kimyasal yapısına benzemeli, ancak ani tip duyarlılığı başlatmayacak yapıda olmalıdır. Yani tanımlanan değil, T hücre reseptörleri için tamamlayıcı olmalıdır (4).

Gecikmiş tip reaksiyonların özelliği olan mononükleer infiltrasyon inflamatuvar mediyatörlerin sentez ve salınması sonucu olmaktadır. Yapılan çalışmalarda in vitro olarak ilaca duyarlı T lenfositlerinin bu stimülasyonu ancak üzerinde antijenik determinant bulunan canlı hücreler, tercihen de monositlerle temas sonucu aldıkları gösterilmiştir. Konjuge aminoasit bileşimleri kesinlikle duyarlı lenfositleri proliferasyonunu engellemekte ve lenfokin salgılatmamaktadırlar: Lenfokinler başlatılan gecikmiş tip reaksiyonlarda monositler ve infiltrat bazofilleri tutan antikora bağlı reaksiyonlar kadar infiltrat olan B lenfositler tarafından oluşturulan sekonder antikor cevabının reaksiyonun daha sonraki devrelerinde inflamasyona katkıda bulunurlar (4,31).

İLAÇ ALLEJİLERİNİN NEDEN OLDUĞU KLİNİK TABLOLAR

İlaç allerjik reaksiyonları çeşitli organları ve sistemleri tutarak değişik klinik tablolara neden olabilirler. Bu klinik tabloların bazıları başka allerjenlerce veya immünolojik olmayan yollarla da oluşabilir. Tablo 5'de ilaç allerjik reaksiyonlarının tuttukları sistemler ve organlarda oluşturdukları klinik tablolara göre sınıflandırılmaları verilmiştir. Ayrıca Tablo 6, 7, 8, 9, 10 ve 11'de bu klinik tablolara neden olan ilaçların bazıları belirtilmiştir.

Anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonlar

İlaçlar anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonların en başta gelen nedenleridir. İlaça bağlı anafilaksinin görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Bir çalışmada ilaç alan hastalarda %0.07 oranında anafilaksi çıkmış, 11526 hastadan ancak biri anafilaksi sonucu ölmüştür (32). Fatal olmayan penisillin anafilaksisi %0.7-10 arasında değişirken, penisilline bağlı fatal anafilaksi sıklığı %0.002 bulunmuştur (4).

İlaça bağlı anafilaksi en sık penisillin ve türevlerine bağlı gelişirken, sıra ile diğer antibiyotikler, rادیokontrast maddeler, plazma genişleticileri, aspirin ve diğer steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar, polipeptid hormonlar (insülin, paratiroid hormon, adrenokortikotropik hormon), aşılarda allerjik hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan ekstraktlar anafilaksi veya anafilaktoid reaksiyona neden olabilir (3,4).

Tablo-5: İlaç allerjilerinin oluşturduğu klinik tablolar (4)

Jeneralize veya multisistem tutulumu
Anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonlar
Serum hastalığı ve benzeri reaksiyonlar
İlaç ateşi
İlacı bağı otoimmünite
SLE ve benzeyen reaksiyonlar
Diğerleri
Vaskülitler
Öncelikle bir organ sistemini tutan reaksiyonlar
Dermatolojik belirtiler
Respiratuvar belirtiler
Rinit
Bronşiyal astma
Akut infiltratif reaksiyonlar
Hipersensitivite pnömonisi veya ekstresek alveolitis
Eosinofili ile giden pulmoner infiltrasyon
Nitrofurantoin reaksiyonları
Diğerleri
Kronik fibrotik reaksiyonlar
Diğerleri
Hematolojik belirtiler
Eosinofili
İmmunositopeniler
Trombositopeni
Hemolitik anemi
Agranulositozis
Hepatik belirtiler
Kolestaz
Hepatosellüler hasar
Granulomalar
Renal belirtiler
Glomerulonefritler
Nefrotik sendrom
Akut interstisyel nefrit
Lenfoid dokuyu tutan reaksiyonlar
Lenfadenopati
Enfeksiyöz mononükleozis benzeri sendrom
Kardiyak belirtiler
Nörolojik belirtiler

Tablo-6: Jeneralize ve multisistem tutulum (2)

Anafilaksi veya anafilaktoid reaksiyonlar	Penisilinler ve diğer antibiyotikler, radiokontrast maddeler, plazma genişleticileri, aspirin ve steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar, hayvan türevli antisera, aşılarda, allerjen ekstraktları, kan ve kan ürünleri, polipeptit hormonlar (insülin, parathormon), lokal anestezipler
Serum hastalığı	Hayvan kökenli antisera, tiazid türü diüretikler,
İlaç ateşi	Allopurinol, beta-laktam antibiyotikler, barbitüratlar
Vaskülitler (sistemik)	Hidralazin, prokainamid, penisillamin
Lenfadenopati	Fenitoin

Tablo-7: Deri lezyonları (2)

Kaşınma, ürtiker, anjiödem, makulopapüler raş	İlaçların çoğu
Toksik epidermal nekrolizis	Sülfonamidler, fenitoin, karbamazepin, fenilbutazon, benoksaprofen, allopurinol vd.
Kontakt dermatit	Etilendiamin antibiyotikler
Fiks ilaç erüpsiyonu	Metronidazol, penisilinler

Tablo-8: Akciğer belirtiler (2)

İnversüzyel/alveoler pnömoni	Aminodaron, kemoteropötik ajanlar bazıları, altın tuzları, nitrofurantoin, salazoprin vd.
Bronkospazm	Aspirin ve steroid olmayan başka antiinflamatuar ilaçlar, beta-blokörler, kokain, hidrokortizon, IL-2, nitrofurantoin, pentamidin, vinblastin vd.

Tablo-9: Hematolojik belirtiler (2)

İmmün hemolitik anemi	Eritrositler tarafından immün komplekslerin adsorbsiyonu (quinidin, quinine, PAS, fenasetin, sülfonamidler, insülin, rifampin) Eritrositlerin ilacı adsorbsiyonu (penisilinler, sefalosporinler) İlaç tarafından eritrosit membranının değiştirilmesi (sefalosporinler) Otoantikörlerin indüksiyonu (α -metil DOPA, L-DOPA, mefanamik asit)
Trombositopeni	İmmün kompleks tipi İlaç adsorbsiyonu tipi Otoimmün tipi Furosemid, altın tuzları, heparin, quinine, quinidine, sülfonamidler, tiazidler vd.
Nötropeni	Toksik etki Doğuştan metabolizma bozuklukları İmmün mekanizma (yüksek dozda penisillin, diğer beta laktamlar)
Agranülositoz (fenilbutazon, indometazin, dipron)	
Aplastik anemi (fenilbutazon, indometazin, oksafenilbutazon, sülfonamidler)	

Tablo-10: Hepatik belirtiler (2)

Çoğu ilaçlar sitotoksik veya kolestatik etki ile akut ve kronik hepatit oluşturabilir	Halotan, karbamazepin, trimetoprim sulfometaksazol
Hepatik fonksiyonlar normal veya bozulmuş olabilir	Disulfiram, valproat, nomifensin, klorpromazin, sulfasalazin, altın tuzları, parasetamol

Tablo-11: Renal belirtiler (2)

İnterstisiyel nefrit	Simetidin, metisillin
Nefrotik sendrom	Kaptopril, altın tuzları, D-penisillamin

Tablo-12: Kardiyak belirtiler (2)

Eosinofilik miyokardit	α -metil dopa sülfonamidler
------------------------	---------------------------------------

Belirtiler büyük bir olasılıkla ilacın alımından sonra ilk 30 dakika içinde başlar. Genellikle belirtiler ne kadar erken başlarsa, o kadar şiddetli seyreder. Şiddetli belirtilerle başlayan klinik tablo da o kadar uzun sürer (4).

Klinik belirtiler çok geniş spektrumda ve şiddette seyredebilir. Klinik tablo deride hafif ürtikerden, ilacın uygulanmasını takiben hipotansiyon ve solunum yetmezliğinden ölüme kadar çok değişik spektrumda ve şiddette seyredebilir. Ayrıca alınan ilaca bağlı da klinik tablo değişik olabilir. Aspirin ve diğer steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar sıklıkla solunum yolunu tutup, bol burun akıntısına neden olurken, IgA'ya ve kan ürünlerine karşı gelişen anafilaksi de ise ateş, terleme ve sırt ağrısı görülür (3,4).

Hastalarda genel olarak deride ürtiker ve anjiyoödem, kaşıntı, jeneralize eritem; solunum sisteminde rinit, burun ve damakta kaşıntı, bronkospazm, siyanoz, laringiyal ödem ve solunum durması; kardiyovasküler sistemde taşikardi, aritmiler, hipotansiyon ve şok; santral sinir sisteminde konvülsiyonlar, serebral hipoksi ve inkontinans; kusma, karın ağrısı ve ishal görülebilir (3,4).

Bu reaksiyonların bir kısmı beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi ilacın hapten olması, bazı ilaçların da direkt antijen olarak davranarak IgE aracılığı ile mast hücrelerinden degranülasyonla, yani Tip I reaksiyonla ortaya çıkar. Anafilaktoid terimi ise anafilaksi ile aynı klinik tabloyla, ancak mast ve bazofil hücrelerinden immünolojik olmayan yollardan mediatör salınması ile ortaya çıkan tablo için kullanılır. Neden olan ilaçlar arasında opiatlar, vankomisin, polimiksin B, dekstranlar, iyotlu kontrast maddeler sayılabilir (3).

Serum hastalığı ve benzeri reaksiyonlar

Serum hastalığı heterolog serum (genellikle at) uygulanmasını takiben 1-2 hafta içinde gelişen ateş, artralji, deri döküntüleri, lenfadenopati, nötropeni ve nadiren glomerulonefrit ile karakterize bir hastalıktır. Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar ise protein olmayan ilaçların uygulanmasından sonra gelişen, serum hastalığından ayırt edilemeyen klinik tablolardır (3).

Etkili aşılardan ve özgül human antitoksinlerinin geliştirilmesi ile serum hastalığı daha nadir görülmeye başlamıştır. Heterolog serum gerekirse serum serum hastalığının ortaya çıkma oranı uygulanan serum miktarı ile artar. 100 ml at serumu verilen hastalarda %90, 10 ml at serumu verilenlerde ise %2-5 oranında serum hastalığı ortaya çıkarmaktadır (33).

Halen heterolog serum yılan ve örümcek zehirlenmelerinde, botulizm, gazlı gangrende, difteri ve kuduzda kullanılmaktadır. Son yıllarda kullanılan at antilenfosit ve antitimosit globulin-

ler de serum hastalığına yol açmaktadır. Aşılar, arı venomları ve streptokinaz serum hastalığının diğer nedenleridir (4).

Protein olmayan ilaçlar serum hastalığı benzeri reaksiyonların en sık nedenleridir. Bunlar arasında penisilinler, sefalosporinler (özellikle sefaklor), sülfonamidler, streptomisin, fenilbutazon, tiourasil, propranol, metronidazol, aminosalisilik asit ve hidantoinler sayılabilir (4). Serum hastalığı ilacın alınımından sonra 6-21 gün içinde (genellikle 7-14 gün) gelişir. Latent dönem duyarlanma için geçen süredir. Başlangıç semptomları kaşıntı, eritem ve şişme (tanı koymada önemli) ile başlar. Deri döküntüleri hastaların %90'ında oluşur ve en erken belirtidir. Ürtiker ve anjiödem en sık rastlanan deri döküntüsü olmakla beraber, iğne ucu şeklinde, purpurik veya eritema multiforme şeklinde olabilir. Deri döküntüleri genellikle kaşıntılıdır (3,4).

Ateş hastalığın çok şiddetli seyrettiği vakalarda bile hafif veya orta derecede yüksektir (3,4,33). Eklem bulguları hastaların %50'sinde görülür. Artralji, periartiküler şişme, ve inflamatuvar eklem effüzyonu olabilir. Çoklu eklem tutulması olur ve genellikle dizler, dirsekler, el bilekleri gibi büyük eklemler tutulduğu gibi; el ve ayakların küçük eklemlerinde de tutulum olabilir (3,4,33).

Enjeksiyon bölgesinin direne olduğu regional bölgede hassas lenfadenopatilere ek olarak nadiren jeneralize lenfadenopati ve splenomegali olabilir (4).

Jeneralize ödem, kilo kaybı, karın ağrısı, bulantı ve kusma, ishal nadir görülen semptomlardır. Klinik tablo birkaç günde hafif bulgularla seyredip sonlanabilirken, haftalarca süren şiddetli bir seyir görülebilir (4).

Daha şiddetli klinik belirtiler nadiren görülür. Bunlardan en sık görüleni brakial pleksusu tutan periferik nöropatidir. Kranial sinirler nadiren tutulabilir. Guillain-Barre sendromuna benzer bir olgu bildirilmiştir (4).

Serum hastalığı ve benzeri reaksiyon tanısı konulmadan önce semptomları genellikle immün kompleksler aracılığı ile olan hepatit B, rubella ve enfeksiyöz mononükleozis gibi hastalıkların bu hastalığı taklit edebilecekleri akıldan çıkarılmamalıdır.

Laboratuvar testleri özgül olmadığı için tanıda pek yardımcı değildir.

İlaç ateşi

Birçok ilaç vücut ısısını, birlikte başka klinik belirtilerle veya bu belirtiler olmaksızın yükseltebilir. Bu yükselme ilacın termoregülasyonda direkt farmakolojik etkisi ile, idiosinkratik bir cevap sonucu, lokal uygulamanın bir komplikasyonu olarak veya immünolojik mekanizmalarla olabilir.

İlacın farmakolojik etkisi ateşe neden olabilir. Bazı spiroketal hastalıklarda antibiyotik tedavisi ile ölen mikroorganizmalardan çıkan endotoksinler ateşe neden olurken (Jarisch Herxheimer reaksiyonu), kanser tedavinde neoplastik hücrelerin ölmesi ile salınan pirojenler de ateşi yükseltebilir (4,35).

Ateşin ilaç allerjileri ile birlikte olabileceği uzun yıllardır bilinmektedir. Beraberinde deri döküntüsü, eosinofili gibi allerjik belirtiler olursa immünolojik bir mekanizma düşünülmelidir.

Allerjik ateşin ilk tarifini 1896 yılında Sdasshon tarafından kontakt dermatitli, etken maddeden küçük bir miktar yutup, daha sonra ateş ve jeneralize eritraderma gelişen bir hastada tanımlanmıştır (3). Allerjik ateş ilaçla gelişen bir vaskülitin bir parçası olabileceği gibi, ilaçla gelişen hepatitin ilk belirtisi olabilir. Allerjik ateş tek başına olduğu zaman febril hastalıkla giden diğer semptomlar olmayabilir. Neden olan ilaç kesildikten sonra genellikle ateş 48 saat içinde düşer. Ancak fenitoin kesildikten sonra neden olduğu ateş günlerce devam edebilir.

Tablo 13'de diğer allerjik belirtiler olmadan yüksek ateşe yol açan ilaçlar liste halinde verilmiştir (3).

Genelde ilaca bağlı ateş diğer nedenler ekarte edildikten sonra düşünülmelidir ve erken tanı konulmalıdır. Tanı konulmazsa hasta gereksiz birçok tanı yöntemleri ve yanlış tedavilerle oyalandığı gibi, reaksiyon çok daha jeneralize hale gelerek arterit ve fokal nekrozla miyokard, akciğer ve karaciğer gibi organlarda doku hasarına yol açabilir (36).

Kural olarak ateşe yol açan ilaç hemen kesilir ve sistemik belirtiler çok şiddetli ise sistemik kortikosteroidler başlanabilir (3).

Tablo-13: Allerjik diğer belirtiler olmadan ateşe yol açabilen ilaçlar

Antimikrobiyal ilaçlar	Diğer ilaçlar
Sefalosporinler	Allopurinol
Kloramfenikol	Antitimosit globulin
Eritromisin	Kan ürünleri
Griseofulvin	Karbamazepin
İsoniazid	Heparin
Kanamisin	Hidralizin
Penisillinler	Hidroksiüre
Pirazinamid	İyot bileşikleri
Quinin	Metildopa
Sulfonamidler	Fenobarbital
Trimetoprim	Fenitoin
Vankomisin	Pnömonokokal aşısı
	Prokainamid

İlaça bağlı sistemik lupus eritematosus (SLE)

İlaçlara bağlı SLE geliştiği bildirilen ilk vaka 1953 yılında hipertansiyon nedeni ile hidralazin alan bir hastadır. 1962 yılında ise prokainamid alımına bağlı bir SLE vakası bildirilmiştir. Hastaların büyük bir kısmı prokainamid ve hidralazin alırken; isoniazid, metildopa, klorpromazin ve kinidin alan hastalarda da daha sonra SLE geliştiği bildirilmiştir. Muhtemelen SLE geliştiren ilaçlar arasında da antikonvülsanlar, antitiroidal ilaçlar, penisilamin, sülfasalazin, beta-blokorler ve lityum sayılabilir (3,4,37)

En sık rastlanan semptomlar halsizlik, ateş, deri döküntüsü, artrit ve plevral ağrıdır. Ayrıca perikardit, adenopati ve hepatosplenomegali bazı hastalarda görülebilir (3).

Hastaların çoğunluğunda hafif anemi ve lökopeni gelişebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı artmıştır. Lupus hücre preparatı pozitifdir ve antinükleer antikor (ANA) pozitif olabilir. Gerçek SLE'nin aksine santral sinir sistemi ve renal tutulum nadirdir. Serum kompleman düzeyi normal olabilir ve çift sarmallı DNA'ya karşı antikor negatifdir (3).

Tedavi uzadıkça ANA pozitifliği ve çıkan semptomların şiddeti artar. Neden olan ilacın kesilmesi ile semptomlar birkaç hafta içinde azalarak kaybolur. Ancak ANA pozitifliği aylarca, yıllarca devam edebilir. İnatçı hafif semptomlar salisilatlar ve diğer antiinflamatuvar ilaçlarla kontrol altına alınabilir (3).

Penisillaminin SLE'a ek olarak birçok immun kompleks hastalığına yol açtığı bilinmektedir. Bunlar arasında dermatomiyozitis, polimiyozitis, Goodpasture sendromu, hipersensitivite pnömonisi, immunositopeniler, membranöz glomerulonefritler, miyastenia gravis ve pemfigus sayılabilir (3,38).

Vaskülitler

Vaskülit kan damarlarının inflamasyonu ve nekrozu ile karakterize bir tablodur. Deri kan damarlarından zengin olduğu için vaskülitlerden etkilenen organların başında gelir. Deriyi tutan vaskülitlerin önemli bir kısmından ilaçlar sorumludur. İlaçlara bağlı vaskülitte sistemik tutulum nadir görülür (4,39).

Klasik lezyon palpe edilebilen, keskin sınırlı, purpurik lezyonlardır. Renk parlak, kırmızı, mor olabilir. Simetrik dağılım görülür. Bacaklar, kalçalar, dizler ve nadiren ön kol ve bileklerde lezyonlar görülür. Hastaların %30'u asemptomatiktir. Ağrı veya yanma hissi, nadiren kaşıntı olabilir. Lezyonlar hemorajik vesiküller veya büllöz safhaya kadar ilerleyerek nodüler veya plak tarzı bir lezyonla sonlanabilir. Genellikle iyileşmenin sonunda sekel kalmaz (4).

Laboratuvar bulgular tanıda yardımcı değildir. Eosinofili alabilir. Kompleman düzeyi normaldir. Deri biyopsisinde nekrozla sonuçlanan damar duvarlarında nötrofilik infiltrasyon, çevresinde ve içinde lökositoklasis görülür. Buna **Lökositoklastik vaskülit** denir Ancak birçok hastalık bu tabloyu oluşturmaktadır (40).

Vaskülit yapan ilaçlar arasında penisillin, sülfonamidler, tiourasil, hidantoinler, iyot bileşikleri ve allopurinol sayılabilir (4). Böbrek yetmezliği olan hastalarda allopurinol ile birlikte tiazid tedavisi ateş, döküntü, hepatosellüler hasar, renal yetmezlik, lökositoz ve eosinofili ile karakterize sistemik allerjik vaskülit gelişebilir. Mortalite yaklaşık %25'tir (41).

Genel olarak ilaçla gelişen vaskülitin prognozu iyidir ve etken olan ilacın kesilmesi genellikle tedavide yeterlidir. İlacın kesilmesine rağmen klinik belirtiler devam ederse steroid uygulanması düşünülebilir (4).

İlaça bağlı deri lezyonları

İlaça bağlı deri lezyonları Tablo 14'de belirtilmiştir. İlaç allerjilerinin en çok belirtisi olduğu organ deridir. İlaça bağlı deri döküntüleri ilaç ters reaksiyonları arasında en sık görülenidir ve hastanede herhangi bir nedenle yatan hastaların %2-3'ünde görülür (4).

Eksantematöz lezyonlar deri lezyonlarının en sık olanıdır. Bütün deri reaksiyonlarının %45'ini oluşturur. Diğer sık görülen deri lezyonları %24 ürtiker, %10 fiks ilaç erüpsiyonu, %5 eritema multiforme, %4 ekfoliyatif dermatit, %3 fotosensitivite, %3 Stevens-Johnson sendromu, %2 toksik epidermal nekrolizis, %2 purpura ve %0,4 vaskülitir (42).

Ekzantematöz deri döküntüsü

En sık karşılaşılan ilaç reaksiyonlarından biridir. Yapılan bir çalışmada %45 oranında rastlandığı bulunmuştur. Döküntülerin başlangıcı genellikle tedavinin sonuna doğrudur ve enfeksiyöz hastalık döküntülerinden ayırt edilmezler. Reaksiyonlar T hücre aracılıklı, allerjik oldukları düşünülmektedir. Ancak kesin kanıt bulunamamıştır. Hasta ilacı tekrar aldığı zaman döküntü tekrar oluşur. İlaç allerjisini destekleyecek veya olmadığını gösterecek bir laboratuvar testi yoktur. En sık neden olan ilaçlar arasında ampisillin, aminoglikozidler, barbituratlar, benzodiazepinler, altın tuzları, fenitoin ve sulfonamidler sayılabilir (4).

Ekzantematöz döküntüler oluşur, neden olan ilaca devam edilirse sonuç değişik olabilir. Bazen ilaç devam edilmesine rağmen tolerans gelişerek döküntü kaybolur. Bazen de döküntü daha da şiddetlenerek, fatal seyredebilir. Ekfoliyatif dermatit ve şiddetli büllöz reaksiyonlar gelişebilir (3).

Ürtiker ve/veya anjioödem

Akut ürtiker ve/veya anjioödem ilaç allerjik reaksiyonlarında tek başına oluşabileceği gibi anafaksi ve serum hastalığının bir parçası olarak da ortaya çıkabilir. Sık rastlanan tablolardır. Lezyonlar allerjik hastanın ilacı almasından genellikle hemen sonra oluşur ve ilacın kesilmesinden hemen sonra kaybolur. Kronik ürtiker (6 hafta veya daha uzun süren) ilacın kesilmesini takiben nadiren kaybolur (3).

Tablo-14: İlaça bağlı deri döküntüleri

En sık	Ekzantematöz deri döküntüleri (%46) Ürtiker ve anjioödem (%23) Dermografizm Kontakt ürtiker Kontakt dermatit Allerjik ekzematöz kontakt dermatit Sistemik ekzematöz kontakt dermatit
Nadiren	Fiks erüpsiyonu (%10) Eritema multiforme benzeri döküntüler (%5,4) Stevens-Johnson Sendromu Eksfoliyatif dermatit (%3.7) Fotosensitivite (%2.5)
Çok nadir	Purpurik erüpsiyonlar (%1,5) Vaskülitler Toksik epidermal nekrolizis Eritema nodosum

Tablo-15: Sık kullanılan, deride döküntü yapmayan veya çok nadir yapan ilaçlar

Asetaminofen	Lityum
Adrenerjik ilaçlar	Lokal anestezipler
Androjen	Meperidin
Antiasitler	Morfin
Antihistaminikler	Nistatin
Aspirin	Paraldehit
Atropin	Pentazosin
Bromokriptin	Prednizolon
Klomifen	Progesteron
Kodein	Spirolonakton
Digoksin-digitoksin	Tetrasiklin
Emülsiyonlu laktasifler	Teofilin
Östrojenler	Tiroid hormonları
Ganglion bloke edici ilaçlar	Tubokurarin
Glukokortikoidler	Vitaminler
Hidroklortiazid	Varfarin

Penisillin, insülin ve heterolog serumlara bağlı ürtikerde deri testleri tanıda yardımcı olabilir (3,4). Ürtiker immun olmayan mekanizmalarla da oluşabilir. Bunlar kompleman sistemin aktivasyonu veya mast ve bazofillerin direkt uyarımı ile gelişebilir. Opiatlar, dekstran, polimiksin ve radiokontrast ilaçlar bu hücreleri direkt aktive edebilir (3,4)

Allerjik kontakt dermatit

Kontakt dermatit deriye topikal olarak uygulanan ilaçlarla gelişir. T lenfosit aracılıklı hipersensitivite için güzel bir örnektir. Topikal uygulamadan sonra ilaç topikal olarak (allerjik ekzematöz kontakt tip dermatit) veya sistemik alınır (sistemik ekzematöz kontakt tip dermatit) uygulanırsa lezyonlar tekrarlar. İlaça bağlı allerjik kontakt dermatitte ilk başta duyarlılığın oluşması 5-7 gün süre alırken, daha sonraki temaslarda lezyonlar 24 saat içinde çıkabilir (43).

Lezyonlar kaşıntılı, eritematöz, vesiküler, makülopapul döküntülerdir. Kronikleşirlerse deride kalınlaşma ve likenifikasyon gelişir (43,44).

Son yıllarda ilaçların topikal uygulanmasının azalması ile daha az görülmektedirler. Tanı yama testleri ile konur. Tedavide neden olan ilacın lokal veya sistemik uygulanmasından kaçınılır. Allerjik dermatite yol açan ilaçlar Tablo 16'da belirtilmiştir (3).

Tablo-16: Allerjik kontakt dermatite neden olan ilaçlar

Mesleksel temas	Tedavide
Ampisillin	Antihistaminik ilaçlar
Benzalkonyum klorür	Benzokain
Klorpromazin	Etilendiamin
Gluteraldehit	Fluorurasil
Heksaklorofen	Formaldehit
Lokal anestezikler	Glukokortikoidler
Opiatlar	Hidroksikinolinler
Penisillin	İdoksüridin
Fenotiazin	Lanolin
Streptomisin	Neomisin
Timerosal	Parabenler
	Paraaminobenzoik asit
	Propilen glikol
	Sülfonamidler
	Tedavide kullanılan boyalar

Fiks ilaç erüpsiyonu

Fiks ilaç erüpsiyonu diğer deri allerjik reaksiyonlarının aksine ilaç allerjisini göstermede patognomoniktir. Fiks ilaç erüpsiyonu teriminin kullanılmasının nedeni ilacın sonraki alımlarında daha önceki lezyon bölgesi veya bölgelerinde tekrarlamasıdır. Nadiren lezyon antijenik olarak benzeyen veya hiçbir ilgisi olmayan maddelerle de tekrarlayabilir (4,45). Karakteristik olarak lezyon, sınırlan keskin, değişik büyüklükte, yuvarlak veya oval, değişik çaplarda olabilir. Önce ödem şeklinde başlar. Daha sonra rengi koyulaşarak kırmızı, mor hale gelir ve deriden hafif kabarıkır. Zamanla rengi kahverengine döner. Nadiren lezyonlar ekzematöz, ürtikeriyal, vesikülobülloz, hemorajik veya noduler olabilir. Lezyonlar bazen kaşıntılı ve hafif ağrılıdır. İlacın kesilmesinden sonra lezyon genellikle 2-3 hafta içinde hafif deskuamasyon ve reziduel bir hiperpigmentasyon bırakarak iyileşir (4,46).

Fiks ilaç erüpsiyonuna neden olan ilaçlar arasında fenol fitalein, analjezik antipiretikler, barbitüratlar, penisillinler, sülfonamidler, tetrasiklin, fenilbutazon, altın tuzları ve kinidindir (4,46).

Patogenezi bilinmemektedir. İlaç kesildikten sonra genellikle başka tedaviye gerek görülmez. Nadiren lokal veya sistemik steroid uygulanması gerekebilir (46).

Eritema multiforme

Eritema multiforme lezyonları tipik olarak eritematöz veya pembe papul ve makul şeklinde başlar. Daha sonra papüller büyür ve birbirleri ile birleşerek polisiklik veya arkuat konfigürasyonlar oluştururlar. Santral kısımlarında düzleme lezyonlara annuler bir görünüş verir. Renk ve morfolojik değişikliklerin oluşturduğu konsentrik şekillere hedef (target) görünümü adı verilir. Bu görünüm tanı için patognomoniktir. Lezyonlar tipik olarak ekstremitelerin fleksör yüzünde, el ayalarında ve ayak tabanlarında simetrik olarak yayılmışlardır. Gövdede lezyonların çıkması daha sonra olur ve saçlı deride genellikle tutulum olmaz (4,47).

Eritema multiforme erüpsiyonları ilaç alımının yanında enfeksiyonlar (H. simplex ve mikoplazma), kollagen doku hastalıkları, malignansiler, radyoterapiden sonra veya hiçbir neden olmadan çıkabilir (48).

Eritema multiformenin şiddetli şekline Stevens-Johnson sendromu denir. Daha toksik bir tablodur. Mukozal tutulum ön plandadır. Hemorajik vesiküller ve büller veya jeneralize eritema deride hakim olan lezyonlardır. Oral lezyonlar derinleşerek ülserleşir. Bütün bukkal ve labial mukozayı tutabilir. Dudak sınırlarında bu sendrom için tipik seroanjinöz akıntılı ve kabuklu lezyonlar oluşur. Hastaların %95'inden fazlasında pürülan konjunktivit ve palpebral ädem görülür. Anogenital ve nazal mukoz membran tutulumu nadirdir. Hastalık 2-7 hafta arasında sürer ve mortalite oranı %20'dir. Sepsis, sıvı ve elektrolit kaybı, kardiyak yetmezlik en başta gelen ölüm nedenleridir (4).

Stevens-Johnson sendromunu takiben ciddi komplikasyonlar gelişebilir, Keratitis sikka, korneal erozyonlar, uveitis ve global perforasyon gibi göz komplikasyonları olabilir. Kalıcı görme kaybı %10 hastada görülür. Trakeabronşiyal ve oesofajiyal mukozalarda tutulum sonucu darlık gelişebilir. Akciğer tutulumu atipik pnömoni gibidir (4).

Stevens-Johnson sendromuna neden olan ilaçlar arasında sülfonamidler, penisillinler, fenotiazinler ve fenilbutazon. Daha nadir olarak glukagon, proksikam, kaptopril, allopurinol, tetrasiklin, griseofulvin ve minoksilin sayılabilir (4).

Tedavide hasta hastaneye yatırılmalı, semptomlara göre destekleyici yaklaşımlarda bulunmalıdır. Yüksek dozda kortikosteroid tedavisinin etkinliği halen tartışmalıdır (4).

Eksfoliyatif dermatit

Eksfoliyatif dermatit ciddi, hayatı tehdit ederek yaygınlaşan eritem ve sıvı kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Saçlar ve tırnaklar dahi dökülebilir. Ateş, titreme ve halsizlik sıklıkla görülür. Büyük miktarda ekstrarenal sıvı kaybı vardır. Sekonder enfeksiyon sıklıkla oluşur ve nadiren glomerulonefrit oluşabilir. Yaşlı ve düşkün hastalar eksitus olabilir (3,49).

Eksfoliyatif dermatit daha önce olan bir deri hastalığının (psoriasis, seboroik dermatit, atopik dermatit ve kontakt dermatit), lenfoma, lösemiler ve diğer malignansilerin komplikasyonları olarak gelişebildiği gibi ilaçlara reaksiyon olarak da gelişebilir. Zaman zaman predispoze neden bilinmeyebilir (3,4).

Yaklaşık olarak vakaların %10'nunda ilaçların etkisi olduğu bilinmektedir. Etkin olan ilaçlar arasında fenitoin, penisillinler, altın tuzları, karbamazepin, sülfonamidler, barbitüratlar, fenotiazinler, allopurinol ve fenilbutazon sayılabilir (4).

Hastalığın ekzematöz yapısı nedeni ile hücre aracılıklı bir mekanizmanın patogeneizde rol oynayabileceği düşünülmele beraber halen herhangi bir immünolojik mekanizmanın olduğu kanıtlanamamıştır.

Fotosensitif reaksiyonlar

Fotosensitif reaksiyonlar derinin ultraviyole ışına (2000-4500 Angstrom) maruz kaldığı yerlerde oluşur. Dağılım ışına maruz kalan yüz, kollar, ön kollar ve boyunu tutabilir. Fotosensitif reaksiyonlar fototoksik veya fotoallerjik olabilir. Fototoksik reaksiyonlar immünolojik değildir ve güneş yanığına benzer. Daha önceden ilaçla duyarlılık gelişmesine, ilaç uygulanmasına ve ilaç konsantrasyonuna bağlı değildir. Fotoallerjik reaksiyonlar T hücresine bağlı immünolojik reaksiyonlardır ve ekzematöz dermatite benzer. İlaçla duyarlı hale gelme süresi günlerce, aylarca sürebilir (4). Sistemik fotosensitif ilaçlar Tablo 17'de belirtilmiştir.

Purpurik erüpsiyonlar

Purpurik erüpsiyonlar tek başlarına olduğu gibi eritema multiforme gibi şiddetli erüpsiyonların bir bulgusu olabilir. Purpura ilaç aşın duyarlılığı sonucu trombositopeniye bağlı olabileceği gibi kutanöz vaskülitin bir bulgusu olabilir.

Basit trombositopenik olmayan purpura sülfonamidler, barbitüratlar, altın tuzları, iyot bileşikleri, antihistaminikler ve merprobamat gibi ilaçlarla oluşabilir. Fenilbutazon hem trombositopenik ve hem de trombositopenik olmayan purpura neden olabilir (4).

Lezyonlar simetrikdir. Ayakları, bacakları önce tutar. Daha sonra yukarı doğru yayılır. Baş ve boyun genellikle tutulmaz. Sınırları belirli, kırmızı-kahverengi, basmakla solmayan, sıklıkla kaşıntılı lezyonlardır. Zamanla denmatit kahverengi ve/veya gri renge döner. Pigmentasyon uzun süre kalabilir (4).

Tablo-17: Sistemik fotosensitif ilaçlar (3)

Amiodaron	Naproksen
Azitromisin	Oksaprozin
Karbamazepin	Fenotiazinler
Demoklosisilin	Kuinetazon
Doksisiklin	Sülfonamidler
Altın tuzları	Sülfonilüreler
Linkomisin	Tiazid
Nalidiksik asit	Triamteren

Toksik epidermal nekrolizis (Lyell sendromu)

İlaçlarla oluşan, nadir, oldukça fatal seyreden, deride yaygın büllerle, geniş epidermal nekroz ve derinin eksfoliasyonu ile karakterize klinik bir tablodur. Daha çok erişkinlerde görülür. Neden olan ilaçlar arasında sülfonamidler, karbamazepin, antiinflamatuvar ilaçlar, allopurinol sayılabilir (49).

Toksik epidermal nekrolizis HLA-B 12 antijeni taşıyan hastalarda yüksek oranda görülmektedir (50).

Eritema nödozum

Genellikle bilateral, simetrik, lokal ısının arttığı, hassas, bacakların ön yüzünü tutan subkuten nodüllerdir. Lezyonlar kırmızı, morumsu renkte olabilir. Günlerce, haftalarca sürebilir. Ülsere olmazlar ve genellikle kontüzyonlara benzerler. Sık rastlanan sistemik belirtiler arasında ateş, halsizlik, miyalji ve artralji olabilir. Bu lezyonlar streptokokal enfeksiyonlar, tüberküloz, lepra, derin fungal enfeksiyonlar, lenfgranuloma venerum, sarkoidozis ve ülseratif kolit gibi hastalıklarla beraber olabilir. Eritema nodozuma ilaçların neden olup olmadığı tartışmalıdır. Suçlanan ilaçlar arasında iyot bileşikleri, bromidler, penisillin, sülfonamidler, antipirin, salisilatlar ve oral kontraseptifler sayılabilir (4).

Tedavi genellikle gerekmez. Steroidlerin iyileşmeyi hızlandırdığı gözlenmiştir (4).

TANI

Öykü

İlaç allerjilerinin tanısında ilk ve en önemli adım ayrıntılı ve dikkatli öykü alınmasıdır. Anafilaksi, ürtiker ve bronkospazm gibi ani reaksiyonlar ilaç alınından sonra birinci saat içinde çıkarlar. Ürtiker/anjioödem, bronkospazm veya stridor gibi hızlanmış reaksiyonlar ilaç alınından sonra ilk 3 gün içinde çıkabilir. Sıklıkla mukokutanöz (döküntüler, ekfoliyatif dermatit) veya hematolojik (anemi, trombositopeni, nötropeni) olan geç reaksiyonlar ilaç alınından 3 gün geçtikten sonra veya daha geç ortaya çıkabilir.

Deri testleri

Yeterli çeşitlilikte standartize ekstrakt solüsyonlar olmamasına rağmen deri testleri ilaç allerjilerinin tanısında oldukça kıymetlidir. Epidermal ve intradermal deri testleri negatif ve po-

zitif kontrollerle beraber reaksiyondan 6 hafta sonra yapılabilir. Testler 15 dakika sonra değerlendirilir. Epidermal (prick) test solüsyonu intradermal test solüsyonundan 100 kat daha konsantredir. Epidermal test ilaç solüsyonundan deri üzerine bir damla damlatıldıktan sonra epiderminin bir lanset ile delinmesi ile yapılır. İntradermal deri testi ise 0.01-0.02 ml ilaç solüsyonunun intradermal verilmesi ile yapılır (1,51).

Allerjik deri testleri IgE aracılıklı ilaç allerjilerinin, yani antibiyotiklerle (betalaktamlar, sülfonamidler, trimetoprim, rifampisin), anestezi ilaçları (tiopental, narkotikler, propofol), enzimlerle (kimopapain, streptokinaz), kemoterapik ilaçlar (sisplatin, sitarabin) ve insülin, lateks gibi ilaçlarla oluşan anafilaksi, ürtiker, bronkospazm gibi ani reaksiyonların tanısında kıymetlidir (1).

Yama testleri gecikmiş tip duyarlılığa neden olan ilaçların neden olduğu allerjilerin tanısında yardımcıdır. İlaça bağlı kontakt dermatit, vaskülit ve büllöz erüpsiyonlarda da yardımcı olabilir (1).

Serum özgül IgE düzeyleri

Yıllardır ilaçlara karşı oluşmuş özgül IgE antikorların serumda tayini için çeşitli yöntemler geliştirilmektedir. İlk geliştirilen radioallergosorbent test (RAST)'dir. RAST yöntemi ile penisillin (majör determinant), genel anesteziye kullanılan ilaçlar (MR, tiopental) ve diğerlerine (lateks, kimopapain, protamin, insülin, trimetoprim, etilen oksit, formaldehit) karşı oluşan IgE antikor tayinleri yapılabilmektedir. Ancak yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar alınabilir (1).

Deri testleri ve özgül IgE ölçümlerinin duyarlılık yönünden karşılaştırılması ikisi de aynı şeyi ölçtükleri için yanlıştır. Deri testi in vivo mast hücrelerinin reaktivitesini ölçerken, RAST ile özgül antikorların reaktivitesi ölçülür.

Özgül IgG, IgM ve IgA serum düzeyleri

Vakaların büyük bir kısmında klinik hastalık olmaksızın ilaca immun cevap olmadığından ilaçlara karşı IgG, İGA ve IgM antikorlarının ölçümü klinik olarak yararlı değildir. IgG ve IgM antikorlarının önemli rol oynadığı sitopenilerde (hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni) istisnalar vardır (1).

Hemaglutinasyon ile özgül IgG antikorlarını yüksek seviyede tayin edilmesi dekstran uygulamalarında anafilaktoid reaksiyon için risk faktörüdür. Rifampisine karşı IgG veya IgM antikorları bulunan hastalarda trombositopeni ve sistemik belirtiler (akut renal yetmezlik ve hemoliz) ortaya çıkar. Protamin içeren insülin ile tedavi edilen diabetik hastalarda protamine karşı IgG antikorlarının bulunması protamine karşı anafilaktoid reaksiyon riskini oldukça artırır (1).

Mediatör tayini

Mast hücrelerinden salınan triptaz nötral bir proteazdır. Yarılanma süresi 2 saat olduğu için serumda tayin edilebilir. Şok, vazovagal senkop, hipoglisemi gibi anafilaksinin ayırıcı tanısında önemli olan klinik tablolarda serum seviyesi yükselmediği için serum triptaz düzeyi tayini ayırıcı tanıda kullanılabilir (1).

Metilhistamin histaminin ana metabolitidir ve idrarda RIA ile ölçülebilir. İdrarda 15-20 ng/ml/mmol kreatinin/1 üzerindeki seviyeler mast hücre degranülasyonunu gösterir ve ilaç allerjisine tanı koymada serum triptaz tayini ile birlikte yararlıdır (1,52).

İlaçlara karşı allerjik veya psödoallerjik reaksiyonların tanısında bir başka yol da allerjenlerin veya anti IgE lökositlere temas ettirilerek sulfohidolökotrienlerin (LTC4, LTD4, LTE4) saldırılmasıdır. Hücresele allerjen stimülasyon testi (CAST) adı verilen bu ELISA testi IgE'ye bağlı allerjilerde, histamin ve lökotrienlerin salındığı IgE aracılıklı olmayan ilaçlara bağlı allerjik reaksiyonların tanısında yardımcıdır (52). Penisillin ve aspirin allerjisi olan hastalarda güvenilir sonuçlar alınmıştır (1).

Lenfosit tranformasyon testleri

İlaç allerjileri de güvenilirlikleri tartışmalıdır.

İLAÇ ALLERJİLERİNİN TEDAVİSİ**Alternatif ilalar**

Mümkünse alerjik reaksiyon çıkaran ilaçla çapraz duyarlılığı olmayan, ancak aynı etkiyi yapabilecek bir başka ilaç seçilir. Alternatif ilacın çıkarabileceği toksik etki göz önünde tutulmalıdır. Örneğin vankomisin ve aminoglikozidler penisillinlerin alternatifidirler, ancak daha toksiktirler. Penisiline karşı anafilaksi gelişen hastalarda sefalosporinlere karşı çapraz duyarlılık gelişme riski %5'ten az olduğu için, bu risk göz önüne alınarak dikkatle kullanılabilirler. Penisillin allerjisi olan hastalarında karbanapenem grubundan yeni bir beta-laktam içeren imipenem ile penisillin arasında oldukça yüksek oranda çapraz duyarlılık varken, bir monobaktam olan aztreonam ile çapraz duyarlılık şimdiye kadar gözlenmemiştir.

Premedikasyon

Yıllardır antitüberküloz ilaçları, kan ürünleri transfüzyonları ve allerji immunoterapi enjeksiyonlarının muhtemel allerjik reaksiyonlarını önlemek için çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar arasında glukokortikoidler, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, antihistaminikler ve adrenerjik ilaçlar ayırtılabilir. Ancak bu ilaçların önceden uygulanması anafilaktik şoku önlememektedir (3). Röntgen kontrast maddelerin neden olduğu anafilaktoid reaksiyonlara karşı önceden uygulanan kortikosteroidlerin kısmen koruyucu olduğu gözlenmiştir (4).

Desensitizasyon

Bazı ilaç allerjisi olan hastalarda allerjik reaksiyona neden olan ilacın alternatifi bulunmayabilir. Bakteri'el endokardit, meningit, sifiliz, sepsis gibi ciddi enfeksiyonlar olduğu zaman hastalar allerjik osalar bile penisilin uygulanması düşünülebilir. Bunun içinde allerjik olan ilaçlardan başlangıçta düşük, giderek artan dozlarda hastaya verilerek desensitizasyon yapılır. Penisillin desensitizasyonunda uygulama parenteral veya oral olabilir. Parenteral uygulama Tablo 18'de verilmiştir. Bu uygulamalarda uygulama daha emin ve komplikasyonlar daha az olduğu için genellikle oral desensitizasyon tercih edilmektedir.

Medikal tedavi

İlaç allerjilerinin büyük bir kısmında tedavide sadece neden olan ilacın kesilmesi ile hasta tedavi olabilir. Özellikle ateş, kaşıntılı olmayan fiks ve jeneralize ilaç döküntülerinde ayrıca ilaç verilmesine gerek yoktur. Sadece allerji yapan ilacın kesilmesi yeterlidir.

Ürtiker ve kaşıntılı deri döküntülerinde antihistaminik ilaçlar kullanılabilir. Hidroksizin 1mg/kg günlük 2-3 dozda veya difenhidramin 1 mg/kg günde 4 kez verilir. Ek olarak 0,01 mg/kg subkutan epinefrin anafilaktik şok geliştiği düşünülen hastaya verilir. Cevap alınmayan hastalara glukagon verilebilir (3).

Anafilaksi geliştiği düşünülen hastalarda ise ilacın lokal emilimini azaltmak için uygulama yerine epinefrin enjekte edilebilir ve proksimaline turnike uygulanabilir. Plazma volümünü artırmak için intravenöz volüm artırıcı sıvılar verilebilir. Oksijen başlanabilir. Bronkospazm gelişmişse beta-2 agonistler inhalasyonla verilebilir. Geç reaksiyonu önlemek için kortikosteroidler başlanabilir.

Tablo-18: Penisilin desensitizasyonunda intravenöz yöntem *(3)

	konsantrasyon μ /ml veya μ g/ml	Total doz ** μ veya μ g
1***	0,01	0,5
2	0,1	5
3	1	50
4	10	500
5****	100	5000
6	1000	50000
7	10000	500000
8	tam doz	

* Bütün solüsyonlar dekstroz ve suda hazırlanmalıdır, ** Hazırlamayı kolay hale getirmek için gerçekte 1 unite penisillin G 0,6 μ g iken, 1 μ g kabul edilir, *** Prik testi kuvvetli pozitifse başlama noktası, **** İntradermal test kuvvetli pozitif ise başlama noktası

Tablo 19'da başarılı olarak desensitizasyon yapılan ilaçlar belirtilmiştir

Tablo-19: Başarılı olarak desensitizasyon yapılan ilaçlar

Antibiyotikler	İnsülin
Penisilinler	Heparin
Diğer beta-laktam antibiyotikler	Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon
Aminoglikozidler	Antivenomlar
Sülfonamidler	Kızamık aşısı
Vankomisin	Tetanoz toksoidi
Trimetoprim	Deferoksamin
Antitüberküloz ilaçlar	D-penisillamin
İsoniazid	Sülfasalazin
Rifampisin	Karbamezapin
Pirazinamid	Allopurinol
Kemoterapi ilaçları	Metronidazol
Sisplatin	Aspirin
Sitarabin	
Radiokontrast madde	
Kortikotropin	

Serum hastalığı, SLE, vaskülit ve ürtikerli hastaların bazılarında ağrı için steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlardan biri kullanılabilir. Kontakt dermatit, şiddetli ürtiker, eksfoliyatif dermatit, eritema multiforme ilaç kesilmesinden sonra düzelmedi ise sistemik steroid başlanabilir. Bu tedavi pulmoner, hematolojik ve hepatik tutulumu olan hastalarda da uygulanabilir. Normal dozda 40-80 mg/günde prednizolon veya eş değeri başka steroid verilir. Topikal steroidlerin ürtikerin tedavisinde bir etkinliği yoktur (3).

ÇOKLU İLAÇ ALLERJİ SENDROMU

Penisiline allerjik hastalarda diğer antimikrobiyal ilaçlara (sülfonamidler, vankomisin, aminoglikozidler, eritromisin) normal popülasyona göre 10 misli daha sık allerjiktir (51). Bu reaksiyonlar sıklıkla ürtiker, döküntü ve bazen şiddetli anafilaksi şeklinde ortaya çıkabilir. Çoklu ilaç allerjisinin görüldüğü oranlar Tablo 20'de gösterilmiştir (1).

Tablo-20: Çoklu ilaç allerjilerinin görüldüğü oranlar (1)

Penisillinler+Sülfonamidler	%46
Penisillinler+Tetrasiklinler	%17
Penisillinler+Sefalosporinler	%15
Penisillinler+Eritromisin	% 9
Sülfonamidler+Tetrasiklinler	% 4

KAYNAKLAR

1. Kay AB. Drug Allergy. Allergy and Allergic Disease. Blackwell Science, 1997.
2. Van Arsdell PP. Drug Hypersensitivity. Allergy, Asthma, and Immunology from Infancy to Adulthood. WB Saunders Co, Philadelphia 1996: 321.
3. Lieberman P, Stablein JJ. Drug Allergy. Allergy : An International Textbook. John Wiley Sons Ltd 1987: 381.
4. DiesWarte RD. Drug Allergy. Allergy Diseases. Diagnosis and Treatment. Fourth Edition, JB Lippincott Co, Philadelphia 1993: 395.
5. Faich GA. Adverse drug reaction monitoring. N Engl J Med 1986; 314:1589.
- 6- Jack L. Adverse drug reactions: the magnitude of the problem. J Allergy Clin Immunol 1985; 74(part 2):555.
7. Armstrong B, Dinan B, Jick H. Fatal drug reactions in patients admitted to surgical service. Am J Surg 1976; 132:643.
8. Porter H, Jick H. Drug related deaths among medical inpatients. JAMA 1977; 237:879.
9. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug induced cutaneous reactions: A report from the Boston Collaborative drug surveillance program on 15438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. JAMA 1986; 256:3358.
10. DeSwarte RD. Drug allergy: Problems and strategies. J Allergy Clin Immunol 1984; 74:209.
11. Van Arsdell PP. Classification and risk factors for drug allergy. Immunology and Allergy Clinics of North America 1991; 3:475.
12. Graft-Lonnevig V, Hedlin G, Lindfors AB. Penicillin allergy, a rare paediatric condition. Arch Dis Child 1988; 63:1342.
13. Woosley RL, Drayer DE, Reidenberg MM. Effect of acetylator phenotype on the rate of which procainamide induced antinuclear antibodies and the lupus syndrome. N Engl J Med 1987; 298:1157.
14. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitive syndrome. In vitro assessment of risk. J Clin Invest 1988; 82:1826.
15. Wooley PH, Grif Fin J, Panayi GS. HLA-DR antigens and toxic reactions to sodium thiomalate and D-penisillamine in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1980; 303:300.
16. Adkinson Jr NF. Risk factors for drug allergy. J Allerg Clin Immunol 1984; 74:384.
17. Haddi E, Charpin D, Tafforaue M. Atopy and systemic reactions to drugs. Allergy 1990; 45:236.
18. Adkinson NF. Risk factors for drug allergy. J Allergy Clin Immunol 1974; 74:567.
19. Charpin D, Benzarti M, Hemon Y. Atopy and anaphylactic reaction to suxamethonium.
20. Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. The risk of allergy related to general anaesthesia. Clin Exp Allergy 1993; 23:629.
21. Enright T, Chua-Lim A, Duda E. The role of documented allergic profile as a risk factor for radiographic contrast media reaction. Ann Allergy 1989; 62:302.
22. Lakin JD, Grace WR, Sell KW, IgE anti-polymyxin B antibody formation in a T cell-depleted bone marrow transplant patient. J Allergy Clin Immunol 1975; 56:64.
23. Mitsuyasu R, Groopman J. Cutaneous reaction to trimethoprim sulfamethoxazole in patients with AIDS and Kaposi's sarcoma. New Engl J Med 1983; 6:1535.
24. McKinley GF, Massa DS, Grieco MH. Urticarial reaction to zidovudine. Lancet 1990; 336:384.
25. Gallagher JS. Anaphylaxis in pregnancy. Obstet Gynecol 1988;71:491.
26. Demirsoy S. İlaç allerjilerinin immunolojisi. Medikal Dergi 1994; 400:945.

