

Çocukların romatolojik hastalıklarında yaşadıkları yüksekliklerin önemi varmıdır?

Does altitude have an effect on childhood rheumatologic diseases?

Alper Soylu

Mehmet Atilla Türkmen

Salih Kavukçu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İnciraltı-İzmir

Özet

Girix-Amaç: Yükseklik, canlıyı etkileyen önemli bir çevre faktörüdür. Yükseklik organizmada yangısal değişikliklere yol açmaktadır ve bu yangının başlıca yerleşimi akciğer dokusudur. Allerjik akciğer hastalıklarındaki yangı ise yüksek ortamlarda azalmaktadır. Öte yandan, sistemik yangının ön planda olduğu, non-enfeksiyöz çocukluk yaş grubu bağ dokusu hastalıklarında yükseklik faktörünün etkisi ayrıntılı olarak araştırılmamıştır. Bu makalede, yükseklik faktörünün çeşitli sistemik hastalıklar üzerindeki etkisinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Sonuç: Ayrıca, polikliniğimizde izlediğimiz pediatrik romatoloji hastalarının yaşadıkları bölgenin deniz düzeyinden yüksekliklerine yönelik verilerin analizi yapılmıştır. Deniz düzeyinde yaşayanların sayısı ile denizden değişen yüksekliklerde yaşayanların sayısı arasında anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte, kendi hastalarımızın yaşadıkları yükseklikler, kaynaklarda bildirilen ve yangısal olaylarda etkin olduğu ifade edilen yüksekliklerden çok düşüktür. Bu nedenle, yangının şiddeti ile hastaların yaşadıkları yerin yüksekliği arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı olarak araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Çocukluk çağı, romatizmal hastalıklar, yükseklik.

Canlıların yaşadıkları yükseklikler, canlıyı etkileyen en önemli çevre faktörlerinden biridir. Belli yüksekliklerde yetişen bitki örtüsü, hayvan türleri farklılık gösterir. İnsan için de benzer etkilerin geçerli olduğu bilinmektedir.

Yükseklik, başta akciğerler olmak üzere, organizmada yangısal değişikliklere yol açmaktadır. Ancak, sistemik yangının ön planda olduğu, çocukluk yaş grubundaki bağ dokusu hastalıklarındaki etkisi ayrıntılı olarak araştırılmamıştır.

Summary

Introduction-purpose: Altitude is an important environmental factor affecting the living creatures. While, high altitude leads to inflammatory changes mainly in the lung, lung inflammation due to allergic diseases attenuates at high altitudes. However, the effect of altitude on non-infectious childhood collagen vascular diseases manifested by systemic inflammation has not been studied in detail. We aimed to review the affects of high altitude on various systemic diseases.

Conclusion: Furthermore, we evaluated the altitude of living environments of our patients with rheumatic disease retrospectively. While the number of patients living at sea level and those living at high altitudes were not different, the altitudes where our patients live are significantly lower than those reported to affect the inflammatory processes in the literature. Thus, we believe that further studies are needed to clarify the relation of altitude level and the severity of inflammation.

Key words: Childhood, rheumatic diseases, altitude

Bu makalede, yükseklik faktörünün çeşitli sistemik hastalıklardaki etkisine yönelik literatür verileri derlenmiştir. Öte yandan, polikliniğimizde izlediğimiz pediatrik romatoloji hastalarının yaşadıkları bölgelerin deniz düzeyinden yüksekliklerine ait veriler sunulmuştur.

Yükseklik-akciğer yangısı ilişkisi

Yükseklik arttıkça açık hava basıncı düşer, parsiyel oksijen basıncı azalır. Çevre deniz yüzeyine göre daha

hipoksik bir ortam haline gelir. Yüksek yerlerde yaşayan organizmada bu değişikliklere uyum sağlayan çeşitli farklılıklar ortaya çıkar. Bunlar arasında en iyi bilinenlerden biri yüksek yerlerde yaşayanlarda kronik hipoksiye sekonder olarak gelişen polisitemidir. Dokuların sabit oksijen gereksinimi, azalan oksijene yanıt olarak artan hemoglobin ile sağlanmaya çalışılır (1). Bununla birlikte, son yıllarda yapılan gözlemlerde deniz seviyesinden 3500 metre yükseklikte yaşayan insanların hemoglobin konsantrasyonu ve eritrosit sayılarının deniz düzeyinde yaşayanlarınkine benzediği, aralarında çok belirgin farklılık olmadığı öne sürülmüştür (2).

