

Solunum ve Endokrinoloji

Ömer Tarım

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Hormonlar fetüsün akciğer gelişiminde ve doğumdan sonraki yaşamda akciğer yapısında ve işlevinde önemli görevler yapar. Bu nedenle iç salgı sisteminin hastalıkları solunum sisteminde önemli değişikliklere yol açar.

Hormonların Fetal Akciğer Gelişimi ve Sürfaktan Sistemi Üzerindeki Etkileri

Prenatal hayatın 26-28. haftalarında alveolar evre adıyla tanımlanan dönemde rudimanter alveoller oluşur, tip II pnömositler ve bu hücrelerin ürünü olan sürfaktan olgunlaşır ve içi sıvıyla dolu akciğerler doğumdan sonraki gaz değişimi işlevine hazırlanır. Fetüsün yaşayabilirliği ile sürfaktan sisteminin olgunlaşması arasında yakın bir ilişki vardır. Alveol ve küçük hava yollarını sıvayan sürfaktan akciğer proteinleri (%10) ve lipidlerin (%90) karmaşık bir bileşkesidir. En önemli yüzey-etkin fosfolipid bileşeni ise dipalmitoylfosfatidilkolin (lesitin) dir (1).

Apoproteinler, akciğere özgül ve sürfaktanla ilişkili dört proteinden oluşur: SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D. SP-A ve SP-D hidrofilik glikoproteinler, SP-B ve SP-C ise hidrofobik proteinlerdir. Bu proteinleri kodlayan genler sadece tip II alveol hücrelerinde ve muhtemelen aynı embriyonik yapılardan kaynaklanan bazı bronş epitel hücrelerinde ifade bulurlar. Bu genler farklı kromozomlarda yer alırlar ve hormonal etkilere farklı yanıtlar verirler. Bu proteinler lamellar yapıların tubüler myeline dönüşümünü düzenler, fosfolipidlerin tek tabaka ('monolayer') halinde adsorpsiyon ve yayılma hızını artırır, fosfolipidlerin tip II pnömositler tarafından tutulmasını kolaylaştırarak fosfolipid döngüsüne yardımcı olur ve alveol makrofajlarının fagositoz, bakterinin öldürülmesi ve kemotaksis işlevlerini düzenleyerek akciğer savunmasını güçlendirir (2).

Sürfaktanın ana işlevi, sıvı-gaz yüzeyinin oluşturacağı yüzey gerilimini azaltarak alveollerin büzüşmesini engellemek, solunumu kolaylaştırmak ve alveolar ödemi önlemektir. Olgun bir sürfaktan sistemine sahip olmayan veya sürfaktanın önemli bir bileşeni bulunmayan yenidoğanlarda respiratuvar distres sendromu (RDS) görülür. Tip II pnömositlerin olgunlaşması ve sürfaktanın yapımı ve salgılanması bazı hormonların etkisi altındadır (3).

Glukokortikoidler

Aşağıdaki gözlemler glukokortikoidlerin fetal sürfaktan sisteminin kontrolünde önemli bir rol oynadığını göstermiştir: a) Amnion sıvısında sürfaktanın olgunlaştığını gösteren lesitin/sfingomyelin oranının artmasından önce kortizol konsantrasyonunun yükselmesi, b) Kord kanındaki kortizol konsantrasyonu ile RDS

arasında ters orantı bulunması ve c) riskli gebeliklerde doğumdan önce glukokortikoid verilmesinin sürfaktan sisteminin olgunlaşmasını hızlandırması ve RDS sıklığını azaltması (4).

Hayvan deneylerinde doğumdan önce verilen eksojen glukokortikoidlerin tip II pnömositlerin sitozol ve nukleusundaki reseptörlere bağlanarak tip II pnömositlerin tip I pnömositlere farklılaşmasını yavaşlattığı, tip II pnömositleri, lamellar inklüzyon cisimciklerini artırarak olgunlaştırdığı ve akciğerde kolin fosfatidil transferaz etkinliğini artırarak kolinin fosfatidilkoline katılımını artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, prenatal glukokortikoid tedavisi alan fetüslerin bronkoalveolar lavaj sıvısı ve akciğer dokusundaki sürfaktan birkaç misli artmış, amnion sıvısındaki L/S oranı yükselmiş akciğer kompliansı ve deflasyon stabilitesi artmış ve prematür yenidoğanın yaşama şansı yükselmiştir. Invitro çalışmalarda glukokortikoidler SP-B ve SP-C proteinleri ile onların mRNAlarını artırmıştır. Invivo araştırmalarda ise SP-A proteini ve mRNA'sı ile SP-B mRNA'sı artmış, SP-C mRNA'sı ise azalmıştır (4).

