

**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ASTIMLI OLGULARDA İNFLAMASYON TAKİBİNDE
YÜKSEK REZOLÜSYONLU BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİNİN YERİNİN VE
LÖKOTRIEN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİNİN İNFLAMASYONA OLAN
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. YAVUZ HAVLUCU**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. A. ARZU YORGANCIOĞLU**

MANİSA, 2006

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman yanımda bana destek olarak en iyi eğitimi almamı sağlayan hocalarım; sayın Prof. Dr. Arzu Yorgancıoğlu'na, sayın Prof Dr. Meral Akın'a, sayın Doç. Dr. Pınar Çelik'e, sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşın Şakar'a,

Aralarında olduğum sürece bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan; sayın Prof. Dr. Turgay Çelikel'e, sayın Doç. Dr. Rifat Özacar'a, sayın Doç. Dr. Hüseyin Halilçolar'a, sayın Doç. Dr. Ufuk Çağırıcı'ya, sayın Doç. Dr. Alparslan Çakan'a, sayın Doç. Dr. Sait Karakurt'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana daima destek olan sevgili arkadaşlarım; sayın Dr. Çetin Aydın Yıldırım'a, sayın Dr. Lale Dağyıldızı'na, sayın Dr. Levent Sepit'e, sayın Dr. Z. Evşen Coşkun'a, sayın Dr. Ece Kaya'ya, sayın Dr. Nurhan Sarioğlu'na, sayın Dr. Nesrin Yaman'a, sayın Dr. Orhan Temel'e,

Tezimin hazırlanmasında katkısı olan sayın Prof. Dr. Cihan Gökten'a, sayın Uzm. Dr. Gülgün Yılmaz Ovalı'ya,

Hastanemizin hemşire ve personeline,

Her zaman yanımda olan eşime teşekkür ederim.

Dr. Yavuz Havlucu

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Astım	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji	2
2.1.3. Patoloji	3
2.1.3.1. Astımda Makroskopik Bulgular	3
2.1.3.2. Astımda Bronş-Bronşiyol Duvarındaki Değişiklikler	3
2.1.3.3. Astımda Akciğer Parankimindeki Morfolojik Değişiklikler	5
2.1.4. Patogenez	6
2.1.4.1. Astım Patogenezinde Rol Oynayan Genetik Yapı	6
2.1.4.2. Astım Patogenezinde Rol Oynayan Çevre Faktörleri	7
2.1.4.3. Astımda İnflamasyonun Özellikleri	7
2.1.4.4. Epitel Hücresi ve İnflamasyon	7
2.1.4.5. Mast Hücresi ve İnflamasyon	8
2.1.4.6. Eozinofiller ve İnflamasyon	8
2.1.4.7. Lenfositler ve İnflamasyon	8
2.1.4.8. Astımda Bronş Duvarında İnflamatuvar Hücre Birikimi	9
2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular	9
2.1.6. Solunum Fonksiyon Testleri	10
2.1.7. Astım Şiddetinin Derecelendirilmesi	12
2.1.8. Radyoloji	13
2.1.8.1. Hiperinflasyon	14

2.1.8.2. Bronş Duvar Kalınlaşması	14
2.1.8.3. Santral Bronşektazi	14
2.1.8.4. Akciğer Işın Geçirgenliğinde Artma	14
2.1.9. İnflamasyon Takibi	15
2.1.10. Tedavi	17
2.2. Astım ve Lökotrien Reseptör Antagonistleri	19
2.3. Astım ve Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	69
7. ÖZET	71
8. İNGİLİZCE ÖZET	73
9. KAYNAKLAR	75
10. EKLER	90

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım, genellikle araya iyileşme dönemlerinin girdiği ataklarla seyreden inflamatuvar bir bronş sistemi hastalığıdır. Alerjik reaksiyon ve inflamasyon bronş duvarlarında gerçekleştiğinden, patolojik bulgular da öncelikle bronş ve bronşiyol duvarında görülür. Astımda bronş duvar kalınlaşması yapısal bir değişiklik olmakla birlikte, fonksiyonel etkisi önemlidir. Hava yolu inflamasyonun önemi, klinik bulgularla inflamasyon şiddeti arasındaki ilişkinin ortaya konması ve inflamasyonun baskılanmasının belirgin klinik düzelme sağladığının gösterilmesiyle daha iyi anlaşılmıştır. Astımlı hastalarda gerek tanının kesinleştirilmesinde, gerekse tedavinin etkinliğinin izlenmesinde hava yolu inflamasyonunun takibi önem kazanmaktadır. Hava yolu inflamasyonunun neden olduğu radyolojik bulgular yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile yapılan pek çok çalışmada tanımlanmıştır. Astımda tedavinin izleminde yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin kullanılabilirliği ile ilgili çalışma kısıtlıdır.

Lökotrien reseptör antagonistlerinin bronş mukozasında eozinofillerin ve diğer inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Antiinflamatuvar etki bağlamında ekspirasyon havası nitrik oksit konsantrasyonunda azalma sağladıkları da bildirilmektedir. Bunun yanında lökotrien reseptör antagonistlerinin sistemik astımlılarda periferik kan eozinofil sayısını azalttığını, balgamda eozinofil oranı ve eozinofilik katyonik protein düzeylerini azalttığını bildiren çalışmalar da bu grup ilaçların sistemik etkisini vurgulamaktadır.

Bu tezin amacı astımlı olgularda inflamasyona bağlı oluşan değişiklikleri dolaylı yoldan YRBT ile tanımlayabilmek, bu değişikliklerin antiinflamatuvar tedaviye yanıtını ve lökotrien reseptör antagonistlerinin YRBT'de tespit edilen değişikliklere olan etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ASTIM

2.1.1. Tanım

Astım nefes darlığı, hışıltı, göğüste sıkışma veya öksürük gibi tekrarlayan solunum semptomları ile karakterize olan reversibl hava yolu obstrüksiyonunun eşlik ettiği bir hastalıktır. Diğer önemli özellikleri ise hava yollarının çeşitli uyaranlara karşı gösterdiği aşırı cevap, hava yıllarında artmış CD4⁺, Th2 lenfositler ve eozinofillerle karakterize spesifik kronik inflamasyon ile subepitelyal fibrozistir. Genetik eğilim, atopi ve alerjen ekspozisyonu ile alevlenme ise astım için önemli risk faktörleridir (1).

Astım, genellikle araya iyileşme dönemlerinin girdiği ataklarla giden inflamatuvar bronş sistemi hastalığıdır. Morfolojik bulgu olarak hastanın kliniği ile bağlantılı şekilde, bronşiyal sistemde akut ya da akuttan kroniğe dönüşen inflamasyon, iltihabi iyileşme ve yeniden yapılanmanın da katıldığı değişiklikler izlenir (2). Alerjik reaksiyon ve inflamasyon bronş duvarlarında gerçekleştiğinden, patolojik bulgular da öncelikle bronş ve bronşiyol duvarında görülür.

2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji

Hastalığın dünya üzerindeki dağılımı, ülkeden ülkeye ve bazen bir ülke içinde bölgeden bölgeye değişim göstermektedir. Avustralya, Yeni Zelanda, bazı Pasifik adalarında sık (%10'dan fazla) bazı Güneydoğu Asya ülkeleri, Kuzey Amerika Kızılderilileri ve Eskimolar'da seyrek (%1'den az) görülür (3). Hastalığın Avrupa ülkelerindeki prevalansı %5-10 arasında değişmektedir.

Ülkemizde saptanan prevalans rakamları genellikle batı ülkelerinden daha düşük düzeydedir. Çocukluk dönemi için “son bir yıldaki astım prevalansı” %5 ile 8 arasında iken, aynı oran erişkinlerde genelde %5’in altındadır (4,5).

2.1.3. Patoloji

2.1.3.1. Astımda Makroskopik Bulgular

Astım krizi sırasında kaybedilen hastaların otopsisinde makroskopi bulgusu olarak ilk dikkati çeken, aşırı havalanma nedeniyle şişmiş ve göğüs boşluğunu kaplamış akciğerler ile çoğunlukla orta ve küçük çaplı bronş lümenlerini tıkayan koyu, yapışkan mukus tıkaçlarıdır. Plevra genellikle düzgün ve incedir. Ancak olguların %15-20'sinde özellikle üst loblarda subplevral fibrozis nedeniyle beyaz renkli kalınlaşmalar izlenebilir (6). Akciğerler tartıldığında genellikle normal ağırlığındadır, fakat boşluğundan dışarı alındığında çökmez; çünkü mikroskopik olarak orta ve küçük hava yolları bile mukus tıkaçları ile doludur. Mukus tıkaçlarının histopatolojik incelemesinde, mukus içinde dökülmüş helezon şekilli Curshmann spiralleri ve Creola cisimciği adı verilen yumak şekli almış, bronş yüzey epitelinden kopmuş epitel tabakaları görülür. Bol eozinofil polimorf ve Charcot-Leyden kristalleri vardır (6).

2.1.3.2. Astımda Bronş-Bronşiyol Duvarındaki Değişiklikler

Astım bronş sistemi hastalığı olmakla birlikte, tutulan bronşların boyutu ve hastalığın yaygınlığı hastadan hastaya değişebilmektedir. Genellikle hastalarda orta çaplı bronşlar ve duvarında kartilaj içeren en küçük çaplı bronşlar etkilenirken, bazen bronşiyol seviyesindeki daha küçük hava yolları da tutulabilir (7). Ancak astımın morfolojik bulguları, en şiddetli olarak küçük çaplı bronşlarda izlenir (6).

Bronş-bronşiyol duvarında ödem, hiperemi ve iltihabi infiltrasyon görülür ve böylece bronş duvarı kalınlaşır ve lümende daralma gözlenir. İltihabi infiltrasyon olarak en önemli yer tutan hücreler eozinofil polimorflardır. Alerjik reaksiyonun şiddetine bağlı olarak iltihabi infiltrasyonun %5-50'sini

eoziñofil polimorflar oluşturur (8). İñfiltrasyona katılan diğer hücreler ise mast hücreleri, makrofajlar, lenfosit, plazmositler ve bir miktar nütrofil polimorflardır. İñfiltrasyonda izlenen lenfositlerin büyük çoğunluğu CD4⁺ ve özellikle de interlökin-4 (IL-4) ve IL-5 salgılayan Th2 hücrelerdir (9).

Bronş-bronşiyol epitelinde tek katlı silli silendirik epitelin rejenerasyonu ve salınan sitokinlerin etkisiyle bir miktar hiperplazi sonucu tabakalanmada artış meydana gelir. Yine alerjik reaksiyon sonucu mukus sekresyonunun artmasına neden olan goblet hücre hiperplazisi-metaplazisi görölür. Büyük çaplı bronş epitelinde goblet hücre hiperplazisi, normalde daha küçük çaplı olan bronşiyollerde bulunmayan goblet hücrelerinin buralarda ortaya çıkması ile de metaplazi oluşur.

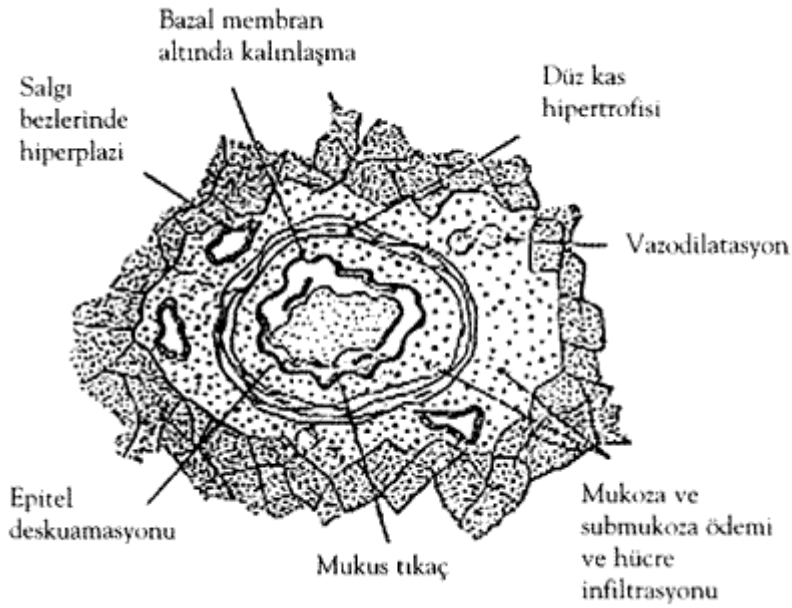
Astımın kalıcı histomorfolojik özelliklerin en başında yüzey epitelinin bazal membranında kalınlaşma gelir. Bazal membrandaki bu kalınlaşma yine inflamasyon sonucu salınan sitokinlerin etkisi ile retiküler tabaka olarak da isimlendirilen bazal membranda tip I, III ve V kollajen ve fibronektin artışı ile karakterizedir (6). Djukanovic astımlı kişilerden alınan biyopsilerdeki bazal membran kalınlığını kontrol grubundaki ile karşılaştırmış ve kalınlığın kontrol grubunda sadece 7 µm iken, astımlılarda ortalama 17.5 µm'ye ulaştığını saptamıştı (10). Yapılan araştırmalar bazal membran kollajenizasyonunun astımdaki en erken ve kalıcı patoloji olduğunu göstermiştir. Farklı etiyojilere bağlı olarak bazal membran kalınlaşması farklılık gösterebilmekte ve aynı etiyojide bile hastadan hastaya farklı kalınlaşma oluşabilmektedir. Ayrıca, bazal membran kalınlığının hastalığın süresi ya da şiddeti ile de paralellik göstermediği belirtilmektedir (11). Ancak, bir çalışmada bazal membran kalınlaşmasının astımlılarda yeniden yapılanmanın en önemli parametresi ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır (12).

Hastalığın kronikleşme bulguları arasında kollajen artışı, sadece bazal membranda değil, epitel altındaki submukozada da meydana gelir. Chu, steroid bağımlısı olan astım hastalarında tedaviye direnç görölebileceğini, bunun da aşırı submukozal kollajenizasyon şeklindeki yeniden yapılanmayla ilişkili olduğunu ve bronş biyopsileriyle submukozal kollajenizasyonun ölçölmesinin önemli olabileceğini belirtmektedir (13).

Astımda bronş ve bronşiyol duvarındaki kalıcı değişikliklerden biri de bronş duvarında düz kas hipertrofi-hiperplazisidir. Astımda düz kas

hücrelerinin çap ve sayısındaki artış kronik bronşittekinin tersine, genellikle daha büyük ve orta çaplı bronş duvarlarında görülür (9). Astım hastalarının bronş duvarındaki düz kas hipertrofisi klinik semptomların ortaya çıkmasında çok önemli rol oynar. Yapılan araştırmalar antijene maruz kalma yoğunluğu ve sıklığı ile düz kas hiperplazisinin yoğunluğu arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Antijenin epiteli aşarak bronş duvarında migrasyon gösterdiği, bunun sonucunda oluşan inflamasyon ile salınan iltihabi mediyatörler, sitokin ve büyüme faktörlerinin düz kas hücrelerinde çoğalma ve diferansiyasyon kaybına yol açtığı gösterilmiştir (1,4). Astımlı olgularda bronş ve bronşiyol duvar kalınlaşmasının nedeni büyük oranda düz kas hücreleri ve seromuköz bezlerdeki hiperplazidir (Şekil1).

Fatal seyreden astımlılarda yapılan incelemeler düz kas hiperplazisinin oranının prognozda çok önemli olduğunu göstermiştir (15).



Şekil 1. Astımda hava yolu patolojisi. Bronş düz kaslarında kasılma, hipertrofi, salgı bezlerinde genişleme, mukosöz ve submukozada ödem ve hücre infiltrasyonu, vazodilatasyon, lümeninde mukus tıkaçı.

2.1.3.3. Astımda Akciğer Parankimindeki Morfolojik Değişiklikler

Astım bronş sistemi hastalığı olduğundan, akciğer parankimindeki değişiklikleri araştıran pek fazla çalışma yoktur. Astım krizi sırasında

kaybedilen hastaların otopsilerinde, göğüs boşluğu açıldığında makroskopik olarak aşırı havalanmış akciğerler izlenir. Genellikle akciğer parankiminde aşırı şişmenin yanı sıra, arada küçük atelektazi alanları mevcuttur.

Mikroskopik incelemede ise bazı hastalarda özellikle plevra altında olmak üzere düzensiz amfizem alanlarının izlenebileceği belirtilmektedir (16). Ancak kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hastalarında olduğu gibi alveol duvarının destrüksiyonu sonucu gelişen ciddi parankim hasarı görülmez.

2.1.4. Patogenez

Astımda bronş-bronşiyol ve alveol duvarındaki değişiklikler kompleks olayların sonucudur. İnflamasyon bu yapılarda bulunan hücrelerin tetiklenmesi ile başlamakta ve gelişmektedir. Bu hücreler epitel hücreleri, CD4⁺ T lenfositler, mast hücreleri, eozinofiller ve hatta endotel hücreleridir. Astımda inflamasyonun şekillenmesinde astımlı kişinin genetiği ve yaşadığı çevre belirleyicidir.

2.1.4.1. Astım Patogenezinde Rol Oynayan Genetik Yapı

Astımlı ailelerde yapılan genetik çalışmalar atopi, solunum yolu aşırı duyarlılığı ve astımın ortak bir genetik kontrol altında olduğunu doğrulamaktadır. Astım, atopi ve solunum yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili olduğu varsayılan gen grupları 2., 3., 4., 5., 6., 7., 9., 11., 12., 13., 14., 16., 17. ve 19. kromozomlar üzerindeki lokuslarda yerleşmiştir. Bu kromozomlar arasında özellikle 5., 11. ve 12. kromozomlar üzerindeki lokuslar çok önemlidir. 5. kromozom üzerindeki 5q23-q33 ve q31 alanı çok sayıda IL salınımında β_2 -adrenerjik reseptör etkinliğinden sorumlu iken, 11. kromozom ise atopiden, IgE seviyesinden ve deri testlerinin pozitifliğinden sorumlu görülmektedir. Kromozom 12 üzerindeki lokuslar ise IL-4 yapımından, mast hücresi büyümesinden, astım-atopi ilişkisinden sorumludur (17).

2.1.4.2. Astım Patogenezinde Rol Oynayan Çevre Faktörleri

Çevremizde varolan alerjenler, kimyasal duyarlılaştırıcılar, sigara dumanı, hava kirliliği, ısınmak ve yemek pişirmek için evde kullanılanlar, solunum yolu infeksiyonları, sosyoekonomik yapı, kullanılan ilaçlar astım için birer risk faktörüdür. Güncel bilgilere göre kişinin genetik zemini ile birlikte hayatın ilk yıllarındaki infeksiyonlar, alerjenle karşılaşma organizmada mevcut yardımcı T lenfosit (Th2) fonksiyonlarını etkiler (18). Th2 lenfosit fonksiyonları değişerek özelleşmiş, farklılaşmış olan bu kişi, daha sonra alerjenler, viral infeksiyonlarla karşılaştığında solunum yolları ve alveol duvarında akut inflamasyon gelişir; bu tekrarlayan inflamasyonlar nedeniyle bronş ve bronşiol duvarında yeniden yapılanma oluşarak inflamasyon kronikleşir. Akut inflamasyon ve yeniden yapılanmanın oluşturduğu akut ve kronik değişiklikler yakınmaların ortaya çıkmasına yol açar.

2.1.4.3. Astımda İnflamasyonun Özellikleri

Astımda inflamasyon periferik ve santral iletili solunum yollarındadır. Respiratuar bronşiyollerin tutulduğu olgularda noktürnal yakınmalar daha belirgindir. Bronş-bronşiyol duvarında inflamasyon lümeninden başlamakta, epitel ve sonrasında bronş düz kas tabakasının iç ve dış tarafını kapsamaktadır. İnflamasyonun özelliklerinin belirlenmesinde taşıyıcı solunum yolu epitel hücrelerinin rolü büyüktür.

2.1.4.4. Epitel Hücresi ve İnflamasyon

Tüm taşıyıcı solunum yolları boyunca burundan terminal solunum yollarının sonuna kadar epitel metabolik olarak aktiftir. Epitel hücreleri birbirine desmosom adı verilen adezyon molekülleri ile, bazal membrana hemidesmosomlarla sıkı sıkıya bağlıdır. Silialı ve siliasız epitel yüzeyinde sekretuar bezler ve sekretuar goblet hücre kaynaklı iki tabakalı mukus vardır. Epitel aralıkları arasında iyonlar ve makromoleküller için özel seçici bir geçirgenlik söz konusudur. Alerjenler sağlam bariyerleri geçemezler. Epitel

hücresi bazı mediyatörleri serbestleştirerek, düz kas hücrelerini, sekretuar bezleri, sinirleri ve damar yatağının kontrolünü sağlar. Epitel hücresi uyarıldığında süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz yapar ve bunlarla astımda bronş duvarı inflamasyonunda rol alan makrofaj, eozinofil ve nötrofil kaynaklı O_2^- , H_2O_2 ve OH^- gibi oksidanların kontrolünde rol alır (19).

2.1.4.5. Mast Hücresi ve İnflamasyon

Astım patogenezinde hakkında en fazla bilgi olan hücreler mast hücreleridir. Yüzeyindeki reseptörlerle IgE'yi güçlü bir şekilde bağlar. Astımda yoğun olarak IgE bağlanmış mast hücreleri tüm hava yolu boyunca ve özellikle epitel ve submukozada yer alır. Lümeninde nadiren bulunur. Mast hücresinden serbestleşen histamin vazodilatasyon, plazma eksüdasyonu, bronkokonstriksiyon, aferent sinir uçlarında stimülasyon ve mukus sekresyonununda artışa sebep olur (20,21). Mast hücreleri alerjenle karşılaşmanın ardından uyarıldıkları gibi, egzersiz, soğuk hava ve hiperventilasyon gibi fiziki koşullarla da uyarılabilir. Astımda mast hücresi uyarıldığında histamin, triptaz, kinaz serbestleşir. Triptaz epitel hücrelerini uyarır ve epitel hücrelerinin IL-2 salınımına ve nötrofil göçüne yol açar (20).

2.1.4.6. Eozinofiller ve İnflamasyon

Eozinofiller astımın patogenezinde ilk sorumlu tutulan hücrelerdir. Eozinofiller lökotrien ve oksidanların önemli bir kaynağıdır. Eozinofiller serbestleştirdikleri lökotrienlerle düz kas hücrelerini uyararak bronkokonstriksiyona, endoteli uyararak geçirgenlik artışına neden olur (22).

2.1.4.7. Lenfositler ve İnflamasyon

Astımlıların bronş duvarında bol miktarda T lenfosit ve az miktarda da B lenfosit bulunmaktadır. Astımlıların mukoza biyopsilerinde $CD4^+$ T lenfositler artmıştır. $CD8^+$ T lenfositler mukozada azdır. T lenfosit kökenli lenfositlerden IL-3 ve IL-5 eozinofil aktivasyonu, maturasyonu ve yaşam

süresinin belirlenmesinde etkindirler. Lenfosit kaynaklı IL-3, IL-4 ve IL-5 bazofil ve mast hücrelerinin farklılaşmasında etkindirler (20).

