

# Astmada Nokturnal Atakların Etyopatogenezi

ETIOPATHOGENESIS OF NOCTURNAL WORSENING IN ASTHMA

Tevfik ÖZLÜ\*, Ertürk ERDİNÇ\*\*

\* Yard.Doç.Dr. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Göğüs Hastalıkları ABD, Öğr.Üyesi, TRABZON

\*\* Prof.Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD, İZMİR

## ÖZET

Astmalıların %80'den fazlası öksürük, wheezing ve solunum sıkıntısı ile karakterize nokturnal ataklar geçirmektedir. Normal olarak akciğer fonksiyonlarında sirkadiyan bir değişim söz konusudur. Astmalı hastalarda ise bu ritmin amplitüdü artmıştır. Nokturnal atakların altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Geceleyin artan duyarlılığın nedenleri olarak birçok faktör suçlanmaktadır. Uyku, supin postür, havayollarının soğuması, epinefrin, kortizol ve histamin serum düzeylerindeki değişimler, NANK (Non adrenerejik non-kolinerjik) sistem inhibisyonu gibi fizyolojik bazı değişkenler ile GÖR (Gastroösefajial reflü), sinüzit ve sleep apne gibi koincidental patolojilerin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Nokturnal astmada tüm bu faktörlerle ilişkili ortak mekanizmanın havayolları inflamasyonuna bağlı bronşial aşırı cevaplılık olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Astma, Sirkadiyan ritim, Nokturnal atak

Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16:27-33

## SUMMARY

Over 80% of people with asthma experience nocturnal attack characterised by cough, wheeze and breathlessness at night. There is a normal circadian variation in pulmonary functions. Asthmatic patients show much greater amplitude in this rhythm. The underlying mechanisms are not yet fully clear but several causative factors for this increased responsiveness at night have been mentioned. Some physiologic variables including sleep, supine posture, airway cooling, changes in epinephrine, cortisol and histamine levels, inhibition of NANC system and coincidental pathologies as well as GOR, sinusitis and sleep apnea are suggested as responsible factors. It has been believed that the common mechanism for these factors is bronchial hyperresponsiveness due to airway inflammation.

**Key Words:** Asthma, Circadian rhythm, Nocturnal worsening

"Geceyi çok kötü geçirdim". Hastalarından bu tür yakınmaları duymayan hekim yok gibidir. Bu subjektif yakınmalar objektif ölçümlerle desteklenmektedir. Operasyon sonrası ölümler en sık saat 01<sup>00</sup>'de, miyokard infarktüsü ve diabetik ketoasidoz ise sıklıkla 04<sup>00</sup>'de görülmektedir. Bronş astmalı hastalarda ise gecenin etkisi çok daha belirgindir. Turner-Warwick (1) 8000 astmatik hastayı kapsayan raporunda hastaların %74'ünün haftada en az bir gece, %64'ünün üç ve %39'unun ise her gece kötüleşmeden yakındıklarını bildirmiştir. Bir aylık süre dikkate alındığında bu oran %94'e çıkmaktadır. Astmaya bağlı dispne atakları gündüze nazaran geceleri 40 kat daha sık görülmektedir (2). Bir çalışmada 3129 hastadaki 1631 dispne

epizotununun 1525'inin saat 22<sup>00</sup> ile 07<sup>00</sup> arasında ve en sıklıkla da 04<sup>00</sup> civarında ortaya çıktığı bildirilmiştir (3). Bu bulgularla uyumlu bir başka gözlem de astmalı hastaların acil servislere ve pratisyen hekimlere başvuru sıklığının geceleri daha fazla olmasıdır (4).

Bronş astmasına bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu gece olmaktadır. Astmaya bağlı ölümlerin %70'inin uyku saatlerinde olduğu bildirilmiştir (5). İngiltere'de Brompton Hastanesi'nde astma nedeniyle ölen 9 hastanın 8'inde solunumsal arrest gece yarısı ile sabah 06 arasında ortaya çıkmıştır (6).

Nokturnal atakların önemi sadece ölüme yol açmasından kaynaklanmaz. Ataklar nedeniyle hastalarda uyku kalitesi bozulmakta ve buna bağlı olarak gündüz iş gücü kayıpları gözlenmektedir.

Astmalılarda gece ortaya çıkan dispne ataklarının etyopatogeneziyle ilgili bilgiler ve bu konuda öne sürülen farklı görüşler bu yazıda tartışılacaktır.

**Geliş Tarihi:** 01.02.1995

**Yazışma Adresi:** Tevfik ÖZLÜ  
P.K.182, TRABZON

Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16

27

## TANIMLAR

Organizmada birçok organ veya sistemlerin fonksiyonunda 24 saatlik periyotlarla ortaya çıkan ritmik değişimler söz konusudur ki buna sirkadiyan ritim denilmektedir. Bu ritmin en yüksek noktasına akrofaz, en düşük noktasına ise batifaz denir. Eğer akrofaz gündüz görülürse ritim diurnal, aksine gece görülürse noktural olarak adlandırılır. Akciğer fonksiyonlarında sabaha doğru saat 04<sup>00</sup> dolaylarında izlenen en düşük düzeye morning dip denilmektedir.