Tiroid hormonları

Tiroid hormonları fetüsün akciğer gelişimini destekler ve sürfaktan sentezini düzenler. RDS gelişen yenidoğanların kord kanındaki tiroid hormonları normalden düşük bulunmuştur. İlginç olarak, riskli gebeliklerde amnion sıvısına tiroid hormonu enjeksiyonu akciğer olgunlaşmasını gösteren parametrelerde iyileşmeye neden olmuştur. Bu çalışmada prematür bebeklerin hiçbirinde RDS gelişmemiştir. Tip II pnömositlerde T3 için nukleer reseptörler bulunmaktadır. Hipotiroidizmi bebeklerde tip II pnömositler daha küçük, lamellar cisimler daha küçük ve az sayıdadır ve sürfaktan sentezi azalmıştır. Tiroid hormonu tedavisi başladıktan sonra bu morfolojik değişiklikler düzelir; kolinin fosfatidilkoline katılımı, yağ asidi ve protein sentezi artar, akciğer mekaniği düzelir ve sürfaktan miktarı yükselir. Buna karşın tiroid hormonları hiçbir sürfaktan proteinini artırmaz, aksine SP-A ve SP-B mRNA'sında azalmaya neden olur (5).

Estrojen

İnsanda amnion sıvısındaki L/S oranının artmasından önce kan estrojen düzeyi yükselir. RDS görülen yenidoğanların kan estrojen düzeyi normalden düşüktür. Ayrıca, gebelere estrojen verilmesi amnion sıvısındaki L/S oranını yükseltir. Hayvan deneylerinde, anneye verilen estrojen fetüste aşağıdaki değişikliklere neden olmaktadır: akciğerin morfolojik olgunlaşmasında hızlanma, kolinin fosfatidilkoline katılımında artma ve akciğer lavajıyla elde edilen yüzey-etkin fosfolipidlerde artma. Bu etkiler estrojen reseptörleri aracılığı ile ortaya çıkmaz; çünkü akciğerlerde est-

rojen reseptörü bulunmaz. Buna karşın, gözlemlenen etkilerin akciğer hücrelerinin sitozollerindeki estrogen bağlayan makromoleküller aracılığıyla düzenlendiği düşünülmektedir (5).

Prolaktin

Prolaktinin surfaktan sisteminin olgunlaşmasındaki muhtemel rolüne işaret eden ipuçları, fetal akciğerde prolaktin reseptörlerinin bulunması, amnion sıvısındaki L/S oranının artmasından önce fetal kanda prolaktin konsantrasyonunun yükselmesi ve RDS görülen yenidoğanların kordon kanındaki prolaktin düzeyinin düşük bulunmasıdır. Hayvan deneylerinde, prolaktine maruz kalmanın akciğer dokusunda total fosfolipidler, fosfatidilkolin ve lesitin miktarını artırdığı; bromokriptin ile prolaktin sentezinin basılanmasının ise akciğer lavaj sıvısındaki fosfolipidleri azalttığı gösterilmiştir (5).

İnsülin

Diyabetik anne çocuklarında RDS sıklığı altı kez daha fazladır. Fetal akciğerde insülin reseptörleri gösterilmiştir. Glukoz plasentadan serbestçe geçerek fetal pankreasın daha fazla insülin yapmasını uyarır. Akciğerler üzerindeki olumsuz etkilerin insüline mi, yoksa glukozu mı bağlı olduğu tartışmalıdır. Hayvan deneylerinde, gebelere alloksan ve streptozosin verilerek diyabet geliştirilmiş ve fetal akciğer incelenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda, akciğer olgunlaşmasının geciktiği, alveol gelişmesinin yetersiz olduğu, epitelin daha az farklılaştığı ve tip II pnömositlerde lamellar cisimlerin hücre içi birikimi görülmüştür. Ayrıca, ekspiryumda akciğer hacminin daha küçük olduğu, dolayısıyla alveollerin kapanmaya ve büzüşmeye meyilli olduğu, akciğer lavaj sıvısında surfaktan aktivitesinin azaldığı, CPCT enzim etkinliğinin düştüğü ve lesitin, fosfatidilkolin ile fosfatidilgliserol sentezinin azaldığı gösterilmiştir. Bu etkilerden bir kısmı kortizolün surfaktan sentezi üzerindeki olumlu etkilerinin insülin tarafından bertaraf edilmesine bağlı olabilir. İnsülin SP-A ve SP-B proteinlerini ve mRNAlarını azaltır. Maternal diyabetin iyi kontrolü fetal akciğer gelişimini de normaleştirmektedir (6).

