

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ  
Anabilim Dalı Başkanı  
Prof. Dr. OKTAY İMECİK

HAFİF ASTIMDA İNHALE STEROİD VE İNHALE STEROİDE EKLENEN  
β<sub>2</sub> - AGONİST TEDAVİSİNİN ANTIİNFLAMATUAR ETKİLERİ

DR.ÖZNUR GÜVENÇ UZUNAY

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı  
Yrd. Doç. Dr. Turgut TEKE

KONYA  
2010

## KISALTMALAR

<b>BAL</b>	: Bronkoalveolar lavaj
<b>MBP</b>	: Majör Bazik Protein
<b>PEFR</b>	: Tepe Akım Hızı
<b>SFT</b>	: Solunum Fonksiyon Testleri
<b>DTT</b>	: Dithiotieterol
<b>ECP</b>	: Eosinofil Katyonik Protein
<b>FCεRI</b>	: Yüksek Afiniteli IgE reseptörü
<b>FEV1</b>	: Zorlu Vital Kapasite 1. Saniye
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktör
<b>HETE</b>	: Hidroksieikosatetraenoik asit
<b>HPETE</b>	: Hidroperoksieikosatetraenoik asit
<b>ICAM-1</b>	: İnterselüler adezyon molekülü-1
<b>IgE</b>	: İmmunglobülin E
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>MBP</b>	: Majör bazik protein
<b>MCP</b>	: Monosit kemotaktik protein
<b>MIP-1</b>	: Majör inhibitör protein -1
<b>MHC</b>	: Majör histokompatibilite kompleksi
<b>PBS</b>	: Fosfat tanponlanmış salin
<b>PEF</b>	: Zirve akım hızı
<b>RANTES</b>	: Aktivasyon ile regüle olan eksprese ve sekrete edilen normal T hücresi
<b>TcR</b>	: T hücre reseptörü
<b>Th</b>	: Yardımcı T hücre
<b>TNF -α</b>	: Tümör nekrozis faktör – α
<b>TxA2</b>	: Tromboksan A2
<b>VCAM-1</b>	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
<b>VLA-4</b>	: Çok geç antijen-4

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No.
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1. Astım</b> .....	<b>3</b>
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	4
2.1.3. Etyoloji ve risk faktörleri .....	4
2.1.4. Patogenez.....	7
<b>2.2. Astımda hava yolu enflamasyonu</b> .....	<b>8</b>
2.2.1. İnflamatuar hücreler .....	12
2.2.2. İnflamatuar mediatörler.....	17
2.2.3. Eozinofil katyonik protein .....	19
<b>2.3. Hava yolu inflamasyonunun gösterilmesi</b> .....	<b>20</b>
2.3.1. İndüklenmiş balgam .....	21
2.3.2. İndüksiyon yöntemleri.....	23
2.3.3. Balgamın işlenmesi .....	23
<b>2.4. Astım Tedavisi</b> .....	<b>24</b>
2.4.1. İn hale steroidler .....	25
2.4.2. Uzun etkili $\beta_2$ -agonistler .....	26
2.4.3. Kontrol Sağlamaya Yönelik Değerlendirme.....	27
<b>2.5. Astım Kontrolü</b> .....	<b>29</b>
2.5.1. Astım Kontrolünün değerlendirilmesi .....	29
2.5.2. Onaylanmış testler .....	30

<b>3.MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>32</b>
3.1.Hastalar .....	<b>32</b>
3.2.Çalışma planı .....	<b>32</b>
3.3.Balgam indüksiyonu .....	<b>33</b>
3.4.Balgamın işlenmesi .....	<b>33</b>
3.5.Eozinofil Katyonik Protein(ECP) ölçümü .....	<b>34</b>
3.6.İstatistiksel analiz .....	<b>34</b>
<b>3. BULGULAR</b> .....	<b>35</b>
<b>4. TARTIŞMA</b> .....	<b>44</b>
<b>5. SONUÇLAR</b> .....	<b>49</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b> .....	<b>50</b>
<b>7. ÖZET</b> .....	<b>58</b>
<b>8. ABSTRACT</b> .....	<b>59</b>
<b>9. TEŞEKKÜR</b> .....	<b>60</b>

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Astım değişik derecelerde ve genellikle reversible diffüz havayolu obstrüksiyonu ile karakterize, havayolu aşırı duyarlılığı ile birlikte olan özellikle mast hücreleri eozinofiller ve T lenfositler olmak üzere çeşitli hücrelerin rol oynadığı hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Gelişiminde genetik ve çeşitli risk faktörleri rol oynar. Hava yollarındaki enflamasyonun yol açtığı, hava yolu aşırı duyarlılığı zemininde çeşitli uyaranların etkisi ile oluşan düz kas spazmı ile birlikte vazodilatasyon, ödem, mukus hipersekresyonu hava yolu obstrüksiyonuna neden olur. Kronik inflamasyon sonucu gelişen kalıcı yapısal değişiklikler de hava yolu obstrüksiyonuna katkıda bulunur ve devamını sağlar. Hava yollarındaki inflamasyonun derecesi hastalığın ağırlığını belirler.

Astımda hava yollarındaki inflamasyon, bilinen bir alerjen (atopik / ekstensek astım) ya da çevresel, mesleksel ve henüz bilinmeyen etkenlerle (nonatopik / intrensek) oluşan spesifik bir immun yanıtı bağlıdır. İnflamasyondan sorumlu bu immun yanıtın gelişiminde çok sayıda hücre ve mediatör rol oynar. Astımda hava yollarındaki gerek atopik gerekse nonatopik nedenlerle oluşan inflamasyon sonuçta eozinofilik nitelikte olup eozinofil aktivasyonu ile birlikte dir. Hava yolu inflamasyonunu saptamak için invaziv ve invaziv olmayan yöntemler kullanılmaktadır. Bronkoalveolar lavaj ve bronşiyal biyopsi rutin uygulamada kullanılması mümkün olmayan invaziv yöntemlerdir. İnvaziv olmayan yöntem, indükte balgam örneklerinin incelenmesi ile havayolu inflamasyonunun değerlendirilmesidir. Eozinofillerden salınan dört bazik protein arasında, eozinofilik katyonik protein (ECP) aktif inflamasyonun izlenmesinde en faydalı olanıdır. İnflamasyon sırasında plazma ve diğer vücut sıvılarında ECP konsantrasyonunda artma eozinofil aktivasyonunu gösterir. ECP düzeyleri ve klinik astım semptomları arasında yüksek derecede anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Atopik serum örneklerinde, nonatopik olanlara göre daha yüksek ECP düzeyleri tespit edilir.

İnhale glukokortikosteroidler astım tedavisinde kullanılan en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır. Bu ilaçların astım semptomlarının azaltılması, yaşam kalitesinin düzeltilmesi, akciğer fonksiyonlarının düzeltilmesi, hava yolu aşırı duyarlılığını azaltılması, hava yolu inflamasyonunun kontrol altına alınması, alevlenme sıklığının ve şiddetinin azaltılması ve astıma bağlı mortalitenin azaltılması üzerine olan etkinliği gösterilmiştir. Uzun etkili  $\beta_2$ -agonistler tek başına hava yolu inflamasyonunu etkilemedikleri için astımda monoterapi olarak kullanılmaları tercih edilmemektedir. Bu ilaçlar inhale glukokortikosteroidler ile birlikte kullanıldığında en yüksek etkiyi gösterir. Bronkodilatör ilaçlar, astım semptomlarını, hava akımı sınırlamasını ve hava yolu aşırı

duyarlılığını, hava yolu inflamasyonunu etkilemeden düzeltebilmektedirler. Astımlılarda balgam ECP düzeylerinin de nonastmatiklerle karşılaştırıldığında artmış düzeylerde ve balgam eozinofil sayısı, hastalık şiddeti, bronş aşırı cevaplılığı ile uyumlu gösterilmiştir. Ayrıca astımlılarda balgam ECP düzeyinin kortikosteroid tedavi sonrasında belirgin derecede azalma gösterdiği de saptanmıştır.

Bu çalışmada, astım hastalarında inhaler steroid ve inhaler steroide eklenen uzun etkili  $\beta_2$ -agonist tedavisinin hava yolu inflamasyonu üzerine etkilerinin indükte balgam eozinofil sayısı ve ECP seviyeleri ölçülerek araştırılması amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Astım

#### 2.1.1.Tanım

Astım, 1980 'li yıllara kadar hava yolları düz kasının bir hastalığı olarak kabul edilir ve “epizodik bronkospazm” olarak tanımlanırdı.1970 'li yılların sonlarında fiberoptik bronskopsinin uygulanmaya başlaması sonrasında astımda hava yollarında inflamasyonun varlığı anlaşılmıştır. Fiberoptik bronkopsinin yaygınlaşması bronş lavajı ve bronş biyopsisi gibi hava yollarından örnekleme yapma olanaklarını arttırmıştır. Çok sayıda yapılan biyopsi çalışmalarında asemptomatik, solunum fonksiyonları normal sınırlarda olan hafif astımlı olgularda bile hava yollarında kronik bir inflamasyonun varlığı gösterilmiştir. Bu bulgulardan sonra astım tanısı değişmiş ve astım “hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı” olarak kabul edilmiştir (1).

Hava yollarındaki inflamasyonun gelişiminde çeşitli hücreler ve bunlardan açığa çıkan çok sayıda mediatörlerin rolü vardır. Özellikle mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositlerin bu inflamasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir. İnflamasyon sonucunda ortaya çıkan patolojik değişiklikler ve çeşitli uyarılara karşı hava yollarındaki duyarlılık artışının hava akımını sınırlandıran ve şiddeti değişen hava yolu obstrüksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Astımdaki hava yolu obstrüksiyonu, diğer hava yolu hastalıklarından saptanandan farklı olarak reversibldir (2, 3).

Astım oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldıkları bilinmesine karşın bugün için etyopatogenezi tam olarak açığa kavuşmamıştır. Bu nedenle tanımı büyük ölçüde hastalık özelliklerini tarif edici niteliktedir. Hava yolu inflamasyonunun işlevsel sonuçlarına dayanılarak yapılan astım tanımı şöyledir:

Astım mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler başta olmak üzere birçok hücre ve hücre bileşeninin rol oynadığı kronik ve inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Kronik inflamasyon, özellikle gece ve sabahın erken saatlerinde meydana gelen tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüsde sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. Bu ataklar genellikle akciğerlerde yaygın ama değişken ve çoğunlukla kendiliğinden veya tedavi ile geri dönüşlü bir hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkilidir. Bu tanımdan da anlaşıldığı gibi astımın temel karakteristik özelliği hava yollarının kronik inflamasyonu, hava yolu aşırı duyarlılığı ve yaygın reversibl hava yolu obstrüksiyonudur (1,2).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Astımın dünyada 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Çok farklı topluluklarda astım prevalansı ile ilgili yüzlerce bildiriye karşın, astımın kesin ve genel kabul gören bir tanımı olmaması, dünyanın çeşitli bölgelerinden bildirilen prevalans değerlerinde güvenilir bir karşılaştırılma yapılmasını güçleştirmektedir. Prevalans oranları ülkeler arasında olduğu kadar aynı ülke içinde bölgesel farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş toplumlar, büyük şehirler ve endüstri bölgelerinde prevalans genellikle daha yüksektir.

Erişkinlerde astım epidemiyolojisi araştırmalarının hemen tamamı European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) anketi ile yapılmaktadır. Bu araştırma sonuçlarına göre astım prevalansı çocuklarda %2–15 ve erişkinlerde ise %2–5 arasında dağılım göstermektedir. Yetişkinlerde astımın çocukluktakinin tersine kadınlarda daha fazla olduğu epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (3).

### 2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Astım gelişiminde, kişisel (genetik, obezite, cinsiyet) ve çevresel faktörler (alerjenler, infeksiyonlar, mesleki duyarlılaştırıcılar, sigara, ev içi ve ev dışı hava kirliliği) etkileşerek hastalığın ortaya çıkmasına neden olurlar. Astım gelişimine yol açan faktörler yanı sıra astım semptomlarını tetikleyen faktörler de vardır. Astımın ortaya çıkmasında etkili risk faktörlerinin başında genetik faktörler gelir. Astım alevlenmesine yol açan faktörler ise genellikle çevresel olanlardır (3).

Şekil 1’de astım gelişiminde rol oynayan risk faktörleri özetlenmiştir.

#### **Kişisel Faktörler**

Astımın genetik bir hastalık olduğuna dair yeterince veri bulunmaktadır. Anne babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme sıklığı %20 -30 iken her iki ebeveynin astımlı olması durumunda bu risk %60-70’e ulaşmaktadır. Astım gelişiminde rol oynayan genetik değişiklikler dört temel alanda olmaktadır:

- a) Alerjene spesifik antikor üretimi (IgE)
- b) Havayolu aşırı cevaplılığında etkili olan genler
- c) İnflamatuar mediatörlerin sentezini etkileyen genler (sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri)
- d) Th1 ve Th2 immün cevap arasındaki dengenin belirlenmesi (hijyen hipotezi ile ilişkili olarak)

Çeşitli kromozomlar üzerinde astım ile ilişkili bölgeler tayin edilmişse de (örneğin 5.kromozomda hava yolu aşırı cevaplılığını düzenleyen gen ile serum IgE düzeyini belirleyen gen ), astım veya atopi ile ilişkili spesifik bir gen henüz bulunamamıştır.

Obezite de astım için risk faktörü olarak bulunmuştur. Leptin gibi belli mediatörler astıma eğilimi arttırabilmektedir (4).

Erkek cinsiyet çocukluk dönemi astımı için önemli bir risk faktörüdür. On dört yaşından önceki çocukluk döneminde astım prevalansı erkek çocuklarında kız çocuklarının yaklaşık iki kat daha fazladır. Erişkin dönemde bu fark kapanmakta ve kadınlarda daha sık hale gelmektedir (3).

### **Çevresel Faktörler**

Ev içi ve ev dışı ortamdaki alerjenlerin astım alevlenmelerine yol açtıkları iyi bilinmesine rağmen astım gelişimindeki rolleri tam olarak aydınlatılamamıştır.

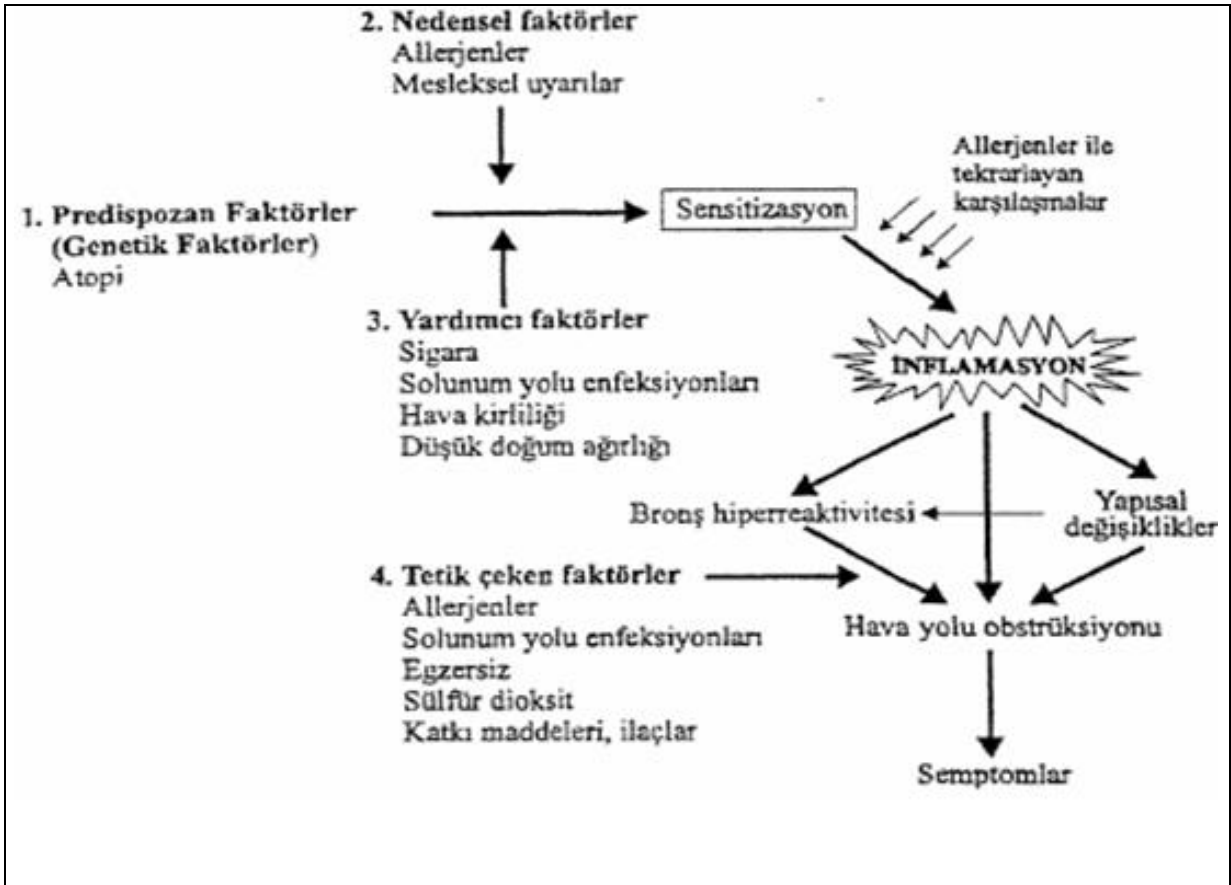
Doğum –kohort çalışmaları, ev tozu akarı alerjenlerine, kedi-köpek tüyü ve aspergillus küflerine duyarlılaşmanın 3 yaşına kadar olan çocuklarda astım benzeri semptomlar için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Alerjen teması ve çocuklardaki duyarlanma arasındaki ilişkinin alerjene, dozuna, maruziyet dönemine, çocuğun yaşına ve muhtemelen genetik faktörlere bağlıdır. Ev tozu akarları ve hamam böceği gibi alerjik duyarlanma prevalansı maruziyet ile doğrudan ilişki göstermektedir (5)

Enfeksiyonlardan özellikle infant döneminde görülen respiratuvar sinsityal virus (RSV) ve parainfluenza virus, bronşiolite neden olmaktadır. Ortaya çıkan semptomlar çocukluk astımındaki semptomları taklit edebilmektedir. Uzun süreli ileriye yönelik bir kaç çalışmada bu hastaların yaklaşık %40'ında hışıltılı solunumun devam ettiği veya geç çocukluk çağı astımının ortaya çıktığı gösterilmiştir. Diğer yandan yapılan bazı çalışmalarda kızamık hatta RSV enfeksiyonu gibi çocuklukda geçirilen bazı enfeksiyonların astım gelişimine karşı koruyucu olduğu ileri sürülmüştür. Astımdaki "hijyen hipotezi" erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyetin çocuğun bağışıklık sistemini " nonallerjik" yola yönlendirdiğini ve astım ile diğer allerjik hastalıkların riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir. Atopi ve viral enfeksiyonlar arasındaki etkileşim oldukça karmaşıktır. Atopik durum, alt solunum yollarının viral enfeksiyonlara olan cevabını etkiler ve daha sonra viral enfeksiyonlar alerjik duyarlanmanın oluşumuna katkıda bulunur (5,6).

Bazı meslek gruplarında astım görülme oranı daha fazladır. Üç yüzden fazla maddenin astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu maddeler arasında izosiyanatlar,

immünojen olarak bilinen ve havayolu cevabını etkileyen platinyum tuzu gibi iritanlar ile IgE yapımını uyaran kompleks bitki ve hayvan ürünleri yer alır. Sanayileşmiş ülkelerde astım, en sık görülen meslek nedenli solunum hastalığıdır. Mesleksi astım çoğunlukla immünolojik kökenli olup maruziyet başladıktan sonra aylar veya yıllar süren bir latent döneme sahiptir. İnhalir iritan maddelere fazla maruziyet atopik olmayan kişilerde bile “ iritan maddeler tarafından indüklenen astım” gelişimine neden olabilir (3,7).

Sigara dumanına maruziyet astımlılarda akciğer fonksiyonunun azalmasını hızlandırmakta, astım şiddetini arttırmakta, hastaların inhale ve sistemik tedaviye yanıt vermesini ve astımın kontrol altına alınma olasılığını azaltmaktadır (5). Prenatal ve postnatal tütün dumanına maruziyet, erken çocukluk döneminde astım benzeri semptomlar dahil birçok zarara neden olmaktadır. Ayrıca sigara içen annelerden doğan bebeklerde yaşamın ilk yılında hışıltılı solunum ile seyreden hastalık gelişme riski 4 kat daha yüksektir (8,9).



Şekil 1. Astım gelişiminde rol oynayan risk faktörleri

Hava kirliliği ve astım gelişimi arasındaki ilişki kesin değildir. Hava kirliliği olan bölgelerde yaşayan çocukların akciğer fonksiyonlarının azaldığı gösterilmiş ama astım gelişimine neden olduğu gösterilememiştir. Hava kirliliğinde artışla bağlantılı olarak astım alevlenmelerinin de arttığı gösterilmiştir. Bu durum, hava kirliliğine yol açan maddelerde meydana gelen genel bir artışa ya da bireylerin duyarlı olduğu özgül alerjenlerin artmasına bağlı olabilmektedir (10).

Anne sütü ile beslenen çocuklarda mama ve soya sütü ile beslenenlere göre hışıltılı hastalıkların daha az görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca batı tarzı beslenenlerde (antioksidandan fakir, işlenmiş yiyecekler, omega-6 çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin, omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinden fakir beslenme) astım ve diğer alerjik hastalıkların artışı ile ilişkilendirilmiştir (5).

