

Nokturnal Astma

Güngör ÇAMSARI*

*Doç.Dr.Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi, İSTANBUL

Astmalı hastaların %80'den fazlasının, geceleri öksürük, nefes darlığı ve wheezing gibi astmatik semptomlarının arttığı iyi bilinmektedir(1). Bu semptomlar, hastaların bir bölümünde yaşam kalitesine etki edecek düzenlilikte göze çarpmaktadır. Nokturnal astma olarak tanımlanan bu durum büyük oranda gece artan havayolu obstrüksiyonunun bir sonucu olup; sağlıklı kişilerde ve pek çok astmatik hastada gözlenen, havayolu çapındaki büyük dalgalanmaları yansıtmaktadır. Bu durum gece boyunca etkin medikasyonun olmamasına bağlanabilirse de, yapılan çalışmalarda medikasyon etkisinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (2). Semptomların büyük bölümü uykuyla ilişkili saatlerde görülüp yaklaşık gece yarısı saat 04.00 de pik yapmaktadır (2). Yapılan çalışmalar, astmada ,stabil durumdaki hastalarda bile belirgin bir sirkadien ritm değişikliğini desteklemektedir.

Nokturnal astma terimi, yalnızca gece görülen astmaya atfedilen hastalığın özel bir formu gibi düşünülmektedir. Fakat hala nokturnal astmanın, astmada ayrı bir antite olup olmadığı veya yalnızca hastalığın daha şiddetli bir görünümünün olup olmadığı tartışılmaktadır (3). Bazı yazarlar nokturnal astmayı daha şiddetli astmanın bir ekspresyonu olarak tanımladıklarından nokturnal astma terimi yerine "nokturnal semptomlu astma" teriminin kullanılması gerektiğini düşünmektedirler (3).

Medikal Literatür gözden geçirildiğinde, ilk kez 1698 yılında Floyer'in kendi astmasını anlatırken tanımladığı bu durum asırlardır bilinmekte ve her yaşta , astmatik pek çok bireyi etkilemektedir (2). Turner-Warwick 7729 astmalı hastayı kapsayan bir çalışmada ,hastaların %39'unda her gece astma semptomları ,%64 ünde haftada üç gece, %74'ünde ise haftada en az bir gece semp-

tom saptamışlardır (4). Başka bir çalışmada, 3129 hastada görülen 1631 dispne epizodunun 1525 i akşam 22.00 ile sabah 07.00 arasında görülmüş olup, gece 04.00 de pik yapmaktaydı (5).

Hem normal, hem de astmatik kişilerin havayolları gece daralmaktadır. Normal kişilerde en iyi solunum fonksiyonları gündüz saat 16.00 da görülürken, en kötü fonksiyonlar sabaha karşı 04.00 de görülmekte ve yaklaşık %8'lik bir düşme gözlenmektedir (6). Astmalı hastalarda da benzeri şekilde, ancak daha düşük solunum fonksiyon düzeyinden başlayarak, gündüz saat 16.00 da en iyi ve gece 04.00 de en düşük solunum fonksiyonları gözlenmekte ve geceleri, gündüz değerlerine nazaran solunum fonksiyonlarında bazı olgularda %50 ye varan ciddi azalmalar görülmektedir (6). Bu varyasyon bu düzeye yaklaştığı zaman potansiyel olarak respiratuar arrest ve mortalite riski artmaktadır (7). Havayolu hiperreaktivitesi, Nokturnal astma grubu olarak değerlendirilen grup (FEV₁ de geceleri %20 den fazla azalma görülen hasta grubu) ile Kontrol grubunda (gece ve gündüz arası FEV₁ değişimi minimal olan astmalı hasta grubunda) karşılaştırıldığında, Kontrol grubunda bile 16.00 ile 04.00 saatleri arasında hiperreaktivite artışı saptanmıştır. Ancak bu artış nokturnal astmalı grupta daha belirgin olarak gözlenmiştir (8).

