

T1289



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

AKUT ASTMA ATAĞINDA İNTRAVENÖZ STEROİD TEDAVİSİNE EKLENEN MONTELUKAST'IN SOLUNUM FONKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ : TEK KÖR, PLASEBO KONTROLLÜ ÇALIŞMA

T1289 /1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayla KARA

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi

Tez Danışmanı : Yard.Doç.Dr. Aykut ÇİLLİ

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2001

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

GİRİŞ ve AMAÇ

2

GENEL BİLGİLER

3 - 25

HASTALAR VE YÖNTEM

26 - 28

BULGULAR

29 - 34

TARTIŞMA

35 - 40

ÖZET

41 - 42

KAYNAKLAR

43 - 46

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince eğitimime emeği geçen Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Tülay ÖZDEMİR ile hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Candan ÖĞÜŞ ve tez hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Aykut ÇİLLİ'ye,

İhtisasım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarım ile ana bilim dalımız personeline teşekkür ederim.

Dr Ayla KARA

Antalya, 2001

GİRİŞ VE AMAÇ

Bronş astması (BA) hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Dünyada, çocuklarda yaklaşık %10, yetişkinlerde %5 oranında rastlanmaktadır (1). Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık, çevresel faktörler, enfeksiyöz etkenler, emosyonel stres ve bazı ilaçlar suçlanmaktadır (2-4).

Etiyopatogeneizde kronik hava yolu inflamasyonu, bronş aşırı duyarlılığı, diffüz reversibl hava yolu obstrüksiyonu rol almaktadır. Duyarlı kişilerde nöbetler halinde gelen hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük yakınmaları ortaya çıkmaktadır. Yakınmalar özellikle gece ya da sabaha karşı görülür. BA'ında semptomların kontrol altına alınması, günlük aktivitenin sağlanması, atakların önlenmesi amacıyla tetikleyici faktörlerden uzaklaşmanın yanı sıra, bronkodilatör ve antiinflamatuvar tedavi uygulanmaktadır. Ancak hastalığın patogenezi ve tedavisi konusundaki gelişmelere rağmen prevalansı artış göstermektedir. Günümüzde en etkin antiinflamatuvar ajanlar kortikosteroidlerdir ve inhaler steroidler astma tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Ancak inhaler steroide rağmen semptomların kontrol altına alınamaması, steroidin istenmeyen yan etkileri ve inhaler ilaçlara hastaların uyumundaki güçlükler yeni ilaç arayışlarına hız kazandırmıştır. Bu alanda lökotrien sentez inhibitörleri, üzerinde en çok çalışılan ve astma tedavisi için umut veren yeni bir ilaç grubudur. Kronik astma tedavisinde steroide eklenen lökotrien antagonistinin klinik seyri ve solunum fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (2,5,6). Ancak akut astma tedavisindeki yeri bilinmemektedir.

Çalışmamızda, akut astma atağında intravenöz steroid tedavisine eklenen montelukast'ın solunum fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Bronş Astması solunum yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu inflamasyonda, özellikle de mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler olmak üzere birçok önemli hücre rol oynamaktadır.

TARİHÇE :

Astım terimi, eski Yunanca “ soluksuzluk” ya da “ açık ağızla soluk alıp verme” anlamına gelmektedir. İlk kez eski Yunan şairi Homeros tarafından kullanılan bu terim, o dönemde her türlü hastalıkta oluşan nefes darlığını tanımlamada kullanılmıştır. Floyer (1698) ve Salter (1860) ise bu terimi “nöbetler halinde gelen nefes darlığı” anlamında kullanmışlar ve onlardan yaklaşık 100 yıl sonra kendiliğinden ya da tedavi ile düzelebilen yaygın hava yolu daralması şeklinde tanımlanmıştır (7,8).

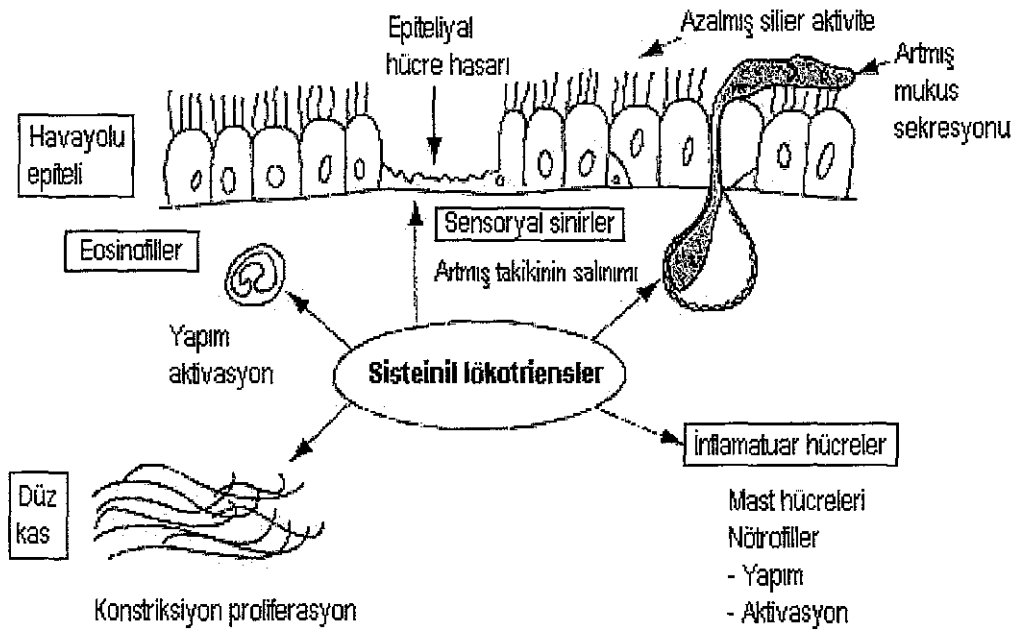
EPİDEMİYOLOJİ:

Hastalığın dünya üzerindeki dağılımı, ülkeden ülkeye ve bazen bir ülke içinde bölgeden bölgeye değişim göstermektedir. Avustralya, Yeni Zelanda ve Pasifik adalarında %10'dan fazla, bazı güneydoğu Asya ülkeleri, kuzey Amerika kızılderilileri ve Eskimolarda %1'den az görülmektedir (1,3,4). Ülkemizde yapılan çeşitli prevalans çalışmalarına göre astma yetişkinlerde %2-4, çocuklarda ise %6-8 oranında saptanmıştır (4,7).

Tüm ırklarda görülebilen hastalık küçük çocuklarda ve erkeklerde daha sıktır, ancak 10 yaşından sonra bu fark ortadan kalkar. BA herhangi bir yaş grubunda görülebilmekle birlikte, sıklıkla çocukluk ve genç erişkinlerde gözlenmektedir. Son dekatta hastalık sıklığı erişkinlerde yaklaşık %25 artmıştır (9). Son zamanlarda astma prevalansında artış çevresel allerjen miktarındaki artışa, ev içi ve dış ortam hava kirliliğindeki artışa ve göçmenlik gibi nedenlere bağlanmıştır (7,8).

PATOLOJİ:

BA'ında bronş lümeninde daralma ve duvarında kalınlaşma bulunmaktadır. Bronş duvarında özellikle eozinofiller belirgin olmak üzere, T lenfositler, mast hücreler ve makrofajlardan oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttur. Bronş düz kas spazmı ve hipertrofisi, bronş duvarında ödem, inflamasyon ve epitel harabiyeti, mukus sekresyonunda ve viskozitesinde artış sonucu mukus tıkaçlarının oluşması başlıca patolojik bulgulardır. Astma patofizyolojisini etkileyen faktörler şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Astma patofizyolojisini etkileyen faktörler.

ETİYOLOJİ:

BA'nın etyopatogenezinde genetik yatkınlık, otoimmünite, çevresel faktörler, enfeksiyöz etkenler, intrauterin beslenme ve emosyonel stres suçlanmaktadır.

1-Genetik yatkınlık BA' lı hastalarda %20-25 oranında aile hikayesi tanımlanmaktadır (10). Atopi astma gelişmesindeki en önemli risk faktörüdür ve toplumda %30-50 arasında rastlanmaktadır (3,11). Atopi, kendini inhale allerjenlere karşı IgE yanıtı şeklinde gösterir. Allerjik olmayan ailelerin çocuklarında astma gelişme olasılığı normal popülasyondaki kadar iken, atopik ailelerin çocuklarında bu oran 2-3 kat artmaktadır (3).

Aday genler:

11q13 kromozomunun atopi ile ilişkisi tartışmalıdır.

14q kromozomunda BA'na yatkınlıkta ve hastalık tablosunda, özellikle de özgül ve total IgE yanıtlarının kontrolünde rol oynamaya aday birçok gen vardır. Tümör nekrozis faktör düzeylerinin astımlıların hava yollarından alınan biyopsilerde arttığı gösterilmiştir. Mesleki astımda özel bronkoprovokasyonla elde edilen periferik monositlerde ve astım atakları sırasında kanda ve balgamda tümör nekrozis faktör düzeylerinin arttığı saptanmıştır (4). BA'nda rolü olduğu düşünülen diğer genler 5q kromozomunda sitokin geni kümesi ve 6p kromozomundaki MHC loküsüdür.

2-Çevresel faktörler:

a-Ev içi allerjenler:

i-Ev tozu akarları: Günümüzde en yaygın görülen iç ortam allerjenidir. Akarlar çıplak gözle görülemeyecek kadar küçük canlılardır. İnsan ve hayvan derilerinden dökülen kepeklerle beslenirler, 22-26°C sıcaklıkta ve %55'den fazla nemlilik koşullarında çoğalırlar. Yer zeminlerinde, halılarda, yataklarda ve kumaş döşemelerinde bolca bulunurlar.

ii-Ev hayvanları allerjenleri: Ev hayvanlarından kedi güçlü bir duyarlandırııcıdır, çeşitli kemiriciler ve hamam böceklerinin sekresyonları, idrar, feçes ve tüyleri allerjenik özellik gösterirler.

iii-Mantarlar: Alternaria, penicillium, aspergillus, cladosporium ve candida gibi mantarlar ısıtma, soğutma ve nemlendirme sistemleri içinde ürerler.

b-Dış ortam allerjenleri:

i-Polenler: Başlıca polenler çeşitli ağaçlar, çimen çayır ve yabani ot polenleridir. Genellikle ağaç polenleri ilk-bahar başlangıcı, çayır ve çimen polenleri, ilk-bahar sonu ve yazın, yabani ot polenleri de yazın ve sonbahar başlangıcında doğada yoğun olarak bulunur.

ii-Mesleki ajanlar: Un, çeşitli laboratuvar hayvanlarının tüyleri, idrar proteinleri, depo akarları, çeşitli enzimler, toluendiizosiyonat gibi organik ve kimyasal maddeler mesleksel astmaya yol açarlar.

iii-İlaçlar: Aspirin, diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, betablokerler, parasempatomimetikler, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, nöromusküler blokerler, radyolojide kullanılan kontrast ilaçlar ve siklofosfamid astım atağına yol açan ilaçlar arasında sayılabilir.

iv-Besin katkı maddeleri: Sodyum ve potasyum metabisulfit gibi gıda koruyucu maddeler, domates ve çilek gibi çeşitli gıdalar astmaya yol açabilirler.

3-Katkısı olan faktörler:

Antijen ile karşılaşan kişide duyarlanmayı kolaylaştıran ve astmanın ortaya çıkışında rol oynayan faktörlerdir.

a-Sigara dumanı: Çocukluk çağında sigara dumanı ile temas allerjik duyarlanma riskini arttırabilir. Hamileliğinde sigara içen kadınların bebeklerinde kordon kanında yüksek oranda IgE bulunmuştur. Astması olan hastanın aktif ve pasif sigara içiciliğinden kesinlikle kaçınması gereklidir.

b-Hava kirliliği: Isınma, yemek pişirme ve sanayide kullanılan yakıtlardan ve egzoslardan açığa çıkan sülfürdioksit, ozon, azot oksitler, asit aerosoller dış ortam havasını kirleterek duyarlılığı arttırırlar.

