

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA
MEVSİMSEL BRONŞİAL HİPERREAKTİVİTE
DEĞİŞİMİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. SONER KADIKÖYLÜ
PROF. DR. BÜLENT TOPUZ**

DENİZLİ- 2007

İş bu çalışma jürimiz KULAK BURUN ve BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof.Dr. Bülent TOPUZ



Üye

Prof.Dr. F.Necdet ARDIÇ



Üye

Prof.Dr. Cüneyt Orhan KARA



Üye

Doç.Dr.Sibel ÖZKURT



Üye

Doç.Dr. Ahmet AKÇAY



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

24/12/2007

Prof. Dr. Düşer AYBEK

Dekan

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
ALERJİ	2
RİNİTLERİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI.....	5
ALERJİK RİNİT	6
BRONŞIAL HİPERREAKTİVİTE	10
ASTİM	15
ALERJİK RİNİT- ASTİM BİRLİKTELİĞİ	17
GEREÇ VE YÖNTEM	21
BULGULAR	28
TARTIŞMA	33
SONUÇ	36
ÖZET	37
YABANCI DİL ÖZETİ	38
KAYNAKLAR	39

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo- 1: Alerjik rinitte semptom süresi ve ağırlığına göre sınıflama.....	10
Tablo- 2: Hava yolu cevaplılığının sınıflandırılması	12
Tablo- 3: Pamukkale Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı alerji polikliniği anamnez ve değerlendirme formu.....	22
Tablo- 4: Prik test paneli.....	23
Tablo- 5: Astım anamnez formu.....	25
Tablo- 6: Hastaların yaş, cins ve rinit süreleri.....	28
Tablo- 7: Hastaların alerjen dağılımı.....	29
Tablo- 8: Hastaların mevsimsel BHR sonuçları.....	30
Tablo- 9: Mevsimsel BHR değişiklik oranları.....	31
Tablo- 10: 39 hastanın mevsimsel pozitif BHR oranları.....	31
Tablo- 11: Alerjen dağılımına göre mevsimsel BHR değişkenliği.....	32
Tablo- 12 : Sadece polen alerjisi olan 30 hastanın mevsimsel pozitif BHR oranları.....	32

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Sayfa No

Şekil- 1: Alerjik rinitte inflamasyon.....7

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Astım ve Alerjik Rinit (AR), üst ve alt solunum yollarının tutulduğu, sıklıkla birlikte görülen hastalıklardır. Astımlı hastaların % 60- 78' inde AR, AR' li olguların % 20-38' inde astım bulunduğu ve rinitin sıklıkla astım semptomlarından önce geliştiği bildirilmiştir. Astım ve AR birlikteliği ortak bir hava yolu inflamasyonunun sürekliliği tanımı ile 'tek hava yolu, tek hastalık' kavramını gündeme getirmiştir (1).

Astım ve AR' de gelişen kronik eozinofilik inflamasyon birbirine benzerdir. AR' li olgularda alt solunum yollarında inflamasyon gelişebilir. Hava yolu inflamasyonu astımın temel patolojik özelliğidir. Esas olarak inflamasyona bağlı gelişen bronşial hiperreaktivite (BHR) de astımın temel özelliği olarak kabul edilmektedir. Semptomatik ve hiperaktif olan tanısı şüpheli olgularda metakolin veya histamin ile bronkoprovokasyon testleri astım tanısında önemlidir (2).

AR' li olguların % 40' ında BHR' nin pozitif olduğu ve BHR pozitifliğinin astım geliştirme riskini artırdığı bildirilmiştir (3).

Hiç astım semptomu görülmeyen AR' li olguların çoğunda özellikle AR' in alevlenme dönemlerinde ve polen mevsiminde BHR' de artış görülür. Madonnini ve ark. polen mevsimi dışında ve polen mevsiminde 27 mevsimsel rinitli hastayı değerlendirmiş, bronş aşırı cevaplılığın polen mevsiminde % 11' den % 48' e yükseldiğini belirtmişlerdir (4).

Bu çalışmada rinit kliniği olan hastalar alerji polikliniğimizde cilt prik testi ile değerlendirildi. Cilt prik testinde pozitif yanıt alınan, astım kliniği olmayan alerjik rinitli hastalara polen mevsiminde (hastalarda rinit semptomları mevcutken) ve polen dışı mevsimde (hastalar rinit açısından asemptomatikken) bronş provokasyon testi (BPT) uygulandı. Böylece alerjik rinitli hastalarda polen maruziyetine bağlı oluşan bronşial hiperreaktifliğin mevsimsel değişkenliğinin bulunması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. ALERJİ

Antijenlere karşı konakta 3 türlü bağışık yanıt meydana gelebilir (5) ;

- **Humoral bağışık yanıt:** Kan ve doku sıvılarında bulunan antikorların oluşturduğu bağışıklıktır. Humoral bağışık yanıt düzeyi aglütinasyon, presipitasyon gibi serolojik testler ile ölçülebilir.
- **Hücrel bağışık yanıt:** Özgül, duyarlı kılınmış T lenfositleri rol oynar. Hücrel bağışık yanıt Mantoux testi gibi deri testleri ile (geç tip aşırı duyarlılık testleri) ölçülebildiği gibi in vitro MIF (makrofaj inhibisyon faktörü) testi ve Lenfoblast Transformasyon (MLC, Mixed Lymphocyte Culture) testleri ile ölçülebilir.
- **İmmünolojik tolerans (Özgül bağışık yanıtızsızlık):** Belirli bir antijene karşı bağışık yanıtın oluşmaması durumudur. Doğuştan, kalıtsal bir özellik olabileceği gibi doğumdan sonra çeşitli koşullarda da oluşabilir. Çok fazla veya çok az miktarda antijenik maddeler konağa verildiğinde özgül yanıtızsızlık durumu meydana gelebilir. Tolerans bozukluğu otoimmün hastalıklar şeklinde klinikte görülür.

Sonuç olarak doğal direnci aşan immünojen, vücuda girdikten sonra primer veya sekonder, sellüler veya humoral cevap mekanizmaları ile elimine edilir.

Aşırı Duyarlılık (Hipersensitivite) Reaksiyonları

Antijenlere karşı organizmada oluşan bağışık cevap organizmanın yararına olur ve organizmaya o antijenik maddelere karşı direnç kazandırırsa bağışıklık denir. Ancak organizmaya giren antijen bağışık cevap yerine bazı doku zedelenmeleri, inflamatuvar reaksiyon ve hastalıkların ortaya çıkması şeklinde abartılmış, organizmaya zarar verici nitelikte olur ise bu tür reaksiyonlara aşırı duyarlılık veya alerji denir. Alerji antijenle ilk temastan sonra değil ikinci veya daha sonraki karşılaşmalarda meydana gelir (5).

Coombs ve Gell dört tip aşırı duyarlılık reaksiyonu tanımlamışlardır. Bunlardan ilk üç tipi antikor aracılığı ile olup erken aşırı duyarlılık reaksiyonları da denir. Dördüncü tip hücresel reaksiyon şeklinde olup geç aşırı duyarlılık reaksiyonu denir (5).

Aşırı duyarlılık reaksiyonuna yol açan antijenlere alerjen adı verilmekle birlikte bugün bu deyim daha çok Tip 1 reaksiyon antijenleri için ya da IgE sentezine yol açan antijenler için kullanılmaktadır.

Tip 1: Anafilaktik tip (immediate) aşırı duyarlılık reaksiyonları. Anafilaksi ve atopiye bağlı reaksiyon ve hastalıklarda (astma, alerjik rinit, atopik dermatit, alerjik konjoktivit) gözlenir. Atopik kişide karşılaşılan alerjenin antijeni sunan hücre tarafından işlenerek Th lenfositine sunulması, Th2 lenfositlerin aktivasyonu ile B lenfositin Ig salgılaması ve bunların bazofil, mast hücresi ve eozinofil gibi Fc reseptörü bulunan hücrelere bağlanarak kişinin sensitize olması ile başlar. Organizma yeniden aynı alerjene maruz kaldığında bu hücrelerdeki IgE' ye bağlanmasıyla salınan mediyatörler ve çeşitli maddelerin oluşturduğu patolojik reaksiyonlar görülür.

Tip 2: Sitotoksik tip aşırı duyarlılık reaksiyonları. Çoğu bilinmeyen nedenlerle eritrosit, trombosit, glomerül veya alveol bazal membranı gibi hücrelere bağlı olmuş yüzeyel antijenlere IgM veya IgG tipinde antikorların birleşmesi sonucu meydana gelen aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Hücre antikor bileşimine komplemanın C3 parçası bağlanır. Bu üçlü kompleks yine makrofajlara yapışıp fagosite olurlar. Aynı bileşiğe komplemanın tüm parçalarının yapışması ile hücrelerin erimesi oluşabilir. Hücre antijenlerine yapışmış antikorların serbest Fc kısımlarına karşı reseptör taşıyan K hücreleri ile birleşmeleri sonucu hedef hücreler ölürler. Tip 2 reaksiyon eritroblastozis, Goodpasture sendromu, trombositopenik purpura ve bazı ilaç reaksiyonlarında görülebilir.

Tip 3: Antijen antikor kompleksine bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları. Antijen ve özgül antikorların birleşmesi sonucu oluşan ve suda eriyen komplekslerin komplemanı aktive etmesi sonucu oluşur. Komplekslerin çeşitli organlarda, damar endotelileri, glomerül tübüllerinin epiteline yapışması sonucunda anaflatoksin ve

çeşitli kemotaktik maddeler ortaya çıkar. Lökositlerin, mast hücrelerinin ve trombositlerin o bölgeye çekilmesi lizozomal enzimlerin, histamin ve vazoaaktif aminlerin açığa çıkarak kapillerin geçirgenliğini arttırması gibi patolojik olaylar ortaya çıkar. Bu şekilde ortaya çıkan klinik tablolar Artus reaksiyonu, serum hastalığı, immun kompleks hastalıkları ve otoimmun bazı hastalıklar şeklinde sayılabilir.

Tip 4: Hücresel tip veya geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu. 12 saatten geç oluşan, hücresel bağışıklığın sorumlu olduğu reaksiyonlardır. Antijeni sunan hücre tarafından sunulan antijene T hücreleri duyarlı hale gelir. Bu özel antijenle daha sonraki temaslarda o bölgede lenfosit ve makrofaj yığılması ve bunlardan çıkan ürünlerin meydana getirdiği reaksiyonlar görülür. Başlıca 3 tipe ayrılır; Kontakt tip, tüberkülin tipi, granüloamatöz tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır.

Alerjenler

Alerjiye neden olan maddeler bitki polenleri, toz partikülleri, mantar sporları, besinler, lateks kauçuğu, arı zehiri, penisilin gibi bazı ilaçlar ve gıdalar şeklinde sıralanabilir. Alerjisi olan insanlar genellikle birden fazla maddeye karşı hassastırlar (6).

Alerjenlerin önemli bir bölümünü inhalen alerjenler oluşturur. Bunların bazı mevsimlerde sık görülen tipleri olduğu gibi (ağaç, çimen ve yabani ot polenleri, mantar sporları) yılboyu havada bol bulunan tipleri vardır (ev tozu akarları, hayvan deri-tüy döküntüleri ve bazı mantar türleri). Yaşanılan coğrafyaya ve ev ortamına bağlı olarak bunların karşılaşılma sıklıkları bölgeden bölgeye farklılıklar gösterir.

