

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**DENEYSEL KRONİK ASTIM MODELİNDE FARKLI
DOZLARDA VERİLEN İNHALE STEROİDİN AKCİĞER VE
KEMİK HİSTOPATOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Pınar Uysal

Danışman: Prof. Dr. Özkan Karaman

İzmir-2012

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**DENEYSEL KRONİK ASTIM MODELİNDE FARKLI
DOZLARDA VERİLEN İNHALE STEROİDİN AKCİĞER VE
KEMİK HİSTOPATOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Pınar Uysal

Danışman: Prof. Dr. Özkan Karaman

İzmir-2012

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	V
RESİM LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	IX
TEŞEKKÜR	XIII
ÖZET	XIV
ABSTRACT	XVI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Astımın Tanımlanması	3
2.2. Astımın Prevelansı ve İnsidansı	3
2.3. Astımın Etiyolojisi	4
2.3.1 Astım Gelişimini Etkileyen Faktörler	4
2.4. Astımın Patogenezi	10
2.4.2 Astımda Havayolu Enflamasyonu ve Yeniden Yapılanma (Remodeling)	14
2.5. Astım Tanısı	17
2.5.1. Öykü	17
2.5.2. Fizik Muayene	17
2.5.3. Radyografik Tetkikler	18
2.5.4. Solunum Fonksiyon Testleri	19
2.5.5. Bronş Provokasyon Testleri	19
2.5.6. Allerjen Duyarlılığının Gösterilmesi	19

2.5.7. Havayolu Enflamasyonunun İnvazif Olmayan Belirteçleri	21
2.5.8. Diğer Tanısal Tetkikler	22
2.6. Astımın Sınıflanması.....	22
2.6.1. Astımın Etiyolojisine Göre Sınıflanması	22
2.6.2. Astımın Şiddetine Göre Sınıflanması.....	22
2.6.3. Astımın Kontrol Düzeyine Göre Sınıflanması	23
2.7. Tedavi.....	24
2.7.1. Çevresel Korunma Önlemleri ve Tetikleyici Etkenlerden Kaçınma.....	25
2.7.2. İlaç Tedavisi	25
2.7.3. Allerjene Özgü İmmunoterapi.....	32
2.8. Astımda Basamak Tedavisi Yaklaşımı	33
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	36
3.1. Deney Hayvanları.....	36
3.2. Çalışma Grupları	36
3.3. Kronik Astım Modelinin Oluşturulması	37
3.4. Çalışma İlaçlarının Uygulanması	38
3.5. Hayvan Yaşamını Sonlandırma Zamanı ve Yöntemi.....	39
3.6. Histolojik İncelemeler	39
3.7. İstatistik	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇLAR	82
7. KAYNAKLAR.....	84

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Astımın şiddetine göre sınıflanması	23
Tablo 2. Astımın kontrol düzeyine göre sınıflanması	24
Tablo 3. Astımlı çocuklarda tercih edilmesi gereken cihazlar	26
Tablo 4. Çocuklarda inhale steroidlerin günlük doz aralıkları	28
Tablo 5. Astım kontrol düzeyleri.....	33
Tablo 6. Beş yaş ve üstündeki çocuklarda, adolesanlarda ve erişkinlerde astım tedavi yaklaşımı	35
Tablo 7. Tüm grupların histolojik parametrelerinin ölçümleri.....	42
Tablo 8. Kontrol grubu ile plasebo grubunun histopatolojik parametreleri ve grupların karşılaştırılması	43
Tablo 9. Plasebo grubu ile günde iki doz 250 microgram nebul budezonid verilen grubun histolojik verilerinin karşılaştırması.....	44
Tablo 10. Plasebo grubu ile günde bir doz 500 microgram nebul budezonid verilen grubun histolojik verilerinin karşılaştırması.....	45
Tablo 11. Plasebo grubu ile günde bir doz 1000 microgram nebul budezonid verilen grubun histolojik verilerinin karşılaştırması.....	46
Tablo 12. Günde iki doz 250 mikrogram nebul budezonid verilen grup (Grup 3) ile günde bir doz 500 mikrogram nebul budezonid verilen grubun (Grup 4) histolojik parametrelerinin karşılaştırılması	47
Tablo 13. Günde iki doz 250 mikrogram nebul budezonid verilen grup (grup 3) ile günde bir doz 1000 mikrogram nebul budezonid verilen grubun (grup 5) histolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 14. Günde bir doz 500 mikrogram nebul budezonid verilen grup (Grup 4) ile günde bir doz 1000 mikrogram nebul budezonid verilen grubun (Grup 5) histolojik parametrelerinin karşılaştırılması	49

Tablo 15. Tüm grupların proksimal tibia kemik örneklerinin histopatolojik parametreleri.....	60
Tablo 16. Plasebo grubu ile günde iki doz 250 microgram nebul budezonid verilen grubun histolojik verilerinin karşılaştırması.....	61
Tablo 17. Plasebo grubu ile günde bir doz 500 microgram nebul budezonid verilen grubun histolojik verilerinin karşılaştırması.....	62
Tablo 18. Plasebo grubu ile günde 1000 microgram nebul budezonid verilen grubun histolojik verilerinin karşılaştırması.....	63
Tablo 19. Günde iki doz 250 mikrogram nebul budezonid verilen grup (Grup 3) ile günde bir doz 500 mikrogram nebul budezonid verilen grubun (Grup 4) histolojik parametrelerinin karşılaştırılması	64
Tablo 20. Günde iki doz 250 mikrogram nebul budezonid verilen grup (grup 3) ile günde 1000 mikrogram nebul budezonid verilen grubun (grup 5) histolojik parametrelerinin karşılaştırılması	65
Tablo 21. Günde bir doz 500 mikrogram nebul budezonid verilen grup (Grup 4) ile günde 1000 mikrogram nebul budezonid verilen grubun (Grup 5) histolojik parametrelerinin karşılaştırılması	66

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Astım patogeneğinde rol oynayan hücreler ve mediyatörler	15
Şekil 2. Th2 hücrelerinin astım patogeneğindeki rolü	16
Şekil 3. Kronik astım modeli oluşturma protokolü.....	38

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Çalışmada kullanılan BALB/c fareler ve gruplara ayrılması	36
Resim 2. Çalışmada kullanılan BALB/c fareler ve gruplara ayrılması	36
Resim 3. Çalışmada kullanılan BALB/c fareler ve gruplara ayrılması	36
Resim 4. Fiberglas odanın içinde tüm vücut inhalasyon uygulaması	38
Resim 5. Kontrol grubunun (Grup 1) HE boyalı akciğer kesitleri.....	50
Resim 6. Kontrol grubunun (Grup 1) PAS boyalı akciğer kesitleri.....	50
Resim 7. Kontrol grubunun (Grup 1) toluidin mavisi boyalı akciğer kesitleri.....	51
Resim 8. Kontrol grubunun (Grup 1) akciğer kesitlerinin EM görünümü	51
Resim 9: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve plasebo uygulanmış grupta (Grup 2) akciğer kesitlerinin H.E. ile boyanması	52
Resim 10: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve plasebo uygulanmış grupta (Grup 2) akciğer kesitlerinin PAS ile boyanması	52
Resim 11: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve plasebo uygulanmış grupta (Grup 2) akciğer kesitlerinin Toluidin blue ile boyanması	53
Resim 12: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve plasebo uygulanmış grupta (Grup 2) akciğer kesitlerinin EM olarak görüntülenmesi	53
Resim 13: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde iki doz 250 mikrogram budesonid uygulanmış grupta (Grup 3) akciğer kesitlerinin H.E ile boyanması.....	54
Resim 14: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde iki doz 250 mikrogram budesonid uygulanmış grupta (Grup 3) akciğer kesitlerinin PAS ile boyanması	54
Resim 15: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde iki doz 250 mikrogram budesonid uygulanmış grupta (Grup 3) akciğer kesitlerinin Toluidin blue ile boyanması	55

Resim 16: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde iki doz 250 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 3) akciğer kesitlerinin EM ile gösterilmesi.....	55
Resim 17: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 500 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 4) akciğer kesitlerinin H.E ile boyanması	56
Resim 18: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 500 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 4) akciğer kesitlerinin PAS ile boyanması	56
Resim 19: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 500 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup4) akciğer kesitlerinin Toluidin blue ile boyanması	57
Resim 20: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 500 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup4) akciğer kesitlerinin EM ile gösterilmesi.....	57
Resim 21: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 1000 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 5) akciğer kesitlerinin H.E ile boyanması.....	58
Resim 22: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 1000 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 5) akciğer kesitlerinin PAS ile boyanması	58
Resim 23: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 1000 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 5) akciğer kesitlerinin Toluidin blue ile boyanması	59
Resim 24: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 1000 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 5) akciğer kesitlerinin EM ile gösterilmesi.....	59
Resim 25: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve plasebo uygulanmış grupta (Grup 2) proksimal tibia kesitlerinin HE boyası ile ışık mikroskopisinde görüntülenmesi.....	67
Resim 26: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve plasebo uygulanmış grupta (Grup 2) proksimal tibia kesitlerinin Masson trikrom boyası ile ışık mikroskopisinde görüntülenmesi	67
Resim 27: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde iki doz 250 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 3) proksimal tibia kesitlerinin HE boyası ile ışık mikroskopisinde görüntülenmesi	68

Resim 28: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde iki doz 250 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 3) proksimal tibia kesitlerinin Masson trikrom boyası ile ışık mikroskopisinde görüntülenmesi68

Resim 29: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 500 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 4) proksimal tibia kesitlerinin HE boyası ile ışık mikroskopisinde görüntülenmesi69

Resim 30: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 500 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 4) proksimal tibia kesitlerinin Masson trikrom boyası ile ışık mikroskopisinde görüntülenmesi69

Resim 31: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 1000 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 5) proksimal tibia kesitlerinin HE boyası ile ışık mikroskopisinde görüntülenmesi70

Resim 32: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 1000 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 5) proksimal tibia kesitlerinin Masson trikrom boyası ile ışık mikroskopisinde görüntülenmesi70

KISALTMALAR:

AAP	:Amerikan Pediatri Akademisi
ADAM 33	: Bir disintegrin ve metalloproteinaz 33
ALT	: Alanin aminotransferaz
Anti-IgE	: Anti-immunglobulin E
BDP	: Beklametazon dipropiyonat
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
CCL	: Kemokin ligandı
CD	: Cluster of differentiation
cGMP	: Siklik gunozin monofosfat
CIC	: Siklesonid
COX	: Siklooksijenaz
CXCL	: C-X-C motif ligandı
ECHRS	: European Community Respiratory Health Survey, : Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı Araştırması
EGF	: Endotel büyüme faktörü
EM	: Elektron mikroskopisi
EMT	: Epitel mezenkim dönüşümü
eNO	: Nefes havasında nitrik oksit
Fc	: İmmunglobulinlerin reseptöre bağlanan sabit kısmı
FcεRI	: Yüksek afiniteli immunoglobulin E reseptör inhibitörü
FCεR1B	: Yüksek afiniteli immunoglobulin E reseptörü
FeCO	: Nefes havasında karbon monoksit oranı

FEF	: Orta ekspiratuar akım
FeNO	: Nefes havasında nitrik oksit oranı
FEV1	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
FEV1/FVC	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmin vital kapasiteye oranı
FLN	: Flunizolid
FP	: Flutikazon propiyonat
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
Foxp3	: Forkhead box P3
FVC	: Zorlu vital kapasite
HE	: Hematoksilen eozin boyası
HLA	: İnsan lökosit antijeni
Gc	: Goblet hücresi
GMAS	: Almanya çok merkezli astım çalışması
GM-CSF	: Büyüme hormonu-koloni uyarıcı faktör
GP	: Büyüme plağı
IL	: İnterlökin
IL-GF	: İnsulin benzeri büyüme faktörü
IL-1β	: İnterlökin 1-beta
IL-4RA	: İnterlökin-4 reseptör antagonisti
IFN-γ	: İnterferon gama
Ig	: İmmunglobulin
IP-10	: İnterferon ile indüklenebilen protein-10

ISAAC	: International Study of Asthma and Allergies in Childhood
IU	: İnternasyonel ünite
LT	: Lökotrien
MBP	: Major basic protein
mg/L	: Litredeki miligram düzeyi
mL	: Mililitre
MF	: Mometazon furoat
NaCl	: Sodyum klorür
NF-Kb	: Çekirdek transkripsiyon faktörü-κB
NO	: Nitrik oksit
Ort	: Ortalama değer
OsO4	: Osmiyum tetraoksid
OVA	: Ovalbumin
PAF	: Trombosit aktive eden faktör
PAS	: Periodic Acid Schiff boyası
PD	: Fosfodiesteraz
PEF	: Tepe ekspiratuar akım
PG	: Prostaglandin
RAST	: Radyo-allergosorbent test
RSV	: Respiratuar sinsityal virüs
SH	: Standart hata
TAA	: Triamsinolon asetonid
TGF-β	: Doku büyüme faktörü beta

Th	: Yardımcı T hücre
TNF-α	: Doku nekroz faktörü-alfa
TxA2	: Tromboksan A2
VEGF	: Vasküler endotel büyüme faktörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
β agonist	: Beta agonist
μg	: Mikrogram

TEŞEKKÜR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre içerisinde desteklerinden dolayı Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hale Ören'e, yan dal eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Çocuk İmmunolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Özkan Karaman'a, eğitim sürecinde gerek kişiliği gerekse bilgi ve tecrübesi ile bana her konuda örnek olan sevgili hocam Prof. Dr. Nevin Uzuner'e, immunoloji konusunda bilgi ve deneyimlerini aktaran Prof. Dr. Özden Anal'a, Hacettepe Üniversitesi Çocuk İmmunoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Özden Sanal'a ve Prof. Dr. İlhan Tezcan'a ve ayrıca tez çalışmam sırasındaki yardımlarından dolayı başta Yard. Doç. Dr. Meral Karaman olmak üzere Prof. Dr. Osman Yılmaz, Prof. Dr. Alper Bağrıyanık ve Doç. Dr. Müge Kiray'a teşekkürü bir borç bilirim.

Kendilerini tanıma ve birlikte çalışma fırsatını yakaladığım Doç. Dr. Duygu Ölmez Erge ve Doç. Dr. Arzu Babayiğit Hocaoglu'na, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum yan dal asistanı arkadaşlarım Uz. Dr. Fatih Fırıncı ve Uz. Dr. Zeynep Tuğba Arıkan Ayyıldız'a, Allerji laboratuvarı çalışanları Biyolog Dilek Tezcan ve Sebahat Kumral'a, birlikte çalıştığım tüm asistan ve uzman doktor arkadaşlarıma ve zorluklarla dolu meslek hayatımızda bize güzel mutluluklar yaşatan sevgili minik hastalarım kendilerinden öğrendiğim pekçok şey için teşekkür ederim.

Yan dal asistanlık süresince ilk günden itibaren yanımda olan Uz. Dr. Tuba Tuncel'e ve ailesine her türlü yardımları, destekleri ve yakın arkadaşlıkları için ayrıca teşekkür ederim.

Uzaklıkları yakın eden sevgileri, sabırları ve destekleri için sevgili anneme, babama ve kardeşime teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

DENEYSEL KRONİK ASTIM MODELİNDE FARKLI DOZLARDA VERİLEN İNHALE STEROİDİN AKCİĞER HİSTOPATOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

AMAÇ:

İnhale kortikosteroidler persistan astımın tüm basamaklarında ilk tedavi seçeneği olarak kullanılır. Uzun dönemde, özellikle çocuklarda tedavi düzeninin günde iki kez olması tedaviye uyumu azaltır. Astımlı hastalarda inhale steroid tedavi düzeninin toplam doz aynı olacak şekilde günde iki kez, günde bir kez veya gūnaşırı olmasının etkinlik ve olası yan etki açısından karşılaştırmasını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

MATERYAL VE METOD:

Çalışmada, 6-8 haftalık, 20-25 gr ağırlığındaki patojen içermeyen dişi BALB/C fareler Dokuz Eylül Tıp Fakóltesi Hayvan Araştırmaları Laboratuvarı'ndan temin edildi. Hijyenik makrolen kafeslerde barındırılan ve ad libitum beslenen hayvanlar havalandırılmalı ve 12 saatlik karanlık ve aydınlık ortamda muhafaza edildi. Tüm deneysel işlemler öncesinde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Otuz beş adet BALB/C fare her birinde 7 fare olmak üzere kontrol grubu (grup 1), 2, 3, 4 ve 5'e ayrıldı. Kontrol grubu dışındaki çalışma grubundaki fareler, kronik astım modelinin oluşturulabilmesi için 0. ve 14. günlerde tavuk yumurtası albumini (ovalbumin, grade V, ≥ 98% pure; Sigma, St. Louis, MO, USA) ve alimunyum ile intraperitoneal olarak duyarlaştırıldı. Çalışmanın 21. gününden sonra kontrol grubu hariç diğer fareler 8 hafta süresince aerolize ovalbumine maruz bırakıldılar. Duyarlaşma dönemi boyunca kontrol grubundakilere salin nebulizasyonu uygulandı.

Duyarlaşma döneminden sonra, grup 2'deki fareler günde iki kez salin ile, grup 3'teki fareler 250 mcg budesonid ile, grup 4'teki fareler 500 mcg budesonid ile, grup 5'teki fareler 1000 mcg budesonid ile duyarlaşma döneminin son 14 gününde tedavi edildiler. Hayvanlar sakrifiye edilerek akciğer örnekleri epitel kalınlığı, goblet ve mast hücre sayısı ve subepitel düz kas kalınlığı farklı dozlardaki inhale steroidlerin akciğer histolojisi üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere incelendi. Proksimal tibiadan elde edilen kemik dokuları 6 ay süren

dekalsifikasyon döneminden sonra inhale steroidlerin trabekular kemik ve osteoid matriks üzerindeki yan etkilerinin araştırılması amacı ile incelendi.

BULGULAR:

Akciğer dokusunun tüm histolojik parametreleri placebo grubunda (grup 2) kontrol grubuna (grup 1) göre artmıştır. Bu sonuçlar, kronik astım modelinin başarı ile oluştuğunu göstermektedir. Akciğerin histolojik bulguları açısından grup 2'yi diğer gruplar ile karşılaştırdığımızda grup 3'te goblet hücre sayısı hariç diğer parametreler; grup 4'te bazal membran kalınlığı ($p=0.000$), subepitel düz kas kalınlığı ($p=0.000$), epitel yüksekliği ($p=0.024$); grup 5'te de tüm parametreler istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Akciğer histolojisinin parametrelerinin sonuçları grup 3 ile 4 arasında karşılaştırıldığında bazal membran kalınlığı grup 4'te daha azalmış olarak saptanmıştır ($p=0.003$). Grup 5'te grup 3 ve 4'ün her biri ile karşılaştırıldığında subepitel düz kas kalınlığı ($p=0.008$, $p=0.008$, sırasıyla) belirgin olarak azalmıştır.

Proksimal tibianın kemik dokusunun histolojik parametreleri grup 2 ile grup 3, 4 veya 5 ile karşılaştırıldığında osteoid kemik kalınlığı haricindeki tüm parametreler grup 2'de daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Grup 3, 4 ve 5 arasında trabeküler sayı, trabeküler kalınlık ve korteks kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

SONUÇ:

İnhale kortikosteroid verilen tüm gruplarda placebo grubuna göre akciğer bulguları daha iyi saptanmıştır. İnhale kortikosteroid verilen tüm gruplarda placebo grubuna göre akciğer bulguları daha iyi saptanmıştır. Günaşırı 1000 mcg budesonid alan grupta diğer gruplara göre kronik astım bulgularındaki düzelme daha fazladır. Gruplar arasında budesonidin kemikler üzerindeki yan etkilerini karşılaştırdığımızda, placebo grubu (grup 2) hariç diğer tüm gruplarda, belirgin bir trabekular kemik ve osteoid matriks kaybı gösterilmiştir. Fakat, grup 3, 4 ve 5 arasında ölçülen trabekular kemik ve osteoid matriks parametreleri açısından belirgin bir fark saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: astım, kemik, fare, inhale steroid, akciğer histolojisi

ABSTRACT

THE EFFICIENCY OF DIFFERENT NEBULIZED STEROID DOSAGE REGIMENTS IN MOUSE MODEL OF CHRONIC ASTHMA

AIM:

Inhaled corticosteroids are recommended as a first line treatment for all levels of persistent asthma. In long term, compliance to the treatment declines according to twice a daily treatment regiments, particularly in children. There is no study demonstrating comparison of the effectiveness and potential side effects of inhaled steroid regiments in asthmatics either twice a day or once a day and every other day in the circumstances of same total cumulative dosage.

MATERIAL AND METHOD:

Specific pathogen-free, 6- to 8-week-old, female BALB/c mice, weighting 20 to 25 g, were obtained from Animal Studies Laboratory of Dokuz Eylul University Medical Faculty. They were kept in hygienic macrolene cages and allowed ad libitum in air-conditioned rooms on a 12-hour light/12-hour dark cycle. All experimental procedures complied with the requirements of the Animal Care and Ethics Committee of the Dokuz Eylul University.

Thirty-five BALB/c mice were divided into five groups which include seven mice in each; control group (group 1), placebo group (group 2), 3, 4, and 5. The mice in study groups except control group were sensitized with chicken egg albumin (ovalbumin, grade V, $\geq 98\%$ pure; Sigma, USA) with aluminium intraperitoneally to constitute chronic asthma model on 0. and 14. days of the study. After 21th day of the study the mice except controls received aerosolized ovalbumine for 8 weeks. Controls received nebulized saline during sensitization period.

After sensitization, mice in group 2 treated with saline twice a day, group 3 with budesonide of 250 mcg twice a day, group 4 with budesonide of 500 mcg once a day, and group 5 with budesonide of 1000 mcg every other day in the last 14 days of the challenge period. Animals were sacrificed and lung samples were examined for thicknesses of epithelium, goblet and mast cell counts and subepithelial smooth muscle thickness of lung tissue for examination of effectiveness of different dose regiments of inhaled steroids on lung histology. Bone tissues obtained from proximal tibia were examined after 6 months of decalcification period for determination of side effects of inhaled steroid on trabecular bone and osteoid matrix.

RESULTS:

All of the histological parameters of the lung tissue were increased in the placebo group (group 2) than the controls (group 1). The results demonstrate the chronic asthma model was established successfully.

When we compare the histological parameters of lung between group 2 and other groups, all the parameters except goblet cell count was decreased in group 3; basement membrane thickness ($p=0.000$), subepithelial smooth muscle thickness ($p=0.000$), epithelial height ($p=0.024$) were decreased in group 4; and all parameters were statistically significantly decreased in group 5. When the results of histological parameters of lung were compared between group 3 and 4 basement membrane thickness was decreased in group 4 ($p=0.003$). In group 5 subepithelial thickness was decreased when compared with either group 3 or group 4 ($p=0.008$, $p=0.008$, respectively).

When the histological parameters of bone tissue of proximal tibia was compared to demonstrate the side effects of budesonide on bone tissue between group 2 and either the group 3, 4 or 5; all parameters except osteoid bone thickness were statistically significantly higher in group 2 ($p<0.05$). There was no statistically significant difference found between group 3, 4 and 5 among trabecular count, trabecular thickness and cortex thickness ($p>0.05$).

CONCLUSION:

The pulmonary parameters were altered in all groups which received inhaled corticosteroid. The pulmonary findings were altered more than the other groups in which received budesonide of dose of 1000 mcg every other day. When we compare the side effects of budesonide on bone between the groups, in all groups except placebo group (group 2), a significant trabecular bone and osteoid matrix loss was demonstrated. Unfortunately, there was no significant difference between the groups of 3, 4, and 5 about measured parameters of trabecular bone and osteoid matrix.

Keywords: asthma, bone, mouse, inhaled steroid, lung histology

1.GİRİŞ VE AMAC:

Astım hışıltı, öksürük, nefes almada güçlük ve göğüste daralma gibi semptomlarla karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Kronik enflamasyon asemptomatik dönemde devam ederken, allerjenler, soğuk hava ve egzersiz gibi diğer çevresel tetikleyici faktörler ve enfeksiyonların etkisi ile alevlenme dönemleri görülür. Çocukluk döneminde bu semptomlar genellikle geri dönüşümlü olur, spontan olarak veya tedavi ile geriler (1).

Astımda allerjen ve diğer çevresel etkenlere maruziyet sonucunda havayolu epitel bütünlüğü bozulur ve enflamasyon süreci başlar. Akciğer dokusunda akut enflamasyon esnasında eozinofiller başta olmak üzere hücresel infiltrasyon, mediyatör salınımı, bronş düz kaslarında kasılma, havayollarında aşırı duyarlılık ve havayolu obstruksiyonu görülebilir (1). Tekrarlayan allerjen ve toksik madde maruziyeti enflamasyonun devamlılık göstermesi ile sonuçlanır. Kronik süreçte, epitelde deskuamasyon, başta lenfositler, eozinofiller ve mast hücreleri olmak üzere yoğun enflamatuvar hücre infiltrasyonu, goblet hücre hiperplazisi, düz kas hipertrofisi, anjiogenez, vaskülaritede artış, bazal membran kalınlaşması ve havayolu duvar elastisitesinde azalma gibi kısmen geri dönüşümlü olduğu kabul edilen remodeling süreci başlar (1, 2).

Günümüzde astım patogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ile havayolu remodeling sürecinin yavaşlatılması ve klinik olarak astımın kontrol altına alınması amaçlanmaktadır. Fakat, gerek tedavi etkinliğinin artırılması gerekse astımda klinik kontrolün sağlanması amacı ile geliştirilen ilaçlar, cihazlar ve koruyucu önlemlere rağmen beklenen kontrol düzeylerine halen ulaşılamamıştır (1, 2).

İnhale kortikosteroidler remodelingin ve astım semptomlarının kontrol edilmesinde persistan astım tanısı alan tüm yaştaki çocuklar için bilinen en etkili ve ilk tercih edilmesi gereken ilaçlardır. Ancak, uzun dönemli astım tedavisinde inhale kortikosteroidlerin astım gelişimini önleme ve hastalığın seyrini değiştirmede yetersiz kalması, ilaçların hergün düzenli bir şekilde kullanılmasının gerekliliği tedavinin başarısını azaltmaktadır. Yaygın kortikosteroid fobisi ve uzun süreli ve yüksek doz kortikosteroid kullanımı ile gelişebilecek sistemik yan etki riskinden dolayı düzenli ve uzun süreli ilaç kullanımında zaman içinde tedaviye uyumun azalması, tedavi etkinliğini azaltan diğer önemli nedenlerdir (1-3). Yapılan çalışmalarda kontrol edici ilaçların etkinliklerinin ve yarı ömürlerinin artırılması ile günlük doz sayısının azaltılması ve farklı ilaç kombinasyonlarının geliştirilmesinin hastaların tedaviye uyumunu arttırdığı gösterilmiştir (1, 3).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, astım tedavisinde eskiden beri ilk tercih edilen ilaçlardan olan budesonidin (Pulmicort nebule®), ovalbumin (OVA) ile sensitize edilerek kronik astım modeli oluşturulmuş BALB/c farelerde günlük kümülatif doz aynı kalacak şekilde günde iki kez, günde bir kez ve günaşırı kullanılması durumunda akciğer histolojisi üzerine etkilerinin ve kemik dokusu üzerine yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astımın Tanımlanması

Astım, çeşitli etkenlerin akciğer epitelinde oluşturduğu hasar sonrasında birçok hücrenin ve bu hücrelerden salınan mediyatörlerin neden olduğu kronik enflamatuvar bir akciğer hastalığıdır. Hava yollarındaki enflamasyon ataklar halinde gelen öksürük, nefes darlığı, hırıltılı solunum ile kendini gösterir. Astımda yakınmalar özellikle gece veya sabaha karşı ortaya çıkmaktadır. Çocukluk döneminde bu semptomlar farklı yaşlarda farklı ağırlıklarda seyredebilir. Genellikle astım semptomları geri dönüşümlü olur, spontan olarak veya tedavi ile geriler (1).

2.2. Astımın prevalansı ve insidansı

Astım dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkileyen yaygın bir hastalıktır (2). Gelişmiş ülkelerde astım çocukluk çağı kronik hastalıklarının en sık görülenidir. Yıllar içinde hastalığın sıklığı, morbiditesi ve mortalitesi artmaktadır. Hastalığa neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi ve hastalığın patogenezinin aydınlatılması konusundaki çabalara rağmen hastalığın sıklığındaki artış engellenememektedir (3).

Dünyadaki astım prevalansı, ülkeler arasında farklılıklar göstermekle birlikte çocuklarda %3 ile %38, erişkinlerde %2 ile %12 arasında değişmektedir. Ülkeler arasındaki prevalans farklılıkları 6 kata kadar değişebilmektedir (4).

Dünyada prevalansın her 10 yılda %50 oranında arttığı bildirilmektedir (5). Yıllar içinde astım sıklığındaki artış şehirleşme ve batı tarzı yaşama geçişe paralel seyreden bir değişim göstermektedir (6). Örneğin Belçika'da onüç yılda astım prevalansındaki artış üç kat iken, Finlandiya'da yirmiüç yıldaki artış beş kat bulunmuştur. İngiltere, Avustralya, Yeni Zelanda, Fransa, İsviçre, Norveç'te de son iki dekatta astım prevalansında önemli bir artış bildirilmiştir (7).

