



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ASTIMLI OLGULARDA SİĞARA KULLANIMININ
YOĞUNLAŞTIRILMIŞ SOLUK HAVASI ÖRNEKLERİNDEKİ
SİSTEİNİL LÖKOTRIEN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Dr. Deniz ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

TOKAT
2011

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ASTIMLI OLGULARDA SİGARA KULLANIMININ
YOĞUNLAŞTIRILMIŞ SOLUK HAVASI ÖRNEKLERİNDEKİ
SİSTEİNİL LÖKOTRIEN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Dr. Deniz ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Sibel DORUK

TOKAT
2011

TEŞEKKÜR

Göğüs hastalıkları bölümünde araştırma görevliliğim süresince, kendileri ile çalışmaktan onur duyduğum sayın hocalarıma; tezimin hazırlanması sürecinde büyük desteğini gördüğüm danışmanım, eğitim ve çalışmalarımda, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Sibel DORUK'a, eğitim ve çalışmalarımda, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan çok değerli hocalarım Doç. Dr. İ. Serhat ÇELİKEL'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşe YILMAZ'a ve Yrd. Doç. Dr. Handan İNÖNÜ'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Bilgi ve görüşlerinden faydalandığım Doç. Dr. Şemsettin ŞAHİN'e, çalışmanın istatistiksel analizi ve bulgular bölümünün yazımı sırasında yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ'a, tıp eğitimim sırasında Göğüs Hastalıkları "ilhamını" kazandıran hocalarım Prof. Dr. Zehra SEYFİKLİ ve Prof. Dr. İbrahim AKKURT'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Vakaların örneklerinin toplanmasında ve laboratuvar işlemlerinin yapılmasında yürekten destek veren Öğr. Gör. İsmail BENLİ, Dr. Cuma MERTOĞLU, Lab. Sertan ZENGİN, Lab. Erkan ELBAŞ ve eğitimim boyunca birlikte çalıştığım arkadaşlarım Dr. Hüsamettin SAZLIDERE, Dr. Ahmet Cemal PAZARLI, Dr. Fadime Duran YÜCESOY, Dr. Savaş GEGİN ve Dr. İsmail Cem YILDIR'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında ve yaşamımda, sabrını ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Elif ve kızım Nazlı'ya, bu günlere gelmemde emeklerini asla unutmayacağım Anneme, Babama ve Kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Deniz ÇELİK

ÖZET

Astım hava yolunun kronik inflamatuvar hastalığıdır. Astımda tedavinin amacı hava yollarındaki bu inflamasyonu kontrol altına almaktır. Lökotrienler astım patogenezinde önemli rolleri olan mediatörlerdir. Çok güçlü bronkokonstrüktör etkileri olan sisteinil lökotrienler astımlı hava yollarında akut ve kronik yapısal bozukluklara neden olabilecek biyobelirteçlerdir. Aktif ya da pasif sigara içiciliği, astımlılarda akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetlenmesine, astım semptomlarında ve ciddiyetinde artışa yol açmaktadır. Bu durum tedavi etkinliğinin azalmasına ve astım kontrolünün zorlaşmasına neden olmaktadır. Soluk havasında inflamatuvar belirteçlerin ölçümü noninvaziv bir yöntemdir ve hava yolu inflamasyonunun patogenezinin gösterilmesinde kullanılabilir. Çalışmamızın amacı astımlı olgularda sigara içiminin yoğunlaştırılmış soluk havasındaki (EBC) lökotrien D_4 ve lökotrien E_4 düzeylerine etkisini belirlemektir.

Astım kontrol testine göre kontrol altında olan 30 sigara içen ve 29 sigara içmeyen astımlı olgu ve 29 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 88 olgu prospektif olarak çalışmaya alındı. Tüm katılımcılara SFT ve EBC örnekleri toplandı (EcoScreen, Jager, Hoechberg, Germany). Astımlı hastalara AKT, sigara içenlere Fagerström nikotin bağımlılık testi uygulandı. EBC örneklerinde lökotrien D_4 (LTD_4) ve lökotrien E_4 (LTE_4) düzeyleri ölçüldü.

Çalışmamızda EBC’de LTD_4 düzeyleri sigara içen astımlılarda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek iken kontrol ve sigara içmeyen astımlılarda benzerdi. LTE_4 düzeyleri hem sigara içen hem de sigara içmeyen astımlılarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu, sigara içen ve içmeyen astımlılarda benzerdi. SFT parametreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında FEV_1/FVC , MMEF ve MMEF yüzdeleri açısından, sigara içen astımlı olgu grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı. LTD_4 ve LTE_4 düzeyleri ile SFT parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sigara içen astımlılarda LTE_4 düzeyi ile FEV_1/FVC oranı arasında anlamlı negatif ilişki olduğu saptandı.

LTD_4 düzeyleri sigara içen astımlılarda diğer gruplardan anlamlı olarak yüksekti. Sigara içen astımlı hastaların tedavilerine LTD_4 ’ün bağlandığı Cyst LT_1 reseptörünü spesifik olarak bloke eden Cyst LT_1 reseptör antagonistlerinin

eklenmesinin faydalı olabileceđi ve bu konuda klinik alıřmalara ihtiyaç olduđu dűřünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Astım, Yoğunlaştırılmış Soluk Havası, Sigara, LTD₄, LTE₄

Destekleyen kurum: GOÜ-BAPK 2011/20

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airway. The aim of the treatment is to achieve control in inflammation. Leukotrienes are one of the key mediators in pathogenesis of asthma. Cyst LT's are potent bronchoconstrictors and these mediators may have a important role in acute and chronic structural changes. Smoking, both active and passive, is associated with accelerated decline of lung function in asthma, increases asthma severity and results in more frequent symptoms. Tobacco smoking makes asthma more difficult to control and poorly responsive to treatment. Evaluating biomarkers in exhaled breath condensate (EBC) is noninvasive and may be useful to reflect pathogenesis of airway inflammation. The aim of this study was to assess the impact of tobacco smoking on the levels of LTD₄ and LTE₄ in EBC.

Thirty smoker and 29 nonsmoker asthma patients who were in control according to Asthma Control Questionnaire (ACQ) and 29 healthy controls were included in study prospectively. PFT were performed and EBC (EcoScreen, Jager, Hoechberg, Germany) was collected from all cases. ACQ performed to asthma patients and FDNT performed whom smoking. The levels of LTD₄ and LTE₄ were measured in EBC.

The levels of LTD₄ were found significantly higher in smoking asthma patients than nonsmoking asthma patients and control groups. There was no difference in LTD₄ levels between nonsmoking asthma and control groups. The levels of LTE₄ were found significantly higher in both smoking and nonsmoking asthma patients than in control group. There was no difference in LTE₄ levels between smoking and nonsmoking asthma groups. When we compared the groups there was a statistically significant difference between smoking asthma group and control groups in FEV₁/FVC, MMEF and MMEF percent. When the relationship between LTD₄ and LTE₄ levels and RFT parameters evaluated, in smoking asthma group there was a significant negative correlation between LTE₄ levels and FEV₁/FVC ratio.

LTD₄ levels were significantly higher in smoking asthma group than the other groups. This result suggest that LTD₄ binding Cyst LT₁ receptor specific blocker

agents might be useful in smoking asthma patients and clinical studies are required in this issue.

Key Words: Asthma, Exhaled Breath Condensate, Smoking, LTD₄, LTE₄

Supporter: GOÜ-BAPK 2011/20

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
KISALTMALAR	x
TABLolar	xii
ŞEKİLLER.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Epidemiyoloji ve Prevalans	3
2.3. Risk Faktörleri	3
2.3.1. Genetik Faktörler	4
2.3.2. Çevresel Faktörler	5
2.4. Patogenez.....	8
2.4.1. Hava yolu inflamasyonu.....	8
2.4.2. Fizyopatoloji.....	11
2.5. Tanı.....	11
2.5.1. Fizik inceleme	11
2.5.2. Solunum Fonksiyon Testleri	12
2.6. Astımı tedavisi ve değerlendirilmesi	13
2.6.1. Başlangıç tedavi	14
2.6.2. Tedavide kullanılan ilaçlar	17
2.7. Yoğunlaştırılmış soluk havası yöntemi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Çalışma Grupları	20
3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	20
3.3. Yoğunlaştırılmış Soluk Havasının Toplanması.....	20
3.4. Solunum Fonksiyon Testi.....	21
3.5. Astım Kontrol Testi ve Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi	21
3.6. Yoğunlaştırılmış soluk havası örneklerinin biyokimyasal analizi	21
3.7. İstatistiksel Analiz	22

4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	28
6. KAYNAKLAR	33

KISALTMALAR

AA	: Araşidonik asit
AKÖ	: Astım kontrol ölçeği
AKT	: Astım kontrol testi
ANOVA	: Tek yönlü varyans analizi
ATDA	: Astım tedavi değerlendirmesi anketi
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
Cyst LT	: Sisteinil lökotrienler
EBC	: Exhaled breath condensate (Yoğunlaştırılmış soluk havası)
FEV₁	: 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
FNBT	: Fagerström nikotin bağımlılık testi
FVC	: Zorlu vital kapasite
GM-CSF	: Granülosit, monosit koloni stimüle edici faktör
IgE	: İmmünglobulin E
IKS	: İnhale kortikosteroid
IL1	: İnterlökin 1
IL4	: İnterlökin 4
IL4R	: İnterlökin 4R
IL5	: İnterlökin 5
IL6	: İnterlökin 6
IL8	: İnterlökin 8
IL13	: İnterlökin 13
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LABA	: Uzun etkili β_2 agonist
LTA₄	: Lökotrien A ₄
LTB₄	: Lökotrien B ₄
LTC₄	: Lökotrien C ₄
LTD₄	: Lökotrien D ₄
LTE₄	: Lökotrien E ₄
LTRA	: Lökotrien reseptör antagonistleri
MANCOVA	: Yaşa göre düzeltmeli olarak çok değişkenli kovaryans analizi
MMEF	: Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı

NO	: Nitrik oksit
PEF	: Zirve ekspiratuvar akım
PGD₂	: Prostaglandin D ₂
PGE₂	: Prostaglandin E ₂
RSV	: Respiratuar sinsityal virus
SFT	: Solunum fonksiyon testi
Th2	: T helper 2
TNF α	: Tümör nekrozis faktör α
VKI	: Vücut kitle indeksi

TABLolar

	Sayfa
Tablo 1. Astım gelişmesini ve ortaya çıkmasını etkileyen faktörler	3
Tablo 2. Astım gelişimi için aday genler ve yerleşimleri	4
Tablo 3. Tedavi öncesi astım ağırlık sınıflaması	14
Tablo 4. Astım kontrol düzeyleri ve değerlendirilmesi	17
Tablo 5. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar	18
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri	23
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının solunum fonksiyon testleri	24
Tablo 8. Kontrol ve hasta gruplarında lökotrien düzeyleri	25
Tablo 9. LTE ₄ ve LTD ₄ ile solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişki	26
Tablo 10. LTE ₄ ve LTD ₄ ile FNBT, sigara içiciliği süresi (paket/yıl) ve AKT arasındaki ilişkilerin dağılımı	27

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling)	9
Şekil 2. Kontrole dayalı tedavi yaklaşımı	15
Şekil 3. EBC toplama yöntemi	19

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu inflamasyonda birçok inflamatuvar hücre (mast hücreleri, eozinofiller, bazofiller ve T lenfositler) ve bu hücrelerden salgılanan biyobelirteçler rol oynar. Hava yolu inflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığı astım patogeneğinde anahtar rol oynayan temel mekanizmalardır. Astım tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir morbidite nedenidir ve dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi, ülkemizde 3.5 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir.