Yüksek yerlere tırmanıldığında aniden ortaya çıkan akut dağ hastalığı ve uzun süre yüksek ortamda kalındığında beliren kronik dağ hastalığı, yüksek ortamların insan fizyolojisine etkilerini kanıtlayan başlıca örneklerdir (3,4). Yüksekliği 2500-3000 metre olan dağlara hızla çıkıldığında ilk 2-5 gün içinde akut pulmoner ödemde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Mekanizmanın artan pulmoner arter basıncına karşın sol atrial basıncın düşmeden normal düzeyde kalması ve buna bağlı olarak akciğer içindeki damarlarda hidrostatik basıncın artması ile alveoller içine sıvı sızması olduğu öne sürülmektedir. Alveolo-kapiller blokda non-inflamatuvar bir permabilite artışı meydana gelir. Minimal düzeyde alveolar hemoraji bulunur. İleri olgularda akciğerlerde inflamatuvar yanıt ortaya çıkabilir. Bu olgulara oksijen tedavisi, dağdan aşağıya indirmek, nifedipin, asetozolamid ve salmeterol uygulamaları tedavi olarak önerilmektedir. Yüksekliğe bağlı akciğer ödemini oluşmasını engellemek için günde 300-400 metreden fazla tırmanılmaması gerektiği bildirilmiştir (5-8). Pulmoner epitelde nitrik oksit ile ilgili bozukluğun, yükseklik sonucu ortaya çıkan hioksik pulmoner ödemde bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Hipoksiye sekonder olarak ortaya çıkan pulmoner vazokonstrüksiyonun, nitrik oksit yetersizliği nedeni ile ortadan kaldırılamadığı ve bunun ardından pulmoner ödem geliştiği bildirilmektedir (9).

Yüksek yerlerde ortaya çıkan hipoksinin organizmanın antioksidatif sisteminin gücünü azalttığı öne sürülmüştür. Yüksekliği 4500 metreden fazla olan alanlarda üç günden beri ikamet eden sağlıklı bireylerde uygulanan egzersiz testlerinden sonra DNA kırıkları ve oksidasyon ürünleri araştırılmış, deniz düzeyindeki ölçümlerle karşılaştırılmıştır. Yüksek yerlerde DNA kırıklarının deniz düzeyine göre daha fazla olduğu, deniz düzeyinde yapılan egzersizlerde DNA kırıklarının artmamasına karşın özellikle yükseklerdeki egzersiz sonrasında daha da arttığı bildirilmiştir. Hipoksi ile ortaya çıkan enflamasyon veya mitokondrial solunumun sızıntısı ile artan oksijen

radikallerinin DNA kırılmasının artışına neden olduğu öne sürülmektedir. Diğer yandan DNA kırıklarının varlığı da hipoksi ile tetiklenen enflamasyonun sürdürülmesinde rol oynayabilir (10).

Hipoksi ile ortaya çıkan pulmoner ödemde enflamasyon yolları araştırılırken, vasküler endotelial büyüme faktöründe bir aktivasyon artışı gözlenmemiştir. Klinik olarak karşılaşılan enflamasyon yollarındaki klasik değişiklikler izlenmemiş olup, sadece akut faz proteinlerinden kompleman 3 ve alfa-1 antitripsinde hafif bir artış izlenmiştir (11).

Yüksek yerlere çıkıldığında ortaya çıkan hipobarik hipoksiye sekonder pulmoner ödemde enflamasyon varlığına işaret eden bazı sitokinlerin artışı söz konusudur. İnterlökin 6, interlökin 1 reseptör antagonisti ve C-reaktif protein düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu akciğerlerdeki lokal enflamasyonun sistemik bulgusu olarak yorumlanmıştır (12). Tümör nekroz faktörü alfa ve lökotrien E4'ün de hipobarik hipoksiye sekonder olarak ortaya çıkan pulmoner ödemde arttığı ve dokuda enflamasyonu gösterdiği bildirilmektedir (13,14).

Yüksek yerlerde yaşayan çocuklarda solunumsal alerji riskinin azaldığı bildirilmiştir. Bunun mekanizması olarak da allerjen madde yükünün azaldığı ve akarların yüksek yerlerde yaşamadığı öne sürülmüştür (15). Öte yandan yükseklerde yaşayanlarda katekolamin ve kortizol düzeylerinin yüksekliğinin de bronkospazmı önleyen bir faktör olduğu iddia edilmiştir (16).