Diğer hormonlar

Tirotropin ve kortikotropin muhtemelen fetal tiroid hormonları ve kortizol aracılığıyla surfaktan sisteminin olgunlaşmasını hızlandırır. Ayrıca kortikotropinin doğrudan kendi etkileri de olabilir. Epidermal büyüme faktörünün de akciğer olgunlaşmasında olumlu etkileri bulunduğu bildirilmiştir. Son olarak RDS'li yenidoğanların akciğerlerinde bombesin miktarının azaldığı görülmüştür (7,8).

İç Salgı Sistemi Hastalıklarının Solunum Sistemine Etkileri

Hipotalamus

Hipotalamusun hastalıkları solunum sistemini, otonom sinir sistemini ve solunum refleksi etkileyerek veya hipopituitarizme neden olarak etkileyebilir. Hipotalamus, nazal direnci etkileyen kan akımını ve dolayısıyla mukozanın dolgunluğunu ve solunan havanın nemlendirilmesini değiştirerek düzenler. Kallmann sendromunda hipotalamik atrofi nedeniyle nazal dirençte diurnal değişiklikler meydana gelmez. Hipotalamus, aynı zamanda vagal tonusu değiştirerek diurnal bronkomotor tonusu da düzenler; ancak hipotalamik hastalıklarda bronkomotor tonus anormallikleri araştırılmamıştır. Akut intrakranial patolojilerle birlikte görülen yoğun hipotalamik uyarı, mortalitesi yüksek bir durum

olan nörojenik pulmoner ödemin patogenezinde sorumlu tutulmaktadır. İnsanda, hipopituitarizmde görülen hiperfajiden sorumlu tutulan hipotalamik işlev bozukluğu, santral hipoventilasyon, karbondioksit inhalasyonuna yetersiz solunum yanıtı ve ekzersiz sırasında hipoventilasyon gibi sorunlara neden olabilir. Hipotalamik işlev bozukluğu görülen Prader-Willi ve Kleine-Levin sendromlarında uyku apnesi ve diğer anormal solunum biçimleri tanımlanmıştır. İlginç olarak, insanda CRH güçlü bir solunum uyarandır (9).

Hipofiz Bezi

Hipofizden salgılanan hormonlar içinde sadece GH'nun solunum sistemi üzerinde önemli etkileri olduğu bildirilmektedir. GH eksikliği ve fazlalığının solunum sistemine etkileri sorunun başladığı yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterir.

GH eksikliği ile doğan bebekler normal boy ve ağırlığa sahiptir ve akciğer gelişimleri de normaldir. Büyüme geriliği hayatın ilk birkaç yılında ortaya çıkar ve bununla orantılı olarak göğüs kafesi ve akciğer boyutları da küçük kalır; fakat klinik olarak önemli bir solunum sorunu veya arteryal kan gazlarında herhangi bir değişiklik gözlenmez. Kanıtlanmamış olmakla birlikte, GH eksikliği olan hastaların alveollerinin, küçük bronş ve bronşollerinin daha küçük ve daha az sayıda olmaları beklenir (10).

Ergenlikte GH eksikliği gelişen hastaların paranazal sinüsleri ve akciğerleri normalden küçüktür. Akciğerlerde, sayıca normal bulunmakla birlikte, alveoller normalden küçüktür; çünkü ergenlik öncesi dönemde alveol çoğalması tamamlanır ve akciğer hacminde bundan sonra görülen büyüme alveol boyutlarının artmasına bağlıdır (10).

Erişkinde görülen hipopituitarizmde, tiroid, adrenal ve seks hormonları verilirken GH verilmese bile solunum sisteminde klinik olarak önemli bir değişiklik olmaz. Ancak, solunum fonksiyon testlerinde, statik akciğer hacminde, rezidüel fonksiyonel kapasite ve rezidüel hacimde azalma, elastik 'recoil' da ise artma görülür. Buna karşın, solunum kas gücü, akım hızları ve gaz değişimi normaldir. Sheen sendromunda tekrarlayan nazal polipler bildirilmiştir. Hipofizden salgılanan endojen bir peptid olan adenilat sıklazı uyarıcı peptid 38 güçlü bir bronkodilatördür; fakat bunun klinik önemi bilinmemektedir (11).