Astımla ilişkili ilaçların başında aspirin gelmektedir. Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, antibiyotikler,  $\beta$ -blokerler, ACE inhibitörleri önemlidir. Özellikle  $\beta$ -blokerler ölümcül astım ataklarına yol açabilir. Bu nedenle  $\beta$ -blokerler kullanılması gereken yerlerde kalsiyum antagonistleri veya nitrodilatatörler gibi alternatif tedaviler düşünülmelidir (11).

#### **2.1.4. Patogenez**

Astım hava yollarının inflamatuvar bir hastalığı olup karakteristik patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanan birçok inflamatuvar hücre ve mediatörlerinin rol oynadığı bir hastalıktır. Halen iyi anlaşılammış olan bu inflamasyonun hava yolu hiperreaktivitesi ve astım semptomları ile olan ilişkisi bilinmektedir. Astımın klinik bulguları hava yollarında meydana gelen inflamasyon, artmış havayolu duyarlılığı, geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu sonucunda oluşan üç temel patofizyolojik olay ile ortaya çıkar. Hafif astımlı yada asemptomatik olgularda bile oluşan hava yolu inflamasyonu, hastalığın tüm klinik şekillerinde eozinofilik niteliktedir. İster atopik (ekstrensek), ister nonatopik (intrensek) nedenlerle olsun, hastalığın temelinde yatan olay hava yollarının kronik inflamasyonudur. Ancak nonatopik astımdaki inflamasyonun mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Atopik astımdaki hava yolu inflamasyonunun IgE aracılı aşırı duyarlılık sonucu olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (2,12). Aktif hastalık dönemi yada kriz esnasında belirgin morfolojik değişiklikler meydana gelir. Tüm hava yollarında değişen derecede ödem ve iltihabi hücre infiltrasyonu temel bulgudur. En sık olarak epitelin inflamatuvar hücrelerle infiltre olması, epitel hücrelerinin lümeneye dökülmesi, bazal membran kalınlaşması ve lamina propriada hücre artışı, özellikle eozinofil ve mast hücresi gözlenir.

Hücrelerin %5-50'sini eozinofiller oluşturur. Bu bulguların hiç biri tek başına spesifik değil iken hepsi bir arada bulduklarında astımı işaret ederler (12).

## 2.2. Astımda Hava Yolu İnflamasyonu

Astımdaki hava yolu inflamasyonu, semptomlar ataklarla seyretmesine rağmen devamlılık gösterir. Astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki açık olarak belirlenememiştir. İnflamasyon birçok hastada üst solunum yolu ve burunda olmak üzere tüm hava yollarında vardır. Ancak orta büyüklükteki bronşlarda fizyolojik etkiler daha belirgin olarak karşımıza çıkar (5).

Atopik astımda bilinen bir antijenle, nonatopik astımda çevresel, mesleki ve henüz bilinmeyen nedenlerle immun yanıt gelişir. Her iki grupta da sonuçta eozinofil aktivasyonu ve eozinofilik inflamasyon söz konusudur. Hava yolu inflamasyonundan sorumlu tutulan bu spesifik immun yanıtın gelişmesinde ilk adım antijenin, CD4+ (T helper) lenfositlere sunulmasıdır (13). Şekil 2'de inflamasyonun gelişimi özetlenmektedir.

Hava yolu inflamasyonu sürecinde mast hücreleri, Th lenfositleri ve özellikle eozinofillerin rol aldığı akut ve kronik değişiklikler meydana gelir. Bronkospazm, mukus artışı, vazodilatasyon ve ödem ile birlikte oluşan bronş aşırı duyarlılığı akut değişikliklerdendir. Kronik veya doğal süreçteki kalıcı değişiklikler ise subepitelyal fibrozis, mukus glandlarının ve bronş düz kaslarının hipertrofisi ve hiperplazisi ile angiogenesis olup bronş duvar yapısını değiştirir (12). Çevresel alerjenlere karşı duyarlanma, organizmanın alerjene maruz kaldığı cilt ve mukozal yüzeylerde ve ilk maruziyet sonrasında oluşur. Duyarlanma genetik kontrol altında olup çevresel faktörlerinde katkısı ile oluşur. İnhalasyon yolu ile alınan antijen, solunum yolları mukozasında, epitel altında yerleşik dentrik hücreler tarafından fagosite edilip parçalanır. Lenfoid dokulara göç eden dentrik hücrelerin yüzeyinde bulunan majör histokompatibilite kompleks (MHC) molekülleri aracılığı ile antijen parçacığı (epitop), CD4+ lenfositlere sunulur. MHC class II molekülü ile antijeni T lenfositlere sunan bu hücrelere "antijen sunan hücreler" denir. CD4+ lenfositler, T hücre reseptörleri (TcR) ile sunulan antijeni algılayıp aktive olurlar. Antijen sunulması ile birlikte T lenfositlerin aktive olabilmeleri için ek uyarılara gerek vardır. Antijen sunan hücrelerce üretilen sitokinler (IL-1 ve IL-6) T hücrelerinin aktivasyonuna neden olur (13,14). Antijenin CD4+ lenfositlere sunulması ile bu hücreler aktive olup farklı spektrumda sitokin üreten ve farklı immün yanıt gelişmesine neden olan Th1 ve Th2 lenfositlere farklılaşır. Th1

lenfositlerden IL-2, IFN- $\alpha$  ve TNF $\beta$  yapılırken Th2 hücrelerden IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinler sentez edilir. IL-3, GM-CSF ve TNF- $\alpha$  ise her iki T hücre alt grubunda yapılır (14-16). T lenfositlerin, Th1 veya Th2 yönünde farklılaşmasında değişik faktörler rol oynar. Bunlardan en önemlisi mikroortamda bulunan sitokin yoğunluğu olup, ortamda IL-4 ve IL-13 yoğun olarak bulunuyorsa T hücreler Th2 olarak farklılaşır. Eğer ortamda IL-12 ve IFN- $\gamma$  yoğun olarak bulunuyorsa Th1 yönünde farklılaşır. Ayrıca Treg hücreler denilen CD 24+ ve CD25+ T hücreleri, Th1 lenfositleri Th2 lenfositlere göre daha fazla etkilemekle birlikte Th2 hücre matürasyonunu engelleyebilir (14). T hücreler sonuç olarak sunulan antijenin özelliğine, antijen sunan hücrenin yapısına ve ortamda bulunan sitokin yoğunluğuna göre farklılaşırlar (17,18). Th2 farklılaşmasının önemi bu hücrelerin sekrete ettiği sitokin profilinden ileri gelmektedir. Th2 hücre kaynaklı sitokinlerin B hücre proliferasyonu ve alerjik inflamasyonda önemli rol oynayan moleküllerden olan IgE sentezini uyarıcı etkileri vardır. Aktive Th2 hücrelerce sentez edilen IL-4 ve IL-13'ün uyarısı ile B hücreler proliferasyon olarak farklılaşırlar. Plazma hücrelerine dönüşen B hücrelerce IgE sentezlenir. Sentezlenen IgE maruz kalınan alerjene spesifiktir. B hücrelerin bir kısmı ise bellek B hücrelerini oluşturur ve sonraki uyarılarda artmış IgE sentezini sağlar. Th2 hücrelerin sekrete ettikleri IL-3, IL-5, IL-6, IL-9 ve GM-CSF gibi diğer sitokinlerin de alerjik inflamasyonun gelişimine önemli katkıları vardır. Bunlar özellikle eozinofil matürasyonu, proliferasyonu ve aktivasyonunda rol oynarlar. Ayrıca Th2 ve mast hücreleri tarafından üretilen IL-25 de astımda önemli bir proinflamatuvar sitokindir. IL-25'in çok yoğun miktarda Th2 tipinde sitokin üretimi sağladığı gösterilmiştir. Bunun yanında IFN- $\alpha$  ve IL-17 üretimini direkt olarak inhibe ettiği, Th1 tipinde immun yanıtı baskılayarak Th2 tipinde immun yanıtı arttırdığı belirtilmiştir (14,16,18).

IgE sentezi için gereken uyarı B hücrelere T hücreler tarafından bir seri kompleks etkileşim sonucu sağlanır. İki tür uyarı söz konusudur. Birincisi sitokin bağımlıdır diğeri ise hücre-hücre etkileşimi gerektirir. Sitokin bağımlı uyarı, aktive T hücrelerce üretilen IL-4 ve IL-13 ile bunların B hücre yüzeyindeki reseptörleri arasında meydana gelen etkileşim sonucu oluşur. Hücre-hücre etkileşiminde çeşitli membran moleküllerinin rolü olmasına karşın en önemli ve etkin olanlar B hücre yüzeyindeki CD40 ile antijen-MHC kompleksinin TcR tarafından tanınması sırasında T hücre yüzeyinde eksprese edilen CD40L'dır. CD40 / CD40L birlikteliği IgE sentezinin başlaması için ikinci uyarıyı oluşturur. CD28 / B7, LFA-1 / ICAM-1, CD2 / CD58

(LFA-3) molekül çiftleri arasındaki etkileşim ise hücre-hücre etkileşimini tamamlar ve/veya artırır (14,18).

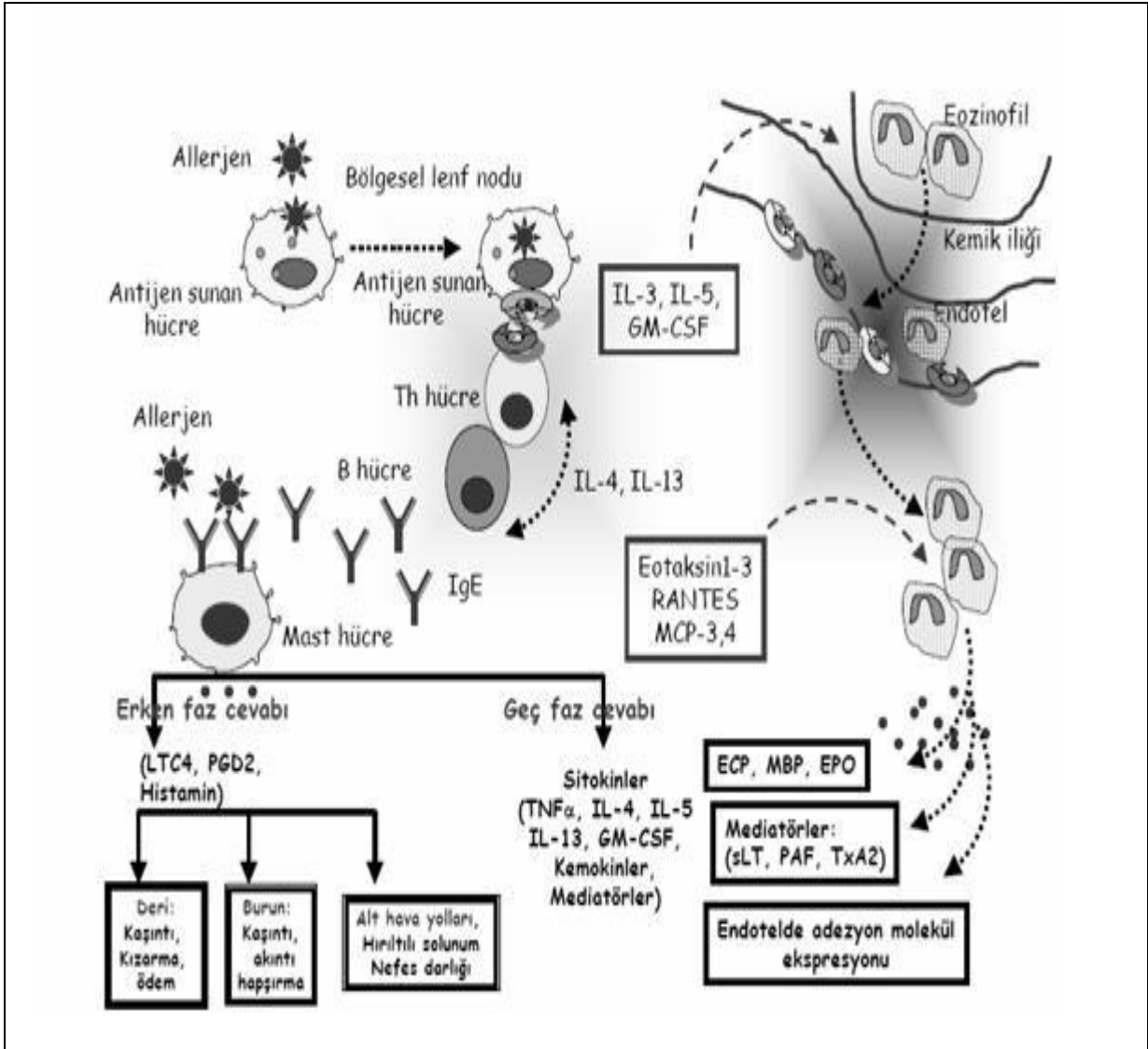
Sonuçta B lenfositlerce sentezlenen ve ortama salınan IgE molekülleri mast hücre ve bazofil yüzeylerinde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörlerince (FCεRI) bağlanır. Alerjen, sensitize olmuş organizmaya ikinci kez girdiğinde bronşiol duvarında ve alveol boşluğunda, astımlılarda normale göre artmış, özellikle mast hücrelerinin FCεRI, alveolar makrofajların, lenfositlerin, eozinofillerin üzerinde FCεRII reseptörüne bağlanmış olarak bulunan ez az iki IgE'nin Fab bölümü ile birleşerek immunkompleks oluşturur. Th2 hücrelerin uyarısı ile B lenfositlerinden aşırı miktarda IgE sentezlenmeye başlaması artık kişinin sensitize olduğunu gösterir. Bu kişilerde serum total ve spesifik IgE düzeyleri yükselmiştir. Duyarlanmanın oluşumuna kadar kişi asemptomatiktir. Bu dönemde hücresel ve moleküler süreçler dışında inflamatuvar doku değişiklikleri henüz yoktur. İnflamatuvar değişiklikler duyarlanılan alejene daha sonraki tekrarlayan maruziyetler sonrasında gelişir (14,15,18).

Duyarlanmış kişilerin alerjen ile tekrar karşılaşması mast hücrelerin aktivasyonuna neden olur. Mast hücre aktivasyonunda rol oynayan faktör antijen spesifik IgE 'dir. Mast hücrelerin immunolojik aktivasyonu ve degranülasyonu, mast hücresi yüzeyinde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörlerine antijen ile birlikte iki IgE molekülünün bağlanıp, köprüleşmesi ile başlar. Yüksek afiniteli IgE reseptörlerine IgE 'nin bağlanması reseptörün fosforilasyonuna neden olur. Bu da hücre içi biyokimyasal olayların regülasyonunda çok önemli roller üstlenen adenil siklaz, fosfolipaz A, fosfolipaz C gibi enzimlerin aktivasyonunu sağlar. Fosfolipaz A'nın aktivasyonu hücre duvarı fosfolipidlerinden araşidonik asit sentezini sağlar. Araşidonik asit de siklooksijenaz yolu ile prostoglandinlere, lipooksijenaz yolu ile lökotrienlere metabolize olur. Fosfolipaz C aracılığı ile diaçilgliserol ve inozitol fosfataz sentezi olur. Diaçilgliserol, degranülasyonun oluşmasını sağlayan bir enzim olan protein kinaz C'yi uyarır. İnozitol fosfataz ise kalsiyum kanallarının açılmasına ve hücre içerisine kalsiyum girişine neden olur. Böylece granüller şişerek birbirlerine ya da hücre membranına bağlanarak hücre dışına degranüle olurlar (14,17-19).

Mast hücre kaynaklı mediatörlerden histamin ve sisteinil lökotrienler (LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>) bronş mukozasında vazodilatasyon, ödem, mukus sekresyonu ve bronkospazma neden olarak hava yollarının diffüz olarak daralmasını sağlarlar. Alerjen ile karşılaştıktan 3-5 dakika sonra öksürük, nefes darlığı ve vizing ile ortaya çıkan ve 2-3 saat içerisinde spontan yada tedavi ile düzelen bu klinik tabloya "erken faz yanıt"

denir. Alerjen maruziyetinden 3–4 saat sonra ortaya çıkan ve genellikle 24 saat sonra son bulan özellikle inflamasyonun artması sonucu oluşan ikinci bir astmatik reaksiyon gözlenir. Buna da “geç faz yanıt” denir. Geç faz yanıt yeni alerjen girişi olmaksızın gelişir ve daha uzun sürelidir. Geç faz yanıtından mast hücrelerden salınan IFN- $\alpha$  , IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-16 gibi sitokinler ile MIP (major inhibitör protein) -1 alfa ve beta, monosit kemotaktik protein (MCP) ve aktivasyon ile regüle olan eksprese ve sekrete edilen normal T hücresi (RANTES) gibi kemokinler sorumludur (20).

Sonuçta; mast hücrelerden degranüle olan sitokinlerden IL-4, Th2 yönünde farklılaşmaya neden olurken, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 ise ortamda eozinofillerin birikmesini sağlayarak inflamasyonun kronikleşmesine neden olur (14,18,20).



Şekil 2. Astımda alerjik inflamasyonun gelişimi

## 2.2.1. İnflamatuvar Hücreler

### Eozinofiller

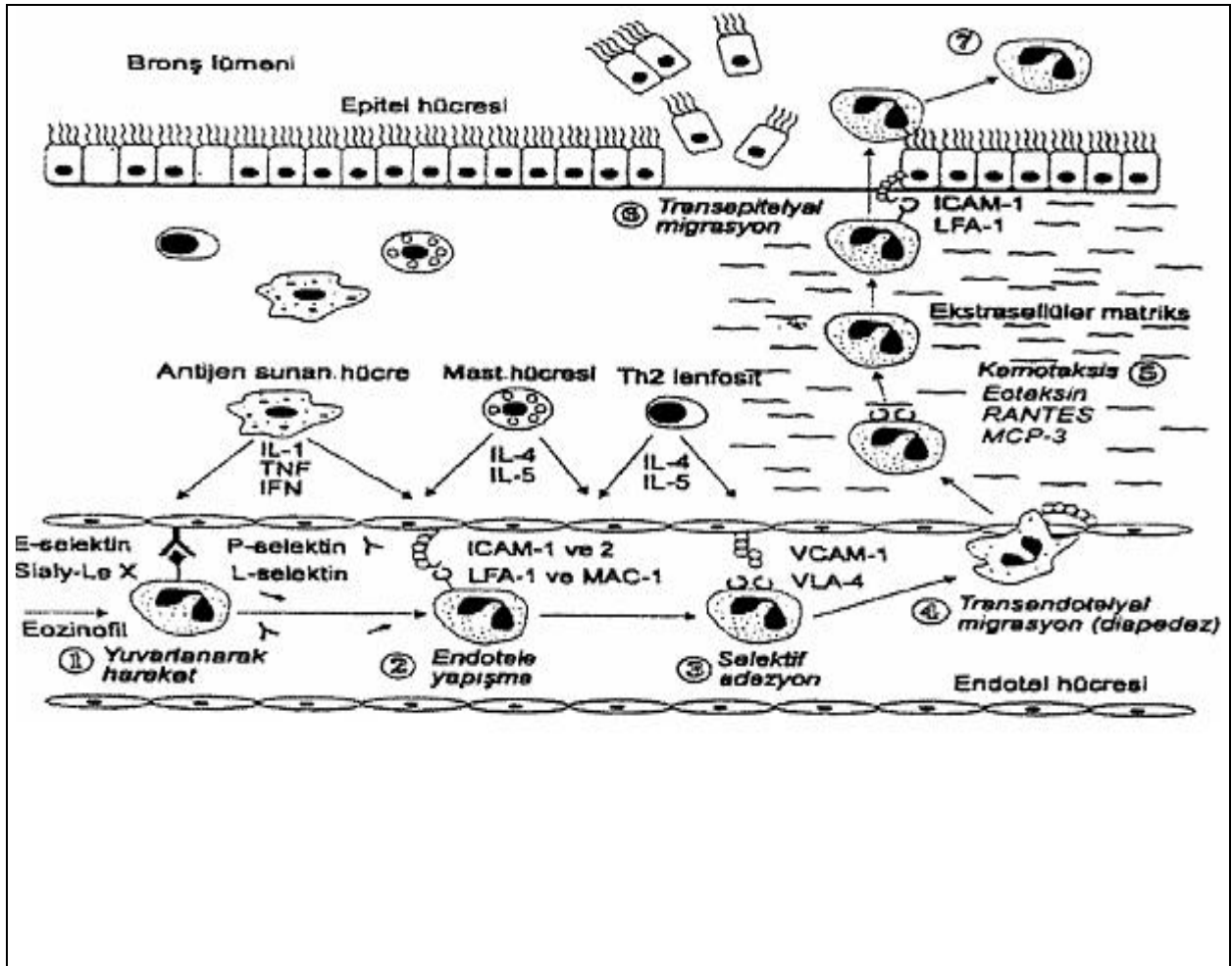
Eozinofiller kemik iliği kökenli, iki lob nükleuslu, sitoplazmasında asidik boya ile kırmızı boyanan granüller içeren, dolaşımdaki lökositlerin yaklaşık %1-3'ünü oluşturan hücrelerdir. Hematopoetik kök hücrelerden farklılaşırlar. Gelişimlerinin erken dönemlerinde CD34 ekspres eden bu hücreler IL-3 ve GM-CSF varlığında myeloid seriye diferansiye olurlar. Prekürsör hücrelerin mature hücrelere son fenotipik farklılaşması için IL-5 gerekir. IL-5, Th2 lenfosit ürünü olmakla birlikte eozinofiller kendileri de bu sitokini üretirler. IL-3, IL-5 ve GM-CSF, eozinofillerin büyüme ve farklılaşmasını uyarmaları dışında eozinofil fonksiyonlarını da uyarırlar. Hücre kültürlerinde eozinofil apoptozisini önler, yaşam süresini uzatırlar ve bu etkileri glikokortikoidlerce önlenir (21-23). Eozinofiller doku hasarı ve disfonksiyonu yaratma yeteneğine sahip sitotoksik granül proteinleri salgırlar. Eozinofil granülleri major basic protein-1'den (MBP-1) oluşan bir kristaloid kor ve eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofilik peroksidaz (EPO) ve eozinofil derive nörotoksin (EDN)'den oluşan matriks içerir. MBP-1, eozinofil granüllerinin temel proteindir. Ancak tek kaynağı eozinofiller olmayıp, bazofiller tarafından da yapılmaktadır. MBP-1 epitel için sitotoksiktir. Muskarnik M2 reseptör disfonksiyonuna neden olur ve direkt olarak düz kas reaktivitesini artırır. Ayrıca bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımına neden olur. ECP ise solunum yolu epiteli için MBP-1'den daha fazla sitotoksiktir. Hedef hücre membranında toksik porlar oluşturur ve bu porlar diğer toksik moleküllerin girişini kolaylaştırır (24-26). Eozinofiller ayrıca lökotrienler (LTB<sub>4</sub> ve LTC<sub>4</sub>) ve platelet aktive faktör (PAF) gibi lipid mediatörleri sekrete etme yeteneğine sahiptirler. Ayrıca çok çeşitli sitokin ve kemokinleri de üretebilirler. Bunlar arasında IL-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-12, TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$ , GM-CSF, MIP-1 $\alpha$  ve RANTES sayılabilir (26).