Noktural astma ise, klinik olarak geceleyin bilhassa sabaha doğru ortaya çıkan öksürük, dispne ve wheezing ile karakterize bir atak olarak tanımlanır. Fonksiyonel olarak geceleyin PEFR (Peak expiratory flow rates) ya da FEV<sub>1</sub> (Forced expiratory volume during the first second) de ortaya çıkan en az %20'lik bir azalmadır.

Noktural ataklar yüzyıllardan beri bilinmektedir. Ancak bunların astmadaki önemi ilk kez 1882'de Salter tarafından vurgulanmıştır. Noktural astma ile ilgili çalışmalar ise Salter'den 100 yıl sonra dikkati çekmiştir.

## AKCİĞER FONKSİYONUNDA SİRKADİYAN DEĞİŞİKLİKLER

Noktural dispne atakları klinik olarak astmalılarda görülmekle birlikte, akciğer fonksiyonlarında noktural kötüleşme normal bireylerde de gözlenmektedir. Akciğer fonksiyonlarının saat 16<sup>00</sup> civarında en iyi; 04<sup>00</sup> dolaylarında ise en düşük olduğu bildirilmektedir (8-10). Ancak bu değişimin amplitüdü PEFR ve FEV<sub>1</sub>'e bakıldığında normalde %8'den azdır ve hiçbir zaman %20'ye ulaşmaz. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmakla beraber klinik olarak önemsizdir. Oysa astmalılarda değişimin amplitüdü %50'nin üzerine çıkabilmektedir. Bir çalışmada, ayaktan tedavi gören stabil 40 astmalının 30'unda PEFR'de %20'den fazla düşme izlenmiştir (11). PEFR'de %20'den fazla diurnal değişim astma tanısı için iyi bir kriter olarak kullanılmaktadır.

Görüldüğü gibi akciğer fonksiyonlarında izlenen sirkadiyan değişiklikler normal bireyler ve astmalılarda aynıdır. Ancak değişimin amplitüdü astmalılarda artmaktadır. Bu bağlamda, noktural astmanın aslında fizyolojik bir sirkadiyan ritmin abartılı hali olduğu söylenebilir. KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı) olgunlarında da noktural kötüleşme bildirilmiştir. Ancak KOAH'da FEV<sub>1</sub> ve PEFR'deki düşük %20'yi geçmez. Astmalı popülasyonda da diurnal değişimin amplitüdü önemlidir. Geniş amplitüdü ritim "unstable asthma"nın habercisidir ve solunum arresti için bir uyarıcıdır.

## NOKTURAL ASTMANIN ETYOPATOGENEZİ

Astmalı hastalarda geceleri semptomların ağırlaşmasına ve havayolu obstrüksiyonunda artışa neden olan birçok faktörden söz edilmektedir. Uyku, supin, postür,

vücut ısısının azalması, kan kortizol ve epinefrin düzeyindeki düşme, kolinerjik sistemin hakim olması, mukosilier klirensin azalması, histamin serum düzeyindeki artış, NANK (Non adrenerjik non kolinerjik) sistemde inhibisyon gibi gece görülen fizyolojik değişkenler ile gastro özefajial reflü (GÖR), sinüzit, uyku-apne gibi astmalılarda sık görülen diğer patolojilerin noktural kötüleşmeye katkıda bulunması mümkündür. Gerek fizyolojik değişkenlerin, gerekse koinsidens patolojilerin normal bireylerde de söz konusu olduğu fakat astmalılar dışında bunların etkisinin subklinik kaldığı unutulmamalıdır. Öyleyse, astmalılarda ya daha farklı nedenler mevcuttur veya bunların etkisini nötralize eden mekanizmalarda bir bozukluk vardır. Şimdi noktural ataklar ile ilişkili çeşitli faktörleri ve bunların etyopatogenezdeki rollerini tartışacağız.

## Uyku ve Astma

Uyku ve astma arasındaki ilişki tek yönlü değildir. Bir taraftan uyku ve uyku ile ilişkili değişkenlerin noktural astmaya neden olduğu öne sürülmüş, diğer taraftan astma ve tedavisine bağlı olarak uyku bozukluğu tanımlanmıştır. Ayrıca uyku-apne sendromunun astma ile birlikteliği rapor edilmiştir.

Solunumla uyku arasındaki etkileşim açıkça bilinmektedir. REM (Rapid eye movement) uykusu sırasında normal insan ve hayvanlarda düzensiz solunum ve kısa süreli apneler ile havayolu tonusunda dalgalanmalar olmaktadır. Uyku sırasında FRK (Fonksiyonel rezidüel kapasite) azalmakta, bu da pasif olarak bronş ağacını daraltmaktadır. FRK'deki azalmanın astmalılarda bronkokonstrüksiyonla sonlanabildiği ve bunun uyandıktan sonra da devam ettiği gösterilmiştir (12). Cateral ve ark. (13) ise uyku sırasında apne epizotlarının astmalılarda daha sık olduğunu rapor etmişlerdir.