Diğer taraftan, akromegali görülen hastalar daha erken ölümler ve solunum sistemine bağlı ölümler normalden üç kat daha fazladır. Bu durum muhtemelen üst ve alt solunum yollarında görülen yapısal değişikliklerin işlevsel sonuçlarıdır. Fizik muayenede, kaburgaların ve vertebral cisimlerin aşırı büyümesi göğüs kafesinde çarpıcı bir deformiteye neden olabilir (12).

Akromegalide akciğer hacmi artmıştır ve bu artış hastalığın süresiyle doğrudan ilişkilidir. Hacim artışı alveollerin büyüklüğü ve muhtemelen de sayılarının artışına bağlıdır. Akromegalide int-ratorasik ve ekstratorasik hava yolu obstrüksiyonu görülür. Özellikle üst solunum yolu obstrüksiyonuna eğilim vardır; çünkü a) mukozal kalınlaşması nedeniyle üst solunum yolu lumeni daralır b) makroglossi nedeniyle mekanik obstrüksiyon gelişir ve c) vokal kordlar arasındaki açıklık daralır. Vokal kordların hipertrofi veya çevre dokulara fiksasyonu bu duruma neden olabileceği gibi aşağıdaki faktörler de sorumlu olabilir: aritenoid kıkırdakların büyümesi ve krikoaritenoid eklem hareketlerinin kısıtlanması, demyelinizasyon veya laringeal kıkırdakların germesi sonucunda gelişen reküren laringeal sinirin paralizisi, akromegalide görülebilen tiromegali ve laringeal kaslardaki miyopatik değişiklik-

ler. Obstrüksiyonun derecesi tamamen subklinikten kronik solunum yolu obstrüksiyonuna ve anestezi, ekstübasyon ve üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında gelişebilen ve trakeotomi gerektirebilen akut solunum yolu obstrüksiyonuna kadar değişebilir (12).

Özellikle obstrüktif tipte uyku apnesi, gürültülü horlama, gündüz uyku hali ve uykuda hayatı tehdit eden aritmilere neden olabilir. Obstrüksiyonun sadece uykuda görülmesi, sorumlu etkenin yalnızca mekanik tıkanma değil, aynı zamanda üst solunum yolunun işlevlerinde de bozulma olduğunu düşündürmektedir. Bu duruma akromegalide görülen üç fizyolojik değişiklik katkıda bulunur: a) Yumuşak doku hiperplazisi nedeniyle orofaringeal lumenin daralması, b) Hava akımına direncin artması nedeniyle inspiriyum sırasında, hava yolunda daha büyük subatmosferik basınç gelişmesi, c) en önemlisi, uykuda, inspirasyon sırasında üst hava yolu kaslarının tonusundaki artışın yetersiz olması nedeniyle üst solunum yolunun kollabe olmasının önlenememesi (13).

Uyku apnesi, bromokriptin ve oktretid tedavisine yanıt verebilir. Ayrıca, polisomnografik çalışmalar akromegalide %50 oranında santral uyku apnesi olduğunu göstermiştir. Bunun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, solunum düzenlenmesinde rolü olduğu bilinen somatostatinin baskılanmış olması ve yüksek IGF-1 düzeyi ile ilişkili olabilir. Oktretid tedavisi, santral apne de yararlı bulunmuştur (14).

Tiroid bezi

Hipertiroidizmin neden olduğu akciğer işlev bozuklukları diafram ve diğer solunum kaslarını etkileyen myopati, santral solunum uyarısının artması ve metabolizmanın hızlanmasından kaynaklanmaktadır. Total akciğer kapasitesi ve işlevsel rezidüel kapasite genellikle normaldir. Ancak, vital kapasite ve maksimum solunum kapasitesi muhtemelen kas gücünün zayıflamasına bağlı olarak azalmıştır. Akciğer kompliansı hafif azalmıştır. Hava-yolu direnci normaldir (15).

Hipertiroidizmde bazal oksijen tüketimi ve her aktivite düzeyindeki oksijen tüketimi artmıştır. Bunu sağlamak için ventilasyon hızının artması gerekir, çünkü akciğer kompliansı ve kas gücünün azalmış olması ventilasyon etkinliğinin artmasını engeller. Tidal volüm artırılmadığı için ölü boşluk ventilasyonu artar ve dispne gelişir. Hiperkapne ve hipoksi santral solunum uyarısını daha da artırır (15).