2.1.4.8. Astımda Bronş Duvarında İnflamatuar Hücre Birikimi

Astımlılarda alerjenle karşılaşmanın ardından mast hücresinin programladığı erken astım yanıtı sırasında akciğerlerde inflamasyon oluşur. Mast hücreleri bol miktarda sisteinil lökotrien, prostaglandin D2, histamin serbestleştirir. Alerjenle karşılaşmadan yaklaşık 10 dakika sonra bronş ve bronşiyol duvarında nötrofiller birikir ve yaklaşık 30 dakika sonra eozinofiller görülmeye başladığında nötrofiller azalır (23). Alerjen ile karşılaşmayı izleyen 1.-2. saatlerde T lenfositler (özellikle CD4⁺ Th2), makrofajlar, mast hücreleri, eozinofiller en yüksek seviyesindedir.

Bronş duvarındaki mast hücre yüzeyinde mevcut reseptöre bağlı IgE ile antijen bağlandığında serbestleşen lökotrien C4, histamin ve prostoglandin D2 bronkospazma, bronş duvarında ödeme ve mukus artışına neden olur. Bu dönemde mast hücresi geç astım yanıtını başlatacak ve bazı hücre ürünlerini de serbestleştirir: TNF- α , IL-4, IL-6, IL-13, histamin, triptaz gibi. Bunun sonucunda da bronş duvarının tüm katmanlarında düz kas kontraksiyonu, ödem, inflamatuvar hücre artışı, endotel ve fibroblast aktivasyonu artar (23). Bu inflamatuvar olayların sonunda solunum yolu epiteli, lamina propria ve submukozada değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler büyük ve küçük solunum yollarındadır. Astımlılarda bronş duvarındaki yeniden yapılanmadan; bronş düz kaslarında hipertrofi, hiperplazi, kontraksiyon ve aşırı duyarlılık artışı; submukozada bazal membranın altında gerçekleşen subepitelyal fibrozis; bronş duvarındaki damarlanma, submukozal bezlerde artış ve plazma kaçağına bağlı ödem sorumludur.

2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Astımlı hastaların tanısı ve klinik değerlendirilmesinde öykü çok önemlidir. Tanı yanında hastalığın takibi, kötüleşmeye yol açan faktörlerin ve tedavinin belirlenmesi yönünden, öykü klinisyene büyük katkı sağlar. Bu nedenle, astımlı hastalarda semptomların zamanı ve ortaya çıkış şeklinin tanı

açısından dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Astımın en sık semptomları dispne, göğüste sıkışma hissi, öksürük ve hışıltıdır. Semptomlar değişkendir ve tipik olarak solunum yolu enfeksiyonları, aşırı egzersiz, alerjen ekspozisyonunda, iritanlarla karşılaşıldığında alevlenir. Semptomların gece alevlenmesi tipiktir.

Dispne, astımlı hastalarda en sık görülen semptomdur. Astımlı hastalardan dispneyi tarif etmeleri istendiğinde inhalasyon ve ekspirasyon zorluğu ile göğüste sıkışma hissi ön plana çıkmıştır (24).

Hışıltı, astım için önemli bir semptomdur. Hışıltı daralmış hava yollarından geçen yüksek hızlı akıma bağlıdır. Bu ses hasta tarafından da rahatlıkla duyulabilir. Hışıltının zaman zaman ortaya çıktığı için yokluğu tanının dışlanmasına neden olmamalıdır.

Öksürük de astımın sık görülen semptomlarından biridir. Diğer semptomlar eşlik edebileceği gibi tek başına da bulunabilir. Öksürük varyant astım olarak da bilinen bu tablo nadir değildir. Öksürük çoğunlukla hastalar düzelmeye başladığında, hava yolunu tıkayan mukus tıkaçları ekspirasyon için trakeabronşiyal ağaç içinde yer değiştirdiklerinde ortaya çıkar. Öksürük, klinisyenlere başvuruda beşinci sırada yer almaktadır. Tanı konulamayan öksürüğü olan hastaların% 30-50'sinde astım saptanmaktadır (25).

2.1.6. Solunum Fonksiyon Testleri

Astımda solunum fonksiyon testlerinin kullanılmasının amacı obstrüksiyonun, reverzibilitenin, bronş aşırı duyarlılığının ve değişkenliğin saptanması ve tedavi ile bunlardaki değişimin değerlendirilmesidir. Solunum fonksiyon testleri tanıya yardımcı en önemli laboratuvar yöntemidir. Obstrüksiyonun değerlendirilmesinde en sık akım-volüm halkası, FEV₁ ve FEV₁/FVC parametreleri kullanılırken, gün içi değişkenliğin değerlendirilmesinde PEF değeri kullanılır.

Spirometrinin ucuz ve noninvaziv olması, genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilmesi ve hastalığın şiddetini ve progresyonunu oldukça iyi göstermesi kullanımını yaygınlaştırmıştır. Gerçekte bir akım hızı olan FEV₁ tüm obstrüktif hastalıklarda olduğu gibi astımda da obstrüksiyonun en iyi

göstergesidir. Zorlu vital kapasitenin efora bağımlı kısmı büyük hava yolları, solunumun ekspiratuar kasları ve akciğer elastik geri çekilme kuvvetinin durumunu yansıtır. Erken dönemde astımlıların çoğunda FVC korunmuş olduğundan, FEV₁/FVC özellikle erken dönem obstrüksiyonun saptanmasında önemli bir parametredir. Ağır astımlılarda ise rezidüel volümdeki artışa bağlı olarak FEV₁/FVC oranı korunmuş bulunabilir. Maksimal ekspiryum ortası akım hızı, FEF₂₅₋₇₅ büyük oranda efordan bağımsızdır ve küçük hava yollarının durumunu gösterir. Ancak tekrarlanabilirliği ve duyarlılığı FEV₁'deki kadar yüksek değildir. Klinik olarak astımı düşündüren olgularda diğer solunum parametreleri normal olsa bile FEF₂₅₋₇₅'te düşme anlamlı kabul edilmelidir.

PEF astım tanı ve tedavi izleminde oldukça yardımcı bir testtir. Özellikle hastaların evde kendi durumlarını takip etmeleri için ideal bir yöntemdir. Günlük PEF değişkenliğinin %20'nin üzerinde olması, astım için tanı koydurucudur. Değişkenlik farklı yöntemlerle hesaplanabilir, en sık kullanılan yöntemlerden birisi sabah bronkodilatör öncesi değer ile akşam bronkodilatör sonrası arasındaki farkın bu iki değere bölünmesi şeklindedir (26).

Reverzibilite ve bronş provokasyon testlerinde de spirometri ve referans değer olarak da FEV₁ kullanılmaktadır. Solunum fonksiyon testlerine göre astımın sınıflandırılması Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Solunum fonksiyon testlerine göre astımın sınıflandırılması

	FEV₁ (Beklenen)	PEF Değişkenliği
Hafif İntermitan	>%80	<%20
Hafif Persistan	>%80	%20-30
Orta Persistan	%60-80	>%30
Ağır Persistan	<%60	>%30

2.1.7. Astım Şiddetinin Derecelendirilmesi

Astımlı olgularda fenotipler ve çevresel etkenler açısından farklı olguların yanı sıra, inflamasyon düzeyi, semptom ve fonksiyonel parametreleriyle de çok farklı olan olgular bulunmaktadır. Tedaviler kişisel yanıtlarla değişebilmekle birlikte, bazı olgu gruplarının kategorize edilerek sınıflandırılmasının tedavinin standardizasyonunda kolaylık sağlayabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla çeşitli rehberler bazında sınıflamalar yapılmıştır. Bu derecelendirmelerde, genellikle klinik bulgulara ve akciğer fonksiyon testlerine dayalı sınıflamalar kullanılır. Buna göre, sınıflamanın inflamasyon düzeyiyle paralel olduğu gösterilmiştir (27). Astımda görülen artışa küresel bir çözüm arayışı içinde ve en son çıkan kanıta dayalı çalışmaların sonuçları göz önüne alınarak "Global Initiative for Asthma" (GINA) tarafından bir tanı ve tedavi rehberi yayınlanmıştır. İlki 1992 yılında yayınlanan rehber ve derecelendirme 1995'te ve en son 2002'de yenilenmiştir (27). Ülkemizde en son 2000 yılında Toraks Derneği öncülüğünde "Astım Tanı ve Tedavi Rehberi" yayınlanmıştır (28). Astımlı olgularda derecelendirme Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Astımda derecelendirme

Astım Derecesi	Klinik Bulgular	Solunum Fonksiyon Testleri
İntermitan	Semptomlar haftadan 1'den az Noktürnal semptomlar ayda 2'den az Alevlenmeler kısa	PEF veya FEV ₁ >%80 PEF veya FEV ₁ değişkenliği <%20
Hafif Persistan	Semptomlar haftadan 1'den fazla, ama her gün değil Noktürnal semptomlar ayda 2'den sık, haftada 1'den az Semptomlar aktivite ve uykuyu etkileyebilir	PEF veya FEV ₁ >%80 PEF veya FEV ₁ değişkenliği %20-30
Orta Persistan	Her gün semptomlu Semptomlar günlük aktiviteyi etkiler Noktürnal semptomlar haftada 1'den sık	PEF veya FEV ₁ %60-80 PEF veya FEV ₁ değişkenliği >%30
Ağır Persistan (Şiddetli)	Alevlenmeler sık Semptomlar her gün devamlı Noktürnal ataklar sık Fiziksel aktivite kısıtlı	PEF veya FEV ₁ <%60 PEF veya FEV ₁ değişkenliği >%30

2.1.8. Radyoloji

Komplikasyonsuz astımlı olgularda radyolojik bulgular, patolojik ve patofizyolojik değişimlere bağlıdır. Radyolojik anormalliklerin görülme sıklığı, astımın başlangıç yaşı ve ağırlık derecesi, başka bir hastalığın varlığı ya da astım komplikasyonları gibi birçok faktörlerden etkilenir (29).

Astımda temel radyolojik bulgular, görülme sıklığına göre sırasıyla, hiperinflasyon, bronş duvar kalınlaşması, ana pulmoner arterlerin belirginleşmesine bağlı hiler genişleme ve alveolar hipoventilasyon sonucu gelişen periferik oligemidir (30).

2.1.8.1. Hiperinflasyon

Astımlı hastalarda öncelikle akut ataklarda göğüs radyografilerinde hiperinflasyona bağlı saydamlık artışı izlenir. Ancak, hiperinflasyon hastalığının remisyon döneminde de görülebilen bir bulgudur. Alevlenme döneminde erişkin astımlı olgularda hiperinflasyon görülme sıklığı %20 ile %70 arasında değişmektedir (31). Sıklıkla kısa süreli olmakla birlikte, kalıcı değişiklik olarak da saptanabilmektedir. Kalıcı olarak izlenen hiperinflasyon, akciğer kompliyansındaki değişiklikten kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte sigara içen astımlı hastalarda amfizeme bağlı hiperinflasyon da izlenebilir (32,33).

2.1.8.2. Bronş Duvar Kalınlaşması

Bronş duvar kalınlaşması, astımlı hastalarda görülme sıklığı değişik oranlarda tanımlanmış bir bulgudur. Astımlı hastalarda bronş duvarı kalınlaşmasını araştıran çalışmaların birinde, 3 ile 74 yaş arasında 1909 astım hastası incelenmiş ve bronş duvarı kalınlaşmasının çocuklarda daha yaygın olduğu belirtilmiştir. Erişkinlerde çocuklardakine göre seyrek görülmekle birlikte, çalışmada 3.-4. dekaddaki hastalarda bronş duvarı kalınlaşması %50 oranında olduğu bulunmuştur. Ayrıca, erişkinlerdeki bronş duvarı kalınlaşmasının geri dönüşsüz olduğu vurgulanmıştır (34).

2.1.8.3. Santral Bronşektazi

Tipik olarak mukus tıkaçlarına bağlı bronş oklüzyonuyla birlikte dir. Alerjik bronkopulmoner aspergillozun eşlik etmediği hastalarda da bronşektazi görülebilir. Komplikasyonsuz astımlı hastaların %15-77'sinde bronşektazi görüldüğü bildirilmiştir (29,35).

2.1.8.4. Akciğer Işın Geçirgenliğinde Artma

Akciğerin parankim dansitesinde fokal ya da diffüz azalma izlenir (36). Fokal ya da yaygın hava hapsi alanları ve alveolar hipoventilasyona bağlı gelişen pulmoner oligemi sonucu bu bulgular ortaya çıkar. Hava hapsi

alanlarının yaygınlığı hava akımındaki obstrüksiyonu yansıtır. Akciğer parankimindeki bu değişiklikler, özellikle ekspiryumda alınan tomografi kesitlerinde belirgindir. Sırtüstü pozisyonda ekspiryumda alınan tomografi kesitlerinde akciğerin depandan bölgelerinde saptanan hava hapsi alanları sağlıklı kişilerde de görülebilmektedir (37).

Son yıllarda astımlı hastalarda bronşiyal sistemde ve parankimindeki değişiklikleri irdeleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Özellikle, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile hava yollarındaki dinamik değişiklikleri, çeşitli farmakolojik ajanlara karşı bronşların yanıtını, bronş lümeni ve duvarındaki değişiklikleri inceleyen çalışmalar yaygınlaşmaktadır (37-39).

2.1.9. İnflamasyon Takibi

Astımda hava yollarındaki kronik inflamasyon temel patoloji kabul edilmektedir. Hava yolu inflamasyonun önemi, klinik bulgularla inflamasyon şiddeti arasındaki ilişkinin ortaya konması ve inflamasyonun baskılanmasının belirgin klinik düzelmeye sağlandığının gösterilmesiyle daha iyi anlaşılmıştır (40,41). Astımlı hastalarda gerek tanının kesinleştirilmesinde gerekse tedavinin etkinliğinin izlenmesinde hava yolu inflamasyonunun takibi önem kazanmaktadır.

Hava yolu inflamasyonunda baskın hücreler eozinofiller, T lenfositler ve mast hücreleri olarak sıralanabilir. Hem bu inflamatuvar hücreler, hem de hava yollarındaki yapısal hücreler çok çeşitli medyatör ve sitokinler salgılayarak inflamasyonun gelişimine katkıda bulunur.

Hava yolu inflamasyonunun takibinde dolaylı ve dolaysız göstergeler kullanılabilir. Semptomlar, solunum fonksiyon testleri, bronş hiperreaktivitesi, zirve akım hızı değişkenliği ve kan ve idrarda inflamasyon belirteçlerinin tespiti dolaylı göstergeleridir. İnvaziv olmamaları en önemli avantajlarıdır fakat doğrudan inflamasyonu gösterememeleri kullanımlarını sınırlamaktadır (42,43). İnflamasyonun dolaysız göstergeleri ise; bronş biyopsisi, bronkoalveolar lavaj, balgam, ekspirasyon havasında nitrik oksit ve yoğunlaştırılmış ekspirasyon havası belirteçleridir.

Astımlı hastalardan alınan bronş biyopsisi örneklerinde en çok karşılaşılan değişiklikler bronş epitel kaybı, bazal membran kalınlaşması,

fibrozis ve başta aktive eozinofiller, Th2 lenfositler ve mast hücreleri olmak üzere yoğun inflamatuvar hücre varlığı olarak sıralanabilir (11,44,45). Tüm bu patolojilerin klinik göstergeler, astımın ağırlık derecesi ve ataklarla ilişkili olup olmadığı ve antiinflamatuvar tedaviye yanıtı birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu belirteçlerle solunum fonksiyon testleri, bronş hiperreaktivitesi, semptom varlığı gibi klinik göstergelerin ilişkili olduğu ve ataklarda inflamasyon şiddetinin arttığı gösterilmiştir (46-48).

Bronkoalveolar lavaj (BAL) akciğer hastalıklarında inflamatuvar hücre hakimiyetini ortaya koymak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Astımlı hastalarda BAL sıvısında eozinofil miktarı sağlıklı bireylerden yüksek bulunmuş ve eozinofil miktarlarının hastalığın ağırlığıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde, eozinofilik katyonik protein, majör bazik protein gibi eozinofilik proteinler de astımlı hastalarda artmıştır (49,50). Eozinofiller dışında mast hücreleri, epitel hücreleri ve Th2 lenfositler astımlı hastalarda kontrollerdekinden yüksek bulunmuştur (51). BAL mast hücresi ve triptaz düzeyi yüksekliğinin tedavi yetersizliğinin bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (52).

Balgam tetkiki invaziv olmaması ve hava yollarını doğrudan temsil etmesi nedeniyle, astımlı hastalarda inflamasyon takibinde tercih edilen bir yöntemdir. Fakat astımlı hastaların çoğunun spontan balgam çıkarmaması, bu tetkikin uygulanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle indüklenmiş balgam astımlı hastalarda daha kullanışlıdır. Astımlı hastalarda hastalığın ağırlık derecesine, atak olup olmasına ve steroid kullanıp kullanmamasına göre %5-29 arasında değişen oranlarda eozinofil tespit edilmiş ve bunun klinik göstergelerle bağlantılı olduğu bildirilmiştir (53). Son yıllarda ağır astımlı olgularda balgam nötrofil sayılarının da artmış olduğu ve inhale steroide yanıtızlık ile balgam nötrofil sayılarının ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle başlangıç eozinofil yüzdelerinin belirlenmesinin steroid tedavisine ihtiyacı belirlemede önemli bir gösterge olduğu ileri sürülmektedir (54).

Ekspirasyon havasında nitrik oksit (NO) ölçümü invaziv olmayan bir yöntem olduğu için sıklıkla kullanılmaktadır. Fraksiyone ekspiratuvar NO düzeyleri astımlı hastalarda yüksek bulunmuş, ataklarda daha belirgin düzeyde arttığı ve steroid tedavisiyle azaldığı gösterilmiştir (55). Fraksiyone ekspiratuvar NO düzeyleri inflamasyonun diğer göstergeleri arasındaki ilişkiyi

araştıran çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bazı araştırmacılar biyopsi ve indüklenmiş balgam eozinofil miktarları ve fraksiyone ekspiratuar NO ile anlamlı ilişki olduğunu (56), bazı araştırmalar ise olmadığını bildirmektedir (57).

Yoğunlaştırılmış ekspiryum havası astımda inflamasyonun takibinde kullanılan yeni, invaziv olmayan bir yöntemdir (42). Yöntemin yeni, dolayısıyla standardize edilmemiş olması, birçok metodolojik sorunlara yol açmaktadır. Astımlı hastalarda yoğunlaştırılmış ekspiryum havasında en fazla çalışılan belirteçler H₂O₂ ve CO gibi oksidatif stres göstergeleri olup belirteçlerin astımlı hastalarda sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu belirtilmektedir (58).

2.1.10. Tedavi

Astımda tedavi hedefleri şunlardır: a) semptomları kontrol altına almak, mümkünse gece semptomları dahil yakınmanın olmamasını sağlamak, b) solunum fonksiyonlarının mümkün olduğu kadar normal sınırlara yakın olmasını sağlamak, c) günlük aktivitelerini kısıtlama olmadan yapabilmesini sağlamak, d) hastaneye yatış ve acil servislere atak nedeniyle başvurunun olmaması veya en aza indirilmesi, e) optimal tedavide minimal yan etki, f) hastaların ve ailelerinin beklentilerini karşılamak ve onları tam anlamıyla tatmin etmek.

Astım tedavisinin yukarıdaki hedeflere ulaşabilmesi için belli bir program çerçevesinde ve standardize edilerek uygulanması gerekmektedir. Tedavi yaklaşımları aşağıdaki şekildedir;

-Hasta eğitimi: Hastalar astımın nedeni, kronik inflamasyon, ilaç özellikleri, atak nedenleri ve belirtileri, pefmetre kullanımı, ilaç dozları ve gerektiğinde ilaç dozunun arttırılması konusunda eğitilmelidirler. Bu eğitim düzenli aralıklarla sürdürülmelidir.

-Tetik çeken etkenlerden uzaklaşma (ev içi ve ev dışı alerjenler, kimyasal maddeler, infeksiyonlar, ilaçlar, gastroözafagial reflü, vs).

-Hastalığın ağırlığının belirlenmesi: Semptomların şiddeti ve süresi ile solunum fonksiyon testi anormallikleri göz önüne alınarak hastalık derecelendirilir.

-ilaç tedavi planı: İlaçlar iki ana gruba ayrılır; a) kontrol edici, koruyucu ilaçlar (inhale ve sistemik kortikosteroidler, kromolin sodyum, lökotrien reseptör antagonistleri, uzun etkili β_2 -agonistler ve uzun etkili teofilinler) b) rahatlatıcı, bronkodilatör ilaçlar (kısa etkili β_2 -agonistler, teofilinler ve antikolinerjikler).

Astım ağırlığı hastadan hastaya ve zaman zaman aynı hastada değişiklikler gösteren bir hastalık olduğu için tedavide temel kural hastanın ağırlığına göre ilaç doz ve çeşidini ayarlamaktır. Bu şekilde astımın ağırlığına göre tedavinin ayarlanması yöntemine basamak tedavisi denir. Basamak tedavisinin temelini hastalığın ağırlığına göre artan ve azalan kortikosteroidler oluşturur. Hastanın semptomlarına göre uygun basamaktan başlanır. Tam kontrol sağlandıktan sonra 1-3 ay sonra bir basamak inilir. Tüm basamaklarda ihtiyaç halinde kısa etkili β_2 -agonist verilir. Tüm basamaklarda hastalık kontrolden çıktığında kısa süreli kortikosteroid kürü verilir. Basamak tedavisi Şekil 2'de görülmektedir.

İhtiyaç halinde İnhale kısa etkili beta-2 agonist	Düşük doz inhale steroid veya • Kromolin sodyum (çocukta tercih edilir) veya • Nedokromil sodyum (çocukta tercih edilir) Alternatifler: • Uzun etkili teofilin veya • Lökotrien antagonistleri	<ul style="list-style-type: none"> Orta veya yüksek doz inhale steroid veya Orta doz inhale steroid + uzun etkili bronkodilatatör (uzun etkili teofilin veya uzun etkili beta-2 agonist) Alternatif: Orta veya yüksek doz steroid + lökotrien antagonistleri 	<ul style="list-style-type: none"> Yüksek doz inhale steroidler + uzun etkili bronkodilatatörler (uzun etkili inhale veya oral beta-2-agonist ve/veya uzun etkili teofilin) Ek olarak: Oral steroid kürü (5-10 gün 0.5-1 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri) Bu kür hastanın yanıtına göre gerekirse uzatılabilir.
İNTERMİTTAN	PERSİSTAN	PERSİSTAN	PERSİSTAN
HAFİF	HAFİF	ORTA	AĞIR
<ul style="list-style-type: none"> Haftada 2 kezden az semptom Sadece egzersiz veya belli temas sonrası 	Gündüz Semptomları: > Haftada 2 (3-6) Gece Semptomları: >Ayda 2 (3-4) PEF, FEV1 \geq %80 D PEF: %20-%30	Gündüz Semptomları: Her gün Gece Semptomları >Haftada 2 (Ayda 5`ten fazla) PEF, FEV1: %60-%80 D PEF $>$ %30	Gündüz Semptomları Sürekli Gece Semptomları: Çok sık PEF, FEV1 $<$ %60 DPEF $>$ %30

Şekil 2. Astımda basamak tedavisi

2.2. Astım ve Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Lökotrienlerin astım patogeneğinde rol oynayan önemli ve güçlü mediatörlerden olduğu bilinmektedir. Astımdaki hava yolu inflamasyonuna bağlı akut ve kronik değişikliklerin birçoğunun gelişimine lökotrienlerin katkısı konusunda kuşku yoktur (59,60). İn vitro ve hayvan çalışmaları bulgularına

dayanılarak kortikosteroidlerin fosfolipaz A₂ enzimini inhibe ettiği ve lökotrienlerin oluşumunu engellediğine inanılmış ise de insan çalışmaları kortikosteroidlerin in vivo lökotrien sentezi üzerine çok az etkili olduğunu göstermiştir (61).