Uykunun noktural astma üzerine olası etkisini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Deneysel olarak oluşturulan uyku bozukluğunun PEFR'de noktural azalmaya yol açmadığı gösterilmiştir (14). Yine bir çalışmada alt sonulunum yolu direncinde uykudan bağımsız bir sirkadiyan ritim gözlenmiştir (15). Gece yarısından sabah 06'ya kadar uyanık ve supin postürde tutulan kişilerde havayolu direncinin arttığı, ancak aynı süre içinde kişi uyursa bu artışın daha fazla olduğu saptanmıştır. Diğer bir çalışmada, EEG kontrolü ile uyanık tutulan hastalarda PEFR'deki noktural düşmede yarıya yakın düzelleme saptanmış, ancak tamamen önlenememiştir. Buna göre noktural astmalı hastalar uyanık tutulurlarsa ataklar daha hafif olmaktadır (16). Son iki çalışma noktural astmada uykunun temel değil yardımcı bir rol oynadığını göstermektedir. Uykunun noktural astmadaki bu kısmi rolü vardiye usulü çalışanlarda gösterilmiştir. Bu kişiler gece çalışıp gündüz uyuduklarında PEFR'deki kötüleşmenin geceye doğru, yani uykunun sonlarına doğru olduğu gözlenmiştir (17).

## Nokturnal atakların uyku evreleri ile ilişkisi var mıdır?

Ravenscroft ve Hartmann REM uykusu sırasında atakların daha sık olduğunu öne sürdüler (18). Ancak buna karşın Montplaisir ve ark. uyku etkinliğinin bozulmasına rağmen astmalılarda uyku evrelerinin süreleri ve apnelerin normallerle aynı olduğunu rapor ettiler (19). Ayrıca ataklar REM ve nonREM uykuda farklı bulunmadı. Morgan ve ark. da astmalıların uyku sürelerinde REM ve nonREM arasında bir fark saptayamadılar (29). Martin ve ark., sirkadiyan PEFR değişimleri ile uyku kalitesi ve uyku evreleri arasında ilişki olmadığını; nokturnal atakları olan ve olmayanların uykuya geçiş, uyku süresi uyku etkinliği ve uyku evreleri açısından farklı olmadığını rapor ettiler (21). Kales ve ark. erişkin ve çocuklarda uyku evreleri ile astma atakları arasında bir ilişkinin olmadığını bildirdiler (22,23). Tüm bu çalışmalar nokturnal astma ile uyku evreleri arasında önemli bir ilişkinin olmadığını düşündürmektedir.

## Nokturnal Desatürasyon

Montplaisir ve ark.nın çalışmasında (19) astmalılarda nokturnal oksijen desatürasyonlarında artma gösterilmiştir. Bu artış astma tedavi edilip stabil hale getirilince normallerle aynı düzeye inmektedir. Gerçekten uyku esnasında oksijen desatürasyonlarındaki artış normallerde de gözlenmektedir (24). Smith ve Hudgel (25) astmatik çocuklarda nokturnal ataklar bulunmasa bile önemli ölçüde nokturnal oksijen desatürasyonlarının varlığını gösterdiler. Astmalılarda izlenen bu hafif derecedeki oksijen desatürasyonlarının bronş reaktivitesinde artışa yol açabileceği öne sürülmüştür (26). Astmalılarda izlenen bu hipoksemiler havayolu obstrüksiyonunun şiddetine bağlanırsa da bu ilişkinin tam ve açık olmadığı rapor edilmiştir (27). Örneğin histamin inhalasyonu bronkokonstrüksiyon oluştururken oksijen satürasyonunda önemli bir değişiklik yapmamaktadır (28).

## Supin Postür

Nokturnal astma etyolojisinde supin postürün etkili olduğu öne sürülmüşse de (29,30) astmatiklerdeki PEFR kayıtları hastaların gün boyu uyanık ve aktif olmalarıyla uyanık ve supin postürde kalmaları arasında bir değişikliğin olmadığını göstermiştir (17).

## Vücut Isısındaki Değişme

Uyku sırasında vücut ısısı 1°C düşebilir. Gündüz yapılan çalışmalarda ısıda 0.7°C düşmenin bronkokonstrüksiyon yaptığı gösterilmiştir (31). Gece yapılan bir çalışmada ise sıcak nekli ortamın PEFR'deki azalmayı düzelttiği rapor edilmiştir (32). Nokturnal atakların etyolojisinde ısının etkisinin ne kadar önemli olduğu halen açık değildir.

## Sinüzit

Uyku sırasında sinüzitli hastalarda alt solunum yoluna olan aspirasyonların nokturnal ataklara yol açabileceği bildirilmiştir (31). Astmalılarda sinüzit %50-70 sıklıkla görülmektedir. Hastalar ve normal kişilerin hemen tümü uyku süresince farenjal sekresyonları aspire etmektedir. Ancak bunun nokturnal astma patogenezindeki rolü kesin olarak bilinmemektedir. Sinüzitin tedavisi astımın kontrolüne yardımcı olmaktadır. Sinüzitin aspirasyon dışında postnazal akıntı yoluyla larenks ve nazofarenkste irritasyon yaparak öksürük oluşturması da olasıdır.

