

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DENEYSEL ASTIM FARE MODELİNDE
RUPATADİNİN AKCİĞER HİSTOLOJİSİ ÜZERİNE
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dr. Tuba Tuncel

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof Dr Nevin Uzuner

İzmir-2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DENEYSEL ASTIM FARE MODELİNDE
RUPATADİNİN AKCİĞER HİSTOLOJİSİ ÜZERİNE
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Tuba Tuncel

Danışman: Prof Dr Nevin Uzuner

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
RESİM LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
TEŞEKKÜR.....	VII
TÜRKÇE ÖZET.....	VIII
İNGİLİZCE ÖZET.....	IX
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Astımın Tanımlanması.....	2
2.2. Astım Sıklığı.....	2
2.3. Astımın Etiyolojisi.....	2
2.4. Astımın Oluşma Mekanizmaları.....	5
2.4.1 Astımda Havayolu Enflamasyonu.....	5
2.4.2. Havayollarındaki Yapısal Değişiklikler.....	9
2.4.3. Astımın Patofizyolojisi.....	10
2.5. Astım Tanısı.....	11
2.5.1. Öykü.....	11
2.5.2. Fizik Muayene.....	11
2.5.3. Radyografik Tetkikler.....	11
2.5.4. Solunum Fonksiyon Testleri.....	11
2.5.5. Bronşiyal Provokasyon Testleri.....	12
2.5.6. Alerjen Duyarlılığının Gösterilmesi.....	12
2.5.7. Havayolu Enflamasyonunun Non İnvaziv Belirteçleri.....	13
2.5.8. Diğer.....	13
2.6. Astımın Sınıflanması.....	13
2.6.1. Astımın Etiyolojisine Göre Sınıflanması.....	13
2.6.2. Astımın Şiddetine Göre Sınıflanması.....	13
2.6.3. Astımın Kontrolüne Göre Sınıflanması.....	13
2.7. Astım ve Alerjik Rinit İlişkisi.....	15
2.8. Tedavi.....	15

2.8.1. Korunma Önlemleri.....	15
2.8.2. İlaç Tedavisi	15
2.8.3. Alerjen Spesifik İmmunoterapi.....	19
2.9. Astımda Basamak Tedavisi Yaklaşımı	19
2.10. RUPATADİN	21
2.10.1. Yapısı.....	21
2.10.2. RUPATADİNİN Antihistaminik Etkisi.....	21
2.10.3. RUPATADİNİN Anti-PAF Etkinliği.....	22
2.10.4. RUPATADİNİN Diğer Mediyatörler Üzerine Etkileri.....	22
2.10.5. Farmakodinamiği.....	22
2.10.6. Metabolizasyonu.....	22
2.10.7. İlaç Etkileşimleri.....	23
2.10.8. Klinik Etkinliği.....	23
2.10.9. Yan Etkileri.....	23
3. MATERYAL METOD.....	24
3.1. Deney Hayvanları.....	24
3.2. Çalışma Grupları.....	24
3.3. Astım Modelinin Oluşturulması.....	24
3.4. Çalışma İlaçlarının Uygulanması.....	25
3.5. Hayvan Yaşamını Sonlandırma Zamanı ve Yöntemi.....	25
3.6. Histolojik İncelemeler.....	25
3.7. İstatistiksel Değerlendirme.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Astımın şiddetine göre sınıflanması

Tablo 2. Astımın kontrol düzeyine göre sınıflanması

Tablo 3. Antihistaminiklerin kimyasal ve fonksiyonel özelliklerine göre sınıflanması

Tablo 4. Astımlı dört yaş üstündeki çocuklarda, adolesanlarda ve erişkinlerde kontrole dayalı tedavi yaklaşımı

Tablo 5. Tüm grupların histolojik parametrelerinin ölçümleri

Tablo 6. Grup I ve Grup II'nin histolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Grup II ve Grup V'in histolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 8. Grup II ile Grup III'ün histolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 9. Grup II ve Grup IV'ün histolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 10. Grup IV ve Grup V'in histolojik parametrelerinin karşılaştırılması

ŒEKİL LİSTESİ

Œekil 1. Rupaadinin kimyasal yapısı

Œekil 2. Astım modelinin Œematik gösterilmesi

RESİM LİSTESİ

- Resim 1.** Kontrol grubunun HE boyalı akciğer kesitleri
- Resim 2.** Kontrol grubunun PAS boyalı akciğer kesitleri
- Resim 3.** Kontrol grubunun toluidin mavisi boyalı akciğer kesitleri
- Resim 4.** Kontrol grubunun akciğer kesitlerinin EM görünümü
- Resim 5.** Grup II'nin (plasebo grubu) HE ile boyalı akciğer kesitleri
- Resim 6.** Grup II'nin (plasebo grubu) PAS ile boyalı akciğer kesitleri
- Resim 7.** Grup II'nin (plasebo grubu) toluidin mavisi ile boyalı akciğer kesitleri
- Resim 8.** Grup II (plasebo grubu) akciğer kesitlerinin EM görünümü
- Resim 9.** Grup III'ün (3 mg/kg rupertadin) HE ile boyalı akciğer kesitleri
- Resim 10.** Grup III'ün (3 mg/kg rupertadin) PAS ile boyalı akciğer kesitleri
- Resim 11.** Grup III'ün (3 mg/kg rupertadin) toluidin mavisi ile boyalı akciğer kesitleri
- Resim 12.** Grup III (3 mg/kg rupertadin) akciğer kesitlerinin EM görünümü
- Resim 13.** Grup IV'ün (30 mg/kg rupertadin) HE ile boyalı akciğer kesitleri
- Resim 14.** Grup IV'ün (30 mg/kg rupertadin) PAS ile boyalı akciğer kesitleri
- Resim 15.** Grup IV'ün (30 mg/kg rupertadin) toluidin mavisi ile boyalı akciğer kesitleri
- Resim 16.** Grup IV (30mg/kg rupertadin) akciğer kesitlerinin EM görünümü
- Resim 17.** Grup V'in (deksametazon) HE ile boyalı akciğer kesitleri
- Resim 18.** Grup V'in (deksametazon) PAS ile boyalı akciğer kesitleri
- Resim 19.** Grup V'in (deksametazon) toluidin mavisi ile boyalı akciğer kesitleri
- Resim 20.** Grup V (deksametazon) akciğer kesitlerinin EM görünümü

KISALTMALAR

AR: Alerjik rinit

BAL: Bronkoalveolar lavaj

COX: Siklooksijenaz

EGF: Epidermal büyüme faktörü

FEV1: 1.saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm

FVC: Zorlu ekspiratuvar kapasite

GM-CSF: Granulosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör

H: Histamin

HE: Hematoksilen eosin

IgE: Immunglobulin E

IL: İnterlökin

LT: Lökotrien

MDC: Makrofaj kaynaklı kemokin

MMP-9: Matrix metalloproteinaz-9

NO: Nitrik oksit

PAF: Platelet aktive edici faktör

PAF-AH: PAF asetil hidrolaz

PAS: Periyodik asit schiff

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PEF: Tepe ekspiratuvar akım

PG: Prostoglandin

TARC: Timus ve aktivasyon ilişkili kemokin

Th1: T helper tip 1 hücre

Th2: T helper tip 2 hücre

TGF- β : Transforming büyüme faktörü

TNF- α : Tümör nekrozis faktör

Treg: Regulator T hücre

Tx: Tromboksan

VCAM-1: Vasküler sellüler adezyon molekülü

TEŞEKKÜR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda çalıştığım süre içinde yardımlarını esirgemeyen Ana Bilim Dalı Başkanları Prof. Dr. Nur Olgun ve Prof. Dr. Hale Ören'e, yan dal eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Çocuk Alerji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Özkan Karaman'a, eğitim sürecinde kendisinden pek çok şey öğrendiğim tez danışmanım Prof. Dr. Nevin Uzuner'e, immunoloji konusunda bilgi ve deneyimlerini aktaran Prof. Dr. Özden Anal'a, tez çalışmam sırasındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Osman Yılmaz, Yard. Doç. Dr. Meral Karaman, Prof. Dr. Alper Bağrıyanık ve Doç. Dr. Müge Kiray'a teşekkürü bir borç bilirim.

Kendilerinden pek çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Duygu Ölmez ve Doç. Dr. Arzu Babayiğit'e, yan dal asistanı arkadaşlarım Uz. Dr. Fatih Fırıncı ve Uz. Dr. Zeynep Arıkan Ayyıldız'a, Alerji laboratuvarı çalışanları Dilek Tezcan ve Sebahat Kumral'a, Çocuk Alerji bölümünün diğer tüm çalışanlarına ve birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlara teşekkür ederim.

Yan dal asistanlığının büyük kısmını birlikte geçirdiğimiz Uz. Dr. Pınar Uysal'a yardımları, desteği ve arkadaşlığı için ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman yanımda olan aileme, sevgisi ve desteği ile bana yardımcı olan eşime, sevgileriyle bana zorlukları unutturan sevgili kızım ve oğluma teşekkürlerimle...

ÖZET

DENEYSEL ASTİM FARE MODELİNDE RUPATADİNİN AKCİĞER HİSTOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Rupatadin yeni, non sedatif bir antihistaminiktir. Selektif H₁ antagonisti etkisinin yanı sıra diğer antihistaminiklerden farklı olarak güçlü bir PAF inhibitörüdür. PAF alerjik hastalıklarda ve astımda önemli bir mediyatördür. Bu çalışmada amacımız, rupertadinin kronik astım fare modelinde akciğer histolojisi üzerine etkilerini incelemektir.

Materyal-Metod: Çalışmada 35 adet BALB/c fare kullanıldı. Fareler yedişerli gruplara ayrıldı. Grup I (kontrol), Grup II, Grup III, Grup IV, Grup V. Çalışma gruplarındaki fareler, ovalbumin uygulanarak duyarlılaştırıldı. Kontrol grubundaki farelere aynı yol ve dozlarda %0,9 NaCl solusyonu uygulandı. Duyarlıştırmanın son haftasında beş gün boyunca Grup II'e %0,9 NaCl, Grup III'e 3mg/kg rupertadin, Grup IV'e 30 mg/kg rupertadin, Grup V'e 1 mg/kg deksametazon orogastrik yolla uygulandı. Çalışma ilaçlarının son uygulamasından 24 saat sonra fareler sakrifiye edildi. Elde edilen akciğer örneklerinin histolojik özellikleri, ışık ve elektron mikroskopisi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Grup II (plasebo) ve Grup III (rupatadin 3mg/kg) karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Grup IV (rupatadin 30 mg/kg), Grup II ile karşılaştırıldığında ise bazal membran kalınlığı, subepitelyal düz kas kalınlığı ve epitel yüksekliği parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmiştir. Grup IV ve Grup V (deksametazon) ile karşılaştırıldığında ise tüm bu parametrelerdeki düzelenin benzer olduğu bulunmuştur

Sonuç: Rupertadinin kronik astım fare modelinde bazal membran kalınlığı, subepitelyal düz kas kalınlığı ve epitel yüksekliği parametreleri üzerine etkili olduğu gözlenmiştir. Rupertadinin astımda monoterapide kullanılabilmesi için yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Astım, akciğer histolojisi, fare, rupertadin

ABSTRACT

EFFICACY OF RUPATADINE ON LUNG HISTOPATHOLOGY IN A MURINE MODEL OF CHRONIC ASTHMA

Introduction: Rupatadine is classified as a new second generation antihistamine. It has selective H₁ antagonist effects as well as platelet activating factor antagonist properties. Platelet activating factor is proinflammatory mediator involved in the pathogenesis of asthma. Our aim is to investigate the effect of rupatadine on histologic changes in chronic murine model of asthma.

Method: Thirty-five BALB/c mice were divided into five groups: Group I (as a control group), group II, group III, group IV, group V. All mice except control were sensitized and challenged with ovalbumine. Saline was administered instead of ovalbumine in control group. Mice in group II (placebo group) received saline, in group III received rupatadine at a dose of 3mg/kg per day, in group IV received rupatadine at a dose of 30mg/kg per day and in group V received dexamethasone at a dose of 1 mg/kg per day perorally via orogastric route once daily in the last 5 days of the challenge period. Animals were sacrificed by an overdose of ketamin after 24 hours from the last drug administration. Airway histopathology was evaluated by using light and electron microscopy in all groups.

Results: In comparison of Group II and Group III (rupatadine 3 mg/kg), all histologic parameters were similar. When compared Group II and Group IV (rupatadin 30mg/kg), thicknesses of basement membrane, subepithelial smooth muscle layer and epithelium were significantly lower in group IV ($p < 0.05$). In comparison of Group IV (30 mg/kg rupatadin) and Group V (dexamethasone), there were no statistically significant differences of thicknesses of basement membrane, subepithelial smooth muscle layer and epithelium.

Conclusion: Rupatadine has beneficial effect on histologic changes in chronic murine model of asthma. Additional studies are needed to evaluate the efficacy of rupatadine in the management of asthma as monotherapy.

Keywords: Asthma, histology of lung, mouse, rupatadine.

1.GİRİŞ ve AMAC

Astım, havayollarının kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. Bu enflamasyon sonucunda gelişen havayolu hiperreaktivitesi, yaygın, değişken, spontan olarak veya tedavi ile düzelen havayolu obstrüksiyonuna ve tekrarlayan hışıltı, nefes darlığı, öksürük vb.septomlara neden olmaktadır (1). Aynı zamanda enflamasyon sonucunda havayollarında remodeling olarak adlandırılan kısmen geriye dönüşsüz birtakım değişiklikler oluşmaktadır (2). Astım, gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıktır (3). Gelişmekte olan ülkelerde de görülme sıklığı giderek artmaktadır (4).

Astım patogenezinde havayolu enflamasyonu temel rol oynar ve verilen tedaviler bu enflamasyonu baskılamaya yöneliktir (2). Bu amaçla en sık kullanılan ve en etkili tedavi steroidlerdir ve astım tedavisinde inhale formları tercih edilmektedir (5). İn hale steroidlerin yan etkileri genellikle lokal olmaktadır, ancak nadiren adrenal supresyon, büyüme geriliği ve kemik metabolizmasında bozukluk gibi ciddi sistemik yan etkiler görülebilmektedir (6). İn hale steroidlerin enflamasyonu baskılamakla birlikte bu etkisinin kalıcı olmadığı ve remodeling sürecinin tedavi ile tamamen geriye döndürülemediği gösterilmiştir (7).

Astımda havayollarındaki enflamasyonu baskılayan, remodeling sürecini engelleyen, yan etkisi olmayan tedavi seçenekleri halen araştırılmaktadır.

Histamin, alerjik hastalıklarda mast hücre degranülasyonu sırasında açığa çıkan temel mediyatördür. Histaminin alerjik hastalıklardaki rolü iyi bilinmektedir ve bu nedenle antihistaminikler alerjik rinit ve ürtikerde çok sık kullanılmaktadırlar (8). Antihistaminiklerin astım tedavisinde etkileri araştırılmış ve bazı olumlu sonuçlar alınmış olmasına rağmen rutinde kullanımları önerilmemektedirler (9). Ancak histamin alerjik enflamasyonda görevli tek mediyatör değildir. Histaminin yanısıra diğer mediyatörleri de inhibe edecek ilaçlar gelecek vaad etmektedirler (10).

Rupatadin ikinci kuşak yeni bir antihistaminiktir. Platelet aktive edici faktör'ü (PAF) inhibe etmesi rupertadini diğer antihistaminiklerden ayıran temel özelliğidir (11). PAF astım patogenezinde önemli bir mediyatördür (12). Bu nedenle astım tedavisinde rupertadinin yararlı etkileri olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmada, kronik astım modeli oluşturulmuş farelerde akciğerdeki histolojik değişiklikler üzerine rupertadinin etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astımın Tanımlanması

Astım, havayollarında pek çok enflamatuvar hücrenin ve bu hücrelerden salınan mediyatörlerin rol oynadığı kronik enflamatuvar bir hastalıktır.

2.2. Astım Sıklığı

Astım tüm dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkileyen büyük bir sağlık sorunudur. Dünyada her yıl astım nedeniyle 250000 kişinin hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (1). Astım, gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında görülen en sık kronik hastalık olarak tanımlanmaktadır. Farklı ülkelerde %1-18 arasında değişen astım prevalansı bildirilmektedir (13). İzmir ilinde 6-13 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada, astımın kümülatif prevalansı %4.9 olarak bulunmuştur. Aynı bölgede yaklaşık on yıl sonra yapılan çalışmada ise, 9-11 yaş arasındaki çocuklarda, tekrarlayan hışıltı oranı %15.9, doktor tanılı astım oranı ise %4.8 olarak bulunmuştur (14,15). Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde astım prevalansı hızla artmaktadır. Ülkemizde İstanbul bölgesinde yapılan bir çalışma dokuz yıl içinde çocuklarda astım prevalansının %9.8'den %17.8'e yükseldiğini gösterilmiştir (16).

