

“ASTIM VE RİNİTTE TEDAVİ SEÇENEKLERİ - I”

Oturum Başkanı

Bülent KARCI

Nazal steroidler

Murat Cem MİMAN

Bronşiyal astım tedavisinde beta-2 agonistler

Günay AYDIN

Lökotrien antagonistleri

Figen ATALAY

Antihistaminik tedavi

Gürkan KESKİN

Anti-IgE tedavi

Bülent TUTLUOĞLU

Antioksidanlar ve mukolitikler

Serdar ERTURAN

Koruyucu tedavi-aşılar

Mecit SÜERDEM

NAZAL STEROİDLER

Murat Cem MİMAN

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Nazal steroidler alerjik rinit tedavisinin en etkili ilacı olarak bilinmektedir. Bu nedenle yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu konuşmada nazal steroidlerin etki mekanizması, kullanım şekilleri, preparat çeşitleri, endikasyonları, yan etkileri, potens karşılaştırmaları ve komplikasyonları üzerinde durulacaktır.

Bu kadar yaygın kullanılan bir terapötik ajan hakkında bu bilgilere sahip olunması bir hekim için kaçınılmazdır.

BRONŞİYAL ASTIM TEDAVİSİNDE BETA-2 AGONİSTLER

Günay AYDIN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.nabilim Dalı

Bronşiyal astım klinik, fizyolojik ve patolojik olarak tanımlanan bir hastalıktır. Klinik olarak en belirgin özelliği sıklıkla öksürüğün eşlik ettiği episodik soluk darlığıdır. Fizyolojik olarak dominant patolojik özelliği bazen hava yolu yapısal değişikliklerinin de eşlik ettiği hava yolu inflamasyonudur.

Bronşiyal astımda hava yolu daralmasının nedenleri; a)Bronkokonstriktör mediatörler ve nörotransmitterlere yanıt sonucu meydana gelen hava yolu düz kas kontraksiyonu. b)Artan mikrovasküler sızıntıya bağlı olarak meydana gelen havayolu ödemi. c)Artmış mukus sekresyonu. d)Yapısal değişikliklerle oluşan hava yolu kalınlaşması (remodeling)

Astım tedavisi iki amaçla yapılır. İlki bronş obstrüksiyonunu ve buna bağlı semptomları gidermektir. Semptom gidericiler olarak kabul edilen kısa etkili beta 2 agonistler (salbutamol ve terbütalin), teofilin ve inhale antikolinergikler (ipratropium bromid) bu grupta yer alan ilaçlardır.

Tedavinin diğer amacı bronş obstrüksiyonunun tekrar oluşmasını engellemek, astımı stabil duruma getirmektir (kontrol ediciler). Bu grupta antiinflamatuvar ilaçlar ve uzun etkili bronkodilatörler yer alır. Antiinflamatuvar ilaç olarak kromolin sodyum, nedokromil, kortikosteroidler ve antilökotrienler (montelukast, zafirlukast), uzun etkili bronkodilatörlerden ise inhale salmeterol ve formoterol ve de yavaş salınan teofilin preparatları sayılabilir. Uzun etkili bronkodilatörler tedaviye ancak inhale kortikosteroidde karşı semptomları kontrol edilemeyen hastalarda eklenir.

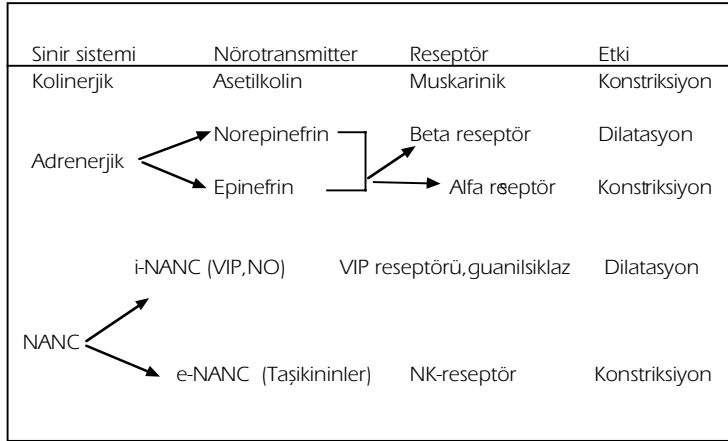
Astım tedavisinde bronş düz kaslarındaki kontraksiyonun giderilmesi öncelikli seçenektir. Yaklaşık 30 yıl önce takdim edilen beta-2 agonistler, hala en önemli ve yaygın kullanımlı bronkodilatör olmayı sürdürmektedirler. Astım, KOAH ve farklı etyolojilerle ortaya çıkan hava yolu hastalıklarında, hastanın semptomlarını hızla rahatlatması nedeniyle başlıca bronkodilatör olarak kabul görmektedir.

Astım tedavisinde beta2-agonist drogların rolünü anlamak için havayolu düz kas tonusunu düzenleyen nörojenik mekanizmaları anımsamak gerekmektedir. Hava yolu darlıklarının en önemli nedeni olan bronş düz kas tonusu, kan akımı ve mukus sekresyonu otonom sinir sistemi tarafından regüle edilir. Bu otonomik kontrol kolinerjik(parasempatik), adrenerjik(şempatik), non-adrenerjik ve non kolinerjik (NANC) olmak üzere üç sistem üzerinden gerçekleşmektedir. Kolinerjik ve eNANC uyarıcı, adrenerjik ve iNANC sistem ise inhibe edici etkiye sahiptir. Otonomik sinir sistemi bileşenleri çeşitli mekanizmalarla birbirlerini etkiler. Otonom sinir sistemi fonksiyonlarını havayollarındaki presinaptik reseptörler (ganglionlardan nörotransmitter salgılayarak) veya postsinaptik reseptörlerle etkileşerek gösterirler(Şekil 1).

Hava yollarındaki inflamasyona sekonder olarak bu iki sistem arasındaki dengenin, uyarıcı sistem lehine bozulması astımın önemli mekanizmalarındandır.

Reseptörler hücre ile temas eden selektif sinyalleri hücrenin tanınmasını sağlarlar. Otonom sinirlerden açığa çıkan nörotransmitterler bronş düz kasları efektör hücrelerin veya nöronların stoplazma membranı içine yerleşmiş bulunan muskarinik ve adrenerjik reseptörleri aktive ederek bronş düz kas gevşemesini veya kasılmasına neden olurlar. Akciğer hastalıkları ile ilişkili G protein bağlayan reseptörler belirlenmiştir. Bunlar adrenoreseptörler; (1, (2, (3 ile (1 ve (2, muskarinik reseptörler; M1'den M5'e kadar, A1 ve A2 adenosin reseptörleri, üçlü taşıkinin reseptörleri (NK1, NK2, NK3) gibi nöropeptid reseptörleri ve vazodaktif intestinal peptid (VIP) reseptörleri olarak sıralanabilir.