4-Enfeksiyonlar: Viral solunum yolu enfeksiyonları solunum yolu epitelinin yıkılmasına ve inhalasyon ile alınan allerjenlerin kolayca mukozaya ulaşmasına yol açar.

5-Intrauterin beslenme: İntrauterin malnutrisyon timusun gelişimini olumsuz etkiler. Th1 alt grup fonksiyonları bozulur, atopi ve allerjik olaylardan sorumlu Th2 lenfositler artar.

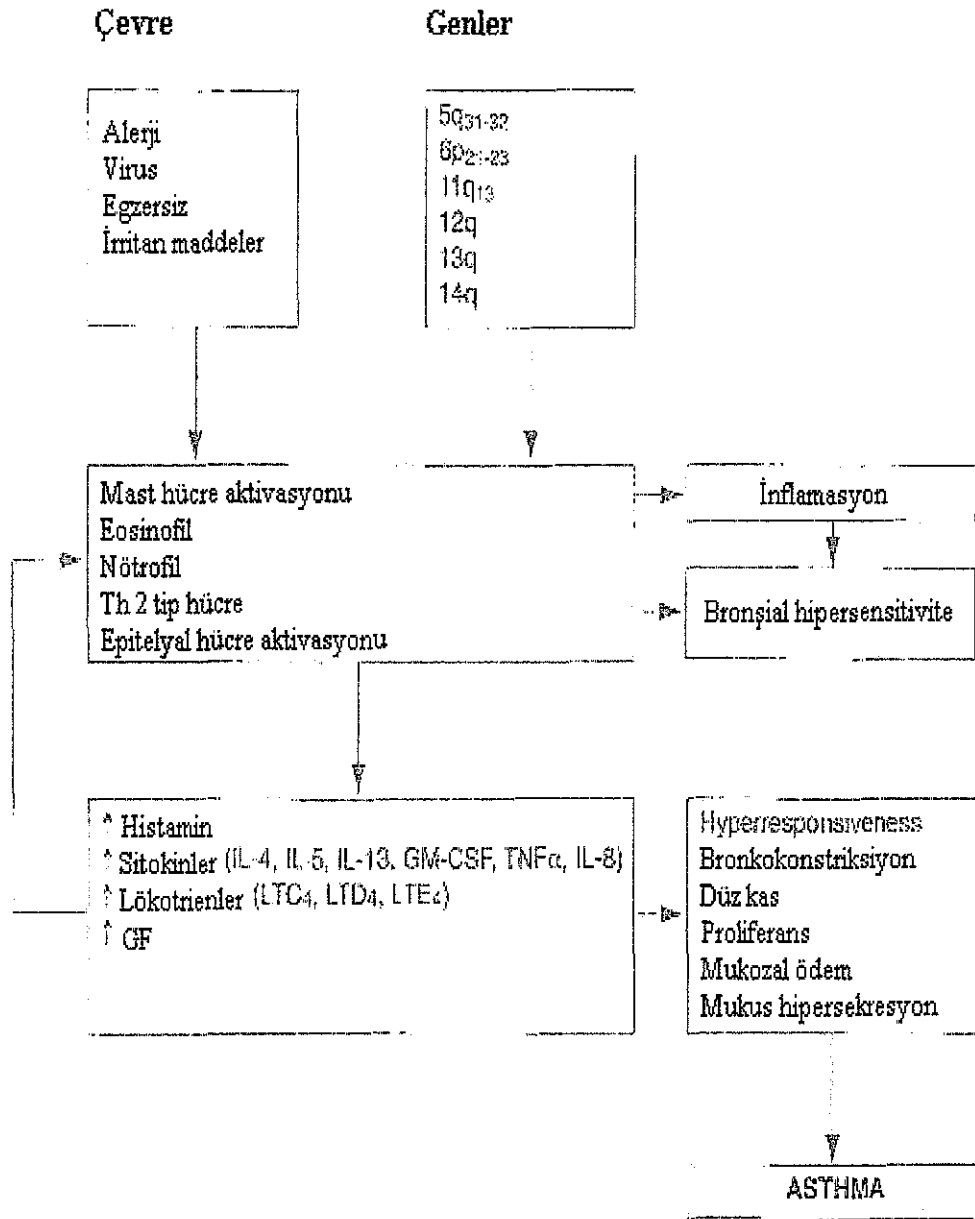
6-Kronik üst solunum yolu hastalıkları:

a-Allerjik rinit ve sinüzit: Allerjik riniti izleyerek astma gelişebileceği gibi birçok hastada rinit ve sinüzit bulguları astmaya eşlik edebilir.

b-Kronik rinosinüzit ve nasal polipler: Genellikle aspirin ve diğer nonsteroid antiinflatuar ilaçlarla tetiklenen astmaya eşlik eder.

Astma etyolojisinde rol oynayan faktörler şekil 2’de gösterilmiştir.

Astma patogenezinde inflamatuvar kaskad



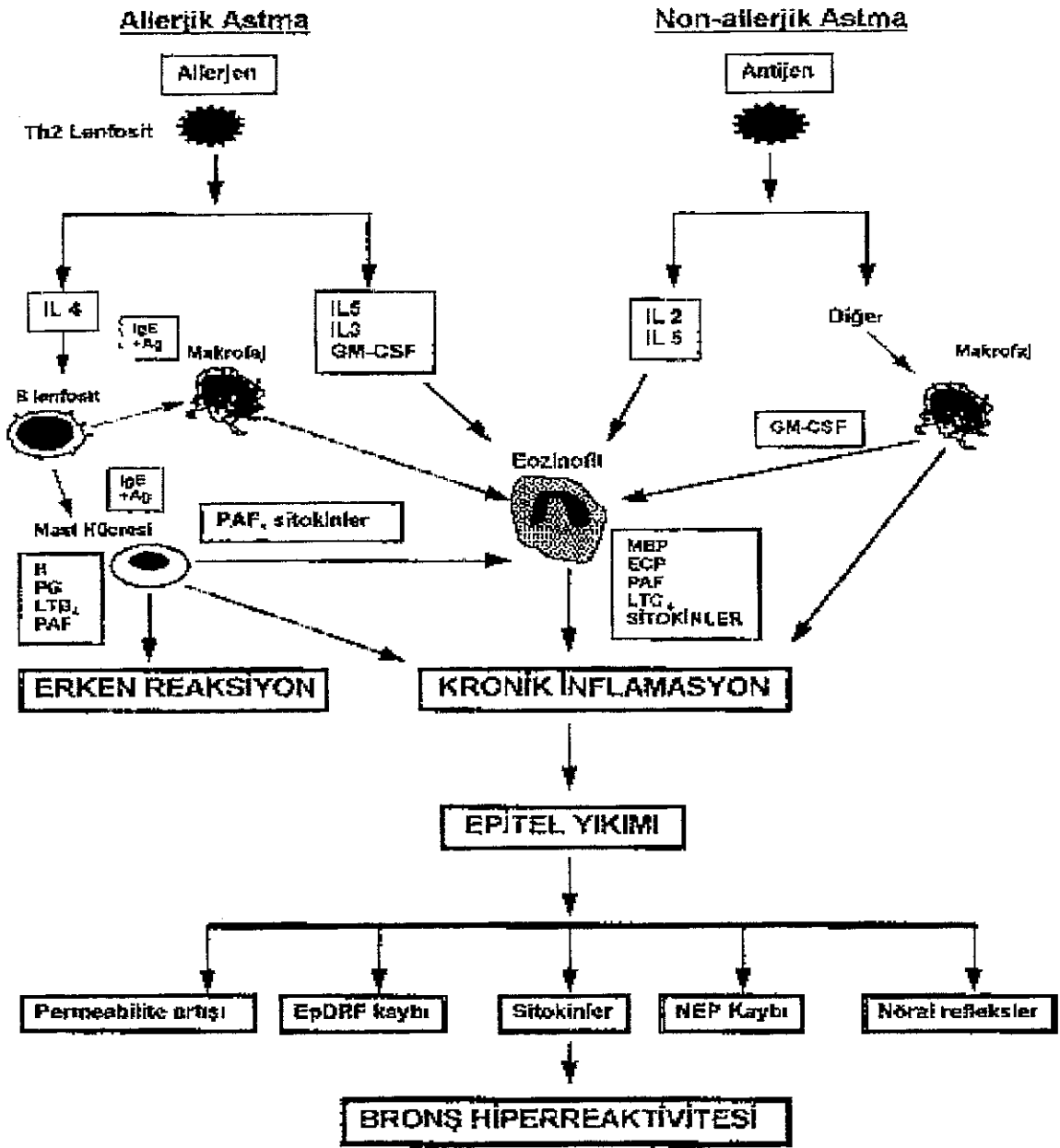
Şekil 2. Astma patogenezinde inflamatuvar kaskad.

PATOGENEZ:

Bronş astmasında patogeneze üç temel olay izlenmektedir. Bu olaylar:

- 1-Kronik hava yolu inflamasyonu
- 2-Bronş aşırı duyarlılığı
- 3-Bronş obstrüksiyonu

Ekstresek (allerjik) ve intrinsek (non allerjik) astma patogenezi şekil 3'te gösterilmiştir. Ekstresek astmada ; genetik yatkınlığı olan kişide antijen sunan hücreler, inhale edilen allerjenlerle karşılaştıklarında, bu allerjenleri fagosite ederek klas II MHC yüzey antijeni aracılığı ile CD4 T lenfositlere sunarlar. T lenfositler allerjene karşı özel bir duyarlılık kazanarak spesifik Th2 klonlarına dönüşür. Th2 lenfositleri IL4 ve diğer sitokinler aracılığı ile spesifik IgE üretimine yol açar. Spesifik IgE'ler mast hücre, bazofil, eozinofil, makrofaj ve trombositlerdeki spesifik membran reseptörlerine bağlanırlar. Tekrar allerjene maruz kalındığında sitokinler salınır ve inflamatuvar hücreler direkt olarak uyarılır. Bu durum kronik inflamasyona ve epitel harabiyetine yol açar. İntrinsek astmada IgE yüksekliği yoktur. Burada IgE üretimini yönlendiren IL4 yerine eozinofilik inflamasyondan sorumlu IL2, IL5 gibi sitokinleri yapan bir T lenfosit alt grubunun sorumlu olduğu düşünülmektedir.



