

# BÖLÜM I

## GİRİŞ VE AMAÇ

Astma; mast hücreleri, eozinofiller ve T-lenfositler başta olmak üzere değişik hücrelerin rol oynadığı havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Duyarlı kişilerde hava yollarındaki bu inflamasyon, nöbetler şeklinde gelen öksürük, nefes darlığı, hırıltılı solunum, göğüste sıkışma hissine neden olmaktadır [1]. Astımın görülme sıklığı toplumdan topluma değişmekle beraber ülkemizdeki çalışmalarda oranın %2.8 ile %9.8 arasında değiştiği saptanmıştır. Genel olarak sahil ve endüstri bölgeleri, şehirde yaşamak, evde sigara maruziyeti, kişisel ve ailesel atopi öyküsü temel risk faktörleri olarak görünmektedir [2].

Astım, obstrüksiyon, mukosilyer klirens bozukluğu, hipoksi veya hiperkarbi gibi riskler nedeniyle postoperatif riskler açısından oldukça önemli bir hastalıktır. Postoperatif komplikasyon oranı %70'lere kadar çıkabilir [3,4,5]. Semptomatik olup bronkospazm olan hastalarda, eğer mümkünse, operasyon ertelenmelidir. Astımlı hastaların operasyonları sırasında taşipne, oksijen saturasyonunda azalma, görülebilmekte, ayrıca bu hastalara bronkodilatasyon oluşturmak için acil medikal tedavi gerekmektedir [4]. Morfin ve benzeri ilaçlar, ameliyat öncesi ve sonrası analjezi amacıyla, ayrıca dispne, öksürük gibi durumlarda sıklıkla kullanılmaktadır [6].

Yüksek doz opioidler havayolu reflekslerini bloke ederler ama direk bronkodilatasyon yapmazlar. Morfin kullanımı, histamin salıcı etkisi nedeniyle tartışmalıdır. Opioid dayalı anestezi uygulaması, uyanma aşamasında solunum depresyonu açısından problemlere yol açabilir [7]. Opioid reseptörler solunum sisteminde bulunmakta olup, diğer opioid reseptörlerle farklılıkları konusunda henüz yeterli bilgi mevcut değildir. Astımlı hastaların öksürük, dispne gibi rahatsızlıklarında ve cerrahi operasyonlarında narkotik ilaç kullanılması durumunda trakea düz kasında morfinin etkilerinin ve olası etki mekanizmasının bilinmesi klinik olarak önemli olabilir.

Bu çalışmada morfinin kobay trakea düz kasında oluşturduğu etkiler ve olası etki mekanizmaları kontrol ve astım grubunda araştırılmıştır.

## BÖLÜM II

### GENEL BİLGİLER

#### 2.1. SOLUNUM SİSTEMİ

Solunum yolları trakeobronşial sistem ve alveollerden oluşur. Başlıca görevi hava alışverişi yapmaktır. Burun, farinks, larinks ve trakeobronşial sistemden geçen hava akımı alveol hava keseciklerinde son bulur. Burada oksijen ve karbondioksit gaz alışverişi meydana gelir. Trakea ve bronşlardan oluşan üst solunum yolları "C" şekilli kıkırdak halkaları ile desteklendiği için buradaki kasların kasılması ile bu seviyede bir tıkanma söz konusu değildir. Daha alt solunum yollarına doğru hem kıkırdak doku, hem de kas dokusu daha az belirgindir. Alveoller ise sadece elastik fibrinoid bir doku ile desteklenmektedir. Akciğerlerde yüz milyondan fazla alveol bulunmaktadır [2].

Anatomik olarak iki ses telinin (vokal kord) arasındaki boşluk solunum yolunun en dar bölümüdür. Vokal kordların üst tarafını kaplayan mukoza gevşek yapıya sahiptir. Bu nedenle bu bölgede çocuklarda enfeksiyon, erişkinlerde ise ödem kolaylıkla ortaya çıkabilmektedir.

#### **Solunum yollarında dört cins hücre bulunmaktadır. Bunlar;**

- 1) Siliasız kolumnar hücreler
- 2) Goblet hücreleri
- 3) Silialı hücreler
- 4) Bazal hücrelerdir.

Yassı tip ve globüler tip olmak üzere de iki tip alveol hücresi bulunur. Bu hücreler alveol keselerini açık tutmaya yarayan fosfolipid ve surfaktan salgırlar. Goblet hücreleri mukoza yüzeyinde salgıları meydana getirebilen hücrelerdir. Ayrıca bronşların etrafında bulunan seromüküs bezler de salgılama işlemine katkıda bulunur. Bu bezler otonomik sinir sisteminin kontrolü altındadır.

Siliaların yapıları çok ince ve hassastır. Dakikada 1000 defa ritmik ve düzenli şekilde titreşim yapmaktadırlar. Bu titreşimler sonucunda solunum sistemine giren yabancı maddeler ve tozlar dışarı atılmaktadır[2].

Bronşial astımda nefes darlığını ortaya çıkaran üç önemli patoloji; bronş mukozasının ödemi, bronş düz kaslarının kasılması ve bronş içinde sekresyon oluşumudur. Trakeobronşial sistemde, düz kaslar spiral şekilde ağ gibi örülmüştür. Stimulus ve kas kontraksiyon arasındaki ilişki intrasellüler iyonize kalsiyum konsantrasyonunun kontrolü altındadır. Astımda solunum yollarının daralmasına neden olan patolojilerden kas spazmı akut astım krizlerinde başlıca sebep iken, ciddi ve uzun devam eden nöbetlerde bronş salgıları ve mukoza ödemi daha ön planda rol oynamaktadır [8].

### **2.1.1. Solunum fizyolojisi**

Normal alveollerde ekspiryum sırasında havanın yukarıya doğru hareket edebilmesi için alveol basıncının artması gerekir. Normal şartlarda bu basınç akciğer elastik yapısı tarafından yerine getirilir. Astımda havanın daralmış solunum yollarında hareket edebilmesi için alveol basıncının artması gerekir [2].

## **2.2. BRONŞİAL ASTIM**

Astım Yunanca "soluksuzluk" veya "ağız açık solumak" sözlük anlamlarını taşır. Hava yollarının anatomik ve fonksiyonel özellikleri bilinmezken çok önce fark edilerek bu adlandırma yapılmıştır. Hipokrat astımda hava giriş ve çıkışını engelleyen çeşitli maddelerden söz etmiştir. Yirminci yüzyılda solunum fizyolojisi bilimin gelişmesiyle astımda semptomlara neden olan temel fonksiyonel bozukluğun hava yollarının daralması olduğu anlaşılmıştır. Buna göre tanımı; "hava yollarının kendiliğinden veya tedavi sonucunda değişebilen, yaygın daralmasıdır" şeklinde belirtilmiştir.

İmmünolojinin gelişmesiyle ve bronkoskopinin katkıları ile astım tanımı günümüzde şu şekildedir: "Astım; mast hücreleri, eozinofiller ve T-lenfositler başta olmak üzere değişik hücrelerin rol oynadığı havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır". Duyarlı kişilerde hava yollarındaki bu inflamasyon, nöbetler şeklinde gelen öksürük, nefes darlığı, hırıltılı solunum, göğüste sıkışma hissine neden olmaktadır ve yakınmalar özellikle gece ve sabaha karşı ortaya çıkmaktadır [1]. Hastada var olan bu semptomlar, diffüz hava yolu obstrüksiyonuna bağlıdır. Havayolu obstrüksiyonu değişik derecelerde olup, genellikle reversibildir ve spontan olarak ya da tedavi ile düzelebilir. Ayrıca hava yollarındaki kronik inflamasyon hava yollarının değişik uyarılara karşı duyarlılığının artmasına, bir başka deyimle bronş hiperreaktivitesine neden olmaktadır.

## **Sonuç olarak bronşial astım 3 özelliği ile tanımlanır:**

- 1- Kronik hava yolu inflamasyonu
- 2- Bronş hiperreaktivitesi
- 3- Diffüz, reversibl hava yolu obstrüksiyonu

### **2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ**

Ülkeden ülkeye ve bölgeden bölgeye değişmektedir. Avustralya, Yeni Zelanda'da sıklık %15-20 gözlenirken, Güneydoğu Asya ülkeleri, Kuzey Amerika Kızılderilileri ve Eskimolarda %1'den az olarak bildirilmektedir. Avrupa ülkelerindeki prevalans ise %5-10 arasında değişmektedir. Ülkemizdeki çalışmalarda oranın %2.8 ile %9.8 arasında değiştiği saptanmıştır.

Genel olarak sahil ve endüstri bölgeleri, şehirde yaşamak, evde sigara maruziyeti, kişisel ve ailesel atopi öyküsü temel risk faktörleri olarak görünmektedir [2].

### **2.2.2. PATOGENEZ**

Kişide var olan bir genetik yatkınlığa, çevresel faktörlerin de katkısıyla ortaya çıkan bozulmuş immünoregülasyon ve/veya dengesiz nöral kontrol ve/veya uyarılmış nonimmünolojik nonnöral yol ile oluşan kronik inflamasyon, bronş astımı patogenezini oluşturmaktadır [9].

#### **A) Genetik Yatkınlık**

Atopi astım için en önemli predispozan etkidir. Ebeveynlerden birisinde astım veya atopi bulunması halinde doğacak çocukta astım riski %30-50 arasındadır. Her iki ebeveynde astım varsa risk %50-70 kadardır. Genetik yatkınlıkta multifaktöryel poligenik kontrol söz konusudur. Bu nedenle pek çok farklı genetik kod olabilmektedir. Atopik özellikli bronş astımında konu daha çok incelenmiştir. Ailesel olarak atopik hastalıklara yatkınlığı söz konusudur. Atopik hastalıklarla IgE düzeyi arasında da doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Bu dengenin bozulmasından T helper 2 (Th2) görevli lenfositlerin fonksiyonlarının artmış olması sorumlu tutulmaktadır. IgE düzeyi genetik faktörlerle olduğu gibi genetik olmayan faktörlerle de oluşur. Örneğin sigara içimi IgE düzeyini arttırıcı rol oynayabilir. Histamin gibi bazı mediatörlerin salınımının ve düzeyinin IgE'den bağımsız, bir genetik kontrolle olduğu da gösterilmiştir. Bir diğer dengesizlik ise adrenerjik  $\beta 2$  reseptörlerin astım olgularında azalmış olmasıdır [10].

### **Bronş astımında saptanan pek çok genetik şifreden birkaçı şunlardır;**

5. Kromozom: Atopik hastalıklarla ilgili sitokinlerin; IL-4, IL-5, IL-13, GMCSF, IL-6, IL-9, IL-12 ve beta adrenerjik ve steroid reseptörlerinin sentezini kodlayan genlerin yer aldığı 5q31-q33 bölgesinde pek çok anomaliye rastlanmıştır.

6. Kromozom: HLA'ya bağlı alerjene spesifik cevaplar ortaya konmuştur. Herhangi bir deri testi pozitifliği ile HLA B8 Dw3 kodu arasında, Amb aV alerjeni ile HLA B7, SC31, DR2 kodu arasında, Amb aVI ile DRS arasında ev tozu akarları ile HLA-DRB1, DRB3, DRBS ve DPB1 arasında gibi ilişkiler; çeşitli alerjenler ile 6. Kromozomun kısa kolundaki belirtilen genler arasında saptanmıştır.

11. Kromozom: Atopi geni olarak ilk ortaya atılmıştır. Dominant geçişli; IgE cevabı ile 11q kromozomunda DII S97 bağıntısı arasında ilişki gösterilmiştir. 11q13 bölgesinde yüksek afiniteli IgE $\epsilon$ RI- $\beta$  genini kodlayan bölge de sorumlu tutulmuştur.

12. Kromozom: Nitrik oksit (NO) ve interferon gama (IFN- $\gamma$ ) 'nın loküsünün bulunduğu genle ilgili anomaliler yine astımlı ve normal popülasyon ayırımında sorumlu genlerden olarak görülmüştür.

14. Kromozom: TCR $\alpha$  loküsünün IgE cevabını düzenleyici rolü olduğu ileri sürülmüştür. Yabancı antijenlerin alerjen olarak algılanmasında bu bozukluğun ana rolü olduğu savunulmuştur [11].

### **B) Çevresel Etkenler**

Çevresel etkenler hastalığın ortaya çıkmasında primer olarak rol oynayabilir veya bu nedensel etkenlerle karşılaşan kişilerde sensitizasyonu kolaylaştırabilen yardımcı faktörlerdir veya hava yolu gelişmiş astımlılarda ataklara neden olan tetiği çeken faktör olarak ortaya çıkarlar. Çevresel etkenler arasında; inhale edilen alerjenler (aeroallerjenler), besinsel alerjenler; viral, bakteriyel, fungal respiratuvar enfeksiyonlar, sigara, hava kirliliği, mesleki ekspozisyonlar, egzersiz, soğuk hava, ilaçlar sayılabilir. Bu etkenler IgE artışına, epitel hasarı ve permeabilite artışına neden olmakta alerjen girişi ile başlayan zincirleme olaylar sonucu bronşial inflamasyon meydana gelmektedir veya tetiklenmektedir [12].

### C) İmmün cevabın düzenlenmesi

Antijeni sunacak olan genellikle ilk olarak dendritik hücre tarafından veya B lenfosidi veya belki de solunum epiteli tarafından alınır. Alerjen işlenerek, antijeni sunacak hücre yüzeyinde MHC Klas II molekülleri ve diğer kosinyal iletişimleri yanında ve IL-1 salgılayarak helper/inducer CD4+ T lenfositlerine sunulur, bunlarda CD3/TCR kompleksi ile tanırken IL-2 reseptörü de stimüle olur ve IL-2 salgılanır. Ortam IL-12 den fakir ve IL-4'den zengindir. Bu durum helper T lenfositleri (Th) çoğalırken, Tho'nın dışında oluşan 2 ayrı grup fonksiyonlu lenfositten Th2 yönünde farklılaşmaya neden olur. Th1'ler hücre sel sitotoksiste, Th<sub>2</sub>'ler IgE sentezinin yönetiminden sorumludur. Th<sub>2</sub>'ler IL-4, IL-5, IL-6 , IL-10 ,IL-13 ile IgE sentezini arttırır. Th1'ler IFN-  $\gamma$  ile inhibitör etki yapmaya çalışır. IL-3, GM-CSF, TNF $\alpha$  her iki T hücre alt grubunda da yapılırlar [13].

Bronş astımlı olgularda Th'ler IL-4-5-6 sentezlerinin bronkoalveoler lavajda ve bronş mukozasında arttığı saptanmıştır. B lenfosidince oluşturulan IgE, plazma hücresine dönüşen B lenfosidinden sentezlenir. Normalde plazma konsantrasyonu çok düşüktür. Ancak antijenle immünizasyonu ile 3-12 kat artar.

Alerjen, sensitize olmuş organizmaya ikinci kez girdiğinde bronşiol duvarında ve alveol boşluğunda, bronş astımlılarda normale göre artmış, özellikle mast hücrelerinin Fc $\epsilon$ RI, alveoler makrofajların, lenfositlerin, eozinofillerin üstünde F $\epsilon$ RII reseptörlerine bağlanmış olarak bulunan en az 2 IgE'nin Fab bölümü ile birleşerek immün kompleks oluşturur. Bunu takiben hücre yüzeyinde bulunan reseptöre bağımlı kalsiyum kanaldan içeri girer, kalmodulin ile birleşerek, daha önceden hücre içinde yapılmış hazır mediyatörlerin, histamin, bradikin, serotoninin salınımına neden olur. Salınan bu mediyatörler epiteli daha da geçirgen hale getirirken bronş düz kasında kasılma, Klara ve Goblet hücresinden mukus artışı, damarda geçirgenlik artışı ile ödeme neden olurlar [14]. Bu erken reaksiyon 30 dakikada doruğa çıkarak, bir, bir buçuk saatte kaybolur. Antijenle karşılaşmayı takiben 6-8 saat sonra bazı araştırmacılara göre daha erken immün kompleksin teşekkül ettiği mast hücresi veya benzeri hücrelerin nüvelerinin duvarında bulunan fosfatidil serinden, fosfatidiletanolamin oluşur. Metiltransferaz I ve II enzimleri ile metillenerek, fosfatidil koline dönüşür. Fosfolipaz A2 enzimi yardımıyla araşidonik asit oluşur. Araşidonik asit, lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzimleri yardımı ile yıkılır. Heksoneikopentoneik asit grubu maddeleri lökotrienler, LTB<sub>4</sub> ve LTC<sub>4</sub>LTD<sub>4</sub>-LTE<sub>4</sub> (SRS-A veya sisteinil lökotrienler), prostoglandinler, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, tromboksan A<sub>2</sub> ve PAF (platelet activating factor) ortaya çıkar [13].

Lökotrienler ve PAF bronş astımında geç olarak ortaya çıkan mukoza ve submukoza inflamasyonundan; inflamatuvar hücrelerin olay yerinde toplanmasından ve saldıkları maddelerle olayın kronikleşmesinden sorumludurlar. Diğer salınanlar ise daha çok düz kas kontraksiyonu ya da gevşemesi, mukozada ödemin, mukus sekresyonunda artış yaparlar.

Orkestrayı idare eden T-lenfositler gibi görünmektedir. Akut olaylarda en tetik hücre ise mast hücreleridir. Ancak olayı en çok kronikleştirip doku zararlanmasına neden olan eozinofillerdir. Eozinofiller, astımda değişik uyarılarla aktive olup, salgıladıkları çeşitli maddelerle kronik inflamasyonun gelişimindeki en önemli hücrelerdir. Salınan oksijen metabolitleri de hücrelerde sitoliz, doku yıkımı, degranülasyon oluştururlar. Sentezlediği lipit mediatörler (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, PAF, PGE<sub>2</sub>, Tx<sub>B2</sub>, 15-oxo-HETE) bronkospazm, mukus ve damar permeabilitesi artışına yol açarlar[15].

Mukoza ve submukozada bulunan alveoler makrofajlar da aktive olup, alveoler makrofaj kaynaklı büyüme ve değişim faktörleri salgırlar. Bu da fibroblastlarda kollajen yapımını hızlandırır. Kollajen bazal membranlarda birikir ve onları kalınlaştırır ve 'remodelling' olayına katkıda bulunur [16].