Çimen polen duyarlılığı bütün dünyada alerjik hastalıkların en yaygın nedenidir. Bunun sebebi polenleri rüzgarla yayılan çimenlerin geniş dağılımına bağlıdır. Çimen polenleri tipik olarak ilkbahar sonuna doğru başlar ve yaz ayı boyunca devam eder.

Mantar alerjisi olan hastaların semptomları ilkbahardan sonbahar sonuna kadar sürebilir. Temmuz ve ağustos aylarında pik yapar. Polenlerin aksine sıfırın altında soğuk havalarda da görülebilir. İlkbaharla birlikte, kış soğukunda canlılığını yitiren bitkilerin üzerinde gelişirler. Yılboyu sıcak olan bölgelerde perennial alerjik

semptomlara sebep olabilirler. Her mantar sporu alerjik değildir. En sık karşılaşılanlar Alternaria ve Kladosporium türleridir.

Ev tozu mikroskopik akarlar (mite) içerir. Bunlar yaz aylarında gelişir, kışın ölürler. Sıcak nemli evlerde ise yaşamlarını kışa rağmen devam ettirirler. Havalandırması kısıtlı, sıcak ve rutubetli, dar, enerji korumalı evler son yirmi otuz yılda akar düzeylerinde önemli miktarda artışa yol açmıştır. Başlıca insan deri döküntülerini yiyerek yaşarlar. Ev tozu akarlarının nispeten az bulunduğu yerler çok kuru iklimler ve yüksek rakımlı bölgelerdir. Dermatophagoides farinae ve Dermatophagoides pteronyssinus en önemli iki ev tozu akarı alerjisi kaynağıdır.

Alerjik hastalıkların diğer bir nedeni hayvan kaynaklı alerjenlerdir. Hayvan tüylerinin alerjik olduğu düşünülmeyle birlikte asıl kaynak salya, vücut yağı ve idrarın içeriğinde bulunan proteinlerdir. Bu çıkartılar kuruyunca içeriğinde bulunan proteinler havaya karışırlar. Hayvan çıkartılarına karşı gelişen alerji en az iki yıllık bir geçmişi gerektirir. Hayvanın uzaklaştırılmasından sonra da en az altı ay sürer.

Alerjenlerin bir bölümünü de gıdalar oluşturmaktadır. Normalde gastrointestinal yoldan alınan gıda antijenlerine karşı kişide tolerans gelişir. Eğer alınan gıda proteinlerine oral tolerans oluşmazsa gıdaya aşırı duyarlılık gelişir.

Gıda antijenleri suda eriyen glikoproteinlerdir. Genellikle mol ağırlıkları 10 000-60 000 arasında değişir. Bu proteinler ısı, asit ve proteazlara dayanıklıdır.

2.2. RİNİTLERİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Rinit burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma ve burunda kaşıntı belirtilerinden bir veya birkaçı ile karakterize burun mukozasının inflamasyonudur. 1994 yılında Uluslararası Rinit Çalışma Grubu' nun hazırladığı 'Uzlaşma Raporuna' göre rinitler aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır (6);

Rinit Klasik Sınıflandırma

1. Alerjik rinit
 - Mevsimsel
 - Perennial
2. İnfeksiyöz
 - Akut
 - Kronik

3. Diğer

- NARES (Non-Allerjik Rhinitis with Eosinophilia Syndrome)
- Mesleksel
- Hormonal
- İlaça bağlı
- İrritan faktörlere bağlı
- Yiyeceklere bağlı
- Emosyonel
- Atrofik
- Geriatrik
- Diğer

2.3. ALERJİK RİNİT

Alerjik rinit, alerjene maruz kaldıktan sonra IgE aracılığı ile oluşan nazal mukozanın kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Sıklığı ülke, bölge, şehir, kırsal kesime göre değişmekle birlikte genelde % 10-25 olarak bildirilmiştir. Atopi varlığı AR gelişimi için önemli bir risk faktörüdür.

Alerjik rinitte inflamasyon;

Atopik kişide karşılaşılan alerjenin antijeni sunan hücre tarafından işlenerek Th lenfositlenmesi, Th2 lenfositlerin aktivasyonu ile B lenfositlerden IgE salınması ve bunların bazofil, mast hücresi ve eozinofil gibi Fc reseptörü bulunan hücrelere bağlanarak kişinin sensitize olması ile başlar. Organizma yeniden aynı alerjene maruz kaldığında bu hücrelerdeki IgE'ye bağlanmasıyla salınan mediyatörler ve çeşitli maddelerin oluşturduğu patolojik reaksiyonlar görülür.

Bu alerjenler mast hücresi üzerindeki IgE'ye bağlanırlar. Alerjenin mast hücresine bağlı en az 2 spesifik IgE molekülü ile çapraz bağlanması, mast hücresi degranülasyonu ve histamin, triptaz, prostaglandin, tromboksan A2, bradikinin, platelet aktive edici faktör ve lökotrien C4 gibi mediyatörlerin salınması ile sonuçlanır. Bu mediyatörlerin endotel, sinirler, damarlar ve muköz bezler üzerindeki etkisi ile vazodilatasyon, mukus yapımında artış, hapşırık, burun akıntısı ortaya

Alerjik rinitlerde semptomları tetikleyen en önemli etken doğal olarak hastanın duyarlı olduğu antijenlerdir. Örnek olarak hastanın şikayetleri ev dışı ortamda azalıyor ve hasta geceleri ya da kış mevsiminde daha fazla problem yaşıyorsa tetikleyici faktörler ev içi alerjenlerdir. Ya da aksine hastanın semptomları evden çıkınca artıyorsa tetikleyici faktörler polenlerdir.

Alerjik rinit mevsimsel ve perennial olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır.

Mevsimsel alerjik rinit ev dışı aeroalerjenlere karşı gelişen reaksiyon sonucu ortaya çıkar. Bunların başında ağaç, çimen ve yabani ot polenleri, değişik mantar sporları gelir. Semptomlar kısa sürelidir, bir aydan daha az sürer.

Perennial alerjik rinit ise ev içi aeroalerjenlere karşı gelişen bir reaksiyondur. Bunların başlıcaları ev tozu akarları, hayvan deri- tüy döküntüleri ve bazı mantar türleridir. Semptomları uzun sürelidir, bir aydan uzun sürer.

Hastalarda burun akıntısı, hapşırık, burunda kaşıntı ve burun tıkanıklığı en belirgin semptomlardır. Bu yakınmalar genellikle diüurnal bir ritm gösterir (gündüzleri artar, geceleri azalır). Alerjik inflamasyon çoğu zaman nazal hava yoluna sınırlı kalmaz. AR sıklıkla diğer alerjik hastalıklar ve üst solunum yolu patolojileri ile birlikte görülür. Astım, alerjik konjoktivit, sinüzit, nazal polipozis ve otitis media AR ile birlikte görülen hastalıklardır.

Fizik muayenede nazal mukoza soluk pembe, mavimsi renkte ve ödemlidir. Bununla birlikte alerjik selam, burunda transvers çizgi de görülebilir, endoskopik incelemede nazal polipozis saptanabilir. AR' li hastalarda ayrıntılı bir nazal muayene gereklidir.

AR tanısında anamnez ve fizik muayene bulguları ön plandadır.

Alerji ile ilgili tanı testleri;

1. Nazal sitoloji: Eozinofiller solunum yolu alerjilerinde, non-alerjik eozinofilik rinitte ve aspirin duyarlılığında artar. Eozinofil sayısının granülosit sayısının % 20' sinden daha fazla olmasının tanısal önemi vardır.
2. In vivo (deri) testleri: Cilt testleri hasta cildinde spesifik alerjenle reaksiyona girecek IgE antikorların olup olmadığını tespit etmek amacıyla kullanılır. Eğer varsa antijen antikor birleşmesi sonucu mast hücrelerinden histamin açığa çıkar ve test bölgesinde endürasyon ve hiperemi oluşur. Yapılan test hastada IgE antikorlarının seviyesini de dolaylı olarak verir. Birçok

çalışmada cilt testleri ile klinik semptomlar ve serumda spesifik IgE ve total IgE arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Klinikte en çok kullanılan deri testleri epikütan (Prik, Stratch) ve intradermal testlerdir.

- Prik test: Prik test özellikle alerjik rinite sebep olan çeşitli alerjenlerin ortaya konulmasında en güvenilir ve yaygın olarak kullanılan testtir. Prik test basittir, kolay uygulanır, hastaya az acı verir ve ucuzdur. Test solüsyonları stabildir. Sonuçları semptomlar ile çok iyi korelasyon gösterir. Komplikasyonları azdır. En önemli dezavantajı sensitivite düşüklüğüne bağlı olarak ortaya çıkan yanlış negatif reaksiyondur. Tüm prik test yöntemleri yanlış negatif sonuçlar verebilir. Prik testin sensitivitesi % 73.2- 82.5 arasında değişmektedir (7).

3. In vitro (serolojik) testler

- Total IgE ölçülmesi: Alerjik hastaların % 50' sinde yüksektir. Total IgE yüksekliği bir çok durumda ortaya çıkabilir (viral enfeksiyonlar, parazitosis vs).
- Alerjen spesifik IgE: Radio Allergo Sorbent Test (RAST) ile ölçüm yapılır. RAST sisteminin duyarlılığı % 60- 80 ve spesifitesi % 90' dan fazladır.

4. Hedef organa provokasyon testleri

- Nazal provokasyon testi: Özellikle mesleksel rinit tanısında ve araştırma amaçlı kullanılır.
- Nazal mukosilier klirens ölçümü: Araştırma amaçlı kullanılır.
- Nazal havayolunun değerlendirilmesi: Rinomanometri ve akustik rinometri alerjik rinitli hastalarda havayolunun objektif olarak değerlendirilmesi için kullanılan metodlardır.

Görüntüleme yöntemleri AR tanısı için genellikle gerekli değildir. Ancak eşlik edebilecek üst solunum yolu patolojilerinin belirlenmesinde yardımcıdır.

Semptomların ağırlığı ve süresine göre AR şu şekilde sınıflandırılır;

- Aralıklı (intermitant)
- Sürekli (persistan)
- Mesleksel

Semptomların ağırlığına göre her grup hafif veya orta- ağır şeklinde değerlendirilebilir (Tablo 1).

Tablo 1: Alerjik Rinitte Semptom Süresi ve Ağırlığına Göre Sınıflama

İntermittant semptomlar Haftada < 4 gün Veya < 4 hafta	Persistan semptomlar > 4 gün/ hafta Ve > 4 hafta
Hafif <ul style="list-style-type: none">• Normal uyku• Normal günlük aktivite, spor, eğlence• Normal çalışma ve okul• Sıkıntı veren semptom yokluğu	Orta-Ağır <ul style="list-style-type: none">• Uyku bozukluğu• Günlük aktivite, spor ve eğlencenin bozulması• İş yada okulda problemler çıkması• Sıkıntı veren semptom varlığı

Alerjik rinitte tedavi yaklaşımında alerjenden korunma tedavinin temelini oluşturur. Medikal tedavide antihistaminikler, kortikosteroidler, mast hücre stabilizatörleri, lökotrien antagonistleri, dekonjestanlar ve antikolinergik ilaçlar yer alır. Klinik ağırlığın derecesi, semptom süresi ve önde gelen semptomu göre tedavi planı belirlenir. Farmakoterapiye yanıt vermeyen, ilaç kullanamayan, tedaviyi tolere edemeyen ve uyum sağlayamayan hastalarda immünoterapi düşünülebilir.