Astımın karakteristik patolojik özelliklerinden olan havayollarındaki eozinofil infiltrasyonu astımın klinik şekillerinin tümünde ortak özelliktir. Klinik olarak stabil astımlılarda hava yollarındaki bazal eozinofili yanında gerek deneysel gerekse doğal alerjen maruziyeti sonrasında eozinofil sayısında önemli oranda artış saptandığı gösterilmiştir. Bronş mukozasında eozinofilik infiltrasyon yanında astımlılarda eozinofillerin periferik kanda, BAL sıvısında ve balgamda da artmış sayıda ve aktive durumda olduğu saptanmıştır. Eozinofiller astımda bir taraftan granül proteinleri ve lipid mediatörleri aracılığıyla doku hasarı ve hava yolunda değişikliğe yol açarken diğer

tarafından da sitokinleri ve kemokinleri aracılığıyla immünoregülatör fonksiyona sahiptir. Eozinofillerin aktivasyon durumları önemli olup aktivasyon granül proteinlerinin salınımı, lipid mediatör üretimi, reaktif oksijen radikallerinin üretimi ve migrasyon ile ifade edilmektedir. Bunlar yanında sitokin üretimi, class-II MHC antijenlerinin ekspresyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve ayrıca hücre dansitesi (hipodens eozinofiller) deaktivasyon göstergesi de olarak kabul edilmektedir. Astımla eozinofiller ile ilgili olarak belirtilmesi gereken bir başka özellik ise Th2 kaynaklı sitokinlerin (GM-CSF, IL-3, IL-5) etkisi ile eozinofillerin apoptozunun geciktiği ve bu nedenle bronş mukozasında uzun süre kalabildikleridir (27-31). Normalde dolaşımda bulunan eozinofiller kapiller endoteline rastgele temas edip giderler. Henüz aktive olmamış bu eozinofillerin yüzeyinde L-selektin gibi adezyon molekülleri yapısal olarak bulunur. Astımlı bireylerde dolaşıma salınan IFN-gama, TNF-alfa, IL-1, IL-4, IL-5 gibi sitokinlerin etkisi ile kapiller endotel hücresinde E-selektin ve P-selektin gibi adezyon molekülleri ortaya çıkar. Eozinofiller yüzeylerinde L-selektin ve siyalin-6 bağları ile endoteldeki E-selektin ve P-selektine bağlanır, böylece eozinofillerin hızı yavaşlar ve endotel üzerinde yuvarlanmaya başlarlar. Hızı yavaşlayan eozinofillerin aktivasyonu için gerekli mediatörle karşılaşma süreleri uzar ve eozinofiller aktive olurlar (32,33). Aktivasyona ikincil olarak hücre yüzeyindeki selektin grubu adezyon molekülleri dökülür, yerini eozinofillerdeki  $\beta 2$  integrinler (LFA1, Mac1 gp 150/95), endotel hücresinde ise interselüler adezyon molekülleri (ICAM1 ve ICAM2) alır. Bu iki yapı arasında oluşan yeni bağ selektinler arası bağdan daha kuvvetlidir ancak ICAM1 eozinofiller için selektif değildir. Anti ICAM1 antikorunun deneysel ortamda kullanımının eozinofil birikimi ve bronşial hiperreaktiviteyi önlediği gösterilmiştir. Ortamda bulunan Th2 lenfositler ve mast hücrelerinden salınan IL-4 ve IL-5 gibi sitokinler, eozinofil, monosit ve lenfositlerde bulunan ve eozinofiller için daha selektif olan VLA-4 (very late antijen) denilen adezyon molekülünün hücre yüzeyinde birikmesine neden olur. Eozinofiller VLA-4 ile endoteldeki ligandı olan VCAM-1 'e (vasküler cell adhesion molecule) bağlanır ve ortamda birikirler.

IL-4, VCAM-1 ekspresyonunu artırır. VCAM-1 'e bağlanarak ortamda biriken eozinofiller endoteli geçerek (diapedez) interstisyel dokuya yerleşirler. Mukozayı geçen eozinofiller, ortamda bulunan inflamatuvar hücrelerden ortaya çıkan RANTES, MCP-3 ve eotaksin gibi kemokinlerin etkisi ile mukozada birikirler (34,35).

Şekil 3'de adezyon moleküllerinin hava yolu inflamasyonundaki rolleri özetlenmektedir.



**Şekil 3. Hava yolu inflamasyonunda adezyon molekülleri**

Bu arada ortamda bulunan lenfosit, makrofaj, mast hücresi gibi diğer inflamatuvar hücreler açığa çıkan IL-3, IL-5 ve GM-CSF gibi sitokinlerin etkisi ile aktive olurlar. Bu üç faktörün yokluğunda eozinofiller programlı hücre ölümü denilen apoptozise giderler. Aktive olan eozinofillerin yaşam süreleri uzar. Yüzeysel reseptör sayısı ile inflamatuvar mediatör yapımı artar ve MBP (majör basic protein), ECP (eozinofil katyonik protein), EDN (eozinofil derive norotoksin) gibi enzimler, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, PGD<sub>2</sub>, PAF gibi lipid mediatörler ile süperoksid, hidrojen peroksid gibi oksijen radikalleri salgılayarak bronşial epitel hücresinde hasara ve deskuamasyona neden olurlar (36-38). Bronş lümenine dökülen epitel hücreleri astımlı hastaların balgam incelemelerinde görülebilir. Kümeleşmiş olan bu hücrelere “Creola Cisimciği” denir. Sonuçta, hastada hava yolu aşırı duyarlılığı gelişir. Epitelyal bütünlüğün bozulması ile bronş mukozasında bulunan eozinofiller bronş lümenine geçer. Bunlar ECP salgılayan aktive eozinofillerdir. Bu aktive eozinofillerden açığa çıkan

lipofosfolipaz enzimi invitro ve invivo ortamda kristalleşir. Astımlı hastaların balgamında görülen bu kristallere “Charcot-Leyden Kristalleri ” adı verilir (1).

### **Mast Hücreleri ve Bazofiller**

Sitoplazmalarında bazofilik granüllerin varlığı, aktivasyon ardından dış ortama histamin salıvermeleri ve FCεRI eksprese etmeleri gibi ortak özellikleri nedeni ile son yıllara kadar mast hücresi (MH) ve bazofillerin aynı hücreler olduğu düşünülmüştür. Ancak her iki hücre birbirinden önemli farklılıklar gösterir. MH ve bazofiller kemik iliğinde, CD34 myeloid kök hücrelerden gelişirler, fakat olgulaşmaları için farklı sitokinlere ihtiyaç duyarlar. MH gelişimi için stem cell faktöre (SCF), bazofil gelişimi için IL-3'e gerek duyar. MH olgunlaşmadan kemik iliğini terk eder ve dokulara göç ettikten sonra olgunlaşmasını tamamlar. SCF mast hücresini olgunlaştırmakla birlikte, IgE aracılı mediatör salınımını da artırır. SCF, doğrudan mast hücre degranülasyonuna neden olabilir. SCF 'nin kaynağı doku stroma hücreleri ve fibroblastlardır (39). Bazofiller ise kemik iliğinde IL-3 ile olgun hale gelir ve kemik iliğinden ayrılarak periferik kanda dolaşmaya başlarlar. Dokulara ancak inflamasyon varlığında göç ederler. Sağlıklı bireylerde MH, bronşial düz kas tabakasında ve epitel hücreleri arasında yer almaz, submukozal konnektif dokuda bulunurlar. Düz kas hücreleri boyunca MH varlığı astımlılar için spesifiktir. MH ve havayolu düz kas hücreleri arasında astım patogenezinde önemli bir karşılıklı etkileşim mevcuttur. MH histaminin başlıca kaynağıdır. Mononükleer fagositik sistem CD34 kemik iliği kökenli hücrelerdir ve monositlere farklılaşırlar, monositlerde makrofaj ve dentritik hücrelere farklılaşır ve çeşitli dokulara göç ederler (40-43).

### **T Lenfositler**

Antijene özgü hücre aracılı yanıtlar T lenfositleri tarafından gerçekleştirilir. T hücreleri özgül antijeni eksprese eden hücreleri lizise edebilir (sitotoksikite) veya inflamasyonu tetikleyen sitokinler salgılayabilir (gecikmiş aşırı duyarlılık). Bu iki tip T hücre yanıtı farklı populasyonla ilgilidir. Sitotoksikitede, sitotoksik T hücreler (Ts) gecikmiş tip aşırı duyarlılıkta ise yardımcı T (Th) hücreler etkilidir. Astımda havayollarındaki sayıları artar, eozinofilik inflamasyonun oluşmasında ve B lenfositlerden IgE sentezinde rol oynayan IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinleri salıverilmesinde rol oynarlar. Th2 hücre aktivitesinde meydana gelen artış, normal koşullarda Th2 hücrelerini inhibe eden regülatuar T hücrelerin azalmasına bağlı olabilir. Ayrıca yüksek miktarlarda Th1 ve Th2 sitokinleri salan natural killer hücrelerde de bir artış meydana gelebilir (44-46).

## **Dendritik Hücreler**

Hava yollarının yüzeyindeki alerjenleri fagosite ederek bölgesel lenf nodlarına taşır. Burada regülatuar T hücreler ile etkileşerek uyarılmamış T hücrelerinin Th2 lenfositlere dönüşümünü sağlar. GM-CSF dendritik hücrelerin differansiasyonuna ve aktivasyonuna neden olur. Böylece ortamda Th2 tipi bir T hücre yönlenmesine yol açan myeloid dendritik hücreler yer alır. Hava yollarındaki immatür dendritik hücrelerin Th2 yönlenmesini uyardıkları, Th1 tipi yanıtı oluşturabilmek için IL-12 ve TNF-alfa gibi sitokinlere gereksinim gösterdiği ortaya konulmuştur. Alerjeni karşılayan dendritik hücreler alerjeni işleyip, peptidlere ayırıp lokal lenf bezlerine göç eder ve bazı ko-stimulatör moleküllerin yardımı ile T lenfositlere sunarak alerjen spesifik T lenfositlerin oluşumunu gerçekleştirir (47,48).

## **Makrofajlar**

Alveolar makrofajlar astımlı olgularda havayollarına doğru yönelmekte ve yüzeylerindeki düşük afiniteli IgE reseptörü (FCεRII) aracılığıyla uyarılarak aktif hale geçebilmektedir. Makrofajların uyarının cinsine bağlı olarak inflamasyonu artırıcı veya baskılayıcı etkileri olabilmektedir. Makrofaj inflamatuar protein -1 alfa (MIP -1α), GM-CSF, TNF-α, IL-8, eotaksin, RANTES, prostoglandinler ve LTB4 sentezleyerek, CD4+ T lenfositlerden IL-5 sentezini uyararak astım enflamasyonunun başlaması ve devamında önemli fonksiyonları vardır. Diğer yandan IL-10 ve IFN-γ aracılığıyla T lenfosit fonksiyonlarını baskılayarak yada IL-12 sentezi ile T lenfositlerin Th1 fenotipine doğru yönlenmesine katkıda bulunabilirler. Ancak astımlı olgularda alveolar makrofajlardan IL-10 ve IL-12 salınımının azaldığı gösterilmiştir (5,49).

## **Nötrofiller**

Hafif-orta astımlı olguların havayollarında nötrofillere daha az rastlanmaktadır. Ancak ağır astımlı hastalarda hava yollarında ve indükte balgam örneklerinde nötrofil infiltrasyonu bulunmaktadır. Ayrıca astım nedeni ile gelişen ani ölümlerde yapılan mikroskopik incelemeler bu olguların hava yollarında fazla miktarda nötrofil birikimi olduğunu göstermiştir. Nötrofillerin fizyopatolojik rolü belirsizdir ve sayıları glukokortikosteroid tedavisi nedeniyle bile artabilmektedir (5,49).

## **B lenfositler**

Alerjik inflamasyonda IL-4 etkisi ile IgE sentezleyen B lenfositler önemli rol oynamaktadırlar. IgE sentezi için aynı zamanda T lenfositlerin yüzeyindeki CD40 ile B lenfositlerdeki CD40 ligand etkileşimine gerek olmaktadır (5,49).

## **Epitel hücreleri**

Hava yolu epiteli akciğer dokusunu çevresel birçok etkiye karşı koruyan özel bir fizikokimyasal bariyer oluşturur. Ayrıca epitel hücreleri immun ve inflamatuvar hücrelerin ortamda toplanmaları ve aktifleşmesini koordine etme özelliğine de sahiptir. Astımda kolumnar epitel hücrelerindeki dökülme önemli bir özelliktir ve inflamatuvar hücre kaynaklı mediatörler (MBP, ECP, Matriks metalloproteinaz-9 ), reaktif oksijen radikalleri ile mast hücre proteazları bu epitel hasarından sorumlu tutulmaktadır. Alerjenler ve hava kirliliğine yol açan ajanlar da epiteldeki bu hasarı arttırabilirler. Epiteldeki bütünlük kaybı epitel hücrelerinde aktivasyona, epitel kaynaklı koruyucu mediatörlerin azalmasına ve mukosilier aktivitenin bozulmasına yol açar ki submukoza, solunan zararlı partiküllerin ve mediatörlerin ( endotelin-1 (ET-1), LTC4, nitrik oksit, PGE2 ) olumsuz etkilerine açık hale gelir.

Epitel sürekli olarak toksik partiküllerin, sigara dumanının, infeksiyöz ajanların tehditi altındadır. Astımda epitel hücrelerinin bu etkiler altında proinflamatuvar sitokinler ( IL-8, GM-CSF, RANTES ) salgıladıkları gösterilmiştir. Bunların yanı sıra hasara uğrayan ve oksidatif stres altında kalan epitelin IGF-1, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) , ET-1, TGF- $\beta$  gibi büyüme faktörleri sentezlediği saptanmıştır (5,49).

### **2.2.2. İnflamatuvar mediatörler**

Astımda 100'ün üzerinde farklı mediatörün rol aldığı ve havayollarındaki karmaşık inflamatuvar yanıtta aracılık ettiği bilinmektedir (50). Ancak aralarında bazılarının inflamasyonun akışı içinde daha önemli rolleri olduğu izlenmektedir.

### **Lipid Mediatörler**

Sisteinil lökotrienler (LTC4, LTD4, LTE4) astım patogeneğinde önemli rol oynayan, hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilendirilen bir gruptur. Sisteinil lökotrienler hücre duvarındaki fosfolipid kökenli araşidonik asitten sentezlenmekte ve etkilerini ilgili dokulardaki reseptörleri (Cys-LT res 1ve 2) aracılığıyla göstermektedir. Eozinofiller, mast hücreleri, monositler, makrofaj ve bazofiller, lökotrien sentezleme yeteneğine sahip hücrelerdir. Lökotrienlerin potent biyolojik etkileri bronkokonstrüksiyon, damar geçirgenliğinde artış, mukoza ödemi ve mukus hipersekresyonu olup, bunlar astım için bilinen semptomlardır. İnvitro koşullarda lökotrienlerin bronş spazmı yapıcı etkilerinin histaminden 1000 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca sisteinil lökotrienler eozinofillerin dokuya göçüne yol açmakta, burada toplanan eozinofillerden sentezlenen lökotrienler olayı daha da yoğunlaştırmakta, epitel bütünlüğü bozulmakta ve ortamdaki inflamasyon giderek daha da artmaktadır. Sisteinil lökotrienler inhibe

edildiğinde akciğer fonksiyonlarında ve astım semptomlarında düzelme meydana gelmesiyle ilişkilendirilen tek medyatör grubunu oluşturur (51,52).

### **Sitokinler**

Kronik inflamasyonda oldukça yönlendirici roller üstlenen ve etkileri giderek daha iyi anlaşılan mediatörlerdir. Astımda inflamatuvar yanıtı yönetir ve hastalığın şiddetini belirler (53). Makrofaj, mast hücreleri, eozinofiller ve lenfositler gibi çeşitli inflamatuvar hücreler, ayrıca epitel hücreleri, endotel hücreleri ve havayolu düz kas hücreleri gibi yapısal elemanlar sitokin sentez ve salgılama yeteneğine sahiptir. Histamin ve sisteinil lökotrienler gibi mediatörler akut ve subakut inflamatuvar yanıtta ve astım ataklarında önemli roller oynarken sitokinler ağırlıklı olarak kronik inflamasyonun sürdürülmesinde rol oynarlar. Astımda önemli sitokinler arasında T lenfositlerden salınan IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 sayılabilir. IL-4 ve IL-13, B lenfositlerinin IgE sentezleyen plazma hücrelerine dönüşümüne yol açarak alerjik inflamasyonun başlamasında anahtar rol oynar. IL-4, IL-13 'den farklı olarak immün yanıtın Th2 yönlendirilmesinde rol oynamakta ve böylece atopik yapının gelişiminde etkili olmaktadır. IL-13 ise kronik inflamasyonun sürdürülmesinde daha belirgin öneme sahiptir. IL-5 geninde astımlı olgularda artış tespit edilmiş olup IL-5'in kemik iliğinde eozinofillerin olgunlaşmasına, yaşam sürelerinin uzamasına yol açtığı, ayrıca eozinofillerin dolaşımdan hava yollarına göçünde ve aktifleşmelerinde çok önemli roller üstlendiği bilinmektedir. IL-3, dokuda mast hücrelerinin devamlılığında etkilidir. Makrofajlar ve epitel hücrelerinden salınan IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ve GM-CSF, inflamatuvar yanıtın güçlenmesine katkıda bulunur. IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-12, IL-18 gibi diğer sitokinler ise regülatör bir rol üstlenmekte ve alerjik inflamasyonu baskılayıcı etki göstermektedir (53,54).

### **Kemokinler**

Astımda inflamatuvar hücrelerin dokuya göçünde rol oynayan 50'den fazla kemokin tanımlanmıştır. Alerjik inflamasyonda eozinofillerin dokuya göçü üzerinde etkili olan önemli kemokinler arasında eotaksin-1, eotaksin-2, eotaksin-3, RANTES ve MCP-4 sayılabilir ve bu kemokinler eozinofillerin yüzeyindeki ortak bir reseptör olan CCR3 üzerinden etki gösterirler. Astımlı olgularda havayollarında artmış miktarlarda eotaksin-1, eotaksin-2, MCP-3, MCP-4 ve CCR-3 saptanmış ve bu kemokinlerin havayolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur. MCP-1, monosit ve T lenfositler yüzeyindeki CCR2 reseptörünü aktiveleştirerek etkisini gösterir. CCR2 reseptörü üzerinden mast hücrelerinin ortamda toplanmasını ve aktifleşmesine yol açar.

Eotaksin eozinofiller için göreceli olarak seçicidir, timus ve aktivasyonla düzenlenen kemokinler ise (TARC) ve makrofaj kaynaklı kemokinler (MDC) Th2 hücrelerin toplanmasına neden olurlar (55,56).

### **Endotelin**

Endotelinler, vazokonstrüktör ve bronkokonstrüktör etkileri olan güçlü peptid mediatörler olarak bilinir. Astım hastalarından elde edilen balgam örneklerinde endotelin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca düz kas hücresinde proliferasyon yapıcı etkileri de vardır ve bu nedenle astımda kronik inflamasyonda önemli rolleri olduğu düşünülmektedir (5,49).

### **Histamin**

Mast hücreleri ve bazofillerden üretilir. Düz kasların H1 reseptörleri üzerine etkilidir. Bronkokonstrüksiyona ve inflamatuvar yanıtta katkı sağlar. Vazodilatasyon etkisi olup postkapiller venüllerden sıvı ve albumin sızmasına neden olur. Astım hastalarında histamin serum seviyesi daha yüksektir (57).

### **Nitrik oksit**

Güçlü bir vazodilatatör olup öncelikle indüklenebilir nitrik oksit sentetaz etkisi ile hava yolu epitel hücrelerinde üretilir. Solunumla atılan nitrik oksit, astım tedavisinin etkinliğinin izlenmesinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Çünkü bu maddenin astımda inflamasyon varlığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (58).