Şekil 3. Allerjik ve non allerjik astma patogenezi ve bronş hiperreaktivitesinin oluşması

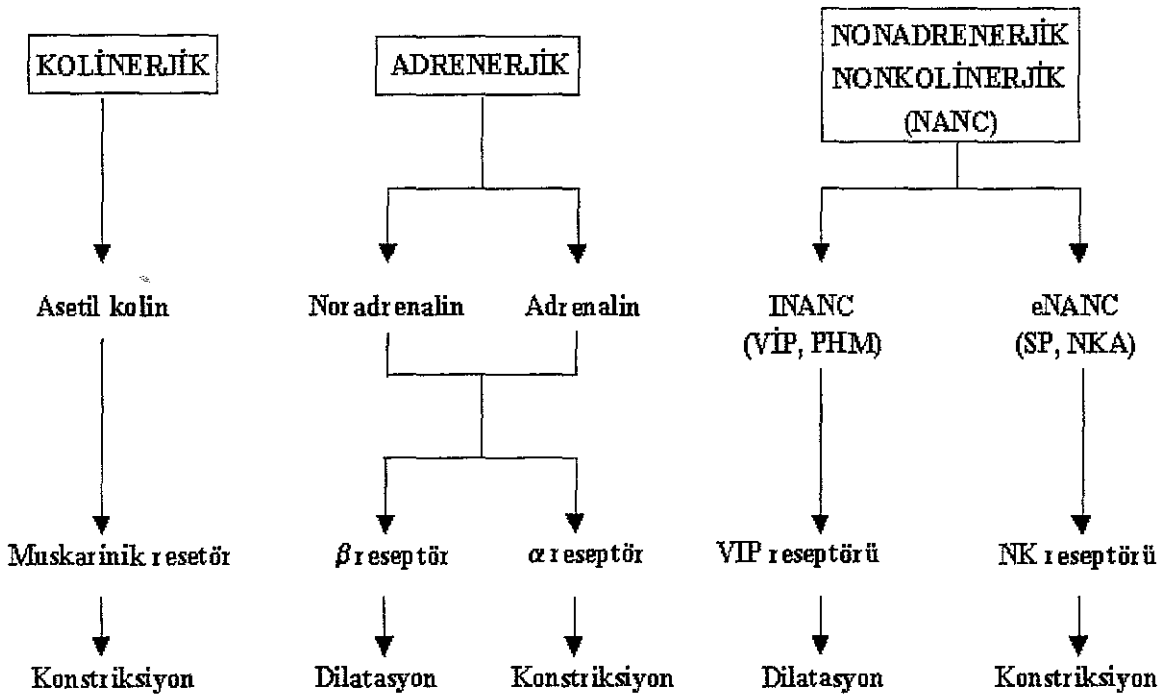
Astmada nöral mekanizmalar:

1-Kolinerjik sistem Bronş mukozasında epitel hücreleri arasında bulunan miyelinsiz C lifler uyarılınca vagal afferent lifler uyarıyı santral sinir sistemine iletir, efferent lifler bronş düz kasına gelir, kolinerjik sinir uçlarından salınan asetilkolin bronş düz kasındaki muskarinik M₃ reseptörlerini uyarak bronkokonstriksiyona yol açar.

2-Adrenerjik sistem Hava yollarında direkt sempatik sinirler ile innervasyon yoktur. Sempatik sinirler parasempatik ganglionlardaki alfa ve beta reseptörleri uyarak kolinerjik iletimi yavaşlatırlar. Serumda bulunan sürrenal medülla kaynaklı adrenalın β reseptörleri uyarak bronş düz kasında gevşeme yapar.

3-Nonadrenerjik nonkolinerjik sistem (NANC) Eksitator ve inhibitör iki alt grubu vardır. Eksitator NANC: Nörokinin A, substans P, "Calsitonin gene related peptide" bronkokonstrüksiyon yapar.

İnhibitör NANC: Vazointestinal peptid, peptid histidin metionin ve nitrik oksit bronkodilatasyon yapar. Bronş düz kas tonüsünün otonomik kontrolü şekil 4' te gösterilmiştir.



Şekil 4. Bronş düz kas tonüsünün otonomik kontrolü

KLİNİK:

BA esas olarak anamnez ile tanı konulan bir hastalıktır. Nöbet dışında hastanın önemli bir yakınması ve fizik muayene bulgusu yoktur. Astmalı hastaların en önemli yakınmaları kendiliğinden ya da ilaçla geçebilen nefes darlığı ve göğüste sıkışıklık, hışıltılı solunum, öksürüktür. Hastanın yakınmaları tekrarlayıcıdır, nöbetler halinde gelir, gece ya da sabaha karşı oluşur, kendiliğinden ya da ilaçlarla hafifler ya da kaybolur, tetikleyici faktörlerle provake olur, mevsimsel değişkenlik gösterir.

BA'nın değişik türleri vardır:

Allerjik astma: Bitkisel, hayvansal, ev tozu akarları ve diğer allerjenlerle oluşan astma şeklidir.

Mesleksel astma: İşyeri koşullarındaki bir etkene maruziyet nedeniyle oluşan astmadır.

Premenstrüel astma: Menstruasyon dönemlerinde beliren, hormonal olarak kabul edilen astma şeklidir.

İlaç astması: Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar spesifik olarak siklooksijenaz enzimini inhibe ederek lipooksijenaz yolunu hakim hale getirirler. Lökotrienler ortamda artarak bronkospazma yol açar.

Gastrik astma: Gastroözofageal reflüsü bulunan hastalarda özofagus alt ucunda bulunan sinir liflerinin mide içeriği ile irrite edilmesi sonucu ortaya çıkar.

Kardiyak astma: Sol kalp yetmezliğinde görülen nefes darlığıdır.

Steroide bağımlı astma: Ancak oral steroid ile kontrol altında tutulan astma şeklidir.

Steroid rezistan astma: Steroid tedavisine yanıt vermeyen astma şeklidir.

Brittle astma: Birdenbire ortaya çıkan çok şiddetli astma krizi olup, çoğu kez tedavisinde başarılı olunamamaktadır.

Restoran astması: Hazır gıdaların içinde bulunan katkı maddelerinin neden olduğu ani baş ağrısı, anjionörotik ödem ve astma nöbetine denir.

Episodik astma: Arada sırada gelen öksürük , balgam çıkarma ve nefes darlığı ile karakterli benign astma türüdür.

Egzersiz astması: Sağlığı yerinde olan bazı kişilerin, egzersiz yaptıktan 6 dakika sonra göğüste daralma ve sıkışıklık hissi ile birlikte wheezing belirtilerini göstermesidir.

Samter astması: Analjezik intoleransı, burunda polip, bronş astması triadı olan tedavisi zor astma şeklidir.

Öksürük varyant astma: Sadece öksürük nöbetleri ile seyreden astma şeklidir. Nefes darlığı ve wheezing tarif etmezler.

TANI:

1-Anamnez: Astım tanısının temeli anamneze dayalıdır.

2-Fizik muayene bulguları: Hastalığın ağırlık derecesine göre değişir. Oskültasyonda normal bulgular olabileceği gibi, ekspiryum sonunda ya da inspiryum ve ekspiryumda ronküsler duyulabilir. Ağır atak sırasında pulsus paradoksus, sessiz akciğer, siyanoz, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal çekilmeler saptanabilir.

3-Spirometri: Hastanın ilk başvurusunda astım ağırlık derecesi belirlenir. Tedavi ile stabilize olduktan sonra o hasta için en iyi değer saptanır. Daha sonraki işlemlerde rutin olarak yapılmamalı, gerektiğinde tekrarlanmalıdır. Spirometri ile zorlu vital kapasitede (FVC), 1 saniyedeki zorlu ekspiratuar volümde (FEV₁), FEV₁/FVC oranında ve zorlu ekspiratuar akım hızlarında (FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅, FEF₂₅₋₇₅) azalmalar saptanır.

Erken reversibilite testi: Orta derecede hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda tanıya yardımcı olabilir. FEV₁, FVC ve PEF ölçümlerinden sonra hastaya kısa etkili β_2 agonist inhale ettirilir. 15 dakika sonra FEV₁'de bazal değere göre %15 , beklenen değere göre en az %12'lik ve ya mutlak değer olarak 200 ml'lik artış, PEF'de ise %15'lik artış pozitif olarak kabul edilir.

Geç reversibilite testi: Ağır kronik inflamasyonda ve ciddi bronş obstrüksiyonunda erken reversibilite olmayabilir. Bu olgular 2-6 hafta süreyle uygun dozda inhaler ya da sistemik kortikosteroidlerle tedaviye alınır. Tedavi sonrası ölçülen FEV₁ ve FVC değerleri tedavi öncesine göre %15, PEF değeri %20 düzelme gösteriyorsa geç reversibilite testi pozitif kabul edilir.

4-Zirve Akım Hızı (Peak expiratory flow: PEF) Ölçümü: 2-3 hafta süre ile sabah akşam ve solunum sıkıntısı olduğunda en az 3 kez yapılan ölçümünden en yüksek değer kayıt edilir. Hastaların cinsiyetine, yaşına, boyuna göre hazırlanmış olan beklenen değer tabloları vardır. Günlük PEF değişkenliği aşağıdaki formül ile hesaplanabilir:

$$\text{Günlük PEF değişkenliği} = \frac{\text{PEF (akşam)} - \text{PEF (sabah)}}{1/2 \times (\text{PEF akşam} + \text{PEF sabah})} \times 100$$

5-Nonspesifik Bronş Provokasyonu: Histamin ya da metakolin ile yapılır. Test sırasında FEV₁'de %20 veya daha fazla azalma yapan doz provokatif doz 20 (PD₂₀) dir. Bu değer normal insanlarda 16 mg/ml'nin üzerinde, astımlı hastalarda 8 mg/ml'nin altındadır. Test sigara içenlerde, KOAH, KKY ve allerjik rinit gibi durumlarda da pozitif olabilir.

6-Spesifik Provokasyon testleri: Spesifik standardize antijenin artan konsantrasyonları ile inhalasyon provokasyonu seyrek olarak tanıda yardımcı olabilir.

7-Cilt testleri: Prick testleri ve bazen intradermal testler ile standardize antijenler kullanılarak hastanın duyarlı olduğu antijenler tespit edilebilir.

8-PA akciğer grafisi: Kriz dışında normaldir. Atak sırasında diyafragma iki taraflı düşük pozisyonda, kot aralığında genişleme, yan grafide retrosternal ve retrokardiyak saydamlıkta artış olur. Akciğer grafisi diğer hastalıkların ekarte edilmesini sağlar.

9-Kan Gazları: Hipoksi, başlangıçta hiperpne nedeniyle hipokapni ve respiratuar alkaloz, ileri dönemde ağır astımlı hastada hiperkapni ve respiratuar asidoz gelişir.

10-Balgam

a-Curchmann spiralleri: Yapışkan balgamın küçük bronş ya da bronşiyollerin şeklini alması ile oluşur.

b-Charcot-Leyden kristalleri: Eozinofil parçalanması ile oluşan, lizofosfolipaz enziminin kristalleşmesi ile oluşur. Işığı çift kıran 6 köşeli renksiz kristallerdir.

c-Creola cisimcikleri: Solunum yolu epitelinin dökülerek bir araya gelmesi ile oluşmuş topakçıklardır.

d-Balgamda ve burun sekresyonlarının yaymasında kümeler halinde eozinofiller bulunur.

11-Periferik kan

a-Eozinofili: Periferik kanda eozinofillerin %10'un üzerinde olması ya da 1 mm³ kanda 300 adettten yüksek olmasıdır.

b-Total IgE ölçümü ve RAST ve ELİSA gibi yöntemlerle ölçülen spesifik IgE'ler yüksek olabilir.

AYIRICI TANI:

Akut başlangıç:

1-Solunum yolu enfeksiyonları: Bronşit, bronşiyolit, krup, epiglotit, tonsillit, peritonsiller abse, akut solunum sıkıntısı ve wheezing yapabilir. Yakınmalar 3 aya kadar sürebilir ancak tekrarlayıcı değildir.

2-Sol ventrikül yetmezliği: Özellikle akciğer ödemi gelişirse karışır, kaidelerdeki ince raller kalpte S₃, kardiyak anamnez vermesi ile ayırt edilir.

3-Aspirasyon: Anamnez, akciğer grafisi ve bronkoskopi ile tanı ve tedavi yapılabilir.

4-Üst solunum yolu obstrüksiyonu: Hipertrofik tonsiller ve adenoidler, aspire edilen yabancı cisim, epiglotit, larengeal disfonksiyon ve histerik larengospazm astma semptomlarına yol açabilir.

5-Hiperventilasyon: Histerik kişilerde genellikle anksiyete ile birlikte olur.

6-Pnömotoraks: Anamnez ,fizik muayene ve akciğer grafisi ile astmadan ayrılabilir.

7-Pulmoner emboli: Bazen wheezing yapabilir.