Astım patogenezinde bronş mukoza epitelinin de ayrı bir önemi söz konusudur. Birincil mi yoksa sonradan oluşan olaylarla mı olduğu bilinmemekle birlikte, epitel yapısal değişiklikler gösterip salgıladığı mediatör ve sitokinler ve üzerinde bulundurduğu reseptörlerle immünoinflamatuvar bir rol oynayabilmektedir [17].

#### **D) Nöral mekanizmalar**

Kolinerjik, adrenerjik ve nonadrenerjik, nonkolinerjik (NANK); nöral mekanizmaların dengeli çalışmasının bozulması da bronş hiperreaktif cevabını artırır. Astımda artmış bir eksitatör nöral geçiş ve azalmış bir inhibitör nöral transmisyon söz konusudur. Asetilkolin (Ach), substans P (SP), nörokinin A (NK - A), NK - B, NK - K, kalsitonin gen bağımlı peptid (CGRP) gibi nörotransmitterler; kolinerjik ve non kolinerjik eksitatuvar nöral sistemi oluştururlar [18,13]. Norepinefrin (NE), epinefrin (E), vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), peptidhistidin metyonin (PHM), nitrik oksit (NO) ise inhibitör adrenerjik ve non adrenerjik nörotransmitterlerdir. Ancak aynı sinirde inhibitör ve eksitatör nörotransmitterlerle birlikte yer almalarına rağmen, çeşitli uyarılanlarla ve dengesiz bir nöral kontrolde farklı salınımlar artmaktadır.

## **Adrenerjik sistem regülasyonu**

Noradrenalin (NE) salgılayan sempatik sinirler ve adrenalin (epinefrin =E) salgılayan böbrek üstü bezi ile sağlanır. Sempatik inervasyon zengin sinir ağının aksine çok kısıtlıdır. Histokimyasal çalışmalar adrenerjik liflerin submukozal bezleri bronşial ve pulmoner damarları ve hava yolu gangliyonlarını innerve ettiğini göstermiştir. Fakat hava yolu düz kaslarının ve alveollerinin direkt sempatik inervasyonu yoktur veya çok azdır. Anatomik çalışmalar hava yollarında kolinerjik gangliyonlara yakın sempatik sinirlerin, alfa ve beta adreno reseptörler yoluyla kolinerjik ganglionik nörotransmisyonu modüle ettiğini düşündürmektedir. Bronkomotor tonüs daha önemli bir şekilde dolaşımda bulunan adrenalin ile etkilenmektedir [19]. Havayolunun adrenerjik kontrolü beta reseptörler yoluyla bronkodilatasyon artmış kan akımı ve mukus sekresyonu, alfa reseptörler üzerinden vazokonstriksiyon, artmış mukus sekresyonu şeklindedir. Bu reseptörleri bulduran pek çok hücrede çeşitli şekillerde etkilenir. Alerjik bronşial astımda ve atopik alerjilerde çeşitli derecelerde adrenerjik cevap bozukluğu bildirilmiştir [18].

## **Kolinerjik sistem regülasyonu**

Bronş epitelinde yer alan irritan reseptörler veya sinir liflerinin uyarımı ile doğan impulsların merkezi sistemine gönderilmesi (nukleus ambiguus veya vagusun dorsal motor nukleusuna) ve buradan efferent motor uyarının hava yolu duvarındaki periferik gangliyonlara ve post sinaptik duvar içi gangliyona aktarılıp post sinaptik nöronlardan asetikolin salınımına bağlı olayları içerir.

Bir başka direkt refleks yolu da vardır; C lifleri uyarıyı doğrudan akson refleksi ile postsinaptik gangliyona aktarır, asetikolin salınımına neden olur.

Asetikolin salınımı ile düz kasta bulunan  $M_3$  muskarinik reseptörleri uyarılıp bronkokonstriksiyon meydana gelir. Bu arada asetikolinin etkileri diğer nöral ve nonnöral sistemlerce inhibe veya potansiyalize edilmeye çalışılır.

VIP - NO (NANK sistem inhibitör kotransmitleri) ve adrenerjik sistem uyarımı ile  $\beta_2$  reseptör adenil siklaz uyarımları, inhibitör etki gösterir. Ancak astmatiklerde bu inhibitör mekanizmada azalma olduğu düşünülmektedir [18].



## **NANK sistem regülasyonu**

Bu mekanizmada yer alan Nöropeptidler, sempatik ve parasempatik solunumsal yol sinirlerinde bulunurlar. Çok çeşitli etkileri genelleştirilirse; a) bronkomotor tonüs üzerine, b) hava yolu sekresyonuna, c) bronşial dolaşıma, d) inflamatuvar hücelere etkileri söz konusudur. I- İnhibitör, II - Eksitatör olarak ayrılıp incelenebilirler.

İnhibitör NANK sistemin solunum düz kasında gevşetici rolü vardır. Başlıca nörotransmitteri VIP ve NO'dur. VIP; postganglionik sinirlerden Ach salınmasını ve kolinerjik sinir stimülasyonuna bağlı düz kas kasılmasını inhibe edebilir. Kendi reseptörlerine bağlanması adenil siklazı aktive ederek cAMP yapımını artırarak  $\beta$  aderenoreseptör agonisti gibi davranır. Bu reseptörler büyük hava yollarında, solunum yolu epiteli ve submukozal glandlarda yer alır. Sonuçta salınımı ile düz kas gevşemesi, mukus sekresyonunda artma, pulmoner damarlarda genişleme oluşur. Kronik bronşial astımlı olanlarda VIP taşıyıcı sinirlerin yok olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni mast hücre ve diğer hücelerden salınan triptazla VIP'in degrade olmasına bağlanmıştır [19].

NO, NANK inhibitör nöronlarda yapılabildiği gibi, makrofajlar, nötrofiller, mast hüceleri, fibroblastlar, düz kas hüceleri, endotel ve epitel hücelerinde de yapılır. Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile sentezlenir. NOS enziminin 2 izoformu bulunmaktadır, a) cNOS (constitutive NOS): hücelerde yapısal olarak bazal düzeyde bulunur. Guanil siklazı aktive ederek fizyolojik olayları regüle eder (bronş ve damar düz kas gevşemesinin sağlaması). Kortikosteroidden etkilenmez. b) iNOS (inducible NOS): bazı uyarılardan (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1, endotoksin gibi) sonra yapılip aktivasyon kazanır. Kortikosteroidlerle iNOS'a bağlı NO yapımı azaltılabilir. Astımlı hastada; inflamatuvar hücelerden açığa çıkan sitokinler ile iNOS transkripsiyonu olur ve buna bağlı NO yüksek konsantrasyonda sentezlenir. Bu da, cNOS'un inhibisyonuna ve guanil siklazın desensitizasyonuna neden olup, bronkodilatatör yanıtı ortadan kaldırır [20].

Eksitatör NANK sistemin nörotransmitterleri taşikininlerdir. Önemlileri substans P, nörokininin A ve B'dir. Substans P ve Nörokinin A düz kas kontraksiyonuna neden olurlar. Solunum yolu sekresyonunu arttırlar. Mukosiyer klirens artar. Vasküler permeabilityi arttırarak ödem oluştururlar. Substans P sağlamda EpDRF ve PGE2'nin epitelde salınımını arttırır. Astımda ise bozulmuş bir epitel vardır. Bu etki görülmediği gibi, bu epitelde salınan NEP (nötral endopeptidaz) taşikininlerin degradasyonuna neden olur [21].

Aslında tüm mekanizmalar birbiriyle iç içe çalışır. Mediatör salınan hücrelerden salınan histamin, serotonin, bradikinin, lökotrien ve prostoglandinler mukoza örtüsünün tahrip olduğu yerlerdeki C liflerini uyararak akson refleksini başlatabilir. Gerek akson refleksinin ortaya çıkışı ile gerekse de NANC eksitator sinir uçlarından salınan nörokininlerle uyarılan bronş düz kası kasılarak mukus salgısı artışı perivasküler ve peri bronşial ödem ortaya çıkar.

Mast hücresi immünolojik faktörlerle de uyarıldığı gibi non immünolojik olarak da uyarılır. İnflamasyonda biriken hücrelerin çok büyük bir bölümü, alveoler makrofajlar, mast hücreleri ve eozinofillerdir. İnflamatuvar hücrelerin salgıladığı histamin, bradikinin prostoglandinler ve çevresinde mast hücrelerinin yoğun olarak bulunduğu SP, NK - A ve NK - B gibi transmitterler mast hücresini aktive ederek daha fazla mediatör salınımına sebep olurlar [20].

### **E) Non-immünolojik, non-nöral regülasyon**

Mast hücrelerinin çeşitli etkenlerle (güneş, çeşitli gazlar, egzersiz) direkt olarak hazır mediatörleri deşarjı söz konusudur. Bu medyatörler immünolojik olaylarda olduğu gibi düz kas, sekretuvar hücreler, damar yatağını etkileyerek ve afferent lifleri uyararak, bronş hiperreaktivitesine sebep olurlar. Bu mekanizmaya terapötik olarak mast hücresi stabilizatörlerinin ve selektif H<sub>1</sub> reseptör antagonistlerinin olumlu etkileri söz konusudur [22].

Özetlenecek olursa genetik ve çevresel etkenlerle duyarlı hale gelmiş astımlı kişilerde bronşiolarda inflamasyon, hiperreaktivite, bronş düz kasında kontraksiyon, hipertrofi, hiperplazi, mukus salgısı artışı oluşur. Bundan immünolojik mekanizmalar kadar nöral ve non nöral, non immünolojik yolda sorumlu olabilmektedir. Tetik hangi mekanizmayla çekilirse çekilsin hepsi birbirini tamamlayarak katkılarıyla bir bütünü oluşturmaktadır. Hafif dönemde kalıcı olmayan bu değişimler, hastalık kronikleştikçe kalıcı hale gelir ve bronş yapısı bozulur ('remodelling': yeniden şekillenme). Özellikle mast hücreleri, eozinofiller, makrofaj tarafından oluşturulan bu değişiklikler; epitel hasarı ve dökülmesi, vazodilatasyon, ödem, bronkokonstriksiyon, mukus hipersekresyonu, submukozaal salgı bezi hipertrofisi, revaskülarizasyon, subepitelyal fibrozis, düz kas hipertrofisi olarak sıralanabilir [16,22].

### 2.2.3. ASTIM KLİNİĞİ VE TANISI

#### **Anamnez**

Birçok hastalıkta olduğu gibi, genellikle astımın tanısı da bazı testlerle desteklenirken, temel tanı anamnez sayesinde konur. Anamnez, hastanın başvuru semptomlarını, periyodisitesini ve oluşumuna neden olan faktörleri ve provoke eden ajanların neler olduğunu kapsamalıdır. Hastanın yakınmaları genelde aşağıda belirtilen semptomların bir veya birkaçından oluşur [23,24].

**Soluk darlığı:** Astımlı hastaların büyük çoğunluğu soluk darlığından yakınır. Neden olduğu konusu üzerinde çok durulmuş olmasına karşın tam olarak aydınlatılmış değildir. Bir görüşe göre yeterli ventilasyonu sağlayabilmek için harcanan efor nedeniyle olmaktadır. Bir diğer görüşe göre ise havayolu obstrüksiyonunun şiddetine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak hava yolu direnci ile soluk darlığı arasında zayıf bir ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Soluk darlığı, hastalar tarafından çoğunlukla inspirasyonda hissedilir. Oysa bütün intratorasik havayolu obstrüksiyonları ekspiryumda inspiryuma göre daha şiddetli olduğundan, hekimler soluk darlığının ekspiryumda olmasını beklerler [25].

**Hışırtılı solunum (wheezing):** Daralmış küçük hava yollarındaki hava akımının neden olduğu titreşimler sonucu duyulan ısıklık sesidir. Genellikle hasta ve hekim tarafından duyulabilir. Olmaması astım tanısından uzaklaştırılmaz. Astımda wheezing polifoniktir. İspirasyonda duyulabileceği gibi esas olarak ekspirasyonda duyulur. Dinlenme konumunda pek duyulmazken, egzersizle veya zorlu ekspirasyonda belirginleşir [25].

**Göğüste sıkışma duygusu (baskı hissi):** Bu semptom da hava yolu obstrüksiyonunun ve daha büyük olasılıkla da vagal iritan reseptörlerin aktivitelerindeki artışın bir klinik yansımasıdır. Soluk darlığı ve wheezingle birlikte görülebildiği halde genellikle tek başına ve ekspiratuvar akım hızlarında yavaşlama olmaksızın da olur. Bu nedenle oluşumundan, iritan reseptör aktivite artışının daha sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hastalar tarafından benzer şekilde tanımlanmaları nedeniyle, angina pektoris ve özofagus spazmına ait bir bulgu olup olmadığının ayrımı yapılmalıdır [25].

**Öksürük:** Öksürük özellikle çocuklarda, sık saptanan bir bulgudur. Nonprodüktif nitelikteki bu öksürük erişkinlerde astımın tek klinik bulgusu olarak da bulunabilir. Herhangi bir hastalık nedeniyle olduğu gösterilememiş, inatçı irritatif nitelikteki, üç haftadan fazla süren öksürük, bronş hiperreaktivitesinin bulgusu olarak değerlendirilip, araştırılmalı ve gerekirse hastaya anti inflamatuvar ve bronkodilatör tedavi verilmeli ve tedavi yanıtı izlenmelidir. Bazı hastalarda öksürük, hasta iyileşmeye başladığı sırada ortaya çıkar. Bronşları tıkayan koyulaşmış mukus tıkaçları obstrüksiyonun azalmasıyla öksürüğün de yardımı ile ekspektore edilmeye başlar. Astımda öksürüğün nedeni, irritan reseptörlerin uyarılmış olması ve büyük hava yollarındaki obstrüksiyondur.

Bu semptomlardan bir veya birkaçı ile hasta başvurabilir. Yakınmalarının tekrarlayıcı karakterde olması, daha çok sabaha karşı veya gece ortaya çıkması, kendiliğinden veya ilaçlarla geçip hafiflemesi veya kaybolması tipiktir. Nöbetler ve şikayetlerin olmadığı dönemler vardır. Provoke eden ve genellikle hasta tarafından da belirtilen bazı faktörler vardır. Yakınmalarda mevsimsel değişkenlik görülebilir [26].

Anamnez alınırken hastanın egzama, saman nezlesi veya ailesel alerji öyküsünün olup olmadığı, semptomların mevsimlerle, bazı besinlerle ilaçlarla, kokularla, emosyonel durumla, soğuk hava, ısı ve nem oranındaki değişikliklerle, egzersiz, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilişkisi olup olmadığı sorulmalıdır. Hastanın yaşadığı ortamdaki olası antijenlerin varlığını anlamak için kişinin ev hayvanı besleyip beslemediği, kuştüyü yastık kullanıp kullanmadığı, evde duvardan duvara halı olup olmadığı sorulmalıdır. Bunların varlığında tanı kolaylaşacaktır.

### **Fizik Muayene**

İntermittan ve hafif olgularda hiçbir fizik muayene bulgusu olmayabilir. Olgular ağırlaşır kronikleştikçe bulguları ortaya çıkar veya kriz dönemlerinde rastlanabilir. Bu bulgular hastalığın ağırlığı ve buna göre oluşan fizyopatolojik değişikliklerle ilgilidir. Solunum yolu obstrüksiyonunun temel bulgusu steteseksiz de duyulabilen wheezingdir. Solunum eforundaki artışla Hoover bulgusu ve ventilasyon perfüzyon dengesizliği ile siyanoz görülebilir. Konuşma güçleşmiş, ekspirasyon süresi uzamıştır [25].

## 2.2.4. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Astımın tanı ve takibinde önemli rol oynarlar. Astımda fonksiyonel anomaliler reversibl hava yolu obstrüksiyonu ve bronş hiperreaktivitesidir.

**En sık kullanılan parametreler;** zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1), zorlu ekspiratuvar volümün %25-75'indeki akım hızı (FEF<sub>25-75</sub>), zorlu ekspiratuvar akım%50 ve%25'i (FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub>) ve tepe ekspiratuvar akımı zirve akım hızı: peak flow (PEF)'unda saptanan düşmelerdir.

**PEF değişkenliği:** Sağlıklı erişkinlerde sabah ve akşam PEF ölçümleri ile günlük değişkenlikler izlendiğinde %20'nin altında bulunmuştur. Bronşial astımlılarda ise bu değişiklikler günlük %20 ve üstünde bulunmuştur. Sabahları genellikle en düşük seviyede olup, akşamları yükselmiştir.

**Erken reversibilite:** Orta derecede astımı olanlarda genellikle tanıda kullanılabilinecek bir testtir. Özellikle KOAH tan ayırıcı tanıda önemlidir. Bazal FEV1, FVC veya PEF ölçümlerinden sonra hastaya kısa etkili bir  $\beta$  agonist inhale ettirilip 15-20 dakika sonra aynı ölçümler yinelenir. FEV<sub>1</sub> ve / veya FVC'de %12'lik veya 200ml'lik artış PEF'de ise %15'lik artış pozitif kabul edilir.

**Geç reversibilite:** Ağır veya kronik obstrüksiyonda erken reversibilite pozitif olmayabilir. Bu olgular ağırlık derecesine göre uygun dozda inhale steroidle 6 hafta veya sistemik kortikosteroid ile 2 hafta süre ile tedaviye alınır. Tedavi sonrasında ölçülen FEV<sub>1</sub> ve FVC değerleri tedavi öncesine göre %15, PEF değeri %20 düzelme gösteriyorsa geç reversibilite pozitif kabul edilir.

**Nonspesifik bronkoprovokasyon testi:** Akım volüm değerleri ve PEF takipleri sonuç vermiyorsa ve anamnez şüpheli ise histamin veya metakolinle yapılabilir. Astımlı hastaların %95'inde provokatif doz 8mg/ml altında bulunur. Ancak bu testin sadece astıma spesifik olmadığı ve alerjik rinitte, sigara içenlerde mitral darlığında, KOAH'da, konjestif kalp yetmezliğinde de pozitif çıkabileceği unutulmamalıdır [27,31].