Mekanizması açık olmamakla birlikte, hipertiroidizmde bronşial reaktivite ve bronşial astma kötüleşir. Hipertiroidizm ve astma arasındaki biyokimyasal ilişki ile ilgili olarak katekolaminler, kortikosteroidler ve arakidonik asid türevleri üzerinde durulmuştur. Hipertiroidizmde plazma katekolamin düzeyleri düşük bulunmakla birlikte hücre içi siklik adenosin monofosfat ve katekolaminlere doku duyarlılığı artmıştır. Her iki durumun da bronşial astma üzerinde olumlu etkilere neden olması beklenir. Hipertiroidizimli astma hastalarının kortikosteroid gereksinimleri artmaktadır. Buna karşın, hipertiroidizmde kortizol katabolizması artmakla birlikte yapımı da arttığı için kan kortizol düzeyi normaldir. Klinik önemi bilinmemekle birlikte, hidrokortizon metabolizması inaktif 11-keton bileşiklerine kaymıştır. Hipertiroidizmde, arakidonik asidin ana kaynağı olan hücresel membran fosfolipidleri artmıştır. Ayrıca fosfolipaz enzim etkinliğinin de artması membran fosfolipidlerinden arakidonik asidin serbestleşmesini hızlandırır. Serbest kalan arakidonik asid membrana bağlı iki enzim sistemi tarafından işlenir. Lipooksijenaz sistemi, astma patogenezinde

rol oynayan lökotrien adındaki immunolojik mediatörlerin üretimini sağlar. Siklooksijenaz sistemi ise bronkokonstriksiyon yapan endoperoksidler ve prostaglandinlerin oluşumuna neden olur. Ayrıca, hipertiroidizmde, prostaglandinleri inaktive eden prostaglandin-15-hidroksidehidrogenaz etkinliği azalmıştır. Sonuç olarak prostaglandinler ve lökotrienlerin akciğerlerde birikmesinin astmanın ağırlaşmasına neden olduğu öne sürülmektedir (16).

Yenidoğandan erişkine kadar her yaşta hipertiroidizmin primer pulmoner hipertansiyona neden olduğu bildirilmiştir. Hipertiroidizmin tedavisi ile pulmoner hipertansiyonun da düzelmesi, bunun pulmoner vasküler hiperreaktiviteye bağlı olduğunu düşündürmektedir. Diğer taraftan, otoimmün patogenezin de sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (16).

Hipotiroidizmin solunum sistemine olan etkileri, obesite ve kardiyak işlev bozukluğuna ikincil olan etkilerden ayrı incelenmelidir. Hipotiroidizm, diafragma ve diğer solunum kaslarında işlev bozukluğuna neden olur. Obesite ve kardiyak sorunu olmayan hipotiroid hastaların akciğer hacimleri, hava iletimleri ve arteriyel kan gazları normaldir. Buna karşın, kas güçsüzlüğü nedeniyle maksimum solunum kapasitesi azalmıştır ve anemi nedeniyle de pulmoner difüzyon kapasitesi düşmüştür. Obes hipotiroid hastalarda hem obesite ve hem de kas güçsüzlüğü nedeniyle total akciğer kapasitesi, vital kapasite, maksimum solunum kapasitesi ve zorlu ekspiriyum akım hızı azalmıştır. Ağır hipotiroidizmde, difüzyon kapasitesinin kan transfüzyonu ile düzelmemesi, anemiye ek olarak alveol membranında yapısal değişiklikler de geliştiğini göstermektedir. Bütün bu değişiklikler hipotiroidizmin tedavisiyle normale dönmektedir. Astma olmayan hipotiroid hastalarda bronşial reaktivite artmaktadır (17).

Hipotiroidizmde, hipoksi ve hiperkapnenin solunum sistemini uyarması azalmıştır. Ağır hipotiroidizmde, hem santral uyarının azalması ve hem de solunum kaslarının güçsüzlüğü nedeniyle alveolar hypoventilasyon, CO2 narkozu ve hatta ölüm görülebilir (17).

Hipotiroidizimli hastalarda, obes olmasalar bile, uyku fizyolojisinin bozulduğu, özellikle obstrüktif tipte uyku apnesinin daha sık görüldüğü ve bu durumun tedavi ile düzeltildiği bildirilmektedir. Obstrüktif uyku apnesinin nedenleri içinde, dil ve farengeal yapıların miksödematöz madde ile kalınlaşması sonucunda solunum yolunun daralması, genioglossus kasının hipertrofi ve hipotonisi, üst solunum yolu kaslarına daha oranda fazik inspiratuvar nöral uyarı gönderilmesi ve inspiriyum gücünün azalması sayılabilir (17).