Lökotrien aktivitesinin modifiye edilmesini amaçlayan ilaçlar genel olarak antilökotrienler olarak adlandırılır. Bu tür farmakolojik yaklaşımlar başlıca iki strateji gözetir. Bunlardan birincisi, lökotrien sentezinin inhibisyonu, diğeri ise lökotrienlerin reseptörlere bağlanmasının bloke edilmesidir. Lökotrien sentez inhibitörleri enzimin aktif kısmına bağlanarak doğrudan, ya da 5-lipooksigenaz aktive edici proteine bağlanarak indirekt yolla 5-lipooksigenaz aktivitesini engelleyerek etki etmektedirler. Bu yolla hem lökotrien B₄, hem de sisteinil lökotrienlerin sentezinin engellenmesi mümkün olabilmektedir. Reseptör antagonistleri ise, sisteinil lökotrienlerin ya da lökotrien B₄'ün spesifik reseptörlerine kompetitif olarak bağlanarak lökotrienlerin biyolojik aktivitelerinin ortaya çıkışını engellemektedirler. Sisteinil reseptör antagonistleri spesifik olarak sisteinil lökotrien 1 reseptörünü bloke ederler. Çok çeşitli antilökotrien molekül üzerinde çalışılmakla birlikte bugüne kadar sentez inhibitörü olarak "zileuton" ile sisteinil lökotrien reseptör antagonisti olarak "montelukast", "zafirlukast" ve "pranlukast" kullanıma sunulmuştur (62-65).

Antilökotrien ilaçların kronik astımın kontrolünde gerek diğer ilaçlarla kombine olarak, gerekse tek başına kullanıldığında etkili olduğu değişik yöntemlerle yürütölen çalışmalar sonucu anlaşılmıştır. Bu çalışmalarda antilökotrien ilaçların astımlı hastaların semptom skorları, solunum fonksiyon testlerinde düzelme sağladığı ve β_2 -agonist ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (66-70).

Lökotrien reseptör antagonistlerinin bronkodilatör etkileri çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (66, 68-70). Bronkodilatör etki, muhtemelen sisteinil lökotrienlerin düz kas spazmı gibi bilinen etkilerinin reseptör düzeyinde inhibe edilmesinin sonucudur. Kanıtlanmış bronkodilatör etkileri yanında lökotrien reseptör antagonistlerinin astımlılarda periferik kan eozinofil sayısını ve balgamda eozinofil oranı ve eozinofilik katyonik protein düzeylerini azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (66,69,71-73). Bu grup ilaçların bronş mukozasında eozinofillerin ve diğer inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu

azalttığı da bazı araştırmalarda gösterilmiştir (71,74). Antiinflamatuvar etki bağlamında ekspirasyon havası nitrik oksit konsantrasyonunda azalma sağladıkları da bildirilmektedir (75,76).

2.3. Astım ve Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

Astımlı hastalarda YRBT bulguları pek çok çalışmaya konu olmuştur. En sık rastlanan anomaliler bronş duvar kalınlaşması, bronşial dilatasyon ve hava hapsidir.

Hava yolu boyutlarının ölçülmesinin sıklıkla iki nedeni vardır. Bunlar; klinik bir araştırma için çalışma grubunun bronş lümeni alanlarının dağılımını ölçmek ve klinik çalışmalarda bronş daralması ya da genişlemesi gibi anomalileri tanımlamaktır.

Astımda bronş duvar kalınlaşması yapısal bir değişiklik olmakla birlikte, fonksiyonel etkisi önemlidir. Astımlı hastalarda bronş duvar kalınlaşması ödem ya da inflamasyonda geçici artış sonucu ortaya çıkabileceği gibi bronş düz kası, ekstraselüler matriks, elastik ve kollajen dokuda artış sonucu da ortaya çıkabilir. Duvar boyutlarındaki kantitatif değişiklikleri tanımlayabilmek için farklı bronşlardan ölçüm yapılması gerekmektedir. Prevelans çalışmalarında astımlı hastalarda kontrol grubuna göre küçük hava yollarında duvar alanın anlamlı şekilde artmış olduğu saptanmıştır (38,77). Astımda bronş duvar kalınlığı en azından kısa süreler için irreverzibil gibi görünmektedir. Akut alevlenmede tedavi ile bronş duvarının kalınlığında değişiklik saptanmayan çalışmalar mevcuttur (78). Bronş duvar kalınlaşmasını saptamak için kalınlık/duvar dış çapı oranı kullanılabilir. Bu oran hava yolu daralması ya da dilatasyon derecesini göstermede sensitiftir (79). Hava yolu daralması sırasında duvar alanı korunuyorsa bronş duvarı kalınlaşmak durumundadır; düz kas kasılması dış çapı azaltırken, duvarı kalınlaştırır. Daha güvenilir bir ölçüm ise duvar alanıdır.

Birçok çalışmada astımda bronşial dilatasyon olduğu bildirilmiştir (35,36,78). Astımda bronşial dilatasyon yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin kullanılması ile tanımlanmaya başlandığından klinik önemi henüz bilinmemektedir. Sağlıklı bireylerde de bronşların %4-19'nun eşlik

eden arterden büyük olabildiği gösterilmiştir (36). Bronşial dilatasyonun astımda daha sık olduğu bildirilmişse de, bir hastada hem daralmış hem de genişlemiş bronşlar aynı anda bulunabildiğinden bronş genişliği değişkenlik göstermektedir. Bronşun dilate görülmesinin bir nedeni de eşlik eden arterin daralması olabilir. Deniz seviyesi ile yüksek irtifada çekilen yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografilerde arter çaplarında farklılık gösterilmiştir (80). Bronş/damar çapı oranındaki heterojenite, klinik olarak stabil oldukları dönemde bile astımlı hastalarda sıklıkla gözlenen ventilasyon/perfüzyon eşitsizliği nedeniyle de olabilir.

Akciğerin parankim dansitesinde fokal ya da diffüz azalma izlenir (36). Fokal ya da yaygın hava hapsi alanları ve alveolar hipoventilasyona bağlı gelişen pulmoner oligemi sonucu bu bulgular ortaya çıkar. Hava hapsi alanlarının yaygınlığı hava akımındaki obstrüksiyonu yansıtır. Akciğer parankimindeki bu değişiklikler, özellikle ekspiryumda alınan tomografi kesitlerinde belirgindir. Sırtüstü pozisyonda ekspiryumda alınan tomografi kesitlerinde akciğerin depandan bölgelerinde saptanan hava hapsi alanları sağlıklı kişilerde de görülebilmektedir (37).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı. Randomize, prospektif, tek-kör, kontrollü çalışmaya 2002 GINA konsensus raporu tanı kriterlerine (27) uyan 38 astımlı olgu dahil edildi. Dahil edilme kriterleri; 18-50 yaş arasında olma, en az 3 yıldır astım tanısının olması, FEV1>%60 olması, turbuhaler kullanabiliyor olması, hastalığın kontrol altında olması ve hastaların gönüllü olması idi. Çalışmadan dışlanma kriterleri; ek akciğer patolojisi olması, sigara içiyor veya içmiş olması, son bir ayda sistemik steroid kullanmış olması, son altı ayda 3'den fazla oral steroid kürü uygulanmış olması, immünoterapi uygulanıyor olması, son bir ayda astımını etkileyen bir solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olması, birlikte ciddi bir hastalığının olması, beta bloker ilaç kullanıyor olması, budenosid, beta-2 agonist, montelukast ve laktoza karşı aşırı duyarlılığının olması, uyumsuz, alkol ve ilaç bağımlısı olması, Samter sendromu olması, gelecekte cerrahi bir girişim planlanmış olması ve başka bir çalışmada yer alması idi. Ayrıca 18 sağlıklı, sigara içmeyen, gönüllü kontrol grubu da çalışmaya dahil edildi.

2 haftalık run-in periyoduyla birlikte toplam 10 hafta süren çalışmaya katılan olguların yaşı, cinsiyeti, astım süresi, ek hastalık varlığı, kullandığı diğer ilaçlar, fizik muayene bulguları, laboratuvar (hemogram, biyokimya, posteroanterior akciğer grafisi) bulguları kaydedildi (Ek 1).

Çalışma başlangıcında ve sonunda semptom skorlaması kaydedilerek olguların astım şiddetleri derecelendirildi (27).

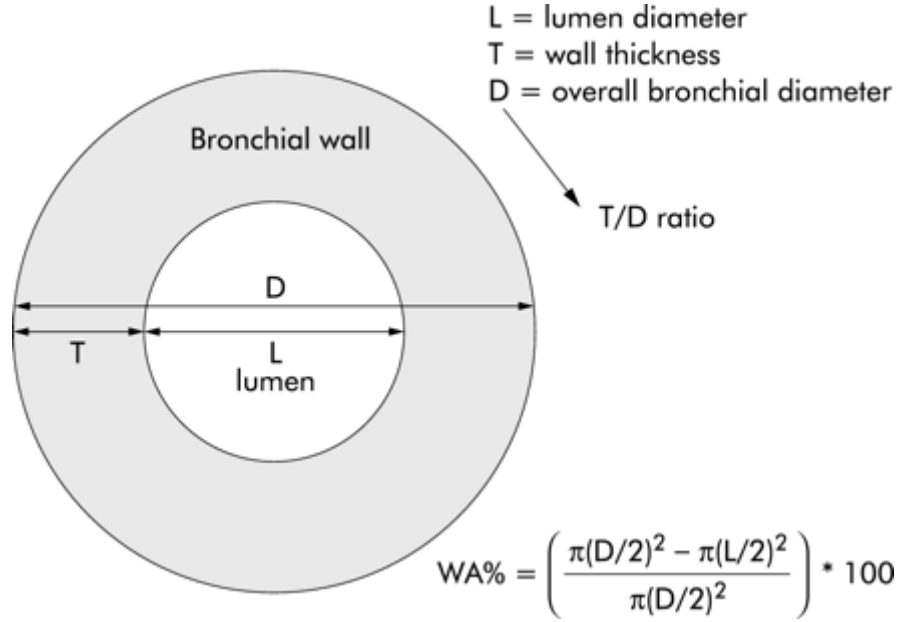
Astımlı olgular iki haftalık bir run-in periyodu sonrasında budenosid 200 mcg 2×1, formoterol 2×1 ve lökotrien reseptör antagonisti (LTA), montelukast 10 mg 1×1, (montelukast grubu) veya budenosid 200 mcg 2×1 ve formoterol 2×1 (non-montelukast grubu) alacak şekilde randomize edildi.

Çalışmanın başlangıcında kontrol grubuna YRBT uygulandı. Astımlı olguların tümüne ise 2 haftalık run-in periyodu sonrası Jaeger Master Screen Pneumo cihazı ile çalışma başlangıcı ve sonunda solunum fonksiyon testi yapıldı. Solunum fonksiyon testinin yapıldığı gün Siemens Emotion Spiral Bilgisayarlı Tomografi ile YRBT çekildi.

YRBT'de 1 mm kesit kalınlığında, 15 mm aralık ile çekim yapıldı. Çekim parametreleri; 130 Kvp, 100 mA, 1 sn olarak belirlendi. Elde edilen kesitler kemik algoritmi kullanılarak rekonstrükte edildi. Aortik arkus, karina, karinanın 1 cm altı, inferior pulmoner ven ve diyafragma düzeyinden geçen beş düzey seçilerek inspiryum ve ekspiryum sonunda kesitler alındı.

YRBT kesitleri hastaların semptomlarını ve grubunu bilmeyen birbirinden bağımsız iki ayrı radyolog tarafından ayrı ayrı değerlendirildi. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide, hava yolunun toplam ve lümen çapları (lober ve segmental, subsegmental, lobüler), aortik ark, karina ve diyafragma seviyelerinde ekspiryum ve inspirasyondaki akciğer dansiteleri, hava hapsi, mozaik perfüzyon varlığı değerlendirildi.

Bronş duvar kalınlığının hesaplanması için inspiryumda alınan kesitlerde lobar ve segmental, subsegmental, lobüler bronşların bronş duvarı dış kontürleri arasındaki total çap (D) ve iç kontürleri arasında kalan lümen çapları (L) elektronik olarak ölçüldü. $(D-L)/2$ formülü kullanılarak bronş duvar kalınlıkları (T) hesaplandı. Bronşların total çapları ve lümen çapları kullanılarak $A=\pi \times r^2$ formülü ile bronşun total alanı (A_0) ve lümen alanı (A_1) ayrı ayrı hesaplandı. Total alandan (A_0) lümen alanı (A_1) çıkarılarak bronş duvar alanı (WA) hesaplandı. Duvar kalınlığının total çapa oranı (T/D), duvar alanının yüzdesi ($\%WA=WA/A_0 \times 100$) hesaplandı (Şekil 3). Bu ölçümler olgularının vücut yüzey alanına (VYA) bölünerek kişilere göre standardize edildi.



Şekil 3. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide bronş ölçümleri

Hava hapsi için Hansell ve ark.'nın kullandığı skorlama kullanıldı (81). Her segment için skorlama ayrı ayrı yapıldı. Bunun yanında skorlama yapılırken dependan ve nondependan segmentler için ayrı ayrı yapıldı. Sağ akciğerde üst lob posterior, alt lob süperior, alt lob posterior basal, alt lob lateral basal, sol akciğerde üst lob posterior, alt lob süperior, alt lob posterior basal, alt lob lateral basal segmentler dependan segmentler olarak kabul edildi. Skorlama yapılırken 0) Normal, 1) Düşük atenuasyon (segmentin %50'sinden az), 2) Düşük atenuasyon (segmentin %50'sinden fazla) değerleri kullanıldı ve toplam skor elde edildi.

Aortik ark, karina ve diyafragma seviyelerinde ekspiryum ve inspirasyondaki akciğer dansiteleri ayrı ayrı ölçüldü ve ekspiryumdaki dansitenin (D_E) inspiryumdaki dansiteye (D_i) oranı (D_E/D_i) hesaplandı.

Hesaplanan bu değerler çalışmanın başlangıcında kontrol grubuyla astımlı olgular arasında karşılaştırılırken, çalışmanın sonunda bu değerler astımlı olgulardaki her iki grup arasında karşılaştırıldı.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS-10.0 istatistik programı ile yapıldı. Parametrik değerler için ki-kare ve Student-t test, nonparametrik olanlar için ki-kare ve Mann-Whitney, değerlendirilen parametreler arasındaki korelasyon için Pearson korelasyon testleri kullanıldı. $p < 0,05$ değeri iki ortalamanın anlamlılığı için sınır değer olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Astımlı olguların %23,7'si erkek (n=9),%76,3'ü kadın (n=29) olup yaş ortalaması $42,71 \pm 7,94$ 'dü. Olguların ortalama hastalık süresi $6,87 \pm 4,36$ yıl olarak saptandı. Olguların astım derecesine bakıldığında %47,4'ü intermitan (n=18), %52,6'sı hafif persistan (n=20) olarak bulundu. Astımlı olguların ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. Astımlı olguların ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	Kontrol (n=18)	p*
Cinsiyet (E/K)	5/14	4/15	5/13	>0,05
Yaş (Yıl)	$41,00 \pm 10,04$	$44,42 \pm 4,76$	$43,14 \pm 5,85$	>0,05
Ek Hastalık (Var/Yok)	3/16	2/17	1/18	>0,05
Astım Derecesi (İntermitan/Hafif Persistan)	10/9	8/11	-	>0,05
Astım Süresi (Yıl)	$6,05 \pm 3,04$	$6,68 \pm 5,33$	-	>0,05
Vücut Yüzey Alanı (m²)	$1,54 \pm 0,1$	$1,55 \pm 0,07$	$1,57 \pm 0,08$	>0,05

LTA: Lökotrien reseptör antagonisti

*:ki-kare testi

Astımlı olguların çalışma başlangıcında ve sonundaki solunum fonksiyon testi parametreleri karşılaştırıldığında çalışma öncesinde ve sonrasında gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Astımlı olguların çalışma öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testi parametreleri.

Solunum Fonksiyon Testleri	LTA (+)		LTA (-)		p*
	Başlangıç	2. ay	Başlangıç	2. ay	
VC (lt-%)	3,32±1,00 96,00±13,97	3,20±0,91 97,41±14,70	3,30±0,79 102,32±13,26	3,32±0,83 102,75±13,88	>0,05
FVC (lt-%)	3,30±1,00 97,39±13,60	3,19±0,91 96,99±13,94	3,29±0,78 97,22±24,16	3,32±0,83 102,53±13,19	>0,05
FEV₁ (lt-%)	2,66±0,89 92,89±17,12	2,56±0,82 92,16±16,38	2,62±0,70 96,06±16,64	2,65±0,69 95,66±16,38	>0,05
FEV₁/FVC (%)	79,51±5,63 98,95±6,66	79,96±6,57 99,62±8,13	79,28±6,94 97,93±9,34	78,51±6,86 97,34±7,74	>0,05
PEF (lt-%)	5,43±2,12 77,22±22,69	5,28±1,73 76,77±20,11	5,09±1,26 74,85±12,88	5,04±1,70 74,08±19,13	>0,05
FEF₂₅ (lt-%)	4,85±1,97 77,43±23,56	4,90±1,70 80,25±22,17	4,57±1,37 75,61±18,90	4,59±1,63 75,77±22,29	>0,05
FEF₅₀ (lt-%)	2,98±1,22 70,70±24,01	2,87±1,06 69,87±22,64	2,96±1,29 71,83±27,67	2,87±1,09 70,61±25,87	>0,05
FEF₇₅ (lt-%)	1,03±0,60 55,59±22,25	1,07±0,67 58,82±25,12	1,00±0,45 58,77±23,63	1,01±0,47 59,11±25,24	>0,05

*ki-kare

Astımlı olguların ve kontrol grubunun çalışma başlangıcındaki sağ ve sol akciğer hava yollarının toplam bronş çapları (lober ve segmental, subsegmental, lobüler) karşılaştırıldığında astımlı olgularla kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Astımlı olguların ve kontrol grubunun çalışma başlangıcındaki bronş çapları.

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	Kontrol (n=18)	p*
Sağ lobar ve segmental bronş çapı (mm)	7,38 ± 1,39	6,78 ± 1,39	7,34 ± 1,34	>0,05
Sağ subsegmental bronş çapı (mm)	5,28 ± 1,21	4,98 ± 0,99	5,26 ± 1,03	>0,05
Sağ lobüler bronş çapı (mm)	3,52 ± 0,98	3,39 ± 0,49	3,53 ± 0,61	>0,05
Sol lobar ve segmental bronş çapı (mm)	7,58 ± 1,40	7,35 ± 1,45	7,54 ± 1,04	>0,05
Sol subsegmental bronş çapı (mm)	5,40 ± 0,99	5,27 ± 0,97	5,39 ± 0,81	>0,05
Sol lobüler bronş çapı (mm)	3,44 ± 0,91	3,45 ± 0,59	3,48 ± 0,44	>0,05

* Mann-Whitney U testi

Astımlı olguların ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında sağ ve sol akciğer hava yollarının lümen çapları (lober ve segmental, subsegmental, lobüler) karşılaştırıldığında astımlı olgularla kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Astımlı olguların ve kontrol grubunun çalışma başlangıcındaki lümen çapları.

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	Kontrol (n=18)	p*
Sağ lobar ve segmental lümen çapı (mm)	5,76 ± 1,06	5,47 ± 1,20	6,74 ± 1,04	<0,05
Sağ subsegmental lümen çapı (mm)	3,85 ± 1,03	3,98 ± 0,87	4,67 ± 0,62	<0,05
Sağ lobüler lümen çapı (mm)	2,54 ± 0,89	2,59 ± 0,54	3,19 ± 0,40	<0,05
Sol lobar ve segmental lümen çapı (mm)	6,12 ± 1,28	6,06 ± 1,36	7,09 ± 0,46	<0,05
Sol subsegmental lümen çapı (mm)	3,96 ± 1,12	4,20 ± 0,88	4,91 ± 0,52	<0,05
Sol lobüler lümen çapı (mm)	2,37 ± 0,85	2,46 ± 0,56	3,20 ± 0,39	<0,05

* Mann-Whitney U testi

Astımlı olguların ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında sağ ve sol akciğer hava yollarının bronş duvar kalınlıkları (lober ve segmental, subsegmental, lobüler) karşılaştırıldığında astımlı olgularla kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Astımlı olguların ve kontrol grubunun çalışma başlangıcındaki bronş duvar kalınlıkları.

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	Kontrol (n=18)	p*
Sağ lobar ve segmental bronş duvar kalınlığı (mm)	0,81 ± 0,27	0,69 ± 0,21	0,36 ± 0,15	<0,05
Sağ subsegmental bronş duvar kalınlığı (mm)	0,70 ± 0,26	0,57 ± 0,21	0,27 ± 0,13	<0,05
Sağ lobüler bronş duvar kalınlığı (mm)	0,46 ± 0,20	0,46 ± 0,17	0,21 ± 0,16	<0,05
Sol lobar ve segmental bronş duvar kalınlığı (mm)	0,75 ± 0,18	0,66 ± 0,20	0,37 ± 0,14	<0,05
Sol subsegmental bronş duvar kalınlığı (mm)	0,73 ± 0,25	0,64 ± 0,16	0,25 ± 0,12	<0,05
Sol lobüler bronş duvar kalınlığı (mm)	0,55 ± 0,21	0,49 ± 0,19	0,18 ± 0,09	<0,05

* Mann-Whitney U testi

Astımlı olguların ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında sağ ve sol akciğer hava yollarının duvar kalınlığının total bronş çapına oranları (T/D) (lober ve segmental, subsegmental, lobüler) karşılaştırıldığında astımlı olgularla kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptandı ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Astımlı olguların ve kontrol grubunun çalışma başlangıcındaki bronş duvar kalınlığının total bronş çapına oranları (T/D).