### **2.2.5. PERİFERİK KAN (EOZİNOFİLİ)**

Eozinofili astım için spesifik değildir. Ancak normal erişkinlerde 0-200/mm<sup>3</sup> olan eozinofil sayısı birçok pulmoner hastalıkta artsa da sıklıkla bronşial astımda, parazitozlarda, alerjik bronkopulmoner asperjillozis ve diğer pulmoner eozinofililerde saptanabilir. Eozinofillerin sayısı gibi aktivasyonları da artmaktadır. Eozinofillerin sekonder granüllerinde majör bazik protein (MBP), eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofil kökenli nörotoksin (EDN) oluşturulmaktadır. Üretilen bu proteinler parazitlere ve insan hücrelerine toksik etki gösterirler. Bu medyatörlerin aktif olan eozinofillerde yapımı ve salımı artar [28].

### **2.2.6. AKCİĞER GRAFİSİ**

Astım atağı esnasında çekilen akciğer grafisinde geçici olarak aşırı havalanma bulguları olan diyaframlarda düzleşme, kalp altına havalı akciğer dokusunun girmesi, sternum arkasındaki havalı doku volümünün artması, sternodiyafragmatik açının genişlemesi görülebilir. Bu bulguların yanı sıra mukus tıkaçları ve mikro atelektaziler gözlenebilir. Bu durumların dışında normaldir. Ancak başka hastalıkların ayırıcı tanısını yapmak için astım tanısı konulurken çekilmelidir [23].

### **2.2.7. BALGAM**

Bronş astımında güçlükle elde edilen beyaz yapışkan inci tanesi gibi bir balgamı hastalar tarif ederler. Bazen bronşiollemlerin şeklini almış sert kıvamda parçalar (Dittrich tıkaçları) görülür. Boyanmamış preparatın mikroskopik muayenesinde helezon tarzında kendi üzerine kıvrılmış, bronş sekresyonunun katılmış şekli olan Curschman spiralleri saptanır. Mikroskopik incelenmede en sık rastlanan bulgu eozinofilidir. Aktive olan eozinofillerin sitotoksik etkileri artarken morfolojileri de değişir ve hipodens bir görünüm alır. Sağlıklı bireylerde hipodens eozinofiller total eozinofillerin ancak %10'u iken bronşial astımlı olgularda %35-65 arasındadır. Balgamın yanı sıra kan ve BAL'da artmış hipodens eozinofil sayısı hastalığın ağırlığı ile korelasyon göstermektedir. Eozinofil aktivitesinin diğer bir kriteri olan Charcot-Leyden kristalleri de balgamda görülebilir. Bunlar eozinofillerin sitoplazmik cisimciklerinde bulunan fosfolipaz enziminin in vivo ve in vitro ortamda kristalleşmesi sonucunda oluşur [25].

### 2.2.8. ALLERJİ DERİ TESTLERİ

Alerjik ajanlar en basit olarak deri testleri ile tayin edilebilir. Normal popülasyonda da %5-12 pozitiflik saptanabilir. Testin amacı hastada belli alerjenlere karşı oluşmuş antikorların bulunup bulunmadığını ortaya koymaktır. Ancak bu anamnez ile uyumlu ise anlamlıdır. Genellikle 10-35 arası standart antijen kullanılır. Her bir antijen için ayrı iğneler kullanılmalı ve antijenler birbirlerine karıştırılmamalıdır.

Klinikte en çok kullanılan yöntemler epikutan (prick) ve intradermal testlerdir. Uygulama en çok ön kol iç yüzüne yapılır. Prick yöntemle yapılan testte ön kola belli aralıklarla damlatılan alerjen ekstresi deriye sızdırılır. Bu amaçla iğne ucu ile deri kanatılmadan, horizontal olarak özenle çizilir veya lanset ucu ile hafifçe kaldırılır. Ağrısız ve küçük bir travma ile biten prick test daha spesifik olmasına karşı, intradermal test daha sensitif olarak değerlendirilmektedir. Prick test intradermal teste göre daha hızlı ve basit uygulanabilmesi, yanlış pozitif reaksiyonların azlığı nedeniyle intradermal teste tercih edilmekteyse de yanlış negatif reaksiyonların daha fazla olduğu dikkate alınmalıdır. Akarlar, polenler, funguslar ve tüylerden oluşan 4 ana grubun her birinden en az 2-3 alerjen uygulanmalıdır. Grupların kendi içinde anlamlı kros reaksiyondan dolayı daha çok sayıda alerjeni test etmek gereksizdir. Test yapılırken alerjen ekstrelerinin yanı sıra negatif kontrol olarak serum fizyolojik, pozitif kontrol olarak histamin uygulanması unutulmamalıdır.

Alerjik deri testlerinde yanıtı etkileyebileceğinden test öncesinde 2-3 gün sodyum kromoglikat antihistaminikler alınmamalıdır. Teofilin, beta-2 agonistler ve düşük doz kısa süreli kortikosteroidler test yanıtını etkilemezler. Ayrıca alerjen ekstratlarının konsantrasyonu, bireylerarası deri duyarlılığının farklı olması, sübjektif değerlendirme sonuçları etkilemektedir [29].

### 2.2.9. TOTAL SPESİFİK IgE ÖLÇÜMLERİ

Total serum IgE düzeyi atopik olguların oldukça büyük bir kısmında nonatopik olgulardan farklı bulunmamıştır. Atopik astımdan başka sigara içenlerde, pemfigus, nefrotik sendrom, IgE miyeloması gibi patolojik durumlarda da yüksek total IgE düzeyi görülebilir.

Antijene spesifik IgE düzeyini yansıtan testler ise total IgE'ye göre daha duyarlıdır. Spesifik IgE tayini RAST, ELISA "chemiluminescence", "fluoroimmunosay" yöntemleri ile yapılabilir. Deri testinin uygulanamayacağı ağır atopik dermatit, ürtiker, dermatografizm gibi deri reaktivitesi artmış olgularda reaksiyon riskinin olmaması nedeniyle kullanılabilen bir tanı yöntemidir [30].

## 2.2.10. SINIFLAMA

### Etiyolojik faktörlere göre sınıflama

#### • Ekstresek (alerjik) astım

Genellikle erken yaşlarda başlar. Hastalarda astımın yanı sıra egzema, alerjik rinit (saman nezlesi), ürtiker gibi hastalıklar da vardır. Deri testleri pozitif, serum IgE düzeyleri yüksektir. Bu hastalarda ailesel atopi de mevcuttur. Alerjenlerle aralıklı karşılaşma paroksizmal wheezing ve soluk darlığı nöbetlerine yol açar. Atopik astımlı kişilerde, semptomlara neden olan çoğunlukla solunan alerjenlerdir. Sindirim yolu ile alınan alerjenler daha az etkilidirler.

#### • İntrensek (alerjik olmayan) astım

Alerjik bir çevresel etkenin neden olmadığı, ailesel ve kişisel atopi öyküsü ve bulgusu olmayan genellikle 30 yaş üstü hastalarda görülen bir klinik biçimdir. Enfeksiyonlar, psikososyal stress paroksizmal wheezing ve soluk darlığı nöbetlerini başlatan nedenlerdir. Genellikle deri testleri negatiftir, serum IgE düzeyleri normal veya düşük olabilir, periferik kanda ve balgamda bazen eozinofili saptanabilir. Nonspesifik bronş provokasyon testleri pozitifdir. Bu form çocuklarda seyrek görülür.

#### • Egzersize bağlı astım

Orta veya ağır egzersiz sırasında maksimal ekspiratuvar akım hızlarında azalma ve aşırı hava yolu daralması ile karakterizedir. Egzersizin ventilasyonu artırarak hava yollarında soğuma ve kurumaya yol açtığı varsayılmaktadır. Bu osmotik değişim, mast hücrelerinden hava yollarında bronkospazma neden olacak mediatörlerin salgılanmasını başlatır. Egzersiz sırasında sempatik aktivite arttığından hasta kısa bir süre korunmuş olur, ancak daha sonra (8 dk - yarım saat arası) bronkospazm bulguları belirir. Sadece bu durumda astım bulguları ortaya çıkıyorsa egzersiz astımından söz edilir. Ancak astımlıların pek çoğunda diğer nedenlere ilave olarak egzersizde de yakınmalarda artış vardır [31,32].



### • Mesleksel astım

Mesleksel astım işyeri ortamındaki bir alerjenin neden olduğu astım olarak tanımlanır. Daha önceden varlığı bilinen astımın başlaması şeklinde olabilir. Alerjenle karşılaşma ile duyarlılık arasında aylar ve yıllarla ölçülen bir latent dönem vardır. İş ortamında solunan toz, gaz ve kokular hastada proksimal ve periyodik astım semptomlarının başlamasına neden olurken iş ortamından uzak olduğu günlerde hasta daha iyi hisseder. Mesleksel astım tanısını kesinleştirmek için iş ve ev ortamında PEF ölçümleri yapılmalıdır. Bazı durumlarda provokasyon testleri gerekir.

En sık görüldüğü meslekler; gıda sanayi, kümes hayvancılığı, çiftçiler, ipek işçileri, fırıncılar, nakliye işçileri, pamuk tekstil işçileri, rafineri işçileri, kaplamacılık elmas işlemeciliği, kuaförler, hastane çalışanları, anestezi uzmanları, plastik sanayi oto boyama gibi sayılabilir [25].

### • Psikojenik astım

Birçok astımlı hasta nöbetlerinin şok, üzüntü, korku ve aşırı heyecanlanma ile de başladığından söz ederler. Astım ile hastanın emosyonel durumu arasında ilişki olduğu kabul edilmiş bir gerçektir. Ancak ayrı bir tip astım olarak ele alınmasının gerekmediği düşünülmektedir [25].

### • Aspirine bağlı astım

Aspirinin tetiklediği bir diğer klinik formdur. Erişkin astımların %2-10'unda aspirinle bronş obstrüksiyonu bildirilmiştir. Duyarlılığı kişiden kişiye değişir. Ufak dozlar, ciddi nöbetlere neden olabilir. Hastaların çoğunda Samter triadı denen, rinit, polip ve sinüzit de vardır.

Aspirinin siklooksijenaz yolunu bloke ederek prostaglandin yapımını önlediği ve bu nedenle bronkospazm oluşturduğu bilinmektedir. İlaç alındıktan sonra hastada dispne, wheezing, yüz ve boyunda flaşing ve bazen de rinore ve konjunktiva irritasyonu oluşur. Salisilatların dışında indometasin, ibuprofen, naproksen gibi diğer non steroid antiinflamatuvar ilaçlar da aynı etkiyi gösterebilir. Tanı anamnezle konur. Gereğinde provokasyon testi ile de konabilir [25,33].

### • Noktürnal astım

Noktürnal astım konusundaki bilgiler geliştikçe, gece hastaların kötüleşmesinden sadece bronkoskonstrüksiyonun sorumlu olmadığı da anlaşılmıştır. Sağlıklı bireylerde bile solunum fonksiyonları gece %8 oranında bozular. Astımlılar da bu sirkadyen ritme uyarlar ancak artmış olan bronş hiperreaktivitesi nedeniyle onlarda gece kötüleşmeleri çok belirgindir ve progresif olup uykunun fazları ile ilişkili değildir. Bronş hiperreaktivitesi de gün ile gece arasında farklıdır. Gün ve gece farkları minimum olan astımlılarda bile hiperreaktivitenin gece iki kat artmış olduğu gösterilmiştir. Noktürnal astım olanlarda bu artış sekiz kattır.

Gerçek neden tam olarak bilinmemekle birlikte, kortizol ve epinefrin düzeylerinin sirkadyen ritmi ve vagal tonusunun gece yükselmesi sorumlu tutulmaktadır. Bunların yanı sıra inflamasyonun ve mediatör salgılanmasının gün ve gece değişikliklerinin de katkısı olduğu sanılmaktadır. Gece ilerledikçe inflamasyon ağırlaşır, dolayısı ile ödem ve bronkospazm artar.

### • Astım ve gastroözofageal reflü

Özellikle semptomları gece artan astımlılarda, semptomların gastroözofageal reflü ile ilişkisi araştırma konusu olmuştur. Mide sıvısının ösofagusa kaçması ile akut hava yolu daralması olduğu bilinmektedir. Bazı serilerde astımlı hastaların %50'sinden fazlasında reflü semptomlarının olduğu bildirilmiştir. Tanısı oldukça zordur. Baryum çalışmaları çok güvenilir değildir. Tanı intra-özofageal pH monitörizasyonu ile asidite ve akciğer fonksiyonlarındaki bozulma arasındaki ilişki olduğu gösterilerek konur. Bu hastaların çoğunda hiatus hernisi vardır. Astım tedavisinde kullanılan ksantin türevleri ve hatta  $\beta_2$  agonistler gastro-özofageal sfinkteri gevşeterek reflünün belki de astımın nedeni olmaktan öte sonucunu düşündürmektedir.

Sık aralıklarla ve az miktarda yemek, yemek aralarında bir şey yiyip içmemek, gece yatmadan önce herhangi bir şey yememek, alkol ve yağlı besinlerden kaçınmak semptomların azalmasında oldukça etkili önlemlerdir. Kombine veya tek kullanılan antiasitler ve  $H_2$ -blokerlerinin yararı saptanmamıştır. Ancak omeprazolün ve lansoprazolün bazı hastalarda yararı gösterilmiştir. Cerrahi girişimlerin uzun sürede başarısı düşüktür [34].

## **Klinik bulgular ve fonksiyonel şiddetine göre sınıflama**

Özellikle tedavinin yönlendirilmesi açısından yapılmış, klinik bulgular ve akciğer fonksiyon testlerine (PEF: tepe ekspiratuvar akım) dayalı sınıflamadır. Spirometre veya akım-volüm eğrisi yapılabildiğinde PEF yerine birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV,) kullanılarak da aynı sınıflama yapılabilir. Olguların stabil dönemde ve krizde atağın şiddetine göre ayrı ayrı sınıflamaları yapılır.

## **2.2.11. TEDAVİ**

Bugünkü farmakolojik ajanlar ancak ortaya çıkan değişiklikleri belli süreyle ortadan kaldırarak hastaların semptomsuz kalmalarını ve tekrar krize girmemelerini sağlamaya yöneliktir. Bu farmakolojik (medikal) tedavi dışında yine hastaya göre uygun olanın tercih edileceği uyaran etkenin ortadan kaldırılması şeklinde rehabilitasyon programları verilmelidir ve mutlaka hasta eğitimi yapılmalıdır [35].

### **Sonuçta tedavinin hedefleri şu başlıklar altında toplanabilir:**

- Gece ve gündüz semptomlarını en aza indirmek
- Normal günlük aktivitesini sürdürmeyi sağlamak
- Acile başvuruyu, atakları önlemek,  $\beta_2$  ihtiyacını en aza indirmek
- Akciğer fonksiyonlarını en iyi hale getirerek bu seviyede tutmak
- En az yan etkiye neden olacak en uygun tedaviyi sağlamak
- Hastaların ve ailelerinin beklentilerini karşılamak

### **Astımı uyaran etkenin ortadan kaldırılması**

Astımı uyaran etkenler şunlardır:

1. Alerjenler
2. Ev içi ve dışı hava kirliliği
3. Mesleki etkenler
4. Enfeksiyonlar
5. İlaçlar
6. Besinler
7. Gastroözofageal reflü
8. Duygusal etkenler

### 2.3. ASTIMDA ANESTEZİ

Astım, obstrüksiyon, mukosilyer klirens bozukluğu, hipoksi veya hiperkarbi gibi riskler nedeniyle postoperatif riskler açısından oldukça önemli bir hastalıktır. Postoperatif komplikasyon oranı %70'lere kadar çıkabilir [36,37,38]. Anamnez ve fizik muayene dikkatle yapılmalı, yukarı veya aşağı solunum yolu semptomları varsa cerrahi girişim ertelenmelidir. Obstrüksiyon düzeyi saptanmalı ve tedavi edilmelidir. Kan gazları ölçülmelidir. Hastanın kullandığı bütün ilaçlar incelenmelidir. Beta bloker kullanıyorsa, kesilmelidir. Fizyoterapi başlanmalı ve ameliyattan sonra hasta taburcu oluncaya kadar sürdürülmelidir. Steroide bağımlı hastalarda, preoperatif evrede stres-doz steroid verilmelidir. Hastaların tümüne Derin ven trombozu profilaksisi yapılmalıdır. Yeni astım atağı geçirmiş olan astmatiklerde operasyon birkaç hafta ertelenmelidir. Bu hastalarda preoperatif ve postoperatif dönemde bronkodilatörler ve inhale steroid kullanılmalıdır. Oral veya inhaler ilaç almayı başaramayan hastalarda aminofilin kullanılmalıdır. Sistemik steroid kullanmakta olan hastalara olası bir adrenal yetersizliğini önlemek için perioperatif olarak stres doz olarak kortizon kullanılmalıdır [39]. Büyük bir astımlı hasta grubunda perioperatif bronkospazm riski %2 bulunmuştur [37]. Astımın yetersiz kontrolü postoperatif komplikasyonların artmasına neden olur. Astımın optimal kontrolünden anlaşılan semptom olmaması ve FEV1>%80 olması (veya kişinin olabilecek en iyi düzeyi)'dir. Diyabet, immünsüpresyon ve bazı sistemik hastalıklar, post-op enfeksiyonlar için hazırlayıcı etkenlerdir. Bu nedenlerle hastaların preoperatif dönemde değerlendirilmesi önemlidir. Çünkü majör cerrahi girişimler hastalarda ölçülebilir düzeyde fizyolojik değişiklikler meydana getirirler. Toraks ve üst abdomen girişimlerinden sonra akciğer değişikliklerinin tipik olarak 2 hafta sebat ettiği saptanmıştır [36,38].

Hastadan alınan anamnezle preoperatif testlere karar verilir. Hafif astımı olan, ihtiyacı olduğunda medikasyon alan, o dönemde sağlıklı olan hasta preoperatif testlerden yarar görmeyecektir. Semptomatik olup, yakın zamanda değerlendirilmemiş hastalar daha yakın ilgilenilmeyi hak ederler.

En sık kullanılan değerlendirme solunum fonksiyon testidir. Bu test basit ve hızlıca obstrüksiyon derecesinin ve reversibilitesinin değerlendirilmesini sağlar. Önemli değerler, FEV 1 (1. dakikada güçlü şekilde ekspire edilen hava miktarı), FVC (Ekspire edilen havanın total miktarı veya zorlu vital kapasite), MMEFR (Vital kapasitenin %25-75'i ekspire edilirken kaybedilen akım hızı), PEFR (Pik ekspiratuvar akım hızı)'dir. Önceden belirlenmiş değerlerle hastadan alınan değerlerin karşılaştırılması ile obstrüksiyonun derecesi belirlenir. Ciddi alevlenmeler; PEFR veya FEV 1'in %30-50'den fazla olmasıdır. Birçok yetişkin için PEFR 120 litre/dk'dan az ve FEV 1 11'den az ile koreledir.

