

SÖZLÜ BİLDİRİLER

“BİRLEŞİK HAVA YOLU HASTALIĞI”

Oturum Başkanları

Metin ÖNERCİ, Mustafa YAMAN

Solunum yollarının anatomik, histolojik ve sitolojik yapıları

Nail YILMAZ

Risk faktörleri ve tetikleyicileri

Öznur ABADOĞLU

Risk faktörleri ve tetikleyicileri tedavi

Fusun KALPAKLIOĞLU

SOLUNUM YOLLARININ ANATOMİK, HİSTOLOJİK VE SİTOLOJİK YAPILARI

Nail YILMAZ

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Solunum sistemi anatomik olarak solunum yolları ve akciğerlerden oluşur.

Solunum yolları

- Burun (konkalar, mukoza)
- Farenks (naso, oro ve larengeal farenks)
- Larenks (kord vokaller, glottis ve epiglottis)
- Trakea
- Bronşlar
- Bronşiyoller
- Alveoller'den oluşur.

Solunum sistemi histolojisi

- a. Çok katlı yassı epitel (burun, ağız boşluğu, dil, farenks yüzeyi, epiglottis bir bölüm)
- b. Yalancı çok sıralı solunum epiteli (paranasal sinüsler, nasofarenks, epiglottis bir bölüm, trakea, bronşlar.)
- c. Bronşiyol ve alveoller

Solunum sistemi sitolojisi

- A.a.Çok katlı yassı epitel hücreleri (basal ve süperfisyal arası hücre formları)
- b.Solunum epiteli (silindrik, mukus ve basal hücreler)
- B.Benign değişimli hücreler(hiperplazik, metaplazik ve dejenere form hücreler)
- C.İnflamatuar hücreler (P.lökosit, eosinofil, lenfosit,mast hüc., eritrosit.)
- D.Makrofajlar
- E.Nonsellüler elemanlar

Yukarıdaki hücreler değişik solunum yolları patolojilerinde farklı oran ve değişimlerde karşımıza çıkarlar.

RİSK FAKTÖRLERİ VE TETİKLEYİCİLER

Öznur ABADOĞLU

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

GİRİŞ

Burun ve bronş mukozaları bazı benzerlikler göstermektedir ve astımlı hastaların çoğunda rinit astıma eşlik etmektedir. Bu durum "Tek havayolu hastalığı" yaklaşımının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Ancak rinitli hastaların hepsinde astım bulunmamaktadır ve rinit ve astım arasında bazı farklılıklar da gözlenmektedir.

Rinit ve astım arasındaki epidemiyolojik ilişki

Epidemiyolojik kanıtlar astım ve rinitin sıklıkla aynı hastada birlikte bulunduğunu göstermiştir. Rinitli hastaların %20-50'sinde astım da eşlik etmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda astımlı hastaların %80'inde rinit bulunduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmaların sonucunda rinitin astım için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmiştir (1). Kopenhag Allerji Çalışması'nda polen, hayvan epitelleri veya ev tozu akarlarına maruziyetle ilişkili astım ve rinit sıklığı araştırılmıştır. Polen allerjisi olan hastalar değerlendirildiğinde polen allerjik riniti olanların %41'inde polen allerjik astımın da bulunduğu ancak polenle ilişkili riniti olmayanlarda polenle ilişkili astım sıklığının %0.1 oranında bulunduğu belirlenmiştir. Allerjik rinitli hastalarda astım gelişme riskinin allerjik riniti olmayan hastalardan 300 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (2).

ALERJİK RİNİT ve ASTIMDA RİSK FAKTÖRLERİ VE TETİKLEYİCİLER

Alerjen maruziyeti

Aspirin ve allerjenlerin hem burun hem de bronş mukozasını etkileyerek rinit ve astım belirtilerini tetikledikleri bildirilmiştir. Pek çok inhalan allerjen astım ve rinit belirtilerine yol açmaktadır ancak epidemiyolojik çalışmalarda bazı farklılıklar gözlenmiştir. Astımın en önemli nedeni olarak allerjen maruziyetinin rol oynadığı kabul edilmektedir, iç ortam allerjenlerine karşı oluşmuş IgE duyarlılığının prevalansı ile astım sıklığı ve şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Alternaria ve böcek epitellerinin de astımla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Ancak epidemiyolojik çalışmalarda polen duyarlılığı ve astım arasında birliktelik bulunmamıştır. Aksine polen duyarlılığı her zaman rinite eşlik etmektedir (1) Mesleksel astıma yol açan allerjenler mesleksel rinite de yol açabilmektedirler. Yüksek molekül ağırlıklı ajanlar mesleksel rinite daha fazla yol açmaktadır.

