

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇEŞİTLİ DOZLARDAKİ MAGNEZYUM SÜLFATIN
ASETİL KOLİN, HİSTAMİN VE POTASYUM KLORÜR
İLE OLUŞTURULAN BRONKOSPAZM ÜZERİNE
İN VİTRO ETKİLERİ**

DR. HATİCE BETÜL ALTINIŞIK

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Pakize KIRDEMİR

**Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimince 1519-TU-07 No'lu Proje Numarası İle Desteklenmiştir.**

2008-İSPARTA

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bana desteklerini esirgemeyen başta danışmanım Doç.Dr. Pakize Kırdemir olmak üzere anabilim dalı başkanımız Doç.Dr. Füsun EROĞLU, öğretim görevlileri Doç.Dr. Lütfi YAVUZ, Yrd.Doç.Dr. Tülay Tunçer PEKER, Yrd.Doç.Dr. Dilek KARAASLAN, Yrd.Doç.Dr. Berit Gökçe CEYLAN hocalarıma; ayrıca tezimin uygulamasında büyük yardımları olan Doç.Dr. Osman GÖKALP'a sonsuz minnet ve saygılarımı sunarım.

Ameliyathanenin yoğun iş ortamında birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım asistan, teknisyen arkadaşlarıma ve tüm yoğun bakım çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca maddi-manevi desteği ile daima yanımda olan, aynı zamanda meslektaşım, sevgili eşim Dr. Uğur Altınışik'a şükranlarımı sunarım.

Tezimin malzeme alımında maddi destek sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
1- GİRİŞ	1
2- GENEL BİLGİLER	3
2.1. SOLUNUM YOLLARI	3
2.1.1. Solunum Yolları Anatomisi	3
2.1.2. Solunum Yolları Fizyolojisi	5
2.1.2.a. Ventilasyon	6
2.1.2.b. Difüzyon	6
2.1.2.c. Perfüzyon	7
2.1.2.d. Solunumun Düzenlenmesi	8
2.2. ALERJİK REAKSİYONLAR	9
2.2.1. Alerjinin Sınıflaması ve Oluşum Mekanizması	9
2.2.2. Histamin	16

2.2.2.1 Histaminin Vücutta Dağılımı	17
2.2.2.2. Histaminin Biyotransformasyonu	18
2.2.2.3. Histamin Reseptörleri	18
2.2.3. Anestezi Uygulamaları Esnasında Alerjik Durumlar	20
2.3. BRONKOSPAZM	22
2.3.1. Bronkospazmın Mekanizmaları	22
2.3.2 Bronkospazm Tedavisi	24
2.4. MAGNEZYUM	28
2.4.1. Magnezyumun Genel Özellikleri	28
2.4.2. Magnezyumun Hücre Düzeyindeki Fizyolojik Özellikleri	29
2.4.3. Magnezyumun Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	30
2.4.4. Magnezyumun Diğer Sistemler Üzerindeki Etkileri	31
2.4.5. Magnezyumun Anestezi ve Yoğun Bakımda Kullanımı	33
3- MATERYAL VE METOD	22
3.1. Deneyde Kullanılan Kimyasallar	36
3.2. Deneyde Kullanılan Cihazlar	37
3.3. Deneyin Gruplandırılması	40
3.4. Deney Protokolü	40
3.4.1. Krebs Solüsyonunun ve organ banyosunun hazırlanması	40

3.4.2. Ratların Seçimi ve Trakeanın Çıkarılması	40
3.4.3. Trakeaların Organ Banyosuna Yerleştirilmesi	41
3.4.4. İlaçların Uygulanması	42
3.5. Deney Protokolünün Şematik Özeti	43
3.6. Verilerin Kaydedilmesi ve Değerlendirilmesi	44
4- BULGULAR	29
4.1. ASETİL KOLİN	45
4.1.1. 10^{-6} M Asetil kolin	45
4.1.2. 10^{-5} M Asetil kolin	46
4.1.3. 10^{-4} M Asetil kolin	47
4.2. HİSTAMİN	47
4.3. POTASYUM KLORÜR	48
4.3.1. 30 mM Potasyum Klorür	48
4.3.2. 60 mM Potasyum Klorür	49
4.4. Sonuçların Toplu Halde Gösterilmesi	50
5- TARTIŞMA VE SONUÇ	51
ÖZET	57
SUMMARY	58
KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

ACh: asetil kolin

BK-A: bradikinin-A

BOS: beyin omurilik sıvısı

CGRP: kalsitonin related peptid

dk: dakika

ECF: eosinofil kemotaktik faktör

gr: gram

Ig: immünglobulin

IL: interlökin

IP: inositol fosfolipid

IV: intravenöz

KCl: potasyum klorür

LT: lökotrien

M: molar

mEq: mili equvalan

MgSO₄: magnezyum Sülfat

mg/kg: miligram/kilogram

µg/mL: mikro gram / mili litre

µmol: mikro mol

mM: mili molar

mmol/L: mili mol / litre

MLCK: miyozin hafif zincir kinazı

NCF: nötrofil kemotaktik faktör

NANC: nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir sistemi

NK: naturel killer, öldürücü hücreler

PAF: trombosit aktive eden faktör

PCO₂: parsiyel karbondioksit basıncı

PO₂: parsiyel oksijen basıncı

PTH: paratiroid hormon

ROC: reseptör bağımlı kanallar

T_H: T Helper, yardımcı T hücreleri

TxA₂: tromboksan A₂

VIP: vazoaktif intestinal peptid

VOC: voltaj bağımlı kanallar

GİRİŞ

Bronkospazm akut olarak oluşan orta ve büyük havayollarındaki direnç artışıdır. Hafif ronkustan, akciğerlerin ventile edilemeyeceği dereceye kadar değişik şiddette olabilir. Ventilasyon için gittikçe daha yüksek havayolu basıncı uygulamak gerekir. Oluşan tabloya bağlı oksijenizasyon bozularak kalıcı hasarlar oluşturabileceğinden, bronkospazmın hızla düzeltilmesi gerekmektedir.

Anestezi uygulamaları sırasında bronkospazma yol açabilecek birçok faktör bulunmaktadır. Kullanılan ilaçlar, hastanın ağrı duyması, derlenme sırasında entübasyon tüpüne reaksiyon, kullanılan anestezi ajanlarının bronşlar üzerindeki iritan etkisi, üst solunum yolu enfeksiyonu varlığı, aşırı sekresyon veya kuru havanın etkisiyle sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Özellikle hastanın bilinen astım ve atopik bünye gibi histamin duyarlılığının arttığı durumlarda daha da artmaktadır. Günümüzde; tüm gelişmelere rağmen, akut bronkospazm epizodları hala ölümcül olabilmektedir.

Bronkospazmın tedavisinde sıklıkla β -agonistler, metilksantin ve kortikosteroid grubu ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak bu tedavi her hastada yeterli olmadığından alternatif tedavi arayışları devam etmektedir. Özellikle altta yatan ciddi kardiyak hastalık hikayesi olanlarda β_2 agonist kullanımı sınırlı olmaktadır. Ayrıca ameliyathane ve yoğun bakım ünitelerindeki entübe hastalarda görülen bronkospazm epizodlarında; kullanım kolaylığı ve hızlı etkileri nedeniyle IV ajanların kullanımı önem kazanmaktadır.

Magnezyumun 1930-1940'lı yıllardan bu yana astım tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Ancak 1980'li yıllara kadar üzerinde durulmamıştır. Son yıllarda; direkt olarak kalsiyum antagonisti olarak görev yapması, sinir kas kavşağında asetil kolin salınımı ve depolarizasyonunu azaltması, prostoglandin bağımlı düz kas gevşemesini etkilemesi ve β -agonist reseptör kompleksinin etkileşimi için gerekli

olduğunun tespit edilmesi gibi magnezyum hakkındaki verilerin güncellenmesi sonucu teorik olarak önemini giderek artırmıştır. Astımlı olgularda magnezyumun IV, inhaler ve oral yoldan proflaktik olarak kullanıldığı bilinmektedir. Özellikle diğer tedavilere cevap alınamayan ciddi akut bronkospazm ataklarında faydalı olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada; *in vitro* ortamda, izole rat trakealarında, farklı mekanizmalar üzerinden etki gösteren asetil kolin, histamin ve potasyum klorür ile oluşturulan bronkospazm zerine $MgSO_4$ 'ın farklı dozlarının bronkodilatör etkisi incelendi.

GENEL BİLGİLER

Anestezi uygulamaları esnasında bronkospazm ile sıklıkla karşılaşmaktadır. Bu durum birçok farklı etkene bağılı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bronkospazm oluşumunu tam olarak kavrayabilmek için öncelikle solunum fizyolojisinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

2.1. SOLUNUM YOLLARI

2.1.1. Solunum Yolları Anatomisi

Solunum sistemi, solunum yolları ve akciğerlerden oluşur. Solunum yolları; burun boşlukları, farenks, larenks, trakea, bronşlar, bronşiyoller ve alveolleri içerir (1).

TRAKEA: Larenksten sonra gelen solunum yolunun bir parçasıdır. Dördüncü ve beşinci torasik vertebra hizasında, sol ve sağ ana dallara (bronşlara) ayrılır. Erişkinde 10-13 cm uzunluktadır. Trakeanın bu ayrılma yerine trakeal bifurkasyon adı verilir. Bifurkasyon yerinde, iki ana bronşu birbirinden ayıran çıkıntıya da karina denir.

Trakeanın ön yüzünde “C harfi” biçiminde kıkırdaklar, arka yüzünde ise fibroelastik bağ dokusu ve kaslar bulunur. Kıkırdaklar trakeayı sürekli açık tutarken, arka yüzün yapısı özefagusun lokma yutarken genişlemesini kolaylaştırır.

Trakea ve büyük bronşların duvarlarında titretili tüylü epitel hücreleri (silialar) ve goblet hücreleri bulunur. Silialar, dalgalanma hareketleri yaparlar. Goblet hücreleri ise müküs salgırlar. Soluk alındığında solunum yoluna giren yabancı

maddeleri aşağıdan yukarıya doğru hareket ettirerek dışarı atılmasını sağlayan, müküs salgısı ve siliaların hareketidir (1,2,3).

BRONŞLAR: Bronşlar, soluk borusunun iki ana dala ayrılıp akciğere giren kısmıdır. Akciğerin bu giriş bölümüne hilus adı verilir. Akciğerin sinirleri ve damarları da buradan girer ve çıkarlar. Sağ ana bronş dikeye yakın, sol ana bronş ise yataya yakın olacak bir eğim ile akciğerlere girerler. Ayrıca sağ ana bronş, sol ana bronşa göre daha kısa ve kalındır. Bu nedenle solukla giren yabancı maddelerin ve mikroorganizmaların sağ ana bronşa girme olasılığı daha fazladır. Bronkospazm orta büyüklükteki bronşlarda olur.

Dallanma: Bronşlar→ bronşiyoller→ terminal bronşiyoller→ alveol kanalları→ alveoller şeklindedir. Gaz değişimi terminal bronşiyollerden başlar. Terminal bronşiyollerin düz kası yoktur. Normalde havayolu direncinde önemsiz olan bu alan hastalıklar sırasında önem kazanır (1,3).

AKCİĞERLER: Erişkinde ortalama ağırlığı 1000 gr olan bir dokudur. Bunun %50'si kandan oluşur. Akciğer dokusunun %90'ı gaz değişimi yapan hava yolları ve kapillerlerden, %10'u hava yolları ve bağ dokusundan oluşur. Akciğerler sağda 3, solda 2 loba bölünür. Ayrıca fibröz septalarla sağda 10, solda 8 segmente ayrılır. Göğüs boşluğunda yer alan sağ ve sol akciğerlerin arasındaki boşluğa mediasten denilir ve burada kalple, akciğere giren çıkan damarlar bulunur. Sağ akciğer, altında yer alan karaciğerin yukarı doğru itmesi nedeniyle, sol akciğere göre daha yukarıdadır. Sol akciğerde, kalbin baskısı nedeniyle, sağ akciğere göre daha küçüktür. Akciğerlere giren ana bronşlar, birçok dallara bölünerek ağaç görünümü oluştururlar.

Alveoller, üzüm salkımı şeklindedir. Çok katlı epitel hücrelerinden oluşan alveollerin çeperi, zengin kılcal damarlarla çevrelenmiştir. Dolaşımdaki kan ile akciğer arasındaki oksijen-karbondioksit alış veriş bu bölümde gerçekleşir. Alveolün yüzey epiteli iki tip özel epitelyum hücresinden oluşur. Yüzey epitelinin %98'i tip I epitelyal hücrelerdir. Bunların sitoplazmaları çok ince, yüzey alanı geniştir. %2'si ise küboidal –alveol tip II epitelyal hücrelerdir. Tip II hücreler metabolik etkilidir. Sürfaktan salgılar, alveol epitelinin tamirini, elektrolitlerin

transportunu, alveolün hava bölümünün temizliğini devam ettirmek için sıvının epitele girişini, akciğerin inflamatuar ve immun fonksiyonlarına yardım eden maddeleri salgılamasını sağlar .

Akciğer yüzeyi, plevra adı verilen ve iki kattan oluşan seröz zar ile kaplıdır. Plevranın, akciğeri saran kısmına visseral plevra, göğüs kafesine yapışan kısmına ise pariyetal plevra denilmektedir. Plevranın iki katı arasında, visseral plevra tarafından salgılanan ve kayganlığı sağlayan bir sıvı vardır; bu sıvı her iki plevra katı tarafından geri emilir. Visseral ve pariyetal plevra arasında -100 mmHg negatif basınç vardır. Bu basınç solunum fizyolojisinde önemli rol oynar. Negatif basıncın oluşumu: visseral plevra tarafından sürekli salgılanan sıvının her iki plevra tabakası tarafından geri emildiğini belirtmiştik, işte plevra kapillerleri tarafından gerçekleştirilen bu emiş gücü negatif basınca sebep olmaktadır ve akciğerler de bu şekilde göğüs duvarına (pariyetal plevraya) doğru çekilirler. Göğüs duvarında meydana gelebilecek ve akciğerin etkilendiği, herhangi bir delinme ya da kesik plevra boşluğundaki negatif basıncı yok edeceğinden akciğerler kollabe olur.

Akciğerlerin büzülmesini önleyen diğer bir madde surfaktandır. Alveollerin çeperini oluşturan epitel hücrelerinden salgılanan surfaktan, lipoprotein yapısındadır. Bazı yenidoğan bebeklerde, özellikle miaddan önce doğarlarda, surfaktan yeterince salgılanmadığında, hyalin membran ve solunum güçlüğü sendromu denilen sorunlar görülmektedir (1,2,3,4).

2.1.2. Solunum Fizyolojisi

Solunum sisteminin görevi, vücudun gereksinimine göre dış ortamla gaz alışverişini sağlamak, dolaşım sistemi aracılığıyla da solunumu düzenlemektir. Solunum dört evreden oluşur: 1-Ventilasyon, 2- Diffüzyon, 3- Perfüzyon, 4- Solunumun düzenlenmesi (2).

2.1.2.a. Ventilasyon

Akciğerin ventilasyonu havanın, atmosferden akciğerlere, akciğerlerden de atmosfere doğru hareketidir. Bu ise, soluk alma (inspirasyon) ve soluk verme (ekspirasyon) şeklinde gerçekleşmektedir.

Soluk alış verişi aşağıdaki kasların yardımıyla gerçekleşir. İspirasyon kasları; diyafragma, dış interkostal kaslar, sternokleidomastoid kaslar, skapula yükselten kaslar, ön serratuslar, skalenler, omurga kaldırıcılarıdır. Ekspirasyon kasları; karın kasları (asıl ekspirasyon kasları), iç interkostaller, arka aşağı serratuslardır.

Solunum; diyafragmanın aşağı yukarı hareketi, göğüs kafesinin ön arka çapının artması ve azalması, kostaların yukarı aşağı hareketiyle göğüs kafesinin uzayıp kısılması ile oluşur.

İspirasyon atmosfer havasının akciğerlere çekildiği, aktif bir eylemdir. İspirasyon kaslarının kasılmasıyla göğüs kafesinin ön arka çapı genişler ve yukarıdan aşağıya uzar. Ekspirasyon akciğerlerdeki havanın dışarı atıldığı, pasif bir eylemdir. Soluk almanın tersine, akciğerler küçülür dolayısıyla basınç artar. Akciğerlerdeki basınç atmosfer basıncından fazla olacağından hava dışarı doğru hareket eder (2).

2.1.2.b. Difüzyon

Akciğerlere gelen hava alveollere kadar ilerler. Havadaki oksijen alveollerin çeperini ağ gibi saran kılcal damarlara geçerken, kılcal damarlardaki karbondioksit alveollere geçer. Bu geçişler (difüzyon), iki farklı ortamdaki gazların, parsiyel basınçlarının farklı olması sayesinde gerçekleşmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Gazların buldukları ortamlardaki parsiyel basınçları gazlar içindeki yüzdeleri. Difüzyonu; basınçlar arasındaki farklar sağlamaktadır (2).

	Atmosfer	Alveolar	Ekspirasyon
N₂	597 - %78,6	569 - %74,9	566 - %74,5
O₂	159 - %20,8	104 - %13,6	120 - %15,7
CO₂	0.3 – %0,04	40 - %5,3	27 - %3,6

2.1.2.c. Perfüzyon

Oksijenin ve karbondioksidin taşınması eylemidir. Alveollerden, akciğer dolaşımındaki kana diffüze olan oksijen, ya plazma içinde eriyik halinde (%3) ya da alyuvar (eritrosit) içindeki hemoglobine tutunarak (%97) taşınır. Hemoglobinin oksijenle birleşmesi (HbO₂, oksihemoglobin) “% satürasyon” olarak ifade edilir. Özellikle acil bakımda, oksijen satürasyonu, hastanın solunum durumunun belirlenmesi açısından çok önemlidir. Herhangi bir dokuya verilecek oksijen miktarı, dokunun oksijen basıncına göre değil de karbondioksidin parsiyel (PCO₂) basıncına göre ayarlanır; ayrıca pH ve kanın ısısı da bu miktarın saptanmasında önemlidir. Oksihemoglobinin ayrışması (yani kandaki oksijenin dokuya geçmesi) için PCO₂, pH ve vücut ısısı önemli olduğuna göre, PCO₂ yüksek, vücut ısısı yüksek ve pH'nın düşük olduğu bir ortamda daha fazla oksijen serbest kalır. Acil bakımda, bu özelliği bilmek, asidoz – alkaloz değerlendirmesi yaparken oldukça önem kazanmaktadır.

CO₂, dokulardaki metabolik süreçte ve besinlerdeki karbonun oksidasyonu sonunda oluşur. Son derece asidiktir. Oksijen gibi hem plazmada eriyik halde hem de hemoglobine bağlı (karbomino bileşiği) olarak taşınır (2,3,4,5).

2.1.2.d. Solunumun Düzenlenmesi

Solunum merkezi, beyin sapındaki Medulla Oblangata'dadır. Kan kimyasındaki değişiklikler, karotis ve aort cisimciklerindeki değişikliğe duyarlı algılayıcılar (reseptörler; glomus aortikum ile glomus karotikum) tarafından algılanarak solunum merkezi uyarılmaktadır.

Kimyasal düzenekler solunumu öyle düzenler ki, normal koşullarda PCO_2 sabit tutulur; PO_2 (parsiyel oksijen basıncı) tehlike yaratabilecek seviyelere düşmüşse, yükseltilir. Bir dakikadaki solunum hacmi metabolizma faaliyetleri ile orantılıdır. Ancak, solunumla metabolizma arasındaki ilişki CO_2 ile sağlanmaktadır.

Medullada bulunan solunum merkezi, kanın pH'sı, PCO_2 ve PO_2 olmak üzere 3 etken tarafından yönlendirilmektedir. Bunlardaki azalma veya artmalar, solunumda önemli değişikliklere neden olmaktadır.

H_2CO_3 / $NaHCO_3$ oranında $NaHCO_3$ (baz) lehine artma veya asit kısmında azalma olursa, PCO_2 düşer. Bu durumda birey, hipovekilasyon yaparak CO_2 'nin az miktarda atılmasını sağlar, tutulan karbondioksit su ile birleşerek bikarbonat oluşturur ve H^+ yoğunluğu yükselir.

H^+ dengesinin düzenlenmesinde akciğerler çok önemlidir; çünkü, H^+ iyonunun yoğunluğunda hızlı değişim gerektiğinde CO_2 'in diffüze olabileceği geniş bir alana sahiptir.

Hipoksi, solunum merkezini doğrudan uyarmaz. Kandaki PO_2 düşmesiyle, aorta kavisinde yer alan glomus aortikum ile karotis arterin ikiye ayrıldığı bölgede yer alan glomus karotikumdaki kemoreseptörler (kimyasal algılayıcılar) uyarılır, refleks olarak uyarılan sinirler vasıtasıyla medulladaki solunum merkezi uyarılır ve solunum hızlanır.

Solunumla kan akımı arasında sıkı bir ilişki vardır. Buna Ventilasyon - Perfüzyon (solunum –kan akımı) oranı denir. Normal koşullarda, alveoler solunum dakikada 4,2 litre civarında, kardiyak out-put (kalp debisi) ise dakikada 5 litre

civarındadır. Bunların birbirlerine oranı olan 9,8, kanın çok iyi oksijenlenmesi için en ideal değerdir.