Kronik gidiş:

1-KOAH, kronik bronşit, amfizem

2-Bronşektazi

3-Allerjik bronkopulmoner aspergillozis ve hipersensitivite pnömonisi

4-Kronik üst solunum yolu obstrüksiyonları: Hipertrofik tonsiller, adenoidler, subglottik stenoz, trakeobronkomalazi, trakeal tümörler astma benzeri semptomlara yol açabilir. Bunlarda genellikle inspiratuar güçlük ve stridor vardır.

5-Karsinoid sendrom: Astmaya benzer ataklar sırasında dispne ve wheezing vardır. Tanı paroksizmal flushing, diyare, idrarda 5 hidroksi indol asetik asit bulunuşu ile konur.

6-Kistik fibrozis: Genellikle çocuklarda öksürük, wheezing ve enfeksiyonla olur. Malabsorbsiyon, bol kötü kokulu gayta vardır, ter testi ile tanı konur.

7-Alfa 1 antitripsin eksikliği: Genetik olarak otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Genç erişkinlerde panasiner amfizem yapar.

8-Kronik öksürük: Gastroözafageal reflü, perennial rinit, sinüzite eşlik eden post nazal akıntı, anjiotensin konverting enzim inhibitörü kullanımı kronik öksürüğün nedeni olabilir.

TEDAVİ:

Astım tedavisinin amaçları:

- 1-Kronik ve sıkıntı veren tüm semptomları önlemek, normal ya da normale yakın akciğer fonksiyonlarını sağlamak.
- 2-Egzersiz ve bedensel aktiviteler dahil, hastanın normal günlük yaşantısını sağlamak.
- 3-Tekrar eden astma ataklarını önlemek ve hastaneye yatırılma ya da acil servise başvurma sıklığını en aza indirmek.
- 4-Tedavide yan etkisi az olan, ya da hiç olmayan ilaçları seçmek.
- 5-Astma tedavisi ile hastaların ve ailelerin beklentilerini karşılamak ve aileleri tam anlamıyla tatmin etmek.

Astmada-kullanılan ilaçlar iki grupta incelenir:

A-Kontrol edici ilaçlar:

- 1-İnhale ve sistemik steroidler
- 2-Kromolin sodyum (sodyum kromoglikat)
- 3-Nedokromil sodyum
- 4-Lökotrien antagonistleri
- 5-Uzun etkili β_2 agonistler
- 6-Uzun etkili teofilin

B-Semptom giderici ilaçlar:

- 1-Kısa etkili β_2 agonistler
- 2-Teofilinler (i.v. formları)
- 3-Antikolinerjikler

Kortikosteroidler:

Astmada hava yolunda inflamatuvar hücrelerin toplanmasını önler, inflamasyonu baskılar. Epitel hücrelerinin restorasyonunu sağlar. Küçük damarlardan sıvı sızıntısını önleyerek, hava yolunda ödem gelişimini önler. Beta-2 reseptörlerin, β_2 agonistlere karşı tolerans geliştirmesini önler, dolayısıyla β_2 agonistlerin etkinliğini artırır. Mukus salgılanmasını azaltarak hava yollarında mukus birikimini önler.

Inhalasyon yolu ile verilen kortikosteroidler:

Endikasyonları:

Kronik tedavide semptomları ortadan kaldırarak ve önleyerek astımın uzun süreli kontrol altına alınmasını sağlar. Atak gelişimini, ataklar nedeniyle acile ve hastaneye yatma gereksinimini önler. Hafif astmada erken dönemde sürekli kullanılmaları hava yollarında kalıcı değişiklikleri önleyebilir. Krizde etkisizdirler.

Yan etkileri:

Ses kısıklığı: Vokal kordlarda miyopati sonucu parezi gelişmesine bağlıdır. Geriye dönüşlüdür.

Oral kandidiyazis

İrritasyona bağlı öksürük

Postmenapozdaki kadınlarda osteoporoz

Sistemik steroidler:

Endikasyonları:

Kronik astım tedavisinde eğer yüksek doz inhaler steroidler ve uzun etkili bronkodilatör ilaçların kombine kullanımıyla yeterli kontrol sağlanamadıysa, tedaviye sistemik steroidler eklenir. Atakların tedavisinde oral ya da intravenöz yol kullanılır.

Yan etkiler:

Kısa süreli tedavide geçici yan etkiler görülebilir. Glükoz metabolizmasındaki değişiklikler, iştah artışı, su tutulması, psikolojik değişiklikler, hipertansiyon, peptik ülser ve nadiren femur başı aseptik nekrozudur. Dört haftadan daha uzun süreli kullanımda sürrenal aksında baskılanma, deride incelme, diabetes mellitus, Cushing sendromu, katarakt, kas güçsüzlüğü, immün süpresyon görülebilir.

Kromolin sodyum ve nedokromil sodyum:

Özellikle çocuklarda astmanın uzun süreli kontrolünde ilk basamakta hafif formlar için tercih edilen ilaçtır. Mast hücre duvarını stabilize eder, erken ve geç allerjik cevabı önler.

Endikasyonları:

Uzun süreli kullanımda semtomları önler. Kısa süreli olarak egzersiz veya bilinen allerjenle temas öncesinde kullanılırsa astım atağını önler. Soğuk, kuru hava ve sülfür dioksit inhalasyonu sonucu gelişen bronkospazmı önler.

β_2 agonistler:

Adenilsiklazı aktive ederek siklik AMP' yi arttırırlar ve bronkodilatasyon sağlarlar.

Yan etkileri:

Taşikardi, iskelet kası tremoru, hipopotasemi, laktik asitte artış, kramp, baş ağrısı, hiperglisemi gelişebilir. Taşikardi ve hipokalemi etkileri nedeniyle kalp hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Kısa etkili inhale β_2 agonistler:

Etkisi birkaç dakika içinde başlar, 15-30 dakika sonra maksimuma çıkar, 4-6 saat sürer. İhtiyaca göre sadece semptomların rezolüsyonu için önerilir.

Endikasyonları:

Akut ataklarda ya da semptomatik hastalarda semptomların çok kısa süre içinde giderilmesi amacıyla, egzersizden önce eforla gelişen bronkospazmı kontrol amacıyla kullanılır.

Uzun etkili β_2 agonistler:

Sadece astımın uzun süreli tedavisinde antiinflamatuvar ilaçlara ek olarak, daha iyi semptom kontrolü sağlamak amacıyla kullanılır. Etkileri 12 saat süreyle devam eder.

Metilksantinler (teofilin):

Fosfodiesteraz inhibisyonu ve adenosin antagonizmi ile bronş dilatasyonu yapar. Diyafragma kontraktilitesini ve mukosilyer klirensi artırır.

Endikasyonları:

Maliyetinin düşük olması nedeniyle tercih edilebilir. Bazı ağır formlarda ise uzun etkili β_2 agonistlerle kombine olarak kullanılabilir. Kısa etkili intravenöz formları akut ataklarda β_2 agonist inhalasyonu ve steroidlerle semptomlar düzelmezse tedaviye eklenir. Noktürnal semptomları önlemede kullanılabilir.

Yan etkiler:

Taşikardi, bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, tremor, ülser ve reflünün alevlenmesi, hiperglisemi, hipopotasemi, prostatizm, taşiaritmiler, santral sinir sistemi uyarılması, uykusuzluk, baş ağrısı, epileptik nöbetler görülebilir.

Doz ayarlaması:

Teofilin tedavisinde başlangıçta ve kontrollerde serum düzeyi ölçülmelidir. Kronik astmada oral 10 mg/kg/gün başlanır, serum düzeyine göre doz ayarlanır. Maksimum doz 800 mg/gündür. Akut atak tedavisinde daha önce teofilin kullanımı yoksa 6 mg/kg, varsa 3 mg/kg intravenöz en az 30 dakikada verilir ve 0.5 mg/kg /saat idame dozu ile devam edilir.

Antikolinerjikler:

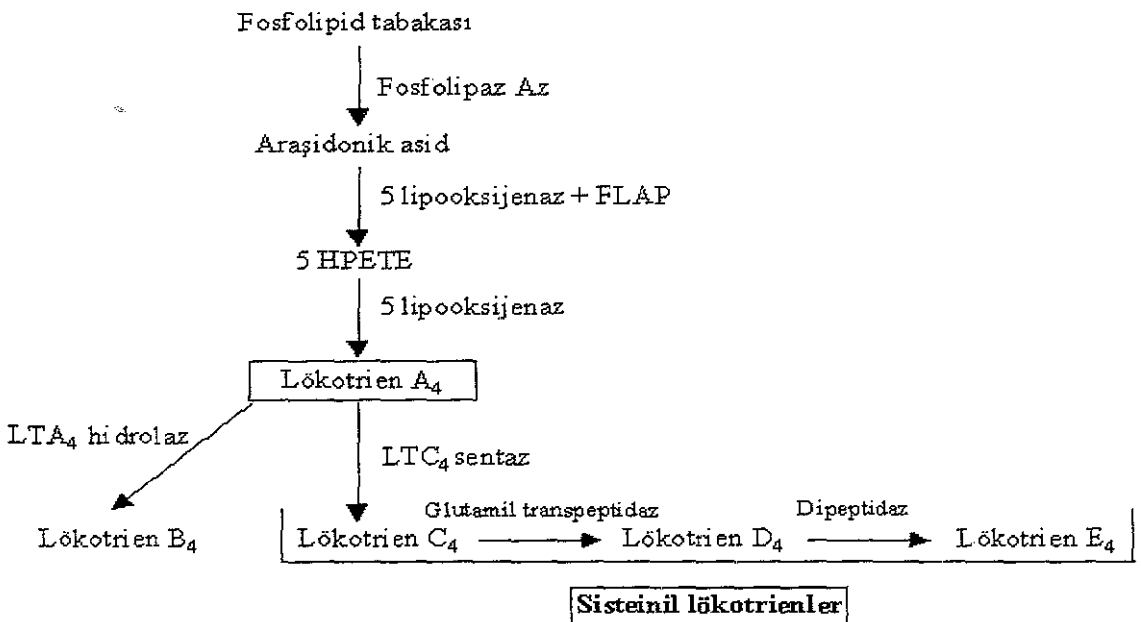
Bronş mukozasında muskarinik reseptörleri bloke ederler. Beta blokerler, SO₂ gazı ve diğer iritanlar, gastroözafageal reflü nedeniyle oluşan bronkospazmı bloke ederler. Mukus salgı miktarını azaltır, fakat mukusun yapışkanlığını arttırmazlar.

Endikasyonları

Ciddi bronkospazmı ve ağır astım tedavisinde beta agonistlere ek olarak veya β_2 agonistlerin yan etkileri nedeniyle kullanılmadığı durumlarda alternatif olarak kullanılır. Beta blokerlerin neden olduğu astımda ilk tercih edilecek ilaçtır. Taşikardi ve aritmi yapıcı etkisi betamimetiklere göre daha azdır.