2.3. Astımın Etiyolojisi

2.3.1. Astımı Etkileyen Faktörler

Astımın gelişmesini etkileyen ve astım hastalarında semptomları tetikleyen faktörler, konağa ait ve çevresel faktörler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

2.3.1.1. Konağa Ait Faktörler

a. Genetik Faktörler

Astımın genetik bir temeli olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Ancak astım tek gen hastalığı değildir (1). Astımın oluşumunda poligenik bir kalıtım modeli üzerinde durulmaktadır.

Yapılan çalışmalar sonucunda 5.,11.,12., ve 13. kromozomlar üzerinde pek çok farklı gen bölgesinin astım patogenezi ile ilgili olduğu, çeşitli gen polimorfizmlerinin de atopi ve astım gelişimi, erken dönemde oluşan remodeling ile ilişkili olduğu saptanmıştır (17-20). Tüm bunlara ek olarak bazı genlerdeki varyasyonların astım riskini arttırmamakla birlikte tedavide kullanılan β 2 agonist, kortikosteroid ve lökotrien modifiye edici ilaçlara yanıtı etkilediği gösterilmiştir (21-23).

b. Cinsiyet

Çocukluk çağında astım ilk on yaşta erkeklerde daha sıktır ancak son yapılan çalışmalarda bu farklılığın kaybolma eğiliminde olduğu görülmektedir (24). Adolesan döneminden itibaren astımın özellikle de obezite ve erken puberteyle ilişkili olarak kızlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Astım erişkinlerde kadınlarda daha sık görülmektedir (25).

c. Obesite

Obezitenin astım için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Leptin benzeri mediyatörlerin solunum fonksiyonlarını etkilediği ve astım gelişimine yatkınlık yarattığı düşünülmektedir (26).

2.3.1.2. Çevresel Faktörler

a. Alerjenler

Süt çocukluğu döneminde özellikle ev içi alerjenlerle temas duyarlılaşmayı sağlar. Daha sonra duyarlı bireyde fazla miktarda alerjene maruz kalma semptomlara ve akciğer fonksiyonlarının kötüleşmesine neden olur (27,28). Duyarlılaşma, alerjenin cinsine, alerjen dozuna, temas süresine, çocuğun yaşına ve genetik faktörlere bağlıdır. Hastalığın kliniği, alerjenin mevsimsel olup olmamasına, ev içi ve ev dışı olmasına göre değişmektedir (29). Çocukluk çağında ilk olarak süt çocukluğu döneminde gıda alerjenlerine duyarlılık gelişmektedir. Gıda alerjisinin varlığı astımın dört yaşından sonra devam etmesi için bir risk faktörüdür (30,31). Yaş büyüdükçe gıda alerjisi sıklığı azalırken inhalan alerjenlere duyarlılık artmaktadır.

Alerjik reaksiyonda; duyarlanmış bireylerde mast hücresi yüzeyinde IgE tipinde antikorlar bulunmaktadır. Alerjenle tekrar karşılaşıldığında mast hücre yüzeyindeki bu reseptörlere antijen bağlanmakta ve mast hücresinin degranülasyonu gerçekleşmektedir. Erken faz reaksiyon olarak tanımlanan bu durumda klasik alerjik semptomlar gelişmekte ve bunu daha sonra geç faz yanıtı izlemektedir. Sonuçta tekrarlayan alerjen maruziyeti ile doku hasarı olmakta ve bu alerjen teması ortadan kalktığında dahi devam etmektedir (32).

b. Enfeksiyonlar

Bazı çalışmalar enfeksiyonların astım ve alerji gelişiminden koruyucu olduğunu düşündürürken, başka çalışmaların sonuçlarında özellikle Respiratuvar Sinsityal Virus ve Rinovirüs enfeksiyonlarının astım gelişimini tetikleyebileceğini iddia edilmektedir (33-36). Günümüzde bu konuda yapılan çalışmalar ile kesin bir sonuca ulaşmak mümkün görünmemektedir.

Hijyen hipotezi; yaşamın erken dönemlerinde enfeksiyonlara maruz kalmanın, immün sistemde T yardımcı hücre tip 1, T yardımcı hücre tip 2 (Th1/Th2) dengesinin Th1 lehine değişmesine ve böylece astım ve diğer alerjik hastalıkların prevalansının azalmasına neden olduğunu öne süren bir hipotezdir. Hijyen hipotezi halen tartışmalı bir konudur ve araştırılmaya devam edilmektedir (37). Ayrıca enfeksiyonlar sırasında antibiyotik ve parasetamol kullanımının astım gelişimini arttırdığına dair yayınlar da mevcuttur (38,39).

Bunun dışında çocukluk çağında astım ataklarını en sık tetikleyen faktör, solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Virüsler hışıltı ve öksürük nedeni oldukları gibi atopik hastalarda da astım alevlenmesine neden olabilmektedirler. Rinovirüsler bu konuda en çok suçlanan virüslerdir (40).

c. Sigara

En önemli ev içi kirleticilerden biri olan sigara dumanı hem alt hem de üst havayollarında oksidatif stresi artırır ve enflamasyona neden olur (41). Gebelikte sigara içilmesinin fetüsün akciğer gelişimini olumsuz yönde etkilediği ve erken yaşta hışıltı gelişimini dört kat arttırdığı bildirilmektedir (42). Sigaraya maruz kalınan yaş ne kadar küçükse etkilenme o kadar fazla olmaktadır (43). Astım hastalarında sigara kullanımı astımı ağırlaştırmakta ve tedavi yanıtını bozmaktadır (44,45).

d. Hava Kirliliği ve İrritan Maddeler

Ev dışındaki hava kirliliği, taşıtların egzoz gazlarından, ısınma amacıyla kullanılan fosil yakıtlardan ve sanayii gazlarından oluşmaktadır. Hava kirliliğinin akciğerlere direkt toksik etkisi vardır. Bunun yanı sıra oksidatif strese ve havayolu enflamasyonuna neden olmakta ve genetik olarak yatkın kişilerde astımın ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır (46,47).

Ev içi hava kirliliğine yol açan maddeler olan sigara dumanı, ısınma ve yemek pişirme için kullanılan yakıtların dumanlarının da benzer şekilde etkilerinin olduğu düşünülmektedir (48). Parfüm, toz, klor vb. iritanlarla temas, astım semptomlarına neden olabileceği için bunlardan kaçınma önerilmektedir (49).

e. Beslenme

Anne sütü ile beslenmenin özellikle atopiye yatkınlığı olan çocuklarda atopi gelişimini önlediğine dair çalışmalar vardır (50). Astım gelişimini önlediklerine dair bir kanıt bulunmadığı için probiyotik kullanımı ile gebelikte ve erken çocuklukta alerjik gıdaların verilmesinin geciktirilmesi önerilmemektedir (51). İşlenmiş gıdaların ve omega altı yağ asidi alımının artması, meyve, sebze ve omega üç yağ asitleri alımının azalmasının astım

gelişiminde artışa neden olduğuna, bunun tersi beslenmenin astım gelişimini azalttığına dair veriler bildirilmiştir (52,53).

f. Egzersiz

Astımı olan çocuklarda egzersiz, semptomları tetikleyebilir (54). Bunun yanısıra ayrı bir astım fenotipi olan egzersiz ilişkili astımda semptomlar sadece egzersiz ile indüklenebilir. Egzersiz sırasında havayollarında su ve ısı kaybı ile ozmolarite değişiminin bronkospazma neden olduğu düşünülmektedir (55). Ancak obezitenin astımda olumsuz bir faktör olması da göz önüne alınarak egzersizle semptomu olan astımlı hastalarda egzersizden kaçınma önerilmemelidir (32).

2.4. Astımın Oluşma Mekanizmaları

Astım pek çok hücre ve mediyatörün rol oynadığı kronik, enflamatuvar bir havayolu hastalığıdır. Bu enflamasyon havayolu aşırı duyarlılığına ve semptomlara neden olmaktadır.

2.4.1 Astımda Havayolu Enflamasyonu

Astımın tüm klinik tiplerinde enflamasyon temeldir. Havayollarındaki enflamasyon asemptomatik dönemde dahi devam etmektedir ancak enflamasyonun yoğunluğu ile astımın şiddeti arasındaki ilişki açık değildir (56).

2.4.1.1. Enflamatuvar Hücreler

Astımlı hastalarda havayollarında pek çok hücrenin katıldığı bir enflamasyon mevcuttur. Bu enflamasyonda mast hücreleri gibi havayollarının yapısında bulunan hücreler, eozinofiller, T lenfositler ve nötrofiller gibi dolaşımdan havayollarına göç eden hücreler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi hem havayollarının yapısında yer alan hem de enflamasyon sırasında dolaşımdan havayollarına geçen hücreler görev alır.

a.Mast hücreleri: Havayolu mukozasında bulunan mast hücreleri, yüksek affiniteli reseptörler (FcεRI) aracılığı ile alerjenler ve ozmotik uyarılar yoluyla aktive olduklarında histamin, lökotrien'ler (LT) ve prostoglandin (PG) D2 salgırlar. Bu mediyatörler havayolunda bronkokonstrüksiyona, mukus sekresyonuna ve mukoza ödemeine neden olurlar. Mast hücreleri aynı zamanda salgıladıkları interlökin (IL) -4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerle kronik havayolu enflamasyonuna, tümör nekrozis faktör-α (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 bulunmuştur (57).

b.Eozinofiller: Astımda havayollarında eozinofil sayısı artmıştır. Eozinofiller salgıladıkları bazik proteinler ile havayolu epitel hücrelerinde hasarlanma oluştururlar. Eozinofilik infiltrasyonun havayolu remodelingi ile ilişkili olduğu ve parasempatik sinirleri uyararak havayolu aşırı duyarlılığına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (58).

c. T lenfositler: Astım patogenezinde en önemli hücrelerdendir. Aktive T hücreleri, IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinleri salarak B lenfositlerden IgE sentezine neden olurlar ve vasküler sellüler adezyon molekül-1 (VCAM-1) gibi vasküler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırırlar. Yapılan bazı çalışmaların sonuçları, T_{reg} hücrelerin sayılarının azlığının veya fonksiyonlarının bozukluğunun çevresel alerjenlere toleransı bozarak alerji ve astıma neden olduğunu düşündürmektedir (59).

d.Dendritik hücreler: Havayollarının esas antijen sunucu hücreleridirler. Th2 lenfositlerin uyarılmasını sağlarlar. Lokal enflamatuvar sitokin ve mediyatörler ile etkileşerek Th1-Th2 diferansiyasyonunu sağlarlar (60).

e.Alveolar makrofajlar: Alveolar makrofajlar, makrofaj enflamatuvar protein 1- α , granülosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), TNF- α , CXCL 8 gibi proinflamatuvar sitokinler, eotaksin, CCL5 gibi kemokinler ile prostaglandinler ve LTB4 salgırlar. Bu mediyatörler astımda enflamasyonun başlaması ve devam etmesinden sorumludur. Alveolar makrofajlar aynı zamanda antijen sunucu hücre olarak da görev yapmaktadırlar (61).

f.Nötrofiller: Astımda rolleri henüz tam aydınlatılmamış olmakla birlikte proinflamatuvar mediyatörlerin üretilmesi ve doğal immunitenin aktivasyonu yoluyla etki ettikleri düşünülmektedir. Ağır astımda, steroide bağımlı hastalarda ve viral enfeksiyonlarla olan astım alevlenmelerinde havayollarında nötrofillerin arttığı gösterilmiştir (62).

2.4.1.2. Havayollarının yapısal hücreleri

Havayollarının yapısında yer alan hücreler de çeşitli mediyatörler ve büyüme faktörleri salgılayarak astımın patogenezinde katkıda bulunurlar (1).

a.Havayolu epitel hücreleri: Havayolu epitel hücreleri, solunum yollarında fiziksel bariyer olarak görev yaparlar. Eozinofillerden açığa çıkan maddeler, oksijen radikalleri, nötrofil ve mast hücresi kaynaklı proteinler ve subepitelyal ödem epitelyal hücre kaybına neden olur. Astımlı hastalarda epitel hücreleri, hava kirliliği ve virüsler gibi hasara yol açan faktörlere daha duyarlıdır. Bu durumda tamir süreci de artmıştır ancak asla tam olarak epitel iyileşmesi gerçekleşmez. Havayollarının normal psödostratifye silyalı kolumnar epiteli yerine, çok katlı, silyasız epitel hücreleri ve goblet hücreleri rejenerer olur. Epitel hücreleri tarafından salgılanan

TGF, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, basit fibroblast büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, endotelin 1 ve heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü vb. etkisiyle gelişen fibroblast proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks artımı remodelinge katkıda bulunur (63).

b.Havayolu düz kas hücreleri: Düz kas hücrelerinin histamin ve lökotrienler gibi mediyatörler aracılığı ile kasılması bronkokonstrüksiyona neden olmaktadır. Ayrıca düz kas hücreleri tarafından salgılanan çok sayıda proinflamatuvar mediyatör, sitokin ve büyüme faktörü havayollarındaki enflamasyona katkıda bulunur. Düz kas hücreleri hipertrofiye uğrayarak remodeling sürecinde de görev alırlar (64).

c.Endotel hücreleri: Bronşiyal dolaşımdaki endotel hücreleri, eksprese ettikleri adezyon molekülleri ile dolaşımdan havayoluna enflamatuvar hücrelerin geçişini sağlarlar.

d.Fibroblastlar ve myofibroblastlar: Kollajen ve proteoglikanlar gibi bağ doku komponentlerini salgılayarak havayolu remodelinginde görev alırlar (1).

e.Havayolundaki sinirler: Kolinerjik sinir lifleri çeşitli mekanizmalar ile tetiklendiklerinde bronkokonstrüksiyona ve mukus sekresyonuna yol açar. Nörotropinleri içeren enflamatuvar uyarılar ile duyarlanan duysal sinirler ise refleks değişikliklere ve öksürük, nefes darlığı gibi semptomlara neden olurlar (65).

2.4.1.3. Enflamatuvar mediyatörler:

Enflamatuvar hücreler ve havayolu yapısındaki hücreler tarafından salınan 50'den fazla mediyatör havayollarında kompleks bir enflamatuvar yanıtı aracılık ederler (12).

a.Histamin: Havayollarındaki mast hücrelerinden ve dolaşımdaki bazofillerden salınır. Havayollarındaki etkilerini histamin tip 1 (H₁) ve az sayıdaki H₂ reseptörleri üzerinden gösterir. Astımda en önemli etkisi bronkokonstrüksiyondur. Bunun yanı sıra kapiller permeabilite artışına ve mukus sekresyonuna neden olur. Ayrıca eozinofiller üzerine etki göstererek enflamasyona da katkıda bulunur (12).

b. Kemokinler: Esas olarak havayolu epitel hücrelerinden salınırlar ve havayollarında enflamatuvar hücrelerin birikimine neden olurlar. Eotaksin, eozinofillerin, timus ve aktivasyon ilişkili kemokin (TARC) ve makrofaj kaynaklı kemokin (MDC) ise Th2 hücrelerin göçüne neden olur (12).

c. Prostanoidler: Araşidonik asitten siklooksigenaz (COX) enzimi aracılığı ile sentez edilirler. Bu grupta prostoglandinler ve tromboksanlar yer almaktadır. PGD₂, PGF_{2α} ve tromboksan A₂ (TxA₂), bronkokonstrüksiyona neden olurken, PGE₂ and PGI₂'nin

bronkodilatator etkileri vardır. Havayollarında prostanooid reseptörleri üzerinden etkilerini gösterirler. Bronkokonstrüksiyona, plazma eksudasyonuna, sinirlerin ve enflamatuvar hücrelerin uyarılmasına neden olurlar (12).

d. Sisteinil lökotrienler: Araşidonik asitten 5-lipoksijenaz enzimi aracılığı sentez edilirler. Bu grupta LTC₄, LTD₄, LTE₄ bulunmaktadır. Mast hücreleri ve eozinofiller tarafından salınan lökotrienler, bronkokonstrüksiyona, plazma eksudasyonuna ve mukus sekresyonuna neden olmaktadır. Aynı zamanda eozinofilik infiltrasyonu arttırmaktadırlar (12).

e. Sitokinler: Astımda enflamatuvar yanıtı yönetir ve astımın şiddetini belirlerler. IL-1 β ve TNF- α inflamatuvar yanıtı artırır, GM-CSF eozinofillerin yaşam süresini uzatır. Th2 kaynaklı sitokinlerden IL-5, eozinofil diferansiyasyonu ve yaşamı, IL-4, Th2 diferansiyasyonu, IL-13, IgE oluşumu için gereklidir (12).

f. Nitrik oksit: Havayolu epitel hücrelerinde indüklenebilir nitrik oksit (NO) sentaz etkisi ile üretilen güçlü bir vazodilatördür. Nefes havasında atılan NO (eNO) astımda enflamasyonun bir belirteçidir ve bu nedenle tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılmaktadır (12).

g. PAF: Eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller, endotel hücreleri, nötrofiller, monositler ve makrofajlar tarafından fosfolipaz A₂ ve asetiltransferazın bir metabolik ürünü olarak üretilir ve biyolojik etkilerini transmembran ve fonksiyonel hücre içi G-protein-coupled reseptörler üzerinden gösterir. PAF trombosit aktivasyonunu sağlamakla birlikte immün ve enflamatuvar hücre fonksiyonlarını da düzenlemektedir (12). PAF aktive mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımını uyarmaktadır. Aynı zamanda histaminden bağımsız olarak bronkokonstrüksiyona neden olmaktadır (66). Fonksiyonel PAF reseptörleri trombosit, eozinofil, monosit ve nötrofiller üzerinde bulunurlar. Astımlı hastaların periferik kan eozinofilleri üzerinde ve akciğerlerinde normal bireylerden daha fazla PAF reseptörü bulunduğu gösterilmiştir (67,68). PAF, eozinofiller için kemotaktik bir faktördür. PAF ilişkili eozinofil kemotaksisi, astım atağı sırasında artmakta ve steroid tarafından inhibe edilmektedir. (69). PAF, nötrofilleri ve eozinofilleri aktive ederek granül içeriklerinin salınımını ve süperoksit iyonlarının üretimi sağlamaktadır. Aynı zamanda LTC₄ oluşumunu arttırmaktadır (70). PAF, alveolar makrofajlar ve kan mononükleer hücreleri tarafından IL-6, T lenfositleri tarafından IL-4 üretimini arttırmaktadır (71-72). Matrix metalloproteinaz-9 (MMP-9) astımda remodeling sürecinde görevlidir. PAF 'ın MMP-9' un ekspresyonunu arttırdığı gözlenmiştir (73). Yapılan farklı çalışmalarda akut astım atağında ve bronkoprovokasyon testleri sırasında PAF'ın dolaşımında yüksek olduğu gösterilmiştir (74,75). Yine astımlı hastalarda

bronkoalveolar lavajda (BAL) sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek PAF düzeyleri bulunmuştur (76).

