

ASTIM

(Asthma)

Gülfidan akmak*

zet

Astım, kronik hava yolu inflamasyonu, hava yolu aşırı duyarlılığı, diffüz ve reversibil hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalıktır. Sıklığı ülkeden ülkeye değişiklik gösterir. Ülkemizde genel toplumdaki sıklığı %5'in altındadır. Kişide var olan genetik yatkınlığa çevresel faktörlerin de katkısıyla ortaya çıkan bozulmuş immün regülasyon ve/veya dengesiz nöral kontrol ve/veya uyarılmış non-immünolojik non-nöral yol ile oluşan kronik inflamasyon bronş astımının patogenezi oluşturmaktadır. Tetiği çeken mekanizma hangisi olursa olsun diğerleri de olaya katılır ve birbirini bütünler. Oluşan değişiklikler hafif düzeyde kalıcı değilken kronikleştikçe kalıcı hale gelir ve bronş yapısı bozulur (remodelling=yeniden şekillenme). Tanı büyük oranda anamnez ve fizik muayene ile konur, destekleyici laboratuvar incelemelerden yararlanılır. İrritatif ksrk, hırıltılı-hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi ve nefes darlığı sık görülür ancak spesifik değildir. Etiyolojiye ve klinik ve solunum fonksiyon parametrelerine göre sınıflandırılabilir ve buna göre basamak tedavi programı uygulanır.

Anahtar kelimeler: Astım, astım patogenezi, solunum fonksiyon testi, PEF.

Summary

Asthma is characterized by chronic airway inflammation, extreme airway sensitivity and reversible as well as diffuse airway obstruction. Its incidence varies according to the regional variations. Its incidence is less than 5% in our country. Existing genetic profile and environmental factors lead to disrupted immune regulation and/or imbalanced neural control and/or induced non-immunogenic, non-neural pathway causing chronic inflammation in asthma bronchiale. Whichever event takes place first, causes the others to follow. All of the pathological findings are reversible at first, but then they cause remodelling in bronchi. Medical history and physical examination establish the diagnosis; laboratory tests are supportive in diagnosis. Irritative cough, wheezing, sense of pressure on the precordium and shortness of breath are frequently encountered but not disease specific. Asthma is categorized according to etiology, clinical signs and respiratory function tests and hence the treatment is initiated accordingly.

Key words: Asthma, pathogenesis of asthma, respiratory function test, PEF.

* Uz. Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gğs Hast. Kliniği

Tanım

Astım; mast hücreleri, eosinofiller ve T lenfositler başta olmak üzere değişik hücrelerin rol oynadığı hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır ⁽¹⁾. Duyarlı kimselerde hava yollarındaki bu inflamasyon, nöbetler şeklinde gelen öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissine neden olmaktadır ve yakınmalar özellikle gece ve sabaha karşı ortaya çıkmaktadır. Bu semptomlar diffüz hava yolu obstrüksiyonuna bağlıdır. Hava yolu obstrüksiyonu akciğerlerin değişik bölgelerinde değişik dereceldedir, reversibildir, spontan veya tedavi ile düzelebilir. Ayrıca hava yollarındaki bu kronik inflamasyon hava yollarının değişik uyarılara karşı duyarlılığının artmasına yani bronş hiperreaktivitesine neden olmaktadır. Özetle astım: ^(1,2)

- 1- Kronik hava yolu inflamasyonu
- 2- Bronş hiperreaktivitesi
- 3- Diffüz ve reversibil hava yolu obstrüksiyonu ile tanımlanır.

Epidemiyoloji

Ülkeden ülkeye, ülke içinde bölgeden bölgeye değişiklik gösterir. Avusturalya, Yeni Zelanda'da sıklık %10-25, Güneydoğu Asya ülkeleri, Kuzey Amerika Kızılderilileri ve Eskimolarda sıklık %1'den az, Avrupa ülkelerinde %5-10 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde çocukluk dönemi için son 1 yıl içindeki astım prevalansı %5-8, erişkinler için bu oran %5'in altındadır ^(1,2,3).

Büyük şehirlerde, deniz kenarında ve endüstri bölgelerinde yaşamak, düşük sosyoekonomik durum, özellikle bebeklikte evde sigara dumanına maruz kalmak, kişisel ve/veya ailesel atopi öyküsü majör risk faktörleridir ^(3,4).

Patogenez

Kişide var olan genetik yatkınlığa çevresel faktörlerin de katkısıyla ortaya çıkan bozulmuş immün regülasyon ve/veya dengesiz nöral kontrol ve/veya uyarılmış non-immünolojik non-nöral yol ile oluşan kronik inflamasyon bronş astımının patogenezini oluşturmaktadır.

Genetik yatkınlık: Astım için en önemli predispozan etkidir. Ebeveynlerden birinde astım veya atopi bulunması halinde doğacak çocuğun astımlı olma riski %30-50, her iki ebeveynde varsa risk %50-70 arasındadır. Genetik yatkınlıkta multifaktoriyel poligenik kontrol söz konusudur. Bronş astımında saptanan pek çok genetik şifre vardır. Beta adrenerjik reseptörlerin ve steroid reseptörlerinin kodlandığı genlerin yer aldığı bölge ve interlökin-4 (IL-4), IL-5, IL-6, IL-9, IL-12, IL-13, granülosit makrofaj koloni stimülan faktörü (GM-CSF) kodlayan genlerin yer aldığı bölge olan 5.kromozomun q31-q33 bölgesinde pekçok anomali atopik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Yine 6., 11., 12. ve 14. kromozom atopi ve astımlıların genetiğinde sorumlu tutulan kromozomlardır ^(2,5).