### **2.2.3. Eozinofil katyonik protein(ECP)**

İlk kez 1971'de kronik miyeloid lösemili hastaların myeloid hücrelerinin granüllerinden purifiye edilmekle birlikte eozinofil kaynaklı olduğu 1975 yılında anlaşılmıştır. Molekül ağırlığı 16–22 k-D olan, çinko içeren tek zincirli bu protein Ribonükleaz 3 (Rnase 3) olarak da isimlendirilir. ECP sentezinden sorumlu genin 14. kromozom (q24-q31) üzerinde lokalize olduğu bildirilmektedir. İmmunoelektron mikroskopisi ve monoklonal antikor incelemeleri ile ECP'nin eozinofillerin spesifik granül matriksinde yer aldığı gösterilmiştir. Eozinofillerin, primer granüllerinin de ECP içerdiği saptanmıştır. Eozinofil granül proteinlerinin ve bu bağlamda ECP sekresyonu, çeşitli faktörlerin uyarısı sonucu gerçekleşir. Bunlar arasında kompleman fraksiyonları (C3a,C5a), immunglobulinler (IgE, IgG, IgA), sitokinler (IL–3, IL–5, GM-CSF, RANTES, MIP–1 $\alpha$ ) ve lipid mediatörler (PAF) sayılmaktadır (59,60).

ECP, güçlü bir sitotoksik molekül olup parazitler, bakteriler ve virüsler gibi mikroorganizmalar yanında konak hücrelerini de öldürebilme kapasitesine sahiptir. Sitotoksik aktivitesinin hücre memebbranında oluşturduğu porlar aracılığı ile hücre içine

sıvı girişi ve buna bağılı olarak gelişen osmotik lizis yoluyla gerçekleştiği ileri sürülmektedir. Sitotoksik aktivitenin yanında invitro ortamda T lenfositlerinin antijene karşı proliferatif yanıtını önleme, B lenfositlerinin immunglobulin sentezini etkileme, bazofillerden histamin ve triptaz salınımı, epitel hücrelerinin IGF-1 ve ICAM-1 reseptörleri ekspresyonunun upregülasyonu gibi non-sitotoksik aktiviteleri de ortaya çıkarılmıştır. Bu nedenle ECP'nin eozinofillerin immunomodülatör fonksiyonlarında rol oynadığı düşünülmüştür. Ayrıca insan fibroblastlarının glikozaminoglikan üretimini etkilediği ve hava yollarında mukus sekresyonunu uyardığı bildirilmiştir (60).

Çoğu biyolojik sıvılardaki ECP düzeyi eozinofil aktivasyonu ve turnoverını saptamaya yönelik bir marker olarak kullanılmaktadır. Astım ve diğer inflamatuvar hastalıklarda serum, BAL ve balgamda düzeyi inflamatuvar sürecin gösterilmesi ve antiinflamatuvar tedavinin etkinliğinin izlenmesi amacıyla incelenmiştir. Serum ECP düzeyinin astımlılarda yüksek olması yanında eozinofilik inflamasyonun yoğunluğu, hastalık şiddeti, nonspesifik bronş aşırı cevaplılığı ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (61,62).

### **2.3. Hava Yolları İnflamasyonunun Gösterilmesi**

Astımda hava yolu inflamasyonu, semptomlar, solunum fonksiyon testleri, havayolu aşırı duyarlılığı ve PEF'deki günlük değişkenler gibi indirekt yöntemlerle ya da bronkoalveolar lavaj, transbronşial biyopsi, balgamda hücre sayımı ve inflamasyon göstergelerinin ölçümü gibi direkt yöntemlerle değerlendirilebilir (1). Bronkoalveolar lavajın kaçınılmaz riskleri ve yeterince güvenilir olmaması, maliyetini önleyebilmek amacıyla, havayolu sekresyonlarını toplayabilme konusunda invaziv olmayan metodların geliştirilmesi için çaba gösterilmiştir. Astım hastalarından balgam toplanması hipertonic salin solüsyonunun inhale edilmesi ile kolaylaştırılmıştır. Astım hastalarının yaklaşık yarısının indüksiyonla elde edilmiş balgam örneklerinde eozinofil (>%1) artar (63). Eozinofilik astımı olmayan astım hastalarının inhale steroidlere cevap verme olasılığı düşüktür. İndüksiyonla elde edilmiş balgam aynı zamanda hava yolu sekresyonlarındaki Th1 ve Th2 sitokinlerinin mRNA 'larındaki karakteristik değişiklikleri saptamak içinde yararlı olmuştur (64).

Ekshale edilen havadaki nitrik oksit fraksiyonu ve ekshale edilen havanın soğutulmasıyla sıvının yoğunlaştırılması ve bu sıvıda sitokin ölçümleri, hava yolu inflamasyonunun gösterilmesinde kullanılmıştır. Astım tedavisinin etkinliğinin izlenmesi açısından, sadece klinik ve fizyolojik anormalliklerin değerlendirilmesinin yeterli olmadığı kabul edilmektedir (65).

### 2.3.1. İndüklenmiş balgam

Hava yolu inflamasyonun gösterilmesinde balgam muayenesinin kullanılması yeni olmayıp ilk kez 1889'da Osler "The Principles and Practica of Medicine" adlı kitabında belirtmiştir. Gollash yine 1889 yılında astım hastalarında, balgamda eozinofilleri identifiye etmiştir. Uzun bir aradan sonra 1950'de balgam muayenesi yeniden ilgi konusu olmaya başlamış ancak zor bir işlem olduğundan ve güvenilir olmadığı düşünüldüğünden, sonraki yıllarda yine geri planda kalmıştır. 1989'da Gibson ve arkadaşları, balgam muayenesini yeniden ele almışlar ve bu yöntemin hava yolu inflamasyonu hakkında güvenilir ve doğru bilgi verdiğini göstermişlerdir. Sonraki yıllarda ise bu konu tüm dünyada ilgi odağı olmaya devam etmiştir (66-69).

Balgam muayenesinin astım tedavisinde kullanılabilmesi için, elde edilen ölçümlerin sağlıklı ve hastalıklı kişilerin ayırımında, farklı patogenezi hastaların ayırımında, hastalığın düzelmeye ya da düzelmeme durumunun ayırımında faydalı olması gerekir. Gerek spontan gerekse indüklenmiş balgamda total ve diferansiyel hücre sayısı yanında hücrelerin aktivasyon özellikleri ile inflamatuvar mediatörlerin düzeyinin saptanmasının inflamatuvar sürecin ve ağırlığının saptanmasında yararlı incelemeler olduğu bildirilmektedir (68,69). Balgam indüksiyonu ve balgamın incelemesine yönelik tekniklerdeki ilerlemeler ile geliştirilen standardize yöntemler güvenilir ve karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilebilmesini sağlamış, bunun sonucunda indüklenmiş balgam giderek daha fazla başvurulan bir inceleme yöntemi olmuştur.

Balgam çıkarılması astımlılarda her zaman bulunan bir durum değildir. Bu nedenle spontan balgam çıkartamayan hastalarda hipertonic salin inhalasyonu ile uygulanan indüksiyon işlemi balgam çıkartılabilmesine olanak sağlar. Spontan balgam çıkartabilen astımlılarda indüksiyon balgamın hücre içeriğini etkilemez ancak solubl markerların içeriği dilüsyonel nedenlerle kısmen etkilenir. İndükte balgamda viable hücre oranı daha fazladır (68). Balgam indüksiyonunun başarısı çeşitli faktörlerden etkilenir. Bunlar arasında hastanın sigara içimi, sağlıklı ya da hava yolu hastalığı olup olmaması, hava yolu inflamasyonunun derecesi gibi bireysel faktörler yanında nebulizatör tipi, nebulizatör outputu, patikül büyüklüğü, salin konsantrasyonu, inhalasyon süresi ve balgamın inceleme öncesi hazırlama işlemleri gibi teknik faktörler sayılabilir. Düşük outputlu jet nebulizatörlere göre ultrasonik nebulizatörler, izotonik salin ile karşılaştırıldığında hipertonic salin ile başarı oranlarının arttığı,  $\beta_2$ -agonistler ile premedikasyonun sonuçları etkilemediği bildirilmiştir. Standardize protokoller uygulandığında indüksiyon işleminin balgam çıkartamayan gerek sağlıklı gerekse

stabil astımlı bireylerde yaklaşık %80 oranında başarılı olabildiği bildirilmektedir. Sigara içenler, solunum yolu enfeksiyonu bulunan veya astımı stabil olmayanlarda ise başarı oranı %100'e çıkabilmektedir. Sağlıklı, astımlı, KOAH'lı ya da sigara içenlerde balgamın hücresel ve solubl mediatör içeriklerinde gözlenen farklılıklar balgam indüksiyonunun farklı nedenlerle oluşan hava yolu inflamasyonu incelemesinde kullanışlı bir yöntem olduğunu göstermektedir. Balgam, bronş lavajı ve BAL hava yollarının farklı kısımlarının örneklemesine olanak sağlamaları yanında bronş lavajı ile BAL'da söz konusu olan dilüsyonel faktörler nedeni ile her birinin mediatör ve hücresel içeriği farklılık gösterebilmektedir. Balgamda, BAL ile karşılaştırıldığında daha fazla sayıda eozinofil ve nötrofil bulunduğu fakat makrofaj ve lenfosit oranının daha düşük olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte çeşitli çalışmalarda balgamın hücresel içeriğinin, özellikle eozinofil sayısının, gerek BAL gerekse bronş lavajı ile saptananlar ile oldukça korele olduğu gösterilmiştir (66-69).

Balgam hücre içeriğinin bronş biyopsi incelemeleri ile korelasyonu tam olarak tanımlanamamış olmakla birlikte balgam eozinofil oranının lamina propriadaki eozinofil sayısı ile korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmaların bu incelemenin değerini arttırdığı söylenebilir. İndüklenmiş balgamda eozinofili ve artmış ECP düzeyi oranının astımda diğer hava yolu hastalıklarına göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu nedenle indüklenmiş balgam astım tanısında da yardımcı olabilen bir inceleme olarak değerlendirilmektedir. Antiinflamatuvar tedavi ile balgam eozinofil sayısı ve ECP düzeyinin azalması, doz modülasyonunun balgam eozinofil sayısını etkilemesi balgam indüksiyonunun tedavinin izlenmesinde de kullanılabilir bir yöntem olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Standardize protokoller uygulanarak  $\beta$ 2-agonist ile premedikasyon ve FEV<sub>1</sub> takibi eşliğinde yapılırsa astımlılarda balgam indüksiyonu güvenle uygulanabileceği belirtilmektedir. İndüksiyon işleminin FEV<sub>1</sub> de ortalama %5–7 oranında (aralık : %0–47) düşme oluşturduğu ancak bu durumun bronkodilatörler ile kolaylıkla düzeltilebildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte özellikle ağır astımlılarda dikkatli olunması, gerektiğinde tedavi uygulanabilmesi için gerekli medikasyon ve ekibin hazır bulundurulması önerilmektedir (69-72).

### **2.3.2. İndüksiyon yöntemleri**

Uluslararası kabul görmüş metodoloji olmamasına karşın genel prensipler üzerinde görüş birliği sözkonusudur. Farklı yöntemlerin benzer kalitede balgam elde edilmesinde eşit derecede başarılı olduğu görülmektedir. Balgam indüksiyonu sırasında uygulanan genel ilkeler belitilecek olursa;

1- Bireylere genellikle ultrasonik nebülizatör ile oluşturulan hipertonic salin aerosolleri inhale ettirilir,

2- Sakin tidal volüm düzeyinde inhalasyon yaptırılır. Total inhalasyon süresi genellikle en fazla 30 dakika olup bu süre periyodlara bölünür,

3- İndüksiyon öncesi ve her bir periyod sonrası FEV<sub>1</sub> ya da PEF ölçümü yapılır. İndüksiyon öncesinde bronkodilatör sonrası FEV<sub>1</sub> < 1lt ya da beklenen değer %60'ının altında olması durumunda indüksiyon uygulanmaz. Bir inhalasyon periodu sonrasında FEV<sub>1</sub> de olası düşüklük < %10 ise indüksiyona devam edilir. FEV<sub>1</sub> düşüklüğü %10–20 ise sonraki inhalasyon periyodu aynı konsantrasyonda ya da süre ile uygulanır. FEV<sub>1</sub> düşüklüğü >% 20 yada şiddetli semptom (öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi) oluşur ise indüksiyon sonlandırılır,

4- Kullanılan salin solüsyonu % 3 – 5 arasındadır ve konsantrasyon indüksiyon süresince sabit olabileceği gibi her bir periyodta arttırılabilir. Başlıca iki farklı yaklaşım mevcuttur. Birincisinde periyodların süresi eşit olup her bir periyotta sabit (%3) ya da artan konsantrasyonlar (%3, %4, %5) değerinde ise periyodların süresi giderek arttırılırken sabit konsantrasyon (%4,5) kullanılır,

5- Her bir period sonrası hastanın balgam çıkarması beklenir. Balgam çıkarma öncesi tükürük ve üst solunum yolları sekresyonları ile kontaminasyonu azaltmak üzere hastanın su ile ağız ve boğazını çalkalaması ve burnunu temizlemesi, yeterince öksürmesi gerekir. Yeterli miktar ve uygun nitelikte balgam çıkarılması durumunda işlem sonlandırılır (66,73).

### **2.3.3 Balgamın işlenmesi**

Tekrarlanabilir sonuçların elde edilebilmesi için balgam değerlendirme öncesi belirli işlemlerden geçmelidir. İncelemeye hazırlamak üzere balgamın işlenmesinin amacı özellikle koyu kıvamlı mukus kısımlarında bulunan hücrelerin ve solubl mediatörlerin serbestleştirerek materyalin homojenleştirilmesidir. Balgamın işlenmesi yöntemlerinde esas olarak iki yaklaşım bulunmaktadır. Bunlardan ilki incelemek üzere materyalin sadece koyu kıvamlı ve tükürükle kontamine olmamış kısımlarının seçilmesi olup ikinci yaklaşım elde edilen materyalin tükürük kısımları dahil tamamının kullanılmasıdır. Her iki yöntemin karşılaştırıldığı bir çalışmada sonuçlar benzer bulunmuştur. Hangi yöntem tercih edilirse edilsin balgam işlenmesinde sonraki basamaklar;

1- %0,1 'lik dithiotretiol (DTT) eklenmesi,

2- Trypan mavisi ile hücre canlılığının saptanması ve hemositometri ile total hücre sayımının yapılması

3- Materyalin santrifüjü ve süpernatanın solubl markerların analizi için ayrılması,

4- Diferansiyel hücre sayımı için sitosantrifüj ile sitospin hazırlanmasıdır.

Karşılaştırılabilir bulgular için balgamın uygun nitelikte olması gerekir. Değerlendirilebilir ve uygun nitelikte kabul edilen bir balgamda skuamöz hücre kontaminasyonunun %20'den fazla olmaması arzu edilmektedir. Hücre canlılığı da önemli olup hücre identifikasyonu ve hücre subtiplerinin belirlenmesi için canlılığın %50 'nin üzerinde olması koşulu aranmaktadır. Hücre canlılığının korunması için balgamın bekletilmemesi ve hemen işlenmesi gerekir. Bekleme zorunluluğu doğarsa çalışma anına kadar buzdolabında tutulması ve bekleme süresinin 2 saati aşmaması önerilmektedir. DTT, balgamdaki glikoprotein disülfid bağlarını yıkarak koyu kıvamlı mukus içindeki hücrelerin serbestleşmesini sağlayan bir ajandır. PBS (phosphat buffered saline) ve salin solüsyonlarına göre DTT ile hücrelerin serbestleştirilmesinde daha iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir. DTT ile muamalenin balgamın hücre ve solubl mediatör içeriğini ters yönde etkilemediği aksine daha yüksek oranda hücre ve mediatör düzeyi elde edilmesine olanak sağladığı bildirilmiştir (66,73).

#### **2.4. Astım Tedavisi**

Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu nedenle astımda hava yollarında ki inflamasyonu kontrol altına alan ilaçlar tedavinin temelini oluşturur. Hastalar ilaçları kullandıkları sürece inflamasyon baskılanır, buna bağlı olarak semptomlar kaybolur, solunum fonksiyonlarında ve bronş hiperreaktivitesinde düzelme sağlanır (5,74). Astım tedavisinin amacı klinik kontrolü sağlamak ve bunu sürdürmektir.

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar iki grup altında toplanır:

1-Astımı Kontrol Altına Alan İlaçlar

2-Semptomları Gideren (rahatlatıcı) İlaçlar

Tablo 1'de astım tedavisinde kullanılan ilaçlar özetlenmiştir.

**Tablo 1. Astımda Kullanılan İlaçlar**

<b>KONTROL EDİCİ İLAÇLAR</b>	<b>SEMTOM GİDERİCİ İLAÇLAR</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1.İnhaler steroidler</li><li>2.Lökotrien antagonistleri</li><li>3.Uzun etkili <math>\beta</math>2-agonistler</li><li>4.Teofilinler</li><li>5.Uzun etkili oral <math>\beta</math>2-agonistler</li><li>6.Anti-IgE</li><li>7.Sistemik steroidler</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Hızlı etkili inhaler <math>\beta</math>2-agonistler</li><li>2. Antikolinergik ilaçlar</li><li>3. Sistemik steroidler</li><li>4. Kısa etkili oral <math>\beta</math>2- agonistler</li><li>5. Teofilinler</li></ol>

#### **2.4.1. İnhaler Steroidler**

İnhaler steroidler günümüzde persistan astımın tedavisinde kullanılan en etkili ve ilk seçenek potent antiinflamatuvar ilaçlardır. Yapılan çalışmalarda bu ilaçların astım semptomlarını, havayolu aşırı duyarlılığını, hava yolu inflamasyonunu, atak şiddetinin ve sıklığının azaltılması, astıma bağlı mortalitenin azaltılması, yaşam kalitesinin ve akciğer fonksiyonlarının artırılması, sonuç olarak astımın kontrol altına alınmasındaki etkinliği gösterilmiştir. Ancak bu ilaçlar astımda sürekli kullanım gerektirir, tedavi kesilecek olursa klinik kontrolde bozulma meydana gelir (3,74,75). İnflamatuvar hücrelerin bronş mukozasında birikimini, bu hücrelerin aktivasyonunu ve mediatör salınımını önler. Mikrovasküler sızıntı ve ödemi azaltır. Bronş düz kasında,  $\beta$ 2 reseptör sayısını artırır. Steroidler, bütün bu inflamatuvar etkilerini hücrelerde DNA düzeyinde protein sentezini etkileyerek ortaya çıkarırlar (1, 74,75).

İnhaler steroidler arasında güç ve biyoyararlanım açısından farklılıklar vardır. Ancak astımda düz bir doz yanıt ilişkisi görüldüğünden, bu farklılıkların taşıdığı klinik önem yalnızca az sayıda çalışmada doğrulanabilmiştir. Daha yüksek dozların kullanılması astım kontrolü açısından yalnızca küçük bir ek yarar sağlamakta ama yan etki riskini arttırmaktadır. İnhaler steroid tedavisine iyi uyum göstermeyenlerde ve sigara kullanan hastalarda daha yüksek dozlar gerekebilmektedir. Kontrol sağlamak

için, inhaler steroid dozunun artırılması yerine ilk etapta inhaler steroide ikinci bir kontrol edici eklenebilir. Ancak yüksek doz inhaler steroid alan hastalarda ağır astım atakları daha az görülmektedir (3).

#### **Yan Etkileri:**

Inhaler steroidlerin lokal yan etkileri orofaringeal kandidiyazis, ses kısıklığı ve üst solunum yolu irritasyonuna bağlı oluşan öksürüktür. Ölçülü doz inhalerlerde bu yan etkilerin sıklığı, hava haznesi (spacer) kullanılarak azaltılabilir (5).

Inhaler steroidlerin akciğerlerden emilimi sistemik biyoyararlanımın bir bölümünden sorumludur. Inhaler steroidlerin yol açtığı sistemik istenmeyen etkiler, bu ilaçların dozuna, gücüne, uygulama için kullanılan cihaza, sistemik biyoyararlanımlarına, karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasına (inaktif metabolitlere dönüşme), sistemik olarak emilen (akciğerlerden ve olasılıkla bağırsaklardan) ilaç fraksiyonunun yarılanma ömrüne bağlıdır. Bu nedenle çeşitli inhaler steroidlerin sistemik etkileri farklılık göstermektedir. Bir kaç karşılaştırılmalı çalışma, eş güçteki budesonid ve flutikazon propiyonat dozlarının daha az sistemik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Yüksek doz uzun süre kullanılan inhaler steroidlerin sistemik yan etkileri ciltte incelme ve ekimoz, böbreküstü bezlerinin baskılanması ve kemik mineral yoğunluğunun azalmasıdır. Özellikle postmenopozal dönem kadınlarda kalsiyum ve D vitamini eklenmesi önerilmektedir. İnhaler glukokortikoid kullanımının tüberküloz dahil akciğer enfeksiyon riskini artırdığına ilişkin bir kanıt bulunmamaktadır ve aktif tüberkülozu olanlarda inhale kortikosteroid kontrendike değildir (3).

#### **2.4.2. Uzun Etkili $\beta_2$ -Agonistler**

Bronş düz kasını gevşeterek bronkodilatasyon yapan ilaçlardır. Bu etkiyi hücre üzerindeki G-proteinlere bağlanarak hücre içi siklik AMP düzeyinin artmasıyla gerçekleştirirler. Mast hücrelerinden mediatör salınımını inhibe ederler, mukosilier klerensi arttırılır ve vasküler permeabiliteyi azaltırlar. Antiinflamatuvar etkileri yoktur. Etkileri 20–30 dakikada başlayıp 12 saatten fazla sürer. Bu nedenle nokturnal semptomları olan hastalarda iyi sonuçlar alınır (3,74). Hava yolu inflamasyonunu etkilememesi sebebi ile formoterol ve salmeterol dahil uzun etkili  $\beta_2$ -agonistler astımda monoterapi olarak kullanılmamalıdır. Bu ilaçlar inhale glukokortikosteroidler ile birlikte kullanıldığında en yüksek etkiyi gösterir ve bu kombinasyon, hastalığın tek başına uygulanan orta dozdaki inhale glukokortikosteroid tedavisiyle kontrol altına alınamadığı durumlarda tercih edilmektedir. İnhaler glukokortikosteroidlerin kullanıldığı günlük tedavi rejimlerine uzun etkili inhale  $\beta_2$ -agonistlerin eklenmesi, semptom

skorlarında ve akciğer fonksiyonlarında düzelme, gece astımında, hızlı etkili  $\beta$ 2-agonisti kullanımında ve alevlenme sayısında azalma meydana getirirken, daha fazla hastada daha fazla klinik kontrol sağlar ve inhale glukokortikosteroidlerin tek başına kullanımına kıyasla daha düşük dozlarda verilmesini sağlar.