Astma tedavisinde lökotrien sentez inhibitörleri

Lökotrienler bronş mukozasında inflamatuvar hücrelerde sentez edilen ve astım patogeneğinde rolleri olan mediatörlerdir. IgE reseptör aktivasyonu, antijen-antikor reaksiyonu, mikroorganizmalar gibi çeşitli uyaranlar fosfolipaz A₂'yi aktive ederek membran fosfolipidlerinden araşidonik asit salınımına yol açar. Akciğerde araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi ile prostaglandinler ve tromboksan, lipooksijenaz yolu ile lökotrienler oluşmaktadır (12). Sisteinil lökotrienlerin sentezi şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Sisteinil lökotrienlerin sentezi

Lökotrienleri hedef alan farmakolojik yaklaşım modelleri

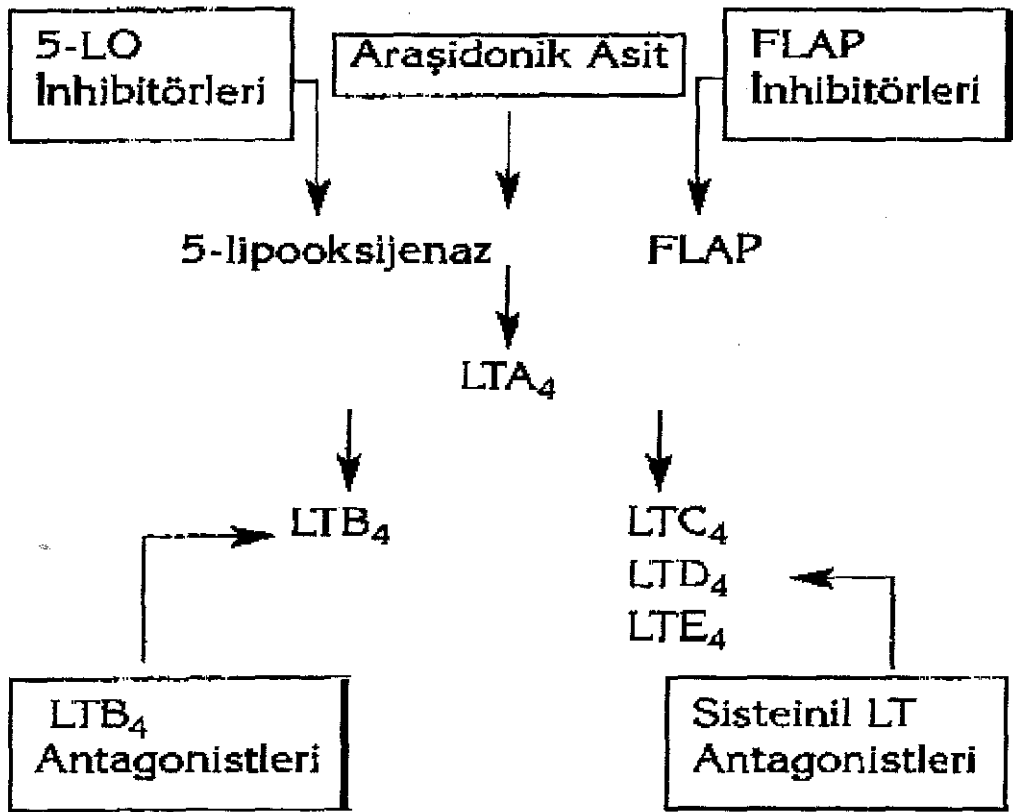
Lökotrien aktivitesini azaltmaya yönelik iki farmakolojik yol bulunmaktadır.

1- Lökotrien sentez inhibitörleri

2-Lökotrienlerin reseptöre bağlanmasının engellenmesi

Lökotrienlere yönelik tedavi yaklaşımları şekil 6'da gösterilmiştir. Lökotrien sentez inhibitörleri hem sisteinil lökotrienlerin hem de LTB_4 'ün oluşumunu engellemektedirler.

Sentez inhibitörleri 5-lipooksijenaz ve FLAP üzerinden etki gösteren iki ayrı gruptan oluşmaktadırlar.



Şekil 6. Lökotrienlere yönelik tedavi yaklaşımları

5-lipooksijenaz inhibitörleri enzimin aktif kısmına bağlanarak, FLAP inhibitörleri ise 5-lipooksijenazın translokasyonunu önleyerek LTA₄ oluşumunu engellerler. Reseptör antagonistleri LTD₄ reseptörü üzerinden etkilerini göstermektedirler. LTD₄ reseptör antagonistleri aynı zamanda LTC₄ ve LTE₄'ün etkilerini ortadan kaldırmaktadırlar. Günümüzde piyasada bulunan reseptör antagonistleri; pranlukast, zafirlukast ve montelukasttan oluşmaktadır.

Antilökotrien ilaçların astma modelleri üzerindeki etkileri

Aspirin duyarlı astmadaki etkileri: Yapılan araştırmalar sonucunda kesinlik kazanmıştır ve bu olgularda kullanılmaları önerilmektedir.

Hava yolu reaktivitesi üzerine etkileri: Hafif, orta şiddette astmalı olgularda hava yolu reaktivitesinde belirgin azalmaya yol açtığı bildirilmiştir.

Hava yolu tonüsü üzerine etkileri: Bronkodilatör etkilerinin olduğu bilinmektedir. Astmalı hastalarda FEV₁ ölçümlerinde plaseboya göre artış saptanmış, bu hastalara montelukastın ardından salbutamol verildiğinde FEV₁ değerinde daha da fazla artış olduğu bildirilmiştir.

Kronik astmadaki etkileri: Astmalı olgularda semptomlarda ve β_2 agonist gereksiniminde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Yüksek doz inhaler steroid alan hastalarda steroid gereksinimini azaltıcı etkisi saptanmıştır (13,14,15,16).

Günümüzde antilökotrien ilaçların aşağıdaki koşullarda astmada ilk seçenek olabilecekleri bildirilmektedir (17):

- 1-İnhaler steroidlere yeterince yanıt alınamayan hafif ve orta şiddetli astma olguları
- 2-İnhaler tekniğine uyum sağlanamayan hafif orta astımlı hastalar
- 3-Yüksek dozda inhaler steroide bağlı sistemik yan etkilerin saptandığı orta ağır şiddette astmalı olgular
- 4-İnhaler steroid tedavisiyle semptomları kontrol altına alınamayan ve teofilin veya uzun etkili bronkodilatörleri tolere edemeyen olgular

Antilökotrien ilaçların astma basamak tedavisindeki yerleri (18):

1-Hafif intermittan astma: Allerjene bağlı astmatik yanıtı baskılayıcı ve egzersizle oluşan bronkospazmı engelleyici etkileri gösterilmiştir.

2-Hafif persistan astma: Etkilerinin  abuk başladığı, elde edilen klinik iyileşmenin tedavi devam ettiği sürece sürdüğü, tedavinin atak sayısını azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığına dair kanıtlar vardır. Bu basamakta profilaktik tedavideki seçeneklerden biri olarak yer aldıkları görülmektedir.

3-Orta şiddette astma: İnhaler steroide eklenen antilökotrien ilaçların, inhaler steroid dozunun arttırılmasını önleyeceği veya doz azaltılmasına imkan sağlayabileceği bildirilmiştir.

4-Ağır astma: Bu konudaki çalışmaların nispeten azlığı nedeni ile çok iyi bilinmemektedir.

Antilökotrien ilaçların astma basamak tedavisindeki yerleri tablo 1’de gösterilmiştir.

Klinik semptomlar	Tedavi	
Semptom < 1/haftada ataklar arasında asemptomatik ve normal Gece semptomları 2/ayda PEF : Beklenenin %80 Değişkenlik <%20	İnhale kısa etkili Gerektiğinde kısa etkili B2 agonist (günde 1'den fazla değil)	STEP 1
Semptom haftada 1, günde 1'den az Gece ayda 2'den fazla PEF : Beklenenin %80 Değişkenlik %20 - %30	Gerektiğinde inhale kısa etkili B2 + Düşük doz inhale steroid veya antilökotrienler	STEP 2
Semptom : Her gün B2 agonist gereksinimi, günlük aktiviteye etkisi yok Haftada 1'den fazla gece semtomu PEF : Beklenenin %60-%80'inde Değişkenlik > %30 fazla	Yüksek doz inhale steroid + Gerektiğinde kısa etkili B2 agonist Antilökotrien veya Düşük doz inhale steroid + Gerektiğinde inhale kısa etkili B2 agonist antilökotrien, düşük doz teofilin	STEP 3
	Yüksek doz inhale steroid + Uzun etkiyi B2 agonist, Anti-lökotrien Yavaş salımlı teofilin	STEP 4
Semptom : Sürekli, fiziksel aktiviteyi kısıtlıyor, Gece sürekli Semptomlar PEF : Beklenenin %60 Değişkenlik > %30	Step 4'ün aynı + Düzenli oral prednizolon	STEP 5

Tablo 1. Antilökotrien ilaçların astma basamak tedavisindeki yerleri.

Yan etkileri:

Antilökotrien ilaçların bir çok yan etkisi mevcuttur. Baş ağrısı, bulantı, öksürük, karaciğer enzim yüksekliği ve Churg strauss sendromu en önemli yan etkileridir. Lökotrien ilaçların yan etkileri tablo 2’de gösterilmiştir.

	Zileuton	Pranlukast	Zafirlukast	Montelukast
Yan etki	Dispepsi, baş dönmesi, sersemlik, karaciğer enzimlerinde artış	Baş ağrısı, bulantı, flatulans	Baş ağrısı, bulantı, diare, rinit, öksürük, flu-like sendrom * CSS (?)	Baş ağrısı, bulantı, diare, rinit, karaciğer enzim yüksekliği
Doz	400-600 mg günde 4 defa	225-450 mg günde 2 defa	20-160 mg günde 2 defa	10 mg günde tek
* CSS: Churg Strauss Sendromu				

Tablo 2. Antilökotrien ilaçların yan etkileri ve önerilen günlük dozlar

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma 01.09.2000-12.01.2001 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı bünyesinde yapıldı.

Hasta gruplarının seçimi:

Hasta grupları en az ilkokul mezunu, 13 yaşından büyük, en az bir yıldır bronş astması olan ve sigara kullanmayan 70 hastadan oluşturuldu. Hastaların demografik özellikleri açısından çalışma grupları arasında fark saptanmadı.

Hastaların çalışma öncesi vizitteki FEV₁'leri tahmin edilen değerin %40-80'i arasında, FEV₁/FVC'nin %40 altında olması ve inhaler β_2 agonistten sonra %15 oranında düzelmesi gerekmektedir. Akut atak, progresif olarak nefes darlığında kötüleşme, öksürük, wheezing, göğüste sıkışma hissi ve FEV₁ ve PEFR düzeylerinde bazal değerle karşılaştırıldığında %20 azalma olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 1-Son 1 ay içinde oral, intravenöz ya da intramüsküler steroid almış olanlar
- 2-Son iki hafta içinde uzun etkili antihistaminik alanlar
- 3-Son 1 hafta içinde teofilin, oral ya da inhaler uzun etkili β_2 agonist, kromolin sodyum, nedokromil ya da inhale antikolinergik alanlar
- 4-Son 48 saat içinde kısa etkili antihistaminik alanlar
- 5-Stabil astmalı hastalar
- 6-Gebelik

Araştırmadan çıkarılma ya da ayrılma kriterleri:

- 1-Tedaviye rağmen astmada progresyon
- 2-Solunum fonksiyon testinde kötüleşme
- 3-Hastanın tedaviye devam etmek istememesi
- 4-PaCO₂'nin 50 mmHg'den fazla olması
- 5- "Churg Strauss" sendromu

Çalışmaya uygun olan hastalar öykü, fizik muayene, solunum fonksiyon testi ve istenmeyen olay değerlendirmeleriyle taranarak değerlendirildiler. Bu protokol üniversitemiz etik kurul komitesi tarafından onaylandı. Bütün katılımcılardan yazılı onayları alındı.

Çalışma planı:

Bu rastgele yöntemli, tek kör (hasta kör), plasebo kontrollü, tek merkezli klinik çalışmada akut astma atağında olan erişkinlerde 24 saatlik takip süresince hastalara randomize olarak verilen oral montelukast sodyum (*Singulair* 10 mg film tb, *Merck Sharp Dohme*) ve intravenöz methylprednisolone (*Prednol* ampul 1 mg/ kg, *Mustafa Nevzat*), steroid tek başına ya da plasebo (4 cc serum fizyolojik) etkinliği ve güvenliği araştırıldı.