PAF, PAF asetil hidrolaz (PAF-AH) tarafından inaktive edilir. Astımlı hastaların plazma PAF düzeylerinin hem astım atağı sırasında hem de asemptomatik dönemde normalden daha yüksek olduğu, PAF-AH düzeyinin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir (77). PAF-AH aktivitesinin eksik veya düşük olduğu astımlı hastalarda astımın daha şiddetli olduğu ancak PAF-AH eksikliğinin tek başına astıma veya atopiye neden olmadığını düşünülmektedir (78,79).

Hem hayvan hem de insan çalışmalarında PAF uygulanmasının, bronkokonstrüksiyon, bronşiyal hiperreaktivite, enflamatuvar hücre infiltrasyonu, mukus sekresyonu ve gaz değişiminde bozulmaya neden olduğunu gösterilmiştir (80,81).

Tüm bu çalışmaların sonucunda PAF havayolu hiperreaktivitesinden ve hem allerjik hem de non allerjik süreçte havayollarında inflamasyonun devamından sorumlu olduğu düşünülen önemli bir mediyatördür (82).

2.4.2. Havayollarındaki Yapısal Değişiklikler

Astımda havayollarındaki enflamasyona ek olarak havayolu remodelingi olarak tanımlanan bir takım karakteristik yapısal değişiklikler gerçekleşir. Bu değişiklikler, havayollarındaki enflamasyon sonucu oluşan hasarın tamir mekanizmaları olmakla birlikte hastalığın şiddetlenmesine ve havayollarında geriye dönüşümsüz yapısal farklılıklara neden olabilir (83).

a. Subepitelyal fibrozis ve bazal membran kalınlaşması: Astımda havayolu epitelinde bazal membran kalınlaşması karakteristik bir özelliktir. Astımlı hastalarda bazal membran altında kollajen liflerin ve proteoglikanların birikimi sonucu gelişen subepitelyal fibrozis daha semptomlar başlamadan bile saptanabilir. Epitel hücreleri, makrofajlar, eozinofiller, lenfositler ve fibroblastlar tarafından sentez edilen TGF- β ekstrasellüler matriks oluşumunu stimüle eder. Bu sitokin ekspresyonu subepitelyal fibrozis ile ilişkili bulunmuştur. Fibrozis havayollarının diğer tabakalarında da görülmektedir (84).

b. Havayolu düz kas tabakasında kalınlaşma: Düz kas hücrelerinin hipertrofisi ve hiperplazisi ile havayolu kalınlığı artar. Yapılan çalışmalarda, düz kas hücrelerinin havayolu remodelingini çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri veya matriks proteinleri salgılayarak ve adezyon moleküllerini eksprese ederek gerçekleştirdikleri bildirilmektedir. Epitelyal büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü 1-2, fibroblast

büyüme faktörü, IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi sitokinler ve büyüme faktörleri, triptaz, B-hekzosaminidaz, lizozomal hidrolaz gibi enzimler, histamin, serotonin, endotelin-1, LTD4, substans P, α -Trombin, TXA2 gibi mediyatörler havayolunda düz kas tabakasının kalınlığının artmasına neden olurlar (85).

c. Vasküler proliferasyon: Vasküler endotelial büyüme faktörü aracılığıyla gelişen damar endotelinin proliferasyonu ve küçük damarların sayılarının artması, havayolu duvar kalınlığını arttıran bir faktördür (86).

d. Goblet hücre hiperplazisi: IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi Th2 sitokinlerin goblet hücre metaplazisine neden olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucunda astımda epiteldeki goblet hücrelerinin sayıları ve submukozal bezlerin büyüklükleri artar ve aşırı bir mukus sekresyonu olur (87).

2.4.3. Astımın Patofizyolojisi

Astımda oluşan fizyolojik değişimler ve semptomlar havayolu daralması ile ilişkilidir. Havayolu daralmasına neden olan faktörler şunlardır.

a. Havayolu aşırı duyarlılığı: Astımlı bireylerde normal kişilerden farklı olarak çeşitli stimuluslara yanıt olarak havayollarında daralma gerçekleşir. Bu, astımın karakteristik fonksiyonel anormalliğidir. Sonuçta değişken derecede havayolu akımında azalma ve semptomlar oluşur.

b. Havayolunda düz kaslarda kontraksiyon: Bronkokonstrüktör mediyatörler ve nörotransmitterler aracılığı ile oluşur ve çoğunlukla bronkodilatatörler ile geriye dönebilir (64).

c. Havayolu ödemi: Havayollarında enflamatuar mediyatörlerin etkisiyle oluşan kapiller permeabilite artışına sekonder ödem gelişmektedir. Bu özellikle akut alevlenmeler sırasında havayolu daralmasına katkıda bulunmaktadır (1).

d. Havayolu duvar kalınlaşması: Remodeling süreci ile gelişmekte ve tedaviyle tamamen düzelmemektedir. Hastalığın şiddetini artıran bir faktördür (88).

e. Mukus hipersekresyonu: Mukus üretiminin artması ve havayollarındaki eksuda, mukus tıkaçları oluşumuna ve lümende obstrüksiyona neden olur (87).

2.5. Astım Tanısı

2.5.1. Öykü

Öyküde özellikle geceleri artan öksürük, tekrarlayan hışıltı ve nefes darlığı olması, bu semptomların egzersiz, enfeksiyonlar, iritan maddeler, alerjenler ve emosyonel uyarılar ile kötüleşmesi astımı düşündürmelidir (89).

2.5.2. Fizik Muayene

Fizik muayenede, göğsün aşırı havalanması (aksesuar kasların kullanımı, göğüs ön arka çapının artması), normal veya zorlu solunum sırasında hışıltı duyulması, kronik rinit veya atopik dermatit bulgularına rastlanması astım olasılığını arttırmaktadır (89). Ancak ataklar dışında fizik muayene tamamen normal olabilir.

2.5.3. Radyografik Tetkikler

Astımlı bir hastanın ilk değerlendirmesinde ön-arka ve lateral akciğer grafisinin çekilmesi gerekmektedir. Bunun dışında astımlı hastalarda akut atakta pnömotoraks şüphesi dışında akciğer grafisi çekilmesine gerek yoktur. Hafif astımda akciğer grafisi normaldir. Hastalık ağırlaştıkça veya yaş büyüdükçe hiperlüsensi, göğüs ön-arka çapında artma, diyaframda ve kostalarda düzleşme görülebilir. Persistan astımlı olgularda peribronşial inflamatuvar değişiklikler ve atelektazi sıktır (89).

2.5.4. Solunum Fonksiyon Testleri

Spirometrik değerlendirmede, zorlu inspiryum ve zorlu ekspiryum manevraları ile 1.saniyedeki 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 ve aynı yaş ve boydaki sağlıklı kişilerin değerleri ile karşılaştırılır (90).

FEV1/FVC oranının düşük olması ve bronkodilatör uygulanması sonrasında FEV1 değerinde %12'lik bir artış astımdaki reversibl havayolu obstrüksiyonunu göstermesi açısından anlamlıdır.

Ancak spirometrik inceleme, kişinin çabasına bağlı olması ve kooperasyon gereksinimi nedeniyle 5 yaş altı çocuklarda ve koopere olamayan kişilerde yapılamamaktadır (32).

Ayrıca pefmetre ile yapılan PEF ölçümü, tanıda ve izlemde kullanılabilir. Kişinin kendi pefmetresini kullanarak yaptığı, asemptomatik dönemdeki en iyi ölçüm temel alınır. Aynı gün içinde sabah ve akşam ölçümlerinde PEF değerinin %20'den fazla değişmesi

astımı düşündürmekte, hastanın kendi değerlerini takip etmesi astımın kontrolüne yardımcı olmaktadır (1).

Body pletismografi, impulse osilometri ve infant solunum fonksiyon testleri solunum fonksiyonlarını ölçmeye yönelik özel merkezlerde kullanılmakta olan testlerdir (32).

2.5.5. Bronşiyal Provokasyon Testleri

Tipik öykü, muayene bulgusu, persistan semptomları veya gösterilmiş havayolu obstrüksiyonu olmayan olgularda tanıyı koyabilmek için provokasyon testleri kullanılmaktadır. Provokasyon amacıyla, histamin, metakolin, egzersiz, adenozin 5' monofosfat, soğuk hava ve duyarlı olunan alerjenler kullanılabilir. Bu testler sonucunda FEV1 değerinde düşme olması bronşiyal hiperreaktiviteyi göstermektedir (91).

2.5.6. Alerjen Duyarlılığının Gösterilmesi

1. In vivo testler

Deri testleri

Deri testleri IgE aracılı duyarlılığı göstermede en sık kullanılan testlerdir. Pek çok yöntem olmakla birlikte en sık kullanılan deri prick testidir. Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak %0,9 NaCl'ün kullanıldığı bu testlerde ticari olarak hazırlanmış alerjen ekstraktları ön kol volar yüzüne veya sırtta uygulanır. Prick lansetler veya özel olarak bu amaçla hazırlanmış cihazlar kullanılarak alerjen deri içine iletilir. Eğer daha önceden bir duyarlanma varsa o bölgedeki mast hücrelerinin degranüle olması sonucunda kabarıklık, kızarıklık ve kaşıntı oluşur. Testin uygulanmasından 10-15 dakika sonra oluşan kabarıklığın çapı ölçülür. 3 mm veya negatif kontrolden daha büyük bir reaksiyon oluşumu pozitif olarak kabul edilir. Yaygın atopik dermatit vb. deri lezyonları ve dermografizmi olan olgularda yapılamaz. Ayrıca kullanılan yüksek doz sistemik steroid ve antihistaminiklerin testten bir süre önce kesilmesi gerekmektedir. Histamin yanıtının düşük olduğu küçük çocuklarda ve yaşlılarda test dikkatli değerlendirilmelidir (92).

2. İn vitro Testler

Spesifik IgE ölçümü:

Özellikle deri testinin uygulanamadığı hastalarda kişinin duyarlı olduğu allerjenin saptanmasında kullanılırlar. Risk taşınamaması, antihistaminiklerden etkilenmemesi avantaj olmakla birlikte sensitivite ve spesifitesinin azlığı, maliyetinin deri testlerinden daha fazla olması dezavantajlarıdır (93).

2.5.7. Havayolu Enflamasyonunun Non İnvaziv Belirteçleri

Normal veya indüklenmiş balgam örneklerinde eozinofili veya nötrofili astımda enflamasyonun değerlendirilmesinde yararlıdır (94). Bunun dışında nefes havasında NO veya karbonmonoksit ölçümü de astımda enflamasyonun non invaziv belirteçleri olarak kullanılabilir. eNO'un astımlı tedavi almayan hastalarda, sağlıklı kişilerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (95).

2.5.8. Diğer

Total IgE yüksekliği ve eozinofili varlığı astımı desteklemekle birlikte tanı koydurucu değildir ve normal olması astımı ekarte ettirmez.

2.6. Astımın Sınıflanması

2.6.1. Astımın Etiyolojisine Göre Sınıflanması

Astım, semptomları tetikleyen faktörlere göre intrinsek ve ekstrinsek astım olmak üzere ikiye ayrılmıştır.

Ekstrinsek Astım

Ev tozu akarları, polen, hayvan tüyü gibi çevresel tetikleyicilerle temas sonrası semptomları görülen hastalar için tanımlanan astım türüdür. Tip I hipersensitivite neden olmaktadır.

İntrinsek Astım

Herhangi bir alerjen duyarlılığının gösterilemediği, IgE'nin normal olduğu hastalarda görülen astım tipidir. Enfeksiyonlar, egzersiz vb. diğer tetikleyicilerin neden olduğu alerjik olmayan astım tipidir.

2.6.2. Astımın Şiddetine Göre Sınıflanması

Astımlı hastalar, semptomlarına, hava akımındaki kısıtlılığın derecesine ve solunum fonksiyonlarındaki değişkenliğe göre dört gruba ayrılabilir (Tablo1).

2.6.3. Astımın Kontrol Düzeyine Göre Sınıflanması

Astımın şiddetinin belirlenmesi sadece tedavi başlangıcında yararlı olmakta ancak hastanın bu tedaviye vereceği yanıtı öngörememektedir. İzlemde tedavinin planlanmasında astımın kontrolünü değerlendirmek önerilmektedir (1). Astım kontrol düzeyleri Tablo 2 'da gösterilmektedir.

Tablo 1. Astımın şiddetine göre sınıflanması

	İntermitan astım	Hafif persistan astım	Orta persistan astım	Ağır persistan astım
Semptomlar	Haftada birden az	Haftada birden fazla ancak günde birden az	Her gün	Her gün
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

Tablo 2. Astımın kontrol düzeyine göre sınıflama

Özellik	Kontrol altında (aşağıdakilerin tümü olmalı)	Kısmen kontrol altında (herhangi bir haftada herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz semptomları	\leq 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 değerinin <%80'i	
Alevlenme	Yok	Yılda bir veya fazla	Herhangi bir haftada bir kez

2.7. Astım ve Alerjik Rinit İlişkisi

Alerjik rinit (AR), alerjen teması sonrasında IgE aracılığıyla gelişen, burunda enflamasyon ile karakterize bir hastalıktır. Hapşırma, burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve burun kaşıntısı gibi semptomlar görülmektedir. Sıklıkla buna göz kaşıntısı ve sulanması gibi bulgularda eşlik eder. Bu durumda allerjik rinokonjunktivit terimi kullanılır (2).

Burun mukozası ve bronşial mukoza benzer histolojik özelliklere sahiptir (96). AR ve astım patogenezinde yer alan eozinofiller, mast hücreleri, T lenfositler aracılığıyla oluşan enflamasyon, salınan histamin, lökotrienler gibi mediyatörler, Th2 kaynaklı sitokin ve kemokinler benzerdir (2, 97). Bu benzerlikler ve astım ile AR'in çok sık birlikte görülmesi nedeniyle "tek havayolu tek hastalık tanımı" ortaya atılmıştır.

Epidemiyolojik çalışmalar astım ve AR'in aynı hastada sıklıkla bir arada olduğunu göstermektedir (98). AR olan kişilerde astım görülme oranı %10 ila %40 arasında değişmektedir (99,100). Özellikle persistan ve orta/şiddetli AR'i olan olgularda bu oranın daha yüksek olduğu bildirilmektedir (101). Astımlı kişilerde rinit görülme oranı ise yaklaşık %80'dir (99).