27. deWeck AI. Pharmacologic and immunochemical mechanisms of drug hypersensitive. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1991; 3:461.
28. Eisner EV, Shahidi NT. Immune thrombocytopenia due to a drug metabolite. *N Engl J Med* 1972; 287:376.
29. Carrington DM, Earl HS, Sullivan TJ. Studies of human IgE to sulfonamide determinants. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 49:119.
30. Lafaye R, Lapresie C. Fixation of penicilloyl groups to albumin and appearance of ampicilloyl antibodies in penicillin treated patients. *J Clin Invest* 1988; 82:7.
31. Bell SJD, Pichler WJ. Penicillin allergic patients react to penicillin modified self. *Allergy* 1989;44:132.
32. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Drug-induced anaphylaxis. A cooperative study. *JAMA* 1973; 224:613.
33. Kantor FS. Serum Sickness in : Wyngarden JB, Smith LH Jr. eds *Cecil Textbook of Medicine* 16th ed. Philadelphia: WB Saunders 1982: 1815.
34. Lipsky BA, Hirschmann JV. Drug fever. *JAMA* 1981; 245:851.
35. Gelfand JA, Elin RJ, Berry FW. Endotoxemia associated with the Jarisch Herxheimer reactions. *N Engl J Med* 1976; 295:211.
36. Kumar KL, Reuler JB. Drug fever. *West J Med* 1986; 144:753.
37. Russel AS. Drug induced autoimmune disease. *Clin Immunol Allergy* 1981; 1:57.
38. Vincent A, Newsom-Davis J, Mairtin V. Anti-acetylcholine receptor antibodies in D-penicillamine-associated myasthenia gravis. *Lancet* 1978; 1:1254.
39. Fauci AS. Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72:211.
40. Sams WM Jr, Thorne EG, Small P. Leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 1971; 112:219.
41. Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome: Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum* 1986; 29:82.
42. Kuokkanen L. Drug eruptions. A series of 464 cases in the department of Dermatology, University of Turku, Finland, during 1966-1972. *Acta Allergol* 1979; 27:407.
43. Storrs FJ. Contact dermatitis caused by drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991; 11:509.
44. Jones HE, Levis CW, McMarlin SL. Allergic contact sensitivity in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1973; 107:217.
45. Bhargava NC, Singh G. Fixed eruption due to two unrelated drugs: oxyphenbutazone and tetracycline. *Int J Dermatol* 1981; 20:435.
46. Korij W, Soitani K. Fixed drug eruption. *Arch Dermatol* 1984; 120:520.
47. Tonnesen MG, Harrist TJ, Wintroub BV. Erythema multiforme: Microvascular damage and infiltration of lymphocytes and basophils. *J Invest Dermatol* 1983; 80:262.
48. Huff JC, Weston WL, Tonneson MG. Erythema multiforme: A critical review of characteristic diagnostic criteria and causes. *J Am Acad Derm* 1983; 8:763.
49. Goldstein SM, Wintroub BW, Elias PM, Wuepper KD. Toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987; 123:1153.
50. Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987; 123:1171.
51. Sullivan TJ. Management of patients allergic to antimicrobial drugs. *Allergy Proc* 1992; 12:361.
52. deWeck AC, Stadler BM, Urwyler A. Cellular allergen stimulation (CAST) a new dimension in allergy diagnostics. *ACI News* 1993; 15:9.

12

ERİŞKİNDE İLAÇ ALLERJİSİ: PRATİK NOKTALAR

A. Fuat Kalyoncu

İlaç allerjisi hakkındaki incelemeler bu yüz yılın başında at serumunun tedavide kullanılması ve buna bağlı serum hastalığının görülmesiyle başlamıştır. Daha sonra sulfonamid ve penisilin'in bulunması ve bunlara bağlı allerjik reaksiyonların tespiti bu alandaki çalışmaları artırmış ve güncelleştirmiştir. Genel olarak ilaç tedavisi esnasında kullanılan tüm anormal reaksiyonlar, allerjik olarak isimlendirilmektedir. Halbuki örneğin kullanılan antibiotik kadar bazı infeksiyonlar da deri döküntüsü yapabilmekte veya intramuskuler/intravenöz injeksiyonlar da vazovagal senkoba yol açabilmektedir.

Hastanede yatan hastaların %3'ünde ilaca bağlı çeşitli reaksiyonlar görülür. Hastanelere başvuran hastaların ise %10'u çeşitli ilaçlara karşı allerji veya yan etkiler tanımlamaktadır. Bu tip reaksiyonların kadınlarda ve yaşlı popülasyonda daha sık olduğu bildirilmektedir. Gerçek ilaç allerjisinin, bütün ilaç reaksiyonlarının ancak %10'unu teşkil ettiği ve allerjinin daha çok deri döküntüsü şeklinde tespit edildiği bilinmektedir. İlaç allerjisi immünolojik reaksiyonların klinik görünüşleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo-1: İlaç reaksiyonlarının klinik görünüşleri

Multisistem	Anafilaksi, serum hastalığı, vaskulit, ateş, SLE
Dermatolojik	Ürtiker, anjiödem, makulopapuler ve morbiliform döküntüler, fiksed ilaç erupsiyonu, kontak dermatit, eritema multiforme, eritema nodosum, ekfoliative dermatit, purpura, toksik epidermal nekrolizis, fotosensitivite döküntüsü
Hematolojik	Hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni, lenfadenopati
Akciğer	Astma, eozinofili ile birlikte akut pulmoner infiltrasyon
Renal	Nefrotik sendrom, akut ve kronik interstisyel nefrit
Karaciğer	Hepatit ve kolestatik sarılık
Sinir sistemi	Ensefalomyelit

Teşhiste en önemli noktalar, iyi bir anamnez ve allerjik muayene'dir. Tip I allerji genellikle ilacı alır almaz olur ancak bazen (daha ender olarak) allerji ilacı aldıktan 7-10 gün sonra da ortaya çıkabilir. Doktor hastanın kullandığı ilaçlar hakkında ayrıntılı bilgiye sahip olmalıdır. Genel semptomlar, eğer hastanın ilacı uzun etkili bir ilaç değilse (örneğin: depo penisilin) kesilir kesilmez düzelir. Anamnez ayrıntılı olmalıdır. Hastanın sık kullandığı laksatif gibi bir ilaç veya içtiği tonik tipi bir içecek dahi atlanmamalıdır.

Araştırma amacı dışında, ilaç allerjisinin teşhisine yardımcı olabilecek pratik kan testlerinin kullanımı son derece sınırlıdır. Penisilin ve insülin için RAST testi ticari olarak bulunmakla birlikte tanı değerleri deri testleri kadar yüksek değildir. Allerjik muayenenin temeli; epidermal, intradermal deri testleri ve oral provokasyon testleridir. Bunlar tercihan bir allerji kliniğinde

yapılması gereken testlerdir. Burada ilaçlar çok düşük bir konsantrasyondan giderek yükselen konsantrasyonlarda deriye özel bir şekilde tatbik edilirler.

Tablo-2: İlaç reaksiyonlarının immün sistemi etkilemesi

A) Spesifik Olarak	Örnek
1. İlacın kendisine karşı immün reaksiyon	*penisilin ve sulfonamid (gerçek ilaç allerjisi)
2. Otoimmün yanıt oluşturarak	*D-penisilamin ve procainamid
B) Nonspesifik Olarak	
1. Allerjik reaksiyon delili olmadan, IgE (tip I) benzeri aşırı duyarlılık reaksiyonu	*Asetil salisilik asit
2. İmmün hücrelerin aktivasyonu ve sinyalizasyonunu etkileyerek	*Siklosporin A

I. ANTİBİYOTİK ALLERJİLERİ

a. Ampisilin: Ampisilinle deri döküntüsü, penisilin ve diğer sefalosporinlere göre daha sık olarak görülmektedir. Deri döküntüleri genellikle 7 gün sonra ortaya çıkar, makülopapüler tiptedir ve patogenezisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Tip I allerjik tip reaksiyonla ilgisiz olduğu zannedilmektedir. Genellikle yüksek ürik asitli ve kronik lenfositik lösemi'li hastalarda ortaya çıkmaktadır.

b. Aminoglikozidler: Streptomisin, kanamisin, neomisin, gentamisin, tobramisin, amikasin ve netilmisin bu grubun bilinen üyeleridir. Vestibüler, işitsel ve böbrek üzerine toksite riskine ve sefalosporin, monobaktam, kinolon gibi yeni geliştirilen antibiyotiklere rağmen, hala ciddi gram negatif aerob basil infeksiyonlarında kullanılmaktadır. Bu gruptan en bilinen üye, yaklaşık 50 yıldır tüberküloz tedavisinde kullanılan streptomisin'dir.

Bu grupla ilgili aşırı duyarlılık tipi allerjik reaksiyonlar seyrek ve genellikle hafif klinik tablodadır (benign deri döküntüleri ve ilaca bağlı ateş gibi). IgE bağımlı ani tip reaksiyonlar çok nadir olup streptomisin ve tobramisin'e bağlı olarak bildirilmiştir. Her iki ilaçla ilgili yayımlanmış desensitizasyon protokolleri vardır.

c. Vankomisin: Esasen dar spektrumlu bir antibiyotik olup sadece ciddi stafilocok infeksiyonlarında beta laktam duyarlılığı bulunan hastalarda iyi bir alternatif ilaç konumundadır. En sık görülen yan etki ototoksitedir. Nadir olarak deri döküntüleri ve ilaca bağlı ateş gibi aşırı duyarlılık tipi allerjik reaksiyonlar görülebilir. Vankomisin'e bağlı "red neck" veya "red man" isimli özel bir reaksiyon tanımlanmıştır. Burada yüz, ense ve üst bölgede yerleşen kaşıntı ve eritemli döküntüye hipotansiyon eşlik etmektedir. Bu olay muhtemel vankomisin'e bağlı histamin salınımı sonucu gelişmektedir. İlacın dozu 12 saatte 1 gr yerine, 6 saatte 500 mg olarak verildiğinde genellikle bu reaksiyon spontan olarak düzelir. Bildirilen çok ender IgE bağımlı ani tip reaksiyonlar sonrası, gerektiğinde hasta bu ilaçla da desensitize edilebilir.

d. Eritromisin: Allerji yönünden en emin gruptur. Özellikle penisilin allerjik kişilerde üst solunum yolu, klamidy, lejionella ve mikoplazma infeksiyonlarında kullanılabilir. Ender görülen kolestatik hepatit ve benign deri döküntüleri gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları ilaç kesilince düzelir. Ancak bazen bu tablonun düzelmesi bir ay veya daha uzun sürebilir.

e. Kloramfenikol: Bu ilaca bağlı pansitopeni iki şekilde ortaya çıkabilir; doza bağlı ve idyosenkretik. İdyosenkretik aplastik anemi, uzun süreli ve birden çok kez kullanımda ortaya

çıkan, 40.000 tedavide bir görülen nadir bir durumdur. Pansitopeni etyolojisi henüz aydınlatılmamakla birlikte muhtemelen immünolojik bir mekanizma ile oluşmaktadır. Deri döküntüsü, ateş ve anafaksi nadir olarak bildirilmiştir. Kloramfenikol 1997'de yayınlanan "A guide for low income countries" raporunda, çok ucuz bir ilaç olmasından dolayı, benzilpenisilin'e alternatif tedavi olarak 5 yaş öncesi çocukların ciddi pnömosinde halen önerilmektedir.

f. Tetrasiklin: Tetrasiklinle sadece çok ender olarak deri döküntüsü, ateş ve eozinofili türü aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Minosiklinle bildirilmemesine karşın demeklosiklin ve doksisisiklin ile fotoksik dermatit bildirilmiştir. Genel olarak günümüzde ucuz ve emniyetli bir ilaç olarak kabul edilmektedir.

g. Klindamisin: En sık yan etkiler diare ve psödomembranöz enterokolittir. Ender olarak deri döküntüsü, ateş ve eozinofili türü aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Çok nadiren Stevens-Johnson sendromuna neden olabilir.

h. Kinolonlar: Gram negatif ve pozitif mikroplara etkin bir antibiyotik grubudur. Yapısal olarak nalidiksik asitle ilişkilidir. Siprofloksasin alan kişilerin yaklaşık %1'inde deri döküntüsü ve kaşıntı görülür. Yine aynı ilaçla ilk dozda verilirken dahi anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir.

i. Nitrofurantoin: Kullanımı genellikle alt üriner sistem infeksiyonu ve rekürren bakteri-ürinin uzun süreli profilaksisi durumundadır. Ender olarak bildirilen plöropnömoni türü aşırı duyarlılık reaksiyonları interstisyel akciğer fibrozisine gidiş yönünden izlenmelidir.

II. ASPİRİN DUYARLILIĞI

Astma, rinit, nazal polip veya kronik ürtikeri olan hastaların %10'unda tespit edilir. Duyarlılık yalnız aspirine değil diğer analjezik ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara karşı da gelişebilmektedir. Bu ilaçların prostoglandin sentezinde bir dengesizlik oluşturduğu düşünülmektedir. Aspirin sensitivitesinin astma, perrenial rinit ve nazal polip ile birlikte olması **Samter sendromu** olarak bilinmektedir. Bu durum genellikle orta ve ileri yaşta ortaya çıkmaktadır. İlk bulgu genellikle vazomotor rinittir. Astma ciddi olabilir, nazal poliplerde rekürrens sıklığıdır. Bu hastalarda kaçınılması gereken ve önerilen analjezikler Tablo 3'de gösterilmiştir. Hastaların hangi ilacı emniyetle kullanabileceği ancak bir allerji kliniğinde yapılacak ilaç provokasyon testleri ile anlaşılabilir. Daha önceden kesin olarak bilinen bir analjezikle allerjik bir reaksiyon yaşanmışsa, tekrar bu ilaçla test yapmaya gerek yoktur. Kural olarak herhangi bir analjeziğe karşı ortaya çıkan intolerans ömür boyu sürer ve tedavisi yoktur. Gerek aspirin ve gerekse bazı diğer analjeziklerle ilgili desensitizasyon protokolleri olup bunlar henüz standardize edilmemiştir. Bu tip hastalar için en ucuz ve en kolay tolere edilen analjezik (%85 emniyetle); **parasetamol**'dür.

III. RADYOKONTRAST MADDE (RKM) ALLERJİSİ

RKM alan hastaların %5-8'inde herhangi bir biçimde allerjik reaksiyonlar görülmektedir. Bunların da ancak 1:1000'i ciddi boyuttadır. Fatal reaksiyonlar 3000-100.000'de bir oranında görülmektedir. Fatalite açısından en yüksek derecede riskli girişimin; IV kolanjiografi olduğu gösterilmiştir. Allerji ilerleyen yaşla, altta yatan bir başka hastalığı olanlarda (kalp, böbrek hastalığı, diabet, dehidrasyon, hipertansiyon, hiperürusemi) ve önceden başka bir allerji öyküsü olanlarda (anafilaksi, astma vs) daha sık görülmektedir.

RKM allerjisi genellikle ilaç verildikten sonra 10 dakika içinde başlar. En sık olarak; ürtiker, bulantı, kusma ve EKG anormallikleri izlenir. Yüksek riskli hastalar mümkünse başka bir tanı yöntemiyle değerlendirilmelidir. Dehidrate olan hastalar mutlaka hidrate edilmeli ve riskli hastalarda EKG monitorizasyonu uygulanmalıdır. Riskli hastalara işlemden 13, 7 ve 1 saat önce 50 mg oral prednisolone başlanmalıdır. Ayrıca yine işlemden bir saat önce 50 mg difenhidramin intramuskuler olarak verilmelidir.

Tablo-3: Analjezik duyarlılığı olan hastaların kaçınması gereken ve bu hastalara alternatif olarak önerilebilecek analjezikler

Kaçınması gerekenler	Önerilenler
Salisilatlar	Sodyum salisilatlar
Polisiklik asitler	Kolin salisilat
Indometazin	Kolin Mg trisalisilat
Tolmectin	Salisilamide
Aril alifatik asitler	Dextropropolsifen
Naproxen	Azapropazone
Diklofenak	Benzidamine
Fenoprofen	Klorokin
Ibuprofen	Parasetamol
Ketprofen	(Asetaminofen)
Fluribrofen	Kodein
Metamizol grubu	Nimesulide
Enolik asit	
Piroxicam	
Fenamat grubu	
Mefenamic asit	
Flufenamic asit	
Siklofenamik asit	
Pirazonlar	
Aminopirin	
Noramidopirin	
Sülfinpirazon	
Fenilbutazon	

Tablo-4: Aspirin ve parasetamol testleri protokolü

1. Astma kontrolde olmalı (FEV ₁ >%70). Test sabah yapılmalı	
2. Test hastanede ve yoğun bakım ünitesinde solunum desteği verebilecek merkezlerde yapılmalı	
3. Teste plasebo ile başlanmalı	
4. Test düşük dozlardan başlayarak, tedricen yükseltilmeli	
5. Hasta testten sonra 2-4 saat gözlenmeli	
Aspirin testi=	20 dakika aralarla önce Laktoz sonra 0.1-1.0 ve 10 mg Asetilsalisilik asit oral olarak verilir
Parasetamol=	20 dakika aralarla önce Laktoz sonra 50-100-250-500 ve 750 mg Parasetamol oral olarak verilir
Hastalarda bazal PEF/FEV ₁ , TA, Nabız ve solunum sayısı bakılmalıdır. Sonra her dozdan 5 ve 20 dakika sonra subjektif sorgulama ile birlikte bu parametreler yeniden kontrol edilir.	

IV. LOKAL ve GENEL ANESTEZİKLER

Lokal anesteziyelere karşı çeşitli reaksiyonların sık olarak görülmesine karşın, gerçek allerjik reaksiyon son derece enderdir. Bildirilen reaksiyonların çoğu hipotansiyon, taşikardi ve senkop türündedir. Kontak dermatit sık olarak görülebilir. Lokal anesteziyelere allerjisinin tanısında kullanılan deri testleri sadece her türlü müdahale imkanının bulunduğu kliniklerde uygulanmalıdır.

Genel anestezi altında allerji anestetik maddeye bağlı olabileceği gibi adale gevşeticilere karşı da olabilir. Tiopental ile ciddi anafilaktik reaksiyon 1:30.000, althesine'le ise 1:50 oranında görülmektedir. Atopik kişilerin daha riskli olduğu görüşü bugün için kabul edilmemektedir. Standardize edilmiş deri testleri yoktur buna karşın bazı maddeler için RAST testleri ticari olarak piyasaya çıkarılmıştır.

V. ANJİOTENSİN KONVERTİNG ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

Hipertansiyon tedavisindeki en etkili ilaçlardan biri olan bu grup, kullananların belli bir kısmında çeşitli allerjik etkiler ortaya çıkmasına neden olmaktadır. En yaygın reaksiyon kuru öksürük'tür. Daha sonrakiler sırasıyla; nefes darlığı ve wheezing, astmanın agreve olması, rinit, larinks ve dilde lokalize anjioödem ve daha seyrek olarak, interstisyel pnömoni'dir. Öksürük; nefes darlığı ve wheezing'den 10 kez daha sık görülür. Vakaların yarısından çoğunda yakınmalar ilk iki hafta içinde başlamaktadır. Teşhis sadece anamnezle konur ve tedavi, bu ilacın kesilmesidir. Beta blokerlerle de daha az sıklıkta bunlara benzer reaksiyonlar bildirilmiştir. Beta blokerler grubu bir ilacı kullanan kişide allerjik reaksiyonlar daha şiddetli seyretmeye eğilimlidir.

KAYNAKLAR

1. Ayres JG, Fleming DM & Whittington RM. Asthma death due to ibuprofen. *Lancet* 1987; 1:1082-1083.
2. Corre J & Schocket AL. Anaphylaxis. *Postg Med* 1990; 87:167-178.
3. Probst L, Stoney P, Jeney E ve ark. Nasal polyps, bronchial asthma and aspirin sensitivity. *J Otolaryngol* 1992; 21:60-65.
4. Stevenson DD. Challenge procedures in detection of reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy* 1993; 71:417-417.
5. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O. Dyspnoea, asthma and bronckospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1994; 308-18-21.
6. Kalyoncu AF. Acetaminopen hypersensitivity and other analgesics. *Ann Allergy* 1994; 72:285-6.
7. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Management of the child with cough or difficult breathing. A guide for low income countries. Paris, Fransa 1997.
8. Riley RJ & Leeder JS. In vitro analysis of metabolic predisposition to drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Immunol* 1995; 99:1-6.
9. Merk HF & Hértl M. Immunologic mechanism of cutaneous drug reactions. *Seminars in Cutaneous Med Surg* 1996; 15:228-35.
10. Deswarte RD. Drug Allergy. In; Patterson R, Grammer Lc, Greenberger PA & Zeiss CR (Ed.). *Allergic Diseases. Diagnosis and Management*. 4. baskı, JB Lippincott Company, Philadelphia 1993; 395-554.
11. Kalyoncu AF, Karakaya G, Şahin AA&Barış Yİ. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. *Allergy* 1999; 54:428-435.

13

BESİN ALLERJİLERİ

Scdik Demirsoy

Gastrointestinal sistemin ana fonksiyonu alınmış besinleri absorbe edip, vücudun enerji ihtiyacının, hücre büyümesi ve çoğalmasını sağlayacak hale getirmektir. Bu fonksiyonunu yaparken gelişen beklenmeyen anormal cevaplara ters reaksiyonlar denilmektedir.

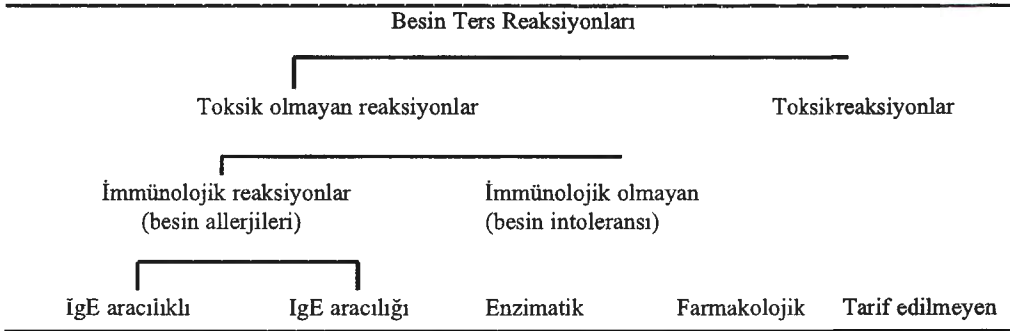
EAACI ve Amerikan Allerji ve İmmünoloji Komitesi aldığı karararla fazla miktarda alındıkları zaman ortaya çıkan besin zehirlenmelerinden ayırt etmek için besinlere karşı immünolojik olmayan reaksiyonların hepsini **besin intoleransı** diye tanımlarken, immünolojik reaksiyonlar sonucu olanları da **besin allerjisi** diye tanımlamıştır (1,2).

Besin intoleransı enzim eksikliği ve farmakolojik (yiyeceklerde bulunan vazoaktif aminlerin etkisi) olabileceği gibi herhangi bir neden tespit edilmeyebilir. Besin allerjilerinin ise temelinde immünolojik bir reaksiyon vardır. İmmünolojik reaksiyon IgE aracılıklı veya diğer tip immünolojik reaksiyonlarla da olabilir (3).

Besin ters reaksiyonlarının sınıflandırılması Şekil 1'de, Amerikan Allerji İmmünoloji Komitesinin konu ile ilgili geliştirdiği terminoloji de Tablo 1'de verilmiştir. Bizbu yazıda sadece besin allerjilerinden bahsedeceğiz.

TARİHÇE

Besin ters reaksiyonları binlerce yıl öncesinde bile literatüre geçmişlerdir. Günümüzden 4500 yıl önce Çin İmparatoru Shen-Nung karısının derisinde çıkan ülserler doayısı ile et, tavuk ve karides yememesini öğütlemiştir. Hippokrat (MÖ. 460-370) inek sütünün mide ağrısı ve deride kızarıklıklar yapabileceğini söylemiştir. Antik Roma'da Lucretius (MÖ.95-51) birisi için besin olan bir şeyin, diğeri için zehir olabileceğini söylemiştir (2).



Şekil-1: Besin ters reaksiyonlarının sınıflandırılması

20. yüzyılın başında besin ters reaksiyonları ile ilgili araştırmalar çoğalmıştır. Schlossman 1905 yılında inek sütü içip, şoka giren bir hasta bildirmiştir. 1921 yılında Prausnitz ve Kustner Kustner'in balık allerjisinin serumla duyarlı olmayan bir kişiye nakledilebileceğini göstermişlerdir. 1970 yılında besin allerjilerine tanı koymada "**altın standart**" diye tanımlanan çift-kör plasebo kontrollü oral provakasyon testi (DBPCFC) besin allerjilerinin anısında kullanılmaya başlanmıştır (2).

1984 yılında AAAI (American Academy of Allergy and Immunology) ve NIH (the National Institutes of Health) ortak bir komite kurarak besin ters reaksiyonlarında yaşanan terminoloji kargaşasını ortadan kaldırmak için hem immünolojik, hem de immünolojik olmayan ters reaksiyonların tanımlarını yapmışlardır. Bu tanımlar Tablo 1'de verilmiştir (4).

Tablo-1: Besinlerle ortaya çıkan ters reaksiyonların terminolojisi (3,4)

Besin ters reaksiyonu: Genel anlamda bir besin veya besin katkı maddesine karşı klinik olarak gelişen anormal reaksiyon.

Besin hipersensitivitesi (allerji): Bir besin veya katkı maddesinin alınımından sonra gelişen immünolojik reaksiyon.

Besin anafilaksisi: Bir besin veya katkı maddesinin alınımı takiben özgül IgE antikorlarının salınımı sonucu ortaya çıkan klasik allerjik hipersensitivite reaksiyonu.

Besin intoleransı (immünolojik olmayan cevap): Bir besin veya katkı maddesinin alınmasından sonra ortaya çıkan anormal, immünolojik olmayan cevap.

Besin toksisitesi (zehirlenme): Bir besin veya besin katkı maddesinin alıcıya direkt etkisi ile ortaya çıkan, immün sistemi tutmayan anormal cevaptır. Kimyasal maddelerin immünolojik olmayan salınımları söz konusu olabilir. Toksinler ya besinlerle beraber olabilir veya kontamine fizyolojik ve farmakolojik etkiden farklıdır.

Besin anafilaktoid reaksiyonu: Bir besin veya besin katkı maddesinin immünolojik olmayan yollardan, kimyasal mediatörlerin salınımı ile ortaya çıkan besin aşırı duyarlılığına taklit eden bir reaksiyondur.

Farmakolojik besin reaksiyonu: Bir besine eklenmiş veya besin kökenli bir maddenin alıcıda ilaç gibi veya farmakolojik etki yapmasıdır.

Metabolik besin reaksiyonu: Bir besin veya katkı maddesinin alıcının metabolizmasını etkilemesi sonucu ortaya çıkan reaksiyondur.

GÖRÜLME SIKLIĞI

Besin allerjisinin görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Yapılan araştırmalar toplumun en az %15-20'sinin alınan bir besinin kendisini rahatsız ettiğine inandığını göstermektedir. Bu orana metabolik ve toksik reaksiyonlar dahil değildir. Ancak DBPCFC eşliğinde bulunan oran bu orandan çok daha düşüktür ve %1.4-2 arasında değişmektedir. Besin katkı maddelerine karşı aşırı duyarlılığın görülme sıklığı ise %0.03-0.15 arasında değişmektedir (2,5,6).

Besin ters reaksiyonları çocuklarda erişkinlere göre daha sıktır. Süt çocukluğu döneminde inek sütüne karşı allerji %0.5 ile 7.5 arasında değişmektedir (7). Geniş bir popülasyonda yapılan bir araştırmada bu oran %2.2 bulunurken, bir diğer araştırmada %2.5 bulunmuştur (8,9). İtalya'da yapılan bir araştırmada inek sütü allerjisi olan 246 süt çocuğunun ailelerinde %41.2 oranında atopi saptanırken, normal olan bebeklerin ailelerinde bu oran %22.8 bulunmuştur. İnek sütü allerjisi süt çocukluğu döneminde erkek çocuklarda iki misli daha fazla görülür (7). İnek sütü allerjisi olan çocukların %85'inin bu duyarlılıkları 3 yaşın sonuna kadar kaybettikleri bulunmuştur (2).

Çocuklarda besin katkı maddelerine karşı ters reaksiyon öykü ile %6.6 oranında bulunurken, DBPCFC ile bu oran %1-2 oranında bulunmuştur (10). Genel popülasyonda ise bu oran %0.03-0.05 arasında bulunmuştur (11).

Besin allerjisi olan hastalarda atopi görülme oranı yüksektir. Bir çalışmada atopik dermatiti olan çocuklarda %25 oranında DBPCFC ile kanıtlanabilen besin allerjisi tespit edilmiştir (12). Astmalı çocukların %6-8'nin ataklarının besinlerle provoke olduğu gözlenmiştir (13).

GASTROİNTESTİNAL İMMÜNİTE

Besinler gastrointestinal immun sistemin karşı karşıya geldiği birçok yabancı antijeni içerirler. Gastrointestinal sistemin en başta gelen görevi bu besinleri absorbe edilecek ve enerji tüketimi ile hücre büyümesinde kullanılacak hale getirmektir. İmmun reaksiyonları başlatan besin parçalarına antijen ismi verilir. Antijenler (bakteriler, viruslar, parazitler, besin proteinleri) absorbe edilmeden önce nötralize ve bloke edilmelidirler. Bu hem immunolojik, hem de mekanik engellerle sağlanmaya çalışılır. Tablo 2'de yabancı antijen absorpsiyonundaki engeller belirtilmiştir (2).

Yenidoğan ve süt çocuğunda Tablo 1'de belirtilen engellerden çoğu henüz gelişmemiştir. Doğumdan hemen sonra çevreden protein antijenleri ve çeşitli mikroorganizmalarla karşılaşan yenidoğan gastrointestinal mukozası immatürdür. Başlangıçta anne sütündeki sIgA yenidoğanı enfeksiyöz ajanlardan ve yabancı proteinlerden korur. Daha sonra gastrointestinal lenfoid doku gelişir. Gastrointestinal lenfoid doku Peyer plakları ve appendiks, lamina propriadaki lenfositler ve plazma hücreleri, intraepitelyal lenfositler (enterositler arasında) ve mezenterik lenf nodları olmak üzere dört ayrı kısımdan oluşmuştur (2,14).

Erişkinlerde de birçok antijenin değişmeden gastrointestinal mukozadan penetre olduğunu göstermiştir. Ancak birçok etkenin antijen absorpsiyonunu azalttığı bulunmuştur. Midenin asiditesinin fazla olması, alkol alınması antijen absorpsiyonunu azaltırken, antiasit ilaç alınması mide asiditesini azaltarak absorpsiyonu artırır (2).

Tablo-2: Yabancı antijenlerin absorpsiyonunda gastrointestinal engeller

Fizyolojik engeller

- Barsak lumeninde sindirilmiş antijenlerin yıkılması
 - Gastrik asit ve pepsinler
 - Pankreatik enzimler
 - İntestinal enzimler
 - İntestinal epitelyal hücre lizozim aktivitesi
 - Gastrointestinal peristaltizm
- Sindirilmiş antijenlerin penetrasyonunun blok edilmesi
 - İntestinal müköz tabaka
 - İntestinal mikrovillöz membran kompozisyonu
 - İntestinal peristaltizm

İmmünolojik engeller

- Sindirilmiş antijenlerin penetrasyonunun blok edilmesi
 - Barsak lumeninde antijene özgül IgA
- Gastrointestinal sisteme penetre antijenlerin temizlenmesi
 - Antijene özgül serum IgA ve IgG
 - İntestinal makrofajlar
 - Retikuloendotelial sistem

Besin komponentlerinin antijen olabilmesi için gastrointestinal sistemden penetre olabilecek kadar küçük, immünolojik cevabı oluşturabilecek kadar büyük olması gerekir. Yalnızca minor enzimatik degradasyonla lumenin altındaki lenf dokusuna geçen antijenler makrofajlar ve dentritik hücreler tarafından hazırlandıktan sonra MHC klass II antijenleri ile önü T hücrelerine sunulurlar. T hücreleri intestinal lenf nodlarına gitmeden önce çoğalıp, kısmen farklılaşırlar.

Daha fazla arklılaşmayı takiben antijen sunulan hücreler sistemik dolaşıma katılarak ağız, tükürük bezlei, intestinal trakt ve laktasyonu olan kadının meme bezi gibi mukozal immün sisteme giderle. Peyer plaklarında B hücre gelişmesi olur. B hücrelerinin aktivasyonu ve farklılaşmasında dah. sonraki safhalar IL-5 tarafından indüklenir. Hayatın ilk aylarında lamina propria da bulunan plazma hücreleri IgM yaparken, daha sonra bu hücrelerin yerini IgA yapan hücreler alır. Antikorların bütün sınıfları antijenin oral alınımını takiben gelişmesine rağmen, antijen sunan hücreler IgM, IgG ve IgE yapan B hücreleri öncülerini suprese ederken, IgA yapan B hücre öncülerini aktive eder (12,14,15).

Antijenözgül oluşan barsak sekresyonlarında bulunan iki IgA antikorunu kovalen bağlar ile birbirlerine bağlanmıştır. Bu bağlanma antikorunu enzimatik degradasyona karşı dirençli yapmıştır. Sekreuar IgA özgül olduğu antijene bağlanarak kompleks oluşturur ve antijenin proteolitik sindirini için ek süre yaratılmış olur (2).

Hem çocuklarda, hem de erişkinlerde bazı intakt antijenler gastrointestinal sistemden penetre olmak ve dolaşıma geçmektedir (16). Bu antijenlere karşı klinik semptomlar oluşmamaktadır. Yani bu antijenlere karşı klinik bir tolerans gelişmiştir ve buna **oral tolerans** denilmektedir (16,17). Hayvanlarda yapılan araştırmalarda beslenmeden sonra T hücre toleransının geliştiği gösterilmiştir. Farelerde yapılan araştırmada protein antijeni içeren bir beslenme ile sistemik IçM, IgG, ve IgE antikor cevaplarında ve hücreli immün cevapta supresyon olduğu görülmüştür. Bunun CD8 pozitif (supresör) hücrenin aktivasyonu ile olduğu düşünülmektedir. Retikuloendotelial sistemde antijen sunan hücrelerin (APCs) oral toleransın gelişmesinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir (17,18).

Normalde düşük konsantrasyonlarda besinlere özgül IgG, IgM ve IgA tipinde antikorlar serumda bulunur (19). Süt çocuklarında yeni besin başlandığı zaman antikor düzeyi yükselir. Ayrıca gastrointestinal traktı tutan inflamatuvar hastalıklarda (örneğin Çöliak hastalığı, besin allerjisi) muhtemelen permeabilitenin artmasına bağlı olarak besinlere özgül antikor düzeylerinde artma olur (2).

BESİN ANTİJENLERİ

Major besin antijenleri molekül ağırlıkları 10.000-60.000 dalton arasında değişen, suda çözünebilir, sıcak, asit ve proteazlara dirençli glikoproteinlerdir. Ancak bu maddelere antijenik özellik kazandıran fizikokimyasal özelliklerin neler olduğu pek bilinmemektedir. Klinik önemleri beslenme alışkanlıkları ve tüketilme miktarlarına göre ülkeden ülkeye değişmektedir (1).

İnek sütü

İnek sütü süt çocukluğu döneminde ilk karşılaşılan yabancı protein olduğu için küçük çocuklarda en sık besin allerjisine neden olan etkidir. İnek sütü proteinleri **kazeinler** ve **whey proteinleri** olmak üzere iki grupta toplanır: Kazeinler inek sütünün %76-86 proteinini oluştururlar. Beş çeşit proteinden (α -kazein, α -skazein, β -kazein, κ -kazein, γ -kazein) oluşur. Whey proteinleri ise: β -laktoglobulin, α -laktalbumin, bovin immunglobulinler, bovin serum albumin ve az miktarda çeşitli proteinlerden (örneğin laktoferin, transferin, lipazlar, esterazlar) oluşur. Yapılan çalışmalarda sütte bulunan proteinlerin en az 20'sinin inek sütü allerjisine neden olduğu bulunmuştur. Ayrıca büyük kısmında birden fazla proteine karşı IgE oluştuğu gözlenmiştir. İnek sütü allerjisi olan çocuklarda keçi, koyun sütlerine karşı çapraz duyarlılığın olabileceği bulunmuştur (1,2,20,21).

Tavuk yumurtası

Çocuklarda belki de en sık besin allerjisinin nedeni tavuk yumurtasıdır (1). Yumurtanın beyazında bulunan majör protein allerjenler ovomukoid, ovalbumin ve ovotransferindir. Yumurtanın sarıya daha sık besin allerjisine neden olmasına rağmen sansına karşı da IgE antikorları gösterilmiştir (22,24). Ayrıca tavuk yumurtasına karşı besin allerjisi gelişen hastalarda diğer tür yumurtalara da çapraz duyarlılık görülebilir (25). Küçük çocuklarda yumurtaya

karşı IgE antikorlarının bulunması astım, atopik dermatit, allerjik rinit ve çoklu besin allerjileri gibi atopik hastalıkların gelişebileceğini gösterir (26).

Soya fasulyesi

Baklagillerden olan soya fasulyesi özellikle çocuklarda olmak üzere allerjik reaksiyonlara yol açabilir. Ucuz, yüksek kalitede protein içerdiği için birçok ticari besinde kullanılmaktadır. Yaklaşık olarak proteinlerin %10'u suda çözünebilir albuminlerdir ve geride kalan tuzda çözünebilir globulinlerdir (2). Ultrasantrifüj ile dört major protein fraksiyonuna ayrılır. Bu dört fraksiyon da allerjiye neden olabilmektedir. Baklagiller arasında çapraz duyarlılık olabilir, ancak hastanın birden fazla baklagile duyarlı olması nadirdir (2,27).

Ceviz-fındık

Cevize ve fındığa besin allerjisi çocuklardan çok erişkinlerde görülür. Yer fıstığı ile çapraz duyarlılık yoktur. Ceviz-fındık duyarlılığı ile polen duyarlılığı arasında çapraz duyarlılık daha sıktır. Ancak bunun klinik önemi tam olarak tespit edilememiştir (2,28).

Balık

Balık erişkin ve çocuklarda allerjiye sıklıkla neden olan bir diğer besindir. Pişirme ve konserve yapma ile allerjen özelliği azalmaktadır (2).

Buğday ve diğer tahıllar

Tahıllarda globulin ve gluten IgE aracılıklı reaksiyonlarda, gliadin Çöliak hastalığında albumin fırıncı astmasında major antijenlerdir. Yapılan araştırmalarda pirinç, arpa ve buğday arasında çapraz reaktivitenin olduğunu göstermiştir (2,26).

PATOFİZYOLOJİ

Eğilimli hastada gelişen oral toleransın yıkılması alınan besin antijenine karşı hipersensitiviteye, yani allerjik reaksiyona neden olabilir. Klinik tablo Gell ve Coombs'un sınıflandırdığı immünolojik reaksiyonlardan biri veya daha fazlasını içeren mekanizmalarla gelişebilir.

Tip I-IgE aracılıklı reaksiyonlar

Besin allerjisinin klinik belirtileri genellikle tip I aşırı duyarlılık (IgE aracılıklı, anafaktik tip) sonucu gelişir. Oral toleransın yıkılması veya yetersizliği sonucu antijene özgül aşırı IgE yapımı başlar. Bu antikorlar makrofajlar, monositler ve lenfositlerde düşük afiniteli; bazofil ve mast hücrelerinde yüksek afiniteli FcE1 reseptörlerine bağlanırlar. Besin antijenleri mukozayı geçip, mast ve bazofil hücrelerine bağlanmış IgE'lere ulaştıkları zaman histamin, prostoglandinler ve lokotrienler gibi mediatörlerin salınmasına yol açarlar. Sonuçta vazodilatasyon, düz kas kontraksiyonu ve müküs sekresyonu sonucu erken hipersensitivite reaksiyonu oluşur (1,2). Besinlere özgül IgE molekülleri direkt deri testleri, ELISA ve fluoroallergosorbent testleri ile tespit edilebilir. Ayrıca serum ile sağlam insanlara nakil edilebilir.

Aktive olmuş mast hücrelerinden IgE aracılıklı geç faz cevaba yol açacak sitokinler de (interlökinler, PAF) salınabilir. Antijenin IgE ile temas etmesinden 4-8 saat sonra cevap bölgesini nötrofiller, eosinofiller ve daha az miktarda lenfositler infiltre eder. Bu hücrelerden PAF, peroksidazlar, eosinofil major protein, eosinofilik katyonik protein ve diğer mediatörler salınır. Bu mediatörlerin salınması ile 24-48 saat içinde daha lenfosit ve monositin olaya katılması ile daha şiddetli inflamatuvar bir tablo oluşur. Antijenin tekrar tekrar alınması mononükleer hücrelerden bazofillerin degranülasyonunu daha da kolaylaştıran HRF (histamin releasing) faktörün salınmasına yol açar (1,2,7).

IgE aracılıklı allerjik reaksiyonda şok, laringial ödem, bronkospazm, ürtiker ve anjioödem, kusma; deri, ağız, dil ve gözde kaşıntı, burun tıkanıklığı ve akıntısı gibi çok çeşitli klinik belirtiler çıkabilir (1,2,7).

Tip II duyarlılığı

Tip II reaksiyonunda, diğer ismi ile sitotoksik aşım duyarlılıkta özgül antikorlar doku yüzeylerine veya hücre ile birlikte olan yüzey antijenlerine veya haptenlere bağlanarak kompleman sistemini aktive ederler. Kompleman sisteminin aktivasyonu daha sonra doku hasarı yapacak çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olur. İnek sütü alındıktan sonra antikora bağlı trombositopeni olan birkaç vaka yayınlanmıştır. Ancak tip II duyarlılığın rol oynadığı tam olarak kanıtlanamamıştır (1,2,7).

Tip III duyarlılığı (antijen-antikor kompleks reaksiyonu)

Yapılan araştırmalarda normal insanlarda ve besin allerjisi olan hastaların serumlarında antijen-antikor kompleksleri bulunmuştur. Örneğin inek sütü içen normal çocuklarda ve erişkinlerde IgA, IgG ve IgM-beta laktoglobulin kompleksleri serumda bulunmuştur. Bunun normal bir klerens sistemi olduğu düşünülmektedir. Ancak gluten enteropatili ve diğer besin allerjili hastaların serumlarında antijen-antikor kompleksinin daha yüksek bulunması besin allerjilerinde bu tip hipersensitivitenin de rol oynayabileceğinin ileri sürülmesine yol açmıştır. Ancak bu konuda kanıtlar oldukça azdır (1,2,7).

Tip IV- Hücre aracılıklı aşırı duyarlılık

Birçok hastada klinik bulgular besinin alınmasından saatler sonra ortaya çıktığından dolayı besin allerjilerinde bu tip aşırı duyarlılığın da rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Besin allerjili birçok hastada besin alımından sonra lenfosit proliferasyonunun arttığı bildirilmiştir. Ancak bu durum normal kişilerde de olabilmektedir. Yumurtaya allerjisi olan hastalarda IL-5 artarken, IL-2, IL-4 ve IFN-y artmamaktadır. Bu çalışmalar IL-5'in besin allerjilerinde özellikle eosinofillerin aktivasyonunda major rolü oynayabileceğini göstermektedir. Sitokinlerin ve hücrel mekanizmaların besin allerjilerinde nasıl rol oynadığı ileride daha ayrıntılı araştırmalarla aydınlatılacaktır.

Besin allerjilerinde patojenik faktörler tam olarak aydınlatılamamakla birlikte immün sistemin tutulumu bu hastalıkların gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Besin allerjilerinde rol oynayan hipersensitivite reaksiyonları Tablo 3'de belirtilmiştir (1,2,7).

KLİNİK TABLOLAR

Besin allerjilerinin neden olduğu klinik tablolar IgE aracılığı ile olanlar ve IgE aracılığı ile olmayanlar olmak üzere iki kısımda incelenmektedir.

IgE ARACILIĞI İLE OLAN KLİNİK TABLOLAR

BESİNLERE BAĞLI GASTROİNTESTİNAL REAKSİYONLAR

Oral allerji sendromu

Oral allerji sendrom sadece dudaklar ve orofarinksli tutan kontakt ürtikerin bir şeklidir. Özellikle polen allerjisi olanlarda görülür. Daha jeneralize bir klinik tablo olan anafaktik reaksiyonun oral semptomlarından ayırt edilmesi gerekir (29). 1987 yılında Amlot ve arkadaşları oral allerji sendromunu besin allerjisinin diğer semptomları olsun olmasın besin alınmasını takiben çıkan orofaringiyal semptomlar diye tanımlamışlardır (30).

Başlangıç semptomları dudaklarda hafif yanma hissini takiben kaşınma olmasıdır. Vakaların yansında dudaklarda şişme görülür. Yanma, kaşınma ve/veya sertlik hissi ağızdan farinkse doğru ilerler. Yüzde kızarma, ses kabalaşması ve dudaklarda büller gelişebilir (1).

Klinik tablo vakaların büyük bir kısmında ilk 5 dakikada gelişmeye başlar. Genellikle bütün klinik tablo ilk 30 dakika içinde tamamen oluşur. Nadiren klinik belirtiler daha da geç gelişebilir. Bu klinik tabloya neden olan besinlerin içinde elma, fındık, ceviz, havuç, patates, domates, şeftali, karpuz ve hiyar sayılabilir. Tedavisinde allerjisi olan besin kesilir (1,30,31).

Tablo-3: Besin allerjileri ile ilgili hipersensitivite reaksiyonları

Tip I (IgE aracılıklı)	
Deri	Ürtiker/anjioödem Atopik dermatit
Solunum	Rinokonjunktivit Astma
Gastrointestinal	Gastrointestinal anafaksi (bulantı, kusma, ishal) İnfanıl kolik Allerjik eosinofilik gastroenterit
Sistemik	Anafaktik şok Besine bağı eksersizle gelişen anafaksi Ani bebek ölümü?

Tip II (Antikora bağı sitotoksiste)

İnek sütünün neden olduğı trombositopeni?

Tip III (antijen-antikor kompleksi)

Besine bağı enterokolitis?
Besine bağı pulmoner hemosiderozis?
Besine bağı malabsorbsiyon sendromu?
İnek sütüne bağı intestinal kan kaybı?
Artrit?
Çöliak hastalığı?
Dermatitis herpetiformis?

Tip IV (hücresele ağırlıklı hipersensivite)

Çöliak hastalığı?
Besine bağı enterokolitis sendromu?
Besine bağı kolit sendromu
Besine bağı malabsorbsiyon sendromu?
Besine bağı pulmoner hemosiderozis?

Gastrointestinal anafaksi

Gastrointestinal anafaksi genellikle diğere hedef organlarda allejik belirtilerle giden IgE aracılıklı gastrointestinal hipersensivitenin bir şeklidir. Belirtiler besinin alınmasından hemen sonra çıkabileceğı gibi 1-2 saat gecikebilir. Kramp tarzında karın ağrsı, bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal belirtiler görülür. Besin alınmaya devam edilirse belirtilerin şiddetinde azalma olabilir. Bunun nedeninin kısmi bir desensitizasyon olabileceğı ileri sürülmüştür (1,2,32).

Klinik belirtiler daha hafif olabilir. Hafif iştahsızlık, bulantı, kusma ve karın ağrsı görülebilir. Ancak allejik olduğı saptanan besinin 2 hafta kesilmesini takiben yapılan provokasyon testinde belirtiler daha şiddetli görülür (1,2,32).

Besinlerle yapılan provokasyon testinden sonra gastrik biyopside degranule mast hücreleri

ve doku histamin düzeyinde düşmeler gösterilmiştir. Ayrıca hastaların gaitalarında IgE'nin yükseldiği bulunmuştur. Endoskopi ile yapılan incelemelerde gastrointestinal mukozada hiperemi, kabalaşma, noduler görünüm, peristaltizmde azalma ve bol miktarda mukus toplanması gösterilmiştir (1).

Tedavisi allerjik olduğu saptanan besinin eliminasyonudur.

Allerjik eosinofilik gastroenterit (AEG)

AEG gastrointestinal duvarın eosinofilik infiltrasyonu, periferik eosinofili ve karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal semptomlarla karakterize bir hastalıktır (1,2,7).

Görülme sıklığı bilinmemektedir. Otuz yaşın civarında en sık görülür. Erkeklerde daha siktir. Nadiren ailevi tutulum görülmesine rağmen, genellikle sporadiktir (7,33).

Nedeni bilinmemektedir. Patogenezinde besin antijenleri ile provoke edilen IgE aracılıklı hipersensitivite reaksiyonu suçlanmıştır. Bu hastalarda diğer atopik hastalıklarında olması, ailesinde atopi öyküsünün genellikle pozitif bulunması, serum IgE düzeyinin yüksek bulunması, bazı besinlere karşı RAST ve/veya deri testlerinin pozitif bulunması bu görüşü güçlendirmektedir (7,34).

AEG'li hastaların ancak %50'sinin atopik olması, geri kalan diğer hastaların patogenezinin sadece tip I reaksiyonu ile açıklanmasını güçlendirmektedir (7). Ayrıca birçok hastada serum IgG, IgM, IgA, kompleman düzeylerinin, lenfosit sayısı ve lenfositlerin çeşitli mitojenlere cevabını inceleyen araştırmalarda da herhangi bir immünolojik bozukluk da bulunamamıştır (7,33).

Tip III (Arthus tipi) reaksiyonunun eosinofilleri antijen-antikor kompleks depolanmalarına çekebileceği ileri sürülmüş, ancak bu konuda herhangi bir kanıt bulunamamıştır (35).

Klinik tablo hastanın yaşına, tutulan gastrointestinal traktın uzunluğuna ve doku kapsamına göre değişir. Hastalık öncelikle tutulan gastrointestinal trakt tabakasına göre sınıflandırılmıştır (2). Tip I'de öncelikli tutulum mukozaldır. Karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kilo kaybı, gelişme geriliği, gastrointestinal kanama ve demir eksikliği anemisi gibi belirtiler görülür. Tip II'de ise öncelikle muskuler tutulum söz konusudur. Muskuler tabakada rijidite ve kalınlaşma nedeni ile gastrointestinal obstrüksiyon bulguları ön plandadır. Karın ağrısı, bulantı, kusma, pilorik veya intestinal obstrüksiyon, kilo kaybı ve erken doyumluk gibi belirtiler görülür. Tip III'de ise eosinofilik asit ile birlikte subserozal tutulum vardır. Asit, karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal en önde gelen belirtilerdir. Tip I daha çok allerjik özellikler taşır. Hastalığın sınıflandırılması ve klinik belirtiler Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo-4: AEG sınıflandırılması ve ilgili klinik belirtiler (7)

Tip	Öncelikle tutulan yer	Klinik belirtiler
I	Mukozal	Karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kilo kaybı, gelişme kaybı, gaitada kan kaybı, demir eksikliği anemisi
II	Muskuler	Abdominal ağrı, bulantı, kusma, kilo kaybı, intestinal veya pilor obstrüksiyon
III	Subserozal	Asit, abdominal ağrı, bulantı, kusma, ishal

Bazı çocuklarda malabsorbsiyon sonucu kaşeksi gelişebilir. Barsaklardan bol miktarda protein kaybına bağlı olarak jeneralize ödem gelişebilir (36). Nadiren oesofagus tutulumuna bağlı olarak disfaji, epigastrik ağrı veya kusma görülebilir (7).

Appendiksin tutulumunda süperatif appendisitten ayırt edilemeyen klinik belirtiler görülebilir. Nadiren intestinal perforasyon olabilir (1,7).

Laboratuvar bulgularında %80'lere çıkan eozinofili olabilir. Eozinofiller matürdür ve yapısal bir anormallikleri yoktur. Anemi bulguları ve gaitada kan bulunabilir. Hipoalbuminemi olabilir. Hastaların bir kısmında serum IgE düzeyi yüksek olabilir. Diğer immünolojik testler genellikle normaldir. Radyolojik olarak tanı konulamaz, ancak tanıda yardımcı olabilir. Hipertrofik pilor stenozu gibi radyolojik bulgular elde edilebilir. Midenin antrumunda mukozada kaldırım taşı manzarası, barsaklarda yama tarzında kalınlaşma, kıvrımlarda bozulma olabilir (7,33,35).

Tanı periferik eozinofili yanında barsak biyopsisinde belirgin bir eozinofilik infiltrasyon görülmesi ile konur. Deri testleri, RAST ve DBPCFC ile varsa etken olan besin tespit edilebilir.

Tedavide etken olan besin saptanırsa elimine edilir. Çocuklarda süt, yumurta ve un en sık rastlanan etkenlerdir. Etken olan besinin eliminasyonu ile çocuklarda hızla düzelme olabilir. Erişkinlerde etken olan besin kolaylıkla tespit edilmeyebilir. Bazı hastalarda sıkı diyetle rağmen ataklar ve remisyonlar görülebilir. Eliminasyondan sonra semptomlar 1-2 ayda, intestinal histoloji de 3-4 ayda düzelir (7).

Eliminasyon diyetlerine cevap vermeyen hastalarda steroid tedavisi etkili olabilir. Bazı hastalar kısa süreli steroid tedavisine iyi cevap verirken, bazılarında aylarca tedavi gerekebilir. Ketotifen ve kromolin sodyumun özellikle çocuklarda etkili olduğuna yayınlar vardır (1,2,7).