Genetik

Yapılan ikiz çalışmalarında gösterilmiştir ki astım herediter bir hastalıktır. Bazı "Human leukocyte antigen (HLA)" genleri immün yanıtın genetik kontrolünden, kromozom 11, 12, 13 'te yer alan bazı genler ise proinflamatuvar sitokinlerin genetik kontrolünden sorumlu tutulmuşlardır (3). Genetik faktörlerin allerjik rinit gelişmesinde de rol oynadığı gösterilmiştir. Kromozom 12'de yer alan yakınlıktan sorumlu lokus hem astımda hem de rinitte tanımlanmıştır (4).

Bronş Aşırı Duyarlılığı ve Atopi

Aseptomatik nonspesifik havayolu aşırı duyarlılığı astım için bir risk faktörüdür. Allerjik rinitli pek çok hastada da özellikle polen mevsimi süresince hafif bir havayolu duyarlılığı oluşmaktadır (1).

Atopinin başlangıç yaşı astım ve rinit ya da tek başına rinit gelişiminde önemlidir. Altı yaşından önce kazanılmış atopi astım için bir risk faktörüken daha sonra kazanılmış atopi mevsimsel allerjik rinite yol açmaktadır (1).

İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği

Epidemiyolojik çalışmalar iç ve dış ortam hava kirliliğinin rinitle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (5). İç ve dış ortamdaki kirli gazlar aynı zamanda astım belirtilerini de tetiklemektedirler.

Solunum Yolu İnfeksiyonları

Astım gelişmesinde viral infeksiyonların patogenezdaki rolüne dair az sayıda kanıt olmasına rağmen astım ataklarını tetikledikleri bililmektedir (4).

Aspirin

Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar rinit ve astımı tetiklemektedirler (5).

KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. Allergy 2003;58:691-706.
2. Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, Fralund L, Dirksen A, Jørgensen T. Secular trends of allergic asthma in Danish adults: The Copenhagen Allergy Study. Respir Med 2001;95:258-64.
3. National Institutes of Health. Global strategy for asthma management and prevention. GINA Workshop report (Updated 2005). 28-48.
4. Barnes KC, Freidhoff LR, Nickel R, Chiu YF et al. Dense mapping of chromosome 12q13.12-q23.3 and linkage to asthma and atopy. J Allergy Clin Immunol 1999;104:485-91.
5. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khalitov N. The WHO Panel. Allergic rhinitis and its impact of asthma. ARIA. In collaboration with the World Health Organization. J Allergy Clin Immunol 2001;108 (5 Suppl):S153-170.

RİSK FAKTÖRLERİ VE TETİKLEYİCİLER TEDAVİ

A. Füsün KALPAKLIOĞLU

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı

Allerjik inflamasyonun tek bir hedef organla sınırlı kalmadığı, tüm solunum sistemini içine alan bir klinik tablo şeklinde seyretmektedir. Günümüzde rinit ve astım 'total havayolu inflamatuvar aşırı cevaplılık sendromu' olarak tanımlanmaktadır. Rinit ve astım klinik spektrumun iki ayrı ucunu göstermektedir. Epidemiyolojik veriler ışığında allerjik rinitli hastaların %35-60'ında aynı zamanda astım olduğu, astımlı hastaların %90'ından fazlasında üst solunum yollarına ait semptomlar bulunduğu bilinmektedir.

Önceleri astım rinit ilişkisinin ortak atopik background'a bağlı olduğu düşünülmüştür (Allerjik rinobronşit). Ancak daha sonra perennial rinitin atopiden bağımsız olarak -allerjik veya nonallerjik - astım için önemli bir risk faktör olduğu kabul edilmiştir. Rinitli olgularda astım gelişme riskinin riniti olmayanlardan 3 kat daha fazla olduğu bilinmektedir.