2. 4. BRONŞİAL HİPERREAKTİVİTE

Bronşial hiperreaktivite (BHR), hava yollarının fiziksel, kimyasal ve farmakolojik uyarılara karşı anormal cevaplılığı olarak tanımlanır (8). Havayolu aşırı duyarlılığı olan kişilerde sağlıklıları etkilemeyecek orandaki küçük uyarılara karşı bile abartılı bronkokonstrüktör yanıt söz konusudur. BHR, astımın temel patofizyolojik

özelliği olmakla birlikte sadece astıma özđü değildir. Kronik Obtrüktif Akciğer Hastalığı, AR ve alt veya üst solunum yolu infeksiyonları sonrasında da görülebilir (9).

Astımda hava yollarının alerjenle karşılaşması sonucunda mast hücre, eozinofil ve CD+T lenfositler başta olmak üzere çeşitli inflamatuvar hücrelerin rol oynadığı akut ve kronik inflamasyon, artmış havayolu duyarlılığına neden olmaktadır (8). Atopi varlığı bir risk faktörü olmakla birlikte BHR gelişimini tam olarak açıklayamaz (10). Astımda nonsfesifik agonistlere karşı artmış havayolu duyarlılığı sıklıkla semptomlardan önce gelişir ve hastalığın seyrini belirler (11).

Alerjik rinitte BHR gelişiminin patogenezi ve astım ile ilişkisi henüz net olarak belirlenmemiştir. Bu ilişkiyi anlamak için alerji ile BHR arasındaki bağlantıyı değerlendirmek gerekir. Sear' s ve ark. metakoline artmış havayolu cevaplılığın yüksek serum IgE düzeyi ile güçlü ilişki gösterdiğini bildirmiştir (10). Atopik ailelerde metakoline aşırı hava yolu cevaplılığın yoğun olarak görülmeye de BHR gelişiminde genetik bir yatkınlık olduğunu düşündürmüştür (12). Ancak atopik kişilerde BHR gelişiminde çevresel faktörler de rol oynayabilir. Alerjik kişilerde çevresel alerjen maruziyeti histamin ve metakoline cevaplılıktaki geçici artışlara neden olabilir (13).

Alerjik rinitli kişilerde BHR alerjene bağlı inflamatuvar değişiklikler sonucunda da ortaya çıkabilir. Aeroalerjenlere maruziyet sonrasında hem üst hem de alt solunum yollarında IgE aracılı reaksiyonlar başlar. AR' li olgularda bu immün yanıtın alt solunum yollarındaki etkisinin subklinik olduğu ve semptomların gelişimi için yetersiz olduğu düşünölmektedir. Hiç astım semptomu olmayan AR' li olgularda laboratuarda verilen inhale alerjenler ile tipik astım semptomlarının ortaya çıktığı gözlenmiştir (12). AR' li hastalarda doğal alerjen maruziyeti ile semptom görölmeyip laboratuvar şartlarında semptomların ortaya çıkması, laboratuardaki alerjen temasının daha yoğun olması ile açıklanmıştır.

Alerjik rinitli hastalarda alt solunum yolu ile ilgili klinik bulgular görölmese bile alerjik uyaranlar ile inflamatuvar değişikliklerin olduğu ve hava akımında subklinik obstrüksiyon geliştiği öne sürölmüştür. Braunstahl ve ark. 8 non-astmatik AR' li olguda segmental bronş provokasyonu sonrasında hem nazal mukozada hem de bronş biyopsisinde mast hücre ve bazofil sayısında artış olduğunu göstermiştir. Yine AR' li olgularda provokasyon sonrasında FEV1' de azalma görölmüştür (14).

Naclerio ve ark. AR' li hastalarda segmental bronş provokasyonu ile periferik kan eozinofilisinde artış ve hem üst hem de alt solunum yollarında eozinofil, eotaksin (+) ve IL5 (+) hücre sayısında artış olduğunu göstermiştir (14). Bu bulgular alerjik yanıtın üst solunum yollarında sınırlı kalmayıp sistemik bir reaksiyonun parçası olarak alt solunum yollarını da etkilediğini düşündürmektedir.

Klinikte hava yolu aşırı cevaplılığını saptamak amacıyla direkt ve indirekt etkili uyaranlar ile bronkoprovokasyon testleri uygulanır. Artmış hava yolu cevaplılığının varlığı ve derecesini belirlemede genellikle hava yolu düz kasına direkt etki eden histamin ve metakolin gibi uyaranlar kullanılır. Bronş aşırı duyarlılığı düz kas kasılmasının yanında hava yolu inflamasyonuna da bağlanabilir. Etki mekanizmaları inflamatuvar hücreler üzerinden gerçekleşen indirekt uyaranlarla yapılan bronkoprovokasyon testleri inflamasyon hakkında ek bilgi sağlayabilir (8). Bazal FEV1 değerinde % 20' lik düşüş meydana getiren konsantrasyon provokatif konsantrasyon veya provokatif doz (PC20 veya PD20) değeri ile ifade edilmektedir (2). BHR' nin değerlendirilmesinde genellikle FEV1' de % 20' lik düşüğe neden olan PD20 değeri kullanılır. PD20 metakolin değerine göre hava yolu duyarlılığının derecesi şu şekilde sınıflanmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: Havayolu Cevaplılığının Sınıflandırılması

PC20 metakolin (mg/ml)	SINIFLAMA
>16	Normal hava yolu cevaplılığı
4-16	Sınırdaki hava yolu cevaplılığı
1-4	Hafif hava yolu cevaplılığı
<1	Orta-ağır hava yolu cevaplılığı

Bronş aşırı duyarlılığının ağır olduğu olgularda FEV1 düşüşü ve ağır semptomlar daha fazladır. Bronş aşırı duyarlılığı derecesi hafif olanlarda semptomların ortadan kaldırılması daha kolaydır ve inhale kortikosteroid tedavisi ile PD20' deki düzelme daha fazladır (15).

Havayolu Aşırı Cevaplılığının Mekanizmaları

BHR' nin ortaya çıkış mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, havayolu düz kas kontraktilesi ve fenotipindeki değişikliklere ve bronş duvarındaki inflamatuvar patolojilere bağlı olarak düz kas kontraksiyonu ile hava yollarında aşırı daralma görülebilir.

BHR gelişimi atopi ile ilişkilidir ancak tek başına atopi varlığı BHR' yi açıklamaz (10). Humoral ve nöral değişiklikler, hava yolu çapında azalma, duvar kalınlığında , damarlanmada ve hava yolu geçirgenliğinde artış BHR' ye neden olan diğer faktörlerdir (16). Tüm bu faktörler kronik inflamasyonla ilişkilidir. İnflamatuvar hücrelerden salınan mediyatörler damar geçirgenliğinde artışa, mukozal ödeme, bronş düz kas hipertrofisine ve subepitelyal fibrozise yol açar. Bronş duvarında oluşan bu değişiklikler duvar kalınlaşması ve lümeninde daralmayla sonuçlanır. Hava yolundaki hafif daralmalar dirençte belirgin artışa neden olarak akım hızında azalmaya neden olur (17).

Bronşiyal hiperreaktivitenin gelişmesinde rol alan faktörler ve mekanizmalarla ilgili çeşitli hipotezler mevcuttur;

1- Hava yolu inflamasyonu

Astımda hava yollarındaki reaktivite değişikliklerinin en geçerli nedeni kronik hava yolu inflamasyonudur. Alerjenle karşılaşma sonucu mast hücresi, bazofil ve makrofajlardan salınan mediyatörler direkt ve akut bronkokonstrüksiyonun yanında kapiller permeabiliteyi artırır ve ödem, mukus artışı, mukosilyer transportun azalmasına neden olurlar. Salınan mediyatörlerin kemotaktik ve kemokinetik etkileri ile eozinofil, lenfosit ve nötrofillerin oluşturduğu sekonder bir reaksiyon ve bu hücrelerin enzimatik yıkımı ile hava yolu epitel hasarı gelişir. Bu reaksiyonlarda araşidonik asit metabolitleri olan kontraktıl prostaglandinler de (PGD2 :prostaglandin D2, LT: lökotrienler, PAF: platelet aktive edici faktör, TXA2: tromboksan A2 gibi) rol oynar. Araşidonik asit metabolitleri, astımda erken ve geç fizyolojik etkilerin çoğundan sorumludur. Hem erken hem geç inflamatuvar yanıtın BHR' ye neden olduğu düşünülmektedir. Sonuçta geçici veya süregelen hava yolu duyarlılık artışı esas olarak inflamasyona bağlı gelişir (8).

2- Hava yolu çapında azalma, havayolu duvar kalınlığında artma

3- Nörolojik anormallikler

Beta adrenerjik reseptör fonksiyon defektleri, artmış alfa adrenerjik cevap ve kolinerjik aktivitenin katkıları da BHR' nin patogeneğinde tartışılmıştır. Metakolin, kolinerjik BHR' ye neden olmaktadır. Aferent sinir sonlanmalarındaki inflamatuvar değişiklikler buralardaki reseptörleri uyarır. Astımda soğuk hava, egzersiz gibi indirekt uyaranlara karşı BHR saptanır. Nonadrenerjik-nonkolinerjik inhibitör sinir sistemindeki veya nonadrenerjik-nonkolinerjik eksitatuvar sinir sistemindeki anormalliklerin ve hava yolu epitel hasarına bağlı olarak Epitel Derived Relaksasyon Faktör (EpDRF) ve nöral endopeptidazların (NEP) kaybının da BHR' yi arttırdığı bilinir. Bronş epiteli ile yüzeyin çıplak kalması ve neticede duysal sinir uçlarının açığa çıkması sonucu görülen lokal akson refleksinin de astımda BHR' ye katkısı bilinmektedir (8).

4- Humoral mediyatörler

Geçici bronkokonstrüksiyona neden olan histamin, asetilkolin, sisteinil lökotrienler, TXA2, PAF, LTB4 gibi proinflamatuvar mediyatörler; aktive eozinofillerin salgıladığı ECP, MBP gibi epitel hasarına yol açan mediyatörler ile epitel hasarı gelişir. Epitel hasarı sonucu EpDRF ve NEP azalmasının BHR' ye katkısı bulunmaktadır (8).

5- Bronşiyal mikrovaskülarite ve artmış hava yolu geçirgenliği

Vasküler dolgunluk ve ödeme bağlı gelişen mukozal ve submukozal kalınlaşma obstrüksiyon oluşturarak veya hava yolu düz kas konstrüktif uyaranların etkisini artırarak BHR' ye yol açabilir. Astımda elektron mikroskobik incelemelerde hava yollarında sıkı bağlantıların kaybına bağlı permeabilite artışı saptanmıştır. Alt solunum yolu infeksiyonları sırasında görülen artmış hava yolu cevaplılığı, hava yolu permeabilitesinin artışı sonucu inhale gazların daha kolay bir şekilde düz kas

ve sinir uçlarını etkileyerek bronkokonstrüksiyona neden olması ile açıklanmaktadır (8).