Amerikan Toraks Derneği'nin konsensus raporuna uygun olarak tedavi ilacını hemen takiben ilk 1 saatte 20 dakika ara ile toplam 3 doz 100 µg Terbutaline sulphate (*Bricanyl turbuhaler* 100 ug , *Astra Södertälje, Sweden*) uygulandı. Takip süresi boyunca 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 16 ve 24. saatlerde PEF ölçümleri, Borg dispne skoru, ve β_2 agonist gereksinimleri kayıt edildi. Hastalar PEF değerini ölçmek için, elle uygulanan bir doruk akım ölçer (*Astech, Center Laboratories, Port Washington, NY*) kullanarak kör yöntemle verilen çalışma ilacının dozunu almadan önce ve belirtilen saatlerde üç zorlu ekspiratuar hacim değerinin en yüksekini kaydettiler. Hastalar ayrıca astma semptom skorlarını ve ek salbutamol kullanımını düzenli olarak işlediler.

Astma semptomları Borg dispne skalası ile skorlandı:

0-Bir şey yok

0.5-çok, çok hafif

1-Çok hafif

2-Hafif

3-Orta

4-Biraz ciddi

5-Ciddi

6-

7-Çok ciddi

8-

9-Çok, çok ciddi (nerdeyse maksimum)

10-Maksimum

Hastaların takip süresi sırasında tedaviyi tamamlayıp tamamlayamadığı, ek tedavi gereksiniminin olup olmadığı, tedavi sırasında herhangi bir yan etki gelişip gelişmediği de kayıt edildi.

İstatistiksel Analiz: Birincil etkinlik ölçütü bazal değere göre PEF'deki yüzde değişkenlik değeri idi. İkincil etkinlik ölçütleri ise Borg dispne skoru ve ek salbutamol kullanımı idi. Tedavi grupları 24 saatlik takip süresince karşılaştırılarak PEF verilerinin tanımlayıcı ve sonuca ulaştırıcı analizleri yapıldı. PEF'deki yüzde değişkenliğin analizi 3 tedavi grubu için tek faktör üzerine yineleyen ölçümlerle varyans analizi (*repeated measure of ANOVA*) ile karşılaştırılarak yapıldı. Tedavi gruplarını Borg dispne skoru ve ek salbutamol kullanımı açısından tedavi öncesi değerlerdeki değişiklik temelinde karşılaştıran sonuç çıkarıcı analizlerde, Borg dispne skoru için Fridman testi, ek salbutamol kullanımı için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Eşleştirmiş zaman dilimleri arasındaki farkın değerlendirilmesinde PEF için eşleştirilmiş örneklerde T testi (*Paired T test*), dispne skoru için Wilcoxon işaret sıra testi (*Wilcoxon signed tanks test*) kullanıldı. Tedavi grupları arasında istenmeyen olay sıklıkları açısından yapılan karşılaştırmalar, düzeltilmiş Fisher kesin olasılık testiyle incelendi.

BULGULAR

Demografik özellikler

Bu çalışmada toplam 70 hasta randomize olarak 3 gruba ayrıldı, 23 hastaya montelukast ve steroid, 22 hastaya sadece steroid ve 25 hastaya plasebo tedavisi uygulandı. Üç tedavi grubunda da herhangi bir nedenle tedaviyi bırakan hasta olmadı. Çalışmaya dahil edilen montelukast ve steroid verdiğimiz hastalar 42-88 yaş arasında sadece steroid alan gruptaki hastalar 40-82 yaş arasında, plasebo grubundaki hastalar ise 40-88 yaş arasında olup hafif ve orta persistan gruba giren hastalardı. Demografik özellikler ve hastalığın başlangıcındaki özellikleri, üç tedavi grubunda da benzerdi (Tablo 3).

	steroid (n=22)	steroid + montelukast (n=23)	plasebo (n=25)
Yaş, yıl			
Ortalama $\pm$ SD	64.6 $\pm$ 7.6	64.0 $\pm$ 7.7	64.2 $\pm$ 8.2
Sınırlar	40-82	42-88	40-88
Cinsiyet, Sayı(%)			
Erkek	7 (%31.8)	7 (%31.8)	8 (%36.4)
Kadın	15 (%31.3)	16 (%33.3)	17 (%35.4)
KVİ, kg/m ²	26.5	25.4	26.7
Hastalık süresi, yıl	8.2 $\pm$ 6.5	8.5 $\pm$ 7	8.9 $\pm$ 7.1
FEV1 yüzdesi, (%)	55.55 $\pm$ 16.9	54.65 $\pm$ 14.43	56.86 $\pm$ 14.98
FVC yüzdesi, (%)	58.72 $\pm$ 16.03	55.43 $\pm$ 13.95	59.68 $\pm$ 10.60
FEV1/FVC	97.18 $\pm$ 18.20	99.47 $\pm$ 14.65	90.08 $\pm$ 15.65
FEFR, L/dk	217.27 $\pm$ 66.63	194.78 $\pm$ 40.54	220.8 $\pm$ 71.23

VKİ: Vücut kitle indeksi

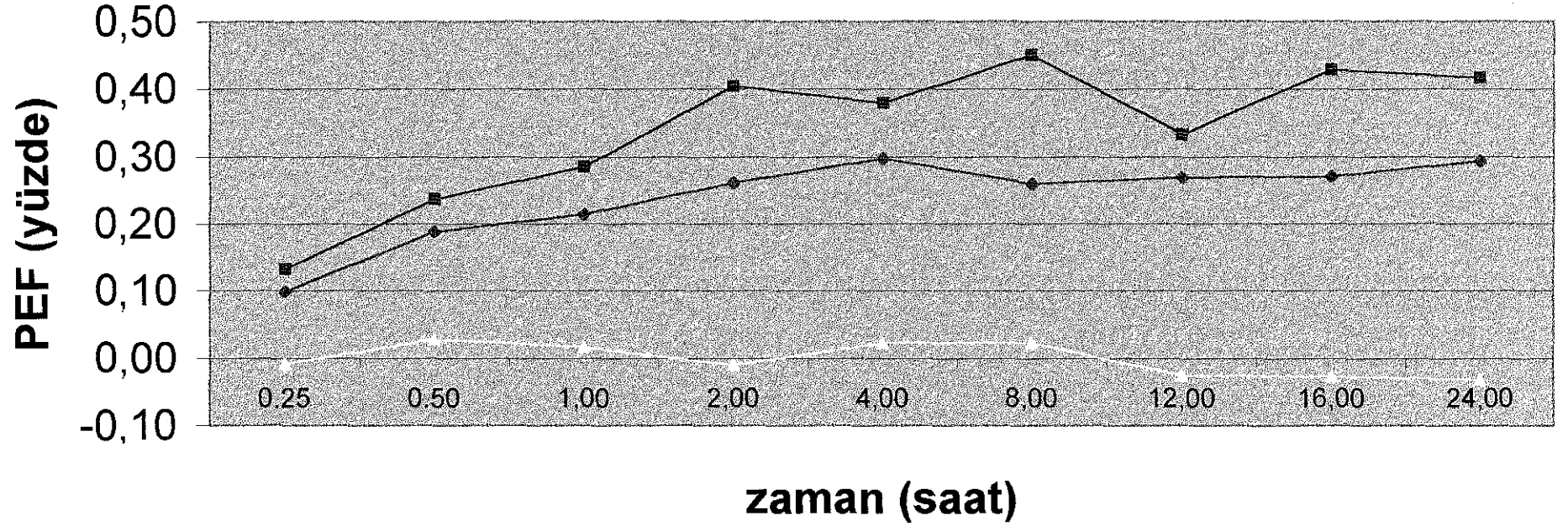
Değerler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

Solunum fonksiyonları:

Zirve akım hızı (Peak expiratory flow: PEF). Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her üç tedavi grubunda, PEF değerinde (beklenenin %'si) tüm tedavi periyodlarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış saptandı ($p<0.05$). Tek başına plasebo ile karşılaştırıldığında steroid ve steroide eklenen montelukast tedavisinin tüm tedavi periyodlarında PEF değerinde, bazal değere göre daha fazla bir iyileşme gösterdiği izlendi. Yirmidört saatlik takip süresi sonunda PEF değerindeki düzelme sırasıyla steroid ve montelukast grubunda % 42, steroid grubunda %39.9, plasebo da ise % 3 idi. Steroid ve steroide eklenen montelukast tedavi grupları arasında yüzde PEF değişkenliğinde tüm takip süresi boyunca istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Bununla birlikte, steroid ve montelukast alan grupta 24 saatlik takip süresince PEF değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Steroid grubunda PEF değerindeki artışın 1. saatten sonra başladığı ve 2. saatten itibaren sabit bir hız gösterdiği, steroid ve montelukast alan grupta ise bu iyileşmenin 30 dakika içinde başlayarak ilk 4 saat süresince artarak devam ettiği ve daha sonra sabit hızla seyrettiği ve tedavinin 16. saatinde tekrar yükselme gösterdiği saptandı. Plasebo tedavisinde, PEF değerindeki düzelmenin ilk 4 saat devam ettiği daha sonra, etkinin giderek azaldığı saptandı

PEF yüzde deęişkenlikleri



—●— GRUP1 steroid —■— GRUP2 steroid+montelukast —▲— GRUP3 plasebo

Ek β -agonist kullanımı: Takip süresi boyunca steroid ve montelukast grubunda ek salbutamol kullanımındaki azalma, tek başına steroid alan gruptakine göre anlamlı derecede daha fazla idi. Ancak steroide eklenen montelukast ve plasebo alan grupta ek β -agonist kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Yan etkiler: Çalışma sırasında ciddi nitelikte bir istenmeyen olayla karşılaşılmasa da Hastaların tamamı çalışmayı tamamlayabildi ve hiçbirinde ek tedavi gereksinimi olmadı. Üç tedavi grubundaki yan etki insidansı benzerdi. Steroide eklenen montelukast ve tek başına steroid alan gruplarda en az bir yan etki bildiren hastaların yüzdesi sırasıyla %40 ve % 42'ydi. Steroid ve montelukast grubunda en sık bildirilen yan etki kırıgnlık (%8) ve baş ağrısıydı (%6).

TARTIŞMA

Astmada temel patolojinin bronkokonstrüksiyon olarak düşünüldüğü dönemlerde bronkodilatör ajanlar tedavinin ilk seçeneğini oluşturmaktaydı, ancak daha sonra yapılan araştırmalar astmanın kronik inflamatuvar bir hastalık olduğunu kanıtlamıştır (4). Bu bulgular ile astma tedavisi hedef değiştirmiş ve inflamasyona yönlendirilmiştir. Günümüzde en etkin antiinflamatuvar ilaçlar kortikosteroidlerdir ancak, steroidlerin yan etkileri, steroid tedavisi ile kontrol altına alınamayan astma olguları, inhaler ilaçlara hasta uyumundaki güçlükler yeni ilaç arayışına hız kazandırmıştır. Lökotrien sentez inhibitörleri ve reseptör antagonistleri bu alanda en çok umut veren ilaçlardır (19).

Lökotrienler akciğerde lipooksijenaz yolu ile oluşmaktadır. BA' da lökotrienlere bağlı olarak bronş düz kasında kasılma, vasküler geçirgenlikte artış, mukus sekresyonunda artış, eozinofil infiltrasyonu ve hava yolu düz kasında proliferasyon gelişir (17,20). Lökotrien sentez inhibitörü ve lökotrien reseptör antagonistleri lökotrien aktivitesini azaltmaya yönelik farmakolojik yollardır. Sisteinil grubu lökotrienlerin hava yolu düz kas kasılmasını güçlü bir etki ile uyardığı gösterilmiştir; bunlar, proinflamatuvar araçlar olarak, astımda altta yatan inflamasyon sürecinin bazılarında rol oynayabilir (11,17). Montelukast ve diğer lökotrien modifiye edici ilaçlar tedavi edici etkilerini, lökotriene bağlı bronkokonstriksiyonu inhibe ederek ve olasılıkla proinflamatuvar hücre infiltrasyonunu azaltarak gösterirler (21,22). Duyarlı hastalarda allerjen inhalasyonu sonucu lökotrienlerin de dahil olduğu mediatörlerin erken fazda bronkospazma yol açtığı bilinmektedir (20,23). Inhalasyondan 6-8 saat sonra geç faz reaksiyonu olarak adlandırılan inflamatuvar bir yanıt gerçekleşmektedir. Antilökotrien ilaçlarla yapılan araştırmalar bu ilaçların hem erken hem de geç faz reaksiyonu baskılayabildiklerini göstermektedir (17,24,25).