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	Kontrol (n=18)	p*
Sağ lobar ve segmental T/D	0,11 ± 0,03	0,10 ± 0,03	0,05 ± 0,02	<0,05
Sağ subsegmental T/D	0,14 ± 0,05	0,13 ± 0,03	0,04 ± 0,03	<0,05
Sağ lobüler T/D	0,14 ± 0,06	0,11 ± 0,04	0,04 ± 0,02	<0,05
Sol lobar ve segmental T/D	0,11 ± 0,03	0,10 ± 0,03	0,04 ± 0,02	<0,05
Sol subsegmental T/D	0,14 ± 0,05	0,13 ± 0,03	0,04 ± 0,02	<0,05
Sol lobüler T/D	0,16 ± 0,05	0,15 ± 0,05	0,04 ± 0,01	<0,05

* Mann-Whitney U testi

Astımlı olguların ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında sağ ve sol akciğer hava yollarının duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranları (%WA/VYA) (lober ve segmental, subsegmental, lobüler) karşılaştırıldığında astımlı olgularla kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptandı ($p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Astımlı olguların ve kontrol grubunun çalışma başlangıcındaki bronş duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranları.

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	Kontrol (n=18)	p*
Sağ lobar ve segmental %WA/VYA	39,29 ± 7,48	35,42 ± 8,72	13,24 ± 4,21	<0,05
Sağ subsegmental %WA/VYA	47,19 ± 12,82	41,17 ± 9,90	14,02 ± 5,37	<0,05
Sağ lobüler %WA/VYA	46,85 ± 17,06	38,65 ± 11,52	14,47 ± 5,32	<0,05
Sol lobar ve segmental %WA/VYA	36,02 ± 7,47	34,01 ± 9,07	12,41 ± 3,06	<0,05
Sol subsegmental %WA/VYA	47,77 ± 15,51	44,57 ± 9,23	13,07 ± 2,86	<0,05
Sol lobüler %WA/VYA	53,66 ± 13,84	48,60 ± 10,96	15,01 ± 3,54	<0,05

* Mann-Whitney U testi

Astımlı olguların ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında sağ ve sol akciğerdeki mozaik perfüzyon varlığı ve hava hapsi skorları karşılaştırıldığında astımlı olgularla kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptandı ($p<0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Astımlı olguların ve kontrol grubunun çalışma başlangıcındaki mozaik perfüzyon varlığı ve hava hapsi skorları.

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	Kontrol (n=18)	p
Sağda mozaik perfüzyon varlığı (Var/Yok-%)	6/13 (%31,58)	5/14 (%26,32)	0/18 (%0)	<0,05*
Solda mozaik perfüzyon varlığı (Var/Yok)	6/13 (%31,58)	6/13 (%31,58)	0/18 (%0)	<0,05*
Sağda hava hapsi skoru	2,26 ± 2,31	1,77 ± 1,12	0	<0,05**
Solda hava hapsi skoru	2,21 ± 2,02	1,84 ± 1,64	0	<0,05**

*:ki-kare

** :Mann-Whitney U testi

Astımlı olgularının ve kontrol grubunun çalışma başlangıcındaki sağ ve sol akciğerde aortik ark, karina ve diyafragma seviyelerinde inspirasyondaki akciğer dansiteleri (D_i) karşılaştırıldığında astımlı olgularla kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Astımlı olguların ve kontrol grubunun çalışma başlangıcındaki inspirasyondaki akciğer dansiteleri

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	Kontrol (n=18)	p*
Sağ aortik ark seviyesi İnspiryum dansitesi	-884,4 ± 37,8	-871,1 ± 39,5	-914,9 ± 19,2	>0,05
Sağ karina seviyesi inspiryum dansitesi	-889,6 ± 28,4	-901,6 ± 24,6	-936,9 ± 15,0	>0,05
Sağ diyafragma seviyesi İnspiryum dansitesi	-881,2 ± 31,2	-887,7 ± 44,3	-932,2 ± 17,2	>0,05
Sol aortik ark seviyesi İnspiryum dansitesi	-886,9 ± 35,7	-893,8 ± 25,2	-927,1 ± 18,3	>0,05
Sol karina seviyesi inspiryum dansitesi	-882,8 ± 34,6	-893,6 ± 29,3	-924,3 ± 19,0	>0,05
Sol diyafragma seviyesi İnspiryum dansitesi	-879,6 ± 33,4	-894,4 ± 31,0	-920,8 ± 22,4	>0,05

* Mann-Whitney U testi

Astımlı olgularının ve kontrol grubunun çalışma başlangıcındaki sağ ve sol akciğerde aortik ark, karina ve diyafragma seviyelerinde ekspirasyondaki akciğer dansiteleri (D_E) karşılaştırıldığında astımlı olgularla kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Astımlı olguların ve kontrol grubunun çalışma başlangıcındaki ekspirasyondaki akciğer dansiteleri

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	Kontrol (n=18)	p*
Sağ aortik ark seviyesi ekspiryum dansitesi	-785,5 ± 67,8	-778,4 ± 43,3	-480,1 ± 19,5	<0,05
Sağ karina seviyesi ekspiryum dansitesi	-792,9 ± 59,9	-793,4 ± 51,7	-496,3 ± 25,1	<0,05
Sağ diyafragma seviyesi ekspiryum dansitesi	-749,1 ± 84,2	-752,6 ± 55,6	-485,1 ± 22,0	<0,05
Sol aortik ark seviyesi ekspiryum dansitesi	-732,1 ± 163,6	-771,6 ± 63,2	-432,2 ± 36,5	<0,05
Sol karina seviyesi ekspiryum dansitesi	-807,3 ± 53,2	-769,6 ± 49,5	-431,1 ± 31,1	<0,05
Sol diyafragma seviyesi ekspiryum dansitesi	-757,4 ± 98,9	-731,3 ± 64,6	-440,9 ± 29,4	<0,05

* Mann-Whitney U testi

Astımlı olgularının ve kontrol grubunun çalışma başlangıcındaki sağ ve sol akciğerde aortik ark, karina ve diyafragma seviyelerinde ekspirasyondaki akciğer dansitenin (D_E) inspirasyondaki dansiteye (D_i) oranları (D_E/D_i) karşılaştırıldığında astımlı olgularla kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark saptandı ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Astımlı olguların ve kontrol grubunun çalışma başlangıcındaki ekspirasyondaki akciğer dansitesinin inspirasyondaki akciğer dansitesine oranları

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	Kontrol (n=18)	p*
Sağ aortik ark seviyesi D_E/D_i	0,88 ± 0,06	0,90 ± 0,05	0,39 ± 0,04	<0,05
Sağ karina seviyesi D_E/D_i	0,90 ± 0,06	0,88 ± 0,05	0,40 ± 0,03	<0,05
Sağ diyafragma seviyesi D_E/D_i	0,85 ± 0,08	0,82 ± 0,06	0,40 ± 0,04	<0,05
Sol aortik ark seviyesi D_E/D_i	0,86 ± 0,07	0,86 ± 0,07	0,41 ± 0,04	<0,05
Sol karina seviyesi D_E/D_i	0,91 ± 0,05	0,86 ± 0,05	0,40 ± 0,03	<0,05
Sol diyafragma seviyesi D_E/D_i	0,85 ± 0,10	0,82 ± 0,08	0,41 ± 0,03	<0,05

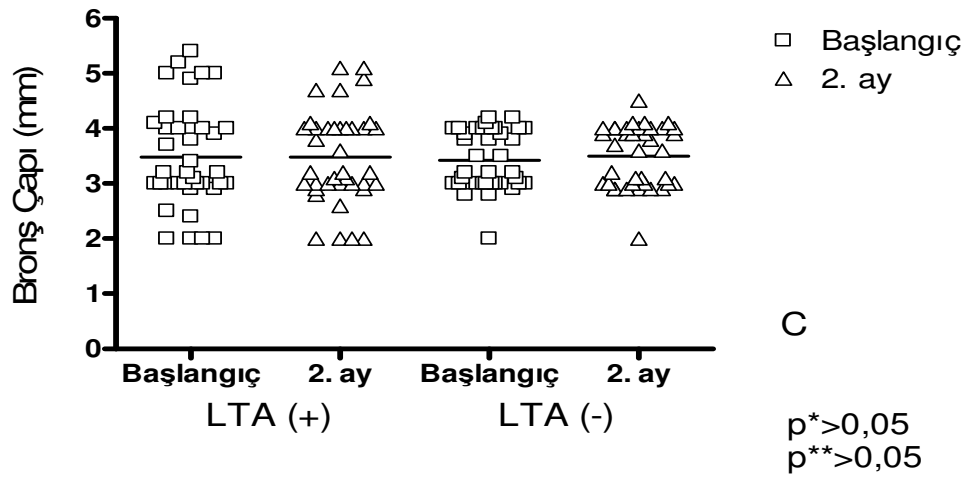
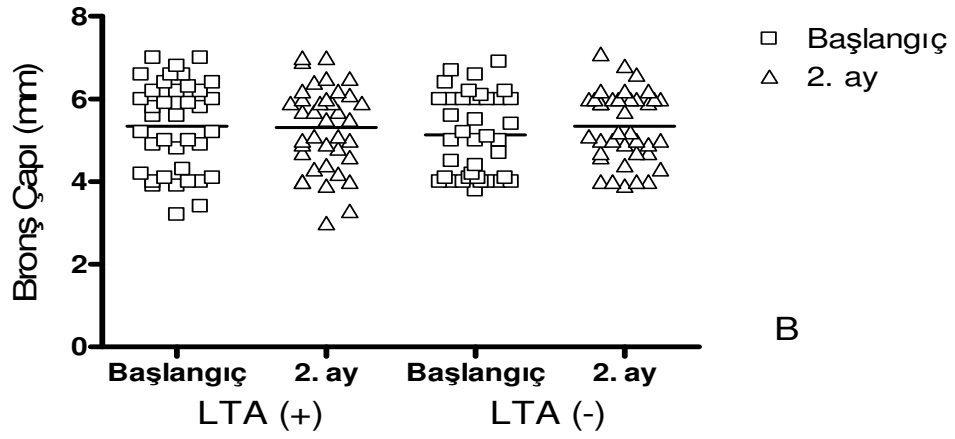
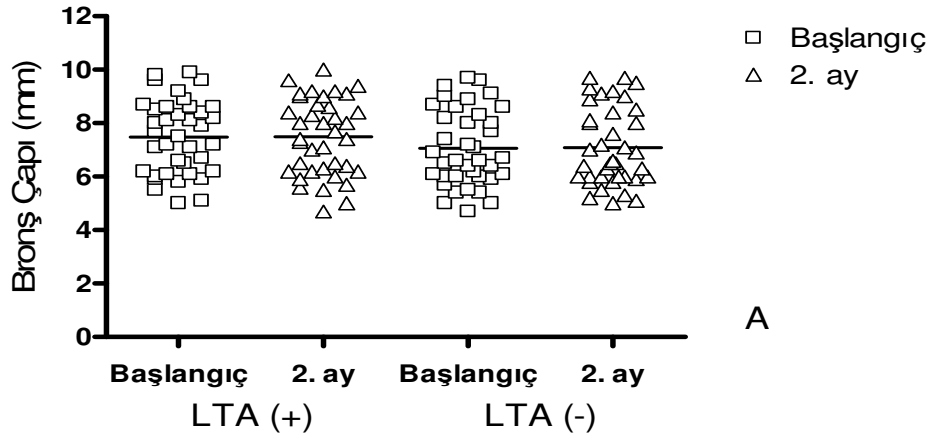
* Mann-Whitney U testi

Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğer hava yollarının toplam bronş çapları (lober ve segmental, subsegmental, lobüler) karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 14). Bu gruptaki çalışma başlangıcı ve sonundaki bu değerlerin farkları karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 4).

Tablo 14. Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğer hava yollarının toplam bronş çapları

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	p*
Sağ lobar ve segmental bronş çapı (mm)	7,33 ± 1,52	7,32 ± 1,44	>0,05
Sağ subsegmental bronş çapı (mm)	5,11 ± 1,04	5,26 ± 0,99	>0,05
Sağ lobüler bronş çapı (mm)	3,39 ± 0,92	3,45 ± 0,64	>0,05
Sol lobar ve segmental bronş çapı (mm)	7,51 ± 1,51	7,42 ± 1,52	>0,05
Sol subsegmental bronş çapı (mm)	5,56 ± 0,89	5,43 ± 0,73	>0,05
Sol lobüler bronş çapı (mm)	3,41 ± 0,81	3,54 ± 0,48	>0,05

*:ki-kare



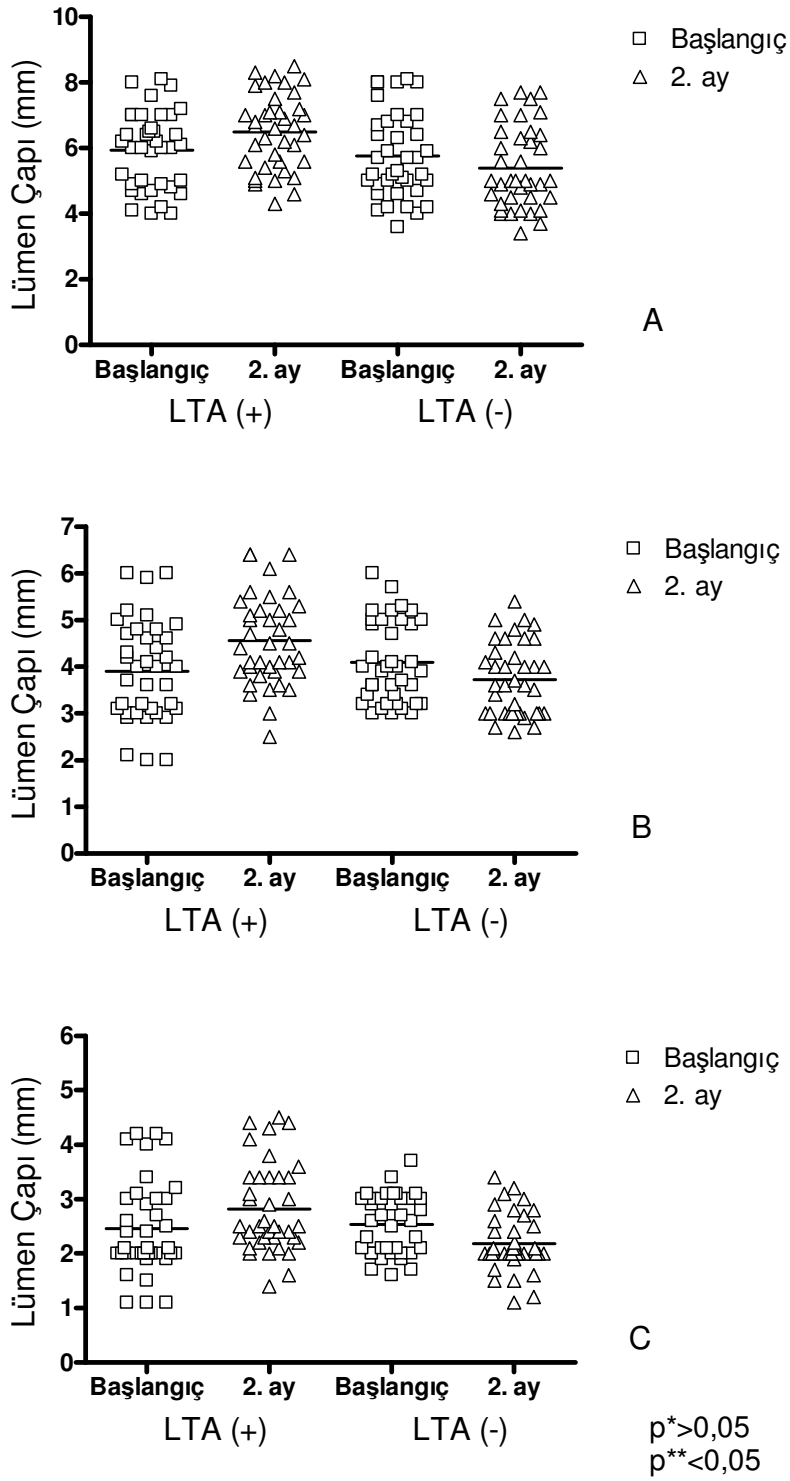
Şekil 4. Montelukast ve non-montelukast gruplarında çalışma başlangıcı ve sonundaki akciğer hava yollarının toplam bronş çapları (A.lober ve segmental, B.subsegmental, C.lobüler) (*:çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerin karşılaştırılması, **: çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerin farklarının karşılaştırılması)

Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğer hava yollarının lümen çapları (lober ve segmental, subsegmental, lobüler) karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 15). Bu gruplardaki çalışma başlangıcı ve sonundaki bu değerlerin farkları karşılaştırıldığında ise montelukast grubu yönünde istatistiksel bir fark saptandı ($p<0,05$) (Şekil 5).

Tablo 15. Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğer hava yollarının lümen çapları

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	p*
Sağ lobar ve segmental lümen çapı (mm)	5,88 ± 1,33	5,41 ± 1,13	>0,05
Sağ subsegmental lümen çapı (mm)	3,88 ± 0,93	3,94 ± 0,94	>0,05
Sağ lobüler lümen çapı (mm)	2,60 ± 0,87	2,43 ± 0,71	>0,05
Sol lobar ve segmental lümen çapı (mm)	6,15 ± 1,30	5,83 ± 1,44	>0,05
Sol subsegmental lümen çapı (mm)	4,41 ± 0,98	4,18 ± 0,70	>0,05
Sol lobüler lümen çapı (mm)	2,43 ± 0,77	2,33 ± 0,41	>0,05

*:ki-kare



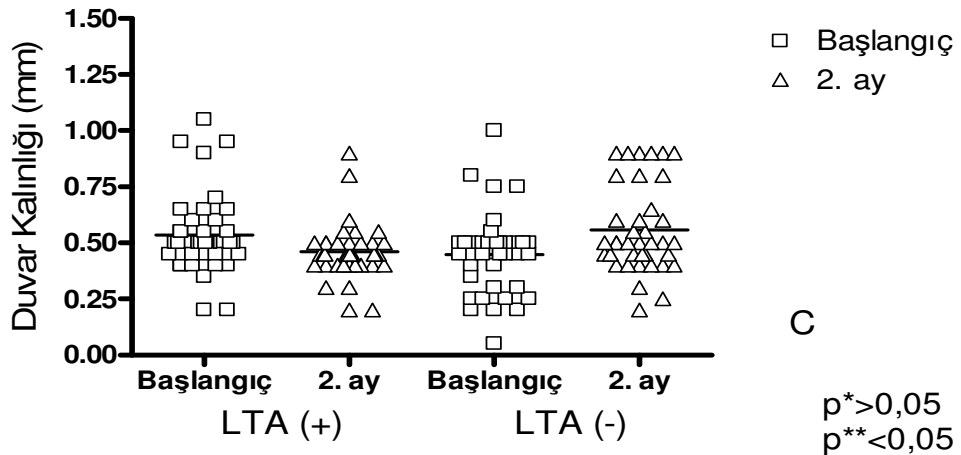
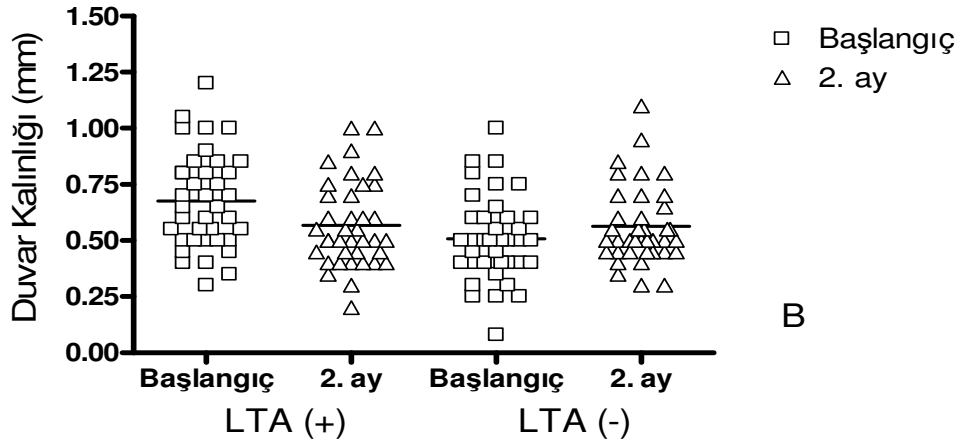
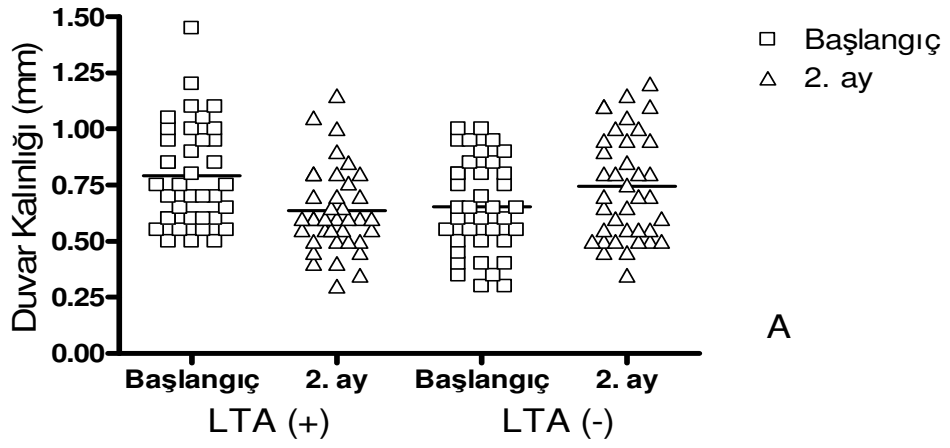
Şekil 5. Montelukast ve non-montelukast gruplarında çalışma başlangıcı ve sonundaki akciğer hava yollarının lümen çapları (A.lobar ve segmental, B.subsegmental, C.lobüler) (*:çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerin karşılaştırılması, **: çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerin farklarının karşılaştırılması)

Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğer hava yollarının duvar kalınlığı (lober ve segmental, subsegmental, lobüler) karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 16). Bu gruplardaki çalışma başlangıcı ve sonundaki bu değerlerin farkları karşılaştırıldığında ise montelukast grubu yönünde istatistiksel bir fark saptandı ($p<0,05$) (Şekil 6).