Kombinasyon inhalerleri hem kurtarıcı ilaç olarak hemde idame tedavisinde kullanılabilir. Uzun etkili  $\beta$ 2-agonistler egzersize bağlı bronkospazmı önlemek içinde kullanılabilir ve bu amaç ile hızlı etkili inhale  $\beta$ 2-agonistlerden daha uzun süreli bir kontrol sağlamaktadır. Salmeterol ve formeterolün sağladığı bronkodilatasyon süresi ve bronkokonstriktörlerden korunma düzeyi benzer olup aralarında farmakolojik farklar vardır. Formeterolün etkisi salmeterolden daha hızlı başlar ve bu da onu hem semptomların rahatlatılması, hemde önlenmesi için uygun bir ilaç haline getirir (3).

#### **Yan etkileri:**

Uzun etkili inhale  $\beta$ 2-agonist tedavisi oral tedaviden daha az sistemik yanetkiye (kardiyovasküler stimülasyon, iskelet kası tremoru ve hipopotasemi) yol açar. Hızlı etkili ya da uzun etkili  $\beta$ 2-agonistlerin düzenli kullanılması  $\beta$ 2-agonistlere karşı görece bir dirence yol açabilir (3).

#### **2.4.3. Kontrol Sağlamaya Yönelik Tedavi**

Hastaların güncel astım kontrol düzeyi ve halen kullandığı ilaçlar tedavi seçimini belirler. Örneğin, astım hastası halen kullandığı ilaçlarla kontrol edilemiyorsa, kontrol sağlanıncaya kadar tedavi basamağı arttırılmalıdır. Kontrolün en az üç ay sürmesi durumunda, kontrolü sağlayacak en düşük tedavi basmağı ve dozunu belirlemek amacı ile tedavi azaltılabilir (3,76). Tablo 2'de sunulan şema bu ilkelere dayanmaktadır.

**Tablo 2. Kontrole dayalı tedavi şeması**

Kontrol düzeyi	Tedavi
Kontrol altında	Kontrolü sağlayan en düşük basamağa* ulaşarak kontrolü sürdür
Kısmen kontrol altında	Kontrolü sağlamak için basamak* arttırmayı düşün
Kontrol altında değil	Kontrol sağlanıncaya kadar basamak* arttır
Alevlenme	Alevlenme tedavisi uygula

\*Astım tedavisinin basamakları



1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak	5. Basamak**
Hasta eğitimi Çevresel Kontrol				
Gerektiğinde hızlı etkili $\beta_2$ -agonist				
Kontrol edici tedaviye gerek yok	<b>İlk seçenek kontrol edici tedavi</b>			
	Düşük doz İKS*	Düşük doz İKS+ uzun etkili $\beta_2$ -agonist	Orta - yüksek doz İKS+ uzun etkili $\beta_2$ -agonist	4. basamak tedavisine
	<b>Alternatif tedavi</b>	<b>Alternatif tedavi</b>	<b>Yetersiz kalırsa eklenebilecekler</b>	<b>eklenebilecekler</b>
	Lökotrien reseptör antagonisti	Orta doz İKS	Lökotrien reseptör antagonisti	Oral kortikosteroid (en düşük doz)
		<b>veya</b>	<b>ve/veya</b>	ve/veya
		Düşük doz İKS+ Lökotrien reseptör antagonisti	Yavaş salımlı oral teofilin	Anti Ig-E tedavisi***
	<b>veya</b>			
	Düşük doz İKS+ yavaş salımlı oral teofilin			

## 2.5. Astım Kontrolü

### 2.5.1. Astım Kontrolünün Değerlendirilmesi

Bu gün artık önerilen, astımın kontrol düzeyine göre sınıflama yaklaşımıdır. Kontrol altında, kısmen kontrol altında ve kontrol altında değil olarak sınıflandırma yapılmaya başlanmıştır (Tablo 3).

**Tablo 3. Astım kontrol düzeyleri ve değerlendirilmesi**

Özellik	Kontrol altında (aşağıdakilerin tümünün karşılanması)	Kısmen kontrol altında (Herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz Semptomları	Haftada $\leq 2$ kez yada yok	Haftada 2 kezden fazla	Bir haftada kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden 3 yada daha fazlasının bulunması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları/uyanmaları	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Haftada $\leq 2$ kez yada yok	Haftada 2 kezden fazla	
Solunum fonksiyonları (PEF ya da FEV1)	Normal	Beklenen yada biliniyorsa en iyi kişisel değer ( $< \%80$ 'i)	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez yada daha fazla	Haftada 1 kez
Anket ya da testler	*ACT=25 **ACQ $\leq 0.75$	ACT= 20-24 ACQ 0.75-1.5	ACT $\leq 19$ ACQ $\geq 1.5$

Astımda kontrol terimi ile hastalığın belirtilerinin kontrol altına alınması kastedilmektedir. Hastalığı kontrol altına almayı ve bunu uzun zaman sürdürmeyi hedefleyen bir tedavi yaklaşımı ile astımda tam kontrol sağlanabilir (5,76,77). Kontrol düzeylerini belirlemek için oluşturulmuş ölçümler mevcuttur. Bu ölçümle ulaşılmaması planlanan hedefleri puanlamakta ve farklı astım kontrol düzeylerini saptamaya yarayan sayısal değerler sağlamaktadır. Onaylanmış bu ölçümlerden biri de Astım Kontrol Testi (AKT)'dir. Geçen on yılda astımda hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve yeni ilaçlar sayesinde akut ataklar daha iyi kontrol altına alınmış, bu nedenle klinisyenlerin dikkati akut ataklardan ziyade hastalık kontrolüne odaklanmıştır. Son yayınlanan astım tedavi rehberleri kontrolün öneminden bahsetmekte ve astım kontrolünün çok yönlü sınıflamasını yapmaktadır.

Rehberlere göre iyi hastalık kontrolünün amacı iş ve fiziksel aktivitedeki kısıtlanmaları azaltmak, akut atak sayısını azaltmak, acil tedavi ve hastane yatışlarını en aza indirmektir (78,79). Astımda klinik kontrolü değerlendirmek için onaylanmış ölçümler, hedefleri sürekli değişkenler olarak puanlamakta ve farklı astım kontrol düzeylerini ayırt etmeye yarayan sayısal değerler sağlamaktadır (79). Tablo 4'de astım kontrolünü numerik değerlendiren testler gösterilmiştir.

**Tablo 4. Astım Kontrolünü Numerik Değerlendiren Testler**

Ölçüm Testi	Puanlama
Asthma Control Questionnaire (ACQ) (Astım Kontrolü Soru Formu)	0 – 6
Asthma Control Test (ACT) (Astım Kontrol Testi)	5 – 25
Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) (Astım Tedavi Değerlendirmesi Soru Formu)	0 – 4
Asthma Control Scoring System (ACSS) (Astım Kontrolü Puanlama Sistemi)	0 – 100%

### 2.5.2. Onaylanmış Testler

**1-Astım Tedavi Değerlendirme Soru Formu(ATAQ):**Yeni bir akut astım nedeniyle başvuru öyküsü olmayan genç erişkin astımlılar arasındaki riski ayırmada faydalıdır. Kontrol skoru puanı 3 ile 4 olanlar 0 ile 2 olanlara göre daha yüksek astım atak riski olanlardır (79).

**2-Astım Kontrolü Soru Formu(ACQ):**İyi kontrol alınan hastalarda ACQ skoru düşüktür (80).

**3-Astım Kontrolü Puanlama Sistemi (ACSS):** Respiratuar semptomlar, FEV<sub>1</sub> ve çıkan balgamdaki yüzde eozinofiller olmak üzere 3 parametreyi birleştiren kantitatif astım kontrol ölçüsüdür (80).

**4-Astım Kontrol Testi(AKT):** Son yıllarda geliştirilen basit, kısa ve kolay, kendi kendine uygulanabilen, 0'dan 5'e kadar puanlanan, 5 maddeli bir testtir. Puanlar toplanarak hastanın kontrol durumu belirlenir. Maximum puan 25, minimum puanı 5

olarak alınır. 19 ve altı puan, hastalığın iyi kontrol altında olmadığını gösterir.  $AKT \geq 20$  değerleri iyi kontrol,  $AKT < 15$  kötü kontrol anlamına gelir. Son araştırmalar AKT ile solunum fonksiyon testlerinin kontrolsüz hastaları belirlemede benzer sonuçlar verdiğini bildirmiştir. AKT'nin 19 ve altı değerleri, kontrol altında olmayan astımlıları saptamada duyarlılığı ve özgüllüğünün %71 olduğu gösterilmiştir (81).

**Tablo 5. Astım kontrol test skorlaması**

ASTIM KONTROL TESTİ						
1. Soru	Son 4 hafta içerisinde astımmız sizin işte, okulda veya evde yeterince çalışmanızı ne sıklıkta engelledi ?					
	Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Çok az	Hiçbir zaman	<input type="radio"/>
2. Soru	Son 4 hafta içerisinde ne kadar sıklıkta nefes darlığı hissettiniz ?					
	Günde birden Fazla	Günde bir kez	Haftada 3-6 kez	Haftada bir veya iki kez	Hiçbir zaman	<input type="radio"/>
3. Soru	Son 4 hafta içerisinde astım şikayetleriniz (hırıltı, öksürük, nefes darlığı, göğüs sıkışması veya ağrısı) kaç kez gece veya sabah normal kalkış saatinizden önce sizi uyandırdı ?					
	Haftada 4 veya daha fazla gece	Haftada 2 veya 3 gece	Haftada bir kez	Bir veya iki kez	Hiçbir zaman	<input type="radio"/>
4. Soru	Son 4 hafta içerisinde rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya salbutamol türü nebulizer ilacınızı kaç kez kullandınız?					
	Günde 3 veya daha fazla	Günde 1 veya 2 kez	Haftada 2 veya 3 kez	Haftada bir kez veya daha az	Hiçbir zaman	<input type="radio"/>
5. Soru	Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz ?					
	Kontrol dışı	Çok az kontrol altında	Biraz kontrol altında	Epey kontrol altında	Tamamen kontrol altında	<input type="radio"/>
TOPLAM PUAN						<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	1	2	3	4	5	

Hava yolu inflamasyonu şiddeti ile astım kontrolü arasında ilişki vardır. İnflamasyon belirteçleri (eozinofiller, serum ECP, LTE4 ve RANTES gibi) kontrolsüz astımı olan kişilerde artar (82-86).

### **3.MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Hastalar**

Şubat 2010 – Haziran 2010 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Astım Polikliniği'ne başvuran hafif ve orta persistan 24 hasta çalışmaya alındı.

Astım tanısı ve hastalık şiddetinin sınıflandırılmasında Türk Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi önerileri esas alındı.

#### **Astımlı Hastaların Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri:**

##### **Çalışmaya Alınma Kriterleri:**

- 1- 18 yaş ve üzeri olan hastalar
- 2- Çalışmayı kabul eden hastalar
- 3- Çalışma öncesi FEV1 ölçümü beklenen değerin > %60 olanlar

##### **Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:**

- 1- Son üç ay içerisinde kısa etkili inhale  $\beta$ 2-agonist dışında tedavi alanlar
- 2- Ağır persistan astımı olanlar
- 3- Sigara içme hikayesi olanlar
- 4-Astım dışında solunumsal, kardiyovasküler yada immünolojik bir hastalık bulunması
- 5- Son altı hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu ve ağır astım atağı

#### **3.2. Çalışma Planı:**

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı sonrası çalışma başlatıldı. Uygulanması planlanan işlemler konusunda bilgilendirilen her bir hastadan gönüllü olarak çalışmaya katıldıklarını bildiren yazılı onayları alındı.

Çalışma öncesi hastalara anamnez, sistemik fizik muayene, hemogram, PA akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri, reverzibilite, astım kontrol testi, cilt prick testi yapılarak çalışmaya dahil edilme ölçütlerine uygunluk yönünden değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan balgam öncesi, serum ECP ve eozinofil sayımı için venöz kan örnekleri alındı. Serum ECP ölçümü amacıyla alınan 5 cc kan örneği oda ısısında 1 saat bekletildi. Koagüle olduktan sonra oda ısısında 1200 devir /dk 10 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı ve serum örnekleri ECP ölçümü anına kadar - 80°C'de saklandı. Serum eozinofil sayımı için yaklaşık 5 cc kan örneği hematoloji laboratuvarına gönderildi. Hastalara sabit konsantrasyonda % 4,5 hipertonic salin solusyon inhalasyonu ile indükte balgam uygulandı. Balgam elde edildikten sonra 10 hastaya budesonide 200  $\mu$ g ve diğer 10 hastaya ise budesonide ve formeterol 12  $\mu$ g /

200 µg sabah-akşam olmak üzere günde iki kez ve gerektiğinde kullanılmak üzere kısa etkili β2-agonist (salbutamol) verildi. Hastalara inhaler ilaç kullanımı öğretildi ve 4 hafta sonrasına randevu verildi. Bu arada, hastalarda şikayetlerinde bir artma olursa derhal hastaneye başvurmaları önerildi. 4 hafta sonra kontrole gelen hastalara aynı prosedürler tekrar uygulandı.

### **3.3. Balgam İndüksiyonu**

Balgam indüksiyonu daha önce tanımlanmış yöntemle (66,70) ultrasonik nebülizatör kullanılarak 7-10'ar dakikalık en fazla üç periyotta toplam 20 dakika süreyle ve her bir periyotta sabit konsantrasyonda %4,5 hipertonic salin solüsyonu inhalasyonu ile yapıldı.

Hipertonik salin inhalasyonuna başlamadan önce hastalara 200 µg salbutamol inhale ettirildi. Başlangıç FEV<sub>1</sub> değeri %60'dan düşük olan hastalara indüksiyon yapılmadı. Yeterli balgam çıkarabilenler ile FEV<sub>1</sub>'de başlangıç değerine göre %20'den fazla düşüklük saptanan ya da rahatsızlık verici semptom gelişen hastalarda indüksiyon işlemine son verildi.

Her inhalasyon periyodu sonrası su ile ağızlarını çalkalamaları, ağız ve burun temizliği yapmaları, sonrasında kuvvetlice öksürerek balgam çıkarmaları talep edildi. Balgamlar petri kutusuna alınarak bekletilmeden işlendi. Balgam indüksiyonu sonrasında yeterli miktar ve uygun nitelikte (nonskuamöz hücre oranı %80) balgam örneği alınamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

### **3.4. Balgamın İşlenmesi**

Balgam işlenmesinde önceden tanımlanmış yöntem (66,70,73) uygulandı. Makroskobik olarak balgamın koyu kıvamlı kısımları tükürükten ayrılarak bir tüp içine alındı ve ağırlık olarak miktarı belirlendi. Üzerine balgam miktarının (gr olarak) 2 katı %0,1'lik dithiotretiol (DTT) solüsyonu (ml olarak) eklenerek 15 dakika süreyle oda ısısında bekletildi. Bu arada homojenizasyonu sağlamak üzere birkaç defa 15 dakika süre ile voteks ile çalkalandı. Daha sonra DTT ile eş volümde fosfat tamponlanmış salin (PBS) solüsyonu eklendikten sonra süzülen materyal 3000 devir/dk oda ısısında 10 dakika süreyle santrifüje edildi.

Elde edilen süpernatant, ECP düzeyi ölçümü için ayrılarak -80°C de saklandı. Kalan sediment 2 ml PBS resuspanse edildikten sonra elde edilen hücre süspansiyonundan Neubauer Hemositometrisi kullanılarak total hücre sayımı yapıldı. Total hücre sayısı... x 10<sup>6</sup> /gr.balgam olarak ifade edildi. Her bir hasta için üçer adet sitospin hazırlandı. Sitospinler her biri için 50 µl hücre süspansiyonununun 450 rpm'de 6

1 dakika sitosantrüfüje edilmesi (Shandon-4 cytocentrifuge; Shandon Southern Instruments, Sewickley, PA, USA) ile elde edildi. Kurumaya bırakılan sitospinler Wright boyası ile boyandıktan sonra her bir preparat için 200 nonskuamöz hücre sayılarak diferansiyel hücre sayımı yapıldı.

### **3.5. ECP ölçümü**

Balgam ve serum ECP düzeyleri fluorescence enzyme immunoassay yöntemi ile MBL Mesacup ECP test kitleri kullanılarak ELX 800 cihazda topluca aynı anda ölçüldü.

### **3.6. İstatistiksel analiz**

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmeleri SPSS paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi. 0,05'den küçük p değeri anlamlı olarak kabul edildi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde student's t testi, Mann Whitney U, Wilcoxon testleri kullanıldı. Numerik değişkenler arası korelasyon, Pearson'un korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hafif ve orta dereceli 24 olgudan 20'si çalışmayı tamamlamıştır. Çalışma sırasında akut üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren 1 hasta ile üç balgam indüksiyonunun herhangi birisi sonunda uygun nitelikte balgam alınamayan 3 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Çalışmayı tamamlayan hastalar budesonide (BUD) ve budesonide / formeterol (BUD + F) alanlar olarak iki grupta değerlendirildi. Her iki grupta 10'ar hasta yer aldı. Çalışma sürecinde tedaviye ilişkin yan etki gözlenmedi. Hastaların tümü balgam indüksiyonunu rahatlıkla tolere etti ve hiçbir hastada indüksiyona bağlı önemli sayılabilecek bronkospazm olmadı. 4 haftalık tedavi boyunca hastaların hiçbiri tedavide değişiklik getirecek bir atak geçirmemiştir. BUD grubunda, sadece iki hastada tedavinin ilk haftasında bir kez olmak üzere kısa etkili  $\beta$ 2-agonist kullanma ihtiyacı olmuştur. Bunun dışında hiçbir hastada kısa etkili  $\beta$ 2-agonist kullanma ihtiyacı olmamıştır.

Hastaların 15'i kadın, 5'i erkek olup yaşları 23 – 57 arasındaydı (ortalama  $43,8 \pm 9,9$ ). BUD grubunda yer alan hastaların yaş ortalaması  $44,0 \pm 12,2$  yıl olup BUD+F grubunun yaş ortalaması  $43,6 \pm 7,6$  yıl idi. Yaş, atopi durumu, bazal SFT ve bazal inflamasyon parametreleri açısından her iki grup birbirleriyle örtüşüyordu ve gruplar arasında istatistiksel fark yoktu. Tablo 6'da hastaların demografik özellikleri ve bazal değerleri gösterilmiştir.

**Tablo 6. Olguların Demografik Özellikleri ve Bazal Verileri**

	<b>BUD (n=10)</b>	<b>BUD+F(n=10)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	44,0 $\pm$ 12,2	43,6 $\pm$ 7,6	<b>AD</b>
<b>AKT</b>	17,7 $\pm$ 1,7	16,5 $\pm$ 3,0	<b>AD</b>
<b>Atopi (kişi sayısı)</b>	6	4	<b>AD</b>
<b>FEV1(%)</b>	92,8 $\pm$ 9,5	91,4 $\pm$ 17,8	<b>AD</b>
<b>PEF (%)</b>	80,7 $\pm$ 12,4	78,5 $\pm$ 10,4	<b>AD</b>
<b>FEF25–75 (%)</b>	71,2 $\pm$ 20,1	69,4 $\pm$ 15,9	<b>AD</b>
<b>Serum eozinofil (<math>\times 10^3</math> / <math>\mu</math>l)</b>	277 $\pm$ 204	243,0 $\pm$ 137,8	<b>AD</b>
<b>Balgam eozinofil (%)</b>	6,6 $\pm$ 6,2	8,5 $\pm$ 8,3	<b>AD</b>
<b>Serum ECP düzeyi (ng/ml)</b>	83,7 $\pm$ 48,8	66,9 $\pm$ 29,4	<b>AD</b>
<b>Balgam ECP düzeyi (ng/ml)</b>	137,9 $\pm$ 55,4	143,7 $\pm$ 65,6	<b>AD</b>

**BUD:** Budesonide 400  $\mu$ g; **BUD+F:** Budesonide 400 + Formeterol 24 $\mu$ g; **AD:** İstatistiksel olarak anlamlı değil

## Hava Yolu Yanıtı

### Solunum Fonksiyon Testleri

Budesonide alan grubun (BUD) bazal ortalama FEV1 yüzdesi  $92,8 \pm 9,5$  olup tedavi sonrasında  $96,0 \pm 8,6$  olarak artış göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlılık göstermiyordu ( $p > 0,05$ ). Bu değerler budesonide /formeterol (BUD+F) alan grupta ise  $91,4 \pm 17,8$ 'den  $99,9 \pm 19,7$  artma göstermiş olup bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). BUD ve BUD+F'nin tedavi sonrası PEF yüzdesi (sırasıyla  $92,1 \pm 16,3$  ve  $95,4 \pm 9,3$ ) bazal ortalama PEF yüzdesi (sırasıyla  $80,7 \pm 12,4$  ve  $78,5 \pm 10,4$ ) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ( $p < 0,05$ ). Gruplar arasında yapılan değerlendirme de ise anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası ortalama FEF25–75 yüzdesi karşılaştırıldığında BUD grubunda bazal ( $71,2 \pm 20,1$ ) ve tedavi sonrası ( $76,1 \pm 18,5$ ) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ( $p > 0,05$ ). BUD+F grubunda ise FEF25–75 yüzdesi bazal ( $69,4 \pm 15,9$ ) ve tedavi sonrası ( $80,2 \pm 19,9$ ) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ( $p < 0,05$ ). Bazal FEV1 ile balgam eozinofil sayısı arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $p = 0,026$ ,  $r = -0,496$ ). Tedavi sonrası ölçülen SFT parametreleri ile inflamasyon belirteçleri arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 7. Her iki grupta SFT parametrelerde bazal değere göre tedavi sonrası değişimin student t testi ile değerlendirilmesi**

	BUD	BUD+F
	p	p
$\Delta$ FEV1(%)	<b>0,284</b>	<b>0,028</b>
$\Delta$ PEF(%)	<b>0,005</b>	<b>0,009</b>
$\Delta$ FEF25–75 (%)	<b>0,114</b>	<b>0,028</b>

**BUD:** Budesonide 400 µg; **BUD+F:** Budesonide 400 + Formeterol 24µg

### ***İnflamasyon Belirteçleri***

Çalışmamızda her iki grupta saptanan tedavi sonrası ortalama serum eozinofil sayısı, balgam eozinofil yüzdesi ile serum ve indükte balgamda ECP düzeyleri ile yapılan karşılaştırma Tablo 8'de gösterilmiştir.