Kolinerjik sinir uçlarından salınan asetilkolin bronş düz kas üzerinde yer alan M3 reseptörlerini uyararak hava yolu düz kasının kasılmasına sebep olur. Şempatik sinir lifleri, parasempatik gangliyonlardaki beta ve alfa reseptörleri aktive ederek kolinerjik iletimi yavaşlatır. Ayrıca beta reseptörler sünrenal medulladan salınan katekolaminlerle de stimüle edilerek bronkodilatasyon sağlarlar.



Şekil 1: Akciğerdeki otonomik innervasyon mekanizmaları. NANC:Nonadrenerjik nonkolinerjik, VIP: Vazoaktif intestinal peptid, NO: Nitrik oksit.

Otonomik sinirler havayolu düz kas tonusunu, sekresyonları, kan akımını, mikrovasküler permeabilite ve inflamatuvar hücrelerin salgı fonksiyonları üzerine etkilidir. Yapılan çalışmalarda havayolu hastalıklarında havayolu nöral kontrolünün bozulduğunu gösteren kanıtlar bildirilmiştir. Nörojenik mekanizmalar bu hastalıkların patofizyolojisinde anlamlı role sahiptir. Bu durum havayollarının nöral kontrolü ve inflamasyon arasında da kompleks bir etkileşim olduğunu göstermektedir

KULLANIM ŞEKLİ

Beta2-agonistler inhalasyon, oral, intravenöz formları etki ve yan etki bakımından değerlendirilmiştir. Beta 2 -agonistlerin nebulizer veya (bir spacer ile) ölçülü doz inhaler vasıtasıyla verilmesi benzer etkiler meydana getirir. Oral yola sistemik etkileri görüldüğünden ancak inhalasyon yolu kullanılmayan hastalarda tercih edilir. İntravenöz kullanımı yan etkileri nedeniyle, hayatı tehdit eden ciddi astımda bile önerilmemektedir. İnhalasyon yolla kullanımda çok daha düşük doz ilaçla, gerek oral gerekse parenteral yoldan sağlanan etkiyi daha az yan etki ile elde etmek mümkündür.

İnhalasyon yolu ile kullanılan beta 2-agonist drogların etkileri bazı faktörlere bağlıdır. İlacın farmakolojik veya fiziksel özellikleri etkinlikte rol oynayan faktörler arasındadır. Beta 2 agonist droglar bronkodilatör etkilerini beta 2- adrenoreseptörler üzerinden gösterirler. Yapılan çalışmalar beta2-agonist tedavi yanıtının, en azından bir kısmında, beta 2 adrenoseptör genotip tarafından tayin edilebileceğini göstermektedir. Ayrıca partiküllerinin boyutları da etkinlikle ilişkilidir. Albuterol ile yapılan çalışmalarda 6 µm çapında üniform partikül 1.5-3 µm çaplı olandan daha güçlü bronkodilatasyon sağlamaktaydı. Bunun nedeni inhale edilen çok küçük partiküllerin ekspirasyonla geri atılmasıdır. Büyük çaplı (> 8 µm) partiküller ise proksimal hava yollarına çöker ve orofarinksde depo edilirler. Beta 2-agonistler ise 0-16 jenerasyon hava yollarında bulunan düz kasları hedef alırlar. Bunun yanı sıra astım küçük hava yollarından başlayan bir hastalıktır.

KISA ETKİLİ BETA2-AGONİSTLER

Bronş düz kas tonusunu, mukoza ödemi ve bronş sekresyonu, uygun droglar vasıtasıyla reseptörlerin stimülasyonu veya inhibe ederek düzenlenmesi mümkündür. Beta2-agonist droglar bu bağlamda en yaygın kullanıma sahiptir. Adenil siklaz aktive ederek siklik AMP'yi artırır ve bronkodilatasyon yaparlar. Mast hücresinden mediatör salınımını inhibe ederler. Kısa ve uzun etkili olmak üzere iki ayrı formda kullanılırlar.

Kısa etkili beta2-agonistler daha çok akut alevlenme esnasında bronkospazmın süratle çözülmesi için, egzersize bağlı bronkokonstriksiyonda profilaktik (0.5-2 saat için) olarak kullanılır. Salbutamol, terbutalin, metaproterenol, reproterol, fenoterol ve pirbuterol bu gruba girer. Oral forma göre daha hızlı, daha etkili olmaları nedeniyle inhale formları tercih edilir. Etkisi birkaç dakikada başlar, 15-30 dakika içinde maksimuma ulaşır ve 4-6 saat sürer. Kısa etkili oral beta 2-agonistler sadece inhale formu kullanamayan hastalar için uygundur. Standart doz kullanımında bile, istenmeyen tremor, taşikardi gibi sistemik yan etki prevelansı inhaler medikasyondan daha yüksektir. Kısa etkili inhaler beta2-agonistler sadece sık kullanım gerektiren akut durumlarda uygundur. Sürekli ihtiyaç duyulması astımın kontrolden çıktığını, tekrar değerlendirilmesi gerektiğini gösterir.

Hafif ve orta derecedeki alevlenmelerde hızlı etkili inhale beta2-agonistler, ilk saat için her 20 dakikada bir 2-4 puf verilir. İlk saatten sonra gerekli doz alevlenmenin ciddiyetine bağlıdır. Hafif ekssarbasyonlarda her 3-4 saatte bir 2-4 puf yeterli olur. Daha ağır ekssarbasyonlarda her 1 veya 2 saatte bir 6-10 pufa dek çıkılabilir. Tedavi hastanın yanıtına göre titre edilmelidir. Bununla birlikte Beta 2-agonist drogların neden olabileceği hipotansiyon, taşikardi, aritmi, iskelet kaslarında tremor ve kramplara ait bulgular yakından izlenmelidir

UZUN ETKİLİ BETA2-AGONİSTLER

Salmeterol ve formeterol yaygın olarak kullanılan, tek inhalasyondan sonra en az 12 saat bronkodilatör etkiye ve yüksek selektiviteye sahip beta2-agonist ajanlardır. Salmeterol kısa etkili beta 2-agonist olan salbutamolün özel araştırma programları ile geliştirilen moleküler modifikasyonu sonucu elde edilmiştir. Salmeterolün bronkodilatör etkisi uzun fakat başlama süresi yavaştır.

Formeterol phenoethanolamine yapısında bir formaldehid olup etkisi beklenmedik şekilde uzun bulunmuştur. Formaldehidin

bir özelliğide inhalasyon yolu ile kullanıldığında etkisinin oral alımdan daha uzun olmasıdır. Bunun nedeni fomaldehidin bronşiyal perisilyer sıvıda daha yüksek topikal konsantrasyona ulaşmasıdır. Formeterol uzun etkilerinin yanısıra hızlı başlayan bronkodilatör etkiye sahip olmalarından dolayı semptomları rahatlatmak için uygundur. Fakat sadece inhaler glikokortikoid tedavi ile düzenli denetlenen hastalarda bu amaçla kullanılırlar.