6- İnhibitör mekanizmaların kaybı

Koruyucu mekanizmaların kaybının BHR' ye katkısı olduğu düşünülmektedir. Sağlam bronş epitelinden salgılanan EpDRF ve NEP, histamin ve metakolinle oluşan bronkokonstrüksiyonu önler. Astımlılarda bu koruyucu mekanizmaların da kaybı söz konusudur (8).

2. 5. ASTIM

Astım, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu inflamasyonda mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler başta olmak üzere değişik hücreler rol oynamaktadır. Duyarlı kişilerde, nöbetler halinde gelen hışıltı (hırıltı, ısıklık sesi), nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük yakınmaları ortaya çıkmaktadır. Yakınmalar, özellikle gece ve/ veya sabaha karşı görülür. Bu semptomlar, spontan olarak veya ilaçlarla, kısmi veya tam reversibilite gösteren yaygın ve değişken hava yolu obstrüksiyonuna bağlıdır. Kronik inflamasyon, ayrıca hava yollarının uyarılara karşı duyarlılığının artmasına, başka bir deyimle bronş aşırı duyarlılığına neden olmaktadır. Duyarlılığı artmış hava yolları, sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük uyarılar karşısında bile bronkokonstrüktör yanıt verirler (18).

Sonuç olarak bronşiyal astım 3 özelliğiyle tanımlanır. Bunlar;

- Kronik hava yolu inflamasyonu
- Bronş aşırı duyarlılığı
- Diffüz, reversibl hava yolu obstrüksiyonudur.

Epidemiyolojisi ülkeden ülkeye ve bazen bir ülke içinde bölgeden bölgeye değişim göstermektedir. Hastalığın Avrupa ülkelerindeki prevalansı % 5- 10 arasında değişmektedir. Ülkemizde ise % 5- 8 arasında değişmektedir.

Patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin kontrolü altında bronş mukozasında lenfositlerin Th2 yönünde farklılaştığı ve Th2 kaynaklı sitokinlerin de atopi ve hava yolu inflamasyonundan sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Sonuç olarak astımlı

hastalarda ortaya çıkan fizyopatolojik olayların ve dolayısıyla semptomların altında yatan nedeni hava yollarının kronik inflamasyonudur.

Hava yolu inflamasyonunda lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve eozinofiller rol oynar. Lenfositler kronik inflamasyonun modülasyonundan sorumludurlar. Mast hücreleri ve özellikle eozinofiller ise bronş mukozasında oluşan epitel hasarı, vazodilatasyon, ödem, bronkokonstrüksiyon, mukus hipersekresyonu, subepitelyal fibrozis, revaskülarizasyon, submukozal salgı bezi hipertrofisi ve düz kas hipertrofisi gibi kalıcı yapısal değişikliklerden sorumludur.

Astım tanısının temeli anamneze dayanmaktadır. Nefes darlığı, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma ve baskı hissi, nonproduktif öksürük astımın semptomlarıdır.

Fonksiyonel tanıda kullanılan testler; spirometri, Peakflow (PEF) ölçümü, nonspesifik bronş provokasyonudur.

Risk faktörleri;

- Predispozan faktörler: Genetik faktörler, atopi
- Nedensel faktörler: Alerjenler, mesleksel uyarılar
- Yardımcı faktörler: Sigara, solunum yolu enfeksiyonları, hava kirliliği, düşük doğum ağırlığı
- Tetikleyici faktörler: Alerjenler, solunum yolu enfeksiyonları, egzersiz, sülfür dioksit, katkı maddeleri, ilaçlar

Tedavide temel kural hastalığın ağırlığına göre ilaç doz ve çeşidini ayarlamaktır. Hasta semptomlar ve PEF ölçümleri ile izlenir, bunlarda oluşacak değişikliklere göre tedavi yeniden düzenlenir. Bu şekilde astımın ağırlığına göre tedavinin ayarlanması yöntemine basamak tedavisi denir. Burada amaç en az ilaç kullanılarak en etkin tedaviyi sağlamaktır.

Astımda kullanılan ilaçlar 2 grupta incelenir;

1. Kontrol edici ilaçlar: Uzun süreli kontrol sağlarlar.
 - İnhaler ve sistemik steroidler
 - Kromolin sodyum
 - Nedokromil sodyum
 - Lökotrien antagonistleri
 - Uzun etkili beta-2 agonistler

- Uzun etkili teofilin
2. Semptom giderici ilaçlar: Bronkospazmı çözmeye yöneliktir.
- Kısa etkili beta-2 agonistler
 - Teofilinler (iv)
 - Antikolinergikler

2. 6. ALERJİK RİNİT- ASTIM BİRLİKTELİĞİ

Bronş Astımı ve AR günümüzde görülme oranı giderek artan ve genellikle birlikte bulunan iki hava yolu hastalığıdır. Son yıllarda ortak patofizyolojik mekanizmaların gösterilmesi bu patolojiler için ‘alerjik rinobronşit’ tanımının öne sürülmesine neden olmuştur (19). Her iki hastalıkta da ortak inflamatuvar hücreler, mediyatörler ve sitokinler rol oynar. Ayrıca risk faktörleri, klinik bulguları ve tedavi yaklaşımları yönünden de benzer özellikler gösterirler. AR ve astım eş zamanlı başlayabileceği gibi birbirini takiben de ortaya çıkabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda AR’ in sıklıkla astımdan önce geliştiği ve astım gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Settipane ve ark.’ nın çalışmasında hiç astım semptomu olmayan 690 öğrenci 23 yıl izlenmiş, çalışma başlangıcında nazal semptomu olan kişilerde astım gelişme riskinin riniti olmayanlara göre 3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (1). Ailesinde astım veya riniti olan erişkinde astım gelişme riski 3-4 kat, rinit gelişme riski ise 2-6 kat daha fazladır. Astım ve rinitin birlikte gelişimini etkileyen önemli bir faktör de atopinin başlangıç yaşıdır. 6 yaşından önce atopi başlangıcı, astım gelişimi için, daha sonra edinilen atopi ise mevsimsel AR gelişimi için önemli bir belirleyici faktördür (12). Astım ve AR ortak risk faktörlerine sahiptir. Atopi, enfeksiyonlar (RSV, rinovirüs, sinüzit), aktif ve pasif sigara içimi, hava kirliliği, rutubetli ortam ve düşük doğum ağırlığı bunlar arasındadır (12).

Alerjik hava yolu inflamasyonunun lokal bir olaydan çok sistemik bir hastalık olduğu öne sürülmektedir. Hava yolundaki lokalize bir reaksiyon sonrasında kemik iliği uyarılarak o bölgeye lökosit infiltrasyonu gelişmekte ve sonuçta sistemik bir reaksiyon periferdeki bir hedefe yönelmektedir. Hem üst, hem de alt solunum yolunda alerjik hava yolu reaksiyonu sonrasında periferik eozinofili olduğu gösterilmiştir (20).

Üst ve alt solunum yollarında Tip 1 hipersensivite reaksiyonu benzer şekilde gelişir. Bu süreçte solunum epiteli, langerhans hücreleri, dendritik hücreler ve diğer antijen sunan hücreler yer alır. Th2 lenfositlerin aktivasyonu ile efektör hücreler (eozinofil, bazofil ve mast hücreleri) inflamasyon bölgesine toplanır. Histamin, sisteinil LT'ler, Th2 sitokinleri (IL-4, 5, 13 ve GM-CSF), kemokinler (RANTES ve eotaxin) de astım ve rinit patogenezinde rol oynayan ortak mediyatörlerdir. IL-4 ve IL-13 ; lokal IgE üretimi ile bazofil ve mast hücreleri üzerine etkilidir. IL-5 ise eozinofilleri modifiye edici özelliğe sahiptir.

Alerjik rinitli hastalarda alerjik reaksiyonun fizyopatolojik mekanizmaları ve buna bağlı gelişen akut, subakut ve kronik inflamatuvar değişiklikler astımlı hastaların alt solunum yollarında ortaya çıkan değişikliklerle aynıdır. Ancak hedef organların farklı olması farklı klinik yanıtı yol açar. Alt solunum yollarında hava yolu düz kaslarının varlığı alerjik inflamasyon- hava yolu obstrüksiyonu arasındaki ilişkinin temelini oluşturur. Nazal pasajlarda ise hava yolu obstrüksiyonu kavernoöz sinüzoidlerde kan göllenmesi sonucu ortaya çıkar. Ayrıca nazal pasajda bol miktarda bulunan submukozal glandlar da sekresyonlarıyla obstrüksiyona katkıda bulunur.

Astım ve AR' deki inflamasyonun derecesi de farklıdır. AR' lilerde burun mukozasındaki inflamasyonun hafif astımlılarda bronşlardaki inflamasyona benzer olduğu bildirilirken, orta-ağır astımlılarda alt solunum yollarındaki eozinofilik inflamasyon daha belirgindir (21). Astımlılarda bronşlarda görülen epitel dökülmesi rinitli hastaların nazal mukozasındakinden daha fazladır. Ayrıca astımda kalıcı yapısal değişikliklerin (remodelling) alerjik rinite göre daha fazla olduğu bildirilmektedir (22).

Alerjik rinitli olgularda BHR varlığı çok eski yıllardan beri bilinmektedir. Hiç astım semptomu görülmeyen AR' li olguların çoğunda egzersiz ya da histamin, metakolin gibi kimyasal uyarılara karşı bronş aşırı cevaplılığı söz konusudur. Özellikle AR' nin alevlenme dönemlerinde ve polen mevsiminde BHR' de artış görülür (4). BHR (+) AR' li olguların bir kısmında prospektif çalışmalarda astım geliştiği gösterilmiştir. Laprise ve ark. çalışmasında 10 BHR (+) AR' li olgunun 2 yıllık takibi sonunda 4' ünde semptomatik astım geliştiği bildirilmiştir (11). Ancak AR' de, astımın gelişim mekanizmaları net olarak ortaya konmamıştır. Bu ilişkiyi açıklamak için çeşitli teoriler ortaya atılmıştır (22) ;

- **Nazal bronşiyal refleks:** AR' li olgularda soğuk hava inhalasyonu gibi çevresel uyaranlar ile nazal provokasyonlar sonucunda bronkokonstrüksiyon görülmektedir. Nazal uyarı sonrasında ortaya çıkan bu bronkospazmın atropin uygulanması ve trigeminal sinirin kesilmesi ile ortadan kalkması bu olayın kolinerjik bir refleks olduğunu düşündürmüştür (23). Histamin ve metakolin gibi kimyasal uyaranlarla yapılan nazal bir provokasyon sonrasında da bronkokonstrüksiyon görülmektedir. Ancak bu durumda verilen ajanların sistemik dolaşıma katılarak bronkokonstrüksiyona yol açmış olması mümkündür (22). Yan ve ark. perennial rinitli ve stabil astımlılarda nazal histamin uyarısı ile FEV1' de düşüş olduğunu göstermiştir (22). Corren ve ark. da mevsimsel AR' li ve astımlı hastalarda nazal provokasyon sonrasında metakoline hava yolu aşırı duyarlılığında artış göstermişlerdir. Bu sonuç nöral refleks mekanizma ile açıklanmıştır. Bu refleksin afferent sinirinin trigeminal sinir, efferent kolunun ise N. vagus olduğu öne sürülmüştür (22).
- **Nazal obstrüksiyona bağlı ağız solunumu:** AR' li hastalarda nazal tıkanıklık normal nazal solunumun paternini değiştirerek ağız solunumunun hakim olmasına neden olabilir. Ağız solunumunun egzersize bağlı bronkospazmı arttırdığı ve egzersize bağlı astımın nazal solunum ile azaldığı gösterilmiştir (24). Nazal solunum inspire edilen havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi ile astım üzerine olumlu etki yapar. Ayrıca nazal fonksiyonu normal olan kişilerde akciğere ulaşan aerojenlerin ve kirleticilerin yoğunluğunun azaldığı da düşünülmektedir.
- **Nazal içeriğin aspirasyonu:** Brugman ve ark. bir tavşan modelinde rinosinüzit gelişiminin histamine hava yolu cevaplılığını arttırdığını göstermiştir (22). Bu sonuç nazal drenajdaki inflamatuvar hücrelerin aspirasyonuna bağlanmıştır.