Yükseklik-sistemik yangı ilişkisi

Buraya dek söz edilen araştırmalara göre yükseklik faktörü ile organizmada ortaya çıkan yangının başlıca lokalizasyonunun akciğer dokusu olduğu anlaşılmaktadır. Yükseklik bu yangıya neden olmaktadır. Öte yandan allerjik akciğer hastalıklarında akciğer dokusundaki yangının azalmasında yükseklik önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Sistemik yangının hakim olduğu, eneksiyonla ilişkili olmayan çocukluk yaş grubundaki kolajen doku hastalıklarında yükseklik faktörünün etkisi ayrıntılı olarak araştırılmamıştır. Bu amaçla biz, romatizmal hastalıkları nedeni ile polikliniğimizde izlediğimiz hastalarımızın verilerini geriye dönük olarak inceledik.

Romatizmal hastalıklı olgularımızın analizi

Polikliniğimizde Eylül 1998 ile Eylül 1999 tarihleri arasında değerlendirilen pediatrik romatoloji hastalarının yaşadıkları bölgenin deniz düzeyinden yüksekliği retro-

spektif olarak incelendi. Yaşları 2 ila 18 arasında değişen 181 olgunun tanıları juvenil romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, mikst bağ dokusu hastalığı, spondilartropati, pannikülit, ailesel Akdeniz ateşi, skleroderma, reaktif artrit, sarkoidozis ve vaskülit sendromlarını içermekte idi. Olgular içinde deniz düzeyinde yaşayanların sayısı ile denizden değişen yüksekliklerde yaşayanların sayısı arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak deniz düzeyinden olan yükseklikler bölge harita verilerine göre 1000 metreyi geçmemekte idi. Literatürde verilen bilgilerdeki yükseklikler bu değer çok daha üstünde bulunuyor. Olgu sayısındaki ve yükseklikteki kısıtlılık bu retrospektif analizden bir sonuca ulaşmayı önlemektedir.

Çocukluk yaş grubundaki romatolojik hastalıklarda etkilenen başlıca sistemler bağ dokusu, kas ve iskelet sistemi olarak özetlenebilir. Bunlara eşlik eden değişmez bulgu da yangı (enflamasyon) olarak tanımlanmaktadır. Yangı tuttuğu dokuya değişen derecelerde zarar vermekte, diğer bir deyimle dokunun zedelenmesine yol açmaktadır. Yüksekliğin insan fizyolojisine yaptığı değişikliklerle, romatolojik hastalıklarda ortaya çıkan yangı arasında ilişki araştırılmaktadır. Örneğin post travmatik bir yumuşak doku zedelenmesinin iyileşme süresi deniz düzeyinde ve insanların yaşayabildiği dağ yüksekliklerinde farklı olduğunu bildiren güçlü araştırmalara rastlanmamıştır. Ancak sıcaklık, basınç ve nem faktörlerinin iç içe geçtiği iklim sisteminin romatolojik hastalıklar üzerindeki etkisi red edilmemiştir.

Post travmatik osteitis tedavisinin yüksek yerlerde gerçekleştirilmesinin iyileşme hızını artırdığı ileri sürülmüştür. Yüksek yerlerdeki güneş ve iklim özelliğinin kronik enfeksiyonun iyileşme sürecine olumlu etki yaptığı öne sürülmüştür (17). Fibromyaljinin etyopatogenezinde iklimin de etkisi olduğu bildirilmektedir (18). Kutup ikliminde yaşayan beyaz ırkta sistemik lupus eritematosusun insidansının düşük olduğu öne sürülmüştür (19).

Bugün insanın atalarının yaşadığı ortamda enfeksiyöz ve tropikal hastalıklar endemik olarak bulunuyordu. Bu çevre proenflamatuvar immun yanıtın artmasına neden olan bir genetik yapının ortaya çıkmasına yol açtı. İnsanların tropikal alanlardan ılıman kuşağa göç etmeleri ile proenflamatuvar immun yanıt önemini yitirdi. Ancak ataları uzun süre tropikal kuşaklarda yaşayanlarda, ılıman kuşaklarda yaşayanlara göre enflamasyonla ilgili çeşitli genlerin proenflamatuvar alellerinin daha sık bulunması hipotezi ortaya çıktı. İnsanın immun sistemi farklı iklim kuşaklarında bir evrim sürecine uymaktadır (20).

Romatolojik hastalıklarda enflamasyonu iklim ve atmosfer faktörlerinin etkilediği uzun yıllardan beri düşünü- lerek tartışılmaktadır. Ancak romatizma hastalıklarındaki enflamasyona etki eden spesifik iklim ve atmosfer faktörü net olarak ayırt edilememiştir (21).