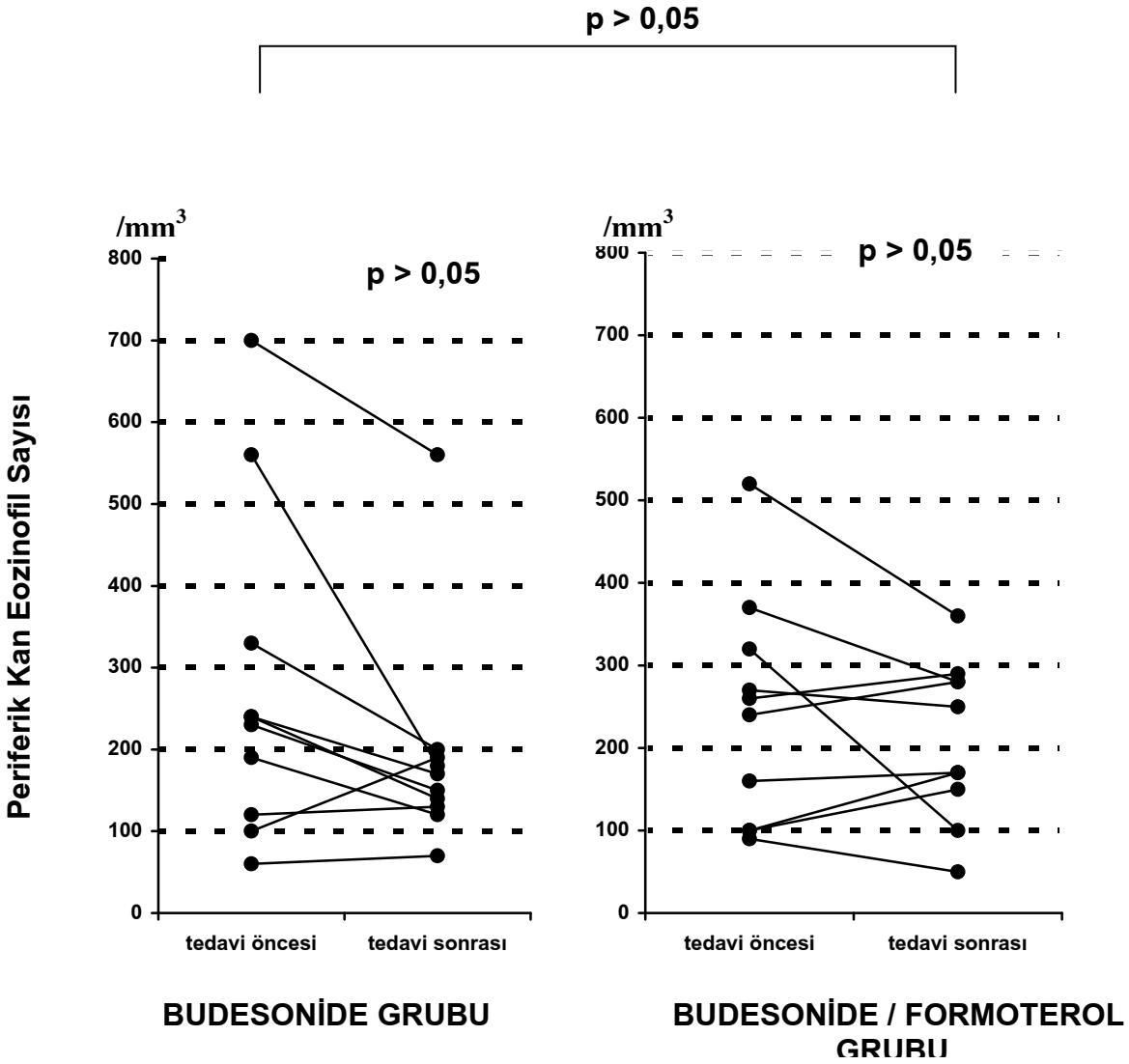
**Tablo 8. Olguların tedavi sonrası solunum fonksiyon testi parametreleri ve inflamatuvar belirteçleri**

	<b>BUD</b>	<b>BUD + F</b>	<b>p</b>
<b>FEV1(%)</b>	96,0 ± 8,6	99,9 ± 19,7	<b>AD</b>
<b>PEF(%)</b>	92,1 ± 16,3	95,4 ± 9,3	<b>AD</b>
<b>FEF25-75(%)</b>	76,1 ± 18,5	80,2 ± 19,9	<b>AD</b>
<b>Serum eozinofil (x10<sup>3</sup> / µl)</b>	191 ± 135	210 ± 97	<b>AD</b>
<b>Balgam eozinofil (%)</b>	3,4 ± 3,1	3,3 ± 3,5	<b>AD</b>
<b>Serum ECP düzeyi (ng/ml)</b>	48,2 ± 37,0	39,1 ± 14,4	<b>AD</b>
<b>Balgam ECP düzeyi (ng/ml)</b>	68,7 ± 58,6	76,7 ± 36,8	<b>AD</b>

**BUD:** Budesonide 400 µg; **BUD+F:** Budesonide 400 + Formeterol 24µg; **AD:** İstatiksel olarak anlamlı değil

### ***Periferik Kan Eozinofil Sayısı***

Budesonide tedavisi uyguladığımız hasta grubunda ortalama periferik kan eozinofil sayısında bazal değere göre (277,0 ± 204,7) tedavi sonrasında (191,0 ± 135,1) azalma olmakla birlikte bu azalma anlamlı değildi (p>0.05). BUD+F grubunda ise bazal ve tedavi sonrası bu değerler sırasıyla 243,0 ± 137,8 ve 210,0 ± 97,0 olarak saptanmış olup azalma istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Çalışma grupları karşılaştırıldığında her iki grupta kan eozinofil sayısı anlamlı farklılık göstermedi (şekil 4). Tedavi sonrası serum eozinofil sayısı ile tedavi sonrası serum ECP ve balgam total hücre sayısı arasında pozitif bir korelasyon saptandı (sırasıyla p=0,04, r=0,616 ve p=0,034, r=0,475).

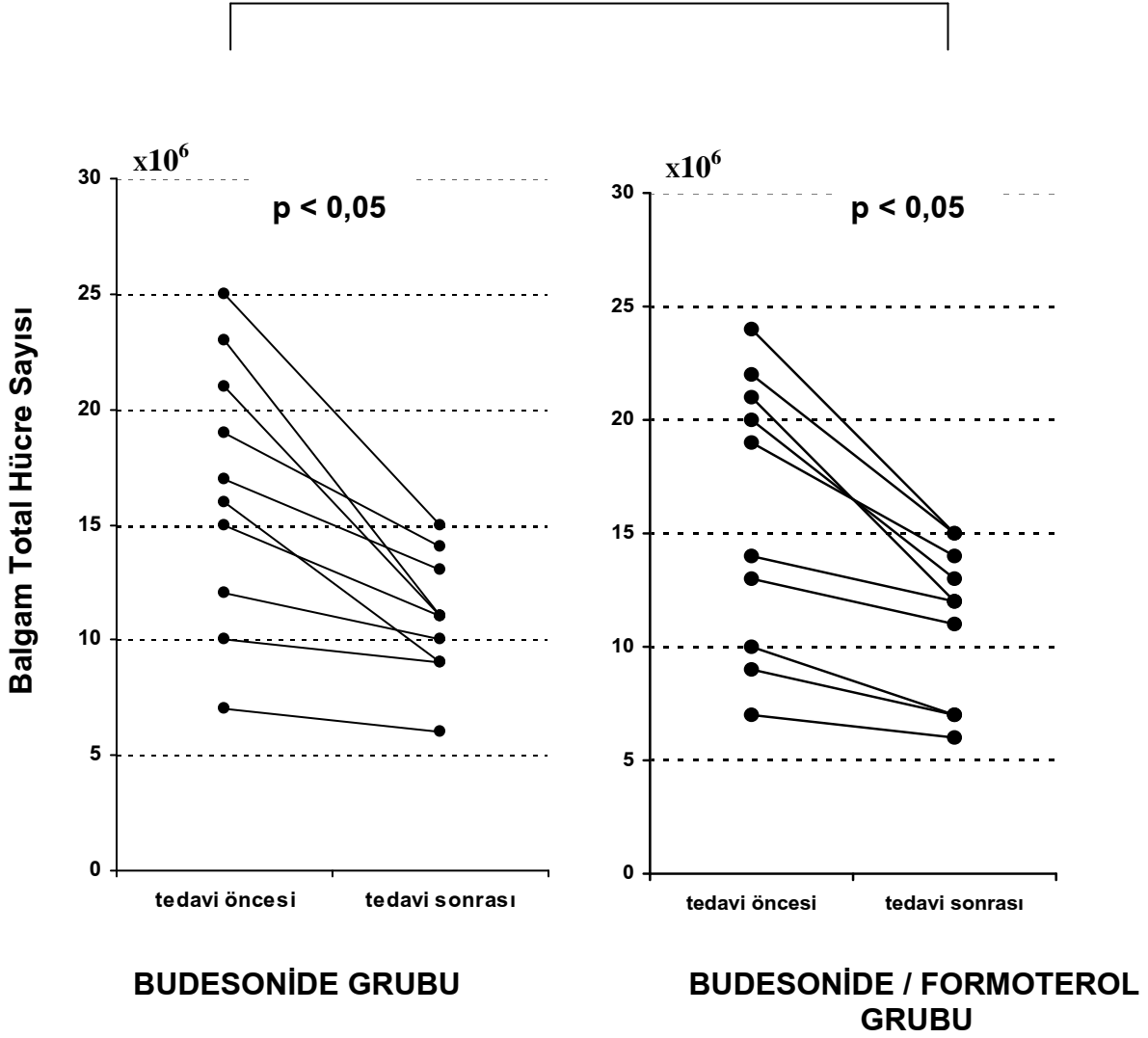


**Şekil 4. Çalışma süresince her iki grupta serum eozinofil sayılarının değişimi**

#### *Balgamda Total Hücre Sayısı*

Budesonide alan grupta tedavi öncesi ortalama balgam total hücre sayısı  $16,2 \pm 5,4 \times 10^6$  olup tedavi sonrasında ( $10,8 \pm 2,4 \times 10^6$ ) istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır ( $p < 0,05$ ). BUD+F grubunda da tedavi öncesi ve sonrası balgam total hücre sayısı (sırasıyla  $15,7 \pm 6,1 \times 10^6$  ve  $10,9 \pm 3,3 \times 10^6$ ) anlamlı derecede azalmıştır ( $p < 0,05$ ). Her iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında balgam total hücre sayılarında anlamlı farklılık yoktu.

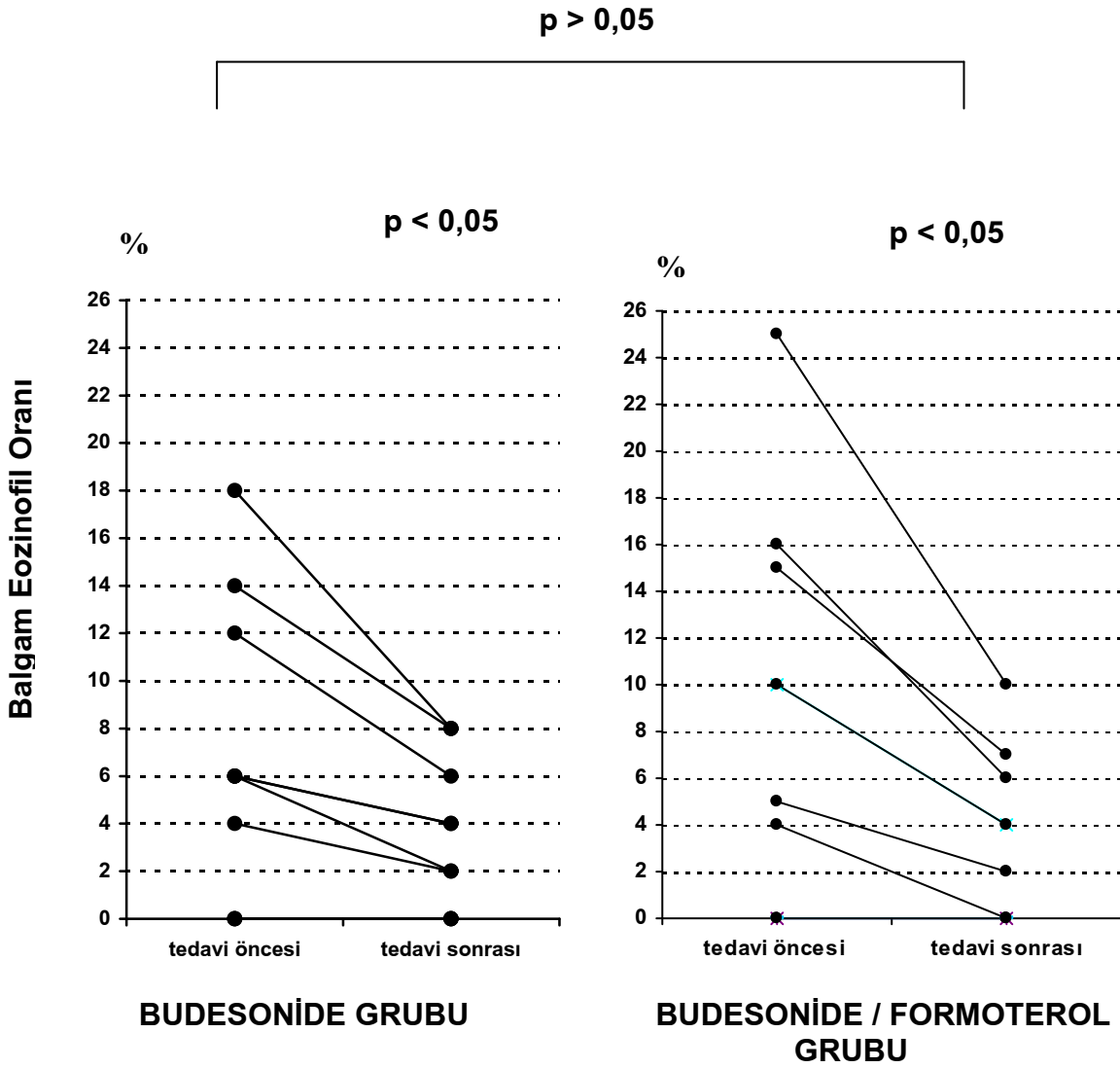
$p > 0,05$



**Şekil 5. Çalışma sürecinde her iki grupta balgamdaki total hücre sayılarının değişimi**

#### *Balgam Eozinofil Oranı*

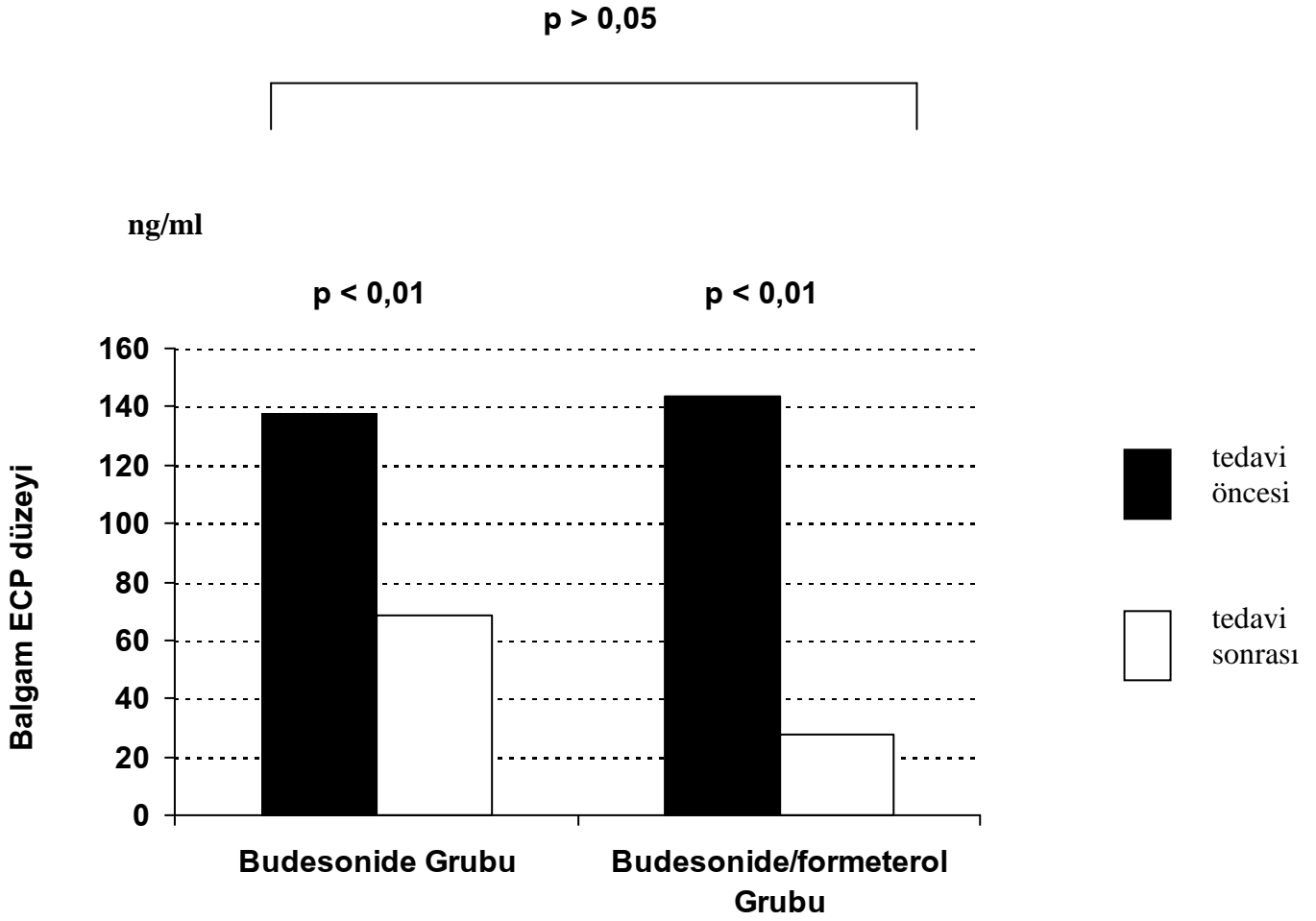
Her iki grupta bazal ve tedavi sonrası ortalama balgam eozinofil oranları karşılaştırıldığında BUD grubunda  $6,6 \pm 6,2$ 'den  $3,4 \pm 3,1$ 'e BUD+F grubunda ise  $8,5 \pm 8,3$ 'den  $3,3 \pm 3,5$ 'e istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde azalmıştı ( $p < 0,05$ ). Gruplar arası değerlendirme yapıldığında her iki grup açısından anlamlı farklılık bulunmadı (Şekil 6). Tedavi sonrası balgam eozinofil sayısı ile serum ECP arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p = 0,034$ ,  $r = 0,477$ ).