Gelişmekte olan ülkelerde de astım prevalansındaki artış gelişmiş ülkelere benzer seyretilmektedir. Ülkemizde farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda, astım prevalansının %2.8- %14.5 arasında değiştiği gösterilmiştir (8, 9).

Ülkemizde ISAAC protokolü ile yapılan çok merkezli bir epidemiyolojik araştırmada çocukluk çağında ömür boyu astım prevalansı %14.7, son 12 ay içinde astım prevalansı %2.8 ve doktor tanılı astım prevalansı da %0.7 bulunmuştur (10).

Karaman ve arkadaşlarının 1992-1993 yılları arasında İzmir ilinde yürüttükleri bir çalışmada okul çocuklarının ankete dayalı değerlendirmesinde astım prevalansı %4.9 bulunmuştur (11). Karaman ve arkadaşları tarafından 2002 yılında tekrar edilen çalışmada okul çocuklarında ankete dayalı hisilti prevalansının %15.9, doktor tanılı astım prevalansının ise %4.8 olduğu görülmüştür (12). Bu veriler son 10 yıl içinde İzmir ili çocuklarında astım prevalansında 3 kattan fazla artış olduğunu göstermektedir.

Ülkemizden yapılan bir başka çalışmada çocukluk çağında astım prevalansının %9.8, hisilti prevalansının da %15.1 olduğu görülmüştür. Daha sonra yine aynı bölgede yapılan bir başka çalışmada dokuz yıl içinde İstanbul ilinde yaşayan çocuklarda astım prevalansının %9.8'den %17.8'e yükseldiği gösterilmiştir (13).

Astımın insidansında da zaman içinde artma görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde on yıl içinde doktor tanılı astım insidansının yaklaşık 1.5 kat arttığı, Avrupa'da da astım insidansının yılda her 1000 erkekte 3.6 ve her 1000 kadında 4.6 olduğu gösterilmiştir (14).

Astım aynı zamanda önemli bir sosyal ve ekonomik yük getirmektedir. Batı ülkelerinde astımlı hastaların yıllık mali gideri ortalama 1000 dolar düzeyindedir (15). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da kontrol düzeyi iyi olan astımlı bir hastada ortalama yıllık maliyet 379 Auro iken, astımı iyi kontrol edilemeyen çocuklarda maliyet 1341 Auro'ya kadar çıkmaktadır (16).

Maddi ve sosyal yükün yanı sıra, astımla ilişkili morbidite ve mortalite de zaman içinde artmaktadır. Dünyada her yıl astım nedeniyle 250000 kişinin hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (2).

2.3. Astımın Etiyolojisi

2.3.1. Astım gelişimini etkileyen faktörler

Astımın gelişmesinde ve klinik seyirinin belirlenmesinde kişiye özgü genetik özellikler ile maruz kalınan çevresel uyarıların önemli rolü vardır. Genel olarak, astım riskini belirleyen faktörler astım gelişimini etkileyenler ve astım semptomlarını tetikleyenler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Astım gelişimini etkileyenler konağa ait risk faktörleridir ve öncelikle genetik yapı ile ilişkilidir. Astım semptomlarını tetikleyenler ise çevresel risk faktörlerini içerir (17).

2.3.1.1. Konağa Ait Risk Faktörleri

a.Genetik faktörler:

Astımın poligenik olarak kalıtıldığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Genetik olarak astıma duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin hastalığın seyrini değiştirdiği düşünülmektedir (2).

Yapılan çalışmalar sonucunda 2., 5., 6.,7., 11., 12., 13., 14., 16., 17., 19. ve 20. kromozomlar üzerinde yüzden fazla gen veya gen bölgesinin astım ve astım benzeri fenotiplerin gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu genlerden üzerinde en çok çalışılanlar, yüksek afiniteli immunoglobulin E reseptörü (FCER1B), insan lökosit antijenleri (HLA-DRB1 ve HLA-DQB1), interlökin-4 (IL-4), interlökin-13 (IL-13), interlökin-4 reseptör α -zinciri (IL-4RA), monosit farklılaşma antijeni 14 (CD14), tümör nekroz faktör (TNF) genleri ve bir disintegrin ve metalloproteinaz 33 (ADAM33) genidir (18).

Çeşitli gen polimorfizmlerinin de atopi, astım gelişimi ve erken dönemde oluşan remodeling ile bağlantılı olduğu saptanmıştır (19). Bu genetik belirleyiciler, sadece astım patogenezindeki farklılıkları değil, aynı zamanda tedaviye yanıtı da etkilemektedir (20). Bu genlerden en iyi bilineni β 2-adrenerjik reseptör genidir ve gendeki polimorfizmler kısa-etkili beta agonist yanıtını etkilemektedir (21).

Astımda gen-çevresel faktörler arasındaki etkileşimlere ek olarak ailesel genetik yükün olması da önemli bir faktördür. Aile bireylerinde astım olması durumunda çocuklarda persistan astım açısından risk artar. Daha önce yapılan çalışmalarda annede astım varlığı çocuklarda astım gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak gösterilirken, yeni çalışma sonuçlarına göre babada astım varlığı da en az annedeki kadar önemli risk faktörüdür (22).

b.Cinsiyet:

Astım, puberte dönemine kadar erkeklerde (23), adolesan döneminden itibaren de kızlarda daha sık görülür. Havayolu çapının daha dar ve havayollarındaki akımının daha yavaş olması nedeni ile küçük yaştaki erkek çocukları astım açısından kızlara göre daha risklidir. Adolesan döneminden itibaren obezite ve erken pubertenin kızlarda daha sık görülmesi astım sıklığının artışı için önemli nedenler olarak gösterilmektedir. Adolesanlara benzer şekilde erişkinlerde de kadınlarda astım daha sık görülmektedir (24).

c. Obesite:

Zaman içinde astım sıklığındaki artışa paralel olarak obezite sıklığı da artmaktadır. Bu nedenle obezitenin astım için bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir. Tucson çalışması sonucuna göre 6 ile 11 yaş arasındaki kız çocuklarında aşırı kilolu veya obez olmak astım riskini yedi kat arttırmaktadır (25). Bir başka meta-analize göre çocukluk yaş döneminde obezitenin varlığı astım riskini %50 oranında arttırmaktadır (26). Obezitede salınımı artan leptin benzeri mediyatörlerin solunum fonksiyonlarını etkilediği ve astım gelişimine yatkınlık yarattığı düşünülmektedir (27).

d. Atopi:

Çocukluk döneminde atopi ile hışıltı atakları arasında yakın ilişki vardır. Astımı olan çocukların %25 ile %63'ünde atopi görülürken erişkinlerde bu oran %8 ile %55 arasında değişmektedir (28). Benzer şekilde parental atopi varlığı da çocuklarda astım gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür (29). Atopiyi değerlendirmede kullanılan total serum IgE düzeyleri ile astım gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada IgE düzeyinin <32 IU/mL olması durumunda astıma rastlanmamış, total IgE düzeyi 1000 IU/mL olması durumunda astım sıklığı %36 bulunmuştur (30).

2.3.1.2. Çevresel Faktörler

a. Allerjenler:

Allerjenler ile duyarlanmanın astım gelişimi üzerine oldukça önemli etkileri vardır. Duyarlanma, çocuğun yaşına, taşıdığı genetik özelliklere, allerjenin cinsine, allerjen dozuna ve alerjen ile temas süresine bağlıdır (31).

Sütçocukluğu döneminde ilk olarak genellikle gıda allerjenlerine duyarlılık gelişmektedir. Gıda allerjisinin varlığı, astımın dört yaşından sonra devam etmesi için bağımsız bir risk faktörüdür. Yaş büyüdükçe gıda alerjisi sıklığı azalırken inhalan alerjenlere duyarlılık artar (32, 33).

Hayatın erken dönemlerinde inhalan allerjenlere maruz kalmak da duyarlanmaya neden olur. Daha sonraki yıllarda aynı allerjenle karşılaşmak astımın persiste etmesine yol açar (34).

Özellikle ev tozu akarı, hayvan epiteli, hamam böceği ve mantar gibi ev içi allerjenlerle temas allerjik astım gelişimi için önemli risk faktörleridir (35).

Ev ortamındaki akar konsantrasyonu ile erken yaşta hışıltı ve ileri yaşlarda astım gelişimi arasında yakın ilişki vardır. Almanya'dan yapılan çok merkezli astım çalışmasına (GMAS) göre üç yaşından önce ev akarı, hayvan epiteli gibi ev içi allerjenlere karşı duyarlılık gelişmesi durumunda okul yaşlarında solunum fonksiyonlarında düşme görülür (36).

Bazı epidemiyolojik çalışmalar kedi ve köpek gibi hayvanlar ile erken temasın çocukları allerjik duyarlanma ve astımdan koruyabileceğini göstermekle birlikte bu maruziyetin allerjik duyarlanma riskini arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (37).

b. Enfeksiyonlar:

Enfeksiyonların astım ile ilişkisi birçok kere araştırılmıştır. Solunum yolu viruslarına maruz kalmak bazı yayınlarda astım nedeni, bazılarında ise koruyucu gibi gözükmemektedir. Atopi ve viral enfeksiyonlar arasında da karmaşık bir ilişki vardır. Atopi varlığının alt havayollarının viral enfeksiyonlara yanıtını etkileyebileceği diğer taraftan viral enfeksiyonların da allerjik duyarlanma gelişimini sağlayabileceği kabul edilmektedir (38).

Erken çocukluk döneminde geçirilen viral enfeksiyonların astım gelişimi üzerine etkilerini araştıran bir çalışma, 2 yaşından önce tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmenin 10 yaşında astım gelişme riskini 4 kat arttırdığını göstermiştir (39).

Sütçocukluğu döneminde Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) ile bronşiolit geçirmek adolesan dönemde astım gelişme riskini bir çalışmada 2.5 kat, başka bir çalışmada da 9 kat arttırmıştır (40, 41). RSV enfeksiyonlarının akciğer dokusunda enflamasyonu arttırdığı, aeroallerjen geçirgenliğinde artışa neden olduğu ve Th1/Th2 yanıtını değiştirdiği gösterilmiştir (42).

Yeni yapılan çalışmalarda rinovirüslerin de en az RSV kadar çocukluk çağı astım gelişimi üzerine etkilerinin olduğu belirtilmektedir. Kış aylarında doğan bebeklerin 6 yaşında astım olma riskinin ortalama %30 arttığı belirtilirken bu artışa neden olan en sık etkenin rinovirüs olduğu gösterilmiştir (43). Benzer şekilde ilk üç yaşta rinovirüs ile tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmek 6 yaşında astım olma riskini 26 kat arttırırken, sadece atopik bünyeye sahip olmak riski 3 kat arttırmaktadır (44).

Parazit enfeksiyonlarının sık görüldüğü ülkelerde allerjik hastalıkların daha nadir görüldüğü çok sayıda epidemiyolojik çalışma ile gösterilmiştir. Bunun aksini gösteren çalışmalar da sayıca nadir de olsa yayınlanmaktadır. Pereira ve arkadaşlarının Ascaris enfeksiyonu görülen çocukların aynı zamanda küçük yaşlarda sık bronşiyolit atakları geçirmesi durumunda ileride astım gelişme riski 50 kat artar (45).

Diğer taraftan hepatit A, toxoplazma gondii, kızamık, mikoplazma, herpes simpleks 1 gibi enfeksiyonların astımdan koruyucu olabileceği de bildirilmiştir (46).

c. Sigara:

En önemli ev içi kirleticilerden biri olan sigara dumanı alt havayollarında enflamasyona ve havayolu aşırı duyarlılığına neden olarak astım gelişimine katkıda bulunur (47). Yapılan çalışmalarda, prenatal dönemde annenin sigara kullanımı doğum sonrası çocuklarda solunum fonksiyonlarında azalmaya neden olur. (48). Benzer şekilde, anneleri sigara içen infantlarda yaşamın ilk yılında tekrarlayan hışıltı gelişme riski dört kat artar (49). Ayrıca, çocuklarda pasif sigara içiciliğinin astım ataklarını tetiklediği de gösterilmiştir (50). Sigara dumanı maruziyeti astımlı hastalardaki solunum fonksiyon testlerinde hızlı düşme, astım ağırlığında artma, inhale veya sistemik steroid yanıtında azalma ve astım kontrolünde bozulma ile ilişkili bulunmuştur (51).

d. Hava kirliliği ve irritan maddeler:

Ev dışı hava kirliliğine neden olan maddeler öncelikle ozon, sülfür dioksit, nitrojen dioksit, uçucu organik maddeler ve dizel egzoz gazlarıdır. Hava kirliliğinin akciğerlere direkt toksik etkisi vardır (52). Fazla miktarda hava kirliliği bronş hiperreaktivitesine, akciğer fonksiyonlarında düşmeye, astım semptomlarında kötüleşmeye, hastaneye yatış sıklığında ve morbiditede artmaya neden olur. Yoğun trafiğin bulunduğu yerleşim yerlerinde yaşayan çocuklarda astımın daha sık görülmesine rağmen hava kirliliği ile astım arasında neden sonuç ilişkisi gösterilememiştir (53).

Ev içi hava kirliliğine yol açan maddelerin başında sigara dumanı ve ısınma için kullanılan yakıtlar vardır (54). Parfüm, toz, klor ve çamaşır suyu gibi irritanlarla temas, astım semptomlarının artmasına neden olabileceği için bunlardan kaçınma da önerilmektedir (55).

e. Anne sütü ve formula:

Anne sütü ile beslenmenin küçük çocuklarda hışıltı ataklarını azalttığı düşünülürken, persistan astım için koruyucu etkisi hakkında kanıt düzeyinde veri bulunmamaktadır. Etik kaygılar nedeni ile konu ile ilgili çalışma sayısı da yok denecek kadar azdır. Yapılan az sayıdaki çalışma sonuçları da çelişkilidir. Anne sütü alımı ile anneden bebeğe koruyucu antikör, lenfosit, makrofaj geçişi olurken, diğer taraftan inek sütü, yumurta ve diğer gıdaların allerjenleri ile IgE ve duyarlanmış lenfositler de geçer. Bu nedenle, anne sütü ile beslenmenin astım ve allerjik hastalıklardan korunmada orta derecede bir etkinliğinin olduğunu düşünülmektedir (56). Diğer taraftan, inek sütü bazlı protein veya soya proteini içeren formulalar ile beslenen sütçocuklarında anne sütü ile beslenenlere göre hışıltı gelişimi daha fazla bulunmuştur (57). Çocuklarda yapılan çalışmalarda pastörize olmayan süt veya tereyağı tüketmek astıma karşı koruyucu bulunmuştur (58).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), meta-analiz sonuçlarını göz önüne alarak malnutrisyonun engellenmesi amacı ile astım gelişim riski yüksek olan çocuklara da en az ilk 4 ay anne sütü verilmesini önermektedir (59). Gebelikte ve laktasyonda annenin diyetinde allerjenden sakınmanın astımdan koruyucu etkisi hakkında günümüzde yeterli kanıt bulunmamaktadır bu nedenle de gebelikte ve laktasyonda anneye ek diyet önerilmemektedir (60).

f. Beslenme ve vitaminler:

Beslenmenin allerji ve astım üzerine etkilerine bakıldığında akdeniz diyeti ile beslenmek hışıltı ve astımdan koruyucu gibi gözükmemektedir (61).

Vitaminlerin astım gelişimindeki yerine bakıldığında, ISAAC ve ECHRS'nin prevelans çalışmalarında D vitamininin sentezinin azalmasının astımdaki artışın bir nedeni olabileceği düşünülmüştür (62). Ek olarak, annelerin gebelikte D vitamini almaları ile hışıltı sıklığında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (63).

g. Stres:

Stresin hipotalamik aksı aktifleyerek, havayollarında otonomik kontrolü ve immun yanıtı değiştirerek, glukokortikoid direncini arttırarak ve bağırsak florasını değiştirerek atopiyi ve hışıltıyı arttırdığı gösterilmiştir (64).

h. Egzersiz:

Egzersiz, astımlı çocukların çoğunda semptomları tetikleyebilmektedir. Havayolu ısısındaki düşme ve su kaybından kaynaklanan havayolu osmolaritesindeki değişiklikler bronkokonstruksiyona neden olmaktadır (65).

2.4. Astımın Patogenezi

Astım, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile farklı fenotipik özellikleri, patolojik bulguları ve tedavi yanıtlarını içinde barındıran bir grup hastalığın genel ismidir (66). Astımda birçok hücre ve salgıladıkları mediyatörler kronik enflamatuvar havayolu hastalığının gelişmesinde rol alır.

2.4.1 Astımda Havayolu Enflamasyonu

Astımın tüm klinik tiplerinde kronik enflamasyon temeldir. Havayollarındaki enflamasyon asemptomatik dönemde dahi devam etmektedir ancak enflamasyonun yoğunluğu ile astımın şiddeti arasında net bir ilişki yoktur (67).

2.4.1.1. Havayollarının yapısal hücreleri

Havayollarının yapısında yer alan hücreler çeşitli mediyatör ve büyüme faktörleri salgılayarak astımın patogeneze katkıda bulunurlar.

a. Havayolu epitel hücreleri:

Havayolu epiteli trakeadan alveollere kadar çok katlı silli epitelden oluşur. Alveollerde ise tek katlı küboid epitel bulunur. Havayolu epitel hücreleri, solunum yollarında fizik bariyer görevi yaparlar. Epitel hücreleri aralarındaki sıkı bağlar ile allerjenlerin ve diğer toksik maddelerin akciğer dokusuna ulaşmalarını engeller. Epitel tabakasında bulunan bazal hücreler ve Clara hücreleri hasar durumunda primer kök hücre görevi üstlenir ve epitel mezenkimal değişimi (EMT) sağlayarak remodelinge katkıda bulunur (68).

b. Havayolu düz kas hücreleri:

Astımda bronşial hiperreaktivite ve tekrarlayan bronkospazmlar hastalığın ağırlığını belirler. Bronşial hiperreaktivitenin nedenleri kesin olarak bilinmese de havayolundaki düz kas kalınlığındaki artışın primer olarak bu durumla ilgili olduğu düşünülmektedir. Düz kas hücreleri hipertrofiye uğrayarak remodeling sürecinde de görev alırlar (69). Diğer taraftan

tekrarlayan mekanik zorlamalar ve düz kasları çevreleyen matriksin içerdiği kollojen-I, kollojen-IV, laminin ve fibronektinin artması kas dinamiğini bozar (70).

c. Fibroblastlar ve miyofibroblastlar:

Epitel hasarı ile birlikte başlayan remodeling süreci içinde, bazal membran kalınlığının arttırılmasında fibroblastların ve miyofibroblastların önemli rolü vardır. Kollajen ve proteoglikanlar gibi bağ doku komponentleri ile doku büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi sitokinler fibroblastlardan salgılanır (66).

d. Havayolundaki sinirler:

Kolinerjik sinir lifleri çeşitli mekanizmalar ile uyarıldığında bronkokonstrüksiyona ve mukus sekresyonuna yol açar. Nörotropinleri içeren enflamatuvar uyarılar ile duyarlanan duysal sinirler ise refleks değişikliklere, öksürük ve nefes darlığı gibi semptomlara neden olurlar (71).

e. Havayolundaki damarlar:

Epitel hasarının tamiri esnasında subepitel tabakasında anjiogenez artar, böylece hasarlı bölgeye hücre göçünün arttırılması sağlanır.

2.4.1.2. Enflamatuvar Hücreler

Astımda persistan havayolu enflamasyonu asemptomatik olan hastalarda bile görülür. Akciğer dokusunda düz kas hipertrofisi ve bazal membran kalınlaşmasına ek olarak yoğun enflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır. Enflamasyonda T lenfositler, eozinofiller ve nötrofiller gibi kanda dolaşan hücreler, hem subepitel tabakada bulunan hem de kemik iliğinden gelen makrofajlar ve dendritik hücreler ve havayollarının yapısında bulunan mast hücreleri görev alırlar.

a. T lenfositler:

Astım patogeneğinde rol alan en önemli hücrelerdir. Bugüne kadar T hücrelerinin sayısı ve alt grupları ile astım ağırlığı arasında ilişki kurulamasa da CD4+ T lenfositlerinin immun yanıtı düzenleyici bir rolü olduğu düşünülmektedir. CD4+ T lenfositler akciğer dokusunda sayıca az olmalarına rağmen uyarı ile hızlıca çoğalırlar. T lenfositler diğer hücreler ile etkileşime geçerek IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinlerin salınmasını sağlarlar. Th2 hücrelerinin neden olduğu enflamasyonda havayolunda eozinofil infiltrasyonu, mukus

hipersekresyonu ve bronşiyal aşırı duyarlılık görülürken, Th1 hücreleri nötrofil-ağırlıklı enflamasyona neden olur. Astımlı kişilerde havayolu aşırı duyarlılığı ve havayollarındaki eozinofil sayısı IL-4 ve IL-5 salgılayan Th2 sayısı ile orantılı olarak artar (72).

b. Eozinofiller:

Havayollarındaki düz kaslar parasempatik sinirler ile uyarılır. Nöral disregülasyon olması durumunda bronşiyal mukozada eozinofil infiltrasyonu artar. Eozinofillerden salınan membran bazik proteini (MBP) bronş epiteli ve pnömositler için sitotoksiktir. Eozinofilik infiltrasyonun ve eozinofillerden salınan mediyatörlerin havayolu remodelingi ile ilişkili olduğu ve kendilerinin de daha sonra parasempatik sinirleri uyararak havayolu aşırı duyarlılığına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (73).

c. Dendritik hücreler:

Havayollarının antijen sunucu hücreleridir. Allerjen ile karşılaşmaları durumunda primer immun yanıtı sağladıkları gibi, astımın efektör fazında da rol alırlar. Akut allerjen maruziyeti ile dendritik hücre uyarılması Th2 yanıtı ile astım alevlenmelerine neden olurken, uzun süreli allerjen maruziyeti ise bilinmeyen mekanizmalar ile solunumsal toleransın gelişmesini sağlar (74).

d. Alveolar makrofajlar:

Alveolar makrofajlar akciğer dokusunda en çok bulunan hücrelerdir. Alveolar makrofajlar, makrofaj enflamatuvar protein 1- α , granüosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), CXCL 8 gibi proinflamatuvar sitokinler, eotaksin, CCL5 gibi kemokinler ile prostaglandinler ve LTB4 salgılar. Bu mediyatörler astımda enflamasyonun başlaması ve devam etmesinden sorumludur. Alveolar makrofajlar aynı zamanda antijen sunucu hücre olarak da görev yapmaktadırlar. Diğer taraftan, surfaktan rezorpsiyonu yaparak enflamasyonu baskırlar. Böylece doku makrofajlarının enflamasyonu artırma ve azaltma gibi farklı görevleri olduğu düşünülmektedir (75).

e. Mast hücreleri:

Havayolu mukozasında bulunan mast hücreleri, yüksek affiniteli reseptörler (Fc ϵ RI) aracılığı ile allerjenler ve ozmotik uyarılar tarafından aktifleşirler. Aktif oldukları dönemde histamin, lökotrien (LT) ve prostoglandin D2 (PGD2) salgırlar. Bu mediyatörler havayolunda bronkokonstrüksiyona, mukus sekresyonuna ve ödeme neden olur. Mast

hücreleri aynı zamanda salgıladıkları interlökin-4 (IL-4), IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerle kronik havayolu enflamasyonuna; TNF- α , transforming growth faktör- β (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGF), triptaz ve kimaz ile remodelinge katkıda bulunurlar. Havayolu aşırı duyarlılığının da mast hücre sayısının artması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (76).

f. Nötrofiller:

Bazı astım alt gruplarında (nötrofilik astım), astım alevlenmelerinde ve fatal astımda sayıları oldukça artar. Fakat, astım patogenezindeki rolleri tam olarak bilinmemektedir. Allerjenler ile hasar görmüş olan epitel tarafından salgılanan IL-8 (CXCL8), nötrofillerin akciğerlere gelmelerini, birçok sitokin ve kemokin salgılayarak enflamasyonda ve remodelingte rol almalarını sağlar. Entübasyon gerektiren ağır astımda, ani başlangıçlı fatal astımda, steroide bağımlı hastalarda havayollarında nötrofillerin arttığı gösterilmiştir (77).

2.4.1.3. Enflamatuvar mediyatörler:

Astım patogenezinde dendritik hücreler, doku makrofajları ve diğer antijen sunan hücreler ile epitel hücrelerinden çok sayıda sitokin ve kemokin salgılanır.

a. Histamin:

Havayollarındaki mast hücreleri, dolaşımdaki bazofiller, trombositler ve nöronlardan salınır. Havayolları üzerine en önemli etkisi bronkokonstrüksiyona neden olmasıdır. Bunun yanı sıra kapiller permeabilite artışına ve mukus sekresyonuna neden olur. Ayrıca eozinofillerin kemotaksisini sağlayarak enflamasyona katkıda bulunur (78).

b. Kemokinler:

Esas olarak havayolu epitel hücrelerinden salınır ve enflamatuvar hücrelerin havayoluna geçmelerini sağlarlar. Bugüne kadar tanımlanmış 47 kemokin ve 19 kemokin ilişkili reseptör vardır. İnterlökin-8 (CXCL8) nötrofil, IP-10 (CXCL-10) ise lenfositlerin göçünü sağlayan en önemli kemokinlerdir. Ayrıca CCL17 ve CCL22 de Th2 göçünü sağlarlar (79).

c. Prostanoidler:

Bu grupta prostoglandinler ve tromboksanlar yer almaktadır. Araşidonik asitten siklooksigenaz (COX) enzimi aracılığı ile sentez edilirler. PGD₂, PGF₂ α ve tromboksan A₂ (TxA₂), bronkokonstrüksiyona neden olurken, PGE₂ and PGI₂'nin bronkodilatatör etkileri vardır (80).

d. Sisteinil lökotrienler (cysLTs):

Araşidonik asitten 5-lipoksijenaz enzimi aracılığı sentez edilirler. Bu grupta LTC₄, LTD₄, LTE₄ bulunmaktadır. Mast hücreleri ve eozinofiller tarafından salınan lökotrienler, bronkokonstrüksiyona, vasküler permeabilitenin artmasına, mukus sekresyonuna ve eozinofilik infiltrasyonu arttırmasına neden olmaktadır (81).

e. Sitokinler:

Önemli sitokinlerden olan IL-1 β ve TNF- α enflamatuvar yanıtı arttırır. Diğer bir sitokin olan granulosit makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF) de eozinofil aktivasyonunu sağlar. Ayrıca, astım patogenezinde rol oynayan Th2 hücrelerinden salınan sitokinler; eozinofil farklılaşması için gerekli olan IL-5, Th2 hücre farklılaşması için IL-4 ve IgE yapımı için gerekli olan IL-13'tür (82).

f. Nitrik oksit:

Havayolu epitel hücrelerinde indüklenebilir nitrik oksit (NO) sentaz ile üretilen güçlü bir vazodilatör maddedir. Nefes havasında atılan NO (eNO) kortikosteroid kullanmayan hastalarda eozinofilik havayolu enflamasyonunun önemli bir belirteçidir. Nefes havasında NO seviyesinin artması enflamasyonun steroide yanıt verebileceğini gösterir. Bu nedenle tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılmaktadır (83).

2.4.2. Hava yollarındaki yapısal değişiklikler ve yeniden yapılanma (Remodeling):

Solunum yolu epiteli hava kirliliği, egzoz gazları, sigara, allerjenler, virus veya bakteri gibi çevresel etkenlere maruz kalmaktadır. Bu etkenler devamlı olarak epitelde hasara neden olurken epitel tamir mekanizmaları da normal homeostazi sağlamaya çalışır. Sağlıklı çocukların solunum epiteli, hasar ve tamir mekanizmaları ile sürekli olarak yenilenir. Ancak, astımlı çocuklarda epiteldeki yapısal veya fonksiyonel bozukluklardan dolayı inhale etkenlere abartılı ve anormal yanıt geliştirilmektedir. Bu noktada astıma duyarlı genlerin çevresel faktörlerden etkilenecek patolojik olaylar zincirini başlattığı düşünülmektedir. Transkripsiyonel değişiklikler doku tamir mekanizmalarının bozulmasına, kronik enflamasyon ve remodeling sürecinin başlamasına ve sonuçta astım kliniğinin oluşmasına neden olur (84).

etkisinde kalır (90). Böylece allerjen ve diğer patojenlerin ortamdaki uzaklaştırılması hedeflenir.

Astımda bronşial hiperreaktivite ve tekrarlayan bronkospazmlar hastalığın ağırlığını belirler. Bronşial hiperreaktivitenin nedenleri kesin olarak bilinmese de havayolundaki düz kas kalınlığındaki artışın primer olarak bu durumla ilgili olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni kalın mukus tabakası nedeni ile EGF ve diğer sitokinlere epitel maruziyetinin artması olarak gösterilmektedir. Diğer taraftan tekrarlayan mekanik zorlamalar kas dinamiğini etkilediği düşünülmektedir (91).

Ağır astımlı hastalarda havayolu duvar kalınlığındaki artışın hastalığın ağırlığı ile de doğru ilişkili olduğu gösterilmiştir. Havayolu duvar kalınlığındaki artışın tekrarlayan bronkokonstriksiyonların engellenebilmesi için yapılmış bir onarım mekanizması olduğu kabul edilmektedir (92). Benzer şekilde, bazı astımlı hastaların ağır ve hayati tehdit eden bronkokonstriksiyon yaşamlarının yetersiz remodelin ile ilişkili olabileceği de belirtilmektedir (93).