Çevresel etkenler: İn hale edilen allerjenler (aeroallerjenler), besinsel allerjenler, viral, bakteriyel, fungal respiratuvar enfeksiyonlar, sigara, hava kirliliği, mesleki maruziyet, egzersiz, soğuk hava, ilaçlar gibi çevresel etkenler hastalığın ortaya çıkmasında primer rol oynayabilir ya da bu faktörlerle karşılaşan kimselerde sensitizasyonu kolaylaştırabilen yardımcı faktörlerdir veya hava yolu inflamasyonu gelişmiş kimselerde atakları tetikleyen faktörlerdir ^(2,5).

Bu faktörlerle immunglobülin E (Ig E) artar, epitel hasarı ve permeabilite artışı meydana gelir, böylece allerjen epitelden derinlere daha kolay geçebilir. Bunun sonucunda bronşiyal inflamasyon oluşur veya tetiklenir ^(2,5).

İmmun cevabın regülasyonu: Hava yollarına giren allerjen dendritik hücreler veya solunum epitel hücresi tarafından tutulur ve antijenik yapısı işlenerek hücre yüzeyinde MHC Klas II molekülleri ile ve IL-1 salgılayarak CD4(+) T lenfositlerine sunulur. CD4(+) T lenfositlerinde bulunan CD3/TCR kompleksi ile bunlar tanınır ve bu arada IL-2 salınımı olur. Ortamdaki sitokin yoğunluğu T lenfositlerin çoğalırken T helper 2 (Th₂) yönünde çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar. Th₁ hücrel toksisite, Th₂ Ig E sentezinin idaresinden sorumludur (2,5).

Th₂'ler IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 salgılayarak Ig E sentezini arttırır. Th₁'ler IFN-γ ile olayı baskılamaya çalışır. IL-5 eosinofillerin diferansiasyonu ve matürasyonunda, IL-6 eosinofil ve mast hücrelerinin aktivasyonunda önemlidir. IL-4 ve IL-13 B lenfositinden Ig E oluşumunu aktive eder. Normalde Ig E plazma konsantrasyonları düşüktür ancak antijenle immunizasyonu ile 3-12 kat artar. Yarı ömrü 2-25 gün olduğundan antijen temasından kısa süre sonra da azalır. Fc reseptörü taşıyan tüm hücrelerde sensitizasyon evresinden sonra da bağlı bulunabilir. Bu tip hücrelerde iki tip hücre reseptörü ayırdedilir. Fc εRI (yüksek afiniteli Ig E reseptörü) ve Fc εRII (düşük afiniteli Ig E reseptörü) veya CD₂₃ reseptörü. Fc εRI mast hücreleri ve bazofillerde esas olarak vardır. Son çalışmalarda epitel hücreleri ve eosinofillerde de olduğu saptanmıştır. Fc εRII'nin iki alt grubu vardır: Fc εRIIa sadece B lenfositlerde, Fc εRIIb T lenfosit, makrofaj, trombosit, eosinofil, endotel ve epitel hücresinde bulunur. Normalde T lenfositlerde Fc εRII reseptörü bulunmaz. Sitokin tedavisi, viral veya allerjenle aktivasyon sonucu belirir (2,5).

Kortikosteroidler B lenfositlerde Fc εRII ekspresyonunu azaltırlar., sodyum kromoglikat makrofaj, eosinofil ve trombositte bağlı Ig E aktivasyonunu engeller. Allerjen, sensitize olmuş organizmaya ikinci kere girdiğinde özellikle mast hücrelerinin Fc εRI; alveoler makrofajların , lenfositlerin, eosinofillerin üzerinde bulunan Fc εRII reseptörlerine bağlanmış olarak bulunan en az iki Ig E'nin Fab bölümü birleşerek immün kompleks oluşturur. Bunu takiben hücre yüzeyinde bulunan reseptöre bağımlı kalsiyum kanaldan içeri girer, kalmodülin ile birleşerek daha önceden hücre içinde yapılmış hazır mediyatörlerin (histamin, bradikinin, serotonin vb.) salınımına neden olur. Aynı zamanda eosinofilik ve nötrofilik kemotaktik faktörler de salınır. Salınan mediyatörlerin etkisi ile epitel daha da geçirgen bir hal alır, düz kaslarda kasılma, mukus sekresyonunda artış, damar geçirgenliğinde artış ve ödeme neden olur (2,5).

Mast hücresi veya benzeri hücrelerin duvarında bulunan fosfatidil serin'den fosfatidil etanolamin oluşur, fosfatidil etanolamin'den metil transferaz I ve II enzimi aracılığı ile fosfatidil kolin, bundan da fosfalipaz A₂ enziminin etkisi ile araşidonik asit oluşur. Bu aşamada eğer lipooksijenaz enzimi araşidonik aside etki ederse lökotrienler (LT B₄, LT C₄, LT E₄, LT D₄) eğer siklooksijenaz enzimi araşidonik aside etki ederse prostaglandinler (PG D₂, PG E₂, PG F₂, PG I₂, Tromboksan A₂ ve PAF) oluşur. Tüm bunların etkisi ile mukoza ve submukoza inflamasyonu, ödem, mukus hipersekresyonu gelişir ve diğer bütün inflamatuvar hücreler olay yerinde toplanır (2,5).

Eosinofiller astımda değişik uyarılarla aktive olup salgıladıkları çeşitli mediyatörlerle kronik inflamasyonun gelişmesinde en önemli hücrelerdir. Eosinofil granül metaboliti olan majör basic protein (MBP), eosinofilik katyonik protein (ECP), eosinofil kaynaklı nöropeptid (EDN) hücrelerde sitoliz, doku yıkımı, degranülasyon oluşturur, sentezledikleri lipid mediyatörler, sitokinler ve nöropeptidler inflamasyonu ve kronikleşmeyi arttırır (2,5).