Uyku nokturnal havayolu daralmasında ana stimülüstür ancak tek neden değildir. Havayolu direncinde artışın, sirkadien bir ritm olarak uykudan bağımsız bir şekilde, gece yarısından sabah 06.00 ya kadar artmakta olduğu saptanmış ve aynı intervalde, uyku esnasında daha belirgin artış olduğu gösterilmiştir (7). Yani uyanıklık esnasında da solunum fonksiyonlarında sirkadien bir ritm söz konusu iken uyku bu durumu dramatik bir şekilde artırmaktadır.

Havayolu Fonksiyonlarında Nokturnal Değişikliklerin Olası Mekanizmaları

Bronş astmalı hastalarda, kronobiyolojik ritimlerle ilişkili olarak pek çok endojen faktör (dolaşımdaki nöro-

Geliş Tarihi: 21.07.1997

Yazışma Adresi: Dr.Güngör ÇAMSARI
Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi,
İSTANBUL

hormonlar, otonom sinir sistemi aktivitesi, sellüler mediatörlerin salınımı, gastroözofageal reflü v.b), veya çevresel faktörler (Allerjene maruziyet, soğuk v.b.) noktural havayolu obstrüksiyonu ve havayolu hiperreaktivitesi artışından sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörlerin rolünü değerlendirmek amacıyla ayrı ayrı incelenmeleri gereklidir.

Nörohümorale değişiklikler: Birçok nörohormonlar sirkadien şekilde değişmekte olup, bu durumun solunum fonksiyonlarının, gece boyu düşmesine katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Bunlardan plazma kortizolünün sirkadien şekilde düzeyinin değiştiği ve pik düzeylerinin gündüz saatlerinde olup, gece sabaha karşı düzeyleri arasında belirgin farklılığın olduğu bilinmektedir (9). Ancak bu değişiklikler hem astmatik, hem de nonastmatik tüm bireylerde görülür ve bu nedenle noktural astma için tek başına sorumlu tutulamaz. Ayrıca gece boyu, fizyolojik dozlarda hidrokortizon infüzyonuyla zirve akım hızı (PEF) değerlerinde noktural azalmanın tümüyle bloke olmadığı da gösterilmiştir (10).

Benzeri diüurnal değişim epinefrin içinde söz konusu olup, pik düzeyleri öğleden sonra görülmekte, sabah erken saatlerde ise plazma düzeyi düşmektedir (9). Noktural astmalı hastalarda fizyolojik dozlarda epinefrin infüzyonu, PEF değerlerindeki gece boyu düşmeyi azaltmakla birlikte engellememektedir (9). Epinefrin düzeyleri hem astmatik, hem de nonastmatiklerde sirkadien değişiklik göstermekle birlikte astmatikler, epinefrine azalmış yanıt nedeniyle de bronkokonstrüksiyona maruz kalabilirler (2). Astmatiklerde, dolaşımdaki lökositler üzerinde beta adrenerjik reseptör yoğunluğunda azalmaya işaret edilmiştir. Bu daha önceki beta agonist tedavinin sonucu olmakla birlikte, tedavi edilmemiş astmatiklerde de azalmış reseptör yoğunluğu bildirilmiştir (11). Epinefrin havayolu düz kasını gevşetmekte ve histamin ve diğer mediatörlerin duyarlı mast hücrelerinden salınımını önlemektedir. Bu nedenle dolaşımdaki epinefrindeki diüurnal değişiklikler hem bronkodilatasyonun azalması hem de mast hücrelerinden spazmojenik mediatörlerin salınımına izin vererek astmayı alevlendirebilmektedir.

Plazma histamin düzeylerinin de sirkadien şekilde değişmekte olup, pik düzeylerinin en fazla bronkokonstrüksiyonun olduğu saatte (gece 04.00'de olduğu) gözlenmiştir. Ancak buradaki plazma düzey değişiklikleri, tabloyu tek başına açıklamak için yeterli görülmemektedir (9).