Astım ve rinit kronolojisi hala tartışmalıdır. Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar sonucu havayolu hastalığının öncelikle burunda başladığı, zamanla bir kısım hastada bronşlara ilerlediği öne sürülmektedir. Altı yaşından önce ortaya çıkan atopi astımın geç çocukluk döneminde devam edeceğini göstermesi açısından önemlidir. Daha sonra kazanılan atopi ise ağırlıklı olarak mevsimsel allerjik rinitle koreledir.

Astım rinit birlikteliği üst ve alt solunum yollarını tutan ortak immüнопатolojik mekanizmalarla açıklanmaktadır. Her şeyden önce bir iki hastalığın gelişiminde ortak bir genetik zemin olduğu, üst-alt havayolu hastalığının devamlılığını belirleyen özel genlerin varlığıyla açıklanmaya çalışılmıştır. Üst ve alt havayollarındaki morfolojik benzerlikler de bu devamlılığı destekler niteliktedir. Bunların yanı sıra hastalık semptomlarının alevlenmesine yol açan tetikleyiciler de genelde ortaktır. Çoğunlukla spesifik nazal veya bronşial allerjenlerle elde edilen veriler, burun ile bronşlar arasındaki bağlantının iki yönlü olduğunu ve bir sistemik çapraz etkilenmenin söz konusu olduğunu göstermiştir. Astım semptomları tanımlamayan rinitli hastaların bronş biyopsilerinde astımlı hastalardakine benzer değişiklikler saptandığı gibi, segmental bronşial allerjen provokasyonun

rinit semptomlarına yol açabildiği görülmüştür. Astım ve rinitli olgulardan alınan örneklerin patolojik incelemesinde her iki dokudaki inflamasyonun benzer oluşu da dikkat çekicidir. Bu benzerlik her iki sisteme yönelik ortak tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir. Rinit semptomlarının varlığı astımın kontrolü üzerinde olumsuz etki oluşturmakta ve rinitin antiinflamatuvar ajanlarla tedavi edilmesi astımın seyrini olumlu yönde etkilemektedir.

Nazal disfonksiyonun alt havayollarına olan etkisini açıklamaya yönelik bazı mekanizmalar ileri sürülmüştür.

1. Nöral nazo-bronşial refleks.
2. İnflamatuvar hücrelerin ve mediatörlerin postnazal akıntısı, bunların nazal mukozadan sistemik dolaşıma absorpsiyonu
3. Nazal obstrüksiyonun yol açtığı ağız solunumunun alınan havanın filtrasyon, nemlendirme ve ısıtılmasını (air-conditioning) azaltması.
4. İnflamatuvar sinyallerin esas olarak nazal bölgede ortaya çıktıktan sonra sistemik dolaşım yoluyla periferik kandaki PMNL'in upregülasyonu ve ardından öncelikli alanlarda inflamasyonun ortaya çıkması.

Tek havayolu hastalığında rinit tedavisinin astım üzerine de etkili olduğu gösterilmesine karşın, nazal semptomların erkenden tedavisinin rinitin astıma ilerlemesini önlediğine dair kesin kanıtlar yoktur. Bununla birlikte allerjik rinitli hastalar "allerjik marş"ın önüne geçmek amacıyla sekonder korunma için uygun bir popülasyon oluşturmaktadır.

Tedavideki altın anahtar her iki hastalıkta da ortak immünopatolojik mekanizmaları hedef alarak kronik allerjik inflamasyonun iyileştirilmesine çalışmaktadır. Rinit ve astım semptomlarının kontrol altına alınabilmesi için ortak yaklaşım allerjiden korunma, farmakolojik tedavi ve bazı seçilmiş vakalarda spesifik immünoterapidir (SIT).

Kanıtı dayalı ilk uzlaşma raporu ARIA'da üst ve alt hava yollarını hedef alan bir basamak tedavisi önerilmiştir. Buna göre semptomların şiddeti, tedaviye cevap ve hastanın semptomlarına yönelik tedavi seçimi gibi noktalar göz önüne alınarak basamak tedavisi yapılmaktadır.

ALERJENDEN KORUNMA

Allerjen ve zararlı ajanların buruna etkisi daha fazladır. Ancak allerjiden korunma rinitte daha fazla olmak üzere her iki hastalıkta da ilk başvuru olan tedavi yöntemidir.