2.5. Astım Tanısı

2.5.1. Öykü

Öyküde, aralarda asemptomatik dönemlerin bulunduğu tekrarlayan hışıltı ve nefes darlığı atakları, dispne, göğüste daralma hissi ve geceleri uykudan uyandıran persistan öksürük varlığında astım düşünülmelidir. Tipik olarak astım semptomları allerjenler, egzersiz, enfeksiyon ve iritan maddelere maruz kalınması durumunda kötüleşir. Astımda görülen öksürük genel olarak gecenin geç saatlerinde veya sabahın erken saatlerinde görülür, kuru vasıfıdır ve mevsimsel değişkenlik gösterir (2).

Öyküde, tekrarlayan hışıltı ataklarına ek olarak birinci derece akrabalık gösteren aile bireylerinde astım olması, eşlik eden allerjik rinit ve/veya atopik dermatit bulunması ve/veya eşlik eden allerjen duyarlılığının olması astım tanısını kuvvetlendiren kriterlerdir (2).

2.5.2. Fizik Muayene

Astımlı hastalarda fizik muayene bulguları atak dönemleri dışında tanı için yardımcı olmayabilir. Ataklar esnasında veya tetikleyici etkenlere (irritanlar, egzersiz, soğuk hava vb.) maruz kalındığında ronküs ve hışıltı duyulması, interkostal ve subkostal çekilmelerin varlığı, küçük çocuklarda burun kanadı solunumu, göğüsün aşırı havalanması (aksesuar kasların

kullanımı, göğüs ön arka çapının artması), allerjik rinit veya atopik dermatit bulgularına rastlanması hastalarda astım varlığını düşündürmelidir (2, 94).

2.5.3. Radyografik Tetkikler

Astımlı bir hastanın ilk değerlendirmesinde, daha önce herhangi bir nedenle akciğer görüntülemesi yapılmamış ise akciğer grafisi genellikle önerilir. Bunun dışında astımlı hastalarda akut atakta esnasında pnömotoraks veya pnömomediastinum gibi komplikasyon şüphesi dışında akciğer grafisi çekilmesine gerek yoktur. Hafif astımda akciğer grafisi genellikle normaldir. Hastalık ağırlaştıkça veya yaş büyüdükçe hava hapsine bağlı olarak hiperlüsensi, göğüs ön-arka çapında artma, diyafram ve kostalarda düzleşme, damla kalp görünümü görülebilir. Persistan astımlı olgularda peribronşial enflamatuvar değişiklikler ve atelektazi görülebilir (95).

2.5.4. Solunum Fonksiyon Testleri

Astım tanısında, astımın kontrol düzeyinin belirlenmesinde ve havayolu obstrüksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan bir tetkik yöntemidir. Hastanın değerleri cinsiyet, yaş ve boya göre belirlenmiş normal değerler ile karşılaştırılır. Spirometrik inceleme 4 yaş ve üstü çocuklara önerilmesine rağmen, kişinin solunum eforunu gösterebilmesi ve komutlara kooperasyon gerektirmesi nedeniyle çocukların çoğunda 6 yaşından sonra yapılabilmektedir (96).

Spirometrik değerlendirmede ekspiryumun 1.saniyesindeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1), zorlu ekspiratuvar kapasite (FVC), tepe ekspiratuvar akım (PEF), FVC'nin %25, %50, %75 ve %25 ila %75'i arasındaki zorlu ekspiratuvar akım (FEF25, FEF50, FEF75, FEF25-75) parametreleri ölçülür. Ölçülen değerler aynı yaş ve boydaki sağlıklı kişilerin değerleri ile karşılaştırılır ve yüzde olarak sonuç elde edilir (97).

Hafif-orta ağırlıktaki astımlı çocuklarda, FEV1 değerinin beklenen değerden düşük seyretmesi astım semptomlarının ileri yaşlarda da devam edeceğini düşündürür. Ağır astımlı çocuklarda FEV1 değerleri normal olsa da FEV1/FVC değerindeki düşme astım ağırlığının artması lehine değerlendirilir. Diğer taraftan pre- ve post- bronkodilatör tedaviden sonra FVC ve FEV1 değerlerinde >%12 ve FEF25-75 değerinde %25'lik artış olması klinik olarak anlamlıdır (97).

Ayrıca büyük çocuklarda pefmetre ile yapılan PEF ölçümü, tanıda ve izlemde kullanılabilir. Kişinin asemptomatik olduğu dönemdeki en iyi ölçümü bazal değer olarak kabul edilir. Aynı gün içinde sabah ve akşam ölçümlerinde PEF değerinin %20'den fazla değişmesi astımı düşündürmektedir. Hastanın kendi değerlerini günlük olarak takip etmesi açısından astımın kontrolünde yardımcı bir takip yöntemidir (2).

Tüm vücut pletismografisi, impuls ossilometri ve infant solunum fonksiyon testleri solunum fonksiyonlarını ölçmeye yönelik özel merkezlerde kullanılmakta olan testlerdir (98). Tüm vücut pletismografisi akciğer volümlerinin (torasik gaz volumü, rezidual volüm, total akciğer kapasitesi vb.) ve havayolu mekanik ölçümlerinin (rezistans, konduktans, difüzyon vb.) yapılmasında yardımcıdır. İmpuls ossilometri küçük çocuklarda havayolu direncinin ölçülmesinde kullanılır. Tidal solunum esnasında havayolu direncinin invazif olmayan bir yöntemle ölçülmesi sağlanır. İnfant solunum fonksiyon testleri de hava-akım eğrisi, akciğer rezistansı ve kompliansı ile fonksiyonel rezidual kapasite hakkında bilgi verir (99).

2.5.5. Bronş Provokasyon Testleri:

Çocuklarda astım tanısı hikaye, süreklilik gösteren semptomlar, fizik muayene bulguları ve laboratuvar tetkikleri ile konulamıyor ise seçilmiş hastalarda bronş provokasyon testleri uygulanabilir.

Test amacı ile histamin, metakolin, adenozin 5' monofosfat, egzersiz, soğuk hava ve hastanın duyarlı olduğu bilinen allerjenler kullanılabilir. Test sonucunda FEV1 değerinde düşme olması havayolu aşırı duyarlılığını göstermektedir. Havayolu hiperreaktivitesi öncelikle astımı düşündürmekle birlikte diğer kronik akciğer hastalıklarında da görülebilir. Bu testlerin içinde egzersiz ve adenozin 5' monofosfat ile yapılan bronş provokasyon testlerinin astım için daha spesifik olduğu gösterilmiştir (100).

2.5.6. Allerjen Duyarlılığının Gösterilmesi

1. In vivo testler

Deri testleri:

Deri testleri IgE aracılıklı allerjik duyarlanmanın gösterilmesinde kullanılan önemli bir tanı yöntemidir. Standardize edilmiş spesifik allerjenlerin deriye uygulanması ile yapılan bir çeşit provokasyon testlerdir. Prik punture ve intradermal yöntemler ile uygulanır. Modifiye prik testinde standart test solüsyonları, kontrol solüsyonu olarak %0.9'luk NaCl ve pozitif kontrol

olarak da histamin kolun volar kısmına veya sırtta damlatılır. Ardından 25 veya 26 gaugelik iğne ucu veya lanset yardımı ile damlanın içinden geçilerek epidermise girilir. Daha sonra lansetin ucu yukarıya doğru cilt kanatılmadan çekilir. Yaklaşık bir dakika sonra allerjen damlaları silinir (101).

Gıda ekstralarının içindeki proteolitik enzimlerin hazır allerjen preparatları içindeki proteinleri yıkıcı etkisi olması nedeni ile taze sebze ve meyvalar ile yapılacak deri testleri prik-to-prik yöntemi ile yapılır (102). Deri testi ister prik yöntemi ister prik-to-prik şeklinde yapılsın sonuçlar 10-20 dakika sonra değerlendirilir. Değerlendirme esnasında eritemden ziyade endurasyonun çapı ölçülür. Üç mm veya negatif kontrolden daha büyük bir reaksiyon görülürse test pozitif olarak kabul edilir. Deri testinin pozitif olması %50 oranında allerjik duyarlılığı gösterirken, negatif olması %97 oranında allerjik duyarlılığın gelişmediği anlamına gelmektedir (102).

İnhalen allerjenler için deri prik testinin sensitivitesi %80-97 arasında iken, spesifitesi %70-95 arasındadır. Gıda allerjileri için bu oranlar sensitivite için %20-60, spesifite için ise %30-70 arasında değişmektedir. Taze gıdalar ile yapılan prik-to-prik testlerde sensitivite %90'lara kadar çıkabilir (103).

Altı aydan küçük çocuklarda histamin ve allerjenlerle deri reaktivitesi düşüktür. Yanıtın az olmasına rağmen 1 aylıktan itibaren deri testi yapılması önerilir.

Yaygın egzema ve dermatografizm gibi cilt hastalığı olanlara, aşırı allerjen duyarlılığı nedeni ile anafilaksi riski taşıyanlara, test döneminde allerjik hastalığı aktif olanlara deri testi yapılması uygun değildir (104).

Prik testlerin negatif bulunduğu, ancak öykünün kuvvetli olduğu durumlarda intradermal testlerin yapılması tercih edilebilir. İntradermal testte prik testte kullanılan konsantrasyonun dilüe edilmiş formları (1:100/1:1000) kullanılır. Allerjen ekstresi 0.5-1 mL tüberkülin enjektörü ile 26-27 Gauge iğne kullanılarak intradermal olarak uygulanmaktadır. İğnenin ucu cilde 45°'lik açı ile tutulur, yaklaşık 0.01- 0.05 mL allerjen 2-3 mm çaplı bir kabarcık oluşturacak kadar deri içine enjekte edilir. Bu testler daha çok ilaç allerjilerinin tanısında tercih edilmektedir (105).

Deri prik testlerinin özelliği kolay ve hızlı uygulanabilmesi, ucuz olması ve yüksek sensitiviteye sahip olmasıdır. (106).

2. İn vitro Testler

Spesifik IgE ölçümü:

Hayatın ilk bir ile üç yılı arasında gıda allerjenleri ve aeroallerjenlere karşı antijene özgü IgE yapımı görülür. Serumdaki antijene özgü IgE düzeyleri in vitro olarak radioallergosorbent testi (RAST) veya kantitatif enzim aracılı immunosorbent assay ile ölçülebilir. Deri testlerine göre sensitivitesi daha düşüktür ve daha pahalıdır. Ancak, sistemik reaksiyona neden olma riski taşımaması, ağır egzeması olan hastalara uygulanabilmesi, kantitatif değer vermesi ve test esnasında antihistaminik ve kortikosteroid gibi ilaçların kesilmesine gerek duyulmaması nedeni ile tercih edilebilir (107).

2.5.7. Havayolu Enflamasyonunun İnvazif Olmayan Belirteçleri

a. İndükte balgamın değerlendirilmesi:

Hipertonik salin ile indüklenen balgam ile bronşiyal sekresyonlardaki eozinofil ve nötrofil gibi enflamatuvar hücrelerin miktarı değerlendirilebilir. Özellikle eozinofilik astımda ve astım alevlenmelerinin azaltılması amacı ile takipte balgamdaki eozinofil miktarının değerlendirilmesinin yararı olabilir (108).

b. Ekshale nitrik oksit (NO) düzeyi:

Kortikosteroid kullanmayan hastalarda ekshale havada nitrik oksit düzeyinin (FeNO) seviyesi artar. Ekshale havada nitrik oksit özellikle eozinofilik havayolu enflamasyonunda artar ve bu artış enflamasyonun steroide yanıt vereceğini göstermede oldukça iyi bir belirteçtir. Bu nedenle bu tetkik yöntemi astımın kontrol düzeyinin değerlendirilmesinde kullanılacak bir tetkik yöntemi gibi gözükmetedir (109).

c. Ekshale karbon monoksit (FeCO) düzeyi:

Astımlı hastalarda nefes havasında karbonmonoksit düzeyi artar ve pH düşer. Nefes havasında karbonmonoksit düzeyi ve pH ölçümü astımda enflamasyonun invaziv olmayan belirteçleri olarak ileriki yıllarda kullanılabilir (110).

2.5.8. Diğer tanısal tetkikler

Total IgE yüksekliği ve eozinofili varlığı astımı desteklemekle birlikte astım açısından tanı koydurucu değildir. Diğer taraftan, bu tetkiklerin normal olması da astımı ekarte ettirmez (111).

2.6. Astımın Sınıflanması

2.6.1. Astımın Etiyolojisine Göre Sınıflanması

Astım, semptomların ortaya çıkışını etkileyen faktörlere göre intrinsek ve ekstrinsek astım olmak üzere ikiye ayrılır.

Ekstrinsek Astım

Ev tozu akarları, polen, hayvan tüyü gibi çevresel tetikleyicilerle temas sonrası semptomların geliştiği astım türüdür. Tip I hipersensitivite reaksiyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır.

İntrinsek Astım

Herhangi bir allerjen duyarlılığının gösterilemediği astım tipidir. Enfeksiyon, egzersiz, kimyasal maddeler, soğuk hava vb. diğer tetikleyicilerin neden olduğu allerjik olmayan astım tipidir.

2.6.2. Astımın Şiddetine Göre Sınıflanması

Astımlı hastalar gündüz ve gece semptomlarına, hava akımındaki kısıtlılığın derecesine ve solunum fonksiyonlarındaki değişkenliğe göre dört gruba ayrılır. Astımın şiddetine göre sınıflandırma Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Astımın şiddetine göre sınıflanması (2)

	İntermitan astım	Hafif persistan astım	Orta persistan astım	Ağır persistan astım
Semptomlar	Haftada birden az	Haftada birden fazla ancak günde birden az	Hergün	Hergün
Alevlenmeler	Hafif, kısa	Günlük aktivite ve uykuyu etkileyebilir	Günlük aktivite ve uykuyu etkileyebilir.	Sık
Gece semptomları	Ayda ikiden az	Ayda ikiden fazla	Haftada birden fazla	Sıklıkla
Solunum fonksiyon testleri	FEV1 veya PEF \geq % 80 PEF veya FEV1 değişkenliği $<$ %20	FEV1 veya PEF \geq 80% PEF veya FEV1 değişkenliği $<$ %20 – 30	Günlük inhale kısa etkili β 2 agonist kullanımı FEV1 veya PEF % 60-80 PEF veya FEV1 değişkenliği $>$ % 30	Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma FEV1 veya PEF \leq %60 PEF veya FEV1 değişkenliği $>$ %30

2.6.3. Astımın Kontrol Düzeyine Göre Sınıflanması

Astımın şiddetinin belirlenmesi sadece tedavi başlangıcında yararlı olmaktadır ancak hastanın tedaviye vereceği yanıtı öngörememektedir. İzlemde ve tedavi basamaklarının planlanmasında astımın kontrol düzeyinin belirlenmesi önerilmektedir (2). Astım kontrol düzeyleri Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2. Astımın kontrol düzeyine göre sınıflanması (2)

Özellik	Kontrol altında (aşağıdakilerin tümü olmalı)	Kısmen kontrol altında (herhangi bir haftada herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz semptomları	≤2/hafta	>2/hafta	Herhangi bir hafta içinde kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden üç veya daha fazlasının bulunması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Var	
Gece semptomları	Yok	Var	
Kurtarıcı ilaç gereksinimi	Yok	>2/hafta	
Akciğer fonksiyonları	Normal	Beklenen veya kişisel değerlerin <%80'i	
Alevlenme	Yok	Yılda bir veya fazla	Herhangi bir haftada bir kez

2.7. Tedavi

Astım tedavisinin ilk basamağı inhalan allerjenlerden ve iritan maddelerden kaçınmadır. Daha sonra hasta ve hasta yakınlarının hastalıkları hakkında bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Astım kontrolünün sağlanmasında hasta-hasta yakını-doktor işbirliği oldukça önemlidir. Hastaların yaşına uygun tedavilerin seçilmesi ve tedavi basamaklarının aralıklarla kontrol edilmesi gerekmektedir. Seçilmiş olgularda ve gerekli endikasyonlar dahilinde allerjene özgü immunoterapi, medikal tedavi ile istenen kontrolün sağlanamadığı ve ilaç kullanımına iyi uyum gösteremeyen hastalar için düşünülebilir (2).

2.7.1. Çevresel korunma önlemleri ve tetikleyici etkenlerden kaçınma:

İnhalen allerjen duyarlılığı ve yüksek doz allerjen maruziyeti astım gelişimine, astım semptomlarının alevlenmesine ve alta yatan enflamatuvar sürecin kötüleşmesine neden olur. Diğer taraftan, astım sürecinin erken dönemlerinde allerjen düzeyi düşük olan ortamlarda bulunmanın astım ağırlığını azaltıcı etkisi de bulunmaktadır (112).

Duyarlanmış hastalarda allerjenlerden kaçınma, semptomların ve bronşial enflamasyonun azaltılması için oldukça önemlidir. Kedi ve köpek epiteli, hamamböceği, mantar ve ev tozu akarı gibi ev içi allerjenlerden sakınma astımın ilerleyici seyrinin önlenmesinde faydalı olabilmektedir. Ayrıca, allerjenden sakınma önlemlerinin çok yönlü alınması tek bir allerjenden sakınma önlemine göre çok daha etkindir (113).

2.7.2. İlaç Tedavisi

2.7.2.1 İlaç Tedavisinin Uygulanma Yolu

Astımda ilaç tedavisi oral, parenteral ve inhalasyon yoluyla verilebilir. İnhalasyon tedavisi, havayollarında yüksek ilaç konsantrasyonlarının sağlanabilmesi, sistemik dağılımın düşük tutulması ve yan etki riskinin azaltılması nedeniyle tercih edilmektedir. En sık kullanılan ilaçlar ölçülü doz inhaleler, kuru toz inhaleler ve nebulize ilaçlardır.

Çocuklarda astım tedavisinde en önemli nokta ilacın dozunun astımın kontrolü için en düşük düzeyde tutulması, ilaç kullanımının sürekliliğinin sağlanması, maliyetinin göz önünde bulundurulması, güvenilirliği, kullanım kolaylığı ve çocuğun yaşına uygun cihazla etkin bir şekilde verilebilmesidir (105).

Astımda inhaleler tedavilerin uygulanabilmesi için çocukların yaşlarına uygun cihazlar Tablo 3'te belirtilmiştir (2).

Tablo 3. Astımlı çocuklarda tercih edilmesi gereken cihazlar (2)

Yaş grubu	Tercih edilen cihaz	Alternatif cihaz
4 yaş altı	Ölçülü doz inhalelerin yüz maskeli aracı tüp ile birlikte kullanılması	Yüz maskeli nebulizatör
4-5 yaş	Ölçülü doz inhalelerin ağız parçacıklı aracı tüp ile birlikte kullanılması	Ölçülü doz inhalelerin yüz maskeli aracı tüp ile birlikte kullanılması VEYA Yüz maskeli nebulizatör VEYA Ağız parçacıklı nebulizatör

2.7.2.2. Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar, astım atak tedavisinde kullanılan kurtarıcı ilaçlar ve enflamasyonun baskılanması amacı ile kullanılan kontrol edici ilaçlar olarak ikiye ayrılır.

1.Kurtarıcı ilaçlar

Bronkokonstrüksiyonu ve eşlik eden semptomları dakikalar içinde rahatlatırlar.

a.Kısa etkili inhale β 2 agonistler:

Salbutamol, terbutalin, levalbuterol, pirbuterol, repreterol bu grubun en iyi bilinen ilaçlarıdır. İntermittant astımda, akut astım atakları esnasında ve egzersiz ilişkili astımının önlenmesinde kullanılırlar. Salbutamol ve terbutalin gibi selektif kısa etkili inhale β 2 agonistler, metaproterenol, isoproterenol ve fenoterol gibi selektif olmayan kısa etkili β 2 agonistler ile karşılaştırıldığında bronkodilatasyon etkileri daha fazla ve kardiyak yan etkileri daha azdır. İnhalasyondan sonra yaklaşık 5 ile 15 dakika içinde etkilerini göstermeye başlarlar ve etkileri 4-6 saat kadar devam eder. Bu grup ilaçlar genel olarak güvenli kullanılmalarına rağmen

duyarlı kişilerde taşikardi, çarpıntı, aritmi, uzamış QT aralığı, miyokard iskemisi, tremor, baş dönmesi, hiperglisemi, hipokalsemi ve nöbet eşiğinde düşme gibi yan etkilere neden olabilirler. Küçük çocuklarda paradoks hipoksemiye (114), uzun süreli kullanımlarda solunum fonksiyonlarında düşme, astım semptomlarında kötüleşme, bronşial duyarlılıkta artmaya neden olabildikleri belirtilmektedir (115).

b. Antikolinerjik ilaçlar:

Atropin ve ipratropium bromid bilinen en iyi antikolinerjik bir ilaçlardır. Atropin, kalp ve santral sinir sistemi üzerine yan etkilerinin olması nedeni ile astım tedavisinde kullanılmaz. İpratropium ve tiotropiumun solunum ve gastrointestinal sistemden emiliminin az olması astım tedavisinde kullanılması için avantaj kazandırır. Antikolinerjik ilaçlar orta ve ağır astımlı hastalarda akut ataklar sırasında β_2 agonistler ile kombine edilerek kullanıldığında daha etkindir (116). Ayrıca, kısa etkili beta agonist tedavisini tolere edemeyen hastalar ile beta bloker kullanan hastalarda tedavi seçeneği olarak tercih edilmektedir. Hafif yan etkiler dışında bilinen bir yan etkisi yoktur (117).

2. Kontrol edici ilaçlar

Düzenli kontrol edici tedavi kullanımındaki amaç, asemptomatik dönemde bile devam eden kronik bronşiyal enflamasyonun azaltılmasıdır (118).

a. İnhalasyon Kortikosteroidler:

Çocuklarda persistan astım tedavisinde tüm yaş grupları için ilk seçenek ilaçlardır. Astım semptomlarının, havayolu aşırı duyarlılığının, alevlenmelerin sıklık ve şiddetinin azaltılmasında inhale kortikosteroidlerin, diğer tedavi seçeneklerine göre çok daha etkin olduğu bilinmektedir. İlaçlar kullanıldığı süre içinde etkilidir. Tedavi başladıktan 2-6 hafta sonra havayolu aşırı duyarlılığı 2-7 kat azalır ve klinikteki iyilik hali 8 hafta daha devam eder. Tedavinin kesilmesi ile birlikte astım kontrolü haftalar içinde kaybolur(119).

Hastaların yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi, akciğer fonksiyonlarının düzeltilmesi, havayolu enflamasyonunun baskılanması ve astıma bağlı mortalitenin engellenmesinde inhale kortikosteroidlerin etkili oldukları gösterilmiştir (2). İnhalasyon kortikosteroid tedavisine erken yaşlarda başlanması da ileriki yaşlardaki astım kontrolünü kolaylaştırır. Ancak, inhale steroidlerin astımı iyileştirmediği ve ileride gelişebilecek astım üzerine koruyucu etkisinin olmadığı bilinmektedir (120).

Tüm astım tedavi rehberleri hafif-orta-ağır persistan astım tanısı olan her çocuğa başlangıç tedavisi olarak düşük doz inhale kortikosteroid tedavisi önermektedir (121). Budezonid, flunizolid (FLN), siklesonid (CIC), triamsinolon asetonid (TAA), beklametazon dipropiyonat (BDP), mometazon furoat (MF) ve flutikazon propiyonat (FP) tanımlanan inhale kortikosteroidlerdir. Ölçülü doz veya kuru toz inhaler olarak alındıklarında akciğerlere ancak %10-20'si ulaşır. İn hale kortikosteroidler oral kortikosteroidlere göre mukozal glukokortikoid reseptörlerine daha yüksek afinite ile bağlanırlar. Bu nedenle inhalasyondan sonra akciğerdeki lokal konsantrasyonu sistemik kortikosteroidlere göre çok daha yüksektir (122).

Çocuklarda kullanılan inhale kortikosteroidlerin düşük, orta ve yüksek doz aralıkları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Çocuklarda inhale steroidlerin günlük doz aralıkları

İlaç	Düşük günlük doz (µg)	Orta günlük doz (µg)	Yüksek günlük doz (µg)
Beklametazon dipropiyonat	100-200	>200-400	>400
Budezonid inhaler	100-200	>200-400	>400
Budezonid nebul	250-500	>500-1000	>1000
Ciclesonid	80-160	>160-320	>320
Flunizolid	500-750	>750-1250	>1250
Flutikazon dipropiyonat	100-200	>200-500	>500
Mometazon furoat	100-200	>200-400	>400
Triamsinolon acetone	400-800	>800-1200	>1200

Kortikosteroidlerin astım patogenezindeki rolüne bakıldığında, inhale kortikosteroidler akciğer dokusundan IL-5 salınımını azaltır. Eozinofillerin ve bazofillerin kemik iliğinde oluşmasını ve akciğerlere göçünü engeller. Akciğer dokusundaki ve bronkoalveolar lavajda

bulunan mast hücrelerinin sayısını azaltır (123). Ayrıca, inhale kortikosteroidler allerjik enflamasyonda yer alan T hücre aktivasyonunu IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IL-16, IFN- γ , GM-CSF, TNF- α ve birçok kemokin yapımını engelleyerek baskılar (124). Ayrıca, kortikosteroidler IL-10 ile TGF- β yapımını ve Foxp3 aktivasyonunu arttırarak anti-enflamatuar etki gösterirler (125).

İnhale kortikostreoidlerin bilinen en önemli yan etkileri büyüme geriliği, osteoporoz, hipotalamo-pituiter-adrenal aksın baskılanması, hiperaktif davranış bozuklukları, oral kandida enfeksiyonları, ses kısıklığı ve diş gelişim bozukluklarıdır. Düşük budezonid dozunda hipotalamik-pituiter-adrenal aks baskılanmaz. Daha yüksek dozlarda hassas kişilerde hafif baskılanma olabilir. Yüksek doz inhale kortikosteroid kullanan çocuklarda adrenal kriz nadir de olsa gelişebilir. Bildirilen birkaç olguda inhale kortikosteroidlerin hiperaktif davranış bozukluğu, konsantrasyon bozukluğu, uykusuzluk, sinirlilik yaptığı bildirilse de klinik çalışmalar ile bu tablolar desteklenmemiştir (126).

Büyüme geriliği 400 μ g/gün budezonid dozunun üzerindeki dozlarda görülür ve etkiler doza bağlıdır. Boy kısalığına 4-10 yaş arasındaki çocuklar adolesanlara göre daha yatkındır.. Buna pubertede gecikme eşlik eder. Pubertedeki gecikme sonucunda hastaların kemik yaşı boy yaşları ile uyumlu olarak geriden gelir. Bu nedenle hastaların nihai erişkin boyu inhale steroid tedavisinden etkilenmez ancak nihai boya daha geç yaşlarda ulaşılır (127).

Çocuklarda erişkinlerden farklı olarak inhale kortikosteroidlerin kemik mineral yoğunluğunu azalttığı, kemiğin kırılma riskini arttırdığı, katarakta neden olduğu gösterilememiştir. Sonuçta tedavinin süresi, dozu, ilacın verilme sıklığı, aktivite kısıtlılığı ve kalsiyum alımını olmaması osteoporoz gelişimini etkileyen faktörlerdir (128).

b.Lökotrien Antagonistleri:

Enflamasyon astımda akciğer hasarının en temel nedenidir. Enflamasyon esnasında araşidonik asit yıkımı ile lökotrien olarak adlandırılan lipid mediyatörleri salınır. Lökotrienler bronkokonstriksiyon, ödem ve artmış mukus salgınımına neden olur. Zafirlukast, montelukast ve pranlukast gibi lökotrien reseptör antagonistleri etkilerini sisteinil lökotrien reseptörlerini bloke ederek gösterirken, zileuton gibi araşidonik asit kaskat yolağının inhibitörleri LTB4 yapımını durdurur.

Beş yaş altındaki çocuklarda viral enfeksiyonlarla tetiklenen hışıltı ataklarında, hafif persistan astımı olan ve inhale steroid tedavisi almak istemeyen hastalarda ve inhale

streoidlere yeterli yanıt alınamayan çocukların tedavisinde bu grup ilaçlar alternatif tedavi olarak kullanılabilir. Tek başına inhale kortikosteroid tedavisi alan ve yeterli kontrol düzeyi sağlanamayan hastaların tedavisine 'ek tedavi' olarak verilebilir. Benzer şekilde aspirine duyarlı astımlı hastalar ile egzersiz ile tetiklenen hafif intermittan astımı olan hastalarda tercih edilebilir. Ancak yapılan çalışmalarda etkinlikleri inhale steroidlerden daha az bulunmuştur. Bu grup ilaçların yan etkileri oldukça azdır. Zileuton %3 oranında ALT yüksekliğine neden olabilirken, nadir olgularda da Churg-Strauss sendromu görülmüştür (129).

b. Uzun etkili inhale β 2 agonistler:

Bu gruptaki ilaçlar, astımı yeteri kadar kontrol altına alınamamış çocuklarda orta doz inhale steroid tedavisine ek olarak kullanılır. Uzun etkili β 2 agonistler ciddi kardiyak yan etkilerinden dolayı tekli tedavi olarak kullanılamaz. Beş yaş altındaki çocuklarda kullanımı onaylanmamıştır. Beş yaşından büyük çocuklarda astım semptomlarında, rahatlatıcı ilaç kullanım ihtiyacında belirgin azalma ile pulmoner fonksiyonlarda düzelme sağlar. Ayrıca, tek doz uzun etkili β 2 agonist kullanımı egzersizle tetiklenen bronkospazmları engeller. Fakat, astım ataklarının sıklığı üzerine etkileri gösterilememiştir (130).