## Gastro-Özefajial Reflü (GÖR)

Astmalılarda %30-60 sıklıkla GÖR'e rastlanmaktadır. Bizim bir çalışmamızda %56.6 sıklıkla bulunmuştur (33). GÖR'ün nokturnal astmada etkisinin önemsiz olduğunu bildiren birkaç rapora (34,35) karşın birçok çalışmada GÖR ile nokturnal ataklar arasında önemli bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Mide asidinin özefagusa reflüsünün bronş hiperaktivitesine neden olduğu rapor edilmiştir (36-40). Aksine, bronş astması da öksürük veya artmış solunum işi yoluyla reflüye neden olabilir (41,42). Olası mekanizmalardan birisi: Özefagusa reflü olan asidin inflamasyonlu mukozadaki reseptörleri etkileyerek vagal refleks yoluyla bronş reaktivitesini arttırmasıdır ki özefagus distaline asit infüzyonuyla yapılan çalışmalarda bu doğrulanmıştır (41-45). Diğer ise, reflü olan asidin mikroaspirasyonudur. Kedilerde trakea içine verilen küçük miktarlardaki asid infüzyonu havayolu direncinde vagal refleks aracılığıyla artışa yol açmaktadır (46). GÖR ile hiatal herninin çeşitli akciğer hastalarında sık görülmesi böyle bir ilişkiyi desteklemektedir. Yine GÖR'ün tedavisi sonrası çoğu hastada nokturnal astma yakınmalarında düzelme olmaktadır, ancak fonksiyonel düzelme bu kadar açık değildir (47-50).

## Uyku-Apne ve Nokturnal Astma

Uyku esnasında apne epizotlarının astmalılarda daha sık görüldüğü yukarıda geçmişti. Horlamanın da astmalılarda daha sık olduğu Fitzpatrick ve ark.nca bildirilmiştir (51). Horlamanın doğrudan nokturnal atakları başlatabileceği öne sürülmüştür. Horlama ile astmalılarda sık görülen rinit ve sinüzite bağlı üst havayolu obstrüksiyonu ve kronik iritan olarak rol oynayabilir. Glottis girişinde ve laterjial alandaki nöral reseptörlerin irritasyonu refleks bronkokonstrüksiyon oluşturabilir. Uyku-apne ile birlikte olan astmalılarda CPAP (Continue positive airway pressure) tedavisinin nokturnal atakları düzelttiği bildirilmiştir (52,53).

## Serum Kortizon Düzeyi Değişimleri

Geceleyin serum kortizon düzeyindeki azalmanın nokturnal atakların etyolojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (54). Ancak Souter ve ark. geceboyu fizyolojik dozlarda yaptıkları hidrokortizol infüzyonunun nokturnal PEFR azalmasını düzeltmediğini bildirmişlerdir (55). Beam ve ark. ise daha yüksek dozlarda yapılan gece hidrokortizol infüzyonlarına hastaların bazısında cevap alındığını rapor ettiler (56). Bu sonuçlar nokturnal astma etyolojisinde kortizon serum düzeyinin rolünün çok açık olmadığını düşündürmektedir.

## Otonomik Sinir Sisteminde Uykuya Bağlı Değişiklikler

Parasempatik tonüsün uykuda artmasının nokturnal atakların nedeni olabileceği ve atropinik blokajın nokturnal havayolu daralmasını tamamen olmasa da önlediği bildirilmektedir (57-60).

Katakolaminlerin serum düzeyi gece azalmaktadır. Serum katekolamin düzeyleri ile PEFR değerleri arasında kolrelasyonun varlığı gösterilmiştir (61). Katakolaminlerin azalmasının mast hücrelerinden histamin salınımına yol açıp nokturnal atakları başlattığı söylenmiş ve epinefrin infüzyonları ile oral terbutalin alınımının histamin salınımindaki gece artışı önlediği gösterilmiştir (62). Ancak Fitzpatrick ve ark. nokturnal astmalı hastalarda gece PEFR azalmasına rağmen histaminin serum düzeyinin artmadığını rapor etmişlerdir (63). Yine terfenadin ile yapılan yeni bir çalışmada ılımlı nokturnal bronkodilatasyon elde edilmekle birlikte PEFR'deki diurnal değişimin devam ettiği gözlenmiştir (64). Bu da H<sub>1</sub> aracılıklı etkilerin patogenezdaki rolünün önemsiz olduğunu gösterir.

Bronşial tonüs üzerine etkili diğer bir innervasyon NANK sistemidir. Capsaicin ile yapılan NANK stimülasyonunda NANK'a bağlı bronkodilatör aktivitenin sabaha doğru inhibe olduğu görülmüştür (65). Ancak bunun etyopatogenezdaki rolü tam bilinmemektedir.

Otonomik sistemle ilgili nokturnal değişimlerin bronşial tonüsü değiştirmeleri yanında havayolu inflamasyonuna yol açarak dolaylı yoldan da nokturnal ataklara neden olabileceği öne sürülmüştür. Bu konu aşağıda tartışılacaktır.