- **İnflamatuvar hücre ve mediyatörlerin nazal mukozadan sistemik dolaşıma geçmesi ve akciğere ulaşması:** Bu görüş en çok kabul gören görüş olup bu konuda çok az çalışma olmasına karşın, üst ve alt hava yollarındaki ortak reaksiyonu en iyi açıklayan teoridir (22).

Astım ve AR tedavisi de benzer noktalar içerir. Kortikosteroidler her iki hastalıkta da inflamasyonun baskılanmasında tercih edilen ilaçlardır. AR tedavisinin astım seyrini iyileştirdiği gösterilmiştir. Alerjik rinit ve astım hastalarında nazal kortikosteroid tedavisinin BHR' yi azalttığı ve mevsimsel polen maruziyetine bağlı BHR artışını önlediği bildirilmiştir (19).

Grembiale ve ark. 44 perenial alerjik rinitli hasta üzerinde çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada; hastalar yaş, cins ve başlangıç PD20 FEV1 değerleri benzer olan iki gruba ayrılmışlar. Birinci gruba iki yıl boyunca plasebo, ikinci gruba spesifik immunoterapi verilmiş. Birinci ve ikinci yılın sonunda yapılan metakolin bronş provokasyon testi sonrasında, spesifik immunoterapi verilen grupta PD20 FEV1 değerinde anlamlı düzeyde artış saptanmış. Plasebo verilen grupta ise PD20 FEV1 değerinde anlamlı fark saptanmamış. Bununla beraber spesifik immunoterapi alan grupta 5 hastada bronşial hiperreaktivite ortadan kaybolduğu halde başlangıç hiperreaktivite oranları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (25).

Sonuç olarak; AR ve astım benzer epidemiyolojik, histolojik, fizyolojik, immünopatolojik ve terapötik özelliklere sahip olan, sık görülen iki hastalıktır. AR tedavi edilmediğinde astım seyrini kötüleştirebilir, AR' nin yeterli tedavisi ise astım kontrolünü artırır. Bu iki hastalığa yaklaşımda da allerjenden kaçınma ve hava yollarındaki kronik inflamasyonun baskılanması esastır. Astım ve AR arasındaki fizyolojik ve immünopatolojik ilişki günümüz araştırma konuları arasında yer almaktadır. Her iki hastalığın da iyi anlaşılması, benzer ve farklı yönlerinin kavranması, doğru tanı ve tedavi yaklaşımı için şarttır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı polikliniğine 2002-2007 yılları arasında rinit şikayeti ile başvuran ve buradan alerji polikliniğine yönlendirilerek değerlendirilen ve alerjik rinit tanısı alan, yaşları 16-60 arasında değişen, ardışık bronş provokasyon testine düzenli olarak gelen 39 hasta üzerinde yapıldı. 39 hastanın 23' ü kadın , 16' sı erkekti. Kadınların yaş ortalaması 28.5, erkeklerin ise 29.5' tu.

Alerji polikliniğinde hastalardan ayrıntılı bir form ile (Tablo 3) anamnez alınıp nazal endoskopi dahil olmak üzere kulak burun boğaz muayeneleri yapıldı.

Rinit kliniği olup cilt prik testi (Tablo 4) ile alerjik rinit tanısı alan hastalar bronş provokasyon testi öncesinde astım anamnez formu ile sorgulandı (Tablo 5). Astım anamnezi veren hastalar astım polikliniğine konsulte edildi. Çalışmamıza alınan 39 hastada astım semptomları ve astım tanısı bulunmamaktaydı.

Çalışmamıza alınan hastaların tümüne polen mevsiminde (hastalarda rinit semptomları mevcutken) ve polen dışı mevsimde (hastalar rinit açısından asemptomatikken) bronş provokasyon testi (BPT) uygulandı. Kliniğimizde devam eden bir çalışmada, polen sayma cihazı ile Denizli ilindeki polen mevsimi saptanmaya çalışılmaktadır. Henüz yayınlanmayan son verilere göre Denizli ilinde Mart- Eylül ayları arası polen mevsimi olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda polen mevsimi olarak bu aylar arasında alerjik rinit açısından semptomatik ve fizik muayenesi alerjik rinit ile uyumlu hastalar alındı.

BPT biyokimya laboratuvarında steril şartlarda hazırlanan methacholine chloride solüsyonu ile yapıldı. Hastalarımızda metakolin bronş provokasyon testi için kontrendike durumlar ekarte edildi.Test PDD-301/ p Dose Controlled Drug Nebülizer ve PDD-301/ s Spirometer, Budapeşte cihazları ile yapıldı.

Tablo 3: Pamukkale Üniversite Hastanesi KBB Anabilim Dalı Allerji Polikliniği
Anamnez ve Değerlendirme Formu

Adı-soyadı		Tarih	
Cins	Meslek	Telefon	
Doğum tarihi	Yaşanan yer		

KLİNİK:

Hapşırma	Anaflaksi
Burun tıkanıklığı	Ailede Alerjik rinit
Burun akıntısı	Ailede Astım
Burun kaşıntısı	Ürtiker
Geniz kaşıntısı	Anjionörotik ödem
Gözde kaşıntı sulanma	Sinüzit
Öksürük	Atopi
Koku alamama	Banyodan çıkınca hapşırma
Uyku bozukluğu	Baş dönmesi
Lokal reaksiyon	Evde hayvan
Ev içi	Sigara (paket/ yıl)
Ev dışı	İlaç allerjisi
İşyeri ortamı	Parazitöz
Kaç yıl	Sistemik hastalık
Mevsim	İlaç kullanımı
Dispne	İrritasyon

FİZİK MUAYENE:

Kulak muayenesi	
Burun muayenesi	
Boğaz muayenesi	
Nazal endoskopi	

SONUÇ:

Rinit	Smear	Astım	Dermografizm
Test	Spesifik	BHR	Nazal polip

Rinit kliniği olan tüm hastalara prik testi yapıldı.

Deri Prik Testi

Tablo 4: Prik Test Paneli

A1		A2		
Negatif kontrol	Çimen Karışımı	Huş ağacı	Kayın	
Pozitif kontrol	Ağaç Karışımı	Fındık ağacı	Akçaağaç	
Cockroach	Ot Karışımı	Karaağaç	Karadut	
Mite	Epidermal	Söğüt ağacı	Çam	
B1a		B1b		B2
Yulaf	Moldmix	Nergis	Çınar	
Arpa	A.Alternata	Karamazı	Kurtbağrı	
Buğday	Mix.Penicillium	Kasımpatı	Ceviz	
Çavdar	Cladosporium	Pancar	Tilkikuyruğu	
D1		D2		
Zeytin ağacı	Kızılağaç	Pelin	Yakup otu	
Kavak ağacı	Ihlamur	Sinirli ot	Yapışkan ot	
Meşe ağacı	Ardıç ağacı	Akkazayağı	Kara hindiba	
Dişbudağı	Mürver	Kuzukulağı	Ayrık otu	
C1		C2		
Bermuda çimeni	Çayır salkımotu	Kedi epiteli	Keçi epiteli	
Delice otu	Tatlı ilkbahar otu	Köpek epiteli	Pamuk	
Çayırkelp kuyruğu	Çayır yum.	Yün	İpek	
Domuz ayrığı	Mısır	At epiteli	Tök tüyü	

Çimen karışımı: B1a, C1

Ağaç karışımı: A2, D1

Ot karışımı: D2

Epidermal : C2

Yerel bitkiler: B2

Mantar: B1b

Deri testleri prik yöntemi ile uygulandı. Alerjenlerin göstermiş olduğu reaksiyonlar histamin ile kıyaslanarak değerlendirildi. Pozitif test reaksiyonu için ödemli alan değerlendirildi. Klasik bilgiye göre, uygulanan antijenin endürasyon çapı 3-5 mm ise (+), 5- 7 mm ise (++) , 7- 9 mm ise (+++), 10 mm ve üzeri ise (++++) olarak not edilir. Pozitiflik sınırı klasik yöntemde 3 mm olarak alınmaktadır. Biz kliniğimizde multitest yöntemi ile pozitiflik sınırını 4 mm olarak almaktayız (7).

Test yapılmadan önce, antihistaminik kullanan hastalarda bir hafta (astemizol için bir ay), antidepresan kullanan hastalarda iki hafta, H2 reseptör blokörü kullananlar için 24 saat tedavi kesildi. Akut enfeksiyon geçirenler, gebe olanlar, beta blokör kullananlar ve aktif kardiyorespiratuar hastalığı olanlar prik teste alınmadı.

Prik testi negatif çıkan hastalarda ek tanı yöntemi olarak nazal smear, serumda spesifik ve panel allerjen düzeyine bakıldı.

Alerjik Rinitli Hastalar

2001 ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) Uzlaş Raporu kriterlerine uygun olarak seçildi (2) :

- 1- Öyküde tipik alerjik rinit semptomlarının varlığı (burun akıntısı, hapşırık, burun tıkanıklığı ve burun kaşınması şikayetlerinden en az ikisinin hemen hergün ve 1 saatten uzun süre olması),
- 2- Alerjik deri testinde pozitiflik saptanması,
- 3- Semptomların genellikle gündüz artış gösterip gece azalması (diurnal ritim),
- 4- Endoskopik nazal muayenede seröz ve/veya muköz akıntı; soluk, mavimsi renkte ve ödemli mukoza, nazal pasajda daralma, konkalarda hipertrofi ve/veya polipoid görünüm saptanması,
- 5- Serum total ve/veya spesifik IgE yüksekliği.

İlk iki maddenin pozitif olması alerjik rinit olarak tanımlandı. Diğerleri ayırıcı tanı ve ilave hastalık bakımından tanıyı desteklemek için kullanıldı.

Alerjik rinit tanısı alan hastalar bronş provokasyon testi öncesinde astım anamnez formu ile sorgulandı (Tablo 5).