Astımla ilişkili çok sayıda biyobelirtecin olduğu ve bunların hava yollarındaki karmaşık inflamasyonu yönettikleri artık bilinmektedir. Astım patogeneğinde rol alan anahtar biyobelirteçler kemokinler, sisteinil lökotrienler (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4), sitokinler [tümör nekrozis faktör α ($TNF\alpha$), granülosit monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), interlökin 1 β , 4, 5 ve 13 (IL1 β , IL4, IL5 ve IL13)], histamin, nitrik oksit (NO) ve prostaglandin D₂ (PGD₂)'dir.

Havayollarının değerlendirilmesinde bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı veya bronş biyopsisi gibi invaziv yöntemler kullanılabilir. Yoğunlaştırılmış soluk havası (EBC; exhaled breath condensate) soluk havasının soğutulması ile elde edilen sıvı formda bir örnektir ve akciğerlerdeki asit stresi, oksidatif stresi ve inflamasyonu yansıtan noninvaziv bir yöntemdir.

EBC örneklerinde hacim, pH, hidrojen peroksit, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, azot dioksit, azot trioksit, elektrolitler, eser elementler, prostaglandin E₂ (PGE₂), PGD₂-methoxime, thromboxane β_2 , lökotrien B₄ (LTB₄), lökotrien C₄ (LTC₄), lökotrien D₄ (LTD₄), lökotrien E₄ (LTE₄), 8-isoprostan, interlökin 6 (IL6), aldehydler (malondialdehid, hekzanal, heptanal, nonanal), 3-nitrotirozin, nitrozotioller, glutatyon, vitronektin, endotelin-1 ve fosfolipidler ölçülebilir.

Lökotrienler bronş mukozasında eozinofil, bazofil ve mast hücresi gibi inflamatuvar hücrelerce sentezlenen ve astım patogeneğinde önemli rolleri olan biyobelirteçlerdir. Perinükleer membranda bulunan fosfolipidlerden sentezlenirler. Fosfolipaz A₂ aracılığı ile araşidonik asit (AA) sentezlenir, AA hücre içinde serbest kalınca, perinükleer membranda bir seri reaksiyona girer ve Lökotrien A₄ (LTA₄) oluşur. LTA₄ diğer lökotrienlerin oluşumunda ana ayırım noktasıdır. LTA₄, LTA₄

hidrolaz adı verilen bir enzim ile LTB₄'e veya LTC₄ sentaz enzimi ile sisteinil lökotrienlere (Cyst LT) dönüşür. LTC₄ bir kez oluştuktan sonra hücreden spesifik bir transmembran transporteri ile ayrılarak ekstrasellüler ortamda gamma glutamil transferaz ile LTD₄'e dönüşür. LTD₄ de peptid zincirindeki glisinin çıkması ile LTE₄'e dönüşür.

Cyst LT'ler çok güçlü bronkokonstrüktör maddelerdir. Normal kişilerde metakolinden bin kat daha güçlü ve histaminden daha uzun süreli etkiye sahiptirler. Ayrıca bronkokonstrüksiyon oluşturabilecek en az konsantrasyonda bile histamin ve metakolin gibi ajanlara belirgin bir aşırı duyarlılığa neden olurlar. Sonuç olarak, Cyst LT'ler astımlı hava yollarında akut ve kronik yapısal bozukluklara neden olabilecek biyobelirteçlerdir.

Astımlı hastalarda sigara içme prevalansı yaklaşık %30'dur ve genel popülasyona yakındır. Bu durum tedavi etkinliğinin azalmasına ve astım kontrolünün zorlaşmasına neden olmaktadır. Astımlılarda yıllık 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁) kaybı, astımı olmayanlara göre daha fazladır. Sigara içen bir astım hastasında bu kaybın daha da fazla olduğu görülmektedir. Sigara içen astımlılarda inflamasyon paterninin nötrofil ağırlıklı yöne kaydığı ve tedavide kullanılan steroidlere yanıtın azaldığı bilinmektedir. Sigara içen astımlıların sigara içmeyen astımlılara göre semptomları daha ciddi, atakları daha sık ve ağır seyretmekte, astımla ilişkili hastane başvuru ve ölüm riskinin arttığı bilinmektedir.

Bu çalışmanın amacı astımın patogenezinde önemli yeri olan LTD₄ ve LTE₄ düzeylerini sigara içen ve içmeyen astımlılarda ve sağlıklı kontrollerde EBC'de belirlemek ve gruplar arası değişiklikleri saptamak, elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda sigara içen astımlılarda Cyst LT₁ reseptörü üzerine etki gösteren LTRA'leri ile tedaviye eklenmesi konusunda öngöründe bulunmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Astım özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde meydana gelen tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili, birçok hücre ve hücre bileşeninin rol oynadığı kronik ve inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır (1, 2).

2.2. Epidemiyoloji ve Prevalans

Astımın dünyada 300 milyon kişiyi etkilediği, küresel prevalansının farklı ülkelerdeki toplumlarda %1 - %18 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1, 2). Araştırmalar ülkemizde astım prevalansının çocuklukta %2-15 ve erişkinde %2-10 arasında değiştiğini göstermektedir (3).

2.3. Risk Faktörleri

Astım gelişimi için risk faktörleri, astıma yatkın kılan kişisel faktörler ve genetik olarak astıma yatkın olanlarda astım gelişimine yol açan faktörler olmak üzere iki grupta toplanmaktadır (1). Astımı tanımlayan hava yolu aşırı duyarlılığı, atopi, alerjik duyarlılaşma gibi özellikler karmaşık bir gen-çevre etkileşiminin sonucudur (Tablo 1) (2).

Tablo 1. Astım gelişmesini ve ortaya çıkmasını etkileyen faktörler (2)

Konak Faktörleri	
Genetik faktörler: Obezite Cinsiyet	Atopi Hava yolu aşırı duyarlılığı
Çevresel faktörler	
Alerjenler Enfeksiyonlar (öncelikle viral) Sigara dumanı (Pasif içicilik ve/veya aktif içicilik)	Ev dışı/içi hava kirliliği Beslenme Mesleksel duyarlaştırıcılar

2.3.1. Genetik Faktörler

Astımın genetik bir hastalık olduğuna dair yeterince veri bulunmamakla birlikte genetik geçişle ilgili kanıtlar mevcuttur. Anne babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda bu risk %60-70'e ulaşmaktadır (1). Astım patogenezinde rol alan genler Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Astım gelişimi için aday genler ve yerleşimleri (4)

Aday gen	Lokus
IL3, IL4, IL5, IL13, IL9	5q23-q33
β_2 agonist reseptör	5q31
IL4R	16p12.1
HLA-TNF α	6p21.1-p23
T hücre reseptörü (α)	14q11.2
F _{CC} RI (yüksek afiniteli IgE reseptörü)	11q13

Atopi

Atopi kalıtsal olarak çevresel alerjenlere karşı spesifik immünglobülin E (IgE) yanıtı oluşması durumudur. Kişinin atopik oluşu astım gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (4). Erişkin astımlıların yaklaşık %50'sinin atopik oldukları bildirilmiştir (5).

Bronş aşırı duyarlılığı

Bronş aşırı duyarlılığı, hava yollarının provake edici faktörlere karşı aşırı daralma ile yanıt vermesidir ve serum IgE düzeyinin yüksekliği ile ilişkilidir. Bu kişiler ileride astım gelişimi için risk taşırlar. Bu durum, bronş aşırı duyarlılık geninin, IgE geninin lokalize olduğu 5. kromozoma yakın olması ile açıklanmaktadır (4).

Obezite

Obezitenin astım için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Leptinler gibi bazı biyobelirteçler hava yolu fonksiyonunu etkileyebilmekte ve astım gelişme olasılığını arttırmaktadır (2).

Cinsiyet

Erkek cinsiyet çocuklarda astım için bir risk faktörüdür. Çocuklar büyüdükçe cinsiyetler arasındaki farklılık azalır ve erişkinlik çağında astım prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (2).

2.3.2. Çevresel Faktörler

Astım semptomlarına neden olduğu bilinen alerjenler, infeksiyonlar, mesleki duyarlaştırıcılar ve sigaranın astım gelişimindeki rolleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Prenatal dönemde başlayan alerjik duyarlanma hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle prenatal duyarlanmayı engelleyecek bir strateji önerilememektedir (1, 2). Yapılan gözlemsel çalışmalarda sıklıkla postnatal ve erken çocukluk dönemindeki maruziyetler ile astım gelişimi arasındaki neden sonuç ilişkisi tespit edilmektedir.

Alerjenler

İç ve dış ortam alerjenlerin astım gelişimindeki rolleri tam aydınlatılamamıştır (1, 2, 4). Alerjen teması ve çocuklardaki duyarlanma arasındaki ilişkinin alerjenin türü, dozu, maruziyet dönemi, yaş ve muhtemelen genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (1, 2). Alerjenler ev içi ve ev dışı ortam alerjenleri olarak ikiye ayrılır. Ev içi alerjenleri olarak akarlar, köpek, kedi, fare gibi kürklü hayvanlardan kaynaklanan alerjenler, hamamböceği alerjeni, mantarlar, küf ve mayalar, dış ortam alerjenleri olarak doğada bulunan polenler, mantarlar, küf ve mayalar sayılabilir (2).

İnfeksiyonlar

İnfant döneminde respiratuar sinsityal virus (RSV) ve parainfluenza virusun neden olduğu bronşiolitte ortaya çıkan semptomlar çocukluk çağı astımına benzerlik gösterdiği ve bu çocukların %40'ında hışıltının devam ettiği veya ileri çocukluk döneminde astımın ortaya çıktığı gösterilmiştir (1, 6, 7). Kızamık ve RSV

infeksiyonları gibi erken çocukluk döneminde geçirilen bazı viral infeksiyonların astım gelişimine karşı koruyucu olabileceklerini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (1, 8, 9). “Hijyen hipotezi” erken çocukluk döneminde infeksiyon ajanlarına maruziyetin, çocuğun immün sistemini “nonalerjik” yola kanalize ederek astım ve diğer alerjik hastalık riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir (1, 2). Çocuklarda artan infeksiyon riski daha sonraki yıllarda astım ve diğer alerjik hastalıkların gelişme riskine karşı koruyucu olabilmektedir (1, 2).

Mesleksel duyarlaştırıcılar

Üç yüzden fazla maddenin mesleksel astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (1, 10, 11). Bunlar arasında, izosiyanatlar gibi yüksek derecede reaktif küçük moleküller, immünojen olarak bilinen ve hava yolu cevabını etkileyen platinyum tuzu gibi iritanlar ile IgE yapımını uyaran kompleks bitki ve hayvan ürünleri yer almaktadır (1). Astım endüstrileşmiş ülkelerdeki en yaygın mesleksel solunum sistemi hastalığı olup, mesleksel duyarlaştırıcıların erişkin astımının yaklaşık 10’da birinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (1, 10, 12, 13). Mesleki astım oluşumunda, çoğunlukla IgE aracılı ve hücreli immünolojik mekanizmalar sorumludur (1, 14). Hastalığın ortaya çıkması için gerekli duyarlaştırıcı dozu kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Çok yüksek dozlardaki iritan maruziyeti bazen iritanların neden olduğu astıma yol açmakta ve bu astım tipi non-atopik bireylerde bile görülebilmektedir (1, 14).