## Bronkodilatör İlaçların Etki Süresi

Astmalı hastaların gündüz kullandıkları bronkodilatör ilaçları uyku süresince alamadıkları; geceleyi bu ilaçların serum konsantrasyonlarının etkin düzeyin altına düştüğü ve buna bağlı olarak nokturnal kötüleşmenin görüldüğü iddia edilmesine karşılık bu etkinin önemli olmadığı bildirilmiş, düşük serum teofilin konsantrasyonunda bile bronkodilatör etkinin devam ettiği gösterilmiştir (66,67).

## Mukosilyer Klirens

Uykuda mukosilyer klirens azalmaktadır. Ancak bunun nokturnal astma patogenezdaki rolü belirsizdir.

## Geç Astmatik Yanıt (GAY)

Gündüz maruz kalınan allerjenlere karşı oluşmuş bronş hiperreaktivitesinin gece bronkokonstrüksiyonla sonlandığı gösterilmiştir; oluşan bu GAY izleyen gecelerde de tekrarlamaktadır (68,69). Yine gündüz allerjenlerden kaçınmanın bronş reaktivitesini ve nokturnal atakların şiddetini azalttığı bildirilmiştir (70). Yetişkin astmalıların %40-50'sinde bir allerjen challenge sonrası GAY ortaya çıkmaktadır. Allerjenlere maruziyet gece de olmaktadır. Bazı allerjenler atmosferde en yüksek konsantrasyonlara geceleyin ulaşmaktadır (71). Muhiuddin ve ark. GAY'daki sirkadiyan değişiklikleri araştırdılar. Gece yapılan allerjen challenge sonrası daha sık ve şiddetli artışının geceki allerjen maruziyetinden sonra daha fazla ve daha uzun olduğunu gösterdiler (72). Bu durum gece maruz kalınan allerjenlerin de nokturnal ataklardan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Ancak gece yatak odasıyla ilişkili allerjenlerin nokturnal astmada önemli olmadığı rapor edilmiştir (17). Reinberg ve ark. allerjenleri ekarte eden filtrasyon sistemli özel çember ile yaptıkları çalışmada atopik astmalılarda sirkadiyan değişimin devam ettiğini rapor ettiler (73). Ayrıca nokturnal atakların sadece atopik astmalılarda değil nonatopik astmalılarda da görülmesi bu hipotezin aleyhinedir.

## Bronş Hiperreaktivitesi ve Havayolu İnflamasyonu

Astmalılarda akciğer fonksiyonunda izlenen abartılı sirkadiyan ritmin nedeninin bronş hiperreaktivitesi olduğu bildirilmiştir (74). Ryar ve ark. histamin duyarlılığı ile PEFR'deki nokturnal azalma arasında direkt ilişkinin varlığını göstermişlerdir (9). Astmalılarda histamine, asetilkoline ve allerjen challenge karşı bronş reaktivitesinin sabahın erken saatlerinde arttığı saptanmıştır. Artmış reaktivite ya endojen kronobiyolojik ritme veya eksojen allerjenlere bağlı olabilir. Mantin ve ark. tuzlu su inhalasyonu sonrası 20 astmalıdan sekizinde nokturnal FEV<sub>1</sub>'de belirgin düşme rapor ettiler (21). Ozon maruziyeti, viral infeksiyon ve allerjen maruziyetinin bronş hiperreaktivitesine yol açtığı gösterilmiştir. Bu faktörlerin doğrudan düz kas kontraksiyonundan çok inflamatuvar süreç üzerinden hiperreaktiviteye neden olduğu düşünülmektedir. Nitekim Oosterhoff ve ark. havayolu reaktivitesini propranolol ve AMP gibi indirekt stimülasyonla ölçtüklerinde reaktivitedeki sirkadiyan değişimin PEFR'deki değişimle uyumlu olduğunu buldular (75). Oyka metakolinle yapılan ölçümde bu ilişki saptanmadı. Bu sonuç nokturnal PEFR azalmasında inflamatuvar sürecin rolünü desteklemektedir. Yine nokturnal havayolu daralması olan allerjik astmalı çocuklarda geceleyin idrardaki N-methylhistamin düzeyleri artmış bulunmuştur (76). Bu durum mast hücrelerinin histamin salınımını arttırdığını gösterir ki Oosterhoff ve ark.nın mast hücreleri üzerinden bronş reaktivitesi artışının mast hücreleri üzerinden bronş reaktivitesi artışının nokturnal astmadaki rolü tezleriyle uyumludur.