AEG'de prognoz genellikle iyidir. Çocuklarda besinlere karşı duyarlılık 2-3 yaşına kadar kendiliğinden geçebilir. Erişkinlerde ise hastalık kronik ve tekrarlayıcı olabilir. Fatal vakalar nadirdir. Barsak perforasyonu, paralitik ileus ve diğer komplikasyonlarla ölümler bildirilmiştir (7,33,37).

İnfanıl kolik

İnfanıl kolik durdurulamayan ağlama, abdominal distansiyon ve bacakların fleksiyonu ile karakterize, paroksizmal, nedeni tam olarak tarif edilmemiş bir sendromdur. Semptomlar tipik olarak bebek 3-4 haftalık olduğu zaman başlar ve 3-4. ayın sonuna kadar sürebilir. Nedeni konusunda birçok psikolojik ve beslenme nedenleri ileri sürülmüştür. Ancak bulguların subjektif olması, standartize tanı koyucu kriterlerin olmaması nedeni ile etiyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak anne ve inek sütü ile beslenen süt çocukları arasında yapılan araştırmada infanıl kolikli hastaların bir kısmında IgE inek sütü allerjisinin tablodan sorumlu olabileceği bulunmuştur (38). İnanıl kolikli hastaların %10-15'inde inek sütünün etken olduğu ileri sürülmüştür. Yine bu araştırmada inek sütü alan ve infanıl kolikli olan hastalarda diyetten inek sütünün çıkarılması ile yakınmaların %35-88 arasında gerilediği bulunmuştur (38). Bir başka araştırmada inek sütü allerjisi, atopik dermatit ve gastrointestinal allerjisi olan 31 süt çocuğunun uyku düzenleri gece poligrafik kayıt yöntemi ile incelenmiştir. Bunlardan sadece 13'nün uykusunun düzenli olduğu bulunmuştur. İnek sütünün kesilmesinden sonra geri kalan 17 hastanın 4 hafta içinde uyku düzenleri tamamen düzelmiştir (39).

Sonuç olarak infanıl kolik nedenlerinden biri inek sütü olan heterojen nedenli bir hastalık olduğu söylenebilir. Kısa süreli klinik bir tablo olduğu için 2-3 ay süre ile hipoallerjenik mamalar başlanabilir veya varsa tek başına anne sütü verilebilir. Ancak bunu yaparken aileye çocuğun hayat boyu besin allerjisi çekmeyeceği açıklanmalıdır.

BESİNLERE BAĞLI DERİ REAKSİYONLARI

Ürtiker ve anjioödem

Akut ürtiker besin allerjilerinde en sık görülen belirtilerden biridir. Tam olarak görülme sıklığı bilinmemektedir. Ürtikere neden olan besinler arasında çocuklarda yumurta, süt, ceviz, fındık; erişkinlerde ise balık, deniz ürünleri, ceviz ve fındık sayılabilir (1,2,7).

Besinlerin teması sonucu gelişen meyvalar sıklıkla neden olmaktadır (40).

Kronik ürtiker ve anjioödemde (6 haftayı geçen) besin allerjisinin ne kadar etkin olduğu araştırılmış, ancak fazla etkin olmadığı bulunmuştur (2). 55 kronik ürtiker ve anjioödemli hastanın ancak %1,4'ünde besin allerjisinin etkin olduğu bulunurken, 163 çocukta aynı oran %11 bulunmuştur (39). Çocuklarda yapılan bir başka çalışmada kronik ürtikerli çocukların %31'inde de besin deri testleri pozitif bulunurken, DBPCFC ile besin allerjisi ancak %4'ünde tespit edilebilmiştir (41).

Atopik dermatit

Ayrı bir bölüm halinde anlatıldığı için burada bahsedilmeyecektir.

BESİNLERE BAĞLI RESPIRATUVAR REAKSİYONLAR

Diğer belirtiler olmadan besinlere bağlı sadece solunum sistemini tutan belirtilerin çıkması nadirdir.

Rinokonjunktivit

Besinlerin alınmasını takiben 2 saat içinde rinokonjunktivit bulguları tipik bulgular ortaya çıkabilir. Bu belirtiler arasında burun tıkanıklığı ve akıntısı, kaşıntı, aksırık, perioküler eritem, göz yaşarması ve kaşıntısı görülebilir. Bazı hastalarda semptomlar daha şiddetli olabilir. Yukarıdakilerine ek olarak boğazda kaşıntı ve sertlik hissi, dış kulak kanallarında kaşınma olabilir. Bazı hastalarda stridor, ses kısılması ve nefes darlığı gibi laringiyal ödem bulguları çıkabilir (1). Bir çalışmada burun lavaj sıvısında histamin normalin 10 katı yükselmiş bulunmuştur (42).

Baharatlı besinlerin alınmasından sonra bazı hastalarda görülen burun akıntısının (gustatar rinit) allerjik reaksiyonlarla ilgisi yoktur (26).

Astma

Besin allerjik reaksiyonlarında tek başına astma bulgularının çıkması nadirdir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda inhalan allerjenler kadar olmasa da besinlerin astmanın patogenezinde rol oynadığı bulunmuştur (1,2,43).

Çocuklarda yapılan bir çalışmada oral besin provokasyon testi pozitif çıkan 140 çocukta %5.7 oranında astmatik belirtilerin çıktığı bulunmuştur. Bir başka çalışmada astımlı 284 çocuğun 24'ünde (%8.5) besinlerin allerjen olarak rol oynadığı bulunmuştur (44).

Tam ve dikkatli öykü alınmasından sonra besin antijenleri deri testleri ve RAST analizleri yapılır. DBPCFC yapılırken solunum fonksiyon testlerine bakılması ile konur.

Tedavide tespit edilen besin elimine edilir.

SİSTEMİK REAKSİYONLAR

Anafilaksi

Jeneralize anafilaksi besin allerjilerinin en korkutucu komplikasyonlarından biridir. Allerjenlerin mast hücrelerine bağlanmış özgül IgE antikoruna ile reaksiyona girmesi ile salınan mediatörlerin oluşturduğu klinik tablodur.

Hastalarda klinik tablo değişik şiddette ve spektrumda olabilir. Dilde şişme, damakta kaşınma, boğazda kaşınma ve sertlik hissi, dispne, göğüste sertlik hissi ve ağrı, vizing, şok, kardiyak aritmiler, karın ağrısı, ishal, kusma gibi belirtiler değişik şiddette ve sıklıkta çıkar. Semptomlar ne kadar erken çıkarsa genellikle o kadar fatal seyreder (1).

Jeneralize anafilaksiye neden olan besinler arasında fındık, ceviz, balık, ceviz, balık, süt, yumurta ve soya fasulyesi sayılabilir. Ancak başka birçok besinle de anafilaksi geliştiği bildirilmiştir (2).

Tam tekrarlayan anaflaksi tablosu olan hastalardan alınan dikkatli öykü, besin antijenleri ile yapılan deri testleri ve DBPCFC testi ile konur.

Acil tedavi anaflaksi tedavisinin aynısıdır. Ayrıca koruyucu olarak hasta yanında kendisinin uygulayabileceği adrenalin taşımalıdır.

Besine bağlı, eksersiz ile oluşan anaflaksi

Besine bağlı jeneralize anaflaksinın bir çeşididir. Reaksiyonların besin alımından sonra veya eksersizden sonra gelişen olmak üzere iki tipi tarif edilmiştir. Anaflaksi besinin alınmasından 2-4 saat içinde eksersiz ile gelişebilir. Aynı durum tersine de gelişebilir (45).

Besin allerjenleri ile yapılan deri testlerinde duyarlı olan allerjene pozitif cevap alınır. Ayrıca eksersiz eşliğinde DBPCFC ile etken besin tespit edildikten sonra eliminasyona gidilir ve hastanın lüzumsuz eksersizlerde bulunmaması önerilir.

IgE ARACILIĞININ DIŞINDA BESİN ALLERJİLERİ

GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLAR

Besinlere bağlı enterokolit

Genellikle 1-3 aylık süt çocuklarında görülen kusma ve ishal ile karakterize bir hastalıktır. Genellikle inek sütü ve soya proteinine karşı duyarlılık gelişir. Ancak balık, yumurta, buğday, mısır, ceviz ve fındığa karşıda gelişebilir. Anne sütünden geçen besin allerjenleri de enterokolite neden olabilir. Gaitada genellikle kan vardır (1,26).

Lezyonlar genellikle kolonu tutar. Lamina propria ve epitelde eosinofilik infiltrasyonla birlikte mukozal ödem görülür. Şiddetli vakalarda kriptal yapıda bozulma ve polimorfonükleer infiltrasyon olur. Jejunum biyopsilerinde villuslarda yassılaşıma, ödem, mast ve bazofil hücrelerinden oluşan bir infiltrasyon vardır.

Sigmoidoskopide kolonda küçük aftoid ülserasyonlar ve kanama ile giden yama tarzında lezyonlar görülür. Kolonik biyopside kripta epiteli ve lamina propriada belirgin eosinofilik infiltrasyon gözlenir.

Gaitada gizli kan, eosinofiller ve polimorfonükleer hücreler görülür. Genellikle redükta madde pozitifdir.

Deri testleri tanıya yardımcı olmaz. Oral provokasyon testlerinde birkaç dakika veya saat içinde kusma, ishal ve nadiren de şok gelişebilir. Oral provokasyon testleri sırasında etkin olan besinin serum antikor düzeyinde yükselme olur.

Allerjen olan besinin elimine edilmesinden sonra hematokezya genellikle 72 saat içinde kesilirken, mukozal lezyonların tam olarak düzelmesi bir ayı bulur.

Soya proteini ve inek sütüne duyarlılık 2-3 yaşa kadar uzayabilir. Ancak 1 yaşın sonunda küçük miktarlarda verilerek duyarlılığın geçip geçmediği kontrol edilir (1,2,26)

Çöliak hastalığı

Çöliak hastalığı barsak mukozasının glutene karşı sürekli intoleransı ile karakterize bir enteropatidir. Tanı; hasta glutenli diyet alırken jejunal biyopside villus atrofinin gösterilmesi, glutensiz diyet alırken klinik ve histolojik olarak düzelmesi, glutene başlandığı zaman klinik ve histolojik tablonun tekrarlaması ile konur (26,46).

Hastalık buğday, çavdar, yulaf, arpa gibi tahıllarda bulunan glutenin alkolde çözünen bir parçası olan gliadine duyarlılık sonucu gelişir (46).

Hastalığın gelişme sıklığı 1/300-1/4000 arasında değişir. Hastaların %90'unda HLA-B8 ve %80'inde de HLA-DW3 antijeni pozitifdir (47).

Klinik tablo tipik olarak 3 yaşın altında steatore, kramp tarında karın ağrısı, halsizlik ve kusma ile başlar. Abdominal distansiyon görülür. Klinik tablo tekrarladıkça gelişme geriliği yerleşir. Hastalar huzursuzdurlar ve kas erimesinden dolayı hipotoniktirler. Adölesanlarda zaman zaman karın ağrısı ve ishal görülebilir. Tekrarlayan aftöz stomatit gelişebilir. Malabsorbsiyona bağlı ekstraintestinal belirtiler ortaya çıkabilir.

Özellikle açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve folat eksikliği olanlarda jejunal biyopsi yapılması düşünülmelidir (1,47).

Çöliak hastalığının immunopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Glutenli beslenen hastalarda villus atrofisinin yanında başta CD8 sitotoksik/supresör fenotipi olmak üzere, lenfositlerde artış vardır. Hem kan, hem de jejunal mukozada gamma/delta taşıyan T hücreleri artmıştır. IgM ve IgA içeren B hücreleri lamina propriada artmıştır. Serumda çeşitli besinlere karşı IgG tipinde antikorlar yükselmiştir. Kompleman aracılıklı sitotoksikite ve lenfokin aracılıklı doku hasarı gibi çeşitli mekanizmalar hastalığın patogenezinde suçlanmaktadır. HLA doku antijenleri ile ilişkisi nedeni antijenin sunulmak için hazırlanması sırasında bir bozukluk olabileceğini düşündürmektedir (1,46).

Glutene karşı IgA ve anti-gliadin antikorlarının serum seviyesi tedavisi başlanmamış hastaların %90'unda yükselmiştir. Ancak bu antikorların yüksek bulunması hastalığı tanı koydurmaz. Sadece tarama testi ve hastaların tedavisi sırasında takip amacı ile kullanılabilir (1).

Tanı konulduktan sonra hastalığı kontrol altında tutmak ve malignite riskini azaltmak için glutensiz diyetle başlanır. Eliminasyon yaşam boyu devam etmelidir (1,47).

Dermatitis herpetiformis

Dermatitis herpetiformis kaşıntılı papulovesiküler deri döküntüleri ile giden, bazen atopik dermatitle karıştırılan glutene duyarlı enteropatidir. Döküntü ekstensör yüzlerde ve kalçalarda çıkar. Çöliak hastalığında olduğu gibi hastaların %90'ını HLA-B8, %85-90'ını HLA-DW3 antijeni sahiptir. Hastaların tutulan ve tutulmayan deride dermoepidennal birleşim yerinde granuler (%85-90) veya lineer (%10-15) IgA, polimorfonükleer lökosit ve C3 depolanması vardır. IgA depolanması alternatif yoldan kompleman aktivasyonuna yol açarak inflamasyona neden olur (1,26,48).

İntestinal histoloji Çöliak hastalığında görülen ile aynıdır. Ancak villus atrofisi ve inflamasyon daha az olabilir (1).

Dapson veya diğer sulfonların uygulanması ile deride kaşıntı 24 saat içinde geçer. Glutensiz diyetle deri lezyonları ve intestinal bulgular kaybolur (48).

Besine bağlı pulmoner hemosiderozis

(Heiner sendromu)

İlk kez Heiner ve Sears tarafından tarif edilen bu sendrom tekrarlayan pnömoni, hemosiderozis, anemi ve gelişme geriliği ile karakterizedir. Akciğer biyopsisinde ve açlık mide suyunda hemosiderin yüklü makrofajlar görülür (1). Bu hastalarda inek sütü proteinlerinin büyük bir kısmına karşı presipitin titrasyonları yüksektir. Aynı tabloya soya proteini, yumurta ve buğdayın da neden olabileceği gösterilmiştir (1,26).

Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hem Tip III, hem de Tip IV aşırı duyarlılığın immunopatogenezi rol oynayabileceği düşünülmektedir (1,26).

Besine bağlı malabsorbsiyon sendromu

Süt çocuklarında inek sütü ile gelişen malabsorbsiyon tablosu tarif edilmiştir. Bu çocuklarda steatore, kusma, kilo kaybı ve gelişme geriliği en önde gelen semptomlardır. Hastaların bir kısmında atopik dermatit ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları görülebilir. İnek sütüne karşı IgG antikorları yükselmiştir.

Barsak biyopsilerinde yama tarzında villus atrofisi, epitel ve lamina propriada mononükleer hücre ve eosinofil infiltrasyonu görülür. Tip III ve Tip IV aşın duyarlılıkların rol oynadığı düşünülmektedir.

Tedavisi neden olan besinin (başta inek sütü olmak üzere, soya, yumurta v.d) eliminasyonudur.

BESİNLERE BAĞLI DİĞER AŞIRI DUYARLILIKLAR

Bazı besinlerin alınması ile ortaya çıkan bir takım klinik tabloların immünolojik bir patogeneze sahip olup olmadıkları tam olarak aydınlatılamamıştır.

1975 yılında Feingoid çocuklarda hiperkinetik aktivitenin ve öğrenme yetersizliklerinin besinlere konulan salisilatlarla ve katkı maddelerine bağlı olabileceğini söylemiştir. Bu çocukların diyetlerinde düzenleme ile düzelme olduğunu ileri sürmüştür (50). Ancak bu bulgular daha sonra yapılan araştırmalarla doğrulanmamıştır (26).

Migrende de besin ters reaksiyonlarının rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Bazı hastalarda tiramin içeren besinlerin (peynir, çikolata ve beyaz şarap) migren ataklarını artırdıkları bulunmuştur (26). Son zamanlarda migrenli 104 erişkin hastada besin eliminasyonu ve çift kör provokasyon testi ile yapılan tanı çalışmalarında %15 oranında besinlerin rol oynadığı bulunmuştur. Patogenez bilinmemektedir (51).

Ani bebek ölümü bir yaşın altında otopsi dahil nedeni saptanamayan ani ölüm diye tanımlanabilir. Nedeni belli değildir. Ancak son zamanlarda yapılan araştırmalarda allerjik reaksiyonlar suçlanmaya başlamıştır. Bir çalışmada ani bebek ölümü görülen 38 süt çocuğunun 15'inde beta-laktoglobulin IgE antikorları pozitif bulunmuştur. Halbuki 9 kontrol vakasından birinde pozitif bulunmuştur (52,53).

İnsüline bağlı diabetes mellitusun inek sütü allerjisi ile ilgisi olabileceği ileri sürülmüştür. İnek sütünün tüketiminin fazla olduğu ülkelerde insüline bağlı diabet mellitus oranı da fazla bulunmaktadır. Pankreatik beta hücrelerinin bir yüzey antijeni ile çapraz reaksiyona giren bovin serum albuminin serum antikorları yeni tanı konulan insüline bağlı diabetes mellituslu hastalarda yüksek bulunmuştur (54). Ancak bu bulgu kuşku ile karşılanmaktadır. Bu etkinin immünolojik bir reaksiyondan çok, tütsülenmiş koyun etinde oluşan N-nitroso bileşiklerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (55).

Besin allerjilerinin otoimmün hastalık ataklarına neden olabileceği ileri sürülmüştür. Birkaç hastada DBPCFC ile artrit geliştiği gösterilmiştir. Ancak bu konuda yapılmış araştırmalar oldukça kısıtlıdır.

TANI

Besin ters reaksiyonlarının tanısında ilk adım yeterli bir öykü almadan ve fizik muayeneden geçer. Bunlar yapılırken hastada besin intoleransı mı, yoksa besin allerjisinin mi olduğuna dikkat edilir. Besin allerjisinden şüpheleniliyorsa deri testleri ve serumda özgül IgE antikorları tayin edilerek, reaksiyonun IgE aracılıklı olup olmadığı araştırılır. Daha sonra besin eliminasyonu ve provokasyon testleri ile tanıya gidilir. Bütün bu basamaklar Tablo 5'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Besin allerjilerine tanı koymada izlenecek sıra da Şekil 2'de belirtilmiştir.

Hikaye ve fizik muayene

Besin allerjilerine tanı koymada ilk ve önemli adım dikkatli şekilde alınacak hikaye ve yapılacak fizik muayeneden geçer. Hikayede sorular neden olan besin veya besinleri ortaya

çıkarmak şekilde olmalı, şikayetlerin neler olduğu, ne kadar süre sürdükleri, ne sıklıkla ve günün hangi saatlerinde tekrarladıkları, kendilerinde ve ailelerinde allerjik olanlar dahil başka hastalık olup olmadığı sorulmalıdır. Alınan cevaplar ve fizik muayene bulgularına dayanılarak Tabloda belirtilen hastalıklarda gerekli laboratuvar tetkikleri ile ayırıcı tanıya gidilmelidir.

Akut reaksiyonlarda hikaye oldukça yararlı olmasına rağmen, atopik dermatit, astma, eosinofilik gastroenterit ve kronik ürtiker gibi kronik hastalıklarda fazla güvenilir değildir. Çeşitli çalışmalarda besin allerjilerinin %50'sine DBPCFC ile tam konulmaktadır (1).

Tablo-5: Besin ters reaksiyonlarının ayırıcı tanısı (2)

Gastrointestinal bozukluklar (kusma ve/veya ishal)

Yapısal bozukluklar-Hiatal herni, pilor stenozu, Hirschsprung hastalığı, trakeoözofajial fistül
Enzim eksiklikleri-Disakkaridaz eksikliği, galaktozemi, fenilketonüri
Malignansiler
Diğerleri-Pankreatik yetmezlik, safra kesesi hastalıkları, peptik ülser

Allerjik semptomlara benzer bulgular çıkaran kontaminasyon ve katkı maddeleri

Koruyucular ve lezzet vericiler-sodyum metabisülfid ve monosodyum glutamat
Boyalar-Tartrazin ve diğer azo boya ları
Toksinler-Bakteriyel, fungal ve deniz ürünleri toksinleri
Enfeksiyöz organizmalar-Bakteriler (salmonella, şigella, E. Koli, vd.),
parazitler (giardia, Trişinella)
Mantar sporları?
Kaza ile kontaminasyon (ağır metaller, pestisitler, antibiyotikler)

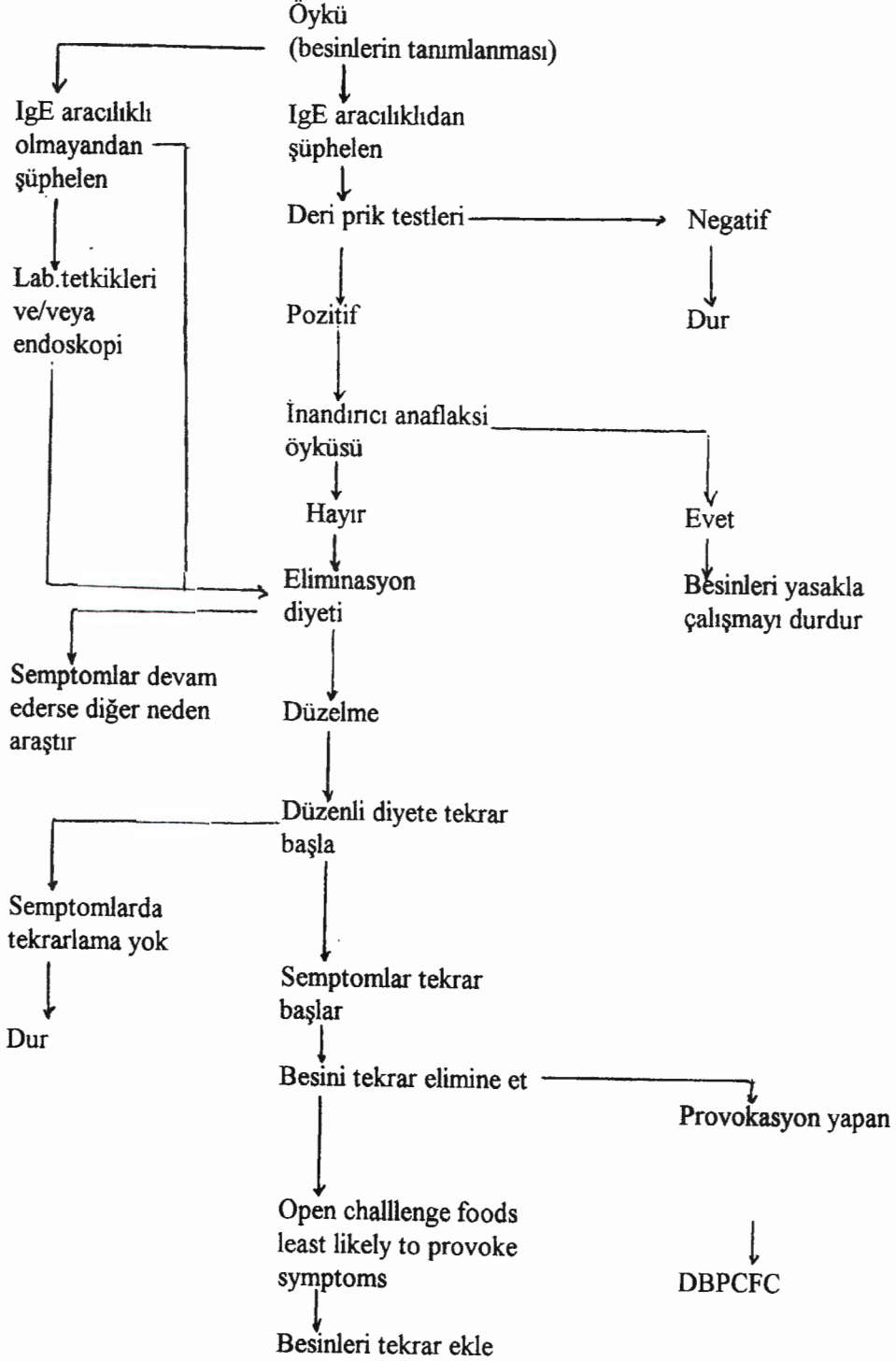
Farmakolojik ajanlar

Kafein (kahve ve diğer bazı içecekler)
Teobromin (çukolata, çay)
Histamin (balık, vd)
Triptamin (domates, erik)
Serotonin (muz, domates)
Feniletilamin (çukolata)
Tiramin (peynir, salamura balık)
Glikozidal alkaloid solanin (patates)
Alkol

Psikolojik reaksiyonlar

Tablo-6: Besin allerjilerini değerlendirmede kullanılan yöntemler (26)

Öykü
Günlük diyet kartı
Eliminasyon diyeti
Prick deri testi
Radioallergosorbent testler (RAST)
Bazofil histamin salınım testleri (BHR)
İntestinal mast hücresi histamin salınımı (IMCHR)
Endoskopi altında intragastral provokasyon (IPEC)
Çift-kör pasebo kontrollü besin provokasyonu (DBPCFC)



Şekil-2: Besin allerjilerinin tanısında izlenecek basamaklar (1)

Diyet günlüğü

Öykünün güvenilirliğini arttırmak için diyet günlüğü tutulabilir. Her gün kahvaltı, öğlen yemeği ve akşam yemeği, yemek aralarında ve gece yenilen besinler, içecekler, alınan ilaçlar ve diğer şeyler (sakız, diş fırçalaması, v.d) düzenli olarak hasta veya ailesine günlük olarak şekilde görüldüğü gibi yazdırılır. Karşı tarafa da eş zamanlı olarak görülen semptomlar yazdırılır.

Hastanın adı:		Protokol no:		Tarih:	
Her gün aşağıya yemek saatlerinde, yemek aralarında yenilen besinler, içecekler, alınan ilaçlar, böcek sokmaları, aktiviteler ve hava sıcaklıkları yazılır. Karşıya semptomlar yazılır. Ertesi gün bir sonraki sayfaya geçilir.					
Semptomlar					
Kahvaltı					
Yemek arası					
Öğlen yemeği					
Yemek arası					
Akşam yemeği					

Şekil-3: Diyet günlüğü (26)

Eliminasyon diyeti

Eliminasyon diyeti tek başına besin allerjisine tam koymada yeterli olmamakla beraber önemlidir. Başarısı doğru besinin tespit edilmesinde ve bu besinin uygun sürede kesin eliminasyonuna bağlıdır. Ancak besin allerjisi ile birlikte görülen astım ve atopik dermatit gibi kronik hastalıkların ataklarında başka etkenler de rol oynayabileceği için yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuç alınabilir.

Deri prik testleri

Bu testler IgE aracılıklı olmayan besin allerjilerine tanı koymada önemleri yoktur. Pozitif sonuç o besine karşı özgül IgE'nin bulunduğunu gösterir. Hastalık oluşturup, oluşturmadığını göstermez. Özgül antikorun pozitifliğinde deri testinin pozitif olma oranı %50 iken, negatif olması durumunda testin negatif olması oranı %95'dir. Test 1 yaşın altında çocuklarda besine karşı özgül IgE olmasına rağmen genellikle negatif sonuç verir. Ayrıca ticari olarak hazırlanan taze meyva ve sebzeler (elma, portakal, muz, armut, kavun, patates, tahıllar, v.d) için kullanılan allerjen ekstraktları labil olduğu için iyi sonuç vermeyebilir. Bazı merkezlerde meyva ve sebzelerden direkt olarak prik deri testi yapılması önerilmektedir. İntradermal testlerin besin allerjilerinde epidermal testlere bir üstünlüğü yoktur (2).

Antijene özgül IgE'nin ölçümü

Yapılan çalışmalarda serumda antijene özgül IgE'nin ölçümü ile deri testlerinin aşağı yukarı aynı duyarlılıkta olduğu bulunmuştur. Son zamanlarda CAP tekniği ile özgül IgE serum düzeyinin ölçümünün RAST ile ölçümden çok daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (1,2).

Bazofil histamin salınım testleri

Çok az kanda çok sayıda besin allerjeninin taranması amacı ile kullanılır.

İntestinal mukozal histamin salınımı (IMCHR)

Pratikte kullanılmayan, araştırma amacı ile kullanılan bir yöntemdir. Gastrointestinal mukozadan alınan biyopside besin antijenleri ile karşılaştırılarak mast hücrelerinden salınan histamin miktarı ölçülür.

DBPCFC (Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonu)

Besin allerjilerine tam koymada altın standart olarak kabul edilir. İncelenecek besinler öykü, fizik muayene, deri prik testleri, özgül IgE düzeyi, tekli açık veya kör besin provokasyon testleri yapıldıktan sonra seçilir.

Teste başlanmadan önce başta antihistaminikler olmak üzere bütün besinler kesilmelidir. Antihistaminikler testten deri testleri pozitif oluncaya kadar bir süre, sistemik steroidler 4-8 hafta, inhale steroidler ve sodyum kromoglikat 12 saat, teofilin 8 saat, inhale beta-adrenerjik ilaçlar 6-8 saat önce kesilmelidir. Test yapılacak besin ise testten 10-14 gün önceden test gününe kadar elimine edilmelidir (1).

Provokasyon aç karnına yapılmalıdır. Uygulanacak sayıda ve miktarda plasebo ve besin test ile ilgili olmayan bir ekip tarafından hazırlanmalıdır. Başlangıç dozları provokasyonun çıkmayacağı kadar az olmalıdır (25-500 mg liyofilize besin, sıvı veya kapsüllerde). Şüphelenilen reaksiyonun cinsine göre her 15-60 dakikada bir doz iki misline çıkarılabilir. Hasta dilde ve damakta yanma ve kaşınma, boğazda kaşınma ve sertlik hissi, bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı gibi erken semptomlar açısından dikkatlice takip edilmelidir. Genellikle IgE aracılıklı duyarlılıktan şüphelenilen hastalarda 10 gr liyofilize besin verilmesine rağmen semptom çıkmamışsa, deneyimli bir ekibin gözetiminde normal beslenme miktarında besin verilerek hasta gözlenmeye devam edilmelidir. DBPCFC'de yanlış pozitif veya yanlış negatif çıkma olasılığı %1-2'den düşüktür. Uygulama sırasında plasebo ve besinin miktarı, tadı, şekli aynı olmalı ve rast gele uygulama yapılmalıdır. Uygulama sırasında anaflaksi açısından bütün tedbirler alınmalıdır (1).

TEDAVİ

Besin allerjilerinde hemfikir olunan tek tedavi duyarlılık yaptığı kanıtlanan besinden kaçınmaktır. Hastaya diyet hazırlanırken mutlaka bir diyetisyenle konsülte edilmelidir. Hazırlanan diyet hastada malnütrisyon ve diğer beslenme bozukluklarına neden olmayacak şekilde olmalıdır. Eliminasyon hastanın semptomlarında hızla düzelmeye yarar. Birkaç yılda besin allerjisi tamamen düzelebileceğinden 12-24 ay aralıklarla DBPCFC yapılmalı, allerjinin kaybolup kaybolmadığına bakılmalıdır. Birçok besine karşı gelişen allerji zamanla kaybolurken, fındık, ceviz ve deniz ürünlerine karşı olan allerji nadiren kaybolur. Bu nedenle bu besinler için DBPCFC'nin tekrarlanmasına gerek yoktur (1,2,26).

Besin allerjisi olan hasta ve ailesi besinlerde bulunan etiketler ve terminoloji konusunda eğitilmelidir. Hastanın eliminasyona dikkat etmemesi veya yanlışlıkla duyarlı olduğu besini alması nedeni ile anaflaksi gelişebilir. Bu nedenle hastaya, ailesi ve çevresindeki insanlar kendi kendine uygulanabilen adrenalın konusunda eğitilmelidir.

Anafaksi değişik şiddette ve spektrumda seyir gösterebilir. Genellikle unifazik olan anaflekside başlangıçta semptomlarda hızlı bozulma görülür. Bazı hastalarda ise klinik seyir başlangıçta hafiftir ve daha sonra fatal bir tablo oluşabilir. Bazılarında ise bifazik klinik bir gidiş görülür. Hastalar bütün bu nedenlerle durumları stabilize olduktan sonra en az 4 saat gözlem altında tutulmalıdırlar.

Besin allerjilerinin tedavisinde ve önlenmesinde antihistaminikler, ketotifen, kortikosteroidler gibi çeşitli ilaçlar kullanılmış, bazı ilaçlardan sınırlı ölçüde yarar görülmüştür. Oral sodyum kromoglikat ile yapılan uygulamalarda yüz güldürücü sonuçlar alınamamıştır (1,2,26).

Besin allerjilerinin tedavisinde immunoterapinin herhangi bir yararı yoktur.

BESİN ALLERJİLERİNİN ÖNLENMESİ

Hayatın ilk yılında atopik hastalığa yakalanma tehlikesi olan bebeğin allerjenik besinlerin verilmemesi besin allerjilerinin ve atopik dermatitin gelişmesini önlemektedir. Besin eliminasyonu süt çocuğuna ve emziren annesine **yumurta**, **inek sütü**, **ceviz** ve **fındık** verilmemesidir (57).

Araştırmalar süt çocuğunda anne sütünün besin allerjisinden koruyan faktörleri içermesi ve antijenitesinin düşük olması nedeni ile besin allerjilerinden korunmada en optimal besin olduğunu göstermektedir (26). Bir araştırmada anne diyetinin laktasyon sırasında da kısıtlanmasının bebeklerde daha az oranda atopik dermatit ve besin allerjisinin ortaya çıkmasına yol açtığı bulunmuştur. Bir diğer araştırmada besin allerjileri azalmazken, sadece atopik dermatitli sayısının azaldığı bulunmuştur (58,59).

Katı besinlere erken başlanmasının atopik dermatit gelişme sıklığını artırırken, astımda böyle bir artışın olmadığı görülmüştür (60).

Elde birçok kanıt olmasına rağmen besin allerjisini önlemek için katı kısıtlamalara gidilmesi için bilgiler tam olarak yeterli olmamasına rağmen, hayat boyu duyarlılık gelişmemesi için atopik hastalık riski olan süt çocuklarına ilk yıl içinde allerjik besinlerin (fındık, ceviz, balık, deniz ürünleri) verilmemesi düşünülebilir. Bu besinlerin içine belki bir yıl inek sütü, iki yıl yumurta eklenebilir. Aynı bebeklerin anneleri laktasyon sırasında, hatta gebeliklerinin üçüncü trimesterinde ceviz, fındık, yumurta ve deniz ürünlerinden kaçınılmalıdır (1,26).

PROGNOZ

İlk yılda yüksek oranda görülen besin allerjilerinin daha sonra görülme sıklığı düşer. Yapılan bir çalışmada inek sütü allerjisi olan çocuklar 3 yıl boyunca izlenmiş, 1 yaşın sonunda % 50'sinde, 2 yaşın sonunda % 70'inde, 3 yaşın sonunda % 85'inin inek sütüne olan duyarlılığı kaybolmuştur (61).

Büyük çocuklarda ve erişkinlerde besin tespit edilip, elimine edilirse IgE aracılıklı reaktivite bir süre sonra kaybolmaktadır. Ancak deri testleri yıllarca pozitif kalmakta, bu reaktivitedeki kaybolmayı yansıtmamaktadır (1,62).

IgE aracılıklı olmayan besin allerjileri süt çocuklarında zamanla büyük oranda kaybolurken; enterokolit ve allerjik eosinofilik gastroenterit büyük çocuklarda ve erişkinlerde yıllarca devam etmektedirler (1,2,7).

Çöliak hastalığında yaşam boyu glutensiz diyet verilmelidir. Belirgin semptom olmayan vakalarda gluten verilmeye devam edilirse lenfoma ve malignite riski artmaktadır (47).

KAYNAKLAR

1. Middleton E, Reed C, Ellis EF. Food adverse reactions. *Allergy Principles and Practice*. Mosby Co, fourth ed, New York, 1993: 1661.
2. Kay AB. *Allergy and Allergic Disease*. Blackwell Science, 1997: 1517.
3. Sorensen RA, Porch MC, Tu LC. Food allergy in children. *Textbook of Pediatric Nutrition*, Sec Edition, Raven Press Ltd, New York, 1993: 457.
4. American Academy of Allergy and Immunology NIAID. *Adverse Reactions to Foods* (eds), Anderson A, Sogn DD. NIH Publication 84- 2442, Washington.
5. Sloan AE, Povers ME. A perspective on popular perceptions of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 127.
6. Young E, Stoneham MD, Petruckevitch A, Barton J. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994; 343:1127.
7. Joyce D, Gryboski MD, Gastrointestinal aspects of cow's milk protein intolerance and allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991; 4:773.
8. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 1990; 45:587.
9. Schrandt JJP, Van den Boqart JPH, Forget PP, Schrandt S. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993; 52:640.
10. Fuglsang G, Madsen C, Saval P, Osterball O. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Ped Allergy Immunol* 1993; 4:123.
11. Young E, Patel S, Stoneham MD, Rona R, Wilkerson JD. The prevalence of reactions to food additives in a survey population. *J Roy Coll Phys* 1987; 21:241.
12. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis: Clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988; 113:447.
13. Oehling C, Cagnani CEB. Food allergy and child asthma. *Allergol Immunopathol* 1980; 8:7.
14. Farstad I, Halstensen T, Brandtzaeg P. Heterogeneity M-cell-associated B and T cells in human Peyer's patches. *Exp Clin Immunol* 1994; 83:457.
15. Gearhart PJ, Cebra JJ. Differentiated B lymphocytes: potential to express particular antibody variable and constant regions depends on site of lymphoid tissue and antigen load. *J Exp Med* 1979; 149:216.
16. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. *Ped Allergy Immunol* 1994; 5:5.
17. Tomasi T. Oral tolerance. *Transplantation* 1980; 29:353.
18. Movat AM. The regulation of immuneresponses to dietary protein antigens. *J Immunol* 1987; 8:93.
19. Johansson S, Dannacus A, Lilja G. The relevance of anti-food antibodies for the diagnosis of food allergy. *Ann Allergy* 1984; 53:665.
20. Savilahti F. Cow's milk allergy. *Allergy* 1981; 36:73.
21. Bleumink E, Young E. Identification of the atopic allergen in cow's milk. *Int Arch Allergy* 1968; 34: 521.
22. Langland T, Harbitz O. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white III. Allergens in hen's egg white studied by crossed radio immunoelectrophoresis. *Allergy* 1982; 37:521.
23. Langland T, Harbitz O. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. *Allergy* 1983; 38:131.
24. Hoffman DR. Immunochemical identification of the allergens in egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71:481.
25. Langland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. VI. Occurrence of proteins cross reacting white as studied in egg white from turkey, duck, goose, seagull and hen egg yolk, and hen and chicken sera and flesh. *Allergy* 1983; 38:399.
26. Hoffman MK, Sampson HA. *Adverse reactions to foods. Allergy, Asthma, and Immunology from Infancy to Adulthood*. WB Saunders Co, Toronto (Third ed), 1996: 669.
27. Burks AW, Brooks JR, Sampson HA. Allergenicity of major component proteins of soybean determined by ELISA and immunoblotting in children with atopic dermatitis and positive soy challenges. *J Clin Immunol* 1988; 81:1135.

28. Hirshwehr R, Valenta R, Ebner C, Terreira F, Sperr WR. Identification of common allergenic structures in hazel pollen and hazelnuts. A possible explanation for sensitivity to hazelnuts in patients allergic to tree pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:927.
29. Ortolani C, Ispano M, Postorello E, Bigi A. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988; 61:47.
30. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P. Oral allergy syndrome (OAS) : symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987; 17:33.
31. Dreborg S, Roucard T. Allergy to apple, carrot and potato in children with birch-pollen allergy. *Allergy* 1983; 38:167.
32. Sampson HA, Mendelson LM, Rosen JP. Fatal and near fatal anaphylactic reactions to food in children and in adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327:380.
33. Thounce JQ, Tanner MS. Eosinophilic gastroenteritis. *Arch Dis Child* 1985; 60:1186.
34. Oyaizu N, Uemura Y, Izumi H. Eosinophilic gastroenteritis. Immunochemical evidence for IgE mast cell-mediated allergy. *Acta Pathol Jpn* 1985; 35:759.
35. Cello JP. Eosinophilic gastroenteritis. A complex disease entity. *Am Med* 1979; 67:1079.
36. Stillman AE, Sieber O, Manthei A. Transient protein-losing enteropathy and enlarged gastric rugae in childhood. *Am J Dis Child* 1981; 135:29.
37. Felt-bersma RJF, Meuwissen SGM, vonVelzen D: Perforation of the small intestine due to eosinophilic gastroenteritis. *Am J Gastroentero* 1984; 79:442.
38. Jakobsson I, Lindberg T. Cow's milk proteins cause infantile colic in breast fed infants: a double-blind cross-over study. *Pediatrics* 1983; 71:268.
39. Khan A, Rebuffat C, Blum D, Casimin G. Difficulty in initiating and maintaining sleep associated with cow's milk allergy in infants. *Sleep* 1987; 10:116.
40. Fisher A. Contact urticaria from handling meats and fowl. *Cutis* 1982; 38:726.
41. Volonakis M, Katsaron-Katsari A. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992; 69:615.
42. Silber G, Sampson H. Nasal mediator releasing following double-blind placebo-controlled oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:241.
43. Zwetchkenbaum JF, Skufea R, Nelson HS. An examination of food hypersensitivity responsiveness to inhaled methacholine. *J Allerg Clin Immunol* 1991; 88:360.
44. Oehling A, Cagnani CEB. Food allergy and child asthma. *Allergol Immunopathol* 1980; 8:7.
45. Kidd JM, Cohen SH, Sosman AJ, Fink JN. Food-dependent exercise induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71:407.
46. Kagnoff MF. Celiac disease. A gastrointestinal disease with environmental genetic and immunologic components. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:405.
47. Trier JS. Celiac sprue. *New Engl J Med* 1991; 325:1709.
48. Hall RP. Pathogenesis of dermatitis herpetiformis recent advances. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:1129.
49. Kuitunen P, Visakorpi J, Savilahti E. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child* 1971; 50:531.
50. Feingold BF. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. *Am J Nursing* 1975; 75:797.
51. Weber RW, Vaughan TR. Food and migraine headache. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991; 11: 831.
52. Platt M, Yunginger J, Sekula-Perlman A. Involvement of mast cells in sudden infant death. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:250.
53. Holgate ST, Waters C, Walls A. The anaphylaxis hypothesis of sudden infant death syndrome (SIDS): mast cell in cot death revealed by elevated concentrations of tryptase in serum. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:1115.
54. Karjalainen J, Martin JM, Krup M, Ilonen J. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 327:302.
55. Helgason T, Jonnason MR. Evidence for a food additive as a cause of ketosis-prone diabetes. *Lancet* 1981; 1:716.

-
56. Pannush RS. Food induced (allergic) arthritis: clinical and serologic studies. *J Rheumatol* 1991; 17:291.
 57. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Halsey F, Hamburger RN, Sampson HA. Genetic and environmental factors affecting the development of atopy thorough age 4 in children of atopic parents: a prospective randomised study of food allergen avoidance. *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 3:110.
 58. Chandra R, Shankuntla P, Hamed A. Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development in atopic eczema in high risk infants. *Brit Med J* 1989; 229:228.
 59. Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation: effect on allergic manifestation, skin prick tests and specific IgE antibodies in children at age 4 years. *Pediatrics* 1992; 89:735.
 60. Fergusson D, Horwood L, Shannon F. Asthma and infant diet. *Arch Dis Child* 1983; 58:48.
 61. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 1990; 45:587.
 62. Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:173.

A. Füsün Kalpaklıoğlu

Kauçuk ürünlerine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları oldukça yaygın olarak görülmektedir. Kauçuk hipersensitivitesi 1930'lu yılların başından beri kontakt dermatitin bir nedeni olarak bilinmektedir. Latekse karşı gelişen kontakt dermatit; lateks eldivenlerin kullanımından sonra ellerde, bazen de lastik ayakkabıyla ilişkili olarak ayaklarda görülen geç tip -tip IV- allerjik reaksiyon şeklinde gelişir. Temas kesilince lezyonlar birkaç gün içinde gerilerken kontakt sürekliyse lezyonlar kronikleşir, hatta likenifiye olur. Fasiyal kontakt dermatit kozmetik amaçlı kullanılan süngerlerle, genital kontakt dermatit kondom kullanımıyla, kontakt stomatit ise kauçuk ortodontik ürünlere bağlı olarak görülmektedir. Yama testleri, kauçuk maddelere karşı gelişen bu tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonlarına lateksin kendisinden daha çok eldiven üretimi sırasında çeşitli amaçlarla kullanılan düşük moleköl ağırlıklı kimyasal maddelerin neden olduğunu göstermektedir.

Kauçuk ürünlerine karşı geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının uzun yıllardır bilinmesine karşın, immünglobulin E aracılı tip I lateks allerjisi son on yıla kadar önemli bir klinik problem olarak ele alınmıyordu. Ancak lateks allerjisi insidansının giderek artış göstermesi, dikkatlerin lateks reaksiyonları konusunda yoğunlaşmasına neden olmuştur. Lateks uzun süredir tıp dünyasında kullanılmaktadır. Özellikle lateks içeren ürünlerin sayısının giderek çoğalmasının, lateks duyarlılığının artışında önemli rol oynadığı bildirilmektedir.

Lateks allerjisinde immünglobulin-E (IgE)'ye bağlı tip I reaksiyonlar geç tip hipersensitiviteye oranla çok az görülmekle birlikte, potansiyel olarak hayatı tehdit edici nitelikte oldukları için daha tehlikelidir.

Latekse karşı gelişen tip I allerjik reaksiyon ilk olarak 1927 yılında Almanya'da bildirilmiştir. Bundan sonra literatürde ilk vaka 52 yıl sonra yayınlanmıştır. Lateksle ilişkili olarak kontakt ürtiker gelişimi ingilizce yayınlarda ilk kez Nutter tarafından 1979'da bildirilmiş ve bu reaksiyonların IgE aracılı olduğu gösterilmiştir. Daha sonra 1988'e kadar geçen dönemde sıklıkla nazal ve oküler semptomlarla birlikte gelişen kontakt ürtikerli olgu yayınlara rastlanmaktadır.

Lateks allerjisi Avrupa'da 1979 yılından beri bilinmesine rağmen, giderek artan sayıda hasta için büyük bir risk oluşturmaması nedeniyle özellikle kuzey Amerika tıp otoriteleri tarafından da önemli bir sorun olarak kabul edilmiştir. Bunu izleyen yıllarda ise lateks allerjisiyle ilişkili olarak FDA'a 1100'in üstünde olgu ve 15 ölüm bildirilmiştir.

Eğer lateks allerjisi yeni bir sorunsu neden şimdi görülmektedir? Bu sorunun cevabı kesin olarak bilinmemekle beraber öncelikle olayın farkına varılması ve bunu takiben lateks sanayisinde kullanılan metodlarda yapılan değişiklikler ve kullanım alanlarının genişlemesi lateks allerjisinden sorumlu tutulmaktadır. Hepatit B virüsü, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve 1986'da iş sağlığı ve güvenliği kurumunun (Occupational safety and health administration-OSHA) getirdiği kurallar nedeniyle lateks ürünlerinin 1988 yılından itibaren öncelikle acil servis personeli, hemşireler ve dişçi hekimleri gibi sağlık personeli tarafından kullanımı dramatik şekilde yaygınlaşmıştır. Buna ABD'de lateks eldivenlerin satışının, 1987 yılında 126 milyon dolardan 1991'de 263 milyon dolara çıkması örnek gösterilebilir. Artan talebi karşılayabilmek amacıyla da üreticiler ham lateksin depolama süresini azaltmışlar ve başta ameliyat

eldiveni olmak üzere lateks ürünlerinin yapımı sırasında gerekli bir işlem olan buhar sterilizasyonuna son vermişlerdir. Lateksle sık ve yoğun temas da belli bir grupta semptomatik lateks allerjisi insidansını arttırmıştır.

Lateks, %99 oranında Brezilya'da yetiştirilen **Hevea Brasiliensis** adlı tropikal kauçuk ağacının özsuyundan elde edilen işlenmiş bir bitki ürünüdür. *H. brasiliensis*, dermatit ve kontakt ürtikere neden olan terpenlerin bir üyesi olan Euphorbiaceae ailesindedir. Lateks, kauçuk özsuyunun ısı ve sülfür kullanılarak saflandırılan ve vulkanize edilen son ürünüdür. Vulkanizasyon lateksin sülfür varlığında ısıtılarak kauçuğun elastisite ve termostabilitesinin büyük ölçüde geliştirildiği bir işlemdir. Bu şekilde elde edilen doğal kauçuk lateksi %30 oranında kauçuk fraksiyonundan, %70 oranında su fraksiyonundan oluşmaktadır.

H. brasiliensis'den elde edilen lateks; proteinler, lipidler, amino asitler, nükleotidler, kofaktörler ve çok sayıda cis-1,4-poliizopren içerir. Doğal lateks binlerce ünite uzunluğunda cis-1,4-izopren polimerleri oluşturarak koagüle olur. Koagüle olmamış lateksin total ağırlığının %2-3'ünü proteinler oluşturmaktadır. Lateks; asıl fonksiyonel biriminin protein, lipid ve fosfolipid tabakalarıyla kaplı küresel bir poliizopren damlası halindeki kauçuk partikülü olduğu kompleks bir hücre içi üründür. Bu yüzeyel proteinler arasında hem sitozolde serbest olarak hem de kauçuk partikülüyle bağlı olarak bulunan freniltransferaz vardır. Freniltransferaz çeşitli türlerde 105d büyüklüğünde polimerler oluşturabilir. Hevea kauçuğunda bu sayı 106d'a kadar çıkabilmektedir. Bu polimerizasyonda yer alan iki protein, lateks ürünlerine karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonlarından sorumlu tutulmaktadır. Bazı araştırmacılar izopren halkalarının biyosenteziyle ilişkili olarak ortaya çıkan bir integral protein olan 'kauçuk elongasyon faktörü' nün kauçuk partiküllerine sıkıca bağlandığını ve normalde 3 izopren biriminden daha azını polimerize eden freniltransferazın lateks yapan türlerde poliizopren halkalarını uzattığı görüşündedirler. Kauçuk elongasyon faktörü (MA=14.6 kD) ve freniltransferaz (MA=38 kD)'ın her ikisi de saflaştırılmış, kauçuk elongasyon faktörü aynı zamanda sekanslanmıştır.

Koruyucu olarak latekse katılan amonyak kauçuk partiküllerini ayırarak yaklaşık %30-%40 katı bölümden oluşan iki-fazlı bir ürün meydana getirir. %0.15-%0.25 arasında amonyak içeren düşük amonyak lateks konsantresi de mevcuttur. Düşük konsantrede koagülasyonu ve kontaminasyonu önlemek için ikinci bir koruyucu gereklidir. Bunlar sodyum pentaklorofenat, tetrametiltiuram disülfid, sodyum dimetilditiokarbamat ve çinko oksittir.

Lateks proteinleri

İmmünoblot çalışmalarıyla gösterildiği gibi NRL de bulunan en az dört adet solubl polipeptid insan IgE'sini bağlayabilme yeteneğindedir. Hevein (MA=4730) *H. brasiliensis* lateksinin asıl proteindir. Antijen içeriğinin sınırları oldukça fazladır ve tam olarak belirlenemez. Kullanılıp atılan değişik eldiven türleri arasında miktarı 400 kat farklı olan proteinler vardır. Alerji ve ark. lateks allerjisi olan spina bifidalı hastaların serumunda 14, 20 ve 27 kD'luk peptidler için spesifik IgE'lerin olduğunu, yine lateks allerjisi bulunan sağlık personeline ait IgE'lerin tipik olarak sadece 20 kD'luk peptide bağlandığını göstermişlerdir. Böylece tanımlanan antijenler sadece antijenin alındığı kaynak materyaline değil, aynı zamanda araştırılan serumun alındığı hasta popülasyonuna da bağlıdır.

Amonyaklama veya lateks ürünlerinin yapımının çeşitli evrelerinin, epitop taşıyan büyük proteinlerin epitop taşıyan daha küçük peptidlere hidrolizi üzerine olan etkisidir. Öte yandan lateks antijenlerinin ısıya ve alkalın denatürasyonuna Hevea proteinlerine oranla daha dayanıklı olması yeni epitopik bölgelerin gelişiminden çok eldiven ekstrelerindeki epitop içeriğinin ham materyale göre belirgin derecede güçlendirilmiş olması nedeniyledir.

