

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNHALE STEROİD ALAN ASTIMLI ÇOCUKLARIN
HbA1c DEĞERLERİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. GÜLSÜM BAŞAK KILIÇ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYTEN PAMUKÇU UYAN

BOLU, 2010

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNHALE STEROİD ALAN ASTIMLI ÇOCUKLARIN
HbA1c DÜZEYLERİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALILARI UZMANLIK TEZİ
DR. GÜLSÜM BAŞAK KILIÇ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYTEN PAMUKÇU UYAN

BOLU, 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, asistanlığımın her aşamasında katkı ve desteğini esirgemeyen, asistanlık eğitimimde, tez hazırlık ve yazım sürecimde büyük emeği geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Hocam Prof. Dr. Ayten Pamukçu Uyan'a içtenlikle teşekkür ederim.

Asistanlığımın çeşitli dönemlerinde eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Musa Kazım Çağlar, Prof. Dr. Nimet Kabakuş, Doç. Dr. Gökhan Baysoy, Yrd. Doç. Dr. Halil İ. Atasoy ve Yrd. Doç. Dr. Sevil Bilir Göksügür'e teşekkür ederim.

Asistanlık süresince birlikte çalıştığım, tez çalışmam esnasında ve asistanlık sürecimde beni destekleyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan tüm asistan doktor arkadaşlarıma, ayrıca servis hemşire ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm yaşantım boyunca her zaman yanımda hissettiğim, maddi, manevi desteklerini esirgemeyen, kelimelerle anlatılamayan fedakarlık gösteren biricik annem Aynur ve sevgili babam Dr. Turan Kılıç'a, iyi günümde değil her günümde yanımda olan canım kız kardeşlerim Ruzin ve Pınar Kılıç'a içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
• TEŞEKKÜR	iii
• İÇİNDEKİLER	iv
• SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
• ŞEKİLLER	viii
• TABLOLAR	ix
• GRAFİKLER	x
• ÖZET	xi
• SUMMARY	xii
• GİRİŞ	1
• GENEL BİLGİLER	3
A. Astımın Epidemiyolojisi	4
B. Astım Patogenezi	8
C. Astımın Semptom ve Bulguları	10
D. Astım Tedavisi	11
D.1. Glukokortikoidler	13
D.1.1. İn hale kortikosteroidler	14
D.1.2. Sistemik steroidler	16
D.2. Beta-2 agonistler	17
D.3. Lökotrien antagonistleri	18
D.4. Ketotifen	19
D.5. Antikolinerjikler	19
D.6. Teofilin (metil ksantinler)	19
E. Vücutta Glukokortikoidlerin Üretimi	20
F. Glukokortikoidlerin Fonksiyonları	22
G. Glukokortikoidlerin Karbonhidrat Metabolizmasına Etkileri	27
G.1. Glukoneogenezin düzenlenmesi	29
G.2. Kan glukozu ve değerlendirilmesi	30
G.3. Glikolize hemoglobin (HbA1c) ve klinik önemi	31
G.4. İnsülin, İnsülin direnci ve değerlendirilmesi	33

• GEREÇ VE YÖNTEM	36
A. Olgu seçimi	36
B. Verilerin tanımlanması	37
C. İstatistiksel değerlendirme	38
Ek 1	39
Ek 2	40
• BULGULAR	41
A. Olguların Demografik Özellikleri	43
B. Olguların Özellikleri	45
C. Olguların Karbonhidrat Metabolizması İle İlişkili Laboratuvar Bulguları	48
• TARTIŞMA	54
• SONUÇ VE ÖNERİLER	60
• KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

BHR	Bronşial hiperreaktivite
BEH	Bronşial endotelial hücre
HbA1c	HemoglobinA1c
HOMA-IR	Homeostasis model assesment of insulin resistance index
ISAAC	International Study for Asthma and Allergies in Childhood
İS	İnhale steroid
RSV	Respiratuvar sinsityal virüs
Th1	T helper 1
Th2	T hepler 2
IL	İnterlökin
GM-CSF	Granülosit monosit koloni stimülan faktör
SFT	Solunum fonksiyon testi
ÖDİ	Ölçülü doz inhaler
FEV1	Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim
FVC	Zorlu vital kapasite
PEF	Peak ekspiratuvar flow
CAMP	Siklik adenozin monofosfat
PEPCK	Fosfoenolpiruvat karboksikinaz
G-6-Pase	Glukoz-6 fosfataz
FBPase	Fruktoz 1,6 bifosfataz
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
TNF- α	Tümör nekroz faktör-alfa

Cys LT	Sisteinil lökotrienler
PG	Prostaglandin
PAF	Platelet aktive edici faktör
ECP	Eosinofilik katyonik protein
NO	Nitrik oksit
VKİ	Vücut kitle indeksi
p	Persantil

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. Çocukluk Çağında Uluslararası Astım ve Alerji Çalışması (ISAAC)	5
2. Astım gelişiminde gen-çevre etkileşimi	7
3. Astımda, viral üst havayolu enfeksiyonu ile akut atakların ilişkisi	8
4. Astım patogenezi	9
5. Aracı cihazlar ve ölçülü doz inhaler ilaçlar	12
6. İn hale kortikosteroidlerin GİS ve akciğerden emilimi	16
7. Glukokortikoidlerin salınım mekanizması	21
8. Adrenal steroidogenez	22
9. Kortizol'ün moleküler yapısı	23
10. Kortizol salınımının regülasyonu	26
11. Karaciğerde glikoliz ve glukoneogenezin regülasyonu	30
12. Pankreastan insülin salınımı	34

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
1. Astım gelişimde rol oynayan risk faktörleri	6
2. Çocukluk çağında astım ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar	11
3. Glukokortikoidler	13
4. Glukokortikoidlerin başlıca anti-inflamatuvar etkileri	14
5. Asemptomatik çocuklarda Tip 2 Diyabet tarama kriterleri	29
6. HbA1c düzeylerine göre ortalama glukoz değerleri	32
7. Referans aralıkları	38
8. Cinsiyete göre demografik özellikler	43
9. Çalışma grubunda saptanan alt hava yolu semptomları	45
10. Çalışma grubunda saptanan üst hava yolu semptomları	45
11. Çalışma grubunun fizik muayene bulguları	46
12. Bireysel ve çevresel faktörler ve ilişkili durumlar	47
13. Hastaların laboratuvar değerleri	48
14. İn hale steroid kullanım süresi ile laboratuvar değerleri ilişkisi	49
15. Çalışma alt gruplarında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	49
16. a, b, c gruplarında İS kullanım süresi ile lab. değerleri ilişkisi	50
17. Kızlarda ve erkeklerde İS kullanım süresi ile lab. değerleri ilişkisi	50
18. 1. ve 2. grubun laboratuvar değerlerinin karşılaştırması	51
19. 1. ve 2. grupta, kızlar ve erkeklerde lab. değerlerinin karşılaştırılması	52
20. İnsülin rezistansı saptanan hastalar	53

GRAFİKLER

Grafik	Sayfa
1. Hastaların boy persantilleri	43
2. Hastaların ağırlık persantilleri	44
3. Hastaların vücut kitle indeksi	44
4. Hastaların ortalama Total IgE düzeyleri	48
5. Çalışma grubunda insülin direnci (IR; insülin rezistansı) yüzdeleri	52

ÖZET

Dr. Gülsüm Başak Kılıç. İn hale steroid alan astımlı çocuklarda HbA1c değ erleri. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağ lığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2010.

Astım; alt hava yollarının geri dönüşümlü obstrüksiyonu ile karakterize, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu nedenle steroidler, anti-inflamatuvar etkilerinden dolayı, tedavinin temelini oluşturmaktadır. Ancak bu ilaçların uzun süreli ve yüksek dozda kullanılması ile sistemik yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkiler arasında glisemik kontrolün bozulması da yer almaktadır. Bu çalışmada; inhale steroid alan astımlı hastalarımızda baktığımız glukoz, insülin, HOMA-IR ve HbA1c değ erlerinin, normal değ erlerle karşılaştırılması ve istatistiksel olarak değ erlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma; Ocak 2007-Ekim 2010 tarihleri arasında, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesinde, Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde persistan astım tanısı ile inhale steroid tedavisi verilen ve takibe alınan 3-17 yaş arası hastaların, dosya kayıtları incelenerek retrospektif olarak yapılmıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows, 15.0 istatistik programı kullanılmış, istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya 26 kız (%46,4), 30 erkek (%53,6) toplam 56 astımlı çocuk dahil edildi. Çalışma grubundaki çocuklarda, karbonhidrat metabolizmasını değ erlendirmek için, takipleri sırasında glukoz, insülin, HOMA-IR ve HbA1c değ erlerine bakıldı. Çalışma grubunda ve alt gruplarda (a, b, c grupları) laboratuvar değ erleri ile İS kullanım süresi arasındaki ilişki değ erlendirildiğinde bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ve korelasyon saptanmadı. Çalışma grubu, kullanılan inhale steroid dozuna göre alt gruplara (1. ve 2. grup) ayrılarak, iki grup ortalama laboratuvar değ erleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu çalışmanın sonucunda; inhale steroid tedavisi alan astımlı çocukların ilaç kullanım süresi ve günlük ilaç kullanım dozu ile karbonhidrat metabolizmasının etkilenmediği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: çocukluk çağı astımı, inhale steroidler, karbonhidrat metabolizması

SUMMARY

Dr. Gülsüm Başak Kılıç. HbA1c Values in Children with Asthma Using Inhaled Steroids. Abant İzzet Baysal University Medical Faculty, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, 2010.

Asthma; which is characterized by reversible airway obstruction, is a chronic inflammatory disorder. For this reason, because of anti-inflammatory effects of steroids, are basis of treatment. But if these drugs are used long term and high dose, could cause systemic side effects, including impairment in carbohydrate metabolism. In this study, we aimed to compare the glucose, insulin, HOMA-IR and HbA1c values with normal ranges and to evaluate statistically in children with asthma using inhaled steroids.

This study was performed between January 2007- October 2010 in Abant İzzet Baysal University Medical Faculty, in Division of Pediatric Pulmonology. The records of patients with a diagnosis of asthma who were between 3-17 years were analyzed retrospectively. SPSS 15.0 software was used for statistical analysis of patients' datas and $p < 0.05$ was accepted as significant.

In this study; 26 girls (%46,4), 30 boys (%53,6) totally 56 asthmatic child were included. In children of the study group, glucose, insulin, HOMA-IR and HbA1c values were obtained to evaluate the carbohydrate metabolism. In the study group and the subgroups (groups a,b,c), the relation between the laboratory values and IS usage period were evaluated and there wasn't any statistical significant difference and correlations. Study group was divided into two groups (1. and 2. groups) according to the daily IS dosage. When the relation between the laboratory values and daily IS dosage were compared in these two groups there wasn't any statistically significant difference. As a result of this study, we concluded that IS usage period and dosage, does not effect carbohydrate metabolism in children with asthma.

Key words: childhood asthma, inhaled steroids, carbohydrate metabolism.

GİRİŞ

Astım; geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu, değişken ve rekürren semptomlar ile karakterize, çocuk ve adölesanlarda en sık rastlanan alt hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (1,2). Astımın çocukluk çağındaki insidansı oldukça yüksektir ve özellikle gelişmiş ülkelerde alerjik sensitizasyonla ilişkili olarak astım prevelansının arttığı (%10-30) bildirilmektedir (3). Hastalığın patogenezinde, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile alt hava yollarında meydana gelen inflamasyon karakteristiktir. Bu inflamasyonda eozinofillerin yanı sıra mast hücreleri, T lenfositleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve nötrofiller de önemli rol oynamaktadır (2,4-6).

Kronik inflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle çocukluk çağı astımında, anti-inflamatuvar etki gösteren steroidler kullanılmaktadır. Astım tedavisinde doğrudan hasta olan bölgeye ilacın verilebilmesi, ilacın etkisinin kısa sürede başlaması ve sistemik yan etkilerinin en az olması nedeniyle, ilaçların inhalasyon yolu ile verilmesi tercih edilmektedir (7,8). Ancak bu ilaçların uzun süreli ve yüksek dozda kullanılması akciğerlerden emilen, sistemik dolaşıma katılan ilaç miktarının artmasına ve sistemik yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (9,10). Çocukluk çağı astım tedavisinde kullanılan inhale steroidlerin (İS) bilinen yan etkileri arasında; oral kandidiyazis, disfoni, kemik gelişimi ve büyüme hızına etki, glisemik kontrolde bozulma, hipotaloma-pitüiter-adrenal aksın baskılanması

sayılabilir. İn hale steroid kullanan hastaların, glukoz metabolizmasındaki değışikliklerin araştırılması ve sonuçların değ erlendirilmesi de araştırmacıların güncel konularından biri olmuştur. Ancak literatürde çocuk yaş grubunda inhale steroidlerin karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (7,11).

Bu çalışmada; uzun süre inhale steroid kullanan astımlı çocuklarda karbonhidrat metabolizmasını değ erlendirmek için, takipli hastalarda baktığımız serum açlık glukozu, insülin, HOMA-IR ve HbA1c düzeylerinin, normal değ erlerle karşılaştırılması ve istatistiksel olarak değ erlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada hedeflenen noktalar aşağıda belirtilmiştir;

1. İn hale steroid kullanan astımlı çocuklarda açlık glukozu ve insülin değ erlerinin normal değ erler ile karşılaştırılması.
2. İn hale steroid kullanan astımlı çocukların HOMA-IR değ erlerinin hesaplanıp, insülin direncinin olup olmadığının değ erlendirilmesi.
3. İn hale steroid kullanan astımlı çocukların HbA1c değ erlerinin normal değ erler ile karşılaştırılması.
4. Astımlı çocuklarda inhale steroid kullanım sürelerinin karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkilerinin değ erlendirilmesi.
5. Astımlı çocuklarda günlük kullanılan inhale steroid dozlarının karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkilerinin değ erlendirilmesi.
6. İn hale steroid kullanan astımlı kız ve erkek çocukların karbonhidrat metabolizmalarının, ilaç süresine ve ilaç dozuna göre karşılaştırılması.

GENEL BİLGİLER

Astım; bronşial hiperreaktivite (BHR), geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu, değişken ve rekürren semptomlar ve altta yatan inflamatuvar süreçlerin bir arada olduğu kompleks bir hastalıktır (1). Astımda saptanan klinik bulgular, tetiği çeken etkenler veya eşlik eden atopik hastalıklar kişiden kişiye değişiklik göstermektedir (12). Tüm Dünyada çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalığı olan astımın prevalansı ülkelere, coğrafik bölgelere, çevresel etkenlere ve ırklara göre değişmektedir (13,14). Günümüzde doğal yaşam koşullarının giderek terk edilmesinin, tüm alerjik hastalıklarda olduğu gibi astımın prevalansı, morbiditesi ve mortalitesinde artışa neden olduğu düşünülmektedir (13). Astım, çocuklarda okul, erişkinlerde önemli bir iş gücü kaybı nedenidir. Alt havayolu inflamasyonu sonucu ortaya çıkan semptomlara göre, astımın klinik şiddeti belirlenmekte ve tedavisi düzenlenmektedir (1). Tüm bu bileşenler göz önüne alındığında astımın tanı, tedavi ve semptomlarının kontrolünün önemi daha iyi anlaşılmaktadır (13,14).

Çocukluk çağı astımında steroidler, anti-inflamatuvar etkilerinden dolayı tedavinin temelini oluşturmaktadır (7). Astım tedavisinde kullanılan inhale steroidler hava yolu inflamasyonunu azaltır; pulmoner fonksiyonları ve bronşial hiperreaktiviteyi düzeltir (15,16). Bu ilaçların 30 yıl önce sadece ağır persistan astımı olan hastalarda, oral glukokortikoidlerin yerine kullanılması önerilmekte idi.

Günümüzde inhale steroidler pek çok ülkede hafif ve orta persistan astımlı, küçük ve büyük çocuklarda tedavide birinci tercih olmuşlardır (16). Sistemik steroidler ise akut astım ataklarının tedavisinde kullanılmaktadır (17). Tüm bu yararlı etkilerinin yanında steroidlerin, bütün sistemleri etkileyebilen, karbonhidrat ve lipid metabolizması bozukluklarını da içeren, istenmeyen yan etkileri bulunmaktadır (18).