Salbutamol, terbutalin gibi yavaş salımlı uzun etkili oral beta2-agonistler ile tedavi astımın nokturnal semptomlarını azaltır. Ancak kardiyovasküler stimülasyon, iskelet kaslarında tremor ve anksiyete gibi potansiyel yan etkileri sebebi ile kullanımı kısıtlayıcı olabilir.

KOMBİNE KULLANIM

Astım, patofizyolojisinde hava yollarının kronik inflamatuvar hastalığı olarak tanımlandığında, astım tedavi ve kontrolünde temel medikasyonu anti-inflamatuvar ilaçlardır. Ancak ciddi hastalıklı olguların önemli oranında düşük veya orta doz inhaler kortikosteroidler (İKS) ile yeterli kontrol sağlanamamaktadır. Bu durumdaki hastalar için İKS tedavisine hızlı ve uzun etkili beta2-agonist (örneğin:formeterol) eklenmesi tercih edilen tedavi seçeneğidir.

İKS ve inhaler beta2-agonistler ile düzenlenen kombine tedavilerin etkinliği tek kullanıma göre daha başarılıdır. 26 çalışmanın katkısı ile yapılan metaanalizde İKS tedaviye uzun etkili beta2-agonist veya placebo eklenen astım grupları karşılaştırılmıştır. Her iki grup astım eksekrasyonunu sıklığı, pulmoner fonksiyonlar ve semptomlar bakımından değerlendirilmiştir. İKS ve uzun etkili inhaler beta2-agonist kombinasyon tedavisi alan grupta, sistemik kortikosteroid gerektiren astım alevlenmesi sayısında azalma (%19), FEV1 'de anlamlı iyileşme, semptomsuz gün sayısında artış saptanmıştır. Yan etkilerde ise iki grup arasında fark gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2006.
2. Bhatnagar P, Guleria R, Kukreti R. Pharmacogenomics of beta2-agonist: key focus on signaling pathways. Pharmacogenomics 2006;7:919-33.
3. Yıldırım H. Bronkodilatör tedavinin hücresel temelleri. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004;26:93-11.
4. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). BMJ 2000;320:1368-73.
5. Travers A, James AP, Kelly K, et al. Intravenous beta 2 agonists for acute asthma in the emergency department. Cochrane Database Syst Rev 2001;1.
6. Philip W Ind. Bigger may be better targeted β 2-agonist therapy. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:656-657.
7. Kips JC, Pauwels RA. Long-acting inhaled β 2-agonist therapy in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:923-32.
8. Wenzel SE, Covar R. Update in asthma 2005. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:698-706.
9. Bateman ED, Fairall L, Lombardi DM, English R. Budesonide/formeterol and provide similar rapid relief in patients with acute asthma showing refractoriness to salbutamol. Respiratory research 2006;7:13.
10. Ram FSF, Wright J, Brocklebank D, White JES. Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering β 2-agonists bronchodilators in asthma. BMJ 2001;323:1-7.
11. Borger P, Tamm M, Black JL, Roth M. Asthma: Is it due to an abnormal airway smooth muscle cell? Am J Respir Crit Care Med 2006;174:367-72.
12. Chroinin M Ni, Greenstone IR, Danish A, et al. Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2006;4. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

LÖKOTRIEN ANTAGONİSTLERİ

Figen ATALAY

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Astım değişik seviyelerde hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Astım ve bununla birlikte olan bronş hiperreaktivitesi patogenezindeki ana mekanizma hava yolu inflamasyonudur(1). Astımda gelişen bu hava yolu obstrüksiyonunda sisteinil lökotrienlerin rolünü destekleyecek kanıtlar vardır. İn vitro çalışmalarda LTB4, D4 ve E4'ün astımlı insan akciğerinin özgül bir allerjenle inkübasyonu sonrasında salındıkları gösterilmiştir(2). Yüksek doz inhale steroid kullanımına rağmen, astım şiddeti ile korele olarak sisteinil lökositlerin indükte balgamda artmış olduğu gözlemlenmiştir(3,4).

Lökotrienler arasıdonik asidin 5-lipooksijenaz enzimi ile yıkımı ile oluşan endojen moleküllerdir. Arasıdonik asit, membran fosfolipidlerinden fosfolipaz A2 aktivasyonu sonucu salgılanır. Arasıdonik asit metabolizmasında iki ana yol vardır. Siklooksijenaz ile çeşitli prostaglandinler ve tromboksanlar oluşurken, 5-lipooksijenaz yoluyla lökotrienler meydana gelir. İlk basamak, 5-lipooksijenazın perinükleer membrana translokasyonudur. Burada 5-lipooksijenaz aktifleyici proteine (FLAP) bağlanır. Bu kompleks arasıdonik asidin yıkımını başlatır, stabil olmayan bir ara ürün 5- hidroperoksi-eikosatetraenoik asit (5-HPETE)

sonrasında epoksit lökotrienler oluşur. LTA₄ stabil değildir; hidrolize olarak LTB₄'e ve glutatyonla konjuge olarak LTC₄'e dönüşebilir. LTC₄ aktif olarak hücre dışına taşınır ve LTD₄ ve LTE₄'e metabolize olur. Bu lökotrienler mast hücreleri, eozinofiller bazofil, makrofaj ve monositlerce sentezlenir. Etkilerini reseptörlerine bağlanarak meydana getirirler. Sisteinil lökotrienler için 2 ana reseptör tanımlanmıştır: Cys LT₁ ve Cys LT₂ reseptörleri. Cys LT₁ reseptörleri akciğer dokusu ve kan hücrelerinde bulunur. Cys LT₁ reseptörlerinin uyarımı, bronkospazm, plazma eksudasyonu, mukus sekresyonu, eozinofil toplanması, duysal sinir uçlarının duyarlanması, düz kas proliferasyonuna neden olur (2,5). Antilökotrien ajanlar ; siklooksijenaz yolunda CysLT₁ reseptörü bloke ederek (zafirlukast, montelukast ve pranlukast) ve 5-lipooksijenaz enzimini inhibe ederek(zileuton)etki gösterirler(6) . Klinik çalışmalar antilökotrien ajanların az miktarda ve değişken bronkodilatatör etkileri olduğunu, semptomları azalttığını, akciğer fonksiyonlarında düzelme sağladığını, hava yolu inflamasyonunu azalttığını göstermişlerdir (7,8). Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) astım tedavisinde 1990 yılından itibaren kullanıma girmiş ve o zamandan beri bu konuyla ilgili 100 den fazla makale yayınlanmıştır. LTRA lerinin bronkodilatatör etkileri sistematik bir meta-analiz ile değerlendirilmiş ve plasebo ile karşılaştırıldığında semptom skorlarını olumlu etkiledikleri saptanmıştır(9). Ancak inhale kortikosteroidlerin(ICS) daha iyi bronkodilatasyon sağladıkları ve semptom skorlarını daha olumlu etkiledikleri bilinmektedir (10,11). Ducharme ve Di Salvio hafif-orta persistan astımlı olgularda tek ilaç olarak LTRA ve ICS'lerin etkinliğini karşılaştıran 27 çalışmayı değerlendirmiş; LTRA ile tedavi edilen grupta oral steroid tedavi gerektiren astım eksazerbasyonu, ICS alan gruptan % 60 oranında daha fazla olduğunu saptamıştır. 6 hafta sonra ICS alan grupta bazal FEV₁ değeri, sabah PEF değeri, gece semptomları, solunumsal semptomlarda düzelme ve kurtarıcı ilaç kullanım sıklığında belirgin azalma saptanmıştır(12). Sekizyüzseksendokuz erişkin astımlı olgu ile yapılmış büyük çapta randomize kontrollü bir çalışmada; günde 800µg inhale budesonid ile yetersiz kontrol sağlanmış olgularda montelukast ilavesinin etkisi ile günlük budesonid dozunun 1600µg artırılması araştırılmış; 12 hafta sonunda sabah PEF değerleri, semptom skorları gibi pek çok parametrede benzer etkiler saptanmıştır(13).