Astımda kompleman klasik ve alternatif yoldan aktiflenir, oluşan C3a ve C5a'da inflamasyonu arttırıcı rol oynar (2,5).

Mukoza ve submukozada bulunan makrofajlar aktive olduklarında makrofaj kaynaklı büyüme ve değişim faktörleri salgırlar bunlar da fibroblastlarda kollajen yapımını hızlandırır, kollajen bazal membranlarda birikir ve onu kalınlaştırır (2,5).

Astımda bazı adezyon moleküllerinin endotel, epitel, lökosit yüzeylerinde artmış ekspresyonları saptanmıştır. Bunlardan en iyi bilineni epitel, endotel ve T lenfositlerinde ICAM-1 artışıdır. Bu lümen eozinofil geçişini başlatır, inflamasyonu artırır. Ayrıca endotelde artmış E-selektin, VLA-1, VLA-4 ekspresyonları da bildirilmiştir (2,5).

Astım patogeneğinde bronş mukoza epitelinin ayrı bir önemi vardır. Birincil mi yoksa sonradan oluşan olaylarla mı ilgili olduğu bilinmemektedir. Ancak epitel yapısal değişiklikler gösterip salgıladığı mediyatör, sitokinler ve barındırdığı reseptörlerle immüno-inflamatuvar bir rol oynamaktadır (2,5).

Nöral mekanizmalar: Nöral mekanizmaların dengeli çalışmasının bozulması bronş hiperreaktivitesine neden olur. Astımda artmış bir eksitator nöral geçiş ve azalmış bir inhibitör nöral transmisyon söz konusudur.

Asetil kolin (Ach)	
Substans P (SP)	Kolinerjik ve nonkolinerjik
Nörokinin B (NK-B)	eksitator nöral Nörokinin A
Nörokinin K (NK-K)	(NK-A) sistemi oluştururlar
Kalsitonin gen bağımlı peptid (CGRP)	
Norepinefrin	
Epinefrin	İnhibitör adrenerjik ve
Vazoaktif intestinal peptid (VIP)	nonadrenerjik
Peptihistidin metiyonin (PHM)	nörotransmitterlerdir
Nitrik oksit (NO)	

Aynı sinirde inhibitör ve eksitator nörotransmitterler birlikte yer almalarına rağmen çeşitli uyarılarla ve dengesiz nöral kontrolde farklı salınımlar artmaktadır (2,5).

1-Adrenerjik regülasyon

Adrenerjik kontrol noradrenalin salgılayan sempatik sinirler, adrenalin salgılayan böbrek üstü bezi ile sağlanır. Zengin sinir ağının aksine sempatik inervasyon çok kısıtlıdır. Adrenerjik lifler submukozal bezleri, bronşiyal ve pulmoner damarları, hava yolu ganglionlarını inerve eder. Hava yolu düz kaslarının ve alveollerinin direkt sempatik inervasyonu yok ya da çok azdır. Bronkomotor tonus daha önemli bir şekilde dolaşımda bulunan adrenalinden etkilenmektedir. Hava yolunun adrenerjik kontrolü beta reseptörler yolu ile bronkodilatasyon, artmış mukosiliyer aktivasyon şeklindedir. Allerjik bronşiyal astımda ve atopiklerde çeşitli derecelerde beta adrenerjik cevap bozukluğu bildirilmiştir (2,3,4,5).

2-Kolinerjik regülasyon

Bronş epitelinde yer alan iritan reseptörler veya sinir liflerinin uyarımı ile doğan impulsların merkezi sinir sistemine (Nükleus ambiguus veya vagusun dorsal motor nükleusuna) gönderilmesi ve buradan efferent motor uyarının hava yolu duvarındaki periferik ganglionlara ve post sinaptik

duvar içi gangliona aktarılıp post sinaptik nöronlardan asetil kolin salınımına bağlı olayları içerir (2,5).

Başka bir refleks yol da vardır; C lifleri uyarıyı doğrudan akson refleksi ile post sinaptik gangliona aktarır asetil kolin salınımına neden olur. Asetil kolin düz kastaki M₃ muskarinik reseptörlerini uyarıp bronkokonstrüksiyon oluşturur. Bu arada asetil kolinin etkileri diğer nöral ve nonnöral sistemlerce inhibe veya potansiyalize edilmeye çalışılır (2,5).

3-Nonadrenergik Nonkolinerjik (NANC) regülasyon

Bu mekanizmada yer alan nöropeptidler sempatik ve parasempatik solunumsal yol sinirlerinde bulunurlar. Çok çeşitli etkileri vardır. Genelleştirilirse:

- Bronkomotor tonus üzerine
- Hava yolu sekresyonu üzerine
- Bronşiyal dolaşım üzerine
- İnflamatuvar hücelere hem inhibitör hem de eksitator etkileri vardır.

İnhibitör NANC regülasyon Ø, Başlıca nörotransmitterleri VIP ve NO'dur. İnhibitör NANC sistemin solunum düz kasında gevşetici rolü vardır (2,5).

VIP: Postganglionik sinirlerden Ach salınımını ve kolinerjik sinir stimülasyonuna bağlı düz kas kasılmasını inhibe edebilir. Kendi reseptörlerine bağlanması adenil siklazı aktive ederek cAMP yapımını arttırıp beta agonisti gibi davranır. Bu reseptörler büyük hava yollarında, solunum yolu epitelinde ve submukozal glandlarda yer alır. Sonuçta salınımı ile düz kas gevşemesi, mukus sekresyonunda artma, pulmoner damarlarda genişleme olur. Kronik bronşiyal astımı olanlarda VIP taşıyıcı sinirlerin yok olduğu gözlenmiş, bunun nedeni mast hücre ve diğer hücrelerden salınan triptazla VIP'in degrade olmasına bağlanmıştır. VIP dışında benzer etkileri olan peptid histidin izölösün (PHT), peptid histidin valin (HV), helodermin, pituiter adenil siklazı aktive eden peptid gibi maddeler de diğer inhibitör nörokininler olarak sıralanabilir (2,5).