Akciğerlerin gaz alış verişi dışında işlevleri de bulunmaktadır. Kanda inaktif olarak bulunan Anjiyotensin I hormonu önemli ölçüde akciğerlerden geçerken Anjiyotensin II haline çevrilir. Akciğer dokusu surfaktan maddesini sentezler ve kullanır. Akciğer dokusu gerildiğinde, Prostaglandin E ve F sentezler, kana salgılar ve depolar. Akciğer aynı zamanda metabolizma organıdır. Alkolün bir kısmını solunumla atar. Diyabetik ketoasidozdaki aseton ile anestetik maddeler de solunumla atılır. Sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesine yardımcı olur. Bradikinin, serotonin, asetilkolin ve norepinefrin gibi bazı önemli maddeler akciğer dokusu tarafından parçalanarak etkisiz hale getirilir. Fibrinolitik enzimleri de içerdiklerinden, trombozu eritme görevini de üstlenirler (2,3,4,5).

2.2. ALERJİK REAKSİYONLAR

2.2.1. Alerjinin Sınıflaması ve Oluşum Mekanizması

Alerjik reaksiyonların anlaşılmasında asıl zorluk terminolojinin karışıklığıdır. Alerjik, anaflaktik, anaflaktoid veya hipersensitivite gibi terimlerin her ne kadar spesifik anlamları varsa da genellikle birbirlerinin yerine kullanılır. Alerji; spesifik bir antijenle karşılaşıldığında kazanılan aşırı duyarlılık durumudur. Tekrar antijenle karşılaşırsa farklı kapasitede reaksiyon ortaya çıkar. Hipersensitivite; vücudun yabancı ajanlara karşı abartılı immun yanıtıdır. Anaflatik reaksiyon; yabancı bir proteine veya vücudun daha önceden duyarlılaştığı bir maddeye karşı organizmanın abartılı cevabıdır; histamin, serotonin ve diğer vazoaaktif maddeler salınır. Anaflaktoid reaksiyon; klinik olarak anaflaksiden ayrılamayan fakat farklı mekanizmaların sorumlu tutulduğu tüm reaksiyonları kapsayan bir terimdir. Reaksiyonlardaki immunolojik temel tam olarak açıklanamadığından adlandırma zordur. Ayrıca histaminin yer almadığı, prostaglandin, lökotrien (LT) ve kinin gibi mediatörler veya mekanizmalarla olan bazı reaksiyonlar histaminoid olarak

tanımlanmaktadır. Histamin ve diğer mediatörlerin ana kaynağı mast hücreleri ve bazofillerdir. Hipersensitivite patofizyolojisinin bilinmesi alerjik reaksiyonların anlaşılmasını sağlayacaktır (6,7).

Aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açan antijen veya alerjen bir protein, polipeptid veya taşıyıcı proteine kovalent olarak bağlı daha küçük bir molekül olabilir. Monositler / makrofajların özel bölümleri antijenleri işlerler ve hücre membranları yüzey proteinlerinde CD4⁺ yardımcı T (T Helper-T_H) lenfositleri meydana getirirler. T_H1 gecikmiş duyarlılık, T_H2 erken duyarlılık veya T_H0 alerjik yanıtı neden olabilir (8,9,10). Antijen ve etkilenen immun sistem komponentlerine bağlı olarak duyarlılık reaksiyonları klasik olarak 4 tipe ayrılırlar (Tablo 2) (8).

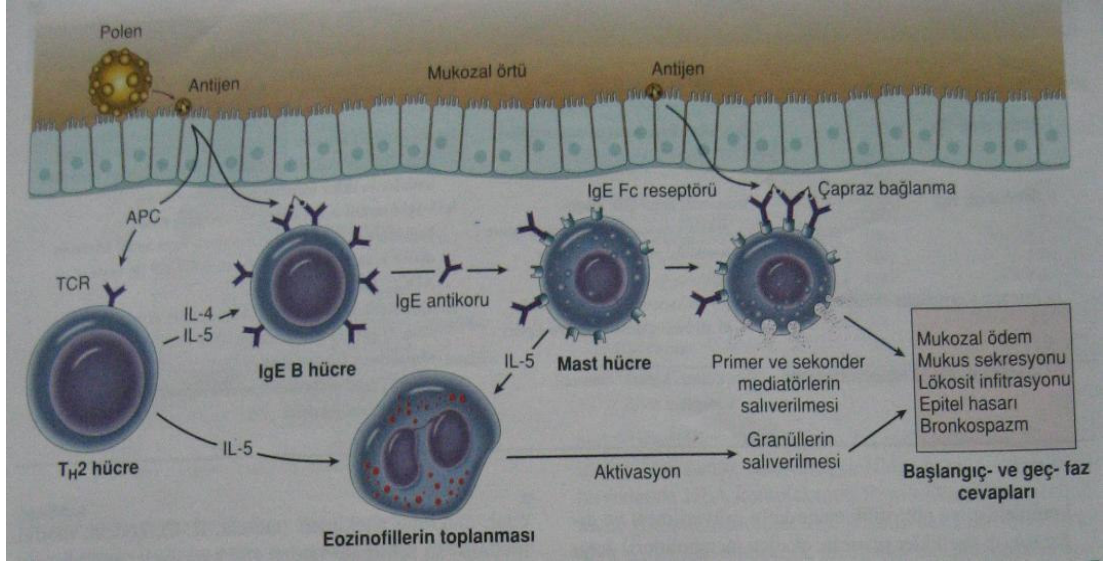
Tablo 2. Hipersensitivitenin tipleri (8)

Tip I (Anaflaktik tip)	Atopi Ürtiker anjiyoödem Anaflaksi
Tip II (Sitotoksik tip)	Hemolitik transfüzyon reaksiyonları Otoimmün hemolitik anemi Heparine bağımlı trombositopeni
Tip III (İmmün kompleks hastalığı)	Arthus reaksiyonu Serum hastalığı Akut hipersensitivite pnömonisi
Tip IV (geç, hücrel tip)	Kontakt dermatit Tüberkulin tipi hipersensitivite Kronik hipersensitivite pnömonisi

Tip I Hipersensitivite (Anaflaktik tip): Mast hücreleri veya bazofiller rol oynar. Önceden oluşmuş antikolarla uyarılmış hücrelere çeşitli antijenlerin bağlanması ile oluşan süratli bir reaksiyondur.

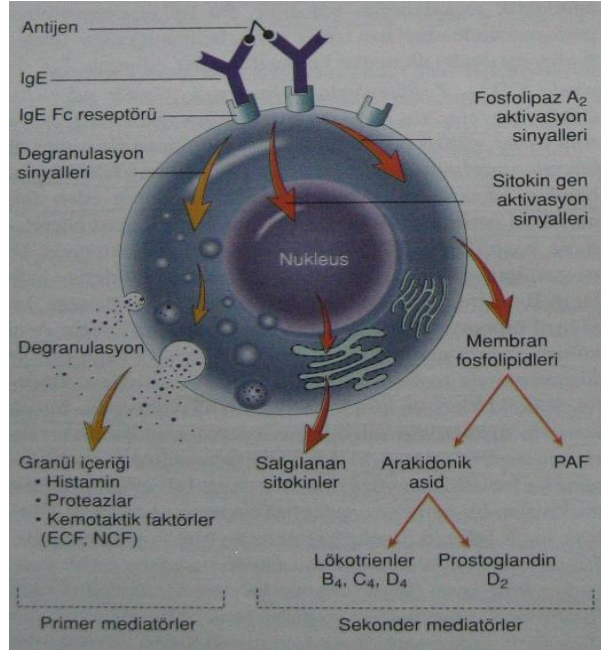
Tip I reaksiyon IgE antikolarıyla gelişir. Bu tip hipersensitivite patogenezinde olayların temel sırası, belli antijenlere ilk maruz kalma ile başlar. Alerjen T_H2 tipinde CD4⁺ T hücrelerin gelişmesini stimüle eder. Bu CD4⁺ hücreler patogeneizde eksen rolü oynar, çünkü bunlar tarafından salgılanan sitokinler, B hücreler tarafından, mast hücreler için büyüme büyüme faktörü gibi hareket eden, eosinofilleri toplayan ve aktive eden IgE meydana getirilmesini sağlar. IgE antikoları, mast hücreleri ve bazofillerden eksprese edilen IgE molekülünün Fc parçası için spesifik olan yüksek-afinite reseptörlerine bağlanır. Bir kere IgE mast

hücrelerinin yüzeyine bağlanırsa, kişi tip I hipersensitivite gelişmeye yönlendirilmiş olur. Aynı antijene tekrar maruz kalma, antijenin hücreye bağlı IgE'ye tekrar fiksasyonu ile sonlanır. Bu durum tip I hipersensitivitedeki doku değişiklikleri ve klinik görünümünden sorumlu mediatörlerin saliverilmesini başlatır (Resim 1) (11).



Resim 1. Tip I hipersensitiviteye yol açan olayların sırası. T hücre reseptörü; APC, antijen prezente eden hücre; T_{H2}; CD4⁺ hücreler (11).

Mediatör saliverilmesi, mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki komşu IgE moleküllerinin multivalan bir antijene çapraz bağlanmasını gerektirir. Bu bağlanma membran sinyali oluşturarak mast hücre degranülasyonu ile preforme veya primer mediatörlerin salınımı gibi birçok reaksiyonun başlamasına yol açar (Resim 2) (11).



Resim 2. Tip I hipersensitivitede mast hücrelerinin aktivasyonu ve mediatörlerin salıverilmesi. ECF, eosinofil kemotaktik faktör; NCF, nötrofil kemotaktik faktör; PAF, trombosit aktive eden faktör (11).

Tip I hipersensitivitede salgılanan mediatörler iki gruba ayrılır:

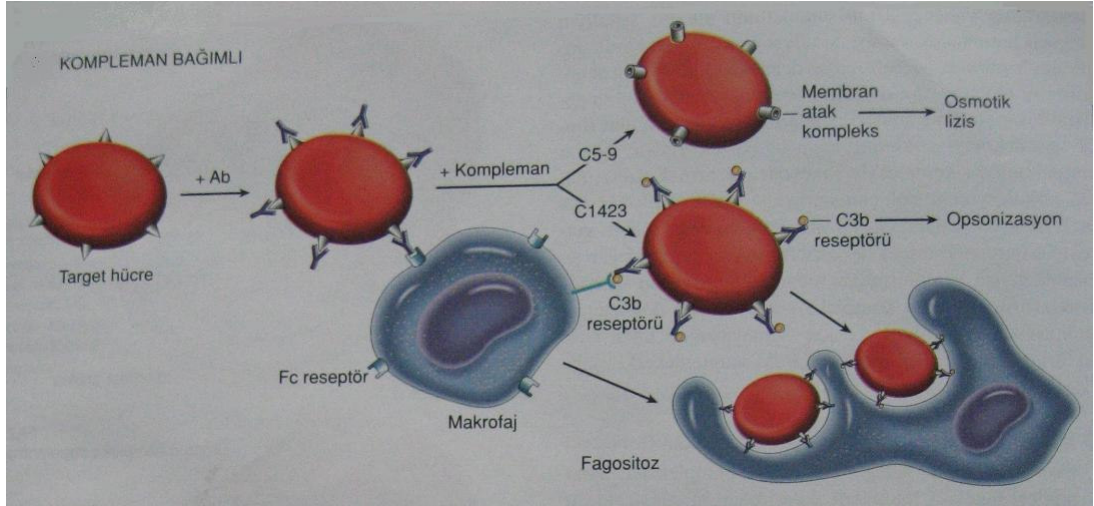
Primer mediatörler: Önceden gelişmiş olup mast hücre granüllerinde hazır bulunurlar. Alerjik olay anında süratle salınarak erken etki oluştururlar. En önemlisi *histamindir*. Ayrıca nötrofil ve eosinofiller için kemotaktik mediatörler salıverilir.

Sekonder mediatörler: Bunlar iki sınıf madde içerir; lipid mediatörler ve sitokinler. Lökotrienler Tip I hipersensitivitede ileri derecede önemlidir. LT C₄ ve D₄ vazoaaktif ve spazmojen, LT B₄ kemotaktik rol oynar. Prostoglandin D₂, mast hücrelerinde bol olarak üretilen ve mukus sekresyonu ve bronkospazmda rol oynayan bir mediatördür. Trombosit aktive eden faktör (PAF) trombosit agresyonu, histamin salıverilmesi ve bronkospazmda rol oynar. Mast hücreleri TNF- α , IL-1, IL-4, IL-5 gibi sitokinler meydana getirirler. T_{H2} hücrelerinden de IL-6, IL-4, IL-5 salınır. IL-4 mast hücre büyüme faktörüdür ve IL-5 ile beraber B hücreleri tarafından IgE sentezinde gereklidir (11). Tip I hipersensitivitede salgılanan mediatörlerin özeti aşağıda gösterilmiştir (Tablo 3).

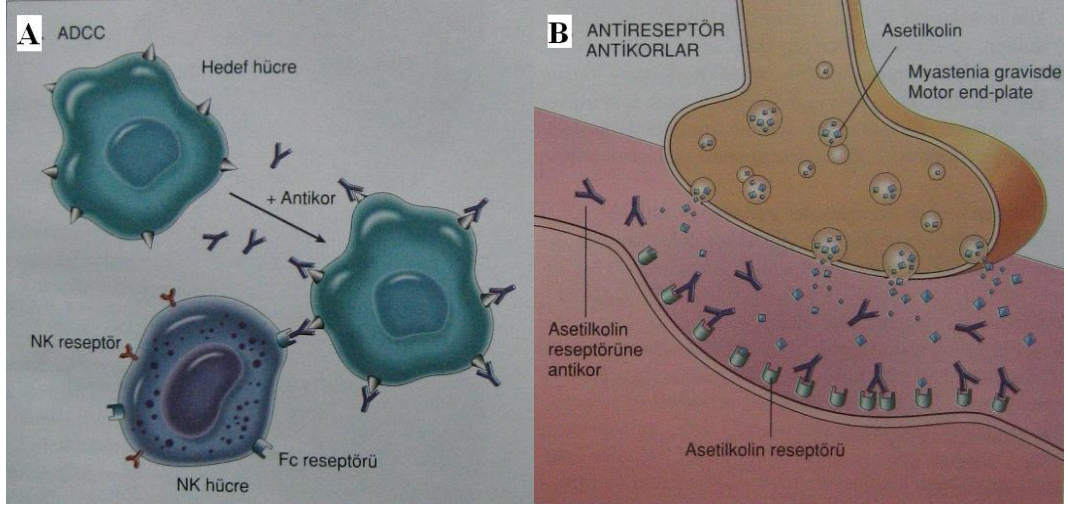
Tablo 3. Tip I hipersensitivitede mast hücre mediatör etkilerinin özeti (11)

Etki	Mediatör
Hücresel infiltrasyon	LT B ₄ Anaflaksinin eosinofil kemotaktik faktörü Anaflaksinin nötrofil kemotaktik faktörü Sitokinler
Vazodilatasyon, artmış vasküler permeabilite	Histamin PAF LT C ₄ , D ₄ , E ₄ Kompleman aktive eden nötral proteazlar Prostoglandin D ₂
Düz kas spazmı	LT C ₄ , D ₄ , E ₄ Histamin Prostoglandinler PAF

Tip II Hipersensitivite (Antikor bağımlı): Antikorlar normal veya değişmiş hücre membran componentleri olan target antijenlere karşı gelişir. Bu hipersensitivitede üç farklı antikor bağımlı mekanizma vardır: Kompleman bağımlı reaksiyonlar (transfüzyon reaksiyonları, otoimmün hemolitik anemi), antikor bağımlı selüler sitotoksinite (parazit hücre tahribi), antikor bağımlı selüler disfonksiyon (graves hastlığı) (Resim 3,4,5)

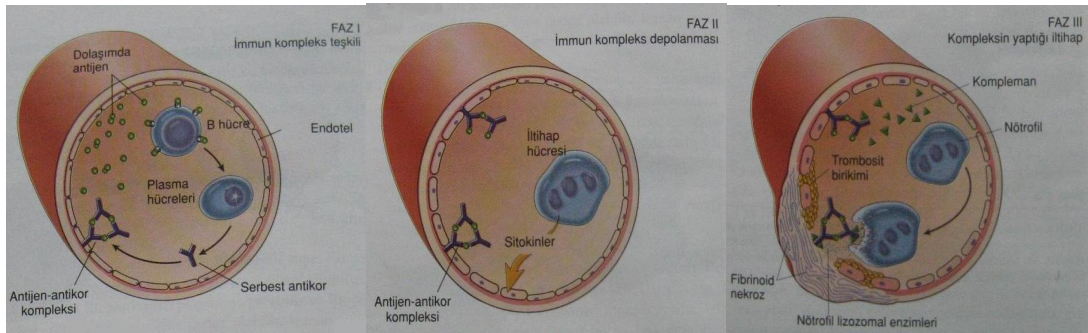


Resim 3. Hücrelerin lizisine yol açan veya onları fagositoza hassas kılan kompleman bağımlı reaksiyonlar (11).



Resim 4. A: Antikor bağımlı hüresel sitotoksiste (ADCC). IgG kaplı hedef hücreler, IgG için hedef reseptörü içeren hücrelerce (NK veya makrofaj gibi) öldürür. B: Antireseptör antikorlar normal reseptör fonksiyonunu bozular. Bu örnekte myastenia gravisde asetilkolin reseptör antikorlarının nöromuskuler transmisyonu bozması görülmektedir (11).

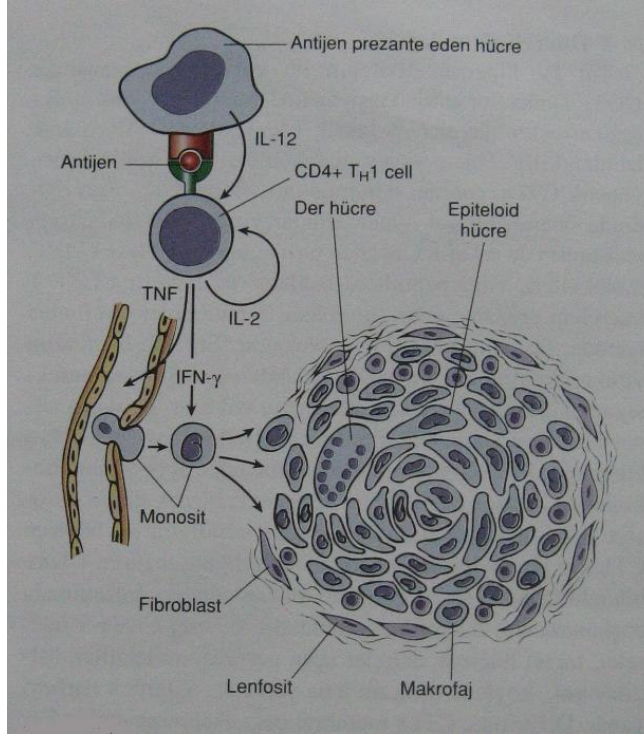
Tip III Hipersensitivite (İmmün kompleks bağımlı): Antijen-antikor (IgG veya IgM) komplekslerinin dokularda depolanıp komplemanları aktive etmeleri ve sahaya nötrofilleri çeken kemotaktik faktörleri ortaya çıkarmaları sonucunda oluşurlar. Aktive olmuş nötrofiller, lizozomal enzimler ve toksik ürünler salarak doku hasarı yaparlar (Resim 5) (8).



Resim 5. Sistemik tip III hipersensitivitenin üç ardışık fazının şematik gösterimi (11)

Tip IV Hipersensitivite (Hücre bağımlı): Geç aşırı duyarlılık olarak bilinir. Antikorlar yerine T hücrelerce meydana getirilir. Farklı T hücreleriyle meydana gelen iki tip reaksiyon oluşur: CD4+ T hücrelerin oluşturduğu geç hipersensitivite ve CD8+ T hücrelerin yaptığı selüler sitotoksiste. Her iki tip önceki karşılaşmada

spesifik bir antijenle sensitize olmuş T lenfositler aracılığıyla oluşur. CD4+ hücreler makrofajları etkileyen sitokinler salgılamakta, CD8+ hücreler kendileri efektör fonksiyonu sağlar (Resim 6) (11)



Resim 6. Tip IV hipersensitivite reaksiyonlarında granulom oluşumuna yol açan olayların şematik gösterilmesi (11).

Anafilaksi; duyarlı bir kişinin spesifik bir antijene maruz kalmasını takiben dakikalar içerisinde ortaya çıkar. Karakteristik olarak şok tablosu oluşur. En sık anafilaksi sebebi antibiyotikler iken, lateks ve anestezi ajanlarına karşı da sıklıkla görülmektedir. Anafilaksin en önemli mediatörleri bradikinin-A (BK-A), histamin, lökotrienler ve platelet aktive edici faktördür. Bunlar vasküler permeabiliteyi artırır ve düz kası kasarlar. H₁ reseptör aktivasyonu bronş düz kaslarını kasarken, H₂ reseptör aktivasyonu vazodilatasyon, mukus sekresyonu artışı, taşikardi ve myokard kontraktilesinde artmaya yol açar. BK-A bradikininini kininojenden ayırır. Bradikinin vasküler permeabiliteyi ve vazodilatasyonu artırır ve düz kası kasar. Hageman faktörün aktivasyonunu başlatabilir. ECF-A, NCF ve LT B₄ ilave doku hasarı yapan inflamatuvar hücreleri çekerler. Larinks, farinks ve trakeada oluşan anjiödem, üst hava yollarında tıkanıklığa yol açarken, bronkospazm ve mukozal ödem alt

havayollarında tıkanıklık yapar. Histamin tercihen geniş çaplı havayollarını kontrakte eder, lökotrienler ise daha küçük periferik havayollarını etkiler. Sıvının dokulara çıkışı ve arterioler dilatasyon sonucu şok görülebilir. Koroner hipoperfüzyon ve hipoksemi, aritmi ve myokard iskemisini tetikler. Ayrıca lökotrienler ve prostoglandin koroner vazospazm yapabilir (Tablo 4) (8,12)

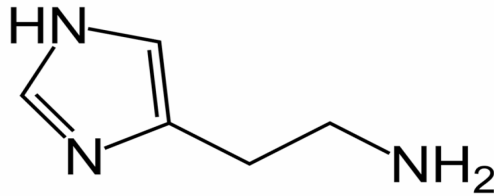
Tablo 4. Anafilaksin klinik belirtileri (8)

Sistemler	Bulgu ve belirtiler
Kardiyovasküler	Hipotansiyon, Taşikardi, Aritmiler
Pulmoner	Bronkospazm, Öksürük, Dispne, Pulmoner ödem, Laringeal ödem, Hipoksi
Dermatolojik	Ürtiker, Fasiyal ödem, Kaşıntı

Anafilaktoid reaksiyonlar; anafilaksiyi taklit eder fakat IgE antikor patogenezi rol oynamaz. Yüksek doz morfin gibi bir ilaç uygulamasına bağlı mast hücrelerinden histamin salınımı olur. Mekanizma farklı olmakla beraber klinik ayırt edilemez ve yaşamı tehdit eder. Anestezi altında anafilaktoid reaksiyonların insidansı 1:3 500-1:13 000 arasındadır (8,13).