Antilökotrien ilaçlar hafif persistan astımda alternatif ilaç olarak tek başlarına (özellikle inhale glukokortikosteroid kullanamayan veya kullanımına isteksiz hastalar, tolere edilemeyen yan etkiler gözlenen ve birlikte alerjik riniti olan hastalarda) veya orta ve ağır astımda inhale steroidler ile kombine edilerek kullanılırlar (1). Ancak ICS tedaviye eklenen uzun etkili beta agonistlerden daha az etkili olduğu gösterilmiştir(14,15).

Antiinflamatuvar etkinliklerinin yanı sıra allerjen, egzersiz veya SO₂ ile oluşan bronkokonstriksiyonu azaltıcı etkisi vardır. Sisteinil LT'ler burunda histaminden çok daha fazla konjesyon oluşturmaktadırlar. Alerjik rinitte LTRA'nin nazal konjesyonu azalttıkları bildirilmiştir. Montelukast ve loratadinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki ilacın ayrı ayrı rinit skorları üzerine etkisi arasında anlamlı fark olmazken birlikte verildiklerinde plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma sağladıkları gösterilmiştir (16). Alerjik rinitli astımlı olgularda yüksek doz inhale steroidlerle karşılaştırıldığında budesonide ilave edilen montelukast ile kombine tedavide hava akımı obstrüksiyonunu etkili bir şekilde azalttığı bildirilmektedir(3). Antilökotrien ilaçların atopik dermatit ve ürtikerde de yararlı olabileceğini bildiren yayınlar vardır (17)

Antilökotrien ilaçlar genelde tolere edilebilir yan etkilere sahiptirler. Bildirilen en önemli yan etki " Churg-Strauss" sendromu gelişimidir. Ancak bu ilişki ile ilgili kanıtlar net değildir. Bu yan etkinin aslında hastada zaten var olan ancak steroidler ile baskılanan"Churg-Strauss"sendromunun, steroid dozunun azaltılmasına sekonder olarak kliniğinin belirgin hale gelmesi sorumlu tutulmaktadır. Ancak bazı olgularda bu birliktelik tam olarak dışlanamamıştır (18,19).

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma(GINA). Workshop Report : Global Strategy for asthma management and prevention (2006 Update)
2. Chung KF, Holgate ST. Leukotrienes: Why are they important mediators in asthma? Eur Respir Rev 1997;259-63.
3. Price DB, Swern A, Tozzi AC, et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. Allergy 2006;61:737-42.
4. Pavord ID, Ward R, Woltmann G at al. Induced sputum eicosanoid concentrations in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1905-9.
5. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with modifying the leucotriene pathway. N Engl J Med 1999; 340:197-206.
6. Korenblat PE. The role of antileucotrienes in the treatment of asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:31-9.
7. Lipworth BJ. Leucotriene-receptor antagonists. Lancet 1999;353:57-62.
8. Dicipinigitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leucotriene receptor antagonist zafirlukast in subects with cough-variant asthma. J Asthma 2002;39(4):291-7.
9. Currie GP, Lipworth BJ. Bronchoprotective effects of leucotriene receptor antagonists in asthma: a meta-analysis. Chest 2002;122:146-50.
10. BarnesJP. Drugs for asthma. Br J Pharmacol 2006;147:297-303.
11. Garcia L, Wahn U, Gilles L, at al. Montelukast compared with fluticasone, for control of asthma among 6 to 14 year old patients with mild asthma: The MOSAIC study. Pediatrics 2005;116:360-9.
12. Ducharme FM, Salvio F. Antileucotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2004; (1):
13. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Clinical outcomes with montelukast as a partner agent to corticosteroid therapy (COMPACT)International study group. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. Thorax 2003;58:211-6.
14. Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. Respir Med 2003;97:708-13.

15. Polosa R. Critical appraisal of antileukotriene use in asthma management. Curr Opin Pulm Med 2007;13:24-30.
16. ARIA workshop report. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108:220-55.
17. Perez C, Sanchez-Borges M, Capriles E. Pretreatment with montelukast bloks NSAID-induced urticaria and angioedema. J Allergy Clin Immunol 2001;108:1060-1.
18. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. J Rheumatol 2005;32:1076-80.
19. Craig ML, Churg A, Lazarovich M, et al. Asthma therapies and Churg-Strauss syndrome. J Allergy Clin Immunol 2002; 109:1-20.

ANTİHİSTAMİNİK TEDAVİ

Gürkan KESKİN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Histamin, 1911 yılında, güçlü bir vazodilatör ajan olarak tespit edilmiş ve kısa süre sonra rinit, astım, ürtiker ve anafilaksi gibi alerjik reaksiyon ve hastalıkların tetikleyen ana mediyatör olduğu anlaşılmıştır. H1 reseptör antagonisti olarak ta bilinen ilk antihistaminik ise 1937 yılında bulunmuş ve bu tarihten 5 yıl sonra tedavi amaçlı kullanıma başlanmıştır. 1950 yıllarda histaminin mast hücre ile ilişkisi gösterilmiş ve 1966 yılında ilk H1 reseptörü tespit edilmiştir. Çalışmaların devamında H2 reseptörü ve H2 reseptör antagonistleri de saptandı. Son 20 yıl içerisinde H3 ve daha yakın yıllarda ise H4 reseptörü gösterildi.