Arter kan gazları genellikle yardımcı değildir. Pulse oksimetre ile hipoksi değerlendirilebilir ve hiperkapni FEV<sub>1</sub> %25'den düşük olmadıkça görülmez. EKG, akciğer filmi ve kan sayımı astımın değerlendirilmesinde alternatif hastalık şüphesi (ör: ateş ve raller pnömoniye düşündürür) varsa endikedir.

Astım tedavisinin ilk basamağı inhale beta agonistlerdir. Spesifik beta-2 agonistler; albuterol, terbutalin ve fenoterol son 10 yılda kullanılmaktadır. Bunlar daha spesifik beta-2 kaynaklı bronkodilatasyon ve daha az yan etki (ör: beta-1 kaynaklı taşiaritmiler ve tremor) sağlarlar. Albuterol oral veya ölçülü doz inhaler(MDI) şeklinde uygulanabilir. Terbutalin nebülize, subkutan ve sürekli i.v infüzyon (i.v kullanımda hipokalemi ve laktik asidozdan sakınmak gerekir, kalpte taşiaritmilere neden olabilir.) şeklinde kullanılabilir. Epinefrin şiddetli astımda subkutan kullanılabilir. Koroner arter hastalığı olan hastalar taşikardiyi tolere edemeyebilir ve beta-2 spesifik ajanlara ihtiyaç duyarlar. Beta agonistlerin uygulama yolları ile ilgili edinilmiş bilgiler, rutin uygulamada inhaler yolun parenteral yola tercih edilmesini destekler [40].

Astımda teofilin kullanımı tartışmalıdır. Teofilinin bronkodilatatör etkisi vardır ve diaframatik hareketleri arttır. Bu tarz yararları uzun bir liste oluşturan yan etkileri ile karşılaştırılmalıdır. Yan etkileri; tremor, bulantı-kusma, çarpıntı, taşiaritmiler ve nöbetlerdir. Serum seviyesinin yakından takibi kaçınılmazdır. Teofilin oral formu, aminofilin i.v formudur.

Antikolinergik ilaçların kullanımı son yıllarda artmıştır. Atropin, glikopirolat ve ipratropiyum KOAH ve beta blokaj kaynaklı bronkospazmda faydalıdır. Anti kolinerjikler aynı zamanda şiddetli havayolu obstrüksiyonunda da (FEV<sub>1</sub> < %25) yardımcıdır. İpratropiyum, glikopirolat ve atropin nebülizer şeklinde uygulanabilir.

Kortikosteroid tedavisi havayolu inflamasyonunu iyileştirir, mukus yapımını azaltır ve beta agonistlerin sağladığı düz kas gevşemesini potansiyelize eder. Steroidler orta ve şiddetli astımı olan veya son altı ay içinde steroid ihtiyacı olan hastalarda göz önüne alınmalıdır. Etki başlangıçları 1-2 saattir. Metilprednisolon, güçlü antienflamatuar ama zayıf mineralokortikoid etkisi ile en popüler olanıdır. Yan etkileri; hiperglisemi, hipertansiyon, hipokalemi, psikoza da içeren ruhsal bozukluklardır. Uzun dönem steroid kullanımı veya kas gevşeticilerle birlikte uzamış kullanımı miyopati ile ilişkilidir.

Kromolin Sodyum mast hücre stabilizatörüdür. Bu tarz hastalarda uzun dönem tedavi idamesinde kullanılırlar. 17 yaşından küçük hastalar ve orta-ciddi derecede egzersizle tetiklenen astımı olan hastalar bu ilaçtan en fazla yarar sağlayanlardır. Yan etkisi uygulama sırasında minimal iritasyona yol açmasıdır. Akut astım atağında etkili değildir ve kontrendikedir.

### **2.3.1. Preoperatif medikal yaklaşım**

Anestezist ilk olarak hastanın hangi astım grubuna ait olduğunu belirlemelidir. Astım belirtileri olmayan asemptomatik hastalar mevcut bir tedavileri ve ciddi hastalık hikâyeleri yoksa sadece yakın gözlenmeye ihtiyaç duyarlar. Asemptomatik olup, tekrarlayan astım atağı hikâyesi olan ve bronkodilatatör kullanan hastalar pulmoner fonksiyonları açısından değerlendirilmelidirler. Beta agonist doz ayarı, semptomlara ve pulmoner fonksiyon testlerine göre yapılmalıdır. Teofilin düzeyi yeterlilik veya toksik doz açısından değerlendirilmelidir [41]. Kortikosteroid başlama kararının verilmesi zordur ama genellikle orta-ciddi derecede astımı olan, özellikle yoğun bakım ünitesinde yatmış ve mekanik ventilasyon tedavisi görmüş hastalar son 6 ay içinde steroide ihtiyacı olmuş hastalar adrenal yetersizlik riski olan hastalara preoperatif steroid tedavisi başlanır [42,43].

Semptomatik olup bronkospazmı olan hastalarda, eğer mümkünse, operasyon ertelenmelidir. Eğer acil operasyon söz konusu ise beta agonistlerle sürekli nebülizatör tedavi faydalıdır. Bu tedavi ile spazmında açılma görülmeyen hastalara, i.v terbutalin veya subkutan epinefrin uygulanmalıdır. Kortikosteroidler başlanmalı ve devam ettirilmelidir. Teofilin kullanan hastalar için tedavi serum düzeylerine göre yönlendirilmelidir. Rejyonel anestezi uygunluğu değerlendirilmelidir.

### **2.3.2. Astımlı hastalarda genel anestezi indüksiyonunda güvenli metotlar**

Astımlı hastalarda kullanılan intravenöz indüksiyon ajanları; oksibarbitüratlar, tiobarbitüratlar, ketamin ve propofoldür. Tiobarbitüratlar laboratuvar çalışmalarında havayolu konstrüksiyonu yaparlar ve klinik bronkospazmı zayıf ilişkili olabilirler. Bronkospazmın en sık nedeni intübasyonla olan uyarıdır ve bu etkiyi bloke edebilmek için yüksek dozda barbitürat gerekir [44].

Ketamin, beta-2 agonist etkisiyle endojen katekolamin salınımına neden olarak bronkodilatatör etki gösterir. Ketaminin aynı zamanda düz kaslarda direk gevşeme yapma etkisi vardır. Yapılan çalışmalar, propofolün periferik havayolu tonusuna etkisi olmadığını göstermiştir. İntravenöz lidokain, yukarıda bahsedilen ajanlara ek olarak, laringoskopi ve intübasyon uyarısını engelleyebilecek ilave ajan olarak faydalıdır. Hava yolu reflekslerini önlemek için halotan veya sevofluranla maske indüksiyonu ideal bir yöntemdir. Bu aynı zamanda havayolu düz kaslarında doğrudan gevşeme sağlar. Bu ajanlar izofluran ve enflurana göre havaya daha iyi penetre olurlar.

### **2.3.3. Anestezi idamesinde kullanılan ilaçlar**

Astımlı hastalarda inhalasyon anestezisi anestezi idamesinde en ideal yöntemdir. Halotan, izofluran ve enfluran havayolu reflekslerine ve bronkokonstrüksiyonu engellemede eşit etkilere sahiptirler. İnhalasyon anestezikleri yoğun bakımda yatan, entübe, ciddi astımı olan hastalarda bronkodilatasyon sağlamak amacıyla kullanılmışlardır. Solunum sistemi rezistansı belirtilerinde (inspiratuar ve ekspiratuar akımlar) iyileşme, hiperinflasyonda azalma ve intrensek ekspiryum sonu basıncıta (PEEP) azalmaya neden olurlar [45].

Yüksek doz opioidler havayolu reflekslerini bloke ederler ama direk bronkodilatasyon yapmazlar. Morfin kullanımı, histamin salıcı etkisi nedeniyle tartışmalıdır. Opioide dayalı anestezi uygulaması, uyanma aşamasında solunum depresyonu açısından problemlere yol açabilir (özellikle astmatik komponenti olan KOAH'li hastalarda) [46].

Nöromüsküler blok yapan ajanlar, özellikle d-tubakürarin, atrakuryum ve mivakuryum mast hücrelerinden histamin salınımına neden olurlar. Bunlar aynı zamanda gangliyonda, sinir uçlarında ve havayolu düz kaslarında muskarinik reseptörlere bağlanabilirler. Her iki mekanizmada teorik olarak havayolu rezistansını artırır. Pankuronyum ve vekuronyumun astımlı hastalarda güvenle kullanımı devam etmektedir. Bronkospazmlı hastalarda, nöromüsküler ajan kullanımı göğüs duvarı kompliyansını artırır ama havayolu düz kas tonusu ve akciğer kompliyansı aynı kalır. Ventile olan astımlı hastalarda kas gevşetici kullanımının uzaması kreatin kinazda artışa ve klinik olarak belirgin miyopatiye yol açar.

### **2.3.4. Astımlı hastalarda intübasyon ve mekanik ventilasyon komplikasyonları**

İntübasyon uyarısı havayolu rezistansında belirgin artışa yol açar. Akciğer aşırı havalanması, azalmış ekspiratuar akımın alveol ve küçük havayollarındaki gazın tamamen boşalmasını engellemesiyle oluşur. Belirgin gaz hapsi, intratorasik basıncın artması ve venöz dönüşün azalmasıyla hipotansiyona neden olur. Pnömomediastinum ve pnömotoraks da akut solunumsal dekompanseasyonun olası nedenleridir [42].

Solunum fonksiyonlarının tekrarlayan ölçümleri hastanın durumunun gidişi konusunda fikir verir. Plato basınçları (inspirasyon sonu, ekspiryum başlamadan önce ölçülen basınç değeri, ortalama 0.4 saniyelik pause) 30 cmH<sub>2</sub>O üzerindeki basınçlar komplikasyonlarla zayıf korelasyon gösterirler. Oto-PEEP ekspiryum sonu basınç ölçümüdür (ekspiryum sonunda, ekspiratuar port kapalı iken ölçülen) ve bronkospastik hastalarda alveol basıncı ile korelasyon gösterebilir. Plato basınçları ve oto-PEEP ölçümü gevşemiş hasta gerektirir.

### **2.3.5. Anesteziye bronkospazmlı, astımlı hastalarda uygulanan yeni tedavi yöntemleri**

Son zamanlarda hekimler, status asmatikuslu hastalarda magnezyum sülfat uygulamaktadırlar. Teorik olarak magnezyum, kalsiyum kaynaklı düz kas kontraksiyonunu engellemekte ve nöromusküler kavşaktaki asetilkolin salınımını azaltmaktadır. Magnezyumun, histamin ve metakolinin yol açtığı bronkospazmı azalttığı kontrollü çalışmalarda gösterilmiş, fakat şu ana kadar yapılan çalışmalar astım hastalarında belirgin etkisinin gösterilmesinde yetersiz kalmıştır.

Helioks, helyum ve oksijen karışımı havayolu rezistansını, pik havayolu basıncını ve PaCO<sub>2</sub> değerlerini başarılı şekilde düşürmektedir. Karışım %60-80 helyum, %20-40 oksijen içermektedir ve dansitesi havadan düşüktür. Entübe hastalarda helioks uygulaması anestezi aletine özel bir ekipmanın eklenmesiyle sağlanır. Lita-Tüp endotrakeal tüp, kord ve alt seviyelere lidokain uygulanmasını sağlamaktadır. Bu teknik, endotrakeal tüpün yaptığı havayolu stimülasyonunu azaltmakta ve refleks bronkospazmı önlemektedir [42].

### **2.4. OPIOİD ANALJEZİKLER VE ANTAGONİSTLERİ**

Opioidler morfin benzeri etki oluşturan doğal veya sentetik bileşiklerdir. Opiat terimi, morfin ve kodein gibi opium (afyon) bitkisinin özünden elde edilen ilaçlar için kullanılır. Bu gruptaki tüm ilaçlar etkilerini SSS' deki özel opioid reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Oluşturdukları etkiler, endojen peptid nörotransmitterlerden opiopeptinlerin (örneğin endorfin ve enkefalinler) etkilerine benzer. Opioidlerin çok çeşitli etkileri bulunmasına karşın primer kullanım alanı, cerrahi uygulama veya kanser gibi bir hastalık sonucu gelişen, anksiyetenin de eşlik ettiği ağrının tedavisidir [47].



### 2.4.1. OPIOİD RESEPTÖRLERİ

Endojen ve eksojen opioid peptidler (enkefalinler) organizmadaki çok sayıda etkilerini (analjezi, bağımlılık, tolerans) spesifik reseptörleri ile etkileşerek meydana getirmektedirler. Son yıllarda çok yüksek afiniteli radyoaktif ligantların geliştirilmesiyle opioid  $\mu$  (enkafalinerjik) reseptörleri spesifik bağlama (binding studies) yöntemleriyle, insanlarda farklı reseptörler ve alt tipleri izole edilmiştir. Bunların reseptör aktiviteleri ve biyoaktivitelerinin birbirleriyle oldukça ilgisiz olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmalar sonucu başlıca 3 opioid (enkafalinerjik) reseptörü tipi olduğu anlaşılmıştır [48]: Mü ( $\mu$ ), Delta ( $\delta$ ) ve Kappa ( $\kappa$ ) reseptörleri. Ayrıca dördüncü bir reseptör olan sigma ( $\sigma$ ) günümüzde artık opioid reseptörü olarak kabul edilmemektedir. Opioid ilaçların farmakolojik etkileşimde bu reseptörlerle etkileşmesi önemlidir. Opioid ilaçlar bu reseptörlerle agonistik, parsiyel agonistik ya da antagonistik etkileşimler göstermektedir. Endojen opioid peptidlerin analjezik aktiviteleri ve opioid reseptörlerle bağlanma yetenekleri vardır. Genel olarak reseptöre bağlanma kapasitesi analjezik etkileriyle doğru orantılıdır. Opioidlerin analjezik etkileri primer olarak  $\mu$  reseptörleri üzerinden iletilir. Ancak medulla spinalis arka boynuzundaki  $\kappa$  reseptörleri de katkıda bulunur. Enkefalinlerin etkisi periferdeki  $\delta$  reseptörleri üzerinde daha belirgindir[49]. Opioidlerin diğer reseptörlerinin, örneğin  $\sigma$  reseptörlerinin daha az seçici oldukları gösterilmiştir. Örneğin,  $\sigma$  reseptörleri halusinojen fensiklidin gibi opioid olmayan ilaçları da bağlamaktadırlar.  $\sigma$  reseptörleri Opioidlerin yaptığı halüsinasyon ve disforiden sorumlu olabilirler. Tüm opioid reseptörler inhibitör G proteinlerine kenetlidirler ve adenil siklazı inhibe ederler. Aynı zamanda iyon kanallarını da etkilerler ve potasyumun hücre dışına akımını arttırıp kalsiyumun hücre içine girişini azaltarak nöronal ateşlemeyi ve nörotransmitter salıverilmesini engellerler [50].

#### **Mü ( $\mu$ ) reseptörleri**

İrreversibl antagonistler kullanılarak yapılan çalışmalar Mü ( $\mu$ ) reseptörlerinin  $\mu_1$  ve  $\mu_2$  olmak üzere 2 alt tipinin bulunduğunu ortaya koymuştur.  $\mu_1$  reseptörleri morfine yüksek afinite gösterirler ve analjezik etkilerin ortaya çıkmasında aracılık ederler.  $\mu_2$  reseptörleri, morfine daha düşük afinitelidirler ve solunum depresyonu fizik bağımlılık oluşturma etkisinden sorumludurlar [49].

### **Delta ( $\delta$ ) reseptörleri**

Enkefalinlerin yüksek afinite ile bağlandıkları reseptörlerdir ve  $\delta_1$  ve  $\delta_2$  olmak üzere iki tipi vardır.  $\delta_1$  reseptörleri spinal analjezik etkiden sorumludurlar.  $\delta_2$  reseptörleri diltamorfin II tarafından uyarılmaktadır ve supraspinal analjeziden sorumludur [49].

### **Kappa ( $\kappa$ ) reseptörleri**

Dinorfinlerin ve benzomorfan türevi opioid agonistlerin yüksek afinite ile bağlandıkları reseptörlerdir. Farklı opioidlere afinitelerine göre 3 kappa reseptör alt tipi bilinmektedir.  $\kappa_1$  alt tipi spinal analjeziden sorumludur ve spesifik agonistlerden birisi spiradolin'dir.  $\kappa_2$  alt tipi supraspinal analjeziden sorumludur ve bremazolin spesifik agonisttir.  $\kappa_3$  alt tipine parsiyel agonist etkili nalorfin bağlanmaktadır ve bu reseptörün aktivasyonu supraspinal analjezi oluşturur [49].

## **2.4.2. AGONİSTLER**

Morfin işlenmemiş afyonda en büyük miktarda bulunan analjezik ilaçtır ve agonistlerin prototipidir. Kodein daha az konsantrasyonda bulunur ve etkileri daha zayıftır. Bu ilaçların  $\mu$  reseptörlerine güçlü afiniteleri vardır.  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörlerine afiniteleri değişkendir,  $\sigma$  reseptörlerine ise zayıf afinite gösterirler [47].

### **Morfin**

Etkisini SSS ve gastrointestinal sistemdeki opioid reseptörleri aracılığıyla gösterirler. Sinir hücrelerinde hiperpolarizasyon yaparak aksiyon potansiyelinin oluşmasını ve presinaptik transmitter saliverilmesini engeller. Morfin medulla spinaliste substantia jelatinoza'nın I. ve II. Laminalarında  $\mu$  reseptörleri üzerinde etki gösterir ve medulla spinaliste ağrının algılanmasını sağlayan substance P salivermesini azaltır. Morfin aynı zamanda ağrılı uyarıyı taşıyan sinir terminallerinden pek çok eksitatör nörotransmitterlerin saliverilmesini önler.