2.2.2. Histamin

Kimyasal adı 2-3H-imidazol-4-yl ethanamine, kimyasal formülü $C_5H_9N_3$ 'dür (Şekil 1).



Şekil 1: Histaminin biyokimyasal yapısı

Otakoidler içinde ilk bulunanı ve üzerinde en fazla araştırma yapılmış olanıdır. 1911'de keşfedilmiştir. İlaç olarak fazla bir önemi yoktur. Fakat vücutta birçok fizyolojik ve patolojik olaylara katkısı vardır; bu nedenle bazı ilaçların etki mekanizmasında ve yan tesirlerinin meydana gelmesinde, dokularda histaminle etkileşimleri önemli rol oynar (14). Biosentezi; belirli hücrelerde histidin'in histidin dekarboksilaz tarafından dekarboksilenmesiyle yapılır.

2.2.2.1 Histaminin Vücutta Dağılımı

Histamin'in vücutta yerleştiği yapılar üç gruba ayrılabilirler.

i) Mast hücreleri: Mast hücrelerinde ve onların kanda serbest dolaşan analogları olan bazofil lökositlerde histamin-heparin kompleksi ile dolu olan bin kadar granül (veya diğer adıyla vezikül) vardır. Bu granüller içinde histamin yanında, bazı memeli türlerinde serotonin ve dopamin de bulunur. İmmünolojik olaylar meydana gelirken oluşan antijen-antikor kompleksi ve ayrıca çeşitli ilaçlar ve kimyasal maddeler (48/80 maddesi gibi), mast hücrelerinden histamin'in heparinle birlikte saliverilmesine neden olurlar. Saliverilme esas olarak bir parsiyel ekzositoz olayıdır. Mast hücrelerinde histamin turnover'i çok yavaştır ve histidin dekarboksilaz etkinliği düşüktür; bu hücrelerde histaminin yarılanma ömrü 4 gün olarak bulunmuştur.

Mast hücreleri, prekürsör hücreler şeklinde kemik iliğinde oluşurlar; oradan kan dolaşımına geçerler ve mukozalara ve bağ dokusuna girip oralarda dokuya-özgül mast hücrelerine dönüşürler. En yoğun şekilde cilt, mide-barsak ve solunum yollarının submukozası ve seröz membranlar gibi vücudun dış çevre veya iç boşluklarla temasta olan tabakalarında ve ayrıca kemik iliği ve lenfoid dokuda bulunurlar. 48/80 adlı poliamin, bağ dokusu tipi mast hücrelerinde degranülasyon yapar ve onların içerdiği otakoidleri salınımına sebep olurken; mukozal tiptekilerde böyle bir işleme sebep olmaz (11,15).

ii) Nöronal histamin: SSS'deki ve muhtemelen periferdeki bazı sinirler histamin sentez ederler ve uçlarında depolarlar. Nöronal histamin turnover hızı, mast

hücrelerindeki göre çok yüksektir ve yarılanma ömrünün bir saatten daha kısa olduğu saptanmıştır (11,15).

iii) Diğer hücrelerdeki histamin: Mide mukozasında histamin sentez edip depolayan ve pariyetal hücrelerden hidroklorik asid salgılanmasını parakrin etkiyle düzenleyen enterokromafin-benzeri hücreler vardır. Hızlı proliferasyona uğrayan dokularda fazla miktarda histamin bulunduğu saptanmıştır. Beyin kapillerlerinin endotel hücrelerinde histamin bulunduğu gösterilmiştir (11,15).

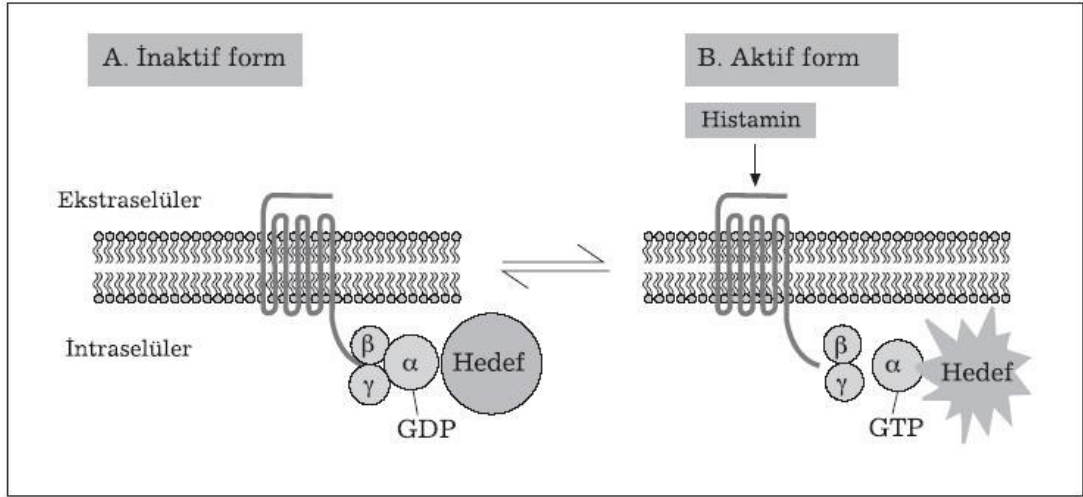
2.2.2.2. Histaminin Biyotransformasyonu

Histamin ağızdan alındığında barsakta absorbe edilir; fakat sistemik dolaşıma geçemez. Çünkü barsak çeperinden ve karaciğerden geçerken metabolize edilir. Histamin, kan dolaşımından hızlı bir şekilde dokulara dağılır ve inaktive edilir. Plazmada histamin'in yarılanma ömrü çok kısadır.

İnsan vücudunda histamin'in yaklaşık yarısı, histamin N-metil transferaz (HMT) enzimi tarafından N-metilasyona uğratılır. Yaklaşık olarak üçte bir kısmı, diamin oksidaz (DAO), diğer adıyla histaminaz tarafından oksidatif deaminasyonla yıkılır. Histamin'in az bir kısmı (% 2-3) metabolize edilmez. Değişmemiş histamin ve histamin metabolitleri böbrekten idrarla itrah edilir (11,15).

2.2.2.3. Histamin Reseptörleri

Bugün bilindiği kadarıyla insanlarda dört tip histamin reseptörü vardır: H₁-H₄. Bu dört reseptör de farklı genler tarafından kodlanır. Bu reseptör grubu, yapısal olarak membranı sarmalayan yedi heliksin oluşturduğu bir integral membran proteinleri ailesidir (Şekil 2). Reseptörün bağlanma spesifitesini gösteren ve aktivasyonla yapısını değiştirebilen alıcı kısmı, bu zincirin ekstraselüler ucundadır. Zincirin intraselüler ucunda ise "αβγ" heterotrimerinin oluşturduğu bir sitosolik G-protein kompleksi bulunur (16,17).



Şekil 2. Histamin reseptörünün aktif ve inaktif formu. Tüm G-protein-bağlantılı-reseptörlerde olduğu gibi, aktivasyon, düşük enerji içerikli GDP'nin yüksek enerji içerikli GTP'ye dönüşümü sonucunda oluşur ve bunun ardından reseptörden α ve $\beta\gamma$ alt üniteleri ayrılarak olaylar zincirini başlatır (A.İnal, DU. Altıntaş. Histamin Reseptörleri. Astım Allerji İmmünoloji 2005; 3(3):138-147)

Histamin H_1 reseptörü allerjik yanıtta histamin etkilerinin çoğundan sorumludur. H_1 reseptörün stimülasyonu sonucunda, fosfolipaz C'nin katalize ettiği bir reaksiyon olan membran inositid fosfolipidlerinin hidrolizi gerçekleşir ve bunu inositol-1,4,5-trifosfat (IP_3) oluşumu, protein C kinaz aktivasyonu ve kalsiyum mobilizasyonu ile intraselüler kalsiyum artışı şeklinde bir biyokimyasal olaylar zinciri takip eder; sonuçta da hücresel yanıt oluşur. H_1 reseptör stimülasyonu ile oluşan başlıca yolak fosfolipaz C/ IP_3 yolağı olmasına karşın, başka birtakım yolakların da (fosfolipaz D, fosfolipaz A_2 , nükleer faktör kapp B) aktive edilebildiği bilinmektedir (18,19,20).

Allerjik hastalıkların çoğunda klinik semptomların çoğu H_1 reseptör stimülasyonuna bağlıdır. H_1 antihistaminikler burunda akıntı, kaşıntı, hapşırık ve ödeme bağlı tıkanıklığı azaltır. Burun tıkanıklığının diğer önemli bir komponenti olan venöz dilatasyona ise etkinlikleri azdır. Gözde H_1 reseptör stimülasyonu allerjik konjunktivitinin semptomları olan akıntı, kızarıklık, kaşıntı ve kemozisten sorumludur. Hava yollarında H_1 reseptör stimülasyonu bronş düz kaslarının stimülasyonuna ve mukus üretiminin artmasına katkıda bulunur. Ancak hava yollarındaki bu etkilerden öncelikli olarak LT'ler sorumlu olup, H_1 antihistaminiklerin astım semptomlarını

gidermedeki etkinliği azdır. Deride H₁ histamin reseptörleri, postkapiller ven endotel hücrelerinde kontraksiyon ile endürasyon oluşumuna, duyu sinir stimülasyonu ile de kaşıntıya yol açar.

H₂ reseptörleri cAMP düzeyini arttırarak hücre fonksiyonlarını kontrol eder. Başlıca H₂ antihistaminikler burimamid, simetidin ve ranitidindir. Özellikle simetidin ve ranitidin gastrointestinal sistemin peptik asit hastalıklarında, diğer bazı H₂ antihistaminikler de şizofreni gibi nöropsikiyatrik ve nörolojik bazı hastalıkların tedavisinde kullanılır (21).

H₃ reseptörleri sadece beyinde bulunur ve ağırlıklı olarak sinirlerde histamin için presinaptik reseptör olarak çalışır (22). Uzun yıllar boyunca H₃ reseptörlerinin heterojen bir grup reseptör olduğu düşünölmüş, ancak yapılan genetik çalışmalar sonucunda H₄ reseptörleri bulunmuştur (22). 5. nesil histamin reseptörleri ile alakalı çalışmalar sürdürölmektedir (23).

2.2.3. Anestezi Uygulamaları Esnasında Alerjik Durumlar

Anestezi sırasında birçok ilaç veya madde alerjik reaksiyona neden olabilmektedir (Tablo 5). 1993'de Avusturalya'da yapılan çalışmada anestezi esnasında anaflaksi insidansı 1/10 000-1/20 000, 1996'da Fransa'da 1/13 000 olarak bildirilmiştir (24,25). Bununla birlikte anaflaktoid reaksiyonlarla da karşılaşılır. Fransa'da 1999-2000 yıllarında 518 olguda anaflaksi, 271 olguda anaflaktoid reaksiyon göröldüğu bildirilmiştir (26).

Anesteziklere bağlı alerjilerin en sık nedeni kas gevşeticilerdir. Perioperatif anaflaktik reaksiyonların neredeyse %70'inden sorumludur. Pek çok durumda, kas gevşeticilerle önceden karşılaşma yoktur. Araştırmacılar, çoğu tersiyer ve kuarterner amonyum iyonları içeren ilaçlar, kozmetikler ve besinlerin bireyleri duyarlı hale getirdiğini düşünmektedir (8). Halen kullanılmakta olan bütün kas gevşeticiler değişik derecelerde hem sistemik hem lokal histamin salınımı yapmaktadır. Atraküryumun mast hücrelerinden direkt histamin salınımı yaptığı, süksnikolinin ilk

uygulamasını takiben yüz ve boyunda eritematöz kızarıklık yaptığı bilinmektedir. Pankuronyumun yüksek dozları da histamin salınımına yol açmaktadır (7).

Tablo 5. Anestezi uygulamaları sırasında alerjik-anaflaktik reaksiyona neden olabilecek ilaç ve maddeler (7)

Anestezi Ajanları	Kas Gevşeticiler	Atraküryum, Süksinilkolin, Metakürin, Panküronyum, Gallamin, d-Tubokürrarin,
	Opioidler	Morfin, Dolantin, Fentanil
	IV Anestezi Ajanları	Barbituratlar, Etomidat, Propofol
	Lokal Anestezi Ajanları	Paraaminobenzoik asit türevleri
Diğer Maddeler	Antibiyotikler	Penisilin, Sefalosporinler, Vankomisin
	Kan Ürünleri	Tam kan, Eritrosit susp, Trombosit susp vs.
	Plazma Genişleticiler	Dekstran, Albümin, HES
	Lateks, Kontrast maddeler, NSAID, Mannitol, K vitamini	
	Protamin, Siklosporin, Kemik çimentosu, metilmetakrilat	
	Damar greftleri, Kimopapain	

Opioid ve lokal anestezi ajanlarına karşı immun reaksiyon oldukça az olmakla birlikte ester tipi lokal anestetiklere IgE kaynaklı reaksiyon geliştiği tanımlanmıştır (8). Opioidlerden özellikle morfin histamin salınımına yol açarak lokal veya sistemik reaksiyona yol açabilmektedir. Ancak bu durum yavaş enjeksiyon ve önceden histamin antagonistleri uygulaması ile engellenebilmektedir (7).

IV anestezi ajanlarından sıklıkla tiyopental ve propofol gibi hipnotik ajanlarla anaflaksi gelişebilir. Tiopental'e karşı alerji insidansı 1/14 000-1/30 000 olmakla birlikte şiddeti diğerlerine göre oldukça fazladır. Barbiturat alerjisi olan hastaların çoğunda atopi hikayesi olup IgE düzeyleri yüksektir (7). Ketamin, etomidat ve benzodiazepinlerle alerjik reaksiyonlar oldukça nadirdir. Volatil anestetiklere bağlı anaflaksi bildirilmemiştir (8).

Anestezi uygulamaları sırasında kullanılan bazı ürünler de alerji sıklığını oldukça artırmaktadır. Banka kanına karşı %3 oranında eritem, kaşıntı, ürtiker, vücut

ısısında artış, eozinofili ve bazen bronkospazm gelişebilmektedir. Plazma genişleticilerden jelatin derivelerine 1/1000, plazma proteinlerine 1/10 000 sıklıkta reaksiyon bildirilmiştir. Özellikle kalp-damar cerrahisinde uygulanan heparini antagonize etmekte kullanılan protamin, şiddetli anaflaksiye yol açabilmektedir (7).

Mertes ve ark. 1997-98 yıllarında operasyonda anaflaksi gelişen 477 hastada yaptıkları araştırmada kas gevşeticilere %69,2, latekse %12,1, antibiyotiğe %8, hipnotiklere %3,7, opioidlere %1,4, kolloidlere %2,7 oranında alerji gelişimi olduğunu tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmacılar anestezi uygulanan 712 alerjik hastada yaptıkları araştırmada, kas gevşeticilere bağlı alerji gelişimini %55, lateks alerjisini %22,3, antibiyotik alerjisini %14,7 olarak bildirmişlerdir (27).

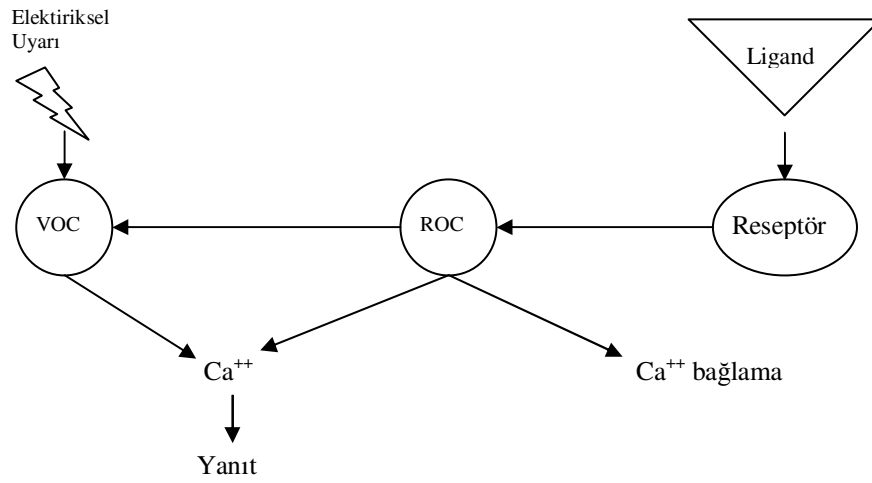
2.3. BRONKOSPAZM

Anestezi uygulamaları sırasında gelişen alerjik durumlarda bronkospazm sıklıkla gelişebilmektedir. Anaflakside bronkospazm sıklığı %39,8, anaflaktoid reaksiyonlarda %19,2 olarak bildirilmiştir (26). Bununla birlikte alerji dışında; hastanın yüzeysel anestezi, ağrı duyması, farkında olma, cerrahi uyarı, üst solunum yolunda sekresyon artışı olması, uygulanan diğer ilaç ve kan ürünlerine reaksiyon gelişmesi gibi birçok farklı sebebe bağlı bronkospazm gelişebilmektedir. Özellikle hava yolu enstrümantasyonu sırasında ve daha önce hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda insidans artmaktadır (12).

2.3.1. Bronkospazmın Mekanizmaları

Bronş düz kasının kasılmasını sağlayan mekanizma hücre içinde kalsiyumun artması ile başlar. Bu durum ya hücre dışından hücre içine kalsiyum girişinin artması ile yada hücre içi depolardan kalsiyum salınımı ile olur. Plazmalemmada hücre dışından kalsiyum girişini sağlayan iki tip kalsiyum kanalı bulunmaktadır. Bunlar voltaja bağımlı (VOC) ve reseptöre bağımlı (ROC) kanallar olarak adlandırılmaktadır. VOC membranın elektriksel uyarılması ile aktive edilir. KCl bu

yol üzerinden etki göstererek kasılma oluşturur. Asetil kolin (ACh), histamin, birçok ilaç ve hormon membrandaki reseptörleri etkileyerek ROC'ı aktive ederler. Hücre içinde kalsiyumu artıran diğer bir yol inositol fosfolipid (IP) yoludur. Çeşitli agonistler bronş hücre membranında bulunan reseptörlerle etkileşip IP hidrolizini başlatır. Sonuçta IP₃ ve IP₄ oluşur. Bu iki madde hücre içindeki sarkoplazmik depolardan kalsiyumun sitoplazmaya mobilizasyonunu sağlar. Her iki yolun sonucunda da hücre içinde kalsiyum artar. Kalsiyum kalmodulin ile bağlanıp miyozin hafif zincir kinazı (MLCK) aktifler ve kasılma oluşur (Şekil 3) (28,29,30).



Şekil 3: Bronş düz kas membranındaki Ca⁺⁺ kanalları

Bronkospazmda üç temel mekanizma rol oynar:

1. Mast hücrelerinden mediatör salınımı: Alerjik durumlarda salınan mediatörler bronkospazmda etkin rol oynamaktadır. Serotonin, bradikinin, histamin, nörokinin-A, substans-P, tromboksan-A₂ gibi medyatörlerin bronkospazm yapıcı etkileri bilinmektedir (31).

2. Nöral kontrol: Hava yolları ve sekretuar bezler; hem sempatik hem de parasempatik sinirlerle innerve olur. Hava yolunun aşırı cevabı, otonom kontrol dengesizliğidir.

Trakeobronşial ağacın parasempatik innervasyonunu vagal sinir sağlar. Vagal aktivite, muskarinik reseptörler ile bronkokonstrüksiyona yol açar ve bronşial sekresyonları artırır. Sempatik aktivite bronkodilatasyona aracılık eder ve aynı

zamanda β_2 reseptörler yolu ile sekresyonları azaltır. α_1 -adrenerjik reseptör stimülasyonu sekresyonları azaltır fakat bronkokonstrüksiyona neden olur (32).

Klasik kolinerjik ve adrenerjik nöral kontrole ek olarak nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir sistemi (NANC) ile afferent sinir uçlarının uyarılmasıyla güçlü vazoaaktif nörotransmitterler olan substance P, nörokinin A ve kalsitonin related peptid (CGRP) salgılanır. Ayrıca inflamatuvar hücrelerden salgılanan peptidlerin NANC transmitteri olan vazoaaktif intestinal peptid (VIP) yıkımını artırdığı, NANC inhibitör reseptörlerde defekte yol açarak bronkokonstrüksiyona neden olduğu gösterilmiştir (33,34)

3. Düz kasa direkt etki: Bronşların direkt olarak mekanik veya elektriksel uyarılması bronkospazmla sonuçlanmaktadır. Bu durum deneysel çalışmalarda bronkospazm oluşturmak için sıklıkla başvurulan bir yöntemdir (35).