Sigara

Sigara ve diğer tütün mamulleri kullanımı yaygın bir halk sağlığı sorunudur ve dünyada önlenemeyen en önemli ölüm nedenidir. 2030 yılında her 10 kişiden birinin tütün ilişkili morbiditeler nedeniyle öleceği, tütün kullanımının 10 milyon ölüme neden olacağı hesaplanmaktadır (15). Sigara içimi en yaygın tütün kullanım tipidir (16).

Aktif ya da pasif sigara içiciliği, astımlılarda akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetlenmesine, astım semptomlarında ve ciddiyetinde artışa yol açmaktadır (1, 2, 17). Gerek prenatal gerekse postnatal tütün dumanı maruziyeti erken çocukluk döneminde astım benzeri semptomlara yol açmaktadır (1, 18, 19).

Astımlı hastalarda %30’a ulaşan sigara içme prevalansı tedavi etkinliğinin azalmasına ve astım kontrolünün zorlaşmasına neden olmaktadır (1, 20, 21, 22, 23).

Tedavi etkinliğinde azalmanın, kortikosteroid duyarlılığının azalmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalarda, sigara içenlerde azalmış histon deasetilaz aktivitesi ve glukokortikoid reseptörlerinin α izoformu ile β izoformu arasındaki oranın değişmesi steroid duyarsızlığının önemli nedenleri olarak gösterilmiştir (24, 25, 26, 27, 28).

Sigara içen astımlıların hava yollarında sigara içmeyenlerden farklı bir inflamatuvar patern vardır. Sigara içen astımlıların balgam nötrofil sayıları, interlökin 8 (IL8) seviyeleri artmış, eozinofil sayıları azalmıştır. Sigara içimi, astımdaki inflamasyon fenotipini eozinofillerden nötrofillere değiştirmekte, bu durum hastalığın kliniğini ve tedavi yanıtını olumsuz etkilemektedir (29).

Sigara içiminin tüm bireylerde kronik hava yolu inflamasyonu ve akciğerde doku harabiyetine neden olduğu bilinmektedir. Uzun dönemde kronik bronşit ve amfizeme yol açar. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gelişmeden önce de bireylerde özellikle FEV₁'de olmak üzere tüm ekspiratuvar akımlarda azalmaya neden olur. Fizyolojik olarak yaşlanmayla meydana gelen FEV₁ kaybı, sigara içenlerde daha da artmaktadır. Astımlılarda FEV₁ kaybı fizyolojik kayıp dışında remodelling gelişimine de bağlıdır. Büyük oranda geri dönüşümlü bir hastalık olan astımda, remodelling sonucu kalıcı obstrüksiyon gelişebilmektedir.

Astımlılarda yıllık FEV₁ kaybı, sağlıklılarından daha fazla iken sigara içen astımlılarda bu kaybın daha da fazla olduğu bilinmektedir (30). Sigara içen astımlıların sigara içmeyen astımlılara göre semptomları daha ciddi, atakları daha sık ve ağır seyretmekte, astımla ilişkili hastane başvurularının ve ölüm riskinin arttığı bilinmektedir (29).

Dış ve İç Ortam Hava Kirliliği

Dış ortam hava kirliliği ile astım arasındaki nedensel ilişki halen tartışmalıdır (1, 2, 31). Hava kirliliğinin olduğu ortamda büyüyen çocuklarda akciğer gelişimi kısıtlı olmakla beraber bu durumun astıma yol açıp açmadığı bilinmemektedir (1, 2, 32). Diğer yandan astım atakları ve astıma bağlı hastane başvuruları ile hava kirliliği arasında ilişki olduğu birçok çalışmada gözlenmiştir (1, 2, 33, 34). İç ortamdaki hava kirleticileri olan gaz ve 'biomass'dan kaynaklanan duman ve buharlar, küf ve hamam böceği etkisi ile de benzer ilişkiler gözlenmiştir (1, 2).

Beslenme

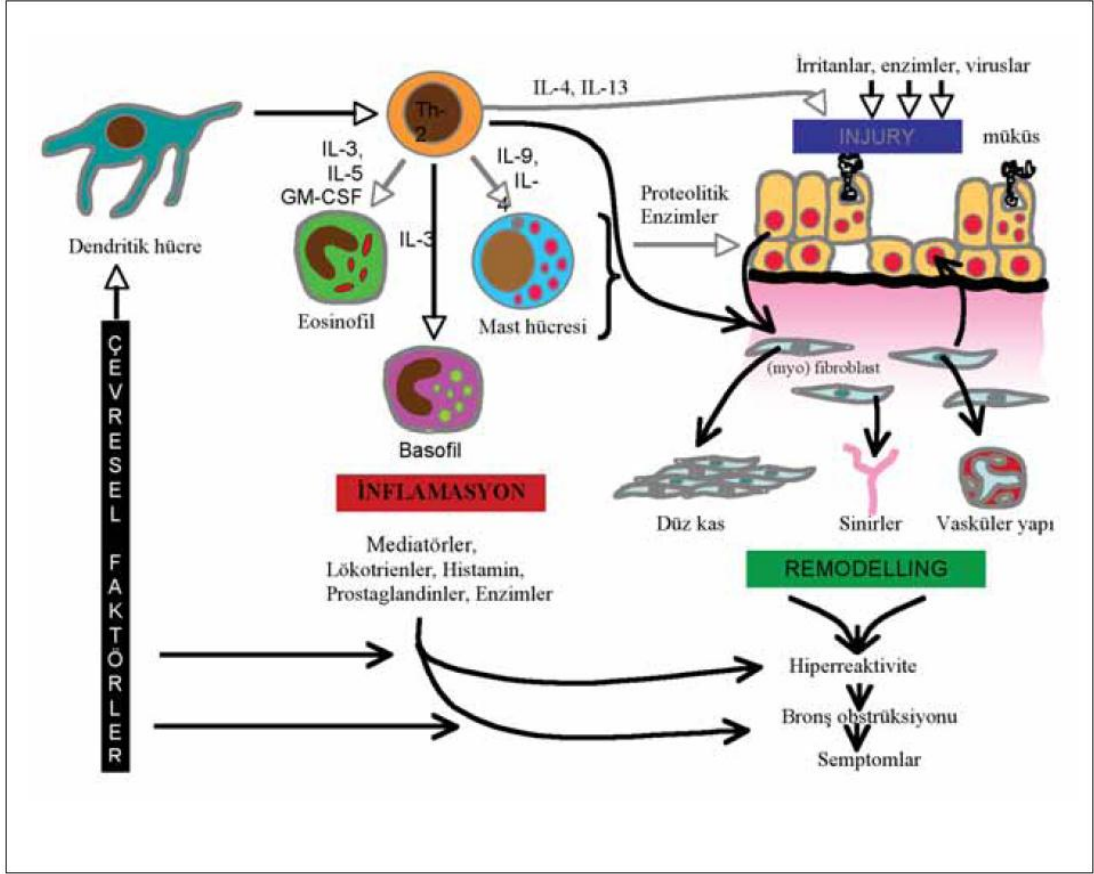
Astım gelişiminde diyetin, özellikle de anne sütünün rolü yoğun araştırma konusu olmuştur. Çalışmalarda inek sütünden veya soya proteininden elde edilen hazır mamalar ile beslenen çocuklarda, anne sütü ile beslenen çocuklara göre daha yüksek oranlarda hışıltı ortaya çıktığını bulunmuştur (1, 2, 33, 35). Artmış oranlarda hazır gıda ile beslenme ve düşük antioksidan içeren gıdaların tüketiminin, artmış n-6 poliansatüre yağ asidi alımı, düşük n-3 poliansatüre yağ asidi alımının son zamanlarda görülen astım ve atopik hastalıklardaki artışa katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (1, 2, 34).

2.4. Patogenez

Astım birçok inflamatuvar hücre ve biyobelirtecin yer aldığı bir hava yolu hastalığıdır. Astım patogenezi oldukça karışık ve henüz yeterince açıklanamamış olmakla birlikte bu inflamasyon paterni hava yolu aşırı duyarlılığı ve astım semptomları ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (2).

2.4.1. Hava yolu inflamasyonu

Semptomlar aralıklı olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli ve astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki net olarak gösterilememiştir (2). İnflamasyon orta boy bronşlarda en belirgin olsa da tüm hava yollarını etkiler. Hava yollarındaki inflamasyon paterni astımın bütün klinik formlarında ve bütün yaş gruplarında benzer özelliktedir (1). Mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, dendritik hücreler, makrofaj ve nötrofiller inflamasyonda rol alan inflamatuvar hücreler olup ayrıca havayolu epitelyal hücreleri, düz kas hücreleri, sinir hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar ve miyofibroblastlar inflamasyonda rol alan diğer hücrelerdir (2). Astımda hava yollarındaki kompleks inflamasyonu yönettikleri bilinen çok sayıda biyobelirtecin olduğu bilinmektedir. Patogenezde rol alan anahtar biyobelirteçler kemokinler, sisteinil lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄), sitokinler, [IL 1 β , TNF- α , GM-CSF, IL 4, IL 5 ve IL 13], histamin, NO ve PGD₂'dir (2). Astım patogenezinde kronik havayolu inflamasyonu dışında bir diğer önemli durumda "remodelling" olarak adlandırılan hava yolu yeniden yapılanmasıdır (36) (Şekil 1).



Şekil 1. Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) (1)

Şekil 1’de görüldüğü üzere, çevresel faktörler, antijen sunan dendritik hücreler aracılığı ile T helper 2 (Th2) hücresinin yönettiği inflamasyonu başlatır. Th2 kaynaklı biyobelirteçler eozinofiller, mast hücreleri ve bazofilleri sitokinlerle etkileyerek çeşitli biyobelirteçlerin, lökotrienlerin, prostaglandinlerin, histamin ve enzimlerin salınımını sağlar. Aynı zamanda Th2 hücrelerince ortama salınan biyobelirteçler ve diğer hücrelerden kaynaklanan proteolitik enzimler ve hava yoluna etkili irritanlar, enzimler ve viruslar gibi dış etkenler doğrudan hava yolu hasarlanmasını başlatarak inflamasyon ve yeniden yapılanmaya neden olurlar, bu süreçlerde havayollarında obstrüksiyona yol açarak semptomların ortaya çıkmasına neden olurlar (1).

Lökotrienler bronş mukozasında eozinofil, bazofil ve mast hücresi gibi inflamatuvar hücrelerce sentezlenen, astım patogenezinde önemli rolleri olan ve perinükleer membranda bulunan fosfolipidlerden sentezlenen biyobelirteçlerdir.

Fosfolipaz A₂ aracılığı ile sentezlenen AA hücre içinde serbest kalınca, perinükleer membranda bir dizi reaksiyona girer ve lökotrienlerin oluşumunda ana ayırım noktası olan LTA₄ oluşur. LTA₄, LTA₄ hidrolaz adı verilen bir enzim ile LTB₄'e veya LTC₄ sentaz enzimi ile sisteinil lökotrienlere (Cyst LT; LTC₄, LTD₄, LTE₄) dönüşür. LTC₄ bir kez oluşuktan sonra hücreden spesifik bir transmembran transporteri ile ayrılarak ekstrasellüler ortamda gamma glutamil transferaz ile LTD₄'e dönüşür. LTD₄ de peptid zincirindeki glisin çıkması ile LTE₄'e dönüşür (37).