Klinik ve Fizyopatoloji

Lateks; cerrahi eldivenler, baryumlu lavman sırasında kullanılan kateterler, mesane kateterleri, lavman ve anestezi malzemeleri, kondom, balon, oyuncaklar, çeşitli yapıştırıcılar ve özel-

likle diş hekimliğinde kullanılan elastik yapışkan bantlar, lastik uçlu frezler ve kauçuk diş köprüleri, kauçuk tıplar, halı arkaları, köpük ve kauçuk tabanlı ayakkabılar gibi spor malzemelerinin yapımında kullanılmaktadır.

Kauçukla kaplanmış bütün bu ürünlere maruziyetle erken hipersensitivite reaksiyonları meydana çıkabilmektedir. Lateks allerjisi oldukça değişkendir. Bunu etkileyen faktörler, lateks maruziyetinin hangi yolla olduğu, miktarı ve kişiden kişiye değişen şok organ duyarlılığındaki farklılıklardır. Bu reaksiyonların klinik belirtileri sistemik ürtiker, rinit, konjunktivit, bronkospazm ve anafleksidir. Birçok olguda oyuncak balonlardan dolayı ortaya çıkan lokal anjiödem duyarlılığın bir göstergesidir. Diş muayenesinden sonra dudaklarda ve ağızda şişlik ve/veya kaşıntı, kondom veya diafram gibi doğum kontrol yöntemlerinin uygulanmasından sonra karşılaşılan rahatsızlıklar gibi semptomlar lateks duyarlılığı açısından uyarıcı olmaktadır. Lateks allerjisi tekrarlayan graft reddi olaylarından da sorumlu tutulabilmektedir.

Semptomlar birkaç dakika içinde ortaya çıkabileceği gibi başlangıcı yaklaşık bir saat sürebilir. Yavaş yavaş ilerler veya aynı şekilde de kalabilir. Gecikmiş tip reaksiyonlar ise 6-48 saat sonra görülmektedir.

Lateksten en çok etkilenenlerin kontakt ürtiker semptomları gösteren kişiler olduğu bilinmektedir. Latekse bağlı olarak ortaya çıkan bu erken tipteki kontakt ürtiker çoğunlukla cerrahlar, hemşireler ve diğer tıp personeline görülmektedir. Anafaksi daha çok cerrahi ve radyolojik işlemler sırasında duyarlı kişilerde meydana gelmektedir. Lateksle uyarılan inhalan allerji ve anafaksi ile, yine duyarlı kişilerde operasyon sırasında cerrahın giydiği eldivene bağlı olduğu kanıtlanan potansiyel olarak fatal reaksiyonlar bildirilmiştir.

Lateks antijeninin giriş yolları

Lateks antijeniyle karşılaşma kütan, perkütan, mukozal ve parenteral yollarla olmaktadır. Antijen aynı zamanda aerosol yolla da alınmaktadır. Bu da eldivenin kayganlığını sağlamak için kullanılan mısır nişastası pudrası ile olmaktadır. Lateks eldivenlerin suda eriyen protein antijenleri eldivenin pudrasına geçerek mısır nişastasına adsorbe olur. Pudraya geçen lateks antijeni daha sonra uçarak çevreye yayılır.

Başlangıçta lateks antijeninin çoğu eldiven giyildiğinde veya çıkarıldığında havaya yayılmakta, ancak giysilerin üzerinde veya çevrede oturmuş halde bulunan eldiven pudrası da oda havasındaki allerjeni oluşturabilmektedir. Eldivendeki antijen, büyüklüğü nedeniyle hemen çökmekte ve çalışma gününün sonunda antijen miktarı çok düşük düzeylerde ölçülebilmektedir. Allerjenlerin %20'si gibi sadece küçük bir kısmı taşınabilmektedir. Bunlar içinde de yalnızca 7 µm üstündekilerin semptomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Lateks antijeniyle çeşitli yollarla duyarlılık gelişmekle birlikte şiddetli reaksiyonlar ancak deri, mukoza ve solunum sistemiyle temas sonucu gelişmektedir. Sağlık personeline görüldüğü gibi sabah işe gelindiğinde henüz direk temas olmadan nazal, oküler ve solunum semptomlarının başlaması, yalnızca havadan solunan lateksin semptomların başlaması için yeterli olduğunu göstermektedir. Direk mukozal, visseral ve parenteral maruziyet anafaksi için en büyük risktir. Birtakım çalışmalarla önceki kolayca tedavi edilebilecek nitelikte hafif kutanöz veya respiratuar reaksiyonları olan bazı hastaların mukozal veya parenteral lateks maruziyetiyle daha şiddetli reaksiyonlar geliştirdikleri gösterilmiştir.

Şimdiye kadar lateks allerjisine bağlı olarak FDA'a bildirilen ölümlerin hepsi baryum lavmanı ile ilişkilidir ve lateks içeren baryum lavman kateterleri 1990 yılından bu yana bazı merkezlerde sentetik olanlarıyla değiştirilme yoluna gidilmiştir.

Risk grupları

Lateks duyarlılığı bir kaç farklı grupta potansiyel olarak ciddi tıbbi sorunlar oluşturmaktadır. Risk grupları; sağlık personeline, kauçuk endüstrisi çalışanlarını, spina bifidalı

(meningomyelose) ve ürogenital anomalili çocukları içermektedir. Bunlar arasındaki tek ortak nokta **kauçuğa yüksek oranda maruziyet** gibi görünmektedir. Bu risk gruplarında lateks anti-jenlerine maruziyetin yoğunluğu yanında, genetik olarak erken tip immün cevap geliştirme yeteneği veya ikisi birlikte patogeneizde önemli olmaktadır.

Lateks protein hipersensitivitesi ile ilişkili mesleki astma, kontakt ürtiker, rinit, egzema, anafaktik reaksiyonlar ve ölüm, büyük oranda risk gruplarında görülmektedir. Mesleki astma; lateks eldivenlerin yapımı ve kullanımı sırasında havaya karışan latekse karşı meydana gelen tip I hipersensitivitedir. Mesleksel rinitin etyolojisinde dikkatler yeni yeni latekse yönelirken, bunun lateks nedenli mesleksel astmanın başlangıcından önce görüldüğü bildirilmektedir.

En önemli risk faktörü yüksek derecede maruziyettir. Lateks ürünleriyle temas, erken çocukluk evresinde emzikler ve diş kaşıma için kullanılan çeşitli oyuncaklarla başlamaktadır. Daha ileri yaşlarda balonlar yüzde ödem, hatta anafaksiye yol açacak derecede duyarlılığa neden olabilirler. Tüketicilere sunulan 40000'in üzerinde ürün lateks içermektedir. Ev işlerinde kullanılan kauçuk eldivenler, kauçuk diş protezleri ve köprüleri, kondomlar, lateks eldivenler yanısıra cerrahi işlemler sırasında kullanılan çeşitli aletler ve bunların dışında günlük yaşamda sık karşılaşılan kauçuk tıplar, banyo perdeleri, pullar, pencere izolasyonunda kullanılan mad-deler, streç giysiler, sıcak suya konan köpükler, dalgıç maskeleri, gemicilik ve yelken teçhizat-ları ile hava yatakları, squash racketlerinin sapları gibi yüzlerce madde duyarlılığa yol açmak-tadır.

Lateks ürünleriyle düzenli temas veya en az iki cerrahi girişim, tekrarlayan lateks maruziyeti olarak kabul edilmektedir. Lateks allerjisi bulunan hastalarda duyarlılığın başlangıcı kesin olmamakla beraber, cerrahi eldivenle temas sonucu hafif pruritis, ürtiker ve egzematöz dermatit tanımlanmaktadır. Gastrointestinal lateks allerjisinde barsakta lokal mukozal hiperemi ve ödem beklenebilir. Ancak bu gibi bulgular ameliyat sırasında büyük olasılıkla gözden kaç-maktadır.

Son birkaç yıldır tıp personeline ve eldiven üretiminde çalışanlarda mesleki maruziyet sonucu doğal kauçuğa karşı gelişen çok sayıda ani hipersensitivite reaksiyonu bildirilmiştir. Lateks duyarlılığı özellikle cerrahi, girişimsel radyoloji ve diş hekimliğini ilgilendiren önemli bir sorundur. Genellikle tüm hastane personelinin kapsayan prevalans çalışmalarında oran daha az olurken, cerrahi ünitelerin, radyoloji bölümlerinin ve diş kliniklerinin araştırıldığı durumlarda prevalans belirgin derecede artmaktadır. Öte yandan meslek ve yapılan iş de önemlidir. Çalışma süresi ve buna bağlı olarak lateks eldivenler başta olmak üzere lateks içeren diğer ürünlerin kullanım sıklığı ve süresi yanında kullanılan eldivenin cinsi ve antijenik özelliği de prevalansı etkileyen faktörler olarak belirtilmektedir. En yüksek prevalans lateks eldivenlerin gün boyunca kullanıldığı ameliyathanelerdir.

Ülkemizde bu konuda yapılan en kapsamlı çalışmada, lateks allerjisi prevalansı cerrahi grupta iç hastalıkları grubuna oranla belirgin derecede yüksek olarak bulunmuştur (sırasıyla %8 ve %2.85). Ayrıca cerrahi grup da kendi içinde temasın daha fazla olduğu kişilerle prevalansın artması şeklinde değişiklik gösteriyordu. Lateks duyarlılığı belirlenen hasta personeline çalışma yılı ile bir ilişki gözlenemezken, lateks duyarlılığı bulunan 11 kişiden beşinin lateks eldivenlerle sürekli temas halinde olan ameliyathane ve cerrahi hemşireleri olması bu grubun lateksle olan maruziyet derecesine bağlıydı.

Sağlık personeline görülen lateks allerjisi insidansı %2.5-10 arasındadır. Kauçuk endüstrisinde çalışanlarda da benzer bir oran bulunmuştur. Spina bifidalı çocuklardaki IgE aracılı lateks allerjisi insidansı çok daha yüksektir. Bu oran %18-47 arasında değişmektedir.

Spina bifidalı hastaların RAST yöntemiyle serolojik incelenmesinde %37 oranında lateks spesifik IgE yüksekliği tespit edilmiştir. Ayrıca sık ameliyat gerektiren hastalıkları olan çocuklar da risk altındadırlar. Bu durumlar mesane ekstrofisi, serebral paralizi, ventrikulo-peritoneal şantlar, kloaka anomalileri ve Dandy-Walker kistleridir. Bu hasta gruplarında yapılan gözlem-

lere göre **mesane ve rektal mukoza** en fazla sensitizasyona yol açtığı bilinen maruziyet yollarıdır. Aynı şekilde oyuncak yapımında çalışanlar, temizlik personeli, bahçıvanlar, boyacılar, restoranlarda çalışanlar da risk grubunu oluşturmaktadırlar. Bu durum tıp personeli dışında farklı mesleklere ait geniş bir duyarlı kesimde IgE aracılı reaksiyonların ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

Klinik olarak belirgin lateks allerjisi maruziyetin sıklığıyla etkilense de bu sadece işyeriyle sınırlı kalmamaktadır. Öte yandan lateks proteinleri çeşitli meyve ve inhalan allerjenler gibi başka antijenlerle çapraz reaksiyon göstermektedir. Bütün bunlar gözönüne alındığında lateks maruziyeti düşünüldüğünden daha fazladır.

Diğer insanların da ciddi, hatta ölüme kadar gidebilen reaksiyonlar tarif ettiği bildirilmektedir. Bu da diğer risk faktörlerinin ortaya konması gerekliliğini göstermektedir. Lateks temaslı kişilerde ellerde egzama ve atopi öyküsü ciddi predispozan faktörler olarak değerlendirilmelidir. Çeşitli araştırmalarda latekse bağlı kontakt dermatiti olan sağlık personelinde tip I lateks allerjisi prevalansının yüksek olduğu ortaya konmuştur.

Genel popülasyonda tip I lateks allerjisinin atopikler arasında nonatopik kişilere oranla yüksek olduğu bildirilmektedir. Prevalans, cilt testlerinde olduğu gibi erken adolesan evrede pik yapmaktadır. Atopi bilinen bir temas olmaksızın da risk faktörüdür. Lateks allerjisi taraması bu gibi durumlarda yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle lateksle sık temas eden veya atopisi bulunan kişilerde preoperatif olarak lateks allerji taramasında in vitro testlerin kullanılmasının uygun olacağı yönünde görüşler vardır. Test sonuçları pozitif, ancak maruziyeti olmayan atopik kişilerde daha ileri tetkiklere gereksinim doğabilir.

Lateks botanik açıdan olmamakla birlikte çeşitli meyvelerle da ilişkilidir. Bazı yayınlarda RAST inhibisyonu gösterildiği gibi lateks ile **muz, kestane, avokado, ceviz** ve benzer meyvalar arasında klinik ve immünokimyasal çapraz reaksiyonlara dikkat çekilmektedir. Yine bazı araştırmacılar tarafından bu meyvelerin bazı ortak antijenik determinantları paylaştıkları bildirilmiştir. Lateksle daha az ilişkili görünen meyveler **kiwi, papaya ve incir**dir.

'**Lateks-meyva sendromu**' adı verilen bu durumda adı geçen meyvalara allerjisi bulunan kişilerin lateks ve diğer meyvalarla allerjileri olup olmadığı açısından araştırmaları önerilmektedir. Bu açıdan eğer düzenli tüketilmiyorsa bile lateks allerjisi olan hastaların bazı besinlerle olası çapraz reaksiyonlar açısından uyarılmaları ve onlardan tamamen uzaklaştırılmaları sağlanabilir. Tüm bu sonuçlara karşın halen, bir meyveye karşı allerjisi olan hastanın ayrıca bir risk grup oluşturup oluşturmadığı henüz açıklık kazanmamıştır.

Doğal kauçuk günlük yaşantımızda çevremizi oluşturan çok çeşitli ürünlerde kullanılmaktadır. Şehir havası, asıl kaynağı yolda aşınan araba lastiği parçacıkları olan çok sayıda düzensiz, nadiren sferik, tipik olarak düzensiz kenarları olan solunabilen siyah partiküller içermektedir. Sülfür, siyah karbon ve çinko oksit yanı sıra sentetik kauçuk (1,4-stiren polibutadien)'da içeren araba lastiklerinin asıl maddesi doğal kauçuktur (cis 1,4-poliizopren). Kamyon lastikleri daha fazla miktarda lateks içermektedir. Bu tür lastikler ısı ve sürtünmeye dayanıklı ve eğilebilen, sağlam bir yapı oluşturmaktadırlar. Yine de çeşitli boyutlarda parçalar ayrılarak atmosferik kirlenme yaparlar.

Şehirde solunan kirli hava da ek bir risk oluşturmaktadır. İnhal partiküllerin inert fiziksel özellikleri, direk toksik etkileri ve karsinojenler ile inflamatuvar reaksiyonların uyarılması çeşitli sorunlara neden olur. Bu nedenle astma, allerjik rinit ve allerjik konjunktivit gibi solunum sistemi hastalıklarında bunların olası rolü üzerinde durulmaktadır. Pierson ve Brachaczek araba lastiklerinin önemli bir hava kirliliği nedeni olduğunu ve büyük bir bölümünün havada asılı kalmadan yol kenarlarında biriktiğini göstermişlerdir. Solunan araba lastik parçaları iritan etki göstererek spesifik ve nonspesifik inflamasyona yol açarlar. Bazı ABD şehirlerinde infantlarda artmış mortalite oranlarıyla hava kirliliği arasında ilişki kurulmuştur.

Lateks allerjenler bazen spesifik bazen nonspesifik adjuvanlar gibi davranarak diğer partiküllerle birlikte solunum sistemindeki allerjik cevaplardan sorumlu tutulurlar. Yapılan çalışmalarda dizel yakıtı partiküllerinin adjuvan etkisi gösterilmiştir. Buna maruz kalan hayvanlarda artmış IgE yapımı vardır. Ayrıca hava kirliliğinin bulunduğu büyük şehirlerde IgE cevaplarında potent adjuvan etki gösterilmiştir. Hava kirliliğinin ve arabalardan kaynaklanan ürünlerin polinozisi arttırdığı gösterilmiştir. Endüstrileşmiş alanlarda ve yoğun trafiğin bulunduğu yolların çevresinde bu etki daha belirgindir. Şehirlerde polinozis insidansının fazla olması lateksin adjuvan etkisine bağlanmaktadır.

Araba lastiklerinden havaya karışan lateks içeren parçacıklar immünolojik olarak aktif olabilirler. Fazla miktarda şehir havasında bulduklarından da lateks allerjisinin artışında rol oynayabilecekleri düşünülmektedir. Doğal kauçuk proteinlerinin ani hipersensitiviteye yol açan adjuvanlar ve antijenler gibi etki etmesi bunların hava kirliliğindeki varlığını önemli bir konuma getirmiştir.

Tanı

Risk altındaki kişilerin belirlenmesi tıbbi yaklaşımların öncesinde gerekli bir noktadır. Buradaki en önemli adım, sağlık veya kauçuk endüstrisinde çalışma ile spina bifida veya konjenital ürogenital anomali gibi risk grubu durumunun ortaya konmasıdır. Bu da dikkatle alınan detaylı bir anamnezle olmaktadır. Lateks allerjisinin laboratuvar tanısındaki gelişmelere karşın anamnez hala en önemli ve ucuz bir tanı yöntemidir. Aynı işte çalışan farklı kişilerde maruziyet değişebilmektedir. Sağlık personeli için yapılan iş, çalışma süresi, ameliyathanede çalışma yılı, eldiven giyme süresi ve kullanılan eldivenin cinsi önemlidir.

Sebebi bilinmeyen allerjik reaksiyonlar iyice araştırılmalıdır. Aynı zamanda hastalar latekse ait reaksiyonlar açısından da sorgulanmalıdır. Anafilaksi ve ürtiker, duyarlılığı belirten ve pozitif cilt testleriyle korelasyon gösteren semptomlardır. Ani döküntü, jeneralize pruritis, hapşırık, burun tıkanıklığı, gözde kaşıntı ve lakrimasyon, öksürük olası lateks sensitivitesi göstergeleridir. Bu yüzden bir ameliyat öncesinde sorulması gereken sorulardır. Ancak çok dikkatli olarak alınan hikaye bile her zaman için lateks duyarlılığını ortaya koyamamaktadır.

Tanıda kullanılan in vivo metodlar deri testi ve provokasyon testleridir. Test için antijen içeren güvenilir maddeler gereklidir. Ticari lateks ekstraktları yanısıra test maddesi olarak kullanılan kaynaklar eldiven, baryum lavman kateter balonu, amonyaklı ve amonyaksız lateks, ve Hevea yapraklarıdır. Bizdeki çalışmada da atopik-allerjik hastalarda lateks duyarlılığı prevalansını deri testleri ile %9.8, spesifik IgE ile %23.7, in vivo ve in vitro tanı yöntemlerinin her ikisiyle %21.5 oranında bulunmuştur.

Kimlere test yapılmalıdır? Halen risk altında bulunan herkese test yapılmalıdır. Bir operasyon veya tıbbi işlemin hemen öncesi doğal kauçuğa düzenli olarak maruz kalan tüm hastaların rutin taranması önemli bir konudur. Bu nedenle ameliyat veya tıbbi bir girişim öncesi potansiyel lateks allerjisinin ortaya konması için duyarlı hastaları belirleyecek uygun tarama testlerine gereksinim vardır. Böylece ciddi ve olası fatal reaksiyonlar önlenir. Latekse bağlı lokal reaksiyonları olan bütün hastaların deri testleri yapılmalıdır. Pozitif test, lateks maruziyetinin önlenmesi gereken risk altındaki hastaları ortaya çıkaracaktır. Bütün bunlara karşın negatif anamnez veren hastalarda deri testi pozitifliğinin tanı koydurucu değeri kesin olarak bilinmemektedir.

Testler yukarıda belirtilen tüm bu antijenlerle yapılabilir. Özellikle iki veya daha fazla kaynak materyali kullanıldığında yapılan tüm çalışmalarda prik (epikütan) test oldukça duyarlıdır. Spina bifidalı çocuklarda test sonuçlarının spesifitesinin olmamasına karşın sensitivitesi yüksektir. İntradermal testler ise yan etkilerinin daha sık olması nedeniyle gerektiğinde dikkatle kullanılmalıdır.

Lateks allerjisinin tanısında in vitro testler de kullanılmaktadır. Serolojik testler güvenilir olmakla birlikte lateks spesifik IgE'nin in vitro olarak ölçümünün sensitivitesi ve spesifitesi

büyük oranda çalışılan topluluğa bağlıdır. Spina bifidalı hastaların çoğunda, in vitro yöntemlerin yeteri kadar sensitif olduğu yüksek derecede spesifik IgE titreleri saptanmaktadır. Hikayesi ve in vivo-in vitro test sonuçları negatif olan SB'lı hastalarda lateks allerjisine ait reaksiyonların insidansı oldukça düşüktür. Yine de tüm sonuçlar birarada değerlendirildiğinde IgE aracılı lateks allerjisinde in vitro tanı yöntemleri ile deri testlerinin birlikte yorumlanmasının daha doğru olacağı gösterilmektedir.

Anaflaktik reaksiyon tanımlayan tüm hastalarda cilt testlerinin pozitif bulunması nedeniyle, bu grupta tehlikeli olabilecek provokasyon testleri dikkatle uygulanmalıdır. Eldiven giyilerek yapılan kullanma testleri de diğer tanı yöntemleriyle sonuç alınamayan, ancak latekse bağlı reaksiyonlar tanımlayan kişilere uygulanan diğer bir tanı yöntemidir.

Korunma

Lateks allerjisi olan hastaların insidansı tahmin edildiğinden daha yüksek olduğundan, gerek doktorlar gerekse hastanelerde çalışan kişilerde ve hastalarda bu konunun gözardı edilmemesi gerekliliği üzerinde durulmaktadır. Lateks kauçuk ürünlerinin kullanımı arttıkça yeni olguların görüleceği de açıktır. Bu nedenle lateks allerjisinin bilinmesi ve bu konuda eğitimin yapılması önemlidir. Öte yandan, anestezi sırasında gelişebilecek hayatı tehdit edici anaflaktik reaksiyonların tedavisi konusunda da hazırlıklı olunmalıdır.

Kimler lateksten korunmalıdır sorusunun cevabı kısaca; lateks allerjisi anamnezi veren veya lateks spesifik IgE müsbetliği bulunan hastaların lateksle teması kesilmelidir şeklinde olmalıdır.

Lateks ürünlerinden korunma latekse karşı ciddi allerjik reaksiyonları önleyen tek yöntemdir. Ancak ev içinde ve tıbbi cihazlarda kullanılan lateks ürünlerinin fazlalığı ve çeşitliliği nedeniyle tam korunma zor, bir ölçüde de imkansızdır. FDA verilerinde tıbbi cihazlara karşı geliştiği bildirilen reaksiyonların %79'u lateks eldivenleri veya baryumlu lavmana bağlıdır. Ancak yapışkan bandlara %5, enjektörlere %0.6 ve intravasküler setlere %1.3 oranında ve diğer pek çok alete karşı da değişen oranlarda reaksiyon bildirilmektedir.

Pek çok merkez spina bifidalı çocukların fazla risk altında bulunduğu konusunda hemfikir olduklarından bu grupta lateks ürünlerinin kullanımının tamamen kaldırılmasını önermektedirler. Ancak gereksiz yere lateksten tamamen arındırılmış ortamlar yaratmamak için çok dikkatli olmak gerekmektedir.

Lateksten korunma merkezden merkeze değişmektedir. Bazı merkezlerde cerrahi üniteler ve diş kliniklerinde lateksten tamamen arındırılmış 'lateks-free' alanlar vardır. Bazı araştırmacılar ise sabah ilk olarak daha lateks aeroallerjen seviyesi en düşük olduğu sırada bu tip hastaları kabul etmenin yeterli olacağı görüşündedirler. Farklı tedbirlerin varlığına karşın en basit korunma, lateks içeren eldiven ve mesane kateterlerinin hemen uzaklaştırılmasıyla sağlanabilir. Kondom ve balonlar, oyuncaklar da bariz bir tehlike oluşturmaktadır. Penrose drenaj kateterleri, lateks bandajlar, diş hekimliğinde kullanılan lastik uçlu frezler, diş köprüleri ile kauçuk ameliyat maskeleri direk tip I reaksiyondan sorumludurlar. Lateks allerjisi olan hastaların antijen içeren aletlerle direk temasının dışında lateks antijeninin aerosol yayılımına bağlı olarak ortaya çıkan reaksiyonlar da önemlidir. Örnek olarak elastik bandlar genellikle lokal reaksiyonlarla ilişkili gibi görünse de aerosol yoluyla etkisi düşünülerek lateks içermeyen ürünlerin kullanımı önerilmektedir.

Pudralı lateks eldivenler özellikle antijenin muhtemel aerosolizasyonu açısından tehlikelidir. Bu açıdan bir başka hastayla ilgilenirken pudralı lateks eldiven kullanan sağlık personeli lateks allerjisi olan bir hastanın tedavi bölgesine girmeden önce ellerini, kollarını ve yüzünü iyice fırçalayarak, dış giysilerini değiştirmelidir. Lateks eldiven paketlerinin duyarlı hastanın soluduğu ortamda açılmamasına özellikle dikkat etmek gerekmektedir.

Mesleki nedenler açısından lateks antijeninden tam uzaklaşma mümkün değildir. Bu nedenle çalışma alanında havadaki lateks allerjen düzeyini azaltıcı tedbirler, lateks eldiven kullanan diğer kişilerin de kaynak teşkil edebileceği düşüncesi ile tüm kullananlar tarafından uygulanmalıdır. Hastaların yakın çevresinden tüm lateks ürünlerinin uzaklaştırılmasına ve hastayla direk temas etmese bile cerrahi ve dış personelinin nonlateks eldivenler giymesini sağlamaya çalışılmalıdır. Lateks allerjisi bulunan sağlık personeli kullandıkları lateks eldivenleri lateks olmayan eldivenlerle değiştirerek ve arkadaşlarına pudrasız eldivenler kullanmasını önerip, bu koşulları sağlamaya çalışarak işlerine devam edebilirler. Ancak, mesleksi maruziyetleri sırasındaki reaksiyonları çok hafif olan bir kısım sağlık personelinde bile latekse karşı mukozal ve parenteral temasla anaflaksi gelişebileceği tehlikesi anlatılmalıdır.

Lateks içermeyen eldivenler %30-35 daha pahalıya satılmaktadır. Pahalılığı yanı sıra ıslandığı zaman yapışkan hale gelmesi kullanımında zorluklar yaratmaktadır. Bu da lateks olmayan eldivenlerin yaygınlığı açısından dezavantaj oluşturmaktadır. Polivinil eldivenlerin tatmin etmeyen mekanik özellikleri ve diğer sentetik elastomer eldivenlerin nispeten pahalı olması nedeniyle nonlateks eldivenlerin yaygın kullanımı henüz uygulanmamaktadır. Lateksle teması önlemede daha ucuz bir alternatif lateksten yapılan eldivenlerin altına pamuklu veya polivinil astarların giyilmesidir.

Lateksten yapılan tıbbi ürünlerin, protein antijeni içermemeleri ürünü bozamaz. Hevea kauçuğunun lateks içeriği yıkama, ısıyla ve klorla muamele etme, enzim ile sindirmeye maruz bırakarak azaltılabilir. Aynı şekilde lateks eldivenlerin protein veya allerjen içeriği üretim aşamasında yıkamayla azaltılabilir. Ayrıca kullanılan pudranın miktarının azaltılması da havaya karışan lateks antijenlerini azaltacaktır.

Lateks kondomlar kadınlarda ve erkeklerde lokal ürtiker ve hayatı tehdit eden anaflaktik reaksiyonla ilişkili bulunmuştur. Lateks allerjisi bulunan hastalarda görülen ve nedeni açıklanamayan anaflaksiler tıbbi olarak kullanılan kauçuk maddelerden açığa çıkan antijenlerin intravenöz enjeksiyon yerinden hastaya ulaştığı olasılığını düşündürmektedir. Bazı merkezlerde eğer hasta allerjikse ameliyathaneden lateks enjeksiyon setlerinin uzaklaştırılması ve tekrarlayan enjeksiyonlardan kaçınılması yönünde çalışmalar vardır.

Düşük protein içerikli lateks eldivenler kesin olmasa bile piyasada 'hipoallerjenik' eldiven olarak satılmaktadır. Ancak günümüzde lateks antijenleri tam olarak ortaya konmadığı için bu konudaki eksiklik giderilene kadar lateks içeren gerçek hipoallerjenik ürünlerden söz etmek zordur. Eldiven ve kondomlardan antijenleri uzaklaştırmak kısmen mümkün olsa bile, diğer doğal kauçuk ürünlerinin %100 antijenden yoksun yapılabilmesi şüphelidir.

Gerçek lateks duyarlılığı olan pek çok hastanın daha az antijen içeren bazı lateks ürünlerini tolere ettikleri belirtilmektedir. Alternatif bitki türlerinden elde edilen doğal kauçuk ise diğerine oranla çok az protein içerir ve lateksle çapraz reaksiyon göstermez.

Bütün bu önlemlerden sonra duyarlı kişilerin çoğunun kontrol altına alınabildiği ve herhangi bir reaksiyon olmadan yaşamlarını sürdürebildikleri, ancak az da olsa lateks maruziyetiyle şiddetli mesleksi inhalan allerji ve astmaları nedeniyle bir kısım sağlık personelinin işlerini bırakmak zorunda kaldıkları bildirilmektedir. Genellikle maruziyeti sınırlayarak çalışmaya devam edenlerince, çoğunlukla semptomatik tedaviye gereksinim gösterdikleri belirtilmektedir.

Görüldüğü gibi lateksten korunma kolay değildir ve çoğu zaman yetersiz olmaktadır. Önemli prevantif bir yöntem olarak tıbbi malzemelerin doğal kauçuk içeriğinin etiketlerin üzerine yazılmasının zorunlu hale getirilmesi faydalı olacaktır.

Lateks duyarlı olgular için gerektiği zaman kolaylıkla temin etmek üzere lateks içermeyen eldivenler ve olası anaflaktik bir reaksiyonda kullanılmak üzere evde kendiliğinden enjekte edilen epinefrin bulundurulmalıdır. Kortikosteroidler, H1 antagonistleri, efedrin ve bazı durumlarda H2 antagonistleri ile premedikasyon, radyokontrast maddeye karşı gelişebilecek anaflak-

toid reaksiyonları önleyebilmektedir. Çok iyi koşullarda bile kazara lateks maruziyeti olabileceğinden lateks allerjisi olan hastalarda yapılacak büyük ameliyatlardan ve dental işlemlerden önce benzer protokolün uygulanması önerilmektedir. Ancak premedikasyonun dikkatli bir şekilde antijenden korunmaya bir alternatif oluşturmayacağı akıldan çıkarılmamalıdır.

Sonuç olarak; halen lateks allerjisi için immünoterapi önerilmediğinden, IgE aracılı tip I lateks allerjisi gelişimi açısından tüm olgulardan dikkatli bir anamnez alınarak yüksek risk taşıyan sağlık personelinin rutin olarak deri testleriyle taranması mesleki hastalık gelişiminden önce duyarlılığı ortaya çıkarmada ve dolayısıyla korunmada oldukça önemlidir. Bu şekilde gerekli önlemler alınarak daha fazla maruziyet önlenmiş olur. Atopik hastalarda ise ameliyat veya cerrahi bir işlem gibi yoğun bir maruziyetten önce prik testler yapılarak lateks duyarlılığının tespit edilmesiyle olası tehlikeli sonuçların önüne geçilebilir.

Lateks allerjisi; duyarlı hastalar, sağlık personeli ve genel popülasyon için halen bilinenden daha ciddi bir tehlike oluşturmaktadır. Bu nedenle ülkemizde de dış ülkelerde planlandığı gibi hastanelerde doktor, hemşire, konuyla ilgili bürokratlar ve hastanelere malzeme temin eden firma temsilcilerinden oluşan multidisipliner bir araştırma komitesinin kurulması, biran evvel çalışmalarına başlanması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Alenius H, Turjanmaa K, Makinen-Kiljunen S, Reunala T, Palosuo T. IgE immune response to rubber proteins in adult patients with latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:859-63.
2. Appleyard YK, McCullough JA, Ownby DR. Cross-reactivity between latex, ragweed, and blue grass allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:182.
3. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994; 73:309-14.
4. Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, Curty B, Frei PC. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 367-74.
5. Brehler R, Theissen U, Mohr C, Luger T. "Latex-fruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy* 1997; 52:404-10.
6. Fuchs T. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:951-52.
7. Hadjiliadis D, Khan K, Tarlo S. Skin test responses to latex in an allergy and asthma clinic. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:431-2.
8. Iacobelli AM, McCullough JA, Ownby DR. The prevalence of latex allergy in high risk medical personnel. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:216.
9. Kalpaklıoğlu AF. Risk gruplarında lateks duyarlılığının araştırılması. *Allerji Uzmanlık Tezi* Ankara, 1995.
10. Kalpaklıoğlu AF, Aydın G, Özdemir N. Prevalence of latex sensitivity among patients with chronic renal failure-a new risk group? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1899-1900.
11. Kelly KJ, Kurup V, Zacharisen M, Resnick A, Fink JN. Skin and serologic testing in the diagnosis of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:1140-5.
12. Kurup VP, Kelly T, Elms N, Kelly K, Fink J. Cross-reactivity to food allergens in latex allergy. *Allergy Proc* 1994; 15:211-6.
13. Latex allergy-an emerging healthcare problem. American College of Asthma Allergy and Immunology position statement. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75:19-20.
14. Latex protein allergy: the latest position. International conference in Paris, 11 Jan 1995. *European Rubber Journal* 1995; 19-27.
15. Lagier F, Vervloet D, Lhermet I, Poyen D, Charpin D. Prevalence of latex allergy in operating room nurses. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:319-22.
16. Levy DA. Report of the International Latex Conference: sensitivity to latex in medical devices, Baltimore. Md., USA. 5-7 November, 1992. *Allergy*, 1993; 48:(supple 1-9).

17. Moneret-Vautrin DA, Beaudouin E, Widmer S, Mouton C, Kanny C, Prestat F, Kohler C, Feldmann L. Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:668-77.
18. Porri F, Lemiere C, Birnbaum J, et al. Prevalence of latex allergy in atopic and non-atopic subjects from the general population. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:154.
19. Randolph C, Fraser B. Prevalence of latex allergy in allergy practice determined by puncture skin tests (Abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:298.
20. Reinheimer G, Ownby DR. Prevalence of latex-specific IgE antibodies in patients being evaluated for allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:184-87.
21. Slater JE. Latex allergy-What do we know? *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:279-81.
22. Sorva R, Makinen-Kiljunen S, Suvilehto K, Juntunen-Bakman K, Haahtela T. Latex allergy in children with no known risk factor for latex sensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6:36-38.
23. Sussman G, Lem D, Liss G, Beezhold D. Latex allergy in housekeeping personnel. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:415-18.
24. Sussman GL, Tarlo S, Dolovich J. The spectrum of IgE-mediated responses to latex. *JAMA* 1991; 265:2844-7.
25. Task force on allergic reactions to latex. American Academy of Allergy and Immunology. Committee Report. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:16-8.
26. Turjanmaa K, Makinen-Kiljunen S, Reunala T. Natural rubber latex allergy. The European experience. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. WB Saunders Co., Philadelphia, 1995; 15:71-88.
27. Turjanmaa K, Reunala T, Rasanen L. Comparison of diagnostic methods in latex surgical glove contact urticaria. *Contact Dermatitis* 1988; 19:241-7.
28. Voitenko V, Poulsen LK, Nielsen L, Norgaard A, Bindslev-Jensen C, Stahl Skov P. Allergenic properties of kiwi-fruit extract: cross-reactivity between kiwi-fruit and birch pollen allergens. *Allergy* 1997; 52:136-43.
29. Yassin MS, Lierl MB, Fischer TJ, O'Brien K, Cross J, Steinmetz C. Latex allergy in hospital employees. *Ann Allergy* 1994; 72:245-9.

15

AKAR ve HAMAMBÖCEĞİ ALLERJİSİ

A. Füsün Kalpaklıoğlu

Gelişmiş toplumlarda kırk yılı aşkın bir süredir insanların zamanlarının çoğunu kapalı mekânlarda ve ulaşımda geçirmeleri sonucu ev içi allerjenlerine karşı duyarlanmada büyük artış görülmektedir. Evler giderek daha kalabalık olmakta ve daha etkin ısınma yöntemleri yanısıra daha az havalandırma nedeniyle ev içi ısı ve nem artmaktadır.

Allerji bütün dünyada yaygın ciddi bir sağlık sorunudur. Son 30 yılda ev içi allerjenlerinin astma, yıl boyu süren rinit ve atopik dermatitin etyolojisinde önemli rol oynadığı konusunda giderek artan sayıda kanıtlar bulunmaktadır. Ev tozunun allerjik olduğu yüzyıllarda bilinmesine karşın, allerjenik yapısı son yıllarda açıklık kazanmıştır. Çeşitli organik ve inorganik maddelerden oluşan ev tozunun morfolojik komponentleri fibriller, polenler, hayvan döküntüleri, gıda artıkları, bakteriler, mantar sporları, hamamböceği ve arthropodlardır.

Ev tozu, heterojen ve kompleks yapısı dikkate alınmadan ilk kez 1920'de Cook ve Kern tarafından, solunum yolları allerjik hastalıklarında antijen olarak saptanmıştır. Bunu takip eden birçok çalışmada ev tozundaki esas antijenik komponentin akarlar olduğu bulunmuştur. 1960'lı yıllarda Berrens, Young ve Campbell grubu, özel kimyasal bir yöntemle spesifik ev tozu antijenini elde ettiklerini bildirmişlerdir. 1964'te Voorhorst ve arkadaşları ev tozlarında ağırlıklı olarak akarlara yönelmişler ve Dermatophagoides türü akarların ev tozundaki major allerjen olduğunu göstermişlerdir. Daha sonra Miyomoto ve arkadaşları allerjik rinitli ve astmalı hastalarda, ev tozunda akar varlığı ile akar antijeniyle yapılan cilt testleri arasında %70'e çıkan paralel sonuç aldıklarını bildirmişlerdir.

Akar Allerjisi

Ev tozu akarları allerjik duyarlılığın ve havayolu hastalığının önemli nedenlerinden birisidir. Havalandırması kısıtlı sıcak ve rutubetli, dar, enerji korumalı evler son yirmi-otuz yılda akar düzeylerinde önemli miktarda artışa yol açmıştır. Böylece yıl boyu süren, ev tozunda artmış akar sayısı için ideal bir ortam yaratılmaktadır. Astmalı hastaların çoğu ev içi allerjenlerine karşı duyarlıdır. Bu nedenle ev içi allerjenlerine duyarlılık ve maruziyetin, astmanın primer nedeni olduğu yönünde kuvvetli kanıtlar oluşmuştur. Ev tozu en önemli ev içi allerjen kaynağı olmakla birlikte insanların ev tozunun kendisine allerjik olmaktan ziyade, ev tozunun içerdığı allerjenlere karşı reaksiyonlarının olduğu bilinmektedir.

Genetik açıdan yatkın bireylerde özellikle ev tozundaki akar allerjenlerine maruziyetin, bazofil duyarlılığı ile astma riski ve şiddeti arasında kantitatif olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ev tozunun başlıca allerjenik komponentini oluşturan ev tozu akarlarının sayısı ile orantılı olarak tozun antijenitesinin arttığı bilinmektedir. Ev tozlarındaki total allerjen içeriğinin, tozun miktarından ziyade, akar sayısı ile alakalıdır. Evdeki bir gram tozda 100'den fazla akar bulunması astma gelişme riskini 5-8 kez arttırırken, 500 akar bulunması artmış astma atak riski ile ilişkilidir. Ev tozu akar duyarlılığı bulunan çocukların astma gelişme riski, çocuğun maruz kaldığı Der p1 düzeyinin her katı için iki kat artmaktadır. İş yerinde de akara karşı maruziyetle mesleksel astma gelişebilmektedir.

Genel ev içi allerjenler ev tozu akarları, hayvan deri ve tüyleri, hamamböcekleri ve bazı mantarları (küfler) içerir. Bunlar içinde ev tozunda bulunan akarlar, solunum yolu allerjisinden sorumlu en önemli inhalan allerjenlerin başında gelmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda atopik astmalı olguların %85'i kadarının ev tozu akar antijenleriyle SPT duyarlılığı gösterilirken, genel toplumda bu yalnızca %5-30 civarındadır. Charlottesville'den yapılan bir çalışmada acil servise başvuran erişkinlerde inhalan allerjenlere karşı IgE antikor prevalansının kontrol grubuna göre 4 kat yüksek olduğu gösterilmiştir.

Bir bölgedeki hastaların, dünyanın birçok farklı yerlerinden toplanan ev tozu ekstraktlarına karşı reaksiyon verebildiği ileri sürülmektedir. 1978 yılında Chapman ve grubu, cilt testi ile ev tozuna karşı pozitif reaksiyon veren hastalarda %33 oranında yüne, %20 pamuğa, %25 *Candida Albicans*'a ve %20 mucor'a pozitiflik bulmuşlardır. Yine Pauli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ev tozuna karşı cilt testi pozitif olguların %71'inde *D. pteronyssinus* (*D. pter*) antijeni pozitif sonuç vermiş, geri kalan %28 olguda büyük oranda kıllara ve köpeklere karşı da cilt testi cevapları müsbet bulunmuştur. Bunların içinde en fazla %50 oranında kedi tüy ve kepeğine karşı pozitiflik saptanmıştır. Tüm bu çalışmalar ev tozunun heterojen yapısını göstermekte ve akarların spesifik tek bir antijenik madde olarak kabul edilemeyeceğini, ancak ağırlıklı olarak ev içi toz allerjenlerini oluşturduğunu göstermektedir.

Ülkemizde de solunum yolu allerjilerinde rol oynayan en önemli allerjenlerden biri ev tozudur. Allerjik rinitli ve astmalı hastaların birçoğunda hastalık belirtileri ile ev tozu arasındaki sıkı bağlantı kolayca saptanabilmektedir. Şikayetlerle mevsim ilişkisi de dikkat çekici olup, havaların sıcak, nemin yüksek olduğu aylarda klinik belirtilerin artışı söz konusudur. Ancak şikayetler hemen hemen değişik derecelerde tüm yıla dağılarak görülür. Yine yurdumuzda yapılan bir çalışmada ev tozuna karşı duyarlı astmalı hastaların ev tozu örneklerinde yüksek oranda akar bulunmuştur.

Araştırmacılar ev tozlarında 47 değişik tür akar bulunduğunu ve antijenik olarak en önemlilerinin *D. pter* ve *D. farinea* (*D. far*) olup, ayrıca *D. microceras* ve *Euroglyphus maynei*'nin de etken olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Diğer türler bazı sınırlı coğrafi bölgelerde önemli olabilmektedir. Çok nemli ortamlarda *D. pter* daha hakimdir. *D. far* daha düşük nemli ortamlarda yaşayabildiği için nemi pek sabit olmayan iklimlerde daha baskın olarak bulunmaktadır. Sayısal olarak Avrupa'da *D. pter*, Kuzey Amerika'da ise *D. far* daha çoktur. Ev tozu akarlarının nispeten az bulunduğu bölgeler çok kuru iklimler ve yüksek rakımlı (>3000 m) yerlerdir.

Akarlar, segmente olmayan bir gövde ve sekiz bacadan oluşurlar. Boyları 0.2-0.3 mm kadar olduğundan gözle görülemeyecek kadar küçük canlılardır. Ancak mikroskopun küçük merceğiyle ya da stereoskop ile görülebilir. Akar kültürü ve bunların doğal çevredeki prevalansı ile ilgili çalışmalar, %75-80 nisbi nem, 25°C ısı ve karanlık ortam gibi optimal şartlarda geliştiklerini göstermektedir.

Allerjik hastalıkların etyopatogenezinde rol oynayan en önemli etkenlerden biri olan ev tozu ve içeriğindeki akarların hem dışkıları hem de vücudu çok sayıda antijen taşır. Ancak allerjenik olarak en önemli kaynak **akarın dışkı parçacıklarıdır**. Ev tozu akar allerjenlerinden Grup I ve Grup II olarak iki major grup izole edilmiş ve saflaştırılmıştır. Ev tozuna duyarlı hastaların büyük bir bölümü cilt testi ile *D. pter* ve *D. far* ile reaksiyon gösterirler. Çeşitli çalışmalarda bu iki akar türünün çapraz reaksiyon veren 21 adet antijen taşıdıkları saptanmıştır.

Son zamanlarda ev tozunun yanısıra depo akarlarının da duyarlı hastalarda allerjik olduğu belirtilmektedir. *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae*, *L. destructor* gibi depo akarları esas olarak depolanmış tahıl zararlısı olarak bilinmektedirler. Depo akarları çeşitli tahıllar gibi pekçok maddeyle beslenebildikleri için besinlerin saklandığı dolaplarda, ambarlarda ve silolar-da, mutfak dolaplarında doğal olarak gelişebilirler. Öte yandan ev tozunda da buldukları ve, ev tozu ile depo akarları arasında kısmi çapraz reaksiyon olduğu belirtilmektedir. Tarım işçi-

lerinde allerjiye neden olabilirler. Kırsal kesimde yaşayan kişilerde bazı akar türlerinin IgE aracılı duyarlılığa neden olarak astma, rinit ve/veya konjunktivit gibi hastalıkların gelişmesinde önemli bir etken olduğu gösterilmiştir.

Türkiye genelinde ev içi allerjisinin ağırlıkta olduğu gösterilmekle birlikte çeşitli akar türlerinin hangi bölgelerde ve ne oranda bulunduğu netlik kazanmamıştır. Bu nedenle yapılan iki ayrı çalışmada ev tozu akar faunasını belirlemek amacıyla farklı coğrafi bölgeden toplanan toz örneklerinin tek bir merkezde tiplendirilmesi yapıldı. İlk çalışmada 133 evden toplanan toz örneklerinin 32'sinde (%24.1) ev tozu ve/veya depo akarları saptandı. Sekiz toz örneğinde iki veya daha fazla tür görülürken, %64.5'inde Dermatophagoides türü akarlar, %65.6'sında depo akarları gözlemlendi. Akarların varlığının iklimle, özellikle de rutubetle ve evlerin yapısıyla ilişkili olduğu görüldü. Tek katlı evlerde ve gecekondularda pyroglyphid akarlar belirgin derecede fazlaydı. Daha kapsamlı ikinci bir çalışmada ise toplam 910 örnekteki akarlar Berlese metoduyla ekstrakte edilerek 100 gr. tozda akar miktarı ve akar tipleri belirlendi. Türler arasında en fazla oranda pyroglyphid akarlar (D.pter ve/veya D.far) tesbit edilirken, depo akar oranlarının çok az olduğu bulundu. En yüksek bulaşıcılık %46 oranında Karadeniz'den toplanan örneklerde saptanırken, Güneydoğu Anadolu bölgesinden gelen hiçbir tozda akara rastlanmadı. Yüksekliğin yanısıra mevsime göre değişen sıcaklık ve nem oranlarının da akar sayısı ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Bölgeler arasındaki farklılığın iklim koşulları ve coğrafi değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Akar sayısında yaz aylarında ve sonbaharda artma şeklinde mevsimsel değişimler görülebilir. Bu nedenle de akara bağlı olarak gelişen semptomlar sonbahar ve kış başlangıcında daha belirgin olmaktadır. Bu sürede kişi zamanının çoğunu havalanmayı azaltan ve akarlarla temasın artmasını sağlayan kapalı, ısıyı daha koruyan evlerinde geçirirler.

Akarlar her türlü tekstil materyalinde yaşarlar ve buralardaki insan ve hayvan döküntüleri ile beslenirler. Yataklar, yastıklar, kumaş kaplı mobilyalar ve halıların yanısıra arabaların içi, giysiler ve tüylü oyuncaklar da yüksek oranda akar allerjenleri barındırmaları açısından önemlidirler. Su kaybına karşı duyarlılıkları nedeniyle bunların derinliklerinde yaşarlar.

Teknolojik gelişmeler çeşitli yöntemlerle ev tozu örneklerindeki major akar allerjenlerinin ölçülmesini sağlamıştır. Bunlar arasında flotasyonu takiben akarların mikroskopik olarak gösterilmesi, Der p I ve Der f I düzeylerinin ELISA ile ölçümü ve guanin içeriğinin Acares yöntemi ile belirlenmesi sayılabilir.

Ev tozu akarları için korunma yöntemleri

Astma tedavisinde krize yol açan ekstresek uyarıcı hastanın çevresinden uzaklaştırmak, hastanın semptomlarının şiddetinin, kriz sayısının, uygulanan ilaç, çeşit, sayı ve günlük kullanımının azaltılmasında etkindir. Ev tozu akarları allerjik hastalıkların gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Yaşam süreleri 2-4 aydır. Sonbaharda merkezi ısınmanın başlamasıyla birlikte oluşan kuru hava sonucu akarlar ölürler. Ancak görülen allerjik reaksiyonlar bunların döküntüleri ve vücut parçalarının artışına bağlı olarak bu dönemde pik yapar. Dolayısıyla sürekli bir korunma gereklidir. Bu durum ev tozu akar allerjenlerinin uzun süreli kontrolü için yeni arayışlara gereksinim doğurmuştur.

Temmuz-Kasım ayları arasında doğanlar bebeklerin yılın diğer aylarında doğanlara göre daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Çünkü erken çocukluk döneminde ev tozu ve akarlarla olan karşılaşma, daha sonraki yaşamda allerjik solunum sistemi hastalıklarına neden olabilmektedir. Bu durumda ilk aylarda bebeklerin korunması amacıyla ev içinde toz ve nemi azaltıcı gerekli önlemlerin alınması önerilmektedir.

Tedavide en önemli adım hastaların temasının önlenmesi olduğundan öncelikle ev tozunda bulunan akarların uzaklaştırılması gereklidir. Evlerde allerjenlerden korunmak için alınan çeşitli önlemlerin oldukça etkili olduğu görülmekte, semptomların şiddeti ve bronş aşırı duyarlılığı

(BHR) belirgin derecede azalmaktadır. Bu önlemler; allerji kontrol kılıfları, yerdeki halıların kaldırılması, kumaş kaplı mobilyanın değiştirilmesi, çamaşırların sıcak suda yıkanması, havalandırma, elektrik süpürgesi ile temizlik ve hava filtreleri olarak sayılabilir.

Bilindiği gibi ev tozunda bulunan akarlar, solunum yolu allerjisinden sorumlu en önemli inhalan allerjenlerin başında gelmektedir. Bunlar yaşayıp çoğalabilmeleri için nemli ve sıcak ortamlara ihtiyaç duyarlar. Akarların çoğu halılar, yatak ve mobilyalar gibi evin en fazla yaşanan bölümlerinde toplandığı için öncelik yatak odasıdır. Çünkü 1gr. insan döküntüsünün 100.000 akar beslediği ve tek bir yatakta milyonlarca akar yaşadığı düşünülürse, zamanımızın 1/3 ünü geçirdiğimiz yatakların, akarların en rahat yaşayıp çoğaldıkları ortamlar olduğu ortadadır. Öte yandan akarlar ölse bile son derece antijenik olan atıkları zarar vermeye devam etmektedir. Akarlardan korunma konusunda en çok vurgulanan ve önerilen yöntem yatak, yorgan ve yastıkların akarları geçirmeyen ancak hava sirkülasyonunu engellemeyen kılıflarla kaplanmasıdır. Bu kılıflar aynı zamanda akarların besin kaynaklarını da içeri geçirmeyerek, akarların yaşamalarını ve üremelerini engeller. Allerji kontrol kılıflarını kullanan hastaların BHR'sinde dört kat azalma olduğunu gösteren kontrollü klinik çalışmalar yapılmıştır.

Bu nedenle yeni yeni kullanılmaya başlanan yataklar ve kılıfları ile akarlar dışında da ortamda bulunabilecek tüm allerjenler (küf mantarları, hayvan tüy ve kepekleri, böcek artıkları, polenler, protozoalar, algler, vb.) ortamdan arındırılır. Özel kılıflar iki haftada bir ıslak bezle silinmelidir. Kuştüyü yastıklar, yünü battaniyeler kaldırılmalı, yerine sentetikler konmalıdır. Odadaki yatakların üzeri mümkün olduğu kadar allerjen geçirmeyen örtülerle kaplanmalıdır. Gündelik kullanılan çarşaf, nevresim ve yastık kılıfları her hafta 60°C'nin üzerinde sıcak su ile yıkanmalıdır. Toz tutan eşyalar halı, koltuk, kitap, vb. yatak odasında bulundurulmamalıdır. Örtü, yastık, yatak dipleri ve yatak odası zemini her hafta vakumlanmalıdır. Mobilya, pencere kenarları, perde tozları haftada bir ıslak bezle silinmelidir. Elektrik süpürgesi ile temizlik yapılmalı ve temizlik sırasında odadan çıkılmalıdır. Çocukların tüylü oyuncaklarla yatmalarına izin verilmemelidir. Oyuncaklar vakumlanmalı ve akar sayısını azaltmak için gece boyunca deep-freeze'de tutulmalıdır. Diğer odalarda ise kumaş kaplı mobilyalarda oluşan tozların temizlenmesine özel önem gösterilmelidir. Haftada iki kez sandalye köşeleri de dahil olmak üzere elektrik süpürgesi ile temizlenmelidir.