2.3.2 Bronkospazm Tedavisi

2.3.2.1. Bronkospazmın Acil Tedavisi:

Hızla gelişen bir bronkospazmda, ilk olarak bronkodilatör tedavi gerekir. Astımın kronik tedavisinde ise antiinflamatuvar tedavi ön plana çıkar. β_2 agonist ilaçlar en hızlı ve etkili tedavi ajanlarıdır. Ipratropium bromidin de bronkodilatasyona katkısı olabilir. Hastaya devamlı veya sık aralıklarla β -agonist nebulizasyonu (\pm Ipratropium bromid) ve oral ya da IV düzenli aralıklarla kortikosteroid verilmelidir. Ağır şiddette atak geçirenlerde hemen, orta şiddette atak geçirenlerde β_2 agonist tedavisine yanıt alınamıyorsa sistemik kortikosteroid kullanımına başlanmalıdır. Atağa yol açan risk faktörleri araştırılmalı ve düzeltilmelidir. Operasyonda veya uyanma esnasında bronkospazm ile karşılaşırsa, ağrı, entübasyon tüpüne bağlı stres gibi faktörler akla gelmelidir. Ancak bu durumlarda inhaler ilaçların kullanımı pratik olmamaktadır. Bronkodilatör ve kortikosteroid tedavisinin yetersiz kalması durumunda magnezyum sülfat

kullanılabilir (36). Ayrıca inhale veya IV uygulanan glukagonun bronkodilatasyon yaptığı gösterilmiştir (37). Helium oksijen karışımının inhalasyonu ise inhale yolla verilen ilaçların önündeki hava yolu direncini azalttığından inhaler ilaçların etkinliğini arttırabilmektedir (38). IV vermenin oral yola üstünlüğü yoktur. Bu tedaviye rağmen düzelmeyen hastalarda mekanik ventilasyon gerekebilir. Mekanik ventilasyonla düzelme sağlanamazsa ketamin veya halotan ile anestezi yapılması solunumu düzeltebilir (39).

2.3.2.2. Bronkospazmdan Korunma ve Astımın Uzun Süreli Tedavisi:

Astım tedavisinin prensipleri şunlardır:

- 1) Kronik ve hastaya sıkıntı veren belirtilerin önlenmesi,
- 2) Normal solunum fonksiyonunun sürdürülmesi,
- 3) Normal aktivitenin devam etmesi,
- 4) Astım ataklarının önlenmesi, acil tedavi ve hastaneye yatış ihtiyacının en aza indirilmesi,
- 5) Astım ilaçlarının yan etkilerinden korunma,
- 6) Geriye dönüşümü olmayan hava yolu daralmasının gelişmesinin önlenmesi,
- 7) Astımdan ölümlerin önlenmesi (40).

a) Kontrol edici ilaçlar:

İnhale Kortikosteroidler: En etkili antiinflamatuar ilaçlardır. İnflamatuar nitelikteki sitokinlerin DNA düzeyindeki ekspresyonlarını baskılayarak etki gösterdikleri düşünülmektedir. Bronş düz kasında β reseptör dansitesini artırır, damar geçirgenliğini azaltır, adezyon molekülü aktivasyonunu ve inflamatuvar hücre göçünü azaltır. Sitokinlerin hücre üzerindeki etkilerini engeller. En sık görülen yan etki disfoni ve öksürüktür. Orofaringeal kandidiazise daha çok ileri yaşlarda rastlanır (41).

Sistemik Kortikosteroidler: Günlük oral doz 5-40 mg prednizon veya eşdeğeridir. Akut atakta 40-60 mg/gün bir veya iki dozda adölesanlara veya 1-2 mg/kg/gün çocuklara verilebilir. Sistemik yan etki boy kısalığı, ciltte incelme, adrenal baskılanma ve osteoporozdur (41).

Kromolin ve nedokromil: Her iki ilaç da zayıf etkili antiinflamatuardır. Hücre aktivasyonunu, mediatör salınımını, antijene erken ve geç bronkokonstrüktör cevabı ve hava yolu aşırı duyarlılığını inhibe ederler. Direkt bronkodilatör etkileri yoktur. Tek semptomu öksürük olan hastalar için idealdir. Bu ilaçlar hafif ve orta persistan astımın tedavisinde kullanılırlar. Kromolin 2-5 mg 2-4 inhalasyon veya 20 mg nebules günde 3-4 defa uygulanabilir. Nedokromil 2 mg/puf günde 2-4 inhalasyon verilir. Etkinliğin maksimuma çıkması 4-6 haftayı bulabilir. Önemli yan etkileri yoktur (42).

Lökotrien antagonistleri: Bu grupta bulunan ilaçlardan montelukast ve zafirlukast lökotrien reseptör antagonisti, zileuton ise 5-lipooksijenaz inhibitörüdür. Hastanın semptomlarını, bronkodilatör ve kortikosteroid ihtiyacını azaltabilirler. Hafif astımlılarda önerilirler (43).

Uzun etkili β_2 agonistler: Salmeterol ve formoterol çocuklarda da incelenmiş iki önemli ilaçtır. İnhaler şekilleri vardır. Özellikle salmeterol çocuklarda daha güvenlidir. Gece ve sabah semptomlarının giderilmesinde önerilir. Genellikle antiinflamatuvar tedaviye ek olarak kullanılır. Günde iki defa bir yada iki uygulama olarak verilir. Tremor, anksiyete, hipokalemi ve taşikardi en sık görülen yan etkilerdir (44).

Yavaş salımlı Teofilin: Aminofilin ve metil ksantinler de bu gruba dahil edilebilir. Başlangıç dozu 10 mg/kg/gün olup maksimum 800 mg/güne çıkılabilir. 2 doza bölünerek verilir. Kronik astım belirtilerinin tedavisinde bronkodilatör, antiallerjik ve antiinflamatuvar etkileriyle başarılı olduğu gösterilmiştir. En sık görülen yan etki bulantı ve kusmadır. Yüksek serum seviyelerinde nöbetler, taşikardi ve aritmilere yol açabilir. Febril hastalıkları da içine alan bir çok faktör absorpsiyon ve metabolizmayı etkiler. Yan etkilerinin fazlalığı ve kan düzeyinin takibi gerektiğinden eskisi kadar çok kullanılmamaktadır (45).

b) Semptom giderici ilaçlar:

Kısa etkili β_2 agonistler: Albuterol, salbutamol, terbutalin, bitolterol, fenoterol, isoeterin, metaproterenol, pirbuterol bu gruba giren ilaçlardır. Akut bronkospazmda tercih edilirler. Egzersiz öncesi profilaktik olarak verilebilirler. İnhalasyon formları daha hızlı ve daha etkilidirler. Taşikardi, tremor, baş ağrısı ve irritabilite yapabilirler. Çok yüksek dozlarda hiperglisemi ve hipokalemi ortaya çıkabilir. Sistemik kullanımda bu yan etkiler artar (36).

Kısa etkili teofilin (Aminofilin): 7 mg/kg yükleme dozu 20 dakikada verilir, 0,4 mg/kg/ saat devamlı infüzyon tarzında verilebilir. Bulantı, kusma, baş ağrısı yapabilir. Daha yüksek dozlarda nöbetler, taşikardi ve aritmiler ortaya çıkabilir (44). Serum düzeyinin monitörize edilmesi gerekir (Normal serum düzeyi: 10-15 $\mu\text{g/mL}$).

Epinefrin/Adrenalin injeksiyonu: 1:1000 lik solüsyon (1 mg/mL) 0,1 mg/kg/doz (max 0,3-0,5 mg) olacak şekilde 20 dakikada bir toplam 3 defa verilebilir. Hipertansiyon, ateş, kusma ve halusinasyon yapabilir. Eğer selektif β_2 agonist kullanılabiliyorsa astım atak tedavisinde tavsiye edilmez (40).

c) Yeni Tedaviler

Son yıllarda kullanılmaya başlanan alternatif ilaçlar mevcuttur. Bunlar magnezyum sülfat (46,47), immunoterapi (48), anti immunglobulin E (49) tedavileridir.

d) Araştırma Halinde Olanlar

Heliox (helyum-oksijen tedavisi) (38,50), selektif fosfodiesteraz inhibitörleri (51), antitriptaz tedaviler (52), anti-CD4 tedaviler (53), sitokin antagonistleri (54), antinflamatuar sitokinler (52), nörokinin antagonistleri (55), PAF antagonistleri (56), DNA aşılı (48) araştırma aşamasındaki tedavi yöntemleridir.

2.4. MAGNEZYUM

2.4.1. Magnezyumun Genel Özellikleri

Magnezyum; enerji metabolizmasındaki glikoliz ve oksidatif fosforilasyon gibi reaksiyonların yanı sıra DNA transkripsiyonu, RNA agregasyonu ve protein sentezi gibi hücrel olarak hayati önem taşıyan 300'den fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak rol oynayan bir elementtir. İntrasellüler alanda potasyumdan sonra en sık bulunan ikinci, vücutta en sık bulunan dördüncü katyondur. Magnezyum kalsiyumun fizyolojik antagonisti olarak kabul edilir. Kalsiyum kanal kapılarında, transmembranal iyon değişimi ve adenilat siklazın regülasyonunda, nörotransmitter salınımında, hormonların reseptörlere bağlanmalarında, kas kasılmasında, nöroaktivitede, vazomotor tonusun kontrolünde ve kardiyak eksitabilitede rol alır (57).

Magnezyum, kalsiyum gibi iki değerlikli bir iyondur. Normal serumda 1,6 – 2,1 mEq/L, beyin omurilik sıvısında (BOS) 2,4 mEq/L konsantrasyonda bulunur. Total vücut magnezyumunun %53'ü kemiklerde, %27'si kasların intrasellüler komponentlerinde ve %19 kadarı da yumuşak dokulardadır. Serum magnezyumu total vücut magnezyumunun yaklaşık %0.3'ünü içerir ve 3 durumda bulunur. %62'si iyonize, %33'ü proteine; özellikle albumine bağlı ve %5'i sitrat ve fosfat gibi anyonlarla kompleks haldedir. Magnezyum sülfatın 1 gr'ı 8 mEq (4 mmol veya 98 mg olarak da ifade edilir) elemental magnezyuma eşittir (57).

İnsan vücudu 1 mol (24 gr) magnezyum içerir. Erişkinlerde magnezyum gereksinimi günlük 250-350 mg'dır. Çocuklarda, hamilelerde ve emziren bayanlarda 100-150 mg eklenmelidir (57). Magnezyum özellikle ileum ve kolondan absorbe olur, atılımı ve serum magnezyumunun kontrolü ise böbrekler iledir.

Magnezyum metabolizmasının hormonal kontrolü tam bilinmemektedir. Paratiroid hormon (PTH), ve D vitamini intestinal absorpsiyonu üzerine etkili iken, PTH aynı zamanda böbrekten geri emilimi ve kemiğe geri alımı kolaylaştırır. İnsülin

magnezyumun hücre içine alınımını arttırır, glukagon böbrekten geri emilime yardım eder (58).

2.4.2. Magnezyumun Hücre Düzeyindeki Fizyolojik Özellikleri

Membran ve membran pompasındaki hareketi: Magnezyum hücre membranının Ca ATPaz ve Na-K ATPaz aktivasyonuna katılarak depolarizasyon ve repolarizasyon fazlarında transmembranal iyon değişimine katılır. Magnezyum eksikliği ATPaz pompasının aktivitesinin bozulmasına neden olarak intrasellüler ATP nin azalmasını ve hücre içinde Na ve Ca un yükselmesini ve potasyumun da düşmesini sağlar. Hücre organellerinin ve hücre membranının stabilizasyonda rol alır (58).

İyon kanallarındaki rolü: Çeşitli iyon kanallarında düzenleyici rol oynar. Düşük intraselüler magnezyum konsantrasyonları potasyumun hücre dışına çıkmasına izin verip, kondüksiyon ve hücrel metabolizmayı değiştirir. Bunun yanında sarkoplazmik retikulum ve kalsiyum kanallarını etkiler. Sarkoplazmik retikulum kalsiyumun esas intraselüler depo yeridir Kompetitif antagonist hareket, kalsiyum çıkışına karşı gerçekleşir. Magnezyum kalsiyum kanal blokeridir, kalsiyum kanal aktivitesi düzenleyicisi ve modülatörüdür. Bu özellikleri hipomagnezemi sırasında hücre içi kalsiyumunda tesbit edilen yükselme açıklar (58).

Enzimatik aktivasyon: Hücre içi serbest magnezyum, fosforilasyon ve ATP yi içeren yüzlerce enzimatik reaksiyon için gerekli bir mineraldir. Hücre içindeki inorganik fosfat ve ATP, serbest magnezyumu azaltır, ATP'nin ADP'ye dönüşmesi ise arttırır. Aslında magnezyum ATP'nin dıştaki iki fosfat grubuyla etkileşip, enzimatik substrat oluşturur. Hücre içi magnezyum eksikliği, yüksek enerjili fosfat bağlarını ve glukoz metabolizmasını ilgilendiren pek çok enzimin fonksiyonunun bozulmasına neden olur (58).

2.4.3. Magnezyumun Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Magnezyumun bronş düz kası üzerine etkisine ait ilk çalışma 1912 yılında Trendelenburg tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada sığır bronş düz kasında magnezyumun relaksasyon yaptığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan bir *in vitro* çalışmada ise kobay akciğerinde pilokarpin ve histamin ile oluşturulan bronkokonstrüksiyonun magnezyum ile düzeldiği belirlenmiştir (59,60).

Astımdaki etki mekanizması hakkında farklı görüşler bulunmaktadır. Magnezyum santral solunum merkezini etkilemeden sinir uçlarındaki ACh miktarını azaltarak nöromusküler bloğa neden olur. Ayrıca bronş düz kas hücrelerindeki kalsiyumu antagonize ederek, kas kontraksiyonlarını önlemekle bronkodilatatör etkiye sebep olur (51). Aynı zamanda mast hücrelerinden histamin ve kolinejik sinir ucundan ACh salınımını inhibe eder. İnflamasyon sürecinde serbest radikal salınımını önler. Azalmış magnezyum düzeyi solunum kas gücünde zayıflığa neden olur (57).

İnhale $MgSO_4$ 'ın özellikle β -agonistlere ilave edilmesiyle akut astım ataklarında pulmoner fonksiyonların düzelmesinde faydalı olduğu görülmüştür. Ayrıca astım hastalarının hastaneye başvuru sıklıklarında önemli azalma sağlamaktadır (61). Astımda, β -agonistlerin etkisini ve güvenilirliğini artırarak, yaptıkları taşiflaksiyi, kardiyak ve metabolik toksisiteyi önler (62).

Magnezyum, geleneksel astım tedavisi ile düzelmeyen vakalarda ikincil tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bronkospazmda da magnezyumun yeri vardır (58). $MgSO_4$ inhalasyonu ile salbutamolün karşılaştırılmasında bronkodilatatör etkileri eşit bulunmuş, tepe akımı değerlerinde (peak flow); $MgSO_4$ grubunda %34, salbutamol grubunda da %42 iyileşme olduğu görülmüştür (63). Alter ve ark. (64), yaptıkları çalışmada plaseboya göre $MgSO_4$ 'in astımlı hastalarda tepe akımını %16 daha fazla artırdığını görmüşlerdir.

2.4.4. Magnezyumun Diğer Sistemler Üzerindeki Etkileri

Santral sinir sistemi: Magnezyumun sinir iletilerinde önemli rol oynadığı; bunu da esas olarak NMDA reseptörlerindeki voltaja bağımlı kapılarda antagonist etki ile yaptığı ileri sürülmektedir. Son zamanlarda NMDA reseptör antagonizmasının santral sinir sistemini iskemik hasardan koruduğu düşünülmektedir. Birçok hayvan çalışmasında, iskemik hasarın hasarlanmaya yakın zamanda verilen magnezyum ile azaldığı gösterilmiştir.

Hayvan modellerinde magnezyumunun koruyucu rolünü insanlara tam olarak uygulamak zordur. İnsan araştırmalarındaki asıl sorun dönüşümsüz hasar oluşmadan önce verilebilecek en uygun tedavinin uygulanmış olmasıdır. Çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda anneleri gebelik döneminde magnezyum sülfat tedavisi alanlarda serebral palsy riskinin azaldığı gösterilmiştir. Şüpheli inmede 12 saat içinde magnezyum verilmesi ile belirgin bir yarar görülmemiştir. Benzer olarak magnezyum sülfatın kardiyak arrest sonrası nörolojik sonuçlar ve yaşam süresini değiştirmede gösterilmiştir. Son çalışmalarda NMDA reseptör antagonistlerinin postoperatif ağrı tedavisinde rolü olduğu, NMDA reseptör antagonizmasının nosiseptif uyarı sonrası santral sensitizasyonu inhibe ettiği üzerinde durulmaktadır (57).

Periferik sinir sistemi: Magnezyum esas olarak periferik nöronlarda sinaptik alanda nörotransmitterlerin salınımını etkiler; böylece lokal anesteziğin etkisini potansiyelize ettiği düşünülmektedir (62). Magnezyumun kas gevşetici olarak kullanımını üzerine çalışmalar mevcuttur (108,109).

Motor son plak: Magnezyumun 2,5 mmol/L'den yüksek konsantrasyonlarda doza bağımlı olarak periferik sinir sisteminde nörotransmitter salınımının presinaptik inhibisyonu gelişir. Bu etkinlik presinaptik uçta membran kanallarında kalsiyum ile yarışmasına bağlıdır. Sinir-kas kavşağında magnezyum konsantrasyonunun 5 mmol/L ve üzerinde olması ile önemli derecede presinaptik nöromusküler blokaj ortaya çıkar. Sonuçta, magnezyum nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini

arttırmaktadır ve Lambert–Eaton Sendromu ya da myastenia gravis gibi hastalıklarda ağır kas güçsüzlüğünün gelişimine neden olabilmektedir (65,66).

Bununla beraber magnezyum nondepolarizan kas gevşeticilerin etki başlama sürelerinde belirgin bir azalmaya neden olmamaktadır. Magnezyum ve depolarizan kas gevşeticiler arasındaki etkileşim ise daha az bilinmektedir. Magnezyum sülfat ile tedavi edilen hastalarda fasikülasyon gelişmemiş ve genellikle magnezyum nondepolarizan grupta olduğu gibi depolarizan kas gevşeticilerin de aktivitesinin artmasına neden olmuştur. Magnezyum ile uzun süreli tedavi görenlerde süksinil kolin blokajında artma izlenebilmekle beraber, akut hipermağnezemi durumlarında aynı durum sözkonusu değildir (62). Baraka ve Yazigi (67) magnezyum ile tedavi edilen preeklampatik bayanlarda tek doz süksinil kolin ile süksinil kolinin aktivitesinde uzama izlememişlerdir. Preeklampatik hastalarda kolinesteraz seviyelerinde azalma süksinil kolin aktivitesinin artmasına yol açabilir ancak magnezyumun bu fenomen üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Magnezyum süksinilkoline bağlı kas ağrılarının insidansında ve ağırlığında azalma sağlayabilir (62).

Otonom sinir uçları: Magnezyumun vagal sinir uç ve otonomik ganglionlardaki etkileri çok iyi bilinmemektedir. Magnezyum konsantrasyonu 2,5 mmol/L nin üzerine çıktığında adrenerjik sinir uçlarından ve adrenal medulladan katekolaminlerin salınımında giderek artan bir inhibisyon ortaya çıkar. Daha yüksek seviyelerde de ganglionik blokaj gelişir (62).

Kardiyovasküler sistem: Magnezyum damarlarda direkt olarak ve vazokonstriktör maddeleri etkileyerek vazodilatasyona neden olur. Ayrıca periferik vasküler direncin, sempatik blokaj ve katekolamin salınımının azalması gibi mekanizmalarla düşmesi de etkilidir.

Magnezyum kalsiyum antagonizması ile myokardiyal kasılma gücünün azalmasına neden olur. İzole edilmiş kalplerde hücre dışı magnezyum konsantrasyonunun artması kasılma gücünde azalmaya neden olurken; hayvan ve insanlarda hipermağnezemi ve kardiyak depresyonun kliniği arasındaki ilişki daha az açıktır. İzole kalplerde magnezyum bradikardiye sebep olur. Bununla beraber, *in vivo* ortamda magnezyum ile vagal asetil kolin salınımının inhibisyonu ile sıklıkla hafif

bir taşikardi ortaya çıkabilir. Magnezyum antiaritmik ilaçlara dirençli ventriküler aritmileri içeren ciddi aritmilerde etkilidir. Magnezyum adrenalın uygulanması ile ortaya çıkan aritmilerin kontrolünde propranolol kadar etkiliyken, verapamilden daha güçlü etkilidir. Bupivakaine bağlı gelişen aritmilerde de etki gösterebilmektedir (62).

Genitoüriner sistem: Magnezyumun gestasyonel proteinürili hipertansiyon hastalarında kullanılmaktadır. Ayrıca güçlü bir tokolitik maddedir ve erken doğumun tedavisinde kullanılmaktadır. Böbreklerde vazodilatör etkilidir ve diüretik etkinliği mevcut olmakla birlikte bu amaçlarla klinikte kullanılmamaktadır (62).

İskelet kas sistemi: Magnezyum esas etkisini sinir-kas kavşağında gösterir, bununla beraber kasın kendisinde minör kalsiyum antagonist etkiler ortaya çıkar. Malign hiperterminin tedavisinde bir miktar faydası olsa da bu etkisi zayıftır ve klinik olarak önemli bir anlamı yoktur (62).

2.4.5. Magnezyumun Anestezi ve Yoğun Bakımda Kullanımı

1900'lü yıllarda magnezyumun genel anestezi olarak kullanımı önerilmiştir (68,69). Bununla birlikte daha sonra yapılan çalışmalarda anestezi etkilerinin progresif respiratuar ve kardiyak depresyon sonrası gelişen serebral hipoksiye bağlı olduğu gösterilmiştir (70).