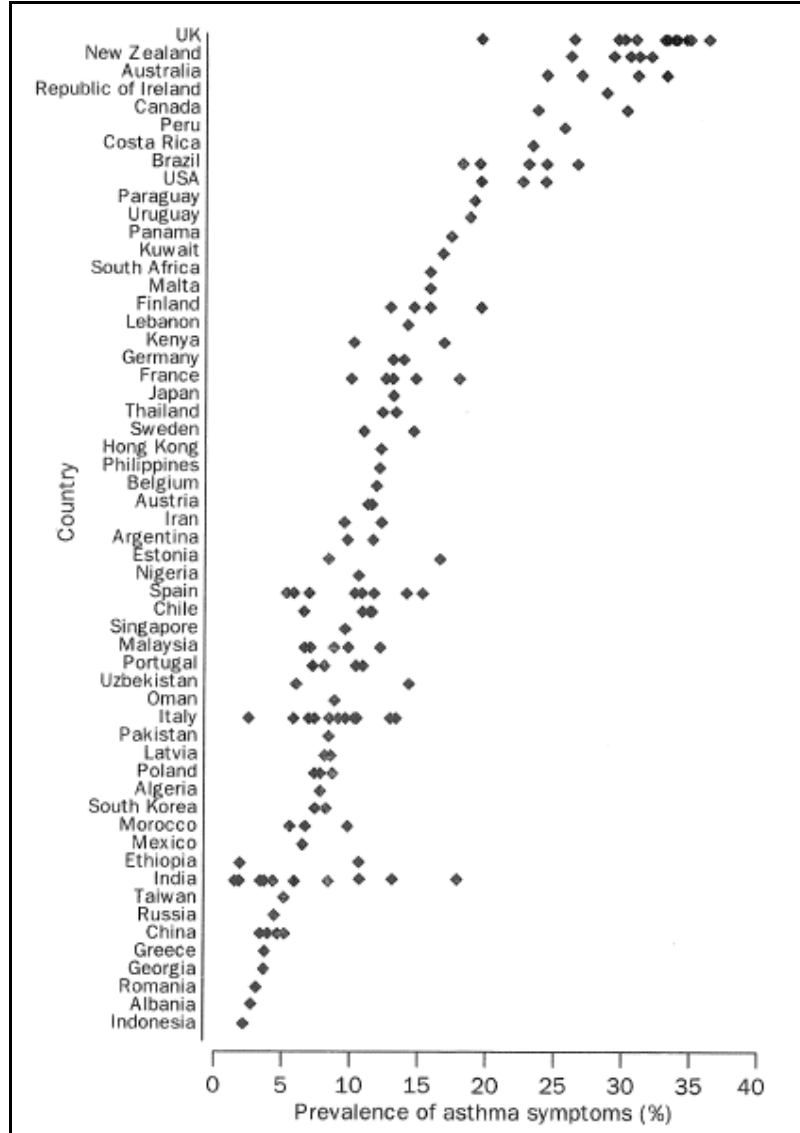
Sistemik steroid tedavisinin karbonhidrat metabolizması üzerine yan etkileri arasında; sağlıklı bireylerde insülin direncinin gelişmesi, diyabet olduğu bilinmeyen hastalarda diyabetin tetiklenmesi ve diyabetli hastalarda glisemik kontrolün bozulması sayılmaktadır (7,19). Bu nedenle inhale kortikosteroid kullanan hastalarda kan glukoz düzeylerindeki değişiklikler araştırma konusu olmuştur. Ancak literatürde çocuk yaş grubunda inhale steroidlerin karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (7,11). Uzun süre inhale steroid tedavisi alan astımlı çocuklarda, karbonhidrat metabolizmasının değerlendirilmesi için, kan glukoz düzeylerine, glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyesine ve insülin direncinin değerlendirilmesi için de, Homeostasis model assesment of insulin resistance index (HOMA-IR) değerine bakılmaktadır (7).

A. ASTIMIN EPİDEMİYOLOJİSİ

Astım herhangi bir yaşta görülebilsede, çocukluk çağında insidansı oldukça yüksektir (3). Özellikle gelişmiş ülkelerde alerjik sensitizasyonla ilişkili olarak astım prevalansının arttığı (%10-30) bildirilmektedir. Dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülen astımın prevalansındaki hızlı artış, prevalans ve hastalığın karakteristikleri ile ilgili pek çok çalışma yapılmasına neden olmuştur (14, 20,21).

Çocuklarda astım yaşam kalitesini sınırlandıran sebeplerin başında gelmektedir. Kentsel toplumları etkilemesi açısından gittikçe büyüyen bir problemdir. Astımın standart bir tanımı olmamasına rağmen, klinik tanısı çocuklarda tekrarlayan alt havayolu bulguları ile konmaktadır. Bazı çalışmalarda ise doktor tanılı astım oranları bildirilmektedir. Çocukluk çağı astım epidemiyolojisi verileri 1998 yılında Uluslararası kabul gören “International Study for Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC) anket çalışmaları ile elde edilmiştir (Şekil 1) (20,22). 156 Ülkede yapılan bu anket çalışması sonucunda; astım prevalansının Çin ve Hindistan

gibi gelişmekte olan ülkelerde düşük (%2-%4), Amerika, Kanada, Avustralya, Yeni Zelanda ve İngiltere gibi gelişmiş Ülkelerde yüksek (%15-%20) olduğu bildirilmektedir (20). Astım prevalansı ülkemizde de, şehirler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermekte olup (23), genellikle kıyı kesimleri, şehirler ve büyük metropollerde daha yüksek görülmektedir (14). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki bu fark “**hijyen hipotezi**” ile açıklanmaktadır (20). “Hijyen hipotezi” erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruz kalan çocuklarda immün sistemin Th-1 yönünde (nonatopik) cevap vermesinin atopi gelişimini baskıladığını, bunun sonucunda astım ve diğer alerjik hastalıkların gelişme riskinin azaldığını savunmaktadır (20,24-28).



Şekil 1. Çocukluk Çağında Uluslararası Astım ve Alerji Çalışması (ISAAC) (22).

Epidemiyolojik çalışmalarda, Amerikada yaşayan Asya kökenli çocuklarda astım prevalansı, Asyada yaşayan Asyalı çocuklardan yüksek bulunmuş, buna karşılık Amerikada yaşayan Amerikalı çocuklardan düşük olarak saptanmıştır. Bu sonuç, astım üzerinde genetik ve çevresel risk faktörlerinin birlikte rol oynadıklarını düşündürmektedir (20). Risk faktörleri; kişiyi astıma yatkın kılan kişisel faktörler ve astım gelişimine yol açan çevresel faktörler olmak üzere iki grupta toplanmaktadır (Tablo1) (24). Astımın ortaya çıkmasında etkili kişisel faktörlerin başında genetik faktörler gelmektedir (27,29). Astım alevlenmesine yol açan nedenler ise genellikle çevresel faktörlerdir (30). Genlerin hem kendi aralarında, hem de çevresel faktörler ile etkileşerek, bireyin astıma eğilimini artırdıkları düşünülmektedir (Şekil 2) (20,30).

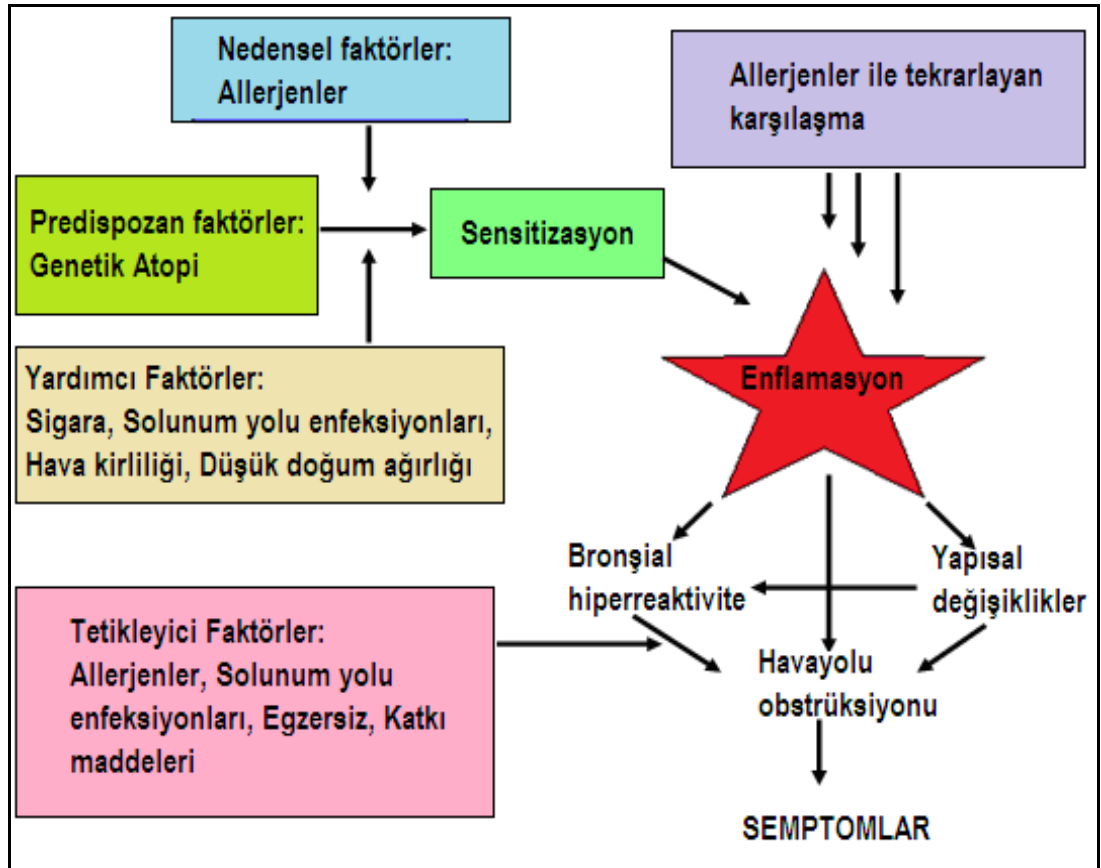
Tablo 1. Astım gelişimde rol oynayan risk faktörleri (1).

Kişisel Faktörler	Çevresel Faktörler
• Genetik faktörler • Obezite • Erkek cinsiyet	• Viral enfeksiyonlar • Sigara dumanı maruziyeti • Evcil hayvan teması • Ev tozu ve akarlar • İç ve dış ortam hava kirliliği

Astımın genetik bir hastalık olduğuna dair yeterince veri bulunmakta olup, yaklaşık yüz adet genin astım ve atopi fenotipi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (27,29-32). 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 (27). Genetik faktörler dışında, obezite ve erkek cinsiyet de (on dört yaşından önceki dönemde astım prevalansı erkek çocuklarda kız çocuklarının yaklaşık 2 misli olarak bulunmuştur) kişisel faktörler arasında yer almaktadır (24, 33,34).

Çevresel faktörler; astımın ortaya çıkmasından ve hastalık semptomlarının artmasından sorumludur. Bu faktörler; solunum yolu enfeksiyonları, sigara dumanı maruziyeti, ev hayvanı teması, ev tozu ve akarlar, iç ve dış ortamdaki hava

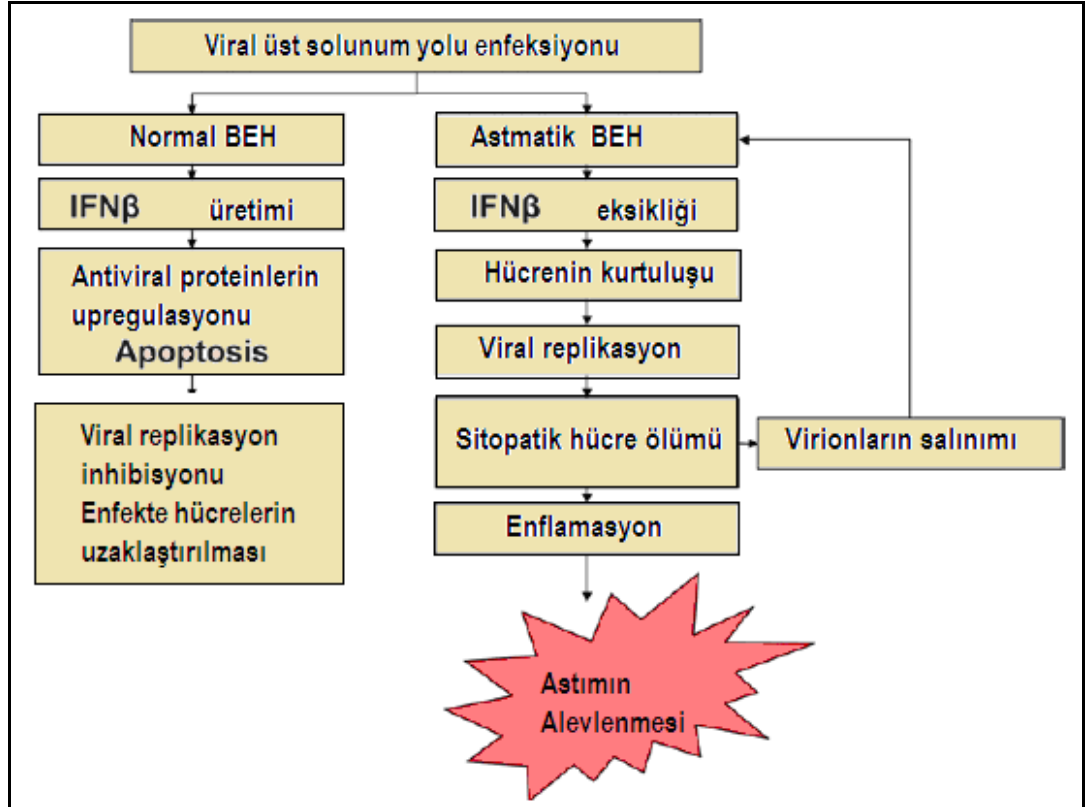
kirliliğidir (24,35-41). Çocukların sigara dumanına maruziyeti veya prenatal dönemde annenin sigara içmesi bu çocuklarda alt havayolu hastalıklarının gelişimini artırmakta ve pulmoner fonksiyonları bozmaktadır (42-44). Solunum yollarının viral enfeksiyonları, epitelde harabiyet yaparak aeroalerjenlerin mukozaya kolayca ulaşmasına ve hava yolu sensitizasyonuna yol açmaktadır. İlk RSV (Respiratuar sinsityal virüs) enfeksiyonu sırasında, infantın yetersiz immun cevabı nedeniyle havayollarında yoğun inflamasyon meydana gelir. Bu durum, hastalığın daha ağır seyretmesine, geç düzelmesine ve sonrasında kalıcı BHR nedeni ile tekrarlayan hışıltı ataklarının varlığı ve takibinde (özellikle atopiye eğilimi olan çocuklarda) astım gelişiminden önemli derecede sorumludur (45). Erken çocukluk döneminde RSV bronşioliti geçiren hastaların %40-50'sinde postbronşiolitik tekrarlayan hışıltı atakları gelişmekte; beraberinde kalıcı bronşial aşırı duyarlılık ve akciğer fonksiyon bozukluğu meydana gelmektedir (25,27,46,47).



Şekil 2. Astım gelişiminde gen-çevre etkileşimi (35).

B. ASTIM PATOGENEZİ

Astım; klinik, fizyolojik ve patolojik özelliklerine göre tanımlanan pek çok hücrenin ve hücresel elemanın rol oynadığı, alt hava yollarının kronik inflamasyondur (1). Aeroalerjenler, viral solunum yolu enfeksiyonları, hava kirliliği, egzersiz, soğuk hava gibi tetik çeken faktörler, hava yolu inflamasyonunun alevlenmesine ve akut astım ataklarına neden olmaktadır (Şekil 3) (6,48-50). Tüm astım fenotiplerinde değişik derecelerde alt hava yolu inflamasyonu bulunmaktadır ve inflamasyonun oluşumunda rol oynayan mekanizmalar birçok farklı hücre, faktör ve mediyatörün etkileşimini içermektedir (5,32).

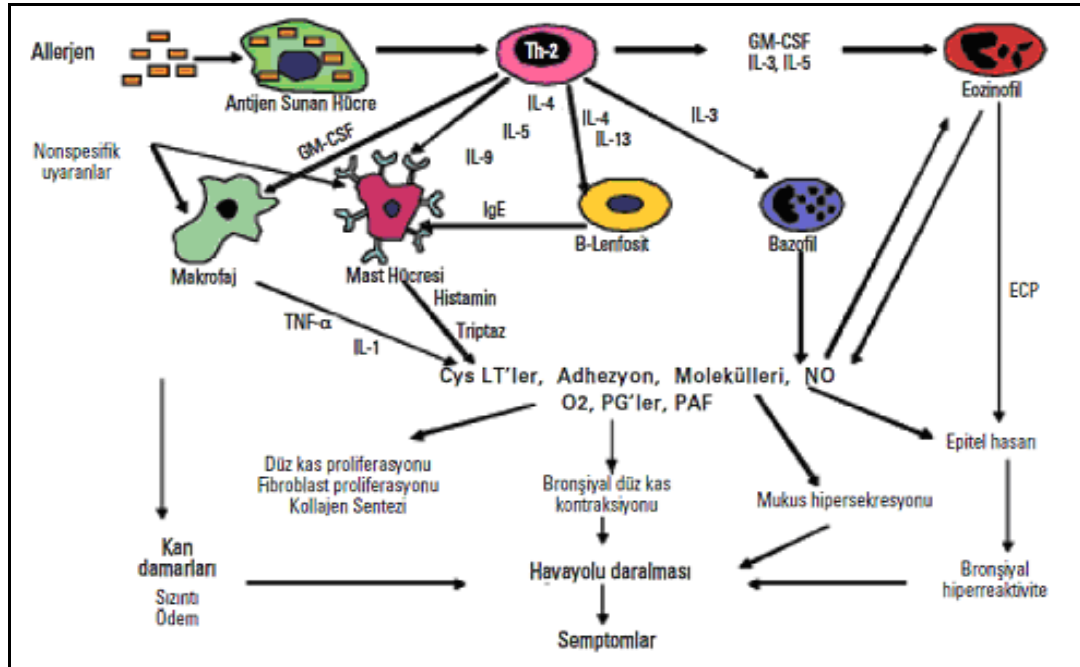


Şekil 3. Astımda, viral üst havayolu enfeksiyonu ile akut atakların ilişkisi.

BEH: Bronşial endotelial hücre (50).