Ev içi sıcaklığının ve neminin kontrol altında tutulması da su kaybına çok duyarlı olan akarların eliminasyonu için önemli olmaktadır. Akarlar çevre havadaki neme çok duyarlıdır ve bunun %55'in altına düştüğü durumlarda ölürlür.

Fiziksel önlemlerin yanısıra akarısitler, sıvı azot, tannik asit ve esansiyel yağlar gibi çeşitli kimyasal maddeler de akar popülasyonunu azaltmada yardımcı olabilir. Tekstil ürünlerinin tümü akar deposu oldukları için günlük hayatımızda içiçe yaşadığımız bu eşyaların allerjik kişilere dolaylı olarak zarar verdiği bilinmektedir. Ancak doğal veya sentetik liflerden yapılan bu ürünlerin akarlardan arındırılması için 60°C sıcak su ile yıkanması bozulmaya, yıpranmaya ve renklerinde solmaya yol açması nedeniyle her zaman olanaksızdır. Düşük ısılarda yıkanabilen çamaşırlar için deterjan katkılı akarısitler kullanılmaktadır.

Hamamböceği Allerjisi

Çevresel nedenlere bağlı gelişen allerjik hastalıklar şehirlerde yaşayan kişilerde giderek artmaktadır. Çevresel allerjenler kronik havayolu inflamasyonu için önemli bir uyarandır. Spesifik IgE aracılı reaksiyon gelişen ev tozu akarları, hayvan epitel ve tüyleri, mantarlar gibi bilinen nedenler dışında hamamböceğinin de ev içi allerjenlerinin önemli bir kaynağı olduğu ortaya konmuştur. Atopik ve astmatik grupta hamamböceği duyarlılığı yüksektir. Hamamböceği allerjisi hem astmaya hem de allerjik rinite yol açabilmektedir.

Dünyada genellikle şehirlerde bulunan hamamböcekleri, çeşitli infeksiyon hastalıklarının yayılımında vektör olarak görev yaparlar. Aynı zamanda önemli bir astma ve inhalan allerjen etkeni olarak da kabul edilmektedir. Hamamböceği allerjisi 1960'lı yıllarda tanımlanmasına

karşın, biz ancak şimdilerde allerjik hastalıkların önemli bir sebebi olarak görmekteyiz. Dolayısıyla astma morbiditesinde son zamanlarda görülen artış, bir oranda şehirlerde yaşayan atopik astmatik hastalarda hamamböceği antijen maruziyetine bağlanabilir. Akarlara karşı yapılan tedaviye dirençli olgularda hamamböceğinin akla getirilmesi gerektiği ortadadır.

Hamamböceğine karşı duyarlanma Amerika'nın özellikle büyük şehirlerinde siyah ırkta astma prevelansı ve morbiditesindeki artıştan sorumlu tutulmaktadır. Ev tozu akarlarının aksine yaşam standartlarının düşük olduğu gruplarda daha sıktır. *Blattella germanica* (Bla g I ve Bla g II) ve *Periplaneta americana* (Per a I) allerjik duyarlanmaya neden olan iki önemli gruptur. Ayrıca *Blattella orientalis* ve *Blattella asahinai* türleri de mevcuttur.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar hamamböceği allerjenlerinin özellikle şehirlerde, önemli duyarlandırıcı ajanlar olduğunu ortaya koymaktadır. Biz de yaptığımız bir çalışmada şehirde yaşayan rinit ve/veya astması bulunan 115 hastanın klinik özelliklerini ve inhalan allerjenlere karşı duyarlılıklarını araştırdık. En fazla oranda akarlarla (48 hasta-%41.7) duyarlılık görülürken, toplam 27 (%23.5) olguda hamamböceği allerjisi tesbit edildi. 11 hastada akar+hamamböceği antijenleri ile SPT pozitif olarak değerlendirildi. Dört hasta dışında hamamböceği pozitif tüm olgularda total IgE yüksekti. Bu durumda hamamböceği cilt testleri pozitif hastalarda atopi ve aynı zamanda diğer ev içi allerjenleriyle (akarlar, mantar, epitel ve tüyler) ilişki kuvvetle pozitif olarak değerlendirildi ($p<0.001$). Bu sonuçlar; ev içi allerjenlerine karşı duyarlılık gösteren atopik grupta hamamböceği duyarlılığı riskinin yüksek olduğunu, ülkemizde de allerjik hastalıkların gelişmesinde hamamböceği allerjenlerinin önemli bir duyarlandırıcı ajan olduğunu göstermektedir. Özellikle tedaviye az yanıt veren perennial semptomları olan ve bunlara maruziyeti bulunduğu düşünülen hastalarda hamamböceği allerjenleri için in vivo ve in vitro tanusal testlerin yapılması gereklidir.

Crustacea, ev tozu akarı ve hamamböceği arasında çapraz reaksiyon veren muhtemelen tropomyozin olduğu düşünülen bir allerjenin varlığı tanımlanmıştır. Toplumda akar duyarlılığı genel olarak %5-30 civarındadır. Bazı bölgelerde ev tozuna allerjisi bulunan hastaların %50'si kadarında hamamböceği allerjenleriyle yapılan cilt testlerinin pozitif olduğu gösterilmiştir. Hamamböceği ile bulaşık evlerin oranı yüksek olduğundan-özellikle düşük gelir grubundaki şehir kısımlarında ve bazı ırklarda -hamamböceği allerjenleri solunum sistemine ait semptomların prevelansındaki artışa belirgin ölçüde eşlik etmektedir. Ekonomik durumla ilişkili olarak yaşam koşulları hastalığın morbiditesi üzerinde etkili olmaktadır.

Hamamböceği duyarlılığı yalnız şehirlerde yaşayan topluluklarda değil, standart düşük yapılanmanın ve apartman dairelerinin olduğu yerleşim alanlarında da görülmektedir. 1970'lerin başına kadar Papua Yeni Gine'de astma hemen hemen hiç görülüyordu (Prevelans %0.1). Ancak bundan sonra yatakları, battaniyeleri vb. ile misyonerlerin buraya göçünü takiben bir kaç yıl içinde astma prevelansı artarak %7.3'e ulaşmıştır. Bu astmalı hastaların %90'dan fazlasında akarlarla erken duyarlılık nedeniyle gösterilmiştir. Daha sonra yapılan incelemelerde de bu battaniyelerin fazla sayıda toz akarı içerdiği bulunmuştur.

Evlerde çoğunlukla besinle ilgili alanlarda yoğun olarak bulunduğu için özellikle mutfakta sıktır. Tabanda çatlak, kırık, vb. yiyecek kırıntılarının dolmasına ve dolayısıyla hamamböceği için iyi bir rezervuar oluşturmaktadır. Elbiselerle de taşındığı söylenmektedir. Aynı zamanda nem, klima, halı, lavabo, vb. önemli olmaktadır. Strasburg'da hamamböceği'ne karşı duyarlı astmalı hastaların evlerinde hamamböceği allerjenlerin düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak sadece evde değil, okul ve işyerinde de fazla oranda hamamböceği bulunmaktadır. Akarların tersine, kedi ve köpekle olduğu kadar hamamböceği ile de ev dışında temas olmaktadır. Bu nedenle yalnızca ev içi kaynakların (halı, yatak, yorgan vb.) örneklenmesi bu allerjenlerle karşılaşma için iyi bir index olmayabilir.

Hamamböceğinin çeşitli vücut kısımlarında, tükrük ve feçesde major allerjenler bulunmuştur. Bu antijenlere karşı monoklonal antikorlar üretilmiştir. Hamamböcekleri üzerinde etkili çeşitli kimyasal maddeler olmasına karşın bunların ev ortamında hamamböceği allerjenlerini

azaltma yönündeki etkileri henüz tartışmalıdır. Halen hamamböceği allerjenleri açısından çevresel kontrole yönelik bir çalışma bildirilmemektedir. Pestisidler hamamböceğini ortadan kaldırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmakla birlikte, şehir merkezlerinin tipik yaşam tarzı olan çok katlı binalarda reenfestasyonun yaygın olacağı ortadadır.

Şu an için hamamböceği allerjisinde aşağıdaki önerilerde bulunmaktadır;

- Hamamböceği'ni mümkün olduğunca evlerden uzak tutmak,
- Reenfestasyonu önlemek için çok dikkatli davranmak,
- Yiyecek maddelerinin hamamböceği için iyi bir kaynak olmasını önlemek için ev temizliğinde çok hassas olmak

KAYNAKLAR

1. Chapman MD, Heymann PW, Wilkins SR, Brown MB, Platts-Mills TAE. Monoclonal immunassays for the major dust mite (*Dermatophagoides*) allergens, Derp I and Der f I and quantitative analysis of the allergen content of mite and house dust extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:184-189.
2. Colloff MC, Stewart GA, Thompson PJ. House dust acarofauna and Der f I equivalent in Australia: the relative importance of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Euroglyphus maynei*. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:225-230.
3. Custovic A, Smith A, Woodcock A. Indoor allergens are a primary cause of asthma. Ed. Woodcock A. *Asthma and the environment. Proceedings of a symposium held on November 7-8, 1996. Eur Respir Rev.* 1998; 8:131-134.
4. Ebner C, Feldner H, Ebner H, Kraft D. Sensitization to storage mites in house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) allergic patients. Comparison of a rural and an urban population. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:347-52.
5. Hart BJ, Guerin B, Nolard N. In vitro evaluation of acaricidal and fungicidal activity of the house dust mite acaricide, Allerbiocid. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:923-928.
6. Harving H, Korsgaard J, Dahl R, Beck H-I, Bjerring P. House dust mites and atopic dermatitis. A case control study on the significance of house dust mites as etiologic allergens in atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1990; 65:25-31.
7. Kalpaklıoğlu AF, Emekçi M, Ferizli AG, Mısırlıgil Z. House dust mite fauna in Turkey. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 1997; 7:578-582.
8. Kalpaklıoğlu AF, Ferizli AG, Mısırlıgil Z, Demirel YS, Gürbüz L. The effectiveness of benzyl benzoate and different chemicals as acaricides. *Allergy* 1996; 51:164-170.
9. Kalpaklıoğlu AF, Mısırlıgil Z, Gürbüz L, Demirel YS. Evaluation of exposure to mite allergens; flotation, ELISA and Acares comparative study. *Allergol Immunopathol.* 1996; 24:248-253.
10. Korsgaard J. House-dust mites and absolute indoor humidity. *Allergy* 1983; 38:85-92.
11. Le Mao J, Pauli G, Tekaiia F, Hoyet C, Bischoff E, David B. Guanine content and *Dermatophagoides pteronyssinus* allergens in house dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:926-933.
12. Mungan D, Demirel YS, Kalpaklıoğlu F, Sin B, Bavbek S, Mısırlıgil Z, Gürbüz L. Skin test reactivity of asthmatic patients in Turkey. In: A. Bosamba, M. D. Hernandez F. de Rojas (eds). XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology ECACI' 95 Proceedings II, Monduzzi Editore, 1995: 15-19.
13. Pauli G, Hoyet C, Tenabene A, Le Mao J, Thierry R, Bessot JC. Guanine and mite allergenicity in house dust. *Clin Allergy* 1988; 18:383-392.
14. Platts-Mills TAE, Chapman MD. Dust mites: immunology, allergic disease and environmental control. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:755-75.
15. Platts-Mills TAE, de Blay F, Ward GW, Hayden ML. Allergen avoidance. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, eds. *Asthma Basic mechanisms and clinical management.* London: Academic Press Harcourt Brace Javanovich Publishers, 1992.

16. Platts-Mills TAE, de Weck AL. Dust mite allergens and asthma- a worldwide problem. Report on an international workshop. Bad Kreuznach, Federal Republic of Germany, September, 1987. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:416-427.
17. Ransom JH, Leonard J, Wasserstein RL. Acarex test correlates with monoclonal antibody test for dust mites. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:886-888.
18. Sanchez Palacios A, Garcia Marrero JA, Liminana Canal JM, Schaman F, Alonso Bordon J, Gutierrez Perez AT. Skin cross-reactivity between *Dermatophagoides pteronyssinus* and storage mites in atopic children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1991; 1:179-84.
19. Tee RD. Allergy to storage mites. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:636-40.
20. Tovey ER, Marks GB, Matthews M, Green WF, Woolcock A. Changes in mite allergen Der p I in house dust following spraying with a tannic acid/acaricide solution. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:67-74.
21. Van Hage Hamsten M. Allergens of storage mites. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:429-31.
22. Van Hage Hamsten M, Harfast B, Johansson SG. Dust mite allergy: an important cause of respiratory disease in farmers. *Am J Ind Med* 1994; 25:47-8.
23. Van Hage Hamsten M, Johansson E, Wiren A, Johansson SG. Storage mites dominate the fauna in Swedish barn dust. *Allergy* 1991; 46:142-6.
24. Voorhorst P, Spieksma FThM, Varekamp N. House dust mite atopy and the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus* (Troussart, 1897). Leiden: Stafleu's Publishing, 1969.
25. Voorhorst R, Spieksma-Boezeman MIA, Spieksma FThM. Is a mite (*Dermatophagoides* sp.) the producer of the house-dust allergen? *All Asthma* 1964; 10:329-334.
26. Wickman M, Nordvall SL, Pershagen G, Sundell G, Schwartz B. House dust mite sensitization in children and residential characteristics in a temperate region. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:89-95.
27. Van Lynden-van Nes AMT, İskandarani A, Kalyoncu AF, Koren LGH, Barış Yİ, van Bronswijk JEMH. Mite exposure from carpeting in Ankara, Turkey, compared to similar areas in Europe. Actual and predicted data. In: Effective mite avoidance in households with asthmatic children. Clinical, technical and behavioral aspects (van Lynden-van Nes AMT). Leiden Üniversitesi yayını, Hollanda 1999.

16

ATOPIK DERMATİT

Sadık Demirsoy

Atopik dermatit ailesinde veya kendisinde atopi bulunan, genellikle süt çocukluğu devresinde başlayan derinin tekrarlayan, kaşıntılı, tipik dağılım gösteren inflamasyondur.

EPİDEMİYOLOJİ

Atopik dermatit genel popülasyonun %0,5-1'inde görülürken, çocukluk yaş grubunda bu oran %5-10 arasında değişir. Bir başka araştırmada bu oran 5 yaşına kadar olan çocuklarda %3.1 bulunmuştur (1).

Hastalık tropik ve köysel bölgelerde daha az sıklıkta görülürken, şehirlerde oran artar. Çevresel kirliliğin artışı ile bu oran paralel gider (2).

GENETİK

Atopik dermatitte önemli ölçüde aile öyküsü vardır. Yapılan bir çalışmada atopik dermatitli çocukların ailelerinde %79'unda atopi öyküsü bulunmuştur (1). Atopik dermatitli aynı yumurta ikizlerinin ikiz eşinde atopik dermatit %86 oranında bulunmuştur (3). Bir başka araştırmada da atopik dermatitlilerin ailelerinde %48 oranında, normal olan çocukların ailelerinde %14 oranında allerjik solunum hastalığı bulunmuştur (1).

Yapılan bir araştırmada yalnız atopik dermatit olan 643 hasta ve atopik dermatitle beraber allerjik solunum yolu hastalığı olan 557 hasta incelenmiştir. Anne ve babası atopik olan çocukların allerjik olmadan doğması sonucu genetik geçişin resesif olabileceği ve fenotipin ortaya çıkışında ve şiddetinde birçok endojen ve eksojen etkinin rol oynadığı ileri sürülmüştür (4). Aile fertlerinin bazılarında astım ve allerjik rinit ön planda iken, diğerlerinde ekzema ön plana geçmektedir. Bunun nedeni halen açıklanamamıştır. Yapılan çalışmalarda 11 kromozomun q13 bölgesinde ve 5. kromozomda atopi lokusları bulunmuştur (5,6).

HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DR antijenleri ile yapılan çalışmalarda atopik dermatit ile ilişkilerinin bulunmadığı gösterilmiştir (7,8).

KLİNİK TABLO

Atopik dermatit bir semptomlar topluluğudur. Hanifin ve Rajka 1980 yılında uluslararası da kabul gören tanı kriterleri geliştirmiştir. 1987 yılında Seymour ve arkadaşları bu kriterleri süt çocukları için daha da geliştirmiştir. Bu kriterler Tablo 1 ve 2'de sıralanmıştır (9).

Atopik dermatit genellikle süt çocukluğu döneminde başlar. Hastaların %65'inde 1 yaşından önce, %90'ında ise 5 yaşından önce belirtiler görülür (10).

Derideki döküntülerin morfolojisi üç devrede incelenebilir. Akut ekzemada eritemli zemin üzerinde oldukça kaşıntılı eritematöz papüller veya vesiküller, seröz eksudalı geniş erozyonlar ile karakterizedir. Subakut ekzemada ise eritematöz deri üzerinde ekskoriye, üzeri kabuklu gruplar halinde veya dağınık papüller veya plaklar görülür. Sıklıkla kabuklanma incedir ve deriye gümüşümsü bir parlaklık verecek şekilde yaygındır. Kronik ekzema ise derinin kalınlaşması,

yani likenifikasyon ile karakterizedir. Sürtünme ve kaşınma sonucu derinin kıvrımları belirginleşmiştir. Bazen kronik ekzema prurigo nodularis adı verilen ekskoriye papüller, fibrotik nodüller ile gidebilir veya inflamasyon sonrası hipo veya hiperpigmentasyon gelişebilir. Pigmentasyon daha çok koyu renk derisi olanlarda görülür. Bu hastalara dermatit kontrol altına alındıktan 6-12 ay sonra pigmentasyon değişikliklerinin kendi kendine geçeceği söylenmelidir. Atopik dermatit kronik ve tekrarlayan bir hastalık olduğu için akut, subakut ve kronik dermatit lezyonları aynı zamanda beraber görülebilir (1,2,9).

Atopik dermatitli hastalarda yenidoğan devresinde deri bulguları görülmemekle beraber, nadiren bazı hastalarda deride kuruluk, kabuklanma ve eritem görülebilir. Genellikle klinik bulgular koordineli motor aktivite ile derinin kaşınması, çarşaflara ve diğer yüzeylere sürtülmesi ile 1.5-2 aydan sonra ortaya çıkar (1,2,9).

Tablo-1: Atopik dermatitin tanı koyucu kriterleri

Majör özellikler (en az üçü veya daha fazlası olmalıdır)
Kaşıntı
Tipik morfoloji ve dağılım
Kronik veya kronik olarak tekrarlayan klinik gidiş
Ailesinde veya kendisinde atopi öyküsü
Minör özellikler
Kserozis
İhtiyozis, palmar hiperlinearite, keratozis pilaris
Deri testinde (epidermal veya intradermal) pozitiflik
Serum IgE'sinde yükselme
Küçük yaşta başlangıç
Deri enfeksiyonlarına eğilim
Özgül olmayan el ve ayak dermatiti
Meme başı ekzeması
Çelilitis
Tekrarlayan konjunktivit
Dennie-Morgan infraorbital kıvrımı
Keratokonius
Anterior subkapsüller katarakt
Orbital koyulaşma
Yüzde solukluk ve eritem
Terleyince kaşıntı
Yün ve lipid solventlerine tahammülsüzlük
Perifolliküler accentuation
Besinlere aşırı duyarlılık
Çevresel etkenlerden etkilenen klinik gidiş
Beyaz dermatografizm-gecikmiş kızarma

Lezyonların lokalizasyonuna göre atopik dermatit süt çocukluğu, çocukluk ve erişkinlik devresi olmak üzere üç devreye ayrılmaktadır. Süt çocukluğu devresinde lezyonlar genellikle 3 ay civarında yanaklarda papulovesiküler raş şeklinde başlar. Raş daha sonra bacakların alt kısmına, ön kollara ve alına yayılır. Lezyonlar hep sulu değildir. Bazen de kuru, kabuklu, halka oluşturmaya meyilli, düzensiz ve eritemli gelişebilir. Bazı vakalarda kuru, likenifiye olmuş şekilde annular ve nummuler lezyonlar gelişebilir. Nadiren çok şiddetlenerek impetigonun bulunması, geniş sızıntı, kabuklanma ile eritroderma tablosu ile jeneralize hale gelebilir. Süt çocukluğu döneminde atopik dermatit bütün vücut parçalarını tutabilir. En az tuttuğu yerler alt bezi ile korundukları için ve bu bölgelerin hidrasyonu iyi olduğu için inguinal bölgeler ve koltuk altlarıdır (1,2,9).

Tablo-2: Atopik dermatitte süt çocukları için geliştirilmiş kriterler**Üç majör özellik**

- Ailesinde atopik hastalık öyküsü
- Tipik olarak yüzde veya eksantöz veya likenifiye dermatit
- Kaşınının olması

Üç minör özellik

- Kserozis, ihtiyozis, hiperlinear avuçlar
- Perifoliküler accentuation
- Postaurikular fissürler
- Saçlı deride kronik kabuklaşma

Çocukluk dönemi atopik dermatiti 2-12 yaşlar arasında belirginleşir. Eksüstasyondan daha çok papulation görülür. En sık tutulan yerler ekstremitelerin ekstansör yüzlerinden antekubital ve popliteal bölgelere kayar. Ayrıca el ve ayak bilekleri, yüzde de tutulum olur. Birçok vakada belirgin likenifikasyon görülür (1,2,9).

Üçüncü devre geç çocukluk ve erişkinlik dönemidir. Hastalık ilk kez çıkabildiği gibi, çocukluk döneminden ataklar ve remisyonlarla seyrederek gelebilir. Deri lezyonları ekstremitelerin fleksural kısımlarında, alında ve göz çevresinde ortaya çıkar. Hastada belirgin papulation ve likenifikasyon vardır (1,2,9).

Atopik dermatitli hastalarda el ve ayak dermatiti oldukça sıktır. Yaklaşık olarak hastaların %30'unda atopik dermatit ellerden başlar ve hastaların %70'inde herhangi bir zaman eller etkilenir. Bileklerin volar yüzünde tutulum olmasına ve avuç içi çizgiler belirginleşmesine rağmen tipik dermatit en şiddetli ellerin dorsal kısmında görülür. Ayrıca avuçlarda kuruluk, kabuklanma ve fissürlerin oluşması ile giden dermatit de görülebilir. Ayak dermatiti genellikle distalde baş parmağın dorsal yüzünü etkiler. Ayak dermatitinin klinik önemi klinisyenler tarafından mantar enfeksiyonu ve kontakt dermatit ile karıştırılmasıdır (1,2,9).

Klinik belirtiler yaş ilerledikçe hafifler. Ancak banyonun koruyucu etkisi ve düşük nem olduğu zaman kserozis artar (1,2,9).

Likenifikasyon, yani derinin yaygın veya iğne ucu şeklinde kalınlaşması atopik dermatite tanı koymada önemli bir bulgudur. Likenifikasyon erişkin tipinde fleksural yüzlerde olurken, çocuklarda daha çok eksternal yüzlerde olmaktadır (1,2,9).

Kaşıntı atopik dermatitin en değişmez bulgusudur. Geceleri daha belirginleşir. Kızgınlık, moral bozukluğu ve sıkıntı gibi fizyolojik uyanlarla artar. Yapılan araştırmalar atopik dermatitlilerde kaşıntı eşiğinin düştüğü ve süresinin uzadığı bulunmuştur.

Kserozis, yani derinin kuruluğu atopik dermatitin en önde gelen bulgularından biridir. Sıklıkla banyodan sonra, sabunla yıkanıldığı zaman ve kış aylarında daha fazladır. İhtiyozis ile birlikte olabilir (1,2,9).

Deri enfeksiyonları atopik dermatitli hastalarda sık görülür. Bu kısmen deride kaşıma sonucu gelişen irritasyon ve lokalize enfeksiyonun yayılmasına, kısmen de immun fonksiyonların bozulmasına bağlıdır. En sık görülen bakteriyel enfeksiyon nedeni *S. aureus*dur.

Erişkin tip atopik dermatitli hastalarda yapılan araştırmalarda hastaların %90'ında deri florasını *S. aureus* oluşturduğu bulunmuştur. Ancak atopik dermatitli infantlarda yapılan araştırmada bu oranın daha düşük olduğu görülmüştür. Bu florayı değiştirmek için uzun süreli antibiyotik kullanımı ve lokal antibiyotik uygulamaları başarılı olmamıştır. Şiddetli atopik dermatiti, tekrarlayan enfeksiyonu olan, sulu, kabuklu ve püstüler tarzda yaygın lezyonları olan hastalarda sistemik antibiyotik tedavisi düşünülmelidir. Enfeksiyonlar genellikle yüzeyledir. Sepsis çok nadir görülür. Hiper IgE sendromunun aksine derin doku enfeksiyonları nadir görülür. Deri

enfeksiyonları bal rengi kabuklanma, geniş seröz sulanma, follikülit ve furonkülozis şeklinde de olabilir. Yıllardır stafilocokların immünolojik veya immünolojik olmayan yollardan ekzematöz olayı başlatabilecekleri veya şiddetlendirebilecekleri ileri sürülmüştür. Buna da anti-stafilokokkal IgE'nin artması ile mast ve bazofillerden salınan mediatörlerin neden olduğu söylenmiştir. Ancak yapılan kontrollü çalışmalarda çok az hastada antistafilokokkal IgE antikorlarının yükseldiği bulunmuştur. Bu nedenle stafilocok ve diğer bakteriyel antijenlere karşı immunoterapinin hiçbir bilimsel değeri yoktur (1,2,9).

Herpes Simpleks enfeksiyonlarının lokal veya jeneralize kutanöz formları atopik dermatitli hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Jeneralize formuna Kaposi'nin variselliform döküntüsü veya ekzema herpetikum denir. Genellikle uzun süren, benign seyreden bir enfeksiyondur. Atopik dermatitli hastalarda herpetik enfeksiyonların ikinci bir özelliği gezeici bir seyir göstermesidir. Ayrıca herpes lokalize olarak alt dudağı tutabilir. Kaşınma ve sürtünme ile yüzün o yanını tamamen kaplayabilir. Herpes Zooster enfeksiyonunu andırabilir. Ayrıca bunlarda tipik Herpes zoster enfeksiyonlarında olan şiddetli ağrılar olabilir. Tzank yayması ayırıcı tanıda yardımcı olmayacağı için tanıda kültür esastır. Lezyonların tekrarlaması büyük ölçüde Herpes Simpleks enfeksiyonunu gösterir. Herpes zoster enfeksiyonları nadiren ve immun yetmezliği alan hastalarda tekrarlar. Herpes Simpleks enfeksiyonlarında küçük infantlar hariç çoğu hastada yaygın da olsa nadiren sistemik veya müköz membran tutulumu görülür. Bazen Herpes Simpleks enfeksiyonlarının tekrarlaması atopik dermatit ataklarını başlatabilir ve bu durumda antiviral tedavi bile gerekebilir. Bunun dışındaki hastaların çoğu povidon-iyot kompresesi veya melhemi ile lokal uygulamaların dışında tedavi gerekemeyebilir. Sistemik tedavi uygulanacak hastalarda tercih edilecek ilaç asiklovirdir. Büyük çocuklarda günde 4-5 kez 200 mg kapsüllerden 5 gün süre ile verilirken, küçük çocuklarda ve infantlarda günde üç kez 1.5 g/m²'ye intravenöz uygulanabilir (2,11,12).

Moloskum contagiosum ve siğiller atopik dermatitli çocuklarda normal popülasyonla aynı sıklıkla görülmesine rağmen daha yaygın ve şiddetli seyredeler. Yüzeysel fungal enfeksiyonlar atopik dermatitli hastalarda daha sıktır (11).

Atopik dermatitli hastalarda beyaz dermatografizm daha sık görülür. Yüzleri silindiği zaman belirti belirgin hale gelir ve yüzde beyaz, soluk bölgeler oluşur. Ayrıca bu hastalarda yüzde kızarma (facial flushing) daha sıktır. İnflamasyon sonrası melanin pigmentinin geçici olarak kaybedilmesi olan pitrazis alba bu hastalarda daha sıktır (1,2,9).

Atopik dermatitli hastaların çeşitli çalışmalarda %75-80 oranında ailelerinde veya kendilerinde atopi öyküsü vardır. Bu hastalarda çocukluk ve erişkinlik dönemlerinde bronş astması ve allerjik rinit gelişebilir (1,2,9).

Atopik dermatitli hastalarda göz bulguları da çıkabilir. Değişik şiddette periorbital dermatit gelişebilir. Bulguların hafif seyrettiği hastalarda göz çevresinde hafif kuruluk ve kabuklanma görülürken, şiddetli vakalarda ektropion ile giden likenifikasyon olabilir. Konjuktival tutulum sonucu hastanın sık sık gözlerini silmesi nedeni ile göz kapaklarında ödem ve sonra da epidermiste kalınlaşma olabilir. Bu silme sonucu kaşların lateral kısmının dökülmesi ile Hertoghe belirtisi oluşur. Ayrıca göz kapaklarının ödemi sonucu infraorbital bir veya iki kıvrım gelişir. Eskiden geç çocukluk ve erişkinlikte devam eden şiddetli seyreden atopik dermatitli vakalarda bilateral ve hızla gelişen anterior subkapsüller katarakt bildirilmiştir. Ancak son yıllarda atopik dermatitin etkili tedavisi ile bu komplikasyon hemen hemen hiç görülmemektedir. Ayrıca vernal konjuktivit sonucu alt göz kapaklarında gelişen papulation korneal hasara yol açmaktadır. Bu hastalarda daha sık gelişen herpes keratokonjuktiviti de korneal skarlaşma ve körlüğe yol açabilmektedir (1,2).

AYIRICI TANI

Atopik dermatit süt çocukluğu ve çocukluk döneminde sık görüldüğü için bazen diğer ekzematöz hastalıklarla karışabilir. Ancak klinik tabloda belirtilen kriterleri ile kolaylıkla ayırıcı tanıya gidilebilir (1,2,9).

Seboreik dermatit

Süt çocukluğu döneminde atopik dermatit ile en sık karışan klinik tablodur. Seboreik dermatit kaşıntının olmaması veya çok az olması ve doğumda veya doğumdan sonra ilk 2 ay içinde çok erken başlaması ile atopik dermatitten ayırt edilir. Atopik dermatit 2 aydan sonra, koordineli kaşımanın başlaması ile ortaya çıkar. Ayırıcı tanıda önemli olan özellik de seboreik dermatit diaper bölgesinde ince, parlak, sınırları belirli, kıvrımları tutan bir yayılım gösterir. Ayrıca saçlı deri, yüzde alın ve nazal kıvrımları da tutabilir. Ailede atopi öyküsü yoktur. Bütün bu ayırt edici özelliklere rağmen atopik dermatitli birçok bebekte tipik seboreik dermatit bulguları görülebilir ve hasta bir süre takip edilmeden ayırıcı tanıya gidilmeyebilir.

Skabies

Atopik dermatitin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken önemli bir hastalıktır. Skabieste yayılım atopik dermatitten farklı olarak aksilla, genital bölgeler, el ve ayaklarda görülür. Ailenin diğer bireylerinde de benzer lezyonlar olabilir. Atopik dermatitte vesiküler lezyonlar yalnızca el ayacları ve ayak tabanlarında olurken, skabieste yaygındır. Skabieste ayrı ayrı, lineer papulovesiküler lezyonlar tipiktir.

Nummuler dermatit

Kronik olarak oluşan para şeklinde papulovesiküler, likenifiye plaklar tarzında lezyonlar genellikle idiyopattiktir ve atopi ile ilgisi yoktur. Klasik olarak geç çocukluk ve erişkin döneminde ortaya çıkar. Yayılımı ekstansörler ve kalçalarda daha fazla olmak üzere vücudun herhangi bir yerinde olabilir. Ancak çocukluk döneminde çıkan nummuler veya diskoid lezyonlar atopik dermatitin belirtileri olabilir. Diğer tanı kriterleri de varsa hastalara atopik dermatit tanısı konulabilir.

Allerjik kontakt dermatit

Allerjik kontakt dermatit çocuklukta oldukça nadir olmasına rağmen görülebilir. El ve ayak dermatitli çocukların büyük kısmına yanlışlıkla allerjik kontakt dermatit tanısı konulabilir. Dikkatli öykü alınması ve yama testleri ile ayırıcı tanıya gidilebilir.

Metabolik hastalıklar

Fenilketonüri, akrodermatitis enteropatika tirozinemia, Hartnup hastalığı ve Hurler sendromu ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.

Hiper IgE sendromu

Bu sendrom serum IgE düzeyinde artış ile birlikte stafilokok ve kandida enfeksiyonlarına eğilimin artması ile karakterizedir. Derin dokularda enfeksiyonun olması; akciğerler, sinuslar ve diğer dokuların da enfeksiyona katılması ile atopik dermatitten ayırt edilir. Atopik dermatitte görülen fleksural dermatit bu hastalarda görülmezken; baş, yüz ve vücut kıvrımlarında püstüller veya vesiküler olabilen papüller eritematöz bir döküntü görülür.

Wiskott Aldrich sendromu

Fleksural dermatit ile atopik dermatit ile karıştırılabilir. Ancak derin enfeksiyonlar, purpura ve diğer immun yetmezlik belirtileri ile ayırıcı tanıya gidilebilir.

Histiositozis X

Deri döküntüleri seboreik dermatite çok benzer ve eritematöz olarak görülebilir. Sıklıkla purpurik lezyonlar ince pullanma ile kaplanmış.

Diğerleri

Ataksi-telenjektazi, psoriasis, tirozinemi gibi hastalıkların deri lezyonları atopik dermatit ile karışabilir.

PATOLOJİ

Atopik dermatitte histolojik değişiklikler en az klinik belirtiler kadar değişiklikler gösterir. Halen atopik dermatite özgül patolojik bir bulgu tanımlanmamıştır. Primer lezyonun ve onun mikroskopik değişikliklerinin altında yatan soru kronik sürtünme ve kaşıma sonucu olan değişikliklerden çok spongiözisin nasıl oluştuğudur. Akut lezyonlar hafif hiperkeratoz ve parakeratoz, spongiotik vesikül oluşumu ile giden belirgin hücre içi ödem, ya olmayan veya çok hafif spongiözis, değişken ölçüde belirgin parakeratozis ve akantositozla giden epidermal hiperplazi görülür. Atopik dermatitte kuru deride (kserozis) stratum granulosumun en üst kısmı normal deri ile kıyaslandığı zaman membran örten granüllerin (keratinosomlar, Odland cisimcikleri) büyüklüklerinin artmış olduğu görülür. Bu bulgu bize bu granüllerin maturasyonunda bir bozukluk olduğunu veya lipidlerin yapımına bir değişiklik olduğunu gösterir. Atopik dermatitli hastaların kuru derisinde antijen geçirgenliğinin normal deriye göre artmasını kısmen bize açıklar. Kuru ekzematöz deri ile normal deride stratum granulosumda keratohiyalen granülleri ve filamentlerin miktarları arasında kantitatif bir fark bulunamamıştır (9).

Atopik dermatitte derideki hücre tipleri immunopatolojik yönden incelendiği zaman ilginç bulgular bulunmuştur. Langerhans hücrelerinin deride sayıları artmamıştır. Nadiren subepidermal tabakada mononükleer hücrelerin infiltrasyonuna bağlı olarak epidermiste fokal birikmeler olmaktadır. Yapılan araştırmalarda Langerhans hücrelerinin fenotipi anormaldir. Bu hücreler CD 1 a yerine CD 16 ve CD36'ya eksprese olurlar. Epidermis ve dermis arasında Langerhans hücre fenotipinin normal yerleşmeleri değişmiştir ve aynı tipe eksprese olurlar. Normallerin aksine atopik dermatitli hastaların Langerhans hücreleri otolog istirahatteki CD4 pozitif lenfositlerin potent aktivatörleridir. Langerhans hücrelerinin fenotipinde bir diğer göze çarpan değişiklik, özellikle ekzematöz deride kolaylıkla bulunabilen ve deriye bağlanan IgE moleküllerinin bulunmasıdır. Bu epidermiste ve dermiste CD1 pozitif lenfositleri ve makrofajları tutmak içindir. IgE molekülleri her iki tip hücrede de bulunan Fc E reseptör I (Fc ERI) tarafından bağlanırlar (9,13,14).

Akut ve kronik atopik dermatit deri lezyonlarında dermiste büyük oranda T lenfositlerinden olmak üzere lenfositik bir infiltrasyon görülür. CD4 pozitif T hücrelerinin CD8 hücrelerine oranı artmıştır. T hücrelerinin bu durumu IL-2 reseptörleri ve HLA-DR molekülleri ve bunların ekspresyonu ile kanıtlanabilir. Deri lezyonlarına infiltre olan T hücrelerinin bazılarında endotelial lökosit adezyon molekül 1 (ELAM-1 veya E selektin) için bir karbonhidrat bağı olan kutanöz lenfosit antijeninin (CLA) yüksek düzeylerde bulunmuştur. Atopik dermatitli hastaların deri lezyonundaki T hücrelerinde sitokin ekspresyonu Th1, Th2 ve Th0 hücre tiplerinde pozitifdir. Th tiplerini ayırt edebilmek için IL-4 ve interferon-y yapımı ayırt edici olarak kullanılarak immunohistokimyasal boyama yapılmıştır. CD4 pozitif T hücrelerinin büyük bir kısmının IL-4 ve IFN-y'nın her ikisini (Th0 hücreler), küçük bir kısmının ise ya IL-4 (Th2) veya IFN-y (Th1) yaptıkları bulunmuştur. Polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak akut lezyonlarda IL-4 için mRNA'nın fazla olduğu, kronik lezyonlarda ise IFN-y için mRNA'nın fazla yapıldığı bulunmuştur (14-16).

Atopik dermatitli hastaların lezyonlarında sağlam eosinofil nadiren görülür. Bununla birlikte MBP ve eosinofilik katyonik protein gibi eosinofil kökenli proteinler atopik dermatitli hastaların lezyonal bölgelerinde daha fazla olmak üzere dermislerinde bol miktarda depolanmışlardır. Patogeneizde eosinofil kökenli proteinlerin rolü tam olarak bilinmemekle beraber sitotoksik özellikleri, bazofil ve mast hücre degranülasyonu yaptırabilme kapasiteleri ile doku hasarına yardımcı olabilecekleri ileri sürülmüştür (17-18).

PATOGENEZ

Uzun yıllardır atopik dermatitin allerjik bir hastalık mı, yoksa respiratuvar allerjili çocuklarda görülen inflamatuvar bir deri hastalığı mı olduğu tartışmalıdır. Ancak bronş astmasında bronkospazmdan çok, inflamasyonun rol oynadığının bulunması, başka kanıtlarla atopik dermatinin patogenezinde IgE'nin aracı olduğu mekanizmaların rol oynadığı ve hatalığın allerjik bir hastalık olduğu kuvvetle tahmin edilmektedir.

Atopik dermatitli hastalarda NK hücreleri, sitotoksik ve supresor T hücreleri monositler ve nötrofilleri (kemotaksiste azalma) tutan hücresel immün sistemde birçok defektler tarif edilmiştir. Hastalık remisyona girdiği zaman bu defektlerin büyük bir kısmı düzeldiği ve tamamen kaybolduğu için immün yetmezlikten çok inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (9,19).

İnflamasyon; interferonlar, koloni stimule edici faktörler (CSF) ve intrlökinler gibi sitokinler tarafından regüle edilir. Atopik dermatitli hastaların lenfositleri Konkavalin-A (Con-A) ile uyarıldıkları zaman IFN- γ düşmesine karşın IL-4'ün arttığı gözlenmiştir. IgE düzeyinde artmanın nedeni IL-4 ve IFN- γ dengesizliği olabilir (20).

Birçok gözlem sonucu atopik dermatitin patogenezinde ev tozu akarları, pdenler, hayvan deri döküntüleri, küf mantarları ve besin allerjilerinin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Atopik dermatitli hastaların %75-80'nin ailelerinde atopi öyküsü alınmakta ve serum IgE düzeyleri yükselmiş bulunmaktadır. Yaklaşık olarak hastaların %85'inde çeşitli besin ve inhaen allerjenlere karşı epidermal deri testleri pozitif bulunmaktadır (21). Ancak bu allerjenlerin atopik dermatit ataklarına nasıl tetiklediği son yıllara kadar anlaşılammıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda atopik dermatitin patogenezinde IgE aralıklı T-hücre (Tip IV) reaksiyonunun esas rolü oynadığı ve atopik dermatiti tetikleyen birçok etkenin arasında inhalan allerjenlerin olabileceği ileri sürülmüştür (21).

Allerjenlerin inhalasyonundan sonra ekzematöz lezyonların arttığını gösteren çok az çalışma vardır (23). Bazı çalışmalarda ev içi allerjenlere maruz kalmanın azaltılmasından sonra deri lezyonlarında belirgin azalma olmuştur. Atopik dermatitli hastaların yataklarındaki akar sayısı ile lezyonların şiddeti arasında paralellik bulunmuştur (9).

Tip IV veya gecikmiş tip hipersensivite eksojen antijenlere (kontakt dermatite neden olan maddeler, ekstrasellüler bakteriler, bakteriyel toksinler, dermatofitler), endojen (viral ve tümör) karşı oluşan ve T hücrelerinin regüle ettiği immünolojik cevaptır (23). Epidermal Langerhans hücreleri haptentik durumda bağlanan bu antijenleri Th0 hücrelerine sunarlar. Th0 hücrelerinden daha sonra antijene özgül Th1 (veya Th2) hücre klonları oluşur. Hücrelerin Th1 veya Th2'ye dönüşünü etkileyen faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak başlangıç reaksiyonu sırasında genetik faktörlerle beraber sitokinler, antijenler, antijen sunan hücrelerle temas (APCs) bu dönüşümde etkin olmaktadır. Deride T hücre inflamatuvar mediatörlerin alınımı klinik olarak ekzematöz erüpsiyonlar diye tanımlanan spongiotik dermatite, yani allerjik kontakt dermatite neden olur. Allerjik kontakt dermatit protipik dermatolojik (Th1) gecikmiş tip hipersensivite reaksiyonudur. Son zamanlarda patojenik olarak farklı bir kontakt dermatit tanımlanmıştır. Allerjik kontakt dermatitten klinik olarak zaman zaman ayırt edilemeyen irritan kontakt dermatitin özgül olmayan etkenlerle uyarılıp, aktive olan T hücrelerinden mediatörlerin salınması sonucu geliştiği düşünülmektedir. Böylece ekzematöz erüpsiyonlar allerjenik ve/veya irritan madde ile temas sonucu gelişebilir (24-26).

Atopik dermatitli hastalarda Langerhans hücrelerinde özgül IgE bağlayan yapıların bulunması bu hücrelerin IgE hedeflenmiş allerjenleri yakalayıp allerjene özgül T hücrelerine sunabileceğine açıklık getirmiştir. Aynı hastaların deri lezyonlarında Th2 karakteri taşıyan lenfositlerin bulunduğu gösterilmiştir (25). Ayrıca son zamanlarda atopik dermatitli hastalarda inhalan allerjenlere karşı bifazik cevabın olduğu bulunmuştur (26). IL-4 ve IL-5 profili ile atopik der-

matitte Th2 hücrelerinin erken dönemde ortaya çıkışı IgE/mast hücresi-eosinofil-allerjenli patogenezini desteklemektedir. IL-4 ve IL-5 dokuda eosinofiliye neden olabilirken (atopik dermatitte gözlenen eosinofiliye major proteinden kısmen sorumlu olabilir), mast hücre aktivasyonu sonucu salınan mediatörler tipik ürtikeriyal cevabı oluştururlar ve bunların atopik dermatitte rolü kesin belli değildir. Bununla beraber Th2 hücreleri farklılaşmak ve sitokin sentezi için IL-4'ün eksojen bir uyarımına ihtiyaç duyarlar. Aktivasyon sonucu IL-4 salınan mast hücreleri ihtiyaç duyulan aktivatörler olabilir (27,28). IgE aracılığı ile mast hücrelerinin degranülasyonu sonucu salınan önde gelen bir mediatör olan histamin kaşıntıya neden olarak atopik ekzema oluşturabilir ("koebnerization"). Atopik daha sonraki ve kronik fazında alışılmış "allerjik kontakt" interferon γ üreten Th1 hücrelerine haber verilir ve bu hücreler hakim duruma geçer (26). Ancak aktive olmuş T hücrelerinin her iki tipinden de salınan mediatörler bir ekzematöz (spongiotik) ve beraberinde kontakt (atopik, allerjik ve/veya irrtan) dermatit oluşturabilir ve atopik dermatitin tam bir klinik tablosu böylece oluşur

Atopik dermatitlilerde genetik predispozisyon sonucu allerjenlere karşı yüksek oranda sentezlenen ve daha sonra mast hücrelerine bağlanabilen IgE antikorları birçok deri ve RAST testinin pozitif sonuçlanmasına yol açar. Bu pozitif sonuçlar muhtemel immünolojik cevabın sadece afferent yönüdür ve genellikle yanlış pozitiflerdir. Böylece pozitif deri ve RAST testi atopik dermatitli hastalarda allerjenin immünolojik cevabı başlattığını göstermez, ancak atopik diyetin varlığını gösterir (9).

1982 yılında Mitchell ve arkadaşları atopik dermatitli 17 hastada purifiye akar allerjenleri ve diğer aeroallerjenlerle yama testleri yapmışlar, test yapılan hastaların bir kısmında testlerin 48. saatin sonunda pozitifleştiğini görmüşlerdir (29). Daha sonra birçok araştırmacı aynı yolu izlemiş, onlar da genellikle test sonuçlarının pozitif olduğunu açıklamışlardır. Ancak ne yazık ki standartize allerjenlerle yapılmamış, farklı materyalleri ve farklı yöntemlerle yapılmıştır. Yapılan bütün çalışmalarda serum IgE düzeyi (deri testi ve RAST) ile yama testleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır (30-32). Sonuç olarak deride ekzematöz değişiklikler aeroallerjenlerle, özellikle ev tozu akarları ile temas sonucu gelişebilir. Ancak bunun tam olarak kanıtlanabilmesi için çok merkezli, geniş popülasyonlu araştırmalara gerek vardır. Yapılan çalışmalarda yüksek konsantrasyonda ev tozu akarı antijeninin normal deriden girip ekzematöz değişikliklere neden olmaktadır. Bu durum normal engelleyici özelliği ortadan kalkıp, su kaybeden atopik dermatitli hastaların derisinde çok daha kolaylıkla gelişebilir.

Özellikle süt çocuklarında olmak üzere atopik dermatitli hastalarda inek sütü, yumurtanın beyazı, fındık, buğday ve balık gibi besinlere karşı provokasyon testleri ile duyarlılık olduğu, ürtiker ve ekzema geliştiği bilinmektedir (9). Erişkinlerde hayvani besinlere karşı duyarlılık nadirdir ve bitki kökenli besinlere karşı duyarlılık daha sık görülür. Bu durum polen ve besin allerjenleri arasında çapraz reaktivitenin bulunması ile açıklanmaktadır. Atopik dermatitli hastalarda bazı büyük moleküllere karşı intestinal permeabilitenin arttığı gösterilmiştir. Ancak bu allerjenlerin deriye nasıl ulaşım, klinik tabloyu oluşturduğu tam olarak bilinmemektedir.

Atopik dermatitli hastalarda deride bulunan bakterilerin, özellikle *S. aureus*un oluşan inflamasyonda rol oynayıp oynamadığı uzun yıllardır tartışılmaktadır. Atopik dermatitli hastalarda invazif klinik superenfeksiyon nadir oluşmakla beraber, derideki lezyonlarda *S. aureus* sayısı zaman zaman oldukça fazlalaşmaktadır. Hastalarda stafilokokkal ekzotoksinlere karşı IgE antikorları gelişebilir ve böylece histamin salınımı olabilir. Ayrıca ekzotoksinler IgE aracılığı olmadan superantijen gibi davranarak allerjene özgül T hücre klonlarını aktive edebilir. Bu bilgiler bize *S. aureus*un hem antijene özgül, hem de antijene özgül olmayan yolları kullanarak lokal inflamasyonu ve sistemik immün cevabı aktive edebileceğini göstermektedir (9).

Atopik dermatitin ataklarında psikosomatik etkenlerin de rol oynadığı söylenmektedir. Günlük stresler kaşıntıya neden olabilir. Son bulgular mast hücreleri ile sinir sonlanmaları arasında yakın bir ilişkinin bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca terleme de kaşıntıyı artırarak atopik dermatit atağını provoke etmektedir (33).

Bazı hastalar kışın, bazı hastalar da yazın hastalıklarının şiddetinin arttığını söylemekte; bazı hastalarda deniz kenarında, bazılarında da yüksek yerlerde dramatik hızlı bir düzelme görülmektedir (9).

Hastalarda sıcak su ile banyo, sık sık sabunla yıkanma, deterjanlar ve solventler iritan etkileri ile hastalığı alevlendirebilir (9).

TEDAVİ

Atopik dermatit kronik, alevlenmelerle giden bir hastalıktır. Kronik seyirli olması hastada, ailesinde ve hekiminde bıkkınlık yaratabilir. Ancak tedavi ile kontrol altına alınabilir ve şiddetli vakalarda bile dramatik düzelme olabilir. Tedavi atak başlatan etkenlerin eliminasyonu ve özgül tedavi yaklaşımları olarak iki bölümde toplanabilir.

I- Etkenlerin eliminasyonu

Allerjenlerin eliminasyonu

Hastahğin başlamasında ve atakların gelişmesinde aeroallerjenlerin ve besin allerjenlerinin rolü daha önce tartışılmıştı.

A) Besinler: Atopi riski olan süt çocuklarında major besin allerjenlerinin profilaksi amacı ile kısıtlanması atopik dermatit görülme yüzdesinde önemli ölçüde düşürmüştür. Ayrıca gebelikte anne diyetinde kısıtlamaların bebekte atopi gelişme riskini düşürmezken, emzirme sırasında kısıtlama yapılmasının bu yüzdeyi düşürdüğü bulunmuştur. Ayrıca katı gıdalara 6 aydan sonra başlanması atopik dermatit gelişme olasılığını önemli ölçüde düşürmektedir.

Atopik dermatit geliştikten sonra hastanın duyarlı olduğu besinler tespit edilebilirse kısıtlamaya gidilmelidir. Ancak hastanın duyarlı olduğu besinler çift kör plasebo kontrollü provokasyon testleri (DBPCFC) ile tespit edilmelidir. Besin en az 4-6 ay verilmemelidir (4).

B) Aeroallerjenler: Atopik dermatitin patogeneğinde başta ev tozu akarları olmak üzere aeroallerjenlerin de hastalığı alevlendirebileceğini anlatmıştık. Ev tozu akarına karşı duyarlılığı yama testi ile gösterilmiş atopik dermatitli hastaların ortamlarının değiştirilmesi veya ev tozu akarı eliminasyonu ile hızla düzeldikleri bildirilmektedir(4).

Enfeksiyon

Deride bulunan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar atopik dermatit atağını tetiklediği için bir an önce tanı konulup, tedavi edilmelidir. Sıklıkla deri enfeksiyonuna neden olan S. aureus için fusidilik asit veya mupirosin gibi lokal antibiyotikler kullanılabilir. Herpes Simpleks enfeksiyonlarında asiklovir verilmelidir (1,2,9).

İrritanlar

Atakları başlatan nedenlerin başında sabunlar, solventler ve deriyi kurutucu diğer maddeler gelir. Bu maddelerin kullanımı mümkün olduğu kadar azaltılmalı, gerektiğinde deri PH'sını değiştirmeyen özel sabunlar kullanılmalıdır. Çamaşırlarda kalan deterjanlar iritan etki yapabileceğinden çamaşırlar iyice durulanmalıdır.

Terleme kaşıntıya neden olabileceğinden atopik dermatitli hastaların terlemeye neden olacak aktiviteden kaçınması sağlanmalıdır.

Bol, sıkmayan, pamuklu giyecekler tercih edilmelidir. Yünlü ve dar giyeceklerden kaçınılmalıdır. Çocuğun tırnakları sık sık kesilerek, geceleri kaşınmasını önlemek için eldiven giydirilmelidir (1,2,9).