Anestezi indüksiyonunda kullanımı: İndüksiyonda magnezyum uygulanmasının entübasyon sırasındaki adrenerjik cevabın kontrolünü olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir (57,58). Magnezyumun intraoperatif analjezik kullanımını anlamlı derecede azalttığını gösteren çalışmalar vardır (62). Benzer şekilde postoperatif ağrı kontrolünde de analjezik ihtiyacını belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (71).

Obstetrik anestezide kullanımı: Preeklampside ve eklampside magnezyumun tokolitik, antikonvülzan ve hipotansif özelliklerinden faydalanılır. Magnezyum motor sinir uçlarından asetilkolin salınımını önler, daha az olarak da

kavşak sonrası membranda sensitivite azalmasına yol açarak kas liflerinin eksitabilitesini azaltır. Bu şekilde nondepolarizan kas gevşeticilerin etkinliği artabilir ve bu vakalarda nöromuskuler monitorizasyon yapılmalıdır. Magnezyum kullanan preeklampatik hastalarda süksinil kolin ile blok süresinde uzama gelişebilir, ancak bu durum kolinesteraz azalması ile de ilişkili olabileceği için net olarak bilinmemektedir (58,62).

Magnezyumun NMDA reseptörleri üzerindeki inhibitör etkisi ve vazodilatör prostoglandinlerin üretimini arttırması serebral vazodilatasyona sebep olur ve bu da hastalarda antikonvülzan etkinliğe yol açar (57).

Feokromasitoma cerrahisi: Magnezyumun katekolamin salınımını inhibe etmesi, antiadrenerjik aktivitesi feokromastoma cerrahisinde giderek daha fazla kullanımına sebep olmuştur. Magnezyum özellikle katekolaminlerin dolaylı olarak salgılandığı anestezi indüksiyonu, entübasyon, cerrahi uyaran gibi durumlarda etkili, tümör rezeksiyonunda tümörden katekolamin salgılanmasına daha az etkilidir (58).

Kardiyovasküler anestezi: Kardiyak cerrahi sonrasında hipomagnezemi oranı yüksektir ve düşük serum magnezyum düzeyleri atriyal fibrilasyonuna sebep olabilmektedir. Magnezyumun membranlardaki stabilizan etkisi kardiyak ritm bozukluklarında kullanılabilirliğini sağlar. En önemli endikasyonu Torsades de pointestir. Fakat digital toksisitesine bağlı ventriküler aritmilerde de kullanılabilir. Kritik hastalarda magnezyum, akut atriyal taşiaritmilerde amiodarondan daha etkindir (57).

Magnezyum kalp cerrahisinde uzun zamandır kardiyoplejik solüsyonların içeriğinde yer almaktadır ve özellikle reperfüzyon sırasında iskemik myokardiyumu koruduğu düşünülmektedir (58).

Magnezyumun vazodilatör ve antiaritmik özellikleri ile büyük ameliyatlarında aortaya kros-klemp konulduğu sırada kullanılabilirliği düşünülmektedir. Ayrıca iskemi sonrası normal dokularda patolojik olaylara aracılık eden NMDA reseptörlerini antagonize ederek suprarenal aortik anevrizmaların onarımı sırasında spinal kordu koruyucu etki gösterebilir (58).

Yoğun bakım: Kardiyak aritmiler, solunumsal yetmezlik, neonatal pulmoner hipertansiyon ve tetanoz tedavisinde yeri bulunmaktadır (36). Magnezyum eksikliğinin olumsuz etkileri daha iyi tanımlandıktan sonra pek çok ünite de magnezyum seviyelerine bakılmakta ve hipomagnezeminin gelişimi önlenmektedir (58).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınarak; Süleyman Demirel Üniversitesi Deneysel Hayvan Yetiştirme Laboratuvarı ve Farmakoloji Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Deneyde Kullanılan Kimyasallar

Krebs Solüsyonunun hazırlanmasında kullanılan malzemeler:

- 1- Sodium Bicarbonat Ultra Minimum %99,5 (Sigma)
- 2- D(+)-Glucose Monohydrate (Sigma)
- 3- Potasium Phosphate monobasic (Sigma)
- 4- Calcium Chloride Dihydrate max. %0,0001 (Sigma-Aldrich)
- 5- Sodium Chloride max. %0,00002 (Sigma-Aldrich)
- 6- Potasium Chloride max. %0,0001 (Sigma)

Deneyde kullanılan solüsyonlar:

- 1- Potasyum Chloride max. %0,0001 (Sigma-Aldrich)
- 2- Base Histamin (Sigma-Aldrich)
- 3- Acetilcholine Chloride %99 (AT) (Sigma-Aldrich)
- 4- Magnesium sulphate anhydrass (Sigma-Aldrich)

3.2. Deneyde Kullanılan Cihazlar

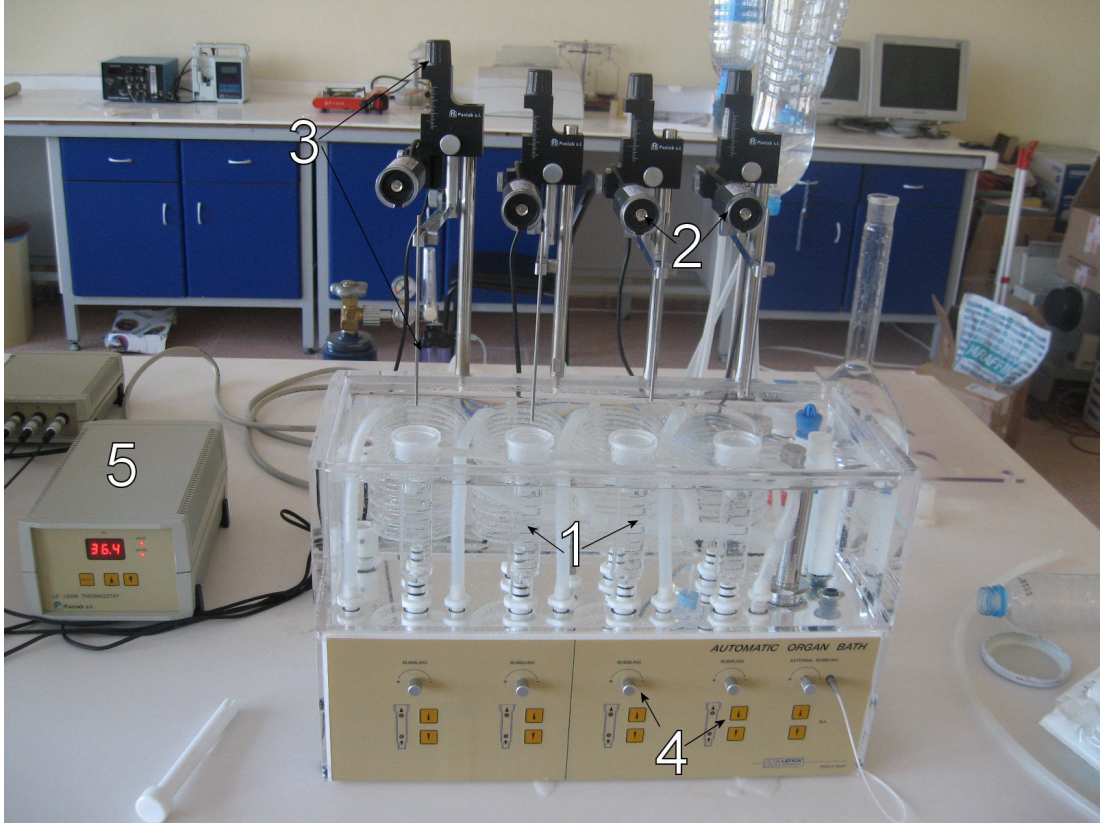
1- Automatic Organ Bath, LE-01-046 LSI Letica Scientific Instruments: Otomatik kompakt 4 kanallı organ banyosu ünitesi (Resim 7,9,10).

2- Mikropositioner LSI Leitica: Dokunun gergin bir ip aracılığıyla asıldığı ve bir transducer aracılığı ile kasılma-gevşeme cevabının oldukça hassas bir şekilde algılandığı özel düzenek. Her kanal için bir adet bulunmaktadır. İstenildiğinde elektriksel stimülasyonla dokuda uyarı oluşturabilecek özelliğindedir (Resim 7,9).

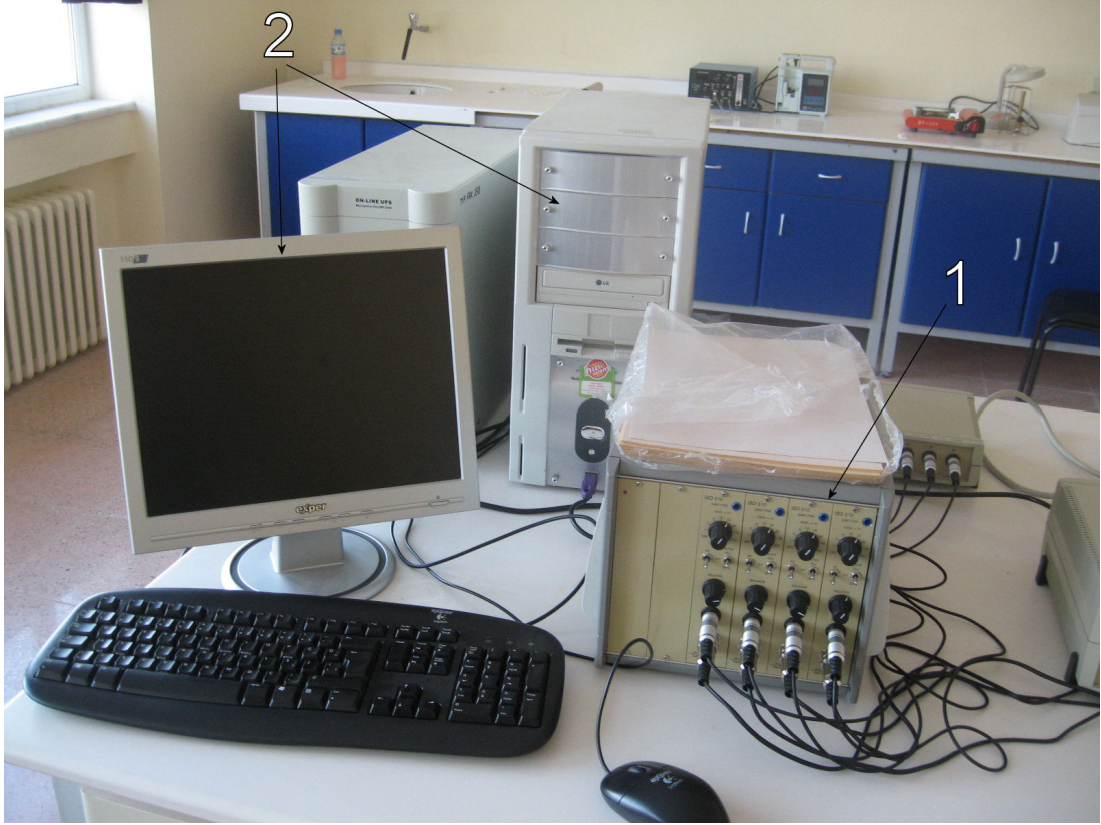
3- Amplifier ISO 510 (for bridge system transducer): “Transducer”dan gelen uyarıları bilgisayara aktaran cihaz. 3-20 Hz elektriksel artefaktları filtreme özelliğine sahiptir. Her transducer için ayrı bir giriş bulunur (Resim 8).

4- Termostat (LE 13206): Termoregülatör ünitesi, organ banyosunun ısısını sabit tutmaya yarayan cihaz (Resim 7).

5- Protowin software (izole organlar için): Gerilim potansiyellerini aktarılmasına, grafik ve sayısal olarak gösterilmesine, kaydedilmesine ve yorumlanmasına uygun yazılım yüklü masaüstü bilgisayar (Resim 8).



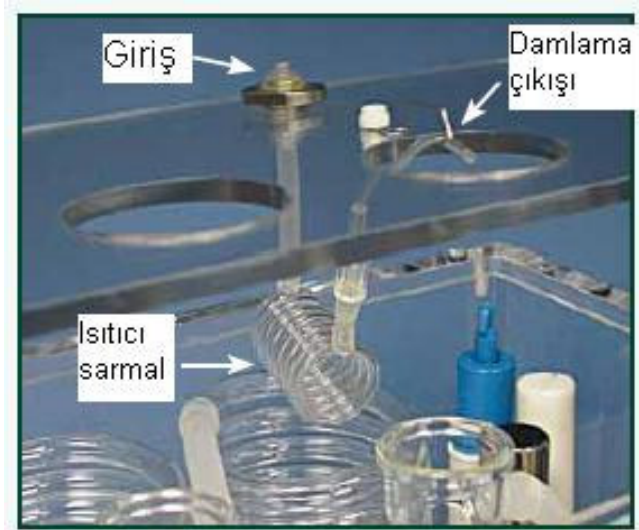
Resim 7. Dört kanallı otomatik kompakt organ banyosu cihazı
1- 25 ml'lik kanallar
2- Transducer
3- Mikropositioner
4- Lavaj esnasında kanalları boşaltıp-doldurmaya yarayan sistem
5- Termoregülatör



Resim 8. Verilerin değerlendirilmesini sağlayan düzenek
1- 4 kanallı amplifier
2- Özel yazılımın yüklü olduğu bilgisayar



Resim 9. Mikropositioner



Resim 10. Organ banyosunun sıvı giriş ve çıkışı

3.3. Deneyin Gruplandırılması

Deney grupları trakea dokusunda kasıcı etkisi olan maddelere göre düzenlendi.

Asetil Kolin (ACh): Organ banyosuna 10^{-6} M (n=12), 10^{-5} M (n=12) ve 10^{-4} M (n=12) olmak üzere üç farklı konsantrasyonda ACh eklendi.

Histamin: Organ banyosuna 1×10^{-8} μ mol (n=12), 1×10^{-5} μ mol (n=12) ve 1×10^{-3} μ mol (n=12) olmak üzere üç farklı konsantrasyonda histamin eklendi.

Potasyum Klorür (KCl): Organ banyosuna 30 mM (n=12) ve 60 mM (n=12) olmak üzere iki farklı konsantrasyonda KCl eklendi.

3.4. Deney Protokolü

3.4.1. Krebs Solüsyonunun ve organ banyosunun hazırlanması:

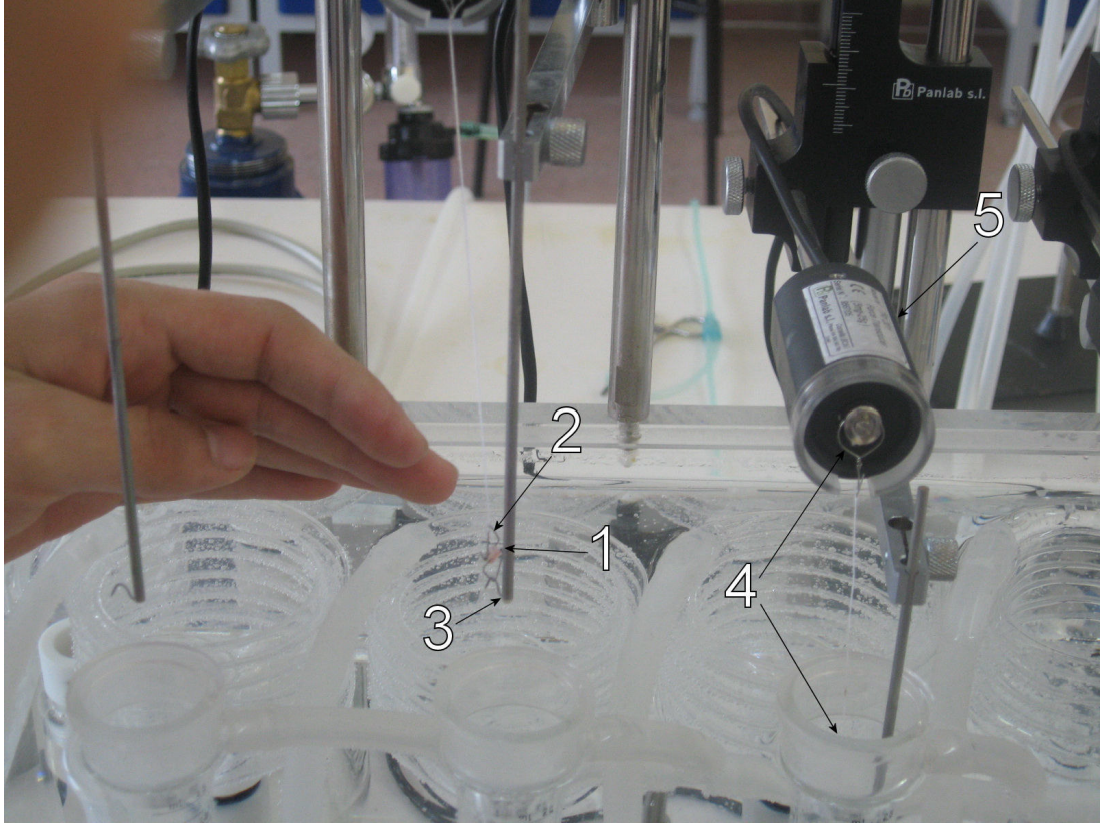
Krebs solüsyonu; NaCl 112 mM, KCl 5 mM, NaHCO₃ 25 mM, KH₂PO₄ 1 mM, CaCl₂ 2,5 mM, MgSO₄ 1.2 mM, Glukoz 11.2 mM konsantrasyonda hazırlandı. Organ banyosunun sıcaklığı 37 °C, gazlanması ise oksijen %95, CO₂ %5 karışımı ile yapıldı. Ölçümler ve kayıt için bilgisayar hazır hale getirildi.

3.4.2. Ratların Seçimi ve Trakeanın Çıkarılması

Çalışmamızda 250-350 gr Wistar-Albino türü 12 adet genç-erişkin, dişi rat kullanıldı. Hayvanlar hafif eter anestezisi altında dekapite edildi. Göğüs boşluğu açılarak trakea olabildiğince süratli bir şekilde çıkarıldı. Trakeaya hasar vermemeye özen göstererek çevresindeki yağ ve bağ dokusu temizlendi. Trakeadan 3 mm'lik halkalar hazırlandı.

3.4.3. Trakeaların Organ Banyosuna Yerleştirilmesi:

Elde edilen trakea halkaları; metalden hazırlanan küçük üçgen şeklindeki tellere ve gergin bir ip aracılığıyla transducere bağlandı (Resim 11). Transducer bağlı bulunduğu mikropositioner; dört kanallı, her kanal içinde 25 ml krebs solüsyonu bulunan organ banyosu cihazına nazikçe yerleştirildi. Böylece aynı anda 4 trakea halkasında deney yapılabilir. Asılı olan trakea halkalarına 1 gr gerilim uygulandı. Trakealar 37 °C'ye kadar ısıtılmış %95 O₂ ve %5 CO₂ ile devamlı gazlandırılan krebs solüsyonu içerisinde 1,5 saat kadar istirahate bırakılarak ortama adapte olması sağlandı. İstirahat süresince preparatların içinde bulunduğu krebs solüsyonu her 15 dk'da bir değiştirildi.



Resim 11. İzole trakeaların organ banyosuna asılması

- 1- İzole edilmiş 3 mm trakea halkası,
- 2- Trakeayı asmak için kullanılan metal aparatlar
- 3- Trakeayı gergin olarak asmak için kullanılan düzenek,
- 4- Hazırlanmış düzeneklerin son hali
- 5- Transducer

3.4.4. İlaçların Uygulanması

Asetil Kolin

Tüm trakealara ilk olarak 10^{-6} M ACh uygulandı. 10 dk beklenerek kasılmanın plato düzeyine ulaşması beklendi. Oluşan kasılmayı gevşetmek için ilk olarak 10^{-4} M $MgSO_4$ uygulandı. Ardından krebs solüsyonuna 10'ar dk aralıklarla $MgSO_4$ 'ün daha yüksek dozları sırasıyla 10^{-3} , 3×10^{-3} , 5×10^{-3} , 10^{-2} , 3×10^{-2} , 10^{-1} M uygulandı. İşlem sonunda trakealar 30 dk tekrar istirahate bırakıldı. İstirahat esnasında her 15 dk'da bir krebs solüsyonu ile yıkama işlemi yapıldı. Ardından tüm bu işlemler 10^{-5} , 10^{-4} M ACh için tekrarlandı.