NO: NANC inhibitör nöronlarda yapılabildiği gibi makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri, fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotel ve epitel hücrelerinde de yapılır. Nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi aracılığı ile sentezlenir. NOS'un 2 izoformu bulunmaktadır. Birincisi cNOS (constitutive NOS) hücrelerde yapısal olarak bazal düzeyde bulunur. Guanil siklazı aktive ederek bronş ve damar düz kas relaksasyonunu sağlamak gibi bazı fizyolojik olayları regüle eder ve kortikosteroidlerden etkilenmez. İkinci izoformu iNOS (inducible NOS) TNF α , IFN γ , IL-1, endotoksin gibi bazı uyarılardan sonra yapıp aktivasyon kazanır, kortikosteroidlerle iNOS'a bağlı NO yapımı azalabilir (2,5).

Astımlı hastalarda inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan sitokinler ile iNOS transkripsiyonu olur ve buna bağlı NO yüksek konsantrasyonda sentezlenir bu da cNOS'un inhibisyonuna ve guanil siklazın desensitizasyonuna neden olup bronkodilatator yanıtı ortadan kaldırır (2,5).

Eksitator NANC regülasyon Ø Nörotransmitterleri substans P, nörokinin A ve B'dir. Substans P ve nörokinin A düz kas kontraksiyonuna, solunum yolu sekresyonunda artışa, mukosilyer klirenste artışa, vasküler permeabiliteyi arttırarak ödem oluşmasına neden olur (2,5).

Substans P epitelden epitel kaynaklı relaksasyon faktörü ve PG E₂'nin salınımını arttırır. Astımda epitel fonksiyonu bozulmuştur ve salınan nötral endopeptidaz (NEP) taşıkininlerin degradasyonuna neden olur. Substans P mast hücresinin degranülasyonuna neden olur, eosinofilleri de degranüle eder, makrofaj ve monositlerden inflamatuvar sitokinlerin (IL-6 gibi) salınımına ve nötrofillerin kemotaksisine yol açar (2,5).

Astımda tüm bu mekanizmalar birbiriyle içiçe çalışır. Mediyatör salan hücrelerden salınan histamin, serotonin, bradikinin, lökotrien ve prostaglandinler mukoza örtüsünün tahrip olduğu yerlerdeki C liflerini uyararak akson refleksini başlatabilir. Gerek akson refleksinin uyarılması ile ve gerekse de NANC eksitator sinir uçlarından salınan nörokininlerle uyarılan bronş düz kası kasılarak mukus salgısı artar, perivasküler ve peribronşiyal ödem ortaya çıkar (2,5).

Mast hücreleri de immunolojik ve nonimmunolojik faktörlerle uyarılır. İnflamatuvar hücrelerin yani alveoler makrofajlar, mast hücreleri ve eosinofillerin salgıladığı histamin, bradikinin, prostaglandinler ve ayrıca da SP, NK-A ve NK-B gibi nörotransmitterler mast hücresini aktive ederek daha fazla mediyatör salınımına sebep olurlar (2,5).

Non-immunolojik non-nöral mekanizmalar: Tüm bu anlatılan mekanizmalar dışında mast hücrelerinin güneş ışığı, çeşitli gazlar ve egzersiz gibi uyarılarla direkt olarak uyarılabilir ve hazır bulundurduğu mediyatörlerini salabilir.

Özetle; genetik ve çevresel etkenlerle duyarlı hale gelmiş kişilerde bronşiyollerde inflamasyon, hiperreaktivite, bronş düz kasında kontraksiyon, hipertrofi, hiperplazi, mukus hipersekresyonu oluşur. Bundan immunolojik, nöral, non-nöral ve non-immunolojik mekanizmalar sorumlu olabilmektedir. Tetiği çeken mekanizma hangisi olursa olsun diğerleri de olaya katılır ve birbirini bütünler. Oluşan değişiklikler hafif düzeyde kalıcı değilken kronikleştikçe kalıcı hale gelir ve bronş yapısı bozulur (remodelling=yeniden şekillenme). Özellikle mast hücreleri, eosinofiller ve makrofajlar tarafından oluşturulan bu değişiklikler;

1. Epitel hasarı ve dökülmesi
2. Vazodilatasyon
3. Ödem
4. Bronkokonstrüksiyon
5. Mukus hipersekresyonu ve submukozal salgı bezlerinde hipertrofi
6. Revaskülarizasyon
7. Subepitelyal fibrozis
8. Düz kas hipertrofisi olarak sıralanabilir (2,5).

Tanı

Astımda tanı büyük oranda anamnez ile koyulup fizik muayene ve bazı testlerle desteklenir. Anamnezde başvuru semptomları, semptomların periyodik olma özelliği, semptomlara neden olan ve provoke eden faktörleri anlamak ve açmak gerekir. Astım semptomlarının özellikleri: (6)

1. Tekrarlayıcıdır, genellikle gece ve/veya sabaha karşı ortaya çıkar.
2. Nöbetler halinde gelir.
3. Kendiliğinden ya da ilaçlarla hafifler veya kaybolur.
4. Şikayetin olmadığı dönemler vardır.
5. Allerjenler, iritanlar, egzersiz, viral enfeksiyonlar, ilaçlar, emosyonel faktörler vs. ile provoke olabilir.
6. Mevsimsel değişiklik gösterebilir.