Histamin reseptörlerinin nasıl görev yaptıkları ve vücudun nerelerinde bulundukları, kullanılacak ilaçların tedavide seçimi ve yan etkilerin gelişim mekanizmalarını anlamak için önemlidir. Bu reseptörlerin histamin tarafından uyarılması ile vücutta farklı reaksiyonlar meydana gelir. Bu reseptörlerin vücuttaki dağılımı ve nasıl aktive oldukları tablo I de verilmiştir. Histamin mast hücrelerinde bulunan ilk mediyatördür ve üst solunum yolu mukozasına topikal uygulandığında alerjiyle karşılaşıldığında gelişen semptomların aynısı ortaya çıkar. Alerjide ayrıca son yıllarda yeni grup etkili sitokin, kemokin gibi mediyatörler ve adezyon molekülleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Fakat hiç şüphe yoktur ki histamin hala en önemli mediyatördür ve son yapılan çalışmalar da önemini daha fazla olduğu ve birçok alerjik reaksiyonun temelinde histaminin yattığı bildirilmiştir. İmmün sistemin daha önceden duyarlı olduğu alerjen alındıktan sonra üst ve alt solunum yolları mukozasında gelişen reaksiyonlar erken ve geç olmak üzere 2 ayrı fazda gelişir. Alerjenin vücuda girdikten sonra mast hücreleri üzerindeki IgE'lere bağlanır ve bu mast hücrelerinde degradasyona yani mediyatör salınımına ve de yeni mediyatör sentezini başlatır. Alerjenle karşılaştıktan yaklaşık 10-30 dk. sonra mast hücrelerinden mediyatör salınımı ile hapsirme, seröz burun akıntısı ve burun kaşıntısı semptomu ortaya çıkar. Alt solunum yollarının etkilenmesi durumunda mediyatörlere bağlı bronkokonstrüksiyon ve mukus salgısının artmasına bağlı göğüste sıkışma, nefessizlik, öksürük ve wheezing meydana gelir (Tip I Hipersensitivite reaksiyonu). Erken yanıtın 4-6 saat sonra mukozaya inflamatuvar hücrelerin akışına bağlı olarak geç faz yanıtı oluşur. Bu reaksiyona bağlı nazal mukozada kalınlaşma ve sonuçta nazal obstrüksiyon karşımıza çıkar. Bu hücrelerin kandan dokulara akışını kontrol eden birçok mediyatör, sitokin ve kemokinler vardır. Bunları üreten ve kontrol eden en önemli hücre dokuda akümüle olan eozinofillerdir. Aktive olan eozinofillerden salgılanan sitokinler, kemokinler ve katyonlar doku harabiyetine yol açar. Uzun yıllar bu aktivasyonun devamlılığı sonucu mukozada degenerasyon ve harabiyet ortaya çıkar. Alerjik reaksiyonlarda kullanılan antihistaminikler yaklaşık 65 yıl önce kullanılmaya başlanmıştır. Antihistaminikler genelde H1 reseptörlerine (doza bağımlı) histamin ile kompetisyona girerek bağlanır ve reseptörleri bloke ederek kaşıntı, hapsirme ve rinore gibi semptomları yok eder. İlk kullanılan birinci jenerasyon antihistaminikler (difenhidramin, klorfeniramin, hidrozin, prometazin vs.) etkili ve hızlı başlayan H1 reseptör antagonist etkileri yanında lipofilik özelliğinden dolayı kan beyin bariyerlerini geçer ve sedasyon yaparlar. Antikolinerjik etkilerine bağlı ağız kuruluğu, gastrointestinal ve kardiyak yan etkileri de vardır. Yan etkilerini fazla olması nedeni ile yapılan araştırmalar sonucunda ikinci kuşak antihistaminikler (astemizol, terfenadin, azelastin, loratidin, setrizin, desloratadin vs.) geliştirilmiştir. Molekül büyüklüğü ve az lipofilik olduğu için kan beyin bariyerini aşmaz ve fazla sedasyon yapmazlar. Kilo yapmazlar, ağız kuruluğu, miksiyon zorluğu, taşikardi ve konstipasyon gibi antikolinerjik yan etkisi yoktur. Etkileri hızlıdır ve günde tek kez alınması avantajlarıdır. Bu jenerasyondan azelastin ve levokabastin topikal formları da vardır, fakat günde iki kez kullanılmaları gerekir. Antihistaminikler bronşiyal mukozada etkilidir. Bronkodilatör etkileri yanında alerjenlerin indüklediği nonspesifik havayolu aşırı yanıtını da engeller. Antihistaminiklerin seçimi ve kullanımı ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Astma) grubunu önerdiği kriter ve algoritmalar eşliğinde seçilebilir Tablo II ve III).

Tablo I: Histamin reseptörleri, dağılımı ve bu reseptörleri aktive eden sinyaller. (Jutel M, Blaser K, Akdis C. Histamine Receptors in Immune Regulation Allergen-Specific Immunotherapy Immunol Allergy Clin N Am 2006;26: 245- 259)

Histamin R.	Ekspresyon	Aktive eden hücre içi sinyal
HR1	Sinir hücresi, havayolu ve vasküler düz kaslar, hepatositler, kondrositler, endotelial hücreler, epitelial hücreler, nötrofiller, eosinofiller, monositler, dendritik hücreler, T ve B hücreleri	Ca++, cGMP Fosfolipaz D ve A2, NFKB
HR2	Sinir hücresi, havayolu ve vasküler düz kaslar, hepatositler, kondrositler, endotelial hücreler, epitelial hücreler, nötrofiller, eosinofiller, monositler, dendritik hücreler, T ve B hücreleri	Adenil siklaz c-AMP, c-Fos, c-Jun, PKC, p70S6K
HR3	Histaminerjik nöronlar, eosinofiller, dendritik hücreler, monositler, periferel dokuda düşük ekspresyon	Ca++ MAP kinaz c-AMP inhibisyonu
HR4	Kemik iliği, periferel hematopoetik hücreler, eosinofiller, nötrofiller, dendritik hücreler, T hücreleri, bazofiller, mast hücrelerinde yüksek ekspresyon; sinir hücreleri, hepatositler, periferel dokular, dalak, timus, akciğer, ince barsak, kolon ve kalp'te düşük ekspresyon	Ca++ c-AMP inhibisyonu

Tablo II: ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Astma) - EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) grubunun yayınladığı antihistaminik seçiminde göz önünde bulundurulması gereken kriterler (2006).

Farmakolojik Özellikler

Kuvvetli ve selektif H1 reseptör blokajı
İlave anti-alerjik aktiviteler
Yemeklerle, ilaçlarla veya intestinal taşıyıcı proteinlerle klinik olarak farmakokinetik etkileşim olmamalı
Sitokrom P4503A (CYP3A) ile etkileşim olmamalı
Toksik reaksiyonlardan kaçınmak için herhangi bir hastalığa etkisi olmamalı

Yan etkiler

Sedasyon veya kognitif veya psikomotor yetmezlik yapmamalı
Anti-kolinergik etkisi olmamalı

Kilo aldırılmamalı
Kardiyak yan etki olmamalı
Gebelerde veya süt veren annelerde gerektiğinde kullanılabilinmeli
Çocuklarda ve yaşlı hastalarda güvenli kullanımı gösteren çalışmalar yapılmış olmalı
Prospektif postmarketing güvenlik analizleri yapılmış olmalı

Etkinlik

ARIA dökümanlarında tarif edilen intermitan ve persistan rinit tedavilerinde etkili olmalı
Obstrüksiyon da dahil tüm nazal semptomlara etkili olmalı
Göz semptomlarını iyileştirmeli
Eğer Astma etkin olduğu iddia edildiğinde; kullanılacak ilaç ile
Astım semptomlarında iyileşme olmalı (kısa süreli çalışmalar)
Astım eksezerbasyonlarının azalması (uzun süreli çalışmalar)
Pulmoner fonksiyon testlerinde iyileşme olmalı