Havayolu inflamasyonunda rol oynayan hücreler; mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve nötrofillerdir (4-6). Özellikle lenfositler, immün yanıtı yönlendirerek inflamasyonun tipini belirlemektedir (3,49). T lenfositleri, enfeksiyonlara karşı savunmada T-helper 1 (Th1) yönünde

farklılaşırken, alerjik inflamasyonda T-helper 2 (Th2) yönünde farklılaşırlar (51,52). Th2'ye dönüşen T lenfositleri, interlökinler (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13) ve granülosit monosit koloni stimulan faktör (GM-CSF) gibi atopik inflamasyon için karakteristik olan sitokinleri salgırlarlar (Şekil 4) (32). İnflamasyon sırasında salınan mediatörlerin ve sitokinlerin aracılığı ile bronş mukozasına eozinofiller göç etmekte ve bu eozinofillerden salgılanan “eozinofilik major basic protein, eozinofil katyonik protein, eozinofilik peroksidaz” gibi ürünler, havayolu mukozasında epitel harabiyetine neden olmaktadır (3,49). Epitel harabiyeti sonucu, sinir uçlarının açığa çıkması ile, havayolları çevresel uyaranlara karşı daha duyarlı (hiperreaktif havayolu) hale gelmektedir (53). Açığa çıkan duyuşal sinir liflerinin farmakolojik (metakolin, histamin) ya da non-farmakolojik (soğuk hava, egzersiz) uyaranlar veya havayolu iritanları ile uyarılması sonucu sinir liflerinden submukozaya ve havayolu düz kası içine nörotransmitterler salınmaktadır (3,45). Bu nörotransmitterlerin reseptörler ile birleşmesi sonucu, bronkokonstrüksiyon, vazodilatasyon, havayolu mukozasında ödem, lökositlerin toplanması, T ve B lenfosit proliferasyonu, mast hücre degranülasyonu ve makrofajlardan inflamatuvar mediatör salınımı meydana gelmektedir (45).



Şekil 4. Astım patogenezi (GM-CSF: granulosit-monosit koloni stimulan faktör, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, Cys LT: Sisteinil lökotrienler, PG: prostoglandin, PAF: Platelet aktive edici faktör, ECP: Eozinofilik katyonik protein, NO: Nitrik oksit) (35).

İnflamasyon sırasında bronş mukozasına göç eden eozinofillerin apoptozisi yavaşlamakta, yaşam süreleri uzamakta ve eozinofiller aktive olmaktadır (49). Aktive olan eozinofillerden degranüle olan mediatörler aracılığı ile bronş mukozasında oluşan zedelenmeyi onarmak amacıyla, organizmanın gösterdiği çaba sonucu vazodilatasyon, mukozal ödem, düz kas hipertrofisi, yeni damar oluşumları, müküs hipersekresyonu, subepitelyal fibrozis ve goblet hücre hipertrofisi gibi kalıcı değişiklikler (remodelling) meydana gelmektedir (5,32,49,54-56).

C. ASTIMIN SEMPTOM VE BULGULARI

Astım; ataklar halinde gelen öksürük, hırıltı, hışıltı, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlarla seyreder (1,14,47,57). Bu semptomlar geri dönüşümlü olup, sıklıkla spontan olarak veya tedavi ile düzelir (1,23). Semptomların ataklar halinde gelmesi, gün içinde veya mevsimsel değişiklik göstermesi, viral solunum yolu enfeksiyonları, ev tozu, hava kirliliği, çeşitli kokular, soğuk hava veya egzersiz gibi nedenlerle tetiklenmesi, uygun tedaviye yanıt vermesi, gece semptomlarının olması, pozitif aile hikayesi ve eşlik eden atopik hastalıkların (alerjik rinit, alerjik konjoktivit ve egzema) varlığı astım tanısını desteklemektedir (1,14,57,58).

Astımlı çocuklar ataklar arasında asemptomatiktir ve fizik muayene bulguları normal olarak saptanabilir (14,24,58). Astım atağında hastalarda atağın şiddetine göre takipne, siyanoz, uykuya meyil, konuşma güçlüğü, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler gözlelenebilir. Atak sırasında fizik muayenede, havayolu obstrüksiyonunu gösteren ekspiratuvar hışıltı ve ronküsler duyulabilir. Ağır ataklarda hava akımının ileri derecede sınırlanması ve ventilasyonun azalması sonucu solunum sesleri duyulmayabilir (sessiz göğüs) (14,24).

Astım tanısında öykü ve fizik muayenenin önemli bir yeri vardır, çocukluk çağında tanı öykü bazında konabilir. Solunum fonksiyon testleri (SFT); çocuk ile etkin bir iletişim kurulabilen yaştan itibaren, hastalığın tanısı ve kontrolü hakkında önemli bilgiler vermektedir (14). SFT; bronşlarda meydana gelen daralmayı, havayolları aşırı duyarlılığını ve reversibilitayı somut olarak göstererek, astım

tanısını doğrular veya tanı koydurur. Genel kabul gören yöntem spirometre ile yapılabilen, birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) ve zirve akım hızının (PEF) ölçümüdür. Ayrıca poliklinikte daha kolay ve pratik olan peak flowmeter ile yapılan zirve akım hızı ölçümleri ve reversibilite testi, tanıda ve hastalığın takibinde kullanılmaktadır (14).

Süt çocukluğu döneminde tekrarlayan hırıltı ve hışıltı semptomu ile başvuran, bronşial hiperreaktivite ya da astım düşünülen hastaların ayırıcı tanısında, altında yatan diğer hastalıklar da düşünülmelidir (Tablo 2) (14).

Tablo 2. Çocukluk çağında astım ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar (14).

Küçük Çocuklar	Büyük Çocuklar
- Gastroözofageal reflü - Konjenital kalp hastalığı - Bronşial hiperreaktivite - Yabancı cisim aspirasyonu - Konjenital anomaliler (vasküler halka, trakeo-özofageal fistül, trakeobronkomalazi, bronş kisti) - Bronkopulmoner displazi - Kronik solunum yolu enfeksiyonları - Pasif sigara içiciliği - Kistik fibrozis - İmmun yetmezlik - Siliyer diskinezi sendromu	- Alfa-1 antitripsin eksikliği - Tümörler - Sigara içiciliği - Psikojenik öksürük - Vokal kord disfonksiyonu

D. ASTIM TEDAVİSİ

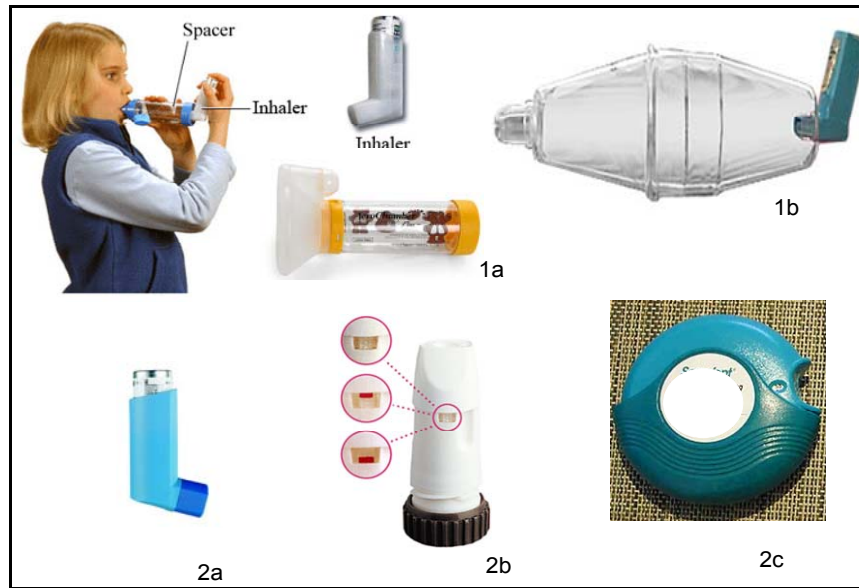
Çocukluk çağı astımında tedavinin amacı, uzun dönemde semptomların kontrol altına alınması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır (59,60). Tedavinin temelini hasta ve ailesinin eğitimi oluşturmaktadır (61). Tanı anında astımın klinik şiddetine göre ilaç tedavisi düzenlenir (60). Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar rahatlatıcı (semptom giderici) ve kontrol edici olarak ikiye ayrılır (62).

Rahatlatıcı ilaçlar hızla etki ederek, atak sırasında bronkokonstrüksiyonu düzelter ve semptomları gideren ilaçlardır. Bu grupta kısa etkili inhale beta-2

agonistler, inhale antikolinerjik ilaçlar, teofilin ve yavaş salınımlı oral beta-2 agonistler bulunmaktadır (63).

Kontrol edici ilaçlar esas olarak anti-inflamatuvar etkiye sahip olup, astımda havayolu inflamasyonunun kontrolünü sağlamak için düzenli ve uzun süreli kullanılan ilaçlardır. Bu grupta; glukokortikoidler (inhale ve sistemik steroidler), uzun etkili inhale beta-2 agonistler, lökotrien antagonistleri, yavaş salınan teofilin ve kromonlar bulunmaktadır. Günümüzde, astımda kullanılan en etkili kontrol edici ilaçlar inhale steroidlerdir (62,63).

Astım ilaçları çocuğun yaşına uygun şekilde inhalasyon cihazları ile verilmektedir. Küçük çocuklarda, basınçlı ölçülü doz inhaler (aerosol) ilaçlar, aracı cihazlar (spacer) ile uygulanmaktadır. Bu aracı cihazlar; büyük hacimli Volumatik, Nebuhaler ya da küçük hacimli maskeli chamber'lardır. Büyük çocukların astım tedavisinde ise, kuru toz inhaler (turbuhaler, diskus, diskhaler) şeklindeki ölçülü doz inhaler (ÖDİ) kullanılmaktadır (Şekil 5). Küçük çocuklarda ÖDİ'lerin aracı cihazlar ile kullanılması, tedaviyi kolaylaştırdığı gibi, tedavi etkinliğinin artmasına ve yan etkilerin en aza inmesine yol açmıştır. ÖDİ steroidlerin sistemik dolaşıma karışımı, bu yolla azalmaktadır. Maskeli chamber kullanamayan küçük çocuklarda nebulizerler alternatif olabilir. Nebulizerlar genellikle akut astım ataklarının tedavisinde tercih edilir. Bu cihazlar çocuklarda ÖDİ kullanımında karşılaşılan koordinasyon sorununu ortadan kaldırmaktadır (64).



Şekil 5. Aracı cihazlar; 1a- Chamber, 1b- Volumatic. ÖDİ ilaçlar; 2a-Aerosol, 2b-Turbohaler, 2c-Diskus (64).

D.1. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler yaşam için gerekli olan hormonlardır ve vücutta biyolojik etkileri, glukokortikoid reseptörleri vasıtasıyla gerçekleşmektedir (65,66). Tüm hücrelerde reseptörlerinin bulunması nedeni ile gelişme, metabolizma, nörobiyoloji ve programlı hücre ölümü gibi pek çok fizyolojik olayın regülatuvar hormonu olarak görev yapan glukokortikoidler, major etkilerini karbonhidrat metabolizması (glukoneogenez stimülasyonu) ve immun sistem (anti-inflamatuvar ve immunsupresif etki) üzerinde göstermektedirler (Tablo 3) (66-68).

Glukokortikoidler karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkilerini 4 şekilde gösterirler: 1-Karaciğerde glukoneogenezin stimülasyonu (en iyi bilinen etkileri glukoneogenez için gerekli enzimlerin ekspresyonunu artırmasıdır), 2-Ekstrahepatik dokulardan amino asitlerin mobilizasyonu (glukoneogenez için gerekli substratları oluştururlar), 3-Kas ve yağ dokusuna glukoz geri alımının inhibisyonu (glukozun dokulardaki yıkımını azaltarak, glukozu muhafaza ederler), 4-Yağ dokusunda yağ yıkımının stimülasyonu (lipoliz sonucu ortaya çıkan yağ asitleri kas dokusu gibi dokularda enerji üretimi için kullanılırlar ve ortaya çıkan gliserol de glukoneogenez için substrat olarak görev yapar) (66).

Tablo3. Glukokortikoidler (68).

Kortizol	Çok güçlü, glukokortikoid aktivitenin (GA) yaklaşık %95'inden sorumlu.
Kortikosteron	Kortizole göre daha az güçlü, GA'nin yaklaşık %4'ünden sorumlu.
Kortizon	Sentetik, hemen hemen kortizol kadar güçlü.
Prednizon	Sentetik, kortizolden 4 kat daha güçlü.
Metilprednizolon	Sentetik, kortizolden 5 kat daha güçlü.
Dekzametazon	Sentetik, kortizolden 30 kat daha güçlü.

Vücuttaki normal immun cevap için, glukokortikoidlerin fizyolojik sınırlar içinde salgılanmaları gerekli olup, farmakolojik dozlarda ise potansiyel anti-inflamatuvar ve immunsupresif etkileri bulunmaktadır (66). Glukokortikoidler, çok sayıda pro-inflamatuvar ve anti-iflamatuvar mediatörü suprese ve stimüle ederek, immun sistem üzerindeki etkilerini göstermektedirler. Kortikosteroidler inflamatuvar

mediatörlerin (sitokinler, kemokinler, lökotrienler, prostoglandinler, proteolitik enzimler, serbest oksijen radikalleri ve nitrik oksit) sentezini baskılayarak inflamasyonun alevlenmesini önlemekte, ayrıca opsonizasyonu, makrofajların fagositik aktivitesini ve antijen uptake'ini arttırarak, yabancı antijen, mikroorganizma, toksinler ve ölü hücrelerin temizlenmesini sağlamakta, bunun sonucunda da inflamasyonu sonlandırmaktadır (Tablo 4) (69,70). Bu etkilere dayanılarak, glukokortikoidler inflamatuvar olaylarla seyreden hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (66).

Tedavi amacı ile kullanımı son yıllarda giderek artan glukokortikoidler, astım, alerjik hastalıklar, romatoid artrit, kollajen doku hastalıkları, vaskülitler, dermatolojik lezyonlar, inflamatuvar barsak hastalıkları ve diğer otoimmün sistemik hastalıklarda inflamasyon ve immün aktivasyonun baskılanması için kullanılmaktadır (65).

Tablo 4. Glukokortikoidlerin başlıca anti-inflamatuvar etkileri (70).

Anti enflamatuvar etki	Ayrımı
Proinflamatuvar sitokin üretimi	IL-2,IL-3,IL-4(?),IL-5,IFN- γ ,GM-CSF sentezi inhibisyonu IL-1,TNF- α ,IL-6,IL-8,IL-12,MIF sentezi IL-8 sentezi inhibisyonu
Anti-enflamatuvar sitokin üretimi	IL-10, TGF- β , IL-1 reseptör antagonistleri sentezinde artma
Enflamatuvar hücre göçü	Kemokin üretiminde baskılanma MIF ve lipokortin-1 üretimini uyarma
Enflamatuvar mediyatör ekspresyonu	Çözünebilir PLA2 inhibisyonu, COX-2 ve NOS sentezini baskılar
Hücre membranı marker ekspresyonu	Makrofaj ve monositlerde CD14 ekspresyonu inhibisyonu Endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonu
Apoptoz	Eosinofil ve olgun T lenfositleri apoptozu aktivasyonu

D.1.1 İnhal Steroidler

İnhale steroidler havayolu inflamasyonunu kontrol edici etkileri nedeni ile çocuk ve erişkin astım hastalarında tedavide altın standart kabul edilmektedir (16,71). Ülkemizde piyasada bulunan inhale steroidler; beklametazon dipropionat,

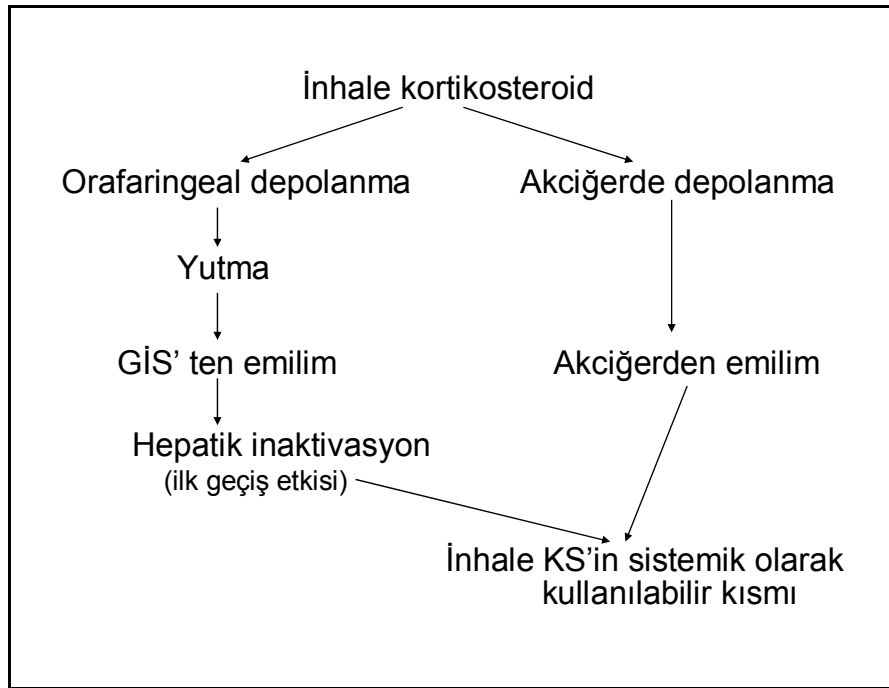
budesonid ve flutikazon dipropionattır. Tedavide kullanılan diğer inhale steroidler ise; siklesonid, flunisolid, mometazon furoat monohidrat, triamsinolondur (Tablo 5) (59).

Astım tedavisinde temel ilaç olarak kullanılan inhale steroidler etkilerini; lenfosit, makrofaj, mast hücreleri ve eozinofillerin sayı ve aktivasyonunu, inflamatuvar mediatörlerin üretimini ve mukus sekresyonunu azaltarak, hasarlanan epitelin yeniden yapılanmasını sağlayarak, siliyer hücrelerin, goblet hücrelerine oranını normale dönüştürerek ve beta adrenerjik bronkodilatörlere yanıtı düzelterek gösterirler (16). Astımlı çocuklarda inhale steroidlerin düzenli kullanılması ile, sistemik steroid ihtiyacının, hospitalizasyonun ve acil servise başvuru sıklığının azaldığı, FEV1 düzeylerinde anlamlı düzelmeler sağlandığı gösterilmiş ve astım tedavisinde inhale steroidlerin inflamasyonun kontrolünde en etkili ilaçlar olduğu bildirilmiştir (72,73). Bu nedenlerden dolayı inhale steroidlerin kronik bir hastalık olan astım tedavisinde düzenli ve uzun süreli kullanılmaları gerekmektedir (15).