Spinal kord düzeyinde ağrı eşiğini yükselterek ve beyinde ağrının algılanmasını değiştirerek analjezi sağlar. Güçlü öfori oluşturur. Solunum sisteminde karbondioksite olan duyarlılığı azaltarak solunumu baskılar. Bu etki morfinin normal dozuyla ortaya çıkar ve doz arttıkça solunum felcine neden olacak kadar güçlenir. Antitüsif özelliği vardır. Bu özelliği solunum depresyonu yapıcı etkisi veya analjezik etkiden farklı bir mekanizmayla gösterir.

Morfin  $\mu$  ve  $\kappa$  reseptörleri üzerinden miyozis oluşturur. Area postremadaki kusmayı sağlayan kemoreseptör tetikleyici bölgeyi doğrudan uyararak emezis oluşturur. Düz kasların motilitesini azaltarak tonuslarını artırır. Bu sayede diyareyi giderir. Anal sfinkterin tonusunu artırarak konstipasyon gelişir. Mast hücrelerinden histamin salınımına neden olarak ürtiker, terleme ve vazodilatasyon oluşturur.

### **Tedavide kullanımları:**

**A. Analjezi:** Yoğun araştırmalara rağmen, ağrının tedavisinde aynı derecede etkili çok az sayıda ilaç bulunabilmiştir. Opioidler uyku sağlarlar ve ağrılı klinik durumlarda uyku gerekiyorsa, opiatlar, flurazepam gibi benzodiyazepinlerin uyku verici etkilerini güçlendirmek amacıyla kullanabilirler.

**B. Diyare tedavisi:** Morfin düz kasların motilitesini azaltır ve tonuslarını artırır.

**C. Öksürük tedavisi:** Morfin öksürük refleksini baskılar, ancak kodein veya dekstrometorfan daha sık kullanılırlar. Kodeinin antitüsif etkisi morfininkinden daha güçlüdür.

### **Farmakokinetik özellikleri:**

**A. Uygulama yolları:** Morfinin gastrointestinal sistemden emilimi yavaş ve değişkendir. Bu nedenle genellikle oral yolla verilmez. Kodeinin ise oral yolla uygulandıktan sonra emilimi iyidir. Morfin büyük ölçüde karaciğerden ilk geçiş eliminasyonuna uğradığından, intramusküler, subkutan ve intravenöz enjeksiyonları ile daha güvenilir kullanım görülür.

**B. Dağılım:** Morfin fetüs de dâhil olmak üzere tüm vücut dokularına hızla dağılır. Doğum eylemi sırasında analjezik olarak kullanılmamalıdır. Morfin bağımlısı annelerin çocuklarında fiziksel bağımlılık görülür ve opioidler verilmezse yoksunluk belirtileri görülür. Morfinin çok az bir miktarı kan beyin bariyerini geçer çünkü sık kullanılan opioidler arasında morfin en az lipofilik özelliğe sahip olandır. Lipofilik özellikleri daha belirgin olan fentanil ve eroin kan beyin bariyerini kolayca geçerek çok hızlı ve yoğun bir öforiye neden olurlar.

**C. Yıkılım:** Morfin karaciğerde glukuronidlerle metabolize edilir. Morfin-6-glukuronid çok güçlü bir analjeziktir fakat 3-glukuronid konjugatının aktivitesi yoktur. Konjugatlar esas olarak böbreklerden atılır. Çok az bir kısmı ise safra yoluyla atılmaktadır. Morfinin etki süresi bağımlı olmayanlarda yaklaşık 4-6 saattir.

**Yan etkileri:** Solunum depresyonu çok ağır olabilir. Diğer yan etkileri kusma, disfori ve hipotansiyondur. intrakraniyal basıncın artışı özellikle kafa travmalarında durumu ağırlaştırabilir. Morfin serebral ve spinal iskemiye arttırır. Prostat hipertrofinde morfin akut idrar retansiyonuna neden olabilir. Ciddi bir yan etkisi amfizemli veya kor pulmonalesi olan hastalarda solunan havadan gaz değişimini durdurmasıdır. Bu hastalara verildiğinde solunumun yakından takip edilmesi gerekir. Adrenal yetmezliği veya miksödemi olan hastalarda opioidlerin uzamış veya artmış etkileri ortaya çıkabilir [51].

**Tolerans ve fiziksel bağımlılık:** Tekrarlanan kullanımı sonucunda morfinin solunum depresyonu, analjezik, öforik ve sedatif etkilerine tolerans gelişir. Ancak ilacın pupil konstriksiyonu ve konstipasyon yapıcı etkilerine karşı tolerans gelişmez. Fiziksel ve psikolojik bağımlılık morfin ve aşağıda belirtilen bazı agonistlerle de hızlı ortaya çıkar. Yoksunluk, kişinin aktivitesini kısıtlayan bir dizi otonomik, motor ve fizyolojik yanıtı neden olur ve hastanın dayanamayacağı kadar ağır belirtiler nadiren ortaya çıkar.

## **Meperidin**

Meperidin yapısı morfine benzemeyen sentetik bir opioiddir. Akut ağrının tedavisinde kullanılır. Opioid reseptörlerine, özellikle de kappa reseptörlerine bağlanır.

**Etkileri:** Meperidin morfininkine benzer solunum depresyonu oluşturur, ancak bu ilaç, oral yolla verildiğinde kardiyovasküler sistem üzerine önemli etkileri yoktur. İntravenöz verildiğinde meperidin periferik damar direncini düşürür, periferik kan akımını arttırır ve kalp atım hızının artmasına neden olabilir. Morfin gibi, meperidin de serebral damarları dilate eder, serebrospinal sıvının basıncını arttırır ve düz kaslarda kontraksiyona neden olur. Gastrointestinal sistemde motiliteyi azaltır ve kronik kullanımı konstipasyona neden olur. Meperidin miyozise neden olmaz, aksine atropin benzeri bir etki ile pupillerde dilatasyon (midriazis) yapar.

**Tedavide kullanımı:** Meperidin bütün şiddetli ağrılarda analjezi sağlayabilir. Morfinden farklı olarak meperidin diyare ve öksürüğün tedavisinde klinik olarak yararlı değildir. Morfine göre daha az idrar retansiyonuna neden olur.

**Farmakokinetik özellikleri:** Morfinden farklı olarak meperidin gastrointestinal sistemden emilimi iyidir. Oral yolla kullanılan güçlü bir analjezik gerektiğinde yararlıdır. Ancak meperidin en sık intramusküler olarak uygulanır. Etki süresi morfinden kısadır ve 2-4 saat kadar sürer. Meperidin azotu karaciğerde demetilasyona uğrar ve böbreklerden atılır.

**Yan etkileri:** Meperidin yüksek dozları tremor, kas seğirmeleri nadir olarak da konvülsiyonlara yol açar. Bu ilacın diğer opioidlerden farklı yüksek dozlarının pupilleri dilate etmesi ve hiperaktif reflekslere neden olmasıdır. Eğer ilaç postoperatif dönemde uygulanacak olursa ağır hipotansiyon gelişebilir. Majör nöroleptiklerle beraber kullanıldığında depresyonu çok artırır. MAO inhibitörü kullanan hastalara verilmesi konvülsiyon ve hipertermi gibi ağır reaksiyonlara neden olabilir. Meperidin bağımlılık yapabilir morfin ya da eroin bağımlıları tarafından bu ilaçların yerine alınabilir. Diğer opioidlerle arasında çapraz tolerans oluşabilir [52].

## **Metadon**

Metadon sentetik bir opioiddir. Oral yolla alındığında etkileri morfin etkilerine eşit güçtedir ancak daha az öforiye neden olur ve etki süresi daha uzundur. En önemli etkisi µ reseptörleri üzerindedir.

**Etkileri:** Metadonun analjezik etkisi morfinin etkisine eşdeğerdir. Gastrointestinal sistemden kısmen emilen morfinin aksine metadon oral yolla uygulandığında güçlü analjezik etki gösterir. Metadonun miyotik ve solunum depresyonu yapıcı etkilerinin ortalama yarılanma ömürleri 24 saattir. Morfin gibi, metadon da safra yolların da basıncı artırır ve konstipasyona neden olur [53].

**Tedavide kullanımı:** Metadon eroin ve morfin bağımlıların bu ilaçları kontrollü olarak bırakmalarını sağlamak amacıyla kullanılır. Oral yolla verilen metadon, enjekte edilen opioidin yerine geçer. Daha sonra hastanın yavaş yavaş metadonu bırakması sağlanır. Metadonun yoksunluk semptomları morfine göre daha hafiftir ve daha yavaş ortaya çıkar.

**Farmakokinetik özellikleri:** Oral yolla verildikten sonra hızlı emilen metadonun etki süresi morfinden daha uzundur. Dokularda proteinlere bağlanarak birikir ve buradan yavaş yavaş dolaşıma verilir. Bu ilaç karaciğerde metabolize edilir ve inaktif metabolitler halinde böbreklerden atılır.

**Yan etkileri:** Metadon morfin benzeri bağımlılığa yol açabilir. Yoksunluk belirtileri daha hafiftir ancak opiatlardan çok daha uzun (günler, haftalar) sürebilir [52].

## **Fentanil**

Kimyasal olarak meperidine benzeyen fentanilin analjezik etkisi morfinden 80 kat daha güçlüdür ve anestezide kullanılır. Etkileri çabuk ortaya çıkar ancak kısa sürer (15-30 dakika). Droperidol ile birlikte kullanıldığında disosiyatif anestezide yol açabilir. Sufentanil kimyasal olarak fentanile benzer fakat daha güçlü etkilidir [52].

## **2.4.3. ORTA DERECEDE GÜÇLÜ AGONİSTLER**

### **Propoksifen**

Propoksifen bir metadon türevidir. Dekstro izomeri hafif ve orta şiddetteki ağrıların tedavisinde kullanılır. Levo izomerinin analjezik etkisi yoktur, ancak antitüsif etkilidir. Propoksifen, genellikle aspirin veya asetaminofenin analjezik etkilerini arttırmak amacıyla birlikte kullanılır. Oral yolla uygulandıktan sonra emilimi iyidir ve plazma doruk konsantrasyonları bir saat içerisinde oluşur. Karaciğerde metabolize edilir. Propoksifen bulantı, iştahsızlık ve konstipasyona neden olabilir. Toksik dozlarda solunum depresyonu, konvülsiyonlar, halüsinasyonlar ve konvülsiyona neden olabilir [52].

### **Kodein**

Kodein, morfine göre çok daha zayıf analjeziktir ancak oral yolla alındığında emilimi çok daha iyidir. Kodein, analjezik olmayan dozları güçlü antitüsif etki sağlar. Morfinden daha düşük suistimal potansiyeli vardır ve nadiren bağımlılığa yol açar. Kodein morfinden daha az öfori oluşturur. Genellikle aspirin veya asetaminofen ile birlikte kullanılır [54].

#### **2.4.4. KARMA AGONİST-ANTAGONİSTLER**

Bir reseptörü uyarırken diğeri blok eden ilaçlar karma agonist-antagonist olarak adlandırılırlar. Bu ilaçların etkileri daha önceden opioid alınıp alınmamış olmasına bağlıdır. Opioid almamış olan hastalarda karma agonist-antagonistler agonist etki gösterirler ve ağrının giderilmesinde kullanılırlar. Opioid bağımlılığı olan hastalarda, agonist-antagonist ilaçlar primer olarak reseptörlerde blokaja neden olurlar böylece yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. Bu gruptaki pek çok ilaç, öforiden çok, sigma reseptörleri aracılığıyla disforiye neden olurlar.

#### **Pentazosin**

Pentazosin kappa reseptörlerinin agonisti, mü ve delta reseptörlerinin zayıf antagonistidir. Aynı zamanda sigma reseptörlerine de bağlanırlar ve bu özelliğın ilacın yaptığı disforinin sebebi olduğu düşünölmektedir. Pentazosin analjezik etkisini, medulla spinalisteki reseptörle aktive ederek sağlar ve orta şiddetteki ağrının tedavisinde kullanılır. Oral veya parenteral yolla uygulanabilir. Pentazosinin öforik etkisi morfinden daha düşöktür. Yüksek dozlarda solunum depresyonu yapar ve gastrointestinal sistemde motiliteyi azaltır. Kan basıncının yükselmesi, halüsinasyonlar, kâbuslar, taşıkardi ve baş dönmesi yüksek dozlarda görölen diğeri etkilerdir. Pentazosin anginada, ortalama aort basıncını ve pulmoner arter basıncını, dolayısıyla kalbin işini arttırır. Böbreklerin kan akımını azaltır. Antagonist etkilerine rağmen morfinin yaptığı solunum depresyonunu ortadan kaldırmaz, ancak morfin bağımlılarında yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Pentazosin morfin gibi agonist ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır çünkü pentazosinin antagonist etkileri morfinin analjezik etkilerini ortadan kaldırabilir. Sık kullanımı sonucu tolerans ve bağımlılık gelişmektedir [57].

#### **Buprenorfin**

Buprenorfin  $\mu$  reseptörlerinin parsiyel agonisti olarak sınıflandırılmış olmasına rağmen bağımlılığı olmayan kişilerde morfin benzeri etkilere neden olmaktadır. Ancak aynı zamanda morfinin etkilerini bloke edebilmektedir. Buprenorfin parenteral uygulanır ve reseptörlerle güçlü bağ oluşturduğundan etki süresi uzundur. Karaciğerde metabolize edilir, safra veya idrarla vücuttan atılır. Solunum depresyonu, kan basıncında azalma (veya nadiren artma), bulantı/bazen kusma ve baş dönmesi yan etkileridir [55].

## 2.4.5. ANTAGONİSTLER

Opioid antagonistler reseptörlere çok güçlü olarak bağlanırlar fakat reseptörleri aktive etmezler. Opioid antagonistlerin uygulanması normal kişilerde belirgin etkilere yol açmaz. Ancak opioid bağımlılarına verildiklerinde, örneğin eroin gibi agonistlerin etkilerini hızla ortadan kaldırırlar ve yoksunluk semptomlarına neden olurlar.

### **Naloksan**

Naloksan opioid aşırı dozlarının alınmasıyla gelişen solunum depresyonu ve komanın tedavisinde kullanılır. Reseptörlere bağlı opioid moleküllerini hızla reseptörlerinden ayırır ve böylece eroin aşırı dozunun olumsuz etkilerini geri çevirebilir. Naloksan intravenöz olarak verildikten 30 saniye sonra eroinin yüksek dozları nedeniyle gelişmiş olan koma ve solunum depresyonu düzelir. Naloksanın yarılanma ömrü 60-100 dakika kadardır. Mü, kappa ve delta reseptörlerinin kompetitif antagonistidir ve  $\mu$  reseptörlerin afinitesi, kappa reseptörlerine afinitesinin 10 katı kadardır. Bu özellik naloksanın neden solunum depresyonunu düzeltebildiği ancak medulla spinalisteki kappa reseptörlerinin uyarılması ile sağlanan analjeziyi çok zayıf derecede geri çevirdiğini açıklayabilir. Naloksanın normal kişilerde farmakolojik etkisi yoktur, ancak morfin veya eroin bağımlılarında yoksunluk semptomlarına neden olur [48].

### **Naltrekson**

Nalterksonun etkileri naloksanın etkilerine benzer. Etki süresi naloksondan daha uzundur ve naltreksonun tek bir oral dozu, enjeksiyonla alınan eroinin etkilerini 48 saat süreyle ortadan kaldırabilir. Naltrekson opiat bağımlıları idame programlarında ve kronik alkolizmi olanların tedavisinde de yararlı olabilir [53].



## BÖLÜM III

### GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. DENEY HAYVANLARININ SEÇİMİ

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarından temin edilen, 280-330 g ağırlığında 20 adet erkek erişkin kobay kullanıldı. Deneklere yapılacak işlemler konusunda Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulundan onay alındı. Kobaylar kontrol ve ovalbumin duyarlı (deney grubu) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Deneyler Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi.

#### 3.2. KONTROL ve DENEY GRUBU

20 adet yetişkin kobay eşit iki gruba ayrıldı. Hayvanlar oda sıcaklığında metal kafeslere konarak yiyecek ve suya ulaşmalarına izin verildi. Deney grubundaki kobaylar 1. ve 4. günlerde 0.30 ml, %5'lik (a/h) ovalbumin/salin solüsyonu ile duyarlı hale getirildi. Kontrol grubundaki hayvanlara ise 1. ve 4. günlerde 0.30 ml salin solüsyonu uygulandı. Her iki gruptaki hayvanlar 25. günün sonunda öldürüldü.

#### 3.3. TRAKEA PREPARATLARININ ALINMASI VE İN VİTRO DENEYLERE

##### HAZIRLANIŞI

Pentobarbital (100 mg i.p.) anestezisini takiben servikal dislokasyonla öldürülen kobayların trakea dokuları çıkarılarak besleyici solüsyon içerisinde Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarına getirildi. Kobaylardan alınan izole trakea preparatları uygun şekilde çevre dokularından temizlenip 3-4 mm uzunluğunda bölünerek 10 ml'lik su ısıtmalı organ banyolarına yerleştirildi. Preparatlar, eşit boyda olmak üzere 37°C'da ısıtılan, %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> ile gazlandırılan pH'sı 7.4 olan Krebs-Henseleit solüsyonu içinde bir ucu cam organ askısına, diğer ucu ise 4/0 ipek ile Grass-FT 03 Force Displacement güç çevirgecine bağlandı. Dokular kasılma ve gevşeme yanıtları alınmadan önce 0.5 gramlık ön gerilim altında her 15 dakikada bir yeni solüsyon ile yıkanarak, 1 saatlik dengelenmeye bırakıldı.

### **3.4. ALERJİK DERİ REAKSİYONU (ADR)**

Kobayların ovalbumin ile duyarlanıp duyarlanmadığını tespit etmek amacıyla alerjik deri reaksiyonu uygulandı. Her bir kobayın üst dermis bölgesine intradermal olarak izotonik saline, ovalbumin (0.5, 1.0, and 5µg) verildi. 60 dakika sonra oluşan kızarıklığın çapı ölçülerek ovalbumin duyarlılığı tespit edildi [58].

### **3.5. KCl KASILMA YANITLARI**

Kobay trakea preparatlarına ilaçlar verilmeden önce ve deneylerin sonunda, 80 mM KCl ile organ banyosunda muamele edildi. Elde edilen KCl yanıtları, karbakol ( $10^{-6}$  M) kasılma yanıtlarının grafiklenmesinde kullanıldı. KCl kasılma yanıtları mg olarak sunuldu.