Eğer koruyucu etkisi iddia ediliyor ise uygun çalışmalar yapılmış olmalı

Çocuklarda ve yaşlı hastalarda güvenli kullanımı gösteren çalışmalar yapılmış olmalı

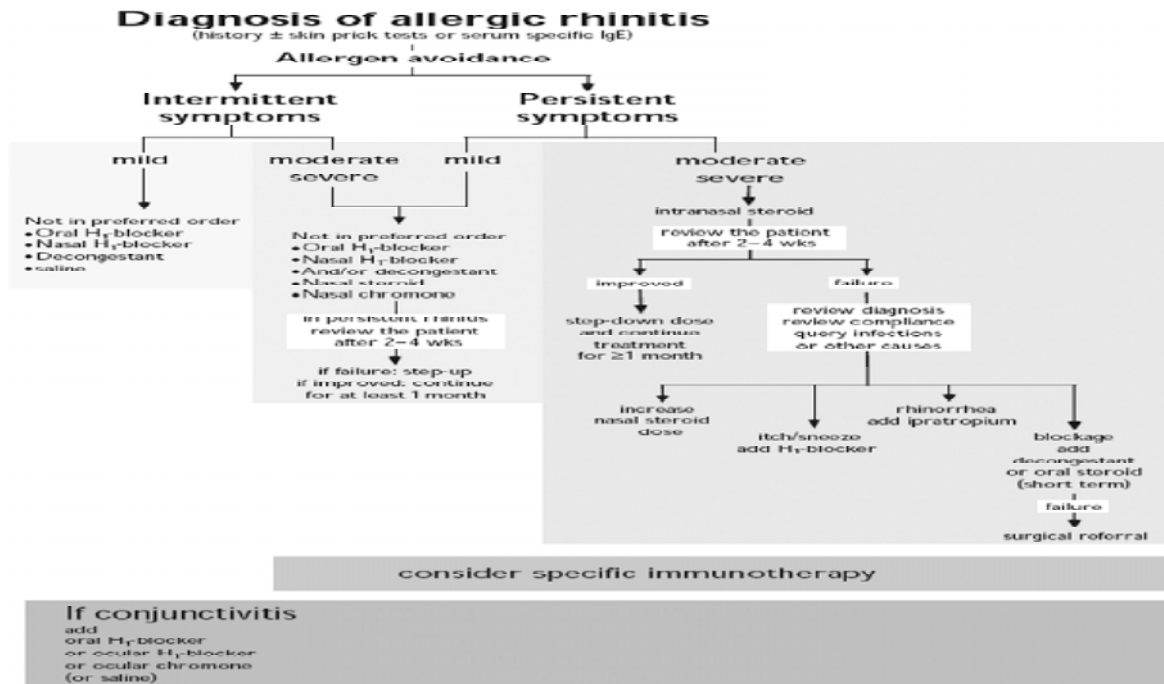
Farmakodinamisi

Etkisi hızlı başlamalı
Etkisi uzun sürmeli: 24 saatlik periyot sonunda hala etkinliği olmalı ki günde tek doz uygulanmalı

Tolerans gelişimi olmalı (taşifilaksi)

Tedavide kullanılan diğer ilaçlara karşı üstünlüğü olması

Tablo III: ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Astma) grubunun yayınladığı alerjik rinitte tedavi algoritması (2006).



ANTİ-IgE TEDAVİ

Bülent TUTLUOĞLU

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Ciddi astım günümüzde hala önemli bir sorun olarak varlığını sürdürmekte ,birçok hastanın günlük aktivitesini kısıtlamakta ve yaşam kalitesini bozmaktadır.Astım ciddiyeti ile mortalite arasında ciddi bir ilişki bulunmaktadır.Daha önceden astım nedeniyle hastaneye yatmış olmak astımdan ölüm oranlarını 10 misli arttırmaktadır.Ayrıca ciddi astımlılarda daha önce atak geçirmiş olmak yeni ataklar geçirmek açısından ciddi bir risk faktörüdür.

GINA kılavuzunda yüksek doz inhale kortikosteroid+uzun etkili beta mimetik kombinasyonuna eklenen kontrol edici tedavilere rağmen kontrol altına alınmayan hastalarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır. GOAL çalışmasında yüksek doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta mimetik kullanımına rağmen hala hastaların %38'i kontrol altına alınamamıştır.Tedaviye oral kortikosteroid eklenmesi bu hastaların ancak sınırlı bir bölümünde kontrolü sağlamıştır.

Ig E astım ve rinit patogeneğinde önemli rol oynamakta olup ölümcül astımda yüksek affiniteli Ig E reseptör ekspresyonunda artış görülmektedir.Anti Ig E (omalizumab) dolaşan serbest Ig E moleküllerini inhibe ederek alerjene karşı erken ve geç faz cevabını inhibe eder,astmatik havayollarında eozinofilik ve T hücre kökenli inflamasyonu önler ve bazofiller üzerindeki yüksek affiniteli Ig E reseptörlerinin seviyesini azaltır.

Mevcut tedaviye eklenen omalizumab tedavisinin etkinliğini ve yan etki profilini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan biri olan INNOVATE çalışmasında omalizumab yıllık atak sayılarını kontrol grubuna kıyasla % 38 oranında düşürmüştür.

OMALİZUMAB TEDAVİSİNDEN OPTİMUM FAYDA SAĞLANABİLECEK HASTALAR

Yüksek doz inhale kortikosteroid ,uzun etkili beta mimetik tedavisine ilave olarak lökotrien antogonisti ve/veya teofilin tedavisi almasına rağmen hala hastanın yaşam kalitesini bozacak derecede günlük semptomlar, gece uyanmaları olan hastalar veya astım nedeniyle son 1 yıl içerisinde en az 2 kez oral kortikosteroid tedavisi almayı gerektirecek derecede ciddi atakları olan hastalar olarak özetlenebilir.

Omalizumab ayrıca astım ve riniti olan hastalarda her iki hastalığın kontrolünde de etkili bulunmuş, daha sonra sadece alerjik riniti olan hastalarda yapılan araştırmalarda da etkinliği kanıtlanmıştır. Tedavide görülen klinik düzelmelerin yanısıra nazal yangının kontrolünde de etkili olduğu ortaya konmuştur. Optimum tedaviye rağmen nazal şikayetleri devam eden hastalarda bir tedavi seçeneği olup olamayacağı konusunda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Omalizumab subkutan enjeksiyon olarak her 2-4 haftada bir uygulanır.Doz ayarlamasında hastanın vücut ağırlığı ve bazal Ig E seviyeleri önemlidir.

Hastaların omalizumab tedavisinden fayda görüp görmediklerini 16.haftada değerlendirmek gerekir.Bu süre sonunda genel astım kontrolü iyi ise tedaviye devam edilmesi gereksiz maliyetlerin engellenmesi açısından önemlidir.