Çocukluk çağı astım tedavisinde kullanılan inhale steroidlerin, lokal ve sistemik yan etkileri (oral kandidiyazis, disfoni, kemik gelişimi, büyüme, glisemik kontrolde bozulma, hipotaloma-pitüiter-adrenal aksın baskılanması), çocukların büyüme sürecinde olması nedeniyle, endişe konusu olmuştur (7). Yapılan çalışmalarda, uygun dozlarda ve uzun süre kullanılan inhale steroidlerin oldukça güvenilir bulunduğu, ancak uzun süreli ve yüksek dozda kullanıldıklarında lokal ve sistemik yan etkilerin ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (Şekil 6) (9,10). Bu yan etkiler, kullanılan ilaçların dozuna, gücüne, aracı cihazlara, sistemik biyoyararlanımına, karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasına (inaktif metabolitlere dönüşme), sistemik olarak emilen (akciğerlerden ve barsaklardan) ilaç fraksiyonunun yarılanma ömrüne bağlıdır (74).

İnhale steroidlerin yan etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda; büyüme geriliği doza bağımlı bulunmuş ve çeşitli inhaleler arasında farklılıklar saptanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda günlük kullanılan 100-200 mcg inhale steroidin büyüme üzerine olumsuz etkisi bildirilmemiş, ancak kontrol altında olmayan astımın büyümeyi olumsuz etkilediği gözlenmiştir (73,75-77). Uzun süreli çalışmalarda inhale steroid tedavisinin kemik dansitesine genel olarak olumsuz etkisi bulunmamış ve kırık riskini arttırdığı gösterilmemiştir (72,78,79). İnhalerler arasında farklılık

olmakla beraber 400 mcg ve daha düşük dozlardaki budesonid ile hipotalamo-hipofizo-adrenal aks üzerine herhangi bir baskılanma görülmemiştir (77-82). Bugüne kadar çocuklarda kullanılan inhale steroidlerin yan etkilerinden hipotaloma-pitüiter-adrenal aks baskılanması, büyüme ve kemik gelişimi ile ilgili pek çok yayın olmasına karşılık, çocuk yaş grubunda inhaler steroidlerin karbonhidrat metabolizması üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar sınırlıdır (7).



Şekil 6. İn hale kortikosteroidlerin GİS ve akciğerden emilimi (74).

İnhale kortikosteroidlerin yan etkilerinin aileler üzerinde korku oluşturmaları nedeni ile bazı çocuklar düzenli ve etkili tedavi alamamaktadır (77). Bunun sonucunda hastanelere atak ile başvuran çocuklarda periodik oral kortikostreoid kullanımı gerekmektedir, ancak sistemik steroidlerin uzun süreli kullanımının yan etki oluşturma potansiyellerinin inhaler kortikosteroidlerden daha fazla olduğu bilinmektedir (65,77).

D.1.2. Sistemik Steroidler

Sistemik steroidler astım ataklarında kullanılan etkili ilaçlardır (15). Orta ve ağır astım ataklarında kısa süreli kullanımları atağın hızlı düzelmesini sağlarken,

hastaneye yatışları ve relapsları da engellemektedir (17,71). Ağır ve kontrol altına alınamayan astım ataklarında, iki haftadan uzun süreli oral steroid tedavisi gerekebilir. Ancak yan etkilerinden dolayı (iştah artışı, şişmanlık, yüzde eritem, hirsutizm, akne, yara iyileşmesinde gecikme, ciltte strialar, gözde posterior subkapsüler katarakt gelişmesi, hipertansiyon, hiperlipoproteinemi, karbonhidrat intoleransı, osteopeni, osteoporoz, myopati, sekonder adrenal yetmezlik, peptik ülser, kişilik bozukluğu, puberte gecikmesi ve enfeksiyon riskinde artış) sistemik steroidlerin, mümkün olan en düşük dozlarda ve kısa süreli kullanılmaları önerilmektedir (18,83).

Sistemik steroidler uzun süreli kullanıldığında, sağlıklı bireylerde glukoneogenezi tetiklemekte, ayrıca pankreasın beta hücrelerinden insülin üretimini ve dokuların insülin sensitivitesi azaltarak insülin direnci yapmakta ve hiperglisemiye neden olmaktadır (84-89). Bunun sonucunda diyabet sık ve ciddi bir tıbbi problem olarak karşımıza çıkmaktadır (65).

D.2. Beta-2 agonistler

Beta-2 agonistler en etkili bronkodilatörlerdir. Etkilerini, bronşial düz kaslarda adenil siklazın aktivasyonunu sağlayıp, hücre içi siklik adenosin 3-5 monofosfat (CAMP)'ın düzeyini artırarak gerçekleştirirler. Beta-2 agonistlerin kısa etkili (etki süresi 4-6 saat) ve uzun etkili (etki süresi 12 saat) ticari preparatları olup, genellikle inhalasyon ve oral formu, nadiren parenteral formu kullanılmaktadır (90-92). İnhaler yolla alındığında oral veya intravenöz alıma göre daha düşük dozlarda ve daha hızlı şekilde etki ederler. Bu nedenle inhale beta-2 agonistler, küçük ve büyük çocuklarda akut astımın tedavisinde tercih edilen ilaçlardır (90). Beta-2 agonistler submukozal bezlerden, mukus sekresyonunu ve havayolu epitelinden iyon transportunu artırarak, alt havayollarında mukosiliyer klirensin artmasına neden olurlar. Uzun etkili beta-2 agonistlerin ise, insan mast hücrelerinden mediyatör salınımını engelleyerek inflamasyonu baskıladıkları düşünülmektedir. Ancak bu etki kortikosteroidler kadar belirgin değildir (91). Bu nedenle tedavide tek başına kontrol edici ilaç olarak kullanılmazlar (14,59). Astımlı çocuklarda, düşük doz inhaler

steroidler ile semptom kontrolü sağlanamadığında, inhaler steroidlere ek olarak uzun etkili inhaler beta-2 agonistler kullanılabilir (21,59).

Bilinen kısa etkili inhaler beta-2 agonistler; albuterol, salbutamol, terbutalin, bitolterol, fenoterol, isoeterin, metaproterenol, pirbuterol'dur. Uzun etkili salmeterol ve formeterol çocuklarda kullanımı araştırılmış iki önemli ilaçtır (21). Çocukluk çağında yüksek dozda beta-2 agonist kullanımında karşılaşılabilecek yan etkiler; iskelet kaslarında tremor, baş ağrısı, taşikardi, hipokalemi, ritm bozukluğu ve ajitasyondur (14).

D.3. Lökotrien Antagonistleri

Bronkospazm, mukus sekresyonu artışı ve hava yolu ödemeine yol açan lökotrienler, araşidonik asitten fosfolipaz A2 enzimi yardımı ile oluşan, proinflamatuvar mediatörlerdir ve etkilerini sisteinil lökotrien-1 reseptörüne bağlanarak gösterirler (93). Lökotrien antagonistleri (zafirlukast, montelukast, pranlukast) güçlü ve selektif sisteinil lökotrien-1 reseptör antagonistleridir ve hedef hücre ve dokulardaki sistenil lökotrienlerin etkilerini bloke ederler (93,94). Bu ilaçlar, astımlı hastalarda kullanıldıklarında mediatörlerin etkileri bloke olur, hava yolu inflamasyonu, bronşial hiperreaktivite ve düz kas kontraksiyonu azalır, akciğer fonksiyonları düzelir ve beta agonist gereksinimi azalır. Lökotrien reseptör antagonistleri egzersizden saatler önce alındığında, egzersize bağlı bronkokonstrüksiyona karşı kısmi koruma sağlamaktadır (14,59,71,93,95).

Lökotrien antagonistleri tek başına astım tedavisinde kullanılmazlar. Düşük doz inhaler steroidlerle astımı kontrol edilemeyen çocuklarda, lökotrien reseptör antagonistlerinin tedaviye eklenmesi, klinik düzelmeyi ve atak sıklığının azalmasını sağlamakta, inhale steroid dozunun azaltılmasında etkili olmaktadır (14,59,95).

Ülkemizde bulunan preparatlar montelukast ve zafirlukasttır (94). Her iki ilacın çocuklarda kullanımına ilişkin güvenlik problemi bulunmamakla birlikte, çocuklarda duyulanım değişiklikleri gözlemlendiği bildirilmektedir (14).

D.4. Ketotifen

Kimyasal olarak benzocyclohepatothiophine'dir. Avrupa ve diğer ülkelerde hafif astımın kontrolünde kullanılan antihistaminik bir ajandır. Antihistaminik etkisi ile mast hücrelerini stabilize eder ve lökotrien antagonisti gibi anti-inflamatuvar etki gösterir. Platelet aktive edici faktör ile olan bronkokonstrüksiyonu oldukça güçlü bir şekilde önler, bronkodilatör ihtiyacını azaltır. En sık görülen yan etkileri sedasyon, nadiren ağız kuruluğu veya hafif baş dönmesidir (59,96).

D.5. Antikolinerjikler

Antikolinerjik ajanlar (ipratropium bromide) bronş mukozasında muskarinik reseptörleri (M2 ve M3) bloke ederek etki gösterirler (97). Sadece kolinerjik stimulus sonucu oluşan bronkokonstrüksiyonu inhibe ederek düz kas kontraksiyonunu önlerler, ayrıca mukus sekresyonunu ve mukozal ödemin azalmasını sağlarlar (21,59,97,98). Kısa etkili olarak kullanılabilen ipratropiyum bromür monohidratın, astımlı hastalarda bronkodilatör etkisi, inhaler beta-2 agonistler kadar güçlü değildir (59,21). İpratropium inhalasyonu sonrası ağızda kuruluk ya da acı bir tat olabilir, yan etkisi bradikardidir (98).

D.6. Teofilin (metil ksantinler)

Teofilinler bronkodilatör etkilerinden dolayı akut ve kronik astım tedavisinde kullanılmaktadır (93). Ancak bronkodilatör etkileri beta-2 agonistlerden daha azdır (59). İlacın etkileri, fosfodiesteraz izozimlerin nonspesifik inhibisyonu ve adenozin reseptörlerinin antagonizmi aracılığı ile ortaya çıkmaktadır. Teofilin'in bronkodilatör etkisi, fosfodiesteraz inhibitörü gibi davranması nedeni ile meydana gelir. Adenozin reseptör antagonizmi etkisi ise, ilacın diğer etkilerinin ortaya çıkmasına neden olur (93). Bu etkiler; diafragma kasının yorgunluğunu baskılama, adenozin ilişkili mast hücre mediatör salınımını azaltma (antiinflamatuvar etki), eozinofillerin ve T lenfositlerinin sayısını azaltma (immunomodülatör etki) ve mukosiliyer klirensi

artırma olarak sayılabilir (93,99). Steroidler ile birlikte verildiklerinde antiinflatuvar olarak sinerjistik etkileri bulunmaktadır (59,96).

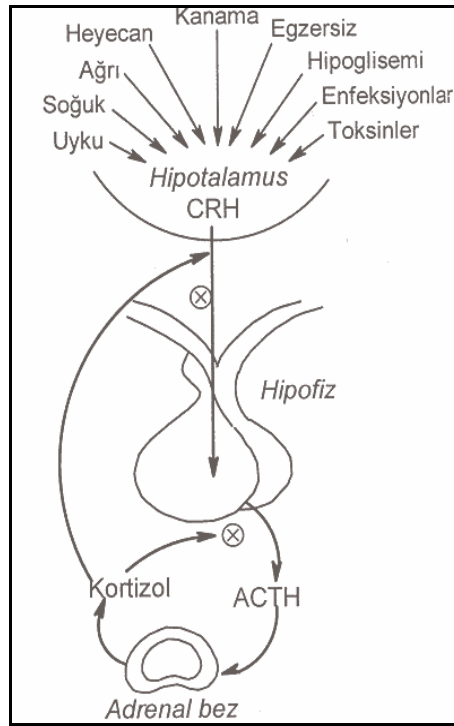
Teofilinler etki sürelerine göre kısa ve uzun etkili olarak ayrılırlar. Astım tedavisinde kısa etkili teofilinler (metil ksantinler) solunumu hafif uyarmak ve bronkodilatasyon amacıyla, uzun etkili teofilinler ise bronkodilatör, antialerjik ve anti-inflatuvar etkilerinden faydalanmak için kullanılmaktadır (59,96). Teofilinlerin terapötik etkileri düşük plazma konsantrasyonlarında ortaya çıkmaktadır (93,99). Kanda terapötik düzeyi ve toksik düzeyi birbirine yakın olduğundan, teofilin alan hastalarda kan düzeyi ölçümü gerekebilir. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, bulantı, kusma ve anoreksidir. Yan etkileri arasında konsantrasyon güçlüğü olması okul çağı çocuklarında sorun yaratabilir. Yan etkilerinin fazlalığı ve kan düzeyinin takibi gerektiğinden, kullanımları sınırlı olup status astmatikusta kullanılmaktadır (59,96).

E. VÜCUTTA GLUKOKORTİKOIDLERİN ÜRETİMİ

Glukokortikoidler hipotalamo-pitüiter-adrenal aksın kontrolü altında, böbreküstü bezlerde (adrenal bezlerde) üretilmektedir (Şekil 7). Böbreğin üst kısmında yerleşik bulunan adrenal bezlerin her biri yaklaşık 4 gram ağırlığında olup, medulla (adrenal medulla) ve korteks (adrenal korteks) olmak üzere iki farklı bölümden oluşmaktadır. Bu bezler endokrin, metabolik, visseral, immun fonksiyonlar ve davranış paternini de etkileyen geniş spektrumdaki fizyolojik olaylarda rol alırlar (68,100).

Adrenal bezin merkezinde bulunan ve bezin %20'sini oluşturan medulla bölümü, fonksiyonel olarak sempatik sinir sistemi ile ilişkilidir (68). Egzersiz ve stres gibi durumlarda sempatik sinirlerin uyarılması ile, pupillerde dilatasyon, salgı hücrelerine direk etki ile yoğun sekresyon oluşumu, salgı bezlerinde salgılama hızının azalması, ter bezlerinde yoğun ter salgısı oluşumu, gastrointestinal sistemde peristaltizmin inhibisyonu, sfinkter tonusunda artış, kalbin frekansında ve kasılma kuvvetinde artış, sistemik dolaşımda konstrüksiyonun ortaya çıkması ve arteriyel kan basıncında artış meydana gelir (101). Adrenal medullaya giden sempatik sinirlerin uyarılması ise, epinefrin ve norepinefrin hormonlarının (katekolaminler)

salgılanmasına neden olur. Bu iki hormon kan yoluyla vücudun tüm dokularına taşınır (68,101). Ortalama olarak sekresyonun %80 kadarı epinefrin, %20 kadarı norepinefrindir. Dolaşımdaki katekolaminlerin organlar üzerindeki etkisi, sempatik sinir sisteminin etkisi ile hemen hemen aynıdır, ancak katekolaminlerin kandan uzaklaştırılmaları yavaş olduğundan, etkileri 5 ila 10 kat daha uzun sürmektedir (101).

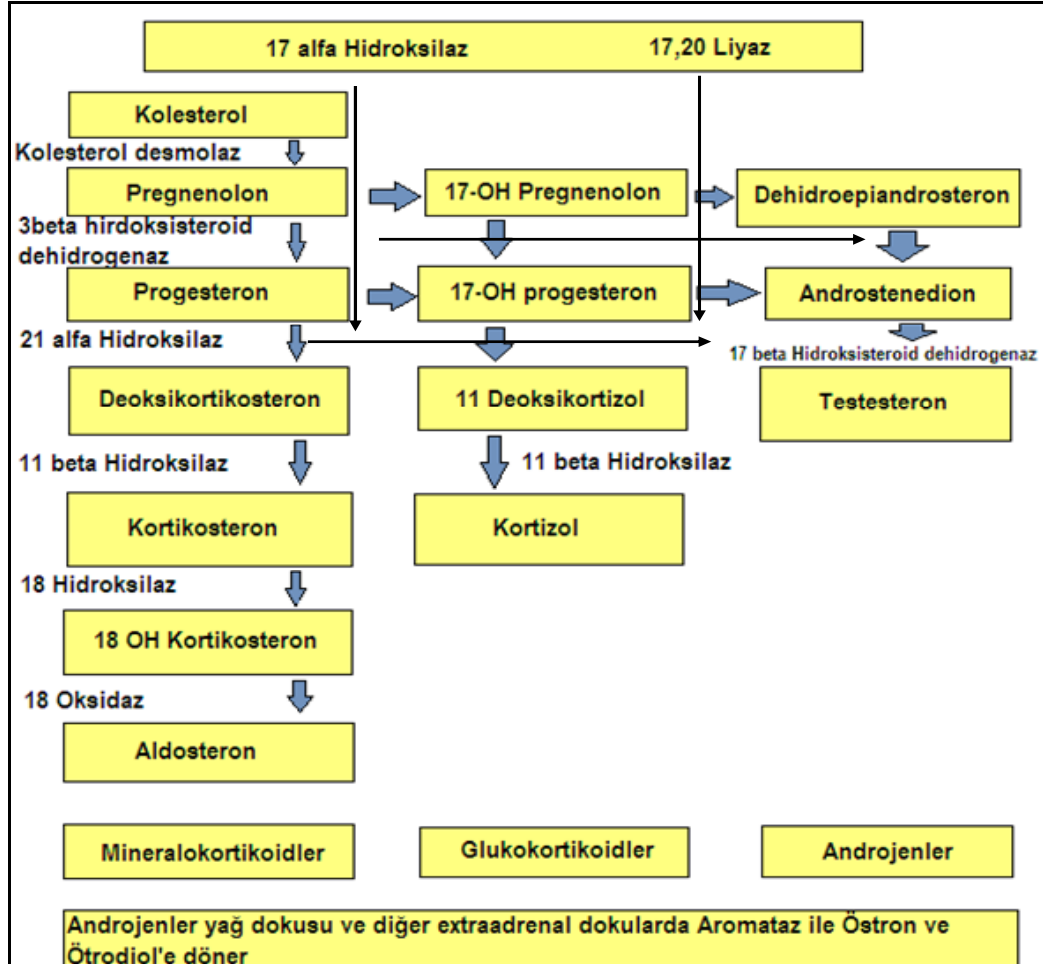


Şekil 7. Glukokortikoidlerin salınım mekanizması (102).