Plazma siklik adenozinmonofosfatı (CAMP), en yüksek düzeylerinin gündüz 16.00 da, en düşük düzeylerinin ise gece 04.00 de olduğu yüksek amplitüdü bir sirkadien ritm gösterir. Bu durum hem astmatik hem de nonastmatiklerde gözlenir ancak 24 saatlik ortalamalar nonastmatiklerde daha yüksektir. Plazma CAMP düzey-

lerindeki değişiklikler muhtemelen doku adenilsiklazinin epinefrinle ilişkili aktivasyonunu yansıtır (9).

İnflamatuar hücre ve mediatörler: Astmanın inflamasyonla birlikte olduğu ve modüle edildiği bilinmektedir. Başta eozinofiller olmak üzere birçok hücreler inflammatuar süreçte katkıda bulunmaktadır. Martin ve arkadaşları tarafından, astmanın noktural artışında patogenezdaki eozinofillerin rolünü araştırılmış ve gece 04.00 deki Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvılarında eozinofillerin arttığı gösterilmiştir (12). Bu araştırmacılar BAL da eozinofil ve lenfosit sayılarında olduğu gibi, total hücre sayılarının ve nötrofillerin de artmış olduğunu gösterdiler (12). Bu hastalarda dolaşımda eozinofil sayılarında artış yanısıra, eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofil derivated nörotoksin (EDN) gibi eozinofil aktivasyon ürünlerinin de gece artışı tesbit edilmiştir (3).

Eozinofillere ilaveten T lenfositlerde astmalı hastalarda inflamasyon ortamında yaygın şekilde bulunmaktadır (13). Akut ciddi astmalı hastalarda interlökin 2 reseptörlerinin yüksek bulunduğu ve kanda T lenfositlerinin artışı sözkonusudur ki allerjen provakasyonunu takiben T lenfositlerin dolaşımdan akciğerlere göçtükleri görülmektedir (14). Yani astmatik inflamasyonda T lenfositlerle ilişkili eozinofilik inflamasyonun rolü sözkonusudur. Noktural astmalı hastalarda gece 04.00 de BAL lenfositlerindeki yükselme de biyolojik ritmlerin inflammatuar belirtileri etkileyebileceğini ve dolaşımdaki hücreleri değiştirebileceğini düşündürür. Noktural astmada inflamasyonun rolünü gösteren indirekt belirtiler (3):

-Direkt ve indirekt stimuluslara karşı havayolu hiperreaktivitesinde sirkadien değişiklikler,

-Periferik kan inflammatuar hücrelerinin sayı ve aktivasyonundaki değişimler,

-Farklı yollarla havayolu hiperreaktivitesini ve inflamasyonu etkileyen farklı tedavi rejimleriyle her ikisinin de düzeltilmesidir.

İnflamasyonun direkt belirtileri ise: BAL da bulunan hücrelerin sayı ve aktivasyonu ile ilgili çalışmalarından elde edilir. Ancak Noktural astmalı hastalarda BAL hücre sayılarında, noktural astması olmayanlara göre farklılık bulunmadığı bazı çalışmalarda göze çarpmaktadır (15). Postma ve arkadaşları, artmış sirkadien PEF değişikliği olan astmatiklerde inflammatuar hücrelerde spesifik bir değişiklik görülmediğini ve gündüz saat 16.00 ve gece saat 04.00 de eozinofil ve mast hücre aktivasyon parametrelerinde, bu hastaları noktural astması olmayan astmatiklerden ayıracak bir özellik olmadığını sürmektedirler (3). Aynı Araştırmacılar yine PEF değişikliğinin sirkadien şekilde arttığı astmatiklerde, artmış Prostaglandin D₂ (PGD₂) düzeylerinin hem

gündüz, hem de gece boyunca yüksek bulunduğunu saptamışlardır (3). Prostanoidler, histamine eş poteste havayolu konstrüktörleri olup, havayolu hiperreaktivitesi artışında üzerinde durulmaktadır. Nonkontraktil doz PGD₂'nin havayolu cevabını arttırdığı ve daha sonra inhale histamin ve metakoline yanıtın arttığı gösterilmiştir. Prostanoidlerin nokturnal astmalı hasta grubunda artmış düzeyleri, bu şekilde havayolu hiperreaktivitesinde artmış sirkadien dalgalanmaya katkıda bulunabilmektedir.