Astım tanısı için sorulması gereken sorular:

1. Hastanın göğsünde zaman zaman hırıltı, hışıltı veya ısıklık sesi duyuluyor mu?

2. Geceleri ve/veya sabah uyanınca ortaya çıkan inatçı öksürük var mı?
3. Öksürük ve/veya solunum zorluğu nedeniyle uykudan uyanmak zorunda kalıyor mu?
4. Fizik aktivite sırasında veya sonrasında öksürme veya göğsünden hırıltı, hışıltı sesi geliyor mu?
5. Semptomların belirli bir etken ve mevsimle ilişkisi var mı?
6. Sigara dumanı, parfüm, boya ve diğer koku veya tozlarla karşılaşınca göğüste hırıltı-hışıltı, sıkışma veya öksürük oluyor mu?
7. Soğuk algınlığı kolayca göğüse iniyor mu? İyileşmesi 3 haftadan uzun sürüyor mu?
8. Semptomlar ortaya çıktığında bir ilaç kullanıyor mu? Hangi sıklıkta? İlaçtan sonra şikayetleri hafifliyor mu?
9. Zaman zaman gelen nefes darlığı atakları oluyor mu?

Astımda tanı koydurucu anamnestik kriterler:

1. Hastalar genellikle gençtir ve kadınlarda daha sık rastlanır.
2. Hastaların büyük bir kısmı eksojen bir faktör tanımlar, bir kısmı ise semptomların viral enfeksiyon sonrası başladığını ifade eder.
3. Allerjik rinit ve/veya sinüzit beraberliği sıktır.
4. Bazı hastalarda epilepside olduğu gibi aura dönemi tanımlanabilir.
5. Ataklar arasında hastalar sağlıklıdır.
6. Hastaların büyük bir kısmında kişisel ve/veya ailesel atopi vardır.

Semptomlar

İrritatif öksürük, hırıltılı-hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi ve nefes darlığıdır (3,6).

Astımlı hastalarda nefes darlığının sebebi tam aydınlatılamamıştır. Bir görüşe göre yeterli ventilasyonu sağlamak için harcanan efor nedeniyle olmaktadır, diğer bir görüşe göre hava yolu obstrüksiyonunun sonucudur. Ancak çalışmalarda hava yolu direnci ile nefes darlığı arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur (3,6).

Öksürük iritatif niteliktedir, non-produktiftir. Özellikle çocuklarda astımın tek bulgusu olabilmektedir. Herhangi bir hastalık nedeni olduğu gösterilememiş, inatçı-irritatif nitelikte, 3 haftadan uzun süren öksürük olduğunda mutlaka bronş hiperreaktivitesi araştırılmalıdır. Öksürüğün nedeni irritan reseptörlerin uyarılmış olması ve hava yollarındaki obstrüksiyondur (3,6).

Göğüste sıkışma hissi hava yolu obstrüksiyonuna ve daha büyük olasılıkla da vagal irritan reseptörlerin aktivitelerindeki artışa bağlıdır. Nefes darlığı ve wheezing ile beraber veya tek başına görülebilir (3,6).

Hırıltılı-hışıltılı solunum daralmış küçük hava yollarındaki hava akımının neden olduğu titreşimler sonucu oluşur. Olması şart değildir ve olduğunda da tanı koydurucu değildir. Wheezing polifoniktir (yani hem inspirasyonda hem de ekspirasyonda duyulabilir), ancak asıl ekspirasyonda iyi duyulur. İstirahatte pek duyulmazken egzersizde veya zorlu ekspirasyonda daha iyi duyulur (3,6).

Fizik muayene

İntermittan ve hafif olgularda fizik muayene normal olup olgular ağırlaşır kronikleştikçe bulgular artar. Yani bulgular hastalığın ağırlığı ve buna göre oluşan fizyopatolojik değişikliklerle ilgilidir ⁽³⁾.

Solunum sayısı artmıştır, uzaktan duyulan hışıltılı solunum vardır, taşikardi olabilir, ağır krizlerde pulsus paradoksus, interkostal-supraklavikuler çekilmeler görülür, toraks kafesinin solunuma katılımı yüzeyseldir. Hipoksik olgularda siyanoz vardır. Palpasyonda vibrasyon torasik yaygın olarak azalmıştır, sonorite artmıştır. Oskültasyonda toraks kafesinin hem önü hem de arkası dinlenmelidir. Ekspiryum uzamış, ekspiratuvar bazen de hem ekspiratuvar hem de inspiratuvar wheezing duyulur ⁽³⁾.

Ağır atak sırasında sessiz akciğer, siyanoz, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal ve supraklavikuler çekilmeler görülür ⁽³⁾.

Laboratuvar

Tanıda en önemli yeri tutan anamnezden sonra hasta muayene edilip destekleyici laboratuvar incelemeleri yapılabilir. Bunlar;

1. Spirometre
2. Peak ekspiratuvar flow (PEF) ölçümü
3. Erken reversibilite
4. Geç reversibilite
5. PEF değişkenliği
6. Basit egzersiz testi
7. Non-spesifik bronş provokasyon testi
8. P-A akciğer grafisi
9. Eosinofil sayımı
10. Balgam incelemesi
11. Deri testleri
12. Total ve spesifik Ig E ölçümü

1. Spirometre: Astım düşündüğümüz hastalarda eğer P-A akciğer grafisi normal ise ilk yapılacak değerlendirmedir. Astımın ağırlığını saptamada çok önemlidir, ucuz ancak hasta uyumunun gerekli olduğu bir testtir. Spirometre ile hastalığın ağırlığı, tedavinin yararlılığı ve takibi yapılabilir. Zorlu vital kapasite (Force vital capacity (FVC)), zorlu ekspiratuvar volüm 1. saniye (force expiratory volum in 1 second (FEV₁)), FEV₁/FVC, zorlu ekspiratuvar akım %25-75 (force expiratory flow %25-75 (FEF₂₅₋₇₅)), FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅ değerleri ölçülür. Astımda bu değerlerde azalma saptanır ⁽⁷⁾.