Astımla birlikte AR'i olan olguların sadece astımı olanlardan daha ağır klinik ile seyrettikleri gösterilmiştir (102).

AR ve astımdan birinin tedavisinin diğer hastalığın kontrol altına alınmasını kolaylaştırdığı saptanmıştır (103). AR ve astımı olan olgularda intranazal kortikosteroid kullanımı ile alt havayollarındaki enflamasyonu gösteren eNO gibi belirteçlerin azaldığı ve astım semptomlarının gerilediği gösterilmiştir (104).

Bütün bunların sonucunda persistan AR'i olan hastaların astım öyküsü, fizik muayene ve gerekiyorsa solunum fonksiyon testleri ile değerlendirilmesi, astım tanısı olan hastaların, AR açısından öykü ve fizik muayene ile değerlendirilmeleri, tedavide etkinlik açısından her iki hastalığı kapsayacak, güvenilirlik açısından yan etkisi olmayan uygun tedavi yaklaşımlarının kullanılması önerilmiştir (2).

2.8. Tedavi

Astım tedavisi, inhalan alerjenlerden ve iritan maddelerden kaçınma, uygun ilaç tedavisi ve astım eğitim programlarını kapsar. Seçilmiş olgularda alerjen spesifik immunoterapi yararlı olabilir.

2.8.1. Korunma Önlemleri

Alerjenlere maruziyet, duyarlanmış bireylerde semptomların tetiklenmesine ve bronşiyal enflamasyonun devamına neden olur. Allerjenlerden uzak durma ile hem semptomlar azalır hem de yeni duyarlılıklar engellenir.

Tüm astımlı hastalarda sigara dumanı, iritan maddeler, enfeksiyonlar ve stres gibi diğer olası tetikleyicilerle temas da engellenmelidir (32).

2.8.2. İlaç Tedavisi

2.8.2.1 İlaç Tedavisinin Uygulanma Yolu

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

Çocuklarda astım tedavisinde en önemli nokta ilacın etkin verilebilmesi, maliyeti, güvenilirliği, kullanım kolaylığı ve çocuğun yaşına uygun cihazla inhale tedavinin uygulanması gerekliliğidir (105).

2.8.2.2. Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Kurtarıcı ve kontrol edici ilaçlar olarak ikiye ayrılırlar.

1.Kurtarıcı ilaçlar

Bronkokonstrüksiyonu ve eşlik eden semptomları hızla rahatlatırlar.

a.Kısa etkili inhale β_2 agonistler: İntermittant astımda, akut astım atakları sırasında ve egzersiz ilişkili astımı önlemede kullanılan ilaçlardır. Bu gruba salbutamol, terbutalin, fenoterol, repreterol ve pirbuterol dahildir. Güvenli ilaçlar olmasına rağmen taşikardi, tremor, baş dönmesi gibi yan etkileri olabileceği için mümkün olan en kısa süre, uygun dozda kullanılmalıdırlar (32).

b.İpratropium Bromid: Antikolinergik bir ilaçtır. Akut ataklar sırasında β_2 agonistler ile birlikte kullanıldığında etkilidir. Tek başına kullanıldığında etkisi gösterilememiştir. Minimal lokal yan etkiler dışında bilinen bir yan etkisi yoktur (106).

2.Kontrol edici ilaçlar

Düzenli kontrol edici tedavi kullanımındaki amaç, bronşiyal enflamasyonun azaltılmasıdır (32).

a.İnhale Kortikosteroidler: Persistan astım tedavisinde ilk seçenek ilaçlardır. Astım semptomlarının azaltılması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, akciğer fonksiyonlarının

düzeltilmesi, havayolu aşırı duyarlılığının azaltılması, hava yolu enflamasyonunun kontrol altına alınması, alevlenmelerin sıklık ve şiddetinin azaltılması ve astıma bağlı mortalitenin engellenmesinde etkili oldukları gösterilmiştir (1).

Orofaringeal kandidiyazis, disfoni ve irritasyona bağlı öksürük gibi lokal yan etkilerinin yanı sıra özellikle çocukluk çağında ve yüksek dozda kullanıldığında büyüme ve hipotalamus hipofiz adrenal aksında baskılanma vb. yan etkileri olabileceği düşünülmektedir (32).

b. Lökotrien Antagonistleri: Bu grupta montelukast, pranlukast ve zafirlukast yer almaktadır. 5 yaş altında viral enfeksiyonlarla atak geçiren çocuklarda ve hafif persistan astımı olan hastalarda inhale steroidlere alternatif olarak kullanılabilir. Ancak yapılan çalışmalarda etkinlikleri inhale steroidlerden daha az bulunmuştur. Bilinen bir yan etkileri yoktur (107).

c. Uzun etkili β_2 agonistler: Bu grupta formoterol ve salmeterol yer almaktadır. Orta doz inhale steroidlere yanıt alınamayan hastalarda inhale steroidlere ek olarak verilebilir. Beş yaş altındaki çocuklarda kullanımı onaylanmamıştır (108).

d. Teofilin: Düşük dozlarda hafif antienflamatuar etki de gösteren bir bronkodilatatördür (109).

e. Kromonlar: Sodyum kromoglikat ve nedokromil sodyum bu grupta yer alan ilaçlardır (1).

f. Anti-IgE: Sadece ağır alerjik astımda IgE düzeyi yüksek olan hastalarda kullanılan monoklonal IgE antikoru (110).

g. Sistemik Kortikosteroidler: Ağır ve kontrol altına alınamayan astımda sistemik kortikosteroid tedavisi gerekebilmektedir ancak yüksek yan etki olasılığı kullanımını sınırlamaktadır. Çocuklarda büyümede baskılanma önemli bir risk olduğu için sadece atak tedavisinde kısa süreli kullanım önerilmektedir (1).

h. Antihistaminikler: Histamin, alerjik reaksiyonlardaki en önemli mediyatördür. Vücutta 4 farklı reseptöre bağlanarak etkisini gösterir. H_1 reseptörler, proinflamatuar etki gösterirken, H_2 reseptörler enflamasyonu baskılar. H_3 reseptörler santral ve periferik sinir sisteminde yerleşmiştir ve nörotransmitter salınımını uyarırlar. Son zamanlarda bulunan H_4 reseptörlerinin de proinflamatuar etkileri olduğu düşünülmektedir. Alerjik reaksiyonlarda histamin etkisini H_1 ve daha az sayıda H_2 reseptörlerine bağlanarak gösterir. Bu nedenle alerjik hastalıklarda, H_1 reseptörlerini ve kısmen de H_2 reseptörlerini bloke eden antihistaminikler etkili olmaktadır. Antihistaminikler AR'de en sık kullanılan ilaçlardır. Hapşırma, burun akıntısı ve burun kaşınmasına etkili olmakla birlikte burun tıkanıklığına etkileri yoktur veya azdır.

Bağlı atomun yapısına göre antihistaminikler altı grupta toplanırlar. Ancak bu sınıflama pratik uygulamada yararlı değildir. Bu nedenle antihistaminikleri H₁ aktivitelerine ve yan etkilerine göre ayıracak farklı bir sınıflama daha kullanılmaktadır. Bu iki sınıflama Tablo 3'de gösterilmiştir (111).

Tablo 3. Antihistaminiklerin kimyasal ve fonksiyonel özelliklerine göre sınıflanması

Kimyasal sınıflama	Fonksiyonel sınıflama	
	Birinci Kuşak	İkinci Kuşak
Alkilaminler	Bromfeniramin, klorfeniramin, dimetinden, feniramin, triploridin	Akrivastin
Piperazinler	Buklizin, siklizin, hidroksizin, meklizin, oksatomid	Setirizin, levosetirizin
Piperidinler	Azatidin, siproheptadin, difenilpiralin, ketotifen	Astemizol, bilastin, desloratadin, ebastin, feksofenadin, levokobastin, loratadin, mizolastin, olopatadin, rupatadin, terfenadin
Etanolaminler	Karbinoksamin, klemastin, dimenhidrinat, difenhidramin, doksilamin, feniltoloksamin	
Etilendiaminler	Antazolin, prilamin, tripeleennamin	
Fenotiazinler	Metdilazin, prometazin	
diğerleri	Doksepin	Azelastin, emadastin, epinastin

Alerjik rinitte birinci kuşak antihistaminikler ile yapılmış çalışmaların çoğu standart özellikler taşımamaktadır. Genellikle dozlar ampiriktir ve kanıta dayalı kullanım yoktur. Başta sedasyon yapmaları olmak üzere yan etkileri pratikte bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır.

Yapılmış pek çok çalışmayla ikinci kuşak antihistaminiklerin hem mevsimsel hem de perennial AR'de etkinlikleri gösterilmiştir. Buna göre burun kaşıntısı, hapşırma, burun akıntısı, damak, kulak, boğaz kaşıntısına etkili oldukları bulunmuştur.

Astımda özellikle ikinci kuşak antihistaminiklerin bazı etkileri olmakla birlikte rutin astım tedavisinde kullanılmamaktadırlar.

2.8.3. Alerjen spesifik immunoterapi

Alerjen maruziyeti ile semptomları oluşan, tek veya az sayıda allerjen duyarlılığı olan, optimal tedaviye rağmen semptomları devam eden veya tedavinin yan etkilerinin ortaya çıktığı hastalarda alerjen spesifik immunoterapi denenebilir. Tedavinin başarısı için uygun hasta seçimi şarttır. İmmunoterapide amaç kişinin duyarlı olduğu alerjenleri artan dozlarda vererek zaman içinde alerjen spesifik T hücre toleransını sağlamak ve böylece mediyatör salınımını ve doku enflamasyonunu azaltmaktır. Subkutan ve sublingual yollarla uygulanabilmektedir (112).

2.9. Astımda basamak tedavisi yaklaşımı

Astımın basamak tedavisinde 1.-5. basamak arasında etkinliği giderek artan tedavi seçenekleri sunulmuştur. Her basamak için hastaya başlanması önerilen tedavi ile bunun alternatifi olabilecek ikinci bir tedavi yaklaşımı verilmiştir. Aynı zamanda her basamakta, verilen tedavinin yanında gerektiğinde kullanmak üzere kısa etkili bronkodilatatör önerilmektedir. Hastaya başlanan tedaviye 4-6 hafta devam edilir ve sonrasında hasta tekrar değerlendirilir. Eğer kontrol sağlanamazsa bir üst basamak tedaviye geçilir. Kontrol sağlanmışsa hasta, kontrolün sağlandığı basamakta en az 3 ay izlenir ve sonra tedavi basamağı azaltılabilir

Basamak 1: Hafif intermittant astımı olan hastalarda uzun dönem kontrol edici tedavi kullanımı önerilmez. Bu hastalara sadece gerektiğinde kullanılmak üzere kısa etkili bronkodilatatör verilir.

Basamak 2: Persistan astım semptomları olan hastalara genellikle ikinci basamak tedavisi başlanır. Bu basamakta uzun dönem kontrol edici bir ilaç verilmektedir.

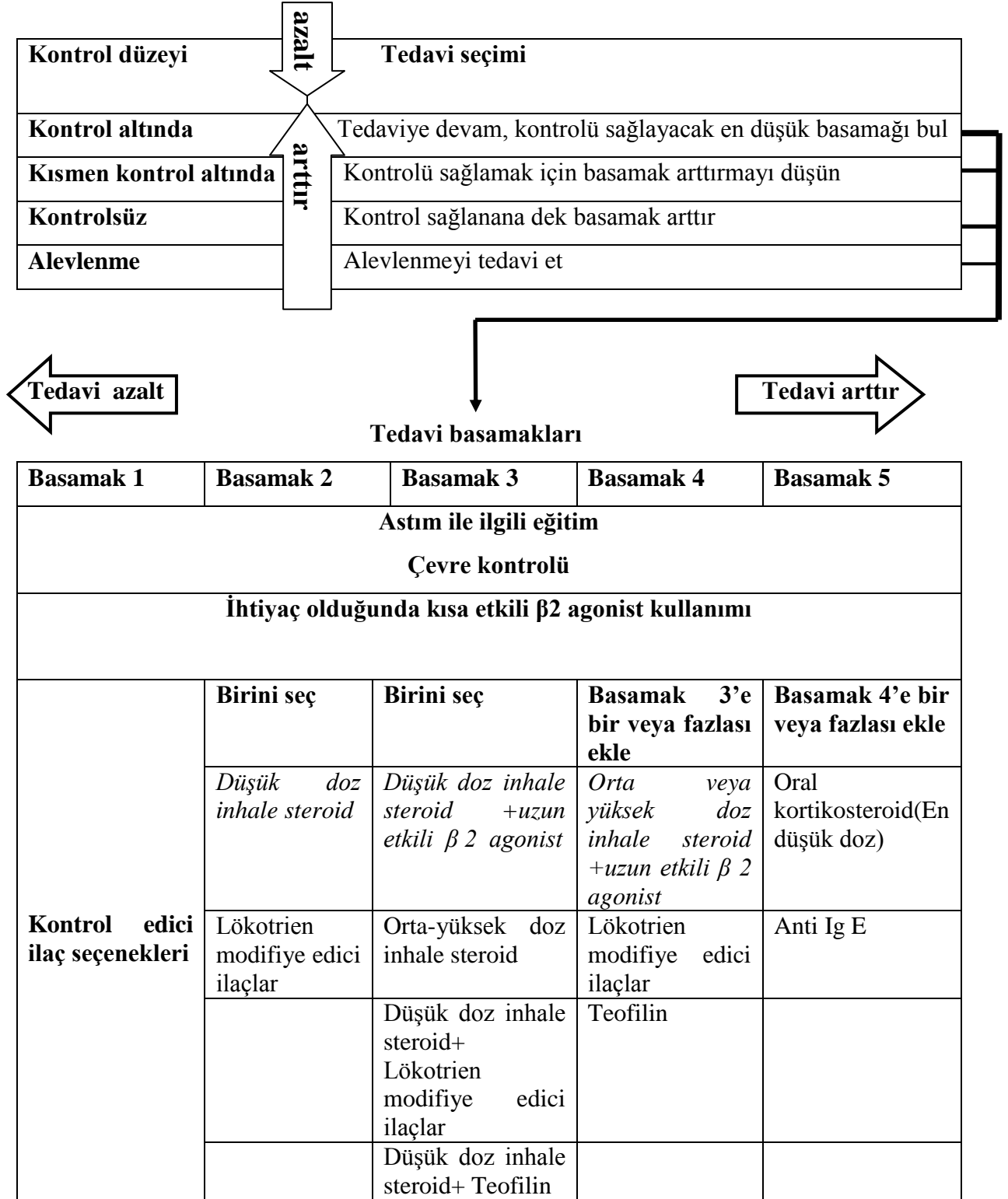
Basamak 3: Persistan astımı olan, kontrolsüz ve şiddetli olgulara doğrudan üçüncü basamak tedavisi verilebilir. Bu basamakta kontrol edici gruptan bir veya iki ilaç kullanılmaktadır.

Basamak 4: Bu basamakta kontrol edici gruptan iki veya daha fazla ilaç kullanılmaktadır.

Basamak 5: Bu basamakta kurtarıcı ilaç ve kontrol edici gruptan ilaçlar kullanılmaktadır. (Oral steroidler ve Anti IgE gerekirse ilave edilebilir). Bu basamakta tedavinin güvenilirliği bir sorun olabilir.

Tablo 4'te beş yaş üzerindeki çocuk ve erişkinlerde kontrole dayalı tedavi yaklaşımı görülmektedir (1).

Tablo 4. Astımlı 4 yaş üstündeki çocuklarda, adolesanlarda ve erişkinlerde kontrole dayalı tedavi yaklaşımı



Tercih edilen kontrol edici ilaçlar italik yazıyla gösterilmiştir

2.10. Rupatadin

Rupatadin, N-alkil piridin derivativesi, hem H₁ hem de PAF antagonisti özelliklere sahip yeni, ikinci kuşak bir antihistaminiktir (113).

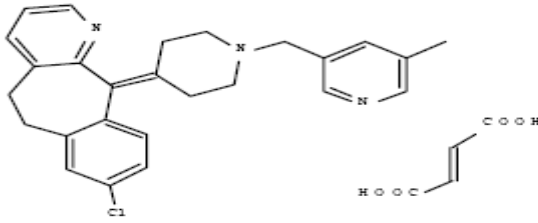
2.10.1. Yapısı

Kimyasal açılımı; 8-Chloro-6,11-dihydro-11-[1-[(5-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinylidene] -5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine fumarate.

Moleküler formülü: C₂₆H₂₆ClN₃ × C₄H₄O₄ (Mr 532.04)

Kimyasal yapısı Şekil 1' de görülmektedir. (9)

Şekil 1. Rupatadinin kimyasal yapısı



2.10.2. Rupatadinin Antihistaminik Etkisi

Rupatadin H₁ histamin reseptörlerine yüksek affinite göstermektedir. Bu birinci ve ikinci kuşak antihistaminikler ile yapılmış karşılaştırmalı çalışmalarla gösterilmiştir.