Nokturnal astmalı hastalarda histoloji üzerine veriler iyi bilinmemektedir. Bu nedenle de allerjen provakasyonundan sonra geç reaksiyonda görüldüğü gibi, BAL ve biyopsi çalışmaları sonuçlarındaki farklılıklar bu konuda da mümkün olabilmektedir.

Otonom sinir sisteminin rolü: Hem kardiyak, hem de bronkomotor parasempatetik tonus uykusu esnasında artar. Nokturnal astmalı hastalarda atropin blokajı, nokturnal havayolu daralmasını büyük oranda azaltır fakat ortadan kaldırmaz (16). Bu şekilde artmış parasempatetik tonus nokturnal astma patogenezinde önemli bir faktördür. Bronşial düz kasın bir başka direkt innervasyonu, non adrenerjik non kolinerjik (NANC) sistem olup, İn hale capsaicinle, NANC sistem stimülasyonunda, NANC bronkodilatör aktivitenin sabah erken saatlerde inhibe olduğu gösterilmiştir (17). Böylece nöral bronkomotor tonus dengesi, gece artmış parasempatetik bronkokonstrüksiyon ve azalmış NANC bronkodilatasyon nedeniyle, bronkokonstrüksiyon lehinde çalışmaktadır.

Akciğer volümleri azalması: Fonksiyonel rezidüel kapasite gece düşmektedir. Bu durum bronşial sistemi pasif olarak daraltır. Böylece nokturnal astmalı hastada gece boyu görülen havayolu daralmasına katkıda bulunabilir (18).

Uyku safhaları, Oksijen desatürasyonu, solunum paternleri: Uykunun REM safhasında atakların daha sık geliştiği öne sürülmekte ise de, bazı çalışmalarda uyku safhaları ile, nokturnal atakların ilişkisi bulunamamıştır (7). Kronik stabil astmatiklerdeki bazı çalışmalar ise oksijen desatürasyon derecesinin REM uykusu esnasında, hipopneik veya apneik solunumla birlikte daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu durum klasik uyku apnesinden farklıdır. Bu oksijen desatürasyonunun, FEV₁'de azalma ile ilişkili olmadığı, ancak uyku öncesi satürasyon düzeyiyle ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (19).

Horlama: Horlama, astmalı hastalarda genel popülasyondan daha yaygındır. Belki bu hastaların aynı zamanda rinitleri de bulunduğundan nazal rezistans artışına yol açması ve böylece inspirasyon esnasında farekste daha negatif bir basınç oluşması nedeniyle olmaktadır. Astmalı ve horlayan bazı hastalarda gece boyu havayolu daralmasının horlamanın direkt sonucu olarak geliştiğini gösteren bulgular vardır (20). Bu hastalarda

devamlı CPAP uygulanması, nokturnal havayolu daralmasını, eşlik eden obstrüktif uyku apnesi olsun veya olmasın azaltacaktır.

Allerjik faktörler: Yatak odasında veya yataktaki akar allerjenlerine karşı oluşan erken veya geç allerjik reaksiyon sonucu nokturnal astma gelişebileceği düşünülebilir. Ancak ne yazık ki en uygun açıklama tarzı olmamaktadır. Yaygın çevresel antijenlerden arındırılmış hastane ortamında da nokturnal astma sıklığı, ayrıca nonallerjik astmada da sık görülmesi bu tür bir allerjik etyolojiyi olası göstermemektedir. Ancak hastaların gün boyu aldıkları antijenler de çok önemli olup, geç astmatik yanıtı yol açabilmektedir. Bu da ciddi nokturnal bronkokonstrüksiyona yol açabilmektedir (21).