Tablo 5: Astım Anamnez Formu

		EVET	HAYIR
1	Göğsünüzde zaman zaman hırıltı, hışıltı veya ıslık sesi duyuluyor mu?		
2	Özellikle geceleri ve/veya sabah uyandığınızda ortaya çıkan inatçı öksürük var mı?		
3	Öksürük ve/veya solunum güçlüğü nedeniyle zaman zaman uykudan uyanmak zorunda kalıyor musunuz?		
4	Koşu veya diğer egzersizler dahil fiziksel aktivite sonrasında öksürük veya göğsünüzden hırıltı / hışıltı sesi geliyor mu?		
5	Solunum yoluyla alınan alerjen veya iritan maddelerle (sigara dumanı, parfüm, boya ve diğer kokular) karşılaşma sonrası öksürük hırıltı / hışıltı veya göğüs sıkışması ortaya çıkıyor mu?		
6	Soğuk algınlığı 'göğsüne iniyor mu' veya iyileşmesi 3 haftadan fazla zaman alıyor mu?		
7	Zaman zaman gelen nefes darlığı atakları oluyor mu?		
8	Sigara kullanıyor musunuz?		
9	Evde veya işyerinizde sigara içen var mı?		
10	Ailenizde astım hastası olan var mı?		
11	Sizde aşağıdaki hastalıklardan herhangi biri var mı?	a) Egzema	
		b) Ürtiker	
		c) Besin alerjisi	
		d) Konjonktivit	
12	Ailenizde aşağıdaki hastalıklardan herhangi birine sahip olan var mı?	a) Egzema	
		b) Ürtiker	
		c) Besin alerjisi	
		d) İlaç alerjisi	
		e) Konjonktivit	
		f) Saman nezlesi	
13	Düzenli olarak ilaç kullandığınız başka hastalığınız var mı?	a) Bronşit	
		b) Kronik sinüzit	
		c) Gastrit , ülser	
		d) Hipertansiyon	
		e) Diğer	
14	Ağrı kesici kullanır mısınız? Ne sıklıkta kullanırsınız? Genelde hangi ağrı kesiciyi kullanırsınız?		
15	Yüksek tansiyon hastalığınız var ise kullandığınız ilacı yazınız.		

Bronş Provokasyon Testi

Hastaların tümüne polen mevsiminde (hastalarda rinit semptomları mevcutken) ve polen dışı mevsimde (hastalar rinit açısından asemptomatikken) bronş provokasyon testi (BPT) uygulandı.

BPT için kesin ya da relatif kontrendikasyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bronş Provokasyon Testi İçin Kontrendikasyonlar

A) Mutlak kontrendikasyonlar

- 1- Ağır hava yolu obstrüksiyonu (FEV₁ < % 50)
- 2- Yakın zamanda geçirilmiş myokard enfarktüsü (3 ay altı)
- 3- Yakın zamanda geçirilmiş serebrovasküler hadise (3 ay altı)
- 4- Arteryel anevrizma

B) Relatif kontrendikasyonlar

- 1- Spirometriye bağlı hava yolu obstrüksiyonu
- 2- Yakın zamanda geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu (6 hafta altı)
- 3- Astım atağı
- 4- Hipertansiyon
- 5- Gebelik şüphesi ve gebe olanlar
- 6- İlaç kullanımını gerektiren epilepsi
- 7- Orta derecede obstrüksiyon

Bronş Provokasyon Testi Öncesinde Yapılan Öneriler

Mast hücre stabilizatörleri 24 saat önce, antihistaminikler 3 gün önce kesildi. 1 ay önceden nazal veya oral steroidler, nazal sodyum kromoglikat alanlar çalışmaya alınmadı.

Test günü hastanın çay, kahve, kola, çikolata ve son iki saatte sigara kullanmaması söylendi. Son 6 hafta içinde üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalara test yapılmadı. 3-6 hafta önce canlı aşı yapılmış olanlar çalışmaya alınmadı.

BPT Laboratuvarımızda Hazır Bulundurduklarımız

Oksijen, bronkodilatör ilaçlar (inhaler ve nebül), kortikosteroid (iv), antihistaminikler (iv), adrenalin (sc), kardiopulmoner resüsitasyon malzemeleri (ambu, larengoskop, entübasyon tüpü).

Metakolin Provokasyon Testi

Metakolin ile provokasyon testi ATS' nin (American Thoracic Society) 1999 metakolin ve egzersiz provokasyon testleri rehberi esas alınarak (2) yapıldı.

Bronş provokasyon testi dosimeter protokolü uygulanarak yapıldı. Beş ayrı konsantrasyonda (0.0625, 0.25, 1, 4 ve 16 mg/ ml), steril şartlarda serum fizyolojik ile sulandırılarak hazırlanan metakolin solüsyonu test öncesinde 4 derecede korunduğu buzdolabından 30 dakika önce çıkarıldı. Nebülizatör içine 2 ml. steril şırınga ile artan konsantrasyonları sırayla kondu.

Bronkoprovokasyon testi hasta oturur pozisyonda iken yapıldı. Bazal şartlarda solunum fonksiyon testi uygulandı ve başlangıç FEV1 değerleri beklenen FEV1' e göre %70' in altında olan olgular çalışmaya alınmadı.

Hasta aerosolu bolus tarzında nebulizatörden 5 sn. süresince inhale ederek total akciğer kapasitesine ulaşıldı. Bu işlem ard arda 5 kez tekrarlandı. Önce serum fizyolojik daha sonra artan dozlarda metakolin solüsyonu inhale ettirildi. Dozlar 5 dakika aralıklarla verildi.

FEV1 her inhalasyondan 30 ve 90 saniye sonra ölçüldü. Kişinin bazal FEV1 değerinin % 20' si oranında düşüşe sebep olan konsantrasyonda test sonlandırıldı ve bu doz provokatif doz (PD20) kabul edildi.

Herhangi bir konsantrasyonda, bazal FEV1 değerinin % 20' si oranında düşüş meydana gelmesi halinde bireye beta 2 agonist inhale ettirilerek FEV1' in başlangıç değerine yükselmesi beklendi.

Test sırasında oluşan semptom ve bulgular not edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel veriler istatistiksel yazılım programına (SPSS Windows 10.0; SPSS Inc, Chicago, IL) yüklendi. İstatistiksel analiz Ki-Kare testi kullanılarak yapıldı. Fark p değeri 0.05' ten küçük ise anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmaya 39 alerjik rinit tanısı alan hasta alındı. 23' ü (% 58.98) kadın , 16' sı (% 41.02) erkekti. Kadınların yaş ortalaması 28.57, erkeklerin yaş otalaması 29.50 olup tüm hastaların yaş ortalaması 28.95 olarak saptandı (Tablo- 6).

Hastaların rinit kliniğinin süresi sorulduğunda en az 2 yıl olmak üzere 15 yıldır olan rinit şikayeti olan hastalar mevcuttu. Ortalama rinit süresi 5.62 olarak hesaplandı (Tablo- 6).

Tablo- 6: Hastaların Yaş, Cins ve Rinit Süreleri

HASTA	YAŞ	CİNS*	RİNİT SÜRESİ (YIL)
1	16	0	3
2	16	0	2
3	16	0	2
4	20	1	2
5	19	0	5
6	29	1	6
7	29	1	3
8	36	0	6
9	22	1	6
10	26	1	4
11	35	0	8
12	25	1	10
13	19	1	2
14	34	0	10
15	26	0	7
16	43	1	2
17	39	0	3
18	26	0	6
19	22	0	6
20	41	0	9
21	27	0	15
22	34	0	2
23	26	1	15
24	22	0	4
25	29	1	4
26	18	1	2
27	53	1	5
28	19	0	2
29	29	0	5
30	48	1	10
31	29	0	10
32	34	0	5
33	32	1	2
34	35	0	2
35	37	0	10
36	28	1	5
37	25	1	6
38	20	0	3
39	45	0	10

* Cins: Kadın hasta= 0, Erkek hasta= 1

Tüm olgularda polen alerjisi mutlak pozitif olmak üzere en az bir alerjene karşı deri prik testinde pozitiflik saptandı. 30 hastada sadece polen alerjisi mevcuttu. 7 hastada polen ve mite alerjisi ; 1 hastada polen, mite ve epidermal; 1 hastada ise polen ve mantar alerjisi beraber bulunmaktaydı (Tablo 7).

Tablo- 7: Hastaların Alerjen Dağılımı

HASTA	ALERJENLER*					
	MİTE	ÇİMEN	AĞAÇ	OT	EPİDERMAL	MANTAR
1	0	1	0	0	0	0
2	0	1	0	1	0	0
3	0	1	1	1	0	0
4	0	1	0	0	0	0
5	1	1	0	0	0	0
6	0	1	1	1	0	0
7	0	1	0	1	0	0
8	0	1	0	0	0	0
9	0	1	0	1	0	0
10	1	1	1	1	0	0
11	0	1	0	1	0	0
12	0	1	0	1	0	0
13	0	1	0	0	0	0
14	0	1	0	1	0	1
15	0	1	1	0	0	0
16	1	1	0	0	0	0
17	1	1	0	0	0	0
18	0	1	0	1	0	0
19	1	1	0	1	1	0
20	0	1	0	1	0	0
21	0	1	0	0	0	0
22	0	1	0	1	0	0
23	0	1	1	1	0	0
24	1	1	0	0	0	0
25	0	1	1	1	0	0
26	1	1	0	0	0	0
27	0	1	1	0	0	0
28	0	1	0	0	0	0
29	0	1	1	0	0	0
30	0	1	1	1	0	0
31	0	1	0	0	0	0
32	0	1	0	0	0	0
33	0	1	0	0	0	0
34	0	1	1	1	0	0
35	0	1	0	1	0	0
36	0	1	1	0	0	0
37	1	0	1	0	0	0
38	0	1	0	1	0	0
39	0	1	1	1	0	0
Toplam	8	38	13	20	1	1

* Alerjenler: Prik test negatif = 0, pozitif = 1

Polen mevsimi dışında yapılan bronş provokasyon testinde 39 hastadan 11' inde (% 28.2), polen mevsiminde ise 19' unda (48.7) bronşial hiperreaktivite saptandı (Tablo- 8). Bronş provokasyon testi sırasında ve sonrasında hiçbir hastamızda yan etkiye rastlanmadı.

Tablo- 8: Hastaların Mevsimsel BHR Sonuçları

HASTA	MEVSİMSEL BHR DEĞİŞKENLİĞİ	
	POLEN DIŞI MEVSİM	POLEN MEVSİMİ
1	pozitif	pozitif
2	negatif	negatif
3	negatif	negatif
4	negatif	negatif
5	negatif	negatif
6	pozitif	pozitif
7	negatif	pozitif
8	pozitif	pozitif
9	negatif	negatif
10	negatif	negatif
11	pozitif	pozitif
12	pozitif	pozitif
13	pozitif	pozitif
14	pozitif	pozitif
15	negatif	negatif
16	negatif	negatif
17	negatif	pozitif
18	pozitif	pozitif
19	pozitif	negatif
20	negatif	negatif
21	negatif	negatif
22	negatif	negatif
23	negatif	negatif
24	negatif	negatif
25	pozitif	negatif
26	negatif	negatif
27	negatif	negatif
28	negatif	negatif
29	negatif	pozitif
30	negatif	negatif
31	negatif	pozitif
32	pozitif	pozitif
33	negatif	negatif
34	negatif	pozitif
35	negatif	pozitif
36	negatif	pozitif
37	negatif	pozitif
38	negatif	pozitif
39	negatif	pozitif

39 alerjik rinit hastasına bakıldığında;

- Polen dışı mevsimde bronşial hiperreaktivitesi olmayan 10 hastada (% 25.64) polen mevsiminde BHR saptandı (Tablo- 9).
- Polen dışı mevsimde pozitif BHR' si olan 2 hastada (% 5.1) polen mevsiminde BHR pozitifliğinin ortadan kalktığı gözlemlendi (Tablo- 9).
- 18 hastada (% 46.15) BHR negatifliği ve 9 hastada (% 23.08) BHR pozitifliği mevsimsel değişiklik göstermedi (Tablo- 9).
- Polen dışı mevsimde 11 hastada (% 28.20) BHR pozitif saptanırken, polen mevsiminde 19 hastada (% 48.71) BHR pozitifliği saptandı (Tablo- 10). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.041$).