ANTİOKSİDANLAR VE MUKOLİTİKLER

Serdar ERTURAN

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

1970'lerden itibaren astım ve atopik hastalıkların prevalansında artış gözlenmektedir(1, 2). Bu artışın nedeninin genetik duyarlılıktaki değişiklikten ziyade çevre koşullarındaki ve yaşam tarzındaki değişim olduğu düşünülmektedir. Tek sorumlunun hava kirliliği, sigara dumanı ve alerjen maruziyeti olmadığı iddia edilmektedir(3).

OKSİDAN VE ANTİOKSİDANLAR

Akciğerler sigara dumanı, hava kirliliği gibi çevresel oksidanlara olduğu kadar endojen oksidanlara da maruz kalmaktadır. Astım hastalarında eozinofiller, makrofajlar ve nötrofillerden ortama reaktif oksijen radikalleri(süperoksit, hidrojen peroksit gibi) salınmaktadır. Bu maddeler, bronş düz kasında kasılmaya, epitel hasarına, mast hücrelerinden histamin salınımına, aşırı mukus salgısına neden olurlar(4). Oksidanların toksik etkilerinin endojen antioksidanlarla dengelenmesi fikri pek çok epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar çalışmaya esin kaynağı olmuştur(5). Akciğerlerde bulunan başlıca antioksidanlar C ve E vitaminleri ile glutatyon'dur(4, 5).

Günlük besinlerle düşük miktarda C vitamini, magnezyum ve manganez alınmasının bronş aşırı duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir(6). C vitaminin başlıca kaynağı olan taze meyvelerin az miktarda tüketilmesinin wheezing, gece öksürükleri, kronik öksürük ve rinit sıklığını arttırdığı bildirilmiştir(7, 8). Her gün en az günde bir kere taze meyve yiyen çocuklarda FEV1 değeri hiç yemeyenlerden 79 mL(% 4.3) daha fazla bulunmuştur(9).

Günlük besinlerle ne kadar çok E vitamini alınırsa serum IgE düzeyinin o kadar düşük olduğu bildirilmiştir(10). Besinlerle E vitamininin az alınması wheezing sıklığını arttırmaktadır(11). Brittle astımlı olgularda besinlerle E ve A vitamini alımının

düşük olduğu gösterilmiştir(12). Ancak ilave E vitamini alınması hafif-orta astımda etkili bulunmamıştır(13). Hatta 400 IU/gün'den yüksek dozların ölüm riskini arttırdığı belirtilmektedir(14). Düşük antioksidan alımının Th2 yanıtı da neden olduğu düşünülmektedir(5). Ancak bu konuda aksi görüşler de vardır(15).

YAĞ ASİDLERİ

Günümüzde astım prevalansının artışından günlük antioksidan alımının azalması yanında yağ tüketimindeki değişiklikler de sorumlu tutulmaktadır. Doymuş yağların tüketimi azalırken çoklu doymamış yağ tüketimi artmaktadır. Yani hayvani yağların yerini omega-6'dan zengin bitkisel yağlar ve margarinler almaktadır. Ayçiçeği, mısır, soya fasülyesi ve pamuk yağları, bir omega-6 yağ asidi olan linoleik asit içerirler. Linoleik asit, araşidonik aside dönüştürülür. Araşidonik asit metaboliti olan PGE₂, IFN- γ üretimini inhibe ederek IgE miktarını artırır. Omega-3 yağ asidi olan linolenik asit ise araşidonik asit yapımını ve siklo-oksijenaz enzimini inhibe eder(16).

Balık yağı omega-3 yağ asitleri olan eicosapentaenoik asit(EPA) ve dokoheksaenoik asiden zengindir. Bu yağlar omega-6 yağ asitleri ile yarışarak araşidonik asit metabolizmasını inhibe ederler. Balık yağının atletlerde egzersize bağlı bronkokonstriksiyonu önlediği gösterilmiştir(17). Omega-3 yağ asidi takviyesi TNF- α yapımını ve eozinofil sayısını azaltmaktadır(18).

N-ASETİL SİSTEİN

Öncelikle mukolitik olarak kullanılmasına karşın glutatyonun antioksidan prekürsörüdür. Çeşitli inflamatuvar akciğer hastalıklarında etkili olduğu bildirilmesine karşın astımdaki rolü bilinmemektedir. Glutasyon ve N-asetil sisteinin IL-4 üzerinden IgE yapımını inhibe ettiği belirtilmektedir(5). İn vivo çalışmalarda antijene karşı gelişen inflamatuvar yanıtı baskıladığı gösterilmiştir(19). Bunlara karşın lokal histamin salınımı yaparak bronkospazma neden olabilir(20).

Sonuç olarak, antioksidanlar astım ve atopik hastalıklarda koruyucu hekimliğin bir parçasını oluşturabilirler.

KAYNAKLAR

1. Evans R, Mullally DI, Wilson RW, et al. National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US. Chest 1987; 91:65s-74s.
2. Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1972-86. BMJ 1990;300:1306-10.
3. Seaton A, Godden DJ, Brown KM. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? Thorax 1994;49:171-4.
4. Hatch GE. Asthma, inhaled oxidants and dietary antioxidants. Am J Clin Nutr 1995; 61(suppl): 625s-30s.
5. Devereux G, Seaton A. Why don't we give chest patients dietary advice? Thorax 2001; 56(suppl II): ii15-ii22.
6. Soutar A, Seaton A, Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. Thorax 1997; 52: 166-70.
7. Butland BK, Strachan DP, Anderson HR. Fresh fruit intake and asthma symptoms in young British adults: confounding or effect modification by smoking? Eur Respir J 1999;13:744-50.
8. Forastiere F, Pistelli R, Setini P, et al. Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children. Thorax 2000;55:283-8.
9. Cook DG, Carey IM, Whincup PH, et al. Effect of fresh fruit consumption on lung function and wheeze in children. Thorax 1997;52:628-33.
10. Fogarty A, Lewis S, Weiss S, Britton J. Dietary vitamin E, IgE concentration, and atopy. Lancet 2000; 356: 1573-4.
11. Bodner C, Godden D, Brown K, et al. Antioxidant intake and adult-onset wheeze: a case-control study. Eur Respir J 1999;13:22-30.
12. Baker JC, Tunnicliffe WS, Duncanson RC, Ayres JG. Dietary antioxidants and magnesium in type 1 brittle asthma: a case control study. Thorax 1999;54:115-8.
13. Pearson PJK, Lewis SA, Britton J, Fogarty A. Vitamin E supplements in asthma: a parallel group randomised placebo controlled trial. Thorax 2004;59:652-6.
14. Greenberg ER. Vitamin E supplements: good in theory, but is the theory good? Ann Intern Med 2005; 142: 75-6.
15. Murr C, Schroecksnadel K, Winkler C, et al. Antioxidants may increase the probability of developing allergic diseases and asthma. Medical Hypotheses 2005;64:973-7.
16. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? Eur Respir J 1997;10:6-12.
17. Mickleborough TD, Murray RL, Ionescu AA, Lindley MR. Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1181-9.
18. Hodge L, Salome CM, Hughes JM, et al. Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. Eur Respir J 1998;11:361-5.
19. Blesa S, Cortijo J, Mata M, et al. Oral N-acetylcysteine attenuates the rat pulmonary inflammatory response to antigen. Eur Respir J 2003;21:394-400.
20. Appelboom AV, Dargan PI, Knighton J. Fatal anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine: caution in patients with asthma. Emerg Med 2002;19:594-5.