Havayolu sekresyonları: Astmatik hastalar kronik bronşitliler gibi prodüktif öksürükten fazla şikayet etmezlerse de sekresyonlar nokturnal astmalı bazı hastalarda önemli rol oynamaktadır. Otopsielerde, astmalı hastalarda havayollarının mukus plaklarla dolu olduğu görülebilir (22). Ayrıca hayvan deneylerinde, uyku esnasında (özellikle REM uykusunda) öksürük refleksinin azaldığı gösterilmiştir. Potansiyel olarak iritabl havayolları ve mukosilier klirensin supresyonu, nokturnal astmada tetikleyici bir rol oynayabilir (7).

Kronik sinüzit ve postnazal akıntı astmatik bireylerde çok sık karşılaşılan problemlerdir. Astmatik semptomların tedavisi yanısıra sinüslerin drenajı veya sinüzit tedavisiyle nokturnal semptomlar belirgin şekilde azalabilir (7).

Astmatiklerde semptomlarda geceleri artışın nedeni olarak sinüs problemleri veya ekstratorasik sekresyonların rolünün mekanizmaları kesin olarak bilinmemektedir. Olasılıklardan biri nazal veya laringeal irritasyon refleksinin bronkokonstrüksiyon yapmasıdır. Bir başka olasılık astmatik hastalarda nazal ve ağızdan solunum arasındaki farklılıktır. Eksersize bağlı bronkokonstrüksiyon nazal solunuma göre ağızdan solunumda daha belirgindir. Bu şekilde eğer nazal konjesyon var ve hasta ağızdan soluyorsa nokturnal semptom artışı olabilir. Bir başka olasılık da sekresyonların aspire edilip direkt veya refleks mekanizmalarla, astmayı alevlendirmesinin söz konusu olmasıdır (23).

Havayolu soğuması: Gerek çevresel ısı, gerekse beden ısısı geceleri azalmaktadır. Geceleri azalan ısı havayollarını etkileyerek bronkoobstrüksiyona neden olabilir. Yapılan bir çalışmada ılık nemli hava solutulmasıyla gece boyu solunum fonksiyonlarında düzelme gözlemlendi fakat nokturnal semptomların tümüyle elimine edilmediği gözlemlenmiştir (24).

Gastroözofageal reflü (GÖR): GÖR astmalı hastalarda sık rastlanan bir durumdur. Nokturnal astma ve GÖR ilişkisi de uzun yıllardır üzerinde durulan bir konu

olmaya devam etmektedir. Yatar pozisyon ve pek çok antiastmatik ilacın alt gastroözofageal sfinkter tonusunu azaltması reflüyü potansiyalize eder. Özofagus PH düşmesi ile vagal yolla refleks bronkokonstrüksiyon oluştuğu düşünülmektedir. Gastrik muhtevanın aspirasyonu da direkt havayolu irritasyonu ve inflamasyonu oluşturan bir başka mekanizmadır (2,7,8).

Astma, reflü ve nokturnal semptomlar pek çok çalışmada araştırılmış, simetidin kullanımıyla reflü ve gece semptomlarında küçük ama anlamlı gerileme gösterilmiştir. Ancak sabah PEF değerlerinde değişiklik olmamıştır (25). Başka bir çalışmada ise özofajitli olgularda asit infüzyonunun, solunum paterninde değişiklik yaptığı gösterilmiştir (26). Tan ve arkadaşları, nokturnal astma ve GÖR lü hastalarda, PH problemleri kullandığında gece boyu artan asit sekresyonu ve nokturnal bronkospazm atakları arasında ilişki bulamadılar (27). Ancak bu çalışmada gastrik muhtevanın aspirasyonu değerlendirilmemiştir ki, bu durum da astmatik hastalarda rol oynayabilecek bir faktör olabilir.

Birçok araştırmacı tarafından, Aspirasyonlu veya aspirasyonsuz GÖR nokturnal astmanın çok önemli bir tetikleyicisi olarak görülmemektedir (7).