Adrenal bezin %80'ini oluşturan korteksten, kortikosteroidler (korteksin üç ayrı bölgesinden; zona glomerulosa'dan mineralokortikoidler, zona fasikülata'dan glukokortikoidler ve zona retikularis'den androjenler) olarak adlandırılan, katekolaminlerden tamamen farklı bir grup hormon salgılanmaktadır (Şekil 8) (68,100,102).

Adrenal kortekste 30'dan fazla steroid hormon izole edilmiştir. Bu hormonların hepsi kolesterolden sentezlenir ve benzer kimyasal formüle sahiptir. Bunlardan sadece ikisi (mineralokortikoidlerden aldosteron ve glukokortikoidlerden kortizol) insan vücudunun normal endokrin fonksiyonunda önemli rol oynamaktadır. Adrenokortikal hormonlar fizyolojik olarak, su ve tuz metabolizması, kan basıncı,

immünolojik ve inflamatuvar fonksiyonlar, büyüme ve gelişme, kemik-kalsiyum, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması üzerine etki etmektedir (19,68). Adrenokortikal hormonların glukokortikoid aktivitesinin en az %95'i, hidrokortizon olarak da bilinen kortizolden, kalan kısmı ise kortikosterondan sağlanır (68).

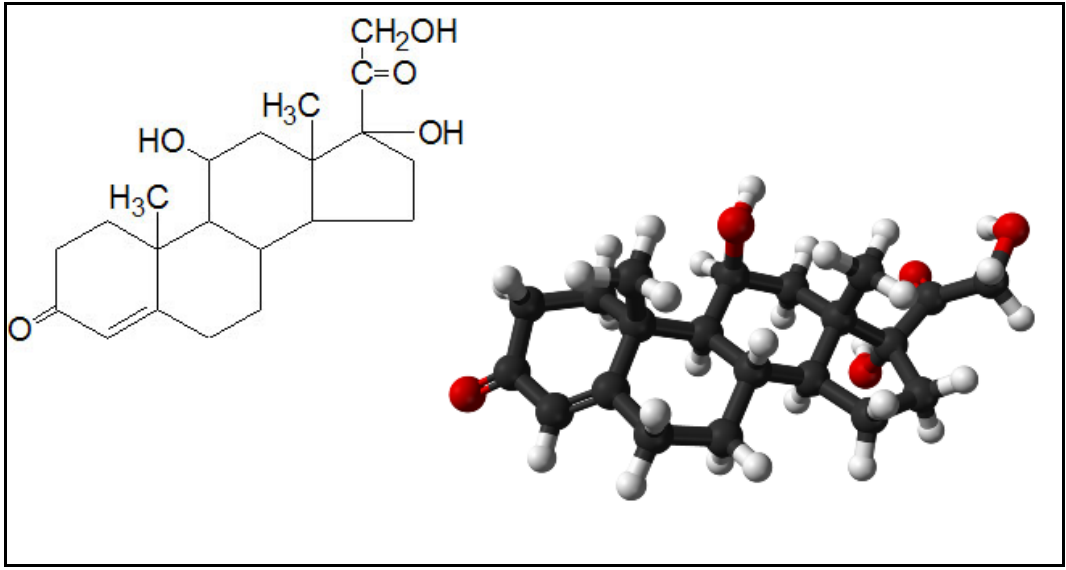


Şekil 8. Adrenal steroidogenez (102).

F. GLUKOKORTİKÖİDLERİN FONKSİYONLARI

Glukokortikoidler vücuttaki metabolik fonksiyonların regülasyonunda rol oynayan, 21 karbonlu steroid hormonlardır ve kan glukoz konsantrasyonunu artırmada önemli bir etkiye sahip olmaları nedeni ile bu ismi almışlardır (Şekil 9) (65,67). Vücutta karbonhidrat depoları normalin altına indiği zaman, amino asitlerden ve yağların gliserol parçasından oldukça fazla miktarda glukoz yapılabilir. Bu olaya glukoneogenez denir. Glukoneogenez hızlandıran en önemli faktör

adrenal korteksten glukokortikoidlerin salınımıdır. Hücrelerde normal miktarda karbonhidrat bulunmadığı zaman, henüz tam anlaşılamayan nedenlerle adenohipofizden kortikotropin salgısı artmaya başlar. Bu da adrenal korteksi uyarak glukokortikoid hormonların, özellikle kortizolün çok miktarda yapılmasını sağlar. Kortizol de, vücuttaki bütün hücrelerde bulunan proteinleri mobilize ederek, vücut sıvılarında amino asit miktarını yükseltir. Bunların büyük kısmı karaciğerde kısa sürede deamine olur ve glikoza çevrilecek ideal maddeler haline gelir, sonuçta glukoneogenez gerçekleşir (103).



Şekil 9. Kortizol'ün moleküler yapısı (66).

Glukoz hücrelere absorbe edildikten sonra, ya hücrelere enerji sağlamak için kullanılır, ya da glikozun büyük bir polimeri olan glikojen halinde depo edilir. Laktik asit, gliserol, pirüvik asit ve bazı deamine amino asitler dahil, daha küçük maddeler önce glikoza ya da ona yakın bileşiklere, daha sonra da glikojene çevrilebilir. Kimyasal reaksiyonlarla glikojen oluşum sürecine glikojenez denir. Glikojenoliz ise, hücrelerde depolanan glikojenin tekrar glikoz oluşturmak üzere hücrelerde yıkılmasıdır (103). Kortizolün en önemli etkisi proteinin glikojene çevirimini kolaylaştırmak ve karaciğer hücrelerindeki glikojen depolarını belirgin şekilde artırmaktır (68,104).

Glukokortikoidlerin glukoz metabolizmasına etkileri dışında, vücutta tüm organ ve sistemleri içeren çok sayıda biyolojik fonksiyonları bulunmaktadır (67,68).

Temel olarak glukokortikoidler, hastalık gibi stres dönemlerinde, pek çok akut cevabın azaltılmasında ve oksidatif metabolizma için substrat üretiminde önemli role sahiptir (19). Kortizol enerjilerin mobilizasyonunu kolaylaştırıcı yönde etkilidir. Kortizolün gece salınımları, uykuda metabolik stabilite için gerekli olup, glukoneogenezis, lipolizis ve ketogenezisin artmasını destekler (104). Bununla birlikte serumdaki glukokortikoid düzeyinin, fizyolojik sınırların dışına çıkması pek çok hastalığa neden olmaktadır. Glukokortikoidlerin eksikliğinde, klinikte postüral hipotansiyon, kilo kaybı ve hipoglisemi (Addison hastalığı ya da hipopitüitarizm) görülmekte, fazlalığında ise hipertansiyon, santral obezite ve glukoz intoleransı (Cushing sendromu) gibi bulgular ortaya çıkmaktadır (19).

Metabolik etkiler: Glukokortikoidlerin en önemli etkileri karbonhidrat metabolizması üzerinedir. Ayrıca vücut fonksiyonu açısından protein ve yağ metabolizmasına etkileri, karbonhidrat metabolizmasındaki etkileri kadar önem taşımaktadır (68).

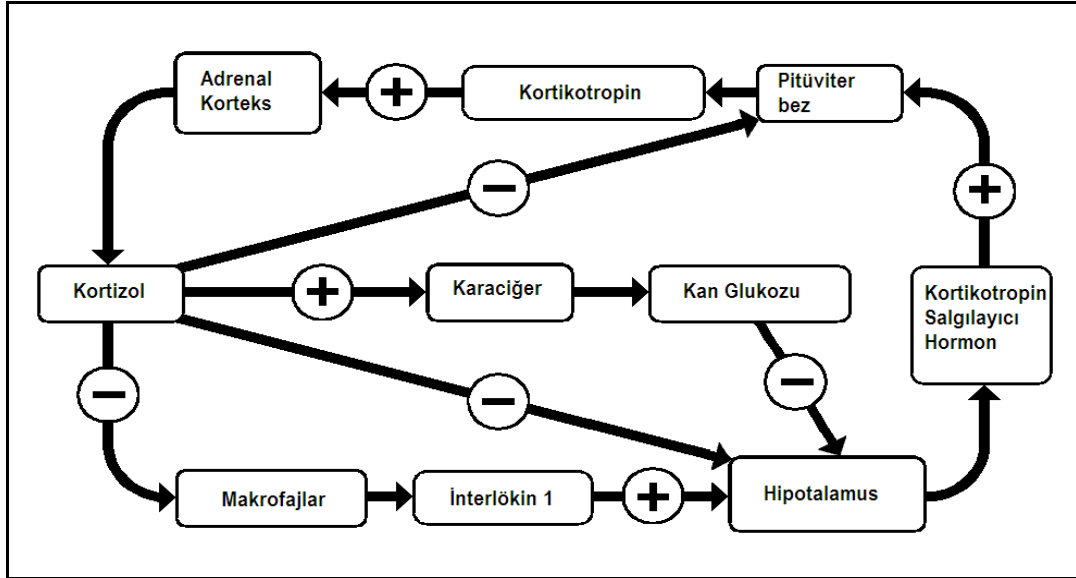
Kortizol ve diğer glukokortikoidlerin en iyi bilinen metabolik etkileri, karaciğerde glukoneogenezisi (6-10 kat artar) uyarmasıdır. Glukokortikoidler, karaciğer hücre nükleuslarında DNA transkripsiyonunu aktive ederek, glukoneogenez için gerekli enzimlerin messenger RNA'larını oluşturmakta ve karaciğer hücrelerinde aminoasitleri glikoza çevirmek için gerekli enzimleri artırmaktadır. Diğer yandan glukokortikoidler, protein metabolizması üzerindeki katabolik etkileri ile, başta kaslar olmak üzere karaciğer dışı dokulardan aminoasitlerin mobilizasyonunu sağlamaktadır (68). Böylece karaciğerdeki glukoneogenez olayına katılmak için, daha fazla aminoasit plazmaya salınmaktadır (68,105). Kortizol aynı zamanda özellikle kas ve lenfoid dokular olmak üzere pek çok karaciğer dışı dokuda, RNA'nın oluşumunu ve onu izleyen protein sentezini de azaltmaktadır (68). Karaciğer hariç, tüm vücut hücrelerinde protein katabolizmasının artması ve sentezinin azalması sonucu protein depoları azalmaktır. Bunun sonucunda kaslarda ileri derecede güçsüzlük ve bağışıklık sisteminde fonksiyon kaybı gözlenebilir (68,105).

Kortizol kaslardan aminoasit mobilizasyonunu artırdığı gibi, yağ dokusundan yağ asitlerinin mobilizasyonunu da (yağ asitlerinin oksidasyonu) hızlandırmaktadır

(68). Bu da plazmada serbest yağ asitlerinin konsantrasyonunu ve dolayısıyla enerji için kullanımlarını artırır. Hücrelerde yağ asitlerinin oksidasyonunun artmasıyla birlikte, hücreler açlık ve stres durumlarında metabolik sistemlerini enerji kullanımı için glukozun kullanımından, yağ asitlerinin kullanımına kaydırır (105). Enerji için yağ asitlerinin kullanımının artması, vücutta glikoz ve glikojenin uzun süreli korunmasını sağlar (68). Kortizol yağ dokusundan yağ asitlerinin orta derecede mobilizasyonuna neden olmasına rağmen, kortizolun fazla salgılandığı kişilerde özel bir tip şişmanlık gelişir (105). Bu kişilerin ekstremitelerinde kas kitlesinde kayıp, abdomen, göğüs, klavikula ve baş bölgelerinde ise yağ toplanması sonucu bizon gibi gövde (bufalo hörgücü) ve yuvarlak bir yüz (aydede yüz) oluşur (104,105). Bu tip şişmanlıkta, sebebi tam olarak bilinmemesine rağmen, bazı dokularda yağ oluşum hızının, mobilizasyon ve oksidasyondan çok daha hızlı olması sorumlu tutulmaktadır (105).

İmmünolojik ve inflamatuvar etkileri: Glukokortikoidlerin vücutta iki temel anti-inflamatuvar etkisi vardır (68). Bunlar; inflamasyona neden olan mediyatörlerin ortaya çıkardığı etkileri ileri derecede inhibe ederek, inflamasyon başlamadan önce inflamasyonun erken aşamalarını bloke etmek ve inflamasyon başlamışsa inflamasyonun hızla rezolüsyonunu sağlamaktır (68, 104). Kortizol travma ya da enfeksiyon alanına, dolaşımdan nötrofillerin çekilmesini inhibe eder ve etkinliklerini azaltır, aynı zamanda kemik iliğinden nötrofillerin salınımını artırdığından, bu hücrelerin dolaşımdaki sayıları artar (104). Ayrıca kortizol, hipotalamustaki ısı kontrol merkezinin temel uyarıcılarından biri olan interlökin-1'in lökositlerden serbestleşmesini azaltarak ateşin düşmesini sağlamaktadır (Şekil 10) (68,106). Kortizol tarafından apoptozisin uyarılması, dolaşımdaki eozinofillerin ve timus kaynaklı lenfositlerin sayılarının azalmasına neden olur (104). Bu etki kortizol enjeksiyonundan birkaç dakika sonra başlar, birkaç saat içinde belirginleşir. Sonuç olarak kortizol fazlalığında, vücudun yabancı istilacılara karşı immun yanıtı azalır.

Kortizol bilinmeyen bir nedenle eritrositlerin yapımını artırmaktadır. Adrenal bezlerden, kortizolun fazla salgılanması sıklıkla polisitemiye, hiç salgılanmaması ise anemiye neden olur (68).



Şekil 10. Kortizol salınımının regülasyonu (106).

Büyüme: Glukokortikoidler, fetus ve yenidoğanda farklılaşma ve gelişim için, çocuklarda ise normal büyüme-gelişme için mutlaka gereklidir. Kortizol; merkezi sinir sistemi, retina, deri, gastrointestinal traktus ve akciğerlerin fetal hayatta gelişimini kolaylaştırmaktadır. En önemlisi, hamileliğin son haftasında, alveol yüzey gerilimini sağlayan surfaktan sentezini artırır. Glukokortikoidlerin fazlalığı, çocukta lineer büyüme ve kemik maturasyonunu inhibe eder (100,104).

Kemik ve Kalsiyum Metabolizması: Steroidler kemik formasyonunu direkt olarak inhibe ederler. Kemiğin yeniden yapılanma siklusunda, aktif formasyon süresi kısalmır. Osteoblastların sayı ve aktivitelerinde azalma olur ve kemik matriks yapımı azalır. Serum osteokalsin seviyesi, steroid dozuna bağlı olarak ilk 24 saat içinde düşer, kemik alkalen fosfatı da azalır. Sistemik steroidler kemik yıkımını hem direkt hem indirekt yoldan etkilerler ve osteoklastlar direkt olarak aktive olur. Diğer yandan barsak mukoza hücrelerinde steroidin etkisiyle kalsiyum emilimi azalır (107). Bu etki steroid tedavisine başladıktan sonra iki hafta içinde ortaya çıkar. Aynı zamanda böbreklerden tübüler reabsorbsiyonun inhibe olması ile kalsiyum ve fosfat atılımı da artar. Böylece gelişen hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Kemiğin yeniden yapılanma hızı artar, ancak osteoblastlar baskılandığı için yetersiz kemik yapımı söz konusudur ve sonuçta kemik rezorbe olur. Bu etkiler kullanılan steroidin doz ve süresine bağlı olup, yüksek doz ve uzun süreli

uygulamalarda osteoporoz ortaya çıkar (107). Ayrıca steroidler serum kalsiyum düzeyini düşürdüğünden hiperkalseminin acil tedavisinde kullanılmaktadır (100).

Dolaşım ve Böbrek: Glukokortikoidlerin kalp üzerine pozitif inotrop etkileri, ayrıca kalp ve kan damarları üzerinde epinefrin ve norepinefrinin fonksiyonlarına sinerjistik etkileri vardır. Steroid eksikliğinde kardiyak output azalır ve şok gelişebilir, fazlalığında ise hipertansiyon görülmektedir (100).

Cilt: Glukokortikoidler fibroblastları inhibe ederek kolay yaralanma, yara iyileşmesinin gecikmesi ve kutanöz atrofiye neden olurlar (100).

Santral Sinir Sistemi: Fizyolojik sınırlarda korku ve anksiyetede rol oynayan glukokortikoidlerin, serum değerlerinin fazlalığında ise, santral sinir sisteminde öğrenmeyi, hafızayı ve sinaptik plastisiteyi bozma gibi olumsuz etkileri bulunmaktadır. Glukokortikoidlerin santral sinir sisteminde, primer bir nöral glukokortikoid hedef bölge olan ve beyinde kortikosteroid reseptörlerinin en yoğun olduğu yer olan hipokampusta, nöroenezisi bozarak, dentritik atrofi gibi morfolojik değişiklikler yaptığı düşünülmektedir. Sistemik glukokortikoid kullanımı; irritabilite, emosyonel labilitede artma, hafıza ve konsantrasyon fonksiyonlarında azalmaya, orta ve kısa süreli fazlalığı öforiye, uzun süreli fazlalığı ve eksikliği ise depresyona neden olur (100,108).