Hidrasyon

Atopik dermatit tedavisinde hidrasyon en önde gelen tedavi yaklaşımlarından biridir. Amaç derinin kuruluğunu önlemek için deri ıslatıldıktan sonra suyu tutabilmek için hidrofobik kapatıcı bir maddenin deriye uygulanmasıdır. Islatma sırasında sıcak sudan kaçınılmalıdır. Islatmadan 3-5 dakika sonra buharlaşma olacağı için uygulama hemen yapılmalıdır. Banyodan sonra daha fazla hidrasyonu sağlamak için ıslak bezler kullanılmalıdır. Şiddetli vakalara da bütün vücudun

oklüzyonu ve derinin hidrasyonunu sağlamak için çift katlı pamuk pijamalar kullanılmaktadır.

II- Özgül tedaviler

Antihistaminikler

Antihistaminiklerin atopik dermatitte tam olarak etkinliği kanıtlanmamıştır. Asıl etkilerinden mi; yoksa sedatif etkilerinden mi kaşıntıyı azalttıkları tam olarak anlaşılamamıştır. Hidroksizin bazı vakalarda etkin olmaktadır (4).

Topikal kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler atopik dermatitin ataklarında sıklıkla kullanılırlar. Antinflatuar, vazokonstriktif ve antipruritik özellikleri nedeni ile tedavide oldukça etkindirler. Ancak deriyi inceltici ve stria yapıcı etkileri dolayısı ile uzun süreli kullanılmamalıdır. Pomadların okkluzif olmaları nedeni ile etkinlikleri daha fazladır. Kremler daha nemli ortamlarda tercih edilebilir. Banyodan hemen sonra kullanılmaları ilacın penetrasyon yüzdesini artırır. Günde en fazla iki kez kullanılmaları yeterlidir. Süt çocuklarında %1'lik hidrokortizon tercih edilebilir (1,2,4,9)

Sistemik kortikosteroidler

Atopik dermatit yaşamı tehdit eden bir hastalık olmadığı için, yan etkileri oldukça fazla olan sistemik kortikosteroidlerin tedavide kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Ultraviyole ışık

Yapılan araştırmalarda ultraviyole ışık tedavisinin (UVA) ve psoralen ultraviyole fototerapisinin (PUVA) şiddetli tablosu olan hastalarda remisyonu sağladığı bildirilmiştir. Bunu Langerhans hücreleri ve deri mast hücrelerinin üzerinde oluşturdukları supresif etki ile yaptıkları düşünülmektedir. Ancak yöntemin pahalı olması, kanser gelişme olasılığı ve tedavi sonrası relaps gelişmesi, etkinliğinin yavaş olması nedeni ile pratikte uygulanmamaktadır (34,35).

Interferon-gamma

Günlük subkuten interferon-gamma enfeksiyonlarının semptomları azalttığı gözlenmiştir. Bu etkisini IgE sentezini stimule eden IL-4'ü suprese ederek ve Th2 hücre fonksiyonlarını inhibe ederek yaptığı düşünülmektedir. Ancak tedavide etkinliği lokal steroidlerden az olduğu için pratikte kullanılmamaktadır (36)

KAYNAKLAR

1. Hanifin JM. Atopic Dermatitis. Allergy Principles and Practice. Mosby, Toronto, 1988: 1580.
2. Hanifin JM. Atopic dermatitis in infants and children. The Ped Clin of North Am 1991; 4:763.
3. Schultz LF. A genetic epidemiologic study twin sample. J Am Acad Dermatol 1986; 15:487.
4. Rajka G. Prurigo Besnier (atopic dermatitis) with special reference to the role of allergic factors. The influence of atopic heredity factor. Acta Derm Venereol 1960; 40:285.
5. Sanford AJ, Shirikawa T, Moffatt F. Localization of atopy and beta subunit of high affinity IgE receptor (FcER1) on chromosome 11q. Lancet 1993; 341:332.
6. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum IgE concentrations. Science 1994; 264:1152.
7. Blumenthal MN, Mendell N, Enis E. Immunogenetics of atopic diseases. J Allergy Clin Immunol 1980; 65:403.
8. Svejgaard E, Jacobsen B, Svejgaard A. Studies of HLA-ABC and DR antigens in pure atopic dermatitis and atopic dermatitis combined with allergic respiratory disease. Acta Derm Venereol 1985; 114:72.
9. Bruijnzeel-Koomen CAFM, Kapp A. Atopic dermatitis. Allergy and Allergic Diseases, Blackwell Science, 1997, Pp.1573.
10. Rajka G. Essential aspects of atopic dermatitis. Berlin, Springer, Verlag 1989.
11. Hanifin JM, Lobitz WC. Newer concepts of atopic dermatitis. Arch Dermatol 1977; 113:663.

12. Cooper KD. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy. *J Invest Dermatol* 1994; 102:128.
13. Wang B, Rieger A, Kilgus O. Epidermal Langerhans cells from normal human skin bind monomeric IgE via Fc epsilon R1. *J Exp Med* 1992; 175:1353.
14. Bieber T, deLa Salle H, Wollenber A. Human epidermal langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E *J Exp Med* 1992; 175:1285.
15. Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Mudd CC. In situ IL-4 and IFN- γ production in atopic dermatitis and atopy patch test. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:828.
16. Grewe M, Gyufho K, Schöpf E. Lesional expression of interferon gamma in atopic eczema. *Lancet* 1994; 343:25.
17. Leiferman K, Acherman S, Sampson H. Dermal deposition of eosinophil granule major basic protein in atopic dermatitis. *New Eng J Med* 1985; 313:282.
18. Kapp A. The role of eosinophils in the pathogenesis of atopic dermatitis. eosinophil granule proteins as markers of disease activity. *Allergy* 1993; 48:1.
19. Hanifin JM, Llyold R, Okuba K, Guerin LL. Relationship between increased cyclic AMP-phosphodiesterase activity in children with atopic parents. *J Am Acad Dermatol* 1992; 98:100.
20. Tang M, Kemp A. Production and secretion of interferon gamma (IFN- γ) in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 1994; 95:66.
21. Hoffman DR, Yamamoto FY, Geller B. Specific IgE antibodies in atopic eczema. *J Clin Immunol* 1975; 55:256.
22. Bieber T. Role of Langerhans cells in pathophysiology of atopic dermatitis. *Pathol Biol* 1995; 43:871.
23. Tupker RA, deMonchy JGR, Coenraads PJ, Halman H. Induction of atopic dermatitis by inhalation of dust mite, *Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1069.
24. Cooper KD, Vincent B. The role of dust mites in atopic dermatitis. *Allergy and Clinical Immunology International* 1997; 2:37.
25. Cooper KD. Atopic Dermatitis: Recent trend in pathogenesis and therapy. *J Invest Dermatol* 1994; 102:128.
26. Thepen T, Langeveld-wildschut EG, Bihari IC, VarWichen DF. Biphasic response against aeroallergen in AD showing a switch from an initial Th2 response in situ: An immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:828.
27. Piletta PA, Wirth S, Hommel L, Saurat JH. Circulating skin homing T cells in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1996; 132:1171.
28. Hormannheimo L, Harvima IT, Jarvikallio A, Harvimo RJ. Mast cells one major of IL-4 in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131:348.
29. Mitchell EB, Crow J, Chapman IY. Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *Lancet* 1987; 1:127.
30. Adinoff AD, Tellez P, Clarck RAF. Atopic dermatitis and aeroallergen contact sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:736.
31. Vincenzi R, Revisi P, Guerra L. Patch testing with whole dust mite bodies in atopic dermatitis. *Am J Contact Dermatitis* 1994; 5:213.
32. Castelain M, Birnbaum J, Castelain PY, Ducombs G. Patch test reactions to mite antigens: A Gerda Multicenter Study. *Contact Dermatitis* 1993; 29:246.
33. Ehlers A, Ogen A, Weuniger K, Greler U. Atopic dermatitis and stress possible role of negative communication with significant others. *Int J Behav Med* 1994; 1:107.
34. Jekler J, Larko O. Combined UVA-UVB phototherapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:49.
35. Krutman J, Czech W, Diepgen T. High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:225.
36. Schneider LC, Hanifin JM, Cooper K. Recombinant interferon-gamma (rIFN- γ) therapy reduce the clinical severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:235.

17

KONTAKT DERMATİT

Ayşen Karaduman

KONTAKT DERMATİT

Kontakt dermatit (KD), cildin iritan veya allerjen maddelerle direkt teması sonrasında gelişen akut, subakut veya kronik ekzematöz hastalığıdır.

Tüm dermatolojik hastalıkların %4-7'sini ve mesleki dermatozların %50'ye yakın bir bölümünü oluşturan bir hastalıktır. Gerek günlük yaşamda ve gerekse iş hayatında önemli bir yer tutan KD'in yüksek risk gruplarında insidansı %15 gibi yüksek oranlardadır.

Yurdumuzda çeşitli kliniklerde yapılan çalışmalarda **allerjik kontakt dermatit (AKD)** oranı %2.4-6.2 olarak bildirilmektedir.

Endüstri toplumlarına geçilmesi ile birlikte insan yaşamına birçok yeni duyarlandırıcı niteliğinde madde girmiş ve girmeye devam etmektedir. Bu nedenle her geçen gün kontakt dermatit olguları da artmaktadır. Kontakt dermatit terimi iki ayrı genel dermatit tipini yansıtır.

Birincisi deri üzerinde sorumlu maddenin direkt iritan etkisiyle ortaya çıkan iritan kontakt dermatit, ikincisi ise daha önceden allerjenle temas sonucu duyarlanmış kişilerde oluşan geç tip bir hipersensitivite reaksiyonu olan AKD'dir. AKD tüm dünyada yaygın ve sık görülmektedir. **İrritan kontakt dermatit (İKD)**'e göre hem hasta hem de hekim açısından uzun süreli uğraştırıcıdır.

İRRİTAN KONTAKT DERMATİT

İrritan kontakt dermatit (İKD), deriye kimyasal olarak zarar veren bir maddeyle temas sonucu oluşan, tek bir temasın yeterli olabildiği, non-immünolojik bir reaksiyondur. Bu reaksiyonun şiddeti maddenin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve temastan sonraki 6-12 saat içinde ortaya çıkar. Deri hasarı oluşturan iritanlar çok çeşitlidir. Etilen oksit, yaş çimento ve akü asidi gibi kuvvetli iritanlar olabileceği gibi, sabun, deterjan, organik çözücüler gibi hafif iritanlar olabilir.

Patogenez

İKD, iritanların yol açtığı epidermal hücre hasarına bağlıdır. Daha önceden bir duyarlanma gerektirmeyen non-immünolojik bir reaksiyondur. İrritanlar, derinin koruyucu lipidlerinin yıkımına ve epidermisde dehidratasyona yol açarak stratum korneumun erozyonu ve ani hücre ölümüyle dramatik lezyonların ortaya çıkmasına neden olur.

Klinik

İrritan maddeyle tek bir temas sonucu akut olabilir ya da daha zayıf iritanlarla uzun süreli ve tekrarlayan temaslar sonucu, kümülatif etki ile kronik olabilir. Örneğin akü asidinin cilde temasıyla ortaya çıkan reaksiyon bir İKD'dir. Kronik iritan dermatit epidermisdeki koruyucu lipid örtüsünün bozulması ve epidermisin aşınmasına bağlı olarak oluşur ve en sık karşılaşılan örneği ev kadınlarının el ekzemasıdır. Kontakt dermatitte akut faz eritemli papül, vezikül, sulantı ve kurutlanma gösteren lezyonlarla karakterize iken; kronik dönemde ise eritem, desku-

masyon, likenifikasyon ve hiperkeratoz gösteren alanlarla kendini gösterir. Eğer iritan madde ile tekrar temas olmazsa lezyonlar kısa sürede iyileşir. Genellikle diğer vücut bölgelerinde lezyonlar görülmez. Lezyonların lokalizasyonu ve ani başlaması, nedenin aydınlatılmasına yardımcı olur. Korunma, başlıca sorumlu maddenin temasından sakınmak ve koruyucu giysi ya da teması önleyen eşyalar kullanmakla sağlanır. Asit ve alkaliler gibi kuvvetli iritanlar ani hücre hasarı oluşturarak akut İKD'e yol açar. Evde ya da iş yerlerindeki kazalar başlıca nedenleridir. Temas bölgesinde yanma ve batma hissi ile başlayan reaksiyon kısa sürede eritemli ya da büllü lezyonlara dönüşür.

Başlangıçta sadece temas bölgesinde olan erüpsiyon kısa sürede yanındaki normal deri bölgesine yayılır. Örneğin; çimento ile temas dakikalar içinde doku nekrozu ve büll formasyonu oluşumuna neden olur. Zayıf iritanların dermatit oluşturması için tekrarlayan veya uzun süreli maruz kalma (kümülatif etki) gerekir. Tekrarlayan epidermal hasar kronik dermatitle sonuçlanır. Başlangıçta hafif eritem ve çatlaklar oluşur, daha sonra bu hasar etken maddenin daha fazla penetrasyonu nedeni ile kronik bir hal alır. Lezyonlar likenifiye, hiperkeratotik ve inflame bir karakter kazanır.

Kronik iritan dermatit ıslak işlerde çalışanlarda, kuaförlerde, ev hanımlarında, makinistlerde fazla görülür. İritanlarla uzun süre temas her zaman kronik iritan dermatit oluşturmaz, başlangıçta bir ya da birkaç temas sonrası oluşurken, tekrarlayan kimyasal hasar derinin kalınlaşmasına neden olarak adaptasyon mekanizmasının gelişmesine neden olur.

ALLERJİK KONTAKT DERMATİT

Allerjik kontakt dermatit (AKD), daha önceden o maddeye karşı duyarlılık kazanmış kişilerde oluşan geç tip hipersensitivite reaksiyonudur. Reaksiyona yol açabilecek bir güce sahip kimyasal maddeler başlıcaları; zehirli sarmaşık, nikel, parafenilen diammin, lastik ve ürünleri neomisin, etilendiamin, topikal ilaç ve kozmetiklerde bulunan koruyuculardır.

Patogenez

AKD, hücresele yada geç tip hipersensitivite olarak da adlandırılan Tip 4 hipersensitivite reaksiyonudur. Daha önceden antijen ile duyarlı hale gelmiş T lenfositleri, aynı antijenle tekrar karşılaştıklarında diğer lenfositlerin de reaksiyona katılmalarıyla duyarlılık başlamaktadır. Epidermal yoldan giren, ve haptene denilen kimyasal madde protein yapısında bir taşıyıcıya bağlanarak kompleksten antijen oluşturmakta ve duyarlandırma yeteneği kazanmaktadır. Kontakt duyarlılık haptene-protein kompleksinin protein komponentine karşı gelişmektedir. Bu taşıyıcı proteinin, Langerhans hücresi (LH) membranındaki bir proteolipid veya glikoprotein olduğu sanılmaktadır. AKD'in esas antijen sunucu hücresi epidermal Langerhans hücresidir. Kontakt duyarlanmanın oluşması için kimyasal maddenin deride 18-24 saat kalması gerekmektedir. Yani kimyasal maddenin LH'sine efektif olarak bağlanabilmesi ve bölgesel lenf noduna taşınabilmesi için belli bir süreye ihtiyaç vardır. Duyarlanma işleminin bundan sonraki fazında haptene-membran kompleksi lenf nodunun parakortikal bölgesindeki andiferansiye veya kısmi diferansiye T lenfositlerini uyarır, bu hücreler efektör T lenfositleri haline dönüşmeye başlarlar. T lenfosit klonlarının bazıları daha uzun yaşam süresine sahip hafıza hücre klonlarını oluştururlar ve duyarlılığın uzun yıllar devamına neden olurlar. Efektör T lenfositlerinde bir sonraki karşılaşmada antijeni tanımaya yarayan özel tanıma bölgeleri vardır. Hücresele immünitede duyarlanma süresi 14-21 gündür. Aynı antijenler bu süre sonunda deriye tekrar temas ettiğinde efektör T lenfositleri derhal bölgeye gelerek 2-4 gün içinde immünolojik olayı başlatırlar. T lenfositlerinden hücresele immünitenin mediatörleri olan lenfokinler salgınır ve makrofajlar bölgeye çağırılır. Ortaya çıkan inflamasyon mediatörleri, oluşan klinik ve histopatolojik değişikliklerden sorumludur.

Klinik

AKD oluşumu, temas eden maddenin sensitizasyon potansiyeline, temas derecesine ve deriye penetrasyon derecesine bağlıdır. Bir antijene karşı duyarlanmadaki inkübasyon periyodu ortalama 14-21 gündür. Aynı madde ile sonraki temaslarda ortalama 8-12 saat, en geç 48 saat sonra klinik bulgular belirmeye başlar. AKD akut yada kronik olabilir. Akut erüpsiyon genellikle temastan 24-48 saat ortaya çıkar ancak bazen 4 güne kadar gecikebilir. Allerjene maruziyetin devam etmesi kronik dermatitle sonuçlanır. AKD, akut kroniğe doğru gelişim süreci içinde çok değişik şekillerde görülebilir. Akut olarak interelüler ödeme bağlı olarak kaşıntılı, eritemli, bazen ürtikere benzeyen papül ve plaklardan, sıklıkla veziküllerden, ileri olgularda büllerden oluşur. Ayrıca bu lezyonlara sulantı ve kabuklanma gibi sekonder değişiklikler eşlik edebilir. Kronikleşmiş lezyonlar daha kuru ve skuamlıdır. İritan kontakt dermatitten klinik görünümdeki tek farkı, lezyonun alerjenin temas ettiği bölgeye sınırlı kalmaması, çevresini, bazen daha uzak deri bölgelerini de etkilemesidir. Yaygın AKD'ler duyarlandırıcı maddenin oral ya da parenteral kullanılmasıyla da ortaya çıkabilir. Topikal tedavide kullanılan neomisin, sülfonamid vb. içeren kremlerin yara bölgesi dışında bütün vücutta yaygın döküntüye neden olmaları örnek verilebilir. Nikel sülfat örneğinin kontakt dermatiti şüphelenilen kişilerde fizik muayene çok önemlidir. Lezyonların dağılımı ve görünümü şüpheli maddenin tesbit edilmesine yardım edebilir.

Duyarlı bir kişide kontakt dermatit oluşumuna neden olan faktörler

Sürtünme, travma ve nem gibi fiziksel faktörler, yaş, atopi ve deri bölgesi KD gelişmesine yardımcı faktörlerdir. İnflamatuvar cevabı etkileyen birçok endojen faktör mevcuttur. Çocuklar yaşlılara göre iritan reaksiyon gelişmesinde daha duyarlıdır. Erişkin derisinde çok az ya da hiç reaksiyon etkisi olmayan zayıf iritanlar bebeklerde kontakt dermatit oluşturabilir. Yaşlı deride, permeabilite değişikliği, su ve lipid içeriğinin azalması, langerhans ve mast hücrelerinin azalması nedeniyle gecikmiş inflamatuvar cevaba bağlı olarak iritanlara cevap azalmıştır. Yüz, sırt üst kısmı ve genital bölge gibi anatomik bölgeler inflamatuvar cevap oluşturmada daha duyarlıdır. Terleme iritan maddenin permeabilitesini etkiler, terleme ile iritanın konsantrasyonu azalarak dilüe olur. Atopik kişilerde artmış transepidermal su kaybı, kaşıntı eşiğinin artması, staf. aureus taşıyıcılığının yüksek olması gibi faktörler stratum korneumun bariyer fonksiyonunu değiştirerek KD gelişimini kolaylaştırır. Düşük nem oranı stratum korneumun su içeriğini azaltarak küçük sıyrık ve çatlaklara neden olur. Ayrıca friksiyon, oklüzyon ve travma deri yüzeyinde iritanların girişine zemin hazırlar.

AKD'in görüldüğü vücut bölgeleri ve şüphelenilen etkenler şöyle sıralanabilir

1) **Saçlı deri:** Saçlı deri AKD'e nispeten dirençlidir. Saç boyaları, şampuanları, losyonları ve diğer saç kozmetikleri sorumlu maddelerdir. Lezyonlar genellikle alın, saçlı deri sınırı ve kulak arkası gibi bölgelerde görülür.

2) **Yüz:** Kozmetikler, topikal preparatlar ve bitkiler başlıca AKD yapan etkenlerdir. Tıraş öncesi ve sonrası kullanılan losyonlar erkeklerde AKD'e neden olan kozmetiklerdir.

a) Göz kapaklarında kontakt dermatit görülmesi kadınlarda daha sıktır. Sıklıkla göz ve yüz kozmetikleri, kremler, nadir olarak oje, saç spreyi, şampuan, sabun ve el losyonu bu bölgelerde dermatit yapabilir.

b) Dudaklar ve perioral bölgede ruj, dudak koruyucuları, diş macunu, gargaralar, diş dolgu maddeleri AKD etkenleridir. Mango, şeftali ve portakal gibi suyu akan yiyecekler AKD nedeni olabilir.

c) Saç ve şapka bantları alın bölgesinde AKD'e neden olur.

3) **Kulaklarda** AKD yapan nedenler ise nikel içeren takılar, gözlük sapı, işitme cihazı ve telefon alıcılarındaki nikel ve lastik kısımlardır.

- 4) Boyun; parfüm, metal kolyeler, eşarplardaki ve giysilerdeki boya ve kolaya bağlı olarak meydana gelen AKD'in en sık görüldüğü bölgelerdir.
- 5) Deodorantlar, kıl dökücüler, giysiler ve parfümler ise aksiller bölgedeki AKD nedenleridir.
- 6) Gövdede; giysilerdeki boya, formalin ve resin gibi materyaller, elastik giysi ve iç çamaşırlardaki plastik maddeler AKD nedenleri olarak düşünülmelidir.
- 7) Eller; AKD'in en sık görüldüğü yerdir. Kişinin işi gereği elle temas eden materyaller akla gelmelidir. Deterjan, sabun, el losyonları, yağlar, topikal ilaçlar lastik eldivenler, bitkiler ve metal takılar ilk akla gelmesi gereken ajanlardır.
- 8) Anal bölgede hemoroid ve kaşıntı için kullanılan ilaçlar AKD yapabilir.
- 9) Genital; kadınlarda; kontraseptif krem ve jeller, lastik diafram, menstruasyon sırasında kullanılan tampon ve pedler, sentetik iç çamaşırlar, tuvalet kağıtları, deodorantlar, parfümler, vajinal topikal ilaç ve temizlik malzemelerine bağlı olarak AKD meydana gelebilir. Erkeklerde ise inguinal bölge kaşıntıları için uygulanan topikal ilaçlar, kondom, kontraseptif amaçlı materyaller sayılabilir.
- 10) Ayaklarda özellikle spor ayakkabılar, çoraplar, sandaletler, ayak mantarı için kullanılan topikal ilaçlar. En sık AKD nedenleridir.

Deriye temas eden bir maddeye karşı Tip 4 hipersensitivite varlığını ortaya çıkarmak için **YAMA (PATCH) TESTLERİ** geliştirilmiştir. Bu yöntemle allerjenin saptanarak koruyucu tedbirlerin alınması amaçlanır. Spesifik duyarlılığı saptamak amacıyla şüpheli allerjenin deriye yüzeyine uygulanması esasına dayanan bir tanı yöntemidir. Standart allerjenler irritasyon oluşturmayacak konsantrasyonlarda uygun çözücü içinde, standart dışı olanlar oldukları gibi test edilirler. Kontakt dermatitte sistemik duyarlanma olduğundan yama testi cildin her bölgesi uygundur. Allerjen normal görünümdeki deriye tercihan sırta 48 saat boyunca uygulanır. 48. saatte testler açılır ve okuma işlemi test açıldıktan 20-60 dakika sonra yapılmalıdır ve 48. ve 72. saatlerde reaksiyon değerlendirilir. Geç reaksiyonlar için takibeden günlerde de okunabilir. Pozitif reaksiyonlar sıklıkla kaşıntı ile birlikte. Deri reaksiyonu eritem, ödem, papül, büll oluşumu göz önüne alınarak derecelendirilir (+, ++, +++). Yapılan çeşitli çalışmalara göre pek çok ülkede **nikel** en sık sensitizan madde olma özelliğindedir.

AKD'e neden olan bazı allerjenler ve onları içeren maddeler şunlardır:

Topikal İlaçlar; sık olarak kontakt dermatite neden olurlar. Alta yatan deri hastalığının üzerine eklenerek tanısını güçleştirirler. Başlıcaları neomisin, etilendiamin, bazı topikal anestetiklerdir. Duyarlılık sadece aktif maddeye değil içindeki koruyucu, taşıyıcı ve koku veren ürünlere karşı da gelişebilir. Bunların çoğu aynı zamanda birçok kozmetiğin yapısında bulunur. Bazı sabun, şampuan ve kozmetiklerin içine az miktarda da olsa antimikrobial ajan ilave edildiğinde kontakt ve fotokontakt dermatit oluşabilir.

Nikel allerjisi tüm dünyada oldukça yaygındır. Özellikle kadınlarda küpe, kolye gibi takılar nedeniyle nikel duyarlılık giderek artmaktadır. Nikel, ayrıca imitasyon takılar gibi metal alaşımlar, bozuk para, kot pantolon düğmeleri, gözlük çerçevesi, kapı tokmakları, deterjan, mürekkep, çimento, saç boyası ve saç rengi açıcılarında mevcuttur. Diyetle alınan nikelin bazı el dermatitlerinde rolü olduğu, nikelden fakir diyetin fayda sağladığı gösterilmiştir.

Krom, duyarlılığı özellikle endüstride önemli bir problemdir.

Potasyum dikromat, çimento, deri, giyim eşyaları, ayakkabılar, kibrit uçları, boyalar, ve yapıştırıcılar içinde bulunur. Kauçuk ve kauçuk içeren yapıştırıcılar, otomobil ve bisiklet endüstrisinde stabilizatör, olarak, ebonit elektrik kablolarında, antioksidanlarda bulunabilir. İçinde kauçuk bulunan lateks eldiven yapımında kullanılır. Son yıllarda lateks eldiven allerji görülme sıklığı artmıştır.

Formaldehit, lastik, plastik, boya, tekstil, kağıt endüstrisinde, fotoğrafçılıkta kullanılır.

Epoksi reçinesi, sentetik yapıştırıcılar, kablo izolasyon malzemeleri, ortopedik ve diş protezleri, kağıt ve tekstil endüstrisinde kullanılır.

Peru balzamu, yerel olarak kullanılan bazı ilaçların ve bazı kozmetiklerin içinde, bazı çay çeşitlerinde, portakal suyu ve kola gibi içeceklerde, çukolata, bal, dondurma ve marmelatların içinde bulunur.

Ayrıca kozmetikler, boyalar, deterjanlar ve nemlendirici krem, sabun ve deterjanlar içine konulan antimikrobial ajanlar kontakt dermatite neden olabilirler.

Patoloji

KD'de akut lezyonlarda dermiste vazodilatasyon ve perivasküler infiltrasyon mevcuttur.

Epidermiste bazal tabakadan yüzeye doğru ilerleyen mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. İnterselüler ödem, spongiöz ile birlikte hücreler arası köprülerin koparak vezikül oluşumuna neden olur. Kronik olgularda ise epidermiste düzensiz akantoz, hiper ve parakeratoz mevcuttur. Dermiste vazodilatasyon, ödem ve perivasküler infiltrasyon izlenir.

TEDAVİ

KD'den korunmada en temel yaklaşım; allerjen'in uzaklaştırılması veya bunlarla temastan kaçınılması veya koruyucu eldiven yada giysiler kullanılmasıdır. Allerjen uzaklaştırıldıktan sonra genellikle ileri bir tedaviye gerek kalmaz. Allerjen'den sakınmak için ise hastanın mesleğini yada yaşam şeklini değiştirmesi gerekebilir. Ancak bunu başarmak genellikle çok zordur. Akut, vezikülöbüllöz KD'de sulantılı ve inflamatuvar lezyonların tedavisinde lokal olarak yaş pansuman önerilir. Bu amaçla Burrow solüsyonu, eau borik veya serum fizyolojik günde 4-6 kez 30-40 dakika süresince ıslak kompresler şeklinde uygulanır. Böylece lezyonların kurutulması ve sekonder enfeksiyonların önlenmesi sağlanır. Akut, şiddetli ve yaygın durumlarda topikal ve sistemik kortikosteroidler, ve antihistaminikler verilebilir. Sistemik kortikosteroidler (prednizolon) günde 40-60mg/kg başlanarak iki haftada yavaş yavaş azaltılarak kesilir. Yada 14-21 günde bir intramüsküler (40-60 mg) uygulama yapılabilir. Kronik AKD'de tedavi uzun süre bileceği için yaklaşım biraz daha farklı olmalıdır. Kuru ve likenifiye lezyonların nemlendirilmesi için nemlendiriciler ve steroidli pomadlar kullanılmalıdır. Sistemik steroidler ise kronik dönemde en son tercih edilecek ilaçlardır.

KAYNAKLAR

1. Larsen WG, Maibach HI. Allergic Contact Dermatitis. Dermatology. In Moschella SL, Hurley HJ (eds). 3rd ed, Philadelphia, London, Toronto, WB, Saunders Company. Vol .1, 1992: 391-42.
2. Martini MC, Marks JG. Contact Dermatitis and Contact Urticaria. Principles and Practice of Dermatology. In Sams WM, Lynch PJ. 2 nd ed, Churchill Livingstone Inc, 1996: 419-430.
3. Belsito DV: Allergic contact dermatitis. Dermatology in General Medicine. In Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF ed. 4t" ed. New York, Mc Graw Hill Co., Vol,1. 1993: 1531-1542.
4. Wilkinson JD, Rycroft RJG: Contact dermatitis. Textbook of Dermatology. In Champion RH, Burton JL, Ebling FJG (eds). 6t" ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, Vol,1: 1998: 611-715.
5. Mac Kie RM. Dermatitis and eczema. Clinical Dermatology. Fourth edition. Oxford University Press. 1998: 92-100.
6. Blomberg BME: Recent advanced in contact allergy. In Marzulli FN, Maibach HI (eds): Dermato-toxicology, 4t" ed. New York: Hemisphere Publishing Corp, 1991.
7. Bergstresser PR. Contact allergic dermatitis old problems and new techniques. Arch Dermatol. 1989; 125:276-81.
8. Andersen KE, Maibach HI. Contact Dermatitis. In Orkin M, Maibach HI, Dahl MV. Dermatology. 1 st ed. Connect,cut: Appleton&Lange, 1991: 405-414.
9. Arndt KA: Manual of Dermatologic Therapeutics. Boston: Little, Brown and Company, 1995: 43-56.

18

ÜRTİKER ve ANJİOÖDEM

*Dane Ediger
Sevim Baybek*

Ürtiker; dermiste vazodilatasyon ve ödem nedeniyle oluşan geçici eritemli kaşıntılı lezyonlardır. Bazı tipleri dışında lezyonların 24 saatte solması karakteristiktir. Anjiödem ise ürtikerle beraber olabileceği gibi tek başına da ortaya çıkabilen daha derindeki dermal subkutanöz ve submukozal dokuları içeren ödem halidir. Gözkapakları, yüz, dil ve dudak gibi destek dokusu daha gevşek olan bölgeleri tutar. Ödem birkaç saatte geçebileceği gibi 24-72 saat süresince de kalabilir. Anjiödem ve ürtiker tek klinik tablolar halinde olabileceği gibi olguların %49'unda birlikte de görülebilmektedir (1).

Klasik olarak ürtiker **akut** ve **kronik** olarak iki forma ayrılır. Akut ürtikerde lezyonlar genellikle kısa süre devam etmekte, 6 haftadan daha uzun zamandır süren olgular kronik olarak adlandırılmaktadır. Akut ürtiker olgularının kronikleşme oranı tam olarak bilinmemekle birlikte %10'dan az olduğu düşünülmektedir (2).

Epidemiyoloji

Toplumun %15-20'sinde yaşamın herhangi bir döneminde ürtiker oluşabilmektedir. Çocuklarda oldukça seyrek olarak görülmekte ve en yüksek insidansı genç erişkinlerden elde edilmiştir. Akut ürtiker gençlerde, kronik form orta yaş kadınlarda daha sık görülmektedir (2).

Klinik Bulgular

Geçici, kaşıntılı, ödemli, hafifçe eritemli, sıklıkla orta alanları daha soluk papül veya ödemlerdir. Birkaç milimetreden santimetre boyutlarına kadar değişen çaplarda plaklardır. Lezyonlar genellikle 12-24 saatten önce kaybolur, çoğu olguda 4 saatten az süre kalmaktadır (1,2,3).

Patogenez

Ciltte bulunan mast hücrelerinin aktive olması ürtiker patogenezinin temelini oluşturmaktadır. Histopatolojik incelemede dermal mast hücre sayısının normale göre 10 kat arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (1). Belirli bir antijenin, mast hücrelerinin yüzeyinde bulunan spesifik IgE'ye bağlanması sonucu immünolojik mekanizma ile ürtiker oluşmaktadır. İmmünolojik olarak mast hücresi uyarıldığı zaman granül içeriğindeki mediyatörler salgılanırken membran fosfolipitlerinden yeni mediyatörler sentezlenir. Lezyonların oluşumunda esas rolü histamin üslenmektedir ancak H₁ reseptörlerinin tam blokajına rağmen klinik bulguların devam etmesi diğer mediyatörlerin de önemli olduğunu göstermektedir. Sentezlenen mediyatörlerden PGD₂, lökotrien C ve D, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve mast hücre kökenli proteazlardan trip-taz ve kimaz da ürtiker reaksiyonunu artırıcı rol oynamaktadırlar (1,3,4).

Bazı ürtiker olgularında kinin ve kompleman sistemi de aktive olmaktadır. Yüksek molekül ağırlıklı kininojenden kallikrein gibi enzimlerin etkisi ile oluşan bradikinin ve kallidin gibi kininler potent vazodilatörlerdir. Bradikinin ve kallidin anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından kısmen inaktive edildiği için ACE inhibitörü ilaçlara bağlı anjiödem ve ürtikerin bu mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Kallikrein enzimini inhibe eden C₁ esteraz inhibitörünün kalıtsal veya edinsel eksikliği veya fonksiyon yetersizliği de anjiödem tablosuna neden olmaktadır (4,5).

Bunun dışında çok sayıda tetikleyici faktör non-immünolojik yoldan mast hücre degranülasyonuna neden olabilir. Substans P gibi nöropeptitler, morfin, kodein gibi opioid analjezikler, C_{3a}, C_{5a} gibi anafilatoksinler, histamin salgılatıcı faktörler olarak sayılabilir (4,6). Diğer yandan dekstran, aspirin gibi ilaçlar ve tartrazin, benzoat gibi gıda katkı maddelerine bağlı ürtiker gelişmesi ise siklooksijenaz inhibisyonu sonucu lökotrienler gibi lipooksijenaz ürünlerin artışına bağlanmaktadır (4,6). IL-3, IFN- γ ve GM-CSF gibi sitokinlerin histamin salgılatıcı etkileri olduğu gösterilmiştir. Isı değişimi, ultraviyole gibi fiziksel etkiler de mast hücresinde degranülasyonu uyandırabilir.

İnfeksiyonlar da ürtiker gelişiminde tetikleyici olabilirler. Özellikle viral infeksiyonlar (7) IFN- γ 'nın mast hücresinden mediyatör salınımını artırması veya T supresör hücre sayısında azalma olması sonucu ürtiker atağına yol açarlar. Ayrıca hepatit B, immün kompleks vaskülit yoluyla ürtiker gelişmesine neden olmaktadır (6). İnfeksiyon dönemlerinde sitokinlerin artışı ile cilt damar endotelinde adhezyon moleküllerinin ekspresyonu ürtikeri alevlendirebilmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde parazitik infeksiyonlar kronik ürtikerin önemli bir nedenidir. Ürtikerin tinea ve monilial infeksiyonlarla birlikteliğine de sık rastlanmaktadır (1,3,6).

Aktif ürtikerli bazı hastalarda serumda IgG veya IgM sınıfından Anti-IgE ve Anti-Fc ϵ RI otoantikolar saptanmıştır. Bu hastalarda plazmaferez tedavisi yapıldığında remisyona veya düzelmeye sağlanması bazı ürtiker olgularının patogenezinin otoimmün temeli olabileceğini düşündürmektedir (1,4,6,8).

1. AKUT ÜRTİKER

Öyküsü 6 haftadan kısa olgular akut ürtiker olarak adlandırılır. Atopi ve Tip I reaksiyon insidansı bu grupta daha yüksektir. Allerjik nedenle ürtiker gelişen olguların çoğuna allerjik rinit veya astma gibi atopik bir hastalık eşlik eder (3).

Akut nonallerjik ürtiker genellikle pseudoallerjik, intolerans veya anaflaktoid reaksiyon olarak adlandırılır. Mast hücresinden histamin salınımı non-immünolojik mekanizmalarla olmaktadır. Genellikle ilk temasta ortaya çıkar. Reaksiyon genellikle belirli bir maddeye bağlı değildir ve aynı kişide farklı maddelerle aynı reaksiyon gelişebilir. Reaksiyonların şiddeti madde dozunun dozuna bağlıdır (1).

Akut ürtikerde kronik formun aksine gıda allerjisi sık görülen bir sebeptir. Çocuklarda gıdalara bağlı ürtiker insidansı erişkinlerden daha fazladır. Reaksiyon her zaman temel gıdadan olmayabilir. Örneğin vazoaktif aminlere, histamin serbestleştirici maddelere, baharatlara, bakterilerce üretilen renkli ve toksik maddelere bağlı olabilir (1). Genellikle sindirim yoluyla alınan allerjenler ürtiker/anjioödem veya gastrointestinal reaksiyonlar oluştururken nadir de olsa inhalan allerjenlerin cilde kontaktı ile ürtiker gelişebilmektedir (3). Gıdalara bağlı allerjik reaksiyonda gıdanın daha önce alınmış ve duyarlanma gelişmiş olması gereklidir. Non-immünolojik yolla ürtiker yapan maddelerin ilk kez alınması reaksiyon için yeterlidir. Hastalar genellikle ürtikere neden olan gıdanın farkına varırlar ve bu gıdadan kaçınmaya çalışırlar. Yer fıstığı gibi bazı gıdalarla anaflaksi gibi ciddi reaksiyonlar da gelişebilmektedir (1).

Akut ürtiker gelişen hastanın almakta olduğu ilaçların reaksiyondan sorumlu olabilecekleri düşünülmelidir. Çok gerekli olmayanlar hemen kesilmeli mutlaka alması gereken ilaçların alternatifleri varsa değiştirilmelidir. İlaça bağlı ürtiker düşünüldüğünde sorumlu ilacın kesilmesinden sonra lezyonların giderek azalması tanıyı doğrulayıcıdır. Penisilin allerjisinin en sık görülen klinik semptomu ürtikerdir. İlacın alınımı takiben dakikalar içinde veya 10 gün sonrasına kadar reaksiyon gelişebilir. Çok az miktarda penisilinle kontamine gıdalarla da reaksiyon ortaya çıkabilir. Aspirine karşı gelişen ürtiker non-immünolojik mekanizma ile oluşmaktadır ve aspirine duyarlı kişilerde aynı zamanda diğer nonsteroid-antiinflatuvar ilaçlara ve tartrazine karşı da reaksiyon görülmektedir (3).

Kontak Ürtiker

Penetran özellikteki bir maddenin cilde temasını takiben bir saat süre içinde ortaya çıkan lokal veya sistemik olabilen ürtiker reaksiyonudur (9). Atopik kişilerde immünolojik mekanizma ile olabileceği gibi non-immünolojik mekanizma ile madde ile ilk temasın ardından da ortaya çıkabilir. Çeşitli gıdalar, kimyasal maddeler, hayvan tüyleri, bitkisel ürünler bilinen kontak ürtiker sebepleri arasında sayılabilir (4).

Akut ürtikere yol açan faktörler Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Akut ürtikerde etyolojik faktörler

<p>1. Gıdalar Allerjik: Sık Görülenler: Elma, yumurta akı, süt, balık, fındık, portakal, kabuklu deniz hayvanı ve domates, tahıllar, meyveler, et, sebzeler. Histamin Salgılatanlar: Yumurta beyazı, çilek. Diğer: Alkol, benzoik asit, gıda içindeki azo boyaları, salisilatlar.</p> <p>2. İlaçlar Penisilin, ACE inhibitörleri, analjezikler, aspirin, diüretikler, plasma genişleticileri, radyokontrast maddeler, sulfonamidler, trankilizanlar, laksatifler,</p> <p>3. İnfeksiyonlar: Fokal ve sistemik olan bakteriyel, viral, fungal ve parazitik infeksiyonlar</p> <p>4. Kan Ürünleri</p> <p>5. Böcekler: Arı, pire ve tahtakurusu sokması.</p> <p>6. İnhalan Allerjenler: Polenler, küfler, akarlar ve hayvan tüyleri (Sıklıkla solunum semptomlarının eşlik ettiği papüler ürtikere neden olur)</p> <p>7. Kontak Faktörler: Gıdalar (elma, havuç, inek sütü, balık, ceviz, patates, domates, buğday kepeği), hayvan tüy ve tükürüğü (köpek, at, tavşan, fare, denizanası, tırtıl), tekstil ürünleri, lateks, kimyasal maddeler, kozmetikler.</p>
--

2. KRONİK ÜRTİKER

Kronik ürtiker daha çok erişkinlerde görülür ve kadınlarda iki kat daha fazladır. Toplumun % 0.1'inde görülmektedir (10).

Lezyonlar vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilir. Beraberinde anjioödem de görülebilir. Kırmızı renkteki düz yumuşak papül veya plaklar çeşitli boyut ve şekillerde ve bazen parlak kırmızı bir hale ile çevrili olabilir. Özellikle günün sonuna doğru daha da artan kaşıntı hissi vardır

Ürtikeryal ödemler 24 saatten az olacak şekilde genellikle 12 saat kalırlar. Anjioödem ile birlikte olduğunda daha geniş ve daha uzun süreli olabilmektedir. Hastalık infeksiyon, stress ve aşırı yorgunluk gibi tetikleyici faktörlerle ortaya çıkabilen relaps ve remisyon dönemleri ile devam eder (1,6).

Ürtiker plağı 24 saatten uzun süre kalıyorsa, lezyonlar ağrılı ve hassas olup rezidüel hiperpigmentasyon kalıyor ise ürtikeryal vaskülit akla gelmelidir ve cilt biyopsisi alınmalıdır (11). Bazen fiziksel ürtiker ile kronik ürtiker lezyonu aynı zamanda ortaya çıkabilir. Bu hastalarda hem spontan ürtiker hem de basınç gören el ayaları, ayaklar ve omuzlarda ağrılı 24 saatten uzun süren şişlikler oluşur.

Kronik ürtikerin seyri tam ortaya konamamış olsa da prognoz yönünden geniş bir serinin takibinde 6 ay sonra olguların %50'sinde, 10 yıl sonra ise %20'sinde hala aktif hastalığın devam ettiği saptanmıştır (2).

Etyolojik Faktörler

Kronik ürtiker etyolojisinde gıda katkı maddelerine bağlı çok sayıda non-immünolojik reaksiyon bildirilmiştir ancak akut ürtikerin aksine gıda allerjisi nadir kronik ürtiker sebebi

olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda kronik ürtikerli hastaların yaklaşık yarısında etyolojinin gıda katkı maddeleri olduğu belirtilmiştir (1,11).

Aspirin hastaların üçte birinde kronik ürtiker relapslarına yol açar. Bu doza bağlı farmakolojik etkidir, allerjik reaksiyon değildir (6).

Hastalarda psikolojik stres dönemlerinde alevlenmeler olmaktadır. İnfeksiyonlar da dolaşan proinflatuvar sitokinlerin artışı ile cilt damarlarında adhezyon moleküllerinin görülmesine yol açtığı için ürtikeri alevlendirebilir. Parazitik infestasyonlar da özellikle gelişmekte olan ülkelerde kronik ürtikerin tetikleyicisi olarak görülmektedir. Kronik ürtikerli bazı hastalarda eşlik eden otoimmün tiroit hastalığı da bulunabilmektedir (6).

3. FİZİKSEL ÜRTİKER

Fiziksel ürtiker tetikleyici faktörü bilinen ürtiker grubudur. Ekzersiz veya belirli bir fiziksel uyarı ödem yanıtını oluşturmaktadır. Çoğu fiziksel ürtikerde uyarıdan sonra bir kaç dakika içinde gelişen ve 2 saatten az devam eden kaşıntı, eritem ve ödemin reaksiyonu oluşmaktadır. Fiziksel ürtiker genellikle erken reaksiyona neden olup daha nadir olarak gecikmiş basınç ürtikeri ve gecikmiş dermografizm gibi geç oluşabilen tipleri görülebilir. Genellikle lokal uygulanan uyarı kontakt alanı ile sınırlı bir ödeme neden olur (kontakt tip). Bazen de fiziksel uyarı genel vücut ısısında değişiklik yaparak ürtiker oluşturur (refleks tip) (1).

İnsidans

Genel toplumdaki insidansı tam bilinmiyor. 1988'de hastaneye yatan ürtikerli hasta grubunda fiziksel ürtiker %19 oranında saptanmıştır. Bunların %9'u dermografizm, %4'ü kolinerjik ürtiker, %6'sı daha nadir görülenler olarak belirlenmiştir. Aynı hastada farklı fiziksel ürtiker tipleri görülebilir. İdiopatik kronik ürtikerin %37'sinde gecikmiş basınç ürtikeri saptanmaktadır (1).

Patogenez

Tüm majör fiziksel ürtiker tiplerinde dokuda histaminin arttığı gösterilmiştir ancak mast hücrelerinin nasıl uyarılabildiği tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bazı hastalarda pasif olarak transfer edilebilen IgE benzeri bir antikor tanımlanmıştır. Bu hastalarda fiziksel uyarı yeni bir antijeni indükler ve bu da mast hücreleri üzerindeki spesifik IgE reseptörlerine bağlanabilir. Diğer hastalarda mast hücre aktivasyonunu substans P ve VIP gibi nöropeptitlerin salınımı ile açıklayabiliriz (1,12).

1-Mekanik uyarılarla fiziksel ürtiker

Dermografizm: (writing on the skin) Normal kişilerde cildin sert bir şekilde çizilmesini takiben Lewis'in üçlü yanıtını oluşması hali olarak tanımlanabilir. Toplumda %2-5 oranında olduğu kabul edilmektedir.

Semptomatik dermografizmli hastalar hafif traumlarda da kaşıntı ve ödem gelişmesinden yakınırlar. Eritem ve ödem akşam saatlerinde artar ve stres, sıcak banyo, soğuk teması ve ekzersiz ile ortaya çıkabilir. Tedavide genellikle H1 blokerlere iyi yanıt görülür. Hastalık ortalama 5-7 yıl sürebilmektedir (13).

Gecikmiş basınç ürtikeri: Cilt bölgesine basınç uygulanmasını takiben saatler sonra o bölgede ağrılı kırmızı kaşıntılı şişlik oluşması halidir.

Erkeklerde daha sıktır. Genellikle 4. Dekatta başlar. Basınç uygulanmasını takiben 30 dakika ile 9 saat arasında bir sürede basınç uygulanan yerde kaşıntılı bazen ağrılı, çoğu kez kırmızı şişlikler ortaya çıkar ve 12-72 saat kadar kalırlar. Lezyonlar genellikle giysilerin basınç uyguladığı bölgelere lokalizedir. Gecikmiş basınç ürtikeri bir alet kullandıktan sonra ellerde, yürüyüş

sonrası da tabanlarda görülebilmektedir. Geç ortaya çıkışı nedeniyle hastalar ayrıca bunun farkına varamayabilirler.

Tedavide antihistaminik ilaçlara iyi yanıt vermez. Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar önerilmiştir ancak çok başarılı değildir ve sıklıkla beraber bulunan kronik ürtikeri alevlendirebilir. Hücre infiltrasyonunu inhibe edebilecek dapson veya kolşisin ise yeterince başarılı değildir. Oral steroidler 30 mg/gün dozda hastalarda remisyonu sağlamaktadır ancak yalnızca ciddi ataklarda kullanılmalıdır. Prognoz değişkendir ve ortalama 6-9 yıl arasında sürdüğü bildirilmiştir (1,12).

Vibratuar Anjiödem: Çok nadir bir fiziksel ürtiker türüdür. Vibratuar uyarılarla dakikalar içinde gelişip 30 dakika süren lokalize şişlik oluşmaktadır. Jogging, havlu ile kuvvetli olmak, motosiklete binmek gibi durumlarda görülebilir.

2-Isı ürtikeri

I-Generalize Isı Ürtikeri

Kolinerjik ürtiker: Terlemeye bağlı, egzersiz, sıcak banyo veya emosyonel durumlarda 15-30 dakika içinde ortaya çıkan kaşıntılı ödemlerdir. Yaygın bir durum olup popülasyonun %15'inde hafif derecede bulunmaktadır. Genellikle gençleri ve erkekleri etkilemektedir. Daha çok vücudun üst yarısındadır. Bacakların alt kısmında da görülebilir. Lezyonlar tipik olarak küçük noktasal biçimde kaşıntılı ödemler şeklindedir (12). Çarpıntı, fenalık hissi, baş ağrısı ve hırıltı gibi ciddi reaksiyonlar da görülebilir. Tedavide beklenen bir uyarıya karşın düzenli H1 antihistaminik kullanımı orta derecede etkilidir. Daha ciddi hastalarda zayıf androjen olan Danazol etkili bulunmuştur (5).

II- Lokalize Isı Ürtikeri

Kontak ısı ürtikeri: En nadir formlardan biridir. Lokal ısı etkisi ile kontak yerinde dakikalar içinde ürtiker ortaya çıkar. Genellikle 1 saat sürer. Patofizyolojisinde histamin deşarjı veya kompleman aktivasyonu öne sürülmektedir. Isıtılmış bir silindirin cilde 5 dakika temasının ardından lokal ödem veya sistemik reaksiyonlar gelişmesi ile tanı konulur. Antihistaminiklerle tedavi edilir. Sık sıcak uygulaması yaparak tolerans geliştirmek denenebilir (1).

3-Soğuk ürtikeri

Soğuğa maruz kalmayı takiben ortaya çıkan ödemle karakterizedir.

Lokalize Soğuk Ürtikeri: Vücutta yalnızca soğuk temas eden bölgede ürtikeryal reaksiyon gelişmesi halidir (6).

Serum Kriyoproteinlerine Sekonder Soğuk Ürtikeri: (İdiopatik soğuk kontak ürtikeri) En sık formudur. Kriyoglobülinemi gibi serum anormallikleri ile beraber bulunabilir. Reynaud fenomeni, virüs enfeksiyonları (mikoplazma) veya insekt reaksiyonlarına eşlik edebilir. En sık genç erişkinlerde görülür (14). Genellikle soğuk, rüzgarlı ve yağmurlu havalarda veya lokal olarak soğuk uygulanan durumlarda ortaya çıkar.

Tanı buzla dolu plastik bir torbanın ön kola 20 dakika uygulanmasını takiben o bölgede ödem ve eritem reaksiyonu görülmesi ile konur. Tedavide hastaya soğuktan kaçınması önerilir. Antihistaminik ilaç tedavisi değişik oranlarda başarılıdır (1).

4-Solar ürtiker

UV veya görülebilir dalga boyundaki radyasyon ile teması takiben kaşıntı ve ödem gelişmesi durumudur. Ciltteki veya dolaşımdaki radyasyonla indüklenen bir antijene karşı gelişen erken Tip I aşırı duyarlılık halidir. Protoporfirialarda, SLE'de veya katrana karşı duyarlı

kişilerde güneş ışığı ile temas sonrası non-immünolojik inflamasyon gelişmektedir. Kaşıntılı ödem reaksiyonu UV gören cilt bölgelerinde gelişir. Tedavide güneş ışığından kaçınma başlıca önlemdir. Yüksek doz antihistaminikler yararlı olmaktadır. PUVA bazı hastalarda etkili olup plazmaferez de önerilmektedir (1,13).

5-Akuajenik ürtiker

Isısı veya tuzluluk oranına bağlı olmaksızın su ile teması takiben ortaya çıkan ürtikerdir (12,13). Lezyonlar vücudun üst kısmında olup 1 saatten fazla kalırlar. Vücut ısısındaki banyo-dan sonra da ürtiker olması tanı koydurucudur. Antihistaminik tedavi yararlıdır.

ÜRTİKER VE ANJİOÖDEMDE TANI

Ürtiker tanısında öykü esastır. Plakların uzun süre kalması durumunda ürtikeryal vaskülit akla gelmeli ve histolojik inceleme için cilt biyopsisi yapılmalıdır. Fiziksel etkiler ve gıdalar yönünden öykü dikkatli alınmalı ve gerekirse uygun karşılaşma (challenge) testleri yapılmalıdır. Beraberinde anjioödem olan olgularda herediter veya akiz C₁ esteraz inhibitör eksikliği araştırılmalıdır. Hastalar sistemik bir hastalık varlığı, parazitoz, tiroit hastalığı, enfeksiyon odakları yönünden değerlendirilmelidir (1,6).