Bu grupta formoterol, salmeterol, arformoterol, carmoterol ve indacaterol yer almaktadır. Formoterolün rahatlatıcı etkisi 1-3 dakika içinde başlar ve 12 saat devam eder. Salmeterolün etkisi ise 14 dakika içinde başlar ve 12 saate kadar devam eder. Arformoterol ve indacaterolün etkileri ise ilk 5 dakika içinde görülmeye başlar ve 24 saate kadar devam eder (131).

c. Uzun etkili oral β 2 agonistler:

Bu grup ilaçlar yavaş salınımlı olan salbutamol, terbutalin ve bambuterolü içerir. Nokturnal astımda etkili oldukları gösterilmesine rağmen ciddi kardiyovasküler yan etkileri nedeni ile çocukluk yaş grubunda kullanılmaları önerilmemektedir (132).

d. Teofilin ve Aminofilin:

Teofilin ve aminofilin zayıf bir selektif olmayan fosfodiesteraz inhibitörüdür. Teofilin adenozin reseptör inhibisyonu, IL-10 salınımı, pro-enflamatuar transkripsiyon faktörü- κ B (NF- κ B) translokasyon inhibisyonu yapar. Yani, anti-enflamatuar ve immunomodülatör etkileri vardır.

Teofilin, tedavi edici dozlarda alındığında akciğerlerde düz kas kasılmasını sadece %5-10 oranında engeller. Maksimal kas gevşemesinin sağlanabilmesi için terapötik dozun çok üstüne

çıkılmalıdır. Teofilinin terapötik aralığı 10-20 mg/L arasında tutulmalıdır. Serum konsantrasyonu 20 mg/L üzerine çıkarsa başağrısı, bulantı, kusma, huzursuzluk, davranış bozuklukları, diyare, taşikardi, konvülziyon ve kardiyak aritmi gibi etkiler görülür.

Astım semptomlarının kontrolü ve akciğer fonksiyonları üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Beş yaşından büyük orta-ağır astımlı çocuklarda düzenli olarak yüksek doz inhale steroid kullanılmasına rağmen kontrol düzeyi sağlanamaz ise inhale veya oral kortikosteroid tedavisine 'ek tedavi olarak' verilebilir. Yavaş salınımlı teofilin ise nokturnal astım tedavisinde semptom kontrolü üzerine etkilidir (133).

Çocuklarda akut astım tedavisinde intravenöz aminofilinin etkinliği kısa etkili β_2 agonistlere göre düşüktür. Bu nedenle aminofilin akut astım tedavisinde nebul β_2 agonistlere yeteri kadar yanıt alınamayan hastalar için düşünülmelidir (134).

e. Fosfodiesteraz E4 (PDE4) inhibitörleri:

Fosfodiesterazların yıkımı ile siklik nükleotidlerden cAMP ve cGMP ortaya çıkar. Fosfodiesteraz E4 (PDE4) inhibitörlerinin anti-enflamatuar etkileri ile IL-4, IL-5 gibi mediyatör salınımı baskılanır, eozinofil ve nötrofil göçü engellenir, düz kas kasılması azalır, ve havayolu aşırı duyarlılığı azalır. Bu grubun en bilinen ilacı roflumilast'tır. Bilinen yan etkileri bulantı, kusma, başağrısı ve ishaldir (135).

f. Kromonlar:

Sodyum kromoglikat ve nedokromil sodyum bu grupta yer alan ilaçlardır (2). Beş yaş ve üzerindeki çocuklarda kromolin sodyum kronik astım tedavisinde etkili bulunmuştur. Tek doz sodyum kromoglikatın veya nedokromil sodyumun egzersiz veya soğuk hava ile tetiklenen bronkospazmı düzelttiği gösterilmiştir. Kromolinlerin etkilerinin inhale kortikosteroidlerden daha az olması nedeni ile uzun süreli astım tedavisindeki yerleri kısıtlıdır. Sodyum kromoglikatın neden olduğu en önemli yan etkiler öksürük, boğazda tahriş ve bronkokonstriksiyon iken; sodyum kromoglikat başağrısı ve bulantıya neden olur (136).

g. Omalizumab:

İnsan serumlarından elde edilen ve IgE'nin Fc bölümüne bağlanma özelliği olan monoklonal antikordur. Yüksek doz inhale steroid tedavisine rağmen astım kontrolü sağlanamayan ve artmış serum IgE düzeyi saptanan 12 yaş üzerindeki hastalarının tedavisinde kullanılır (137). Omalizumab ile ağır astımlı hastaların yaşam kalitesi skorlarında artma, akciğer

fonsiyonlarında düzelme ve astım alevlenmeleri ile kurtarıcı ilaç kullanma sıklığında azalma gösterilmiştir. Bilinen yan etkileri nadir olarak anafilaksi, Churg-Strauss sendromu ve serum hastalığıdır.

Serbest IgE'yi bağlaması sayesinde mast hücre, bazofil ve dendritik hücrelerin üzerinde bulunan FcεRI reseptörlerine IgE'lerin bağlanması engellenir. Ayrıca, omalizumab kullanımı ile ekshale havada NO düzeyi, serumda IL-13, balgamda eozinofil sayısı ve havayolu enflamasyonu azalır (138).

h.Sistemik kortikosteroidler:

Sistemik kortikosteroidler uzun süreli astım tedavisinde en son seçilecek tedavi seçeneğidir. Oral kortikosteroidlerin boy kısalığı, hipertansiyon, obezite, adrenal baskılanma ve osteoporoz gibi ciddi yan etkileri bulunması nedeni ile sadece kontrol altına alınamayan ağır persistan astımda ve ağır astım ataklarında kullanılması önerilir. Uzun süreli tedavide tavsiye edilen kullanım dozu 48 saatte bir sabah dozu şeklindedir (139). Akut astım tedavisinde ise PEF değeri beklenenin %70'i oluncaya kadar kullanımı önerilmektedir (2). Sistemik kortikosteroidlerin astım atağında kullanılması ile klinik semptom skorlarında ve solunum fonksiyonlarında düzelme, hastane yatış sıklığında azalma olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (140).

2.7.3. Allerjene özgü immunoterapi:

İmmunoterapi, çocukluk çağında allerjik duyarlanmayı ve astımın seyrini değiştirebilen tek tedavidir. İmmunoterapi ile astım ilaçlarının kullanım sıklığında ve bronşiyal hiperreaktivitede azalma olur. Tedavideki amaç kişiye, duyarlı olduğu allerjenleri artan dozlarda vermek, zaman içinde allerjene özgü IgG1 ve IgG4 yapımını arttırmak ve IgE yapımını azaltmaktır. Spesifik T hücre toleransının sağlanabilmesi düzenleyici T hücrelerinin ve bu hücrelerden salınan IL-10 ve TGF-β'nın artırılması ve enflamasyonda önemli rolü olan IL-4, IL-13, PAF gibi mediyatörlerin salınımının azaltılmasıdır (141).

Polen, hayvan epiteli, arı ve ev akarı allerjisi saptanan astımlı hastalarda allerjen immunoterapisi etkilidir. Allerjik astımlı çocuklarda allerjen teması ile astım semptomları geliyor ve astımda medikal tedaviler ile kontrol sağlanamıyorsa immunoterapi önerilir. Fakat, *Hymenoptera* ile ağır anafilaksi durumu dışında inhalen allerjenlere karşı spesifik immunoterapi için kesin belirlenmiş endikasyonlar yoktur. Az sayıda allerjen duyarlılığı olan, optimal tedaviye rağmen semptomları devam eden, uzun süreden beri medikal tedavi alan

veya medikal tedavinin yan etkilerinin görüldüğü hastalarda alerjene özgü immunoterapi denenebilir. Ancak, ağır astımlı hastalarda gelişebilecek yan etkilerin ölümle sonuçlanabilme riskinden dolayı immunoterapi uygulanmaz (142).

İmmunoterapi subkutan ve sublingual olarak ikiye ayrılır. Subkutan immunoterapide enjeksiyon yerine lokal reaksiyon, astım alevlenmesi ve anafilaksi en önemli yan etkiler olmakla birlikte, sublingual immunoterapide ise ağız içinde kaşıntı, uyuşma, şişlik, karın ağrısı ve ürtiker bilinen önemli yan etkilerdir (142).

2.8. Astımda basamak tedavisi yaklaşımı

Farmakolojik tedavi yaklaşımlarının başarısı ancak hasta, hasta yakını ve doktor işbirliği ile sağlanabilir.

Astımın tedavisi astım kontrolünün değerlendirilmesi, kontrolün sağlanacağı tedavi basamağının belirlenmesi ve kontrol sağlandıktan sonra bunun devam ettirilmesini amaçlar. Hastalar kontrol düzeyine göre 'kontrol altında', 'kısmi olarak kontrol altında' ve 'kontrol altında değil' olarak üçe ayrılır (2). Astım kontrol seviyeleri tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Astım kontrol düzeyleri (2)

Özellikler	Kontrol altında (Tümünü içermeli)	Kısmi olarak kontrol altında	Kontrol altında değil
Günboyu semptomlar	2 veya az/hafta	2'den fazla/hafta	Herhangi bir haftada kısmi kontrol altında olan grubun 3 veya daha fazla özelliğinin bulunması
Aktivite kısıtlanması	yok	yok	
Gece semptomları	yok	yok	
Rahatlatıcı ilaç kullanma ihtiyacı	2 veya az/hafta	2'den fazla/hafta	
Akciğer fonksiyonları (PEF veya FEV1)	normal	En iyi değerinin <%80 altında	

Astımın kontrol düzeyi belirlendikten sonra 5 basamaklı tedavi yaklaşımı uygulanır. Astımın basamak tedavisinde 1. ve 5. basamaklar arasında etkinliği giderek artan tedavi yaklaşımları bulunmaktadır. Her basamakta hastaya verilmesi önerilen ilk tedavi seçeneği ile diğer tedavi seçenekleri gösterilmiştir. Tüm basamaklarda kontrol edici tedavi ile birlikte gerektiğinde kısa etkili β_2 agonistler kullanılabilir. Rahatlatıcı ilaçların sık kullanımı astımda kontrolün sağlanamadığını gösteren önemli bir belirleyicidir. Hastaya başlanan tedaviye 4-6 hafta devam edilir ve sonrasında hasta tekrar değerlendirilir. Eğer kontrol sağlanamaz ise bir üst basamaktaki tedaviye geçilir. Kontrol sağlanmış ise hasta, kontrolün sağlandığı basamakta en az 3 ay izlenir ve sonra semptomları yok ise tedavi basamağı azaltılabilir. Astım tedavisinde amaç kontrolün sağlanabildiği en düşük tedavi basamağı ve en düşük ilaç dozuna ulaşmaktır (143).

Basamak 1: Hafif intermittan astım, kontrol altında olmasına rağmen egzersiz ile tetiklenen astım ve haftada iki veya daha az gündüz semptomu olan hastalar için uzun dönem kontrol edici tedavi kullanımı önerilmez. Bu hastalara sadece gerektiğinde kullanılmak üzere kısa etkili bronkodilatör verilir.

Basamak 2: Persistan astım semptomları olan ve daha önce ilaç kullanım öyküsü bulunmayan hastalara genellikle ikinci basamak tedavisi başlanır. Bu basamakta uzun dönem kontrol edici ilaç olarak düşük doz inhale kortikosteroid önerilir.

Basamak 3: Kontrol sağlanamamış persistan astımı olan hastalara doğrudan üçüncü basamak tedavisi verilir. Bu basamakta beş yaş altındaki hastalara uzun etkili β_2 agonist kullanımı uygun değildir.

Basamak 4: Bu basamakta kontrol edici gruptan iki veya daha fazla ilaç kullanılmaktadır. Bu basamakta yüksek doz inhale steroid tedavisine çıkılması orta doza göre çok az fayda getirirken, kortikosteroide bağlı yan etkiler çok artmaktadır. Bu basamaktaki hastalar konu ile ilgili uzmanlar tarafından takip edilmelidir.

Basamak 5: Bu basamakta kurtarıcı ilaç ve kontrol edici gruptan ilaçlar beraber kullanılmaktadır. Oral kortikosteroidler ve Anti-IgE seçilmiş hastalarda tedaviye eklenir. Gelişebilecek yan etkiler açısından hastalar yakından takip edilmelidir.

Tablo 6'da 5 yaş üzerindeki çocuk ve erişkinlerde kontrole dayalı tedavi yaklaşımı görülmektedir (2).

Tablo 6. Beş yaş ve üstündeki çocuklarda, adolesanlarda ve erişkinlerde astım tedavi yaklaşımı (2)

Kontrol düzeyi	Tedavi seçimi
Kontrol altında	Tedaviye devam, kontrolü sağlayacak en düşük basamağı bul
Kısmen kontrol altında	Kontrolü sağlamak için basamak arttırmayı düşün
Kontrolsüz	Kontrol sağlanana dek basamak artır
Alevlenme	Alevlenmeyi tedavi et



Basamak 1	Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4	Basamak 5
Astım ile ilgili eğitim ve çevre kontrolü				
İhtiyaç olduğunda kısa etkili β_2 agonist kullanımı				
Kontrol edici ilaç seçenekleri	Birini seç	Birini seç	Basamak 3'e bir veya fazlası ekle	Basamak 4'e bir veya fazlası ekle
	Düşük doz inhale steroid	Düşük doz inhale steroid +uzun etkili β_2 agonist	Orta veya yüksek doz inhale steroid +uzun etkili β_2 agonist	Oral kortikosteroid (En düşük doz)
	Lökotrien modifiye edici ilaçlar	Orta-yüksek doz inhale steroid	Lökotrien modifiye edici ilaçlar	Anti-Ig E
		Düşük doz inhale steroid+ Lökotrien modifiye edici ilaçlar	Teofilin	
		Düşük doz inhale steroid+ Teofilin		

Tercih edilen kontrol edici ilaçlar pembe kutu içinde gösterilmiştir

3. GEREK VE YÖNTEMLER

3.1. Deney hayvanları:

Çalışma için 6-8 haftalık 20-25 gr ağırlığındaki dişi BALB/c fareler kullanıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı Multidisipliner Laboratuvarlarından elde edilen farelere, çalışma boyunca aynı bölüm laboratuvarlarında bakıldı. Hayvanlar hijyenik makrolen kafesler içerisinde, klimalı odalarda 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda muhafaza edildi ve *ad libitum* beslendi. Oda ısısının 20-25⁰C, relatif nem oranının ise %40-60 düzeyinde olması sağlandı. Tüm deneysel girişimler için 70/2009 protokol numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurul onayı alındı. Çalışmada kullanılan BALB/c fareler Resim 1-3'te gösterilmiştir.



Resim 1-3. Çalışmada kullanılan BALB/c fareler ve gruplara ayrılması

3.2. Çalışma Grupları:

Çalışmaya dahil edilen 35 fare her grupta 7 fare olacak şekilde 5 gruba ayrıldı.

Grup 1 (n=7): Ovalbumin (OVA) uygulanmayan kontrol grubu

Grup 2(n=7): Kronik astım modeli oluşturulan gruptur. Bu gruba ovalbumin inhalasyonunun son haftasında başlamak üzere 2 hafta boyunca günde iki kez normal salin inhalasyonu,

Grup 3 (n=7): Ovalbumin inhalasyonunun son haftasında başlamak üzere 2 hafta boyunca hergün günde iki doz 250 microgram (2x250 microgram) nebul budesonid,

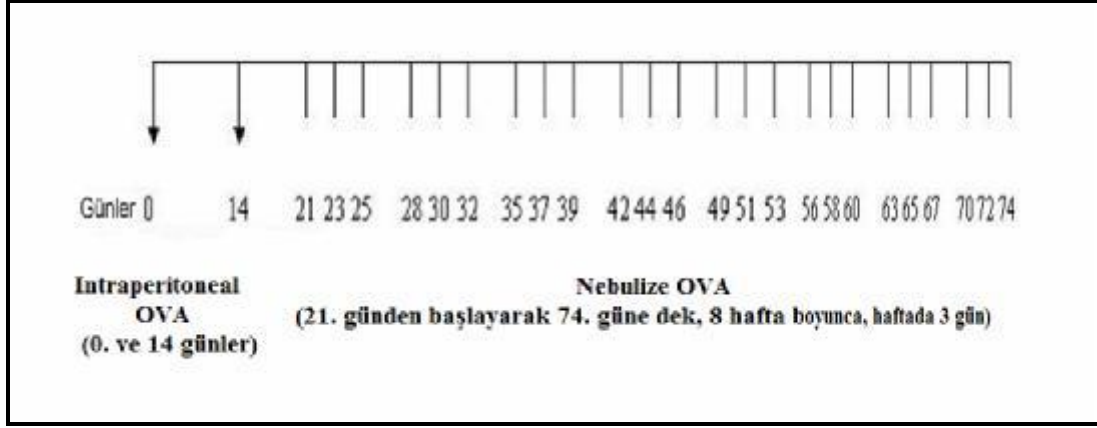
Grup 4 (n=7): Ovalbumin inhalasyonunun son haftasında başlamak üzere 2 hafta boyunca hergün günde bir doz 500 microgram (1x500 microgram) nebul budesonid,

Grup 5 (n=7): Ovalbumin inhalasyonunun son haftasında başlamak üzere 2 hafta boyunca gūnaşırı bir doz 1000 microgram (1x1000 microgram) nebul budesonid verildi.

3.3. Kronik astım modelinin oluşturulması

BALB/c fareler, ovalbumine yüksek IgE yanıtı verdikleri için tercih edildi (144). Çalışmada Temelkovski ve arkadaşları tarafından tanımlanan kronik astım modeli kullanıldı (145). Kontrol grubu (Grup I) dışındaki tüm farelere, çalışmanın 0. ve 14. Günlerinde, 10 µg/0,1 ml ovalbumin (OVA; Grade V, Sigma, St Louis, MO, USA) ve adjuvan olarak alüminyum intraperitoneal yolla uygulandı. Hayvanlar ovalbumin ile duyarlaştırıldıktan sonra çalışmanın 21. gününden başlamak üzere, 8 hafta boyunca, haftanın üç günü inhale ovalbumine maruz bırakıldı. Bu uygulama esnasında steril %0,9 NaCl içinde %2,5'luk ovalbumin solüsyonu konularak hazırlanan karışım kompresörlü bir nebulizatör yardımı ile aerosol haline getirildi. Nebulizasyon için, aerosollerin %80'inden fazlasında partikül büyüklüğünü <4 µm oluşturan nebulizatör kullanıldı. Aerosol 30 dakika boyunca 110x75x70 cm ebatlarındaki fiberglas bir kabin içine verilerek tüm vücut inhalasyonu yoluyla farelere uygulandı.

Kontrol grubundaki farelere ise 0. ve 14. günlerde %0,9 NaCl 0,1 ml intraperitoneal olarak verildi. Sonrasında 21. günden başlanarak 8 hafta boyunca, haftada 3 gün, 30 dakika süreyle %0,9 NaCl solüsyonunun nebulizasyonu tüm vücut inhalasyonu yoluyla uygulandı. Şekil 3'de kronik astım modeli oluşturma protokolü verilmiştir.



Şekil 3. Kronik astım modeli oluşturma protokolü

3.4. Çalışma ilaçlarının verilmesi:

Astım modeli oluşturulan farelere 2 hafta boyunca steril salin içindeki inhale budezonid (Pulmicort® nebul) solusyonundan oluşan aerosol inhale ettirildi. Budezonid inhalasyon uygulamaları bütün vücut inhalasyon sistemi ile yapıldı. Normal salin içerisinde inhale budezonid solusyonu, sıkıştırılmış havanın jet nebulizatöre verilmesi ile aerosol haline getirildi. Tedavi uygulama işlemi nebulizatöre bağlı 110x75x70 cm ebatlarındaki fiberglas odanın içine fareler gruplar halinde koyularak bütün vücut inhalasyon sistemi ile gerçekleştirildi. Fiberglas kabin içinde tüm vücut inhalasyonu uygulaması Şekil 4'te gösterilmiştir.



Resim 4. Fiberglas odanın içinde tüm vücut inhalasyon uygulaması

İnhale steroid tedavisi duyarlaşma döneminin son haftasında başlatıldı ve grupların özelliklerine göre 2 hafta süre ile günde iki doz (2x250 microgram), günde tek doz (1x500 microgram), günaşırı tek doz (1x 1000 microgram/günaşırı); günlük total kümülatif doz günlük 500 microgram olacak şekilde verildi.

3.5. Hayvan yaşamını sonlandırma zamanı ve yöntemi

Son tedavinin uygulanmasından 24 saat sonra fareler toksik doz ketamin anestezisi altında sakrifiye edildi.

3.6. Histolojik incelemeler:

Tedavinin etkinliğinin değerlendirilebilmesi amacı ile tüm farelerin sol akciğer orta zon doku örnekleri ve tedavinin yan etkilerinin değerlendirilmesi amacı ile de tüm farelerden proksimal tibia örnekleri alındı. Alınan akciğer doku örnekleri ışık ve elektron mikroskobunda, proksimal tibia örnekleri ise 6 aylık dekalsifikasyon işleminden sonra ışık mikroskobunda tedavi gruplarını bilmeyen iki histolog tarafından değerlendirildi.

Doku örnekleri ışık mikroskobisinde değerlendirilmek üzere %10'luk formaldehit ile fikse edildi. Fiksasyon sonrasında parafin bloklara alınan örnekler 5 mikrometre'lik (μm) kesitlere bölündü. Elde edilen örnekler genel histolojik inceleme için Hematoksilen-Eosin (H&E), goblet hücre sayımı için Periodic Acid Schiff (PAS) ve mast hücre sayımı için Toluidine Blue boyaları ile boyandı. Fotomikrograflar, Olympus BX-51 model mikroskop (Olympus Optical, Tokyo, Japan) üzerine adapte edilmiş yüksek rezolüsyonlu video kamera (Olympus DP 71, Japan) ile çekildi. Histolojik analiz için UTHSCSA Image Tool for Windows Version 3.00 yazılımı kullanıldı.

HE ile boyanan örnekler epitel kalınlığı, orta ve küçük havayollarında subepitelyal düz kas tabakasının kalınlığı ölçümü ve genel doku özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla incelendi. Epitel ve subepitelyal düz kas tabakasının kalınlığını değerlendirmek amacıyla her havayolunda saat 3, 6, 9, 12 hizasından olmak üzere 4 ölçüm yapıldı. Her kesitten 2 veya 3 havayolu olmak üzere, her hayvanın yaklaşık 20 havayolu değerlendirildi.

Goblet hücre sayımı için, PAS ile boyalı örneklerde fare başına 10 kesit sayıldı. Her kesitte rastgele seçilmiş 3-5 havayolu fotoğraflandı. Tüm havayollarının çapı ölçüldü ve goblet hücre sayıları kaydedildi. Standardize olması için $100 \mu\text{m}^2$ içindeki goblet hücreleri sayıldı,

havayolu çapının total uzunluğuna bölündü, bu sayının yüz ile çarpılması ile goblet hücre sayısı elde edildi.

Örneklerden alınan 10 kesit mast hücre sayımı için toluidin mavisi ile boyandı. Toluidin mavisi ile boyalı her kesitten rastgele 5 alanın fotomikrografi çekildi. Mast hücre sayımı için, 20000 μm^2 alana sahip transparan bir sayım çerçevesi kullanılarak, fare başına her fotoğraftan 8 alan incelendi.

Elektron mikroskopisinde ultrastrüktürel yapıların değerlendirilmesi için akciğerin sol orta lobunun komşu bölgesinden 1-2 mm^3 boyutlarında örnek alınarak %2'lik gluteraldehit içinde saklandı. Fiksasyon sonrasında doku parçaları Osmiyum tetroksid (OsO_4) ile alkolle dehidrate edildi ve Araldite® CY212 içine gömüldü. Her fare için, Leica ultra mikrotom ile alınan 60-90 nm kalınlığında 5-7 ince kesit, uranil sitrat ve kurşun sitrat ile boyandı ve transmisyon elektron mikroskop (Carl Zeiss Libra 120) ile incelendi. Elektron mikroskopa bağlı Trondle (2048 \times 2048 pixel) digital kamera ile her fare için 8-10 bölgenin fotoğrafı çekildi. Solunum yolu bazal membranının ölçümü için her preparatta birbirinden eşit uzaklıktaki 20 noktadan ölçüm yapıldı ve veriler kaydedildi. Fotomikrograflar mikroskoba adapte TRS Sharpeye Dual Speed CCD Camera (Troendle, Moorenwies, Germany) ile çekildi. Her farede 20 noktadan ölçülen solunum epitelinin bazal membrane kalınlığı iTEM software package (version 5.0) (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH, Münster, Germany) programı kullanılarak elektron mikroskopu ile değerlendirildi.

Tibianın çıkartılması ile elde edilen proksimal tibia örnekleri dekalsifikasyonun sağlanması için sodyum hidroksit ile müdahale edildi. Altı ay süren defalsifikasyon işlemi sonrasında doku örnekleri fikse edildi. Fiksasyon sonrasında parafin bloklara alınan örnekler 5 mikrometre'lik (μm) kesitlere bölündü. Elde edilen örnekler trabeküler yapıların genel histolojik incelemesi için hematoksilin eozin ve osteoid yapının incelenmesi için Masson trikrom boyası ile boyandı. Fotomikrograflar, Olympus BX-51 model mikroskop (Olympus Optical, Tokyo, Japan) üzerine adapte edilmiş yüksek rezolüsyonlu video kamera (Olympus DP 71, Japan) ile çekildi. Histolojik analiz için UTHSCSA Image Tool for Windows Version 3.00 yazılımı kullanıldı.

İSTATİSTİK

İstatistik analiz için SPSS 15 paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı. Veriler Ortalama (Ort) \pm Standart hata (SH) şeklinde verildi. Sonuçlar ortalama \pm SH olarak gösterildi. Grup ortalamaları arasındaki fark oneway ANOVA post hoc Bonferroni testi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi esas alındı.

4. BULGULAR:

1. Akciğer dokusu incelemesi:

Araştırma esnasında herhangi bir nedenle çalışma dışında bırakılan fare olmadı. Beş grupta yedişer fare olacak şekilde toplam 35 fare ile çalışma sonlandırıldı.

Kontrol grubu (Grup 1), plasebo grubu (Grup 2), budezonid 2x250 µg/gün alan grup (Grup 3), budezonid 1x500 µg/gün alan grup (Grup 4), budezonid 1x1000 µg/günaşırı alan grubun (Grup 5) bazal membran kalınlığı, düz kas kalınlığı, epitel kalınlığı, mast ve goblet hücre sayılarını içeren histolojik verileri, değerlerin ortalamaları ve standart deviasyonları Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Tüm grupların histopatolojik parametrelerinin ölçümleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
	(Ort±SH)	(Ort±SH)	(Ort±SH)	(Ort±SH)	(Ort±SH)
Bazal membran kalınlığı (nm)	271.61 ± 20.61	669.27 ± 15.80	467.43 ± 15.30	354.69 ± 27.51	390.34 ± 10.49
Subepiteliyal düz kas kalınlığı (µm)	4.96 ± 0.47	11.83 ± 0.70	6.83 ± 0.58	8.55 ± 0.42	5.78 ± 0.38
Epitel yüksekliği (µm)	10.05 ± 0.80	21.35 ± 1.95	16.22 ± 0.90	13.24 ± 0.39	12.09 ± 0.73
Goblet hücre sayısı/ 100 (µm)	0.32 ± 0.16	2.91 ± 0.33	2.58 ± 0.80	2.06 ± 0.30	0.65 ± 0.12
Mast hücre sayısı/20000 (µm²)	0.87 ± 0.20	2.51 ± 0.30	1.67 ± 0.31	1.39 ± 0.25	1.31 ± 0.18

(**Kısaltmalar:**Ort: ortalama, SH:standart hata, nm: nanometre, µm:mikrometre, µm²:mikrometre kare)

Kontrol grubu (Grup 1) ile kronik astım modeli oluşturulan ve salin uygulanan plasebo grubunun (Grup 2) bazal membran kalınlığı, düz kas kalınlığı, epitel kalınlığı, mast ve goblet hücre sayılarını içeren histolojik verileri Tablo 5’te karşılaştırılmıştır. Plasebo grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde bazal membran (p: 0,000), düz kas (p: 0,000) ve epitel kalınlıklarının (p: 0,001), mast (p: 0,001) ve goblet hücre (p: 0,001) sayılarının daha fazla olduğu gösterildi. Bu sonuçlarda bu çalışmada oluşturulması hedeflenen kronik astım modelinin başarı ile oluştuğunu göstermektedir. Tablo 8’de kontrol grubu ile plasebo grubunun histopatolojik verileri, ortalama değerleri, standart hata değerleri ve p değerleri verilmiştir.