2. PEF ölçümü: PEFmetre denilen çok ucuz, kolay taşınabilir bir alet ile yapılır. Spirometre yapılamadığı durumlarda, sağlık ocakları, dispanser ve muayenahanelerde tanı ve izlem için kullanılabilir. Her PEFmetrenin hastanın yaş, boy ve cinsiyetine göre beklenen değerleri vardır ancak önemli olan hastanın en iyi PEF değerinin saptanmasıdır. Bunu saptamak için, hasta bronkodilatör tedavi alırken, 2-3 hafta boyunca her gün öğleden sonra en az bir kez PEF değerini kaydeder, bu değerlerde beklenen değer %80'ine ulaşması gerekmektedir. Eğer ulaşmıyorsa 15 gün oral steroid kürü uygulanır (30-40 mg prednisolon ve eşdeğeri). Bu tedavi sonrası ve yakınmalarının olmadığı bir dönemde yapılan PEF ölçümüyle saptanan değer o hastanın en iyi PEF değeridir. Arada saptanan çok yüksek değerler PEFmetre içine öksürmekle

oluşabileceğinden dikkate alınmamalıdır. Ayrıca çocuklarda PEF değişkenliğini saptamak için büyüme-gelişme nedeniyle 6 ayda bir belirleme yapılmalıdır ⁽⁷⁾.

3. Erken reversibilite: Orta dereceli obstrüksiyonu olanlarda tanı için kullanılabilir. Hafif olgularda obstrüksiyon az olduğundan, ağır olgularda da bronş duvarındaki yapısal bozukluklar nedeni ile reversibilite görülmeyebilir.

Test için önce basit bir spirometrik değer alınır, orta dereceli obstrüksiyon varsa hastaya kısa etkili β_2 agonist ($200\mu\text{g}=2$ puf salbutamol veya $500\mu\text{g}=2$ puf terbutalin) inhale ettirilir. 15-20 dk sonra tekrar spirometre yapılır. Eğer FEV₁ ve/veya FVC'de bazal değere göre %15, beklenen değere göre en az %12'lik veya 200 ml artış, PEF'de ise %15'lik artış pozitif kabul edilir ^(6,7).

4. Geç reversibilite: Ağır ve kronik olgularda erken reversibilite pozitif olmayabilir ancak astım şüphesi devam ediyorsa bu hastalara geç reversibilite uygulanabilir. Bunun için hastaya spirometre yapıp ağır obstrüksiyon saptayınca ya iki hafta sistemik steroid ya da altı hafta inhale steroid tedavisi verilir. Sonrasında yapılan spirometrede FEV₁ ve FVC öncekine göre %15, PEF %20 artış gösteriyorsa test pozitifdir ^(6,7).

5. PEF değişkenliği: PEFmetre ile hasta evde kendi ölçüm yapabilir. Sabah uykudan uyanır uyanmaz alınan üç PEF değerinin en iyisini hasta kaydeder, 12 saat sonra PEF ölçümünü tekrarlar, alınan üç PEF değerinin yine en iyisini kaydeder. Böylece akşam ve sabah PEF değerlerini elde etmiş olur. En yüksek ve en düşük PEF değerleri arasındaki farkın oranı %20'nin üstünde ise astım lehinedir. Yani; ^(6,7)

$$\text{PEF değişkenliği} = \frac{\text{En yüksek PEF değeri} - \text{En düşük PEF değeri}}{1/2 \times (\text{En yüksek PEF değeri} + \text{En düşük PEF değeri})} \times 100$$

6. Basit egzersiz testi: Öncesinde spirometri yapılır, 6 dk yürüme ya da benzeri başka bir egzersiz yapıp spirometre tekrarlanır. FEV₁ veya PEF'te %15'ten fazla düşme astım tanısı için anlamlıdır. Daha çok çocuklarda uygulanır ^(6,7).

7. Non-spesifik bronş provokasyon testi: Tanı koymak için rutin yapılmamalı ve belli merkezlerde yapılmalıdır. Spirometre normalse, PEF takibi yapılamıyorsa, anamnez kuşkulu ise yapılabilir. Metakolin veya histamin kullanılır. Çok düşük konsantrasyonlarda hazırlanan metakolin veya histamin solüsyonları dozimetre cihazı ile bir protokole uygun olarak giderek artan dozlarda inhale ettirilir. Her konsantrasyondaki inhalasyondan sonra 3 dk beklenip spirometre tekrarlanır. FEV₁'de %20 ve daha fazla düşme oluşturan doz provokatif doz 20 (PD₂₀) veya provokatif konsantrasyon 20 (PC₂₀) olarak kabul edilir. Bu doz normal insanlarda 10 mg/ml'nin üzerinde iken astımlıların %95'inde 8 mg/ml'nin altındadır. Astım için spesifik bir test değildir. Allerjik rinit, kalp yetersizliği, mitral darlık, KOAH ve sigara içicilerinde de müspet olabilir ^(6,7).

8. P-A akciğer grafisi: İlk muayenede diğer hastalıkları dışlamak için çekilmelidir rutin takiplerde gerekmez. Genellikle normaldir, ataklar esnasında hiperinflasyon bulguları görülebilir ⁽⁶⁾.