Yapılan araştırmalarda etyolojiye yönelik herhangi bir ipucu bulunamazsa kronik idiyo-patik ürtiker olarak kabul edilir.

ÜRTİKER VE ANJİOÖDEMDE TEDAVİ

Ürtikerin ideal tedavisi sebebin belirlenmesi ve ortadan kaldırılması veya olabildiğince azaltılmasıdır. Bunun yanında ciltte vazodilatasyonu arttırabilecek olan alkol, aspirin, egzersiz ve emosyonel stress gibi non-spesifik faktörlerin azaltılması önerilmelidir. Bunun dışında tedavi semptomatiktir (6).

Akut ve kronik ürtikerde hafif olgularda non-sedatif H₁ antagonisti verilmelidir (15). H₁ antagoniste yanıt vermeyen olgularda geceye sedatif özellikli bir antihistaminik eklenebilir. Çoğu hastada düzenli olarak antihistaminik kullanılarak hastalık kontrol altına alınabilmektedir. İki antihistamininin kombinasyonu ampirik olarak yapılabilir ama aritmojenik etkileri nedeniyle ihtiyatlı olunmalıdır. Kombinasyona rağmen ürtikeri devam eden olgularda H₂ antihistaminik de eklenebilir. Özellikle anksiyete ve depresyonun eşlik ettiği olgularda trisiklik antidepressanlardan doxepin verilebilir (1,2,3,6,10). Bazı dirençli olgularda ketotifenin mast hücre degranülasyonu inhibitörü olarak yararlı olduğu bildirilmiştir (13).

Antihistaminiklerle kontrol sağlanamazsa kısa dönem sistemik steroid tedavisi (3 hafta süre ile 40mg prednisolon) verilebilir. Oral Ca kanal blokerleri ve β-adrenerjik ilaçların kronik ürtiker tedavisinde antihistaminiklere alternatif olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Otoantikör saptanmış olan olgular antihistaminiklere yanıt vermezse düşük doz siklosporin, IVIG ve plazmaferez uygulamaları cesaret vericidir. Son olarak lökotrien reseptör antagonisti Zafirlukast'ın etkili bulunduğu bir grup kronik ürtikerli hasta bildirilmiştir (16). Steroide dirençli kronik ürtiker olgularında Sulfosalazin veya aktif bileşiği olan Mesalamine tedavisinin remisyon sağladığı saptanmıştır (17). Ciddi olgularda (solunum güçlüğü, astma veya larinks ödemi bulguları varsa) subkutan epinefrin ve antihistaminik (İM) verilmeli, hemen sistemik steroid (oral veya IV) başlanmalıdır (5).

Hafif ödem ve kaşıntı durumunda serinletici losyon (calamine) ve antipruritik krem (%10 crotamiton krem) önerilebilir. İlk banyo yakınmaları azaltabilir.

Orofarinks ve dudak anjioödeminde %2 efedrin spray lokal olarak kullanılabilir (1).

Herediter Anjioödem

Otozomal dominant geçiş gösterir. Komplemanın ilk parçasının inhibitörünün kantitatif

veya fonksiyonel defekti mevcuttur. C_1 esteraz inhibitörü (C_1 inh) alfa-1 antitripsin ve antitrombin-III gibi serin proteaz inhibitörleri ailesinden proteindir ve karaciğerde sentezlenir. C_1 inh eğer inaktif olursa kompleman aktivasyonu kolaylaşır ve C_4 ve C_2 tüketilir. C_1 s düzeyi anjiödem atağı sırasında artmıştır ve hastaya injeksiyonu ile lezyon oluşturulabilir. Diğer yandan C_1 inh kallikreini, plazmini ve Hagemann faktörünü de inaktive eder. Bradikininin varlığı damar geçirgenliği artışında önemli rol oynar.

Klinik Bulgular: Semptomlar çocuklukta başlayabilir. Ancak adolesan ve erişkinde ciddiyeti daha fazladır. Lezyonlara ürtiker eşlik etmez. Barsaklarda ortaya çıkan ödem sonucu ciddi kolik ağrılar, kusma görülebilir. Gastrointestinal sistem tutulumu sıktır ve bazen tek semptom olabilir. Larinks tutulumu asfiksiye neden olabilir. Semptomların sıklığı haftalık olabildiği gibi yılda 1-2 atak da olabilir. Egzersiz, stress, trauma, gibi genel provokan faktörlerle ortaya çıkan lezyonlar 1-3 gün kalmaktadır.

Hereditör anjiödem iki tipi mevcuttur:

Tip I: Sık görülür (hastaların % 85'i). Serum C_1 inhibitörü normalin %50'sinden daha düşüktür. Bu düşüşün nedeni yetersiz sentez ve artmış metabolizmadır.

Tip II: Seyrek görülür. (hastaların % 15'i) C_1 inhibitör düzeyi normal veya artmış düzeyde olabilir ancak nokta gen mutasyonu nedeni ile defektlidir.

Tanı: Aile öyküsü olmaması hereditör anjiödem araştırılmayı gerektirmez. Özellikle ürtikersiz anjiödem sözkonusu ise ve karın ağrısı var ise mutlaka araştırılmalıdır. C_4 düzeyi bazen ataklar arasında normal düzeye ulaşsa bile hereditör anjiödem için tarama testi olarak kullanılabilir. C_1 ve C_3 normaldir. C_4 normalden düşük ise C_1 inh ölçümü yapılmalıdır. Düşük C_4 'e rağmen C_1 inh normal veya artmış ise Tip II hereditör anjiödem düşünülerek fonksiyonel C_1 inh ölçümü yapılmalıdır.

Tedavi: Hastalar tetikleyici faktörlere karşı uyarılmalıdır Akut atakta larinks ödemi varsa %2 efedrin spray ve 0.25 mg subkutanöz adrenalin ile tedavi edilmelidir. Nadir de olsa entübasyon veya trakeostomi gerekebilir. Tedavinin esas noktası taze plazma veya C_1 inh konantratlarının verilmesidir. Profilaktik olarak dış ve diğer girişimlerden önce verilebilir (18). Nadir atak gelişen hastalarda bu profilaktik uygulama androjenle uzun tedaviye tercih edilebilir. Sık atak geçiren hastalarda zayıflatılmış androjenlerle tedavi önerilebilir. Danazol ve stanozolol en sık kullanılanlarıdır. Antitrombolitik ilaçlar profilaksiste kullanılır (1,3).

Edinilmiş C_1 Esteraz Eksikliği

Bu tipte C_1 inh düzeyindeki düşüklüğün sebebi aşırı tüketimdir. Sentez normal veya artmıştır. Daha nadir görülen şekildedir. Hastaların çoğunda benign veya malign B hücre proliferasyon hastalığı bulunur. Altta yatabilecek lenfoproliferatif malignitenin tanısını koymak önemlidir. Tedavi de bu maligniteye yönelik olmalıdır (1,3).

ACE İnhibitörüne Bağlı Anjiödem

ACE inhibitörleri kuvvetli vazokonstriktörlerdir. ACE bradikininin yıkımını önler. En sık tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkabilir. Baş ve boyun özellikle dudaklar ve dil etkilenir. Tedavide sorumlu ilacın kesilmesi esastır (1,6).

KAYNAKLAR

1. Kobza AB, Greaves MW. Urticaria and Angioedema. In: Kay AB ed. Allergy and Allergic Diseases. 1. ed Part II, 1997: 1586-1607.
2. Monroe, Eugene W. Urticaria, A Review: Guidelines for treatment of allergic skin disorders. London, UK, April 1995.

3. Kaplan A. Urticaria and Angioedema. In: Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse W, eds. *Allergy: principles and practice*. 4th ed. St. Louis: Mosby Year Book. 1993: 1553-1574.
4. Holgate S, Church M. Urticaria Pathophysiology. *Allergy*. Gower Medical Publishing. 1993;21:1-21.12.
5. Meltzer J. Urticaria, angioedema, and hereditary angioedema. In: Paterson R, Grammer LC, Greenberger PA, Zeiss CR, eds. *Allergic Diseases: diagnosis and management*. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company 1993: 331-51.
6. Greaves, MW. Chronic Urticaria. *N Engl J Med*. 1995; 332:1767-1772.
7. Dreyfus DH, Milgrom H, Jones JF, Gelfand EW. Chronic Urticaria Temporally Associated with Varicella Zoster, Epstein-Barr Virus and Herpes Simplex 2 Infection in a Single Patient. *J Allergy Clin Immunol (abs)*, 1998: 125.
8. Macy EM, Falkoff R. IgG Paraproteins and Chronic Urticaria. *J Allergy Clin Immunol (abs)*. 1998; 101:125.
9. Astarita C, Dimartino P, Scala G, Fanzese A, Sproviero S. Contact Allergy: Another Occupational Risk to *Tetranychus Urticae*. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98:732-738.
10. Greaves, MW, Sabroe RA. Allergy and The Skin. I: Urticaria. *Br Med Journal*, 1998; 316:1147-1150.
11. Ruth A Sabroe, Malcolm W Greaves. The Pathogenesis of Chronic Idiopathic Urticaria. *Arch Dermatol*. 1997; 133:1003-8.
12. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchell FB. Physical Urticaria: Classification and Diagnostic Guidelines. *Allergy* 1997; 52:504-513.
13. Akyol A. Allerjik deri hastalıkları. *Allerji, Bilimsel Tıp Yayınları*. 1998: 88-158 (baskıda).
14. Garcia F, Blanco J, Perez R, Alonso L, Marcos M, Coddetero P, Justo S, Garces M. Localised Cold Urticaria Associated with Immunotherapy. *Allergy*. 1998; 53:110-111.
15. Broide D. Clinical Studies with Cetyrizine in Allergic Rhinitis and Chronic Urticaria. *Allergy*. 1995; 50(supl):31-35.
16. Chu TJ, Warren MS, San Jose CA. Zafirlukast (ACCOLATE) in the treatment of chronic idiopathic urticaria. A case series. (Abst) *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(1):155, 641.
17. Gorenberg AE, Gorenberg D. Mesalamine in the Treatment of Severe Refractory and Corticosteroid Dependent Chronic Idiopathic Urticaria. *J Allergy Clin Immunol (abs)* 1997; 99:334.
18. Leimgruber A, Jaques WA, Spaeth PJ. Hereditary Angioedema: Uncomplicated Maxillofacial Surgery Using Short-Term C1 Inhibitor Replacement Therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 101:107-112.

19

ALLERJİK RİNİTTE KLİNİK ve TANI YÖNTEMLERİ

*Yavuz S. Demirel
Gülfem Çelik*

Rinit, genel anlamı ile nasal mukozanın inflamasyonu ve bunun sonucu ortaya çıkan klinik bulgulardır (1,2). Hapşırma, burun akıntısı, kaşıntısı ve tıkanıklığı rinitin ana semptomlarıdır. Toplumun normal kesiminde de zaman zaman bu semptomlara rastlanması rinitin ayırıcı tanısı için kısmi güçlük oluşturmakla birlikte genelde bu tür rinitin akut seyirli olup belli bir zaman içinde kendiliğinden geçmesi diğer rinit türlerinden ayırt etmeye yardımcı olmaktadır.

Sınıflandırma

Rinitler başlangıç süresine göre akut ve kronik rinit olarak ayrılırken, etyolojik nedene yönelik olarak da allerjik ve nonallerjik rinit şeklinde ayrılırlar. Rinitlerin sınıflandırılması Tablo 1'de izlenmektedir (3,4).

Tablo-1: Rinit nedenleri

A. Allerjik	Polenler	Ev tozu akarı
	Hayvan proteinleri	Mantarlar
B. Non-Allerjik		
I. Enfeksiyöz	Akut (Viral, bakteriyel)	Kronik
II. Yapısal bozukluklar	Septum deviasyonu Adenoid hipertrofisi Meningosel/Ensefalosel Konjenital koanal atrezi Yabancı cisim Nazofarinks tümörleri Atrofik rinit Serebrospinal sıvı sızıntısı	
III. Diğer nedenler	Vazomotor Rinit NARES Soğuk hava Çevresel uyaranlar Rhinitis medikamentoza Hormonal Reflü İlaçlar	

ALLERJİK RİNİT

Epidemiyolojik özellikler

Allerjik rinitin, genetik özellikler, yoğun kent yaşamı ve bunun getirdiği artmış çevresel maruziyetler sonucunda toplumda giderek artan sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir. Değişen toplumlarda allerjik rinit prevalansı %10 civarında bildirilmiştir (1,2,5). Yurt dışında yapılan bir epidemiyolojik incelemede İsveç'te yaşayan Türklerde yüz yüze sorgulama yöntemi ile %22.5 oranında rinit saptanırken, aynı araştırmacı ve arkadaşlarının Türkiye'deki üniversite öğrencileri arasında yaptıkları değerlendirmede rinit oranı %8 bulunmuştur (6,7). Ülkemizde erişkin popülasyonda yapılan bir diğer iki basamaklı epidemiyolojik çalışmada, birinci basamakta yüz yüze sorgulama yöntemi ile rinit oranı %12 olarak bulunup ikinci basamak olan klinik değerlendirmede %16 oranında allerjik rinit saptanmıştır. Bu olguların büyük bir çoğunluğunda polen duyarlılığı saptanmıştır (8).

Yaş dağılım paterni incelendiğinde özellikle mevsimsel allerjik rinitin daha çok çocukluk yaş grubunda ya da genç erişkinlik döneminde ilk semptomlarını sergilediği gözlenmiştir. Semptomların ortaya çıkması için en az 3 yıl maruziyetin olması gerekmektedir. Bu nedenle 3 yaş altı çocuklarda allerjik rinit semptomları gözlenmemektedir. Kent veya bölge değiştiren atopik bir kişide yeni duyarlıkların çıkması için yine 3 yılın geçmesi gerektiği bildirilmektedir (2,5). Hastalık on yaşın altında sıklıkla erkek çocuklarda görülürken, 10-20 yaş arasında kızlarda daha sık izlenir. Yirmi yaşından sonra her iki cinsiyette benzer oranlarda gözlenir (2,5).

Allerjenler

Allerjik rinit mevsimsel ve perennial (yıl boyu) şekilde seyretmektedir. Mevsimsel allerjik rinitten başlıca çayır, ağaç, yabani ot polenleri ile mevsimsel dağılım gösteren mantarlar sorumludur (9). Ağaç polenleri Mart-Nisan aylarında polenizasyon yaparken çayır polenleri Mayıs-Temmuz başı arasında dış ortamda bulunurlar. Ağustos sonu ve sonbaharda ise yabani ot ve hububat polenleri için ortamda bulunma zamanıdır.(9). Genelde rüzgar ile polenleri yayılan bitkiler allerjik semptomlara neden olurken böcekler aracılığı ile polenleri taşınanlar, bitki ile yakın temas sonucu semptom oluştururlar. Polenizasyon dönemi ve polenin havada bulunma süresi bölgeden bölgeye değişebilmektedir. Örneğin akdeniz bölgesi için önemli bir bitki olan parietarianın polenizasyonu çok uzun sürmekte ve mevsimsel bir allerjen olmasına rağmen neredeyse perennial semptomlar oluşturabilmektedir (10). Allerjik rinitte semptomların havadaki polen sayısı ile korele olduğu bildirilmiştir. Aşırı duyarlı kişilerde havadaki m³ başına 15-75 adet polen taneciği semptom oluştururken daha az duyarlı kişilerde semptom oluşması için bu miktar polene en az 4-10 kez tekrarlayan maruziyet gerekmektedir. Perennial allerjik rinitten ise içortam allerjenleri olan ev tozu akarları, hamam böceği, hayvan tüyleri ile belirli bölgelerdeki mantar florası sorumludur. Ev tozu akarları nem oranının arttığı dönemlerde artarak duyarlı kişilerde semptomlarda mevsimsel bir artmaya da yol açabilmektedir (9).

Allerjik Rinitte Klinik

Mevsimsel allerjik rinitte duyarlı olduğu allerjenin dominant olduğu mevsim dağılımına göre burun akıntısı, hapşırma, burun kaşıntısı, burun tıkanıklığı ile birlikte gözde sulanma, kaşıntı gibi semptomlar ve daha nadir olarak da boğaz, kulak kaşıntısı, baş ağrısı, iştahsızlık, halsizlik gibi semptomlar gözlenir. Bu semptomlar sıcak ve kuru günlerde ve polen sayısının artmaya başladığı sabah saatlerinde daha belirgin olur. Yağmurlu günlerde ise polen konsantrasyonunun azalmasına bağlı olarak semptomlar daha azdır. Olgularda nasal semptomların çok yoğun olduğu günlerde algılama güçlüğü olduğu da gözlenir (1-4).

Perennial allerjik rinitte ise semptomlar yılboyudur ve mevsimsel allerjik rinitte göre daha az rahatsız edicidir. Semptomlar mevsimsel allerjik rinitle oldukça benzer olmakla birlikte nasal obstrüksiyon ve bunun yol açtığı komplikasyonlar (ağızdan nefes alma, nazone konuşma, östa-

ki tübünün orifis noktasındaki konjesyona bağlı olarak işitmede azalma, seröz otitis media, koku almada ve bunu takiben tat duyusunda defekt) daha sık görülmektedir. Ev tozu akarı duyarlılığı olan kişiler özellikle akar maruziyetinin daha yoğun olduğu gece süresince ve toz maruziyetinde semptomlarda artma tanımlarlar. Ev tozu akarı duyarlı allerjik rinitte astmatik reaksiyon mevsimsel allerjik rinitten daha sık görülmektedir. Öykülerinde bu olguların çoğunda ailede atopik bir hastalık öyküsü vardır (1-4).

Her iki tip allerjik rinitte de başlıca semptomlar allerjen maruziyetine bağlı olarak ortaya çıkmakla birlikte, sigara dumanı, ısı değişimi, toz, duman, kokular, ortamın nemlilik oranı, emosyonel uyarılar, egzoz gazı gibi nonspesifik uyarılar da semptomlarda artmaya neden olmaktadır.

Allerjik rinitli olgularda diğer bazı patolojilerle birliktelik bildirilmiştir. Allerjik rinitli olguların çoğunda allerjik konjunktivit te bulunmaktadır (1,2). Bir diğer sık görülen birliktelik ise allerjik rinit ve astma ilişkisidir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda allerjik astmalı olgularda beraberinde sıklıkla allerjik rinitin de bulunduğu saptanmıştır. Allerjik rinit ve astma arasındaki ilişki henüz net olarak ortaya konulamamakla birlikte başlıca 3 mekanizma üzerinde durulmaktadır (11,12). Bunlar; naso-bronkial refleks, inflamatuvar hücrelerin veya mediatörlerin burundan postnasal akıntı ile alt hava yollarına ulaşması ve üçüncü olarak da inflamatuvar hücrelerin ve/veya mediatörlerin nasal yolla absorbe olarak sistemik dolaşıma geçmesi ve sonunda akciğerlere ulaşması şeklindedir. İndirekt olarak da nasal obstrüksiyon nedeni ile hastalarda nefes alamama ve ağızdan nefes alma hali oluşmaktadır (11,12).

Allerjik rinitte bir diğer ilgi konusu ise sinüzit ile birlikteliğidir. Yapılan incelemelerde allerjik rinitli olgularda %25 ile %70 arasında değişen oranda sinüzit bulunduğu gözlenmiştir. Rinitli olgularda ister allerjik ister nonallerjik nedeni olsun mukozal ödeme bağlı olarak drenaj orifislerinin daralması sonucu sinüslerin havalanmasında bozulma ve bakteriyel kolonizasyon gözlenmektedir (13).

Fizik İnceleme

Allerjik rinitli olguların değerlendirilmesinde bir allerji uzmanı ve kulak-burun boğaz uzmanının işbirliği en iyi sonucu verecektir.

Mevsimsel veya perennial allerjik rinitte muayene bulguları benzerdir (1-4). İlk muayene yüz bulgularını değerlendirme ile başlar. Özellikle nasal obstrüksiyonun belirgin olduğu olgularda ağız açıktır. Burun dış kısmı kızarıklık ve genişlemiştir. Burun mukozasında ödem vardır. Mukoza nemli, soluk pembe ve grimsi-mavi arasında bir renktedir. Burunda sulu, berrak ve seröz bir akıntı görülür. Nasal bulgulara eşlik eden diğer bulgular şu şekildedir.

a) Allerjik gözaltı halkaları: Bu bulgu burundaki mukozal ödeme bağlı olarak gözlenen venöz konjesyon sonucu orbita altı bölgedeki koyu renkli renk değişimidir.

b) Allerjik selam: Bu olgular burun kaşınması nedeni ile sık sık avuç içi ile burnu aşağıdan yukarı doğru kaldırılır. Bu görünüme allerjik selam denir.

c) Allerji hattı (çizgisi): Sık burun kaşınmasına bağlı olarak burun ucunda oluşan hipopigmente ya da hiperpigmente çizgisel görünümdür. Bu görünümün genelde 2 yıl kalıcı burun kaşınmasını takiben oluştuğu kabul edilmektedir.

d) Allerjik (adenoid) yüz: Özellikle hayatın ilk yıllarında bir yıl süre ile açık ağızla nefes alındığında bu durum yüz ve çene kemiklerinde patolojik gelişime ve dişlerde maloklüzyona neden olur. Bu olgularda yüksek, V şeklinde damak, uzamış ve düzleşmiş maksilla, aşağıya doğru açı yapmış mandibula ve bunların sonucu dişlerde maloklüzyon olabilir.

e) **Dennie hattı:** Göz kapağının alt kısmındaki bu buruşma özellikle çocukluk çağında atopik dermatit ve allerjik rinitte görülür.

f) **Orofarinks patolojileri:** Posterior faringeal duvarda hipertrofik lenfoid folikülleri ve postnasal akıntı görülebilir.

g) **Dil görünümü:** Bazı olgularda coğrafik dile rastlanabilir.

h) **Sinüzit,** Nasal polip ve seröz otitis media gibi komplikasyonlar da bu muayene sırasında değerlendirilebilir.

Diğer rinit tipleri

Diğer nonallerjik ve kronik süreçteki rinitler perennial semptomlar oluştururlar. Bu olgularda atopi yönünden araştırmalarda herhangi bir allerjen saptanamaz. Sigara dumanı, ısı değişimi, toz, duman, kokular, ortamın nemlilik oranı, emosyonel uyaranlar, egzoz gazı gibi nonspesifik uyaranlar varlığında semptomlarda artma gözlenir. Diğer bazı rinit tipleri aşağıda görülmektedir (3,4).

Enfeksiyöz rinit

Enfeksiyöz rinit akut veya kronik olabilir. Akut enfeksiyöz rinit sıklıkla viral orijinlidir. Bazen üzerine sekonder bir bakteriyel enfeksiyon eklenebilir. Süperenfeksiyondan en çok streptococcus pneumonia ve hemophilus influenzae sorumludur. Kronik enfeksiyöz rinitte Mycobacterium tuberculosis, Klebsiella rhinoscleromatis, Treponema pallidum, T. pertenuve ve Loefflerella mallei gibi daha spesifik mikroorganizmalar ile oluşmaktadır .

Eozinofili ile birlikte nonallerjik rinit (NARES)

Genelde perennial yakınmalarla seyreden orta yaş grubu insanlarda görülen nasal eozinofili ile seyreden rinit tipidir. Genelde aspirin intoleransı olan olgularda bu tür rinit görülür.

Mesleki Rinit

İşyerinde varolan allerjenlere bağlı olarak ortaya çıkan rinit tipidir. Allerjenler tahıl ürünleri, laboratuvar hayvanları, odun tozları, lateks ve diğer kimyasal ürünlerdir.

Yabancı cisim veya travmaya bağlı rinit

Önemli bir akut rinit nedeni yabancı cisim ve travmalardır. Travmada alınan öykü olayı tanımlarken daha ziyade kanlı bir nasal akıntı gözlenir. Yabancı cisim varlığında ise genellikle tek taraflı pürülan zaman zaman kanlı nasal akıntı vardır. İyi yapılan bir rinoskopik muayenede yabancı cisim görülür.

Hormonal rinit

Gebelik, hipotiroidi, puberte ve akromegali gibi durumlarda hormonal dengesizlik nedeni ile rinit semptomları gelişir.

İlaçlarla oluşan rinit

Reserpine, guanetidine, phentolomine, metyldopa, ACE inhibitörleri, topikal oftalmik beta blokorler, alfa reseptör antagonistler, aspirin, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, doğum kontrol hapları rinit semptomları oluşturur.

Rinitis medikamentoza

Uzun süreli topikal dekonjestan kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan nasal kurutlanma halidir.

Primer atrofik rinit

Burunda konjesyona bağlı semptomlar ile birlikte sabit bir kötü koku vardır. Bu durum nasal mukozadaki ilerleyici bir atrofiye bağlıdır. Bu patolojinin başlıca Klebsiella ozaenae enfeksiyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

Gıdalar ile ortaya çıkan rinit

Gıdalara bağlı olarak ortaya çıkan rinit oldukça seyrek ortaya çıkmaktadır. Gıda katkı maddelerine bağlı reaksiyonlar olabilmektedir. Acılı veya çok sıcak ürünlerin yenmesi ile akut olarak burun akıntısı olabilir. Ancak bu akıntı çok kısa sürelidir ve etkenden uzaklaştıktan sonra saniyeler içinde kendiliğinden geçer.

Tanı

Allerjik rinitin tanısında iyi alınmış bir anamnez oldukça önemlidir (1-4,14). Semptomların başlama şekli, yaşı, süresi, başlangıç özellikleri, mevsimsel veya yılboyu görülme paterni, ailede allerjik hastalık öyküsü, semptomları tetikleyici durumlar, uykuyu etkileme özelliği, kişinin iş ve ev ortamında maruz kaldığı allerjenler ve diğer nonspesifik uyarıcılar detaylı olarak sorgulanmalıdır. Allerjik rinit genelde ailesinde allerjik bir hastalık öyküsü olan, genç erişkinlik yaşında beklenirken, nonallerjik rinitte böyle bir yaş ayırımı olmadığı gibi ailede belirgin bir atopi öyküsü bulunmaz (1-4,14).

Tanıda önemli olan bir diğer klinik değerlendirme fizik incelemedir. Fizik inceleme bir bütün olarak yapılmalıdır. Detaylı bir kulak-burun boğaz muayenesine ilaveten allerjik rinite eşlik edebilecek atopik dermatit gibi deri hastalıkları yönünden derinin tam bir değerlendirmesi ve yine eşlik edebilecek bir astma yönünden akciğerlerin detaylı muayenesi yapılmalıdır. Yüz ve nasal muayenede allerjik göz altı halkaları, allerjik selam, allerji hattı, adenoid yüz, dennie hattı gibi görünüm, orofarenks muayenesinde yüksek, V şekilli damak ve lenfoid hiperplazi görünmesi allerjik riniti destekler. Rinit bulgularına eşlik eden konjunktivalarda hiperemi, sulanma, kaşıntı gibi göz bulguları da allerjik riniti destekler (1-4,14).

Endoskopik muayenede burun mukozası, burun akıntısı, septum özellikleri, yabancı cisim tümör ve polip gibi durumlar değerlendirilir. Mukozanın soluk pembe olması allerjik riniti destekleyici bir bulgudur. Uzun süre topikal dekonjestan kullanan bir hastada burun mukozasında kabuklanma görülmesi rinitis medikomentozayı düşündürür. Nasal septumdaki bir deviasyon, olayın daha çok mekanik obstrüksiyona bağlı bir rinosinüsit olduğunu düşündürür. Burun akıntısının berrak ve seröz olması allerjik riniti desteklerken, pürülan ve koyu kıvamlı bir burun akıntısı enfeksiyöz nedenleri düşündürür (1-4,14).

ALLERJİK RİNİT TANISINDA KULLANILAN TESTLER

Deri Testleri

Allerji deri testleri, IgE aracılıklı allerjik reaksiyonları göstermek için kullanılan en değerli tanı yöntemidir. Deri testleri pratik uygulamada iki ayrı metod ile yapılabilir. Prik (Epidermal) veya İntradermal yöntem, bu iki yöntem arasındaki fark Tablo'da gösterilmiştir. İntradermal testler, epidermal testlere göre daha duyarlı olmakla beraber, yanlış pozitif ve sistemik reaksiyonlara neden olabilir (1,2,3).

Erken deri reaksiyonu histamin ile 10 dakikada, allerjenler ile ise 15-20 dakikada ortaya çıkar. Negatif kontrolde bir reaksiyon yoksa, allerjenlerin uygulandığı bölgede 3 mm veya daha

yukarı ödem çapı immunolojik reaksiyonu ve allergene duyarlılığı gösterir. Çok sayıda antijeni deri testinde kullanabiliriz ama bu pratik olmaz. Hastanın çevresinde bulunan 6-8 antijeni kullanmayı (mite, polen, mantar, evcil hayvanlara ait allerjenler) tercih etmek gerekir. Anafilaksi tehlikesi nedeniyle, özel eğitilmiş kişiler tarafından uygulanmalı ve hazırda adrenelin bulundurulmalıdır. Bir kişide allerji testlerinin müsbet olması, mutlaka kişinin yakınmalarının IgE aracılıklı bir reaksiyona bağlı olduğunu göstermez. Semptomsuz bireylerin %10-15'inde deri testleri pozitif olabilir (3).

Allerjik deri testleri Tablo 2'de açıklandığı gibi kullanılır.

Tablo-2: Allerjik deri testlerinin pratikte kullanılması

- Atopinin tanısında-Allerjik hastalığa eğilimin gösterilmesinde kıymetlidir.
- Klinik Öykü için destekleyici bulguların ortaya konmasını sağlar.
- Allerjiden korunma yöntemlerinin saptanması veya İmmunoterapinin dikkate alınmasında yol gösterir.
- Eğitici yönü vardır. Duyarlılığın açık olarak deri testi ile gösterilmesi hasta eğitimini kolaylaştırır.

Anafilaksi tehlikesi nedeniyle, özel eğitilmiş kişiler tarafından uygulanmalı ve hazırda adrenalini bulundurulmalıdır.

Deri testleri pratik uygulamada iki ayrı metod ile yapılabilir. Prik (Epidermal) veya İntradermal yöntem, bu iki yöntem arasındaki fark Tablo 3'de gösterilmiştir. İntradermal testler, epidermal testlere göre daha duyarlı olmakla beraber, yanlış pozitif ve sistemik reaksiyonlara neden olabilir.

Bir kişide allerji testlerinin müsbet olması, mutlaka kişinin yakınmalarının IgE aracılıklı bir reaksiyona bağlı olduğunu göstermez. Semptomsuz bireylerin %10-15'inde deri testleri pozitif olabilir. Epidermal (Prick) ve İntradermal Deri testlerinin avantajları ve dezavantajları Tablo 3 ve 4'de gösterilmiştir.

Deri testlerini baskılayan ve yanlış negatif sonuçlara neden olan ilaçlar Tablo 5'de belirtilmiştir.

Tablo-3: Epidermal ve intradermal deri testlerinin avantajları

Epidermal	İntradermal
Kolay uygulanır	Daha duyarlıdır
Komplikasyonları azdır	Sonuçları daha güvenilirdir
Hastaya az acı verir	
Ucuzdur	
Test solüsyonları stabildir	
Sonuçları yakınmalar ile iyi korelasyon gösterir	

Tablo-4: Epidermal ve intradermal deri testlerinin dezavantajları

Epidermal	İntradermal
Daha az duyarlıdır	Fazla zaman alır
	Uygulaması zordur
	Hastaya daha fazla acı verir
	Sistemik reaksiyon riski fazladır
	Yanlış pozitif sonuçları fazladır

Tablo-5: Erken tip deri reaksiyonunu inhibe eden ilaçlar

1. H ₁ Blokörler	2. Ranitidine	3. Amitriptyline
4. Desipramine	5. Nortriptyline	6. Imipramine
7. Protriptyline	8. Trimipramine	9. Triavil

IgE Ölçümü

IgE'nin 1967'de keşfi allerjik hastalıkların tanınmasında ve tanısında önemli bir aşamayı teşkil etmektedir. Günümüzde IgE ölçümüne dayanan invitro metodların deri testlerine bir üstünlüğü yoktur. Erişkinlerde 100 kU/l kadar değerler normal kabul edilmektedir. Mevsimsel allerjik rinitli olguların %50'sinde normal Total IgE düzeyleri saptanmıştır. Klinik değerlendirmede zayıf spesifite göstermektedir.

Allerjik hastalıklar dışında paraziter hastalıklarda, malignitelerde Total IgE düzeyi artabilmektedir (3,15).

Serum Spesifik IgE

Total serum IgE'ye göre allerjik hastalıkların tanısında daha kıymetlidir. RAST ve ELISA yöntemleri ile ölçüm yapılabilir. Serum spesifik IgE sonuçları deri testi ile çok iyi korelasyon göstermektedir. Bazı ana antijenlerin spesifik IgE'lerini ölçen tarama testleride mevcuttur (örneğin Phadiatop ölçümü). Bu tarama testlerinin atopi tanısındaki etkinliği %85 civarındadır.

Nazal yayma-sitoloji ve histoloji

Nazal yaymalar, allerjik ve enfeksiyöz riniti birbirinden ayırabilir. Eozinofiller, allerjik rinitte ve eozinofili sendromu ile birlikte non-allerjik rinitte görülür (NARES), nötrofiller ise bakteriyel enfeksiyonu gösterir (1,2,3).

Diğer Testler

Bazofil Degralünasyon testi-Allerjik olguların kan bazofilleri degranüle olup, mediatörler salgılayabilir. Spesifik allerjen provokasyonu ile histamin ve leukotrien salgılanması ve nazal sekresyonda PGD₂, LTC₄/D₄/E₄, triptaz, eozinofilik katyonik protein ölçümü yapılabilir. Bu testler pratik uygulamalı değil araştırmalarda kullanılan testlerdir (3).

Allerji Testlerinin Değerlendirilmesi

Allerji tanısı, esas olarak klinik öykünün değerlendirilmesi ile yapılır, sadece invitro testlerin veya nazal provokasyon testlerin müspetliğine dayandırılmaz. Allerji testleri klinik öyküyü destekliyorsa anlamlıdır. Deri testleri ile spesifik IgE ölçümü arasında, her iki testte kullanılan allerjenlerin kalite ve standardizasyonuna bağlı olmak üzere, değişik derecelerde korelasyonlar vardır. Mantar, Gıda Antijenleri ve standardize edilmemiş hayvan kılı ekstraktlarının, deri testi ve spesifik IgE müspetliği korelasyonları zayıftır. Allerjiyi değerlendirmede deri testlerinin duyarlılığı spesifik IgE ölçümüne göre daha yüksektir.

Radyolojik Tetkikler

Yüz Ön Sinüs Grafisi: Sinüslerde kapalılık (opasifikasyon), mukoza kalınlaşması ve sfenoid sinüslerde kemik erozyonu gösterilebilir. Yanlış negatif ve yanlış pozitif sinüzit tanıları sıklıkla konma sakıncası vardır.

Komputerize Tomografi

Burun ve sinüs hastalıklarının tanısında önemli yeri vardır. Yumuşak doku ve kemik detaylarını net olarak göstererek, hastalığın yaygınlığını ortaya koyar.

Nazal Hava yolu Değerlendirmesi

Nazal ekspiratuar ve inspiratuar peak-flow (NIPF) ölçümü astmalı hastaların takibinde olduğu gibi ucuz, kolay uygulanabilen bir testtir. Rinomanometre ile çok iyi korelasyon gösterir (3).

Rinomanometri: Nazal hava akımı ve basıncı kantitatif olarak değerlendirir.

Allerjik rinit tanısında klinik öykü ve deri testlerinin değerlendirilmesi en kıymetli tanı yöntemleridir. Bu hastalıkta tedavinin iyi yapılabilmesi için tanının doğru konması esastır.

KAYNAKLAR

1. Pederson-Thestrup K. Rhinitis. In: Mygind N, Pederson S, Pederson-Thestrup K eds. Essential Allergy. 2nd edition. Wien: Blackwell Science, 1996: 197-251.
2. Lierl MB. Allergy of the upper respiratory tract in eds: Lawlor GJ, Fischer TJ, Adelman DC. Manual of allergy and Immunology. New York: Little, Brown and company, 1995: 94-111.
3. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. Types of rhinitis. Allergy 1994; 49(Suppl 19):10-12.
4. Charpin D, Sibbald B, Weeke E, Wutrich B. Epidemiologic identification of allergic rhinitis. Allergy 1996; 51:293-298.
5. Lundbäck B. Epidemiology of rhinitis and asthma. Clin Exp Allergy 1998; 28:3-10.
6. Kalyoncu AF, Stalenheim G: Survey on the allergic status in a Turkish population in Sweden. Allergol Immunopathol 1993; 21:11-14.
7. Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU, Alpar R, Shehu V, Çöplü L, Şahin A, Barış İ. Prevalence of asthma and allergic diseases in Turkish university students in Ankara. Allergol Immunopathol 1996; 24:152-157.
8. Çelik G, Mungan D, Bavbek S, Sin B, Ediger D, Demirel YS, Mısırlıgil Z. The Prevalence of Atopy and Allergic Diseases in Ankara, Turkey: A Two-Step Population Based Epidemiological Study. J Asthma (Baskıda).
9. Platts-Mills TAE. The role of allergens in allergic airway disease. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 364-366.
10. Palma-Carlos AG, Inacio FF. Pollinosis in the southern Europe-Mediterranean area. Clin Exp Allergy 1998; 28:395-396.

-
11. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 781-786.
 12. Corren J. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:352-356.
 13. Slavin RG. Complication of allergic rhinitis: implications for sinusitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:357-360.
 14. Storms WW. A comprehensive diagnostic approach to upper airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:361-363.
 15. Holmstum M. Scadding GK Lund VJ. The assesment of nasal obstruction. *Rhinology*, 1990; 28:191-6
Peter Creticos. Allergic Rhinitis,tn: William Busse. S. Holgate. Astma and Rhinitis. Blackweel. 1995; 94-1414.

20

NAZAL POLİPOZİS

Metin Önerci

Burun tıkanıklığının en önemli nedenlerinden birisi burun polipleridir. Polip (polypous) eski Yunanca'dan köken alan bir kelimedir ve çok ayaklı (polo=çok, opus=ayak) anlamına gelir. Üç bin yıldır bilinmektedir ve ilk yazılı bilgiler MÖ 1000 yıllarındaki Hint kaynaklarından gelmektedir. Daha sonra Hipokrat poliplerden bahsetmiştir. Ancak en büyük katkıyı İbn-i Sina yapmış, bugün kullandığımız snerlere çok benzer aletler ile polipleri çıkartmış, polipleri kızgın demirler ile dağlamıştır (koterizasyon). Ayrıca hastaların tedavisinde kokular, yapraklar ve çeşitli maddeler kullanmıştır. Yaygın nazal polipozis sık rastlanan bir durum olmasına rağmen görülme sıklığı konusunda kesin bir bilgi yoktur. Aynı şekilde etyolojisi ve patogenezi de iyi bilinmemektedir. Uzun yıllar poliplerin allerji ile ilişkili olduğu ileri sürülmüş olmasına rağmen yapılan çalışmalar poliplerin atopik kişilerde daha fazla görülmediğini ortaya çıkartmıştır. Erkeklerde kadınlardan iki kat fazla görülür. Burun ve sinüste yer alan polipler neoplastik büyümeler olmayıp mukozanın enflamatuar ödemidir. Yerçekimi etkisiyle ödem aşağıya doğru balonlaşır. Poliplerin büyük çoğunluğu etmoid reseslerde oluşur. Etmoid labirentin dar kanalları içinde yer alan polip,büyümesi esnasında direncin en az olduğu orta meaya doğru ilerler.

Histolojik olarak yüzey mukozası sağlamdır. Respiratuvar epitel ile örtülüdür. Epitel içinde goblet hücresi sayısı artmıştır. Yer yer skuamöz metaplazi görülebilir. Bazal membran kalınlaşmıştır ve eozinofilik özelliktedir. Stroma ödemlidir. Kronik poliplerde stroma fibrotik olabilir. Serömüköz bezler çok azdır. Müköz örtü ve mevcut bezler nötral müsin ihtiva ederler. İnflamatuar hücre infiltrasyonu olmakla beraber çok değişkenlik gösterir. Genelde eozinofil, lenfosit, plazma hücresi ve doku mast hücresi infiltrasyonu görülür. Enfeksiyon yoksa nötrofiller belirgin değildir. Elektron mikroskopik incelemeler poliplerin ve saplarının normal mukozanın tersine sensöryal, vazomotor ve sekretuar inervasyonunun olmadığını göstermiştir. Allerjik olan ve olmayan hastaların poliplerinin histolojik yapısı tamamen aynı olup birbirlerinden ayırt edilemezler. Kistik fibrozisli hastaların poliplerinde ise bazal membran çok incelmıştır ve eozinofil infiltrasyonu yoktur. Bezler ve müköz örtü asid müsin ihtiva ederler.

Hikaye

Yaygın polipli hastaların daha önce ameliyat olup olmadığı, hastanın astım veya aspirine duyarlılığı bulunup bulunmadığı, steroid kullanıp kullanmadığı sorulmalıdır. Ameliyat öncesi kortizon dışı tüm antienflamatuar ilaçlar kesilmelidir. Eğer hasta aspirin alıyorsa cerrahiden en az 10 gün önce aspirin kesilmelidir. Enfeksiyon varsa ameliyat öncesi antibiyotik başlanmalıdır. BT çektilirmeden ameliyat yapılmamalı ve BT hem aksiyel hem de koronal planda çekilmelidir. Sinüslerde tüm mukozanın polipoid olduğu,başka bir deyişle sinüslerin drenaj ve ventilasyonu normale dönmesine rağmen mukozanın normale dönmediği durumlarda ise eksternal cerrahi tercih edilmelidir. Revizyon cerrahisi muhakkak bu konuda deneyimli bir cerrah tarafından yapılmalı, poliplerin çevredeki kemiklerde incelmeye yol açtığı akılda tutulmalıdır.

Ameliyat lokal anestezi ile yapılabilir. Hangi tip anestezi seçileceği cerraha bağlıdır. Ancak lokal anestezi ile yapılacak ameliyat hasta için zor olacağından genel anestezi tercih edilmeli (özellikle revizyon durumlarında) ve mümkünse hipotansif anestezi ile tansiyon düşük tutulmalı ve kanama azaltılmalıdır. Astım hastalarında genel anestezi lokal anesteziye göre daha güvenilirdiğundan tercih edilmelidir. Kanamayı azaltmak için burun içinden konka enjeksiyonları ve ağız içinden majör palatin foramen enjeksiyonları yapılabilir.

PATOGENEZ

Poliplerin oluşumu ile ilgili çok sayıda teori ileri sürülmüştür. Bunların büyük çoğunluğunun bugün yalnızca tarihsel değeri vardır. Polip patogenezinde tüm teoriler mukozaya ödemi üzerine kurulmuştur. Poliplerin oluşumunda henüz kesinlik kazanmamış bir etkenin önce ödeme ve enflamasyona yol açtığı söylenebilir. Poliplerin esas olarak ostiomeatal bölgeden köken aldığı varsayılırsa bu bölgeyi daraltan konka bulloza, paradoks konka gibi varyasyonların polibe zemin hazırladığı, allerji, burun inflamasyonu, mukozal yüzlerin teması, kronik enfeksiyonlar, burun mukozasının vazomotor bozukluğu gibi patolojilerin de ostiomeatal kompleksi daha da daraltarak, hatta tamamen tıkayarak orta meada sekresyon stazına ve bir kısır döngüye yol açtığı düşünülebilir. Ödem ve inflamasyon arttıkça orta meada daha çok staz ve tıkanıklık ortaya çıkar. Gevşek endotelial birleşim yerlerinden damar dışına sıvı kaçağı ve ödem olur. Bu bölgelerde çok küçük alanlarda epitel nekrozu ve epitelde defekt oluşabilir. Epitel nekrozu sahalarında granülasyon dokusu şekillenebilir. Nekroz veya granülasyon dokusu sahası daha sonra çevre epitel ile tekrar epitelize olur.

Ancak bu epitelizasyon ödemli dokunun etrafından dönerek oluştuğu için aşağıya doğru bir meme yapar. Yerçekimi etkisi ile bu memeleşme artar ve polip ortaya çıkar, polip pasif olarak aşağıya doğru büyür. Ancak hangi mukozaya ödeminin polibe dönüşeceğini söylemek mümkün değildir. Polip oluşumu ile ilgili çok fazla teori olup bunlar burada tartışılmayacaktır. Ancak poliplerin sıklıkla sistemik hastalıklarda ortaya çıktığı göz önüne alınırsa yaygın polipozisin burun ve sinüs mukozalarının nedeni bilinmeyen genel bir biyokimyasal hastalığı olduğu söylenebilir. Günümüzde polip oluşumunun patogenezi bilinmemektedir.

EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Nazal mastositoz: Mast hücrelerinin burun mukozasını infiltre ettiği bir durumdur. Perennial rinit benzeri belirtilere neden olur. Nazal polipler ile beraber görülebilir.

Allerji: Polip hastalarında burun mukozasının eozinofiller tarafından infiltre edilmesi, allerjinin nazal polip oluşumunda önemli rol oynadığını düşündürmüştür. Literatürde allerjik hastalarda polip görülme sıklığı da çok farklı oranlarda rapor edilmiştir. Ancak son çalışmalar polipli hastaların deri testlerinin pozitif olma oranının normal kişilerden farklı olmadığını göstermiştir. Genel olarak şu ana kadar yapılan çalışmalar allerjinin etyolojik faktör olarak rol oynadığı fikrine karşıdır. Eozinofil infiltrasyonunun nedeni ise açıklık kazanmamıştır.

Kronik enfeksiyon: Nazal polipli hastalarda paranasal sinüs ve burunun kronik enfeksiyonları sıklıkla görülür. Enfeksiyona ikincil ortaya çıkan poliplerde eozinofil değil, nötrofil infiltrasyonu görülür. Bu nedenle nötrofil polipleri olarak da adlandırılırlar ve üst solunum yolları kronik enfeksiyonları ile ilişkilidirler. Tavşanlarda sinüs ostiumu tıkanarak sinüzit ortaya çıkarılmış ve sinüzite neden olan mikroorganizma ile ilişkili olmaksızın polipler oluşmuştur. Bu çalışma da kronik enfeksiyon ve polip ilişkisini desteklemektedir.

Astma ve aspirin intoleransı: Burnunda polip olan hastaların %30 kadarında astma, aspirin intoleransı ve astması olan hastaların ise %36'sında burunda polip saptanmıştır. Astma ve polip olan hastaların yaklaşık olarak %10 kadarında aspirin intoleransı ortaya çıkmaktadır. Aspirin intoleransı oranı yalnız polibi olan hastalarda %2'dir. Polibi olmayan hastalarda da astma ve aspirin intoleransı görülebilir. Mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır. Araşidonik asit metabolizması ile ilgisi olduğu, aspirinin siklooksijenaz metabolizmasını inhibe ettiği, araşidonik asit metabolizmasının tek yönlü lipoksijenaz yolundan çalışarak ortama çok fazla lökotrien çıktığı ve bunların da astma ve poliplerin oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (4,5).

Silier Diskinezi: Primer silier diskinezi esas olarak Kartagener sendromunda görülür. Bu hastalık otozomal resesif geçiş gösterir. Tüm vücuttaki silier sistem etkilendiği için sinüzit yanında bronşiektazi ve infertilite de mevcuttur.

Kistik fibrozis: Burnunda polip olan 16 yaşından küçük çocuklarda kistik fibrozis muhakkak ekarte edilmelidir. Hastaların %20'sinde polip mevcuttur. Ter testi ile tanı konulur.

Young sendromu: Mukus viskozitesinin artması sonucu belirtiler ortaya çıkar. Sinüzit ve nazal polip yanında bronşiektazi ve infertilite de görülür. Silier yapılar normaldir.

Churg-Strauss sendromu: Allerjik vaskulittir. Hastaların %50'sinde burunda polip vardır.

AYIRICI TANI

Çocuklarda meningosel ve meningomiyelosel, anjiofibrom ve tümörler ayırıcı tanıda hatırlanmalıdır. Yetişkinlerde inverted papillom, epidermoid karsinom ve spesifik enfeksiyonlar ekarte edilmelidir. Antrokoanal polipler yaygın burun poliplerinden her yönleriyle ayırdır. Polip maksiller sinüsten köken aldığı mukoza ile birlikte çıkartılmalıdır.

TEDAVİ

Allerji: Allerji saptanan hastalarda allerjenden sakınılmalıdır. Desensitizasyon gerekirse yapılabilir.

Steroidler: Topikal steroid uygulanması polipli hastalarda çok yararlı olabilir. Cerrahi tedavi öncesi topikal, hatta gerekiyorsa sistemik steroid tedavisi uygulanmalıdır.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan topikal steroidler beclomethasone dipropionate, flunisolide, budesonid ve fluticasone propionate'tır. Topikal steroidler vazoaaktif mediatörler ile ortaya çıkan yerel inflamatuvar cevabı engelleyerek etki gösterirler. Ayrıca irritan ve asetilkolin reseptörlerin hassasiyetini azaltarak hapşırma ve burun akıntısı şikayetlerini azaltırlar. Total eozinofil ve bazofil sayısını da düşürürler.

Burunda **kuruma**, burun **kanaması** ve **septum perforasyonu** komplikasyonları arasında sayılabilir. Her ne kadar uzun kullanımlarında bile komplikasyon riskinin çok düşük olduğu belirtilmesine rağmen bu ilaçların yaygın kullanımı, bu oranın artmasına yol açabilir.

CERRAHİ

Öncelikle bu cerrahinin fonksiyonel bir cerrahi olmadığını esas amacın mümkün olduğunca polipleri temizlemek ve marsupiyalizasyon sağlamak olduğunu vurgulamak gerekir. İkinci olarak bu ameliyat acil bir ameliyat değildir. Görüşü engelleyen kanama varlığında ameliyatı yapmaya çalışılmamalı, ameliyata son verilerek gerekiyorsa başka bir seansta yapılmalıdır. Wigand tekniği yani arkadan öne yaklaşım yaygın polipoziste kullanılacak uygun bir tekniktir. Cerrah hangi teknik kendisine kolay gelirse o tekniği kullanabilir. Arkadan öne ve önden arkaya doğru cerrahi yapılabilir.

Ameliyatın başlangıcında orta konka dışına taşmış polipler alınmalıdır. Daha önceki ameliyatlarda orta konka ve unsinat çıkıntı alınmamış ise görülmeye çalışılmalıdır. Orta konka bulunduktan sonra alınması gerekiyorsa bunu ameliyatın sonuna bırakmalı, orta konkayı yol gösterici olarak ameliyatın sonuna kadar kullanmalıdır. İkinci adım olarak maksiller sinüs ostiumu ve antrostomi genişletilerek lamina papiresea bulunmalıdır. Anatominin karıştığı ve yol gösterici oluşumların kaybolduğu durumlarda orbita ve lamina papiresea en güvenilir yol gösterici oluşumlardır. Daha sonra önce ön, sonra arka etmoid hücrelere girilir ve sfenoid sinüs ön yüzü bulunur. Bu aşamada etmoid hücrelerin alt kısmındaki polipleri temizleyerek ilerlemeli, sfenoid sinüs ön duvarı ve mümkünse ostiumu bulunduktan sonra arka etmoid sinüs içinde yukarıya çıkılarak kafa kaidesinde arka lateralden öne doğru gelinmelidir. Sfenoid sinüs ostiumunu bulmak için gerekirse membranöz olan orta konka arka kısmını almak gerekebilir. Sfenoid sinüs ostiumu bulunup önce aşağıya ortaya doğru, sfenoid sinüs içi oluşumlara hakim olunduktan sonra ise diğer yönlere doğru genişletilmeli, sfenoid sinüs içindeki patoloji ondan sonra temizlenmelidir. Sfenoid sinüs açılıp kafa kaidesi, lamina papiresea ve maksiller antros-

tomu ortaya konulduktan sonra arka ve ön etmoidlerin üst kısmındaki hastalık temizlenebilir. Burada lateral diseksiyon medial diseksiyondan daha güvencelidir. Çünkü medialde ince olan fovea etmoidalisten kafa içine girmek ve BOS fistülüne yol açmak tehlikesi vardır. Lateralde ise kemik kalın olup orbita kemik duvarı bulunarak öne doğru takip edilir ve orbita veya optik sinire de zarar verilmemiş olunur. Daha sonra agger nasi ve frontal hücreler açılarak frontal reses kontrol edilir. Polipler alındıktan sonra genellikle nazofrontal duktusda yeterli açıklık oluşur. Eğer tıkalıysa 4 mm'den büyük frontal reses açıklığı yaratmakta fayda vardır. Eğer orta konka polipoid değilse mümkün olduğunca korunmalıdır. Orta konkanın polipoid kısımları varsa o kısımlar alınabilir.