Tablo 8. Kontrol grubu (grup 1) ile plasebo (grup 2) grubunun histopatolojik parametreleri ve grupların karşılaştırılması

	Grup 1 (Ort±SH)	Grup 2 (Ort±SH)	p değeri
Bazal membran kalınlığı (nm)	271.61 ± 20.61*	669.27 ± 15.80	0.000
Subepitel düz kas kalınlığı (µm)	4.96 ± 0.47*	11.83 ± 0.70	0.000
Epitel yüksekliği (µm)	10.05 ± 0.80*	21.35 ± 1.95	0.001
Goblet hücre sayısı/ 100 (µm)	0.32 ± 0.16*	2.91 ± 0.33	0.001
Mast hücre sayısı/20000 (µm²)	0.87 ± 0.20*	2.51 ± 0.30	0.001

(**Kısaltmalar:**Ort: ortalama, SH:standart hata, nm: nanometre, µm:mikrometre, µm²:mikrometre kare)

*Benfori düzeltmesi uygulanarak yapılan tek yönlü varyans analiz testinde (ANOVA) p<0.05 olan ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri

Kronik astım modeli oluşturulan ve nebul salın verilen plasebo grubu (Grup 2) ile günde iki doz 250 microgram nebul budezonid verilen grubun (Grup 3) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında günde iki doz 250 mikrogram budezonid uygulanan grupta plasebo grubuna göre bazal membran kalınlığı (p= 0.000), subepitel düz kas kalınlığı (p=0.001), epitel yüksekliği (p=0.000) ve mast hücre sayısı (p= 0.043) istatistiksel anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Goblet hücre sayısı inhale steroid verilen grupta azalmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Her iki grubun karşılaştırılan histolojik parametreleri (ortalama, ± standart hata) ve p değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Plasebo grubu ile günde iki doz 250 microgram nebul budezonid verilen grubun histolojik verilerinin karşılaştırması

	Grup 2 (Ort±SH)	Grup 3 (Ort±SH)	p değeri
Bazal membran kalınlığı (nm)	669.27 ± 15.80	467.43 ± 15.30*	0.000
Subepitel düz kas kalınlığı (µm)	11.83 ± 0.70	6.83 ± 0.58*	0.001
Epitel yüksekliği (µm)	21.35 ± 1.95	16.22 ± 0.90*	0.000
Goblet hücre sayısı/ 100 (µm)	2.91 ± 0.33	2.58 ± 0.80	1.000
Mast hücre sayısı/20000 (µm²)	2.51 ± 0.30	1.67 ± 0.31*	0.043

(**Kısaltmalar:**Ort: ortalama, SH:standart hata, nm: nanometre, µm:mikrometre, µm²:mikrometre kare)

*Benfori düzeltmesi uygulanarak yapılan tek yönlü varyans analiz testinde (ANOVA) p<0.05 olan ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri

Kronik astım modeli oluşturulan ve nebul salın verilen plasebo grubu (Grup 2) ile günde bir doz 500 mikrogram nebul budezonid verilen grubun (Grup 4) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında günde bir doz 500 mikrogram budezonid uygulanan grupta plasebo grubuna göre bazal membran kalınlığı (p= 0.000), subepitel düz kas kalınlığı (p=0.000), epitel yüksekliği (p=0.024) istatistiksel anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Goblet hücre sayısı ve mast hücre sayısında bir miktar düzelme gözlenmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Her iki grubun karşılaştırılan parametreleri (ortalama, ± standart hata) ve p değerleri Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Plasebo grubu ile günde bir doz 500 microgram nebul budezonid verilen grubun histolojik verilerinin karşılaştırması

	Grup 2 (Ort±SH)	Grup 4 (Ort±SH)	p değeri
Bazal membran kalınlığı (nm)	669.27 ± 15.80	354.69 ± 27.51*	0.000
Subepitel düz kas kalınlığı (µm)	11.83 ± 0.70	8.55 ± 0.42*	0.000
Epitel yüksekliği (µm)	21.35 ± 1.95	13.24 ± 0.39*	0.024
Goblet hücre sayısı/ 100 (µm)	2.91 ± 0.33	2.06 ± 0.30	1.000
Mast hücre sayısı/20000 (µm²)	2.51 ± 0.30	1.39 ± 0.25	0.277

(**Kısaltmalar:**Ort: ortalama, SH:standart hata, nm: nanometre, µm:mikrometre, µm²:mikrometre kare)

*Benfori düzeltmesi uygulanarak yapılan tek yönlü varyans analiz testinde (ANOVA) p<0.05 olan ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri

Kronik astım modeli oluşturulan ve nebul salin verilen plasebo grubu (Grup 2) ile günaşırı 1000 microgram nebul budesonid verilen grubun (Grup 5) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında günaşırı 1000 mikrogram budesonid uygulanan grupta plasebo grubuna tüm parametreler istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Her iki grubun karşılaştırılan parametreleri (ortalama, ± standart hata) ve p değerleri Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Plasebo grubu ile günaşırı 1000 microgram nebul budesonid verilen grubun histolojik verilerinin karşılaştırması

	Grup 2 (Ort±SH)	Grup 5 (Ort±SH)	p değeri
Bazal membran kalınlığı (nm)	669.27 ± 15.80	390.34 ± 10.49*	0.000
Subepitel düz kas kalınlığı (�m)	11.83 ± 0.70	5.78 ± 0.38*	0.000
Epitel yüksekliliği (�m)	21.35 ± 1.95	12.09 ± 0.73*	0.000
Goblet hücre sayısı/ 100 (�m)	2.91 ± 0.33	0.65 ± 0.12*	0.007
Mast hücre sayısı/20000 (�m²)	2.51 ± 0.30	1.31 ± 0.18*	0.025

(**Kısaltmalar:**Ort: ortalama, SH:standart hata, nm: nanometre,  m:mikrometre,  m²:mikrometre kare)

*Benfori düzeltmesi uygulanarak yapılan tek yönlü varyans analiz testinde (ANOVA) p<0.05 olan ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri

Günde iki doz 250 mikrogram nebul budesonid verilen grup (Grup 3) ile günde bir doz 500 mikrogram nebul budesonid verilen grubun (Grup 4) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında, günde bir doz 500 mikrogram nebul budesonid verilen grupta bazal membran kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (p= 0.003). Gruplar arasında diğer histolojik parametrelerden epitel yüksekliği, goblet ve mast hücre sayısı günde bir kez 500 mikrogram budesonid verilen grupta daha az bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p> 0.005). Her iki grubun karşılaştırılan parametreleri (ortalama, ± standart hata) ve p değerleri Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Günde iki doz 250 mikrogram nebul budesonid verilen grup (Grup 3) ile günde bir doz 500 mikrogram nebul budesonid verilen grubun (Grup 4) histolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 3 (Ort±SH)	Grup 4 (Ort±SH)	p değeri
Bazal membran kalınlığı (nm)	467.43 ± 15.30	354.69 ± 27.51*	0.003
Subepitel düz kas kalınlığı (µm)	6.83 ± 0.58	8.55 ± 0.42	0.280
Epitel yüksekliği (µm)	16.22 ± 0.90	13.24 ± 0.39	0.636
Goblet hücre sayısı/ 100 (µm)	2.58 ± 0.80	2.06 ± 0.30	1.000
Mast hücre sayısı/20000 (µm²)	1.67 ± 0.31	1.39 ± 0.25	1.000

(**Kısaltmalar:**Ort: ortalama, SH:standart hata, nm: nanometre, µm:mikrometre, µm²:mikrometre kare)

*Benfori düzeltmesi uygulanarak yapılan tek yönlü varyans analiz testinde (ANOVA) p<0.05 olan ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri

Günde iki doz 250 mikrogram nebul budesonid verilen grup (Grup 3) ile günde 1000 mikrogram nebul budesonid verilen grubun (Grup 5) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında, günde 1000 mikrogram nebul budesonid verilen grupta subepitel düz kas kalınlığı günde iki doz 250 mikrogram budesonid verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur ($p= 0.008$). Diğer akciğer parametreleri günde 1000 mikrogram budesonid alan grupta daha düşük bulunmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p> 0.005$). Her iki grubun karşılaştırılan parametreleri (ortalama, \pm standart hata) ve p değerleri Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Günde iki doz 250 mikrogram nebul budesonid verilen grup (grup 3) ile günde 1000 mikrogram nebul budesonid verilen grubun (grup 5) histolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 3 (Ort\pmSH)	Grup 5 (Ort\pmSH)	p değeri
Bazal membran kalınlığı (nm)	467.43 \pm 15.30	390.34 \pm 10.49	1.000
Subepitel düz kas kalınlığı (μm)	6.83 \pm 0.58	5.78 \pm 0.38*	0.008
Epitel yüksekliği (μm)	16.22 \pm 0.90	12.09 \pm 0.73	1.000
Goblet hücre sayısı/ 100 (μm)	2.58 \pm 0.80	0.65 \pm 0.12	0.249
Mast hücre sayısı/20000 (μm²)	1.67 \pm 0.31	1.31 \pm 0.18	1.000

(**Kısaltmalar:**Ort: ortalama, SH:standart hata, nm: nanometre, μ m:mikrometre, μ m²:mikrometre kare)

*Benfori düzeltmesi uygulanarak yapılan tek yönlü varyans analiz testinde (ANOVA) $p<0.05$ olan ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri

Günde bir doz 500 mikrogram nebul budezonid verilen grup (Grup 4) ile gūnaşırı 1000 mikrogram nebul budezonid verilen grubun (Grup 5) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında, gūnaşırı 1000 mikrogram nebul budezonid verilen grupta subepitelial dūz kas kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (p= 0.008). Bazal membran kalınlığı, epitel yüksekliği, goblet hücre sayısı ve mast hücre sayısı gūnaşırı 1000 mikrogram budezonid verilen grupta daha az bulunmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p> 0.005). Her iki grubun karşılaştırılan parametreleri (ortalama, ± standart hata) ve p değerleri Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Günde bir doz 500 mikrogram nebul budezonid verilen grup (Grup 4) ile gūnaşırı 1000 mikrogram nebul budezonid verilen grubun (Grup 5) histolojik parametrelerinin karşılaştırılması

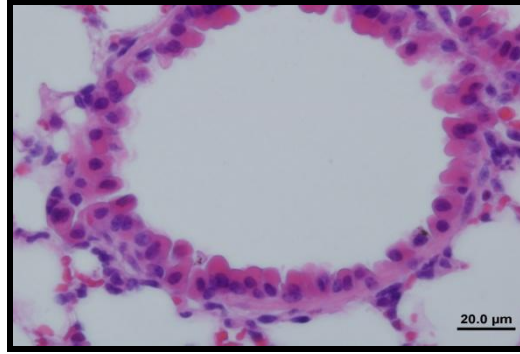
	Grup 4 (Ort±SH)	Grup 5 (Ort±SH)	p değeri
Bazal membran kalınlığı (nm)	354.69 ± 27.51	390.34 ± 10.49	1.000
Subepitel dūz kas kalınlığı (µm)	8.55 ± 0.42	5.78 ± 0.38*	0.008
Epitel yüksekliği (µm)	13.24 ± 0.39	12.09 ± 0.73	1.000
Goblet hücre sayısı/ 100 (µm)	2.06 ± 0.30	0.65 ± 0.12	0.249
Mast hücre sayısı/20000 (µm²)	1.39 ± 0.25	1.31 ± 0.18	1.000

(**Kısaltmalar:**Ort: ortalama, SH:standart hata, nm: nanometre, µm:mikrometre, µm²:mikrometre kare)

*Benfori dūzeltmesi uygulanarak yapılan tek yönlü varyans analiz testinde (ANOVA) p<0.05 olan ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p deđerleri

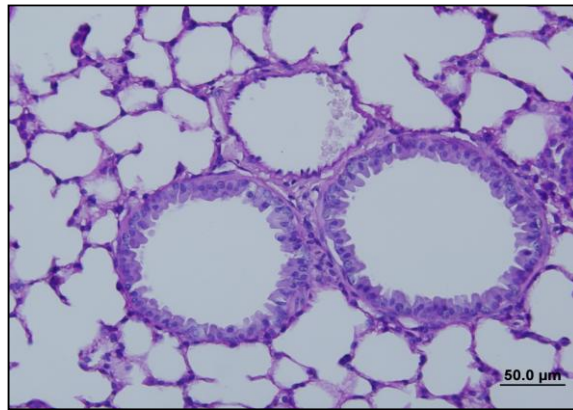
Kontrol grubu (Grup 1) ile kronik astım modeli oluşturulan ve salin uygulanan plasebo grubunun (Grup 2) akciğer dokusunda bazal membran kalınlığı, düz kas kalınlığı, epitel kalınlığı, mast ve goblet hücrelerini gösteren ışık ve elektron mikroskopik görüntüleri aşağıdaki bölümde verilmiştir.

Resim 5. Kontrol grubunun (Grup 1) HE boyalı akciğer kesitleri



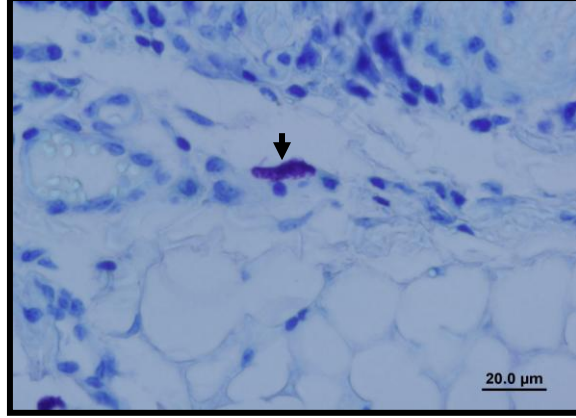
Normal akciğer parankimi ve havayolu görünümü izlenmektedir. (HEx20)

Resim 6. Kontrol grubunun (Grup 1) PAS boyalı akciğer kesitleri



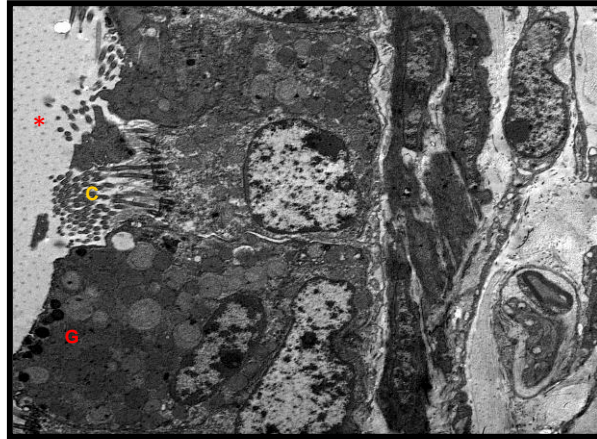
Havayolu epiteli olağan görünümde ve normal sayıda Goblet hücreleri içermektedir (PASx20).

Resim 7. Kontrol grubunun (Grup 1) toluidin mavisi boyalı akciğer kesitleri



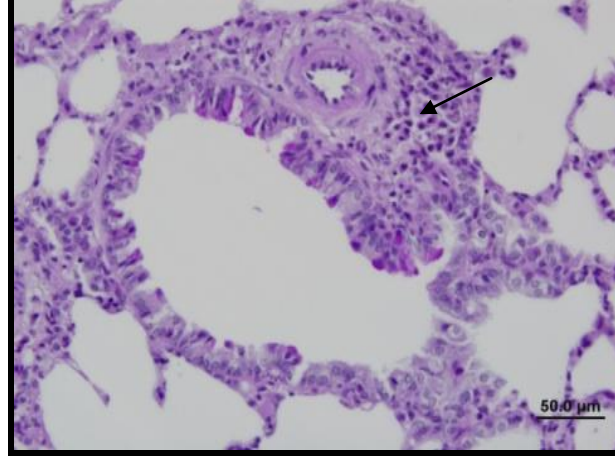
Mast hücresi (ok) akciğer parankiminde normal sayıda izlenmektedir.

Resim 8. Kontrol grubunun (Grup 1) akciğer kesitlerinin EM görünümü



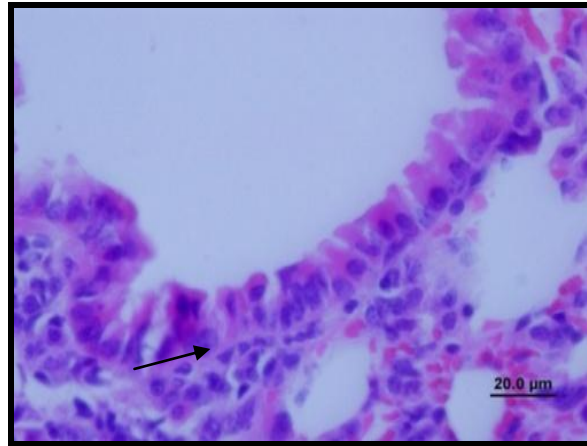
Silyalı solunum yolu epiteli (C) bütünlüğünü korumakta ve goblet hücreleri (G) normal sayıda izlenmektedir. Bazal membran(*) düzenli yapıda ve incedir. Düz kas hücreleri tek sıra halinde bulunmaktadır.

Resim 9: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve plasebo uygulanmış grupta (Grup 2) akciğer kesitlerinin HE ile boyanması



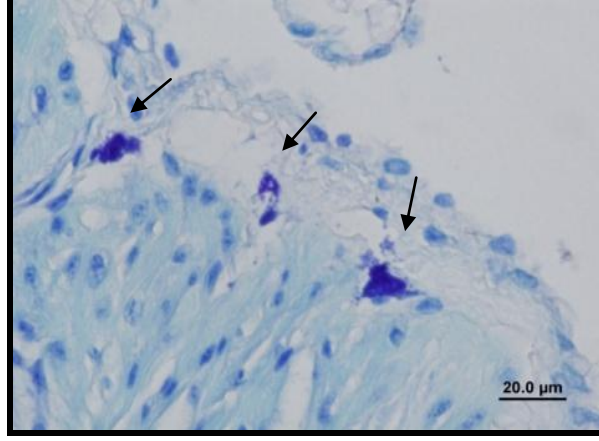
Hava yolunu çevreleyen epitel yer yer ayrılmalar nedeni ile düzensiz olarak görünmekte ve kalınlaşmış düz kas tabakası dikkati çekmektedir. Damar çevresi ve peribronşial alanda mononükleer hücre artışı izlenmektedir (ok) (HEx20).

Resim 10: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve plasebo uygulanmış grupta (Grup 2) akciğer kesitlerinin PAS ile boyanması



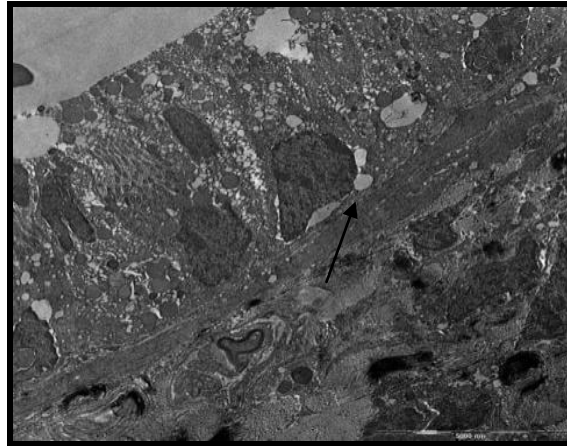
Astım grubunda solunum yollu epitelinin bütünlüğü bozulmuştur. PAS ile boyanan Goblet hücreleri (Gc) sayıca artmış ve düz kas tabakası kalınlaşmıştır. Akciğer parankiminde enflamatuar hücre sayısı artmıştır (ok) (PASX20).

Resim 11: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve plasebo uygulanmış grupta (Grup 2) akciğer kesitlerinin Toluidin blue ile boyanması



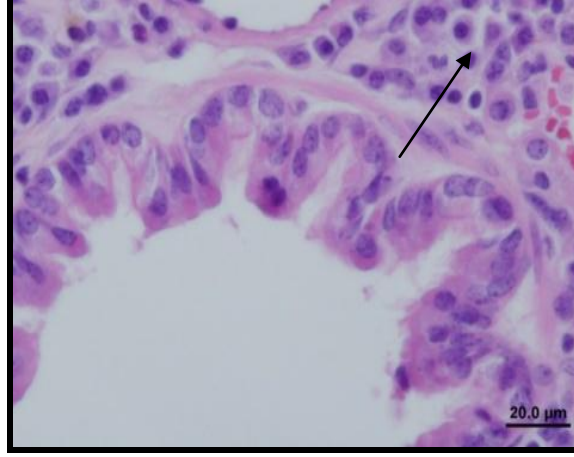
Yüksek boylu epitel, kalınlaşmış düz kas tabakası ve parankimal mast hücreleri (oklar) İzlenmektedir (Toluidin-Blue x40).

Resim 12: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve plasebo uygulanmış grupta (Grup 2) akciğer kesitlerinin EM olarak görüntülenmesi



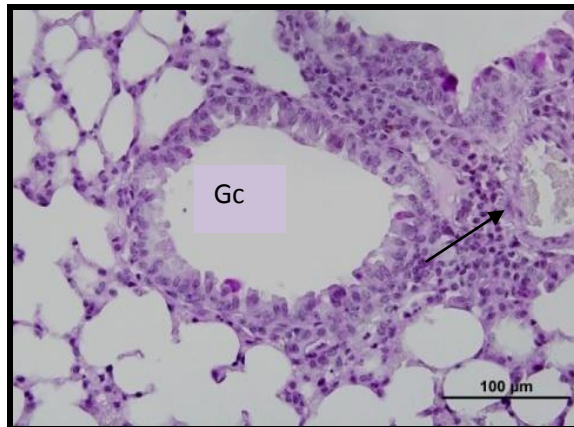
Epitel uzun boylu hücrelerden oluşmuş ve aktif sekretuar dönemde görülmektedir. Bazal membran kalınlığı ve düz kas kalınlığı artmıştır (ok).

Resim 13: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde iki doz 250 mikrogram budesonid uygulanmış grupta (Grup 3) akciğer kesitlerinin H.E ile boyanması



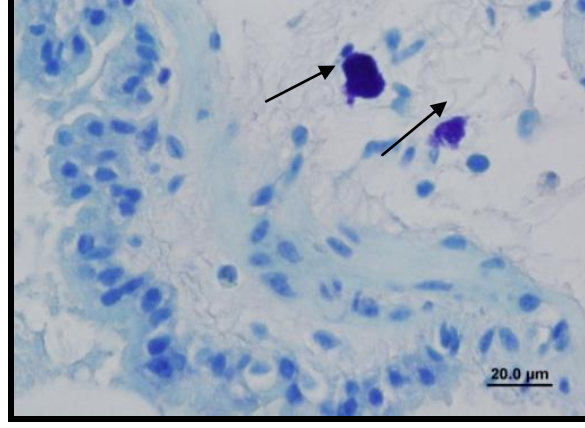
Hava yolunu çevreleyen epitel yer yer dökülme nedeni ile düzensiz ve yüksek boylu olarak gözlenmekte, kalınlaşmış düz kas tabakası dikkati çekmektedir. Damar çevresi ve peribronşial alanda enflamatuar hücre infiltrasyonu grup I'den daha az izlenmektedir (ok) (HE X20).

Resim 14: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde iki doz 250 mikrogram budesonid uygulanmış grupta (Grup 3) akciğer kesitlerinin PAS ile boyanması



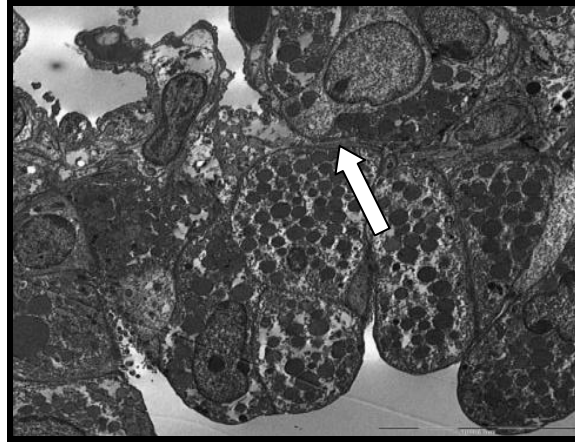
Astım grubuna göre yüksek boylu solunum yolları epiteli, kısmen azalmış PAS+ Goblet hücreleri (Gc) ve kalınlaşmış düz kas tabakası izlenmektedir. Akciğer parankiminde yoğun enflamatuar hücre infiltrasyonu gözlenmektedir (ok) (PASX20).

Resim 15: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde iki doz 250 mikrogram budesonid uygulanmış grupta (Grup 3) akciğer kesitlerinin Toluidin blue ile boyanması



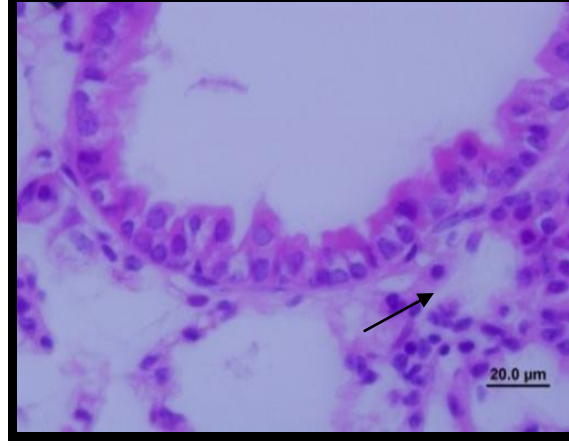
Yüksek boylu epitel, kalınlaşmış düz kas tabakası ve parankimal mast hücreleri (ok) İzlenmektedir. (Toluidin-BlueX40).

Resim 16: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde iki doz 250 mikrogram budesonid uygulanmış grupta (Grup 3) akciğer kesitlerinin EM ile gösterilmesi



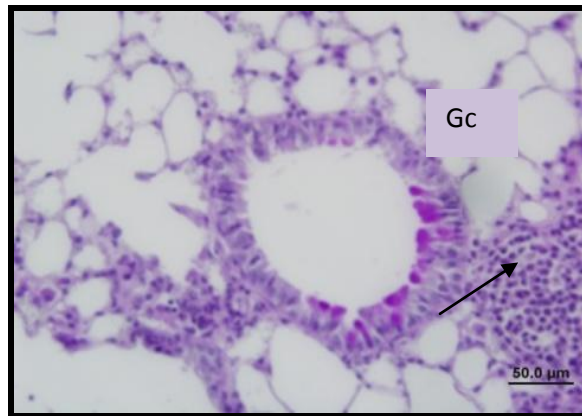
Epitel uzun boylu ve aktif sekretuar dönemde görülmektedir. Bazal membran (ok) düzensiz olarak görülmektedir. Silli hücre ve goblet hücrelerinin yer aldığı neredeyse sağlıklı epitel dokusu görülmektedir.

Resim 17: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 500 mikrogram budesonid uygulanmış grupta (Grup 4) akciğer kesitlerinin H.E ile boyanması



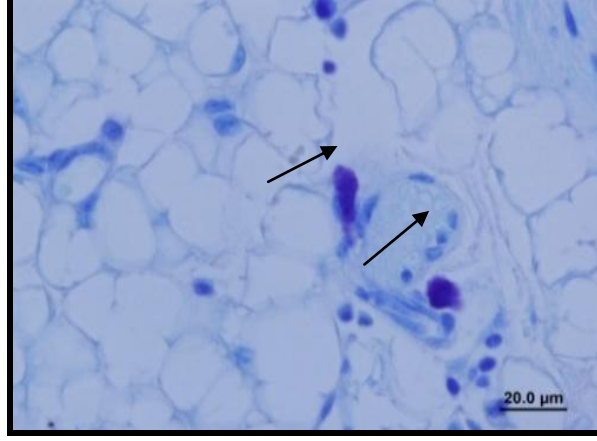
Hava yolunu çevreleyen epitel yer yer dökülme nedeni ile düzensiz ve yüksek boylu olarak gözlenmektedir. Düz kas tabakasının kalınlaştığı dikkati çekmektedir. Damar çevresi ve peribronşial alanda enflamatuar hücre infiltrasyonu izlenmektedir (ok) (HE X20).

Resim 18: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 500 mikrogram budesonid uygulanmış grupta (Grup 4) akciğer kesitlerinin PAS ile boyanması



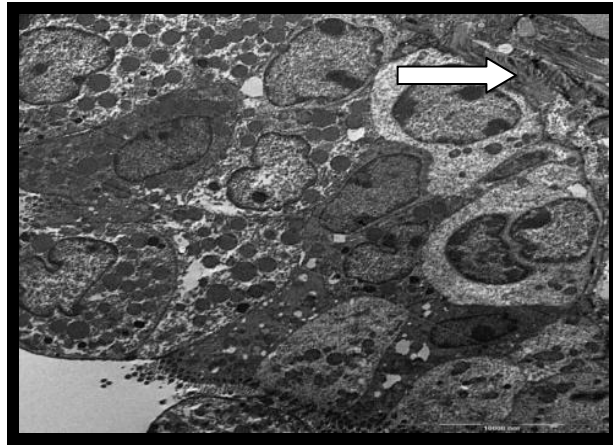
Astım grubuna göre yüksek boylu solunum yolları epitel, azalmış PAS+ Goblet hücreleri (Gc) izlenmektedir. Akciğer parankiminde yoğun enflamatuar hücre infiltrasyonu gözlenmektedir (ok) (PASX20).

Resim 19: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 500 mikrogram budesonid uygulanmış grupta (Grup4) akciğer kesitlerinin Toluidin blue ile boyanması



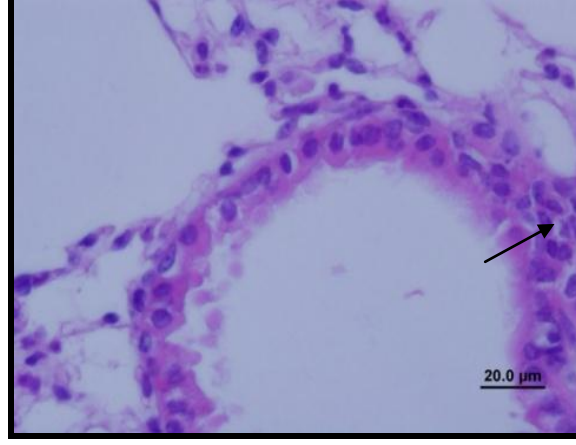
Yüksek boylu epitel ve parankimal mast hücreleri (ok) İzlenmektedir. (Toluidin-BlueX40).