Tropikal romatoloji, olguların tropikal bölgelerde yaşaması ile ortaya çıkan enfeksiyonlar sonrasında gelişen romatolojik hastalıkları temsil etmektedir. Bunların başlıcalarını akut romatizmal ateş, brusellozis ve gonokoksik, protozoal ve viral (HIV dahil) enfeksiyonlar ile ilişkili artritler oluşturmaktadır (22).

Romatolojide yangının aktivitesi boyunca zedelediği yapıların, yükseklik ile ilişkisi olabilir. Bunların başında da kemik dokusunu ilgilendiren mineral metabolizması gelmektedir. Yüksek dağlarda yaşayan koyunlarda osteoporozun, alçak yerlerde yaşayanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak da yüksek dağlarda güneş ışınlarının bulutlar tarafından engellenmesi nedeni ile D vitamininin daha az sentez edilmesi öne sürülmüştür (23).

Ankilozan spondilitli hastaların kış sonu ve bahar başlangıcında 1000 metreden yüksek yerlerde üç hafta süre ile misafir edilmesinin ardından 25 hidroksi kolekalsiferol düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (24). Yüksekliğin 5500 metre olduğu düzeylerde dakikalık solunum sayısının arttığı, soğuk ve kuru havanın solunması ile hava yolu irritasyonu meydana geldiği ve bunun ardından ortaya çıkan öksürük nöbetleri sırasında interkostal kaslarda spazm ve kostalarda kırıkların ortaya çıktığı rapor edilmiştir (25). İntrauterin dönemini yüksek yerlerde geçiren bebeklerde kraniyosinosis riskinin arttığı bildirilmektedir. İntermittant hipoksinin kraniyosinosisde rol oynadığı öne sürülmüştür (26). Yükseklik artışı ile sıçanların hücre dışındaki sıvısının hücre içine geçişinin arttığı bildirilmiştir (27). Öte yandan elektrolit konsantrasyonlarında farklılıkların ortaya çıktığı öne sürülmüştür. Magnezyum ve kalsiyum düzeylerinde düşüşlerin olduğu bildirilmektedir (28). Kısa sürede yükseğe tırmanıldığında aldosteron ve parathormon düzeylerinde düşüş olduğu rapor edilmiştir (29). Yüksek bölgelerde yaşayanlarda flor birikiminin arttığı gösterilmiştir (30). Son yıllarda gerçekleştirdiğimiz deneysel bir araştırmada 1200 metre yükseklikte yaşayan sıçanlarla, deniz düzeyinde olanlar arasında renal osteodistrofinin histopatolojik olarak hastalığın ağırlığı açısından farklılık göstermediği sonucu elde edilmiştir (31).

Sonuç

Yükseklik ile pulmoner inflamasyon arasındaki ilişkinin tersine, yükseklik ile sistemik inflamatuvar hastalıklar

arasındaki ilişki yeterince çalışılmamıştır. Bu nedenle, sistemik yangının şiddeti ile hastaların yaşadıkları yerin