Cyst LT'lerin plazma ekstrasvazasyonu, mukus salgısının uyarımı, mukosilyer transport bozukluğu, eozinofil kemotaksisi, nöropeptid salınımı ile duyuşal sinir uçlarının duyarlılaşması, bronkospazm, hava yolu düz kas hücre proliferasyonu, kardiyodepresyon gibi biyokimyasal ve fizyolojik etkileri gösterilmiştir. Güçlü bronkokonstrüktör etkiye sahip Cyst LT'ler sağlıklı kişilerde metakolinden bin kat daha güçlü ve histaminden daha uzun süreli etki gösterirler. Astımda hava yollarında akut ve kronik yapısal bozukluklara neden olabilecek biyobelirteçlerdir. Bu yapısal bozukluklar inflamatuvar hücre infiltrasyonu, inflamatuvar biyobelirteçlerin salınımı, bazal ve subbazal membranın fibrozis ve kalınlaşması, aşırı mukus sekresyonu, epitel hasarı, ödem ve düz kas kontraksiyonudur (37).

İki grup lökotrien reseptörü vardır:

1- LTB₄ reseptörleri: Lökosit aktivasyonu, sitokin salınımı, IgE sentezi, nükleer transkripsiyon işlevleri söz konusudur.

2- Cyst LT reseptörleri: Etkilerini G-protein-coupled reseptörler üzerinden sinyal transdüksiyonu yoluyla hücrelerden kalsiyum salınımına yol açarak gösterirler. İki tipleri vardır (Cyst LT₁ ve Cyst LT₂). Cyst LT₁ reseptörleri astımda LT'lerin rolünü belirleyen ana mekanizmadır. Cyst LT₂ hakkında endotel ve düz kas hücrelerindeki pulmoner vasküler sistemde bulunmaları dışında ayrıntılı bilgi yoktur (37).

2.4.2. Fizyopatoloji

Hava yolu obstrüksiyonu astımda semptomlara yol açan asıl olaydır. Hava yollarındaki düz kas kontraksiyonu, ödem, yeniden yapılanmaya bağlı duvar kalınlaşması, mukus sekresyonu artışı ve tıkaçlar hava yolu obstrüksiyonuna neden olur (1). Astım tanımının bileşenlerinden biri olan hava yolu aşırı duyarlılığı sağlıklı kişileri etkilemeyecek düzeyde küçük ve nonspesifik uyarılara (toz, duman, soğuk hava, parfüm vb.) havayollarının verdiği anormal bronkokonstrüktör yanıt olarak tanımlanabilir ve mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Hava yollarındaki bu obstrüksiyon da değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı semptomlara yol açar. Havayolu aşırı duyarlılığı, inflamasyon ve hava yollarındaki yapısal değişiklikler ile bağlantılı olup tedaviyle kısmen geri dönüşlüdür (2).

2.5. Tanı

Astım tanısında anamnez çok önemlidir. Tanısal testlerin pozitif olması tanıyı destekler ancak negatif olması tanıyı dışlamaz. Tanı, nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hışıltı, öksürük ve göğüste baskı hissi gibi semptomların varlığı ile konur. Semptomların gün içinde veya mevsimsel değişkenlik göstermesi, sis, duman, çeşitli kokular veya egzersiz gibi nedenlerle tetiklenmesi, geceleri artması ve uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler. Ailede astım öyküsünün bulunması ve atopik hastalıkların varlığı tanıyı koymaya yardımcı olan diğer özelliklerdir. Bazı duyarlı bireylerde, polen, küf mantarları gibi mevsimsel artış gösteren etkenlerle astım alevlenebilir (1).

2.5.1. Fizik inceleme

Hasta semptomatik değilse solunum sistemi muayenesi normal bulunabilir ve normal olması astım tanısını dışlamaz. En sık rastlanan muayene bulgusu hava yolu obstrüksiyonunu gösteren hışıltı ve ronküslerdir. Solunum sesleri normal bulunan bazı astımlı hastalarda oskültasyon sırasında zorlu ekspirasyon yaptırılırsa ronküs işitilebilir. Anamnez ve fizik inceleme sırasında hemen her derin inspirasyondan sonra öksürük gelişmesi, hava yolu duyarlılığının indirekt göstergesidir ve astımı düşündürür (1).

2.5.2. Solunum Fonksiyon Testleri

Astımın tanısı genellikle bu hastalığın karakteristiği olan semptomların varlığı ile konulsa da solunum fonksiyonlarının ölçümü ve özellikle solunum fonksiyon bozukluğunun geri dönüşümlü olduğunun gösterilmesi astım tanısını büyük oranda doğrular. Çünkü astımlı hastalar semptomlarının farkında olmayabilir ve özellikle uzun süredir hastalığı olanlarda semptom ciddiyetini algılama azalabilir. Solunum fonksiyonlarının ölçümü hava yolu obstrüksiyonunun ağırlığını, geri dönüşebilirliğini ve değişkenliğini göstererek astım tanısının desteklenmesini sağlamaktadır. Fakat solunum fonksiyon testlerinin (SFT) normal olması astım tanısını dışlamaz (1).

Hava yolu kısıtlamasını değerlendirmede spirometre ile ölçülen FEV₁ ve zorlu vital kapasite (FVC) değerleri ve zirve ekspiratuvar akım (PEF) ölçümleri kabul edilebilir yöntemlerdir. FEV₁, FVC ve PEF ölçümlerinin beklenen değerleri popülasyondan elde edilen yaş, cinsiyet ve boya göre belirlenir. Reverzibilite ve değişkenlik kavramları, spontan olarak veya ilaçlara yanıt sonucunda ortaya çıkan ve semptomlardaki değişikliklere paralel oluşan hava akımı kısıtlamasındaki değişiklikleri ifade eder. Reverzibilite terimi genellikle FEV₁ (veya PEF) değerinde kısa etkili bronkodilatörlerin etkisiyle veya inhaler kortikosteroidler gibi kontrol edici ilacın uygulanmasından günler veya haftalar sonra daha yavaş ortaya çıkan düzelmeyi ifade eder (1).

Değişkenlik ise zaman içerisinde semptomlar ve solunum fonksiyonlarındaki iyileşme ve kötüleşmeyi tanımlamada kullanılır. Değişkenlik bir gün içinde olabileceği gibi günler, aylar veya mevsimler arasında da olabilir ve değişkenlik varlığı astım tanısının önemli bir özelliğidir. Bunun yanında değişkenlik astım kontrol değerlendirmesinin de bir bölümünü oluşturur (1).

Hava akımı kısıtlılığı ve reverzibilite varlığını belirlemek ve astım tanısını koymak için önerilen yöntem spirometrik incelemedir. İlk başvuruda hastalık tanısını koymak ve ağırlığını belirlemek, tedavi sırasında ise hastanın en iyi değerlerini belirlemek için uygulanır. Zorlu ekspirasyon manevrası ile FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, zorlu ekspirasyon ortası akım hızı (MMEF) ve PEF ölçülebilir (1).

Spirometrik inceleme efora bağlı bir tetkiktir. Bu nedenle hastaya işlemin nasıl yapılacağı çok iyi anlatılmalı, standartlara uygun olarak en az 3 test yapılmalı ve sonuçta en yüksek değerleri içeren test kullanılmalıdır. Spirometrik incelemede beklenen değerlerde etnik yapıya göre farklılıklar olabilir. Birçok hastalıkta FEV₁ değerleri düşük bulunabileceğinden, hava akımı kısıtlığı tanısını koymak için en uygun test FEV₁/FVC oranının kullanılmasıdır. Bu oranın %75'den düşük bulunması hava yolu obstrüksiyonunu gösterir. Ciddi hava yolu darlığı olanlarda hava hapsi nedeniyle FVC'deki azalma nedeni ile FEV₁/FVC oranı değişmeyebilir (1).

Reverzibilitenin belirlenmesi için hava yolu obstrüksiyonu saptanan hastalarda kısa etkili β_2 agonist inhalasyonundan (400 mikrogram salbutamol veya 1000 mikrogram terbutalin) 15-20 dakika sonra FEV₁'de bazal değere göre >%12 veya >200 ml ya da PEF değerinde %20 artış olması hava akımı kısıtlılığının reverzibl olduğunu gösterir. Bazı hastalarda reverzibl hava akımı kısıtlanması 2-3 hafta oral kortikosteroid (20-40 mg/gün prednizolon) veya 6-8 hafta uygun doz inhaler steroid tedavisi ile ortaya konulabilir. Tedavi sonrası FEV₁ değerlerinde başlangıca göre %15 artış görülmesi geç reverzibilite varlığı olarak değerlendirilir (1).

2.6. Astımı tedavisi ve değerlendirilmesi

Astımda tedavinin amacı antiinflamatuvar ilaçlar ile hava yollarındaki inflamasyonu kontrol altına alarak semptomların ortadan kaybolmasını ve solunum fonksiyonlarında düzelme sağlamaktır. Antiinflamatuvar tedavi kesildiğinde relapslar görülebilir, bu nedenle hastanın semptomu olmasa bile antiinflamatuvar ilaçlarını düzenli kullanması gerekir (1).

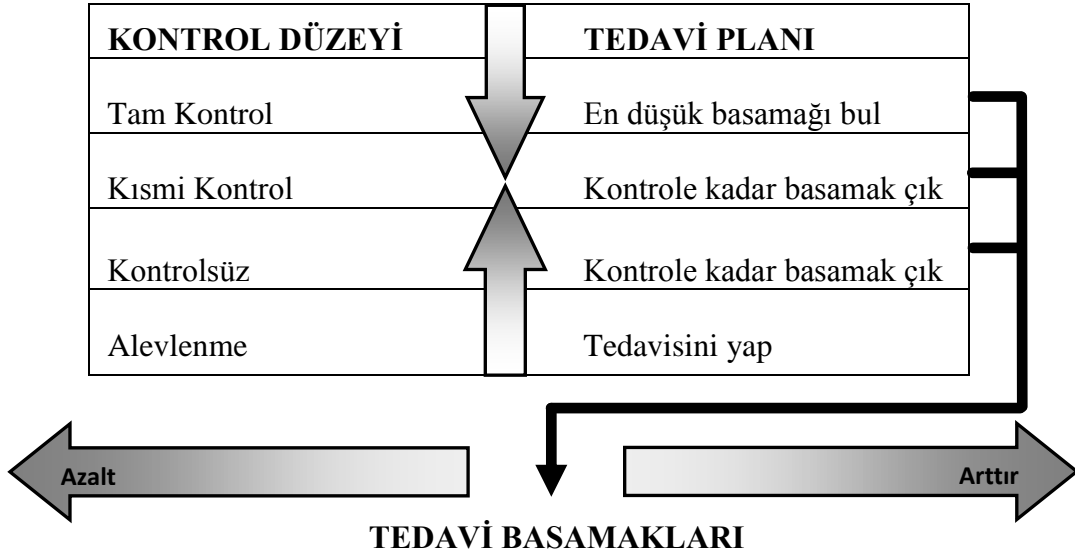
Günümüzde astımın klinik belirtilerinin uygun tedavi ile kontrol altına alınabildiği yönünde çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Astım kontrol altına alındığında yalnızca zaman zaman semptomlarda yineleme ve nadiren Őiddetli alevlenme görülmektedir (1).

2.6.1. Başlangıç tedavisi

Astım ağırlığı tedavi almayan olgularda semptomlara ve hava akımındaki kısıtlanmanın düzeyine göre dört grupta değerlendirilir (Tablo 3). Daha önce hiç tedavi almamış bir hastada ilk kez başlanacak olan tedavi astımın ağırlığına göre belirlenir ve hasta 4 haftada bir değerlendirilerek yeterli astım kontrolü sağlanıp sağlanmadığı değerlendirilir (Şekil 3) (1).