Resim 20: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 500 mikrogram budesonid uygulanmış grupta (Grup4) akciğer kesitlerinin EM ile gösterilmesi



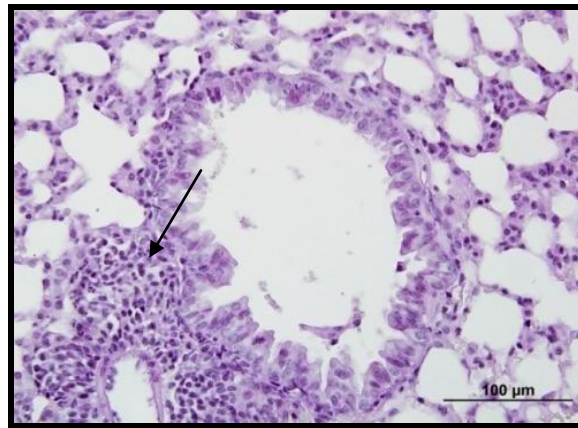
Epitel uzun boylu ve aktif sekretuar dönemde görülmektedir. Bazal membran (ok) düzensiz olarak görülmektedir. Silli hücre ve goblet hücrelerinin yer aldığı neredeyse sağlıklı epitel dokusu görülmektedir.

Resim 21: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günaşırı 1000 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 5) akciğer kesitlerinin H.E ile boyanması



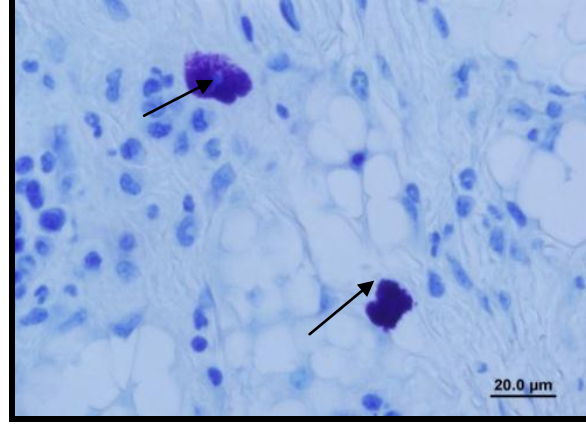
Hava yolunu çevreleyen epitelde dökülme çok az ve epitel bütünlüğü korunmuştur. Epitel yüksek boylu olarak gözlenmektedir. Düz kas tabakasının az miktarda kalınlaştığı dikkati çekmektedir. Damar  evresi ve peribronşial alanda az miktarda enflamatuar hücre infiltrasyonu izlenmektedir (ok) (HE X20).

Resim 22: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günaşırı 1000 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 5) akciğer kesitlerinin PAS ile boyanması



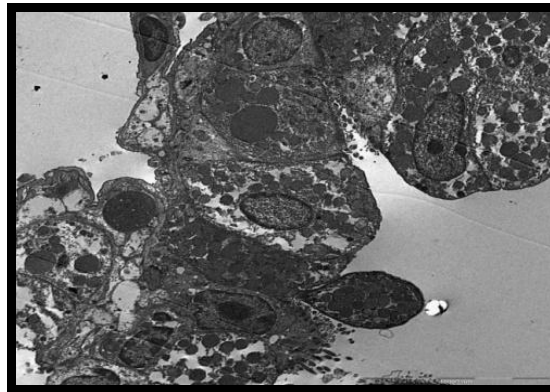
Astım grubuna göre yüksek boylu solunum yolları epiteli, normal sayıda PAS+ Goblet hücreleri (Gc) izlenmektedir. Akciğer parankiminde enflamatuar hücre infiltrasyonu gözlenmektedir (ok) (PASX20).

Resim 23: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günaşırı 1000 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 5) akciğer kesitlerinin Toluidin blue ile boyanması



Yüksek boylu epitel ve normal sayıda parankimal mast hücreleri (ok)  zlenmektedir. (Toluidin-BlueX40).

Resim 24: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günaşırı 1000 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 5) akciğer kesitlerinin EM ile gösterilmesi



Düz kas hücresi ve salgı granülleri ile dolu sağlıklı görünümde solunum yolu epitel hücreleri görülmektedir. Silli hücre ve goblet hücrelerinin yer aldığı neredeyse sağlıklı epitel dokusu görünmektedir.

2. Kemik dokusunun incelemesi:

Plasebo grubu (Grup 2), budezonid 2x250 µg/gün alan grup (Grup 3), budezonid 1x500 µg/gün alan grup (Grup 4), budezonid 1x1000 µg/gün alan grubun (Grup 5) tibialarından alınan örneklerdeki trabekül sayısı, trabekül kalınlığı, korteks kalınlığı ve osteoid kalınlığını içeren histolojik verileri, ortalamaları ve standart deviasyonları Tablo 15’te verilmiştir.

Tablo 15. Tüm grupların proksimal tibia kemik örneklerinin histopatolojik parametreleri

	Grup 2 (Ort±SH)	Grup 3 (Ort±SH)	Grup 4 (Ort±SH)	Grup 5 (Ort±SH)
Trabekül sayısı	10.75 ± 1.10	5.00 ± 0.40	5.00 ± 0.64	6.75 ± 0.94
Trabekül kalınlığı (µm)	63.47 ± 1.43	29.65 ± 3.08	36.90 ± 2.23	35.38 ± 2.61
Korteks kalınlığı (µm)	149.64 ± 4.52	96.71 ± 5.28	99.34 ± 7.14	98.56 ± 5.28
Osteoid kalınlığı (µm)	21.08 ± 1.37	15.56 ± 3.98	12.27 ± 1.96	12.69 ± 1.17

(Kısaltmalar: Ort: ortalama, SH: standart hata, µm: mikrometre)

Kronik astım modeli oluşturulan ve nebul salin verilen plasebo grubu (Grup 2) ile günde iki doz 250 microgram nebul budezonid verilen grubun (Grup 3) kemik dokusu histolojik parametreleri karşılaştırıldığında günde iki doz 250 mikrogram budezonid uygulanan grupta plasebo grubuna göre trabekül sayısı (p= 0.004), trabekül kalınlığı (p=0.000), korteks kalınlığı (p=0.000) istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Osteoid kalınlığı inhale steroid

verilen grupta azalmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Her iki grubun karşılaştırılan histolojik parametreleri (ortalama, \pm standart hata) ve p değerleri Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Plasebo grubu ile günde iki doz 250 microgram nebul budesonid verilen grubun histolojik verilerinin karşılaştırması

	Grup 2 (Ort\pmSH)	Grup 3 (Ort\pmSH)	P değeri
Trabekül sayısı	10.75 \pm 1.10	5.00 \pm 0.40	0.004
Trabekül kalınlığı (μm)	63.47 \pm 1.43	29.65 \pm 3.08	0.000
Korteks kalınlığı (μm)	149.64 \pm 4.52	96.71 \pm 5.28	0.000
Osteoid kalınlığı (μm)	21.08 \pm 1.37	15.56 \pm 3.98	0.141

(**Kısaltmalar:**Ort: ortalama, SH:standart hata, nm: nanometre, μ m:mikrometre)

*Benfori düzeltmesi uygulanarak yapılan tek yönlü varyans analiz testinde (ANOVA) $p<0.05$ olan ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri

Kronik astım modeli oluşturulan ve nebul salın verilen plasebo grubu (Grup 2) ile günde bir doz 500 mikrogram nebul budesonid verilen grubun (Grup 4) kemik dokusu histolojik parametreleri karşılaştırıldığında günde bir doz 500 mikrogram budesonid uygulanan grupta plasebo grubuna göre trabekül sayısı ($p= 0.002$), trabekül kalınlığı ($p=0.000$), korteks kalınlığı ($p=0.000$) istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Osteoid kalınlığı inhale steroid verilen grupta azalmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Her iki grubun karşılaştırılan parametreleri (ortalama, \pm standart hata) ve p değerleri Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Plasebo grubu ile günde bir doz 500 microgram nebul budezonid verilen grubun histolojik verilerinin karşılaştırması

	Grup 2 (Ort±SH)	Grup 4 (Ort±SH)	p değeri
Trabekül sayısı	10.75 ± 1.10	5.00 ± 0.64	0.002
Trabekül kalınlığı (µm)	63.47 ± 1.43	36.90 ± 2.23	0.000
Korteks kalınlığı (µm)	149.64 ± 4.52	99.34 ± 7.14	0.000
Osteoid kalınlığı (µm)	21.08 ± 1.37	12.27 ± 1.96	0.778

(**Kısaltmalar:**Ort: ortalama, SH:standart hata, nm: nanometre, µm:mikrometre)

*Benfori düzeltmesi uygulanarak yapılan tek yönlü varyans analiz testinde (ANOVA) p<0.05 olan ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri

Kronik astım modeli oluşturulan ve nebul salin verilen plasebo grubu (Grup 2) ile gınaşırı 1000 microgram nebul budezonid verilen grubun (Grup 5) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında gınaşırı 1000 mikrogram budezonid uygulanan grupta plasebo grubuna göre trabekül sayısı (p= 0.030), trabekül kalınlığı (p=0.000), korteks kalınlığı (p=0.000) istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Osteoid kalınlığı inhale steroid verilen grupta azalmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Her iki grubun karşılaştırılan parametreleri (ortalama, ± standart hata) ve p değerleri Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Plasebo grubu ile günaşırı 1000 microgram nebul budezonid verilen grubun histolojik verilerinin karşılaştırması

	Grup 2 (Ort±SH)	Grup 5 (Ort±SH)	p değeri
Trabekül sayısı	10.75 ± 1.10	6.75 ± 0.94	0.030
Trabekül kalınlığı (µm)	63.47 ± 1.43	35.38 ± 2.61	0.000
Korteks kalınlığı (µm)	149.64 ± 4.52	98.56 ± 5.28	0.000
Osteoid kalınlığı (µm)	21.08 ± 1.37	12.69 ± 1.17	0.176

(**Kısaltmalar:**Ort: ortalama, SH:standart hata, nm: nanometre, µm:mikrometre)

*Benfori düzeltmesi uygulanarak yapılan tek yönlü varyans analiz testinde (ANOVA) p<0.05 olan ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değeri

Günde iki doz 250 mikrogram nebul budezonid verilen grup (Grup 3) ile günde bir doz 500 mikrogram nebul budezonid verilen grubun (Grup 4) kemik dokusu histolojik parametreleri karşılaştırıldığında, her iki grup arasında trabekül sayısı, trabekül kalınlığı, korteks kalınlığı ve osteoid kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Her iki grubun karşılaştırılan parametreleri (ortalama, ± standart hata) ve p değeri Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Günde iki doz 250 mikrogram nebul budesonid verilen grup (Grup 3) ile günde bir doz 500 mikrogram nebul budesonid verilen grubun (Grup 4) histolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 3 (Ort±SH)	Grup 4 (Ort±SH)	p değeri
Trabekül sayısı	5.00 ± 0.40	5.00 ± 0.64	1.000
Trabekül kalınlığı (µm)	29.65 ± 3.08	36.90 ± 2.23	0.334
Korteks kalınlığı (µm)	96.71 ± 5.28	99.34 ± 7.14	1.000
Osteoid kalınlığı (µm)	15.56 ± 3.98	12.27 ± 1.96	1.000

(**Kısaltmalar:**Ort: ortalama, SH:standart hata, nm: nanometre, µm:mikrometre)

*Benfori düzeltmesi uygulanarak yapılan tek yönlü varyans analiz testinde (ANOVA) p<0.05 olan ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri

Günde iki doz 250 mikrogram nebul budesonid verilen grup (Grup 3) ile günde bir doz 500 mikrogram nebul budesonid verilen grubun (Grup 4) kemik dokusu histolojik parametreleri karşılaştırıldığında, her iki grup arasında trabekül sayısı, trabekül kalınlığı, korteks kalınlığı ve osteoid kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Her iki grubun karşılaştırılan parametreleri (ortalama, ± standart hata) ve p değerleri Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Günde iki doz 250 mikrogram nebul budesonid verilen grup (grup 3) ile günaşırı 1000 mikrogram nebul budesonid verilen grubun (grup 5) histolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 3 (Ort±SH)	Grup 5 (Ort±SH)	p değeri
Trabekül sayısı	5.00 ± 0.40	6.75 ± 0.94	1.000
Trabekül kalınlığı (µm)	29.65 ± 3.08	35.38 ± 2.61	1.000
Korteks kalınlığı (µm)	96.71 ± 5.28	98.56 ± 5.28	1.000
Osteoid kalınlığı (µm)	15.56 ± 3.98	12.69 ± 1.17	1.000

Günde bir doz 500 mikrogram nebul budesonid verilen grup (Grup 4) ile günaşırı 1000 mikrogram nebul budesonid verilen grubun (Grup 5) kemik dokusu histolojik parametreleri karşılaştırıldığında, her iki grup arasında trabekül sayısı, trabekül kalınlığı, korteks kalınlığı ve osteoid kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Her iki grubun karşılaştırılan parametreleri (ortalama, ± standart hata) ve p değerleri Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Günde bir doz 500 mikrogram nebul budezonid verilen grup (Grup 4) ile günaşırı 1000 mikrogram nebul budezonid verilen grubun (Grup 5) histolojik parametrelerinin karşılaştırılması

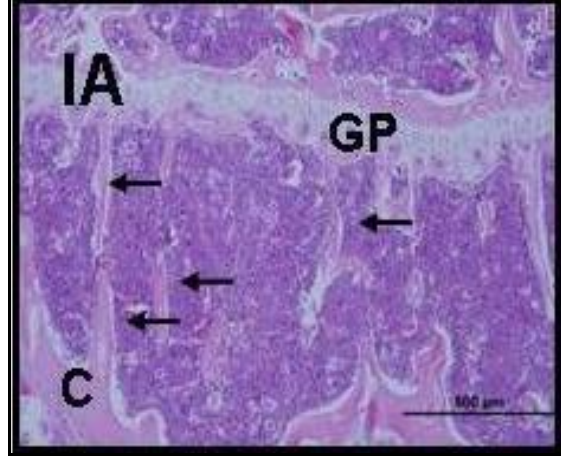
	Grup 4 (Ort±SH)	Grup 5 (Ort±SH)	p değeri
Trabekül sayısı	5.00 ± 0.64	6.75 ± 0.94	0.951
Trabekül kalınlığı (µm)	36.90 ± 2.23	35.38 ± 2.61	0.720
Korteks kalınlığı (µm)	99.34 ± 7.14	98.56 ± 5.28	1.000
Osteoid kalınlığı (µm)	12.27 ± 1.96	12.69 ± 1.17	1.000

(**Kısaltmalar:**Ort: ortalama, SH:standart hata, nm: nanometre, µm:mikrometre)

*Benfori düzeltmesi uygulanarak yapılan tek yönlü varyans analiz testinde (ANOVA) p<0.05 olan ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri

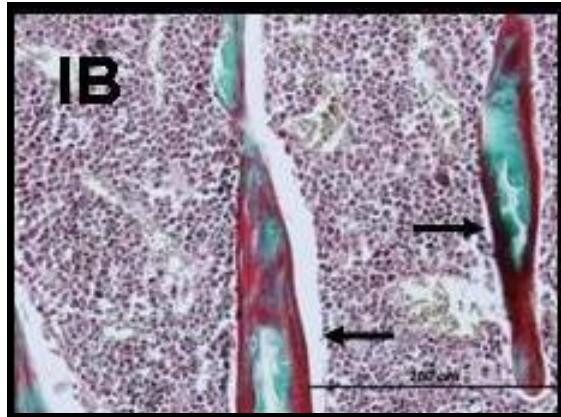
Kronik astım modeli oluşturulan ve salin uygulanan plasebo grubunun (Grup 2), budezonid günde iki kez 250 mikrogram verilen grubun (Grup 3), budezonid günde bir kez 500 mikrogram verilen grubun (Grup 4), budezonid günaşırı 1000 mikrogram verilen grubun (Grup 5) proksimal tibia dokusunda yer alan trabekular yapılar ve osteoid matriksin ışık mikroskopik görüntüleri aşağıda verilmiştir.

Resim 25: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve plasebo uygulanmış grupta (Grup 2) proksimal tibia kesitlerinin HE boyası ile ışık mikroskopisinde görüntülenmesi



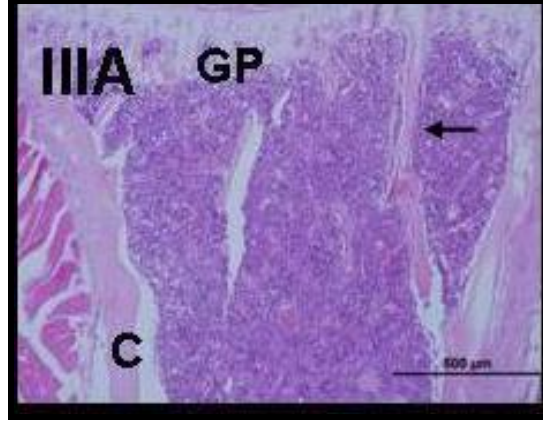
Proksimal tibia kesitinde trabekula normal görülmektedir.GP: büyüme plağı, C: korteks, Ok: trabekulayı göstermektedir.

Resim 26: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve plasebo uygulanmış grupta (Grup 2) proksimal tibia kesitlerinin Masson trikrom boyası ile ışık mikroskopisinde görüntülenmesi



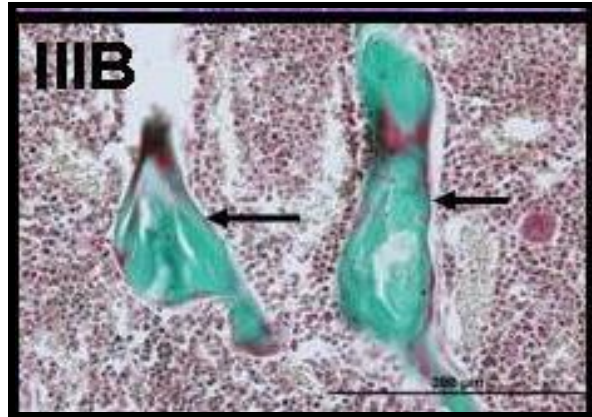
Proksimal tibia trabekula kesitinde osteoid yapısı normal görülmektedir. Ok: trabekulayı göstermektedir.Kırmızı boyanan bölgeler trabekulanın osteoid zonudur.

Resim 27: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde iki doz 250 mikrogram budesonid uygulanmış grupta (Grup 3) proksimal tibia kesitlerinin HE boyası ile ışık mikroskopisinde görüntülenmesi



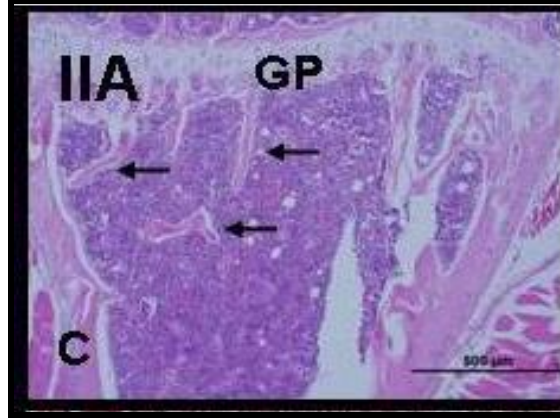
Proksimal tibia kesitinde trabekula kaybı görülmektedir. GP: büyüme plağı, C: korteks, Ok: trabekulayı göstermektedir.

Resim 28: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde iki doz 250 mikrogram budesonid uygulanmış grupta (Grup 3) proksimal tibia kesitlerinin Masson trikrom boyası ile ışık mikroskopisinde görüntülenmesi



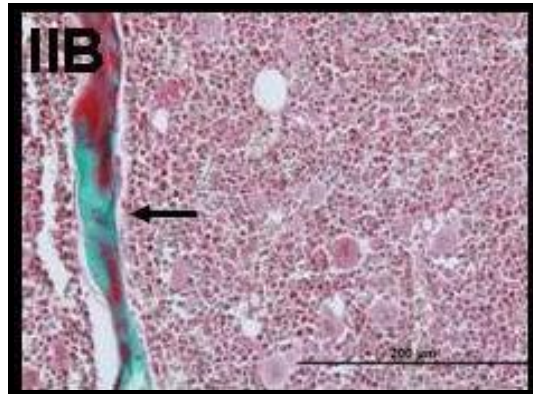
Proksimal tibia trabekula kesitinde osteoid kaybı görülmektedir. Ok: trabekulayı göstermektedir. Kırmızı boyanan bölgeler trabekulanın osteoid zonedir.

Resim 29: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 500 mikrogram budesonid uygulanmış grupta (Grup4) proksimal tibia kesitlerinin HE boyası ile ışık mikroskopisinde görüntülenmesi



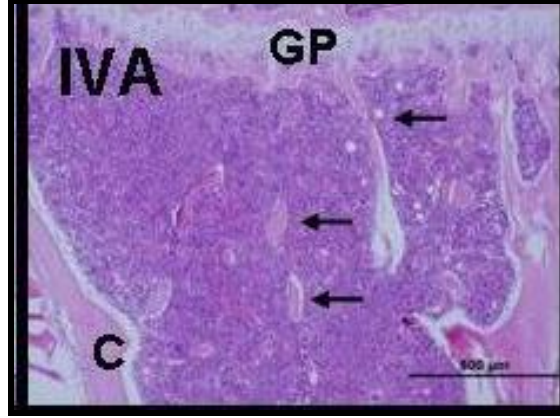
Proksimal tibia kesitinde trabekula kaybı görülmektedir.GP: büyüme plağı, C: korteks, Ok: trabekulayı göstermektedir.

Resim 30: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günde bir doz 500 mikrogram budesonid uygulanmış grupta (Grup4) proksimal tibia kesitlerinin Masson trikrom boyası ile ışık mikroskopisinde görüntülenmesi



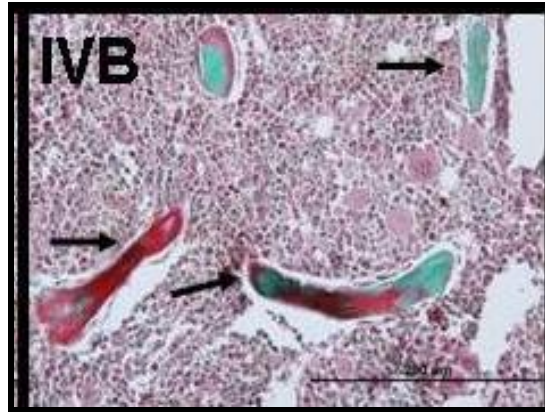
Proksimal tibia trabekula kesitinde osteoid kaybı görülmektedir. Ok: trabekulayı göstermektedir.Kırmızı boyanan bölgeler trabekulanın osteoid zonudur.

Resim 31: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günaşırı 1000 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 5) proksimal tibia kesitlerinin HE boyası ile ışık mikroskopisinde görüntülenmesi



Proksimal tibia kesitinde trabekula kaybı görülmektedir. GP: büyüme plağı, C: korteks, Ok: trabekulayı göstermektedir.

Resim 32: Kronik astım modeli oluşturulmuş ve günaşırı 1000 mikrogram budezonid uygulanmış grupta (Grup 5) proksimal tibia kesitlerinin Masson trikrom boyası ile ışık mikroskopisinde görüntülenmesi



Proksimal tibia trabekula kesitinde osteoid kaybı görülmektedir. Ok: trabekulayı göstermektedir. Kırmızı boyanan bölgeler trabekulanın osteoid zonedir.

5. TARTIŞMA:

Astım, havayollarında yaygın enflamasyon sonucunda oluşan bir hastalıktır (145). Astım patogenezinin daha iyi anlaşılması astım tedavisine yaklaşımı da zaman içinde değiştirmiştir. Akciğer dokusundaki enflamasyonun henüz astım semptomları görülmeden başladığı ve hastalığın asemptomatik dönemlerinde de devam ettiği ve astım ile ilişkili morbiditeyi etkilediğı gösterilmiştir (146, 147). Enflamasyonun baskılanamaması durumunda kontrol altına alınamayan astım semptomları, sık astım alevlenmeleri ve solunum fonksiyonlarında ilerleyici kayıp görülür (148).

Bu nedenle, daha önceleri sadece astım semptomlarının alevlenme dönemlerinde aralıklı olarak kullanılan bronkodilatör tedavilerin yerini, kontrol edici tedaviler almıştır (147). Bu tedaviler ile astım semptomların kontrol edilmesi, astım alevlenmelerinin sıklığının ve ağırlığının azaltması ve havayolu darlığının geri döndürülebilmesi amaçlanmaktadır (149, 150). Astım tanı ve tedavi rehberlerinde beş yaş üzerindeki tüm yaş gruplarında hafif persistan astımda düşük doz, orta persistan astımda uzun etkili beta agonistler ile birlikte orta doz inhale kortikosteroid tedavisinin başlanması önerilmektedir. Orta doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta agonistler ile yeterli tedavi yanıtının alınamadığı hastalara yüksek doz inhale kortikosteroid başlanması gerekebilir (2).

Erken başlanan ve düzenli olarak kullanılan inhale kortikosteroid tedavisi ile FeNO gibi enflamasyon belirteçleri normale döner, havayolu aşırı duyarlılığına ve akciğer fonksiyonlarındaki azalmaya neden olan remodeling süreci yavaşlar veya engellenir (150, 151). Fakat, inhale kortikosteroid kullanımı ile astım patofizyolojisinde ve klinikte düzelme gösterilse de hastalığın kesin tedavisi henüz mümkün gözükmemektedir. İnhalasyon kortikosteroid tedavisi kullanıldığı süre boyunca etkilidir ve tedaviye ara verilmesi ile semptomlar birkaç ay içinde yeniden başlar. Bu nedenle, persistan astımlı hastalarda tedaviye uzun süreli ve düzenli olarak devam edilmelidir (152, 153).

Tüm glukokortikoidler 4 halka ve 21 karbondan oluşan lipofilik yapıda moleküllerdir. Molekülün lipofilik yapıda olması hücre içine geçişi kolaylaştırarak akciğer dokusundaki retansiyonunu artırır ve düşük sistemik dağılım hacmine neden olur (154, 155). Sentetik kortikosteroidlerin, endojen hormonlar (örn. kortizol) gibi davranarak enflamatuvar yanıtı düzenlediğı düşünülmektedir. Glukokortikoidler hücre zarından kolaylıkla geçer, sitoplazmada bulunan glukokortikoid reseptörlerine bağlanır ve glukokortikoid-reseptör kompleksini oluştururlar. Oluşan bu kompleks çekirdekteki belli DNA bölgelerine bağlanır,

pro-enflamatuar gen transkripsiyonunu değiştirir, aktivatör protein-1 ve NF-κB gibi transkripsiyon faktörlerini bloke eder, IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuar sitokinlerin yapımını azaltır ve anti-enflamatuar mediyatörlerin yapımını uyarır (156, 157).

Diğer taraftan, solunum sisteminde bulunan kortikosteroid reseptörleri inhale kortikosteroidlere yüksek afinite ile bağlanırlar. Yapılan çalışmalarda 1μg inhale budesonidin akciğerlerde volüm başına düşen reseptörlerin %50'sini sature ettiği gösterilmiştir (158). Bu nedenle, akciğerlerde çok az dozlarda inhale kortikosteroid varlığı bile reseptörlerin aktivasyonu için yeterli olmaktadır.

Budesonid, flutikazon ve beklametazon dipropiyonat gibi diğer inhale kortikosteroidlerden farklı olarak 16α ve 17α pozisyonlarında lipofilik asetal grupları içerir ve 21. karbondan esterleşerek inaktive olabilir. Esterleşme hücre içinde oldukça hızlı gerçekleşen ve molekölü inaktif duruma getiren geri dönüşümlü bir olaydır. Esterleşme ile budesonidin akciğer dokusunda kalış süresi ve hücredeki konsantrasyonu yaklaşık 10 kat artar. Kobaylarda yapılan çalışmalarda nebul budesonid uygulamasından 20 dakika sonra büyük havayollarında budesonidin %70 ile %80 oranında esterleştiği gösterilmiştir (159, 160). İnsanlarda ise burundan alınan doku örneklerinden yapılan bir araştırmada inhalasyondan birkaç saat sonra budesonidin yaklaşık %30 ile %50 arasında esterleştiği görölmüştür (161). Diğer taraftan, hücre içinde esterifikasyonu sağlayan enzim kapasitesinin fazla olması nedeni ile budesonid dozunun yüksek olması durumunda esterleşen ilaç miktarının da daha fazla olduğu bilinmektedir. Bunun yanısıra kas dokusunda esterleşme ancak %10 kadardır ve plazmada da esterleşme reaksiyonunun gerçekleşmez (159).

Esterleşmemiş olan budesonid diğer inhale kortikosteroidlere göre oldukça düşük bir vücut dağılım hacmine (180-300 L) ve kısa plazma yarı ömrüne (2.3-4.5 saat) sahiptir. Flutikazon propiyonat, serbest budesoniddan daha lipofildir, daha fazla dağılım hacmine sahiptir (260-860 L) ve daha uzun plazma yarı ömrü (3.1-14.4 saat) vardır. Bu özellikleri nedeni ile yan etki oluşturma riski daha yüksektir. Budesonid esterleri ise serbest budesonide göre 500 ile 1000 kat daha lipofildir ve sadece akciğer hücrelerinde yoğun olarak bulunur. Bu da budesonidin sistemik yan etkilerinin diğer inhale kortikosteroidlere göre daha az olmasına neden olmaktadır (162).