Havayolu inflamasyonunun nokturnal astma patogeneziindeki rolü BAL (Bronkoalveoler lavaj) çalışmalarıyla desteklenmiştir. Martin ve ark. gece 04<sup>00</sup>'de yaptıkları BAL'da gündüz 16<sup>00</sup>'dakine göre total beya hücre sayısı, nötrofil ve eozinofil sayısını artmış buldular (77). Mackay ve ark. isel total beyaz hücre sayısında ve nötrofil sayısında fark bulamadılar. Ancak eozinofil ve lenfosit sayıları gece yapılan BAL'da artmıştı. Ek olarak eozinofilik katyonik proteinin BAL sıvısındaki düzeyinin gece arttığını rapor ettiler (78). Jarjour ve ark. ise lavajdaki hücre sayılarında gece arttığını gözlediler (79). Oksijen radikalleri doku hasarına, düz kas kontraksiyonuna, artmış vasküler permeabiliteye, mediatör salınımına ve bronkokonstrüksiyona yol açabilir ki bunların hepsi astmatik atakların patogeneziinde rol oynar. Nitekim astmalılarda bronş hiperreaktivitesinin nötrofillerdeki süperoksit üretimiyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (80). Bu mekanizma nokturnal atakların patogeneziyle ilişkili olabilir. Oksijen radikallerinin gece artması kortizol ve katekolaminlerin serumda azalmasına bağlı olabilir. Çünkü bu hormonlar inflamatuvar hücrelerin oksidatif metabolizmasını suprese etmektedir (81,82). Hatta astma tedavisinde kullanılan teofilin ve beta agonistlerin süperoksit üretimini baskıladığı bildirilmiştir (83).

Tüm bu bulgular astma etyolojisinde havayolu inflamasyonunun rol oynadığını göstermektedir. Bu inflamasyon artmış bronş reaktivitesiyle de ilişkilidir (84). Ancak daha az sayıda olsa da farklı bulgular vardır. Thien ve ark. mevsimsel astma ve saman nezlesinde antiinflamatuvar etkili balık yağını diyetle vererek yaptıkları araştırmada PEFR'deki diurnal değişimin ve nokturnal yakınmaların bundan etkilenmediğini gözlediler (85). Yine inhale kortikosteroidler ve kortizol infüzyonuyla yapılan antiinflamatuvar tedaviye ancak sınırlı yanıt alınmaktadır.

## SONUÇ

Bu yazıda tartışılan nokturnal astma ataklarının etyopatogeneziyle ilişkili değişik verilerden şu sonuçlara varabiliriz: 1) Astmalı hastalarda nokturnal ataklara yol açan birçok etyolojik faktör söz konusudur. 2) Sözü edilen endojen veya eksojen faktörlerden hiçbiri nokturnal atakları yeterince açıklayamaz; ancak bunların kısmen de olsa etkili oldukları yadsınamaz.

## KAYNAKLAR

1. Turner-Warwick M. Epidemiology of nocturnal asthma. *Am J Med* 1988;85:6-8.
2. Demirci N. Değişik astma türleri. *Medikal Magazin* 1994;97:54-5.
3. Dethlefsen U, Reppas R. Ein neues therapieprinzip ber nachtlchan asthma. *Klin Med* 1985;80:44-7.
4. Horn CR, Clark TJH, Cochrane GM. Is there a circadian variation in respiratory morbidity. *Br J Dis Chest* 1987;81:248-51.

5. Cochrane GM, Clark TJH. A survey of asthma mortality in patients between ages of 35 and 65 in the Greater London Hospitals in 1971. *Thorax* 1975;30:300-5.
6. McFadden ER. Asthma: General features, pathogenesis and pathophysiology. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*. Mc Graw- Hill Company, 1988:1295-310.
7. Fitzpatrick MF, Engleman H, Whyte KF, et al. Morbidity in nocturnal asthma; sleep quality and daytime cognitive performance. *Thorax* 1991;46:569-73.
8. Hetzel MR. Diurnal variation in peak expiratory flow rate: A diagnostic hallmark? *Triangle* 1988;27:77-86.
9. Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to histamine: Relationship to diurnal variation of peak flow rate. Improvement after bronchodilator and airway calibre. *Thora1* 1982;37:423-9.
10. Hetzel MR, Clark TJH. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980;35:732-8.
11. Barnes P, FitzGerald G, Brown M, Dollery C. Nocturnal asthma and changes in circulation epinephrine, histamine and cortisol. *N Engl J Med* 1980;303:263-7.
12. Ballard RD, Irvine CJ, Martin RJ, et al. Influence of sleep on lung volume in asthmatic patients and normal subjects. *J Appl Physiol* 1990;68:2034-41.
13. Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PMA, et al. Irregular breathing and oxygen saturation during sleep in stable asthmatics (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1980;121(Suppl):118.
14. Hetzel MR, Clark TJH. Does sleep cause nocturnal asthma. *Thora1* 1979;34:749-54.
15. Ballard RD, Saathoff MC, Dattel DK, et al. Effect of sleep on nocturnal bronchoconstriction and ventilatory patterns in asthmatics. *J Appl Physiol* 1989;67:243-9.
16. Catterall JR, Rhind GB, Stewart IC, et al. Effect of sleep on nocturnal bronchoconstriction in nocturnal asthma. *Thorax* 1986;41:676-80.
17. Clark TJH, Hetzel MR. Diurnal variation of asthma. *Br J Dis Chest* 1977;71:87-92.
18. Ravenscroft K, Hartman EL. The temporal correlations of nocturnal asthmatic attacks and D-state. *Psychophysiology* 1968;4:396-7.
19. Montplaisir J, Walsh J, Malo JL. Nocturnal asthma: Features of attacks sleep and breathing patterns. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:18-22.
20. Morgan AD, Rhind GB, Connaughton JJ, et al. Breathing patterns during sleep in patients with nocturnal asthma. *Thorax* 1987;42:600-3.
21. Martin RJ, Cicutto LC, Ballard RD. Factors related to the nocturnal worsening of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:33-8.
22. Kales A, Beal GN, Bajor GF, et al. Sleep studies in asthmatic adults: Relationship of attacks to sleep stage and time of night. *J Allergy Clin Immunol* 1968;41:164-73.
23. Kales A, Kales JD, Sly RM, et al. Sleep patterns of asthmatic children: All-night electroencephalographic studies. *J Allergy Clin Immunol* 1970;46:300-8.

24. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. *N Engl J Med* 1979;300:513-7.
25. Smith TF, Hudgel D. Arterial oxygen saturation during sleep in children with bronchial asthma. *J Allerg Clin Immunol* 1979;63:155.
26. Denjean A, Doux C, Herve P, et al. Mild isocapnic hypoxia enhances the bronchial response to methacholine in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:789-93.
27. McFadden ER, Lyons HA. Arterial blood gas tension in asthma. *N Engl J Med* 1968;278:1027-32.
28. Poppins H, Stenins B. Changes in arterial oxygen saturation in patient with hyperreactive airways during a histamine inhalation test. *Scand J Respir Dis* 1977;58:1-4.
29. Whyte KF, Douglas NJ. Posture and nocturnal asthma. *Thorax* 1989;44:579-81.
30. Ballard RD, Pack J, White DP. Influence of posture and sustained loss of lung volume on pulmonary function in awake asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:499-503.
31. Martin RJ. Nocturnal asthma. Circadian rhythms and therapeutic interventions. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:525-8.
32. Chen WY, Chai H. Airway cooling and nocturnal asthma. *Chest* 1982;81:675-80.
33. Yönetici N, Tufan M, Erdiñç E, Çavuşoğlu H. Bronş astmalı olgularda gastroözofajial reflü. *Solunum* 1993;16:770-8.
34. Tan WC, Martin RJ, Panday R, Ballard RD. Effect of spontaneous and simulated gastroesophageal reflux on sleeping asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1394-9.
35. Nagel RA, Brown P, Perks WH, et al. Ambulatory pH monitoring of gastro-oesophageal reflux in "morning dipper" asthmatics. *Br Med J* 1988;297:1371-3.
36. Anderson LI, Schmidt A, Bundgaard A. Pulmonary function and acid application in the esophagus. *Chest* 1986;90:358-63.
37. Herve P, Denjean A, Jian R, et al. Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:986-9.
38. Wilson NM, Nozhatchodry I, Silverman M. Role of the esophagus in asthma induced by the ingestion of ice and acid. *Thorax* 1987;42:506-10.
39. Rauscher H, Popp W, Ritschka L. Effect of short esophageal acidification on airway hyperreactivity. *Respiration* 1989;55:11-5.
40. Ekstrom T, Tibbling L. Esophageal acid perfusion, airway function and symptoms in asthmatic patients with marked bronchial hyperreactivity. *Chest* 1989;96:995-8.
41. Mansfield LE. Gastroesophageal reflux and asthma. *Postgrad Med* 1989;86:265-9.
42. Castell DO. Asthma and gastroesophageal reflux. *Chest* 1989;96:2-3.
43. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982;307:1547-52.
44. Moote DW, Lloyd DA, McCourtie DR, Wells GA. Increase in gastroesophageal reflux during methacholine-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:619-23.
45. Davis RS, Larsen GL, Grunstein MM. Respiratory response to intraesophageal acid infusion in asthmatic children during sleep. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:393-8.
46. Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI. Comparison of airway responses following tracheal or oesophageal acidification in the cat. *Gastroenterology* 1984;87:872-81.
47. Kjellen G, Tibbling L, Wranne B. Effect of conservative treatment of oesophageal dysfunction on bronchial asthma. *Eur J Respir Dis* 1981;62:190-7.
48. Harper PC, Bergner A, Kaye MD. Antireflux treatment for asthma. Improvement in patients with associated gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1987;147:56-60.
49. Goodall RJR, Earis JE, Cooper DN, et al. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux. *Thorax* 1981;36:116-21.
50. Ekstrom T, Lindgren BR, Tibbling L. Effects of ranitidine treatment on patients with asthma and a history of gastroesophageal reflux: A double blind crossover study. *Thorax* 1989;44:19-23.
51. Fitzpatrick MF, Martin K, Fossey E, et al. Snoring, asthma and sleep disturbance in Britain. A community based survey. *Eur Respir J* 1993;6:531-5.
52. Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. Nocturnal asthma: Role of snoring and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1502-4.
53. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Powell N, et al. Nocturnal asthma: Snoring, small pharynx and nasal CPAP. *Eur Respir J* 1988;1:902-7.
54. Reinberg A, Ghata J, Sidi E. Nocturnal asthma attacks: Their relationship to the circadian cycle. *J Allergy* 1963;34:323-30.
55. Soutar CA, Castello J, Ljaduola O, Turner-Warwick M. Nocturnal and morning asthma: Relationship to plasma corticosteroids and response to cortisol infusion. *Thorax* 1975;30:436-40.
56. Beam WR, Ballard RD, Martin RJ. Spectrum of corticosteroid sensitivity in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1082-6.
57. Morrison JFJ, Pearson SB. The effect of the circadian rhythm of vagal activity on bronchomotor tone in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1989;28:545-9.
58. Cox ID, Hughes DTD, McDonnell KA. Ipratropium bromide in patients with nocturnal asthma. *Postgrad Med J* 1984;60:526-8.
59. Hughes DTD. The use of anticholinergic drugs in nocturnal asthma. *Postgrad Med J* 1987;63(Suppl):47-51.
60. Catterall JR, Rhind GB, Whyte KF et al. Is nocturnal asthma caused by changes in airway cholinergic activity. *Thorax* 1988;43:720-4.
61. Soutar C, Carruthers M, Pickering CAC. Nocturnal asthma and urinary adrenaline in noradrenaline concentrations. *Thorax* 1979;32:677-83.
62. Postma DS, Koeter GH, Keyzer JJ, Meurs H. Influence of slow-release terbutaline on the circadian variation of catecholamines, histamine and lung function in non-allergic patients with partly reversible airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:471-7.