Hipotiroidizmde görülen plevral efüzyon, kalp hastalığı, perikardiyal efüzyon, veya asite bağlıdır. Bu efüzyonların nedeni tam olarak anlaşılmamakla birlikte, plevral kapiller permeabilitedeki değişiklikler veya higrofobik mukoproteinlerin kaviteye ekstrasvasyonu olabilir ve genellikle çok az inflamasyon bulgusu gösterirler. Sıvıda, başlangıçta nötrofiller, sonra lenfositler hakimdir (17).

Hipotiroidizmde, bir hastada üst solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı akciğer ödemi bildirilmiştir. Tiroid hormonları alveolar sıvı klirensini artırmaktadır (17).

Kalsiyum ve kemik metabolizması

Hiperkalsemi ve böbrek yetmezliğine bağlı hiperfosfatemi birlikte olduğunda, kalsiyum tuzları alveol septalarında çökebilir. Bu olay akut geliştiğinde yaygın akciğer hasarı ve erişkin respiratuvar distres sendromuna neden olur; kronik olarak geliştiğinde ise interstisyel kalınlaşma ve fibrozise yol açarak akciğer fonk-

siyon testlerinde restriktif bulgulara sebebiyet verebilir. Bu durumda akciğer grafisi pulmoner ödem ve idiopatik pulmoner fibrozis ile karıştırılabilir. Hiperkalseminin düzelmesi ile akciğerdeki kalsifikasyon da gerileyebilir. Çocuklarda hiperkalsemi ve apne arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir (18).

Hipokalsemi sonucunda ise spontan elektriksel aktivite sonucunda: a) tetanik larinks spazmı ile vokal kordların orta hatta sabitleşmesi, stridor ve asfiksi b) bronkomotor tonusun artması ile hışıltı ortaya çıkabilir (19).

Hiperfosfateminin solunum sistemine hiçbir etkisi yoktur; hipofosfatemisi ise 1 mg/dl'nin altındaki düzeylerde genel kas zayıflığı ve akut solunum yetmezliğine neden olabilir (20).

Riketste rozarilerin basısı sonucunda lokal atelektaziler oluşabileceği gibi D vitamini eksikliğinin bağışıklık sistemi üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle akciğer enfeksiyonları ve raşitik pnömopati gelişebilir (21).

Adrenal korteks

Hiperkortizolizm akciğer işlevlerini etkileyebilir; çünkü a) kemiklerin demineralizasyonu ile vertebralarda çökme kırıkları görülebilir, b) yağ dokusu gövdede, supraklavikular bölgede ve buffalo hörgücünde birikir, c) bronşial astım ve allerjik rinit belirgin bir iyileşme gösterir, ve d) bağışıklık sistemindeki baskılanma nedeniyle enfeksiyonlar sınırlanamaz. Bunun sonucunda milier tüberküloz, invazif pulmoner aspergillozis, pulmoner kriptokokozis ve Pnömosistis karinii enfeksiyonları gelişebilir. Hiperkortizolizmlü hastalarda parakardiyal bölgede ve üst mediastende biriken yağ, akciğer grafilerinde lenfoma veya mediastial hastalık ile karıştırılabilir. Kronik akciğer hastalığı veya astımda kullanılan kortikosteroid tedavisi solunum kaslarının zayıflığına katkıda bulunabilir (22).

Diğer traftan, bronşial astım ve allerjik rinit, Addison hastalığının nadir bir başvuru yakınması olabilir (23).

Dişi endokrin sistemi

Hipogonadotropik hipogonadizm, önükoid iskelet yapısına neden olarak boya göre daha küçük bir toraks gelişmesine yol açar. Bu durum, solunum işlev testlerinin restriktif akciğer hastalığı olarak yanlış yorumlanmasına neden olabilir (24).

Oral kontraseptif ilaçların saman nezlesine ve koagülasyon mekanizmalarını uyarak pulmoner tromboembolizme neden olabileceği bildirilmektedir (24).

Erkek endokrin sistemi

Kartagener sendromunda seminifer tubüller ve solunum sistemi birlikte etkilenir. Silia ve flagellanın mikrotübüllerindeki yapısal bozukluğun a) embriyonal hücrelerde görülmesi sonucun-

da situs inversus, b) spermatozoada görülmesi sonucunda infertilite ve c) paranazal sinüsler ve havayollarında görülmesi sonucunda ise sinüzit ve bronşiektazi gelişir (25).