FARMAKOTERAPİ

Rinit ve astımda burun ve bronş mukozası arasında birtakım farklılıklar bulunmasına karşın, benzerlikler daha fazladır. Yapısal olarak burunda vasküler yapılar daha yoğun olarak bulunurken, kontraktıl özellikleri nedeniyle astımda bulunan hava yolu düz kas hücrelerinin önemi daha ön plandadır. Bu nedenle üst havayollarında alfa-adrenerjiklerin vazokonstriktör etkileri görülürken, alt havayollarında beta-adrenerjiklerin bronkodilatatör etkileri olmaktadır.

İlaçlar lokal, oral veya parenteral yolla uygulanmaktadır. Hedef organa direkt ilaç uygulanmasının avantajları olmakla birlikte, bazen mahzurları da vardır. Kromonlar gibi bazı ilaçlar ise oral verildiklerinde emilemezler, dolayısıyla sadece lokal uygulandıklarında etkilidirler.

Topikal Tedavi

Rinitte en etkili antiinflamatuvar olan kortikosteroidlerin (KS) kullanılması nazal semptomları düzelttiği kadar, eozinofillerde azalmaya, bronş hiperreaktivitesinde kısmen düzelmeye ve solunum fonksiyon testlerinde (SFT) iyileşmeye yol açmaktadır. İntranazal yolla uygulanan KS'lerin intrapulmoner depozisyon ile etkili olduğu ortaya konmuştur. Gaz kromatografi- mass spektroskopiy ile lokal inhalasyon sonrası KS'lerin plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi ilaçların sistemik etkilerini desteklemektedir. Ancak intranazal KS'lerin alt havayollarındaki etkilerinin her zaman belirgin olmadığı, etkilerinin doz ve süre bağımlı olduğu bilinmektedir. Intrabronşial KS'lerin BHR(+) olan mevsimsel allerjik rinitli hastalarda semptomların yanı sıra eozinofilinin azaldığının gösterilmesi de sistemik antieozinofilik etkiyi işaret etmektedir.

Rinit tedavisi sadece astım şiddetini değil, aynı zamanda astıma bağlı acile başvuru ve hospitalizasyon sayısını da azaltmaktadır. Beş yıllık retrospektif çalışmada da yaklaşık 14 bin hastanın %7.4'ünde acil servise başvuru olmuş, ancak intranazal KS alanlarda RR 0.7 bulunurken, steroid miktarına göre riskin giderek azaldığı ortaya konmuştur. Antihistaminik kullanan grupta ise hospitalizasyon sayısında bir azalma gözlenmediği bildirilmiştir.

Ancak astım ve rinit yakınması olan hastalara lokal ilaç verilecekse hem oral hem nazal (bazen de oküler) inhalasyonun gerekmesi zaten kötü olan kompliansı daha da azaltmaktadır.

Oral Tedavi

Antihistaminikler

Oral yolla alınan ilaçlar uzun yıllar sadece rinit veya astım için kullanılmıştır. AR'te nazal provokasyon çalışmaları histamin ve sisteinil lökötienlerin proinflamatuvar mediatörler olduğunu ortaya koymuştur.

Oral H1-antihistaminikler allerjik rinit tedavisinde ilk basamak ilaçlar olmasına rağmen, astım tedavisinde pek önerilmemektedir. Önceleri çok yüksek, dolayısıyla güvenilir olmayan dozlarda astımda hafif etkilerinin olabileceği gösterilirken, sonraları yeni jenerasyon antihistaminiklerle yapılan çalışmalarda rinit tedavisinde kullanılan dozlarla mevsimsel astım semptomlarının yanı sıra, solunum fonksiyonlarında da iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir.

NF-kB aktivasyonu allerjik inflamasyonun başlamasında ve devamında kilit bir role sahiptir. KS'lerin antiinflamatuvar etkisinin birincil mekanizması olan NF-kB aktivasyonunun önlenmesi yeni jenerasyon H1-antihistaminiklerin de hedefi olmuştur. Bunların uzun süreli ve düzenli kullanımda H1- reseptörü üzerinden antiinflamatuvar etkileri olabileceği görülmektedir. Mevsimsel allerjik rinit semptomlarında daha kısa sürede düzelmeye görülürken, astım semptomlarındaki iyileşmenin de

nispeten uzun süreli olduğu bulunmuştur. Oral H1-antihistaminik ve dekonjestan kombinasyonu astım semptomlarında daha etkili bulunurken, aynı zamanda yaşam kalitesinde de belirgin iyileşme görülmüştür.