9. Eosinofil sayımı: Eosinofili periferik kandaki lökositlerin %10'dan fazlasının eosinofillerden oluşması ya da 1 mm³'de 300'den fazla eosinofil olmasıdır. Balgam ve/veya nasal sekresyon yaymasında da eosinofil sayımı yapılabilir. Bunlar astım tanısı için destekleyici bulgulardır ⁽⁶⁾.

10. Balgam incelemesi: Astımda güçlükle çıkarılabilen, beyaz, yapışkan, inci tanesi gibi bir balgam söz konusudur. O kadar koyudur ki bronşiyollerin şeklini almış sert parçalar şeklinde

olabilir (Dittrich tıkaçları). Bunlar bazen helezon tarzında kendi üzerine kıvrılmış olabilirler (Curschman spiralleri). Balgamda en sık rastlanan bulgu eosinofilidir. Eosinofiller aktiflenince hem sitotoksik etkileri artar hem de morfolojileri değişip hipodens görünüm alırlar. Astımlı hastalarda bu bozuk morfolojiye sahip eosinofil oranı %65'i bulur, normal insanlarda ise bu oran ancak %10'dur. Ayrıca balgamda eosinofillerin sitoplazmik cisimciklerinde bulunan fosfolipaz enziminin in vivo ve in vitro ortamda kristalleşmesi ile oluşan Charcot-Leyden kristalleri ile epitel döküntülerinin oluşturduğu Creola cisimcikleri de görülebilir (3,6).

11. Deri testleri: Tip 1 hipersensitivite reaksiyonunu göstermeye yöneliktir. Normal kimselerde de %5-12 oranında pozitif bulunabilir. Amaç hastada belli allerjenlere karşı oluşmuş antikor olup olmadığını saptamaktır. Ama sonuç anamnez ile uyumlu ise anlamlıdır. Genellikle 10-35 adet standart antijen, negatif kontrol olarak serum fizyolojik ve pozitif kontrol olarak da histamin kullanılır. En çok prick yöntemi ile ön kol iç yüzüne yapılır. Test öncesinde 2-3 gün sodyum kromoglikat, antihistaminikler alınmamalıdır (3,6).

12. Ig E: Normal yetişkinlerde kan değeri 0.01-0.9 mg/dl'dir. Allerjene karşı oluşan Ig E koruyucu değil duyarlı kılıcıdır. Total düzeyi açısından atopiklerle non-atopikler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Total Ig E'den ziyade spesifik Ig E daha duyarlıdır. Deri testinin uygulanmadığı durumlarda, ağır atopik dermatit, ürtiker, dermografizm olgularında kullanılabilir (3,6).

Ayırıcı Tanı

Akut bronşit ve bronşiyolitler

Kronik sinüzit, gastroözefageal reflü (GÖR), anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin kullanımına bağlı oluşan öksürükler

Lokal hava yolu obstrüksiyonu

KOAH, bronşektazi, kistik fibroz, obliteratif bronşiyolit, reaktif hava yolu disfonksiyon sendromu (3,6).

Sınıflandırma

I. Etiyolojik faktörlere göre sınıflandırma

1. Ekstresek (allerjik) astım: Genellikle erken yaşlarda başlar. Hastalarda astım yanında egzema, rinit gibi hastalıklar, ailesel atopi hikayesi de vardır. Deri testleri pozitif, Ig E düzeyi yüksektir. Allerjenlerle karşılaşmada paroksizmal wheezing ve nefes darlığı nöbetleri oluşur. Buna neden olan allerjenler genellikle solunan allerjenlerdir, sindirim yolundan alınan allerjenler daha az etkilidir (2,3,6).

2. İntrensek (allerjik olmayan) astım: Allerjik bir çevresel etkenin neden olmadığı, ailesel ve kişisel atopi hikayesi ve bulgusu olmayan, genellikle 30 yaşın üzerindeki hastalarda görülen bir klinik biçimdir. Genellikle infeksiyonlar, psikososyal stres nöbetleri başlatan nedenlerdir. Deri testleri negatif, serum Ig E düzeyleri normal veya düşük olabilir, periferik kanda ve balgamda bazen eosinofili saptanabilir. Non-spesifik bronş provokasyon testleri pozitifdir. Bu form çocuklarda seyrek (2,3,6).

3. Egzersiz astımı: Orta veya ağır egzersiz sırasında maksimal ekspiratuvar akım hızlarında azalma ve aşırı hava yolu daralması ile karakterizedir. Egzersizin ventilasyonu arttırarak hava yollarında soğuma ve kurumaya yol açtığı varsayılmaktadır. Bu osmotik değişim mast

hücrelerinden mediyatör salınımını başlatır, bu da bronkospazma yol açar. Egzersiz sırasında sempatik aktivite arttığından hasta kısa bir süre korunmuş olur ancak daha sonra (8-30 dakika) bronkospazm belirir. Sadece bu durumda astım bulguları ortaya çıkıyorsa egzersiz astımından söz edilebilir (2,3,6).

4. Mesleksel astım: İşyeri ortamındaki bir allerjenin neden olduğu astım olarak tanımlanır. Allerjenle karşılaşma ile duyarlılık arasında aylar ya da yıllar ile ölçülebilen bir latent dönem vardır. İş ortamında solunan toz, gaz ve kokular hastada paroksizmal ve periyodik astım semptomlarının başlamasına neden olurken iş ortamından uzak günlerde hasta daha iyi hisseder. Tanıyı kesinleştirmek için iş ve ev ortamında PEF ölçümleri, bazı durumlarda da provokasyon testi yapılmalıdır. En sık görüldüğü meslekler; gıda sanayi, kümes hayvancılığı, çiftçilik, ipek işçileri, nakliye işçileri, pamuk tekstil işçileri, rafineri işçileri, fırıncılar, kaplamacılık, elmas işletmeciliği, kuaförler, hastane çalışanları, anestezi uzmanları, plastik sanayi, oto boyamacılığıdır (2,3,6).