Tablo 16. Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğer hava yollarının duvar kalınlıkları

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	p*
Sağ lobar ve segmental bronş duvar kalınlığı (mm)	0,72 ± 0,23	0,71 ± 0,24	>0,05
Sağ subsegmental bronş duvar kalınlığı (mm)	0,61 ± 0,24	0,57 ± 0,18	>0,05
Sağ lobüler bronş duvar kalınlığı (mm)	0,44 ± 0,12	0,51 ± 0,19	>0,05
Sol lobar ve segmental bronş duvar kalınlığı (mm)	0,68 ± 0,24	0,78 ± 0,23	>0,05
Sol subsegmental bronş duvar kalınlığı (mm)	0,57 ± 0,23	0,64 ± 0,15	>0,05
Sol lobüler bronş duvar kalınlığı (mm)	0,49 ± 0,04	0,61 ± 0,19	>0,05

*:ki-kare



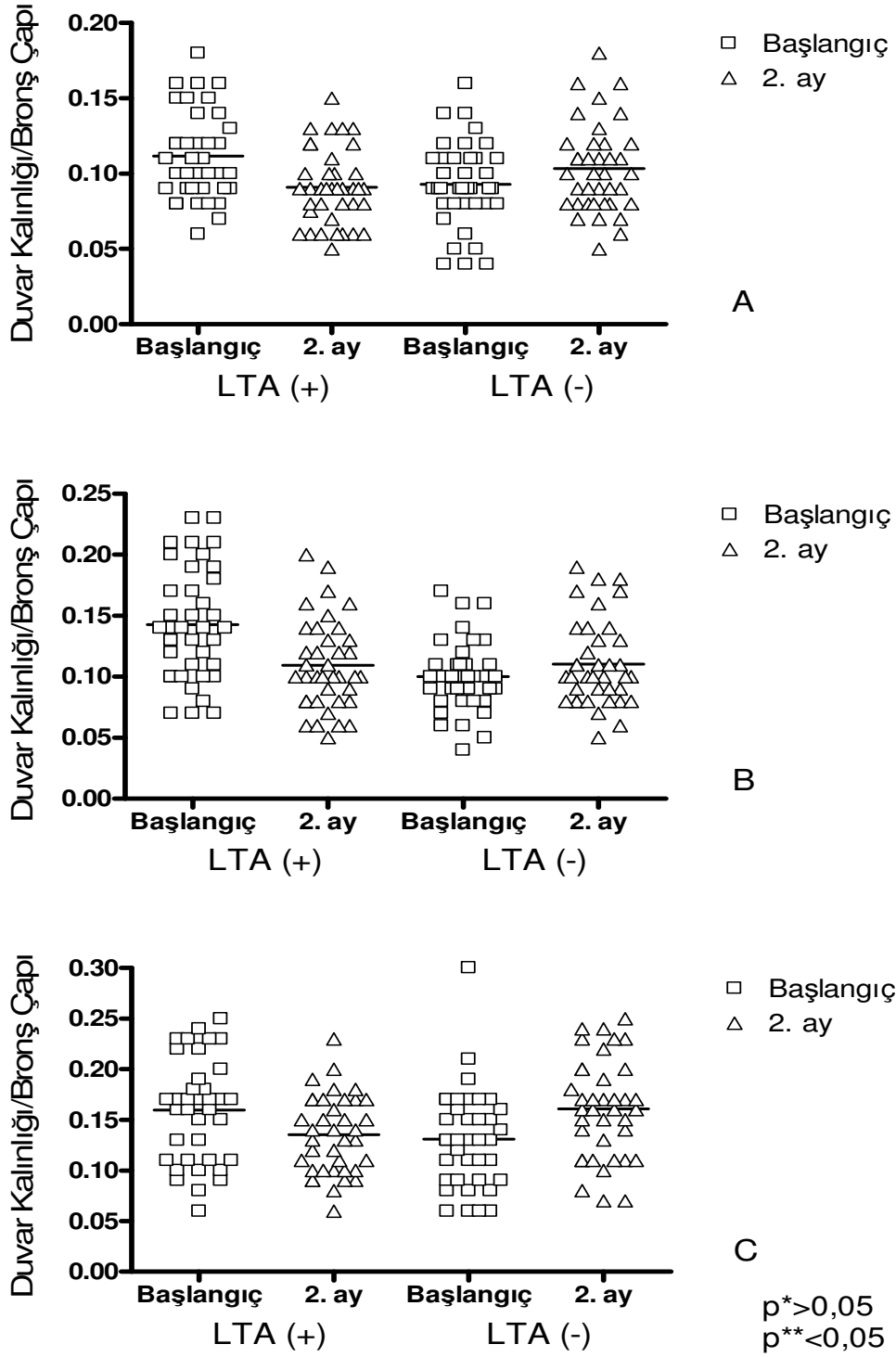
Şekil 6. Montelukast ve non-montelukast gruplarında çalışma başlangıcı ve sonundaki akciğer hava yollarının duvar kalınlıkları (A.lober ve segmental, B.subsegmental, C.lobüler) (*:çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerin karşılaştırılması, **: çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerin farklarının karşılaştırılması)

Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğer hava yollarının duvar kalınlığının total bronş çapına oranları (T/D) (lober ve segmental, subsegmental, lobüler) karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 17). Bu gruplardaki çalışma başlangıcı ve sonundaki bu değerlerin farkları karşılaştırıldığında montelukast grubu yönünde istatistiksel bir fark saptandı ($p<0,05$) (Şekil 7).

Tablo 17. Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğer hava yollarının duvar kalınlığının total bronş çapına oranları (T/D)

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	p*
Sağ lobar ve segmental T/D	0,10 ± 0,03	0,11 ± 0,03	>0,05
Sağ subsegmental T/D	0,12 ± 0,04	0,14 ± 0,03	>0,05
Sağ lobüler T/D	0,14 ± 0,04	0,16 ± 0,06	>0,05
Sol lobar ve segmental T/D	0,09 ± 0,03	0,11 ± 0,04	>0,05
Sol subsegmental T/D	0,10 ± 0,04	0,13 ± 0,04	>0,05
Sol lobüler T/D	0,15 ± 0,04	0,17 ± 0,05	>0,05

*:ki-kare



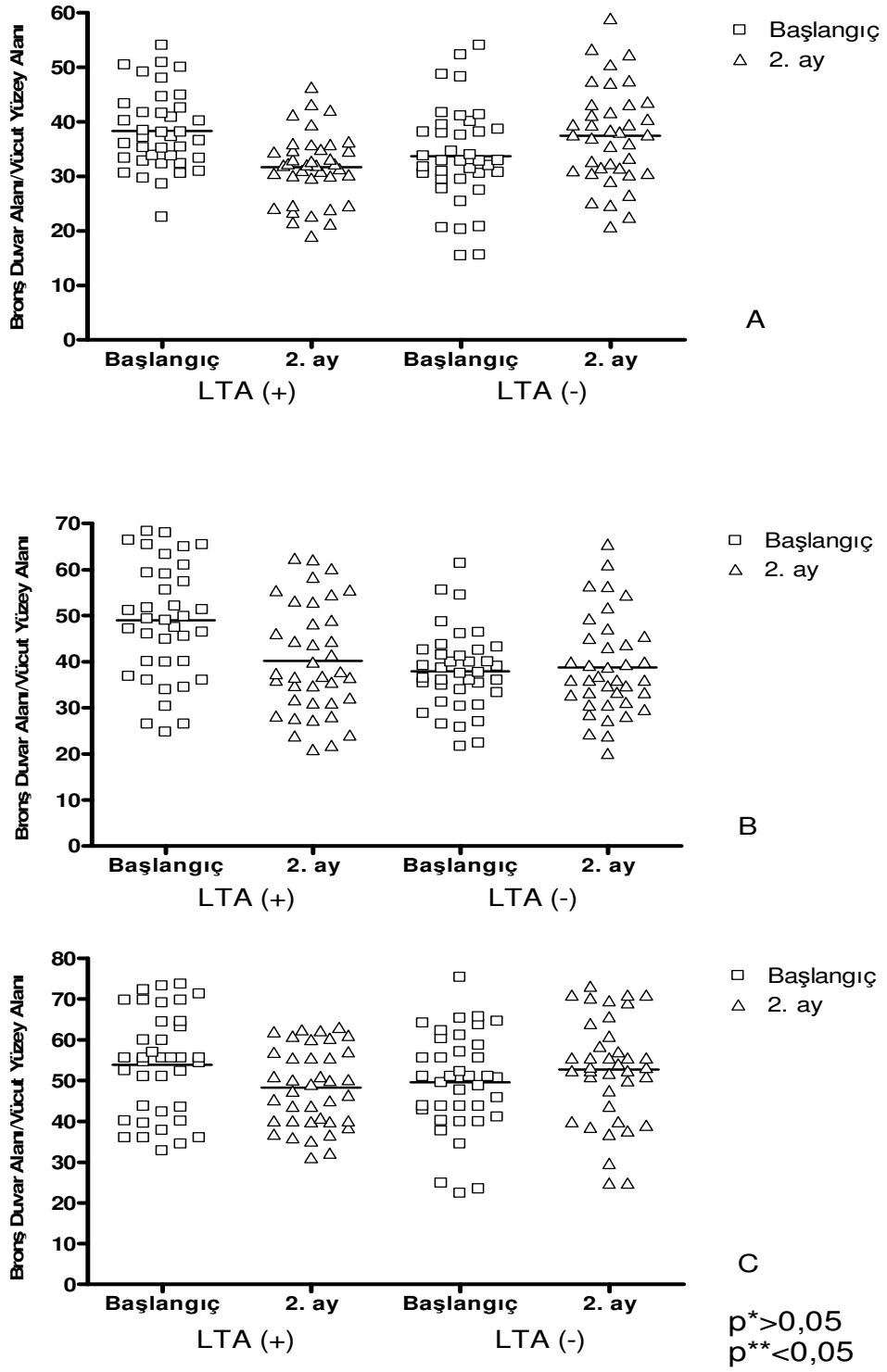
Şekil 7. Montelukast ve non-montelukast gruplarında çalışma başlangıcı ve sonundaki akciğer hava yollarının duvar kalınlığının total bronş çapına oranları (A.lober ve segmental, B.subsegmental, C.lobüler) (*:çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerin karşılaştırılması, **: çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerin farklarının karşılaştırılması)

Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğer hava yollarının duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranları (%WA/VYA) (lober ve segmental, subsegmental, lobüler) karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 18). Bu gruptaki çalışma başlangıcı ve sonundaki bu değerlerin farkları karşılaştırıldığında ise montelukast grubu yönünde istatistiksel bir fark saptandı ($p<0,05$) (Şekil 8).

Tablo 18. Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğer hava yollarının duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranları (%WA/VYA)

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	p*
Sağ lobar ve segmental %WA/VYA	35,25 ± 8,63	36,13 ± 6,03	>0,05
Sağ subsegmental %WA/VYA	41,91 ± 12,47	40,93 ± 10,56	>0,05
Sağ lobüler %WA/VYA	46,66 ± 12,70	50,17 ± 15,82	>0,05
Sol lobar ve segmental %WA/VYA	32,66 ± 8,60	38,72 ± 10,65	>0,05
Sol subsegmental %WA/VYA	36,89 ± 13,06	40,66 ± 10,80	>0,05
Sol lobüler %WA/VYA	50,86 ± 9,44	56,33 ± 10,98	>0,05

*:ki-kare



Şekil 8. Montelukast ve non-montelukast gruplarında çalışma başlangıcı ve sonundaki akciğer hava yollarının duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranları (A.lober ve segmental, B.subsegmental, C.lobüler) (*:çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerin karşılaştırılması, **: çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerin farklarının karşılaştırılması)

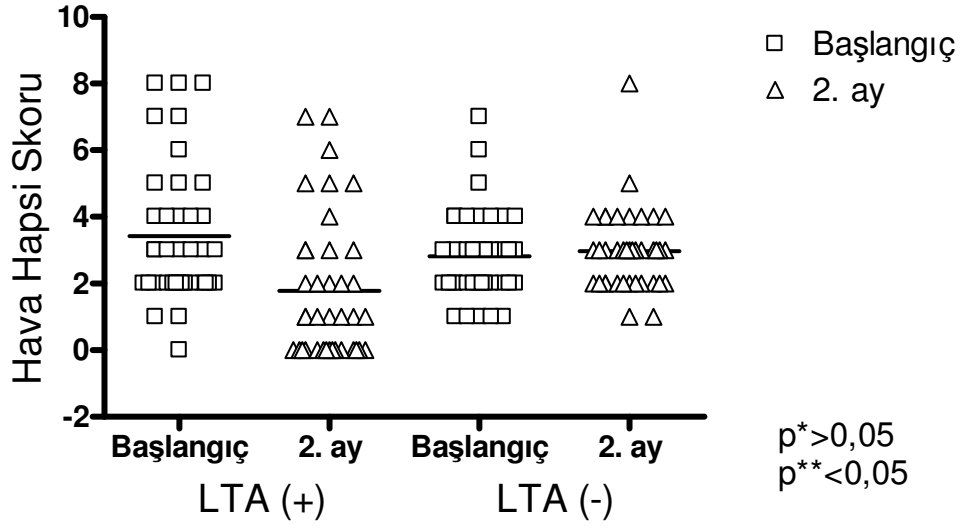
Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğer hava yollarındaki mozaik perfüzyon varlığı ve hava hapsi skorları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 19). Bu gruplardaki çalışma başlangıcı ve sonundaki hava hapsi skorları değerlerinin farkları karşılaştırıldığında ise montelukast grubu yönünde istatistiksel bir fark saptandı ($p<0,05$) (Şekil 9).

Tablo 19. Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğer hava yollarındaki mozaik perfüzyon varlığı ve hava hapsi skorları

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	p
Sağda mozaik perfüzyon varlığı (Var/Yok-%)	2/17 (%10,53)	5/14 (%26,32)	$>0,05^*$
Solda mozaik perfüzyon varlığı (Var/Yok)	3/16 (%15,79)	5/14 (%26,32)	$>0,05^*$
Sağda hava hapsi skoru	1,88 ± 2,62	1,63 ± 1,42	$>0,05^{**}$
Solda hava hapsi skoru	2,12 ± 2,53	2,00 ± 2,11	$>0,05^{**}$

*:ki-kare

**Mann-Whitney U testi



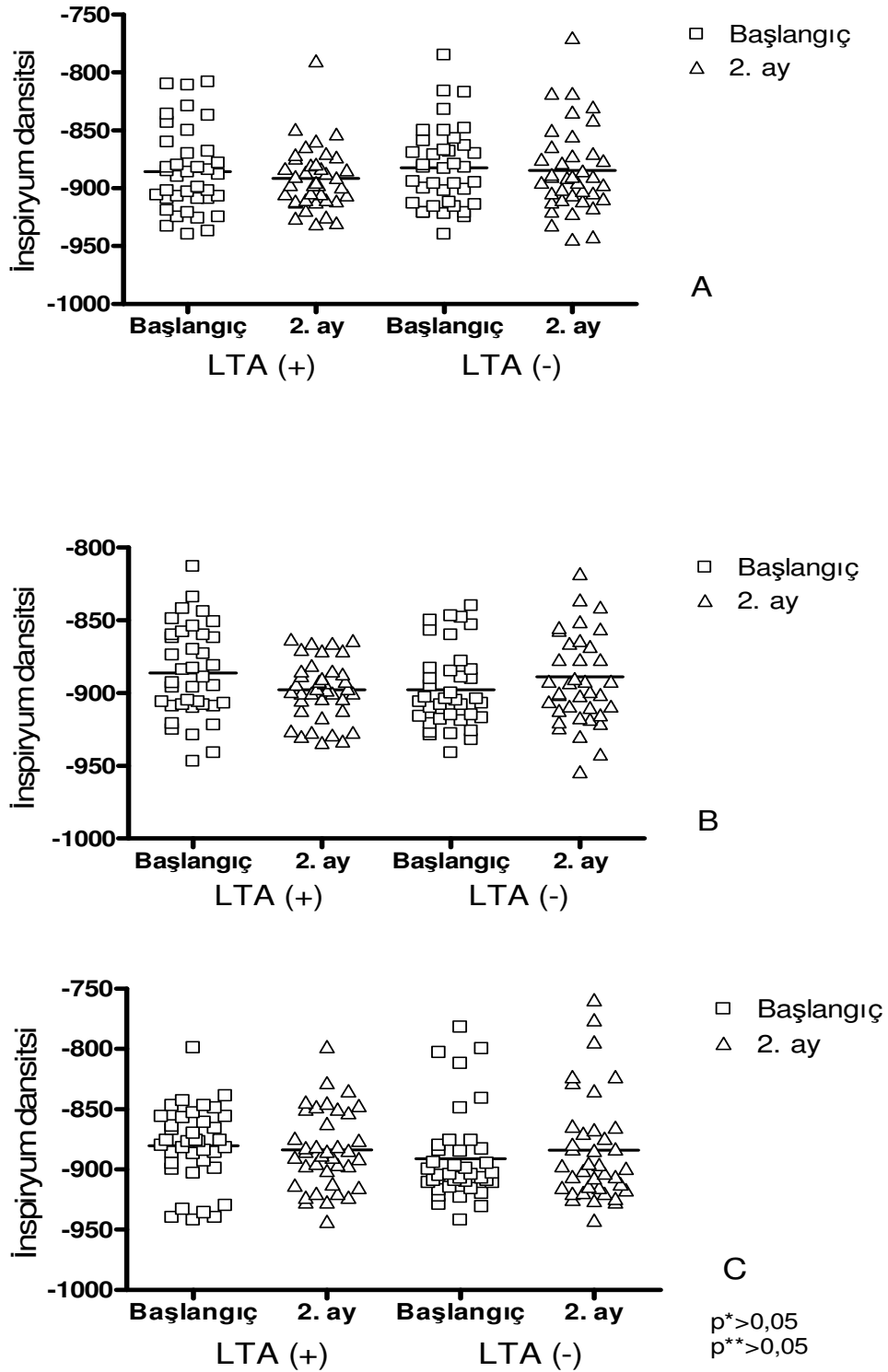
Şekil 9. Montelukast ve non-montelukast gruplarında çalışma başlangıcı ve sonundaki akciğer hava yollarının hava hapsi skorlarının karşılaştırılması (*:çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerin karşılaştırılması, **: çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerin farklarının karşılaştırılması)

Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğerde aortik ark, karina ve diyafragma seviyelerinde inspirasyondaki akciğer dansiteleri (D_i) karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 20). Bu gruptaki çalışma başlangıcı ve sonundaki bu değerlerin farkları karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 10).

Tablo 20. Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğerde aortik ark, karina ve diyafragma seviyelerinde inspirasyondaki akciğer dansiteleri

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	p*
Sağ aortik ark seviyesi İnspiryum dansitesi	-889,2 ± 22,2	-880,3 ± 41,2	>0,05
Sağ karina seviyesi inspiryum dansitesi	-898,4 ± 21,4	-890,0 ± 29,9	>0,05
Sağ diyafragma seviyesi İnspiryum dansitesi	-888,8 ± 29,1	-790,1 ± 410,7	>0,05
Sol aortik ark seviyesi İnspiryum dansitesi	-897,9 ± 21,1	-888,6 ± 32,5	>0,05
Sol karina seviyesi inspiryum dansitesi	-897,2 ± 22,5	-8987,8 ± 39,7	>0,05
Sol diyafragma seviyesi İnspiryum dansitesi	-887,5 ± 30,6	-883,7 ± 44,7	>0,05

*:ki-kare



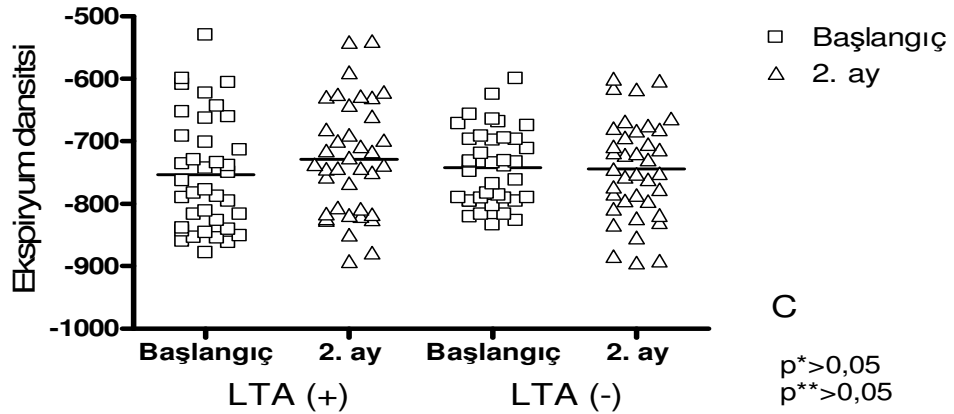
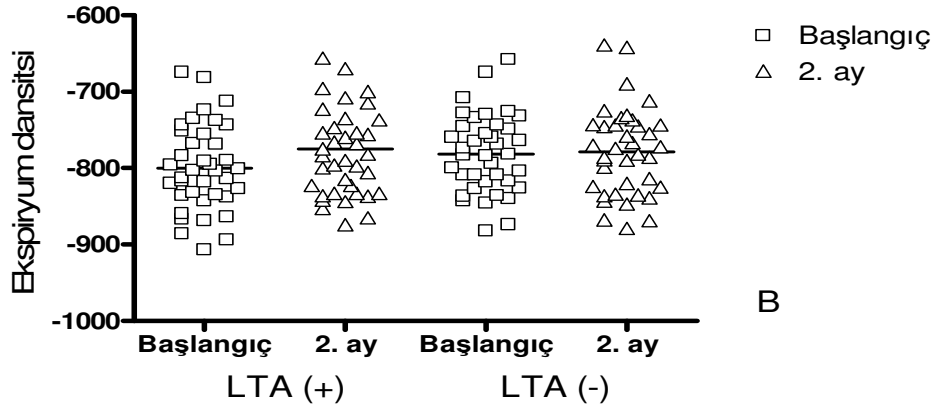
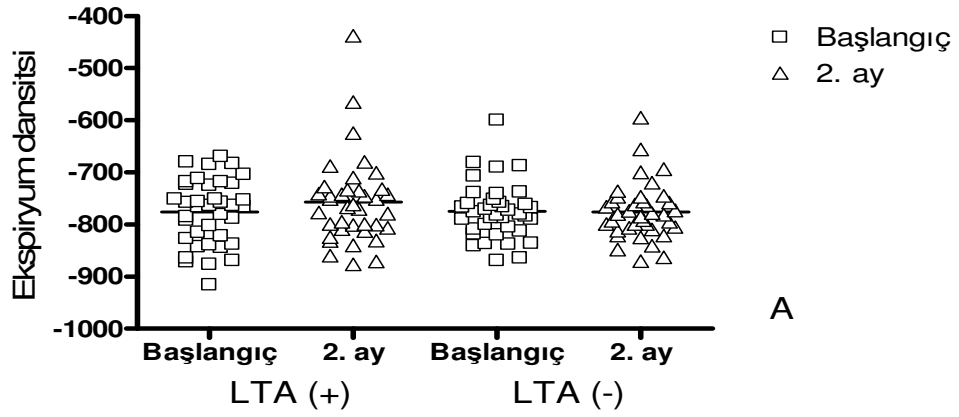
Şekil 10. Montelukast ve non-montelukast gruplarında çalışma başlangıcı ve sonundaki akciğerde A)aortik ark, B)karina ve C)diyafragma seviyelerinde inspirasyondaki akciğer dansiteleri (D_i) (*:çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerin karşılaştırılması, **: çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerin farklarının karşılaştırılması)

Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğerde aortik ark, karina ve diyafragma seviyelerinde ekspirasyondaki akciğer dansiteleri (D_E) karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 21). Bu gruptaki çalışma başlangıcı ve sonundaki bu değerlerin farkları karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 11).