Kobaylarda yapılmış bir çalışmada akciğerdeki ve serebellumdaki histamin reseptörlerine bağlanma ex vivo olarak karşılaştırıldığında akciğerde reseptöre bağlanma oranı %70, serebellumda %10 oranında olmuştur. Bu da rupatadinin antihistaminik etkisinin periferel H1 reseptörlerine selektif olduğunu göstermektedir (114).

Yapılan çalışmalar rupatadinin in vitro güçlü antihistaminik etkisi olduğunu göstermektedir. Kobay ileumunda histamin ilişkili kontraksiyonları önlemede rupatadin setirizinden 24 kat, loratadinden 75 kat, terfenadinden 95 kat daha güçlü bulunmuştur (11).

Rupatadinin selektivitesi serotonin, asetilkolin ve LTD4 üzerine etkisinin olmaması ile gösterilmiştir (11).

İnsan çalışmalarında rupatadin alerjik rinitli hastalarda nazal ve non nazal semptomlar üzerine plasebo ile karşılaştırıldığında etkili bulunmuştur (115). Deride histamin ilişkili endurasyonu engellemiştir (113).

2.10.3. Rupatadinin anti-PAF Etkinliği

Rupatadini diğer antihistaminiklerden ayıran en önemli özelliği PAF inhibisyonu yapmasıdır. PAF, astımda önemli enflamatuar bir mediyatördür. Vasküler permeabilitede artış, eozinofil göçü, bronkokonstrüksiyon, havayolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir ve astım ile AR patofizyolojisinde yer almaktadır.

Rupatadinin selektif ve güçlü PAF inhibisyonu yapan ilaçlardan (WEB-2086, ginkgolid-B vb) daha düşük anti-PAF etkisi vardır ancak bu etki loratadin, ketotifen, mepiramin ve terfenadin ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksektir (11).

2.10.4. Rupatadinin Diğer Mediyatörler Üzerine Etkileri

Rupatadinin hem immunolojik hem de non immunolojik uyarılara yanıt olarak gelişen mast hücre degranülasyonunu önlediği, daha önce sentezlenmiş olan histaminin yanı sıra yeni sentez edilen LTC₄'ü ve TNF- α 'nında salınımını azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle alerjik yanıtın sadece erken fazını değil geç fazını da etkilemektedir.

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre rupatadin, eotaksin ilişkili eosinofil kemotaksisini, PAF ve LTB₄ ilişkili nötrofil kemotaksisini, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF ve TNF- α üretimini inhibe etmektedir (116,117).

2.10.5. Farmakodinamiği

Kullanım dozu 10 mg olmakla birlikte sağlıklı kişilerde 40 mg'a kadar çıkmıştır. Oral uygulama sonrasında hızla emilir ve ortalama 0,8 saat içinde plazmada maksimum konsantrasyona ulaşır. Tekrarlayan dozlarla da benzer sonuçlar alınmıştır. Stabil plazma konsantrasyonuna 3-5 gün içinde ulaşılmaktadır.

Oral alımın gıdalardan etkilenmediği gösterilmiştir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır. Hayvan çalışmalarında biyoyararlanımın %50'nin üzerinde olduğu gösterilmiştir (113,114).

2.10.6. Metabolizasyonu

Karaciđerde presistemik metabolizasyona uğramakta ve eser miktarda değişmeden idrar ve feçes ile atılmaktadır. Çeşitli oksidatif süreçler ve glukuronid konjugatları ile metabolize edilir. İn vitro çalışmalarda esas olarak sitokromP3A4 (CYP3A4) sistemi ile metabolize edildiği ve safra yoluyla atıldığı bulunmuştur. İkinci kuşak bir başka antihistaminik olan desloratadin rupatadinin aktif metabolitidir. Bunun rupatadinin etkinliğine ve etki süresinin uzunluğuna katkıda bulunduğu düşünölmektedir. Plazmada ortalama yarı ömrü (t_{1/2}) 4,6 saattir (114).

2.10.7. İlaç Etkileşimleri

İlaç etkileşimlerine bakıldığında CYP3A4 aktivitesini inhibe eden ketokonazol, eritromisin ve greyfurt suyu ile etkileştiği bulunmuştur. Azitromisin ve fluoksetin ile etkileşim bulunmamıştır (114).

2.10.8. Klinik Etkinliği

Allerjik rinit ve kronik idiyopatik ürtiker ile yapılmış çeşitli çalışmalarda rupatadinin klinik etkinliği kanıtlanmıştır. 10 mg rupatadin ve 10 mg setirizinin mevsimsel allerjik rinitli olgularda etkinliğinin karşılaştırıldığı randomize, çift kör bir çalışmada rupatadinin total günlük semptom skoru üzerine etkili olduğu ve yan etkilerinin setirizinden farklı olmadığı bulunmuştur. Rupatadinin persistan allerjik rinitli olgularda setirizin ile etkinliğinin karşılaştırıldığı plasebo kontrollü randomize, çift kör bir çalışmada rupatadin plaseboya göre anlık total nazal semptom skoru üzerine etkili bulunmuştur (113).

2.10.9. Yan Etkileri

Klinik çalışmalarda iyi tolere edildiği, yan etkilerin büyük kısmının hafif ve orta şiddette olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda bu yan etkiler plasebo ve karşılaştırılan antihistaminiklerde de benzer oranlarda bulunmuştur. En sık bildirilen yan etkiler; somnolans %9,5, başağrısı %6,8, yorgunluk %3,2, zayıflama %1,5 ve baş dönmesi %1 olmuştur. Bunlardan sadece somnolans plasebodan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kardiyak yan etkileri araştıran çalışmalarda 10 mg/gün rupatadinin kardiyak aritmi riskini arttırmadığı bulunmuştur.

Rupatadin günümüzde perennial AR, mevsimsel AR ve kronik idiyopatik ürtiker tedavisinde arasında ülkemizin de bulunduğu pek çok Avrupa ve Orta Amerika ülkesinde onay almıştır. (113).

3. MATERYAL METOD

3.1. Deney Hayvanları

Çalışma için 6-8 haftalık 20-25 gr ağırlığındaki dişi BALB/c fareler kullanıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi, Laboratuvar Hayvanlarının Sağlık Bilimlerinde Kullanımı 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. Tüm deneysel girişimler için yerel hayvan etik kurul onayı alındı.

3.2. Çalışma Grupları

Otuz beş adet BALB/c fare, 7'şer fareden oluşan 5 gruba ayrıldı.

Grup I: Kontrol grubu

Grup II: Plasebo grubu

Grup III: Rupatadin 3 mg/kg/gün uygulanan grup

Grup IV: Rupatadin 30 mg/kg/gün uygulanan grup

Grup V: Deksametazon 1 mg/kg/gün uygulanan grup

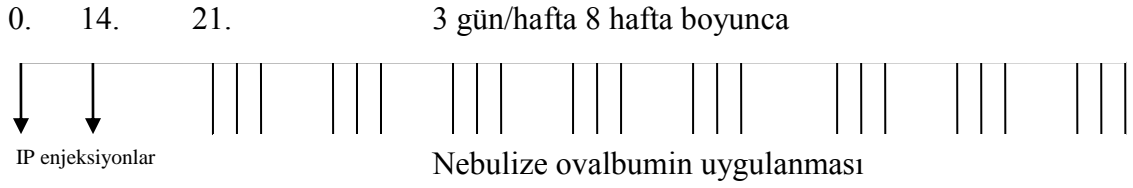
3.3. Astım Modelinin Oluşturulması

BALB/c fareler, ovalbumine yüksek IgE yanıtı verdikleri için tercih edildi (118). Çalışmada daha önce tanımlanmış ve bölümümüz tarafında uygulanmış olan kronik astım fare modeli kullanıldı (119). Grup II, Grup III, Grup IV ve Grup V'teki tüm farelere, çalışmanın 0. ve 14. günlerinde 10 µg/0,1 ml ovalbumin, adjuvan olarak kullanılan alum ile birlikte intraperitoneal yolla uygulandı. Hayvanlar daha sonra 21. günden başlamak üzere, 8 hafta boyunca, haftanın üç günü inhale ovalbumine maruz bırakıldı. Bu uygulamada, steril %0,9 NaCl içinde %2,5'luk ovalbumin solüsyonu kompresörlü bir nebulizatör yardımı ile aerosol haline getirildi ve 30 dakika boyunca fiberglas bir kabin içine verilerek tüm vücut inhalasyonu yoluyla farelere uygulandı. Nebulizasyon için, aerosollerin %80'inden fazlasında partikül büyüklüğünü <4 µm oluşturan nebulizatör kullanıldı.

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 2'de oluşturulan astım modelinin şeması gösterilmiştir.

Şekil 2. Astım modelinin şematik gösterilmesi



Tüm bu uygulamalar sırasında ortam sıcaklığı 20-25°C ve nemi % 40-60 arasında tutuldu.

3.4. Çalışma İlaçlarının Uygulanması

Ovalbumin inhalasyonunun son haftasında plasebo grubundaki farelere %0,9 NaCl, grup III'deki farelere rupatadin 3mg/kg/gün, grup IV'deki farelere rupatadin 30 mg/kg/gün, grup V'deki farelere deksametazon 1 mg/kg/gün, 5 gün boyunca, günde tek doz olarak orogastrik yolla uygulandı.

Uygulanan rupatadin 3mg/kg/gün ve deksametazon 1 mg/kg dozları daha önce farelerde yapılan çalışmalardan alındı (11,120).

Koruyucu içermeyen toz şeklinde olan rupatadin, Abdi İbrahim İlaç Sanayii'den temin edildi ve üretici firmanın önerilerine uygun olarak %0,9 NaCl içinde sulandırılarak kullanıldı.

3.5. Hayvan Yaşamını Sonlandırma Zamanı Ve Yöntemi

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

3.6. Histolojik İncelemeler

Tedavi gruplarını bilmeyen iki araştırmacı tarafından histopatolojik çalışma örnekleri hazırlandı. Doku örnekleri sol akciğer orta zondan alındı. Alınan örnekler ışık mikroskopik çalışmalar için %10 formolin ile fikse edildi. Elektron mikroskopik inceleme için ise komşu bölgeden 1-2 mm³ boyutlarında örnek alınarak %2'lik gluteraldehit içinde saklandı. Fiksasyon sonrasında parafin bloklar içine gömülen örneklerden 5 µm boyutlarında seri kesitler alındı. Örnekler hematoksilen eosin (HE), toluidin mavisi ve periodic asid schiff (PAS) ile boyandı. 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.

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. Örneklerden alınan 10 kesit toluidin mavisi, 10 kesit PAS 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.

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 μm^2 içindeki goblet hücreleri sayıldı, havayolu çapının total uzunluğuna bölündü, bu sayının yüz ile çarpılması ile goblet hücre sayısı elde edildi.

Ultrastrüktürel yapıların değerlendirilmesi için dokular %2,5'lük gluteraldehit içinde 24 saat fikse edildi. 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 × 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.

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistik analiz için SPSS 11 paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı. Veriler Ortalama (Ort) ± Standart hata (SE) şeklinde verildi. Bütün gruplar arasındaki karşılaştırmalar oneway ANOVA ve posthoc Bonferonni düzeltmesi kullanıldı. $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tüm grupların histolojik parametrelerinin ölçümleri Tablo 5’de verilmiştir. Veriler ortalama \pm standart hata olarak gösterilmiştir.

Tablo 5. Tüm grupların histolojik parametrelerinin ölçümleri

	Grup I (kontrol)	Grup II (plasebo)	Grup III (3mg/kg rupatadin)	Grup IV (30 mg/kg rupatadin)	Grup V (deksame- tazon)
Bazal membran kalınlığı, nm	275.21 \pm 15.24	654.17 \pm 14.51	595.43 \pm 11.48	443.84 \pm 30.07	479.90 \pm 24.75
Subepiteliyal düz kas kalınlığı, μm	3.23 \pm 0.43	8.06 \pm 0.98	7.89 \pm 0.58	4.40 \pm 0.50	3.28 \pm 0.29
Epitel yüksekliği, μm	10.16 \pm 0.61	23.01 \pm 2.91	16.94 \pm 1.59	12.33 \pm 0.54	11.82 \pm 0.99
Goblet hücre sayısı/ 100 (μm)	0.41 \pm 0.07	2.21 \pm 0.27	2.06 \pm 0.52	1.31 \pm 0.38	0.81 \pm 0.03
Mast hücre sayısı/ 20000 (μm²)	0.74 \pm 0.23	2.39 \pm 0.45	1.59 \pm 0.22	1.43 \pm 0.20	1.11 \pm 0.24

Kontrol grubu (Grup I) ile plasebo grubunun (Grup II) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında; bazal membran kalınlığı (p=0.000), subepiteliyal düz kas tabakası kalınlığı (p=0.000), epitel yüksekliği (p=0.000), goblet hücre sayısı (p=0.004) ve mast hücre sayısını (p=0.003) içeren tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu sonuçlar astım modelinin çalışma grubundaki farelerde başarı ile oluşturulduğunu göstermiştir. Her iki grubun karşılaştırılan parametreleri (ortalama \pm standart hata) ve p değerleri Tablo 6 ’da gösterilmiştir.

Astımın tedavisi olarak deksametazonun 1mg/kg/gün verildiği Grup V ile plasebo grubunun histolojik parametreleri karşılaştırıldığında; bazal membran kalınlığı (p=0.000), subepiteliyal düz kas tabakası kalınlığı (p=0.000), epitel yüksekliği (p=0.000), goblet hücre sayısı (p=0.044) ve mast hücre sayısını (p=0.032) içeren tüm parametrelerin deksametazon verilen grupta daha iyi olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Her iki grubun karşılaştırılan parametreleri (ortalama \pm standart hata) ve p değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 6. Grup I ve Grup II'nin histolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup I (kontrol)	Grup II (plasebo)	p
Bazal membran kalınlığı, nm	275.21 ± 15.24	654.17 ± 14.51	0.000
Subepitelial düz kas kalınlığı, µm	3.23 ± 0.43	8.06 ± 0.98	0.000
Epitel yüksekliği, µm	10.16 ± 0.61	23.01 ± 2.91	0.000
Goblet hücre sayısı/ 100 (µm)	0.41 ± 0.07	2.21 ± 0.27	0.004
Mast hücre sayısı/ 20000 (µm²)	0.74 ± 0.23	2.39 ± 0.45	0.003

Tablo 7. Grup II ve grup V'in histolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup II (plasebo)	Grup V (deksametazon)	p
Bazal membran kalınlığı, nm	654.17±14.51	479.90 ± 24.75	0.000
Subepitelial düz kas kalınlığı, µm	8.06 ± 0.98	3.28 ± 0.29	0.000
Epitel yüksekliği, µm	23.01 ± 2.91	11.82 ± 0.99	0.000
Goblet hücre sayısı/ 100 (µm)	2.21 ± 0.27	0.81 ± 0.03	0.044
Mast hücre sayısı/ 20000 (µm²)	2.39 ± 0.45	1.11 ± 0.24	0.032

3mg/kg/gün rupatadin verilen Grup III ile Grup II'nin (plasebo) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında rupatadin 3mg/kg/gün uygulanan grupta tüm histolojik parametrelerde bir miktar düzleme gözlenmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Her iki grubun karşılaştırılan parametreleri (ortalama, ± standart hata) ve p değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Grup II ile Grup III'ün histolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup II (plasebo)	Grup III (3mg/kg rupertadin)	p
Bazal membran kalınlığı, nm	654.17±14.51	595.43 ±11.48	0.815
Subepitelial düz kas kalınlığı, µm	8.06 ± 0.98	7.89 ± 0.58	1.000
Epitel yüksekliği, µm	23.01 ± 2.91	16.94 ± 1.59	0.075
Goblet hücre sayısı/ 100 (µm)	2.21 ± 0.27	2.06 ± 0.52	1.000
Mast hücre sayısı/ 20000 (µm²)	2.39 ± 0.45	1.59 ± 0.22	1.000

30 mg/kg/gün rupertadin verilen Grup IV ile Grup II'nin histolojik parametreleri karşılaştırıldığında rupertadin 30mg/kg/gün uygulanan grupta tüm histolojik parametrelerde düzelme saptanmıştır. Bu farklılık goblet hücre sayısı (p=0.877) ve mast hücre sayısı parametrelerinde (p=0.305) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, bazal membran kalınlığı (p=0.000), subepitelial düz kas kalınlığı (p=0.001) ve epitel tabakası kalınlığında (p=0.000) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her iki grubun karşılaştırılan parametreleri (ortalama, ± standart hata) ve p değerleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Grup II ve Grup IV'ün histolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup II (plasebo)	Grup IV (30mg/kg rupertadin)	p
Bazal membran kalınlığı, nm	654.17±14.51	443.84 ± 30.07	0.000
Subepitelial düz kas kalınlığı, µm	8.06 ± 0.98	4.40 ± 0.50	0.001
Epitel yüksekliği, µm	23.01 ± 2.91	12.33 ± 0.54	0.000
Goblet hücre sayısı/ 100 (µm)	2.21 ± 0.27	1.31 ± 0.38	0.877
Mast hücre sayısı/ 20000 (µm²)	2.39 ± 0.45	1.43 ± 0.20	0.305

Grup IV ve deksametazon 1 mg/kg uygulanan Grup V'in verileri ile karşılaştırıldığında bazal membran kalınlığı, subepitelyal düz kas kalınlığı ve epitel yüksekliği parametrelerindeki düzelmelerin benzer olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı görülmüştür. Her iki grubun karşılaştırılan parametreleri (ortalama, \pm standart hata) ve p değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

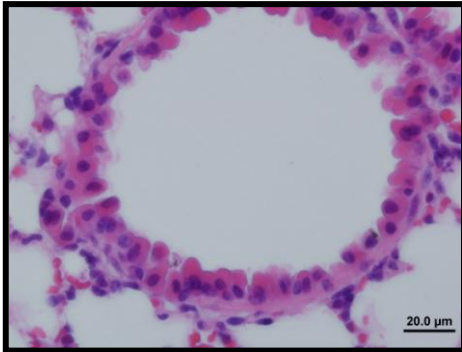
Tablo 10. Grup IV ve Grup V'in histolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup IV (30mg/kg rupatadin)	Grup V (deksametazon)	p
Bazal membran kalınlığı, nm	443.84 \pm 30.07	479.90 \pm 24.75	1.000
Subepitelyal düz kas kalınlığı, μm	4.40 \pm 0.50	3.28 \pm 0.29	1.000
Epitel yüksekliği, μm	12.33 \pm 0.54	11.82 \pm 0.99	1.000
Goblet hücre sayısı/ 100 (μm)	1.31 \pm 0.38	0.81 \pm 0.03	1.000
Mast hücre sayısı/ 20000 (μm²)	1.43 \pm 0.20	1.11 \pm 0.24	1.000

Tüm grupların ışık ve elektron mikroskopik görünüşleri aşağıda verilmiştir (Resim 1-20).