G. GLUKOKORTİKÖİDLERİN KARBONHİDRAT METABOLİZMASINA ETKİLERİ

Glukokortikoidlerin karaciğerdeki karbonhidrat metabolizması üzerinde iki major etkisi bulunmaktadır. Bunlar; 1. Dokularda glikojen depolanmasının artırılması, 2. Uzamış açlık ve diabette glukoneogenezisin tetiklenmesidir (109). Glukozun hücreye girişi ile yıkımı arasında bir noktada, glukokortikoidlerin glikoz kullanım hızını doğrudan yavaşlattığı da düşünülmektedir (68). Glukoneogenez hızının artması ve hücrelerde glikoz kullanım hızında ılımlı bir azalma, kan glikoz konsantrasyonunda artışa neden olur. Kan glukoz konsantrasyonundaki artma bazen

çok fazla olur (normalin %50 veya daha fazlası) ve bu durum adrenal diabet olarak adlandırılır (65).

Ayrıca glukokortikoidlerin endojen olarak fazla üretimi veya ekzojen aşırı alımı, beta hücrelerinden insülin üretiminin azalmasına ve periferden insülin bağımlı glukozun geri alınımını bozarak insülin direncine sebep olmaktadır (19). Azalmış beta hücre fonksiyonu olan, ya da insülin direnci olan kişilerde, glukoz üretimi inhibe olmadığı ve periferik glukoz tüketimi bozulduğu için, glukokortikoid tedavisi sırasında diyabet değiller ise hiperglisemi gelişebilmekte (diyabetin indüksiyonu) veya diyabetli iseler glisemik kontrol (diyabetin ağırlaştırılması) bozulabilmektedir (19,110). Glukokortikoidlerin hiperglisemi üzerindeki etkileri, genellikle oral alım kesildikten sonraki 48 saat içinde kaybolmaktadır (65).

Kan glikozunun fizyolojik sınırlar arasında tutulamaması sonucu, kan şekeri yüksekliği ile karakterize “diyabet” başlığı altında toplanan pek çok hastalık ortaya çıkmaktadır. İnsülin fizyolojik olarak hipoglisemik bir hormondur. İnsülinin pankreasın beta hücrelerinden salgılanması bozulduğunda (Tip 1 Diyabetes Mellitus) veya karaciğer, kas ve yağ hücreleri üzerine olan etkisine direnç geliştiğinde (Tip 2 Diyabetes Mellitus) hiperglisemi gelişir (111).

Diyabet tüm dünyada giderek artan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Hastalığın prognozu; hayat kalitesini bozan uzun dönem komplikasyonları (retinopati, nefropati ve nöropati) ve yaşam beklentisi ile ilişkilidir. Diyabetin öncesinde prediyabet olarak adlandırılan subklinik durumlar (bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı) söz konusudur (112). Sistemik steroid tedavisi altındaki kişilerde de, glisemik kontrol bozulmakta ve hiperglisemi (prediyabet) ortaya çıkmaktadır (7). Epidemiyolojik çalışmalar, prediyabetik durumların geri dönüşümlü olduğunu ve erken müdahale ile glukoz homeostazındaki bozulmaya engel olunabileceğini göstermektedir (112). Bu nedenle “ American Diabetes Association (ADA)” tarafından, diyabete eğilimi olduğu düşünülen bireylere, glukoz homeostazındaki bozuklukların değerlendirilmesi için belirli aralıklarla, açlık plazma glukozu ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilmektedir (Tablo 5) (113).

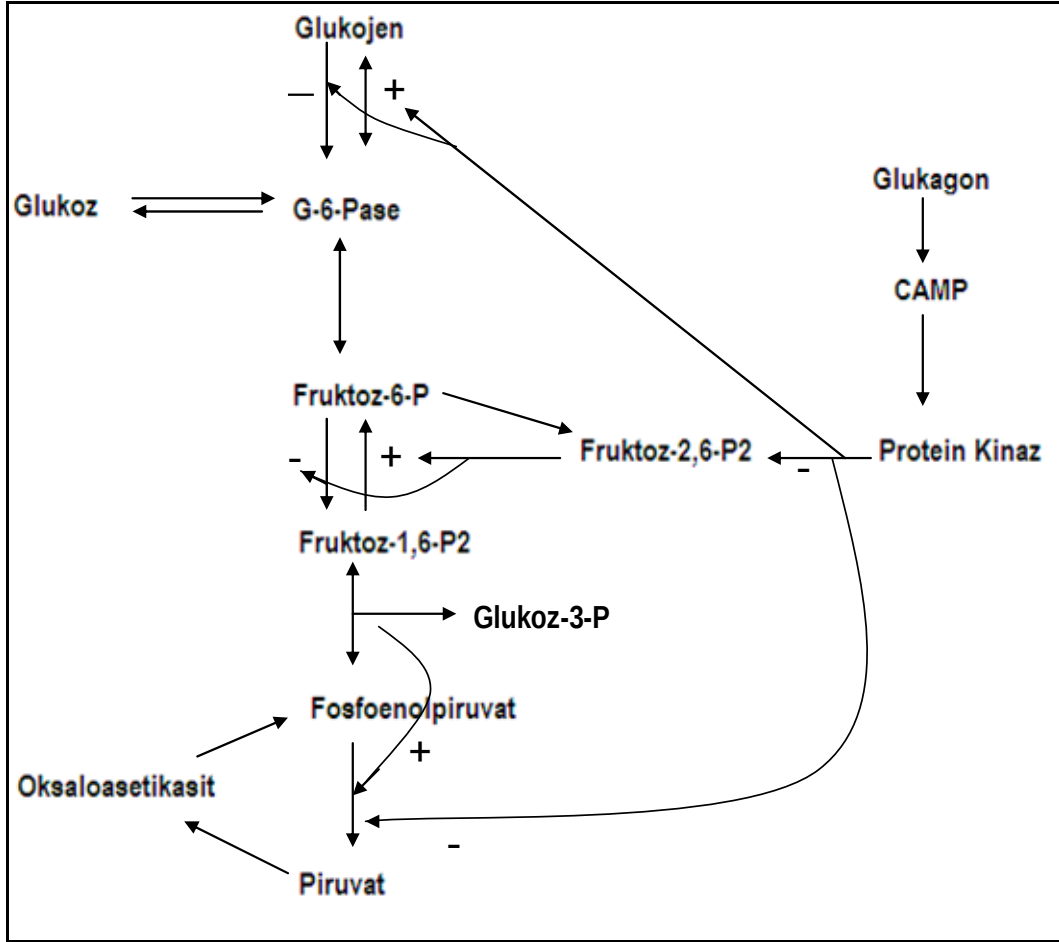
Tablo 5. Asemptomatik çocuklarda Tip 2 Diyabet tarama kriterleri (ADA Guideline 2010) (113).

Kriter	Aşırı kilo (Yaş ve cinsiyete göre BMI > 85 persentil, boya göre kilonun >85 persentil, boya göre kilonun > %120 olması)
Maddelerden en az ikisinin eşlik etmesi	• Birinci veya 2. derece akrabalarda Tip 2 DM öyküsü • Irk/etnik köken (Amerika yerlisi, afroamerikalı, Latin, Asya-Amerikalı) • İnsülin direnci göstergeleri veya insülin direnci ile ilişkili durumlar (akantozis nigrikans, hipertansiyon, dislipidemi, polikistik over sendromu, SGA doğanlar) • Maternal öyküde diyabet varlığı ya da gestasyonel diyabetes mellitus
Başlama yaşı	10 yaş veya puberte daha erken olursa puberteye girişte
Sıklık	Her 3 yılda bir

G.1. Glukoneogenезin düzenlenmesi

Aşırı açlık sırasında glukoz karaciğerde, laktat, glukoneojenik aminoasitler ve gliserol gibi öncüllerden üretilmektedir. Ancak glukozu dış kaynaklardan ulaşılabilirdiği durumlarda, glukoneogeneze ihtiyaç kalmamakta ve glukoneogenез durdurulmaktadır (114). Moleküler düzeyde glukoneogenез enzimlerinin aktivitesi ve sentezi, çeşitli enzimlerin ve besinsel faktörlerinde katıldığı karmaşık bir mekanizma ile olmaktadır (Şekil 11) (110,114). Anahtar glukoneojenik enzimlerden fosfoenolpiruvat karboksikinaz (PEPCK) ve glukoz-6 fosfataz (G-6-Pase) transkripsiyonel ve nontranskripsiyonel regulasyon ile aktive olurken, üçüncü anahtar enzim olan fruktoz 1,6 bifosfataz (FBPase) ise, fruktoz 2,6 bifosfatazın yarışmalı inhibisyonu ile oluşmaktadır (114).

İnsülin glukoneogenezi inhibe eden en önemli hormondur. İnsülin bu etkisini, anahtar glukoneojenik enzimler olan PEPCK ve G-6-Pase için gerekli gen ekspresyonunu baskılayarak göstermektedir. PEPCK ve G-6-Pase için gen ekspresyonu ise, açlık sırasında glukagon, egzersiz sırasında katekolaminler, ya da stres döneminde glukokortikoidler tarafından indüklenmektedir (114).



Şekil 11. Karaciğerde glikoliz ve glukoneogenezin regulasyonu (109).

G.2. Kan glukozu ve değerlendirilmesi

Glukoz; memelilerin tüm hücreleri için çok önemli bir enerji kaynağıdır (115). Kan glukozu, serumda normal kişilerde belirli sınırlarda tutulur (116). Vücutta kan glikoz regulasyonunun sağlanması sempatik sinir sistemi ve endokrin sistemi de içeren, fizyolojik sistemler aracılığı ile gerçekleşmektedir (117). Karaciğer önemli bir kan glikozu tampon sistemi olarak görev yapar. Büyük bir kısmı karaciğerde gerçekleşen glikoliz ve glukoneogenez aracılığı ile, açlık-tokluk döngüsü sırasında kan glikozunda gerçekleşebilecek dalgalanmalar en aza indirilir (116). Karaciğerde gerçekleşen bu olaylar sırasında, hem insülin, hem de glukagon önemli bir feedback denetim sistemi olarak fonksiyon görür. Şiddetli hipoglisemide, düşük kan glukozunun hipotalamus üzerine doğrudan etkisi sempatik sinir sistemini uyarır. Bunun sonucunda adrenal bezlerden salgılanan adrenalın, karaciğerden daha

fazla glikozun serbest bırakılmasını sağlar ve organizma şiddetli hipoglisemiden korunmuş olur. Hipoglisemi uzun sürerse, hem büyüme hormonu hem de kortizol, hipoglisemiye yanıt olarak salgılanır. Her iki hormonda, vücuttaki hücrelerin büyük çoğunluğunun glikoz tüketim hızını yavaşlatır ve bu hücreleri daha çok yağ kullanmaya yönlendirir. Açlıkta kan glukoz konsantrasyonu genellikle 80-90 mg/dl civarındadır. Bu düzey bir öğünü izleyen ilk saatte 120-140 mg/dl'ye yükseldiğinde, kan glukoz kontrolünden sorumlu feedback sistemler genellikle 2 saat içinde kan glukozunu hızla normal sınırlara geri çevirirler. Böylece kan glikozu fizyolojik sınırlar içerisinde tutulmuş olur (116).

G.3. Glikolize hemoglobin (HbA1c) ve klinik önemi

Normal yetişkin hemoglobini, %97 hemoglobin A (HbA₀), %2,5 HbA₂ ve %0,5 HbF'den oluşur. Hemoglobin de diğer birçok protein gibi enzimatik olmayan glikozilasyona uğrar. HbA₁; normal yetişkin hemoglobinin (HbA) karbohidrat (sadece glukoz değil) bağlanmış şeklidir ve HbA_{1a}, HbA_{1b}, HbA_{1c}'nin toplamından oluşur. HbA₁'in β-zincirinin N-terminal (valinin) amino grubuna glukoz bağlanması ile oluşan dayanıklı yapı, Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği (IFCC: International Federation of Clinical Chemistry) tarafından HbA_{1c} olarak tanımlanmaktadır.

HbA_{1c}, kandaki ana glikozile hemoglobindir ve HbA₁'in %80'ni oluşturmaktadır (118). Plazmadaki glukoz, eritrosit içerisine hızlandırılmış difüzyonla girmekte ve HbA_{1c}, glukoz ve Hb'in eritrosit içerisinde yoğunlaşması ile irreversibl ve yavaş olarak oluşmaktadır (119). Dolayısı ile, HbA_{1c}'nin konsantrasyonu hem kandaki glukoz konsantrasyonundan, hem de eritrositlerin yaşam siklusundan etkilenmektedir (120). Eritrositlerin ortalama yaşam süreleri 120 gün olduğu için, HbA_{1c} düzeyi 8-12 haftalık kan glukozunun ortalama değerini yansıtmaktadır (Tablo 6) (119,120). Kan glukozuna kıyasla, kısa dönem yaşam biçimi değişikliklerinden etkilenmemektedir (121). 1969'da keşfedilen HbA_{1c}, 1976'dan beri kanıtlanmış diyabette, glisemik kontrolü değerlendirilmek için kullanılan önemli bir parametre olarak kabul görmektedir (122).

Günümüzde HbA1c ölçümü, diabetik komplikasyonların gelişmesinde bir risk belirteci olarak kullanılmakta ve diabetik takibin kalitesinin gösterilmesinde faydalı olmaktadır. 2008 yılında, “American Diabetes Association”, “the European Association for the Study of Diabetes” ve “International Diabetes Federation” un belirlediği bir komite, diyabet tanısını koymak için, HbA1c ölçümünün kullanılmasını kararlaştırmıştır. Diyabet tanısında HbA1c’nin kullanılmasının diğer testlere göre (OGTT, açlık kan glukozu ölçümü) pek çok avantajı vardır. HbA1c ölçümü için gece boyu açlık süreci ve takibinde sabah açlık kan düzeylerine bakılmasına gerek duyulmamaktadır (121). Hasta günün herhangi bir saatinde doktora başvurabilmektedir (122). HbA1c rölatif olarak oda ısısında stabildir, açlık veya glukoz yüklemesi sonrası kan glukozu düzeylerine göre daha az bireysel biyolojik varyasyon göstermektedir (121).

Tablo 6. HbA1c düzeylerine göre ortalama glukoz değerleri (120).

HbA1c (%)	Ortalama plazma glukozu	
	mg/dl	mmol/l
4	65	3.5
5	100	5.5
6	135	7.5
7	170	9.5
8	205	11.5
9	240	13.5
10	275	15.5
11	310	17.5
12	345	19.5

HbA1c’nin klinik kullanımında pek çok avantajlarının olmasına rağmen, önemli kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Eritrosit yaşam süresini kısaltan herhangi bir durum (hemolitik anemi, akut kan kaybının düzelme dönemi gibi), HbA1c düzeylerinde yalancı düşüklüğe neden olurken, eritrosit yaşam süresini uzatan durumlar ise (splenektomi ya da aplastik anemi gibi) yalancı yüksekliğe neden

olmaktadır. Yapısal hemoglobinopatiler (HbS, HbC gibi) ve talasemi sendromlarında da yanıltıcı sonuçlar elde edilebilir (121).

G.4. İnsülin, insülin direnci ve değerlendirilmesi

İnsülin; plazma glukozunun, arginin gibi spesifik aminoasitlerin, potasyum ve parasempatik sinir sistemi tonusunun artışına bağlı olarak, pankreas langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinin endoplazmik retikulumunda sentezlenir ve salınır (Şekil 12). Bu hormon etkilerini farklı intraselüler ikincil mesajcı sinyal yolları aracılığı ile gerçekleştirmektedir, kaslarda ve yağ dokusunda glukozun hücre içine girişini ve kullanımını artıran anabolik bir hormondur. Görevleri uzun dönemde büyümenin, kısa dönemde metabolizmanın düzenlenmesi olarak ikiye ayrılmaktadır (19,123,124).

İnsülin direnci, insüline normalde cevap veren yağ dokusu, karaciğer, iskelet kası ve kalp kası gibi hedef dokularda, insülin sinyal yolunda yetersizlik olarak tanımlanmakta olup, insülinin kas ve yağ dokusu tarafından glukoz kullanımını stimüle etme yeteneğinin azalması ile karakterize bir durumdur (19,43,125). İnsülin direnci geliştiğinde, kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımının bozulması sonucunda, iskelet kaslarında glukozun transportu etkilenmekte ve insulin aktivitesi inhibe olmaktadır. İnsulin rezistansı gelişen bireylerde, karaciğerde hepatik glukoz üretimi artmakta ve plazmaya salınmaktadır. Plazma glukozunun artışına yanıt olarak, insülin salınımı daha da artarak kısır döngü oluşmaktadır. Eğer bu durum devam ederse glukotoksisite ortaya çıkmakta, bu da kronik hiperglisemiye ve klinik diabete neden olmaktadır (43). İnsülin direncinin sebepleri arasında, tedavi amacı ile ekzojen glukokortikoid alımı sonucu ortaya çıkan glukokortikoid fazlalığı da bulunmaktadır (19).