yüksekliği arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı olarak araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Ward MP, Milledge JS, West JB. High Altitude Medicine and Physiology (1st ed), Chapman and Hall Medical, London 1989, pp: 67-82.
2. Beall CM, Decker MJ, Brittenham GM, Kushner I, et al. An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hypoxia. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 17215-8.
3. Krieger BP, de la Hoz RE. Altitude-related pulmonary disorders. Crit Care Clin 1999; 15: 265-80.
4. Jefferson JA, Escudero E, Hurtado ME, Kelly JP, et al. Hyperuricemia, hypertension, and proteinuria associated with high-altitude polycythemia. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1135-42.
5. Bartsch P, Mairbaurl H, Swenson ER, Maggiorini M. High altitude pulmonary oedema. Swiss Med Wkly 2003; 133: 377-84.
6. Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. Lancet 2003; 361: 1967-74.
7. Swenson ER, Maggiorini M, Mongovin S, Gibbs JS, et al. Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: inflammation is not an etiologic factor. JAMA 2002; 287: 2228-35.
8. Durmowicz AG, Noordewier E, Nicholas R, Reeves JT. Inflammatory processes may predispose children to high-altitude pulmonary edema. J Pediatr 1997; 130: 838-40.
9. Duplain H, Sartori C, Lepori M, Egli M, et al. Exhaled nitric oxide in high-altitude pulmonary edema: role in the regulation of pulmonary vascular tone and evidence for a role against inflammation. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 221-4.
10. Moller P, Loft S, Lundby C, Olsen NV. Acute hypoxia and hypoxic exercise induce DNA strand breaks and oxidative DNA damage in humans. FASEB J 2001; 15: 1181-6.
11. Pavlicek V, Marti HH, Grad S, Gibbs JS, et al. Effects of hypobaric hypoxia on vascular endothelial growth factor and the acute phase response in subjects who are susceptible to high-altitude pulmonary oedema. Eur J Appl Physiol 2000; 81: 497-503.
12. Hartmann G, Tschop M, Fischer R, Bidlingmaier C, et al. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. Cytokine 2000; 12: 246-52.
13. Kubo K, Hanaoka M, Hayano T, Miyahara T, et al. Inflammatory cytokines in BAL fluid and pulmonary hemodynamics in high-altitude pulmonary edema. Respir Physiol 1998; 111: 301-10.
14. Kaminsky DA, Jones K, Schoene RB, Voelkel NF. Urinary leukotriene E4 levels in high-altitude pulmonary edema. A possible role for inflammation. Chest 1996; 110: 939-45.
15. Juchet A, Guilhem M, Bremont F, Rance F, et al. Climate therapy for children with respiratory allergy. Rev Mal Respir 1999; 16: 235-40 (abstract).
16. Cogo A, Basnyat B, Legnani D, Allegra L. Bronchial asthma and airway hyperresponsiveness at high altitude. Respiration 1997; 64: 444-9.
17. Stadler J, Bickel G, Pforringer W, Suter F, et al. Clinical considerations on posttraumatic osteitis. Helv Chir Acta 1979; 46: 459-68 (abstract).
18. Martinez JE, Cruz CG, Aranda C, Boulos FC, et al. Disease perceptions of Brazilian fibromyalgia patients: do they resemble perceptions from other countries? Int J Rehabil Res 2003; 26: 223-7.
19. Nossent HC. Systemic lupus erythematosus in the Arctic region of Norway. J Rheumatol 2001; 28: 539-46.
20. Le Souef PN, Goldblatt J, Lynch NR. Evolutionary adaptation of inflammatory immune responses in human beings. Lancet 2000; 356: 242-4.
21. Latman NS. Influence of atmospheric factors on the rheumatic diseases. Experientia 1987; 43: 32-8.
22. McGill P, Adebajo A, Njobvu D, Brooks PM. Tropical rheumatology: challenge of the future. Br J Rheumatol 1997; 36: 307-9.
23. Fujita T, Okamoto Y, Sakagami Y, Ota K, et al. Bone changes and aortic calcification in aging inhabitants of mountain versus seacoast communities in the Kii Peninsula. J Am Geriatr Soc 1984; 32: 124-8.
24. Falkenbach A, Sedlmeyer A, Staudinger M, Herold M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in patients with ankylosing spondylitis before and after a three-week rehabilitation treatment at high altitude during winter and spring. Wien Klin Wochenschr 2001; 113: 28-32 (abstract).
25. Litch JA, Tuggy M. Cough induced stress fracture and arthropathy of the ribs at extreme altitude. Int J Sports Med 1998; 19: 20-2.
26. Alderman BW, Zamudio S, Baron AE, Joshua SC, et al. Increased risk of craniosynostosis with higher antenatal maternal altitude. Int J Epidemiol 1995; 24: 420-6.
27. Christensen BM, Johnson HL, Ross AV. Organ fluid changes and electrolyte excretion of rats exposed to high altitude. Aviat Space Environ Med 1975; 46: 16-20 (abstract).
28. Chatterji JC, Ohri VC, Chadha KS, Das BK, et al. Serum and urinary cation changes on acute induction to high altitude (3200 and 3771 meters). Aviat Space Environ Med 1982; 53: 576-9 (abstract).
29. Khan DA, Aslam M, Kha ZU. Changes in plasma electrolytes during acclimatization at high altitude. J Pak Med Assoc 1996 Jun;46(6):128-31
30. Whitford GM. Determinants and mechanisms of enamel-fluorosis. Ciba Found Symp 1997; 205: 226-41; discussion 241-5.
31. Kavukçu S, Soylu A, Yılmaz O, Astarçioğlu H, et al. Ablasyon nefropatisi oluşturulmuş sıçanlarda yükseklik faktörünün böbrek ve kemik histopatolojisi üzerine etkileri. V. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi, Sözel Bildiri S019, 2003 Antalya.

Yazışma adresi:

Salih Kavukçu
Mithatpaşa Cad. No: 665/4
35280 Küçükyalı, İzmir
Tel : 0232 231 26 10
Fax : 0232 231 26 10
E-mail : s.kavukcu@deu.edu.tr