Antilökotrienler

Lökotrien reseptör antagonistleri hafif-orta astım ve mevsimsel allerjik rinit semptomlarını kontrol altına almada etkilidir. Beraberinde allerjik göz semptomlarının iyileşmesi, astım gibi diğer komorbid hastalıklarda da bu tedavi yönteminin additif klinik etkinliğini göstermektedir.

COMPACT çalışmasında AR'le birlikte astımı olan hastalara 12 hf. süreyle 800 mcg budesonide eklenen Montelukast'ın sabah PEF değerlerindeki artış üzerine steroid dozunu iki katına çıkarmaktan daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Sistemik Steroidler

Oral KS'lerin etkisi inhaler formlara göre daha fazla olmakla birlikte uzun süre kullanım sonrası yan etkilerinin sık olması bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır.

Anti-IgE Monoklonal Antikor

IgE'nin allerjik astım dışında nonallerjik astımda da etkili bir rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır. Allerjik reaksiyonun adımları incelendiğinde buna yönelik antagonizmanın ilk basamağı olan IgE antikorlarının yeni kullanıma giren klinik uygulamalarının etkili olduğu gösterilmiştir. Rekombinan IgG1 monoklonal antiIgE antikorları FC(R1'e bağlanan epitoptaki IgE'yi bağlayarak etki eder. Doğrudan hücre yüzeyine bağlanan IgE ile ilişkiye girip mast hücre ve bazofil degranülasyonuna yol açmadığından anafilaksiye neden olmaz.

Kompleman yolunu aktive etmeyen IgE-antiIgE kompleksleri aracılığıyla allerjik reaksiyonun erken ve geç faz cevabı baskılanır, balgam eozinofil sayısı azalır, bazofil ve mast hücre yüzeyindeki FC(R1 azalır, sonuçta ortamda bulunan inflamatuvar mediatörler azalır.

Bu grup ilaçlar tek hastalık durumunda (orta-ağır allerjik astım ve intermittan-persistan AR) etkili ve güvenilir sonuçlar vermekte birlikte, komorbid hastalık durumunda etkilerinin ne olduğu pek fazla bilinmemektedir. Dolaşımdaki bazofiller üzerindeki IgE reseptörlerinin down regülasyonu ve serbest IgE düzeylerinin düşürülmesi yoluyla etki etmektedirler. Öte yandan bronşial ve nazal dokulardaki eozinofilide ve T - B lenfositlerindeki azalma etki mekanizmasını aydınlatmada yararlı olmuştur. Anti-IgE'nin etkisi yalnızca IgE aracılı hipersensitivitenin baskılanması gibi basit bir açıklamayla kalmamakta, aynı zamanda allerjen spesifik Th üzerindeki immünomodulatuvar etkilerinin de olduğu ortadadır. Astım ataklarıyla gösterildiği gibi hastalığın kontrol altına alınması ve semptomların azalmasıyla birlikte, OOL düzelmesi antilökotrienlerin önemli etkileri arasındadır.

Spesifik İmmünoterapi (SIT)

IgE aracılı reaksiyonun multi-sistem hastalık olarak ele alınmaması nedeniyle SIT endikasyonlarının bazı uzlaşma raporlarında ayrı tutulması önceleri bazı karışıklıklara yol açmıştır. İmmünoterapi Th1-Th2 lenfositler arasındaki normal dengeyi koruyarak atopik fenotipi değiştiren tek yöntemdir. Daha da önemlisi bu etki SIT'nin sonlandırılmasından sonra da kalıcıdır ve yeni allerjen duyarlılıklarının gelişiminde de olası azalmaya neden olmaktadır.

PAT çalışmasında, klinik astımı olmayan orta ve ağır mevsimsel rinokonjunktivitli çocuklarda 3 yıl süreyle polenlerle yapılan SIT ile astım gelişiminin azaldığının gösterilmesi bu konuda ümit vaat etmektedir.

Birleşik havayolu hastalığı hakkındaki bilgilerimiz halen tam değildir. Tüm bu sonuçlar astım ve rinitin koordine tedavisinin hastalığın optimal kontrolünde etkili olduğunu göstermektedir. Yeni entegre tedavi stratejilerine yönelik araştırmalar bu konuda ufukumuzu daha çok açacaktır.