**Şekil 6. Çalışma süresince her iki grupta balgam eozinofil oranlarının değişimi**

#### *Balgam ECP Düzeyi*

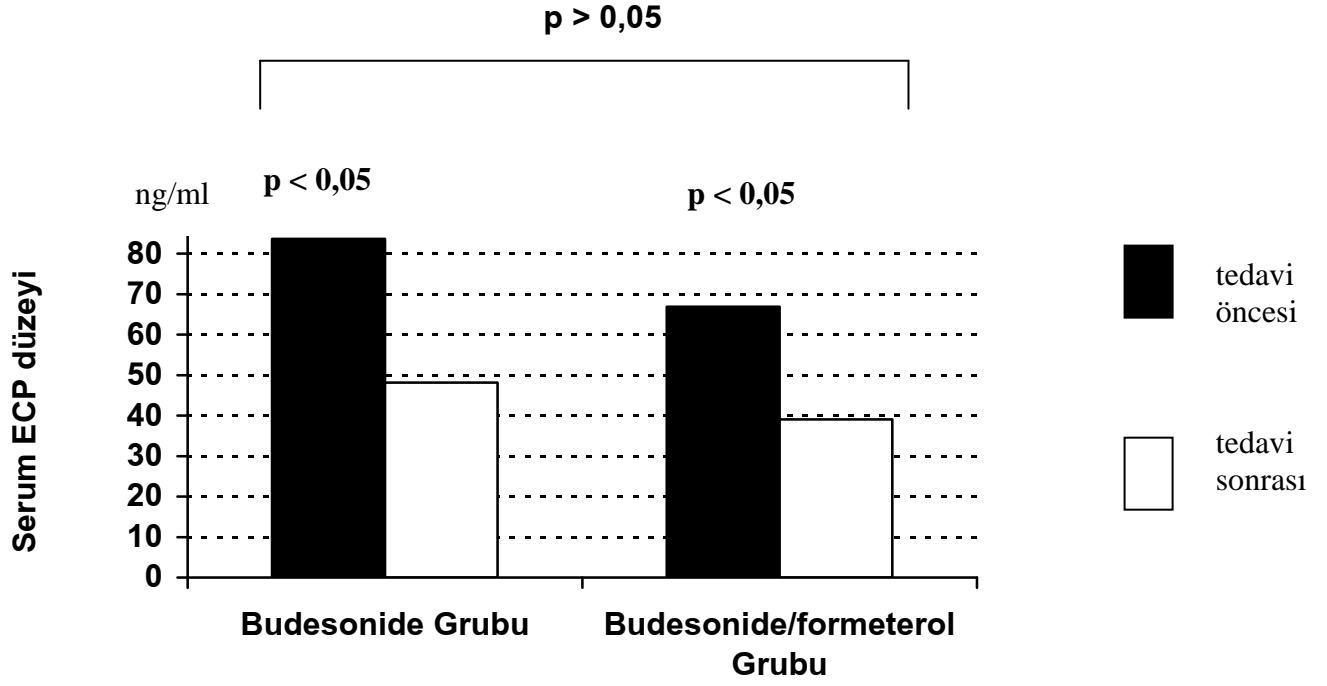
Her iki grupta tedavi sonrasında balgam ECP düzeylerinde bazal değer ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşme görüldü ( $p < 0,05$ ). BUD ve BUD+F gruplarında bazal ve tedavi sonrası ortalama balgam ECP düzeyleri sırasıyla 137,9 ng/ml'den 68,7 ng/ml'ye, 143,7 ng/ml'den 39,1 ng/ml'ye düşmüştü ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ). Ancak balgam ECP düzeylerindeki bu azalmalar gruplar arasında farklılık göstermedi (şekil 7). Bazal balgam ECP ile balgam total hücre sayısı ve balgam eozinofil yüzdesi arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla  $p = 0,006$ ,  $r = 0,587$  ve  $p = 0,000$ ,  $r = 0,928$ ).



**Şekil 7. Çalışma süresince her iki grupta ECP düzeyi değişimleri**

#### *Serum ECP Düzeyi*

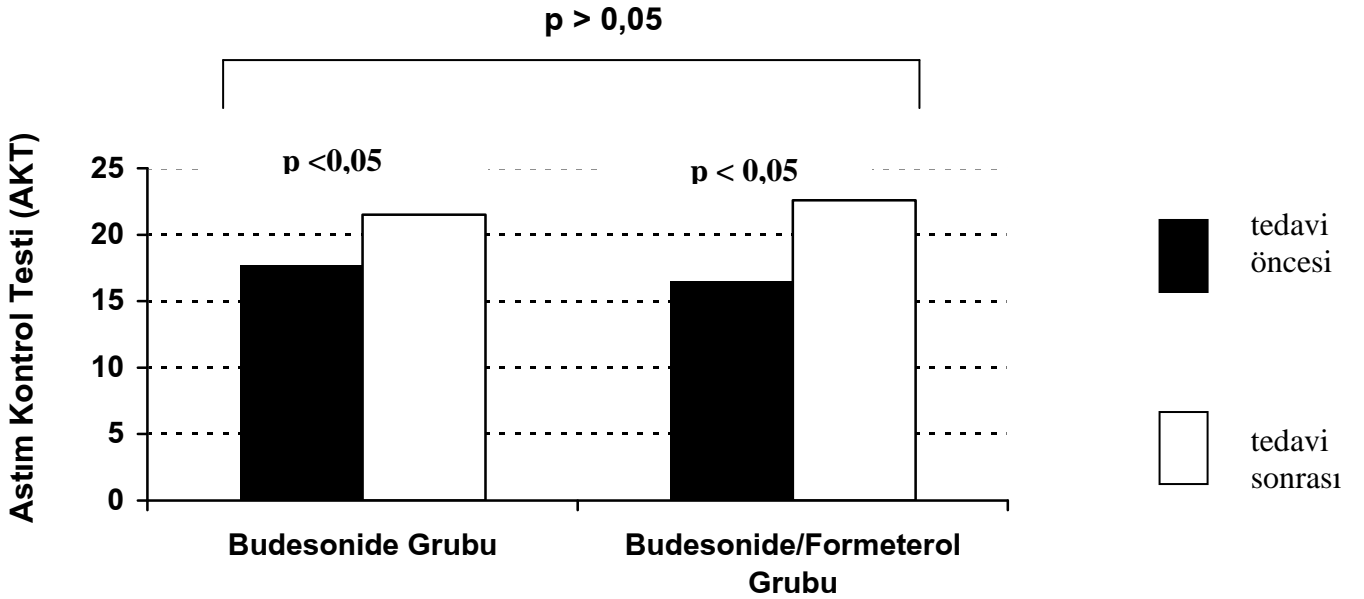
BUD grubunda bazal serum ECP düzeyi  $83,7 \pm 48,8$  ng/ml iken tedavi sonrasında  $48,2 \pm 37,0$  ng/ml'ye düşerek istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ( $p < 0,05$ ). BUD+F grubunda da bu değer bazal  $66,9 \pm 29,4$  ng/ml iken tedavi sonrasında  $39,1 \pm 14,4$  ng/ml olarak anlamlı derecede azaldı ( $p < 0,05$ ). Gruplar arasında değerlendirme yapıldığında her iki örnekleme için yapılan değerlendirmede ortalama serum ECP düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı (Şekil 8). Bazal serum ECP ile bazal serum eozinofil sayısı ve balgam total hücre sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $r=0,710$  ve  $p=0,002$ ,  $r=0,660$ ).



**Şekil 8.** Olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama serum ECP düzeylerinin değişimi

*Astım Kontrol Testi (AKT)*

BUD ve BUD+F grubunda ortalama AKT skorlarında bazal (sırasıyla  $17,7 \pm 1,7$  ve  $16,5 \pm 3,0$ ) ile tedavi sonrası (sırasıyla  $21,5 \pm 1,5$  ve  $22,6 \pm 1,0$ ) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ( $p < 0,05$ ). Ancak gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında bu artış anlamlı bulunmadı (şekil 9).



**Şekil 9.** Tedavi öncesi ve sonrası ortalama astım kontrol test skoru değişimi

Bazal astım kontrol testi(AKT) ile balgam ECP düzeyi ve balgam total hücre sayısı arasında negatif bir korelasyon bulundu (sırasıyla  $p= 0,04$   $r= -0,642$  ve  $p=0,044$   $r= -0,644$ ). AKT ile diğer inflamatuvar parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

**Tablo 9. Atopik ve nonatopik hastalarda bazal inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması**

İnflamatuvar parametreler	BUD GRUBU			BUD+F GRUBU		
	atopik	non-atopik	p	atopik	non-atopik	p
Serum eozinofil sayısı	360 ± 226	152 ± 78	AD	237 ± 128	246 ±155	AD
Balgam eozinofil sayısı	7,6 ± 6,3	5,0 ± 6,6	AD	10,0 ± 10,8	7,5 ± 7,2	AD
Balgam Total hücre sayısı	17,8 ± 5,2	13,8 ± 5,5	AD	17,6 ± 5,3	14,4 ± 6,8	AD
Serum ECP	87,4 ± 56,0	56,4 ± 16,5	AD	77,7 ± 35,7	59,6 ± 25,1	AD
Balgam ECP	147,6 ± 52,6	123,2 ± 64,0	AD	152,7 ± 56,8	137,6 ± 75,4	AD

**BUD:** Budesonide 400 µg; **BUD+F:** Budesonide 400 + Formeterol 24µg; **AD:** İstatiksel anlamlı değil

Cilt prick testi pozitif olanlar (atopik) ile inflamatuvar parametreler arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi.

## 5.TARTIŞMA

Astım patogeneğinde hava yollarındaki kronik inflamasyonun önemli rol oynadığı ve eozinofilik hava yolu inflamasyonunun bu hastalığın karakteristik özelliklerinden birisi olduğu günümüzde tartışmasız genel kabul gören bir konudur (1,2). Çalışmamızda bir inhaler kortikosteroid olan budesonide (BUD) 400 µg/gün ve aynı doz budesonide eklenen 24 µg/gün dozunda bir β2-agonist olan formeterolün antiinflamatuvar etkilerinin karşılaştırılmasına yönelik kan ve indüklenmiş balgamda eozinofil ve ECP düzeyleri araştırılmıştır.

Balgam bulguları ile bronkoalveolar lavaj ve bronş mukoza biyopsi bulguları arasında korelasyonu inceleyen çok az çalışma vardır (87,88). Gerçekten de, gözden geçirilmiş olan çalışmaların bazıları bir arada alındıklarında, astımlı ve KOAH'lılarda balgamdan hücre sayımlarının kalitatif olarak bronş biyopsi sonuçlarına benzer sonuçlar verdiğini göstermektedirler (89). İndükte balgam ve bronş lavajı yöntemleri santral hava yolları sekresyonunu değerlendirmektedir. İndükte balgam, astımlı olgularda hava yolu inflamasyonunun varlığı yanı sıra atakları ve astımın şiddetini objektif olarak göstermektedir. Hastalığın ve tedavinin takibinde değerli bir yöntem olarak kullanılmaktadır Astımlı olgularda balgam ve bronkoalveolar lavajdaki eozinofil sayısı ile biyopsi bulguları arasında önemli korelasyon bulunmuştur (90). Astımlı hastalarda bronş biyopsisi çalışmaları ile doku eozinofilisi gösterilmiş ve hava yollarındaki inflamasyonun eozinofilik karakterde olduğu kanıtlanmıştır (90,91). Fakat bu incelemeler invaziv natürlü olması nedeni ile astım takip ve tedavisinde önerilmemektedir. Bizde çalışmamızda noninvaziv, güvenli ve güvenilir olması nedeni ile indükte balgam metodunu tercih ettik.

Çalışmamızda BUD grubunda, PEF yüzdesinde anlamlı bir artış sağlanırken, FEF25–75 ve FEV1'de artış olsada bu artma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak BUD+F grubunda PEF, FEF25–75, FEV1' de istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlandı. Bu bulgu formeterolün tedaviye eklenmesinin bronkodilatör etkinliği arttırdığını göstermektedir. Tal ve ark. (92), 286 astımlı çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, budesonide ve budesonide/ formeterol tedavisi sonrasında akciğer fonksiyonlarının karşılaştırılmasında PEF yüzdesinde, kombinasyon tedavisinde anlamlı olarak daha fazla artış olduğunu göstermiştir. W. Boonsawat ve arkadaşlarının(93) çalışmasında da salmeterol / fluticasone propionate (SFP) tedavi sonrası, sadece fluticasone P.(FP) kullanımı ile karşılaştırıldığında PEF yüzdesinde daha fazla artış olduğunu bulmuştur.

Tedavi rehberlerinde, hastalık şiddetine göre basamak tedavisinin uygulanması tavsiye edilmektedir ve bu ilk basamağı antiinflamatuvar tedavi oluşturmaktadır (5). İnhaled kortikosteroidler, astım hastalarında antiinflamatuvar ajan olarak ilk basamak tedavide kullanılmaktadır. Astım kontrolünde gerek tek başına gerekse diğer ilaçlarla kombine olarak kullanıldığında, inhale steroidlerin etkili olduğu değişik yöntemlerle sürdürülen çalışmalar sonucu anlaşılmıştır. İnhaled steroid ile kombine kullanılan betamimetikler, semptomları ve akciğer fonksiyonlarını düzeltmesine rağmen balgam eozinofilisini azaltmamaktadırlar. McIvor ve arkadaşları (94), salmeterolün astım hastalarında solunum fonksiyonlarını ve semptomları kontrol ederek inhale steroid dozunun azaltılmasına neden olduğunu oysa balgam eozinofilisinin devam etmesi yani inflamasyonun kontrol altında olmaması nedeniyle atak gelişebileceğini göstermişlerdir. İnhaled steroidlerin astımlılarda periferik kan ve balgamda eozinofil sayısını azalttığı, balgam ve kanda ECP düzeylerini düşürdüğü yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (67,89,95–97). Çalışmamızda ise inhale kortikosteroidler balgam eozinofil düzeyini istatistiksel olarak düşürmüştü ancak periferik kan eozinofil düzeyini düşürmesine rağmen bu düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda balgam ve serum eozinofil sayılarındaki azalmada BUD ve BUD+F grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hoshino ve arkadaşlarının araştırmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak, SFP kombinasyonu ve yalnız FP tedavisinin karşılaştırmasında, SFP alan grupta balgam eozinofil sayısında daha fazla bir düşme tespit etmişlerdir (95). Bu tespitin aksine Sindi ve arkadaşlarının(98) , tek başına kullanılan bir inhale steroid ile bu steroidde uzun etkili  $\beta_2$ -agonist eklenmesinin karşılaştırdığı metaanalizde balgam eozinofil, balgam ECP ve serum ECP üzerine antiinflamatuvar etkiye herhangi bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise farklı olarak, hafif astımda salmeterol ve beklametazon tedavisinin antiinflamatuvar etkileri karşılaştırılmış. Salmeterolün akciğer fonksiyonlarını ve semptomları iyileştirirken, kan ve balgamda eozinofil ve ECP düzeyi üzerine etkisinin olmadığı, bunun tersine beklametazon tedavisinin hem klinik parametreler hemde kan ve balgamda eozinofil ve ECP düzeyini anlamlı olarak azalttığını bulmuşlardır (99). E. Bacci ve arkadaşlarının (100), yapmış olduğu çalışmada da benzer olarak salmeterol tedavisi ile balgam, kan eozinofil ve ECP düzeylerinde bir azalma saptanmamış olup beklametazon tedavisi ile bu değerlerde belirgin bir azalma bulmuşlardır. Her iki grup tedavide PEF değişkenliği ve semptom skorlarında ise eşit düzelmeye gözlenmiştir. Bu çalışmaların ışığı altında  $\beta_2$ -agonist tedavisinin

antiinflamatuvar etkinliğinin olmadığı doğrulanmıştır. Çalışmamızda da inhale steroid tedavisine uzun etkili  $\beta$ 2-agonist eklenmesinin, inflamasyonun azaltılmasına ek katkı sağlamadığı ortaya konulmuştur. Ancak alışma gruplarımızın hafif dereceli ve az sayıda astım hastasından oluşması ve tedavi sũresinin 4 hafta gibi kısa bir sũre olması gũzardı edilemeyecek bir gerçektir. Ancak budesonide ve budesonide/formoterol kombinasyonunun kullanıldığı bir yıl sũren çalışmanın sonunda, indũkte balgamda değerlendirilen inflamatuvar belirteçlerde, iki grup arasında istatikselsel olarak farklılık olmadığı ortaya konulmuştur (101). Hafif atopik astımlı hastalarda yapılan bir çalışmada formoterol ile tedavinin ikinci haftasında submukoza ve epitelyumda eozinofil sayılarında anlamlı azalma tespit edildiği ve formoterolũn antiinflamatuvar etkisinin olduğu bildirilmiştir (102).

Bu sonuçların tersine, bũyũk ve çok merkezli yapılan iki çalışmada kontrolsũz astım hastalarında artan inhale steroid tedavi dozuna karşın tedaviye inhale salmeterol eklenmesinin klinik ve inflamatuvar parametreler üzerinde daha etkili olduğu saptanmıştır (98,103).

ECP'in serum, balgam ve diğer sıvılarda ۆlũmũ astım tanısı ve tedavi etkinliğini belirlemede giderek ۆnem kazanmaktadır. ECP, havayolu inflamasyonun gũstergesi olması nedeni ile tedavi sonrası dũzeyinin dũřmesi ve bunun klinik bulgularla korelasyon gũstermesi beklenmektedir. Hava yollarındaki sũz konusu İnfламasyonun gũstergesi olarak kan, bronkoalveolar lavaj ve balgamda eozinofil sayısı ve eozinofil aktivitesinin bir belirteci olarak serum ECP(eozinofilik katyonik protein) dũzeyini araştıran çok sayıda araştırma mevcuttur (59–62). Bizim alışmamızda serum ve balgam ECP dũzeyinin astım hastalarında kontrol grubumuz olmasada normal seviyelerden yũksek olduğu ve her iki çalışma grubunda tedavi sonrasında belirgin olarak dũřtũđũ gũzlenmiřtir. Çalışmamızda, balgam eozinofil sayısı ile balgam ve serum ECP dũzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur. Fujimoto ve arkadaşları (104), yaptıkları araştırmada indũkte balgam eozinofil sayısı ile ECP arasında korelasyon saptamışlar. ECP dũzeyini sağlıklı kişilerden 30 kat fazla bulmuşlardır. Astımın şiddetine gũre yaptıkları değerlendirmede ise, hafif astımlılarda eozinofil yũzdesini %9,2 iken ağır astımlılarda %39,4 olarak saptanmış, astımın şiddeti arttıa hem eozinofil hemde ECP dũzeyinin arttığı, ikisi arasında korelasyonun varlığı gũsterilmiřtir. Yapılan çalışmalarda serum ve balgamda hem ECP hemde eozinofil dũzeylerinin astımın derecesi ve tedavi etkinliğinin gũsterilmesi ile ilgili farklı gũrũřler

olmakla birlikte genel kanı serum ve balgamda ECP ile eozinofil düzeyinin astımlı olgularda yüksek olduğu şeklindedir (105–108).

Atopisi olan astım hastalarında alerjen maruziyeti sonrası veya ataklar sırasında balgamda eozinofiller artmakta, steroid tedavisi ile azalmaktadır (89). Çalışmamızda atopi açısından değerlendirme yapıldığında her iki grup arasında fark bulunmamıştır. Atopi ile solunum parametreleri ve inflamasyon belirteçleri arasında bir korelasyon tespit edilmemiştir. Bunun sebebinin hasta sayımızın az olmasından kaynaklandığı kanısındayız. Melbostad ve arkadaşları (109), atopik ve nonatopik astımda serum ECP düzeylerini anlamlı derecede farklı bulmamışlar ve ECP yüksekliğinin atopiye spesifik olmadığını savunmuşlardır. Nahm ve arkadaşları (110) yaptıkları çalışmada, astım hastalarında balgam ECP düzeyleri ile atopi arasında anlamlı ilişki saptarlarken, kan düzeylerinde aynı ilişkiyi elde edememişlerdir. Vanto ve arkadaşlarının (111), yaptığı çalışmada ise atopisi olan çocuklarda atopi olmayanlara göre serum ECP değerleri yüksek olarak bulunmuştur. Periferik kan eozinofil sayıları ile astım şiddeti ve serum ECP arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir.

2006 GINA tedavi rehberine göre astım tedavisinin temel amacı astım kontrolünün sağlanmasıdır. Bunun için astım kontrolünün değerlendirilmesi önerilmektedir. Kontrolü değerlendirmek için bir kaç anket geliştirilmiş olup “Astım Kontrol Testi (AKT)” bu anketlerden biridir (5). AKT skoru, kontrol durumunu değerlendirmek için güvenilir, geçerli ve kullanışlı bir testdir (81). Çalışmamızda hastaların bazal AKT skoru ile her iki grup için tedavi sonrası AKT skoru karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış kaydedildi. Ancak gruplar arası değerlendirilme yapıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Önceki çalışmalarda bizim sonuçlarımızdan farklı olarak SFC'nin aynı doz FP'e göre daha iyi ve daha hızlı tam kontrol sağladığı bildirilmiştir. Hoshino ve arkadaşlarının (95) çalışmasında SFC tedavisi sonrası AKT skorunda anlamlı artış gözlenirken FP tedavisi sonrasında ise istatistiksel olarak artış saptamamışlardır. Kuo ve arkadaşlarının (112) pediatrik hastalarda, budesonide ve FP ile yaptığı karşılaştırmalı çalışmada 3 ay tedavi sonrasında her iki grup da AKT skorunda istatistiksel olarak artış tespit etmişlerdir. FP ve ciclesonide ile yapılan bir araştırmada da benzer olarak, her iki tedavi sonrasında AKT skorlarında anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir (113). Her iki çalışma grubumuzun hafif astımlı olması ve AKT skorlarının çok düşük olmaması nedeni ile tedavi sonrasında eşit oranda istatistiksel olarak artış sağladığı tahmin edilmekte olup tedavi süresinin kısa olması da bu sonucu etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak, inhale steroid ve inhale steroide eklenen  $\beta$ 2-agonist tedavisinin hafif astımlılarda hava yolu inflamasyonu üzerine etkileri değerlendirildi. Hafif astımda inhale steroid kullanımının, PEF artışı ile saptanan solunum fonksiyonlarında düzelme sağladığı ve antiinflamatuvar etki bağlamında serum ve balgam eozinofil sayısı ile serum ve balgam ECP düzeylerini azalttığı, astım kontrol test skorunda artışa neden olduğu belirlenmiştir. İn hale steroide eklenen  $\beta$ 2-agonist tedavisinin ise solunum fonksiyon parametrelerinde düzelme sağladığı ancak antiinflamatuvar parametreler üzerinde ek bir katkısının olmadığı saptanmıştır. Bulgularımız  $\beta$ 2-agonistlerin antiinflamatuvar etkisinin olmadığını düşündüren önceki diğer bazı araştırmaları destekleyici nitelikte görünmektedir.