### **3.6. KARBAKOL KASILMA YANITLARI**

Her iki grupta kobaylardan elde edilen izole trakea preparatları, dokular dengeye ulaştıktan sonra, karbakol ( $10^{-6}$  M) ile kasıldı ve kasılma yanıtları 80 mM KCl kasılmalarının %'si olarak grafiklendi.

### **3.7. PAPAVERİN GEVŞEME YANITLARI**

Her iki grupta kobaylardan elde edilen izole trakea preparatları karbakol ( $10^{-6}$  M) ile submaksimal olarak kasıldıktan sonra artan konsantrasyonlarda papaverin ( $10^{-8}$  –  $10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları alındı. Her bir konsantrasyondaki gevşeme yanıtı dengeye ulaştıktan sonra, bir üst konsantrasyona geçildi. Gevşeme sonuçları karbakolun ( $10^{-6}$  M) oluşturduğu kasılma yanıtı üzerinden % olarak grafiklendi. Sonuçlar  $E_{max}$  ve  $pD_2$  üzerinden değerlendirildi.

### 3.8. MORFİN GEVŞEME YANITLARI

Her iki grupta kobaylardan elde edilen izole trakea preparatları karbakol ( $10^{-6}$  M) ile submaksimal olarak kasıldıktan sonra artan konsantrasyonlarda morfin ( $10^{-8}$  –  $3 \times 10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları alındı. Her bir konsantrasyondaki gevşeme yanıtı dengeye ulaştıktan sonra bir üst konsantrasyona geçildi. Aynı gevşeme yanıtları nonspesifik opioid reseptör antagonisti naloksan ( $10^{-6}$  M), nonspesifik nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME ( $3 \times 10^{-5}$  M), prostaglandin sentez inhibitörü indometazin ( $10^{-6}$  M), kalsiyum duyarlı potasyum kanal blokörü TEA ( $3 \times 10^{-4}$  M), voltaj bağımlı potasyum kanal blokörü 4-aminopiridin (4-AP) ( $10^{-5}$  M) ve ATP duyarlı potasyum kanal blokörü glibenklamid ( $10^{-4}$  M) varlığında tekrarlandı. Antagonist ve inhibitörlerin dozları daha önceki çalışmalarımıza göre belirlendi. Trakea preparatlarının gevşeme özellikleri papaverin ( $10^{-5}$  M) ile test edildi. Gevşeme sonuçları karbakolun ( $10^{-6}$  M) oluşturduğu kasılma yanıtı üzerinden % olarak grafiklendi. Sonuçlar  $E_{max}$  ve  $pD_2$  üzerinden değerlendirildi.

### 3.9. DENEYDE KULLANILAN BESLEYİCİ SOLÜSYON VE İLAÇLAR

**Deneylerde kullanılan besleyici Krebs-Henseleit solüsyonunun içeriği:** NaCl: 118 mM/L, KCl: 4,7 mM/L,  $CaCl_2$ : 2,5 mM/L,  $NaHCO_3$ : 5 mM/L,  $MgSO_4$ : 1,3 mM/L,  $KH_2PO_4$ : 1,2 mM/L, glukoz: 11 mM/L'dir.

#### **Deneylerde kullanılan ilaçlar:**

Pentobarbital, karbakol, morfin, naloksan, L-NAME, indometazin, TEA, 4-AP, glibenklamid, papaverine (Sigma).

İndometazin hariç tüm ilaçlar distile suda çözüldü ve her deney için günlük hazırlandı, indometazin dimetil sülfoksitte (DMSO) çözüldü. DMSO'nun kobay trakea preparatları üzerinde kasıcı veya gevşetici etkisinin olup olmadığı ayrıca araştırıldı.

### 3.10. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İzole kobay trakea preparatlarının gevşeme yanıtlarının istatistiki analizi metin içinde aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunuldu. Gruplar arasında fark olup olmadığı ANOVA testi ile test edildi. Gruplar arasındaki farkın anlamlılığı Scheffe F testi ile araştırıldı ve p değerinin 0.05'den küçük olması halinde fark anlamlı kabul edildi. Agonist ilaçların oluşturduğu maksimum yanıtın %50'sini oluşturmak için gereken konsantrasyon ( $EC_{50}$ ) her bir deneyin log-konsantrasyon yanıt eğrilerinden elde edildi ve aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata olarak gösterildi.

$pD_2$  değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$pD_2 = \log A - \log(E_{max}/E_A - 1)$$

A=Agonist ilacın molar konsantrasyonu

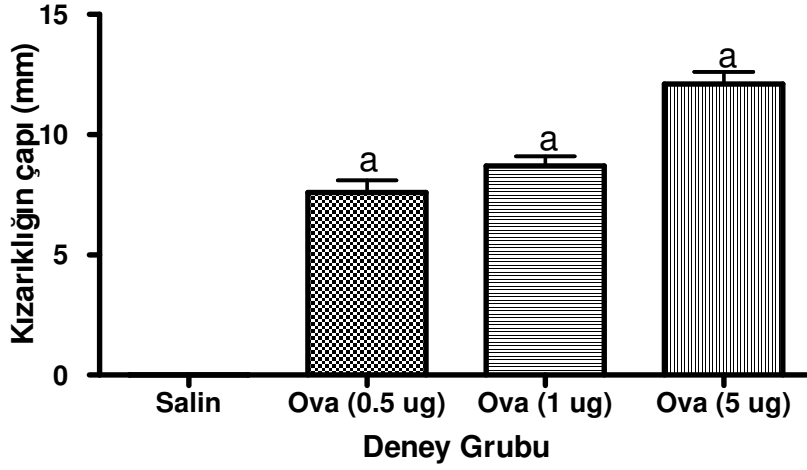
$E_{max}$ =Agonist ilacın oluşturduğu maksimum etki

## BÖLÜM IV

### BULGULAR

#### 4.1. ALERJİK DERİ REAKSİYONU (ADR)

Kobayların ovalbumin ile duyarlanıp duyarlanmadığını tespit etmek amacıyla alerjik deri reaksiyonu uygulandı. Her bir kobayın üst dermis bölgesine intradermal olarak izotonik saline/ovalbumin (0.5, 1.0, and 5 $\mu$ g) verildi. 60 dakika sonra oluşan kızarıklığın çapı ölçülerek ovalbumin duyarlılığı tespit edildi. Kontrol grubunda ovalbumine kızarıklık yanıtı oluşmazken, deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde cevap oluştu ( $p<0.05$ ). Her iki grupta da salin injeksiyonuna yanıt oluşmadı (Şekil 4.1.)

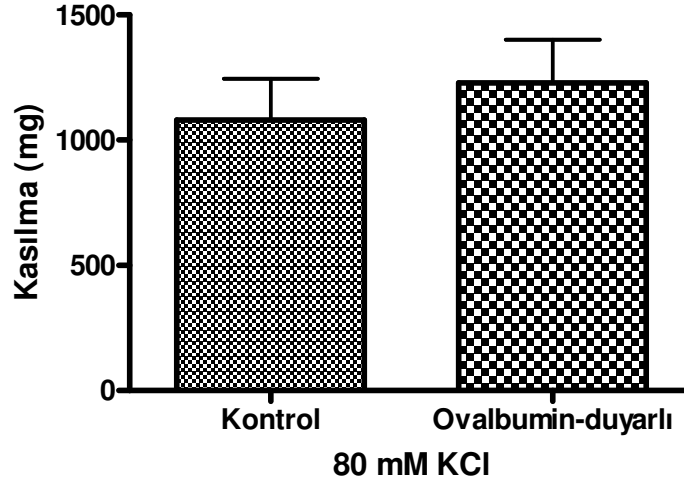


**Şekil 4.1.** Deney grubundaki kobayların salin ve ovalbumine (0.5, 1.0, ve 5 $\mu$ g) verdikleri alerjik deri reaksiyonu (n=10)

<sup>a</sup>, Saline göre istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ )

## 4.2. KCl KASILMA YANITLARI

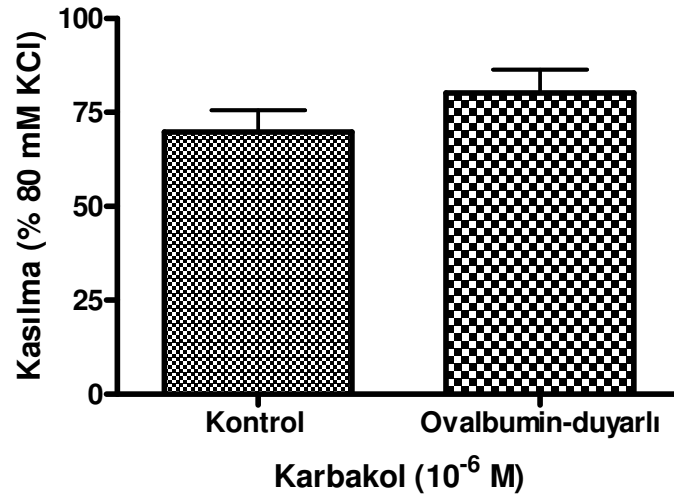
İzole kobay trakea preparatları, ilaçlar verilmeden önce ve deneylerin sonunda, 80 mM KCl ile organ banyosunda muamele edildi. KCl, hem kontrol hem de deney grubunda kasılmalar oluşturdu. Ovalbümin duyarlı grupta 80 mM KCl'nin oluşturduğu kasılma yanıtları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.2. Tablo 1).



**Şekil 4.2.** Kontrol ve ovalbümin duyarlı deney grubundaki izole kobay trakea preparatlarında 80 mM KCl kasılma yanıtları (n=10)

### 4.3. KARBAKOL KASILMA YANITLARI

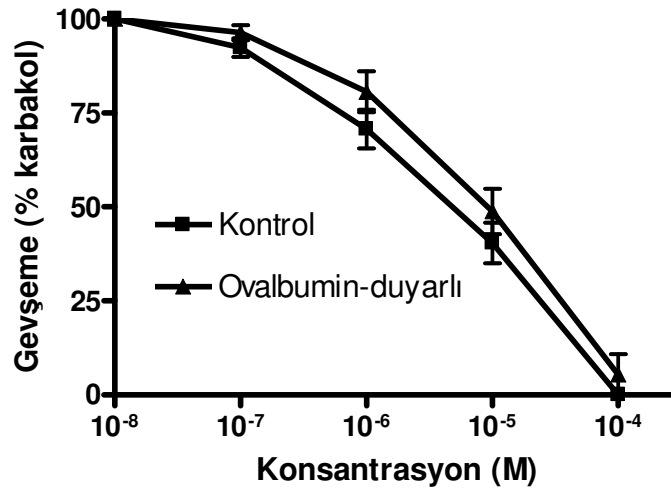
Her iki grupta kobaylardan elde edilen izole trakea preparatları, dokular dengeye ulaştıktan sonra, karbakol ( $10^{-6}$  M) ile kasıldı ve kasılma yanıtları 80 mM KCl kasılmalarının %'si olarak verildi. Karbakol ( $10^{-6}$  M), hem kontrol hem de deney grubunda kasılmalar oluşturdu. Ovalbumin duyarlı grupta karbakolun ( $10^{-6}$  M) oluşturduğu kasılma yanıtları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.3.).



**Şekil 4.3.** Kontrol ve ovalbumin duyarlı deney grubundaki izole kobay trakea preparatlarında karbakol ( $10^{-6}$  M) kasılma yanıtları (n=10)

#### 4.4. PAPAVERİN GEVŞEME YANITLARI

Her iki grupta kobaylardan elde edilen izole trakea preparatları, karbakol ( $10^{-6}$  M) ile submaksimal olarak kasıldıktan sonra artan konsantrasyonlarda papaverin ( $10^{-8}$  –  $10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları alındı. Papaverin hem kontrol hem de deney grubunda konsantrasyona bağımlı gevşeme oluşturdu. Gevşeme yanıtları her iki grupta da  $10^{-7}$  M konsantrasyonda başladı. Ovalbümin duyarlı grupta papaverinin ( $10^{-8}$  –  $10^{-4}$  M) oluşturduğu gevşeme yanıtları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.4. Tablo 1).

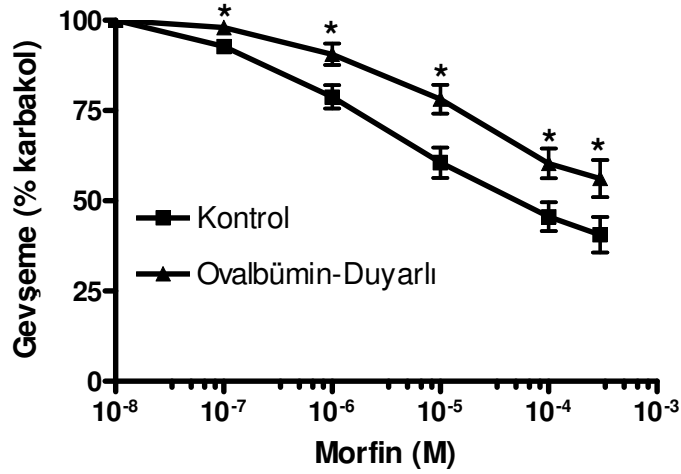


**Şekil 4.4.** Kontrol ve ovalbümin duyarlı deney grubundaki izole kobay trakea preparatlarında papaverin ( $10^{-8}$  –  $10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları (n=10)



#### 4.5. MORFİN GEVŞEME YANITLARI

Her iki grupta kobaylardan elde edilen izole trakea preparatları, karbakol ( $10^{-6}$  M) ile submaksimal olarak kasıldıktan sonra artan konsantrasyonlarda morfin ( $10^{-8}$  –  $3 \times 10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları alındı. Morfin hem kontrol hem de deney grubunda konsantrasyona bağımlı gevşeme oluşturdu. Gevşeme yanıtları her iki grupta da  $10^{-7}$  M konsantrasyonda başladı. Ovalbümin duyarlı grupta morfinin oluşturduğu gevşeme yanıtları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.5. Tablo 1).



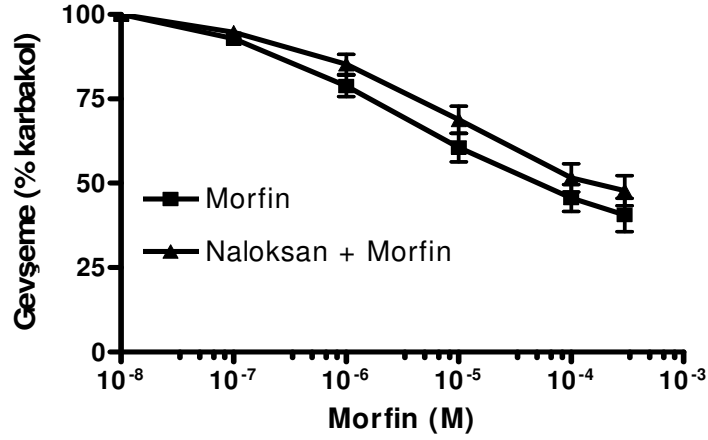
**Şekil 4.5.** Kontrol ve ovalbümin duyarlı deney grubundaki izole kobay trakea preparatlarında morfin ( $10^{-8}$  –  $3 \times 10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları (n=10)

\*, Kontrol grubuna göre  $p < 0.05$

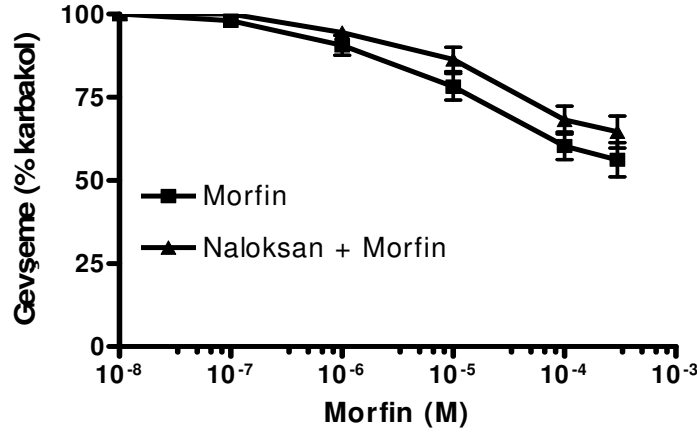
#### 4.6. NALOKSAN VARLIĞINDA MORFİN GEVŞEME YANITLARI

Her iki grupta kobaylardan elde edilen izole trakea preparatları, karbakol ( $10^{-6}$  M) ile submaksimal olarak kasıldıktan sonra nonspesifik opioid reseptör antagonisti naloksan ( $10^{-6}$  M) varlığında artan konsantrasyonlarda morfin ( $10^{-8}$  –  $3 \times 10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları alındı. Naloksan ( $10^{-6}$  M) varlığında her iki grupta da morfinin ( $10^{-8}$  –  $3 \times 10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları değişmedi ( $p > 0.05$ ) (Şekil 4.6. Tablo 1).