Tablo 21. Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğerde aortik ark, karina ve diyafragma seviyelerinde ekspirasyondaki akciğer dansiteleri

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	p*
Sağ aortik ark seviyesi ekspiryum dansitesi	-771,7 ± 64,3	-693,4 ± 358,4	>0,05
Sağ karina seviyesi ekspiryum dansitesi	-789,2 ± 51,0	-714,2 ± 352,6	>0,05
Sağ diyafragma seviyesi ekspiryum dansitesi	-710,9 ± 83,3	-689,6 ± 322,4	>0,05
Sol aortik ark seviyesi ekspiryum dansitesi	-742,2 ± 103,7	-777,4 ± 44,7	>0,05
Sol karina seviyesi ekspiryum dansitesi	-761,4 ± 78,5	-766,4 ± 66,6	>0,05
Sol diyafragma seviyesi ekspiryum dansitesi	-751,2 ± 91,3	-645,4 ± 372,3	>0,05

*:ki-kare



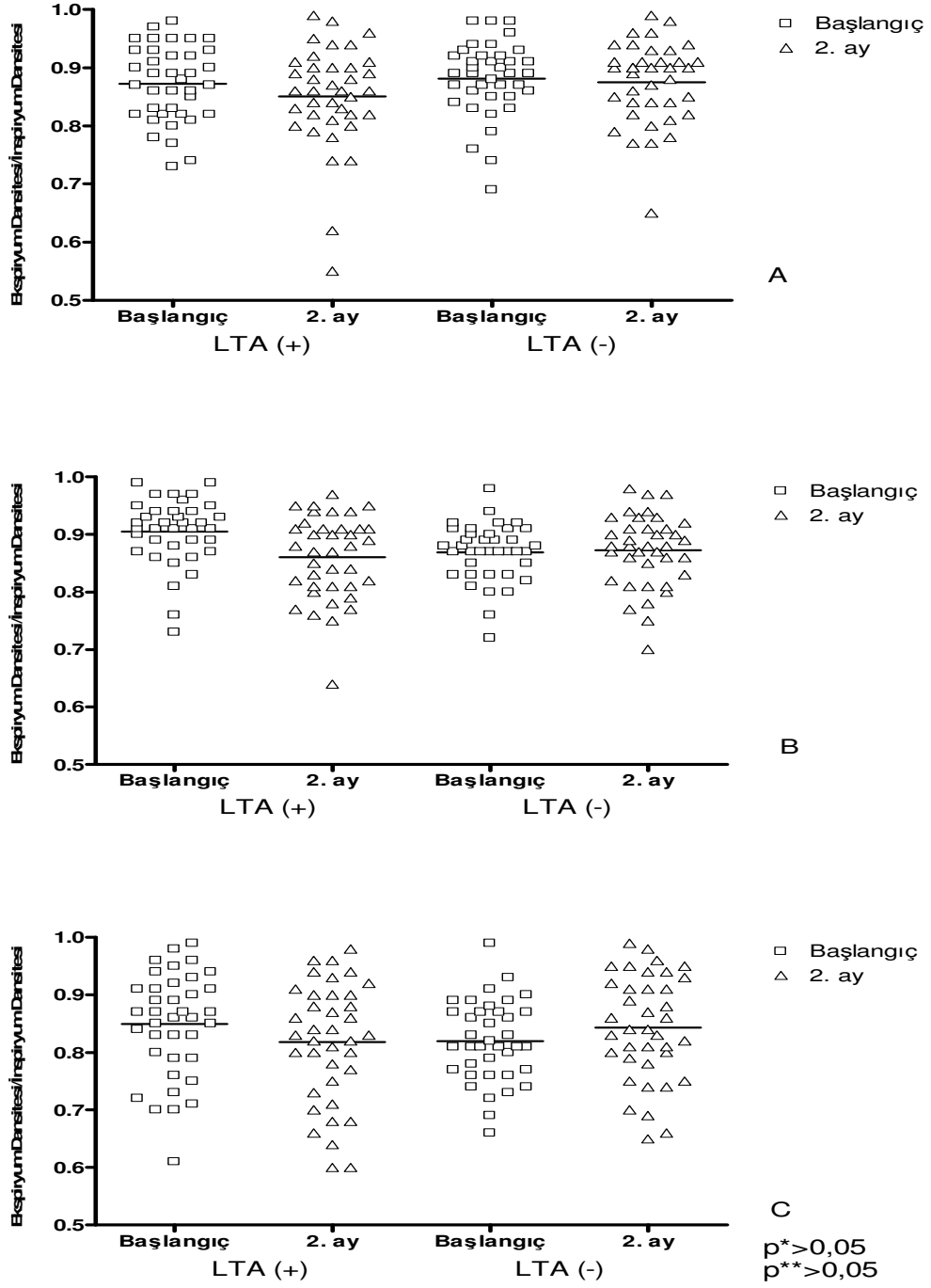
Şekil 11. Montelukast ve non-montelukast gruplarında çalışma başlangıcı ve sonundaki akciğerde A)aortik ark, B)karina ve C)diyafragma seviyelerinde ekspirasyondaki akciğer dansiteleri (D_E) (*:çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerin karşılaştırılması, **: çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerin farklarının karşılaştırılması)

Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğerde aortik ark, karina ve diyafragma seviyelerinde ekspirasyondaki akciğer dansitenin (D_E) inspirasyondaki dansiteye (D_i) oranları (D_E/D_i) karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 22). Bu gruplardaki çalışma başlangıcı ve sonundaki bu değerlerin farkları karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 12).

Tablo 21. Montelukast ve non-montelukast gruplarının çalışma sonundaki sağ ve sol akciğerde aortik ark, karina ve diyafragma seviyelerinde ekspirasyondaki akciğer dansitenin (D_E) inspirasyondaki dansiteye (D_i) oranları (D_E/D_i)

	LTA (+) (n=19)	LTA (-) (n=19)	p*
Sağ aortik ark seviyesi D_E/D_i	0,88 ± 0,06	0,90 ± 0,05	>0,05
Sağ karina seviyesi D_E/D_i	0,90 ± 0,06	0,88 ± 0,05	>0,05
Sağ diyafragma seviyesi D_E/D_i	0,85 ± 0,08	0,82 ± 0,06	>0,05
Sol aortik ark seviyesi D_E/D_i	0,86 ± 0,07	0,86 ± 0,07	>0,05
Sol karina seviyesi D_E/D_i	0,91 ± 0,05	0,86 ± 0,05	>0,05
Sol diyafragma seviyesi D_E/D_i	0,85 ± 0,10	0,82 ± 0,08	>0,05

*:ki-kare



Şekil 11. Montelukast ve non-montelukast gruplarında çalışma başlangıcı ve sonundaki akciğerde A)aortik ark, B)karina ve C)diyafragma seviyelerinde ekspirasyondaki akciğer dansitenin (D_E) inspirasyondaki dansiteye (D_I) oranları (D_E/D_I) (*:çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerin karşılaştırılması, **: çalışma başlangıcı ve sonundaki değerlerinin karşılaştırılması)

Astımlı olgularda çalışma öncesi ve sonrası yaş, astım süresi, solunum fonksiyon parametreleri, hava yollarının lümen çapları, bronş duvar kalınlıkları, duvar kalınlığının total bronş çapına oranları, duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranları, mozaik perfüzyon varlığı ve hava hapsi skorlarının kendi aralarında korelasyonun varlığına bakıldı.

Olguların yaşı ve hastalık süresiyle hava yollarının lümen çapları, bronş duvar kalınlıkları, duvar kalınlığının total bronş çapına oranları, duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranları, mozaik perfüzyon varlığı ve hava hapsi skorları arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışma başlangıcında solunum fonksiyon parametreleriyle hava yollarının lümen çapları, bronş duvar kalınlıkları, duvar kalınlığının total bronş çapına oranları, duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranları, mozaik perfüzyon varlığı ve hava hapsi skorları arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışma başlangıcında hava hapsi skorlarıyla lümen çapları arasında negatif yönde duvar kalınlığının total bronş çapına oranları, duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranları arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttu.

Çalışmanın sonunda solunum fonksiyon parametreleriyle hava yollarının lümen çapları, bronş duvar kalınlıkları, duvar kalınlığının total bronş çapına oranları, duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranları, mozaik perfüzyon varlığı ve hava hapsi skorları arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışmanın sonunda hava hapsi skorlarıyla lümen çapları arasında negatif yönde, duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranları arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttu.

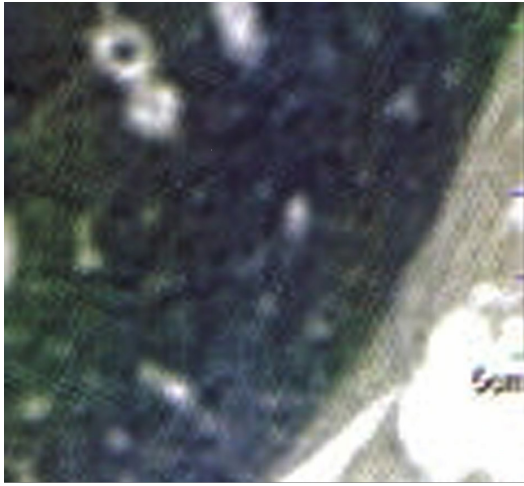
Şekil 12'de montelukast alan ve almayan gruplardan birer olgunun tedavi öncesi ve sonrası YRBT örnekleri görülmektedir.



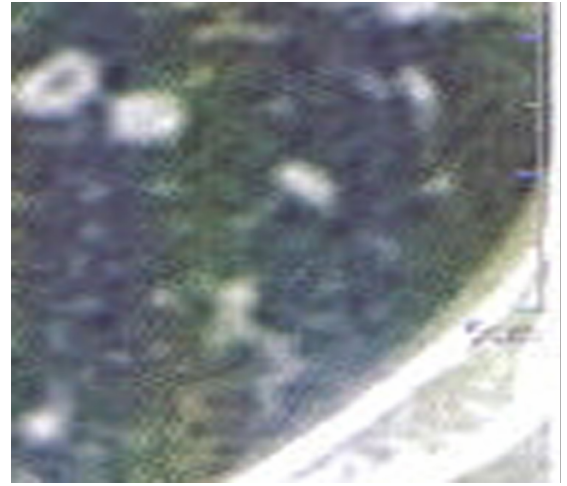
A



B



C



D

Şekil 12. Montelukast alan ve almayan gruplardan birer olgunun tedavi öncesi ve sonrası YRBT örnekleri.

A. Montelukast kullanan (tedavi öncesi),

B. Montelukast kullanan (tedavi sonrası),

C. Montelukast kullanmayan (tedavi öncesi),

D. Montelukast kullanmayan (tedavi sonrası)

5.TARTIŞMA

Astımlı hastalarda hava yollarında izlenen yeniden yapılanma bronşial epitelin deskuamasyonu, goblet hücrelerinin proliferasyonu, subepitelyal alandaki retiküler tabakada kollajen birikimi, mukus bezlerinin hiperplazisi, bronşial düz kasların hipertrofisi ve hiperplazisi ve bronşial kan damarlarının hiperplazisi sonucu oluşmaktadır. Birçok çalışmada, epitelyal retiküler membrandaki kalınlaşmanın hava yolu obstrüksiyonuna, hava yolu aşırı duyarlılığına ve solunumsal semptomlara katkıda bulunduğu gösterilmiştir (11-13,47,77).

Komplikasyonsuz astımlı olgularda radyolojik bulgular, patolojik ve patofizyolojik değişimlere bağlıdır. Radyolojik anormalliklerin görülme sıklığı, astımın başlangıç yaşı ve ağırlık derecesi, başka bir hastalığın varlığı ya da astım komplikasyonları gibi birçok faktörden etkilenir (29). Astımda temel radyolojik bulgular, görülme sıklığına göre sırasıyla, hiperinflasyon, bronş duvar kalınlaşması, ana pulmoner arterlerin belirginleşmesine bağlı hiler genişleme ve alveolar hipoventilasyon sonucu gelişen periferik oligemidir (30).

Astımda izlenen inflamasyon büyük, santral havayollarının yanında küçük, periferik havayollarını da etkilemektedir. Hastalık hafif ve solunum fonksiyon testleri normal olsa dahi, akciğerde distal hava yollarında inflamasyon izlenebilmektedir. Semptomu olmayan astımlı olgularda periferik hava yolu direncinde distal hava yollarındaki inflamasyona bağlı olarak bir artış görülmektedir.

Astımda bronş duvar kalınlaşması yapısal bir değişiklik olmakla birlikte fonksiyonel etkisi önemlidir. Astımlı hastalarda bronş duvar kalınlaşması ödem ya da inflamasyonda geçici artış sonucu ortaya çıkabileceği gibi bronş düz kası, ekstrasellüler matriks, elastik ve kollajen dokuda artış sonucu da ortaya çıkabilir. Bilgisayarlı tomografi hava yollarını görüntüleme için kullanılan

en değerli yöntemdir ve astımı olan olgularda hava yollarının boyutlarını ve şekillerini ölçmek için kullanılabilir (38,77,79,82-84). Birçok çalışmada YRBT ile astımlı olguların hava yollarının sağlıklı kontrol gruplarından daha kalın olduğu gösterilmiştir (38,79,82,83). Astımlı olgulardaki hava yollarındaki kalınlaşmanın derecesinin hastalığın şiddetiyle (79,82,84) ve hava yolu obstrüksiyonuyla (82,83) korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Hava yolu duvar kalınlığı ile bronş aşırı duyarlılığı arasında ilişki araştırılmış. Hava yolu aşırı duyarlılığının metakolin ile değerlendirildiği bir çalışmada hava yolu duvar kalınlığıyla bronş aşırı duyarlılığı arasında pozitif korelasyon saptanırken (77) diğer bir çalışmada bu iki parametre arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (84).

Bronş duvar kalınlığı oranı için ölçüm tekniği ve çalışma grubunun özelliklerine bağlı olarak çok farklı değerler bildirilmiştir (15,29,36,38,84-86).

Bronş duvar kalınlığı ilk olarak Boulet tarafından elektronik bir "caliper", çap ölçer, aracılığıyla intermedier bronşun kalınlığı ölçülmüş ve duvar kalınlığının total bronş çapına oranı hesaplanmıştır. Hava yolu obstrüksiyonu olan 13, hava yolu obstrüksiyonu olmayan 11, toplam 24 astımı olan olgu ile 10 sağlıklı kontrolün değerlendirildiği çalışmada duvar kalınlığının total bronş çapına oranı hava yolu obstrüksiyonu olan olgularda bronş reaktivitesi ile korelasyon gösterdiği saptanmasına karşın üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuçların anlamlı bulunmaması ölçümlerin intermedier düzeyde yapılmasına ve ölçüm tekniğinin yetersiz olmasına bağlanmıştır (77). Okazawa 6 astımlı olgu ve 4 sağlıklı kontrolde değişik büyüklükteki bronşlarda hava yollarının duvar alanı ve duvar yüzdesi değerlerini hesaplamış ve astımlı olgularda küçük havayollarının daha çok kalınlaştığını göstermiştir (38). Jensen'in çalışmasında şiddetli astımı olan 30 ve bronşiolitis obliterans olan 18 olgunun YRBT ile saptanabilen bronşial duvar kalınlığı, bronşial lümen genişliği, ekspiruar hava hapsi, mozaik patern, nodüller, retiküler opasiteler, santral bronşektazi, periferik bronşektazi, mukus tıkaçları, septal kalınlaşma ve amfizem bulguları incelenmiş; astımlı olguların tamamında bronşial duvar kalınlaşması ve %66'sında hava hapsi saptanmıştır (87). Lynch 48 astımlı hastanın 44'ünde (%92) ve 27 sağlıklı kontrolün 5'inde (%19) bronş duvar kalınlaşması saptamış ve ılımlı duvar kalınlaşmasının sağlıklı bireylerde de

görülebileceğini vurgulamıştır (36). Angus'un yaptığı çalışmada bronş duvar kalınlaşması 11 non alerjik bronkopulmoner aspergillozlu olgunun 9'unda, 17 alerjik bronkopulmoner aspergillozlu olgunun 16'sında tespit edilmiştir (88). Grenier'in yaptığı çalışmada bu oran %82 iken (86), Park'ın çalışmasında astımlı olgularda %44, kontrol grubunda %4 olarak bildirilmiştir (85). Yorgancıoğlu'nun çalışmasında, akciğer radyogramı normal olan, 28 stabil astımlı ve 10 sağlıklı olguya toraks YRBT çekilmiş. Hastalık şiddetine göre astım olguları hafif intermitan ve persistan olanlar grup 1, orta ve ağır persistan olanlar grup 2 olarak sınıflandırılmış. Astım ve kontrol grubu, grup 1 ve 2 toraks YRBT bulguları, hava yollarındaki duvar kalınlığı (T), duvar kalınlığı/dış çap (T/D), bronş duvarı alanı (WA) ve bronş duvarı alanı yüzdesi (%WA) ölçümleri açısından karşılaştırılmış. Astımlı olgularda toraks YRBT kesitlerinde hava hapsi, bronşiektazi, fibrotik değişiklikler ve bronş duvarı kalınlaşması anlamlı olarak yüksek saptanmış. Amfizem, asiner patern, kollaps ve mukus tıkaçı görünümü kontrol grubuna göre yüksek bulunurken astımlı olgularda bronş duvarı kalınlığı ve alanı ölçümlerinin anlamlı düzeye ulaşmasa da daha yüksek, küçük hava yollarında ise bronş duvarı kalınlığının belirgin olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Astım şiddeti ile toraks YRBT bulguları ve ölçülen parametreler arasında korelasyon saptanmamış (89).

Çalışmamızda YRBT'de, hava yolunun toplam ve lümen çapları (lober ve segmental, subsegmental, lobüler) ölçüldü ve bu ölçümlerden bronş duvar kalınlığı, bronş duvar kalınlığının total bronş çapına oranı, bronş duvar alanı, bronş duvar alanı yüzdesi ve bronş duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranı hesaplandı. Bu değerler çalışma başlangıcında 38 astımlı olgu ve 18 sağlıklı, sigara içmeyen kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Hava yolu total kalınlığı kontrol grubunda ve astımlı olgularda benzer bulunurken, hastalar stabil dönemde, astım şiddeti hafif olması ve solunum fonksiyon testleri normal sınırlarda olmasına rağmen, lümen çapı astımlı olgularda belirgin şekilde daha düşüktü ve buna bağlı olarak hesaplanan bronş duvar kalınlığı, bronş duvar kalınlığının total bronş çapına oranı, bronş duvar alanı ve bronş duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranı astımlı olgularda kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek bulundu. Solunum fonksiyon testlerinde obstrüksiyon bulgusu, solunumsal semptom olmamasına ve hastalık

şiddetinin hafif olmasına karşın bu parametrelerin yüksek olarak bulunması, olgularda hava yollarında yeniden yapılanmanın gelişmiş olabileceğine bağlandı.

Hastalığın şiddetiyle solunum fonksiyon testleri çoğunlukla paralellik gösterir. Carr'ın 24 astımlı olguda yaptığı çalışmada FEV₁ ile bronş duvar alanı arasında korelasyon saptanmıştır (90). Awadh son dönem astımı olan 14 olgu, şiddetli astımı olan 12 olgu, hafif astımı olan 13 olgu ve 14 sağlıklı kontrol ile yapmış olduğu çalışmada tüm olgulara YRBT uygulamış; astımlı olguların tümünde bronşial duvar kalınlığı ve duvar alanını kontrol grubundan yüksek bulmuş ve bu değerlerin hastalığın şiddetiyle korelasyon gösterdiğini belirtmiştir (79). Harmancı'nın çalışmasında anormal YRBT bulgularının hastalığın şiddeti ve süresiyle pozitif, FEV₁ değeriyle negatif korelasyon gösterdiği vurgulanmıştır (91). Çalışmamızda solunum fonksiyon parametreleri ve hastalığın şiddetiyle bronş lümen çapı, bronş duvar kalınlığı, bronş duvar kalınlığının total bronş çapına oranı, bronş duvar alanı ve bronş duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranıyla korelasyon saptanmadı. Bu parametrelerle korelasyonun saptanmaması, çalışmaya dahil edilen astımlı olguların tümünün solunum fonksiyon parametrelerinin birbirine benzer olmasına bağlandı.

Hava yollarında oluşan yeniden yapılanma tam anlamıyla histolojik incelemeler sonucunda gösterilebilmekle beraber, günümüzde hava yollarındaki yeniden yapılanmayı dolaylı olarak yansıtan bronşial duvar kalınlaşması, bronşektazi, amfizematöz değişiklikler, mozaik perfüzyon varlığı, hava hapsi ve akciğer dansitesindeki değişiklikler gibi bazı parametreler toraks radyolojisindeki ilerlemelere paralel olarak YRBT yardımıyla kolaylıkla değerlendirilebilmektedir. Tüm hava yolu duvarındaki kalınlaşma ödem ya da inflamasyonda geçici artış sonucu ortaya çıkabileceği gibi bronş düz kası, ekstraselüler matriks, elastik ve kollajen dokuda artışa da bağlı olabilir. Bu kalınlaşma YRBT ile ölçülebilmesine karşın, bu yöntemle hava yolundaki kalınlaşmada hangi komponentin daha fazla olduğu gösterilemez. Kasahara'nın yaptığı çalışmada 48 astımlı olgu ve 18 sağlıklı kontrol incelenmiş, çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan fiberoptik bronkoskopi ile bronşial biyopsiler alınarak retiküler membran kalınlığı incelenmiş, buna ek olarak her olgunun YRBT'si ve solunum fonksiyon

testleri yapılmıştır. Hava yolu duvar kalınlığı yönünden incelendiğinde astımlı olgularla kontrol grubu arasında belirgin fark saptanmıştır. Retiküler membran kalınlığıyla hava yolu duvar kalınlığı arasında pozitif korelasyon, predikte FEV₁ değeri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (83). Little'in yaptığı çalışmada astım hastalığı kontrol altında olan 49 olguya YRBT uygulanmış ve bu tetkik iki ayrı radyolog tarafından değerlendirilmiş. Ayrıca her olgudan indükte balgam alınarak inflamatuvar hücre ve ekspiryum havasında nitrik oksit düzeyine bakılmış. Duvar kalınlık alanı ve duvar kalınlığının total bronş alanına oranıyla astımın şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanırken inflamatuvar hücre ve nitrik oksit düzeyleriyle herhangi bir ilişki tespit edilememiştir (84). De Blic pediatrik hastalarda yaptığı çalışmaya 37 şiddetli astımı olan olguyu dahil etmiş ve YRBT'deki bronşial duvar kalınlığıyla inflamasyon ve havayolundaki yeniden yapılanmada rol oynayan belirteçlerin ilişkisini araştırmış. Çalışmaya dahil edilen olgulara YRBT çekildikten sonra solunum fonksiyon testleri yapılmış ve sonrasında yapılan bronkoskopiyle alınan bronşial biyopside retiküler membran kalınlığı, epitelyal nötrofil ve eozinofil ve bronkoalveolar lavajda IFN- γ , IL-4, IL-5, eozinofilik katyonik protein ve IFN- γ /IL-4 oranına bakılmış, buna ek olarak ekspirasyon havasında NO düzeyi ölçülmüş. Çalışma sonucunda YRBT'deki bronşial duvar kalınlığıyla retiküler membrandaki kalınlaşma ve NO düzeyi arasında kuvvetli korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyon eozinofilik katyonik protein düzeyinde de anlamlı olarak bulunmasına rağmen IFN- γ /IL-4 oranı ve FEV₁ değeri bronşiyal duvar kalınlığıyla korelasyon saptanmamıştır (92). Matsumoto'nun yaptığı çalışmada hava yollarının yeniden yapılanmasında önemli rolleri olan metalloproteinaz-9 ve onun inhibitörü olan metalloproteinaz-1'in doku inhibitörüyle çalışılmış, 26 astımlı olguda matriks metalloproteinaz-9 ve onun inhibitörü olan metalloproteinaz-1'in doku inhibitörüyle YRBT'deki havayolu duvar kalınlığı arasındaki ilişki incelenmiş. Balgamda bakılan matriks metalloproteinaz-9, bronş duvar alanı yüzdesiyle negatif korelasyon gösterirken metalloproteinaz-1'in doku inhibitörüyle hava yollarının duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (93).