Ameliyat süresince proptozis ve kemozis yönünden göz kontrol edilmelidir. Eğer intraorbital kanama varsa acil dekompresyon gerekir. Orbita çevresinde ve sfenoid sinüs içinde optik sinir ve medial rektus adalesine zarar vermemek için unipolar koter kullanılmamalıdır. Kanama varsa buruna tampon konulabilir.

POSTOP BAKIM

- Antibiyotik
- Ağrı kesiciler
- Antihistaminik
 - Serum fizyolojik ile burun irrigasyonu
 - Prednizolon 60 mg/gün ile hasta taburcu edilir, her üç günde bir 10 mg azaltılır. Astımı veya Samter triadı olanlarda bu daha çok önem taşır.
 - Buruna tampon konulmuş ise ertesi gün alınır.
 - Ameliyattan bir hafta sonra kontrol edilir. Pıhtı ve debris temizlenir. Sertleşmiş çevreye yapışmış pıhtılar temizlenmeye çalışılmamalıdır. Kanama riskini artırır.
 - Etmoid ve sfenoid sinüslerin iyileşmesi 4 hafta frontal ve maksiller sinüslerin iyileşmesi 6-8 hafta alır. Bu nedenle antibiyotik ve antihistaminik ve topikal steroid uzun süre kullanılmamalıdır.

BURUN POLİPLERİ VE ASPİRİN İNTOLERANSI

Salisilatlar antipiretik ve analjezik etkileri nedeniyle çok eski zamanlardan beri kullanılmaktadır. Asetilsalisilik asid veya aspirin ilk olarak 1899 yılında Dresel tarafından tıp literatürüne sokulmuştur. Aspirinin kullanıma girmesinden üç yıl sonra Hirschberg aspirinin anaflaktik reaksiyona neden olduğu bir hastasından bahsetmiştir. Bu hastada aspirin alındıktan hemen sonra akut anjiödem ve ürtiker oluşmuş, hasta yaşamış ve belirtiler 3 gün içinde geçmiştir. Benzer aspirin alınması sonrası ortaya çıkan akut ürtiker ve anjiödem vakaları 1911'de Gilbert ve 1914'de Reed tarafından yayımlanmıştır. Bu yayımlanan hastaların hepsi aspirin intoleransına bağlı ürtiker veya deri lezyonları şeklinde ortaya çıkmıştır. Aspirine bağlı akut bronkospazm ilk olarak 1919 yılında Cooke tarafından yayımlanmıştır. Cooke on beş hasta yayımlamış ve bu hastalarda semptomlar 650 mg aspirin aldıktan 15-20 dakika sonra akut bronkospazm şeklinde ortaya çıkmıştır. Bir hastasında reaksiyon çok şiddetli olmuş, hasta neredeyse ölümden geri döndürülmüştür. Cooke hastalarında deri testlerini negatif olarak bulmuş, ancak belirgin eozinofili saptamış; aspirin alınmasından sonra ortaya çıkan semptomların antikör-antijen reaksiyonu sonucu ortaya çıkmadığını gözlemleyen ilk yazar olmuştur. Gerçekten de bugün aspirine karşı oluşan reaksiyonların siklooksijenaz inhibisyonu yolu ile araziidonik metabolizmasının etkilenmesi sonucu oluştuğu bilinmektedir. Cooke'un yayını takiben aspirin alınımları sonrası ilk ölüm 1920 yılında Vander Veer tarafından yayımlanmıştır. Aspirine bağlı ölümler daha sonra 1932 yılında Lamson ve Thomas; 1935 yılında Francis tarafından rapor edilmiştir. Bu yayınların hepsinde ölüm sebebi olarak aspirin alınımları takiben ortaya çıkan akut bronkospazm gösterilmiştir.

Günümüzde aspirin intoleransı akut bronkial spazm, rinore, oküler injeksiyon, ve akut ürtiker/anjioödem belirtilerinden bir veya daha fazlasının aspirin alınımı takibeden 3 saat içinde görülmesi olarak kabul edilir. Önceleri bu durumun bir aspirin allerjisine bağlı olduğu düşünülmüş ve aspirin allerjisi olarak adlandırılmış; fakat daha sonra aspirine spesifik IgE bulunmadığı için aspirin intoleransı veya aspirin hassasiyeti terimleri kullanılmaya başlamıştır. Aspirin intoleransı yukarıda bahsedilen belirtilerden bir kısmını veya hepsini gösterebilir. Bronkospastik bulguların da olduğu klasik aspirin intoleransı 1922 yılında tarif edilmiş ve daha sonra aspirin desensitizasyonu uygulanmıştır. Yukarıda bahsedildiği gibi 1919 yılında Cook, 1967 yılında ise Samter ve Beers bu sendromu tarif etmişler ve bunu bir triad olarak adlandırmışlardır. Bu triad burun polipleri, aspirin intoleransı ve astma üçlüsünden oluşur. Oysa rinosinüzit de bu hastalığın önemli bir parçasıdır ve triad yerine tetrad olarak adlandırmak daha doğru olacaktır. Aspirin intoleransı bronkospazm ve ürtiker belirtilerinin hakim olmasına göre iki ana grub altında incelenebilir.

Bronkospastik tip aspirin intoleransı sıklığı yaşla birlikte artar, özellikle 40 yaş üzeri daha sık görülür. Bu nedenle astma başlangıç yaşı ile benzerlik gösterir. Herediter bir geçiş söz konusu olabilir. Çünkü bazı ailelerde daha yoğun olarak görülür. Burun sekresyonları ve kanda eozinofil miktarı çok artmıştır. Bu hastalar atopik değildir. Total IgE seviyeleri normaldir, deri testleri negatiftir ve spesifik IgE bulunamamıştır.

Tablo-1: Bronkospastik tip aspirin intoleransının özellikleri

Astmatik hastalarda görülür
Başlangıç yaşı astma ile yakınlık gösterir
Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar
Aile hikayesi vardır
Burun polipleri ile klinik özellikleri paralellik gösterir
Burun yaymasında bol eozinofil vardır
Kan eozinofil sayımı yüksektir
Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara çapraz reaksiyon verir
Spesifik IgE yoktur
Total Ig E normal düzeydedir
Aspirin desensitizasyonu mümkündür

Polipler ile bronkospastik tip aspirin intoleransı Samter triadının iki ayağını oluşturmanın dışında ayrı hastalıklar olarak karşılaştırıldığında da aralarında bazı benzerlikler olduğu görülmüştür. Her ikisinin de görülme sıklığı yaşla artar. Kronik sinüzit ve burun da eozinofili ile birlikte görülürler. Deri testleri negatiftir. Astma büyük sıklıkla kortizon bağımlıdır.

Tablo-2: Burun polipleri ile aspirin intoleransı arasındaki benzerlikler

Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar
Spesifik Ig E yoktur, total Ig E normal düzeydedir
Aile hikayesi genellikle alınabilir
Burun yaymasında eozinofil bol miktarda vardır
Kanda eozinofil sayımı yüksektir
Patojenik mekanizma lökotrienler ile ilişkilidir (Poliplerde henüz kanıtlanmamıştır)
Astma ve sinüzit dışında başka hastalıklarla ilişkisi aspirin intoleransında yoktur, poliplerde olabilir

Tablo-3: Astmatik hastalarda aspirin intoleransının tipine göre farklı yaş gruplarında görülme sıklığı

	Bronkospastik tip (%)	Ürtiker/Anjiödem tipi (%)
10-19	0.8	0.6
20-29	1.7	1.7
30-39	3.2	0.9
40-49	5.0	2.0
50 ve üzeri	4.6	0.5
Total	3.1	1.1

Tablo-4: Aspirin ile çapraz reaksiyon gösteren steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (siklooksijenaz inhibitörleri)

Aspirin	Meklofenamat sodyum
Etodolak	Mefenamik asid
Fenoprofen	Nabumeton
İbuprofen	Naproksen
İndometasin	Piroksikam
Ketorolak	Sulindak
Tromethamin	

Her ne kadar ilk olarak aspirin allerjisi olarak tarif edilmiş ve günümüzde de aspirin intoleransı olarak adlandırılmış olsa bile aspirin dışında birçok steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlarda aynı bulgulara neden olabilirler. Bu ilaçların özelliği siklooksijenaz inhibitörü olmalarıdır. İndometasin ve ibuprofen aspirin ile aspirin intoleransı olan kişilerde %100 çapraz reaksiyon gösterir. Diğer steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar ise aspirin ile kullanılan doza ve siklooksijenaz enzimini inhibe edebilme derecelerine göre daha düşük düzeyde çapraz reaksiyon gösterirler. Bu ilişki ise, yani ilacın siklooksijenaz inhibisyon etkisi ile çapraz reaksiyonun derecesi ise, beklenenin aksine ters orantılıdır.

Aspirin hassasiyeti olanlarda siklooksijenaz yolun zayıf inhibitörü olan asetaminofen gibi ilaçlar kullanılabilir. Asetaminofen siklooksijenaz yolu minimal derecede inhibe ettiğinden bu ilaçlar aspirin ile daha az çapraz reaksiyon gösterirler. Ancak çok yüksek dozlarda kullanıldığında astma krizine yol açarlar. Yine de ilk doz doktor kontrolünde ve ilk yardım yapılabilecek mekanlarda verilmelidir.

Yeni çıkan antilökotrien ilaçlar henüz deneme aşamasındadır ve polip rekürrenslerini önlemede etkili olup olmadığı bilinmemektedir.

Desensitizasyona aspirin testlerinden hemen sonra başlanır

Aspirin intoleransı olan hastalarda 3 günlük oral aspirin testleri uygulanmalıdır. Aspirine reaksiyonu olduğu hikayesi olan hastalarda teste 30 mg ile değil 3mg ile başlanmalıdır. Aspirin hassasiyeti düşünülmeden ve sınırlı vakti olan hastalarda bir günlük teste uygulanabilir. Doz 30 mg'a çıktıktan sonra artırılarak test sürdürülür. Test sonrası aspirin alınmaya devam edilirse hastanın desensitizasyonu devam eder. Aspirin 2-4 gün alınmazsa bu etki ortadan kalkar. Test

riskli olduğundan muhakkak hastane koşullarında, en azından yeterli tıbbi müdahale koşulları olan mekanlarda yapılmalıdır. Çok nadir de olsa desensitize edilmiş hasta günlük aspirin alırken bile reaksiyonların ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Tablo-5: Bir günlük aspirin testi

Zaman	Aspirin Dozu (mg)	Toplam Aspirin Dozu (mg)
8.00	30	30
10.00	60	90
12.00	100	190
14.00	325	515
16.00	650	1165
18.00	Son	

Eğer reaksiyon olmazsa hasta aspirine hassas değildir. Eğer 1saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim %25 azalırsa bir hafta sonra plasebo kullanılarak test tekrarlanır.

Tablo-6: Üç günlük aspirin testi

Zaman	Günler		
	1	2	3
		Aspirin dozu (mg)	Aspirin dozu (mg)
08.00	Plasebo	30 (3)	150
11.00	Plasebo	60	325
14.00	Plasebo	100	650

Test öncesi antihistaminikler, sempatomimetikler ve kromolin sodyum kesilmelidir. Glukokortikosteroidler test öncesi 3 gün süre ile zorlu ekspiratuar hacim saniyede % 70 ve üzerinde veya dakikada 1.5 litre olacak şekilde artırılarak verilmelidir. Şiddetli reaksiyon hikayesi olan hastalarda teste 3 mg ile başlanmalıdır.

BURUN POLİPLERİ VE ASTMA

Burun polipleri birçok sistemik hastalıkla beraber bulunabilir. Bunların içinde en sık görüleni astmadır. Settipan astma ve poliplerin ilişkisini araştırdığı bir çalışmada polip görülme sıklığını astmalı hastalarda %6.7, buna karşılık rinitli hastalarda (daha çok allerji deri testleri negatif olan hastalarda) %2.2 olarak bulmuştur.

Astmalı hastalarda poliplerin görülme sıklığının yaşla ilişkisi araştırıldığında, astmalı 10 ile 50 yaşları arasındaki hastaların yalnızca %7-10'unda, 50 yaş üzerinde ise hastaların yaklaşık olarak %15'inde burun polibi olduğunu görmüştür. Aspirin intoleransı olan hastalarda ise burun polipleri görülme sıklığı %36-96 oranında rapor edilmiştir. Burun polipleri ile astma ve aspirin intoleransı; bunların cinsiyet ile ilişkisi konusunda çok çeşitli araştırmalar yapılmıştır (Tablo 7).

Tablo-7: Polip, astma ve ASA ilişkisi

	Yıl	Polip		Astma		ASA
		Sayı	E/K	%	E/K	%
Schenck	1974	174	2.2	18	-	14
Delaney	1976	100	3.6	25	1.8	3
Moloney	1977	445	2.0	21	1.0	6
Drake-Lee et al	1984	200	3.0	29	1.9	6
Settipane et al	1987	211	1.0	71	-	14
Davidsson/Helklquist	1993	95	2.2	38	-	23
Larsen-Tos	1994	180	2.9	21	2.5	4
Larsen-Tos(rekürren p)	1994	103	2.8	31	1.7	13

E/K: Erkek Kadın oranı, ASA: Aspirin intoleransı, p: polip

Görüldüğü üzere burun polipleri sık görülen bir durumdur. Semptom vermeyen hastalarda dahil edilirse bu oran daha da artar. Astma hastalarında polip görülme sıklığı yaş ilerledikçe artar, 50 yaş üzerinde bu oran %15'e çıkar. Allerji deri testleri negatif olan hastalarda daha fazladır. En sık bronkospatik tip aspirin intoleransı olan hastalarda görülür.

Polipektomi ve Alt Solunum Yolları

Polipektomi ve alt solunum yolları arasındaki yakın ilişki tüm hekimler tarafından bilinmesine rağmen bu ilişkinin nasıl olduğu tartışma konusu olmuştur. Literatürde polipektominin astma'ya yol açtığına dair bazı yayınlar mevcuttur. Ancak birçok astma hastasında astma polipektomiden önce gelişir veya bazı hastalarda astma ortaya çıkmadan önce birçok polipektomi yapılmış olabilir. Moloney 445 hastalık serisinde hastaların %67'sinde astma'nın önce geliştiğini, hastaların ancak %1.4'ünde astmanın polipektomi sonrası birkaç ay içinde ortaya çıktığını belirtmiştir. Schenck iki hastasında astmanın polipektomiyi takiben 24 saat içinde geliştiğini rapor etmiştir. Bu yayınlar ile polipektomi ile astma arasındaki ilişkiyi savunmak mümkün değildir. Ayrıca polipektomi öncesi ve sonrası yapılan metakolin testinde herhangi bir olumsuz sonuç gözlenmemiştir. Kendi gözlemlerimiz ise polip tedavisinin astmaya neden olmak veya astmayı kötüleştirmek şöyle dursun bu hastaların astma semptomlarının düzelmesine yardımcı olduğunu göstermektedir. Literatürdeki küçük sayıdaki astma semptomlarının kötüleşmesi ise polipektomiye değil hastalığın kendi seyrine ve polipli hastalarda astmanın daha sık görülmesine bağlanabilir. Ameliyat esnasındaki burun mukozası irritasyonu refleks yolla, yani nazobronkial refleks arkı ile bronkokonstriksiyona yol açabilir. Alt solunum yollarında sekresyon birikmesi veya anestezi esnasındaki manipülasyonlar, tüp irritasyonu gibi faktörler astma ortaya çıkışında rol oynuyor olabilirler. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar refleks mekanizmasını destekler veriler sağlamamıştır.

Öte yandan burun tıkanıklığı olan hastanın ağızdan nefes almak yerine burundan nefes almaya başlaması, alt solunum yollarına giden havanın nemlenmesi ve ısınması alt solunum yollarını olumlu şekilde etkileyecektir. H1 reseptörlerin, irritan ve kolinerjik reseptörlerin uyarılmasının trigeminal ve vagal yollarla bronkospazma yol açması da engellenmiş olacaktır. Enfekte sinüslerden alt solunum yollarına bakteri ve enfeksiyon taşınması ve alt solunum yollarının enfeksiyonlarına ikincil beta-adrenerjik blokaj önlenmiş olacaktır.

Ameliyat Esnasında Bronkospazm

Polipektomi esnasında bronkospazm ortaya çıkması ciddi bir sorundur. Literatürün gözden geçirilmesi bu sorunun çok da nadir olmadığını göstermektedir. Brown 101 polipektomi yapılan hastasının 20'sinde ameliyat esnasında bronkospazm ortaya çıktığını, ancak bunların 17'sinin cerrahi öncesi aktif astma sorununun olduğunu belirtmiştir. English de erken postoperatif devrede hastalarının %40'ında bronkospazm ortaya çıktığını, ancak bu hastaların cerrahi öncesi aktif astma sorunlarının olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca her iki çalışmada da incelenen hasta grubunun çoğunluğunu Samter triadı olan kistaların oluşturduğunu belirtmek gerekir. Literatürün genel incelenmesi endonazal cerrahi esnasında bronkospazm görülme oranının %1-2 arasında olduğunu göstermektedir. May lokal anestezinin genel anestezie göre daha çok bronkospazma yol açtığını, lokal anestezi ile ameliyat edilen hastalarda (özellikle reaktif hava yolu sorunu olan) sekresyonların alt solunum yollarında bronkospazma neden olduğunu belirtmiş, reaktif hava yolu olan hastalarda genel anestezi uygulanmasının astmatik nöbet sorunun azaltacağı üzerinde durmuştur. Bizim sonuçlarımız ise bronkospazmın sık görülen bir durum olmadığını göstermektedir. Ancak buradaki en önemli konu reaktif hava yolu olan hastaların ameliyat öncesi astma problemlerinin tamamen kontrol altına alınması, çözümlenmesi, entübasyon esnasında da karinanın irrite edilmesinden kaçınılmasıdır.

Tablo-8: Etmoidektomi Sonrası Astma Kontrolü

	Astma		Düzelme		Daha kötü
	Yıl	Hasta No	(+)	(-)	
Brown et al	1979	101	%32	%53	%15
Eichel	1982	22	%41	%32	%27
Friedman et al	1982	28	%93	%7	0
English	1986	205	%84	%16	0
Jantti-A et al	1989	85	%59	%29	%12
Vieming et al	1991	30	%64	%23	%13
Lawson	1994	47	%34	%60	%6

Polipektomi ve Üst Solunum Yolları

Yapılan çalışmalar polipektominin üst solunum yolları üzerinde astma hastalarında farklı cevaplar oluşturduğunu göstermektedir. Astma hastalarında polipektomi ve/veya etmoidektomi sonrası nüks oranı daha fazladır. Dolayısıyla bu hastalarda ortalama ameliyat sayısı da daha fazladır. Nükslerin daha sıklıkla şu hastalarda ortaya çıktığı belirtilmiştir:

- Daha ileri yaşlardaki hastalarda
- Poliplerin daha geç yaşlarda ortaya çıktığı hastalarda;
- Astmanın polip ortaya çıktıktan sonra geliştiği hastalarda.

Her ne kadar Friedmann aspirin intoleransının cerrahi tedavi sonuçlarını etkilemediğini söylese de, literatürdeki diğer çalışmalar ve bizim gözlemlerimiz aspirin intoleransı ile nüks arasında yakın ilişki olduğunu göstermektedir. Jantti 26 aspirin intoleransı olan hastaların %59'unda tekrar polipektomi gerektiğini, bu tekrar cerrahi gerektiren hastaların %91'inin astma hastası olduğunu ve bunların %23'ünün 3 veya daha fazla polipektomi geçirdiğini rapor etmektedir. May en kötü sonuçların Samter sendromu olan hastalarda alındığını, astma hastalarında polip mevcutsa sonuçların polip olmayan gruba göre daha kötü olduğunu belirtmiştir.

MAY'e göre Samter sendromu, astma, polip ve etmoid sinüs enfeksiyonu olan hastalarda sonuçlar şu şekildedir:

Başarı oranı	
Samter sendromu	%35
Astma+/Polip-	%55
Astma+/Polip+	%39
Astma-/Polip-	%68

Kennedy ise 67 astması olan ve olmayanlarda başarı sonuçlarını %39.2 ve %62.7 olarak rapor etmiş, bu farkı astma hastalarında hastalığın daha yaygın olmasına bağlamıştır. Polip cerrahisinde astma sorunu olan hastalarda sonuçlar kötü olup, en kötü sonuçlar ise aspirin intoleransı olan hastalarda alınmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Settipane GA, Chafee FH: Nasal polyps in asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 59:17-21.
2. Settipane GA: Nasal polyps. In *Rhinitis* Chap XX. Settipane GA(ed) Oceanside publications, Inc Providence, Rhode Island, 1991.
3. Settipane GA, Chafee F, Klein DE: Aspirin Intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53:200-220.
4. Chafee F, Settipane GA: Aspirin Intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53:193-199.
5. Ogino S, Harada T, Okawachi I et al: Aspirin induced asthma and nasal polyps. *Acta Otolaryngol (Stock)* 1986; Suppl 430:21-27.
6. Schenck NL: Nasal polypectomy in the aspirin sensitive asthmatic. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974; 78:108-119.
7. Drake-Lee AB, Lowe D, Swanston A, Grace A: Clinical profile and recurrence of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1984; 98:783-793.
8. Moloney JR: Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity. *J Laryngol Otol* 1977; 91:837-846.
9. Larsen K, Tos M. Clinical Course of patients with primary nasal polyposis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1994; 114:556-559.
10. Larsen K, Tos M. Recurrence frequency of nasal polyps. In Passali D(ed) *Rhinology up to date*. Industria Grafica Romana (Rome) 1994: 225-228.
11. Delaney JC. Aspirin idiosyncrasy in patients admitted for nasal polypectomy. *Clin Otolaryngol* 1976; 1:27-30.
12. Jantti-Alanko S, Holopainen E, Malmberg H: Recurrence of nasal polyps after surgical treatment. *Rhinology Suppl* 1989; 8:59-64.
13. Blumstein GI, Tuft L: Allergy treatment in recurrent nasal polyposis. *Am J Med Sci* 1957; 234:269-280.
14. Vleming M, Stoop AE, Middelweerd RJ, de Vries N. Results of endoscopic sinus surgery for nasal polyps *Am J Rhinol* 1991; 5:173-176.
15. English GM: Nasal polypectomy and sinus surgery in patients with asthma and aspirin idiosyncrasy. *Laryngoscope*, 1986; 96:374-380.
16. May M, Levine HL, Schaitkin B, Mester M: Complications of endoscopic sinus surgery. In *Endoscopic Sinus Surgery*. Levine HL, and May M (eds). Thieme Medical Publishers, New York, 1993.
17. Friedman WH, Katsantonis GP, Slavin RG, Kannel P, Linford P: Sphenoidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1982; 90:171-177.
18. Eichel BS: The intranasal ethmoidectomy. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1982; 90:540-543.
19. Lawson W: The intranasal ethmoidectomy. *Laryngoscope suppl*, 1994; 64:1-49.

20. Friedman WH, Katsantonis GP: Intranasal and transantral ethmoidectomy. *Laryngoscope*, 1994; 100:343-348.
21. Busuttill A, Chandrachud H, et al: Simple nasal polyps. *Acta Otol*, 1977; 103:407-411.
22. Cauna N, Hinderer K. et al: Fine structure of nasal polyps. *Ann Otol*, 1972; 81:41-46.
23. Oppenheimer EH, Rosenstein BJ: Differential pathology of nasal polyps in cystic fibrosis and atopy. *Lab Invest*, 1979; 40:445-449.
24. Settipane GA, Chafee FH: Nasal polyps in asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59:17-21.
25. Settipane GA: Nasal polyps: Epidemiology, pathology, immunology and treatment. *Am J Rhinol*, 1987; 1:119-126.
26. Sorensen H, Mygind N, et al: Histology of nasal polyps of different etiology. *Rhinology*, 1977; 15:121-125.
27. Tos M, Mogensen C: Pathogenesis of nasal polyps. *Rhinology*, 1977; 15:87-95.
28. Larsen PL, Tos M: Origin of Nasal polyps. *Laryngoscope*, 1991; 101:305-312.
29. Vancil ME: A historical survey of treatments for nasal polyposis. *Laryngoscope*, 1969; 79:435-445.
30. Kennedy DW: Prognostic factors, outcomes, staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope Suppl*, 57.

Anafilaksi deyimi klinik ve immünolojik olarak değişik anlamlarda kullanılmaktadır. İmmünolojik olarak Tip I hipersensitivitenin eşanlamı olarak kullanılmakta iken klinik olarak ciddi, acil ve hayati tehlike ifade eden bir durumu anlatmaktadır. Burada konu ile ilgili bazı deyimlerin açıklanması yararlı olacaktır.

Sistemik anafilaksi; ciddi, hızlı ve potansiyel olarak hayati tehlike taşıyan ani tipte hipersensitivite reaksiyonudur. Bir çok organ aynı anda etkilenir ve olayın başlaması için çok az miktarda antijen yeterlidir.

Anafilaktoid reaksiyon; klinik olarak anafilaksiye benzetmekle birlikte IgE antikoru nedenli immünolojik mekanizmalar olaydan sorumlu değildir. Burada mast hücreleri antikor ilişkisi olmadan degranüle olmakta veya komplament aktivasyonu rol oynamaktadır.

Lokal anafilaksi; lokal olarak oluşan ürtiker ve anjioödem kastedilmektedir. Laringeal ödem gelişmediği sürece, olayda hayati tehlike yoktur.

EPİDEMİYOLOJİ

Anafilaksinin gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte ABD'de sadece penisilin'e bağlı anafilaksi aşağı yukarı her 100.000 injeksiyon için 10-40 vakada görülmektedir. Bu nedenle sadece ABD'de her yıl 500 kişi ölmektedir. Arı sokmasına bağlı anafilaksi ise ABD'de; 0,2/bir milyon ölüm/yılda oranındadır. İngiltere'de ise her yıl ortalama 1/5000 oranında intraoperatif anafilaksi görüldüğü bildirilmektedir. Radiokontrast madde allerjisine bağlı anafilaktoid reaksiyon ise, derecesi değişmekle birlikte %1-2 oranında görülmektedir. Allerjen immünoterapi tedavisi esnasında da anafilaksi nedenli ölümler bildirilmiştir. Anafilaksi esnasında; bronkospazm, laringeal ödem, hipotansiyon, bulantı, kusma, karın ağrısı, diare, deride kızarıklık, ürtiker ve anjioödem görülmektedir. Anafilaksi geçirmek için atopik olmak şart değildir. Ancak atopiklerin bu konuda biraz daha şanslı oldukları zannedilmektedir. Anafilaksiyi ortaya çıkaran nedenler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Anafilaksiyi ortaya çıkaran nedenler

Antibiotikler	Amfoterisin B, ampisilin, sefalosporinler, kloramfenikol, penisilin, streptomisin, sulfonamid, tetrasiklin, vankomisin
İlaçlar	Aspirin, etilen oksit, heparin, lignokaine, Tiopental, tubokürarin
Diagnostik ajanlar	Bromsulfapthalein, radyokontrast maddeler
Vitaminler	Folik asit, tiamin
Hormonlar	ACTH, insülin, metilprednizolon, östradiol
Allerjen ekstraktları	Epidermal ekstraktlar, mite ve polenler
At antiserumu	ALG, tetanus antitoksini, venom antitoksin
Kan ürünleri	Kan, immünglobulin, cryoprecipitate
Zehirler	Arı, yaban arısı ve yılan zehirleri
Gıdalar	Yumurta beyazı, süt, turuncgiller, kuruyemiş, kabuklu deniz ürünleri ve soya
Diğerleri	Dekstran, seminal sıvı, zamk, egzersiz

AYIRICI TANI

Anafilaksinin tanısı genellikle kolay değildir ve başka hastalıklarla kolayca karışabilir. Şokla gelen her hastada mutlaka düşünülmelidir. **Anafilaktoid reaksiyon**; IgE mediated anafilaksiyi non-immünolojik nedenli anafilaktoid reaksiyondan ayırma sadece akademik açıdan önemlidir. Tedavide değişiklik yoktur. **Vazovagal senkop**; hastada solukluk ve soğuk terlemeye genellikle bradikardi eşlik eder. Anafilaksidedeki kadar ciddi olmamakla birlikte kan basıncı düşer. Hasta yatırılıp ayakları kaldırıldığında genellikle kısa sürede kendine gelir. İnjesiyon gibi bir girişimden sonra görülmesi nispeten siktir. **Histerik reaksiyon**; hiperventilasyon ve parestezi olabilir. Hastada kaşıntı, cilt kızarıklığı, respiratuar, kardiovasküler veya nörolojik bir problem yoktur. Hasta daha önceden de buna benzer ataklar geçirmiş olabilir. Olayı genellikle psikolojik bir durum presipite etmiştir. **Miyokard infarktüsü**; hastada üst havayolu ödemi, bronkospazm veya ürtiker yoktur. **Hipoglisemi**; Hastanın genellikle diabetik olduğu bilinmektedir. Konfüzyon, personalite değişikliği, solukluk, halsizlik, terleme tespit edilebilir. Burada da ürtiker veya solunum sıkıntısı yoktur. **Toksik şok sendromu**; genç, menstruasyon gören ve tampon kullanan kadınlarda görülür. Yaşlılarda görülmesi vaka raporları şeklindedir. Bunların dışında havayollarına yabancı cisim aspirasyonu, pulmoner tromboemboli, astma atağı ve soğuk ürtikeri de anafilaksiyi taklit edebilir.

Tablo-2: Anafilaksi tedavi prensipleri

- * Hasta yatırılır
- * Intramuskuler olarak 0.5 mg adrenalin yapılır
- * IV yol açılır
- * Betamimetik inhalasyonu verilir
- * H₁ antihistaminik injekte edilir
- * Eğer hasta hala hipotansifse ve hava yolu açılmamışsa Yoğun Bakım Ünitesi olan bir merkeze acilen nakledilir

Transport Esnasında

- * Oksijen verilir
- * Her 20-30 dakikada bir 0.5 mg adrenalin verilir
- * Eğer kan basıncı ölçülemiyorsa, 0.3 mg adrenalin IV olarak verilir (SF içinde)
- * Hastanın ventilasyonu yeterli değilse, oral airway yerleştirilerek, balon yardımıyla ventile edilir, O₂ verilir

TEDAVİ

Akut dönemdeki ve daha sonraki tedavi ile profilaksiyi kapsar. Akut tedavide sebep genellikle bellidir. Verilen bir serum veya radiokontrast media varsa hemen kesilmeli, arı iğnesi görülüyorsa iğne ucundaki zehir kesesi sıkılmadan çıkarılmalıdır. beta bloker ilaç kullananlarda anafilaksi ve tüm allerjik reaksiyonlar daha tehlikeli seyretmeye eğilimlidir.

Subkütan veya intramusküler olarak 0.5 ml 1:1000'lik adrenalin yapılabilir. Bu doz hastanın genel durumuna göre 10-15 dakikada bir tekrarlanabilir. Çok ciddi durumlarda adrenalin IV olarak da verilebilir (burada 1:10.000'lik solusyondan 4-5 ml en az 3 dakikada verilmelidir). Bu esnada oksijen (5-10 lt/dk) verilmeli, havayolunun açıklığı kontrol edilmeli ve steroid yapılmalıdır. Steroid verilirken hidrokortizonun 250-500 mg'lık dozu veya bunun eşdeğeri prednizolon IV olarak yapılabilir. Tedavi 6 saatlik aralarla 48-72 saat devam etmelidir. Bronkospazm varsa nebulizerlerle betamimetik veya IV aminofilin tedaviye eklenebilir. Akut dönemde antihistaminiklerin önemli bir yeri yoktur sadece geç dönem reaksiyonlarının şiddetini minimize ederler. Hasta imkan varsa mutlaka en az 48 saat acil servis veya tercihan devamlı bakım ünitesinde gözlem altına alınmalıdır. İdiyopatik rekürren anafilaksi geçiren hastalar yanlarında

disponible **adrenalin otoinjektör** veya metered dose inhaler şeklinde **adrenalin sprey** taşınmalıdır. Otoinjektörlerin 0.3 ml'lik (1:1000'lik) ve 0.1 ml'lik iki ayrı tipi vardır. Adrenaline inhaler'ın ise 10-15 pufu yaklaşık 0.3 ml adrenaline eşdeğerdir. Adrenalin'in otoinjektör formu ABD'de, inhaler formu ise Avrupa ülkelerinde tercih edilmektedir. İnhaler adrenalin'in kullanma ömrü 6 ay olduğundan, kısa süre önce bazı ülkelerde kullanımdan çekilmiştir. Otoinjektör biçimi ise bir kaç yıl kullanılabilir. Kısa bir süre sonra inhaler adrenalinin daha uzun süre dayanan biçimleri piyasaya çıkacaktır.

KAYNAKLAR

1. Patterson R, Dykewicz MS, Grammer Lc. Classification of immediate-type, life-threatening allergic or pseudoallergic reactions. Chest 1990; 98: 257-259.
2. Bochner BS & Lichtenstein LM. Anaphylaxis. N Eng J Med 1991; 324:1785-1790.
3. Lieberman P. Anaphylactoid reactions to radiocontrast material. Ann Allergy 1991; 67:91-102.
4. Wong S, Dykewicz MS & Patterson R. Idiopathic anaphylaxis. Arch Intern Med 1990; 150:1323-1328.
5. Li JC & Yunginger JW. Management of insect sting hypersensitivity. Mayo Clin Proc 1992;67: 188-194.

A. Fuat Kalyoncu

Günlük yaşantımızda en sık karşılaşılan arı türü Hymenoptera ailesidir. Arı zehiri (venom), hayvanın karın bölümünde bulunan özel bezlerden salgılanır ve iğnesinin dibinde bulunan zehir kesesinde toplanır. Birkaç günlük yavru arıların zehir keseleri genellikle boştur. Buna karşın arı büyüdükçe zehir miktarı da artar. 20 günlük bir arı ömrü boyunca taşıyabileceği zehir miktarını kesesinde toplamıştır. Balarısının zehirindeki toksik etki; mellitin ile ortaya çıkar ve doza bağlıdır. Balarısının major allerjenu Fosfolipaz A, yabancıasının major allerjenu ise Antijen 5'tir (Tablo 1). Erişkin bir balarısı insanı soktuğunda iğnesi ile birlikte bazı iç organları da vücudundan koştduğundan, kendisi de ölmektedir. Ancak bazı yabancıası türleri sokma esnasında iğnesini bırakmamakta ve bir kaç kez sokabilmektedir. Balarısının bir sokuşunda 50 µgr, yabancıasının bir sokuşunda ise 5 µgr zehir vücuda girer.

Tablo-1: Arı zehiri içinde bulunan maddeler

Enzimler	Fosfolipaz A Hyaluronidaz Lesitinaz
Vazoaktif Aminler	Histamin Noradrenalin Dopamin
Peptidler	Mellitin Apamin

EPİDEMİYOLOJİ

Arı sokmasına bağlı allerjik reaksiyonların görülme oranları %0.4 ile %5 arasında değişmektedir. Allerjik reaksiyon hemen her yaşta görülmekteyse de en sık 20 yaşından önce karşılaşılar ve erkeklerde iki misli sıktır. Ancak sokma sonucu gelişen allerjik reaksiyonun ciddiyeti yaş ilerledikçe artmaktadır. En sık baş boyun bölgesi sokmaları tehlikeli allerjik reaksiyonlar yaratırsa da vücudun herhangi bir yerinin sokulmasıyla da aynı reaksiyon görülebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda ortalama 50 ölüm bildirilmektedir. Danimarka'da son 20 yılda 26 ölüm bildirilmiştir. Bu 26 ölümün 15'i yabancıası, 9'u ise balarısı sokmasına bağlı olup kalan 2 ölümden arı tipi belirlenememiştir. Ölümlerden 4 tanesi boyun çevresinden sokulma ve larinks ödemi sonucu, 5 tanesi de ani kalp durması sonucu olmuştur. İsveç'ten de yılda ortalama 2 ölüm bildirilmektedir. Yalnız olarak ölü bulunan ve myokard infarktüsü sonucu öldüğü kabul edilen bazı kişilerin de arı sokmasına bağlı ölebileceği düşünülmektedir.

Ülkemizde konu ile ilgili az sayıda araştırma bulunmaktadır. 1994'te Afyon'un Çay ilçesindeki Selüloz fabrikasında yapılan bu araştırmada, fabrikadaki 786 kişinin %2.6'sı, daha önce arı sokması sonucu anafilaktik şok geçirdiğini bildirmiştir. Buradaki kişilerin %94.5'i hayatlarında en az bir kez arı tarafından sokulmuştur. Son bir yıl içinde sokulma yüzdesi ise %20.3'dür. Sokulan kişiler hayat boyu ortalama 6 kez sokulmuştur. Buna karşın kişilerin %20'si arı sok-

masının ölüm riski taşıdığını bilmemektedir (Tablo 2). Ülkemizde zaman zaman gazete haberi olarak bir kişinin arı sokmasına bağlı öldüğü bildirilmektedir. Özellikle kovana olan kişilerin bu yönden eğitilmeleri büyük önem arz etmektedir. Yapılan istatistikler bugün ülkemizde toplam kovan sayısının 3.5 milyonu aştığını ve bunun da %80'inin gezgin arıcılar tarafından dolaştırıldığında ortaya koymaktadır. Böylelikle toplumun her kesimi her zaman için kolayca arı ile karşılaşabilmektedir. 1997'de Ankara'da bir ilkokulda yapılan arı ile ilgili araştırmanın sonuçları da Tablo 3'de gösterilmiştir. Çocukların yaşları büyüdükçe arı tarafından sokulma oranları artmaktadır. Genelde sokulma oranı %60.8 olup, erkek çocuklar daha sık sokulmaktadır.

Tablo-2: Erişkin araştırma grubunun demografik bilgileri

	n	%
Hayatta en az bir kez sokulanlar	743	94.5
Hayat boyu kaç kez sokuldukları	14.4±49.4	(Geometrik ortalama; 6.1)
Son bir yıl içinde sokulanlar	160	20.4
Kaç kez sokuldukları	3.7±11.8	(Geometrik ortalama; 1.6)
Sokulma sonucu olan reaksiyonun türü		
Lokal reaksiyon	602	76.6
Hafif sistemik reaksiyon	42	5.3
Ciddi sistemik reaksiyon	17	2.2
Hatırlamıyor	125	15.9
Bu nedenle acil servis ziyareti	73	9.3
Ailede arı allerjisi öyküsü	80	10.2
Kovanları var mı?		
Geçmişte, halen yok	48	6.1
Halen var	37	4.7
Arı allerjisinin fatal olabileceğini bilmeyenler	149	19.0
Sokan arı türü		
Balarısı	115	17.7
Yabani arı	251	38.5
İkisi birlikte	58	8.9
Hatırlamıyor	319	42.9

KLİNİK

Arı soktuğu anda iğne yerinde ani ve keskin bir ağrı duyulur, daha sonra burası kızarıp, şişer ve kaşınır. Burası genellikle her hangi bir müdahaleye gerek kalmaksızın bir gün içinde kendiliğinden iyileşir. Daha ender olarak sokulan bölgede oluşan ödem, eritem ve ağrı bir haftaya kadar devam edebilir ve tedavi gerektirir (bu kişilerde venom spesifik IgE tespit edilebilir). Allerjisi olmayan kişiler aynı anda bir çok arı tarafından sokulursa, ortaya toksik bir tablo da çıkabilir. Bu tablo; baş ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik, ateş ve konvülsiyondan, ölüme kadar gidebilir. Allerjik olmayan normal bir kişiyi aynı anda ortalama 500 arının sokması, kişinin toksik bir tablodan ölmesi için yeterlidir. Bu durumun çok ender istisnaları bulunmaktadır.

Tablo-3: 738 ilkököl çocuğunda arı allerjisi ile ilgili demografik bilgiler

		n	%
Yaş	6	8	1.1
	7	108	14.6
	8	134	18.2
	9	152	20.6
	10	156	21.1
	11	136	18.4
	12	42	5.7
	13	2	0.3
Cins	Erkek	358	48.5
	Kız	380	51.5
Arı tarafından sokulanların yaşları			
	6	4	50
	7	49	52.2
	8	76	56.7
	9	91	59.9
	10	104	66.7
	11	95	69.9
	12	30	71.4
	13	-	-
Kaç kez sokulduğu		2.3±4.9 (geometrik ortalama 1.6)	
Sokan arı türü			
	Balarısı	259	57.7
	Yabani arı	138	30.7
	İkisi birlikte	31	6.9
	Hatırlamıyor	21	4.7
Sokulma sonucu olan reaksiyonun türü			
	Lokal reaksiyon	434	96.7
	Hafif sistemik reaksiyon	14	3.1
	Ciddi sistemik reaksiyon	1	0.2

Allerjik kişilerde belirtiler genellikle 15 dakika içinde başlar ve ne kadar erken başlarsa şiddeti de o kadar büyüktür. Belirtiler kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Allerjik reaksiyonlar en sık yaygın ürtiker, eritem, anjioödem ve anafilaksi şeklindedir. Hayati tehdit edici reaksiyonlar solunum sisteminin (bronkospazm) ve kardiovasküler sistemin (kardiak aritmi, şok) tabloya katıldığı zaman ortaya çıkar. Kalp ve akciğerlerin olaya katılmadığı buna karşın larinks ödeminin ortaya çıktığı durumlarda da hayati tehlike bulunur. Larinks ödemi daha çok baş ve boyun civarı sokmalarında oluşmaktadır. Arı sokmasına bağlı ölüm sebebi; genellikle kardiyovasküler şok ve hipotansiyondur. Bazı kişilerde intestinal spazm, ishal ve aynı doğum sancısı gibi uterus spazmları olabilir. Arı sokmasına bağlı ölümler en çok erişkin ve yaşlı kişilerde görülmektedir. Bunun da sebebi; bu kişilerin genellikle altta yatan bazı hastalıklarının olması ve bu nedenle ağır bir allerjik şoku kolayca atlatamamalarıdır. Amerika'da her yıl bu nedenle ölen yaklaşık 50 kişinin ancak 3-4 tanesi 20 yaşından gençtir. Arı allerjisi olan kişilerin yarısı doktora başvurdıklarında, daha önce de buna benzer bir olayın anamnezini verirler, hastaların diğer yarısı ise arının ilk sokuşunda allerjik reaksiyon geçirmiştir. Daha önceden arı sokmasına bağlı önemli boyutta bir allerjik reaksiyon geçiren erişkin yaştaki bir kişinin tekrar arı sokarsa hayati tehlike doğurabilecek allerjik durumla karşılaşma riski epey yüksektir.

Çok daha ender olarak arı sokması sonrasında serebral hemoraji ve ödem, koagülasyon bozuklukları, periferik nöropati, bazı deri reaksiyonları ve serum hastalığı ortaya çıkabilir.

TEŞHİS

Balarısı ve yabanarısının zehirindeki antijenler kullanılarak deri ve kan testleri yapılmaktadır. Testlerin amacı hasta vücudunda bu venomlara karşı oluşmuş spesifik immünglobulin E (IgE) tipinde antikorların olup olmadığının açığa kavuşturulmasıdır. Eğer hastada spesifik IgE antikorları varsa ve hastanın alttta yatan önemli bir sağlık sorunu yoksa spesifik immünoterapi tedavide önerilmelidir. Elbetteki arı allerjisi IgE aracılı olmaksızın da oluşabilir.

TEDAVİ

Arı allerjisi olan kişilerin uyması gerekli bazı kurallar vardır (Tablo 4). Bunun dışında kesin arı allerjisi olan kişiler yanlarında ilk yardım için Adrenalin (epinefrin) bulundurulmalıdır. Bu ilaç günümüzde ağızdan alınabilecek sprey veya otomatik injektör şekliyle bulunmaktadır. Ayrıca bu kişiler yanlarında antihistaminik tablet de taşınmalı ve bu esnada bunları da kullanmalıdırlar. Sokma yerine soğuk tatbiki, ağrı kesiciler ve gerektiğinde kortizonlu ilaçlar da tedavinin diğer kısmını oluşturur. Daha önceden arı allerjisi olduğu bilinen kişiler tekrar arı tarafından sokulduğunda antihistaminik tablet ve adrenalin'e ek olarak mutlaka yanlarında bulunduracağı tablet şeklindeki kortizon'dan da almalıdır (50 mg Prednizolon; olay esnasında su ile alınabilir. Kortizonun oral veya IV kullanımı arasında, etki açısından fark bulunmamaktadır). Astması olan hastalar bu esnada astma atağında girebilir, bu nedenle bunların yanlarında bronkodilatör inhaler'larının da bulunmaları gerekmektedir. Bu önerilen ilk yardım sonrasında kişiler en yakın bir sağlık merkezine başvurmalarıdır.

Tablo-4: Arı allerjisi olanlara hatırlatılması gereken önlemler

- Arılardan mümkün olduğunca kaçınmak ve onları davet etmemek (yazın pazar alışverişi, bahçede dolaşmak, açık yerde yemek ve meyve yemek, piknik, yakaya çiçek takmak, parfüm sürmek, çiçekli ve parlak desenli elbiseler giymek, insanın ter kokusunu etkileyebilecek hoş kokulu meyve suyu ve gazoz içmek, hoş kokulu sabun ve şampuan kullanmak)
- Tatile gittiğinizde çevrede arı kovanı olup olmadığını kontrol edin
- Sakın bir yabanarısını kovanı civarında öldürmeyin. Bu esnada arının salacağı bazı kokular diğerlerini üzerinize çekecektir
- Unutmayın terlemek bütün böcekler için çok çekicidir
- Çıplak ayakla yürümeyin. Mümkünse dış ortamda pantolon ve uzun kollu gömlekle dolaşınız. Bahçe ile uğraşmayı seviyorsanız ya bu alışkanlığımızı değiştirin ya da bahçedeyken şapka ve eldiven kullanın
- Arıların hoşlanmadığı renk kahverengidir
- Yabanarıları genelde saldırgandır. Balarılarını ise genelde sakın olup ancak kızdırıldığında saldırganlaşırlar. Havalalar ısındıkça her çeşit arının saldırganlığı artar
- Sizi balarısı soktuğunda iğnesi kalmıştır ve bu iğneyi elinizle çıkarmaya uğraşmayın. Çünkü iğnenin ucunda bulunan keseyi bu esnada sıkarak, daha çok zehirin vücuda girmesine neden olabilirsiniz. İğneyi mümkünse bir büyüteç ve cımbızla çıkarın. İğne deri üzerinde durduğu sürece ucundaki keseden deri içine zehir akacağından iğneyi de bir an önce çıkartmakta yarar vardır

KAYNAKLAR

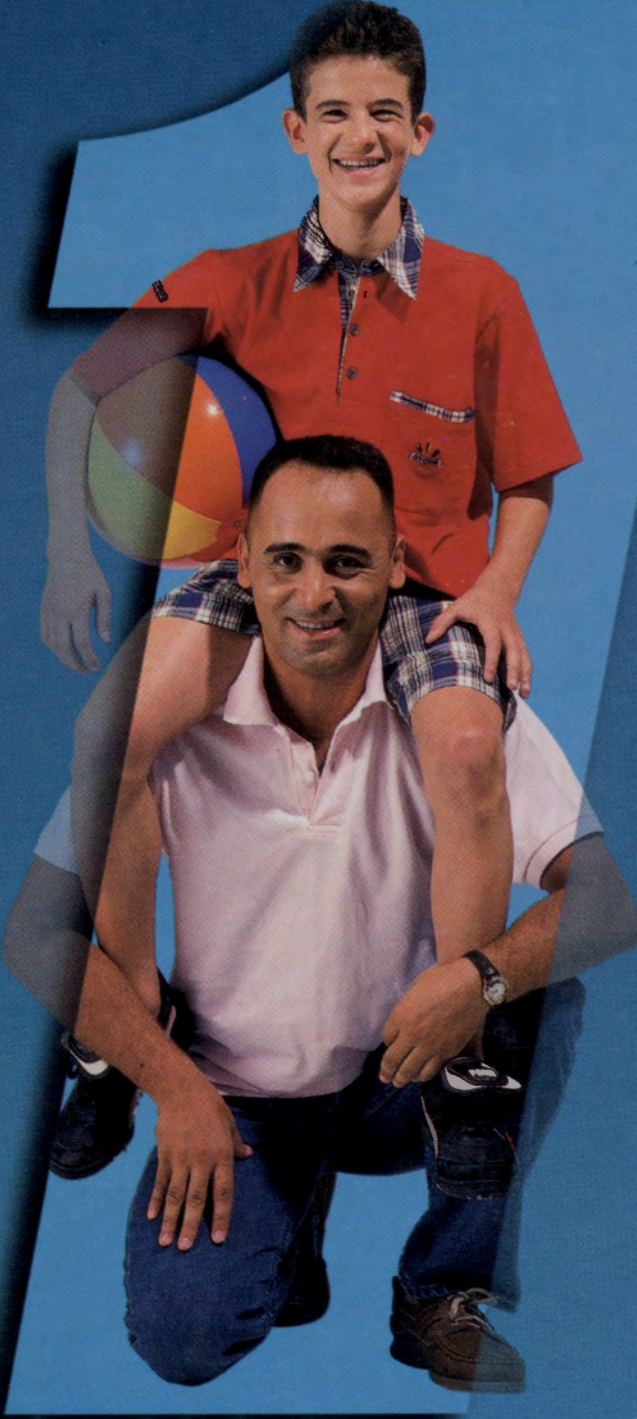
1. Savliwala NM & Reisman RE. Studies of the natural history of stinging-insect allergy: long-term follow-up of patients without immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1987; 80:741-745.
2. Settipane GA & Boyd GK. Anaphylaxis from insect stings. Postgr Med 1989; 86:273-281.
3. Müller U, Mosbech H, Blaauw P. Emergency treatment of allergic reactions to Hymenoptera stings. Clin Exp Allergy 1991; 21:281-288.
4. Pence HL, White AF, Cost K. Evaluation of severe reactions to sweat bee stings. Ann Allergy 1991; 66:399-404.
5. Li JTC & Yunginger JW. Management of insect sting hypersensitivity. Mayo Clin Proc 1992; 67:188-194.
6. Kalyoncu AF, Demir AU, Özcan Ü, Özkuyumcu C, Şahin AA & Barış Yİ. Bee and wasp venom allergy in Turkey. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 78:408-412.
7. Kalyoncu AF. Honey allergy in Ankara. Allergy 1997; 52:876-877.
8. Kalyoncu AF. The prevalence of hymenoptera stings in primary school children in Ankara. Int Rev Allergol Clin Immunol 1998; 4:136-138.

Kronik astım kontrolünde yeni bir sınıf, farklı bir anlayış!

GÜNDE TABLET

SINGULAIR®†

(montelukast sodyum, MSD)



Solunum yollarındaki reseptörlere bağlandığı anda, astım patogenezindeki önemli mediatörlerden biri haline gelen lökotrienlerin¹ bronkokonstriksiyon, mukus sekresyonu, ödem ve eozinofilik inflamasyona yol açarak astıma davetiye çıkardığını biliyorsunuz.^{1,2}

Mükemmel tolerabilitesi, kullanım kolaylığı ve kanıtlanmış etkinliği ile SINGULAIR®³

- Tek başına beta₂-agonistleri ile kontrol altına alınamayan hastalarda, astımı kontrol altına almaya³
- Inhale steroidler ile kontrol altına alınamayan hastalarda, kontrolün artırılmasına³
- Inhale steroidlerin dozajı düşürülürken hastaların kontrol altında kalmasına³
- 6-14 yaş arasındaki çocuklarda astımı kontrol altına almaya³

yardımcı olur.

*1982 yılında, İsveç Stockholm'daki Karolinska Enstitüsünden Dr. Bengt Samuelsson'un lökotrienlerin keşfi konusundaki çalışması Nobel ödülü almıştır.^{4,5}


Reçetelemeden önce, lütfen yandaki reçeteleme bilgilerine bakınız.

REFERANSLAR:

1. H. Türktaş, İ. Türktaş; "Asthma"; 1998 pp:70-73
2. Stephen T. Holgate et al. Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: New directions in asthma therapy. The Journal of allergy and clinical immunology. 1998; Vol 98; Number 1
3. Data on file, MSD Türkiye
4. NC Barnes et al. Drugs affecting the Leukotriene pathway in asthma. Br J Clin Proc; 1995; Vol 49; Number 5; 262-266
5. Prostaglandin research captures Nobel Prize JAMA, Nov. 12, 1982 - Vol. 248, No.18

Copyright © Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 1997. Tüm hakları saklıdır.

† MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station N.J., USA'nın tescilli markasıdır.

 **MERCK SHARP & DOHME**

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti. Gazeteciler Mah. Yazarlar Sok. No:30 Esentepe-İSTANBUL

01-00-SGA-98-MEA-9828-JP(TR)