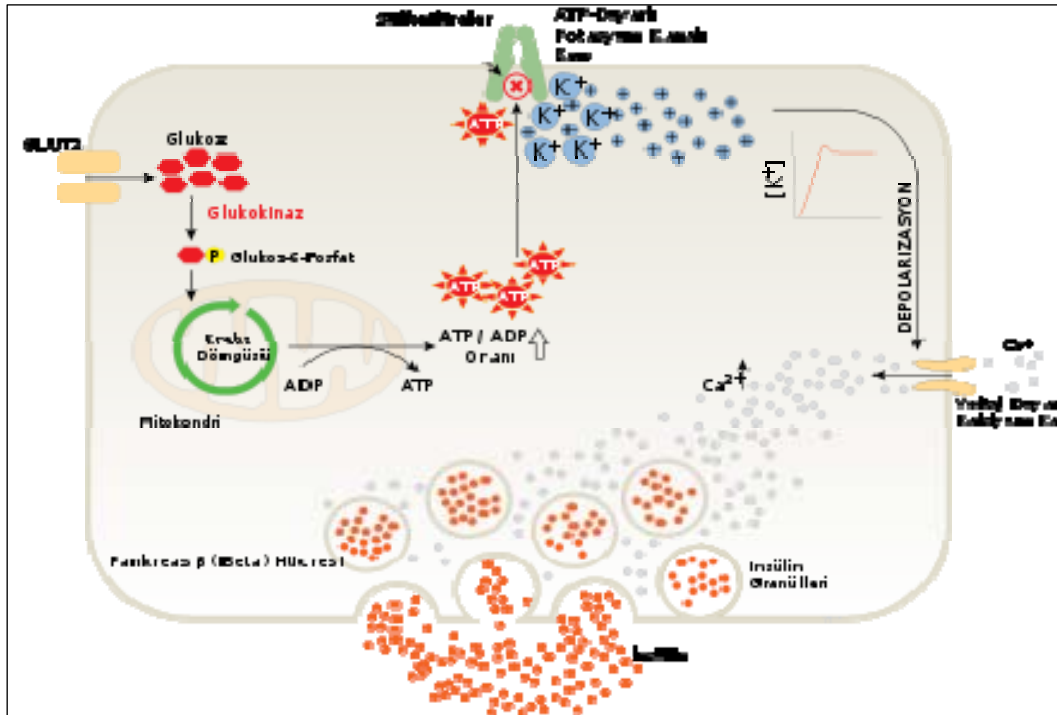
İnsulin direncini, insulin sekresyonunu ve insulin sensitivitesini değerlendirmek için fizik muayene bulguları ve laboratuvar verilerinden yararlanılmaktadır. Fizik muayeneye göre insülin resistansını düşündüren bulgular; akantozis nigrikans, sentropedal obezite, hipertansiyon, erkeklerde adipomasti, stria, akne, hirsütizmdir. Laboratuvar olarak ise, insülin direncini saptamak için obez ve normal erişkin hastalarda kullanılan çeşitli metodlar bulunmaktadır. Ancak bu

metodların çocuk hastalarda kullanımı zordur ve büyük gruplarla yapılacak çalışmalarda kullanımı zaman ve teknik açısından kısıtlılıklara neden olmaktadır. Erişkin hastalarda kullanılan “Homeostasis model assesment of insulin resistance index (HOMA-IR)”, “HOMA of percent beta-cell function (HOMA-β%)” ve “Quantitative Insulin-sensitivity Check Index (QUICKI)” metodları daha basit, hızlı ve daha ucuzdur. Çocuklarda da aynı indeksler kullanılabilir ve büyük longitudinal çalışmalar için bu indekslerin kullanımı ideal görünmektedir (43,126-128). İnsülin direncini saptamak için HOMA-IR değerlendirilir ve aşağıdaki formül ile hesaplanır :

$$\text{Plasma insülini } \mu\text{IU/ml} \times \text{Plasma glukozu mmol/l}$$

$$22,5$$

Çocuklarda (puberte dönemi hariç) ve erişkinlerde HOMA indeksi ≥ 2.5 olan değerler “insülin resistansı” olarak tanımlanır (127,129).



Şekil 12. Pankreastan insülin salınımı (126).

İnsülin rezistansının fizyolojik olarak görüldüğü bir durum ise puberte dönemidir. Çocuklarda puberte sırasında geçici olarak glukozu akut insülin cevabının azalmasından dolayı insülin rezistansı görülebilir. Bu nedenle puberte dönemindeki çocukların biyokimyasal ölçümleri pubertal normal verilere göre değerlendirilmelidir (130). Bu dönemde $HOMA-IR \geq 4$ olan değerler, insülin rezistansı olarak tanımlanmaktadır (131).

Glukokortikoid üretimi klasik hipotalamo-pituiter-adrenal aks ile regule edilerek adrenal bezlerden sağlanır. Ayrıca glukokortikoidler, periferik dokularda özellikle yağ dokularında glukokortikoid metabolitlerinin geri dönüşümü ile de üretilmektedir. Bu lokal üretim, insülin rezistansı ve obezite gelişiminde önemli rol oynamaktadır (132). İnsulin rezistansı olan pek çok kişide, kan glukozu ve dolaşımdaki insülin düzeyleri eş zamanlı olarak yüksek saptanmaktadır. İnsülin rezistansı olan kişiler, tip 2 diabet gelişimi ve kalp hastalıkları açısından yüksek risk taşımaktadırlar (133).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Ocak 2007-Ekim 2010 tarihleri arasında, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesinde, Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde persistan astım tanısı ile inhale steroid tedavisi verilen ve takibe alınan hastaların, karbonhidrat metabolizmalarının değerlendirilmesi amacıyla retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmamız Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulunda 2010/5 sayı ile değerlendirilmiş ve etik olarak uygun bulunmuştur.

A. Olgu seçimi

Çalışma grubu hastanemiz Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde persistan astım tanısı ile takip edilen 3-17 yaş arası hastalar arasından seçilmiştir. Bu çalışmaya en az 3 ay süre ile inhale budesonid tedavisi alan astımlı hastalar dahil edilmiş, yeni tedaviye başlanan hastalar alınmamıştır. Daha önce yapılmış çalışmalarda glukoz metabolizması üzerine etkisi gösterilmiş olan, konjenital, kronik ve metabolik hastalığı, endokrinolojik hastalığı, kronik inflamatuvar hastalığı ve malnutrisyonu olan hastalar bu çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca astım tedavisi dışında devamlı ilaç kullanım öyküsü olan ve son bir yıl içinde sistemik steroid tedavisi almış olan çocuklar bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Astıma ek olarak tanımlanmış hastalığı olan çocuklar da çalışma dışı bırakılmıştır. Bu çalışma için

veriler hastaların (hastalığın öyküsü, özgeçmiş, soygeçmiş, fizik muayene, laboratuvar) dosya bilgilerinden elde edilmiştir.

Çalışma grubuna dahil edilen astımlı hastalar, ilaç sürelerine göre 3 gruba (a grubu: 3-6 arasında ilaç kullananlar, b grubu: 7-12 ay arasında ilaç kullananlar, c grubu: 13 ay ve daha uzun süre ile ilaç kullananlar), günlük kullandıkları ilaç dozuna göre 2 gruba (1. grup: ≤ 400 mcg/gün inhale budesonid kullanan hastalar, 2. grup: 800 mcg/gün inhale budesonid kullanan hastalar) ayrılmışlardır.

İnsülin direnci değerlendirilirken, hastalar puberte dönemi (kızlarda ≥ 96 ay, erkeklerde ≥ 108 ay) ve puberte dönemi dışı olmak üzere gruplandırılmıştır.

B. Verilerin tanımlanması

Hasta dosyalarından; astımla ilişkili semptomların (öksürük, hışıltı, hırıltı, nefes darlığı, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, ağız açık uyuma, horlama) başlangıç yaşı, süresi, sıklığı, tipi, ÜSYE ilişkisi, kullanılan ilacın etken maddesi, ilacın dozu, kullanım süresi ve kullanılan spacer (aracı cihaz) hakkında veriler elde edilmiştir. Ayrıca, bireysel risk faktörleri, çevresel risk faktörleri ve alt havayolu inflamasyonunu düşündüren egzersiz ilişkili öksürük, gülme-ağlama ilişkili öksürük, mevsim ilişkili öksürük, ailede atopi hikayesi gibi bulgular ve hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksi) kaydedilmiştir. Hastalar VKİ'ne göre normal ($VKİ < 85$ p), aşırı kilolu ($VKİ = 85-95$ p) ve obez ($VKİ \geq 95$ p) olarak değerlendirilmiştir (Ek 1, 2). Fizik muyenede akciğer oskültasyon bulguları; normal, hışıltı varlığı veya sekresyon ralleri+hışıltı olarak kaydedilmiştir.

Düzenli tedavi alan ve takip edilen hastalardan, tedavi başlangıcından en az 3 ay sonra, rutin olarak serumda açlık glukozu, insülin, HbA1c bakılmakta idi. İnsülin direncinin değerlendirilmesi için, her hastanın kendi glukoz ve insülin düzeylerine göre HOMA-IR indeksi formülünden hesaplanmıştır. Ayrıca tüm hastalarda serum total IgE düzeyi bakılmış ve tam idrar tetkiki (glukozüri ?) yapılmıştır.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Plasma insülini } \mu\text{IU/ml} \times \text{Plasma glukozu mmol/l}}{22,5}$$

Tetkikler; A.İ.B.Ü. Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Serumda açlık glukozu, insülin, HbA1c ölçümü heksokinaz yöntemi kullanılarak C800 Abott Architect biyokimya otoanalizör (Abott diagnostik, IL, USA) cihazında, total IgE düzeyi ise, enzim işaretli kommiluminisans immunometrik assay yöntemi kullanılarak, İmmulite 2000 kitleri ile İmmulite 2000 (Siemens, IL, USA) cihazında çalışılmıştır. Tam idrar tetkiki; Iricell 2000 otomatik idrar analizörü (San Fernando Valley, USA) cihazında çalışılmış ve glukoz'un pozitif olması glukozüri olarak değerlendirilmiştir. Referans aralıkları Tablo 7'de verilmiştir.

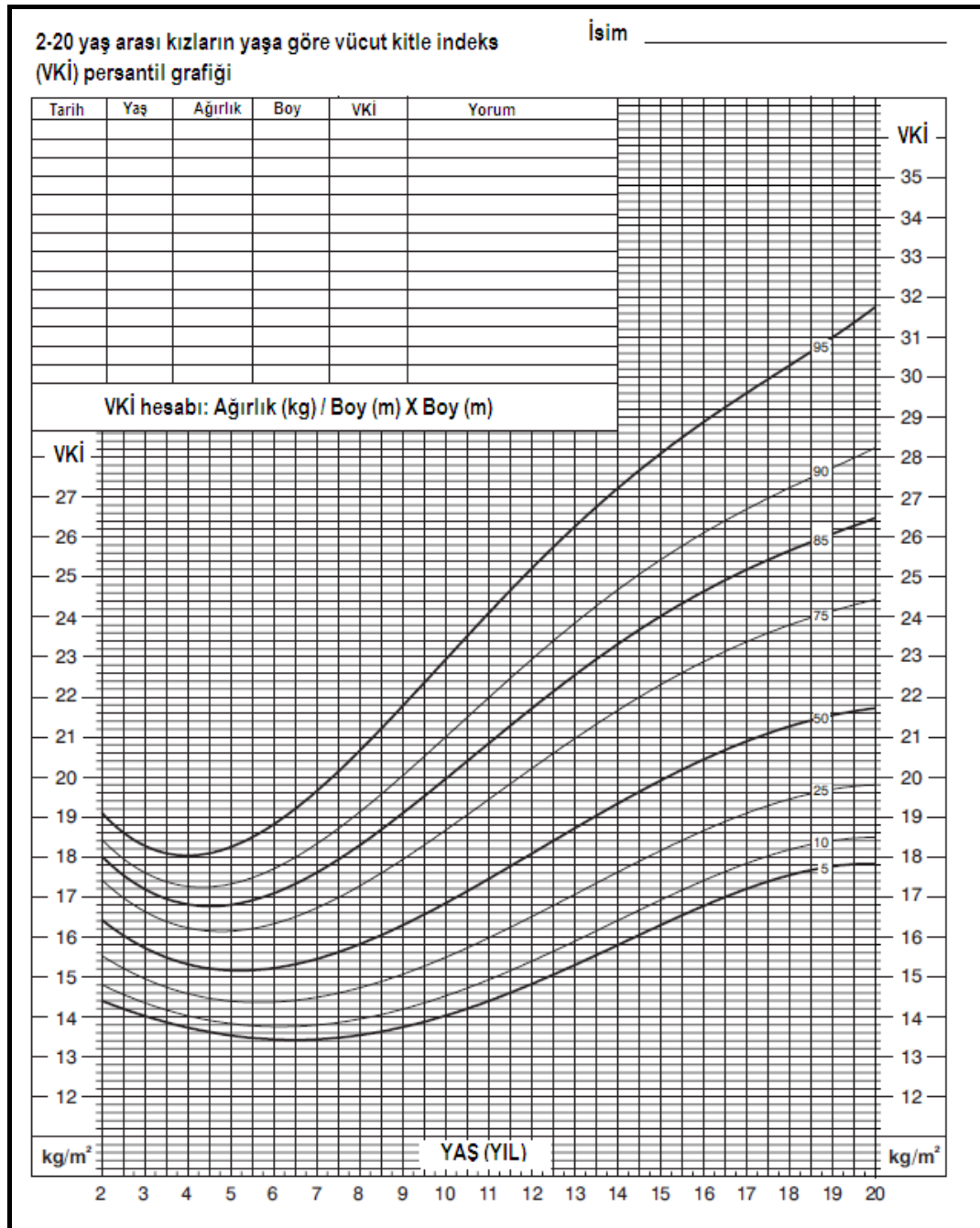
Tablo 7. Referans aralıkları

Glukoz	75-100 mg/dl,
İnsülin	2-25 uIU/ml,
HbA1c	% 4-6
HOMA-IR	puberte dışı dönemde ≥ 2.5 pubertal dönemde ≥ 4
Total IgE	0-1 yaş 0-29 IU/ml 1-3 yaş 0-45 IU/ml 3-9 yaş 0-52 IU/ml >9 yaş 0-87 IU/ml

C. İstatistiksel değerlendirme

Hastalardan bakılan glukoz, insülin, HbA1c düzeyleri aynı yaş grubundaki çocukların normal değerleri ile karşılaştırılmıştır. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmeleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows, 15.0 sürümü) istatistik programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel ölçümler olarak ortalama, standart sapma ve yüzde kullanılmıştır. Çalışma grubu ve çalışma alt gruplarında verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi için Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Ek 2. 2-20 yaş arası kızların yaşa göre VKİ persantili



BULGULAR

Astım tanısı konulan, inhale steroid tedavisi verilen ve tarafımızdan takip edilen hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma grubu ve çalışma alt gruplarından elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Bulgular aşağıda belirtildiği şekilde başlıklar halinde gruplanarak analiz edilmiştir.

A. OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

- a. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı,
- b. Çalışma grubunun cinsiyete göre yaş, boy, ağırlık, VKİ (vücut kitle indeksi) ortalaması,
- c. Çalışma grubunun yaşa göre VKİ persantillerinin dağılımı,
- d. Çalışma grubunun boy, ağırlık persantilleri.

B. OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

- a. Çalışma grubunda saptanan respiratuvar semptomlar,
- b. Çalışma grubundaki hastaların ilk başvuru anındaki fizik muayene bulguları,
- c. Çalışma grubunda astım ile ilişkili çevresel ve bireysel faktörler,
- d. Çalışma grubunun ortalama IgE düzeyleri.

C. OLGULARIN KARBONHİDRAT METABOLİZMASI İLE İLİŞKİLİ
LABORATUVAR BULGULARI

- a. Hastaların laboratuvar değerleri,
- b. İnhal steroid kullanım süresi ile laboratuvar değerleri ilişkisi,
- c. Çalışma alt gruplarında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması,
- d. a, b, c gruplarında İS kullanım süresi ile lab. değerleri ilişkisi,
- e. Kızlarda ve erkeklerde İS kullanım süresi ile lab. değerleri ilişkisi,
- f. Çalışma grubunda günlük kullanılan İS dozuna göre ayrılan 1. ve 2. grubun laboratuvar değerlerinin karşılaştırması,
- g. 1. ve 2. grupta, kızlar ve erkeklerde lab. değerlerinin karşılaştırılması,
- h. Çalışma grubunda insülin direnci saptanan hastaların yüzdesi,
- i. İnsülin direnci (IR; insülin rezistansı) saptanan hastaların özellikleri.

A. Olguların Demografik Özellikleri

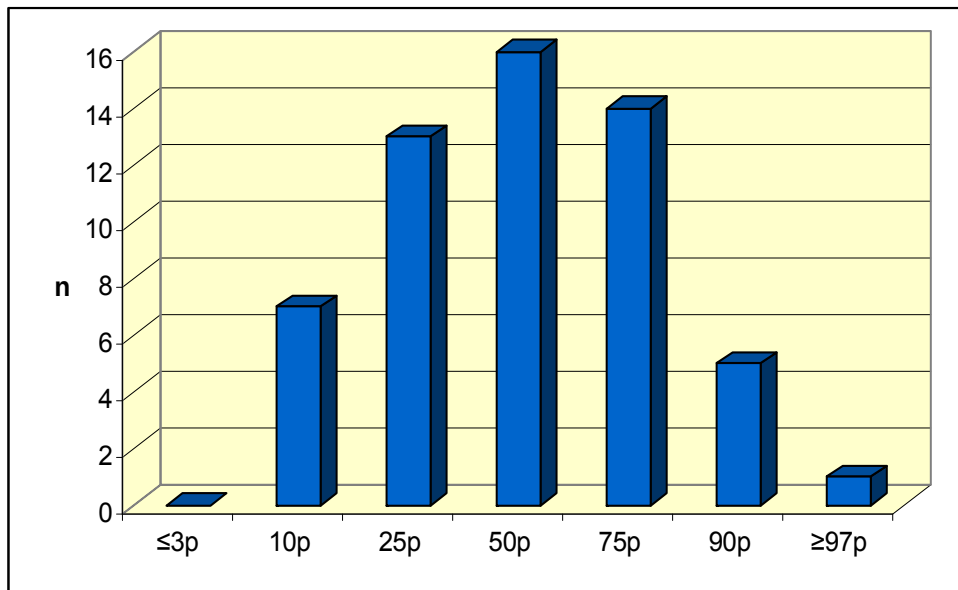
Çalışmaya 26 kız (%46,4), 30 erkek (%53,6) toplam 56 astımlı çocuk dahil edildi. Ortalama yaş; kızlarda $90,46 \pm 34,61$ ay (39-182 ay arasında), erkeklerde $72,56 \pm 32,35$ ay (37-183 ay arasında) olarak bulundu (Tablo 8).