Vücut pozisyonunun etkisi: Yemi dört saat boyunca yatakta yatan hastalarda da havayolu tonusunda gündüz ve gece arasında farklılık saptandığından dolayı, vücudun pozisyonunun nokturnal astma oluşumunda direkt olarak rol oynamadığı anlaşılmıştır (2).

Sonuç olarak Astmanın nokturnal eksaserebasyonunun kesin nedeni henüz anlaşılamamıştır ve olasılıkla havayollarını etkileyen pek çok faktörün kombinasyonu söz konusudur. Ancak son çalışmalar kolinerjik ve NANC fonksiyonlarda nokturnal değişimlerin, havayolu inflamasyonunda artışla birlikte, nokturnal havayolu daralmasının patogenezinde majör faktörler olduğunu desteklemektedir (1,7).

Nokturnal astmanın değerlendirilmesi:

Astmada, akciğer fonksiyonlarında sirkadien değişikliği demonstre etmek için uyku esnasında akciğer fonksiyonlarının kompleks ölçümlerinin yapılmasına gerek yoktur. Basit bir PEF metre yeterli olabilmektedir. Hasta yatakta iken, gece herhangi bir zamanda uyandığında yapabilir. Ayrıca sabah uyandığı zaman ve öğleden sonra da yapılarak en iyi değerleri de tesbit edilebilir. Bu şekilde hastanın astmasının seyri anlaşılır ve herhangi bir tedavi girişiminin etkinliği evdeki kayıtlarından izlenir.

Nokturnal astmanın sonuçları

Astmatik ataklar: Astmalı hastaların çoğu gece ve sabah erken saatlerde doktora ve acile başvururlar. Bu durum hastaların kendilerini ve ailelerini etkileyerek, yaşam kalitesinde belirgin bozulmaya yol açar.

Solunumsal arrest: Bu hastalarda solunum arresti ve ölüm nadir olmakla birlikte geceleri, gündüze oranla daha sık görülmektedir. Nokturnal havayolu daralması bu duruma yol açan önemli faktörlerden biridir.

Uyku bozulması: Nokturnal astmatiklerde uyku kalitesi bozulmakta, uyanıklık periyodlarında artış, gece boyunca uyuklama haliyle birlikte derin uykuda (slow wave) azalma görülmektedir. Bu durum gündüzleri yorgunluk, uykuya eğilim, çalışma performansında azalma ve öğrenme güçlüğü gibi şikayetlere ve sosyal sorunlara neden olmaktadır (28).

Nokturnal Astmada Tedavi

Genel Önlemler: Nokturnal astmanın şiddeti bronşial hiperreaktivite ile yakından ilişkilidir. Nokturnal astma nonatopik astmanın da bir özelliği olmakla birlikte, allerjik astmatiklerde, allerjene karşı prevansiyon yöntemlerine dikkat edilmesiyle bronş hiperreaktivitesi dolayısıyla da semptomlar azaltılabilecektir. Hastada anamnezde soruşturulması ve önlem alınması gereken durumlar söz konusu olabilir. Örneğin hastanın evde beslenen kedi-köpek gibi hayvanlarla birlikte uymadığından emin olmak gerekir. Ayrıca gündüz çalıştığı işyeri ortamı koşullarının dikkatle sorgulanması gereklidir.

Astmanın yanısıra bronşit veya bronşektazi gibi sorunları bulunan astmatiklerde gece yatmadan önce (postural drenaj ve perküsyonla) bronşial hijyenin sağlanması, Sinüziti olan hastalarda, yatmadan önce nazal lavaj ve lokal dekonjestan ve kortikosteroidlerin uygulanması yararlı olabilecektir.

Gastroözofageal reflüsü olan hastalarda yastığın yükseltilmesi ve H₂ reseptör blokörlerinin kullanılması önerilir. Rekürren aspirasyon düşünülen hastalarda yatmadan birkaç saat öncesinde yiyecek alımının kesilmesi ve gastrik boşalma hızını artıran ilaçlara gereksinim duyulabilir.