KORUYUCU TEDAVİ - AŞILAR

Mecit SÜERDEM

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Astımın doğal gidişi önemli oranda alerjenlerden, iritanlardan veya infeksiyonlardan etkilenmektedir. Çocukluk döneminde geçirilen solunum sistemi viral infeksiyonlarının yarattığı immün yanıtlar bu çocuklarda daha sonra alerji ve astım gelişme riskini artırabilecek mekanizmaları tetikleyebilir. Solunum sistemi infeksiyonları ile astım alevlenmeleri arasındaki ilişki de çok iyi bilinmektedir ancak bu ilişkinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Alevlenmelerin çoğu bakteriyelden ziyade viral solunum yolları infeksiyonları ile ilintilidir. Virüsler çocukların astım alevlenmelerinde %10-85, erişkinlerde %10-44 oranlarında izole edilmişlerdir. Çok sayıda virüs ailesi bundan sorumlu olabilir. Çocuklarda respiratuar sinsisyal virüs, erişkinlerde ise influenza A ve tüm yaş gruplarında rinovirüs infeksiyonları sık görülür. Çocuklarda viral infeksiyonlar ile astım alevlenmeleri arasındaki ilişki erişkinlerden daha fazladır.

Hava yolları epitel tabakası sadece basit bir fiziksel bariyer değildir. Epitel hücreleri pek çok fonksiyona ve önemli regülatör role sahiptir. Bunlardan bazıları hava yolu tonüsünün düzenlenmesi, endojen bronkodilatör maddelerin ve nötral endopeptidaz (NEP) üretimidir. Hava yollarının viral infeksiyonları epitel tabakasında hasarlanmaya yol açarak bu fonksiyonları olumsuz etkiler. Epitelyal hücre destrüksiyonunun şiddeti virüs tipine göre değişir. İnfluenza tipik olarak aşırı nekroza neden olur iken rinovirüsler yamalı hasarlanmalara yol açarlar.

Epitel tabakası harabiyeti ile NEP azalması sonucunda bronkospastik mediatörlerden substance P ve nörokinin A yıkımı azalır ve ayrıca mukozadaki C lifleri açığa çıkar. Bütün bunlara ek olarak viral infeksiyonlar M2 para sempatik reseptörlerin ve beta-2 reseptörlerin sayılarını ve duyarlılıklarını azaltır. Ayrıca eksperimental çalışmalar virüslerin epitelyum hücrelerinden nitrik oksit (NO) sentezi ve salınımında azalmaya neden olduğunu göstermiştir.

Epitel hücrelerinin viral infeksiyonları sitokinler ve kemokinlerin üretimi ile salınımlarında artışa neden olurlar. Ayrıca bu hücreler viral infeksiyonlar sonrasında antijen işleyen ve sunan hücreler gibi çalışabilirler. Epitel hücrelerin hasarlanması hem epitelyal permeabilite artışa hem de iritanların ve alerjenlerin kolay penetrasyonuna neden olur. Her iki olay, virüs infeksiyonları ile bronşiyal hiperreaktivite artışının nedeni olabilir.

Viral solunum yolu infeksiyonlarının astım üzerindeki bu çok sayıdaki olumsuz etkileri nedeniyle orta ve şiddetli astımlı hastalar her yıl influenza aşısı yaptırmalıdır. Teorik olarak astımlı hastalarda influenza aşısının enfekte atakların sayısı ve şiddetinde azalma sağladığı kabul edilir. Ancak çocuklarda ve erişkinlerde yıllık influenza aşısının yaptırılmasının atakları önlediği ve astım kontrolüne katkıda bulunduğunu gösterecek kadar yeterli veri yoktur.

Grip aşısı her yıl yapılması önerilen, inaktive bir aşıdır. Her yıl yaygın olan suşlar farklı olabileceği için aşının içerdiği antijenler de her yıl güncellenmektedir. Aşı üç farklı alt tip içerir; iki adet A virüsü ve bir adet B virüsü. İnfluenzaya bağlı komplikasyon riski yüksek olan gruplarda yani gribin etkisiyle ağırlaşacak kronik hastalığı olan duyarlı kişilere aşılama rutin olarak önerilmektedir. Astımlı hastalar bu grup içinde en öncelikli olanlar arasındadır.

Aşı için en uygun zaman ekim ayı başından kasım ayı ortasına kadardır. Ancak yüksek riskli kişiler eylül başında aşılanabileceği gibi aralık ayında da aşı uygulanabilir. İnaktive grip aşıları erişkin ve 3 yaş üstü çocuklarda emniyetlidir. Tedavisi zor astımlı olan hastalarda da uygulanabilir. Aşılanma esnasında başlıca sorgulanması gerekenler; immün yetmezlik olup olmadığı, daha önce yapılan aşılarla karşı alerjik reaksiyon gelişip gelişmediği ve özellikle yumurta alerjisinin olup olmadığıdır. Aşı, embriyonlu tavuk yumurtasında üretilen virüsten hazırlandığı için yumurta anafilaksisi olan bireylerde aşı kontrendikedir. İnfeksiyonu olan ateşli kişilerde ateş düşene kadar aşılama ertelenmelidir. Aşının gebelikte uygulanması kontrendike değildir. Ancak ilk üç aylık dönemin tamamlanması beklenmelidir.

Aşılama influenzaya bağlı mortaliteyi ve hastaneye yatırmayı gerektirecek oranda ağır komplikasyonları önemli oranda azaltmaktadır. Bu etkinlik kronik hastalığı olanlarda çok daha belirgindir. Grip hastalığı üzerine etkisi %50 ile %90 arasında değişmektedir. Aradaki büyük fark kişilerin antikör oluşturma yetenekleri ile ilişkilidir..

KAYNAKLAR

1. Kimpen JL. Viral infections and childhood asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:S108-S112.
2. Hudgel DV, Langston L, Senler JC, McIntosh K. Viral and bacterial infections in adults with chronic asthma. Am Rev Respir Dis 1979;120:393-7.
3. Eren ÖO, Güven GS, Akova M. Güncel bilgiler ışığında erişkinlerde aşılama. Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2006;13:86-92.
4. Openshaw PJM, O'Donnell DR. Asthma and the common cold: can viruses imitate worms? Thorax 1994;49:101-3.
5. Papi A, Message SD, Papadopoulos NG, et al. Respiratory viruses and asthma. European Respiratory Monograph 2003; 8:223-38.
6. Martin RJ. Infections and asthma. Clin Chest med 2006;27:87-98.
7. Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services; 2003.