Tablo 3. Tedavi öncesi astım ağırlık sınıflaması (1)

İntermittan	
Haftada birden az semptomlar Kısa ataklar Gece semptomları ayda ikiden az	FEV ₁ veya PEF ≥ beklenenin %80'i PEF veya FEV ₁ değişkenliği <%20
Hafif persistan	
Semptomlar haftada birden fazla, günde birden az Ataklar aktivite ve gece semptomlarını etkileyebilir Gece semptomları ayda ikiden fazla	FEV ₁ veya PEF ≥ beklenenin %80'i PEF veya FEV ₁ değişkenliği <%20-%30
Orta persistan	
Semptomlar günlük Ataklar aktivite ve uykuyu etkileyebilir Gece semptomları haftada birden fazla Günlük hızlı etkili inhaler beta agonist kullanımı	FEV ₁ veya PEF beklenenin %60-%80'i PEF veya FEV ₁ değişkenliği >%30
Ağır persistan	
Günlük semptomlar Sık atak (ekseserbyasyon) Sık gece semptomları Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma	FEV ₁ veya PEF ≤ beklenenin %60'ı PEF veya FEV ₁ değişkenliği >%30



Basamak 1	Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4	Basamak 5
Hasta eğitimi ve Çevre kontrolü				
Gerektiğinde kısa etkili β_2				
KONTROL EDİCİ İLAÇ SEÇENEKLERİ	Birini seç	Birini seç	Bir veya daha fazlasını ekle	Bir veya ikisini ekle
	<i>Düşük doz İKS</i>	<i>Düşük doz İKS+LABA</i>	<i>Orta-yüksek doz İKS+LABA</i>	Oral steroid
	LTRA	Orta doz İKS	LTRA	Anti-IgE**
		Düşük doz İKS+LTRA	Teofilin	
		Düşük doz İKS+Teofilin		

Şekil 2. Kontrolle dayalı tedavi yaklaşımı (1)

İKS: İnhaler kortikosteroidler, LTRA: Lökotrien reseptör antagonistleri, LABA: Uzun etkili β_2 agonistler

*İlk seçenek tedaviler bold ve italik yazılmıştır.

**Sadece tüm kontrol edici tedavilere rağmen astımı kontrol altına alınamayan atopik olduğu kanıtlanmış olgulara uzman merkezlerce uygulanması önerilmektedir.

Astım kontrolünün değerlendirilmesi

Astım kontrolünde hava yolu inflamasyonu, solunum fonksiyonları ve semptomların düzelmesi beklenir. Semptom düzeyi, SFT değişiklikleri, semptomları gidermek için gereksinim duyulan günlük bronkodilatör ilaç miktarı ve aktivite kısıtlaması olup olmadığına bakılarak kontrol düzeyi saptanır. Tam kontrol sağlanmış bir hastada gece/gündüz semptomu, aktivite kısıtlaması ve semptom giderici ilaç gereksinimi hiç olmamalı, solunum fonksiyonları (PEF, FEV₁) normal olmalı ve hasta hiç atak geçirmemelidir. Astım kontrol düzeylerini belirlemede kullanılan başlıca ölçekler Astım Kontrol Testi (AKT), Astım Kontrol Ölçeği (AKÖ), Astım Tedavisi Değerlendirme Anketi (ATDA)'dir (1).

AKT en sık kullanılan anketlerden biridir. Kolay ve çabuk uygulanabilir olması nedeniyle birinci ve ikinci basamak sağlık kurumlarında kullanılabilir. AKT her biri 1-5 puan ile değerlendirilen 5 sorudan oluşmuştur. Elde edilen skorlar 5-25 arasında değişir ve en yüksek skor en iyi kontrolü ifade eder. Hem özgüllük hem de duyarlılık açısından astım kontrolünü en iyi yansıtan skordur. 19 ve altındaki skorlar hastalığın kontrol altında olmadığını ve tedavide değişiklikler yapılması gerektiğini ifade eder (38).

Kontrolün sürdürülmesi için izlem

Hangi basamakta olursa olsun hastalık kontrol altına alınınca kontrolün sürekliliğini sağlamak için hasta yakından izlenmelidir. İdeal olarak hastaların tedavilerinin düzenlendiği ilk vizitlerinden sonra kontrol sağlanana kadar 4 haftada bir, daha sonrasında her üç ayda bir değerlendirilmeleri gereklidir. Ataktan sonra ise iki-dört hafta sonra kontrol edilmelidir. Uygun tedavi ile astımlı hastalarda günler içerisinde semptomlar, haftalar içerisinde solunum fonksiyon testleri düzelir. İnflamasyondaki iyileşmeler ise aylar alabilir (1).

Tablo 4. Astım kontrol düzeyleri ve değerlendirilmesi (1)

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

2.6.2. Tedavide kullanılan ilaçlar

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ilaçlar ve semptom giderici ilaçlar olarak sınıflandırılır. Kontrol edici ilaçlar esas olarak antiinflamatuvar etkileri ile her gün ve uzun süreli kullanılan ilaçlardır. Semptom giderici ilaçlar ise hızlı etki ederek bronkodilatasyon yapan, semptomları gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 5'de gösterilmiştir (2).

Tablo 5. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar (2)

Kontrol edici ilaçlar	Semptom giderici ilaçlar
İnhale ve sistemik kortikosteroidler	Hızlı etkili inhale β_2 agonistler
Uzun etkili inhale β_2 agonistler	Sistemik steroidler
Yavaş salınan teofilinler	Antikolinergik ilaçlar
Lökotrien antagonistleri	Teofilinler
Kromonlar	Kısa etkili oral β_2 agonistler
Uzun etkili oral β_2 agonistler	
Anti IgE	
Oral anti alerjik bileşikler	
Alerjen spesifik immünoterapi	

2.7. Yoğunlaştırılmış soluk havası yöntemi

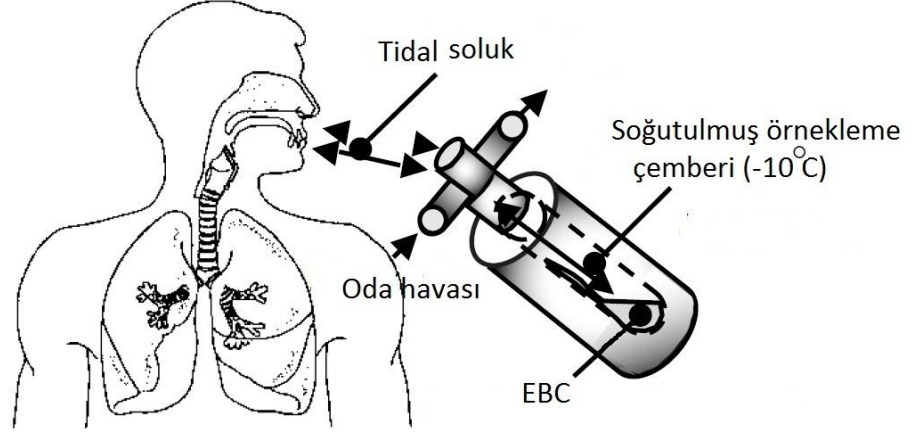
Astımlı hastalarda akciğer inflamasyonunu göstermekte kullanılan noninvaziv yöntemler yeterli değildir. Yoğunlaştırılmış soluk havası (Exhaled Breath Condensate: EBC) soğutulan soluk havasının toplanmasıdır. EBC havayolu fonksiyonunu veya inflamasyonunu değiştirmez ve küçük çocuklarda dahi kolaylıkla uygulanabilir (39). Astımda havayolu inflamasyonunu değerlendirmede kullanılabilir, bilinen noninvaziv yöntemlerden biridir. İnflamatuvar belirteçlerin yoğunlaştırılmış soluk havasında ölçülmesi solunum yollarındaki inflamasyonu yansıtır (40, 41).

1980’li yıllarda itibaren görünmeyen sıvı kaybının temel bileşeni olan ekspiriyum havası ile ilişkili çalışmalar başlamıştır. Akciğerin biyokimyasal içeriği ve inflamatuvar ürünlerinin, noninvaziv olarak değerlendirilmesini sağlaması amaçlanmıştır (42).

Soluk havasının elde edilmesinde kullanılan iki standart yöntem vardır:

1. EcoScreen (Jager, Hoechberg, Germany): Soğuk hava değişiminden modifiye edilen bir elektrikli buzdolabı sistemidir. Solunum fonksiyon

laboratuvarları için tasarlanmıştır. Soluk havasının toplaması sırasında soğuk bir ısı (-10 °C) sağlar. Alet, tükürük kontaminasyonunu engeller (42) (Şekil 3).



Şekil 3. EBC toplama yöntemi

2. RTube (Charlottesville, Respiratory Research, USA): Toplama çemberinin etrafında alüminyum soğutucu bir boru vardır ve ısıyı araştırmacı tarafından seçilir. Alet, tükürük kontaminasyonunu engeller. Filtre kullanılması infeksiyöz partiküllerin taşınmasını engeller. Dört yaş ve hatta daha küçük çocuklarda dahi kullanılabilir (42).

EBC örneklerinde hacim, pH, hidrojen peroksit, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, azot dioksit, azot trioksit, elektrolitler, eser elementler, LTB₄, PGE₂, PGD₂-methoxime, thromboxane β₂, sisteinil lökotrienler, 8-isoprostan, IL6, aldehytler (malondialdehid, hekzanal, heptanal, nonanal), 3-nitrotirozin, nitrozotioller, glutatyon, vitronektin, endotelin-1 ve fosfolipidler ölçülebilir (43).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda prospektif olarak planlandı. Çalışma öncesi Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı. Tüm katılımcılara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2011/20 proje kodu ile desteklendi.

3.1. Çalışma Grupları

Çalışmaya Ekim 2010 – Ekim 2011 tarihleri arasında göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran 18 yaşından büyük hastalar arasından Türk Toraks Derneği 2009 yılı astım rehberine göre tanısı konan ve/veya takip edilen kontrol altındaki astımlı olgulardan yaş ortalaması 33.9 ± 9.2 olan 15'i kadın 30 aktif sigara içen astımlı olgu, yaş ortalaması 41.6 ± 9.2 olan 15'i kadın 29 sigara içmeyen astımlı olgu ve yaş ortalaması 34.4 ± 8.4 olan 15'i kadın 29 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 88 olgu alındı.

3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Çalışmaya gebelik, sistemik inflamatuvar hastalık, malignite, serobrovasküler hastalık, nöromusküler hastalık, diabetes mellitus, alerjik rinit, nazal polip, son 4 hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlar, lökotrien reseptör antagonistini kullananlar, $VKİ \geq 35$ olanlar alınmadı.

3.3. Yoğunlaştırılmış Soluk Havasının Toplanması

Çalışmaya alınan tüm olgulardan bu işlem için oda havasında normal tidal volümlerle 10 -15 dakika süre ile burun klipsi takılı olarak solutularak soluk havası toplandı. İki yönlü ağızlığın bağlı olduğu ve geri solumayı engelleyen valfi ve tükrük haznesi olan bir sistem (EcoScreen, Jager, Hoechberg, Germany) kullanıldı. Elde edilen örneğin 1,5 mL'lik sıvı kısmı eparandorf tüplere konularak derhal kuru buz içerisinde laboratuvara ulaştırıldı. Örnekler analiz edilene kadar $-80^{\circ} C$ 'de saklandı.