Kallmann, Noonan ve Klinefelter gibi hipogonadizm sendromlarında göğüs deformiteleri gelişebilir (Tablo 1). Hipogonadizm olmasa da kollajen yapısını etkileyen Marfan sendromunda da solunum sistemini etkileyen toraks deformiteleri görülebilir (26).

Diabetes mellitus

İyi kontrol edilmeyen diabetes mellitusta kemotaksis, fagositöz, granülosit ve mononükleer fagositlerin hücre içi öldürme işlevlerinin bozulmasına bağlı olarak akciğer enfeksiyonlarının sıklığı artabilir. Bu hastalarda tüberküloz ve mantar enfeksiyonları da daha sık görülmektedir ve daha ağır bir klinik seyir göstermektedir (27).

Hastaların önemli bir bölümünde, erişkinlerin %60'ında, solunum işlev testleri bozulmuştur. Bu durum obesite, konjestif kalp yetmezliği ve kas güçsüzlüğü gibi nedenlere bağlı olabileceği gibi bu etkenlerden bağımsız olarak da görülebilmektedir. En sık görülen sorunlar, akciğer hacminin azalması, akciğer elastikiyetinin azalması ve difüzyonun bozulmasıdır. Akciğer hacminin azalması, kostovertebral eklemleri etkileyen artropatiye ve non-enzimatik glukozilasyon sonucunda kollajen dokunun akciğerlerde birikmesine bağlıdır. Difüzyonun bozulması ise alveol duvarındaki epitel ve kapiller bazal membranlarının kalınlaşmasına yol açan pulmoner mikroanjyopati sonucunda ortaya çıkar (28).

Diabetli hastalarda açıklanamayan ani ölümler, nöropati nedeniyle hipoksinin algılanamaması, vagus ve glossofaringeus sinirleri aracılığıyla normal eferent yanıtın verilememesi ile ilişkili olabilir. Ayrıca hastalarda otonomik nöropatiye bağlı uyku apnesi de ani ölüme neden olabilir (27).

Diabetik ketoasidoz tedavisi sırasında, alveolar kapillerlerin bazal laminalarındaki kalınlaşma ve özellikle asidoz sırasında geçirgenliğin artması nedeniyle akciğer ödemi ve 'adult respiratuvar distres sendromu' gelişebilir. Ayrıca, beyin ödemi sonucunda nörojenik akciğer ödemi de görülebilir (29).

Diabetik ketoasidoz sırasında görülebilen ağır hipofosfatemisi ve hipokalsemi kas güçsüzlüğüne neden olarak alveolar hipoventilasyon gelişmesine yol açabilir. Bu durum, yeterli fosfat ve potasyum tedavisi ile önlenir. Diabet ve bronşial astım nadiren aynı hastada olmakla birlikte, hipogliseminin bronkospazmı kolaylaştırdığı bildirilmektedir (30).

Uzun yıllar kötü kontrol edilmiş diabetli hastalarda, muhtemelen nöropatiye bağlı geçici vokal kord paralizisi ve sol ventrikül yetersizliğine bağlı plevral efüzyon bildirilmiştir (31,32).

Tablo 1: Hipogonadizm görülen bazı sendromlardaki solunum sistemi sorunları.

	Turner sendromu	Noonan sendromu	Klinefelter sendromu
Kromozom yapısı	45XO, 45XO/46XY, Diğer mozaik tipler	46XX, 46XY	47XXY, 46XY/47XXY diğer mozaik tipler
Fenotipik özellikler	Yüksek damak Mikrognati Bifid uvula	Turner fenotipi Pulmoner valvular stenoz Pulmoner lenfanjiektazi ve şilotoraks Pektus ekskavatus Kalkan göğüs Aort koarktasyonu	Önükoid yapı Kifoza Pektus ekskavatus Yarı damak Mandibula ramus ve kondil aplazisi Restriktif akciğer hastalığı Tekrarlayan flebotromboz