Tablo-9: Mevsimsel BHR Değişiklik Oranları

BHR DEĞİŞKENLİĞİ		HASTA	
POLEN DIŞI MEVSİM	POLEN MEVSİMİ	SAYISI (N)	YÜZDESİ (%)
negatif	negatif	18	46.15
negatif	pozitif	10	25.64
pozitif	negatif	2	5,10
pozitif	pozitif	9	23.08

Tablo- 10: 39 Hastanın Mevsimsel Pozitif BHR Oranları

		POZİTİF BHR DEĞİŞKENLİĞİ		P DEĞERİ
		POLEN DIŞI MEVSİM	POLEN MEVSİMİ	
HASTA	SAYISI (N)	11	19	0.041
	YÜZDESİ(%)	28.20	48.71	

Sadece polen alerjisi olan 30 alerjik rinit hastasına bakıldığında;

- Polen dışı mevsimde bronşial hiperreaktivitesi olmayan 8 hastada (%26.6) polen mevsiminde BHR saptandı (Tablo- 11).
- Polen dışı mevsimde pozitif BHR' si olan 1 hastada (% 3.33) polen mevsiminde BHR pozitifliğinin ortadan kalktığı gözlemlendi (Tablo- 11).
- 13 hastada (% 43.3) BHR negatifliği ve 8 hastada (% 26.6) BHR pozitifliği mevsimsel değişiklik göstermedi (Tablo- 11).
- Polen dışı mevsimde 9 hastada (% 33.3) BHR pozitif saptanırken, polen mevsiminde 16 hastada (% 53.33) BHR pozitifliği saptandı (Tablo- 12). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.040$).

Tablo- 11: Alerjen Dağılımına Göre Mevsimsel BHR Değişkenliği

ALERJENLER	BHR DEĞİŞKENLİĞİ		HASTA SAYISI	HASTA YÜZDESİ
	POLEN DIŞI MEVSİM	POLEN MEVSİMİ		
POLEN	negatif	negatif	13	%43.3
	negatif	pozitif	8	%26.6
	pozitif	negatif	1	%3.33
	pozitif	pozitif	8	%26.6
POLEN + MİTE	negatif	negatif	5	
	negatif	pozitif	2	
	pozitif	negatif	0	
	pozitif	pozitif	0	
POLEN +MİTE + EPİDERMAL	negatif	negatif	0	
	negatif	pozitif	0	
	pozitif	negatif	1	
	pozitif	pozitif	0	
POLEN + MANTAR	negatif	negatif	0	
	negatif	pozitif	0	
	pozitif	negatif	0	
	pozitif	pozitif	1	

Tablo- 12: Sadece Polen Alerjisi Olan 30 Hastanın Mevsimsel Pozitif BHR Oranları

		POZİTİF BHR DEĞİŞKENLİĞİ		P DEĞERİ
		POLEN DIŞI MEVSİM	POLEN MEVSİMİ	
HASTA	SAYISI (N)	9	16	0.040
	YÜZDESİ (%)	33.33	53.33	

5. TARTIŞMA

Hava yolu inflamasyonu ve bronş aşırı duyarlılığı hava yollarının alerjik hastalıklarında görülen temel özelliklerdir (10,16). BHR' nin ortaya çıkışında en belirleyici faktör hava yolu duvarında süregelen inflamatuvar olaylardır. Klinikte BHR' yi belirlemede histamin ve metakolin en sık kullanılan uyaranlardır (2). BHR, alerjen maruziyeti ile artarken, alerjiden sakınma ve antiinflamatuvar tedavi ile geriler (26). Alerjik rinitli hastalarda sıklıkla nonspesifik BHR astmatik semptomlar olmaksızın mevcuttur. Bu hastalarda FEV1 değerleri de normaldir, BHR belki de astım gelişimini gösteren markerlardan biridir.

Epidemiyolojik çalışmalarda AR' in sıklıkla astımdan önce geliştiği ve astım gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Astımlı hastaların %60-78' inde AR, AR' li olguların % 20-38' inde astım bulunduğu ve rinitin sıklıkla astım semptomlarından önce geliştiği bildirilmiştir (1).

Bizim çalışmamızda bronş provokasyon testi öncesinde tüm hastalar astım anamnez formu ile sorgulandı, şüphe halinde göğüs hastalıkları polikliniğine astım araştırılması için gönderdiğimiz 74 hastanın 19' u (% 25.6) astım tanısı alarak takip ve tedaviye alınmışlardır. Alerjik rinitli hastalarımızın % 25.6' sında astım saptanması literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur.

Kliniğimizde 1997-2001 yılları arasında yapılan bir çalışmada alerjik rinit tanısı prik test ile konan 89 hasta astım araştırılmak üzere göğüs hastalıkları polikliniğine konsulte edilmişti. Bu hastalar astım açısından sorgulandıklarında 36 (%41) hastada astım semptomlarından üç veya daha fazlası mevcut olduğu tespit edilmiştir. 36 hastaya solunum fonksiyon testi yapıldığında 4 (%11) hastada obstrüksiyon saptandığından astım tanısı konmuştur. Solunum fonksiyon testi normal olan 32 hasta üç haftalık sabah ve akşam yapılan PEF monitörizasyonuna alınıp bu hastalarında sonuçları değerlendirildiğinde 16 hastada PEF değişkenliği saptandığından astım açısından takibe alınmışlardır. Sonuç olarak 89 hastanın 20' si (%22.4) astım tanısı ile takip ve tedaviye alınmıştır (27).

AR' li olguların % 40' ında BHR' nin pozitif olduğu ve BHR pozitifliğinin astım geliştirme riskini artırdığı bildirilmiştir (3). Braman ve ark. 40 alerjik rinitli hastanın 16' sında (%40) bronşial hiperreaktive saptanmış olup bu hastaları 5 yıl takip

etmişler ve 16 hastanın 3' ünde (%19) astım geliştiğini saptamışlardır (5). Özellikle AR' nin alevlenme dönemlerinde ve polen mevsiminde BHR' de artış görülür (4). Kliniğimizde devam eden bir çalışmada alerjik rinit tanısı alıp astım anamnezi vermeyen 153 hastaya yapılan bronş provokasyon testinde 153 hastanın 47' sinde (%30.7) bronşial hiperreaktivite saptanmıştır ve bu hastalar astım gelişimi yönünden takip edilmektedir.

Astım semptomu olmayan mevsimsel AR' li hastalarda polen mevsiminde hava yolu aşırı cevaplılığında artış görülür. Madonnini ve ark. polen mevsimi dışında ve polen mevsiminde 27 mevsimsel rinitli hastayı değerlendirmiş, bronş aşırı cevaplılığın polen mevsiminde % 11' den % 48' e yükseldiğini belirtmişlerdir (4). Britton ve arkadaşları İngiltere' nin güneyinde yer alan küçük bir kasabada 60 hasta üzerinde histamin provokasyon testini mart, haziran (çimen poleni mevsiminde), eylül ve tekrar mart ayında yapmışlardır. Histamin PD20 değeri sırasıyla 1.38, 0.82, 0.92, 1.20 mikromol olarak saptanmış olup, haziran ve eylül ayındaki PD20 değeri mart aylarına göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Eylül ve mart aylarındaki bronşial hiperreaktivite artışı atopiye bağlanmıştır (4).

Ciprandi ve ark. sadece polen alerjisi olan 100 erkek hastaya polen mevsiminde ve polen dışı mevsimde bronş provokasyon testi yapmışlardır. Hastalar deniz kuvvetlerinden asker hastanesine düzenli gelen 23.7 yaş ortalaması olan ve sigara kullanmayan askerlerden oluşmuştu. Polen mevsiminde 96 hastaya metakolin provokasyon testi yapılmış, 4 hastada bazal FEV1 değeri %80'in altında olduğundan çalışma dışı bırakılmış. 54 hastada (% 56.25) BHR saptanmış; 14 hastada çok hafif, 16 hastada hafif, 16 hastada orta ve 8 hastada şiddetli olarak derecelendirilmiş. Polen dışı mevsimde 100 hastaya metakolin provokasyon testi yapılmış. Yine 54 hastada (% 54) BHR saptanmış; 19 hastada çok hafif, 11 hastada hafif, 13 hastada orta, 11 hastada şiddetli olarak derecelendirilmiş. Bu çalışmada hem polen mevsiminde hemde polen dışı mevsimde 54 hastada BHR saptanmıştır (28).

Perennial AR' de BHR' nin mevsimsel AR' ye göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (20). Ciprandi ve ark. 95 perennial alerjik rinitli hastanın 72' sinde (%75) BHR pozitifliği bildirmiştir (28).

Bizim çalışmamızda alerjik rinit tanısı alan 39 olguya polen mevsiminde ve polen mevsimi dışında metakolin ile bronş provokasyon testi uygulandı. 30 hastada

sadece polen alerjisi mevcuttu. 7 hastada polen ve mite alerjisi ; 1 hastada polen, mite ve epidermal; 1 hastada ise polen ve mantar alerjisi beraber bulunmaktaydı (Tablo- 7).

Polen mevsimi dışında yapılan bronş provokasyon testinde 39 hastadan 11' ünde (% 28.2), polen mevsiminde ise 19' unda (48.7) bronşial hiperreaktivite saptandı (Tablo- 10). Polen mevsiminde BHR oranı % 28.2' den % 48.7' ye yükseldi.

Sadece polen alerjisi olan 30 hastaya bakıldığında polen dışı mevsimde 30 hastanın 9' unda (% 33.3), polen mevsiminde ise 30 hastanın 16' sında (% 53.3) bronşial hiperreaktivite saptandı (Tablo- 12). Polen mevsiminde BHR oranının % 33.3' den %53.3' e yükseldiği saptandı.

Polen dışı mevsimde pozitif BHR' si olan 2 hastada (% 5,1) polen mevsiminde BHR pozitifliğinin ortadan kalktığı gözlemlendi (Tablo- 9). Bu hastalarda polen mevsimi dışında oluşan bronşial hiperreaktivitenin kış mevsiminde oluşan ve subklinik düzeyde seyreden solunum yolu enfeksiyonuna bağlı olabileceği düşünüldü.