3.4. Solunum Fonksiyon Testi

Çalışmaya alınan tüm olgulara SFT uygulandı. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan her bireyin SFT'leri yapılmadan önce vücut ağırlığı (kg) ve boy (m) ölçümleri yapıldı. VKİ=(kg/m²) formülünden hesaplandı. SFT öncesi bireylere testin nasıl yapılacağı ve manevralar hakkında bilgi verildi. Bireyin uyumunu gözlemek için deneme testleri yapıldı.

SFT Jager marka Master Screen Pneumo cihazı ile yapıldı. Test öncesi kişi rahat bir sandalyeye oturtulduktan sonra burnu klips ile kapatıldı, kaçak olmayacak şekilde ağızlık yerleştirildi, spirometrenin içine doğru normal nefes alıp vermesi söylendi. Daha sonra hızlı ve derin inspirasyon yapması, inspirasyon sonunda total akciğer kapasitesi seviyesinde 1 saniyeden fazla durmaksızın hızlı, zorlu ve patlar tarzda ekspirasyon yapması söylendi. Ekspirasyon en az 6 saniye sürdürüldü. Bu şekilde kabul edilebilir en az 3 en fazla 8 test yaptırılarak en kabul edilebilir olanı seçildi (44). FVC, FEV₁, FEV₁/FVC oranı, MMEF ve PEF değerleri kaydedildi. FEV₁'de %12 veya mutlak değer olarak 200 ml artış erken reversibilite için pozitif olarak kabul edildi. 2-3 hafta oral kortikosteroid (20-40 mg/gün prednizolon) veya 6-8 hafta uygun doz inhaler steroid tedavisi sonrası FEV₁ değerlerinde başlangıca göre %15 artış görülmesi geç reversibilite için pozitif kabul edildi.

3.5. Astım Kontrol Testi ve Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi

Tüm astım hastalarına çalışmaya alınmadan önce AKT uygulandı. AKT ≥ 19 puan olan olgular, klinik ve SFT bulgularına göre "kontrol altında" olarak değerlendirildi. Sigara içen olgulara FNBT uygulandı ve sonuçları kaydedildi.

3.6. Yoğunlaştırılmış soluk havası örneklerinin biyokimyasal analizi

Elde edilen yoğunlaştırılmış soluk havası örneklerinde ELISA yöntemi ile LTE₄ ve LTD₄ düzeyleri ölçüldü. LTE₄ ölçümünde 'Human Leukotriene E₄ ELISA Kit (Invitrogen corp. USA)' marka kit kullanıldı. LTD₄ ölçümünde 'Human Leukotriene D₄ ELISA Kit (Cusabio Biotech Co. Ltd. CHINA)' marka kit kullanıldı. EBC örnekleri önce 4 °C de 24 saat bekletilerek çözümleri sağlandı ve daha sonra

oda ısısına alındı. Oda ısısına ulaşan örnekler kitlerin üretici firmaları tarafından tanımlanan yöntemlere uygun biçimde işleme alındı.

LTD₄ spesifik antikör ile önceden kaplanmış bir microplate kullanıldı. Biotin işaretli LTD₄ spesifik antikör ve avidin bağlanmış HRP (horseradish peroksidaz) her bir microplate çukuruına eklendi ve inkübe edildi. TMB (3,3',5,5' tetramethyl-benzidine) substrat solüsyonu eklendi ve renk değişimi gözlemlendi. Enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit ile durdurulduktan sonra 450 nm \pm 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüm yapıldı.

LTE₄ spesifik antikör ile önceden kaplanmış bir microplate kullanıldı. İşaretli LTE₄ antiserumu her bir microplate çukuruına eklendi ve inkübe edildi. Alkaline phosphatase için bir substrat solüsyonu olan *p*NPP (*para*-nitrophenyl phosphate) eklendi ve renk değişimi gözlemlendi. 412 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüm yapıldı.

3.7. İstatistiksel Analizler

Çalışmada kullanılan kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi ve karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov normallik testi ile incelendi.

AKT ve hastalık süresi yönünden sigara içen ve içmeyen astımlıların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Diğer sürekli değişkenler normal dağılım gösterdiğinden grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. ANOVA sonucuna göre anlamlı fark bulunması durumunda ikili karşılaştırmalar (post-hoc) için Tukey HSD veya Tamhane T² testleri kullanıldı. Gruplar arasında yaş yönünden anlamlı fark olmasından dolayı SFT parametreleri ve lökotrien düzeyleri yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar yaşa göre düzeltilmeli olarak çok değişkenli kovaryans analizi (MANCOVA) ile yeniden değerlendirildi. MANCOVA sonucunda anlamlı fark bulunması durumunda ikili karşılaştırmalarda LSD testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma biçiminde ifade edildi.

Değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. *p* değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY)

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların gruplara göre genel demografik özelliklerinin dağılımı tablo 6’da gösterilmektedir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Kontrol grubu (n=29)	Sigara içmeyen Astımlı grubu (n=29)	Sigara içen Astımlı grubu (n=30)	p	p^A
Cinsiyet (Kadın %)	15 (51.7)	15 (51.7)	15 (50.0)	0.988	
Yaş	34.41±8.42	41.55±9.21	33.93±9.19	0.002*	
Boy (m)	1.67±0.08	1.66±0.07	1.69±0.08	0.271	
Kilo (kg)	70.38±13.62	76.24±12.94	74.13±14.42	0.260	
VKİ	25.03±3.63	27.84±4.75	25.85±3.81	0.031[¥]	0.319

^A:Yaşa göre düzeltilmiş p değeri.
*: Kontrol grubu ile sigara içmeyen astımlı grubu, sigara içmeyen astımlı grubu ile sigara içen astımlı grubu arasında anlamlı fark bulundu (p<0.05), diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).
[¥]:Kontrol grubu ile sigara içmeyen astımlı grubu arasında anlamlı fark bulundu (p<0.05), diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Gruplar arasında cinsiyet, boy ve kilo açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05), buna karşın yaş ve VKİ yönünden anlamlı fark bulundu (sırasıyla p=0.002 ve p=0.031). VKİ yönünden yapılan karşılaştırma yaşa göre düzeltildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.319) (Tablo 6).

Gruplar arasında SFT parametreleri yönünden yapılan karşılaştırmaların sonuçları tablo 7’de gösterilmektedir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının solunum fonksiyon testleri

	Kontrol grubu (n=29)	Sigara içmeyen Astımlı grubu (n=29)	Sigara içen Astımlı grubu (n=30)	p	p^A
FEV₁ (L)	3.45±0.67	2.98±0.71	3.32±0.72	0.035[‡]	0.447
FEV₁ %	101.66±11.98	93.20±14.96	94.70±11.49	0.033[‡]	0.074
FVC (L)	4.16±0.91	3.74±0.77	4.29±0.87	0.041^δ	0.391
FVC %	103.99±12.36	98.93±12.54	104.18±12.10	0.189	
FEV₁/FVC	83.38±4.83	79.25±6.82	77.52±6.42	0.001[£]	0.001[€]
MMEF (L)	3.55±0.73	2.74±1.14	2.84±0.98	0.004[£]	0.005[€]
MMEF %	86.10±16.05	70.12±25.81	66.97±17.51	0.001[£]	0.001[€]
PEF (L)	7.40±1.92	7.28±1.89	7.59±1.70	0.799	
PEF %	92.86±14.46	94.53±19.75	93.74±11.81	0.920	

^A:Yaşa göre düzeltilmiş p değeri.
[‡]:Kontrol grubu ile sigara içmeyen astımlı grubu arasında anlamlı fark bulundu (p<0.05), diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).
^δ:Sigara içmeyen astımlı grubu ile sigara içen astımlı grubu arasında anlamlı fark bulundu (p<0.05), diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).
[£]:Kontrol grubu ile sigara içmeyen astımlı grubu, kontrol grubu ile sigara içen astımlı grubu arasında anlamlı fark bulundu (p<0.05), diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).
[€]:Kontrol grubu ile sigara içen astımlı grubu arasında anlamlı fark bulundu (p<0.05), diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Gruplar arasında SFT parametrelerine yönünden yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre, FEV₁, FEV₁ yüzdesi, FVC, FEV₁/FVC, MMEF ve MMEF yüzdeleri açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu, diğer SFT parametreleri yönünden anlamlı fark bulunmadı. Grupların yaş ortalamaları birbirinden farklı olduğundan dolayı aynı karşılaştırmalar yaşa göre düzeltilerek yeniden yapıldığı zaman 3 grup arasında sadece FEV₁/FVC, MMEF ve MMEF yüzdeleri açısından anlamlı fark bulundu. Gruplar arasında fark olmasından dolayı

yapılan çoklu karşılaştırma testi sonucunda özellikle kontrol grubu ile sigara içen astımlı grubu arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$), diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

Gruplar arasında lökotrien düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmaların sonuçları tablo 8’de gösterilmektedir.

Tablo 8. Kontrol ve hasta gruplarında lökotrien düzeyleri

	Kontrol grubu (n=29)	Sigara içmeyen Astımlı grubu (n=29)	Sigara içen Astımlı grubu (n=30)	p	p^A
LTE₄ (pg/mL)	68.21±20.95	76.95±14.82	79.20±13.16	0.038^ε	0.024^ξ
LTD₄ (pg/mL)	45.02±26.99	46.74±34.75	66.52±39.10	0.018^β	0.027^β
<p>^A:Yaşa göre düzeltilmiş p değeri.</p> <p>^ξ:Kontrol grubu ile sigara içmeyen astımlı grubu, kontrol grubu ile sigara içen astımlı grubu arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$), diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).</p> <p>^ε:Kontrol grubu ile sigara içen astımlı grubu arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$), diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).</p> <p>^β:Kontrol grubu ile sigara içen astımlı grubu, sigara içmeyen astımlı grubu ile sigara içen astımlı grubu arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$), diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).</p>					

Gruplar arasında LTD₄ ve LTE₄ düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre, LTD₄ ve LTE₄ düzeyleri açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Grupların yaş ortalamaları birbirinden farklı olduğundan dolayı aynı karşılaştırmalar yaşa göre düzeltilerek yeniden yapıldığı zaman 3 grup arasında yine anlamlı fark bulundu. Gruplar arasında fark olmasından dolayı yapılan çoklu karşılaştırma testi sonucunda; LTE₄ düzeyleri kontrol grubunda hem sigara içen hem de sigara içmeyen astımlılara göre düşük bulundu ($p<0.05$), ancak sigara içen ve içmeyen astımlılarda LTE₄ düzeyleri benzerdi ($p>0.05$); LTD₄ düzeyleri sigara içen astımlılarda hem kontrol hem de sigara içmeyen astımlılara göre yüksek

bulundu ($p<0.05$), buna karşın kontrol grubu ve sigara içmeyen astımlılar arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

Lökotrien düzeyleri ile SFT parametreleri arasındaki ilişkilerin dağılımı tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9. LTE₄ ve LTD₄ ile solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişki

	Kontrol grubu (n=29)		Sigara içmeyen Astımlı grubu (n=29)		Sigara içen Astımlı grubu (n=30)	
	LTE ₄	LTD ₄	LTE ₄	LTD ₄	LTE ₄	LTD ₄
FEV₁ (L)	0.265	0.313	-0.115	-0.092	-0.121	-0.008
FEV₁ %	0.128	0.146	0.008	0.035	-0.224	0.115
FVC (L)	0.240	0.273	-0.210	-0.097	0.023	-0.005
FVC %	0.160	0.141	-0.085	0.033	0.021	0.162
FEV₁/FVC	-0.016	0.046	0.199	-0.042	-0.394*	-0.009
MMEF (L)	0.142	0.285	0.138	-0.048	-0.295	-0.026
MMEF %	0.006	0.089	0.212	-0.022	-0.336	0.011
PEF (L)	0.151	0.272	-0.115	-0.121	0.069	-0.109
PEF %	0.120	0.273	0.049	-0.070	0.104	-0.014
*: p<0.05						

LTE₄ ve LTD₄ düzeyleri ile SFT parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sigara içen astımlılarda LTE₄ düzeyi ile FEV₁/FVC oranı arasında orta düzeyde, negatif ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bulundu ($r=-0.394$, $p<0.05$). Diğer SFT parametreleri ile LTE₄ ve LTD₄ düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 9).