İnhale kortikosteroidlerin akciğer dokusundaki etki süreleri reseptör saturasyonu, ilacın havayollarından ve vücuttan klirensi gibi faktörler ile belirlenir. İlaçların akciğer dokusunda

kalma süreleri ve eliminasyon zamanları ile ilgili yapılan hayvan çalışmasında trakea ve ana bronş dokusuna budesonid ve flutikazon propiyonat uygulandığında budesonidin flutikazon propiyonata göre eliminasyonu 35 kat daha yavaş bulunmuştur (159). Petersen ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise inhale kortikosteroid uygulamasından 6 saat sonra trakea ve ana bronşlardaki ilaç retansiyonu budesonid için %25.1 iken, flutikazon propiyonat için %7.1 ve beklametazon dipropiyonat için %5.0 bulunmuştur. Yirmi dördüncü saatte yapılan değerlendirmede ise örneklerin %70'inde budesonid varlığı saptanırken bu oran flutikazon propiyonat için sadece %25 olarak saptanmıştır (161).

Hücre içinde inaktif formda bulunan ve reseptöre bağlanma özelliği olmayan budesonid esterleri hücre içindeki serbest budesonid konsantrasyonu azaldıkça intraselüler lipazların etkisi ile hidrolize edilirler ve aktif hale gelerek yavaş bir şekilde salınır ve etkilerini yaklaşık 24 saat süre ile gösterirler (163). Diğer taraftan, glukokortikoid reseptörleri budesonide karşı yüksek bir afiniteye (yaklaşık 1 nmol/L) sahip iken serbest glukokortikoidlere bağlanabilme kapasiteleri ise oldukça düşüktür. Yani, hücre içi serbest budesonid konsantrasyonu litrede birkaç nanomole çıktığı andan itibaren reseptöre bağlanma başlar ve kademeli olarak ester yıkımı gerçekleştiğçe ilaç etkisini uzun süre gösterir (164).

Özetle, budesonid hücre içinde hızlı bir şekilde esterleşme, yavaş bir şekilde yıkılma, yüksek havayolu afinitesine ve düşük sistemik dağılıma sahip olması nedeni ile diğer inhale kortikosteroidlerden ayrılır (165). Budesonid ile ilgili ortaya konan özellikler, farklı astım seviyesindeki kişilerde günde tek doz inhale kortikosteroid kullanımı ile ilgili çalışmalara da ışık tutmaktadır.

Diğer taraftan, astım patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine rağmen dünyada astım kontrolü halen istenilen düzeylerde değildir (2). Astım kontrolünün sağlanması tedavinin düzenli kullanılması ile yakından ilişkilidir. Astım kontrolünün sağlanamamasındaki önemli faktörler arasında hastaların uzun süreli ilaç tedavisine uyum sağlayamaması veya uyumun zaman içinde giderek azalması sayılabilir. Yapılan çalışmalarda en iyi koşullarda bile ilaç kullanımına devamlılık ancak %40 ile %50 arasındadır (145). Tedaviye uyumun azalması hastaların yüksek doz inhale kortikosteroid kullanmasına, ilaca bağlı ciddi yan etkilerin ortaya çıkmasına ve tedavi maliyetinin artmasına neden olur. İn hale kortikosteroid dozunun arttırılması ile klinik etkinlik açısından az bir fayda sağlanırken, ilaca bağlı yan etkiler çok artar (166).

Çocuklarda tedavi uyumu ile astım kontrolü arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlardan en çarpıcı olanı Lasmar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadır. Bu araştırmada yaşları 3-12 arasında değişen astım tanılı 122 çocuğa beklametazon tedavisi verilmiş ve hastalar bir sene boyunca astım kontrolü ve tedavi uyumu açısından izlenmiştir. Çalışmanın sonunda hastaların sadece %40.3'ünde astım kontrol altına alınabilmiştir. Astım kontrolü sağlanan çocuklarda tedaviye uyum %85.5 iken uyum gösteremeyenlerde kontrol %33.8 düzeyinde kalmıştır (167).

İlaç uyumunda hastanın çok sayıda ilaç kullanması ve sık ilaç dozlarının da olumsuz bir etkisi bulunmaktadır (168, 169).Tedaviye uyum ile kullanılan ilaç sayısı ve doz aralıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar incelendiğinde, günde tek doz ilaç kullanımının iki veya dört kez kullanıma göre tedaviye uyumu arttırdığı gösterilmiştir (170). Mann ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada, günde iki ve dört kez inhale flunizolid kullanımının tedaviye uyum üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın başında hastaların hepsi günde dört kez ilaç kullanırken, hastaların yarısı günde iki kez ilaç kullanmaya başlarken diğer yarısı da günde dört kez ilaç kullanmaya devam etmişlerdir. Takip süresinin sonunda günde dört kez tedavi alan grupta tedaviye uyum, günde iki kez tedavi alan gruba göre çok daha düşük bulunmuştur (171).

Gerek budezonidin saatler boyu etkisi sürdürebilmesi gerekse günlük dozda azalmanın tedavi uyumunu artırması nedeni ile çocuklarda farklı doz aralıklarının astım kontrolü üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Bu konuda Jones ve arkadaşlarının yaptıkları çift kör randomize çalışmada, yaşları 12 ile 70 arasında değişen 340 astımlı hasta, 12 hafta süre ile sabahları tek doz 400 µg, akşamları tek doz 400 µg, sabah ve akşam 200 µg kuru toz inhaler ile budezonid alan gruplara ayrılmıştır. Plasebo grubuna göre tedavi verilen gruplarda tepe ekspiratuar akım hızı (PEFR) dakikada 20 ile 30 L artmıştır. Tedavi verilen gruplar arasında semptomlardaki düzelme ve yan etkiler açısından belirgin bir fark saptanmamıştır. Ayrıca, budezonid tedavisinin sabah veya akşam uygulanması arasında etkinlik açısından da bir fark görülmemiştir (172).

Möller ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çift kör randomize çalışmada, yaşları 5 ile 15 arasında değişen ve astımı kontrol altında olan 206 çocuk iki gruba ayrılmış,12 hafta süresince bir gruba günde bir kez, diğer gruba da günde iki kez 200 veya 400 µg (daha önce kullandıkları dozda) tedavi verilmiştir. Tedavinin etkinliği sabah ölçülen PEF değerleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda gruplar arasında semptom skorları ve PEF

değişkenlikleri açısından fark saptanmamıştır. Bu çalışma ile astım kontrolü sağlanmış çocuklarda 400µg'a kadar günde tek doz budezonid kullanılmasının günde iki kez kullanılması kadar etkili olduğu gösterilmiştir (173).

Diğer bir çalışmada Campbell ve arkadaşları, astım tanısı ile takipli, günde 200 µg inhale kortikosteroid alan ve en düşük PEF değeri %90 olan 167 çocuğu iki gruba ayırarak değerlendirmiştir. Bir gruba günde tek doz 400 µg, diğer gruba da da günde iki kez 200 µg budezonid kuru toz inhaler şeklinde 8 hafta süre ile verilmiştir. Her iki grup 4. ve 8. haftalarda bronkodilatör ihtiyacı, sabah ve akşam PEF değerleri açısından değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda yapılan değerlendirmede günde tek doz budezonid kullanan grupta akşam PEF değerleri günde iki doz budezonid kullanan gruba göre belirgin oranda yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Sonuçta, astım kontrolünün sağlanmasında günde tek doz budezonid Turbohaler 400µg kullanımı, günde iki kez 200 µg kullanım kadar etkili bulunmuştur (174).

Bir başka çalışmada, Jonasson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, Turbohaler ile günde bir veya iki kez düşük doz inhale kortikosteroid kullanımının akciğer fonksiyonları ve bronş aşırı duyarlılığı üzerine etkilerinin araştırılması amacı ile yaş ortalaması 9 olan 163 hafif astımlı çocuk üç gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. On iki hafta süresince birinci gruptaki çocuklar günde bir kez 100, ikinci gruptakiler 200, üçüncü gruptakiler ise günde iki kez 100 µg budezonid almıştır. Tedavi sonrasında her üç gruptaki hastalar egzersiz provokasyonu ile değerlendirilmiş, her üç grupta da solunum fonksiyon parametrelerindeki düşme plasebo grubundan daha az bulunmuştur. Sonuçta, günde bir veya iki kez düşük doz inhale budezonid verilen çocuklarda solunum fonksiyonlarının eşit olduğu görülmüş ve egzersiz ile indüklenen bronkokonstriksiyona karşı da aynı düzeyde korunma sağlanmıştır (175).

Bu konudaki en geniş merkezli çalışmalardan biri olan 17 merkezin katıldığı bir çalışmada daha önce inhale kortikosteroid kullanan çocuklarda günde tek doz budezonid Turbohaler kullanımının akciğer fonksiyonları üzerine etkisi araştırılmıştır. Çift kör ve randomize planlanan çalışmaya yaşları 6 ile 17 arasında değişen ve son 6 aydır astım tanısı ile takip edilen 274 çocuk alınmıştır. Hastalar 12 ay süresince günde tek doz 200 veya 400 µg budezonid kullanmışlardır. Çalışmayı plasebo alanların %24'ü, 200µg alanların %11'i ve 400 µg alanların ise %10 bırakmıştır. Sonuçta, budezonid tedavisi alanların FEV1 değerleri plasebo grubuna göre daha iyi bulunmuştur. Diğer taraftan, PEF, FVC, FEF%25-%75

değerleri ile gece ve gündüz semptomları belirgin düzelirken, kısa etkili beta agonist kullanımı her iki grupta benzer şekilde azalmıştır. Bu çalışmanın sonucunda günde tek doz budesonid Turbohaler kullanımı persistan astımı olan çocuklarda etkili ve güvenli bulunmuştur (175).

Budesonidin kuru toz inhalasyon şeklinde verilmesi ile ilgili çok sayıdaki çalışmaya rağmen, ilacın ölçülü doz inhaler ile verilmesi ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmalardan biri Mallol ve arkadaşlarının yaşları 7 ile 16 arasında değişen hafif-orta persistan astımlı 50 çocukta yaptıkları tek kör randomize çalışmadır. Tek doz verilen budesonidin astım kontrolü üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada hastalara ölçülü doz inhaler ile günde bir kez 800 µg ve günde iki doz 400 µg budesonid 16 hafta süresince verilmiştir. Çalışmanın sonunda, düzenli ilaç verilen her iki grupta belirgin klinik düzelmeler görülmüştür. Astım semptomları devam eden kısıtlı sayıdaki hasta tekrar değerlendirildiğinde, günde tek doz tedavi alan grupta semptomların diğer gruba göre çok daha az görüldüğü saptanmıştır. Benzer şekilde sabah kortizol değerleri, spirometrik parametreler, PEF değerleri ve ortalama metakolin PC20 değerleri açısından iki grup arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. Sonuçta, günde tek doz ölçülü doz inhaler ile 800 µg inhale budesonid kullanımı ile havayolu aşırı duyarlılığında ve astım semptom kontrolünde daha etkili yanıt alındığı belirtilmiştir (177).

Çocuklarda bahsedilen çalışmaları destekleyen bir çalışmada da budesonid nebul yol ile verilmiştir. Baker ve arkadaşlarının yürüttükleri çalışmada yaşları 6 ay ile 8 yaş arasında değişen orta persistan astımlı 480 çocuğa 12 hafta süresince günde bir doz 0.25 mg, günde iki doz 0.25 mg, günde iki kez 0.50 mg ve günde bir kez 1.0 mg nebul budesonid uygulanmıştır. Tüm gruplarda plasebo grubuna göre, gece ve gündüz semptom skorları ve solunum fonksiyon testlerinde düzelmeler olduğu görülmüştür (178). McCarthy ve arkadaşlarının yaptıkları ve 29 astımlı hastayı içeren küçük bir çalışmada da günde iki kez budesonid kullanımından günde tek doz budesonid kullanımına geçildiğinde dördüncü haftanın sonunda hastaların semptom skorlarında ve tepe akım hızlarında herhangi bir düşme saptanmamıştır (179).

Bugüne kadar tek doz budesonid tedavisinin astım kontrolü üzerine olan etkisini araştıran iki meta-analiz yayınlanmıştır. Bunlardan 4466 erişkin ile 1532 çocuğun katıldığı 23 kontrollü çalışmayı inceleyen meta-analizde, sabah veya akşam olmak üzere günde tek doz budesonid uygulaması, günde iki kez uygulama ile karşılaştırılmıştır. Günde tek doz ilaç kullanımı hafif astımı olan çocuklarda başlangıç tedavisi olarak, orta astımı olanlarda da astım kontrolü

sağlandıktan sonra idame tedavisi olarak oldukça etkili bulunmuş ve hastalar tarafından da iyi tolere edilmiştir. Günde tek doz ilaç uygulamasının tedaviyi kolaylaştırdığı ve hastanın tedaviye uyumunu arttırdığı belirtilmiştir (180).

Benzer bir şekilde, astım tanısı alan çocuklarda ve erişkinlerde günde tek doz budesonid kullanımının günde iki doz kullanıma ile karşılaştırıldığı ve toplamda 1922 çocuk ve erişkini içeren 10 çalışmanın incelendiği ikinci meta-analizde tedavinin günde tek doz veya iki doz kullanılması arasında klinik sonuçlar açısından bir fark bulunmamıştır. Sonuçta, hafif ile orta persistan astımda günde 800 µg budesonid dozuna kadar günde tek doz ilaç kullanımının uygun olduğu belirtilmiştir. Ek olarak, günde tek doz ilaç kullanımının, hasta uyumu ve hasta memnuniyeti açısından avantaj sağladığı ve astım kontrolünde büyük önemi olduğu vurgulanmıştır (181).

Bu çalışmaların aksine günde iki kez inhaler tedavi kullanımının tek doz kullanımına göre daha etkili olduğunu belirten az sayıda da olsa yayın bulunmaktadır. Bunlardan ilki, Weiner ve arkadaşlarının yaptığı 40 erişkin astımlı hastayı içeren bir çalışmadır. Orta astımı olan hastaların bir grubuna 12 ay süresince günde bir doz 800 µg, diğer grubuna günde iki doz 400 µg budesonid verilmiştir. Tek doz budesonid alan grup diğer grupla karşılaştırıldığında kısa etkili agonist kullanım ihtiyacı, PEF değişkenliği ve astım semptom skorları açısından belirgin bir fark saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda her iki tedavi yönteminin de klinik kontrolü sağlamada yararlı olduğu gösterilse de, günde iki kez 400 µg budesonid kullanımının orta ağırlıktaki astım semptomlarının kontrolünde çok daha etkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmanın kısıtlayıcı yönü, ilaçlarının aracı alet yardımı ile ölçülü doz inhaler şeklinde verilmesidir (182).

Benzer şekilde, Malo ve arkadaşları 53 erişkin hastaya 6 ay süre ile günde iki veya dört kez 800, 1200 ve 1600 µg dozunda beklametazon dipropiyonat vermişler ve gruplar arasındaki astım semptomlarını karşılaştırmışlardır. Günde iki kez tedavi alan grupta günde dört kez tedavi alan gruba göre nokturnal astım semptomları ile astım alevlenmeleri iki kat, öksürük ise üç kat daha fazla görülmüştür. Her iki grup arasında spirometrik değerler, kortizol salınımı ve tepe ekspiratuar akım hızı arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. Sonuçta, yüksek dozda inhale kortikosteroid ihtiyacı olan orta-ağır astım hastalarında günde dört doz ilaç kullanmak daha etkili bulunmuştur (183).

Daha önce de bahsedildiği üzere günde tek doz budesonid kullanımının astım semptomları ve histopatolojisi üzerine olumlu etkilerinin gösterildiği birçok çalışmaya rağmen, literatürde

günaşırı verilen yüksek dozda budezonid tedavisinin astım histopatolojisi üzerine etkilerini gösteren bir veri bulunmamaktadır. Biz de bu amaçla, kronik astım modeli oluşturulan farelerde toplam doz aynı kalacak şekilde günde bir kez, günde iki kez ve günaşırı nebul budezonid tedavisinin akciğer histopatolojisi üzerine etkilerini inceledik. Çalışmamızda farelerin 6-8 haftalık dönemleri insanlardaki çocukluk yaş dönemine uymaktadır. Allerjen ile duyarlaştırılan farelerde özellikle de plasebo grubunda, kontrol grubundan farklı olarak kronik astım modeli oluşturulmuştur. Farelere, insanlarda 6 aylık tedavi dönemine uyan 2 haftalık süre boyunca günde bir, günde iki ve gün aşırı nebul budezonid verilmesi sonrasında, tedavi verilen tüm gruplarda plasebo grubuna göre bazal membran kalınlığı, epitel yüksekliği, subepitel düz kas kalınlığı, eozinofil ve mast hücre sayısı belirgin olarak azalmıştır. Çalışmamızda günde iki doz budezonid yerine günde tek doz budezonid verilmesi durumunda subepitel düz kas kalınlığı haricindeki tüm akciğer parametrelerinde azalma saptanmış, en büyük farkın da astımın prognozunu ve remodelingin ağırlığını belirleyen bazal membran kalınlaşması üzerine olduğu görülmüştür. Çalışmamız bu bulgu ile literatürdeki tek doz budezonid kullanımının astım kontrolü üzerine etkili olduğunu gösteren çalışmaları destekler niteliktedir.

Çalışmamızda daha önceki çalışmalardan farklı olarak günaşırı yüksek doz nebul budezonid verilen grupta bazal membran kalınlığı hariç diğer akciğer parametreleri günde bir doz ve iki doz verilen gruplara göre en düşük oranda bulunmuştur. Bazal membran kalınlığındaki azalma günde bir doz verilen grupta en iyi bulunurken günaşırı budezonid verilen grupta diğer gruplara göre yine de düşüktür. Bu sonuç, budezonidin yüksek dozlarda verilmesi durumunda hücre içinde daha fazla esterleştirilmesi ve daha uzun sürede hidrolize edilmesi ile açıklanabilir. Yani yüksek dozda aralıklı budezonid kullanımının diğer inhale kortikosteroidlerden farklı olarak etkin olabileceğini, bunun da astımlı hastalarda ilaç kullanımına uyumu arttırabileceğini düşünmekteyiz. Fakat, literatürde budezonidin günaşırı olarak kullanıldığı ve akciğer dokusu üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, budezonidin hücre içindeki mekanizmaları, aralıklı yüksek doz uygulamasının astım kontrolü, solunum fonksiyonları, enflamatuar belirteçler ve hasta uyumu üzerine etkilerini araştırılan prospektif ve kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Diğer taraftan, yüksek doz inhale kortikosteroidler sistemik ve lokal birçok yan etkiye de sebep olabilir. Budezonid tedavisinin günde tek doz kullanılması halinde neden olabileceği yan etkileri araştırılan en büyük çalışma dünya çapında yürütülen Inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy in Early Asthma (START) çalışmasıdır. Bu çalışmada erken dönemde

budezonid tedavisi başlanan hafif persistan astımlı hastalarda, uzun dönemde ilaç yan etkilerinin ve ilacın güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya daha önce düzenli inhale kortikosteroid tedavisi almayan ve yaşları 5 ile 66 yaş arasında değişen 7.221 hasta katılmıştır. Bu hastalardan 11 yaş altındakilere günde tek doz 200 µg, 11 yaş üstündekilere de 400 µg budezonid başlanmıştır. Çalışma sonunda en sık belirtilen yan etkiler solunum yolu enfeksiyonları, rinit, farenjit, bronşit, viral enfeksiyonlar ve sinüzittir. Astım ile ilgili ciddi bir yan etki belirtilmemiştir. Oral kandidiazis dışındaki tüm yan etkiler budezonid grubunda plasebo grubu ile eşit oranda bulunmuştur. Üç yıllık tedavi sonrasında budezonidin günde tek doz kullanılmasının oldukça etkili ve iyi tolere edilebilir olduğu belirtilmiştir (184).

Kortikosteroidlerin neden olduğu en önemli yan etkilerden biri osteopeni ve osteoporozdur. Sistemik glukokortikoidlerin kemik yapımını azalttığı, osteoblast ve osteoklast aktivasyonuna sebep olarak kemik yıkımını arttırdığı bilinmektedir. Bağırsaklardan kalsiyum emiliminin engellenmesi ve idrarda kalsiyum atılımının artması da vücut kalsiyum deposunun azalmasına neden olur (185, 186). Ancak, inhale kortikosteroidlerin hangi dozlarda ve sürede kemik üzerine etkilerinin olabileceği bilinmemektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda sonuçlar farklılıklar içermekte ve henüz net bir fikir birliğine ulaşılamamaktadır. Erişkin çalışmalarında birinde Marystone ve arkadaşları oral ve inhale kortikosteroid kullanan ve yaşları 56-91 arasında değişen 1673 kişiyi değerlendirmiştir. Sonuçta, oral kortikosteroid kullanan kadınlarda kemik mineral dansitesi kullanmayanlara göre düşük bulunmuştur. İnhal kortikosteroid kullanan kadınlarda ise oral kortikosteroid kullananlara göre daha az olmakla birlikte distal radiusta, lomber bölgede ve kalça kemiklerinde kemik dansitesinde azalma saptanmıştır. Erkeklerde ise gruplar arasında fark görülmemiştir. Bu çalışmada inhale kortikosteroidin tipi ve hastalara verilen dozlar belirtilmemiştir (187).

Çocuklarda inhale kortikosteroidlerin kemik mineral yoğunluğu (BMD) üzerine etkilerini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda yaş aralıklarının, takip sürelerinin ve kullanılan ilaçların ve dozlarının farklı olması sonuçların da birbiri ile uyumsuz olmasına neden olmaktadır. İnhal kortikosteroidlerin kemik üzerine yan etkilerinin değerlendirildiği çalışmalardan birinde, prepubertal dönemde astım tanısı alan 48 çocuğa ortalama 0.67 +/- 0.48 mg/m²/gün dozunda inhale beklametazon dipropiyonat veya budezonid verilmiştir. Çalışmanın başında ve 12 ay süren tedavinin sonunda toplam kemik mineral yoğunluklarına bakıldığında, inhale kortikosteroid tedavisi alan çocuklarda kemik mineralizasyonun sağlıklı çocuklara göre daha az olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile yüksek doz inhale kortikosteroid tedavisinin kemik gelişimi üzerindeki olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir (188).

Benzer bir çalışma da oldukça az sayıda hastada yapılmış, 15 astımlı çocuğa 60 ay boyunca 200-450 µg/gün dozunda inhale kortikosteroid tedavisi verilmiş ve hastaların genel ve bölgesel kemik yoğunluğu ile kemik yaşları sağlıklı çocukların değerleri ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonunda iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışma ile düşük doz inhale kortikosteroid tedavisinin güvenli bir şekilde kullanılabilceği belirtilmiştir (189).

Gregson ve arkadaşlarının çalışmasında da orta doz inhale kortikosteroid tedavisinin kemik mineralizasyonu üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Daha önce kortikosteroid almayan ve 5-10 yaş arasında astım tanısı ile 82 hafta süresince 200 µg/gün dozunda flutikazon propiyonat ile 400 µg/gün dozunda beklametazon dipropiyonat tedavisi başlanan 23 çocuk çalışmaya alınmıştır. Tedavinin 20 ayında iki grup arasında lomber bölge ve toplam kemik mineral yoğunlukları açısından belirgin bir fark bulunamamıştır (190). Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde, yüksek doz inhale kortikosteroid ile kemik mineral yoğunluğunda bir azalma görülmekle birlikte, orta ve düşük doz inhale kortikosteroidlerde farklı inhale kortikosteroid kullanılmasına rağmen yan etki açısından fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda kümülatif doz aynı olacak şekilde günde bir, günde iki ve gūnaşırı nebul kortikosteroid verilen farelerde görülebilecek yan etkiler açısından farelerin proksimal tibia örnekleri incelenmiş, budesonid verilen tüm gruplarda trabeküler kemik dokusunun ve osteoid matriksin plasebo ve kontrol grubuna göre belirgin oranda azaldığı gösterilmiştir. Ancak, budesonidin günde bir, iki veya gūnaşırı uygulanması durumunda gruplar arasında yan etki açısından belirgin bir fark saptanmamıştır. Literatürde farklı inhale kortikosteroid doz aralıklarının kemikteki mineralizasyon kaybı üzerine etkilerini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konu ile ilgili çalışmalar değerlendirildiğinde günde tek doz ile iki doz budesonid verilmesindeki yan etkiler açısından farkını değerlendiren en önemli çalışma daha önce de bahsedilmiş olan START çalışmasıdır (184). Bu çalışmada da inhale kortikosteroidin farklı doz aralıkları ile verilmesi yan etki sıklığını değiştirmemiştir. Çalışmamız elde edilen sonuç itibari ile bu çalışmayı destekler niteliktedir.

Akciğerdeki histopatolojik değerlendirmelere ek olarak astım patogenezinde rol oynayan sitokin düzeylerinin ve enflamatuar belirteçlerin değerlendirilememesi çalışmamızı kısıtlamaktadır.

Özetlenecek olursa, gūnaşırı yüksek doz budesonid verilmesinin astım histopatolojisi üzerine etkilerinin diğer gruplara göre daha fazla olması ve yan etkilerinin diğer gruplar ile eşit düzeyde kalması nedeni ile, hastaların tedaviye uyumunu sağlamak amacı göz önüne

alındığında, günaşırı budezonid tedavisinin astım kontrolünde yararlı olabileceği kanısındaız. Bu tedavi şeklinin klinik uygulamadaki etkinliğinin araştırılması amacı ile iyi dizayn edilmiş, prospektif ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR:

1. Plasebo grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde bazal membran (p: 0,000), düz kas (p: 0,000) ve epitel kalınlıklarının (p: 0,001), mast (p: 0,001) ve goblet hücre (p: 0,001) sayılarının daha fazla olduğu gösterildi. Bu sonuçlar, kronik astım modelinin başarı ile oluştuğunu göstermektedir.
2. Kronik astım modeli oluşturulan ve nebul salin verilen plasebo grubu (Grup 2) ile günde iki doz 250 microgram nebul budesonid verilen grubun (Grup 3) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında grup 3'te grup 2'ye göre bazal membran kalınlığı (p= 0.000), subepitel düz kas kalınlığı (p=0.001), epitel yüksekliği (p=0.000) ve mast hücre sayısı (p= 0.043) istatistiksel anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Goblet hücre sayısı grup 3'te azalmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).
3. Kronik astım modeli oluşturulan ve nebul salin verilen plasebo grubu (Grup 2) ile günde bir doz 500 mikrogram nebul budesonid verilen grubun (Grup 4) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında grup 4'te grup 2'ye göre bazal membran kalınlığı (p= 0.000), subepitel düz kas kalınlığı (p=0.000), epitel yüksekliği (p=0.024) istatistiksel anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Goblet hücre sayısı ve mast hücre sayısında bir miktar düzleme gözlenmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).
4. Kronik astım modeli oluşturulan ve nebul salin verilen plasebo grubu (Grup 2) ile günde bir doz 1000 microgram nebul budesonid verilen grubun (Grup 5) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında grup 5'te grup 2'ye göre tüm parametreler istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
5. Günde iki doz 250 mikrogram nebul budesonid verilen grup (Grup 3) ile günde bir doz 500 mikrogram nebul budesonid verilen grubun (Grup 4) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında, grup 4'te grup 3'e göre bazal membran kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (p= 0.003). Gruplar arasında diğer histolojik parametrelerden epitel yüksekliği, goblet ve mast hücre sayısı grup 4'te daha az bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p> 0.005).
6. Günde iki doz 250 mikrogram nebul budesonid verilen grup (Grup 3) ile günde bir doz 1000 mikrogram nebul budesonid verilen grubun (Grup 5) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında, grup 5'te grup 3'e göre subepitel düz kas kalınlığı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur (p= 0.008). Diğer akciğer

parametreleri grup 5'te daha düşük bulunmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.005$).