A



B

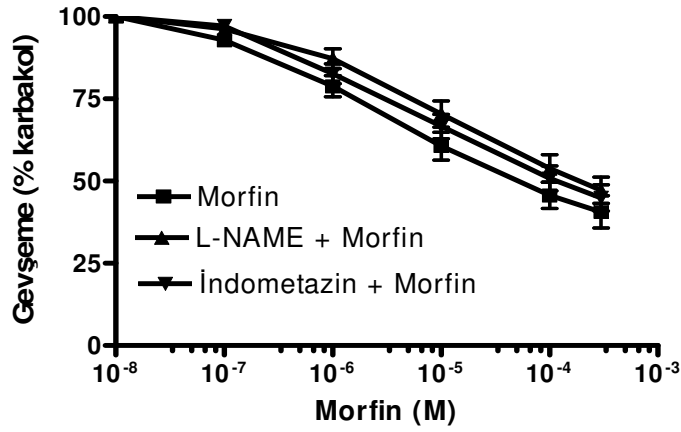


**Şekil 4.6.** Kontrol (A) ve ovalbümin (B) duyarlı deney grubundaki izole kobay trakea preparatlarında naloksan ( $10^{-6}$  M) varlığında morfin ( $10^{-8}$  –  $3 \times 10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları ( $n=10$ )

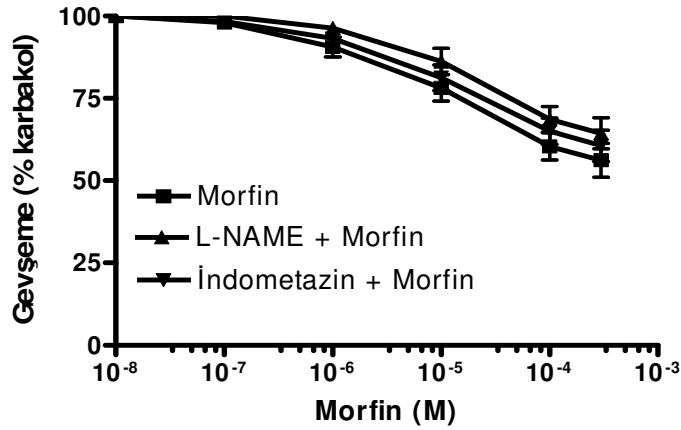
#### 4.7. L-NAME ve İNDOMETAZİN VARLIĞINDA MORFİN GEVŞEME YANITLARI

Her iki grupta koyalardan elde edilen izole trakea preparatları, karbakol ( $10^{-6}$  M) ile submaksimal olarak kasıldıktan sonra nonspesifik nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME ( $3 \times 10^{-5}$  M) ve prostaglandin sentez inhibitörü indometazin ( $10^{-6}$  M) varlığında artan konsantrasyonlarda morfin ( $10^{-8}$  –  $3 \times 10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları alındı. L-NAME ( $3 \times 10^{-5}$  M) ve indometazin ( $10^{-6}$  M) varlığında her iki grupta da morfinin ( $10^{-8}$  –  $3 \times 10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları değişmedi ( $p > 0.05$ ) (Şekil 4.7. Tablo 1).

A



B

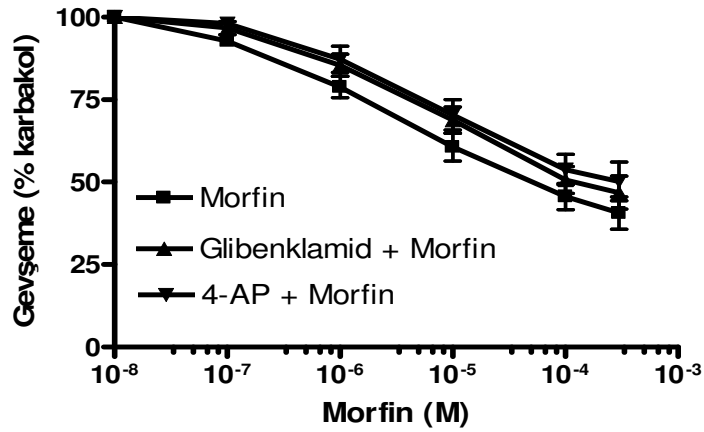


**Şekil 4.7.** Kontrol (A) ve ovalbumin (B) duyarlı deney grubundaki izole koyal trakea preparatlarında L-NAME ( $3 \times 10^{-5}$  M) ve indometazin ( $10^{-6}$  M) varlığında morfin ( $10^{-8}$  –  $3 \times 10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları (n=10)

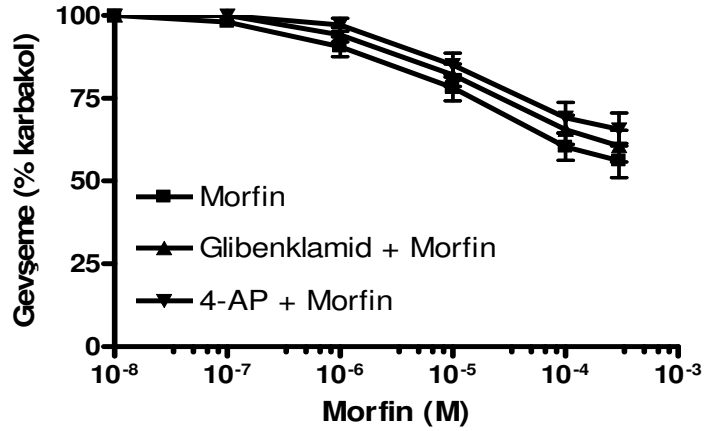
#### 4.8. GLİBENKLAMİD ve 4-AP VARLIĞINDA MORFİN GEVŞEME YANITLARI

Her iki grupta kobaylardan elde edilen izole trakea preparatları, karbakol ( $10^{-6}$  M) ile submaksimal olarak kasıldıktan ATP duyarlı potasyum kanal inhibitörü glibenklamid ( $10^{-4}$  M) ve voltaj bağımlı potasyum kanal blokörü 4-AP ( $10^{-5}$  M) varlığında artan konsantrasyonlarda morfin ( $10^{-8}$  –  $3 \times 10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları alındı. Glibenklamid ( $10^{-4}$  M) ve 4-AP ( $10^{-5}$  M) varlığında her iki grupta da morfinin ( $10^{-8}$  –  $3 \times 10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları değişmedi ( $p > 0.05$ ) (Şekil 4.8. Tablo 1).

**A**



**B**

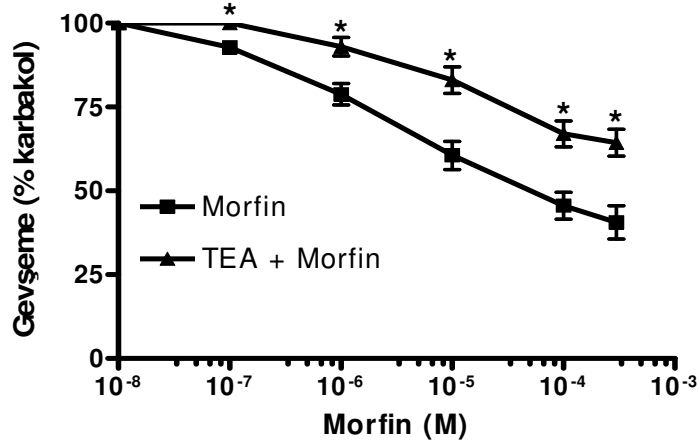


**Şekil 4.8.** Kontrol (A) ve ovalbumin (B) duyarlı deney grubundaki izole kobay trakea preparatlarında glibenklamid ( $10^{-4}$  M) ve 4-AP ( $10^{-5}$  M) varlığında morfin ( $10^{-8}$  –  $3 \times 10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları (n=10).

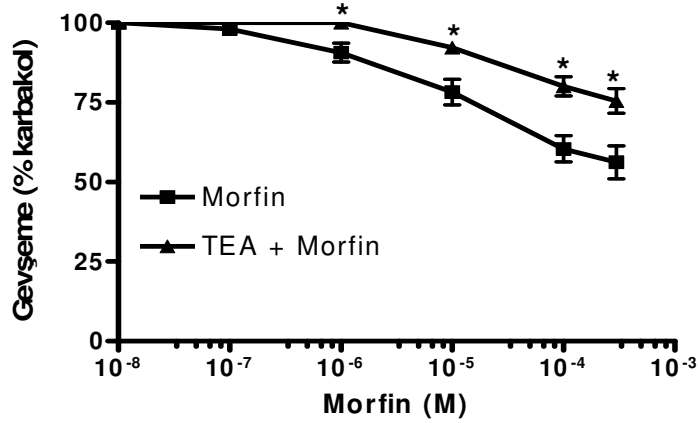
#### 4.9. TEA VARLIĞINDA MORFİN GEVŞEME YANITLARI

Her iki grupta kobaylardan elde edilen izole trakea preparatları, karbakol ( $10^{-6}$  M) ile submaksimal olarak kasıldıktan sonra kalsiyum duyarlı potasyum kanal inhibitörü TEA ( $3 \times 10^{-4}$  M) varlığında artan konsantrasyonlarda morfin ( $10^{-8}$  –  $3 \times 10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları alındı. TEA ( $3 \times 10^{-4}$  M) varlığında her iki grupta da morfinin ( $10^{-8}$  –  $3 \times 10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.9. Tablo 1).

A



B



**Şekil 4.9.** Kontrol (A) ve ovalbumin (B) duyarlı deney grubundaki izole kobay trakea preparatlarında TEA ( $3 \times 10^{-4}$  M) varlığında morfin ( $10^{-8}$  –  $3 \times 10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları (n=10).

\*, Morfinin tek başına yaptığı gevşemeye göre  $p < 0.05$

**Tablo. 1.** Morfinin ( $10^{-8}$  –  $3 \times 10^{-4}$  M) izole kobay trakea preparatlarındna naloksan ( $10^{-6}$  M), L-NAME ( $3 \times 10^{-5}$  M), indometazin ( $10^{-6}$  M), TEA ( $3 \times 10^{-4}$  M), glibenklamid ( $10^{-4}$  M) ve 4-AP ( $10^{-5}$  M) varlığında ve yokluğunda  $E_{max}$  ve  $pD_2$  değerleri

<sup>a</sup>, Kontrol grubuna göre  $p < 0.05$

<sup>b</sup>, Morfinin tek başına oluşturduğu gevşemeye göre  $p < 0.05$

<b>İlaç</b>	<b>Kontrol</b>	<b>Ovalbumin-duyarlı</b>
<b>KCI</b>		
$E_{max}$ (mg)	1080 ± 164	1228 ± 172
<b>Papaverin</b>		
$E_{max}$ (%)	100 ± 0.0	94.6 ± 5.4
$pD_2$	5.80 ± 0.10	5.74 ± 0.08
<b>Morfin</b>		
$E_{max}$ (%)	59.4 ± 4.9	43.8 ± 5.2 <sup>a</sup>
$pD_2$	5.46 ± 0.08	5.30 ± 0.10
<b>Naloksan + Morfin</b>		
$E_{max}$ (%)	52.2 ± 4.4	35.4 ± 4.8
$pD_2$	5.42 ± 0.07	5.24 ± 0.08
<b>L-NAME + Morfin</b>		
$E_{max}$ (%)	52.8 ± 4.0	35.6 ± 4.7
$pD_2$	5.30 ± 0.10	5.22 ± 0.06
<b>İndometazin + Morfin</b>		
$E_{max}$ (%)	55.1 ± 4.0	39.4 ± 4.8
$pD_2$	5.28 ± 0.08	5.36 ± 0.09
<b>Glibenklamid + Morfin</b>		
$E_{max}$ (%)	53.2 ± 5.0	39.4 ± 4.8
$pD_2$	5.26 ± 0.08	5.12 ± 0.09
<b>4-AP + Morfin</b>		
$E_{max}$ (%)	49.8 ± 5.8	34.4 ± 5.0
$pD_2$	5.22 ± 0.09	5.16 ± 0.10
<b>TEA + Morfin</b>		
$E_{max}$ (%)	35.6 ± 4.0 <sup>b</sup>	24.6 ± 3.9 <sup>b</sup>
$pD_2$	5.38 ± 0.07	5.20 ± 0.06

## BÖLÜM V

### TARTIŞMA

Astım; mast hücreleri, eozinofiller ve T-lenfositler başta olmak üzere değişik hücrelerin rol oynadığı havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Duyarlı kişilerde hava yollarındaki bu inflamasyon, nöbetler şeklinde gelen öksürük, nefes darlığı, hırıltılı solunum, göğüste sıkışma hissine neden olmaktadır ve yakınmalar özellikle gece ve sabaha karşı ortaya çıkmaktadır. Hastada var olan bu semptomlar, diffüz hava yolu obstrüksiyonuna bağlıdır. Havayolu obstrüksiyonu değişik derecelerde olup, genellikle reversibldir ve spontan olarak ya da tedavi ile düzelebilir. Ayrıca hava yollarındaki kronik inflamasyon hava yollarının değişik uyarılara karşı duyarlılığının artmasına, bir başka deyimle bronş hiperreaktivitesine neden olmaktadır.

Astımın görülme sıklığı toplumdan topluma değişmekle beraber ülkemizdeki çalışmalarda oranın %2.8 ile %9.8 arasında değiştiği saptanmıştır. Genel olarak sahil ve endüstri bölgeleri, şehirde yaşamak, evde sigara maruziyeti, kişisel ve ailesel atopi öyküsü temel risk faktörleri olarak görünmektedir.

Astımın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte patogeneizde, kişide var olan bir genetik yatkınlığa, çevresel faktörlerin de katkısıyla ortaya çıkan bozulmuş immünoregülasyon, dengesiz nöral kontrol ve/veya uyarılmış nonimmünolojik nonnöral yol ile oluşan kronik inflamasyon rol oynamaktadır.

Astım, obstrüksiyon, mukosilyer klirens bozukluğu, hipoksi veya hiperkarbi gibi riskler nedeniyle postoperatif riskler açısından oldukça önemli bir hastalıktır. Postoperatif komplikasyon oranı %70'lere kadar çıkabilir. Anamnez ve fizik muayene dikkatle yapılmalı, yukarı veya aşağı solunum yolu semptomları varsa cerrahi girişim ertelenmelidir.

Anestezist ilk olarak hastanın hangi astım grubuna ait olduğunu belirlemelidir. Astım belirtileri olmayan asemptomatik hastalar mevcut bir tedavileri ve ciddi hastalık hikâyeleri yoksa sadece yakın gözlenmeye ihtiyaç duyarlar. Asemptomatik olup, tekrarlayan astım atağı hikâyesi olan ve bronkodilatatör kullanan hastalar pulmoner fonksiyonları açısından değerlendirilmelidirler.

Semptomatik olup bronkospazm olan hastalarda, eğer mümkünse, operasyon ertelenmelidir. Eğer acil operasyon söz konusu ise beta agonistlerle sürekli nebulizatör tedavi faydalıdır. Bu tedavi ile spazmında açılma görülmeyen hastalara, i.v terbutalin veya subkutan epinefrin uygulanmalıdır.

Astımlı hastalarda kullanılan intravenöz indüksiyon ajanları; oksibarbitüratlar, tiobarbitüratlar, ketamin ve propofoldür. Tiobarbitüratlar laboratuvar çalışmalarında havayolu konstrüksiyonu yaparlar ve klinik bronkospazmı zayıf ilişkili olabilirler. Bronkospazmın en sık nedeni intübasyonla olan uyarıdır ve bu etkiyi bloke edebilmek için yüksek dozda barbitürat gerekir. Astımlı hastalarda inhalasyon anestezisi, anestezi idamesinde en ideal yöntemdir. Halotan, izofluran ve enfluran havayolu reflekslerine ve bronkokonstrüksiyonu engellemede eşit etkilere sahiptirler. İnhalasyon anestezikleri yoğun bakımda yatan, entübe, ciddi astımı olan hastalarda bronkodilatasyon sağlamak amacıyla kullanılmışlardır.

Bu çalışmada, ovalbumin ile duyarlılaştırılmış kobay trakea düz kasında morfinin oluşturduğu etkiler ve olası etki mekanizmaları araştırılmıştır.

Hayvanlarda astım oluşturmak için kullanılan modellerden birisi de, hayvanların ovalbuminle duyarlı hale getirilmesidir [58]. Kobaylara artan dozlarda ovalbumin intradermal olarak verildikten 60 dakika sonra oluşan kızarıklığın çapı ölçülerek hayvanların duyarlı hale gelip gelmediği araştırıldı.

Kontrol grubunda ovalbumine kızarıklık yanıtı oluşmazken, deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde cevap oluştu. Her iki grupta da salin injeksiyonuna yanıt oluşmadı. Bu sonuçlar, çalışmamızda kullandığımız deney grubundaki kobayların ovalbuminle duyarlı hale getirildiğini ve deneysel astım oluşturulduğunu göstermektedir.

Potasyum klorür reseptör aracısız kasılma yapan ve düz kasların kasılma fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan bir maddedir. Yüksek konsantrasyonda KCl hücreleri depolarize eder. Bu durumda voltaj duyarlı kalsiyum kanalları açılarak hücre dışından hücre içine kalsiyum girişi olur ve düz kas kasılır. Bu kasılma tamamen hücresel mekanizmalarla meydana gelir.

Bu çalışmada 80 mM KCl hem kontrol hem de deney grubundaki trakea düz kaslarında kasılmalar oluşturmuş ve bu kasılmalar arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Bu sonuçlar ovalbumin ile duyarlı hale getirilen deney grubunda hücresel düzeyde bir bozukluğun olmadığını ve düz kasın kasılma fonksiyonunun bozulmadığını göstermektedir.

Papaverin, selektif olmayan bir şekilde sıklık nükleotid fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek hücre içi cAMP düzeyini artırarak ayrıca hücre içine kalsiyum girişini azaltarak düz kaslarda gevşeme oluşturur. Papaverinin oluşturduğu gevşemeler reseptörden bağımsız gevşemelerdir ve düz kasların gevşeme fonksiyonunu test etmek için sıklıkla kullanılır [59].



Araştırmamızda papaverin, hem kontrol hem de deney grubunda gevşemeler oluşturdu. Ovalbümin duyarlı grupta papaverinin oluşturduğu gevşeme yanıtları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı değildi. Papaverin gevşeme yanıtlarının deney grubunda, kontrol grubuna göre değişiklik göstermemesi, ovalbuminle duyarlı hale getirilmiş kobaylarda düz kasın reseptöre bağlı olmayan gevşeme özelliğinin bozulmadığını göstermektedir.

Karbakol, hem muskarinik hem de nikotinik özellik gösteren asetilkolinesteraz enzimine dayanıklı bir ilaçtır. Trakea düz kasında bulunan muskarinik reseptörleri uyarak inozitol trifosfat ve diaçilgliserol üzerinden hücre içi kalsiyum düzeyini artırarak düz kasta kasılma oluşturur.

Araştırmamızda karbakol ( $10^{-6}$  M), hem kontrol hem de deney grubunda kasılmalar oluşturdu. Ovalbümin duyarlı grupta karbakolun oluşturduğu kasılma yanıtları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda karbakol kasılmalarını yalnızca tek konsantrasyonda almamızın nedeni gevşeme yanıtlarını almak için kullandığımız konsantrasyon olmasıdır. Karbakol kasılmalarının deney grubunda, kontrol grubuna göre değişiklik göstermemesi, ovalbuminle duyarlı hale getirilmiş kobaylarda muskarinik reseptör aracılığı ile oluşan yanıtların bozulmadığını düşündürmektedir [60].