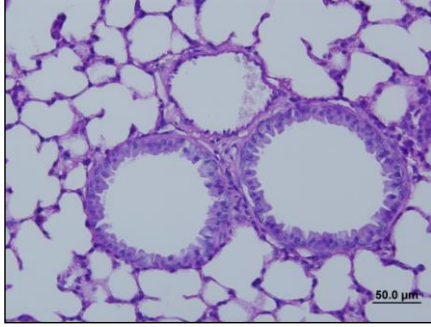
Işık ve elektron mikroskopik çalışmalarda kontrol grubunda histolojik bulgular normal saptanmıştır (Resim 1-4).

Resim 1. Kontrol grubunun HE boyalı akciğer kesitleri



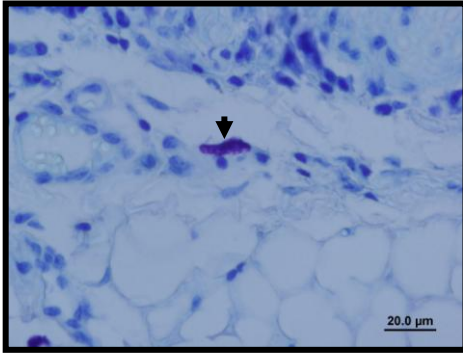
Bronşiol yapıları ve parankim olağan görünümündedir. Epitel yüksekliği normal, subepitelyal düz kaslar ince bir tabaka halinde gözlenmektedir.

Resim 2. Kontrol grubunun PAS boyalı akciğer kesitleri



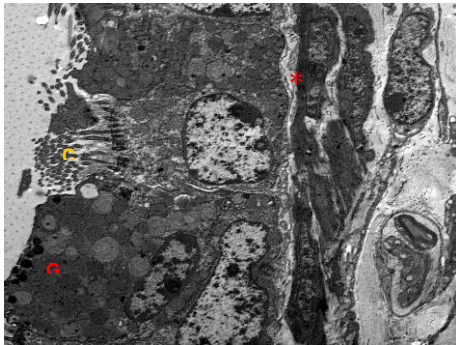
Goblet hücreleri minimal sayıda izlenmekte bazı bronşiyol kesitlerinde ise görülmemektedir.

Resim 3. Kontrol grubunun toluidin mavisi boyalı akciğer kesitleri



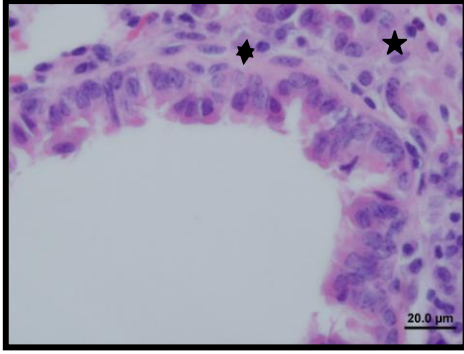
Mast hücresi (ok) akciğer parankiminde normal sayıda izlenmektedir.

Resim 4. Kontrol grubunun akciğer kesitlerinin EM görünümü



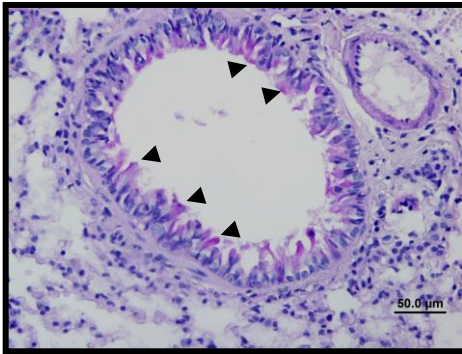
Silyalı solunum yolu epiteli (C) ve goblet hücreleri (G) sağlıklı olarak izlenmektedir. Bazal membran(*) incedir.

Resim 5. Grup II'nin (plasebo grubu) HE ile boyalı akciğer kesitleri



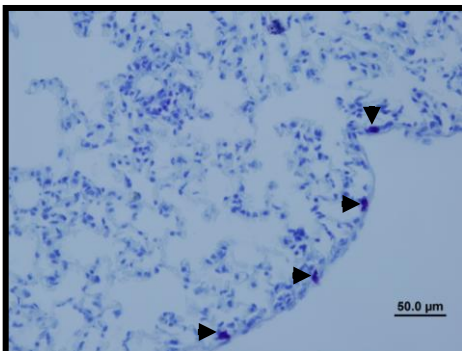
Kontrol grubuna göre epitel boyu daha yüksek olarak izlenmektedir. Düz kas tabakası kalınlaşmıştır (siyah ok). Peribronşiler alanlarda yaygın mononükleer infiltrasyon (*) mevcuttur.

Resim 6. Grup II (plasebo grubu)'nin PAS ile boyalı akciğer kesitleri



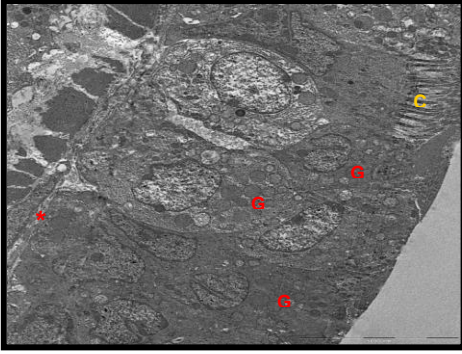
Goblet hücreleri (oklar) artmış olarak izlenmektedir.

Resim 7. Grup II'nin (plasebo grubu) toluidin mavisi ile boyalı akciğer kesitleri



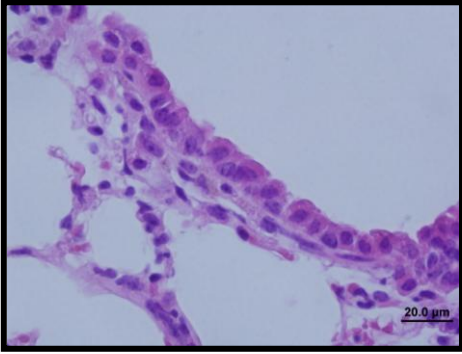
Akciğer parankiminde mast hücreleri (oklar) artmış olarak izlenmektedir.

Resim 8. Grup II (plasebo grubu) akciğer kesitlerinin EM görünümü



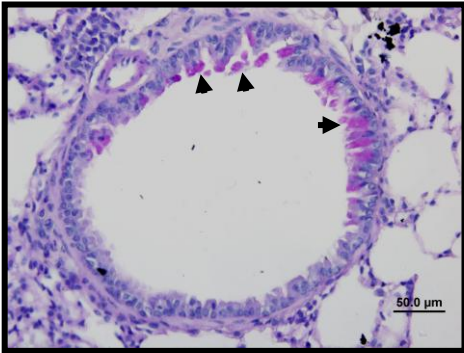
Bazal membran (*) kalınlaşmış, goblet hücreleri artmış olarak izlenmektedir. Epitel hücrelerinin boyu artmıştır.

Resim 9. Grup III 'ün (3 mg/kg rupatadin) HE ile boyalı akciğer kesitleri



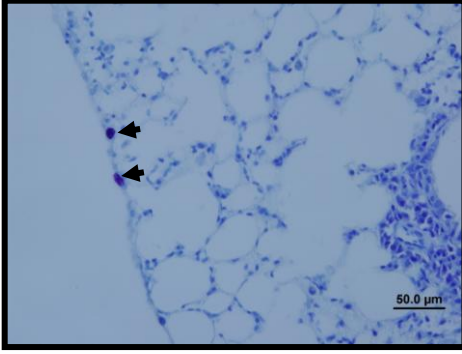
Epitel yüksekliği ve düz kas tabakasının kalınlığı plasebo grubuna göre azalmış olarak izlenmektedir ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Resim 10. Grup III'ün (3 mg/kg rupatadin) PAS ile boyalı akciğer kesitleri



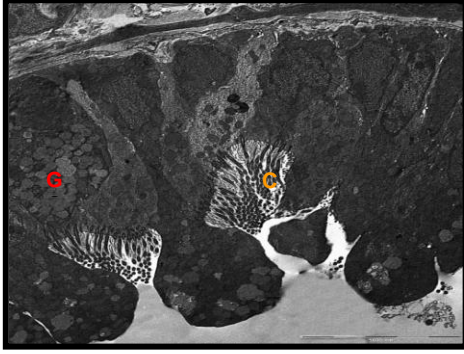
Goblet hücreleri plasebo grubuna göre azalmıştır ancak bu azalma anlamlı bulunmamıştır.

Resim 11. Grup III (3 mg/kg rupatadin)'ün toluidin mavisi ile boyalı akciğer kesitleri



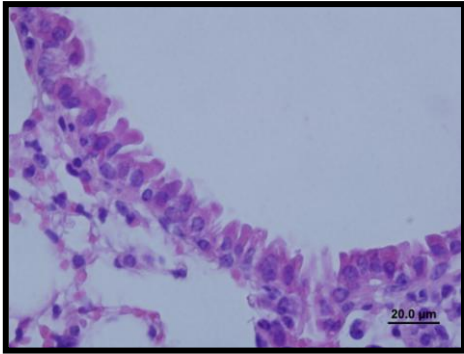
Mast hücreleri plasebo grubuna göre azalmıştır ancak bu azalma anlamlı bulunmamıştır.

Resim 12. Grup III (3 mg/kg rupatadin) akciğer kesitlerinin EM görünümü



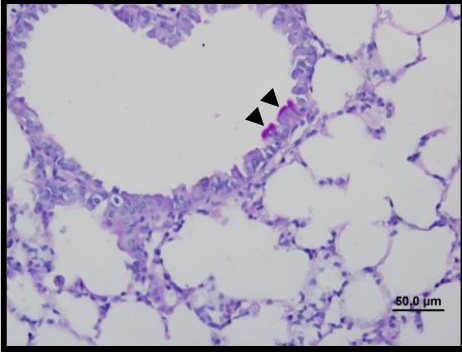
Bazal membran kalınlığının plasebo grubuna göre azaldığı gözlenmekle birlikte bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Resim 13. Grup IV (30 mg/kg rupatadin)'ün HE ile boyalı akciğer kesitleri



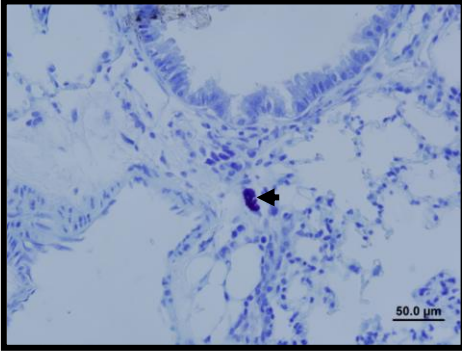
Epitel yüksekliği ve düz kas tabakası kalınlığı plasebo grubuna göre azalmıştır. Akciğer parankimi normaldir.

Resim 14. Grup IV (30 mg/kg rupertadin)'ün PAS ile boyalı akciğer kesitleri



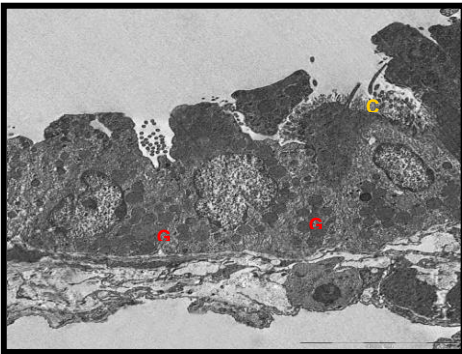
Goblet hücre sayısının plaseboya göre azaldığı gözlenmiş ancak bu azalma anlamlı bulunmamıştır.

Resim 15. Grup IV (30 mg/kg rupertadin)'ün toluidin mavisi ile boyalı akciğer kesitleri



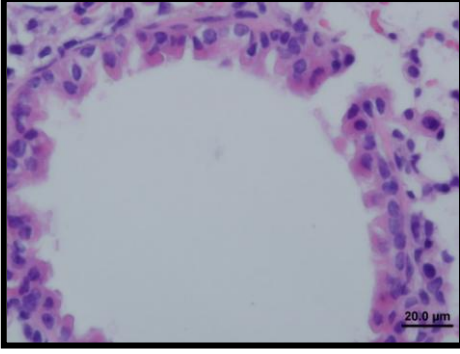
Mast hücre sayısının plaseboya göre azaldığı gözlenmiş ancak bu azalma anlamlı bulunmamıştır.

Resim 16. Grup IV (30mg/kg rupertadin) akciğer kesitlerinin EM görünümü



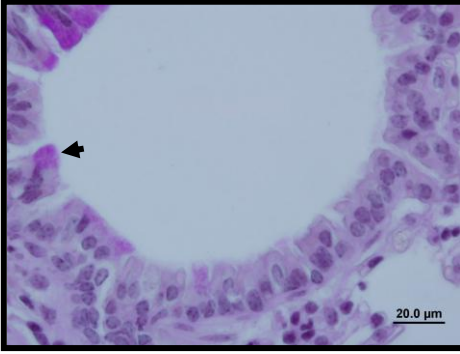
Bazal membran plasebo grubuna göre daha ince izlenmektedir. Silyalı solunum yolu epitel hücreleri ve organeller normal görünümündedir.

Resim 17. Grup V'in (deksametazon) HE ile boyalı akciğer kesitleri



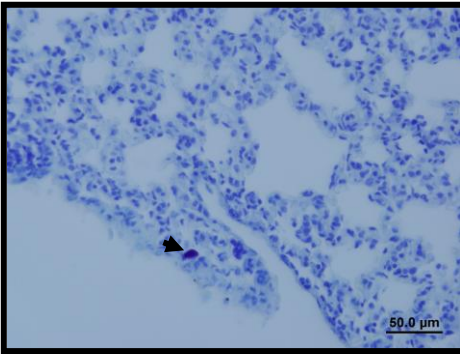
Epitel yüksekliği ve düz kas tabakası kalınlığı kontrol grubuyla ve Grup V ile benzer bulunmuştur.

Resim 18. Grup V'in (deksametazon) PAS ile boyalı akciğer kesitleri



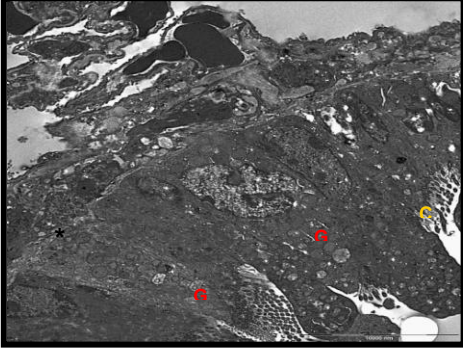
Goblet hücre sayısı minimal düzeyde gözlenmiştir.