Kortikosteroidler, astma tedavisinde günümüzde bilinen en önemli antiinflamatuvar ajanlardır. Ancak akut ataktaki kullanımı, etki süresinin ortaya çıkması için gereken süre,

uygulanım yolu, doza bağlı etkiler konusunda görüş birliğine varılamamıştır. Bu ilaçlar bronş epitelinde ve submukozada mast hücreleri, makrofaj, T lenfositleri ve eozinofil düzeyinde azalmaya yol açmaktadır. Biyopsi örneklerinde mikrovasküler permeabilitede, inflamatuvar hücre aktivasyonunda ve vasküler adezyon molekülleri üzerinde azaltıcı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (26).

Lökotrien antagonistleri ve sentez inhibitörlerinin astma tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek oldukça güçtür. Bu konuda yapılmış çalışmalarda oldukça sınırlı hasta gruplarının varlığı (hafif orta astma), çalışma sürelerinin kısa olması nedeni ile uzun vadedeki etkinlik çok iyi değerlendirilememektedir. Ancak hastaların β_2 agonist gereksinimleri, astma semptomları ve atak sıklığını değerlendiren araştırmalar klinik etkinlik konusunda fikir vermektedir (5,13,33).

İlk kez bu çalışmada, bir lökotrien reseptör antagonisti ve steroid kombinasyonunun akut astma atağında solunum fonksiyonları üzerindeki etkileri araştırıldı. Daha önceki çalışmalarda, kronik astım tedavisinde, hafif ya da orta şiddette inatçı astması olan ve eş zamanlı steroid kullanan hastalarda lökotrien antagonistlerinin etkinliği değerlendirilmiştir (6,27,30,31). Montelukastın akut astma atağında steroide eklendiğinde heterojen olmayan bir hasta topluluğundaki etkileri araştırılmamıştır.

Inhale steroid kullanmayan orta şiddette astmalı olgularda 6 hafta süreyle 10 mg montelukast verildikten sonra; astma skorlarında, β_2 agonist gereksiniminde başlangıca göre belirgin azalma, FEV₁ değerinde ise düzelme saptandığı bildirilmiştir (6). Montelukastın hafif orta şiddette astmalı olgularda semptomlarda ve β_2 agonist gereksiniminde azalmaya yol açtığı başka araştırmacılar tarafından da ortaya konulmuştur (32,33).

Plasebo kontrollü bir çalışmada, yüksek doz inhale steroid alan astmalı hastalarda pranlukast uygulanmış ve bu ilacın steroid gereksinimini azaltıcı etkisi araştırılmıştır (42). Inhale beklametazon dozu yarıya indirilerek bir gruba günde iki defa pranlukast verilmiş, diğer gruba ise plasebo uygulanmıştır. Pranlukast alan grubun FEV₁ değerinde bir değişiklik

görülmezken, plasebo alan hastalarda bazal değere göre %10.2 düşüş saptandığı bildirilmiştir .

Bu sonuçlara göre pranlukastın steroid azaltıcı etkisi olduğu öne sürülmektedir.

Reiss ve arkadaşları çok merkezli bir çalışmada günde tek doz 10 mg montelukastın klinik etkinliğini araştırmışlardır (33). Plasebo kontrollü bu çalışmada hastalara 3 ay süreyle montelukast ve ya plasebo uygulanmış, aktif tedavi alanlarda solunum fonksiyonlarında belirgin düzelme, astma ataklarında azalma, semptomsuz gün sayısında artış saptandığı bildirilmiştir.

Antilökotrien ilaçların düşük doz inhaler steroidler ile karşılaştırıldığı veya inhaler steroidlere eklendiği kontrollü çalışmalar bulunmaktadır (31,34). Bu araştırmalara bakıldığında FEV₁'in izlendiği çalışmaların hepsinde inhaler steroid gruplarında FEV₁'deki artışın daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. Astma semptomları ve β_2 agonist gereksinimi açısından karşılaştırıldığında inhaler steroidlerle klinik düzelmenin daha fazla olduğu bildirilmektedir. Antilökotrien tedavisi ile düşük doz inhaler steroidlere benzer etki elde edilmiş, ancak hiçbirinde antilökotrien ilaçlar lehinde istatistiksel bir fark saptanmamıştır (11). Daha yüksek doz inhaler kortikosteroid kullanan hastalarda, tedaviye antilökotrien ilaçların eklenmesi ile ilgili araştırmalar da yapılmıştır. Bu araştırmaların ışığında, antilökotrien ilaçların antiinflamatuvar etki oluşturabilecekleri, inhaler kortikosteroidlere alternatif olmasalar bile bu ilaçlarla birlikte kullanımlarının inhaler steroid dozunun arttırılmasını önleyebileceği ya da doz azaltılmasına imkan sağlayabileceği öne sürülmektedir (5,34).

Kemp ve arkadaşlarının yaptıkları 3207 olguluk bir çalışmada hastalara 4 hafta boyunca günde iki defa 20 mg zafirlukast verilmiş ve solunum fonksiyonları, astma semptom skorları, β_2 agonist gereksinimleri değerlendirilmiştir. Zafirlukastın iyi tolere edildiği, astma şiddet derecesi ve kullanılan ilaçlar ne olursa olsun akciğer fonksiyonları ve astma semptomlarında düzelme saptandığını bildirilmiştir (35).

Çalışmamızda kullanılan hasta popülasyonu ve çalışma düzeni montelukastın kullanıldığı diğer çalışmalardan farklı olduğundan, bizim çalışmamızda alınan sonuçların daha önceki montelukast çalışmalarında alınanlarla karşılaştırılması uygun olmaz. Ancak steroid tedavisinin

akut astma atağında kullanılabilmesi ve stroide eklenen montelukastın kronik astma tedavisinde ek antiinflamatuvar ve steroid gereksinimini azaltıcı etkisinin olması, bize steroid tedavisine eklenen montelukastın akut astma atağında da hava yolu fonksiyonları üzerinde ek katkısı olabileceğini düşündürdü. Bu amaçla planladığımız rastgele yöntemli, tek kör (hasta kör), plasebo kontrollü çalışmanın verileri analiz edildiğinde 24 saatlik takip periyodu süresince steroid ve montelukast tedavisinde, yüzde PEF değişkenlik oranı steroid ve plasebo ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yüksek saptandı. Bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeni hasta popülasyonunun kısıtlı olması olabilir. Bu nedenle daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

Kortikosteroidlerin astmada akut etkileri değerlendirildiğinde, Reiss ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kortikosteroid ve plasebo tedavisi karşılaştırılmış ve ilk 1 saatte steroid tedavisi alan grupta solunum fonksiyonlarında belirgin düzelme olduğu saptanmıştır. Steroid tedavisinin etkisinin ortaya çıkması için gereken sürenin ilacın uygulanım yolu ile yakın ilişkisi olduğu bildirilmiştir (5). Yapılan çalışmalar sonucunda, kortikosteroidlerin solunum fonksiyonlarını düzeltici etkilerinin başlaması için en az 6- 12 saat gerektiği bildirilmektedir (36). Bu süre yüksek doz inhaler steroidde 1-3 saat arasında değişmektedir. Çalışmamızda steroid tedavisinin solunum fonksiyonları üzerine etkisinin 1. saatten itibaren başladığı ve sürekli olarak devam ettiği görüldü. Bu bulgular literatür ile uyumlu idi. Akut astma atağında steroid tedavisinin uygulanım yolu konusunda yapılan çalışmaların sonucunda intravenöz ve oral kullanım arasında belirgin fark olmadığı, ancak intravenöz uygulanım sırasında karşılaşılan yan etkilerin biraz daha fazla olduğu saptanmıştır (37). Uygun steroid dozunun belirlenmesi için yapılan çalışmalarda, orta ve yüksek doz tedavi arasında solunum fonksiyonları üzerinde yüksek doz lehine hafif düzelme olduğu bildirilmiş ancak çok yüksek doz steroid tedavisi önerilmemiştir. Çalışmamızda steroid tedavisi intravenöz formda 1mg/kg olacak şekilde uygulanmıştır.

Akut astma atağı ile başvuran olguların %70'inde steroid tedavisine iyi yanıt alındığı halde % 30 olguda yanıt alınamadığı bildirilmiştir (36). Ciddi hastalığı olan, başvurmadan önce uzun

süredir atakta olan ve başvuru sırasında ciddi hava yolu obstrüksiyonu olan olgular steroid tedavisine dirençli grubu oluşturmaktadır. Çalışmamıza katılan hastalar arasında her üç tedavi grubunda tedaviye yanıt alınamayan olgu yoktu. Hastaların hiçbiri 24 saatlik takip süresince tedavi altında solunum fonksiyonlarında kötüleşme nedeniyle çalışma dışında bırakılmadı. Bu durumun nedeni çalışmamızda ağır astma ataklı hasta bulunmaması olabilir.

Uzmanların üzerinde görüş birliğine vardığı astma tedavi klavuzuna (Global Initiative For Asthma) göre, akut astma atağında tedavide ilk 1 saatte 20 dakikada bir kısa etkili β_2 agonist, oksijen saturasyonu %90'ın üzerinde olacak şekilde oksijen tedavisi ve eğer yanıt alınamaz ise kortikosteroid tedavisi önerilmektedir (39). Kortikosteroidler, 48 saat süreyle, 3-4 doza bölünerek 120-180 mg/gün, sonra PEF beklenenin %70'i oluncaya kadar 60-80 mg/gün önerilmektedir.

Dockhorn ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, intravenöz, oral montelukast ve plasebo tedavisinin hava yolu fonksiyonları üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır (27). Bu çalışmada beklenen FEV₁'i %40-80 arasında olan 55 astmalı hastaya 7 mg intravenöz montelukast, 10 mg oral montelukast veya plasebo randomize olarak uygulanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, intravenöz ve oral montelukast tedavisinde FEV₁'de istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu saptanmış, ancak bu düzelmede oral ve intravenöz form arasında belirgin fark olmadığı bildirilmiştir. FEV₁'deki maksimum yüzde değişkenlikte oral ve intravenöz formlar arasında fark olmadığı ancak ortalama yüzde değişkenliğin ilk 1 saatte intravenöz formda daha yüksek olduğu izlenmiştir. İntravenöz montelukast uygulaması takiben 15 dakika içinde FEV₁ üzerindeki etkinliğin ortaya çıktığı ve bu etkinin 24 saat süresince devam ettiği bildirilmiştir. Oral formda da, intravenöz forma benzer şekilde FEV₁ üzerinde etki ortaya çıktığı ancak bu etkinin biraz daha yavaş geliştiği gözlenmiştir (27). Montelukastın intravenöz formunun olmaması nedeni ile çalışmamızda oral formu uygulanmıştır. Çalışmamızda steroid ve montelukast tedavisinde FEV₁'deki bazal değere göre düzelmenin takip süresinin 30. dakikasından itibaren arttığı ve bu artışın ilk 4 saat boyunca devam ettiği, takibin 16. saatinde tekrar hafif bir artma gösterdiği görüldü. Bu durum Dockhorn ve

arkadaşlarının çalışmasında etkinliğin ortaya çıkma süresi açısından benzerlik göstermedi. Bu sonuç bize tedavideki etkinliğin nedeninin lökotrienlerin astmada erken ve geç fazda bronkospazma yol açmaları ve lökotrien antagonistlerinin bu yolla etkilerini göstermeleri olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamızda takip süresi boyunca Borg dispne skalası ile yapılan semptom değerlendirmesinde steroide eklenen montelukast ve sadece steroid tedavisinde plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzelme olması şu ana kadar bu iki ilacın birlikte kullanıldığı çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Steroide eklenen montelukast tedavisinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla beraber sadece steroid tedavisinde olduğundan daha iyi düzelme olduğu görüldü. Bu durum Dockhorn ve arkadaşlarının çalışmalarında montelukastın semptom skoru üzerindeki etkileri ile benzerlik göstermektedir.