Morfin işlenmemiş afyonda en büyük miktarda bulunan analjezik ilaçtır ve opioid agonistlerin prototipidir. Etkisini SSS ve gastrointestinal sistemdeki opioid reseptörleri aracılığıyla gösterirler. Sinir hücrelerinde hiperpolarizasyon yaparak aksiyon potansiyelinin oluşmasını ve presinaptik transmitter salıverilmesini engeller. Morfin medulla spinaliste substantia jelatinoza'nın I. ve II. laminalarında  $\mu$  reseptörleri üzerinde etki gösterir ve medulla spinaliste ağrının algılanmasını sağlayan substance P salıvermesini azaltır. Morfin aynı zamanda ağrılı uyarıyı taşıyan sinir terminallerinden pek çok eksitatör nörotransmitterlerin salıverilmesini önler. Spinal kord düzeyinde ağrı eşliğini yükselterek ve beyinde ağrının algılanmasını değiştirerek analjezi sağlar. Güçlü öfori oluşturur. Solunum sisteminde karbondioksite olan duyarlılığı azaltarak solunumu baskılar. Bu etki morfinin normal dozuyla ortaya çıkar ve doz arttıkça solunum felcine neden olacak kadar güçlenir.

Yüksek doz opioidler havayolu reflekslerini bloke ederler ama direk bronkodilatasyon yapmazlar. Morfin kullanımı, histamin salıcı etkisi nedeniyle tartışmalıdır. Opioidde dayalı anestezi uygulaması, uyanma aşamasında solunum depresyonu açısından problemlere yol açabilir.

Çalışmamızda karbakol ile kastırılmış trakea düz kasında morfin konsantrasyona bağlı gevşemeler oluşturmuştur. Bu gevşemeler ovalbumin duyarlı deney grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşüktü. Morfinin oluşturduğu gevşemeler kendi reseptörleri üzerindeki etkinliğine, epitelyumdan NO ve prostaglandin sentezini artırmaya ve/veya direkt etkisine bağlı olabilir. Deney grubundaki gevşeme azalması da yukarıdaki mekanizmalardan bir veya birkaçının bozulması sonucu ortaya çıkmış olabilir.

Naloksan opioid aşırı dozlarının alınmasıyla gelişen solunum depresyonu ve komanın tedavisinde kullanılır. Reseptörlere bağlı opioid moleküllerini hızla reseptörlerinden ayırır ve böylece morfinin aşırı dozunun olumsuz etkilerini geri çevirebilir. Naloksan intravenöz olarak verildikten 30 saniye sonra eroinin yüksek dozları nedeniyle gelişmiş olan koma ve solunum depresyonu düzelir. Naloksanın yarılanma ömrü 60-100 dakika kadardır.

Araştırmamızda her iki grupta da morfinin oluşturduğu gevşemeler naloksan tarafından değiştirilmemiştir. Bu sonuçlar kobay trakea dokularında morfinin oluşturduğu gevşemelerin kendi reseptörleri üzerinden olmadığını göstermektedir.

NO, yarı esansiyel amino asit olan L-arjininden, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından oluşturulur. Havayollarında, inhibitör nonadrenerjik nonkolinerjik sinirlerde (nNOS), endotelde (eNOS), epitelyum hücrelerinde (eNOS ve nNOS) izoformları bulunmaktadır. İndüklenebilir (iNOS) ise havayolları inflamasyonu sırasında makrofaj gibi hücreler tarafından eksprese edilir [61,62]. Hem insan hem de hayvan çalışmalarında yapısal nitrik oksit sentaz enzimlerinin eksikliğine bağlı olarak havayollarında aşırı reaktivite geliştiği gösterilmiştir. Kobaylarda astım modelinde yapısal NOS enziminden oluşan NO eksikliğine bağlı olarak inhibitör NANK sisteminin aktivitesinin azaldığı ileri sürülmüştür [63,64].

Prostaglandinler, 20 karbonlu bir yağ asiti olan araşidonik asitten siklooksijenaz (COX) enzimi tarafından üretilir. Bugüne kadar tam olarak gösterilen iki COX izoformu vardır (COX-1 ve COX-2). COX-1 yapısal olarak vücutta bulunur, COX-2 ise sıklıkla inflamasyon durumlarında eksprese edilir. Hava yollarında en fazla bulunan COX ürünleri olan PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> inhibitör etkileri ile gevşeme oluştururlar [65].

Araştırmamızda her iki grupta da morfinin oluşturduğu gevşeme yanıtları nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME, ve prostaglandin sentez inhibitörü indometazin varlığında değişmedi. Bu sonuçlar, kobay trakea düz kasında morfinin oluşturduğu gevşemelerin epitelyumdan NO ve prostaglandin sentezini artırmaya bağlı olmadığını düşündürmektedir.

Düz kas hücrelerinde bulunan kalsiyumla, ATP ile ve voltaj farkı ile aktive edilen potasyum kanallarının uyarılmasının düz kaslarda gevşemeye neden olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir [66].

Araştırmamızda izole kobay trakea dokularında morfinin oluşturduğu gevşemeler ATP duyarlı potasyum kanal inhibitörü glibenklamid ve voltaj bağımlı potasyum kanal blokörü 4-AP varlığında değişmezken, kalsiyum duyarlı potasyum kanal blokörü TEA varlığında anlamlı düzeyde azalmıştır. Bu sonuçlar morfinin izole kobay trakea dokularında oluşturduğu gevşemelerde düz kasta bulunan kalsiyum duyarlı potasyum kanallarını aktive etmesinin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca morfinin kobay trakea dokularına oluşturduğu gevşetici etkide düz kas hücrelerinde bulunan voltaj ve ATP ile aktive olan potasyum kanallarının rolü yok gibi görünmektedir. Morfinin oluşturduğu gevşemelerin ovalbumin ile duyarlı hale getirilmiş kobay trakea dokularında kontrol grubuna göre azalması astımda kalsiyum duyarlı potasyum kanallarında bir bozukluk olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, morfin hem kontrol hem de ovalbuminle duyarlılaştırılmış kobay trakea preparatlarında konsantrasyona bağlı gevşemeler oluşturmuş fakat deney grubunda gevşeme yanıtları kontrol grubuna göre azalmış olarak bulunmuştur. Her iki grupta da morfinin gevşetici etkisi opioid reseptör antagonisti naloksan, nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME, prostaglandin sentez inhibitörü indometazin, ATP duyarlı potasyum kanal blokörü glibenklamid ve voltaj bağımlı potasyum kanal blokörü 4-AP varlığında değişmemiş fakat kalsiyum duyarlı potasyum kanal inhibitörü TEA varlığında kısmen azalmıştır. Bu sonuçlar, izole kobay trakea dokusunda morfinin oluşturduğu gevşemenin kendi reseptörlerini uyarmasına, epitelyumdan NO ve prostaglandin sentezini artırmasına ve düz kas hücrelerinde bulunan voltaj ve ATP ile aktive olan potasyum kanallarını uyarmasına bağlı olmadığını göstermektedir. Morfinin gevşetici etkisinde trakea düz kas hücresinde bulunan kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını aktive etmesinin rolü olabilir. Morfinin gevşetici etkisinin tam mekanizmasının araştırılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH: National Heart, Lung and Blood Institute; 2002; 20-36
2. Özkaragöz K., Özkaragöz F., Bronşial Astım, Güzel Sanatlar Matbaası, 2005; 15-45
3. DeLisser HM, Grippi MA., Perioperative respiratory consideration in the surgical patient in Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Ed: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA et al 3. ed. Mv Graw Hill co. 1998; 619-641
4. Owens MW, Milligan SA, Eggerstedt JM. Thoracic Trauma, Surgery, and Perioperative management. Cn: Chest Medicine. Essential of Pulmonary and Critical Care Medicine. Ed: George RB, Light RW, Matthay MA, Matthay RA, Lippincott Williams & Wilkins, 5. baskı, 2005; 564-588
5. Wiener-Kronish JP, Albert RK. Preoperative evaluation. in: Textbook of Respiratory Medicine, ed: Murray JF, Nadel JA, W.B. Saunders Company, Volume one, 2000; 883-894
6. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anesthesiology. Appleton & Lange, Connecticut 1996; 211-244
7. Kin HK, Rook GA, Ryan-Dykes MA, Bishop MJ., Effect of prophylactic bronchodilator treatment on lung resistance after tracheal intubation. Anesthesiology 1994; 81 :43-48
8. Cockcroft W. Donald, Mechanism of airway hyperresponsiveness. Bronchial Asthma, 1991; 37
9. Greenberger PA, Patterson R. The diagnosis of potentially fatal asthma. NER Allergy Proc 1988; 9:147-152
10. Cookson W, Moffatt M. Making sense of asthma genes. N Engl J Med 2004; 351:1794-1796.
11. Lilly CM, Tateno H, Oguma T, Israel E, Sonna LA., Effects of allergen challenge on airway epithelial cell gene expression. Am J Respir Cell Mol Biol 2005; 171:579-586
12. International asthma management project and NHLBI Institute. International Consensus Report on Diagnosis and treatment of Asthma. Eur. Respir. J, 1992; 5:601-641
13. Laitinen LA, Laitinen A., Structural and cellular changes in asthma. Eur. Respir. Rev. 4, 1994; 23, 348-351
14. Marsh D.G. Genetic studies of Ig E responsiveness and asthma. In: From genetic to quality of life. P. Chanez, J. Bousquet, F.B. Michel, P. Godard (eds) 1st

- ed. Hogrefe and Huber Publishers. Seattle, 1996; 9-14
15. Puerineer R.J., Casale T.B.: Functional activity of lower-airway nerves. In Asthma and Rhinitis, W.W. Busse, S.T. Holgate (eds) 1st ed. Blackwell Science Inc. Massachusetts, 1995; 635-651
  16. Roche W.P., Montefort S., Baker J., Holgate ST., Adhesion molecules and bronchial epithelium. *Am Rev Respir Dis*,1993; 148: 579-582
  17. Sorkness R.L., Calhoun W.J., Busse W.W.: Neural control of the airways and cholinergic mechanisms In *Bronchial Asthma*. E.B.Weiss, M.Stein (eds) 3 th ed. Little Brown Comp Boston,1993; 217-229
  18. Corbridge TC, Hall JB: The assessment and management of adults with status asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 151: 1296-1316
  19. Widicombe J. Indroduction Epitheal pathology in asthma. A target for drug therapy. *Eur. Respir. Rev.*7, 1195; 4-23, 346,347
  20. Barnes P.J. Nonadrenergic, non cholinergic nerves and neuropeptides. In *Bronchial Asthma* E.B. Weiss. M.Stein (eds) 3 th ed. Little Bronw Comp Boston 1993; 232-249
  21. Bellanti J.A. Kadlec J.V.: Overview of immune-mediated disease: Structure, function and regulation of the immune response. In *Bronchial Asthma*. E.B. Weiss. M.Stein (eds) 3 th ed. Little Brown Comp. Boston 1993, 50-56
  22. Barnes J.B.: Inflammation. In *Bronchial Asthma* E.B.: Weirs, M.Stein (eds) 3 th ed. Little Brown Comp. Boston 1993, 80-94
  23. Yıldırım N. Bronş Astması. İstanbul: İ.Ü.Basımevi ve Film Merkezi, 1996;15-45
  24. Stoller JK, Wiedemann HP, Chronic obstructive lung diseases: Asthma, emphysema, chronic bronchitis. bronchiectasis and related conditions. In George RB (ed): *Chest Medicine Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine*. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990; 161-203
  25. Gemicioğlu B. Bronş astımı.In: Erk M.ed. *Göğüs Hastalıkları*. 1st.ed. İstanbul. İ.Ü. Yayınları No 4297, 2001; 621-658
  26. Türктаş H, Türктаş İ. *Astma* 1st ed. Ankara: Bozkır Matbaacılık, 1998
  27. Ilgazlı A, Çağlar T: *Solunum Fonksiyon Testleri ve klinik kullanımı*. Nobel matbaacılık, Kocaeli 2004; 20-61
  28. Allen JN, Davis WB: Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1423-1438
  29. Mellon MH, Schatz M, Patterson R. Drug allergy. Lawlor GJ, Fischer TJ (eds): *Manual of allergy and immunology*. Little, Brown and Company, Boston/Toronto

- 1988, 242-83
30. Kulczycki A Jr. Role of immunoglobulin E and immunoglobulin E receptors in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:5-14
  31. Ulusal astım tanı ve tedavi rehberi (Koordinatör Toraks Derneği). *Toraks Dergisi* 2000;1(ek)
  32. Godard P, Chanez P, Demoly P, Bousquet J, Pujol J L, Michel F B . *Asthmologie* 1. Ed, Masson S.A. Paris 1996;25-32
  33. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:617-22
  34. Barnes P.J., Woolcock A J. Difficult asthma. In: Barnes P.J., Grunstein MM, Leff A R., Woolcock A J, eds, *Asthma*. Lippincott Raven Pub. 1st. Ed. Philadelphia, Vol. 2, 1997; 2089-2097
  35. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health. National Health, Lung, and Blood Institute. Publication, 1996; 36-59
  36. DeLisser HM, Grippi MA. Perioperative respiratory consideration in the surgical patient in Fishman's *Pulmonary Diseases and Disorders*. Ed: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA et al 3. ed. Mv Graw Hill co. 1998; 619-641
  37. Owens MW, Milligan SA, Eggerstedt JM. Thoracic Trauma, Surgery, and Perioperative management. Cn: *Chest Medicine. Essential of Pulmonary and Critical Care Medicine*. Ed: George RB, Light RW, Matthay MA, Matthay RA, Lippincott Williams & Wilkins, 5. baskı, 2005; 564-588
  38. Wiener-Kronish JP, Albert RK. Preoperative evaluation. in: *Textbook of Respiratory Medicine*, ed: Murray JF, Nadel JA, W.B. Saunders Company, Volume one, 2000; 883-894
  39. Kroenke K, Lawrence VA, Theroux JF et al. Operative risk in patients with severe obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1992; 152: 967-971
  40. Olson J., *Clinical Pharmacology, Teknik Ofset*, 2000, 85-91
  41. Corbridge TC, Hall JB: The assessment and management of adults with status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 151:1296-1316
  42. Full', D, Smith NT: Anesthetic considerations in asthmatic patients. In Gershwin ME (ed): *Bronchial Asthma*. London, Grune & Stratton, 1986; 525-540
  43. Hudgel DW: Bronchial asthma. In Baum GL, Wolinsky E(eds): *Textbook Of Pulmonary Diseases*, 5th ed. Boston, Little. Brown, 1994; 647-685
  44. Kin HK, Rook GA, Ryan-Dykes MA, Bishop MJ: Effect of prophylactic

- bronchodilator treatment on lung resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology*, 1994; 81:43-48
45. Pizov R, Brown RH, Weiss YS, et al: Wheezing during induction of general anesthesia in patients with and without asthma. *Anesthesiology*, 1995; 82: 1111-1116
  46. Stoller JK, Wiedemann HP, Chronic obstructive lung diseases: Asthma, emphysema, chronic bronchitis, bronchiectasis and related conditions. In George RB (ed): *Chest Medicine Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine*. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone. 1990, 161-203
  47. Lubec, G., Hlaubek, J., Feldl, C., Lubec, B. & Strouhal, E. *Nature*, London, 1993; 362,25
  48. Unna, K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1943; 79, 27-31
  49. Adler, B., Goodman, R. R. & Pasternak, G. W. in *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, eds. Bjorklund, A., H6kfelt, T. & Kuhar, M. J. (Elsevier, New York), Vol. 9, Part 2, 1990; 359-393
  50. Bums, D. L., Hewlett, E. L., Moss, J. & Vaughan, M.J. *Biol. Chem*, 1983; 258,1435-1438
  51. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd Ed, Revised. Washington DC, American Psychiatric Association, 1987; 53-90
  52. Smith DE, Wesson DR, Tusel DJ: Detoxification, chap 4, In *Treating Opiate Dependency*. Center City, Minn, Hazelden Foundation, 1989; 45-59
  53. Martin WR, Jasinski DR, Mansley PA: Naltrexone, an antagonist for the treatment of heroin dependence, Methadone: Rules and regulations, *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28:784-791
  54. Kosten TR, Kleber HD, Morgan C: Role of opioid antagonists in treating intravenous cocaine abuse. *Life Sci* 1989; 44:887-892
  55. Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE, et al: A clinical trial of buprenorphine: Comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43:72-78
  56. Martin WR, Jasinski DR, Mansley PA: Naltrexone, an antagonist for the treatment of heroin dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28:784-791
  57. Tiegno M, Pagnoni B, Calmi A, Rigoli M, Braga PC, Panerai AE. Chlorimipramine compared to pentazocine as a unique treatment in post-operative pain. *Int J Clin Pharmacol Res* 1987;7:141-143
  58. Zhong-Xin W, Daohong Z, Gang C, et al. Airway hyperresponsiveness to cigarette smoke in Ovalbumin-sensitized guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med*

- 2000;161:73–80.
59. Dominique Tallet, Piero Del Soldato, Nicole Oudart, and Jean-Luc Burgaud, NO-steroids: Potent Anti-inflammatory Drugs with Bronchodilating Activity in Vitro. *Bioch. and Biophys. Res. Comm.*, 2001; 290, 125–130
  60. Barnes, P.J., New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 1989; 83,1013-1026
  61. Moncada, S., Palmer, R.M., and Higgs, E.A., Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol.*, 1989; 38,1709-1715. Review
  62. Ricciardolo, F.L., Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax*, 2003; 58,175-182. Review.
  63. Ricciardolo, F.L., Timmers, M.C., Geppetti, P., van Schadewijk, A., Brahim, J.J., Sont, J.K., de Gouw, H.W., Hiemstra, P.S., van Krieken, J.H., and Sterk, P.J., Allergen-induced impairment of bronchoprotective nitric oxide synthesis in asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 2001; 108,198-204
  64. Li, C.G., and Rand, M.J., Evidence that part of the NANC relaxant response of guinea pig trachea to electrical field stimulation is mediated by nitric oxide. *Br. J. Pharmacol.*, 1991; 102,91-94.
  65. Kayaalp O, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2. baskı, Cilt 2, Hacettepe TAŞ, 2005, 1279-1294
  66. Brayden JE: Potassium channels in vascular smooth muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23 (12): 1069-1076