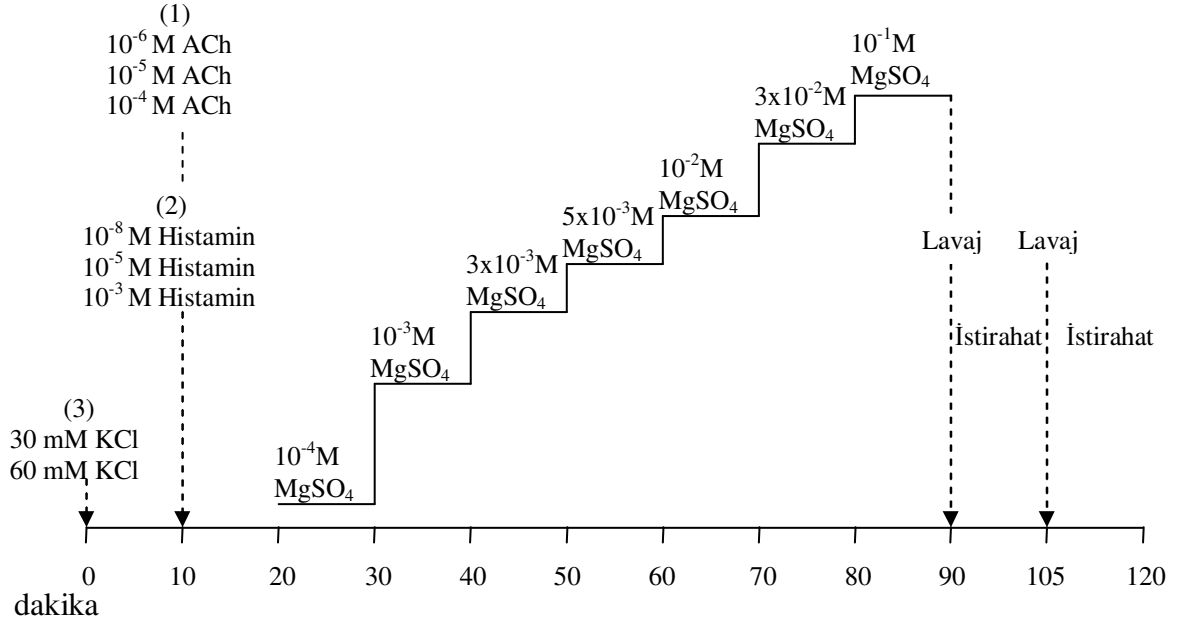
Histamin

Asetil kolin uygulamalarından sonra istirahate alınan trakea dokularına kasılma oluşturmak amacıyla ikinci olarak histamin uygulandı. İlk olarak düşük doz (10^{-8} M) histamin kullanıldı. Kasılmanın stabilize olması için 10 dk beklendikten sonra işlemler daha yüksek dozlarda (10^{-5} , 10^{-3} M) histamin ile tekrarlandı. Takiben dokular istirahate alındı.

Potasyum Klorür

İstirahatten sonra ilk olarak 30 mM KCl uygulandı. Ancak diğer gruplardan farklı olarak kasılmanın stabilize olması için beklenen süre 20 dk olarak ayarlandı. Ardından 10 dk aralıklarla 10^{-4} , 10^{-3} , 3×10^{-3} , 5×10^{-3} , 10^{-2} , 3×10^{-2} , 10^{-1} M $MgSO_4$ uygulandı. Tekrar 30 dk istirahate alınan dokuya son olarak 60 mM KCl ile protokol tekrarlandı (Şekil 4, Tablo 6).

3.5. Deney Protokolünün Şematik Özeti



Şekil 4: Deney protokolünün zaman ekseninde (dk) uygulanaşı. Trakealara ilk olarak 10⁻⁶ M ACh uygulandı. 10 dk beledikten sonra MgSO₄'ın artan dozları ile 10'ar dk gevşeme cevabı izlendi. Takiben 2 kez lavaj yapıldı ve her lavajdan sonra 15'er dk istirahate bırakıldı. Ardından aynı işlem sırasıyla 10⁻⁵, 10⁻⁴ M ACh, 10⁻⁸, 10⁻⁵, 10⁻³ M Histamin ve 30, 60 mM KCl için tekrarlandı. KCl grubunda diğerlerinden farklı olarak bekleme süresi 20 dk olarak ayarlandı.

Tablo 6. Deney gruplarına sırasıyla uygulanan konstriktör madde ve MgSO₄ dozları

Deney Grubu	Uygulanan Madde	Uygulanan MgSO ₄ Konsantrasyonu (M)						
		10 ⁻⁴	10 ⁻³	3x10 ⁻³	5x10 ⁻³	10 ⁻²	3x10 ⁻²	10 ⁻¹
ACh	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁴	10 ⁻³	3x10 ⁻³	5x10 ⁻³	10 ⁻²	3x10 ⁻²	10 ⁻¹
	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁴	10 ⁻³	3x10 ⁻³	5x10 ⁻³	10 ⁻²	3x10 ⁻²	10 ⁻¹
	10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴	10 ⁻³	3x10 ⁻³	5x10 ⁻³	10 ⁻²	3x10 ⁻²	10 ⁻¹
Histamin	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁴	10 ⁻³	3x10 ⁻³	5x10 ⁻³	10 ⁻²	3x10 ⁻²	10 ⁻¹
	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁴	10 ⁻³	3x10 ⁻³	5x10 ⁻³	10 ⁻²	3x10 ⁻²	10 ⁻¹
	10 ⁻³ M	10 ⁻⁴	10 ⁻³	3x10 ⁻³	5x10 ⁻³	10 ⁻²	3x10 ⁻²	10 ⁻¹
KCl	30 mM	10 ⁻⁴	10 ⁻³	3x10 ⁻³	5x10 ⁻³	10 ⁻²	3x10 ⁻²	10 ⁻¹
	60 mM	10 ⁻⁴	10 ⁻³	3x10 ⁻³	5x10 ⁻³	10 ⁻²	3x10 ⁻²	10 ⁻¹

3.6. Verilerin Kaydedilmesi ve Değerlendirilmesi

Trakeanın kimyasallarla kasılma veya gevşeme şeklindeki yanıtları izometrik transducer aracılığıyla önce amplifiere aktarıldıktan sonra elde edilen veriler bilgisayara gram cinsinden kaydedildi. Tüm gruplarda ilaç uygulaması yapılmadan önce ölçülen ilk değer “**kontrol değeri**”, konstriktör madde uygulamasını takiben alınan değer ise “**kasılma değeri**” olarak kaydedildi. MgSO₄ uygulamasına başlarken trakeanın tam kasılı olduğu andaki değer %0, kontrol değerine geri dönmesi ise %100 gevşeme olarak kabul edildi. MgSO₄ uygulaması ile elde edilen sonuçlar hesaplanarak % gevşeme üzerinden değerlendirildi. Alınan veriler düzenlenerek tablo ve grafik haline getirildi. Grafik eğrileri için elde edilen değerlerin logaritması alındı.

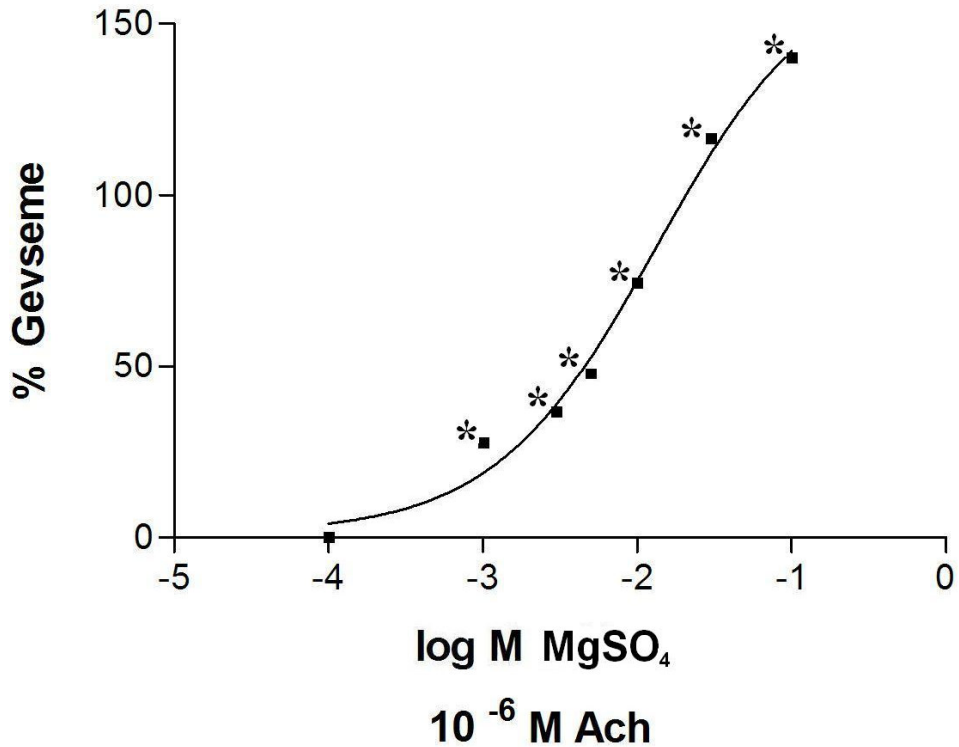
İstatistiksel analiz için, alınan sonuçlar INSTAT 2 programı ile değerlendirildi. Grup içi; kontrol değerleri ile magnezyum uygulaması sonrası oluşan değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. İki grup arası değerlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Elde edilen değerlerde p<0,05 anlamlı, p<0,001 çok anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

4.1. ASETİL KOLİN

4.1.1. 10^{-6} M Asetilkolin

10^{-6} M ACh uygulaması zayıf kasılma oluştururken ACh'in artan dozlarında kasılma cevabı arttı (Tablo 7). 10^{-6} M ACh sonrası verilen 10^{-4} M $MgSO_4$ gevşeme yapmazken; artan $MgSO_4$ dozlarında belirgin gevşeme gözlendi. Özellikle 10^{-3} M- 10^{-2} M konsantrasyonlarda belirgin bir gevşeme olduğu görüldü ($p<0,05$). 3×10^{-2} M'dan itibaren kontrol değerinden daha fazla gevşemeye yol açtı (Tablo 8, Şekil 5).

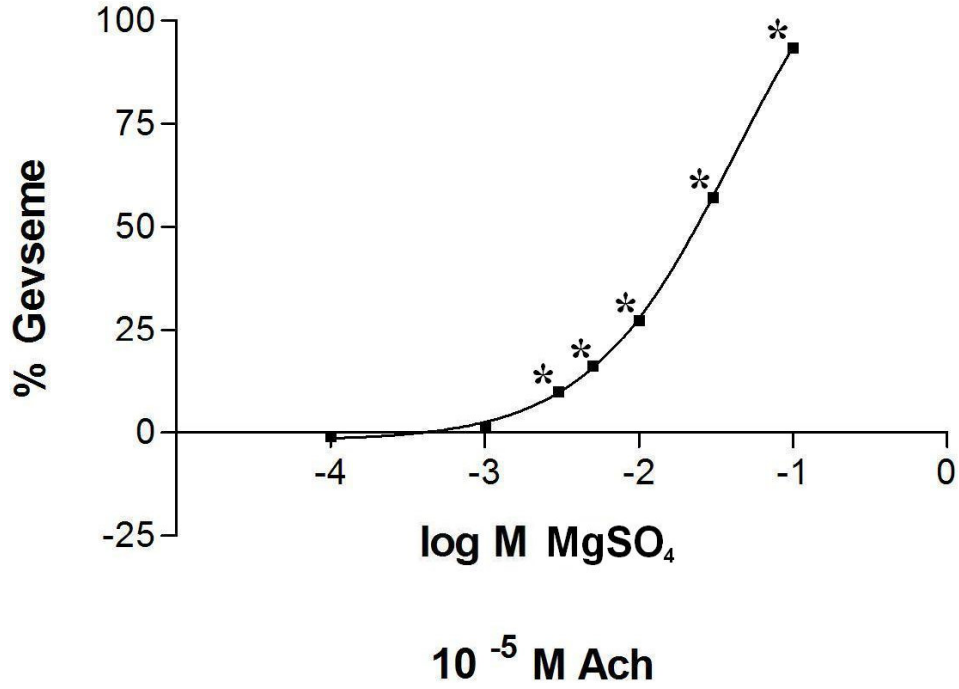


Şekil 5: 10^{-6} M ACh ile kontrakte edilen trakea halkaları üzerine yükselen dozlarda uygulanan $MgSO_4$ 'ın oluşturduğu gevşemenin logaritmik eğrisi

*: $p<0,05$

4.1.2. 10^{-5} M Asetilkolin

10^{-5} M ACh ile kasılan trakea halkalarında uygulanan 10^{-4} M $MgSO_4$ küçük bir kasılma cevabına sebep oldu ($p>0,05$). 10^{-3} M $MgSO_4$ gevşeme oluşturmazken ($p>0,05$), daha yüksek dozlarda belirgin gevşeme oluştu ($p<0,05$). Özellikle 3×10^{-2} M'dan yüksek konsantrasyonlarda hızlı bir gevşeme görüldü (Tablo 8, Şekil 6).

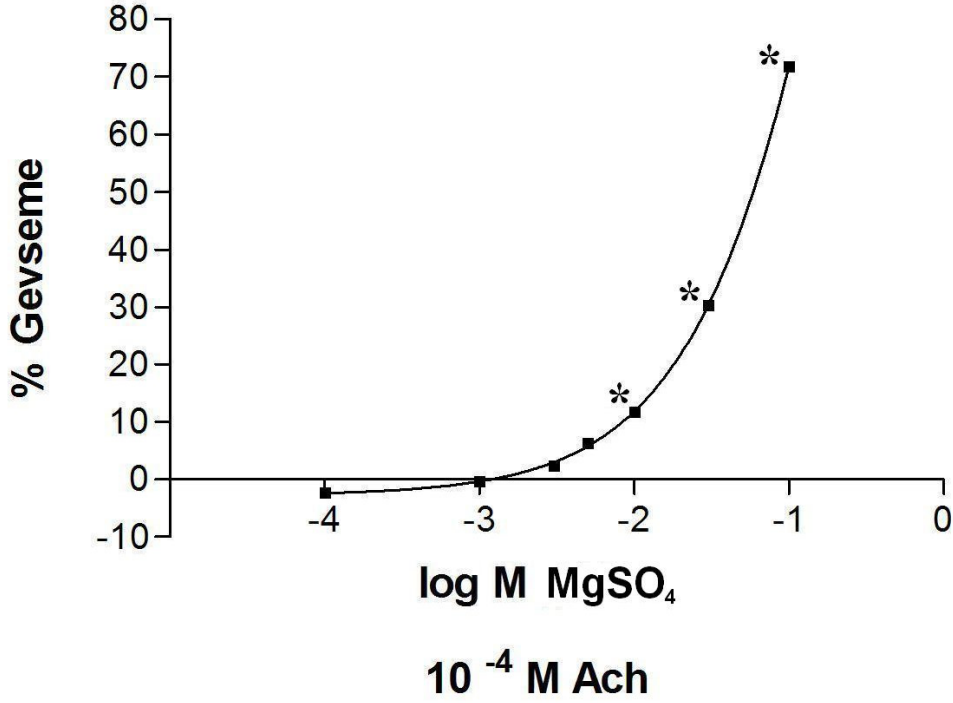


Şekil 6: 10^{-5} M ACh ile kontrakte edilen trakea halkaları üzerine yükselen dozlarda uygulanan $MgSO_4$ 'ın oluşturduğu gevşemenin logaritmik eğrisi

*: $p<0,05$

4.1.3. 10^{-4} M Asetilkolin

10^{-4} M ACh başlangıç ölçümlerinde belirgin olarak daha güçlü bir kasılma oluşturdu (Tablo 7). Düşük doz $MgSO_4$ (10^{-4} , 10^{-3} M) verilmesi hafif bir kasılmaya sebep oldu ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$). $MgSO_4$ 'ın artan dozlarında gevşemede artış görülmekle birlikte, bu gevşeme diğer gruplarda olduğu kadar belirgin değildi. $MgSO_4$ 10^{-3} M'dan 10^{-2} M konsantrasyona yükseltildiğinde oluşan gevşeme istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Ek olarak hiçbir $MgSO_4$ konsantrasyonunda tam gevşeme elde edilemedi (Tablo 8, Şekil 7).



Şekil 7: 10^{-4} M ACh ile kontrakte edilen trakea halkaları üzerine yükselen dozlarda uygulanan $MgSO_4$ 'ın oluşturduğu gevşemenin logaritmik eğrisi
*: $p<0,05$

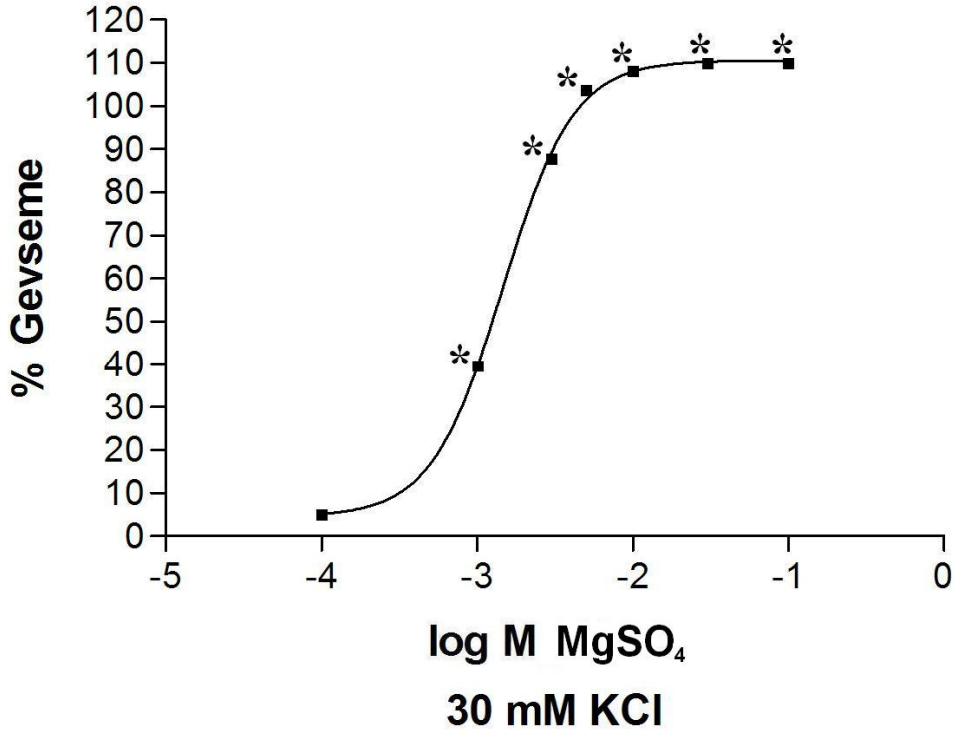
4.2. HİSTAMİN

10^{-8} , 10^{-5} ve 10^{-3} M konsantrasyonda histamin uygulamasını takiben hiçbir dozda anlamlı kasılma cevabı alınmadı. Histaminin trakea üzerine kasıcı etkisi olmadığına karar verilerek bu gruba $MgSO_4$ uygulaması yapılmadı.

4.3. POTASYUM KLORÜR

4.3.1. 30 mM Potasyum Klorür

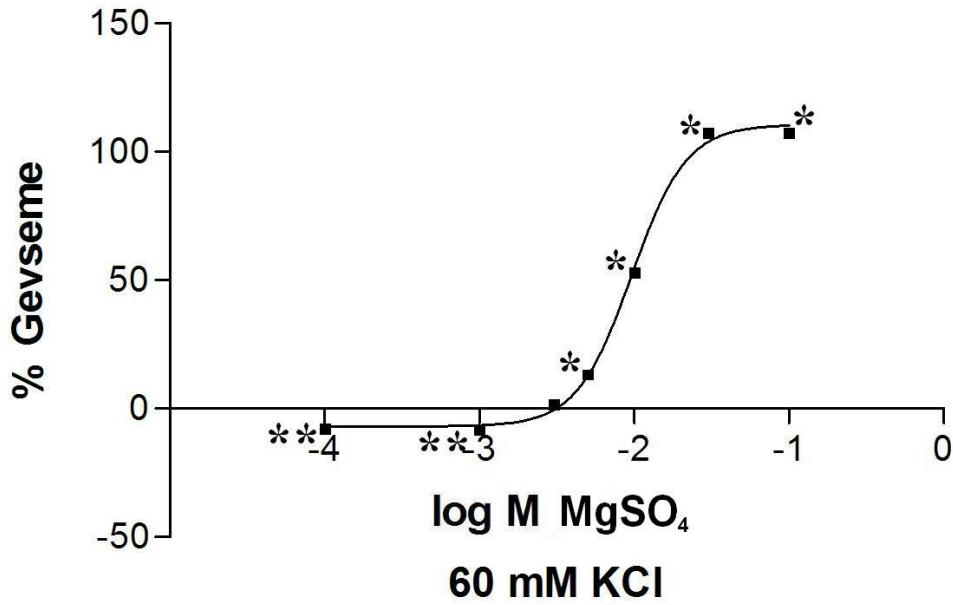
KCl uygulanan trakealarda doza bağımlı şekilde başlangıç kasılma cevabı görüldü. 30 mM KCl grubunda 10^{-4} M $MgSO_4$ uygulaması sonrası belirgin gevşeme cevabı alınmazken ($p>0,05$), 10^{-3} M ve daha büyük dozlarda hızlı bir gevşeme görüldü ($p<0,05$). 5×10^{-3} M doz uygulanmasından itibaren ise giriş değerinden daha fazla gevşemeye yol açtığı gözlemlendi. $MgSO_4$ 10^{-3} M'dan 10^{-2} M yükseltildiğinde oluşan gevşeme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 8, Şekil 8).



Şekil 8: 30 mM KCl ile kontrakte edilen trakea halkaları üzerine yükselen dozlarda uygulanan $MgSO_4$ 'ın oluşturduğu gevşemenin logaritmik eğrisi
*: $p<0,05$

4.3.2. 60 mM Potasyum Klorür

60 mM KCl grubunda 10^{-4} ve 10^{-3} M $MgSO_4$ uygulamaları sonrası kasılmada hafif düzeyde artış oldu ($p < 0,05$) (Tablo 8). Dozun artmasıyla artan gevşeme cevabı elde edildi (Şekil 9). 3×10^{-2} M doz ve üzeri uygulandığında ise başlangıç değerinden daha fazla gevşeme görüldü. $MgSO_4$ 10^{-3} M'dan 10^{-2} M konsantrasyona yükseltildiğinde oluşan gevşeme istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulundu ($p < 0,05$).