Akut astma atağında olguların yaklaşık 1/3'ünde β_2 agonist kullanımına yanıt alınamadığı bildirilmiştir (26). Sistemik steroidlerin akut etkileri konusunda yapılan çalışmalarda intravenöz formda ilk 1 saat içinde çok az bir etki ortaya çıktığı bildirilmektedir (36). Astmada inflamasyonda önemli rol alan lökotrienler üzerine olan etkileri ise tartışmalıdır (14). Dockhorn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada intravenöz montelukastın uygulanımı takiben 15 dakika içinde etki göstermeğe başladığı saptanmıştır (26). Bizim çalışmamızda da steroid ve plasebo tedavisi alan gruplar ile karşılaştırıldığında montelukast grubunda yüzde FEV₁ değişkenliğinde steroid ve plasebo tedavisi alan gruplar ile karşılaştırıldığında daha fazla artış olduğu saptandı. Ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Montelukastın adjuvan tedavi olarak kullanılma potansiyelinin olması, intravenöz veya oral montelukastın etki sürelerinin ilk 1 saat içinde ortaya çıkması ve steroidlerin yan etki potansiyelinin fazla oluşu, kronik astma tedavisinde kullanıldığında steroidin solunum fonksiyonları üzerine katkısı olduğu bildirilen montelukastın akut atakta da kullanılabileceği görüşümüzü desteklemektedir. Ancak bu bulgunun netleşmesi için akut atakta montelukast etkisinin araştırıldığı daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Bronş astması hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu nedenle tedavide öncelikle hava yollarındaki inflamasyonun kontrol altına alınması amaçlanır. Günümüzde en etkin antiinflamatuvar ajanlar kortikosteroidlerdir ve inhaler steroidler astma tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Ancak inhaler steroide rağmen semptomların kontrol altına alınamaması, steroidin gösteremeyen yan etkileri ve inhaler ilaçlara hastaların uyumundaki güçlükler yeni ilaç arayışlarına yol açmıştır. Bu alanda lökotrien sentez inhibitörleri, üzerinde en çok çalışılan ve astma tedavisi için umut veren yeni bir ilaç grubudur. Kronik astma tedavisinde steroide eklenen lökotrien antagonistinin klinik seyri ve solunum fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (2,5,6). Ancak akut astma tedavisindeki yeri bilinmemektedir.

Çalışmamızda, akut astma atağında intravenöz steroid tedavisine eklenen montelukast'ın solunum fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık. Akut astma atağı olan 70 hastaya steroid ve montelukast, tek başına steroid ve plasebo tedavisi uygulandı. Bu ilaçların akut astma atağında hava yolu fonksiyonları üzerindeki etkileri karşılaştırıldı. Plasebo ve steroid tedavisi ile karşılaştırıldığında steroide eklenen montelukast tedavisinin PEF yüzde değişkenliğinde daha fazla düzelme gösterdiği saptandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yirmidört saatlik takip süresi boyunca Borg dispne skalasında diğer iki tedavi grubunda plasebo ile tedavi edilen hastalardakine göre anlamlı derecede daha fazla düzelme oldu ($P=0.026$). Steroid ve montelukast tedavisi alan hastalar da ise sadece steroid tedavisi alan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dispne skorunda düzelme olduğu saptandı.

Olguların ek salbutamol kullanımları değerlendirildiğinde takip süresi boyunca steroid ve montelukast grubunda ek salbutamol kullanımındaki azalma, tek başına steroid alan gruptakine göre anlamlı derecede daha fazla idi. Ancak steroide eklenen montelukast ve plasebo alan grupta ek β -agonist kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bu bulgular, bize montelukast tedavisinin akut astma atağında steroid tedavisine eklendiğinde olunum fonksiyonları üzerine ek tedavi edici etkilerinin olduğunu düşündürdü. Ancak bu onuçların daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

KAYNAKLAR:

- 1- National Heart, Lung and Blood Institute. Expert Panel Report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda (MD): National Institutes of health; April 1997 Publication no. 97-4051.
- 2- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Am Rev Respir Dis 1987 ;136:225-44
- 3- Murray RK. Asthma, in Fishman AP(ed), Pulmonary diseases and disorders 2nd ed. McGraw-Hill Book Co, 1994
- 4- Acıcan T, Çelik G Bronş Astması Klinik Solunum Sistemi ve Hastalıkları, Editör: Numan Numanoğlu Antip A Ş. 1997 Ankara, Sayfa:401-420
- 5- Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg S, Edwards TB. Montelukast, a once daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Arch Intern Med 1998; 158:1213-20
- 6- Noonan M. J., Chervinsky P., Brandon M., Zhang J., Kundu S., Mc Burney J., Reiss T.F.; Montelukast, a potent leukotrien receptor antagonist, causes dose- related improvements in chronic asthma; Eur Respir J 11 (6); 1998; 1232-39
- 7- Toraks Derneği Bronş Astması Grubu. Bronş astması tanı ve tedavi rehberi 1996
- 8- Türктаş H. Astma patogenezi. Bozkır Matbaacılık Ankara 1996
- 9- Kalyoncu F.A., Türктаş H., Bavbek S., Güç O., Kalpaklıoğlu A.F. Ulusal Verilerle Astma National Asthma Data Ankara 1999
- 10- Toraks Derneği Astım çalışma Grubu: Bayındır Ü., Erkan F., Kalyoncu F., Mısırlıgil Z., Türктаş H. Ulusal astım Tanı ve Tedavi Rehberi İstanbul 2000
- 11- Laviolette M., Malmstrom K., Lu S., Chervinsky P., Pujet J., et al Montelukast added to Inhaled Beclomethasone in Treatment of Asthma Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1862-1868
- 12- Paul M.O'Byrne, MD, FCCP Leukotrienes in the Pathogenesis of Asthma Chest 111 2 february 1997 supplement.

- 13- Leff J.A., William W. Busse, Pearlmén D., Bronsky E.A., Kemp J., Hendele L., Pharm D., Dockhorn R., Kundu S., Zhang J., Seidenberg B.C., Reiss T.F. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction
The new England Journal of medicine 339:147-152 (July 16), 1998
- 14-Leff R.A.,MD,FCCP Future Directions in Asthma Therapy Is a Cure Possible Chest 1997; 111:61S-68S
- 15- Barnes N.C. Effects of Antileukotrienes in the treatment of Asthma Am J Crit Care Med Vol 161 pp.S73-S76, 2000
- 16- Barnes J.P., Grunstein M.M., Leff A.R. Woolcock A.J. Israel Elliot Leukotriene Inhibitors Lippicott- Raven
- 17- Dilşad Mungan, Astma tedavisinde lökotrien sentez inhibitörleri ve reseptör antagonistleri, Tüberküloz ve Toraks, 47 (1) 1999;5-13
- 18- O'Bryne M. P., FCCP Leukotrienes in the Pathogenesis of Asthma Chest 1997; 111: 27S-34S
- 19- Peter J. Barnes, MD Current Therapies for Asthma Promise and Limitations Chest 1997; 111. 17S-26S
- 20- Salvi S.S.,Krishna T.M., Sampson P.A., Holgate T.S. The Anti-inflammatory Effects of Leukotriene-Modifying Drugs and their use in Asthma Chest 2001; 119.1533-1546
- 21- O'Byrne P. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma Chest 1997; 111:27S-34S
- 22- Chung K.F., Holgate S.T. Leukotrienes: Why are they important mediators in asthma? Eur Respir Rev 1997; 7:46, 259-263
- 23- Stephen T.Holgate, Anthony P. SampsonAntileukotriene Therapy Future Directions Am J Respir Crit Care Med vol 161. pp S147-S153, 2000
- 24- Pauwels R. The potential for antileukotriene drugs as first-line chronic therapy Eur respir Rev 1997 ; 7. 48, 310-312
- 25- Hay P.W.D, Phd Pharmacology of Leukotriene receptor Antagonists More than Inhibitors of Bronchoconstriction chest 1997;111.35S-45S

- 26- Barnes J.P., Pederson S., Busse W. W. Efficacy and safety of Inhaled Corticosteroids New developments Am J respir Crit Care Med Vol 157. pp S1-S53, 1998
- 27- Dockhorn R.J., Baumgartner R.A., Leff J.A., Noonan M., Vandormael K., Stricker W., Weinland D.E., Reiss T.F. Comparison of the effect of intravenous and oral montelukast on airway function: A double blind, placebo controlled, three period, crossover study in asthmatic patients Thorax 2000;55:260-265
- 28- Paul M O'Byrne Why does airway inflammation persist? Is it Leukotrienes Am J Respir Crit Care Med Vol 161. pp S186-S187, 2000
- 29- American Thoracic Society. Standardization of spirometry; 1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1107-36
- 30- Yüksel E.G., Ertürk A., Ediger D., Uzaslan E. K., Özyardımcı N., Gözü O.R., Ege E., Karadağ M. Astımın tedavisinde inhaler steroide eklenen montelukastın etkileri. Solunum hastalıkları 2000 Vol 10 S: 231-238
- 31- Malmstorm K., Rodriguez-Gomez G., Guerra J., et al Oral Montelukast, Inhaled Beclomethasone, and Placebo for Chronic Asthma Annals of Internal medicine 16 March 1999 vol 130 no: 6
- 32- Pizzichini E., Leff J.A., Reiss T.F.; Hendele L., Boulet L.P., Wei L.X., Efthimiadis A.E., Zhang J., Hargreave F.E. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial Eur Respir J 1999;14:12-18
- 33- Reiss T.F., Sorkness C.A., Stricker W et al Effect of montelukast , a potent cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on bronchodilation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids Thorax 1997: 52;45-8
- 34- Leff J.A., Busse W.W., Pearlman D., Edwin A., Kemp J., Hendeles L., Dockhorn R., Kundu S., Zhang J., Seidenberg B.C., Reiss T.F. Montelukast, a leukotriene- receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise- induced bronchoconstriction. The New England Journal of Medicine 339:147-152 (july 16), 1998

- 35-Barnes NC. Clinical tolerability of zafirlukast, a new oral antileukotriene drug. Eur respir Rev 1998; 8(54):194-8
- 36- Rodrigo G., Rodrigo C. Corticosteroids in the Emergency Department Therapy of Acute Adult Asthma Chest 1999; 116:285-295
- 37- Steroids in acute Exacerbation of Asthma How do we Grade the Evidence Chest 116 2 August 1999
- 38- Global Initiative for asthma. Global Strategy For Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop report. National Heart, Lung and Blood Institute Publication Number 95-3659, Jan 1995
- 39- Pocket Guide For Asthma Management and Prevention Global Initiative for Asthma a Pocket Guide for Physicians and Nurses Revised 1998 National Heart, Lung and Blood Institute
- 40- G Scadding , B O'Connor Astım ve Etkili Tedavi Yaklaşımında Önemli İlerlemeler The Royal Society of Medicine Press limited 1998
- 41-Tuggey J.M., Hosker HSR. Churg- Strauss syndrome associated with montelukast therapy. Thorax 2000; 55: 805-6
- 42-Wenzel S , Chervinssky P., Kerwin E., et al Oral pranlukast versus inhaled beclomethasone: results of a 12-week trial in patients with asthma Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:203.

44
45