Resim 19. Grup V'in (deksametazon) toluidin mavisi ile boyalı akciğer kesitleri



Mast hücre sayısının plasebo grubuna göre azaldığı saptanmıştır.

Resim 20. Grup V'in (deksametazon) akciğer kesitlerinin EM görünümü



Bazal membran kalınlığı plasebo grubuna göre incedir ve epitel hücreleri normal sağlıklı görünümündedir.

5. TARTIŞMA

Astım, reversibl havayolu obstrüksiyonu, havayollarında enflamasyon ve remodeling ile karakterize kronik bir hastalıktır (1). Enflamasyon hastalığın patogenezinde temel unsurdur. Havayollarında enflamasyonun önemli bir sonucu ise remodeling olarak adlandırılan ve havayollarındaki yapısal hücrelerin ve ekstrasellüler matriks elemanlarının yapı, organizasyon ve fonksiyonlarının farklılaşması ile gerçekleşen değişikliklerdir. Remodeling sürecinde goblet hücre hiperplazisi, bazal membran kalınlaşması, subepitelyal fibrozis, havayolu düz kas hücrelerinde hipertrofi/hiperplazi ve anjiyogenez gerçekleşmektedir (83). Güncel tedavi yaklaşımlarında amaç, havayollarındaki enflamasyonu baskılamak, remodeling sürecini engellemek ve semptomları azaltmaktır. Ancak halen remodeling sürecini tamamen engelleyen bir tedavi bulunmamaktadır (7).

Günümüzde astımda pek çok tedavi seçeneği mevcuttur. Bu ilaçlardan en sık kullanılanı ve en etkili olanı steroidlerdir (5). Astım tedavisinde yan etkilerinin azaltılması amacıyla steroidlerin inhale formları tercih edilmektedir. İn hale steroidler astım semptomlarının azaltılması, yaşam kalitesinin artırılması, solunum fonksiyonlarının düzeltilmesi, havayolu aşırı duyarlılığının azaltılması ve havayolu enflamasyonunun kontrol altına alınmasında etkili olduğu gösterilmiş ilaçlardır. Oral kandidiyazis gibi lokal yan etkilerinin yanında büyüme geriliği, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının baskılanması gibi sistemik yan etkileri de olabilmektedir. Özellikle çocukluk çağında yüksek doz ve uzun süre kullanımda yan etki görülme olasılığı artmaktadır. Yapılan randomize kontrollü pek çok çalışmayla düşük doz inhale steroidlerin dahi büyümede yavaşlama yapabileceği gösterilmiştir (6). Bunun yanında astımlı hastalarda sıklıkla diğer alerjik hastalıkların da bulunması ve bu nedenle inhale steroidlerin yanında nazal ve topikal steroidlerin kullanımının gerekmesi, yan etki olasılığını daha da arttırmakta ve düşük olan tedavi uyumunu azaltmaktadır (121). Ayrıca yapılan çalışmaların sonucunda inhale steroidlerin erken başlanması remodeling sürecini etkilemediğini gösterilmiştir (122,123). Tüm bu nedenlerle astımlı hastalarda enflamasyonu baskılayan, remodelingi engelleyen ve yan etkisi olmayan tedavi seçenekleri halen araştırılmaktadır.

Histamin, astımda en önemli mediyatörlerden biridir. Postkapiller venüllerde vazodilatasyona ve vasküler permeabilitede artışa neden olarak mukozal ödeme yol açar. Düz kasların kasılmasını ve bronkospazmı uyarır. Öksürük ve mukus üretiminde artışa neden olur (12). Antihistaminiklerin AR tedavisinde etkili oldukları kanıtlanmıştır ve bu nedenle tüm

alerjik rinit tedavi rehberlerinde yer almaktadırlar (8). Özellikle ikinci kuşak antihistaminikler sedasyon yapıcı etkilerinin olmayışı ve günde tek doz alınmaları nedeniyle tercih edilmektedirler (124). Çocuklarda da benzer şekilde ikinci kuşak antihistaminiklerin güvenilir ve etkili oldukları gösterilmiştir (125).

Antihistaminiklerin astım tedavisinde etkinlikleri çok uzun yıllardır yapılan pek çok çalışmayla araştırılmıştır. Bu çalışmaların büyük bir bölümü günümüzde tercih edilmeyen birinci kuşak antihistaminiklerin yüksek dozda verilmeleriyle yapılmış plasebo kontrollü olmayan çalışmalardır. Bu çalışmalarda genel olarak antihistaminiklerin bronkodilatatör etkilerinin olduğu, kurtarıcı tedavi gereksinimini azalttıkları gösterilmiştir (9). Daha az sayıda olmakla birlikte non sedatif antihistaminiklerin, astımda, rutin dozlarda kullanımı ile yapılmış yeni çalışmalar da mevcuttur. Plasebo kontrollü, randomize, çift kör bir çalışmada günde tek doz 10 mg setirizinin, 12 yaş üzerinde, mevsimsel AR ile birlikte hafif ve orta derecede astımı olan hastalarda astım semptomları üzerine etkisi araştırılmıştır. Altı hafta boyunca tedavi alan hastalarda tedavinin ilk haftasından itibaren ortalama total astım skorunun düzeldiği ve bunun plasebo alan gruptan istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada setirizin alan grup ile plasebo alan grup arasında günlük PEF ölçümleri ve haftalık spirometrik incelemeler ile solunum fonksiyonları arasında bir fark saptanmamıştır (126). Azelastin ile yapılan çift kör, plasebo kontrollü diğer bir çalışmada ise astımlı hastalarda 12 hafta boyunca inhale steroid ile birlikte azelastin kullanılmış ve inhale steroid dozu azaltılmaya çalışılmıştır. Azelastin alan hastalarda inhale steroid dozunun semptomlara neden olmadan ve solunum fonksiyon testlerini bozmadan azaltılabildiği gösterilmiştir. İn hale steroid ile birlikte plasebo alan grupla karşılaştırıldığında, azelastin kullanan grupta inhale steroid ihtiyacının daha düşük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$) (127). Mevsimsel AR ve birlikte hafif-orta derecede astımı olan hastalarda günde 5 mg desloratadin ve 10 mg montelukastın etkinliğini karşılaştıran, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada da desloratadin ve montelukastın total astım semptom skoru, kişisel astım semptom skoru ve FEV1 değerlerinde düzelme yaptıkları, bronkodilatatör ihtiyacını azalttıkları gösterilmiştir. Montelukast ve desloratadinin etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (128). Astım fare modelinde desloratadinin etkisini araştıran bir çalışmada, desloratadinin BAL' da nötrofil, eozinofil ve lenfositlerin sayısında ve IL-5 ve IL-13 gibi Th2 lenfosit kaynaklı sitokin düzeylerinde azalma yaptığı gösterilmiştir (129).

Ancak tüm bu verilere karşın güncel astım tedavi kılavuzlarında antihistaminikler yer almamaktadırlar (1,121). Antihistaminiklerin astımda remodeling sürecine etkisi üzerine yapılmış herhangi bir çalışma ise bulunmamaktadır.

Rupatadin N-alkil piridin derivesi, yeni ikinci kuşak bir antihistaminiktir. Rupatadinin histamin reseptörlerine selektif ve güçlü bir şekilde bağlanarak histaminin etkilerini antagonize ettiği bilinmektedir. Bu etkinin in vivo şartlarda loratadin, setirizin, terfenadin ve hidroksizinden güçlü olduğu bulunmuştur (11).

Mast hücre degranülasyonu astım patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Astımda mast hücreleri immunolojik (alerjen uyarısı ile) ve non immunolojik (ozmotik uyarılar vb.) olarak degranüle olmakta, daha önceden sentez edilmiş histamin, triptaz, kimaz, kininogenaz, heparin ve yeni sentez edilen PGD₂, LTC₄, LTD₄, LTE₄ ve PAF gibi enflamatuvar mediyatörler açığa çıkmakta ve astım bulguları gelişmektedir. Yapılan bir çalışmada rupatadinin, hem immunolojik hem de non immunolojik stimuluslarla oluşan mast hücre degranülasyonunu engellediği gösterilmiştir (130).

Yapılan başka çalışmaların sonucunda rupatadinin histaminin yanı sıra geç faz alerjik yanıtta önemli olan ve mast hücresinin degranülasyonundan sonra sentez edilen mediyatörlerden LTC₄ ve TNF- α salınımını da önlediği saptanmıştır (116).

Ayrıca rupatadinin yine geç faz alerjik reaksiyonda ve astım patogenezinde önemli role sahip olan eozinofiller üzerine de etkili olduğu ve alerjen uyarımı sonrasında BAL'da eozinofil toplanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (131).

Bir başka çalışmada rupatadin, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF VE TNF- α gibi astım patogenezinde önemli rol oynayan mediyatörlerin sentezini engellemiştir. Desloratadin ile karşılaştırıldığında, rupatadinin IL-5, TNF- α ve IL-6'yı baskılamada daha etkili olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$) (117).

Bütün bunların yanında rupatadinin platelet aktive edici faktör (PAF) antagonisti etkisi mevcuttur (11). Rupatadini diğer antihistaminiklerden ayıran en önemli özellik bu anti-PAF etkinliğinin olmasıdır. PAF, astım ve diğer alerjik hastalıkların patogenezinde görevli fosfolipid yapısında proinflamatuvar bir mediyatördür. Eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller, endotel hücreleri, nötrofiller, monositler ve makrofajlar tarafından fosfolipaz A₂ ve asetiltransferazın bir metabolik ürünü olarak üretilen PAF, aktive mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımını uyarmaktadır. Hem hayvan hem de insan çalışmalarında PAF uygulamasının astımda olduğu gibi bronkokonstrüksiyona, bronşiyal hiperreaktiviteye,

enflamatuvar hücre infiltrasyonuna, mukus sekresyonuna, gaz değişiminde bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (80, 132). Astımlı hastalarda PAF reseptörlerinin arttığı, özellikle astım atağı sırasında kanda PAF düzeylerinde yükselme olduğu görülmüştür (133,134).

Tüm bunların sonucunda PAF, havayolu hiperreaktivitesinden ve havayollarında hem allerjik hem de non allerjik inflamasyonun devamından sorumlu olduğu düşünülen önemli bir mediyatördür.

Astımda önemli rolü olan bu mediyatörün antagonize edilmesinin astım tedavisinde yeri ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Potent, spesifik, oral olarak aktif bir PAF reseptör antagonisti olan Y-24180'nin hayvanlarda ve astımlı hastalarda kullanıldığında bronşiyal hiperreaktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (135,136). Başka bir PAF antagonisti olan WEB2086'nın PAF ile oluşturulan bronkokonstrüksiyonu düzelttiği saptanmıştır (137). Ancak başka bir PAF antagonisti olan modipafant'ın orta şiddette astımı olan hastalarda kullanıldığı randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, modipafant plasebo ile karşılaştırıldığında solunum fonksiyonları, kurtarıcı bronkodilatatör kullanımı, semptom skorları ve havayolu hiperreaktivitesi üzerinde bir düzelme gözlenmemiştir (138). Astımlı hastalarda WEB2086'nın kullanıldığı bir çalışmada, solunum fonksiyonları, kurtarıcı bronkodilatatör kullanımı ve steroid ihtiyacında azalma olmamıştır (139). Başka bir PAF antagonisti olan SR 27417A'nın akut astım atağında kullanıldığı bir çalışmada, SR 27417A'nın FEV1, solunum yolu rezistansı, alveolar-arteriyel oksijen gradiyenti ve arteriyel oksijen basıncında herhangi bir düzelme yapmadığı gösterilmiştir (140). Sonuç olarak sadece PAF antagonisti özelliği olan bu ilaçlarla astım tedavisinde bir başarı elde edilememiştir. Yine benzer şekilde PAF'ın yıkımında görevli PAF-asetilhidrolaz uygulamasının, alerjen ilişkili erken ve geç faz astmatik reaksiyonda etkisi gösterilememiştir (141).

Rupatadin, astım, AR vb. allerjik enflamasyonda mast hücre degranülasyonu, eozinofil toplanması, IL-5, IL-6, TNF- α , PAF vb. enflamasyon ve remodeling sürecinde yer alan pek çok olayı ve mediyatörü inhibe eden bir antihistaminiktir. Bu nedenle diğer antihistaminiklerden ve sadece PAF antagonisti olan ilaçlardan farklı olarak astım tedavisinde daha etkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak rupertadinin astımda etkinliği ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada amacımız yeni bir antihistaminik olan rupertadinin kronik astım modeli oluşturduğumuz farelerin havayollarında oluşan histolojik değişikliklere etkisini araştırmaktır.

Yapılan hayvan çalışmalarında insanlardaki remodeling sürecini taklit eden astım modelleri başarı ile oluşturulmuştur (119). Çalışmamızda kullandığımız astım modeli de bu amaçla en sık uygulanan modellerdendir. Yapılan bu çalışmada bazal mebran kalınlığı, goblet hücre hiperplazisi, düz kas kalınlığı, mast hücre sayısı ve epitel yüksekliği parametreleri Grup II' de (plasebo grubu) Grup I' den (kontrol grubu) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Bu bize astım modelinin ve remodeling ile ilişkili histolojik değişikliklerin çalışmamızda başarı ile oluşturulduğunu göstermektedir.

Günümüzde astımda en etkili tedavi steroid tedavisidir. Biz de çalışmamızda rupatadinin etkinliğini değerlendirmek ve karşılaştırmak amacıyla, hayvan çalışmalarında astım tedavisi olarak sıkça kullanılmış deksametazonu tercih ettik. Grup V (deksametazon grubu) ve Grup II'nin (plasebo grubu) bazal membran kalınlığı, epitel tabakası yüksekliği, mast hücre sayısı, goblet hücre sayısı ve subepitelyal fibrozisi içeren histolojik parametreleri karşılaştırıldığında Grup V'de tüm histolojik parametrelerde düzelme olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

Yaptığımız bu çalışmada rupatadinin kronik astım fare modelinde bazal membran kalınlığı ($p=0.000$), subepitelyal düz kas kalınlığı ($p=0.001$) ve epitel tabakası kalınlığını ($p=0.000$) içeren histolojik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye neden olduğu ve bu düzelmenin antienflamatuvar etkisini bildiğimiz deksametazondan farklı olmadığı bulunmuştur.

Epitel yüksekliği ve mast hücre sayısı enflamasyon ile ilişkili histolojik parametrelerdir. Çalışmamızda 30 mg/kg/gün rupatadin alan grubun epitel yüksekliği plasebo grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme saptanmıştır ($p=0.000$). Mast hücre sayısında ise plaseboya göre bir düşme olmasına rağmen bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda rupatadinin mast hücre degranülasyonunu engellediği gösterilmiştir (116, 130). Bazal membran kalınlığı ve subepitelyal düz kas kalınlığı ve goblet hücre sayısı ise remodeling sürecinde etkilenen histolojik parametrelerdir. Bazal membran kalınlığı ($p=0.000$) ve subepitelyal düz kas kalınlığında ($p=0.001$) düzelmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Bu nedenle rupatadinin astımda hem enflamasyon hem de remodeling sürecinde etkili olduğu düşünülmüştür.

Bu çalışmanın bir takım kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmada kullanılan astım modeli astımda oluşan remodelingi taklit etmektedir. Bu nedenle histolojik değerlendirme için en uygun modellerdendir. Ancak histolojik incelemenin yanı sıra rupatadinin antienflamatuvar

özelliklerini göstermek amacıyla BAL veya akciğer dokusunda IL-4, IL-5 vb. enflamatuvar sitokinlerin ve eozinofillerin bakılması çalışmamızın değerini arttıracak ve tezimizi güçlendirecekti. Ancak BAL alımı sırasında yaşanan teknik sorunlardan ötürü çalışma planımızda olmasına rağmen sitokin çalışmalarını gerçekleştiremedik. Bununla birlikte daha önce yapılmış in vivo ve in vitro çalışmalarda rupatadinin IL-5, TNF- α , LTC4'ü azalttığı ve eozinofil göçünü engellediği gösterilmiştir (116,117,131).