Şekil 9: 60 mM KCl ile kontrakte edilen trakea halkaları üzerine yükselen dozlarda uygulanan $MgSO_4$ 'ın oluşturduğu gevşemenin logaritmik eğrisi

*: oluşan gevşeme cevabı kıyaslandığında $p < 0,05$

** : oluşan kasılma cevabı kıyaslandığında $p < 0,05$

4.4. Sonuçların Toplu Halde Gösterilmesi

Tablo 7: Trakea üzerine konstriktör ilaç uygulaması sonrası oluşan başlangıç kasılma değerleri (gr)

10^{-6} M ACh	10^{-5} M ACh	10^{-4} M ACh	30 mM KCl	60 mM KCl
0,44	1,04	1,70	0,79	1,26

Tablo 8: Konstriktör ilaç sonrası $MgSO_4$ uygulaması ile oluşan % gevşeme cevabının ortalama, standart sapma ve istatistiksel değerlendirme sonuçlarının toplu halde gösterilmesi. *Not: “-” ile gösterilen değerler giriş değerinden daha fazla kasılma olduğunu ifade etmektedir.*

$MgSO_4$ (M)	10^{-6} M ACh	10^{-5} M ACh	10^{-4} M ACh	30 mM KCL	60 mM KCL
10^{-4}	0 ± 0	-0,87 ± 7,00	-2,32 ± 6,63	5,05 ± 13,95	-7,70 ± 8,94
10^{-3}	27,65 ± 23,67	1,5 ± 8,98	-0,35 ± 9,03	39,75 ± 21,17	-8,01 ± 12,88
3×10^{-3}	36,87 ± 21,46	10,05 ± 10,27	2,41 ± 8,38	87,84 ± 22,35	1,82 ± 15,33
5×10^{-3}	48,07 ± 25,03	16,18 ± 10,25	6,32 ± 9,82	103,63 ± 21,22	13,23 ± 17,88
10^{-2}	74,50 ± 21,49	27,54 ± 8,98	11,6 ± 11,32	108,14 ± 19,36	52,97 ± 18,51
3×10^{-2}	116,61 ± 28,94	57,35 ± 19,30	30,37 ± 17,86	109,97 ± 19,27	107,43 ± 17,89
10^{-1}	140,04 ± 16,59	93,57 ± 19,16	71,69 ± 15,20	109,97 ± 19,27	107,43 ± 17,89
P değerleri					
10^{-4}	1	1	0,285	0,285	0,043
10^{-3}	0,043	0,715	0,715	0,008	0,049
3×10^{-3}	0,028	0,043	0,5	0,008	0,889
5×10^{-3}	0,028	0,018	0,128	0,007	0,036
10^{-2}	0,018	0,012	0,046	0,007	0,005
3×10^{-2}	0,018	0,012	0,018	0,007	0,004
10^{-1}	0,018	0,012	0,018	0,007	0,004

TARTIŞMA

Anestezi uygulamaları sırasında ve sonrasında bronkospazm sıklıkla karşılaşılan bir problemdir. Ventilasyon güçlüğüne bağlı oksijenasyon bozularak kalıcı hasarlar oluşturabileceğinden, bronkospazmın hızla düzeltilmesi gerekmektedir.

Bronkospazm birçok nedenle oluşabilir; hastanın ağrı duyması, yapılan cerrahi işlemin farkında olma, üst solunum yolunda sekresyon artışı olması ve özellikle hava yolu enstrümentasyonuna bağlı sıklıkla bronkospazm gelişebilmektedir. Bununla birlikte bronkospazmın en sık görüldüğü hasta grubu; astım ve/veya atopi öyküsü olan hastalardır. Bunlara ek olarak anestezide kullanılan ilaçlara karşı alerji gelişmesi, oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Atraküryum, morfin, pentotal ve mivakuryum gibi ilaçlar direkt histamin salınımına yol açabilmektedir. Mertes ve ark. (27) anestezi uygulanan 712 alerjik hastada yaptıkları araştırmada, kas gevşeticilere bağlı alerji gelişimini %55, lateks alerjisini %22,3, antibiyotik alerjisini %14,7 olarak bildirmişlerdir.

Vücutta birçok mediatörün bronkospazm gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Bu mediatörler farklı mekanizmalar üzerinden bronkokonstriksiyon yaparlar.

Havayollarındaki düz kas kasılması akut astım ve diğer bronkospazmların ana komponentidir. İnhaler alerjenler yada diğer uyarılar ile oluşan histamin, ACh ve diğer mediatörlerin salınması sonucu bronkokonstriksiyon oluşur. Histaminin bronkokonstriksiyon mekanizması; direkt düz kas hücrelerini ve afferent sinir uçlarını uyararak, diğer bronkokonstriktör endojen medyatörlerin salınımını artırarak gerçekleşir. Düz kas kasılmasının patofizyolojisinde iki temel mekanizma bulunmaktadır. İlk mekanizma reseptör bağımlı kanallar aracılığıyla hücre içine Ca^{++} akışı yada intraselüler depolardan Ca^{++} salınımını içerir (72,73). Asetil kolin,

histamin, birçok ilaç ve hormonlar bu yol üzerinden etki etmektedir. Diğer mekanizma membranın elektriksel depolarizasyonu sonucu voltaj bağımlı kanallardan hücre içine Ca^{++} akışıdır (28,29). KCl bu mekanizma aracılığı ile düz kasda kasılma oluşturur. Çalışmamızda asetil kolin, histamin ve KCl kullanılarak farklı mekanizmalarla bronkospazm modeli oluşturulması amaçlandı.

Ratlarda havayolunun farklı bölgelerine çeşitli maddelerin etkilerinin incelendiği geniş çaplı bir çalışmada, Wistar ve Fisher tipi 344 rattan alınan trakea, bronş, bronşiolde karbakol (asetil kolin), serotonin, bradikinin, histamin, nörokinin-A, substans-P, tromboksan- A_2 'nin bronkospazm yapıcı etkileri karşılaştırılmıştır. En fazla kasılmanın ACh ile elde edildiği, serotonin, bradikinin ve TxA_2 'nin bronşiolde daha etkin olduğu gösterilmiştir (31). Kumasaka ve ark. (74) üç farklı $MgSO_4$ (1,2, 2,2, 9,2 mM) dozu ile hazırlanan organ banyosu içerisine trakea halkalarını yerleştirerek kümülatif olarak artırılan 10^{-9} - 10^{-4} M ACh ve 10-140 mM KCl uygulaması sonrası kasılma cevabını incelemiştir. Maksimum kasılma değerleri hem ACh hem de KCl grubunda her üç $MgSO_4$ değeri için benzer bulunmuştur. Maksimum kasılmanın %50'sinin elde edildiği değer (EC_{50}) KCl grubunda $MgSO_4$ dozuna bağımlı farklılık gösterirken, ACh için benzer bulunmuştur. EC_{50} ; ACh uygulanan trakealarda 122 nM, KCl grubunda ise 44 mM olarak tespit etmişlerdir. Gourgoulianis ve ark. (75) 85 mM KCl ve 10^{-4} M ACh ile güçlü bir kasılma elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda 30-60 mM KCl ve 10^{-6} - 10^{-4} M ACh konsantrasyonlar kullanılarak her iki çalışma ile paralel şekilde doza bağımlı güçlü bir kasılma elde edildi.

Çalışmamızda histaminin farklı konsantrasyonlarının hiçbirisinde kasılma elde edilemedi. Aslında histaminin hem insanlarda hem diğer canlı türlerinde intra-ekstra pulmoner havayollarına etki eden güçlü bir bronkokonstriktör olduğu açıktır (76). Günümüzde astımlı hastalarda solunum fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi veya farklı parametrelerin incelenmesi amacıyla histamin ile oluşturulan bronkokonstriksiyon (Histamin Provokasyon Testi) çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (77,78,79). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda da histaminin bu etkisi gösterilmiştir. Hirota ve ark. (80) köpeklerde *in vivo* ve *in vitro* ortamda histamin ile bronkokonstriksiyon oluşturmuşlardır. *In vitro* olarak organ banyosu

içerisinde 10 µM histamin kullanılarak elde edilen kasılma gücü %100, kas gevşetici verilmesinin ardından tam gevşemenin elde edildiği an ise %0 olarak kaydedilmiştir. *In vivo* deneyde ise IV yoldan 10 µM histamin verilen hayvanlara, bronkoskop yerleştirilip görsel olarak bronkospazm geliştiği görülmüştür.

Bununla birlikte histaminin *in vitro* ortamda zayıf bir bronkokonstriktör olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Voorde ve ark. (31) yaptığı çalışmada histaminin rat trakea ve bronşta hiç kasılma yapmadığı, bronşiollede ise zayıf bir kasılma oluşturduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada histamin 10^{-6} - 10^{-4} M'a kadar konsantrasyonda kullanılması bizim uyguladığımız dozlarla benzerlik göstermektedir. Benzer bir çalışmada ise izole domuz trakeasında histaminin, asetil kolin ile kıyaslandığında zayıf bir kontraksiyon oluşturduğu; bu kasılmanın tetraetilamonyum ve K^{+} uygulaması ile artırılabilirdiği gösterilmiştir (81). Bu durumu destekleyen eski çalışmalarda da trakea ve akciğerdeki havayollarının histamine karşı zayıf cevap oluşturduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada mast hücrelerinden salınan iki mediatörden (histamin ve serotonin) sadece serotoninin tek başına kontraksiyon için yeterli olduğunu düşünülmüştür (82). Aslında histaminin izole rat trakeasında bronkokonstriksiyon yapmaması birçok sebebe bağlı olabilir. Trakeanın izole edilmesi afferent sinirler üzerinden ve diğer medyatörler aracılığıyla gerçekleşen yolu ortadan kaldırmaktadır. Ek olarak farklı canlı türlerinde solunum yollarının histamine farklı derecede duyarlıklarının olduğu bilinmektedir. Kobay, histaminin bronkokonstriktör etkisine en duyarlı hayvandır. Bu durum solunum yollarındaki histamin reseptör düzeyleri ile ilişkili olabilir (83).

Bronkokonstriksiyonun standart tedavisinde β -agonistler, metilksantin ve kortikosteroid grubu ilaçlar kullanılır (84,85,86,87,88). Ancak standart tedaviye her zaman yanıt alınmadığından alternatif tedavi arayışları devam etmektedir (36,37,38,39,47). Aslında magnezyumun 1930-1940'lı yıllardan bu yana astım tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Ancak 1980'li yıllara kadar üzerinde durulmamıştır (89). Son yıllarda; direkt olarak kalsiyum antagonisti olarak görev yapması, sinir kas kavşağında ACh salınımı ve depolarizasyonunu azaltması, prostoglandin bağımlı düz kas gevşemesini etkilemesi ve β -agonist reseptör kompleksinin etkileşimi için gerekli olduğunun tespit edilmesi gibi magnezyum

hakkındaki verilerin güncellenmesi sonucu teorik olarak önemi giderek artmıştır (90).

Klinikte özellikle şiddetli akut astım ataklarının tedavisinde magnezyum dikkatleri üzerine çekmiştir. Skobeloff ve ark. (91) bildirdikleri çalışmalarında akut ciddi astım atağıyla başvuran hastalarda IV magnezyum tedavisi sonrası pik ekspiratuar akım (PEF) değerlerinde anlamlı düzelme olduğu ve hastaların taburcu edilme sürelerini olumlu etkilediğini göstermişlerdir. Orta-şiddetli derece astımı olan hastalarda yapılan çalışmalarda; çocuklarda 20-25 mg/kg ve erişkinlerde 2 gr dozda kullanıldığı gösterilmiştir (73,92,93). 1966-1998 yıllarını kapsayan bir araştırmada; çalışmaların bir kısmı tedaviye Mg eklenmesinin bronkospazmın düzeltilmesine anlamlı bir katkısı olmadığını söylerken, diğer çalışmaların başarılı olduğu belirtilmiştir. Bu araştırmada; klinik düzelme üzerine faydası kesin olmamakla beraber spirometrik havayolu fonksiyonlarının iyi etkilendiği, fiyat avantajı ve düşük yan etkileri nedeniyle kullanılmasının yararlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (64). 1999'da yapılan bir derlemede; ciddi astım tedavisinde IV magnezyumun kullanımını destekleyen 35 çalışma olduğu gösterilmiştir (94). Bu tarihten sonra çocuklarda yapılan 3 randomize kontrollü çalışmanın 2 tanesinde magnezyum kullanımı önerilirken, 1 çalışmada olumsuz sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (95,96,97). 2005 yılında çocuklarda yapılan bir meta-analizde ise; inhaler bronkodilatör ve steroide eklendiğinde bu ilaçların yan etkilerini, hastanede yatış süresini, bronkospazm gelişimini ve orta-şiddetli akut astım ataklarının klinik semptomlarını azalttığı, diğer tedaviler ile kıyaslandığında maliyetinin ve yan etkilerinin düşük olduğu bildirilmiştir (98). Bununla birlikte ciddi klinik araştırmacılar MgSO₄ infüzyonunun etkili olmadığını bildirmişlerdir (99,100,101). Bu farklılık MgSO₄ infüzyon oranı ve dozu ile ilişkili olabilir. 2 gr MgSO₄'un 20 dk'dan uzun sürede infüzyon halinde kullanıldığı çalışmaların tamamında etkisiz olduğu söylenirken (99,100,101), 24,6 gr MgSO₄'ın 20 dk'da (102), 10-20 gr MgSO₄'ın 1 saatte (103), 2 gr MgSO₄'ın 2 dk'dan önce (104) gibi daha yüksek konsantrasyonda ve hızlı verildiği çalışmalarda etkili tedavi edici olduğu bildirilmiştir.

Magnezyumun IV kullanımda periferik vazodilatasyon, sistolik hipotansiyon, yüzde kızarıklık, bulantı, venöz flebit gibi istenmeyen etkilere ve doz aşımına sebep olabileceğinden farklı tedavi seçenekleri de denenmiştir (46). Tek başına veya tedaviye ek olarak inhaler Mg kullanımı başarılı sonuçlar vermiştir. Ayrıca oral yoldan profilaktik kullanımı da mevcuttur (61,105,106,107). Günümüzde magnezyumun astım tedavisinde tüm yaş gruplarında güvenle kullanılabilceği kabul edilmektedir.

Çalışmamızda elde edilen veriler sonucunda; ACh ve KCl ile oluşan güçlü bronkokonstriksiyonun MgSO₄ uygulaması ile doz bağımlı olarak ortadan kaldırılabildiğini gösterildi. Aynı zamanda -özellikle KCl grubunda- yüksek doz MgSO₄ uygulamaları ile kontrol değerinden daha fazla gevşeme geliştiği gözlemlendi. Sadece yüksek doz ACh uygulamalarında MgSO₄'ın yüksek dozlarına rağmen tam gevşeme elde edilemedi. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kumasaka ve ark. (74) *in vitro* ortamda KCl, ACh ve KCl+ACh'nin düşük dozlarının karışımı ile oluşturulan kasılma üzerine artan dozlarda MgSO₄'ın etkisini incelemiştir. Çalışmada MgSO₄; KCl ve KCl+ACh'nin yaptığı kasılmayı tam olarak geri çevirebilirken, ACh ile oluşturulan kasılmayı yüksek dozlarda dahi tam olarak geri çevirememiştir. Bu çalışmada hücre içi Ca⁺⁺ düzeyleri de değerlendirilmiş olup KCl ve ACh uygulaması ile hücre içi Ca⁺⁺ düzeyleri artarken MgSO₄ ile azaldığı; bu yüzden MgSO₄'ın etkisini hücre içi Ca⁺⁺'u azaltarak gösterdiği bildirilmiştir. Gourgoulanis ve ark. (75) benzer bir çalışma gerçekleştirmiştir. KCl ile kasılan trakea üzerine MgSO₄ uygulaması; tam gevşeme sağlarken, ACh sonrası verilen MgSO₄ ile rezidü kontraksiyonların olduğu görülmüştür. Bu durum MgSO₄'ın KCl'ün etki ettiği voltaj bağımlı kanalları bloke etmekle beraber, ACh'in etkilediği reseptör bağımlı kanallar ve hücre içi depoları etkilemediği şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamızda literatürde bildirilmeyen bizim için sürpriz bir bulgu da elde edildi. 60 mM yüksek doz KCl grubunda düşük doz (10⁻⁴, 10⁻³ M) MgSO₄ uygulandığında, trakeada kasılmada hafif artış olduğu (sırasıyla %7,7 ve %8, her iki değer için p<0,05) gözlemlendi. Benzer kasılma 10⁻⁴ M yüksek doz ACh grubunda 10⁻⁴ M MgSO₄ uygulaması ile görülürken kasılmadaki artış %2,3'de kaldı (p>0,05). Bu

beklenmeyen kasılmanın muhtemel sebepleri; K^+ kanallarının inhibisyonu veya doğrudan kasılmaya sebep olabilen elektriksel bir uyarı olabilir. Ancak deney protokolümüzde bu tür uygulamalar yer almamaktadır. Daha önce benzer protokollerle yapılan *in vitro* çalışmalarda bu tarz bir kasılma izlendiği bildirilmemiştir (35,74,75,80). Bununla birlikte bazı klinik çalışmalarda düşük doz ve yavaş $MgSO_4$ uygulamalarının bronkospazmın tedavisinde başarısız olduğu gösterilmiştir. Eğer bizim rat trakeasında *in vitro* ortamda gördüğümüz bulgu insanlardaki tablo ile aynı ise; $MgSO_4$ 'ın düşük dozda bronkospazm tedavisinde kullanımı, kliniğin ağırlaşmasına sebep olabilir. Her ne kadar *in vitro* deney ortamının *in vivo* ortamı tam olarak yansıtmayacağı bilinse de; bronkospazm tedavisinin düzenlenmesinde bu bulguların akılda tutulması gerektiğini düşünüyoruz. Bu bulgular ışığında şu sorular da akla gelmektedir: acaba düşük doz $MgSO_4$, diğer canlı türlerinde de trakea kasılmalarına yol açar mı? Ayrıca vücuttaki diğer düz kasların $MgSO_4$ 'ın düşük dozlarına cevabı nasıldır? Bu konularda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda elde edilen veriler ve daha önce yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde sonuç olarak; uygun dozlarda verilen $MgSO_4$ 'ın farklı sebeplere bağlı oluşan bronkospazmların tümünde etkin bir tedavi edici özelliği olduğu; ancak bazı durumlarda düşük doz $MgSO_4$ 'ın bronkospazmda hafif bir artışa yol açabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

Sonuç:

1. ACh ve KCl *in vitro* ortamda rat trakeasına uygulandığında doz bağımlı güçlü kasılmalara neden olmaktadır.
2. Histamin izole rat trakeasında kasılma meydana getirmemektedir.
3. ACh'nin düşük dozlarında $MgSO_4$ 'ın artan dozları bronkodilatasyon oluştururken, yüksek ACh dozlarında gevşeme %100'e ulaşmamaktadır.
4. $MgSO_4$ 'ın artan dozları KCl ile oluşan kasılmayı tam olarak geri çevirmekte, hatta yüksek $MgSO_4$ dozlarında bronkodilatasyon oluşmaktadır.
5. KCl uygulanan trakeaya düşük doz $MgSO_4$ eklenmesi hafif bir kontraksiyon yapabilmektedir.

ÖZET

Çeşitli Dozlardaki Magnezyum Sülfatın Asetil Kolin, Potasyum Klorür ve Histamin ile Oluşturulan Bronkospazm Üzerine İn Vitro Etkileri

Bronkospazm; anestezi uygulamalarında sıklıkla karşılaşılan ve kalıcı hasarlar oluşturabilen bir problemdir. Klinikte magnezyum sülfat ($MgSO_4$) uygulamalarının bronkospazmın düzeltilmesinde hızlı ve etkili tedavi edici olduğunun gösterilmesi ile son yıllarda önemi giderek artmaktadır. Bu çalışmada; farklı mekanizmalar üzerinden etki gösteren asetil kolin (ACh), histamin ve potasyum klorür (KCl) ile oluşturulan bronkospazm üzerine $MgSO_4$ 'ın farklı dozlarının bronkodilatör etkisi incelendi.

Çalışmamızda 12 adet genç-dişi Wistar albino rattan izole edilen trakealar kullanıldı. Trakea halkaları organ banyosuna yerleştirilip 1,5 saat istirahate bırakıldıktan sonra ilk olarak 10^{-6} M ACh verilerek, 10 dk kasılmanın stabilize olması beklendi. Ardından 10 dk aralıklarla sırasıyla 10^{-4} , 10^{-3} , 3×10^{-3} , 5×10^{-3} , 10^{-2} , 3×10^{-2} , 10^{-1} M $MgSO_4$ uygulanarak oluşan gevşeme cevabı izlendi. İşlem sonunda 30 dk istirahate bırakılan dokulara; aynı işlemler 10^{-5} , 10^{-4} M ACh, 10^{-8} , 10^{-5} , 10^{-3} M histamin, 30 ve 60 mM KCl için tekrarlandı. Oluşan gevşeme cevapları % olarak değerlendirildi (trakealar kasılı iken alınan değer %0, tam gevşeme-kontrol değerine dönüş %100).

Hem ACh, hem KCl grubunda doz bağımlı güçlü kasılma gözlemlendi; en güçlü kasılma 10^{-4} M ACh'de idi. 10^{-6} M ACh üzerine uygulanan $MgSO_4$ 'ın artan dozlarında kontrol değerinden daha fazla gevşeme (%140) elde edilirken, 10^{-5} M ACh sonrası ancak 10^{-1} M $MgSO_4$ ile tama yakın gevşeme (%93,6) sağlandı. 10^{-4} M ACh grubunda ise en fazla gevşeme % 71,7 idi. Histaminin deneyde kullandığımız dozlarının hiçbirinde anlamlı kasılma oluşmadığından değerlendirmeye alınmadı. 30 mM KCl üzerine uygulanan 5×10^{-3} M $MgSO_4$ dozu ile %103,6 gevşeme elde edilirken, 60 mM KCl grubunda aynı gevşeme ancak 3×10^{-2} M $MgSO_4$ ile gözlemlendi (%107,4). Ek olarak, 60 mM KCl grubunda düşük doz (10^{-4} ve 10^{-3} M) $MgSO_4$ ile kontrol değerinden daha fazla kasılma olduğu görüldü ($p < 0,05$).