7. Günde bir doz 500 mikrogram nebul budesonid verilen grup (Grup 4) ile günde bir doz 1000 mikrogram nebul budesonid verilen grubun (Grup 5) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında, grup 5'te grup 4'e göre subepitelial düz kas kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır ($p = 0.008$). Bazal membran kalınlığı, epitel yüksekliği, goblet hücre sayısı ve mast hücre sayısı grup daha az bulunmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir ($p > 0.005$).
8. Kronik astım modeli oluşturulan ve nebul salin verilen plasebo grubu (Grup 2) ile günde iki doz 250 microgram nebul budesonid verilen grubun (Grup 3) ve günde bir doz 500 mikrogram nebul budesonid verilen grubun (Grup 4) kemik dokularının histolojik parametreleri karşılaştırıldığında grup 3 ve grup 4'ün plasebo grubuna göre trabekül sayısı, trabekül kalınlığı, korteks kalınlığı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Osteoid kalınlığı plasebo grubuna göre grup 3 ve 4'te azalmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).
9. Günde iki doz 250 mikrogram nebul budesonid verilen grup (Grup 3) ile günde bir doz 500 mikrogram nebul budesonid verilen grup (Grup 4) ile günde bir doz 1000 mikrogram nebul budesonid verilen grubun (Grup 5) kemik dokularının histolojik parametreleri karşılaştırıldığında, grup 3 ile grup 4 ve 5 arasında trabekül sayısı, trabekül kalınlığı, korteks kalınlığı ve osteoid kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).
10. Günde bir doz 500 mikrogram nebul budesonid verilen grup (Grup 4) ile günde bir doz 1000 mikrogram nebul budesonid verilen grubun (Grup 5) kemik dokusu histolojik parametreleri karşılaştırıldığında, her iki grup arasında trabekül sayısı, trabekül kalınlığı, korteks kalınlığı ve osteoid kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

7.KAYNAKLAR:

- 1.Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA): 2009 (update). Available from:<http://www.ginasthma.org>
- 2.Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004 May;59(5):469-78.
- 3.Guilbert T, Krawiec M. Natural history of asthma. *Pediatr Clin N Am* 2003; 50(3):523-538.
- 4.Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368(9537):733-43.
- 5.Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130:4-12.
- 6.Beasley R, Ellwood P. International patterns of the prevalence of pediatric asthma, The ISAAC program *Pediatr Clin N Am* 2003;50(3): 539-553.
- 7.Shaw RA, Crane J, O'Donnell TV. Prevalence of asthma in children. *BMJ*. 1990;300(6740):1652-3.
- 8.Saraclar Y, Kuyucu S, Tuncer A, Sekerel B, Sackesen C, Kocabas C. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood Study (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:477-484.
- 9.Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Sekerel BE, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:531-538.
- 10.Türktaş I, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2001;43(1):1-11.
- 11.Karaman O, Türkmen M, Uzuner N. Allergic disease prevalence in Izmir. *Allergy* 1997; 52: 689-90.
- 12.Karaman O, Turgut CS, Uzuner N, Olmez D, et al. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9- to 11-year-old children in the city of Izmir. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:319-24

13. Ones U, Akcay A, Tamay Z, Guler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006;61:1448-53.
14. Eagan TM, Brøgger JC, Eide GE, Bakke PS. The incidence of adult asthma: a review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(6):603-12.
15. World Health Organization (WHO). Bronchial asthma. WHO Fact Sheet Nu 206. <http://www.who.int/inf-fs/en/fact206.html>. Revised January 2000.
16. Beyhun NE, Soyer OU, Kuyucu S, Sapan N, Altıntaş DU, Yüksel H, Anlar FY, Orhan F, Cevit O, Cokuğras H, Boz AB, Yazicioğlu M, Tanaç R, Sekerel BE. A multi-center survey of childhood asthma in Turkey-I: the cost and its determinants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(1):72-80.
17. Khoury MJ, James LM. Population and familial relative risks of disease associated with environmental factors in the presence of gene-environment interaction. *Am J Epidemiol.* 1993;137(11):1241-50.
18. Postma DS, Meyers DA, Jongepier H, Howard TD, Koppelman GH, Bleecker ER. Genomewide screen for pulmonary function in 200 families ascertained for asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(4):446-52.
19. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:895-901.
20. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004;364(9444):1505-12.
21. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:522-43.
22. Raby BA, Van Steen K, Celedón JC, Litonjua AA, Lange C, Weiss ST; CAMP Research Group. Paternal history of asthma and airway responsiveness in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(5):552-8.
23. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985;75:859-68.
24. Mandhane PJ, Greene JM, Cowan JO, Taylor DR, et al. Sex differences in factors associated with childhood- and adolescent- onset wheeze. *Am J respir Crit Care Med* 2005;172: 45-54.

25. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1344-9.
26. Flaherman V, Rutherford GW. A meta analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child*. 2006;91(4):334-9.
27. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:112-9.
28. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax*. 1999;54(3):268-72
29. Raby BA, Van Steen K, Celedón JC, Litonjua AA, Lange C, Weiss ST; CAMP Research Group. Paternal history of asthma and airway responsiveness in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):552-8
30. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med*. 1991;325(15):1067-71
31. Nelson HS. The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(6 Pt 2): 628-32.
32. Illi S, von ME, Lau S, Nickel R, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925–931.
33. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403–6.
34. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U; Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368(9537):763-70.
35. Cullinan P, MacNeill SJ, Harris JM, Moffat S, White C, Mills P, Newman Taylor AJ. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax*. 2004;59(10):855-61.
36. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet*. 2000 Oct 21;356(9239):1392-7.

37. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun* 2006;7:95–100.
38. Britton J, Pavord I, Richards K, Wisniewski A, Knox A, Lewis S, Tattersfield A, Weiss S. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample. *Lancet* 1994;344(8919):357-62.
39. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):137-41.
40. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(5):386-92.
41. Proud D, Chow CW. Role of viral infections in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35(5):513-8.
42. Busse WW, Lemanske RF Jr, Dick EC. The relationship of viral respiratory infections and asthma. *Chest*. 1992;101(6 Suppl):385S-388S.
43. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, Hartert TV. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(11):1123-9.
44. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, Printz MC, Lee WM, Shult PA, Reisdorf E, Carlson-Dakes KT, Salazar LP, DaSilva DF, Tisler CJ, Gern JE, Lemanske RF Jr. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):667-72.
45. Pereira MU, Sly PD, Pitrez PM, Jones MH, Escouto D, Dias AC, Weiland SK, Stein RT. Nonatopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children. *Eur Respir J* 2007;29(6):1154-60.
46. Ownby DR, Johnson CC. Factors underlying the increasing incidence and prevalence of allergic diseases. In, Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 7th edition. China, Mosby Elsevier Publishers, 2009;769-79.
47. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133–8.

48. Collins MH, Moessinger AC, Kleinerman J, Bassi J, Rosso P, Collins AM, James LS, Blanc WA. Fetal lung hypoplasia associated with maternal smoking: a morphometric analysis. *Pediatr Res*. 1985;19(4):408-12.
49. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouëf PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet*. 1999;348(9034):1060-4.
50. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:403-10.
51. Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, Neveux LM, et al. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med* 1993;328:1665-9.
52. Gauderman WJ, Avol E, Lurmann F, Kuenzli N, et al. Childhood asthma and exposure to traffic and nitrogen dioxide. *Epidemiology* 2005;16:737-743
53. Holguin F. Traffic, outdoor air pollution, and asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008;28:577-88.
54. Jones AP. Asthma and the home environment. *J Asthma* 2000;37:103-24.
55. Zock JP, Vizcaya D, Le Moual N. Update on asthma and cleaners. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:114-20.
56. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Poulton R. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002;360(9337):901-7.
57. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1238-48.
58. Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, Pigozzi R, Boner AL. Transforming growth factor-beta is elevated in unpasteurized cow's milk. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(1):42-4.
59. Thygarajan A, Burks AW. American Academy of Pediatrics recommendations on the effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(6):698-702.

- 60.Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3:CD000133.
- 61.Arvaniti F, Priftis KN, Papadimitriou A, Papadopoulos M, Roma E, Kapsokefalou M, Anthracopoulos MB, Panagiotakos DB. Adherence to the Mediterranean type of diet is associated with lower prevalence of asthma symptoms, among 10-12 years old children: the PANACEA study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(3):283-9.
- 62.Hollams EM, Hart PH, Holt BJ, Serralha M, Parsons F, de Klerk NH, Zhang G, Sly PD, Holt PG. Vitamin d and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. *Eur Respir J*. 2011 May 12.
- 63.Carroll KN, Gebretsadik T, Larkin EK, Dupont WD, Liu Z, Van Driest S, Hartert TV. Relationship of maternal vitamin D level with maternal and infant respiratory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr 13.
- 64.Dave ND, Xiang L, Rehm KE, Marshall GD Jr. Stress and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(1):55-68.
- 65.Parsons JP, Mastrorade JG. Exercise induced bronchoconstriction in athletes. *Chest* 2005;128:3966–74.
- 66.Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107-19.
- 67.Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* 2004;22:789- 815.
- 68.Tang ML, Wilson JW, Stewart AG, Royce SG. Airway remodelling in asthma: current understanding and implications for future therapies. *Pharmacol Ther*. 2006;112(2):474-88.
- 69.Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000;15:961-8.
- 70.An SS, Kim J, Ahn K, Trepas X, Drake K J, Kumar S, Ling G, Purington C, Rangasamy T, Kensler T W, et al. Cell stiffness, contractile stress and the role of extracellular matrix. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;382:697–703.
- 71.Nockher WA, Renz H. The role of neurotrophins in the pathogenesis of asthma and related diseases: allergy and asthma as prototypic neuro-immune diseases? *Clin Exp Allergy* 2002;32:1266-8.

- 72.Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:789-815.
- 73.Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol* 2004;25:477-82.
- 74.Koya T, Kodama T, Takeda K, Miyahara N, Yang ES, Taube C, Joetham A, Park JW, Dakhama A, Gelfand EW. Importance of myeloid dendritic cells in persistent airway disease after repeated allergen exposure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(1):42-55.
- 75.Peters-Golden M. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31:3-7.
- 76.Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:58-65.
- 77.Yasui K, Kobayashi N, Yamazaki T, Koike K, Fukushima K, Taniuchi S, Kobayashi Y. Neutrophilic inflammation in childhood bronchial asthma. *Thorax*. 2005;60(8):704-5.
- 78.Kamada AK, Szeffler SJ, Martin RJ, Boushey HA, Chinchilli VM, Drazen JM, Fish JE, Israel E, Lazarus SC, Lemanske RF. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. The Asthma Clinical Research Network. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(6 Pt 1):1739-48.
- 79.Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*. 2006;354(6):610-21.
- 80.Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998;50:515-96.
- 81.Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998;339(17):1194-200.
- 82.Barnes PJ. Cytokine modulators as novel therapies for asthma. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002;42:81-98.
- 83.Gern JE, Lemanske RF Jr, Busse WW. Early life origins of asthma. *J Clin Invest*. 1999 ;104(7):837-43.
- 84.Swindle EJ, Collins JE, Davies DE. Breakdown in epithelial barrier function in patients with asthma: identification of novel therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):23-34.
- 85.Holgate ST, Arshad HS, Roberts GC, Howarth PH, Thurner P, Davies DE. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clin Sci (Lond)* 2009;118(7):439-50.

- 86.Folli C, Descalzi D, Scordamaglia F, Riccio AM, Gamalero C, Canonica GW New insights into airway remodelling in asthma and its possible modulation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(5):367-75.
- 87.Bai TR. Evidence for airway remodeling in chronic asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(1):82-6.
- 88.Simcock DE, Kanabar V, Clarke GW, Mahn K, Karner C, O'Connor BJ, Lee TH, Hirst SJ. Induction of angiogenesis by airway smooth muscle from patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(5):460-8.
- 89.Demayo F, Minoo P, Plopper CG, Schuger L, Shannon J, Torday JS. Mesenchymal-epithelial interactions in lung development and repair: are modeling and remodeling the same process? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;283(3):L510-7.
- 90.Holgate ST. Has the time come to rethink the pathogenesis of asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(1):48-53.
- 91.An SS, Kim J, Ahn K, Trepap X, Drake K J. Kumar S. Ling G. Purington C. Rangasamy T, Kensler TW, et al. Cell stiffness, contractile stress and the role of extracellular matrix. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009;382:697–703.
- 92.Tschumperlin DJ, Drazen JM. Chronic effects of mechanical force on airways. *Annu Rev Physiol.* 2006;68:563-83.
- 93.Ayres JG, Jyothish D, Ninan T. Brittle asthma. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5(1):40-4.
- 94.James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:1-6.
- 95.Castile R. Novel techniques for assessing infant and pediatric lung function and structure. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(11 Suppl):S246-53.
- 96.Guilbert T, Moss MH, Lemanske Jr RF. Approach to infants and children with asthma. In: Adkinson NFJR, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER.,eds. *Middleton's Allergy. Principles and Practise.* 7th ed. Philadelphia. Elsevier. 2009.pp 1319-43.
- 97.Nair SJ, Daigle KL, DeCuir P, Lapin CD, et al. The influence of pulmonary function testing on the management of asthma in children. *J Pediatr* 2005;147:797–801.
- 97.Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *European Pediatric Asthma Group Allergy* 2008; 63:5-34.
- 98.Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing- 1999. This official statement of the American Thoracic Society

was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.

99.Ferdousi HA, Zetterström O, Dreborg S. Bronchial hyper-responsiveness predicts the development of mild clinical asthma within 2 yr in school children with hay-fever. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(6):478-86.

100.Dolen WK. Skin testing techniques. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001;21:273-9.

101.Dreborg S. Food allergy in pollen-sensitive patients. *Ann Allergy.* 1988 Dec;61(6 Pt 2):41-6.

102.Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy.* 1997;52(10):1031-5.

103.Boner AL, Martinati LC. Diagnosis of asthma in children and adolescents. *Eur Respir Rev* 1997;7:3-7.

104.Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;75(6 Pt 2):543-625.

105.Carr WW. Improvements in skin-testing technique. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:100-3.

106.Gold MS, Kemp AS. Atopic disease in childhood. *Med J Aust.* 2005;182(6):298-304.

107.Brightling CE. Clinical applications of induced sputum. *Chest.* 2006;129(5):1344-8.

108.Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352:2163-73.

109.Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled biomarkers. *Chest.* 2006;130(5):1541-6.

110.Sethi GR. Diagnosis and monitoring of childhood asthma. *Indian J Pediatr.* 2001; 68 Suppl 4:S7-11.

111.Simpson BM, Custovic A, Simpson A, Hallam CL, Walsh D, Marolia H, Campbell J, Woodcock A. NAC Manchester Asthma and Allergy Study (NACMAAS): risk factors for asthma and allergic disorders in adults. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(3):391-9.

112.Boulet LP, Bai TR, Becker A, Bérubé D, Beveridge R, Bowie DM, Chapman KR, Côté J, Cockcroft D, Ducharme FM, Ernst P, FitzGerald JM, Kovesi T, Hodder RV, O'Byrne P,

Rowe B, Sears MR, Simons FE, Spier S. What is new since the last (1999) Canadian Asthma Consensus Guidelines? *Can Respir J*. 2001;8 Suppl A:5A-27A.

113.Nicklas RA. Paradoxical bronchospasm associated with the use of inhaled beta agonists. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(5):959-64

114.Abramson MJ, Walters J, Walters EH. Adverse effects of beta-agonists: are they clinically relevant? *Am J Respir Med*. 2003;2(4):287-97.

115.Fardon T, Haggart K, Lee DK, Lipworth BJ. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respir Med*. 2007;101(6):1218-28.

116.Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740–6.

117.Covar RA, Spahn JD, Murphy JR, Szeffler SJ; Childhood Asthma Management Program Research Group. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(3):234-41.

118.van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(3):547-54.

119.Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1500-6.

120.National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report—2007. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007.

121.Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Craig TJ, Dolovich M, Drazen JM, Fagan JK, Fahy JV, Fish JE, Ford JG, Israel E, Kiley J, Kraft M, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Mauger E, Peters SP, Sorkness CA; Asthma Clinical Research Network of the National Heart Lung, and Blood Institute. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):410-8.

- 122.Kelly HW. Pharmaceutical characteristics that influence the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(4):326-34; quiz 334-5, 404.
- 123.Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology.* 2004;112(3):352-63.
- 124.Levine SJ. Bronchial epithelial cell-cytokine interactions in airway inflammation. *J Investig Med.* 1995;43(3):241-9.
- 125.Foster JM, Sanderman R, van der Molen T, Mueller T, van Sonderen E. Personality influences the reporting of side effects of inhaled corticosteroids in asthma patients. *J Asthma.* 2008;45(8):664-9.
- 126.Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000;343(15):1064-9.
- 127.Hanania NA, Chapman KR, Sturtridge WC, Szalai JP, Kesten S. Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96(5 Pt 1):571-9.
- 128.Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. Evaluation of salmeterol or montelukast as second-line therapy for asthma not controlled with inhaled corticosteroids. *Chest.* 2001;119(4):1021-6.
- 129.Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
- 130.Cazzola M, Matera MG, Lötvall J. Ultra long-acting beta 2-agonists in development for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005;14(7):775-83.
- 131.Lönnnerholm G, Foucard T, Lindström B. Oral terbutaline in chronic childhood asthma; effects related to plasma concentrations. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1984;134:205-10.
- 132.Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994;343:1006-8.
- 133.Estienne M, Yernault JC, De Troyer A. Effects of parenteral aminophylline on lung mechanics in normal human. *Am Rev Respir Dis.* 1980;121(6):967-71.

134. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev.* 1995;75(4):725-48.
135. Armenio L, Baldini G, Bardare M, Boner A, Burgio R, Cavagni G, La Rosa M, Marcucci F, Miraglia del Giudice M, Pulejo MR, et al. Double blind, placebo controlled study of nedocromil sodium in asthma. *Arch Dis Child.* 1993;68(2):193-7.
136. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD003559.
137. Boulet LP, Chapman KR, Côté J, Kalra S, Bhagat R, Swystun VA, Laviolette M, Cleland LD, Deschesnes F, Su JQ, DeVault A, Fick RB Jr, Cockcroft DW. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(6):1835-40.
138. Spahn J, Covar R, Szeffler J. Glucocorticosteroids: Clinical Pharmacology. In, Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 7th edition. China, Mosby Elsevier Publishers, 2009;1575-90.
139. Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, Goetsch MA, Greineder DK, Platt R. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA.* 1997 Mar 19;277(11):887-91.
140. Halcken S, Lau S, Valovirta E. New visions in specific immunotherapy in children: an iPAC summary and future trends *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19 (Suppl. 19): 60–70.
141. Malling HJ, Bousquet J. Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis, allergic asthma, and prevention of allergic diseases. *Clin Allergy Immunol.* 2008;21:343-58.
142. Lemanske RF Jr, Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Drazen JM, Chinchilli VM, Craig T, Fish JE, Ford JG, Israel E, Kraft M, Martin RJ, Nachman SA, Peters SP, Spahn JD, Szeffler SJ; Asthma Clinical Research Network for the National Heart, Lung, and Blood Institute. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(20):2594-603.
143. Herz U, Lumpp U, Da Palma JC, Enssle K, et al. The relevance of murine animal models to study the development of allergic bronchial asthma. *Immunol Cell Biol* 1996;74: 209-17.
144. Temelkovski J, Hogan SP, Shepherd DP, Foster PS, et al. An improved murine model of asthma: selective airway inflammation, epithelial lesions and increased methacholine responsiveness following chronic exposure to aerosolised allergen. *Thorax* 1998;53:849-56.

- 145.Chapman KR. The impact of budesonide and other inhaled corticosteroid therapies in the management of asthma in children and adults. *Clin Ther.* 2003;25 Suppl C:C2-C14.
- 146.Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1993 Mar;147(3):697-704.
- 147.Angus RM. Inhaled corticosteroids (budesonide): the cornerstone of asthma therapy-- what are the options? *Pulm Pharmacol Ther.* 2002;15(6):479-84.
- 148.Ten Hacken NH, Postma DS, Timens W. Airway remodeling and long-term decline in lung function in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2003 Jan;9(1):9-14.
- 149.FitzGerald JM, Shahidi N. Achieving asthma control in patients with moderate disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2): 307-11.
- 150.Boushey HA. Effects of inhaled corticosteroids on the consequences of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 Oct;102(4 Pt 2):S5-16.
- 151.Georgitis JW The 1997 Asthma Management Guidelines and therapeutic issues relating to the treatment of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Chest.* 1999 Jan;115(1):210-7.
- 152.Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, Hargreave FE. Reduction of budesonide after a year of increased use: a randomized controlled trial to evaluate whether improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained. *J Allergy Clin Immunol.* 1991 Feb;87(2):483-9.
- 153.Haahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, Nikander K, Persson T, Selroos O, Sovijärvi A Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med.* 1994 Sep 15;331(11):700-5.
- 154.Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbäcker S, Tönnesson M, Davies D, Pauwels R. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1982;122:86-95.
- 155.Ryrfeldt A, Persson G, Nilsson E. Pulmonary disposition of the potent glucocorticoid budesonide, evaluated in an isolated perfused rat lung model. *Biochem Pharmacol.* 1989 Jan 1;38(1):17-22.

- 156.Umland SP, Schleimer RP, Johnston SL. Review of the molecular and cellular mechanisms of action of glucocorticoids for use in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2002;15(1):35-50.
- 157.von Scheele I, Larsson K, Palmberg L. Budesonide enhances Toll-like receptor 2 expression in activated bronchial epithelial cells. *Inhal Toxicol.* 2010 May;22(6):493-9.
- 158.Dahlberg E, Thalén A, Brattsand R, Gustafsson JA, Johansson U, Roempke K, Saartok T. Correlation between chemical structure, receptor binding, and biological activity of some novel, highly active, 16 alpha, 17 alpha-acetal-substituted glucocorticoids. *Mol Pharmacol.* 1984 Jan;25(1):70-8.
- 159.Miller-Larsson A, Mattsson H, Hjertberg E, Dahlbäck M, Tunek A, Brattsand R. Reversible fatty acid conjugation of budesonide. Novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue. *Drug Metab Dispos.* 1998 Jul;26(7):623-30.
- 160.Jendbro M, Johansson CJ, Strandberg P, Falk-Nilsson H, Edsbäcker S. Pharmacokinetics of budesonide and its major ester metabolite after inhalation and intravenous administration of budesonide in the rat. *Drug Metab Dispos.* 2001 May;29(5):769-76.
- 161.Petersen H, Kullberg A, Edsbäcker S, Greiff L. Nasal retention of budesonide and fluticasone in man: formation of airway mucosal budesonide-esters in vivo. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Feb;51(2):159-63.
- 162.Harding SM. The human pharmacology of fluticasone propionate. *Respir Med.* 1990 Nov;84 Suppl A:25-9.
- 163.Tunek A, Sjödin K, Hallström G. Reversible formation of fatty acid esters of budesonide, an antiasthma glucocorticoid, in human lung and liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 1997 Nov;25(11):1311-7.
- 164.Van den Bosch JM, Westermann CJ, Aumann J, Edsbäcker S, Tönnesson M, Selroos O. Relationship between lung tissue and blood plasma concentrations of inhaled budesonide. *Biopharm Drug Dispos.* 1993 Jul;14(5):455-9.
- 165.Brattsand R, Miller-Larsson A. The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity. *Clin Ther.* 2003;25 Suppl C:C28-41.
- 166.Boulet LP. Once-daily inhaled corticosteroids for the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2004 Jan;10(1):15-21.

- 167.Lasmar L, Camargos P, Champs NS, Fonseca MT, Fontes MJ, Ibiapina C, Alvim C, Moura JA. Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control. *Allergy*. 2009 May;64(5):784-9.
- 168.Mann M, Eliasson O, Patel K, ZuWallack RL. A comparison of the effects of bid and qid dosing on compliance with inhaled flunisolide. *Chest*. 1992 Feb;101(2):496-9
- 169.Bloom BS. Daily regimen and compliance with treatment. *BMJ*. 2001 Sep 22;323(7314):647.
- 170.Campbell LM. Once-daily inhaled corticosteroids in mild to moderate asthma: improving acceptance of treatment. *Drugs*. 1999;58 Suppl 4:25-33.
- 171.Mann M, Eliasson O, Patel K, ZuWallack RL. A comparison of the effects of bid and qid dosing on compliance with inhaled flunisolide. *Chest*. 1992 Feb;101(2):496-9.
- 172.Jones AH, Langdon CG, Lee PS, Lingham SA, Nankani JP, Follows RM, Tollemar U, Richardson PD Pulmicort Turbuhaler once daily as initial prophylactic therapy for asthma. *Respir Med*. 1994 Apr;88(4):293-9.
- 173.Möller C, Strömberg L, Oldaeus G, Arweström E, Kjellman M. Efficacy of once-daily versus twice-daily administration of budesonide by Turbuhaler(R) in children with stable asthma. *Pediatr Pulmonol*. 1999 Nov;28(5):337-43.
- 174.Campbell LM, Botalia B, Gogbashian CA, Gunn SD, Humphreys PJ, Powell JP. Once-daily budesonide: 400 micrograms once daily is as effective as 200 micrograms twice daily in controlling childhood asthma. PETITE Research Group. *Int J Clin Pract*. 1998 Jun;52(4):213-9.
- 175.Jónasson G, Carlsen KH, Blomqvist P. Clinical efficacy of low-dose inhaled budesonide once or twice daily in children with mild asthma not previously treated with steroids. *Eur Respir J*. 1998 Nov;12(5):1099-104.
- 176.Shapiro GG, Mendelson LM, Pearlman DS. Once-daily budesonide inhalation powder (Pulmicort Turbuhaler) maintains pulmonary function and symptoms of asthmatic children previously receiving inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 Jun;86(6):633-40.
- 177.Mallol J, Aguirre V. Once versus twice daily budesonide metered-dose inhaler in children with mild to moderate asthma: effect on symptoms and bronchial responsiveness. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007 Jan-Feb;35(1):25-31

178. Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics*. 1999 Feb;103(2):414-21.
179. McCarthy TP. The use of a once daily inhaled glucocorticosteroid (budesonide) in the management of childhood asthma. *Br J Clin Res*. 1993;4:55–61.
180. Selroos O, Edsbäcker S, Hultquist C. Once-daily inhaled budesonide for the treatment of asthma: clinical evidence and pharmacokinetic explanation. *J Asthma*. 2004;41(8):771-90.
181. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. *Respirology*. 2004 Nov;9(4):528-34.
182. Weiner P, Weiner M, Azgad Y. Long term clinical comparison of single versus twice daily administration of inhaled budesonide in moderate asthma. *Thorax*. 1995 Dec;50(12):1270-3.
183. Malo JL, Cartier A, Merland N, Ghezzi H, Burek A, Morris J, Jennings BH. Four-times-a-day dosing frequency is better than a twice-a-day regimen in subjects requiring a high-dose inhaled steroid, budesonide, to control moderate to severe asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Sep;140(3):624-8.
184. Sheffer AL, Silverman M, Woolcock AJ, Díaz PV, Lindberg B, Lindmark B. Long-term safety of once-daily budesonide in patients with early-onset mild persistent asthma: results of the Inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy in Early Asthma (START) study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Jan;94(1):48-54.
185. Kelly HW, Nelson HS. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Sep;112(3):469-78; quiz 479.
186. Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med*. 1995 Feb;98(2):196-208.
187. Marystone JF, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Inhaled and oral corticosteroids: their effects on bone mineral density in older adults. *Am J Public Health*. 1995;85(12):1693-5.
188. Allen HD, Thong IG, Clifton-Bligh P, Holmes S, Nery L, Wilson KB. Effects of high-dose inhaled corticosteroids on bone metabolism in prepubertal children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2000 Mar;29(3):188-93.

189.Hopp RJ, Degan JA, Phelan J, Lappe J, Gallagher GC. Cross-sectional study of bone density in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 1995 Sep;20(3):189-92.

190.Gregson RK, Rao R, Murrills AJ, Taylor PA, Warner JO. Effect of inhaled corticosteroids on bone mineral density in childhood asthma: comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate. *Osteoporos Int.* 1998;8(5):418-22.



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

Tel. : 0 232 - 259 87 73 - 259 87 74

Fax : 0 232 - 259 05 41

İnciraltı 35340-İzmir

Sayı : B.30.2.DEÜ.0.01.00.00 / 241099

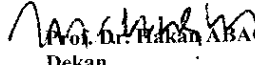
24 KASIM 2009

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA


Fakültemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı yazısıyla Dekanlığımıza iletilen; 70/2009 Protokol No'lu: Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı Başkanlığı doktorlarından Uzm.Dr.Pınar UYSAL'ın yürütücüsü olduğu "Deneysel astım modelinde kullanılan farklı dozlardaki inhale steroidlerin etki ve yan etkilerinin araştırılması" isimli araştırma projesine ait Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu kararı ekte sunulmuştur.

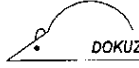
Bilgilerinizi ve ilgiliye iletilmesi hususunda gereğini rica ederim.

25.11.2009
651


Prof. Dr. Hakan ABACIOĞLU
Dekan

Ek: Etik Kurul Kararı.

İlgiliye Kattılması




Toplantı No : 08/21/2009
Toplantı Tarihi : 20 Kasım 2009

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

70/2009 Protokol No'lu; Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı Başkanlığı doktorlarından Uzm.Dr.Pınar UYSAL'ın yürütücüsü olduğu "Deneysel astım modelinde kullanılan farklı dozlardaki inhale steroidlerin etki ve yan etkilerinin araştırılması" isimli projede; gönderilen belgeler incelenerek bilgi edinilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

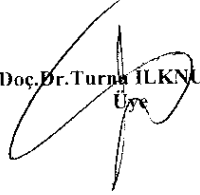
Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik
Kurul Başkanı
(Araştırmacı)


Doç.Dr.Ali Necati GÖKMEN
Başkan Yardımcısı

Doç.Dr.Alper SOYLU
Üye(top.katılmadı)

Prof.Dr.Ayşe GELAL
Üye(top.katılmadı)

Doç.Dr. Hüseyin ASTARCIOĞLU
Üye (top.katılmadı)


Doç.Dr.Turna İLKNUR
Üye

Doç.Dr.Abdulkah KUMRAL
Üye


Doç.Dr.A.Hüseyin BASKIN
Üye (top.katılmadı)

Doç.Dr.Tonay İNCEBOZ
Üye

Doç.Dr.H.Alper BAĞRIYANIK
Üye (Araştırmacı)

Doç.Dr.O.Nejat SARIOSMANOĞLU
Üye

Vet.Hekim Adnan SERPEN
Üye (top.katılmadı)


Ayşe Nuri BALIN
Üye