Kaynaklar

1. Thurlbeck WM. Postnatal growth and development of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1975;111:803-44.
2. Floros J, Kala P. Surfactant proteins: molecular genetics of neonatal pulmonary diseases. *Ann Rev Physiol* 1998; 60:365-84.
3. Rooney SA. The surfactant system and lung phospholipid biochemistry. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:439-60.
4. Spencer C, Neales K. Antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome. *BMJ* 2000;320:325-6.
5. Ballard PL. Hormonal regulation of pulmonary surfactant. *Endocr Rev* 1989; 10:165-81.
6. Piper JM, Langer O. Does maternal diabetes delay pulmonary maturity? *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:783-6.
7. Morales WJ, O'Brien WF, Angel JL, et al. Fetal lung maturation: the combined use of corticosteroids and thyrotropin releasing hormone. *Obstet Gynecol* 1989;73:111-6.
8. Miettinen PJ, Warburton D, Bu D, et al. Impaired lung branching morphogenesis in the absence of functional EGF receptor. *Dev Biol* 1997;186:224-36.
9. Nink M, Solomon E, Coutinho M, et al. Corticotropin releasing hormone (CRH) is a respiratory stimulant in humans: a comparative study of human and ovine CRH. *Life Sci* 1994;54:1793-9.
10. Jain BP, Brody JS, Fisher AB. The small lung of hypopituitarism. *Am Rev Respir Dis* 1975;108:49-55.
11. Kinhult J, Andersson JA, Uddman R, et al. Pituitary adenylate cyclase activating peptide 38, a potent endogenously produced dilator of human airways. *Eur Respir J* 2000;15:243-7.
12. Harrison BDW, Millhouse KA, Harrington M, Nabarro JDN. Lung function in acromegaly. *QJ Med* 1978;47:517-25.
13. Saeki N, Isono S, Nishino T, et al. Sleep disordered breathing in acromegalics-relation of hormonal levels and quantitative sleep study by means of bedside oxymeter. *Endocr J* 1999;46:585-92.
14. Buyse B, Michiels E, Bouillon R, et al. Relief of sleep apnea after treatment of acromegaly: report of three cases and review of the literature. *Eur Respir J* 1997;10:1401-8.
15. Kahaly G, Hellerman J, Mohr-Kahaly S, Treese N. Impaired cardiopulmonary exercise capacity in patients with hyperthyroidism. *Chest* 1996;109:57-65.
16. Hoult JRS, Moore P. Thyroid disease, asthma, and prostaglandin. *Br Med J* 1978;1:366-71.
17. Kapur VK, Koepsell TD, deMaine J, et al. Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1379-86.
18. Hartman TE, Muller NL, Primack SL, et al. Metastatic pulmonary calcification in patients with hypercalcemia: findings on chest radiographs and CT scans. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:799-804.
19. Williams GT, Brown M. Laryngospasm in hypoparathyroidism. *J Laryngol Otol* 1974;88:369-72.
20. Newman JH, Neff TA, Ziporin P. Acute respiratory failure associated with hypophosphatemia. *N Engl J Med* 1977;296:1101-5.
21. Demircin G, Açıkgöz E. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 1992;1(12):406-408.
22. Decramer M, Laquet LM, Fagard R, Ragiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:11-7.
23. Saraçlar Y, Türkteş I, Adaloğlu G, Tuncer A. Bronchial asthma with Addison's disease. *Respiration* 1993;60:241-5.
24. Chandler MH, Schuldheisz S, Phillips BA, Muse KN. Premenstrual asthma: effect of estrogen on symptoms, pulmonary function, and beta 2 receptors. *Pharmacotherapy* 1997;17:224-32.
25. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976;193: 317-23.
26. Santen RJ, Paulsen A. Hypogonadotropic eunuchoidism: a clinical study of the mode of inheritance. *J Clin Endocrinol* 1973;36:47-52.
27. Strojek K, Ziora D, Srocynski JW, et al. Pulmonary complications of type I (insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992;35:1173-9.
28. Caner B, Uğur O, Bayraktar M, et al. Impaired lung epithelial permeability in diabetics detected by technetium-99m-DTPA aerosol scintigraphy. *J Nucl Med* 1994;35:204-9.
29. Hillerdal G, Wibell L. Adult respiratory distress syndrome and diabetes. *Acta Med Scand* 1982;211:221-7.
30. Santos e Fonesca CM, Manco JC, Gallo J, et al. Cholinergic bronchomotor tone and airway caliber in insulin-dependent diabetes mellitus. *Chest* 1992;101:1038-44.
31. Kabadi UM. Unilateral vocal chord palsy in diabetic patients. *Postgrad Med.* 1988;84:53-6.
32. Chertow BS, Kadzielowa R, Burger AJ, Benign pleural effusions in long-standing diabetes mellitus. *Chest* 1991;99:1108-11.