Farmakolojik tedavi: Hastaların bir bölümünde düzenli antiinflamatuvar tedavi etkili olurken, bazı hastalarda gece ilave bronkodilatatör ilaç gereksinimi duyulmaktadır. Bu hastalarda düzenli steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara ilaveten Yavaş salımlı teofillinler veya uzun etkili oral veya inhaler betamimetik ilaçlar kullanılabilir.

Oral yavaş salımlı teofillinler nokturnal astma semptomlarını azaltabilir ve bu tür hastalarda sabah PEF değerlerinde artışa yol açabilirler (29). Hastalar oral teofillin aldıklarında daha iyi uyuduklarını bildirirler ancak objektif olarak EEG ile uyku kayıtlarında aslında teofillinin uykuyu bozduğu, daha fazla uyanıklık ve uyuklama hali ve yavaş dalgalı uykuda ve hızlı göz hareket-

lerinin olduğu REM uykusunda azalma gözlenmiştir (30).

Oral uzun etkili beta agonistler semptomları ve PEF değerlerini düzeltmekte fakat uyku kalitesini pek düzeltmemektedir. Ayrıca hem oral teofillin, hem de oral beta agonistler sistemik yan etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle Uzun etkili inhaler betaagonistlerin kullanımı (sal-meterol, formoterol gibi) son yıllarda nokturnal astma tedavisinde gündeme gelmiş ve etkinlikleri pek çok çalışmada gösterilmiştir (31,32). Bu ilaçlar sürekli bronkodilatasyon yanısıra, inflamatuvar hücrelerden salınan mediatörleri de baskılayabilmektedirler. Ancak son zamanlarda bu ilaçların bronkodilatatör etkilerine olmamakla birlikte, bronkoprotektif etkilerine kortikosteroid kullanımına rağmen, tolerans geliştiği yolunda çalışmalar yayınlanmış olmakla birlikte bu durumun klinik anlamı iyi bilinmemektedir (33,34).

Vagal tonusunun gece arttığı bilinmekte ve nokturnal bronkokonstrüksiyonun gelişiminde uyku ile eş zamanlı olarak otonom sinir sistemindeki sirkadien değişikliklerin rolü düşünülmeyle birlikte, antikolinerjikler yeterli uzunlukta etki süreleri olmadıklarından dolayı yatmadan önce kullanılması yarar sağlamaz. Ancak hasta gece uyanıldığı zaman kullandığında yararlı olabilirler.

Horlama yakınması olan nokturnal astmatiklerde nazal CPAP uygulamasının yararlı olabileceği bildirilmiştir (7,29).