Lökotrien düzeyleri ile sigara kullanımı parametreleri ve AKT arasındaki ilişkilerin dağılımı tablo 10'da gösterilmektedir.

Tablo 10. LTE₄ ve LTD₄ ile FNBT, sigara içiciliği süresi (paket/yıl) ve AKT arasındaki ilişkilerin dağılımı

	Sigara içmeyen astımlı grubu (n=29)		Sigara içen astımlı grubu (n=30)	
	LTE ₄	LTD ₄	LTE ₄	LTD ₄
FNBT	-	-	-0.016	0.122
Sigara (paket/yıl)	-	-	0.096	-0.106
AKT	0.424*	-0.219	0.354*	-0.154
*: p<0.05				

LTE₄ ve LTD₄ düzeyleri ile FNBT, sigara içiciliği süresi (paket/yıl) ve AKT arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde hem sigara içen hem de sigara içmeyen astımlılarda LTE₄ düzeyi ile AKT arasında orta düzeyde, pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bulundu (sırasıyla r=0.354, p<0.05 ve r=0.424, p<0.05). FNBT ve sigara içiciliği süresi (paket/yıl) ile LTE₄ ve LTD₄ düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 10).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Astımda tedavinin amacı hava yollarındaki inflamasyonu kontrol altına almaktır (1). Aktif ya da pasif sigara içiciliği, astımlılarda akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetlenmesine, astım semptomları ve ciddiyetinde artışa yol açmaktadır (1, 2, 17). Bu durum tedavi etkinliğinin azalmasına ve astım kontrolünün zorlaşmasına neden olmaktadır (1, 21, 22, 23). Astım patogeneğinde yer alan önemli biyobelirteçlerden biri de lökotrienlerdir.

Bronş mukozasında eozinofil, bazofil ve mast hücresi gibi inflamatuvar hücrelerce sentezlenen, lökotrienlerin bir alt grubu olan Cyst LT'lerin plazma ekstravazasyonu, mukus salgısının uyarımı, mukosilyer transport bozukluğu, eozinofil kemotaksisi, nöropeptid salınımı ile duyuşal sinir uçlarının duyarlılaşması, bronkospazm, hava yolu düz kas hücre proliferasyonu, kardiyodepresyon gibi biyokimyasal ve fizyolojik etkileri gösterilmiştir. Astımda hava yollarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu, inflamatuvar biyobelirteçlerin salınımı, bazal ve subbazal membranın fibrozis ve kalınlaşması, aşırı mukus sekresyonu, epitel hasarı, ödem ve düz kas kontraksiyonu gibi etkileri olduğu bilinmektedir (37).

Çalışmamızda EBC'de LTD₄ düzeyleri sigara içen astımlılarda diğer gruplara göre yüksek bulundu. Ancak kontrol grubu ile sigara içmeyen astımlılarda benzerdi. LTE₄ düzeyleri hem sigara içen hem de sigara içmeyen astımlılarda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ancak sigara içen ve içmeyen astımlılarda LTE₄ düzeyleri benzerdi. SFT parametreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında FEV₁/FVC, MMEF (L) ve MMEF yüzdesi açısından, sigara içen astımlı olgu grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. LTD₄ ve LTE₄ düzeyleri ile SFT parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sigara içen astımlılarda LTE₄ düzeyi ile FEV₁/FVC oranı arasında anlamlı negatif ilişki olduğu saptandı.

Literatürde hem erişkin hem de çocuk astımlı hastalarda yoğunlaştırılmış soluk havası örneklerinde Cyst LT düzeylerinin araştırıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır. Montuschi ve ark. sigara içmeyen astımlı ve sağlıklı kontrollerde EBC'de lökotrien ve prostaglandin düzeylerini inceledikleri çalışmalarında astımlı

olgularda LTE₄ düzeyinin yükseldiğini belirlemişlerdir (45). Hanazawa ve ark. yaptıkları çalışmalarında soluk havasında Cyst LT düzeylerini orta-ciddi şiddette astımı olan hastalarda, hafif şiddette astımı olan ya da sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu belirtmişlerdir (46). Cyst LT'lerin astımlı hastalarda soluk havasında değerlendirildiği bir başka çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (47). Csoma ve ark. astımlı ve sağlıklı çocuklarda yaptıkları çalışmalarında EBC'de Cyst LT düzeylerinin astım grubunda yüksek olduğunu bildirmişlerdir (48). Astımlı çocuklarda yapılmış benzer çalışmalarda da erişkin hastalardaki sonuçlara benzer olarak soluk havası örneklerinde LTE₄ düzeyleri astımlı hastalarda sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur (49, 50). Cap ve ark.'nın çalışmasında EBC'de LTD₄ ve LTE₄ düzeylerinin astımlı erişkin ve çocuklarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (51). Çalışmamızın sonuçları, astımlı ve sağlıklı kontroller göz önüne alınarak değerlendirildiğinde literatür ile uyumlu olduğu bulunmuştur.

Lazarus ve ark. sigara içen ve içmeyen astımlı olgularda inhale steroid ile LTRA etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında sigara içiminin astımlı hastalarda inhale beklometazona ve oral montelukasta yanıtı değiştirdiğini tespit etmişler, sigara içenlerde Cyst LT'lerin artışının önemli olabileceğini belirtmişlerdir. Sigara içen astımlılarda LTRA olan montelukast tedavisi ile sabah tepe akımı ve eozinofilik katyonik protein açısından, sigara içmeyen gruba göre daha iyi sonuçlar elde etmişlerdir (23). Fauler ve ark. yaptıkları çalışmalarında sigara içenlerde Cyst LT'lerin artışının önemli olabileceğini belirtmektedirler. Günlük içilen sigara sayısı ile LTE₄'ün üriner atılımının yakın ilişkili olduğu, sigara bağımlıları ve son 12 saat içinde 6 adet sigara içen daha önce sigara öyküsü olmayan olgularda üriner LTE₄ seviyesinin anlamlı şekilde arttığını, sonuç olarak sigara içiminin doz bağımlı olarak Cyst LT oluşumunu arttırdığını saptamışlardır (52). Gaki ve ark. yaptıkları çalışmalarında sigara içiminin astımlı hastalarda üriner LTE₄ seviyesini arttırdığını, fakat sağlıklı olgular ve KOAH olgularında üriner LTE₄ seviyesini arttırmadığını bildirmişlerdir. Bu sonuçlar doğrultusunda sigara içiminin sadece astımlıları etkilemesinin, altta yatan farklı bir Cyst LT yolağına işaret ettiğini bildirmişlerdir (53). Papaioannou ve ark. ise yaptıkları çalışmada astımlı hastalarda sigara içiminin üriner LTE₄ seviyesine etkisi olmadığını bildirmişlerdir (54). Çalışmamızda sigara içen astımlıların günlük içtikleri sigara sayısına ait veri bulunmamaktadır. Ancak bu

olguların sigara kullanma düzeyleri (paket/yıl) ve FNBT skorları ile hem LTD₄ hem de LTE₄ düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu biçimde EBC’de LTE₄ düzeyi astımlı olgularda sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmasına rağmen sigara içen ve içmeyen astımlılarda farklılık olmadığı belirlendi. Bu durumun astım olgularımızın kontrol altında olmaları, dolayısıyla inflamasyonun baskılanmış olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmamızda EBC’de LTD₄ düzeyi sigara içen astımlı olgularda, sigara içmeyen astımlılara ve sağlıklı kontrollere göre yüksek saptandı, sigara içiminin LTD₄ düzeylerini arttırdığı belirlendi. Literatürde sigara içiminin nötrofilik inflamasyon nedeni olduğu (55) ve nötrofillerin Cyst LT’leri sentezleyemediği bildirilse de (45, 48), astımlılarda sigara içiminin Cyst LT sentezini bilinmeyen farklı bir patofizyolojik mekanizmayla arttırdığı belirtilmektedir (53). Çalışmamızda sigara içen astımlılarda diğer gruplara göre yüksek ölçülen LTD₄ düzeyleri bu sonuçları destekler niteliktedir. Çalışmamızda sigara içmeyen astımlı olgular ve sağlıklı kontrollerde benzer düzeyde LTD₄ düzeyleri saptanması astımlı olguların tedavi ile kontrol altında olmalarına bağlandı. Lökotrienlerin sentezlenmesinde LTD₄’den glisin ayrılması ile LTE₄’ün oluştuğu, LTD₄’ün daha öncül molekül olduğu bilinmektedir. Çalışmamızın sonuçları bu açıdan değerlendirildiğinde, yine sigara içen astımlılarda Cyst LT’lerin sentezinin arttığı söylenebilir.

Çalışmamızda sigara içen astım grubunda FEV₁/FVC, MMEF (L) ve MMEF yüzdesinin diğer gruplara göre düşük olduğu görüldü. Havayolu darlığının belirlenmesinde birincil olarak kullanılan FEV₁/FVC’nin ve periferik hava yolu hastalığını daha iyi gösteren ve hava yolu obstrüksiyonunun erken belirteci olduğu kabul edilen MMEF düzeyinin de daha düşük olması sigaranın etkilerini gösteren ve beklenen bir sonuç olarak değerlendirildi. Jang ve ark.’nın çalışmasında sigara içen astımlıların FEV₁, FEV₁/FVC ve MMEF değerlerinin beklenen değerlerden düşük olduğunu, 3 ay süre ile sigarayı bırakan astımlıların FEV₁, FEV₁/FVC ve MMEF değerlerinde iyileşme olduğunu göstermişlerdir (56). Broekema ve ark. sigara içen astımlılarda yaptıkları çalışmalarında aktif sigara içen astımlıların FEV₁ yüzdesinin hiç sigara içmemiş astımlılardan daha düşük olduğunu ve sigarayı bırakmış astımlıların hava yolu epitel özelliklerinin hiç sigara içmeyen astımlılara benzediğini

göstermişlerdir (57). Thomson ve ark.'da yaptıkları çalışmalarında sigara içen astımlılarda solunum fonksiyonlarının kötüleştiğini, yıllık FEV₁ kaybının arttığını bildirmişlerdir (30). Hanazawa ve ark. soluk havasında Cyst LT'lerin düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında orta-ciddi şiddette astımı olan hastalarda, Cyst LT ve LTB₄ ile FEV₁ arasında herhangi bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir (46). Literatür eşliğinde sonuçlarımızı gözden geçirdiğimizde olgularımızda önceki araştırmalara benzer olarak sigara içen astımlılarda solunum fonksiyonlarındaki bozulmanın daha da belirginleştiğini ve bu bozulmanın LTE₄ seviyesi ile ilişkili olduğunu tespit edilmiştir.