Sonuç olarak, bu çalışmada rupatadinin kronik astım oluşturulmuş deneysel fare modelinde histolojik parametrelerin büyük kısmı üzerinde steroide benzer şekilde etkili olduğu bulunmuştur. Astım ve AR birlikteliğinin sıklığı ve rupatadinin AR'li hastalarda etkinliğinin kanıtlandığı göz önüne alındığında, rupatadin özellikle astım ile AR'in birlikte olduğu hastalarda bu yararlı etkilerinden dolayı tercih edilebilir. Bu çalışmanın sonuçlarının insanlara uyarlanması ve rupatadinin astımda tek başına bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilmesi için yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Grup I (kontrol grubu) ve Grup II (plasebo grubu) karşılaştırıldığında; bazal membran kalınlığı ($p=0,000$), subepitelyal düz kas tabakası kalınlığı ($p=0.000$), epitel yüksekliği ($p=0.000$), goblet hücre sayısı ($p=0.004$) ve mast hücre sayısını ($p=0.003$) içeren tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu sonuçlar astım modelinin çalışma grubundaki farelerde başarı ile oluşturulduğunu göstermiştir.
2. Astım tedavisi olarak deksametazon alan Grup V ile Grup II'nin (plasebo grubu) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında; bazal membran kalınlığı ($p=0.000$), subepitelyal düz kas tabakası kalınlığı ($p=0.000$), epitel yüksekliği ($p=0.000$), goblet hücre sayısı ($p=0.044$) ve mast hücre sayısını ($p=0.032$) içeren tüm parametrelerin Grup V'de daha iyi olduğu bulunmuştur.
3. Grup III (3mg/kg/gün rupatadin) ve Grup II'nin (plasebo grubu) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında Grup III'de tüm histolojik parametrelerde bir miktar düzelme gözlenmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).
4. Grup IV (30mg/kg/gün rupatadin) ile Grup II'nin (plasebo grubu) histolojik parametreleri karşılaştırıldığında rupatadin 30mg/kg/gün uygulanan grupta tüm parametrelerde düzelme saptanmıştır. Bu düzelme bazal membran kalınlığı ($p=0.000$), subepitelyal düz kas kalınlığı ($p=0.001$) ve epitel tabakası kalınlığında ($p=0.000$) istatistiksel olarak anlamlı iken goblet hücre sayısı ($p=0.877$) ve mast hücre sayısında ($p=0.305$) anlamlı bulunmamıştır.
5. Grup IV (30mg/kg/gün rupatadin) ve Grup V'in (deksametazon) verileri karşılaştırıldığında bazal membran kalınlığı, subepitelyal düz kas kalınlığı ve epitel yüksekliği parametrelerindeki düzelenin benzer olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=1.000$).

7. KAYNAKLAR

1. Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA): 2009 (update). Available from:<http://www.ginasthma.org>
2. James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:731-65.
3. Guilbert T, Krawiec M. Natural history of asthma. *Pediatr Clin N Am* 2003;50:523-38.
4. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, et al. 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;368:733-43.
5. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, Ramsdale EH, et al. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:832-6.
6. Mohn A, Verini M, Mele R, De Leonardis C, et al. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *Eur Respir J* 2004; 23:354-5
7. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, White R, et al. Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy* 1992;47:3-11.
8. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaled N, Bachert C, et al. Pharmacologic and anti IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA²LEN) *Allergy* 2006; 61: 1086-98.
9. Simons FER. Is antihistamine (H1-receptor antagonist) therapy useful in clinical asthma? *Clinical and Experimental Allergy* 1999; 29: Suppl 3, 98-104.
10. Mullol J, Bousquet J, Bachert C, Canonica WG, et al. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy* 2008; 63 Suppl 87:5-28.
11. Merlos M, Giral M, Balsa D, Ferrando R, et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997 ;280:114-21.
12. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998; 50:515-96

13. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from:<http://www.ginasthma.org> 2004.
14. Karaman O, Turkmen M, Uzuner N. Allergic disease prevalence in Izmir. *Allergy* 1997; 52: 689-90.
15. 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
16. Ones U, Akcay A, Tamay Z, Guler N, et al. Rising trend of asthma prevalence among Turkish school children (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006;61:1448-53.
17. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:895-901.
18. Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989;1:1292-5.
19. Kabesch M, Schedel M, Carr D, Woitsch B, et al. IL-4/IL-13 pathway genetics strongly influence serum IgE levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:269-74.
20. Simpson A, Maniatis N, Jury F, Cakebread JA, et al. Polymorphisms in a disintegrin and metalloproteinase 33 (ADAM33) predict impaired early-life lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:55-60.
21. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004;364:1505-12.
22. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:522-43.
23. In KH, Asano K, Beier D, Grobholz J, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 1997;99:1130-7.
24. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985;75:859-68.
25. 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.

26. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:112-9.
27. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000;356:1392-7.
28. Illi S, von ME, Lau S, Niggemann B, et al. Perennial allergen sensitization early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368:763-70.
29. 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.
30. 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.
31. Castro-Rodriguez 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.
32. 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.
33. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, et al. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:381-7.
34. Illi S, von ME, Lau S, Bergmann R, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322:390-5.
35. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1501-7.
36. Jackson DJ. The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010 ;10:133-8
37. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the 'hygiene hypothesis'. *Thorax* 2000; 55(Suppl 1):2-10.
38. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, et al. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;136:1316- 23.

39. Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest* 2007; 131:1753–9.
40. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, Platts-Mills TA, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:239–47.
41. 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.
42. Moshhammer H, Hoek G, Luttmann- Gibson H, Neuberger MA, et al. Parental smoking and lung function in children: an international study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1255–1263.
43. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15 (Suppl. 16):4–32.
44. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-30.
45. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
46. Gauderman WJ, Avol E, Lurmann F, Kuenzli N, et al. Childhood asthma and exposure to traffic and nitrogen dioxide. *Epidemiology* 2005;16:737–743.
47. Millstein J, Gilliland F, Berhane K, Gauderman WJ, et al. Effects of ambient air pollutants on asthma medication use and wheezing among fourth-grade school children from 12 Southern California communities enrolled in The Children’s Health Study. *Arch Environ Health* 2004;59:505–514.
48. Jones AP. Asthma and the home environment. *J Asthma* 2000;37:103–24.
49. Zock JP, Vizcaya D, Le Moual N. Update on asthma and cleaners. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:114-20.
50. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-17.
51. Robison R, Kumar R. The effect of prenatal and postnatal dietary exposures on childhood development of atopic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:139-44.

52. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* 2004;22:789-815.
53. Barros R, Moreira A, Fonseca A, Ferraz de Oliveira J, et al. Adherence to the Mediterranean diet and fresh fruit intake are associated with improved asthma control. *Allergy* 2008; 63: 917–923.
54. Lee TH, Anderson SD. Heterogeneity of mechanisms in exercise induced asthma. *Thorax* 1985;40:481–487.
55. Parsons JP, Mastronarde JG. Exercise induced bronchoconstriction in athletes. *Chest* 2005;128:3966–3974
56. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* 2004;22:789- 815.
57. 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.
58. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol* 2004;25:477-82.
59. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:450-63.
60. Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol* 2004;16:702-8.
61. Peters-Golden M. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31:3-7.
62. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1622-8.
63. Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:872-97.
64. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000;15:961-8.
65. 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.
66. Ghosh SK, Rafferty P, De-Vos C, Patel KR. Effect of cetirizine, a potent H1 antagonist, on platelet activating factor induced bronchoconstriction in asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:524–7

67. Kishimoto S, Shimadzu W, Izumi T, Shimizu T, et al. Comparison of platelet-activating factor receptor mRNA levels in peripheral blood eosinophils from normal subjects and atopic asthmatic patients. *Int. Arch. Allergy Immunol* 1997; 114:60–3.
68. Shirasaki H, Nishikawa M, Adcock IM, Mak JC, et al. Expression of platelet-activating factor receptor mRNA in human and guinea pig lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;10: 533-7.
69. Shindo K, Koide K, Fukumura M. PAF-induced eosinophil chemotaxis increases during an asthmatic attack and is inhibited by prednisolone in vivo and in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 237:146–51.
70. Shindo K, Koide K, Hirai Y, Sumitomo M, et al. Priming effect of platelet activating factor on leukotriene C4 from stimulated eosinophils of asthmatic patients. *Thorax* 1996; 51: 155–8.
71. Thivierge M, Rola-Pleszczynski M. Platelet-activating factor enhances interleukin-6 production by alveolar macrophages. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:796–802.
72. Huang YH, Schäfer-Elinder L, Owman H, Lorentzen JC, et al. Induction of IL-4 by platelet-activating factor. *Clin Exp Immunol* 1996;106:143-8.
73. Shan L, Nishimura Y, Kotani Y, Yokoyama M. Platelet activating factor increases the expression of metalloproteinase-9 in human bronchial epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 1999; 374:147–56.
74. Chan-Yeung M, Lam S, Chan H, Tse KS, et al. The release of platelet-activating factor into plasma during allergen induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:667–73.
75. Hsieh KH, Ng CK. Increased plasma platelet activating factor in children with acute asthmatic attacks and decreased in vivo and in vitro production of platelet-activating factor after immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:650–7.
76. Stenton SC, Court EN, Kingston WP, Goadby P, et al. Platelet-activating factor in bronchoalveolar lavage fluid from asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1990;3:408–13.
77. Tsukioka K, Matsuzaki M, Nakamata M, Kayahara H, et al. Increased plasma level of platelet-activating factor (PAF) and decreased serum PAF acetylhydrolase (PAFAH) activity in adults with bronchial asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996;6:22–9.
78. Miwa M, Miyake T, Yamanaka T, Sugatani J, et al. Characterization of serum platelet-activating factor (PAF) acetylhydrolase. Correlation between deficiency of serum PAF

- acetylhydrolase and respiratory symptoms in asthmatic children. *J Clin Invest* 1988;82:1983–91.
79. Satoh N, Asano K, Naoki K, Fukunaga K, et al. Plasma platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency in Japanese patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 974–9
80. Lin CC, Lin CY. Bronchoconstriction and eosinophil recruitment in guinea pig lungs after platelet activating factor administration. *J Asthma* 1997; 34:153–60.
81. Cuss FM, Dixon CM, Barnes PJ. Effects of inhaled platelet activating factor on pulmonary function and bronchial responsiveness in man. *Lancet* 1986; 26:189–92.
82. Morley J, Wiesinger D. Bronchial hyper-reactivity: recent preclinical developments. *Allerg. Immunol. (Paris)* 1986;18: 33–4.
83. James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:1-6.
84. Chu HW, Halliday JL, Martin RJ, Leung DY, et al. Collagen deposition in large airways may not differentiate severe asthma from milder forms of the disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 1936-44.
85. Wicks J, Haitchi HM, Holgate ST, Davies DY, et al. Enhanced upregulation of smooth muscle related transcripts by TGF beta 2 in asthmatic (myo)fibroblasts. *Thorax* 2006; 61:313-9.
86. Li X, Wilson JW. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 229-33
87. Ordonez CL, Khashayar R, Wong HH, Ferrando R, et al. Mild and moderate asthma is associated with airway goblet cell hyperplasia and abnormalities in mucin gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:517-23.
88. Bai TR. Evidence for airway remodeling in chronic asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:82-6.
89. 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.
90. 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.
91. 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.

92. Demoly P, Bousquet J, Romano A. In vivo methods for the study of allergy. 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 1267-79.

93. Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:559–569.

94. Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):866-9.

95. 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.

96. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1171–1183; quiz 84.

97. Bousquet J, Jeffery P, Busse W, Johnson M, et al. Asthma: from bronchospasm to airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720–45.

98. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl. 5):147–334.

99. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, et al. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002;57:1048–52.

100. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guenegou A, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113: 86–93.

101. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, Leger D, et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy* 2005;35: 728–732.

102. Downie SR, Andersson M, Rimmer J, Leuppi JD, et al. Association between nasal and bronchial symptoms in subjects with persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2004;59: 320–26.

103. Thomas M, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, et al. Asthma-related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics* 2005;115:129–34.

104. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:636–42.
105. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127:335-71.
106. 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.
107. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108: E48.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Simons FER, Akdis CA. Histamine and H1-Antihistamines. 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 1517-47.
112. 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.
113. Keam SJ, Plosker GL. Rupatadine: A Review of its Use in the Management of Allergic Disorders. *Drugs* 2007;67;457-74
114. Izquierdo I, Merios M, Garcia-Rafanell J. Rupatadine, a new selective histamine H₁ receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist; a review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. *Drugs Today (Barc)* 2003;39:451-68.
115. Stuebner P, Hcirak F, Zieglmayer R, Arnáiz E, et al. Effects of rupatadine vs placebo on allergen-induced symptoms in patients exposed to aeroallergens in the Vienna Challenge Chamber. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:37-44.

116. Queralt M, Brazis P, Merlos M, de Mora F, et al. In vitro inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF- α release from dispersed canine skin mast cells and the human mast cell line HMC-1. *Inflamm Res* 2000; 49:355-60.
117. Barron S, Ramis I, Merios M. Effect of rupatadine on lymphocyte cytokine production [abstract no. 1175], *Allergy Clin Immunol Int* 2005: Suppl, i: 427.
118. 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
119. 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.
120. Henderson WR Jr, Chiang GK, Tien YT, Chi EY. Reversal of allergen-induced airway remodeling by CysLT1 receptor blockade. *Am J Respir Crit Care* 2006;173:718–28.
121. Bousquet J, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen. *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160
122. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998–2005.
123. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, et al. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754–62.
124. González MA, Estes KS. Pharmacokinetic overview of oral second-generation H1 antihistamines. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:292-300.
125. Del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, Jáuregui I, et al. Use of antihistamines in pediatrics.. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17 Suppl 2:28-40.
126. Grant JA, Nicodemus CF, Findlay SR, Glovsky MM, et al. Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:923–932.
127. Busse WW, Middleton E, Storms W, Dockhorn RJ, et al. Corticosteroid-sparing effect of azelastine in the management of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:122–7.

128. Baena-Cagnani CE, Berger WE, DuBuske LM, Gurné SE, et al. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;130:307-13.
129. Bryce PJ, Geha R, Oettgen HC. Desloratadine inhibits allergen-induced airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness and alters T-cell responses in murine models of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:149-58.
130. Vasiadi M, Kalogeromitros D, Kempuraj D, Clemons A, et al. Rupatadine inhibits proinflammatory mediator secretion from human mast cells triggered by different stimuli. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:38-45
131. Merlos M, Giral M, Balsa D, Ferrando R, et al. Rupatadine inhibits the eosinophil recruitment in BAL fluid of ovalbumin-sensitized guinea pigs. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(Suppl. 1):S218.
132. Cuss FM, Dixon CM, Barnes PJ. Effects of inhaled platelet activating factor on pulmonary function and bronchial responsiveness in man. *Lancet* 1986; 26:189–92.
133. Kishimoto S, Shimadzu W, Izumi T, Shimizu T, Sagara H, Fukuda T, Makino S, Sugiura T, Waku K. Comparison of platelet-activating factor receptor mRNA levels in peripheral blood eosinophils from normal subjects and atopic asthmatic patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997; 114(Suppl):60–3.
134. Chan-Yeung M, Lam S, Chan H, Tse KS, Salari H. The release of platelet-activating factor into plasma during allergen induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:667–73.
135. Hozawa S, Haruta Y, Ishioka S, Yamakido M. Effects of a PAF antagonist, Y-24180, on bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1198–1202.
136. Kagoshima M, Tomomatsu N, Iwahisa Y, Yamaguchi S, Matsuura M, Kawakami Y, Terasawa M. Suppressing effects of Y-24180, a receptor antagonist to platelet activating factor (PAF), on antigen-induced asthmatic responses in guinea pigs. *Inflamm Res* 1997; 46:147–53.
137. Adamus W, Heuer SHO, Meade CJ, Schilling JC. Inhibitory effects of the new PAF acether antagonist WEB-2086 on pharmacologic changes induced by PAF inhalation in human beings. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47:456–462.

138. Kuitert LM, Angus RM, Barnes NC, Barnes PJ, Bone MF, Chung KF, Fairfax AJ, Higenbotham TW, O'Connor BJ, Piotrowska B, Rozniecki J, Uden S, Hayden E, Willard CJ. Effect of a novel potent platelet-activating factor antagonist, modipafant, in clinical asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1331–5.
139. Spence DP, Johnston SL, Calverley PM, Dhillon P, Higgins C, Ramhamadany E, Turner S, Winning A, Winter J, Holgate ST. The effect of the orally active platelet activating factor antagonist WEB 2086 in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1142–8.
140. Gomez FP, Marrades RM, Iglesia R, Roca J, Barbera JA, Chung KF, Rodriguez-Roisin RM. Gas Exchange response to a PAF receptor antagonist, SR 27417A, in acute asthma: a pilot study. *Eur Respir J* 1999;14:622–6.
141. Henig NR, Aitken ML, Liu MC, Yu AS, Henderson WR Jr. Effect of recombinant human platelet-activating factor acetylhydrolase on allergen-induced asthmatic responses. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:523–7.