Astımlı olgularda bilgisayarlı tomografiyle akciğer dansitesini ölçen çalışmalar mevcuttur (94-98). Biernacki 17 astımlı olgu, 17 KOAH'ı olan olgu ve 7 sağlıklı kontrolle yaptığı çalışmada akciğer dansitesini ölçmüş, KOAH'ı olan olguların FEV₁ değeri astımlı olgulardan daha düşük ve KOAH'ı olan olguların akciğer dansitesi astımlı olgulardan daha düşük olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ölçülen akciğer dansitesi KOAH'ı olan ve astımlı olgulardan daha yüksek bulunmuş, buna ek olarak akut ekspiratuar hava akımındaki kısıtlılık ve kronik hiperinflasyon varlığının ortalama akciğer dansitesini etkilemediği vurgulanmıştır (96). Mitsunobu'nun çalışmasında düşük atenuasyon alanlarının varlığı sigara kullanım öyküsü olmayan astımlı olgular, sigara öyküsü olan astımlı olgularla ve sigara kullanmamış sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmış. Sigara kullanım öyküsü olan astımlı olgulardaki düşük atenuasyon alanları sigara içmemiş astımlı olgulardan ve kontrol grubundan daha fazla olarak izlenmiş. Kontrol grubundaki düşük atenuasyon alanları diğer iki gruptan daha az olarak saptanmış. Astımlı olgular kendi içinde değerlendirildiğinde ise hastalığın şiddetiyle bu alanlarda artış izlenmiştir (99). Mitsunobu'nun akciğer dansiteleriyle ilgili yaptığı diğer bir çalışmada ekspiryumdaki ve inspiryumdaki akciğer dansiteleri ölçülmüş ve bu iki değer birbirine oranına bakılmış. Sigara içme öyküsü olan ve olmayan astımlı ve KOAH'ı olan olgular çalışmaya dahil edilmiş. Ekspiryumdaki akciğer dansitesinin inspiryumdaki akciğer dansitesine oranı, KOAH'ı olan olgularda en yüksek bulunmuş ve bunu sigara içme öyküsü olan astımlı olgular takip etmiştir (100). Mitsunobu'nun çalışmasında 30'u stabil, 30'u atakta olan 60 astımlı olguyla 25 sağlıklı kontrol grubunun ortalama akciğer dansiteleri değerlendirilmiş. Stabil dönemdeki astımlı olgular ve kontrol grubuyla atakta olan astımlı olgular arasında fark saptanmış. Atak döneminde olan hastaların akciğer dansiteleri stabil dönemde tekrar ölçülmüş belirgin iyileşme tespit edilmiş ve çalışma sonucunda atak dönemde tespit edilen azalmış akciğer dansitesinin kısmi olarak geri dönüşümlü olduğu ve bu değişikliklerin rezidüel volümdeki değişimlerle ilişkili olduğu vurgulanmıştır (101). Hastaların yaşının ve şiddetinin akciğer dansitesi üzerine etkilerine bakıldığı bir çalışmada yaşın ve hastalığın şiddetinin akciğer dansitesine etki ettiği özellikle 55 yaş üzerinde bu etkinin daha belirgin olduğu vurgulanmıştır (98). Çalışmamızda her iki akciğerde, üç ayrı seviyede, aortik ark, karina ve

diyafragma, ekspiryum ve inspirasyondaki akciğer dansiteleri ayrı ayrı değerlendirilip ekspiryumdaki dansitenin (D_E) inspiryumdaki dansiteye (D_I) oranına (D_E/D_I) bakıldı. Yapılmış diğer çalışmalarla uyumlu olarak, astımlı olgularla kontrol grubu karşılaştırıldığında inspiryum dansiteleri arasında herhangi bir fark izlenmezken, ekspiryum dansiteleri astımlı olgularda daha düşük izlendi. Buna bağlı olarak ekspiryumdaki dansitenin inspiryumdaki dansiteye oranı astımlı olgularda belirgin şekilde daha yüksek olarak görüldü. Bu değerler solunum fonksiyon değerleriyle karşılaştırıldığında herhangi bir korelasyon saptanmaması, çalışmaya dahil edilen olguların solunum fonksiyon parametrelerinin birbirine benzer olmasıyla açıklanabilir.

Fokal ya da yaygın hava hapsi alanları ve alveolar hipoventilasyona bağlı gelişen pulmoner oligemi sonucu bu bulgular ortaya çıkar. Hava hapsi alanlarının yaygınlığı hava akımındaki obstrüksiyonu yansıtır. Akciğer parankimindeki bu değişiklikler, özellikle ekspiryumda alınan tomografi kesitlerinde belirgindir. Sırtüstü pozisyonda ekspiryumda alınan tomografi kesitlerinde akciğerin depandan bölgelerinde saptanan hava hapsi alanları sağlıklı kişilerde de görülebilmektedir (37). Ekspiratuar kesitlerde hava hapsi olan alanların çevre parankim dokusuna göre daha lüsent kaldığı ve bu nedenle hava hapsini değerlendirmede ekspiratuar kesitlerin daha değerli olduğu bildirilmiştir (84,85,87). Jensen'in yaptığı çalışmada 30 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiş ve ekspiratuar hava hapsi %87 olarak bildirilmiştir (87). Park'ın yaptığı çalışmada bu oran astımlı olgularda %50, kontrol grubunda %14'tür (85). Newman astımlı olgularda düşük atenuasyonlu alanların kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğunu saptamıştır. Inspiratuar kesitlerde ise astımlı olgularla kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır. Inspiratuar kesitler arasında fark olmaması, düşük atenuasyonlu alanların ekspiryumda hava hapsi dolayısıyla oluştuğu şeklinde açıklanabilir. Ayrıca düşük atenuasyonlu alan yaygınlığı ile total akciğer kapasitesi, rezidüel volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasite arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (94). Laurent'in 22 astımlı olgu ve 22 sağlıklı olguyla yaptığı çalışmada tüm olgulara inspirasyon ve ekspirasyon YRBT uygulanmış. Olgularda bronşektazi, bronşial duvar kalınlığı, mozaik perfüzyon varlığı ve hava hapsi değerlendirilmiş. Bronşektazi, bronşial duvarda kalınlaşma ve mozaik perfüzyon varlığı astımlı olgularda daha fazla

tespit edilirken hava hapsi skorunda bir fark bulunamamış; bu bulgu depandan ve non-depandan akciğer alanlarının ayrı ayrı değerlendirilmemesine bağlanmıştır (37). Çalışmamızda astımlı olgularda mozaik perfüzyon görülme sıklığı %32 iken, kontrol grubunda hiçbir olguda mozaik perfüzyon izlenmedi. Sağlıklı bireylerde de depandan alanlarda hava hapsi görülebilmesi nedeniyle hava hapsi skoru hesaplanırken depandan ve non-depandan bölgelerin hava hapsi skorları ayrı ayrı hesaplandı. Astımlı olgularla kontrol grubu arasında depandan bölgelerdeki hava hapsi skorları arasında anlamlı fark saptanmazken, non-depandan bölgelerin hava hapsi skoru astımlı olgularda daha yüksek izlendi. Kontrol grubunda nondepandan bölgelerde hava hapsi izlenmedi. Bu sonuçlara ek olarak, çalışma başlangıcında hava hapsi skorlarıyla lümen çapları arasında negatif yönde duvar kalınlığının total bronş çapına oranları, duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranları arasında pozitif yönde korelasyon mevcutken çalışmanın sonunda hava hapsi skorlarıyla lümen çapları arasında negatif yönde, duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranları arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttu.

Lökotrienler lokal ya da sistemik etkileri ile genel olarak inflamatuvar yanıtta rol oynayan ve bazı kronik inflamatuvar hastalıkların gelişiminden sorumlu mediatörlerdir. Sisteinil lökotrienlerin astım patogenezinde önemli yeri bulunmaktadır. Sisteinil lökotrienler; IL-5 ile aktive olmuş eozinofiller için kemoatraktan özelliğe sahip olmanın yanında, düz kas kontraksiyonu, mikrovasküler geçirgenlikte artış ve mukus hiper sekresyonuna da neden olurlar. Sonuçta sisteinil lökotrienlerin astımın karakteristik etkileri olan hava yolları obstrüksiyonu, bronş aşırı duyarlılığı ve eozinofil infiltrasyonu üzerine doğrudan etkili olduğu bilinmektedir. Lökotrienler biyolojik etkilerini spesifik reseptörler aracılığı ile gösterirler. Sisteinil lökotrienlerin hava yollarındaki hava yolu düz kas kontraksiyonu, düz kas proliferasyonu, plazma eksüdasyonu, mukus hipersekresyonu ve eozinofil göçü gibi etkileri sisteinil lökotrien 1 (CysLT₁) reseptörü aracılığı ile ortaya çıkarken vasküler etkilerinin gelişiminde sisteinil lökotrien 2 (CysLT₂) reseptörü rol oynar. Lökotrien reseptör antagonistleri astım tedavisinde uzun yıllar içinde geliştirilerek piyasaya doksanlı yıllarda girebilmiştir. Buna karşın, halen, en yeni grup olmalarına rağmen Ulusal ve Uluslar arası Astım Tedavi konsensuslarına

girebilmiş ve oral kullanım avantajına sahip ilaçlardır (27,28). Lökotrien reseptör antagonistlerinin astımda birçok etkisi görülmektedir. Üç ile oniki haftalık çalışmalarda, plaseboya göre semptom skorlarını olumlu etkilediği ortaya konulmuştur (102,103). Ayrıca hafif ve orta persistan astımlı olgularda FEV₁'de artış, astım semptom ve ilaç kullanımında azalma ve PEF değerlerinde yükselme tespit edilmiştir (104). Orta şiddette astımda, ağızdan uygulandıktan yarım ila bir saat sonra bronkodilatasyon meydana gelir ve bu etki bir-iki saat içerisinde maksimuma ulaşır ve bu etki bronkodilatörlere ek katkı sağlar (105,106). Bu ek katkıdan yola çıkılarak yapılmış bir çalışmada astım alevlenmelerinde antilökotrienlerin faydalı olabileceği vurgulanmıştır (107). Lökotrien reseptör antagonistlerinin bronş hiperreaktivitesindeki etkisi, kısa dönem ve tek dozla yapılan çalışmalar antilökotrienlerin asıl kapasitesini yansıtmaz. Lökotrien reseptör antagonistleri alerjene bağlı hava yolu cevabıyla ilişkili hava yolu inflamasyonunu azaltırlar (108). Zafirlukast gibi lökotrien reseptör antagonistleri bronş provokasyon testi öncesi verildiklerinde FEV₁ düşüşünü, alerjen bağlı erken faz yanıtını azaltmaktadır (102,103). Lökotrien reseptör antagonistlerinin oral uygulanmasıyla alerjenlere karşı erken ve geç yanıtı ve egzersize bağlı astımı inhibe ettiği de gösterilmiştir (109,110). Plasebo kontrollü birçok çalışmada, inflamasyon belirteci olarak eozinofil sayısı esas alınmış ve bu sayının lökotrien reseptör antagonistleriyle tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Tedavi altındaki hastalara alerjen verildikten sonra, erken ve geç faz bronkokonstriktör yanıtın azaldığı; bronkoalveolar lavajdaki lenfosit, bazofil, eozinofil, makrofaj ve toplam hücre sayısının azaldığı saptanmıştır. Hava yolu ödemi, mukus tıkaçları, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize olan geç astım yanıtı da baskılanmaktadır (102,103,111). Bu çalışmaya ek olarak kandaki eozinofillerin de montelukast tedavisiyle azaldığı gösterilmiştir (112). Ayrıca in vivo ve in vitro veriler, sisteinil lökotrienlerin, sitokinleri ve büyüme faktörlerini, fibroblast ve düz kas proliferasyonunu, uyarımdan haftalar sonra düz kas kitlesini ve kollajen sentezini arttırdığını ve bu durumun lökotrien reseptör antagonistlerinin kullanımıyla gerileyebileceğini göstermektedir (113-115). Birçok çalışmada zafirlukast, pranlukast ve montelukastın kısa dönem, 4-6 haftalık, etkileri plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (116,117).

Montelukastın antiinflamatuvar etkisi kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan olgularda da gösterilmiştir. 117 KOAH'lı olguyla yapılan çalışmada 8 hafta boyunca montelukast alan olguların balgamındaki nötrofil aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (118). Oral olarak uygulanan montelukast kan akımı yoluyla küçük hava yollarına ulaşabilir ve bu bölgelerde etki gösterebilir. Montelukastın bilinen bu etkilerinden dolayı YRBT'nin bronş duvarlarındaki etkileri değerlendirmede kullanışlı olduğunu göstermek amacıyla, astımlı olgulara çalışma başlangıcında YRBT uygulandıktan sonra olgular randomize olarak ikiye ayrılarak gruplardan birine sistemik tedavi olarak montelukast başlandı ve sonrasında YRBT tekrarlandı.

Astımda uygulanan tedavilerin takibinde solunum fonksiyon testleri, semptom skorları, tepe akım hızı takibi gibi metodlar kullanılabilir. Bu yöntemlere ek olarak son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada YRBT'nin bu amaçla kullanılabileceği vurgulanmaktadır. Niimi'nin çalışmasında daha önceden kortikosteroid tedavisi almamış 45 astımlı olgu ve 28 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiş. Tüm olgulara çalışmanın başlangıcında YRBT uygulanmış ve bronş duvar kalınlıkları ve bronş duvar alanı ölçülmüş. Ayrıca astımlı olguların serum eozinofilik katyonik protein düzeylerine bakılmış. Bu ölçümlerden sonra astımlı olguların tamamına, 800 µg/gün beklamatozon, inhale kortikosteroid başlanmış ve tedaviye toplam 12 hafta devam edilmiş. Çalışma bitiminde astımlı olguların YRBT'leri tekrarlanmış ve serum eozinofilik katyonik protein düzeylerine tekrar bakılmış. Çalışma başlangıcında kontrol grubuyla astımlı olgular hava yolu duvar alanı ve bronş duvar kalınlığı yönünden karşılaştırılmış ve astımlı olgularda bu değerler daha yüksek bulunmuş. Tedavi sonrası astımlı olgularda bu parametreler ve eozinofilik katyonik protein düzeyleri tekrar değerlendirilmiş. Tedavi sonrasında bu değerlerde belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir (119). Diğer bir çalışmada astım atağıyla başvuran olgularda sistemik kortikosteroidi takiben uygulanan 2 ay süren inhale kortikosteroidin akciğer dansitesi üzerine olan etkileri araştırılmış. Çalışma başlangıcı ve sonundaki YRBT'de inspiriyum ve ekspiriyumdaki dansiteler ölçülmüş ve ekspiriyumdaki akciğer dansitesinin inspiriyumdaki akciğer dansitesine oranı hesaplanmış. Çalışma başlangıcı ve sonundaki değerler karşılaştırıldığında kortikosteroid tedavisi sonrasında akciğer dansitesinde belirgin yükselme izlenmiştir (101).

Zeidler'in çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında 16 astımlı olguya başlangıçta YRBT uygulanmış ve 4 haftalık montelukast tedavisi sonrasında YRBT tekrar uygulanmış ve hava hapsi değerlendirilmiş. Çalışma sonrasında montelukast tedavisi uygulanan olgularda hava hapsinin daha az görüldüğü saptanmıştır (120). Çalışmamızda stabil, hafif astımı olan 38 olgu değerlendirildi. Astımlı olguların her iki grubunda tedavi öncesinde solunum fonksiyon testleri, sağ ve sol akciğer hava yollarının toplam bronş çapları, lümen çapları, bronş duvar kalınlıkları, duvar kalınlığının total bronş çapına oranları, duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranları (lober ve segmental, subsegmental, lobüler), sağ ve sol akciğer hava yollarındaki mozaik perfüzyon varlığı ve hava hapsi skorları, sağ ve sol akciğerde aortik ark, karina ve diyafragma seviyelerinde inspirasyon ve ekspirasyondaki akciğer dansiteleri ve ekspirasyondaki akciğer dansitenin inspirasyondaki akciğer dansitesine oranları karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark saptanmadı. Sekiz haftalık tedavi sonrasında bu parametreler tekrar değerlendirildiğinde solunum fonksiyon testlerinde gruplar arasında bir fark yoktu ve çalışma öncesi ve sonrasındaki değerlerin farkları yönünden de gruplar arasında bir fark tespit edilmedi. Tedavi sonrasında lümen çapları, bronş duvar kalınlıkları, duvar kalınlığının total bronş çapına oranları, duvar alanı yüzdesinin vücut yüzey alanına oranları ve hava hapsi skorları açısından gruplar arasında fark olmamasına karşın, tedavi öncesi ve bitimindeki değerlerin farkları açısından gruplar arasında belirgin fark tespit edildi. Inspirasyon ve ekspirasyondaki akciğer dansiteleri ve ekspirasyondaki akciğer dansitesinin inspirasyondaki akciğer dansitesine oranları değerlendirildiğinde, gruplar arasında çalışma sonrasında fark tespit edilmedi. Bu parametrelerin tedavi öncesi ve sonrasındaki değerlerin farkları yönünden de gruplar arasında fark saptanmadı. Bu, hastaların solunum fonksiyon parametrelerinin normal sınırlarda olmasına bağlandı. Montelukastın antiinflamatuvar etkisinin lümen çapında değişiklik olmadan bronş duvar kalınlıklarında azalmayla gösterilmiş olması inflamasyonun azaldığının dolaylı bir bulgusudur.

Çalışmamızda, tedavi sonrasında inflamasyonun dolaylı bir değerlendirme yöntemi olan bronş duvar kalınlığı ve bronş duvar alanı yüzdesinde azalma görülmüştür. Çalışmada hava yollarındaki inflamasyonu

doğrudan değerlendiren parametrelerin değerlendirilmemesi ve YRBT'de tespit edilen bulgularla korelasyonuna bakılamaması çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

YRBT akciğer parankimini ve hava yollarını değerlendirmede kullanılan en kullanışlı araçlardan biridir. YRBT bulgularıyla astımın şiddeti, hava akımında kısıtlılık veya hava yollarındaki yeniden yapılanma arasındaki ilişkilerle ilgili birçok çalışma olmasına karşın YRBT'nin çalışma amacıyla mı, yoksa klinik takip için mi kullanılması konusunda cevaplanması gereken birçok soru vardır.

Astımda görülen patolojik bulguların solunumsal şikayetler ortaya çıkmadan çok daha önce başladığı bilinmektedir. Çalışmamızda olduğu, birçok çalışmada sağlıklı bireylerle astımlı olgular arasında özellikle bronş duvar kalınlıkları ve bronş duvar alanları yönünden belirgin fark tespit edilmiş olması nedeniyle noninvaziv bir yöntem olan YRBT astım gelişimi yönünden risk faktörü taşıyan kişilerde tarama amacıyla kullanılabilecek bir yöntem olarak kullanılabilir.

Hangi hastanın hangi tedaviden ne kadar fayda gördüğü solunumsal semptomları ciddi olmayan ve solunum fonksiyon parametreleri normal sınırlarda olan hastalarda ancak hava yollarında görülen inflamasyonun takibiyle olabilmektedir. Çalışmamıza dahil edilen astımlı olguların çalışma öncesi ve sonrasında astım semptomlarının ve solunum fonksiyon parametrelerinin farklılık göstermemesi ve bu parameterlerin sağlıklı bireylerle benzer olması bu grup olgularda verilen antiinflamatuvar tedavinin değerlendirilmesinde YRBT'nin ek fayda sağlayacağını göstermektedir.

Astım tedavisinde kullanılmakta olan lökotrien reseptör antagonistlerinin antiinflamatuvar etkileri birçok invaziv yöntemle gösterilmiştir. Çalışmamızda montelukastın antiinflamatuvar etkisi tedavi öncesi ve sonrasında uygulanan YRBT ile, hava yollarındaki inflamasyonun dolaylı bir göstergesi olan bronş duvar kalınlıkları ve alan yüzdelilerindeki azalmayla gösterilmiştir.

YRBT astımlı olgularda görülen hava yollarındaki inflamasyonun değerlendirilmesinde ve kullanılan tedaviye yanıtı değerlendirmede noninvaziv bir yöntem olarak kullanılabilir. Ayrıca bir lökotrien reseptörü antagonisti olan montelukast hava yollarındaki inflamasyonu azaltmaktadır.

7. ÖZET

Astımda görülen distal hava yollarındaki inflamasyonu göstermede non-invaziv bir yöntem olan yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)'nin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Randomize, prospektif, tek-kör, kontrollü çalışmaya sigara içmeyen, hastalığı kontrol altında olan 38 astımlı olgu (18-50 yaş arası, en az 3 yıldır astımı olan, ek akciğer patolojisi olmayan, FEV1>%60 olan) ve 18 sağlıklı, sigara içmeyen kontrol grubu dahil edildi. Astımlı olgular iki haftalık bir run-in periyodu sonrasında budenosid, formaterol ve lökotrien reseptör antagonisti (LTA), montelukast, (n:19, montelukast grubu) veya budenosid ve formaterol (n:19, non-montelukast grubu) alacak şekilde randomize edildi. Çalışmanın başlangıcında tüm olgulara ve kontrol grubuna YRBT uygulandı. Havayolunun toplam ve lümen çapları (lober ve segmental, subsegmental, lobüler), aortik ark, karina ve diyafragma seviyelerinde ekspiryum ve inspirasyondaki akciğer dansiteleri birbirinden bağımsız iki ayrı radyolog tarafından ölçüldü. Duvar alanının tüm bronş alanına oranının yüzdesi (%WA) ve duvar kalınlığının (T) havayolunun çapına oranı (T/D) hesaplandı. Bu ölçümler vücut yüzey alanına (VYA) bölünerek kişilere göre standardize edildi. Bu değerlerin yanında ayrıca mozaik perfüzyon ve hava hapsi varlığı da değerlendirildi. Çalışmanın bitiminde YRBT astımlı olgularda tekrarlandı. Solunum fonksiyon testi de çalışma öncesi ve sonrasında tekrarlandı. Çalışmada olgular toplam iki ay takip edildi.