5. Psikojenik astım: Şok, üzüntü, korku ve aşırı heyecanlanma nöbetleri başlatabilir. Ancak bunun ayrı bir tip astım olarak ele alınması gerekmektedir (2,3,6).

6. Aspirine bağlı astım: Erişkin astımlıların %2-10'unda aspirin kullanımı ile bronş obstrüksiyonu bildirilmiştir. Duyarlılık kişiden kişiye değişir. Ufak dozlar bile ciddi nöbetlere neden olabilir. Hastaların çoğunda Samter triadı (rinit, polip, sinüzit) vardır. Aspirin siklooksijenaz yolunu bloke ederek prostoglandin yapımını önler, lökotrien yapımı artar, bronkospazm, yüz ve boyunda flaşing, rinore ve konjunktiva irritasyonu oluşur. Salisilat dışında indometazin, ibuprofen, naproksen ve diğer nonsteroidlerle de bronkospazm oluşabilir. Tanı anamnezle gerektiğinde provokasyon testi ile konur (2,3,6).

7. Nokturnal astım: Sağlıklı bireylerde bile solunum fonksiyonları gece %8 oranında bozulur. Astımlılarda artmış olan bronş hiperreaktivitesi nedeniyle gece kötüleşmeleri çok belirgindir. Progresif olup uykunun fazları ile ilişkili değildir. Bronş hiperreaktivitesi de gün ve gece arasında farklıdır. Hafif astımlılarda bile bronş hiperreaktivitesi geceleri iki kat artar. Nokturnal astımda ise bu artış 8 kat ve üzeridir. Gerçek nedeni tam bilinmemekle beraber kortizol ve epinefrin düzeylerinin sirkadiyen ritmi ve vagal tonusun gece yükselmesi sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca inflamasyonun ve mediyatör salınımının gün ve gece değişikliklerinin de katkısı olduğu sanılmaktadır. Gece ilerledikçe inflamasyon ağırlaşır (2,3,6).

8. GÖR ve astım: Öncelikle gece semptomları belirginleşenlerde araştırılmalıdır. Bazı serilerde astımlıların %50'inden fazlasında reflü semptomları bildirilmiştir. Tanısı oldukça zordur. Baryum çalışmaları çok güvenilir değildir. Tanı intra-özefageal pH monitörizasyonu ile asidite ve akciğer fonksiyonlarında bozulma arasındaki ilişki gösterilerek konur. Bu hastaların çoğunda hiatal herni vardır. Astım tedavisinde kullanılan ksantin türevleri ve β_2 agonistler gastro-özefageal sfinkteri gevşeterek reflüye neden olurlar, böylece GÖR astımının nedeni olduğu gibi sonucu da olabilir. Sık aralıklarla az miktarda yemek yemek, yemek aralarında bir şey yememek, gece yatmadan önce bir şey yememek, kahve, alkol ve yağlı yiyeceklerden kaçınmak faydalı olur. Tedavide proton pompa inhibitörleri denenebilir (2,3,6).

II. Klinik ve fonksiyonel bulgulara göre sınıflandırma (3,6)

1. Hafif intermittan astım:

- Gündüz semptomları haftada 1-2'den az, sadece egzersiz veya belli ajanlarla temas sonrası semptom oluşuyor.
- Nokturnal semptomlar ayda 2'den az
- Alevlenmeler arası hasta asemptomatiktir

- PEF>%80
- PEF değişkenliği <%20

2. Hafif persistan astım:

- Gündüz semptomları haftada 2'den fazla ancak hergün değil
- Gece semptomları ayda 2'den sık
- Semptomlar aktivite ve uykuyu engelleyebilir
- PEF>%80
- PEF değişkenliği %20-30

3. Orta persistan astım:

- Hastada hergün semptom mevcut ve hergün β_2 agonist kullanımı gerekli olmaktadır.
- Nokturnal semptomlar haftada 2'den sık
- Semptomlar günlük aktiviteyi etkilemektedir.
- PEF %60-80
- PEF değişkenliği >%30

4. Ağır persistan astım:

- Alevlenmeler sık
- Semptomlar devamlı
- Nokturnal ataklar sık
- Fiziksel aktivite kısıtlanmış
- PEF <%60
- PEF değişkenliği >%30

KAYNAKLAR

1. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior R. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior R eds. **Asthma**. 3rd ed. New York: Mc Grow-Hill; 1998: 721-783.
2. Yıldırım N. **Allerji-Astım**. Yayın no:5. İstanbul: Net Matbaacılık; 1998.
3. Umut S, Yıldırım N, Yaman M, Küçükusta A.R., Öngen G, Kılınç G, Gemicioğlu B, Mutlu B, Aydın G, Yılmaz N, Tetikkurt C, Akman C, Erturan S. **Göğüs Hastalıkları** (II. Cilt). 1. Baskı. İstanbul: Çantay Matbaacılık; 2001.
4. National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication No:2-3658. Revised 2002; 68-137.
5. Türктаş H, Türктаş İ. **Astma**. 1. Baskı. Ankara: Bozkır Matbaacılık; 1998.
6. Toraks Derneği Astım Çalışma Grubu. **Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi**. Toraks Dergisi 2000; 1 (Suppl 1): 4-27.
7. Ilgazlı A, Çağlar T. **Solunum Fonksiyon Testleri ve Klinik Kullanımı**. 1.Baskı. Kocaeli: Nobel Matbaacılık; 2004.