Astımlılarda sigara içimi solunum fonksiyonlarını belirgin olarak etkilemekte ve olasılıkla yeniden yapılanmayı ve inflamasyonu artırarak hava yolu obstrüksiyonunu şiddetlendirmektedir (30, 56, 57). Çalışmamızda sigara içen astımlılarda LTE₄ düzeyi ile hava yolu obstrüksiyonunu gösteren en önemli parametre olan FEV₁/FVC arasında anlamlı negatif ilişki olduğu saptandı. LTD₄ ile SFT parametreleri arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamızda LTE₄ düzeyi ile FEV₁/FVC tespit ettiğimiz bu ilişki, hava yollarındaki inflamasyonun SFT üzerine etkisini açıkça göstermektedir.

LTE₄ ve LTD₄ düzeyleri ile AKT ilişkisi açısından sigara içen ve içmeyen astımlılar değerlendirildiğinde, her iki grupta da LTE₄ düzeyleri ile AKT arasında pozitif bir ilişki olduğu saptandı. LTD₄ düzeyleri ile AKT arasında ilişki saptanmadı. Çalışma yöntemi oluşturulduğunda yalnızca kontrol altındaki astım olgularının çalışmaya alınması planlanmıştı. Çalışma sonucunda sigara içmeyen astımlı olgularımızın AKT skorları ortancası 25 [24-25], sigara içen astımlı olgularımızın AKT skorları ortancası 25 [23-25] idi. Sonuçta istatistiksel olarak tespit edilen AKT ile LTE₄ düzeyleri arasındaki bu pozitif ilişki klinik olarak anlamlı kabul edilmedi.

Özetle çalışmamızda sigara içen astım hastalarında EBC'de LTD₄'ün artmış olduğu, sigara içimi ile astım hastalarının SFT parametrelerinde daha fazla düşüş olduğu ve LTE₄ ile FEV₁/FVC arasında negatif ilişki olduğu tespit edilmiştir. Sigara içen astımlılarda sigara içmeyen astımlılara göre LTE₄ düzeyinin yüksek bulunmamasının nedeni olgu sayısının yetersiz olması olabilir.

Sigara içiminin Cyst LT'lerin sentezini arttırarak, tespit edilmiş ama açıklanamamış bir patofizyolojik mekanizma ile yeniden yapılanmaya ve inflamasyona katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Cyst LT aracılı inflamasyonun sigara içen ve sigarayı bırakmış KOAH'lılarda izlenmemesi, astıma özel oluşu ve yine tedavi ile baskılansa dahi Cyst LT aracılı inflamasyonun devam etmesi bu olgulara ve tedavilerine “özel bir yaklaşım” (23) sergilenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Sigara içen astımlı olgularda ortaya konulan solunum fonksiyonları bozukluğu nedeni ile bu hastalarda sigaranın bırakılması için sigara bırakma ilkelerine uygun yaklaşımın sergilenmesi gereklidir (58).

Sigara içen astımlıların tedavisinde kontrolü sağlamak güçtür. Bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışma sayısı çok azdır. Lazarus ve ark. sigara içen astımlılarda montelukast tedavisinin etkisini inceleyen çalışmalarında iyi tedavi yanıtı almışlar fakat daha geniş çalışmaların yapılması önerilmiştir (23). Tomlinson ve ark. sigara içen astımlıların düşük doz inhale steroid tedaviden fayda görmediğini ve bu hastalara yüksek dozların verilmesi gerektiğini önermişlerdir (59). Thomson ve ark. sigara içen astımlılara verilebilecek potansiyel tedaviler içinde lökotrien reseptör antagonistlerini yer alması gerektiğini vurgulamaktadır (30).

Biyomateriyallerde LTE_4 'ün tespit edilmesi fizyolojik etkilerinden ziyade Cyst LT'in son ürünü olması nedeniyle Cyst LT'lerin sentezinin arttığını göstermesi açısından önemlidir. Cyst LT_1 reseptörleri astımda lökotrienlerin rolünü belirleyen ana mekanizmadır. Cyst LT_1 reseptörüne en yüksek afinitesi olan lökotrien LTD_4 'dür. (IC_{50} : 0.9 nmol/L) (60). Çalışmamızda elde ettiğimiz temel sonuçlardan biri olan LTD_4 düzeylerinin sigara içen astımlılarda diğer gruplardan yüksek olması, bu olgularda temel etki mekanizması LTD_4 'ün bağlandığı Cyst LT_1 reseptörünü spesifik olarak bloke eden montelukast gibi bir ajanı tedavide öneren çalışmaları destekler niteliktedir. Çalışmamızın sonuçları ışığında sigara içen astımlı hastaların tedavilerine Cyst LT_1 reseptör antagonistlerinin eklenmesinin faydalı olabileceği ve bu konuda klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Umut S, Saryal SB (Ed.). Türk Toraks Derneği, Astım tanı ve tedavi rehberi, 2009, www.toraks.org.tr [Alıntı tarihi: 10.10.2011].
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2010 (update). www.ginasthma.org [Alıntı tarihi: 10.10.2011].
3. Kalyoncu AF, Sonuç ve Yorum. Kalyoncu AF (Ed.). Türkiyede astım epidemiyolojisi: Ulusal veriler ve risk faktörleri. Sentez matbaacılık, 2010:171-174.
4. Çelik GE, Mısırlıgil Z. Astım. Mısırlıgil Z (Ed.). Allerjik Hastalıklar. Antıp A.Ş Yayınları, 2004:170-222.
5. Kalyoncu AF, Coplu L, Selcuk ZT et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. Allergy 1995;5:451-455.
6. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1501-1507.
7. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. Nat Rev Immunol 2002;2:132-138.
8. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet 1999;354:541-545.
9. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. Lancet 1996;347:1792-1796.
10. Çımrın AH. Meslek Astımı-Türkiye Gerçeği. Toraks Dergisi 2000;1:87-89.
11. Akpınar EM, Cimrin AH, Elci OC. Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. J Occup Environ Med 2002;44:585-590.
12. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? Am J Med 1999;107:580-587.
13. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ et al. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. Occup Environ Med 2005;62:290-299.

14. Sastre J, Vandenas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22:364-373.
15. World Health Organization (1999). The world health report 1999: Making a difference. Geneva: World Health Organization.
http://www.who.int/whr/1999/en/whr99_en.pdf [Alıntı tarihi: 28.04.2010].
16. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland (2002). http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf [Alıntı tarihi: 21.01.2009].
17. Selcuk ZT, Caglar T, Enunlu T et al. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997;27:262-269.
18. Alper Z, Sapan N, Ercan I et al. Risk factors for wheezing in primary school children in Bursa, Turkey. *Am J Rhinol* 2006;20:53-63.
19. Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcakar B et al. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29:264-271.
20. Althuis M, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma severity among adult asthmatics. *J Asthma* 1999;36:257-264.
21. Ulrik CS, Lange P. Cigarette smoking and asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56:349-353.
22. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-1311.
23. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ et al. Smoking Affects Response to Inhaled Corticosteroids or Leukotriene Receptor Antagonists in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:783-790.
24. Braganza G, Chaudhuri R, Thomson NC. Treating patients with respiratory disease who smoke. *Ther Adv Respir Dis* 2008;2:95-107.
25. Oakley RH, Jewell CM, Yudit MR et al. The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor beta isoform: specificity and mechanisms of action. *J Biol Chem* 1999;274:27857-27866.

26. Sousa AR, Lane SJ, Cidlowski JA et al. Glucocorticoid resistance in asthma is associated with elevated in vivo expression of the glucocorticoid receptor beta-isoform. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:943–950.
27. Pujols L, Mullol J, Perez M et al. Expression of the human glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human respiratory epithelial cells and their regulation by dexamethasone. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24:49–57.
28. Hauk P, Goleva E, Strickland I et al. Increased glucocorticoid receptor beta expression converts mouse hybridoma cells to a corticosteroid-insensitive phenotype. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:361–367.
29. Hacıevliyagil SS. Alt solunum sistemi ve tütün. Karadağ M, Bilgiç H (Ed.). Tütün ve tütün kontrolü. Toraks kitapları, Aves yayıncılık, 2010:173-189.
30. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24:822–833.
31. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351:1057-1067.
32. Bayram H, Dikensoy Ö. Hava kirliliği ve solunum sağlığına etkileri. *Tüberk Toraks* 2006;54:80-89.
33. Tomac N, Demirel F, Acun C et al. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:397-402.
34. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-1117.
35. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B et al. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:531-538.
36. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003;123:417-422.
37. Yorgancıoğlu A. Astım tedavisinde yenilikler ve lökotrien antagonistleri. *Toraks Dergisi* 2000;2:58-68.
38. Yıldız F. Astım kontrolünün değerlendirilmesi. Yorgancıoğlu A (Ed.). Yetişkin astımında kontrol el kitabı. Medya tower tanıtım ve yayıncılık hizmetleri, 2008:36-46.

39. Leung TF, Li CY, Yung E et al. Clinical and Technical Factors Affecting Ph and Other Biomarkers in Exhaled Breath Condensate. *Pediatric Pulmonology* 2006;41:87-94.
40. Yates DH. Role of exhaled nitric oxide in asthma. *Immuno Cell Biol* 2001;79:178-190.
41. Mutlu GM. Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:731-737.
42. Hunt J. Exhaled breath condensate: An evolving tool for non-invasive of lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:28-34.
43. Corradi M, Pignatti P, Manini P et al. Comparison between exhaled and sputum oxidative stress biomarkers in chronic airway inflammation. *Eur Respir J* 2004;24:1011-1017.
44. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;16:5-40.
45. Montuschi P, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:615–620.
46. Hanazawa T, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate of patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1273–1276.
47. Antczak A, Montuschi P, Kharitonov S. Increased Exhaled Cysteinyl-Leukotrienes and 8-Isoprostane in Aspirin-induced Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:301–306.
48. Csoma Z, Kharitonov SA, Balint B et al. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1345–1349.
49. Shibata A, Katsunuma T, Tomika M et al. Increased Leukotriene E₄ in the Exhaled Breath Condensate of Children With Mild Asthma. *Chest* 2006;130:1718-1722.

50. Zanconato S, Carraro S, Corradi M et al. Leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with stable and unstable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:257-63.
51. Cap P, Chladek J, Pehal F et al. Gas chromatography/mass spectrometry analysis of exhaled leukotrienes in asthmatic patients. *Thorax* 2004;59:465-470.
52. Fauler J, Frolich JC. Cigarette smoking stimulates cysteinyl leukotriene production in man. *Eur J Clin Invest* 1997;27:43-47.
53. Gaki E, Papatheodorou G, Ischaki E et al. Leukotriene E₄ in urine in patients with asthma and COPD: the effect of smoking habit. *Respir Med* 2007;101:826-832.
54. Papaioannou AI, Koutsokera A, Tanou K et al. The acute effect of smoking in healthy and asthmatic smokers. *Eur J Clin Invest* 2010;40:103-109.
55. Garey KW, Neuhauser MM, Robbins RA et al. Markers of Inflammation in Exhaled Breath Condensate of Young Healthy Smokers. *Chest* 2004;125:22-26.
56. Jang AS, Park SW, Kim DJ et al. Effects of Smoking Cessation on Airflow Obstruction and Quality of Life in Asthmatic Smokers. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2:254-259.
57. Broekema M, Ten Hacken NHT, Volbeda F et al. Airway Epithelial Changes in Smokers but Not in Ex-Smokers with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1170-1178.
58. Green RH, Brightling CE, Pavord ID et al. Management of asthma in adults: current therapy and future directions. *Postgrad Med J* 2003;79:259-267.
59. Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R et al. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005;60:282-287.
60. Jarvis B, Markham A. Montelukast a review of its therapeutic potential in persistent asthma. *Drugs* 2000;59(4):891-928.