KAYNAKLAR

- Douglas N.J. Nocturnal asthma (editorial). *Thorax* 1994; 49: 528-30.
- Pincus DJ, Beam WR, Martin RJ. Chronobiology and chronotherapy of asthma. *Clinics in Chest Medicine* 1995; 16:4:669-713.
- Postma DS, Oosterhoff Y, van Aalderen MC, Kauffman HF, Wempe JB, Koeter GH. Inflammation in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:5:583-6.
- Turner-Warwick M. Epidemiology of nocturnal asthma. *Am J Med (suppl)* 1988; 85:6-8.
- Dethlefsen U, Reppas R. Ein neues Therapieprinzip bei nachtlischen asthma. *Klin Med* 1985; 80:44-7.
- Hetzel MR, Clark TJH. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 35 :732-8.
- Martin RJ. Nocturnal asthma. *Clinics in Chest Medicine* 1992; 13:3:533-50.
- Martin RJ, Cicutto L, Ballard R. Factors related to the nocturnal worsening of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 :33-8.
- Barnes P, Fitzgerald G, Brown M et al. Nocturnal asthma and changes in circulatory epinephrine, histamine and cortisol. *N Engl J Med* 1980; 303:263-7.
- Souter CA, Costello J, Ijaduola O et al. Nocturnal and morning asthma: Relationship to plasma corticosteroids and response to cortisol infusion. *Thorax* 1979; 30:436-40.
- Brooks S, Mc Gowen K, Bernstein I et al. Relationship between numbers of beta adrenergic receptors in lymphocytes and disease severity in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63:401-6.
- Martin RJ, Cicutto L, Smith H et al. Airway inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:351-7.
- Beasley R, Roche W, Roberts J et al. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:806-17.
- Corrigan C, Kay A. Activated T-lymphocytes in acute and severe asthma : A primary target for both new and conventional asthma therapy. *Immunol Allergy* 1990; 12:209-15.
- Jarjour NN, Calhoun WJ, Schwartz LB, Busse WW. Elevated broncho-alveolar lavage fluid histamine levels in allergic asthmatics are associated with increased airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:83-7.
- Catterall JR, Rhind GB, Whyte KF, Shapiro CM, Douglas NJ. Is nocturnal asthma caused by changes in airway cholinergic activity? *Thorax* 1988; 43:720-4.
- Mac Kay TW, Fitzpatrick MF, Douglas NJ. Non adrenergic non cholinergic nervous system and overnight airway calibre in asthmatic and normal subjects. *Lancet* 1991; 338:1289-92.
- Ballard RD, Irvine CJ, Martin RJ, Pack J, Pandey R, White DP. Influence of sleep on lung volume in asthmatic patients and normal subjects. *J Appl Physiol* 1984; 56:133-7.
- Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PMA. Irregular breathing and hypoxaemia during sleep in chronic stable asthma. *Lancet* 1982; 1:301-4.
- Chan CS, Woolcock A.J, Sullivan CE. Nocturnal asthma: role of snoring in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1502-04.
- Davies RJ, Green M, Schofield N. Recurrent nocturnal asthma after exposure to grain dust. *Am Rev Respir Dis*. 1976; 114:1011-19.
- Hetzel MR, Clark TJH, Branthwaite MA. Asthma: Analysis of sudden deaths and ventilatory arrests in hospital. *Br Med J* 1977; 1:808-11.
- Brugman SM, Larsen GL, Hensen PM. et al. Mechanism of the increase in lower airways responsiveness associated with sinusitis in a rabbit model. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:107.
- Chen WY, Chai W. Airway cooling and nocturnal asthma. *Chest* 1982; 81:675-80.
- Goodall R, Earis J, Cooper D. et al. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux. *Thorax* 1981; 36:116-21.
- Martin ME, Grunstein MM, Larsen GL. The relationship of gastroesophageal reflux to nocturnal wheezing in children with asthma. *Ann Allergy* 1982; 49:318-22.
- Tan WC, Martin RJ, Panday R et al. Effect of spontaneous and simulate gastro-oesophageal reflux on sleeping asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1394-99.
- Fitzpatrick MF, Engleman H, Whyte KF, Deary I, Shapiro CM, Douglas NJ. Morbidity in nocturnal asthma: sleep quality and daytime cognitive performance. *Thorax* 1991; 46:569-73.
- Rhind GB, Connaughton JJ, McFie J, Douglas NJ, Flenley DC. Sustained release cholin teophyllinate in nocturnal asthma. *Br Med J* 1985; 291:1605-07.
- Douglas NJ. Treatment in nocturnal asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993; 48:3: 262-4.
- D'Alonzo R. Efficacy of inhaled salmeterol in the treatment of asthma. *Eur Respir Rev* 1995; 5:27:128-32.
- Dahl R. Comparative studies of inhaled salmeterol with other bronchodilators. *Eur Respir Rev* 1995; 5:27:138-41.
- Kalra S, Swystun WA, Bhagat R, Cockcroft DW. Inhaled corticosteroid do not prevent the development of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest* 1996; 106:953-6.
- Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. An inhaled glucocorticoid does not prevent tolerance to the bronchoprotective effect of a long acting inhaled beta 2 agonist. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1603-07.