Polen mevsiminde bronşial hiperreaktivitede artış olması bizim çalışmamızda ve literatür bilgilerinde benzerdir. Britton' un çalışmasında haziran ayı olan polen mevsiminde BHR oranı yüksek bulunmuştur. Madonnini' nin çalışmasında polen mevsiminde BHR oranı % 11' den % 48' e yükselmiştir. Ciprandi' nin çalışmasında polen mevsiminde BHR oranı % 54' den % 56.25' e artış olmuştur. Bu çalışmadaki benzer oran atopiye bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda polen alerjisi olan hastalarımızda BHR oranı polen mevsiminde artmış olup % 33.3' den % 53.3' e yükselmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0,040).

Bu sonuçlar değerlendirildiğinde polen mevsiminde (hastaların semptomatik olduğu dönemde) bronşial hiperreaktivite oranı polen dışı mevsime göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

6. SONUÇ

Bu çalışmada,

- Astım tanısı olmayan alerjik rinitli hastalardan astım semptomları mevcut olan hastalar konsulte edildikleri astım polikliniğinde % 25.6 oranında astım tanısı aldılar. Bu sonuç günümüzde gündeme gelen alerjik rinit ve astım için ‘ tek havayolu, tek hastalık’ kavramını destekledi.
- Mevsimsel alerjik rinitli hastalarda polen maruziyetine bağlı olarak polen mevsimi dışında saptanan bronşial hiperreaktivite oranının polen mevsiminde arttığı saptandı.

Sonuç olarak;

- Bronş astımı ve alerjik rinit günümüzde görülme oranı giderek artan ve genellikle birlikte bulunan iki hava yolu hastalığıdır (1). Alerjik rinitli hastalar astım semptomları açısından sorgulanmalı ve semptom mevcudiyeti durumunda astım yönünden değerlendirilmelidir.
- AR’ li olguların % 40’ ında BHR’ nin pozitif olduğu ve BHR pozitifliğinin astım geliştirme riskini artırdığı bildirilmiştir (3). Astım semptomları olmayan alerjik rinitli hastalarda bronş provokasyon testi ile bronşial hiperreaktivite araştırılmalı ve pozitif olması durumunda astım gelişimi açısından yakın takip edilmelidir.
- Özellikle alerjik rinitin alevlenme dönemlerinde ve polen mevsiminde BHR’ de artış görülür (4). Polen maruziyetine bağlı bronşial hiperreaktiflik durumunda hastaya polenden korunma tedbirleri hakkında ayrıntılı öneriler yapılmalıdır.
- İmmunoterapinin hiperreaktif, astım semptomu olmayan alerjik rinitli hastalarda PD20 FEV1 değerini arttırdığı ve/ veya hiperreaktifliği ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (25). Nazal kortikosteroid tedavisinin BHR’ yi azalttığı bildirilmiştir (19). Bu durumda bronşial hiperreaktivitesi olan alerjik rinitli hastalarda astım gelişimini önlemek için bu hastalara medikal tedavi ve gerektiğinde immünoterapi önerilebilir.

6. ÖZET

Alerjik rinitli hastalarda mevsimsel bronşial hiperreaktivite değişimi

Dr. Soner Kadıköylü

Hava yollarındaki inflamasyon ve BHR varlığı, alerjik rinit ve astımın ortak ve en belirleyici bulgularıdır. BHR oluşumunda hava yolu inflamasyonunun önemi tartışmasızdır. Bu iki hastalık günümüzde artık tek bir hava yolu patolojisi olarak algılanmaktadır. Alerjik rinit varlığı ilerde astım gelişimi için major risk faktörlerinden biridir. Alerjik rinitli hastalarda özellikle inflamatuvar hücrelerin sistemik dolaşıma geçerek alt solunum yollarına ulaşarak burada bronşial inflamasyon ve bronşial hiperreaktivite oluşturduğu ve ardından bir süre sonra astım gelişebileceği bilinmektedir. Bronşial hiperreaktivite, alerjen maruziyeti ile artarken, alerjiden sakınma ile geriler.

Bu çalışmada; rinit ön tanısıyla polikliniğe başvuran hastalara cilt prik testi yapıldı. Polen alerjisi tesbit edilen astım semptomu ve tanısı olmayan hastalar çalışmaya alındı. Hastalara polen mevsiminde (hastalarda rinit semptomları mevcutken) ve polen olmayan mevsimde (hastalar rinit açısından asemptomatikken) ardışık olarak bronş provokasyon testi yapılarak mevsimsel BHR değişim oranı saptanmaya çalışıldı.

Astım kliniği olmayan alerjik rinitli 39 hasta çalışmaya alındı . Bu hastaların hepsinde polen alerjisi mevcudiyeti deri prik testi ile tesbit edildi. Sadece polen alerjisi olan hasta sayısı 30' du. Bizim çalışmamızda polen mevsimi dışında ve polen mevsiminde 30 mevsimsel rinitli hastayı değerlendirmeye aldığımızda, bronş aşırı cevaplılığın polen mevsiminde %33.3' den % 53.3' e yükseldiği bulundu.

Sonuç olarak; astım kliniği olmayan alerjik rinitli hastalarda polen maruziyetine bağlı olarak oluşan inflamasyonun alt solunum yollarına geçerek bronşial aktiviteyi arttırdığı ve BHR oranının polen mevsimi dışındakine göre daha yüksek bulunduğu söylenebilir.

7. SUMMARY

Seasonal variation in bronchial hyperreactivity

in allergic patients

Dr. Soner Kadikoylu

Inflammation in airways and presence of bronchial hyperreactivity (BHR) are the most characteristic findings of allergic rhinitis and asthma. Airway inflammation is very important in formation of BHR. Nowadays these diseases are accepted as same airway pathology. In allergic rhinitis patients; inflammation cells pass through the systemic circulation and reach to the lower respiratory tractus and create bronchial inflammation, bronchial hyperreactivity and asthma. BHR increases with allergen exposure and decreases with avoidance of the allergen

In this study we performed skin prick test to the rhinitis prediagnosed patients. Polen allergic patients who don't have asthma symptoms were included to the study. In polen season (when the patients have rhinitis symptoms) and non-pollen season (when the patients were asymptomatic) consecutive bronchial provocation test had been performed in order to determine BHR alteration ratio.

39 patients who did not have asthma clinic were included to the study. By using skin prick test we showed that all patients had polen allergy. 30 patients had only polen allergy. When we evaluate the 30 seasonel rhinitis patients in polen season or non-pollen season we determined that bronchial hyperresponsiveness increased to 53.3% from 33.3%.

As a result; in allergic rhinitis patients, who don't have asthma clinic, inflammation that borns of after polen exposure pass through lower respiratuary tractus and increase bronchial hyper activity and we can say that BHR ratio is higher when we compare with non-pollen season.

8. KAYNAKLAR

- 1- Grossman J. One airway, one disease. Chest 1997; 111(2 Suppl) : 11S-16S
- 2- American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:309-329
- 3- Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settipane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. Chest. 1987 May;91(5):671-4.
- 4- Tilles SA, Bardana EJ. Seasonal variation in bronchial hyperreactivity in allergic patients. Clin Rev in Allergy and Immunol 1997 Summer; 15(2) : 169-185
- 5-Gemicioğlu B, İmmünolojiye giriş; Aydılek R, Alerjik hastalıklar ve bronşial astma cilt 1, Aktüel Tıp dergisi; 1998;1-22
- 6- Topuz B. Alerjenler, in; Doğru H, Topuz B, Kulak Burun Boğaz Hastalıklarında Alerji 2001; 20-25
- 7- Topuz B. Alerjik rinit tanısında kullanılan testler, in; Kulak Burun Boğaz Hastalıklarında Alerji; 2001; 25-41
- 8- Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. J Allergy Clin Immunol. 2006 Sep;118(3):551-9; quiz 560-1.
- 9- Kolnaar BG, Folgering H, van den Hoogen HJ, van Weel C. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in adolescents and young adults. Eur Respir J. 1997 Jan;10(1):44-50.
- 10- O'byrne PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999 May;159(5 Pt 2):S41-63.
- 11- Laprise C, Laviolette M, Boutet M, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflammation and remodelling. Eur Respir J. 1999 Jul;14(1):63-73.
- 12- Duffy DL, Mitchell CA, Martin NG. Genetic and environmental risk factors for asthma: a cotwin-control study. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Mar;157(3 Pt 1): 840-5.
- 13- Prieto L, Berto JM, Gutierrez V. Airway responsiveness to methacholine and risk of asthma in patients with allergic rhinitis. Ann Allergy. 1994 Jun;72(6):534-9.
- 14- Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, Kleinjan A, McEuen AR, Walls AF,

- Hoogsteden HC, Prins JB. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Sep 1;164(5):858-65.
- 15- Boulet LP, Turcotte H, Laviolette M, Naud F, Bernier MC, Martel S, Chakir J. Airway hyperresponsiveness, inflammation, and subepithelial collagen deposition in recently diagnosed versus long-standing mild asthma. Influence of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Oct;162(4 Pt 1):1308-13.
- 16- Opazo Saez AM, Seow CY, Pare PD. Peripheral airway smooth muscle mechanics in obstructive airways disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Mar;161(3 Pt 1):910-7.
- 17- Türктаş H. Etiyoloji ve patogenezi.astma patogenezi. Bozkır matbaacılık, Ankara 1996; 1-28.
- 18- Bayındır U, Erkan F, Kalyoncu F, Mısırlıgil Z, Türктаş H. Ulusal astım tanı ve tedavi rehberi. İstanbul: Toraks Derneği, 2000; 1-32
- 19- Koh YI, Choi IS. Relationship between nasal and bronchial responsiveness in perennial allergic rhinitic patients with asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002 Dec;129(4):341-7.
- 20- Mete N, Sin A, Gulbahar O, Erdinc M, Sebik F, Kokuludag A. The determinants of bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 93: 193-199
- 21- Chanez P, Vignola AM, Vic P, Guddo F, Bonsignore G, Godard P, Bousquet J. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Feb;159(2):588-95.
- 22- Jani AL, Hamilos DL. Current thinking on the relationship between rhinosinusitis and asthma. *J Asthma.* 2005 Feb;42(1):1-7.
- 23- Fontanari P, Burnet H, Zattara-Hartmann MC, Jammes Y. Changes in airway resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry, or moist air in normal individuals. *J Appl Physiol.* 1996 Oct;81(4):1739-43.
- 24- Frieri M. Interaction between rhinitis and asthma: state of the art. *Allergy Asthma Proc.* 2003 Nov-Dec;24(6):385-93.
- 25- Grembiale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Dec;162(6):2048-52

- 26- Polosa R, Ciamarra I, Mangano G, Prosperini G, Pistorio MP, Vancheri C, Crimi N. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation markers in nonasthmatics with allergic rhinitis. *Eur Respir J.* 2000 Jan;15(1):30-5.
- 27- Baser S, Ozkurt S, Topuz B, Kiter G, Karabulut H, Akdag B, Evyapan F. Peak expiratory flow monitoring to screen for asthma in patients with allergic rhinitis. *J Investing Clin Immunol* 2007; 17(4)
- 28- Ciprandi G, Cirillo I, Tosca MA, Vizzaccaro A. Bronchial hyperreactivity and spirometric impairment in patients with seasonal allergic rhinitis. *Respir Med.* 2004 Sep;98(9):826-31.