## 6. SONUÇLAR

Bir inhale steroid olarak budesonide ve budesonide eklenen bir  $\beta$ 2-agonist olan formeterolün hafif astımlı hastalarda hava yolu inflamasyonu üzerine etkileri bu çalışmada değerlendirilmiştir:

### — *Hava yolu yanıtı olarak*

✦ Tedavi süresince sadece inhale steroid kullananlarda, PEF 'de istatistiksel olarak anlamlı saptanan artış ile solunum fonksiyonlarını düzelttiği,

✦ İn hale steroide  $\beta$ 2-agonist eklenmesinin ise tüm solunum parametrelerini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı,

### — *Antiinflamatuvar etki olarak*

✦ İn hale steroid tedavisi sonrasında, istatistiksel olarak anlamlı olmasada serum eozinofil sayısını azalttığı,

✦ Balgam eozinofil, balgam ve serum ECP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı,

✦ İn hale steroid tedavisine eklenen  $\beta$ 2-agonist tedavisinin balgam eozinofil, balgam ve serum ECP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ek katkısının olmadığı belirlenmiştir. Hava yolu düz kas üzerine bronkodilatör etkinliğinin, inflamasyon belirteçleri ile herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Bu bulgular,  $\beta$ 2-agonistin bronkodilatör etkinliğinin dışında antiinflamatuvar etkiye sahip olmadığını göstermektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Türктаş H, Türктаş İ. Astma, Bozkır Matbacılık, Ankara,1998
2. Muro S, Minshall EM, Hamid QA. The pathology of chronic asthma.Clin Chest Med 2000;21:225 -244
3. Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Toraks Dergisi 2009
4. Guler N, Kirerleri E, Ones U, et al. Leptin: does it have any role in chidhood asthma? Allergy Clin Immunol 2004;114:254-9
5. National Heart, Lung and Blood Institute / Who workshop Report. Global Initiative for Asthma(GINA) Revised 2006
6. Tahan F, Kalaycı Ö, Hijyen hipotezi. T Klin Allerji –Astım Dergisi 2003;5: 110–13
7. Saste J.Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma Eur Respir J 2003: 22(2):364–73
8. Chaludhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1308–11
9. Strachan DP, Cook DG, Healty effects of passive smoking 6 parenteral smoking and childhood asthma. Thorax 1998;53(3):204-12
10. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161 (2pt):665–73
11. Stevenson DD. Diagnosis, prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroid anti-inflammatory drugs. J.Allergy Clin İmmunol 1984;74: 617–22
12. Türктаş H. Astma Patogenezi. Bozkır Mat. Ankara: Bozkır matbaacılık; 1996:1–106
13. Lambrecht BN. Allerjen uptake and presentation by dentritic cells. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001;1: 51–59
14. Kubly J. Immunology. W. H.Freeman and Company, New York,1997;249–262
15. Gemicioğlu B. Atak kavramı ve tedavi yaklaşımı. Gemicioğlu B, editör. Tanımdan tedaviye astım. İstanbul: Turgut yayıncılık, 2004;457–65
16. Mazzearella G, Bianco A, Catena E. Th1/Th2 Lymphocyte polarizationin asthma. Allergy 2000; 55: 61 (suppl):6–9
17. Woodruff PG, Fahy JV. Asthma: Prevelance, pathogenesis and prospects for novel therapies JAMA 2001;286(4):395–8

18. Kalaycı Ö. Astımda immunopatolojik mekanizmalar. Türkiye Klinikleri Allerji-Astım Dergisi 2000;2: 67–72
19. Çelik G. Astma ve Allerji. Kalyoncu F, editör. Bronş Astması. Ankara: Atlas Kitapçılık Ltd Şti, 2001;21–49
20. Peters SP, Zagrillis G, Fish JE. Late phase allergic reaction. In: Middleton Reed CE, Ellis EF, editors. Allergy, Principles and Practice. St Louis: Mosby -year Book, Inc.1998; 342–55
21. Adamko DJ, Odemuyiwa SO, Vethanayagam D, Mogbel R. The rise of phoenix: the expanding role of the eosinophil in health and diseases. Allergy 2005;60.13–22
22. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. Annu Rev Immunol 2006;24.147–74
23. Rothenberg ME. Eosinophils in the new millenium. J Allergy Clin Immunol 2007;119:132–2
24. Menzies-Gow A, Robinson DS. Eosinophils, eosinophil cytokines (interleukin–5) and antieosinophilic therapy in asthma. Curr Opin Pulm Med 2002;8: 33–8
25. Kita H, Adolphson CR, Gleich GJ. Biology of eosinophils. In: AdkinsonNF, Bochner BS, Younginger JW, et al, eds. Middleton’s Allergy, Principles and Practice, 6th ed, Philadelphia, Mosby, 2003;305–328
26. Jacobsen EA, Taranova AG, Lee NA, Lee JL. Eosinophils: Singularly destructive effector cells or purveyors of immunoregulation. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1313-1320
27. Kumar A, Buse WW. Eosinophils in asthma. Inflammatory mechanism in asthma. Eds. Holgate ST, Buse WW, Marcel-Deccer, Inc. New York, 1998:356–365
28. Bochner BS. Systemic activation of basophils and eosinophils: Markers and consequences. J Allergy Clin Immunol 2000;106 (5suppl): 292–302
29. Lacy P, Moqbel R. Immune effector functions of eosinophils in allergic inflammation. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001;1: 79 -89
30. Moqbel R, Lacy P. Eosinophil cytokines. In: Inflammatory mechanism in asthma. Eds. Holgate ST, Buse WW, Marcel-Deccer, Inc. NewYork, 1998; 227–246
31. Motojima S, Fukuda T, Makino S. Eosinophil activation in asthma. In: Inflammatory mechanism in asthma. Eds. Holgate ST, Busse WW, Marcel-Decce, In. Newyork, 1998;179–204
32. Wardlaw AJ. Molecular basis for selective eosinophil trafficking in asthma: A multistep paradigm. J Allergy Clin Immunol 1999; 104:917–26

33. Chung F, Fabbri LM. Asthma, European Respiratory Monography, European Respiratory Society Journals Ltd, 2003
34. Wegner CD, Gundel L, Reilly P, Haynes N, Letts LG, Rothlein R. Intracellüler adhesion molecule 1(ICAM1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 1990; 247: 456 -9
35. Pilewski JM, Albelda SM. Cell adhesion molecules in asthma: homing activation and airway remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12: 1–3
36. Simon HU. Regulation of eosinophils and neutrophil apoptosis-similarities and differences. *Immunol Rev* 2001
37. Brodie DH, Paine MM, Firestrein GS. Eosinophils Express IL -5 and GM-CSF mRNA at site of allergic inflammation in asthmatics. *J Clin Invest* 1992; 90: 1414 -24
38. Wardlaw AJ, Maqbel R, Kay AB. Eosinophils: Biology and role in disease. *Adv Immunol* 1995;60: 151–266
39. Bischoff SC. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. *Nature Reviews / Immunology* 2007;7: 93 -104
40. Triggiani M, Petraroli A, Loffredo S, Frattini A, Granata F, Morabito P, Staiano RI, Seconda A, Annunzito L, Marone G. Differentiation of monocytes into macrophage induces the upregulation of histamine H<sub>1</sub> receptor. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119: 472–81
41. Marone G, Triggiani M, Genovese A, Paulis A, Role of human mast cells and basophils in bronchial asthma. *Advances in immunol* 2005; 88: 97–160
42. Bissonette EY, Bousquet J. Mast cells in asthma *Canadian Resp J* 1998;5: 23–4
43. Schwartz LB. Mast cells and basophils. *Clin Allergy Immunol* 2002; 16: 3–42
44. Astim Alerji İmmunoloji 2007; 5 (3,1):7
45. Lache M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(3) :450–63
46. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, Berry GJ, Wahlstrom J, Kronenberg M, et al. CD4+ invariant T-cell-receptor+natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med* 2006; 354(11):1117–29
47. Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol* 2004;16(6):702–8
48. Lambrecht BN. The dendritic cell in allergic airway disease: a new player to the game. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 206–18
49. Mungan D. Astım Patogenezi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Alerji*, 2005; 41: 7–20

50. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998; 50(4): 515–96
51. Miller S, Buse WW, Holgate ST. Cellular and mediator mechanisms of allergic inflammation. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, eds. *Allergy*, 2nd ed, London: Mosby: 2001.p.337–52
52. Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med* 2001;52: 1–14
53. Barnes PJ. Cytokine modulators as novel therapies for asthma. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42: 81–98
54. Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *JACI* 2003;111: 460–75
55. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24: 667–83
56. Zimmermann N, Hershey GK, Foster PS et al. Chemokines in asthma: Cooperative interaction between chemokines and IL-13. *JACI* 2003; 111:227–42
57. Marsh WR, Irvin CG, Murphy KR, Behrens BL, Larsen GL. Increases in airway reactivity to histamine and inflammatory cells in bronchoalveolar lavage after the late asthmatic response in animal model. *Am Rev Resp Dis* 1985; 132: 7–11
58. Smith AD, Taylor DR. Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 11: 1–6
59. Venge P, Bystrom J, Carlson M, et al. Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1172–1186
60. Venge P. Serum measurements of eosinophil cationic protein (ECP) in bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23(suppl 2): 3–7
61. Wever AM, Wever-Hess J, Hermans J. The use of serum eosinophil cationic protein (ECP) in management of steroid therapy in adult chronic asthma. *J Asthma* 2000; 37: 399–408
62. Perfetti L, Galdi E, Brame B, et al. Serum eosinophil cationic protein (sECP) in subjects with a history of asthma symptoms with or without rhinitis. *Allergy* 1999; 54: 962–967
63. Brightling CE. Clinical applications of induced sputum. *Chest* 2006; 129: 1344–48
64. Tryuen E, Coteur L, Dilissen E, et al. Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1 / Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients. *Thorax* 2006; 61: 202–8

65. Smith AD. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N. Engl J* 2005; 352:2163 -2173
66. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Hargreave FE. Induced sputum in the management of asthma. *Seminars in respiratory and critical care medicine*.1998; 581–92
67. Hargrave FE. Induces sputum and response to glucocorticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1997;102: 102–5
68. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, et al. Use of induced sputum cells counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47: 25–9
69. Gibson PG, Hargreave FE. Evidence from induced sputum. In: *Inflammatory mechanism in asthma*. Eds. Holgate ST, Buse WW, Marcel-Deccer, Inc NewYork, 1998; 75–88
70. Efthimiadis A, Pizzichini E, Pizzichini MMM, et al. Sputum examination for indices of airway inflammation: laboratory procedures. Canadian Thoracic Society, Astra-Draco, Lund, 1997
71. Ward R, Woltmann G, Wardlaw AJ, et al. Between-observer repeatability of sputum differential cell counts. Influence of cell viability and squamous cell contamination. *Clin Exp Allergy* 1999;29: 248–252
72. Fahy JV, Liu J, Wong H, et al. Analysis of cellular and biochemical constituents of induced sputum after allergen challenge: a method for studying allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 1031–39
73. Kips JC, Fahy JV, Hargreave FE, et al. Methods for sputum induction and analysis of induced sputum: a method for assessing airway inflammation in asthma. *Eur Respir J* 1998; 11(suppl 26): 9–12
74. Astım Tedavisi, Yeni hedefler, Yeni tedaviler Bavbek S. Başak matbaacılık 2006
75. Gibson PG, Powell H. Initial corticosteroid therapy for asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12: 48 -53
76. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Buse WW, Clark TJ, Pauwels RA et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 836–44
77. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: update on selected topics 2002. NIH publication 02-5075. Bethesda (MD): National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes Of Health: 2002

- 78.** Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, Buist AS. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160: 1647–52
- 79.** Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *European Respiratory Journal* 1999;14: 902–90
- 80.** Boulet LP, Boulet V, Milot J: How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest* 2002;122: 2217–2223
- 81.** Schatz M, Sorkness CA, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, Kosinski M, et al: Performance of the Asthma Control Test (ACT): reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: 549–56
- 82.** Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol*.1996; 98: 1016–18
- 83.** Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Simony-Lafontain J, Godard P. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*1990; 323: 1033–39
- 84.** Romagnoli M, Vachier I, Tarodo de la Fuente P, Meziane H, Bousquet J, Godard P, Chanez P. Eosinophilic inflammation in sputum of poorly controlled asthmatics. *Eur Respir J*. 2002; 20:1370–77
- 85.** Louis R, Lau LC, Bron AQ, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 9–16
- 86.** Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 64–72
- 87.** Keatings VM, Evans DJ, O'Connor BJ, Barnes PJ. Cellular profiles in asthmatic airways: a comparison of induced sputum, bronchial washings, and bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax* 1997;52: 372–4
- 88.** Rennard SI, Aalbers R, Bleecker E. Bronchoalveolar lavage :performance, sampling procedure, processing and assessment. *Eur Respir J*.1998;11:(Suppl.)13-15
- 89.** Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell M, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:542–48

90. Fabbri L.M et al. Assesment of airway inflammation: on overview Eur Respir J.1998;11:Suppl.26.79-88
91. James AL, Carrol N. The pathology of fatal asthma. In: Inflammatory mechanism in asthma. Eds. Holgate ST, Busse WW, Marcel-Deccer, Inc. NewYork 1998:1–26
92. Tal A, Simon G, Vermeulen J.H, Petru V, Cobos N, Everard M.L, Boeck K. Budesonide/formeterol in a single Inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. Pediatric Pulmonogy 34: 342–50
93. Boonsawat W, Goryachkina L, Jacques L and Frith L. Combined salmeterol / fluticasone propionate alone in mild asthma. Clin Drug Invest 2008;28(2)
94. Mclvor RA, Pizzichini E, Turner MO, Hussack P, Hargreave FE, Sears MR. Potential Masking: Effects of salmaterol on airwayinflammation in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998;158: 924–30
95. Hoshino M, Handa H, Miyazawa T. Effects of salmeterol and fluticasone propionate combination versus fluticasone propionate on airway function and eosinophilic inflammation in mild asthma. Allergology International 2009;58:357- 63
96. Green R.H, Brightling C.E, McKenna S. et al. Comparison of asthma treatment given in addition to inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness. Eur Respir J 2006; 27: 1144–51
97. Sindi A, Todd DC. Antiinflammatory effects of long-acting  $\beta$ 2-agonist in patients with asthma. Chest 2009;136:145–54
98. Woolcock A, Lundback BO, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhale steroids. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1481–8
99. Turner M.O, Jonhston E, Pizzichini E, Pizzichini M. Antiinflammatory effects of salmeterol compared with beclomethasone in eosinophilic mild exacerbations of asthma. Can Respir J 1998;5(4):261–8
100. Bacci E, Franco A.D, Bartoli M.L, Carnevali S, Cianchetti S, Dente F.L. Comparison of anti-inflammatory and clinical effects of beclomethasone dipropionate and salmeterol in moderate asthma. Eur Respir 2002;20: 66–72
101. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, et al. A long-term study of the antiinflammatory effect of low dose budesonide plus formeterol versus high-dose budesonide in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000;161: 996–1001

- 102.** Wallin A, Standstrom T, Cioppa GD, et al. The effects of regular inhaled formeterol and budesonide on preformed Th-2 cytokines in mild asthmatics. *Respir Med* 2002;96: 1021–25
- 103.** Greening AP, Ind PW, Nothfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhale corticosteroid. *Lancet* 1994;344:219–24
- 104.** Fujimoto K, Kubo K, Matsuzawa Y, et al. Eosinophil cationic protein levels in induced sputum correlate with severity of bronchial asthma. *Chest* 1997;112:1241-7
- 105.** Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A, et al. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophil cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. *J. Allergy Clin Immunol* 1997;99: 539–44
- 106.** Shields MD, Brown V, Stevenson EC, et al. Serum eosinophilic cationic protein and blood eosinophile counts for prediction of presence of airway inflammation in children with wheezing. *Clin Exp Allergy* 1999;29: 1382–89
- 107.** Reza Khakzad M, Mirsadraee M, Sankian M, et al. Is serum or sputum eosinophile cationic protein level adequate for diagnosis of mild asthma? *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2009;8.155–160
- 108.** Karakurt Z, Ceyhan B, Karakurt S et al. Induced sputum cell profile in mild or severe stable asthmatics and healthy adults. *Turkish Respiratory Journal*,2001;2:22–7
- 109.** Melbostad E, Verge P, Daielson TA, Kjuus H. Seum eosinophil cationic protein in asthma of farmers. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60:111-6
- 110.** Nahm DH, Kim HY, Park HS. House dust mite-specific IgE antibodies in induced sputum are associated with sputum eosinophilia in mite-sensitive asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85:129–33
- 111.** Vanto T, Koskinen P. Serum eosinophil cationic protein in the evaluation of asthma severity in children. *Allergy* 1998; 53: 415–19
- 112.** Kuo LY, Hung CH, Tseng HI, Wu JR, Jong YJ, Chu YT. Effects of budesonide and fluticasone propionate in pediatric asthma patients. *Pediatr Neonatol* 2010 51:33–6
- 113.** Hoshino M. Comparison of Effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergology International.* 2010;59 : 59-66

## 8.ÖZET

Bu çalışmada bir inhale steroid olan budesonide ve budesonide eklenen bir  $\beta$ 2-agonist olan formeterolün astımda havayolu inflamasyonu üzerine olan antiinflamatuvar etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 20 hasta randomize olarak budesonid (BUD) ve budesonid / formeterol(BUD+ F) grubu olarak tanımlanan iki eşit gruba ayrıldı. BUD grubuna 200  $\mu$ g budesonide, BUD+ F grubuna ise 200  $\mu$ g / 12  $\mu$ g budesonide / formeterol günde iki kez olmak üzere 4 hafta süreyle verildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan tedavi öncesi ve sonrasında total hücre sayısı ve eozinofil sayısı için indükte balgam örnekleri, serum eozinofil sayısı ve ECP düzeyini ölçmek için ise venöz kan örnekleri alındı.

Hastaların 15'i kadın, 5'i erkek hasta olup, yaş ortalamaları BUD grubunda 44,0  $\pm$  12,2, BUD+F grubunda 43,6  $\pm$  7,6 idi. Yaş, cinsiyet, bazal SFT ve bazal inflamasyon parametreleri açısından her iki grub arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ). Tedavi sonrası her iki grupta da FEV1, PEF ve FEF25–75 değerlerinde artış olmakla birlikte, BUD grubunda FEV1 ve FEF25–75 değerlerinde ki artış istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ( $p>0,05$ ). Her iki grupta tedavi sonrası kan ve balgam eozinofil sayısı ile serum ve balgam ECP düzeylerinde azalma olmasına rağmen, sadece kan eozinofil sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ). Gruplar arasında bu azalma anlamlı fark oluşturmamıştır ( $p>0,05$ ). Her iki grupta tedavi sonrası balgam eozinofil sayısı ile ECP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Hafif astımlılarda budesonide eklenen uzun etkili bir  $\beta$ 2-agonist olan formeterol tedavisi ne hava yolu obstrüksiyonunda ve inflamasyonunda düzelmeye ne de astım kontrolünü sağlamaya ek bir katkı sağlamamaktadır. Bu konuda daha çok hasta sayısını ve daha uzun tedavi sürelerini içeren geniş, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, inhale steroid, uzun etkili  $\beta$ 2-agonist, indükte balgam, eozinofil, ECP

## 9. ABSTRACT

The aim of this study is to determine the anti-inflammatory effects of inhaled steroid budesonide and combined therapy with budesonide and  $\beta_2$ -agonist formoterol on airway inflammation in asthma. Twenty patients included into the study are classified in two equal groups at random as budesonide (BUD) and budesonide+formoterol (BUD+F) groups. 200 $\mu$ g budesonide was given in budesonide group, 200 $\mu$ g / 12  $\mu$ g budesonide+formoterol was given in BUD+F group twice a day for four weeks. Before and after the treatment, venous blood samples were taken to measure the number of eosinophil count and ECP level in serum, induced sputum was taken for measuring total cell and eosinophil count from all the patients included into the study.

Fifteen of the patients are women, five are men. Age average is  $44,0 \pm 12,2$  in budesonide group,  $43,6 \pm 7,6$  in BUD $\pm$  F group. There is no difference between two groups regarding age, sex, basal SFT, basal inflammation parameters. After the treatment in both groups in addition to the increase in FEV<sub>1</sub>, PEF and FEF<sub>25–75</sub>, the increase in FEV<sub>1</sub>, and FEF<sub>25–75</sub> in BUD group is not significant statistically ( $p > 0,05$ ). After the treatment in both groups, despite the decrease in eosinophil count in blood and sputum and ECP level in serum and sputum, the decrease in only eosinophil count in serum was not indicated a significant meaning statistically ( $p > 0,05$ ). There has been no significant difference in the decrease between two groups ( $p > 0,05$ ) Positive correlation between eosinophil count and ECP level in sputum was found in two groups after the treatment.

Combined therapy with budesonide and long-acting  $\beta_2$ -agonist formoterol has additional contribution neither in obstruction of airway, nor the recovery of inflammation and control of asthma. On this topic, more randomized studies are needed including more patients and longer treatment duration.

**Key words:** Asthma, inhaled steroid, long-acting  $\beta_2$ -agonist, induced sputum, eosinophil, ECP

## 10.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime büyük katkıları bulunan bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım kişilik ve bilimselliğini her zaman örnek aldığım Göğüs Hastalıkları Anabilimdalı Başkanı, değerli hocam Prof.Dr. Oktay İmecik'e,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Yrd. Doç. Dr.Turgut Teke'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Faruk Özer, Prof. Dr. Mehmet Gök, Prof. Dr. Küşat Uzun, Prof.Dr. Adil Zamani, Yrd. Doç. Dr. Şebnem Yosunkaya, Yrd. Doç. Dr. Emin Maden ve Uzm. Dr.Soner Demirbaş'a, rotasyonlarımda birlikte çalıştığım hocalarıma, S.Ü. Fen Fakültesi İstatistik Bölümü Başkanı Doç.Dr. Aşır Genç'e,

Her zaman destek ve sevgilerini hissettiğim asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire, laborant, röntgen teknisyeni, sekreter ve personel arkadaşlara,

Benim bugünlere gelmeme sabır, emek ve özveriyle büyük katkıda bulunan, anneme, babama, ablama, eşime ve sevgileriyle bana her zaman mutluluk kaynağı olan çocuklarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Öznur Güvenç Uzunay