Sonuç olarak; hem ACh, hem KCl'nin farklı dozları ile oluşan bronkospazmların tümünde, $MgSO_4$ 'ın artan dozları ile güçlü bir gevşeme cevabı elde etmemize rağmen, histaminin izole rat trakeasında kasılma oluşturmak için uygun olmadığını gözledik. Bronkospazmın düzeltilmesinde $MgSO_4$ 'ın uygun dozları kullanıldığında efektif tedavi edici olduğu; ancak bazı durumlarda düşük doz $MgSO_4$ 'ın bronkospazmda hafif bir artışa yol açabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Asetil kolin, Bronkospazm, Histamin, Magnezyum sülfat, Potasyum klorür,

SUMMARY

The Effect of Different Doses of Magnesium Sulphate on the Bronchospasm Which Was Formed by Acetyl Choline, Histamine and Potassium Chloride

Bronchospasm is a frequently encountered problem during anesthetic procedures, which can lead to irreversible damage. In clinical practice, magnesium sulfate (MgSO_4) administration continues to gain more importance in last years, with the proven fact that it's a fast and effective treatment method for bronchospasm. In this study, we aimed to investigate the relaxation effect of MgSO_4 at different doses on bronchospasm induced by various mediators such as acetyl choline (ACh), histamine and potassium chloride (KCl), each of which has a different mode of action.

A total of 12 trachea tissues removed from young female Wistar albino rats were used in this study. Trachea tissues were kept in organ bath for 1,5 hour. After then, ACh at 10^{-6} M concentration was administered and 10 minutes of interval was applied for the stabilization of muscle contraction. MgSO_4 at 10^{-4} , 10^{-3} , 3×10^{-3} , 5×10^{-3} , 10^{-2} , 3×10^{-2} and 10^{-1} M concentrations were subsequently administered and the degree of relaxation response was recorded. After 30 minutes of interval, same application was performed for histamine at 10^{-5} , 10^{-4} M ACh, 10^{-8} , 10^{-5} , 10^{-3} M and KCl at 30 and 60 mM concentrations. Relaxation was expressed as a percentage (peak contraction, 0%; full relaxation, 100%)

Dose-dependent robust contractions were observed in both ACh and KCl given groups, with the most prominent in ACh at 10^{-4} M concentration. Significant relaxation at 140 percent occurred during the administration of MgSO_4 on 10^{-6} M of ACh with gradually increasing doses, whereas subtotal relaxation at 93,6 percent was observed only in subsequent administration MgSO_4 at 10^{-1} M on 10^{-5} M of ACh. In group given 10^{-4} M ACh, the maximum relaxation rate was 71,7 percent. As there was no significant contraction in any of the given histamine doses, it was excluded from evaluation. Relaxation occurred at 103,6 percent in MgSO_4 administration at 5×10^{-3} M and upper doses on 30 mM of KCl. In 60 mM of KCl given group, relaxation was only observed after the administration of MgSO_4 at 3×10^{-2} M (107,4 percent). Additionally, there was a slight increase in contraction rates in 60 mM KCl group after the lower doses of MgSO_4 (10^{-4} and 10^{-3} M) ($p < 0,05$).

As a result, we have concluded that strong relaxation response was established by MgSO_4 with increasing doses in bronchospasm cases induced by various doses of both ACh and KCl, whereas histamine is not suitable to induce experimental contraction in rat trachea. We thought that MgSO_4 is effective in bronchospasm treatment when it is used in considerable dose range, however it must be kept in mind that low dose MgSO_4 may lead to a slight increase in bronchospasm in some cases.

Key words: Acetyl choline, Bronchospasm, Histamine, Magnesium sulphate, Potassium chloride

KAYNAKLAR

1. Crapo JD, Respiratory structure and function. In: *Goldman L, Bennett JC, Cecil Textbook of Medicine*. (21 nd Ed) W.B. Saunders Company, Philedelphia, 2000; p.:382-383.
2. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. Fiziyoloji. (Türkçe 5. Baskı), Güneş tıp kitabevi, 2008; s.:443-535.
3. Zeynep Kayhan. Klinik Anestezi. (3. baskı), Logos tıp yayıncılığı, 2004; s.:191-206
4. Boushey HA, Cory DB, Fahy JV. Asthma. In: *Murray JF, Nadel JA (eds) Textbook of Respiratory Medicine*. WB Saunders Company, Philadelphia. 2000; p.:1247-1289.
5. Çelik M, Besler MP, Helvacı A, Yalman A, Orhon ZN, Yayıcı F, In: *Pilbeam SP, Mekanik Ventilasyon Fiziyojik ve Klinik Uygulamalar*. (Türkçe 3. Baskı), Logos tıp yayıncılığı, 1998; s.:28-41,109.
6. McKinnon RP, Wildsmith JAV. Histaminoid reaction in anesthesia. *B J Anaesth*. 1995; 74(2):217-228.
7. Zeynep Kayhan. Klinik Anestezi. (3. baskı), Logos tıp yayıncılığı, 2004; s.:629-633
8. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Lange Klinik Anesteziyoloji. (Türkçe 4. baskı), Güneş Tıp Kitabevleri, 2008; s.:970-974.
9. Barnes PJ, Djukanovic R, Holgate ST. Pathogenesis of asthma. In: *Gibson GJ, Geddes DM, Costabel V, Sterk PJ, Corrin B (eds)*. Respiratory Medicine. W.B. Saunders, Edinburg 2003; p.:1212-1264.
10. Miller. Buse WW, Holgate ST. Cellular and mediator mechanisms of allergic inflammation. In: *Holgate ST, Church MK, Lichtentein LM (eds) Allergy*. Mosby, London 2001; p.:337-352.
11. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Basic Pathology. (Türkçe 6nd Ed.) W.B. Saunders Company, Philedelphia, 2000; s.:86-96.
12. Andrew F.S, Bronchospasm. In: *John L. Atlee. Complications in Anesthesia*, W.B. Saunders Co, 1999; p.:171-174.
13. Jeffrey M Drazen. Asthma. In: *Goldman, Cecil Essential of Medicine*. (22nd Ed.) W.B. Saunders Company, Philedelphia, 2004 p.:502-509.
14. Bachert C. Histamine--a major role in allergy? *Clin Exp Allergy* 1998; 28(Suppl 6):15-19.
15. Lieberman PL. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. In: *Middleton's Allergy, Principles and Practice*. (6nd Ed.) 2003; p.:1497–1522.
16. Church MK. Histamine receptors, inverse agonism, and allergy. *J World Allergy Org*. 2004; 16:112-116.
17. Leurs R, Watanabe T, Timmerman H. Histamine receptors are finally “coming out”. *Trends Pharmacol Sc*. 2001; 22:337-339.
18. Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, JC Schwartz, NP Shankley, JM Young, W Schunack, R Levi, HL Haas. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev* 1997; 49:253-278.
19. Hu Q, Deshpande S, Irani K, Ziegelstein RC. Ca+2 oscillation frequency regulates agonist-stimulated NF-κB transcriptional activity. *J Biol Chem* 1999; 274:33995-33998.
20. Bakker RA, Schoonus S, Smit MJ, Timmermen H, Leurs R. Histamine H1-receptor activation of NF-κB: Roles for Gβγ and Gαq/11- subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol* 2001; 60:1133-1142.

21. Del Valle J, Gantz I. Novel insights into histamine H2 receptor biology. *Am J Physiol* 1997; 273:987-996.
22. Oda T, Morikawa N, Saito Y, Masuho Y, Matsumoto S. Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor referentially expressed in leukocytes. *J Biol Chem* 2000; 275:36781-36786.
23. MacGlashan DJ. Histamine: A mediator of inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:53-59.
24. Laxenaire MC. Epidémiologie des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (juillet 1994-décembre 1996). *Ann Fr Anesth Reanim* 1999; 18:796-809.
25. Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12:97-104.
26. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. *Minerva Anesthesiol.* 2004 May; 70(5):285-291.
27. Mertes PM, Laxenaire MC; GERAP. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001-December 2002). *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004 Dec; 23(12):1133-43.
28. Giembycz MA, Rodger IW. Electrophysiological and other aspects of excitation-contraction coupling and uncoupling in mammalian airway smooth muscle. *Life Sci.* 1987 Jul 13; 41(2):111-132.
29. Hermsmeyer, R.K. Smooth muscle action potentials. In: *Sperelakis N. Cell Physiology*. Academic Press, San Diego, 1998. p.:791-804.
30. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. (Türkçe 9nd Ed.) s.:95-103.
31. Van de Voorde J, Joos G. Regionally different influence of contractile agonists on isolated rat airway segments. *Respir Physiol.* 1998 May; 112(2):185-194.
32. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Lange Klinik Anesteziyoloji*. (Türkçe 4. baskı), Güneş tıp kitabevleri, 2008, s.:542.
33. Barnes PJ. Neuropeptides in the lung: localization, function, and pathophysiologic implications. *J Allergy Clin Immunol.* 1987 Feb; 79(2):285-295.
34. Barnes PJ. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1989 Jun; 83(6):1013-1026.
35. Spivey H, Skobeloff EM, Levin RM. Effect of magnesium chloride on rabbit bronchial smooth muscle. *Ann Emerg Med.* 1990 Oct; 19(10):1107-1112.
36. Hughes R, Masoli M, Weatherall M, Beasley R. Nebulised salbutamol and magnesium sulphate in acute asthma. *Lancet* 2003; 362(9389):1080.
37. Wilber ST, Wilson JE, Blanda M, Gerson LW, Meerbaum SO, Janas G. The bronchodilator effect of intravenous glucagon in asthma exacerbation: a randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2000; 36(5):427-431.
38. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Pollack CV, Roure B. Use heliumoxygen mixtures in the treatment of acute asthma: a systematic review. *Chest* 2003; 123(3):891-896 .
39. National Asthma Education and Prevention Program. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(Suppl):141-219.
40. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE, Zar HJ. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008 Jan; 31(1):143-178.
41. Şekerel BE, Tuncer A, Saraçlar Y, Adalıoğlu G. Inhaled budesonide reduces lung hyperinflation in children with asthma. *Acta Paediatr* 1997; 86:932-936.
42. Von Berg A, Gappa M, Steinkamp G. Fluticasone for the treatment of symptomatic bronchial asthma in children treated with sodium cromoglylate-a prospective, randomised trial. *Eur J Med Res* 2002; 7(6):257-264.
43. Salvi SS, Krishna MT, Sampson AP, Holgate ST. The antiinflammatory effects of leukotriene-modifying drugs and their use in asthma. *Chest* 2001; 119(5):1533-1546.

44. Akpınarlı A, Tuncer A, Saraçlar Y, Şekerel EB, Kalaycı Ö. Effect of formoterol on clinical parameters and lung functions in patients with bronchial asthma: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 1999; 81:45-48.
45. Ream RS. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 2001; 119(5):1480-1488.
46. Saçkesen C. Astım atak tedavisi ve tedavideki yenilikler: İnhal steroid, ipratropium bromid, magnezyum, heliox. *T Klin Allerji-Astım* 2003, 5(3),132-139.
47. Meral A, Coker M, Tanac R. Inhalation therapy with magnesium sulphate and salbutamol sulphate in bronchial asthma. *Turk J Pediatr* 1996, 28, 169-175.
48. Frew AJ: Immunotherapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:712-719.
49. Owen CE. Anti-immunoglobulin E therapy for asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15(5): 417-424.
50. AD Reuben, AR Haris. Heliox for asthma in the emergency department: a review of the literature. *Emerg Med J* 2004; 21:131-135.
51. Boushey HA. New and exploratory therapies for asthma. *Chest* 2003; 123 (Suppl) 439-445.
52. Leonard P: Asthma: future directions. *Med Clin North Am* 2002; 86: 1131-1156.
53. OM Kon, BS Sihra, LC Loh, J Barkans, CH Compton, NC Barnes, M Larché, AB Kay. The effects of an anti-CD4 monoclonal antibody, keliximab, on peripheral blood CD4+ T-cells in asthma. *Eur Respir J* 2001; 18: 45-52.
54. Rosenwasser LJ. New immunopharmacologic approaches to asthma: role of cytokine antagonism. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 586-591.
55. Chu HW, Kraft M, Krause JE, Rex MD, Martin RJ. Substance P and its receptor neurokinin 1 expression in asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol*; 2000; 106(4): 713-722.
56. Lee YC, Lee KH, Lee HP, et al. Serum levels of interleukins IL-4, IL-5, IL-13, and interferon-gamma in acute asthma. *J Asthma* 2001; 38: 665-671.
57. Fawcet WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999;83:302-320.
58. Dube L, Granry JC. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anesth* 2003; 50(7): 732-746.
59. Gontijo-Amaral C, Ribeiro MA, Gontijo LS, Condino-Neto A, Ribeiro JD. Oral magnesium supplementation in asthmatic children: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Jan; 61(1):54-60.
60. Kowal A, Panaszek B, Barg W, Obojski A. The use of magnesium in bronchial asthma: a new approach to an old problem. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2007 Jan-Feb; 55(1):35-39.
61. Blitz M, Blitz S, Hughes R, Diner B, Beasley R, Knopp J, Rowe BH. Aerolized magnesium sulfate for acute asthma: a systematic review. *Chest*; 2005; 128(1): 337-344.
62. James MF. Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. *Anesth Analg* 1992; 74:129-136.
63. Mangat HS, D'Souza GA, Jacop MS. Nebulized magnesium sulphate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial, *Eur Respir J*. 1998; 12(2):341-344.
64. Alter HJ, Koepsell TD, Hilty WM. Intravenous magnesium as an adjuvant in acute bronchospasm: a meta analysis. *Ann Emerg Med*. 2000; 36(3):191-197.
65. Savarenese JJ, Caldwell JE, Lien CA, et al. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: *Miller RD. Anaesthesia*, (5nd Ed.) Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000: p.:463.

66. Kussman B, Shorten G, Uppugton J, et al. Administration of magnesium sulphate before recuronium: effects on speed of onset and duration of neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 79:122–124.
67. Baraka A, Yazigi A. Neuromuscular interaction of magnesium with succinylcholine-vecuronium sequence in the eclamptic parturient. *Anesthesiology* 1987; 67:806-808.
68. Meltzer SJ, Anes J. Physiological and pharmacological studies on magnesium salts. The toxicity of intravenous injection, in particular the effects upon the centers of the medulla. *American Journal of Physiology* 1906; 15: 387–405.
69. Peck CH, Meltzer SJ. Anaesthesia in human beings by intravenous injection of magnesium sulphate. *Journal of the American Medical Association* 1916; 67: 1131–1133.
70. Somjen G, Hilmy M, Stephen CR. Failure to anaesthetize human subjects by intravenous administration of magnesium sulphate. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1966; 154:652–659.
71. Iseri LT, French JH. Magnesium nature physiologic calcium blocker. *American Heart Journal* 1984; 108:188–193.
72. Chande VT, Skoner DP. A trial of nebulized magnesium sulfate to reverse bronchospasm in asthmatic patients. *Ann Emerg Med.* 1992 Sep; 21(9):1111-1115.
73. Ciarallo L, Sauer AH, Shannon MW. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomised, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1996;129:809–814.
74. Kumasaka D, Lindeman KS, Clancy J, Lande B, Croxton TL, Hirshman CA. MgSO₄ relaxes porcine airway smooth muscle by reducing Ca²⁺ entry. *Am J Physiol.* 1996 Mar; 270 (3 Pt 1):L469-474.
75. Gourgoulianis KI, Chatziparasidis G, Chatziefthimiou A, Molyvdas PA. Magnesium as a relaxing factor of airway smooth muscles. *J Aerosol Med.* 2001 Fall;14(3):301-307.
76. Fujiwara T, Itoh T, Kuriyama H. Regional differences in the mechanical properties of rabbit airway smooth muscle. *Br. J. Pharmacol.* 1988; 94, 389–396.
77. I.D. Bijl-Hofland, H.Th.M. Folgering and H. van den Hoogen *et al.*, Perception of bronchoconstriction in asthma patients measured during histamine challenge test, *Eur Respir J* 1999; 14:1049–1054.
78. P. Spinhoven, A.S. van Peski-Oosterbaan, A.J.W. Van der Does, L.N.A. Willems and P.J. Sterk, Association of anxiety with perception of histamine induced bronchoconstriction in patients with asthma, *Thorax* 1997; 52:149–152.
79. De Peuter S, Lemaigre V, Van Diest I, Verleden G, Demedts M, Van den Bergh O. Differentiation between the sensory and affective aspects of histamine-induced bronchoconstriction in asthma. *Respir Med.* 2007 May; 101(5):925-932.
80. Hirota K, Sato T, Hashimoto Y, Yoshioka H, Ohtomo N, Ishihara H, Matsuki A. Relaxant effect of magnesium and zinc on histamine-induced bronchoconstriction in dogs. *Crit Care Med.* 1999 Jun; 27(6):1159-1163.
81. H. W. Mitchell. Electromechanical effects of tetraethylammonium and K⁺ on histamine-induced contraction in pig isolated tracheal smooth muscle Lung. Volume 165, Number 1 / December, 1987.
82. Lulich, K.M., Paterson, J.W., An *in vitro* study of various drugs on central and peripheral airways of the rat: A comparison with human airways. *Br. J. Pharmacol.* 1980; 68:633–636.
83. Kayaalp O. Histamin ve antihistaminikler, ilaç alerjisi. (Türkçe 9.baskı) Farmakoloji, 2000; 1161-1477, 136-147.
84. Rowe BH, Edmonds ML, Spooner CH, et al. Evidence-based treatments for acute asthma. *Respir Care* 2001; 46:1380–1390.

85. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe H. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(3). CD002308.
86. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1). CD002178
87. Smith M, Iqbal S, Elliott TM, et al. Corticosteroids for hospitalized children with acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;1.
88. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalized patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;(2). CD001740
89. Craig Wallace. Magnesium. *Emergency Medicine* 2003; 15:92–96
90. Silverman R. Treatment of acute asthma. A new look at the old and at the new. *Clin. Chest Med.* 2000; 21:361–379.
91. Skobeloff EM, Spivey WH, McNamara RM, et al. Intravenous magnesium sulfate for the treatment of acute asthma in the emergency department. *JAMA* 1989; 262:1210–1213.
92. Bloch H, Silverman R, Mancherje N, et al. Intravenous magnesium sulfate as an adjunct in the treatment of acute asthma. *Chest* 1995; 107:1576–1581.
93. Devi PR, Kumar L, Singhi SC, et al. Intravenous magnesium sulphate in acute severe asthma not responding to conventional therapy. *Indian Paediatr* 1997; 34:389–397.
94. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bota GW, et al. Magnesium sulfate treatment for acute asthmatic exacerbations treated in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2). CD001490.
95. Gurkan F, Haspolat K, Bosnak M, et al. Intravenous magnesium sulphate in the management of moderate to severe acute asthmatic children nonresponding to conventional therapy. *Eur J Emerg Med* 1999; 6:201–205.
96. Scarfone RJ, Loiselle JM, Joffe MD, et al. A randomised trial of magnesium in the emergency department treatment of children with asthma. *Ann Emerg Med* 2000; 36:572–578.
97. Ciarollo L, Brousseau D, Reinert S. Higher dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:971–973.
98. DKL Cheuk, TCH Chau and SL Lee. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch. Dis. Child.* 2005; 90:74-77.
99. Green SM, Rothrock SG: Intravenous magnesium for acute asthma: Failure to decrease emergency treatment duration or need for hospitalization. *Ann Emerg Med* 1992; 21:37-42.
100. Tiffany BR, Berk WA, Todd IK, et al: Magnesium bolus or infusion fails to improve expiratory flow in acute asthma exacerbations. *Chest* 1993; 104:831-834
101. Hill JM, Britton J: Effect of intravenous magnesium sulfate on airway calibre and airway reactivity to histamine in asthmatic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42:629-631.
102. Kuitert LM, Kletchko SL: Intravenous magnesium sulfate in acute, life-threatening asthma. *Ann Emerg Med* 1991; 20:1243-1245.
103. Sydow M, Crozier TA, Zielmann S, et al: High-dose intravenous magnesium sulfate in the management of life-threatening status asthmaticus. *Intensive Care Med* 1993; 19:467-471.
104. Schiermeyer RP, Finkelstein JA: Rapid infusion of magnesium sulfate obviates need for intubation in status asthmaticus. *Am J Emerg Med* 1994; 12:164-166
105. Nannini LJ Jr, Pendino JC, Corna RA, et al. Magnesium sulfate as a vehicle for nebulised salbutamol in acute asthma. *Am J Med* 2000; 108:193–197.

106. Bessmertny O, DiGregorio RV, Cohen H, Becker E, Looney D, Golden J, Kohl L, Johnson T. A randomized clinical trial of nebulized magnesium sulfate in addition to albuterol in the treatment of acute mild-to-moderate asthma exacerbations in adults. *Ann Emerg Med.* 2002 Jun; 39(6):585-591.
107. Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL, Antoniak M, Pacey S, Pringle M, Britton J. Oral magnesium and vitamin C supplements in asthma: a parallel group randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2003 Oct; 33(10): 1355-1359.
108. Kırdemir P, Ozkoçak I, Göğüş N, Deveci İ, Cinel İ. Magnezyum Sülfatın atrakuryum bloğuna etkisi. *Anestezi dergisi.* 1999; 7(1) 40-42.
109. Baran Ö, Ergeneci A, Eroğlu F, Ertunç N. Vekuronyumun Magnezyum Sülfat ve "Priming Yöntemi" ile Kullanılmasının Entübasyon Zamanı, Kalitesi, Arter Basıncı ve Kalp Atım Hızı Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası.* 1995; 23 (9): 443-447.