63. Fitzpatrick MF, MacKay T, Walters C, et al. Circulating histamine and eosinophil cationic protein levels in nocturnal asthma. *Clin Sci* 1992;83:227-32.
64. Teale C, Morrison JF, Pearson SB. Effects of H1 receptor blockade with terfenadine in nocturnal asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:371-3.
65. Mackay 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.
66. Falliers CJ. Pharmacodynamic and spirometric responses to a sustained-release theophylline capsule. *Int J Clin Pharmacol* 1979;17:125-30.
67. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SG. A sustained release theophylline: Efficacy in childhood asthma with low serum theophylline levels. *Ann Allergy* 1978;40:252-7.
68. Davies RJ, Green M, Schofield NM. Recurrent nocturnal asthma after exposure to grain dust. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:1011-9.
69. Newman Taylor AJ, Davies RJ, Hendrick DJ, Pepys J. Recurrent Nocturnal asthmatic reactions to bronchial provocation test. *Clin Allergy* 1979;9:213-9.
70. Platts-Mills TAE, Mitchell EB, Nock P, et al. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982;1:675-7.
71. Mullins J, White J, Davies BH. Circadian periodicity of grass pollen. *Ann Allergy* 1986;57:371-4.
72. Mohiuddin AA, Martin RJ. Circadian basis of the late asthmatic response. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1153-7.
73. Reinberg A, Gervais P, Frambourg JC et al. Circadian rhythm of respiratory functions and temperature in asthmatic patients staying in hypoallergenic environment. *Presse Med* 1970;78:1817-21.
74. Brand PLP, Postma DS, Kerstjens HAM, et al. Relationship of airway hyperresponsiveness to respiratory symptoms and diurnal peak flow variation in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:916-21.
75. Oosterhoff Y, Koeter GH, DeMonchy JGR, Postma DS. Circadian variation in airway responsiveness to methacholine, propranolol, and AMP in atopic asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:512-7.
76. Van Aalderen WMC, Postma DS, Koeter GH, Knol K. Nocturnal airflow obstruction, histamine and the autonomic central nervous system in children with allergic asthma. *Thorax* 1991;46:366-71.
77. Martin RJ, Cicutto LC, Smith HR, et al. Airways inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:351-7.
78. MacKay TW, Brown P, Wallace W, et al. Does inflammation play a role in nocturnal asthma? *Am Rev Respir Dis* 1992;145:A22(Abst).
79. Jarjour NN, Burse WW, Calhoun WJ. Enhanced production of oxygen radicals in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:905-11.
80. Meltzer S, Goldberg B, Lad B, Easton J. Superoxide generation and its modulation by adenosine in the neutrophils of subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:960-6.
81. Busse WW, Sosman JM. Isoproterenol inhibition of isolated human neutrophil function. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:404-10.
82. Umeki S, Soejima R. Hydrocortisone inhibits the respiratory burst oxidase from human neutrophil in whole-cell and cell-free systems. *Biochim Biophys Acta* 1990;1052:211-5.
83. Calhoun WJ, Stevens CA, Lambert SB. Modulation of superoxide production of alveolar macrophages and peripheral blood mononuclear cells by beta-agonists and theophylline. *J Lab Clin Med* 1981;117:514-22.
84. Wardlaw AJ, Dunnette S, Gleich GJ, et al. Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage subjects with mild asthma. Relationship to bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:62-9.
85. Thien FCK, Mencia-Huerta JM, Lee TH. Dietary fish oil effects on seasonal hay fever and asthma in pollen-sensitive subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1138-43.