Çalışmaya 9'u erkek 29'u kadın toplam 38 astımlı olgu dahil edildi. Gruplar arasında demografik özellikler, astım süresi ve astım derecesi yönünden anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). T, %WA/VYA ve T/D değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında astımlı hastalarda daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Çalışmanın başlangıcında montelukast alan ve almayan gruplar arasında T, %WA, T/D, dansite, mozaik perfüzyon, hava hapsi ve solunum

fonksiyon testleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). İkinci ay sonunda montelukast alan grupta T, %WA/VYA, T/D değerleri azalırken montelukast almayan grupta bu değerlerde hafif bir artma saptandı. Çalışma öncesi ve sonrası bu değerler arasındaki farklar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı($p<0.05$).

Astımlı olgularda hava yolu çapı küçüldükçe duvar kalınlığının arttığı gözlemlendi. Lökotrien reseptör antagonistlerinin astımlılarda distal havayollarındaki inflamasyonun azalmasına katkıda bulunabileceği, YRBT'nin bu inflamasyonu göstermede ve tedavi izleminde kullanılabileceği düşünülmektedir.

8. İNGİLİZCE ÖZET

The aim of this study was to determine the effectiveness of high resolution computed tomography (HRCT) in distal airway inflammation in asthmatic patients.

In this randomized, prospective, single blind, and controlled study, 38 non-smoking, optimally controlled asthmatic patients (age between 18-50 years, asthma history more than 3 years, no pulmonary comorbidity other than asthma, FEV1>60%) and 18 healthy, non-smoking controls were included. Asthma patients defined by GINA criteria were randomized to receive budesonide, formoterol and leukotrien receptor antagonist (LTA), montelukast (n:19, montelukast group) for systemic treatment or budesonide and formoterol(n:19, non-montelukast group) after 2-week run-in period. Before study, HRCT scanning was performed to all patients and control group and measurements of total airway and lumen diameter (lobar and segmental, subsegmental, and lobular) density in expiration and inspiration at the level of aortic arch, carina, and diaphragm for each lung were made by two independent radiologists. Wall area as % total airway cross sectional area (WA%) and wall thickness (T) to airway diameter ratio (T/D) were calculated. These values were corrected according to body surface area (BSA) of each patient. Also mosaic perfusion and air trapping were recorded. HRCT was performed again at the end of the study. Pulmonary function test (PFT) was done at the beginning and end of the study. All patients were followed for two months.

9 male and 29 female asthmatic patients were included. There was no significant demographic difference between two groups ($p>0.05$). Before study; T, WA%/BSA, T/D was greater in asthma patients than in controls($p<0.05$). There was no significant difference between montelukast and non-montelukast groups according to pulmonary function tests, airway wall thickness, WA%/BSA, T/D, density, mosaic perfusion, and air-trapping

at the beginning of the study($p>0.05$). After two months, in montelukast group T, WA%/BSA, T/D were decreased, whereas these values were increased in non-montelukast group and the difference between these values before and after study was significant($p<0.05$).

Wall thickness was increased with decrease in airway diameter in patients with asthma. Decrease in inflammation with the use of leukotriene receptor antagonist treatment was observed. For this reason HRCT can show the inflammation in asthmatic patients and also it can be used in treatment follow up.

9. KAYNAKLAR

1. Romagnoli M, Richeldi L, Fabbri LM. Diagnosis. Barnes P, Drazen J, Rennard J, Thomson N (eds). Asthma and COPD. Academic Press, Amsterdam 2002;447-455.
2. Bousquet J, Jeffry PK, Buse WW, et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1304-1309.
3. Weiss ST. Asthma: Epidemiology. In: Fishman A(ed), Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. McGraw-Hill 1998;735-743.
4. Ones U, Sapan N, Somer A, et al. Prevalence of childhood asthma in İstanbul, Turkey. Allergy 1997;52:570-578.
5. Selçuk ZT, Çağlar T, Enünlü T, et al. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. Clin Exper Allergy 1997;27:252-269.
6. Travis WD, Colby TV, Koss MN, et al. Obstructive pulmonary diseases. In: Atlas of non-tumor pathology, Nonneoplastic disorders of lower respiratory tract, 1st eds. Washington DC AFIP books 2002;10:457-471.
7. Pratt PC. Bronchial asthma. In: Saldana MJ (eds). Pathology of pulmonary disease. 3th ed. Philadelphia: JB Lippincott 1994;29:309-316.

- 8.** Maitra A, Kumar V. The lung and the upper respiratory tract. In Kumar V, Cotran RS, Robbins ST (eds). *Pathologic Basis of Disease* 7th eds. Philadelphia, London Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders 2003;13:455-583.
- 9.** Schwarts RS. The new element in the mechanism of asthma. *N Eng J Med* 2002;346:857-862.
- 10.** Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:434-457.
- 11.** Jeffrey PK, Wardlow AJ, Nelson FC. Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study, and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(6):1745-1753.
- 12.** Chetta A, Foresi A, Del Donno M, et al. Airways remodelling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest* 1997;111:852-857.
- 13.** Chu HW, Halliday JL, Martin RJ, et al. Collagen deposition in large airways in large airways may not differentiate severe asthma from milder forms of disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1936-1944.
- 14.** Gizycki MI, Adellroth E, Rogers AV, et al. Myofibroblast involvement in the allergen-induced late response in mild asthma. *Am J Respir Mol Biol* 1997;16:664-673.
- 15.** Carrol N, Elliot J, Morton A, et al. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:405-410.
- 16.** Dunhill MS. The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960;13:27-39.

- 17.** Kopelman GH, Meijer GG, Bleecker ER, et al. Genetics of asthma. Clark TJH, Godfrey S, Lee, TH, Thomson NC (eds) Asthma. Arnold, London, 2000;146-174.
- 18.** Boushey HA, Cory DB, Fahy JV. Asthma. Murray JF, Nadel JA (eds). Textbook of Respiratory Medicine. WB Saunders Company, Philadelphia. 2000;1247-1289.
- 19.** Miller S, Buse WW, Holgate ST. Cellular and mediator mechanisms of allergic inflammation. Holgate ST, Church MK, Lichtentein LM (eds). Allergy. Mosby, London 2001;337-352.
- 20.** Barnes PJ, Djukanovic R, Holgate ST. Pathogenesis of asthma. Gibson GJ, Geddes DM, Costabel V, Sterk PJ, Corrin B (eds). Respiratory Medicine. WB Saunders, Edinburg 2003;1212-1264.
- 21.** Jeffery PK. Pathology of asthma. Clark TJH, Godfrey S, Lee, TH, Thomson NC (eds) Asthma. Arnold, London, 2000;175-196.
- 22.** Rabe KF, Munuz NM, Vita AJ, et al. Contraction of human bronchial smooth muscle caused by activated human eosinophils. Am J Physiol 1994;267:326-364.
- 23.** Lee TH, Hawrylowicz CM. Inflammatory mediators and cytokines in asthma. Clark TJH, Godfrey S, Lee, TH, Thomson NC (eds) Asthma. Arnold, London, 2000;128-145.
- 24.** Eliot M, Adams L, Cockcroft A. The language of breathlessness. Am Rev Respir Dis 1991;144:826-832.
- 25.** Johnson D, Osborn LM. Cough variant asthma : a review of clinical literature. J Asthma 1991;28:85-90.

- 26.** Quackenboss JJ, Lebowitz MD, Krzyzanowski M. The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:323-330.
- 27.** Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLB/WHO workshop report. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication No: 02-3659, Revised 2002.
- 28.** Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi (Koordinatör: Toraks Derneği). *Toraks Dergisi* 2000: 1 (ek).
- 29.** Paganin F, Trussard V, Seneterre E, et al. Chest radiography and HRCT of the lungs in asthma. *Am Rev Res Dis* 1992;146:1084-1087.
- 30.** Hansell DM. Diseases of the airways. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM. *Imaging of the diseases of the chest*. 3rd ed. London: Mosby 2000:(16) 893-948.
- 31.** Findley LJ, Sahn SA. The value of chest roentgenograms in acute asthma. *Clin Radiol* 1981;32:281-282.
- 32.** Kinsella M, Müller NL, Staples C, et al. Hyperinflation in asthma and emphysema; assessment by pulmonary function testing and CT. *Chest* 1988;94:286-289.
- 33.** Mochizuki T, Nakajima H, Kokubu F, et al. Evaluation of emphysema in patients with reversible airway obstruction using HRCT. *Chest* 1997;112:1522-1526.
- 34.** Hadson CJ, Trickey SE. Bronchial wall thickness in asthma. *Clin Radiol* 1960;11:183-191.

- 35.** Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, et al. Uncomplicated asthma in adults; comparasion of allergic bronchopulmonary aspergillosis. 1989;29:228-231.
- 36.** Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, et al. Uncomplicated asthma in adults; comprasion of CT appearance of the lungs in asthmatic and healty subjets. Radiology 1993;188:829-833.
- 37.** Laurent F, Latrabe V, Reherison C, et al. Functioanl significance of air trapping detected in moderate asthma. Eur Radiol 2000;10:1404-1410.
- 38.** Okazawa M, Müller NL, McNamara AE, et al. Human airway narrowing measured using high resolution computed tomography. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1557-1562.
- 39.** Goldin JG, McNitt-gray MF, Sorenson SM, et al. Airway hyperreactivity: assessment with helicalthin-section CT. Radiology 1998;208:321-329.
- 40.** Louis R, Lau LC, Bron AO, et al. The relationship between airways inflammation and asthma severity. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:9-16.
- 41.** Lim S, Jatakanon A, John M, et al. Effect of inhaled budenoside on lung function and airway inflammation. Assessment by various inflammatory markers in mild asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999;159(1):22-30.
- 42.** Bayram H. Havayolu inflamasyonunun değerlendirilmesi. In: Mirici AN, Yıldız F (eds). Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri-2. Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş., İstanbul, 2003;137-174.

- 43.** Vignola MA, Bousquet J, Chanez P, et al. Assessment of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:S184-187.
- 44.** Çokuğraş H, Akçakaya N, Seçkin A, et al. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. *Thorax* 2001;56(1):25-29.
- 45.** Adelroth E. How to measure airway inflammation: bronchoalveolar lavage and airway biopsies. *Can Respir J* 1998;Suppl A:18A-21A.
- 46.** de Blij J, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, et al. Difficult asthma in children: an analysis of airway inflammation. *Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):94-100.
- 47.** Boulet LP, Turcotte H, Laviolette M, et al. Airway hyperresponsiveness, inflammation and subepithelial collagen deposition in recently diagnosed versus long standing mild asthma. Influence of inhaled corticosteroids *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1308-1313.
- 48.** Gibson Pg, Saltos N, Borgas T. Airway mast cell and eosinophile correlate with clinical severity and airway hyperresponsiveness in corticosteroid-treated asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(4):752-759.
- 49.** Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Eng J Med* 1990;323:1033-1039.
- 50.** Kelly EA, Buse WW, Jarjour NN. Inhaled budesonide decreases airway inflammatory response to allergen. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162 (3 Pt 1):883-890.

- 51.** Ward C, Pais M, Bish R. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 2002;57(4):309-316.
- 52.** Kraft M, Martin RJ, Lazarus SC, et al. Airway tissue mast cells in persistent asthma: predictor of treatment failure when patients discontinue inhaled corticosteroids. *Chest* 2003;124(1):42-50.
- 53.** Pizzichini PMM, Popov TA, Efthimiadis A, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:866-869.
- 54.** Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, et al. Noneosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999;353:2213-2214.
- 55.** Van rensen ELJ, Straathof KCM, Veselic-Charvat MA, et al. Effect of inhaled steroids on airway responsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999;54:403-408.
- 56.** Warke TJ, Fitch PS, Brown V, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2000;57(5):383-387.
- 57.** Türктаş H, Oğuzülgen K, Köktürk N, et al. Correlation of exhaled nitric oxide levels and airway inflammation markers in stable asthmatic patients. *J Asthma* 2003;40(4):425-430.
- 58.** Paredi P, Leckie MJ, Horwath I, et al. Changes in exhaled carbon monoxide and nitric oxide levels following allergen challenge in patients with asthma. *Eur respir J* 1999;13:48-52.
- 59.** O'Byrne PM. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. *Chest* 1997;111:27S-34S.

- 60.** Henderson WR Jr. Role of leukotrienes in asthma. *Ann Allergy* 1994;72:272-278.
- 61.** Cleason HE, Dehlon SE. Asthma and leukotrienes: antileukotrienes as novel anti-asthmatic drugs. *J Intern Med* 1999;245:205-227.
- 62.** Chung KF. Leukotrien receptor antagonists and biosynthesis inhibitors: potential breakthrough in asthma therapy. *Eur Respir J* 1995;8:1203-1213.
- 63.** Horwitz RJ, McGill KA, Buse WW. The role of leukotriene modifiers in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1363-1371.
- 64.** Hay DW. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. More than inhibitors of bronchoconstriction. *Chest* 1997;111(suppl 2):35S-45S.
- 65.** Dahlen SE. New antimediator drug treatments: What use might they be? *Eur Respir Rev* 1998;8:184-189.
- 66.** Pizzichini E, Leff JA, Reis TF, et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized controlled trial. *Eur Respir J* 1999;14:12-18.
- 67.** Malmstrom K, Rodriguez-gomez G, Guerra J, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma: A randomized controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:487-495.
- 68.** Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, et al. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: A multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med* 1998;158:1213-1220.

69. Minoguchi K, Kohno Y, Minoguchi H, et al. Reduction of eosinophilic inflammation in the airways of the patients with asthma using montelukast. *Chest* 2002;121:732-738.
70. Barnes N, Wei LX, Reis TF, et al. Analysis of montelukast in mild persistent asthmatic patients with near-normal lung function. *Respir Med* 2001;95:379-386.
71. Nakamura Y, Hoshino M, Sim JJ, et al. Effect of leukotriene receptor antagonist, pranlukast, on cellular infiltration in the bronchial mucosa of patients with asthma. *Thorax* 1998;53:835-841.
72. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, et al. Evaluation of salmeterol or montelukast as second-line therapy for asthma not controlled with inhaled corticosteroids. *Chest* 2001;119:1021-1026.
73. Yoshida S, Ishizaki Y, Shoji T, et al. Effect of pranlukast on bronchial inflammation in patients with asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1008-1014.
74. Ihaku D, Cameron L, Suzuki M, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, inhibits the late airway response to antigen, airway eosinophilia, and IL-5 expressing cells in Brown Norway rats. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1147-1154.
75. Bisgaard H, Loland L, Oj JA, et al. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1227-1231.
76. Bratton DL, Lanz MJ, Miyazawa N, et al. Exhaled nitric oxide before and after montelukast sodium therapy in school-age children with chronic asthma: A preliminary study. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:402-407.

- 77.**Boulet LP, Belanger M, Carrier G. Airway responsiveness and bronchial-wall thickness in asthma with or without fixed airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:865-871.
- 78.**Paganin F, Seneterre E, Chanez P, et al. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:110-114.
- 79.**Awadh N, Müller NL, Park CS, et al. Airway wall thickness in patients with near fatal asthma and control groups: assessment with high resolution computed tomographic scanning. *Thorax* 1998;53:248-253.
- 80.**Kim JS, Müller NL, Park CS, et al. Broncho-arterial ratio on thin-section CT: comparison between high altitude and sea level. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:306-311.
- 81.**Hansell DM, Rubens MB, Padley SP, et al. Obliterative bronchiolitis: individual CT signs of small airways disease and functional correlation. *Radiology*. 1997 Jun;203(3):721-6.
- 82.**Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, et al. Airway wall thickness in asthma assessed by computed tomography. Relation to clinical indices. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1518-1523.
- 83.**Kasahara K, Shiba K, Ozawa T, et al. Correlation between the bronchial subepithelial layer and whole airway wall thickness in patients with asthma. *Thorax* 2002;57:242-246.
- 84.**Little SA, Sproule MW, Cowan MD, et al. High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in chronic asthma: reproducibility and relationship with lung function and severity. *Thorax* 2002;57:247-253.

- 85.** Park CS, Müller NL, Worthy SA, et al. Airway obstruction in asthmatic and healthy individuals: inspiratory and expiratory thin-section CT findings. *Radiology* 1997;203:361-367.
- 86.** Grenier P, Mourey-Gerosa I, Benali K, et al. Abnormalities of the airways and lung parenchyma in asthmatics: CT observation in 50 patients and inter- and intraobserver variability. *Eur Radiol* 1996;6:199-206.
- 87.** Jensen SP, Lynch DA, Brown KK, et al. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol* 2002;57:1078-1085.
- 88.** Angus RM, Davies MI, Cowan MD, et al. Computed tomographic scanning of the lung in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis and in asthmatic patients with a positive skin test to *Aspergillus fumigatus*. *Thorax* 1994;49:586-589.
- 89.** Yorgancıoğlu A, Şakar A, Tahran S, et al. Astımlı olgularda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi bulguları .*Tüberküloz Toraks* 2003;51(1):5-10.
- 90.** Carr DH, Hibon S, Rubens M, et al. Peripheral airways obstruction on high-resolution computed tomography in chronic severe asthma. *Respir Med* 1998;92:448-453.
- 91.** Harmanci E, Kebapci K, Metintas M, et al. High-resolution computed tomography findings are correlated with disease severity in asthma. *Respiration* 2002;69:420-426.
- 92.** de Blic J, Tillie-Leblond I, Emond S, et al. High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:750-754.

- 93.**Matsumoto H, Niimi M, Takemura T, et al. Relationship of airway wall thickening to an imbalance between matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor in asthma. *Thorax* 2005;60:277-281.
- 94.**Newman KB, Lynch DA, Newman LS, et al. Quantitative computed tomography detects air trapping due to asthma. *Chest* 1994;106:105-109.
- 95.**Gevenois PA, Scillia P, de Maertrlaer V, et al. The effects of age, sex, lung size, and hyperinflation on CT lung densitometry. *Am J Roentgenol* 1996;167:1169-1173.
- 96.**Biernacki W, Redpath AT, Best JJ, et al. Measurement of CT lung density in patients with chronic asthma. *Eur Respir J* 1997;10:2455-2459.
- 97.**Mitsunobu F, Mifune T, Ashida K, et al. Low-attenuation areas of the lungs on high-resolution computed tomography in asthma. *J Asthma* 2001;38:355-364.
- 98.**Mitsunobu F, Mifune T, Ashida K, et al. The influence of age and disease severity on high resolution CT lung densitometry in asthma. *Thorax* 2001;56:851-856.
- 99.**Mitsunobu F, Ashida K, Hosaki Y, et al. Complexity of terminal airspace geometry assessed by computed tomography in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:411-417.
- 100.** Mitsunobu F, Ashida K, Hosaki Y, et al. Influence of long-term cigarette smoking on immunoglobulin E-mediated allergy, pulmonary function, and high-resolution computed tomography lung densitometry in elderly patients with asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:59-64.

- 101.** Mitsunobu F, Ashida K, Hosaki Y, et al. Decreased computed tomographic lung density during exacerbation of asthma. *Eur Respir J* 2003;22:106-112.
- 102.** Mc Milan RM. Cysteinyl leukotriene antagonists. In:Hansel TT, Barnes PJ (eds). *New drugs for asthma, allergy, and COPD*. Basel Karger, 2001. Vol 31:111-114.
- 103.** Korenblat PE. The role of anti leukotrienes in treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86 (suppl):31-39.
- 104.** Blake KV. Montelukast: data from clinical trials in the management of asthma. *Ann Pharmacother* 1999;33:1299-1314.
- 105.** Hui KP, Barnes NC. Lung function improvement in asthma with a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Lancet* 1991;337:1062-1063.
- 106.** Reiss TF, Sarkness CA, Stricker W, et al. Effects of montelukast (MK-0476); a potent cystienyl leukotriene receptor antagonists, on broncho dilation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids. *Thorax* 1997;52:43-48.
- 107.** Gaddy Jn, Margolskee DJ, Bush RK, et al. Broncodilation with a potent and selective leukotriene D₄ (LTD₄) antagonist (MK-571) in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 192;146:358-363.
- 108.** Calhoun WJ, Lavins BJ, Minkwitz MC, et al. Effect of zafirlukast on cellular mediators of inflammation: bronchoalveolar lavage fluid findings after segmental antigen-challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1381-1389.

- 109.** Taylor IK, O'Shaughnessy KM, Fuller RW, et al. Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist ICI 2004-219 on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subjects. *Lancet* 1991;337:690-694.
- 110.** Finnerty JP, Wood BR, Thomson H, et al. Role of leukotrienes in exercise-induced asthma. Inhibitory effect of ICI 2004-219, a potent leukotriene D₄ receptor antagonist. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:746-749.
- 111.** Sampson AP, Pizzichini E, Bisgaard H. Effects of cysteinyl leukotrienes and leukotriene receptor antagonists on markers of inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:49-61.
- 112.** Laviollette M, Malmstrom K, Lu S, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1862-1864.
- 113.** Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA, et al. Role of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1 Suppl):18-34.
- 114.** Henderson WR, Tang L, Chu S, et al. A role for cysteinyl leukotrienes in airway remodeling in a mouse asthma model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:108-116.
- 115.** Vargaftig BB, Singer M. Leukotrienes mediate murine bronchopulmonary hyperreactivity, inflammation, and part of mucosal metaplasia and tissue injury induced by recombinant murine interleukin-13. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:410-419.

- 116.** Altman LC, Munk Z, Seltzer J, et al. A placebo-controlled, dose-ranging study of montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. Montelukast Asthma Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:50-56.
- 117.** Barnes NC, Pujet JC. Pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist: results of the first European, placebo controlled, multicentre clinical study in asthma.
- 118.** Celik P, Sakar A, Havlucu Y, et al. Short-term effects of montelukast in stable patients with moderate to severe COPD. *Respir Med* 2005;99:444-450.
- 119.** Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, et al. Effect of short-term treatment with inhaled corticosteroid on airway wall thickening in asthma. *Am J Med* 2004;116:725-731.
- 120.** Zeidler MR, Kleerup EC, Goldin JG, et al. Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma. *Eur Respir J* 2006;27:307-315.

10. EKLER

EK-1

Hasta kayıt formu

**ASTIMLI OLGULARDA İNFLAMASYON TAKİBİNDE
YÜKSEK REZOLUSYONLU BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİNİN YERİNİN VE
LÖKOTRIEN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİNİN İNFLAMASYONA OLAN
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Adı Soyadı:

Cinsiyet/Doğum Tarihi:

Adres-Telefon:

Astım Dercesi:

Astım Süresi:

Ek Hastalık:

Kullandığı Diğer İlaçlar:

Solunumsal Semptom Varlığı:

Fizik Muayene:

Laboratuar Bulguları: Hemogram:

Biyokimya:

PA-AC Grafisi:

Solunum Fonksiyon Testi (Başlangıç):

Solunum Fonksiyon Testi (8. Hafta):