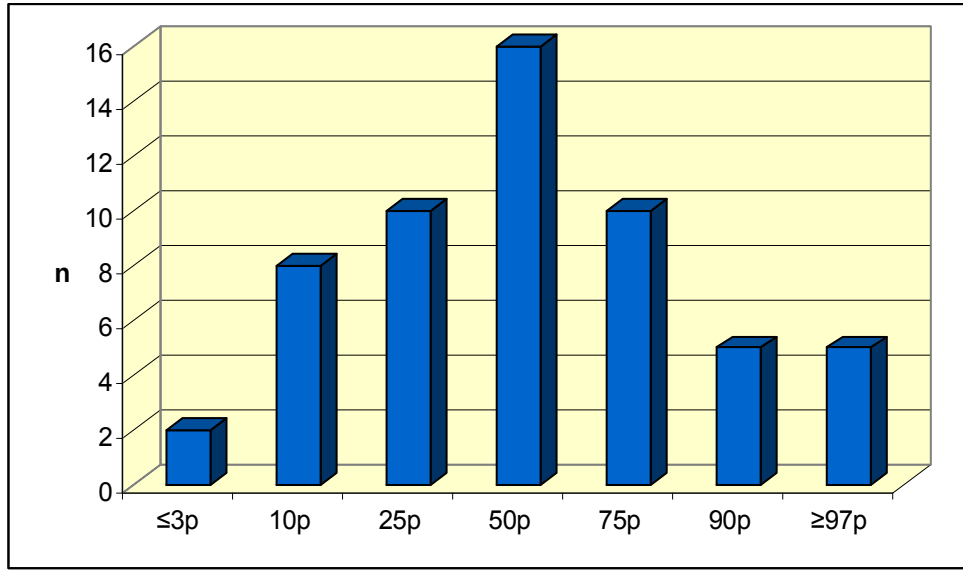
Çalışma grubundaki hastaların boy persantillerine bakıldığında, 3p altında hasta saptanmadı, >97p üzerinde 1 hasta saptandı (%1,8). Kalan 55 (%98,2) hastanın boy persantili 10p ile 97p arasında bulundu (Grafik 1). Hastaların 2'sinin (%3,6) ağırlığı <3p, 5'inin (%8,9) ağırlığı >97p olarak bulundu. Geriye kalan 49 hastanın (%87,5) ağırlık persantili 10p ile 97p arasında idi (Grafik 2).

Tablo 8. Cinsiyete göre demografik özellikler

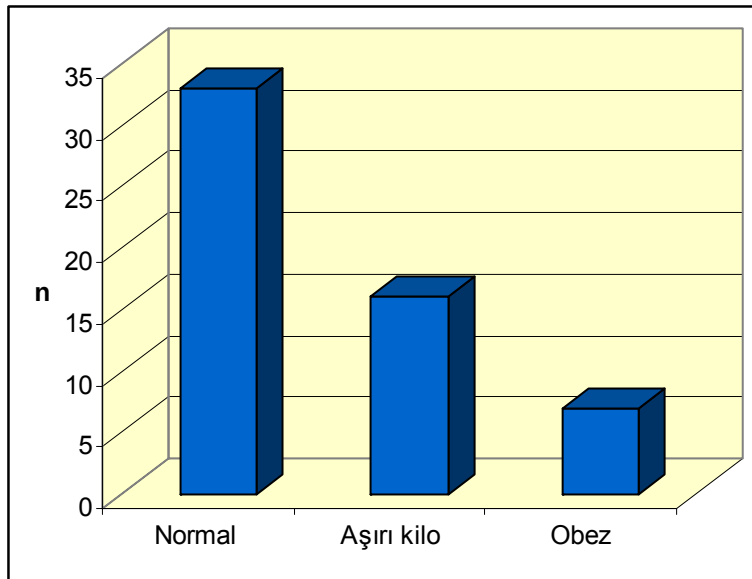
	Kız n=26	Erkek n=30
Yaş (ay)	$90,46 \pm 34,61$	$72,56 \pm 32,35$
Boy (cm)	$124,67 \pm 17,19$	$116,00 \pm 17,13$
Ağırlık (kg)	$27,28 \pm 10,77$	$24,56 \pm 10,91$
VKİ (kg/m²)	$17,12 \pm 3,00$	$17,55 \pm 2,60$

Grafik 1. Hastaların boy persantilleri



Grafik 2. Hastaların ağırlık persantilleri

Hastaların VKİ hesaplandığında 7 hastanın (%12,5) obez ($VKİ \geq 95p$), 16 hastanın (%28,5) aşırı kilolu ($VKİ = 85-95p$), kalan 33 hastanın (%59) ise normal ($VKİ < 85p$) persantillerde olduğu saptandı (Grafik 3).

Grafik 3. Hastaların vücut kitle indeksi

B. Olguların Özellikleri

Çalışma grubundaki hastaların, ilk başvuru anındaki öksürük, hırıltı, hışıltı, nefes darlığı, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, ağız açık uyuma, horlama gibi üst ve alt solunum sistemi semptomları sorgulanarak değerlendirildi(Tablo 9-10).

Tablo 9. Çalışma grubunda saptanan alt hava yolu semptomları

	n	%
Öksürük	52	92,9
Hırıltı	28	50,0
Hışıltı	18	32,1
Nefes darlığı	12	21,4

Tablo 10. Çalışma grubunda saptanan üst hava yolu semptomları

	n	%
Burun akıntısı	13	23,2
Burun tıkanıklığı	24	42,9
Ağız açık uyuma	23	41,1
Horlama	18	32,1

Ayrıca çalışma grubundaki çocukların kliniğimize başvuruları sırasındaki fizik muayene bulguları değerlendirildi (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışma grubunun fizik muayene bulguları

Fizik muayene bulguları	N	%
Normal	42	75,01
Sekresyon ralleri	6	10,71
Sekresyon ralleri + hışıltı	6	10,71
Hışıltı + nefes darlığı	2	3,57
Toplam	56	100

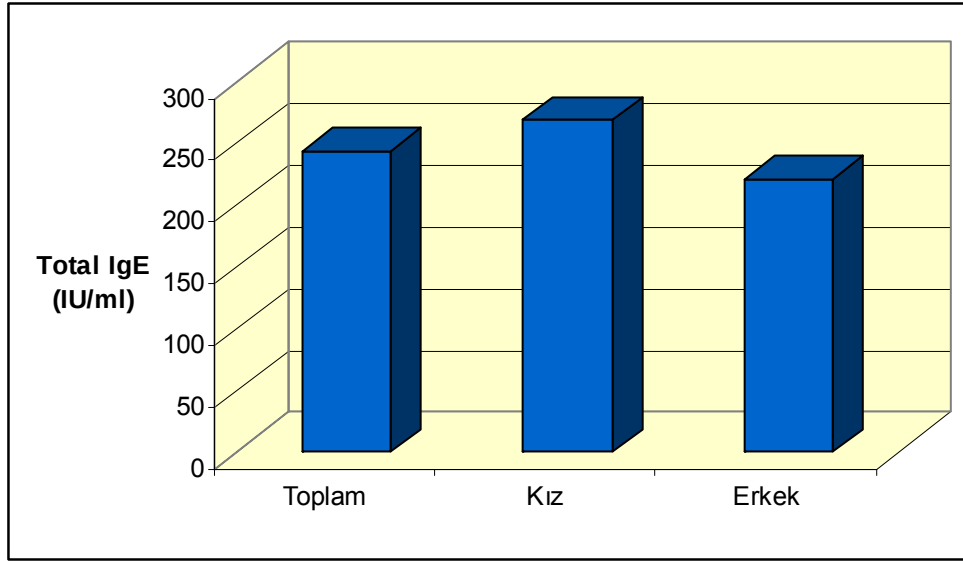
Çalışma grubunda pişik, egzema, atopi gibi bireysel faktörler yanında, sigaraya maruz kalma, ev hayvanı (kedi, köpek, kuş vb.), tüylü oyuncak, kuştüyü eşya (yastık, yorgan) kullanımı ve halıfleks gibi öksürüğü tetikleyen ev içi faktörler de (çevresel faktörler) değerlendirildi. Ayrıca egzersiz ilişkili öksürük, gülme-ağlama ilişkili öksürük ve semptomların mevsim ilişkisi gibi durumlar sorgulandı. Hastaların soygeçmişinde, 1. derece akrabalarında astım, alerjik rinit, alerjik konjoktivit ve egzema gibi atopik hastalıkların olup olmadığı sorgulandı, aile öyküsü olarak belirtildi (Tablo 12).

Çalışma grubundaki hastaların inhale steroid kullanım süreleri değerlendirildi. Ortalama ilaç kullanım süresi $17,30 \pm 17,04$ ay (3-96 ay arasında) olarak bulundu. Hastaların 12'sinin (%21,4) kuru toz inhaler (turbohaler) kullandığı, 44'ünün (%78,6) aerosol kullandığı saptandı. 44 hastadan, 3 yaşın altında olan 9 hasta (%20,45) aracı cihaz olarak Chamber kullanmakta, kalan 35 hasta (%79,55) ise aracı cihaz olarak Volumatic kullanmakta idi.

Tablo 12. Bireysel ve çevresel faktörler ve ilişkili durumlar

İlişkili faktörler	N	%
Pişik	19	33,9
Egzema	5	8,9
Atopi	21	37,5
Sigara dumanı maruziyeti	26	46,4
Ev hayvanı	1	1,8
Tüylü oyuncak	33	58,9
Kuş tüyü eşya	3	5,4
Halıfleks	23	41,1
Egzersiz ile öksürük	46	82,1
Gülme-ağlama ile öksürük	39	69,9
Mevsimsel öksürük	34	60,7
Aile öyküsü	22	39,3

Astım tanısı alan ve inhale steroid verilen hastaların serumda Total IgE düzeyleri değerlendirildi. Çalışma grubunda ortalama IgE düzeyi $244,06 \pm 154,00$ IU/ml (3.76-2000 IU/ml arasında) bulundu. Kızların ortalama IgE düzeyi $269,94 \pm 407,35$ IU/ml ve erkeklerin ortalama IgE düzeyi $221,64 \pm 438,65$ IU/ml bulundu. Total IgE düzeyinin 24 hastada (%42,9) normal sınırlarda, 32 hastada (%57,1) ise yüksek olduğu saptandı (Grafik 4).

Grafik 4. Hastaların ortalama Total IgE düzeyleri

C. Olguların Karbonhidrat Metabolizması İle İlişkili Laboratuvar Bulguları

Çalışma grubundaki çocuklarda, karbonhidrat metabolizmasını değerlendirmek için bakılan glukoz, insülin, HOMA-IR ve HbA1c'nin ortalama, standart sapma ve dağılım aralığı değerleri Tablo 13' de verilmiştir. Hastaların inhale steroid kullanım süresi ile, glukoz, insülin, HOMA-IR ve HbA1c değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, inhale steroid (İS) kullanım süresi ile glukoz, insülin, HOMA-IR ve HbA1c değerleri arasında bir korelasyon saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 13. Hastaların laboratuvar değerleri

	Ortalama±SD	Dağılım aralığı
Glukoz (mg/dl)	90,58±7,65	75,00-117,00
İnsülin (uIU/ml)	5,66±0,42	1,70-29.9
HOMA-IR	1,37±1,43	0,32-8,63
HbA1c (%)	5,25±0,56	4,20-7,40

Tablo 14. Çalışma grubunun İS kullanım süresi ile laboratuvar değerleri ilişkisi

	İS kullanım süresi	
	r	p
Glukoz (mg/dl)	0,109	0,424
İnsülin (uIU/ml)	-0,19	0,890
HOMA-IR	0,029	0,831
HbA1c (%)	0,229	0,090

Çalışma grubundaki hastalar İS kullanım süresine göre 3 alt gruba (a grubu: 3-6 ay arasında İS kullananlar, b grubu: 7-12 ay arasında İS kullananlar, c grubu: 13 ay ve üzerinde İS kullananlar) ayrıldı. Bu 3 grup ortalama glukoz, insülin, HOMA-IR ve HbA1c değerlerine göre birbirleri ile karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Çalışma alt gruplarında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	a grubu (3-6 ay) n=14	b grubu (7-12 ay) N=18	c grubu (≥13 ay) n=24	p
Glukoz (mg/dl) ort.	89,14±5,98	92,05±8,59	90,33±7,88	0,718
İnsülin (uIU/ml) ort.	3,69±1,63	7,74±7,07	5,26±4,47	0,188
HOMA-IR ort.	0,73±0,35	1,87±2,00	1,37±1,20	0,150
HbA1c (%) ort.	5,06±0,42	5,36±0,73	5,28±0,48	0,314

Çalışma alt gruplarında, ayrı ayrı İS kullanım süreleri ile glukoz, insülin, HOMA-IR ve HbA1c değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, İS kullanım süreleri ile bu parametreler arasında bir korelasyon saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. a, b, c gruplarında İS kullanım süresi ile laboratuvar değerleri ilişkisi

	a grubu (3-6 ay)		b grubu (7-12 ay)		c grubu (≥13 ay)	
	r	p	R	p	r	p
Glukoz (mg/dl)	0,043	0,885	0,274	0,271	0,293	0,165
İnsülin (uIU/ml)	0,103	0,726	-0,14	0,955	0,249	0,241
HOMA-IR	-0,191	0,726	0,044	0,864	0,305	0,147
HbA1c (%)	-0,309	0,283	-0,193	0,444	0,244	0,251

Çalışma grubundaki kızlarda ve erkeklerde, inhale steroid kullanım süresi ile glukoz, insülin, HOMA-IR ve HbA1c değerleri arasındaki ilişki ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise, her iki grupta inhale steroid kullanım süresi ile, bu parametreler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 17). Ayrıca tüm hastaların bakılan tam idrar tetkiklerinde, glukozüri saptanmadı.

Tablo 17. Kızlarda ve erkeklerde İS kullanım süresi ile laboratuvar değerleri ilişkisi

	Kızlarda İS kullanım süresi		Erkeklerde İS kullanım süresi	
	r	P	r	p
Glukoz (mg/dl)	0,069	0,737	0,077	0,685
İnsülin (uIU/ml)	0,042	0,838	-0,005	0,978
HOMA-IR	0,059	0,775	0,246	0,191
HbA1c (%)	0,240	0,238	0,197	0,297

Çalışma grubundaki hastalar günlük kullandıkları inhale steroid dozuna göre 1. ve 2. grup olarak alt gruplara ayrıldığında (1.grup; günlük ≤ 400 mcg inhale budesonid tedavisi alan hastalar, 2. grup; günlük 800 mcg inhale budesonid tedavisi alan hastalar), 56 hastanın 37'sinin (%66,1) 1. grupta, 19'unun (%33,9) 2. grupta olduğu saptandı. Çalışma alt grupları arasında, hastaların günlük kullandıkları inhale steroid dozlarına göre, ortalama glukoz, insülin, HOMA-IR ve HbA1c değerleri karşılaştırıldı. 1. ve 2. grup arasında, glukoz, insülin, HOMA-IR ve HbA1c değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. 1. ve 2. grubun laboratuvar değerlerinin karşılaştırması

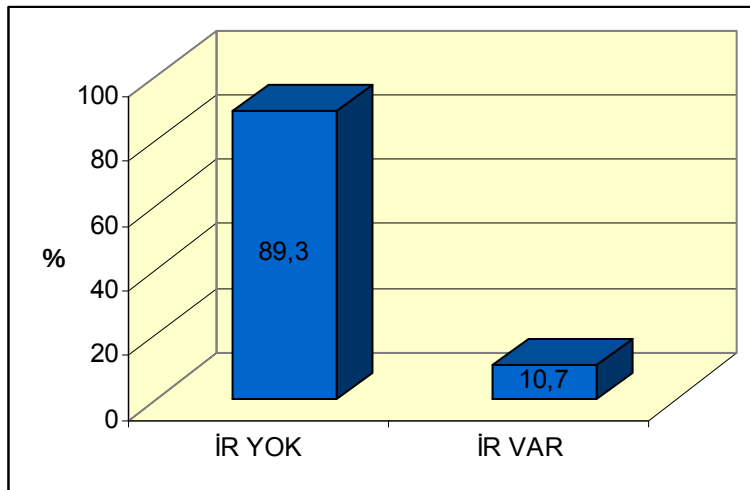
	1. grup (≤ 400mcg/gün) n=37	2. grup (800mcg/gün) n=19	p
Glukoz (mg/dl) ort.	91,05 $\pm$ 8,86	89,68 $\pm$ 4,53	0,652
İnsülin (uIU/ml) ort.	5,45 $\pm$ 5,74	6,08 $\pm$ 4,01	0,199
HOMA-IR ort.	1,42 $\pm$ 1,65	1,29 $\pm$ 0,93	0,610
HbA1c (%) ort.	5,22 $\pm$ 0,58	5,31 $\pm$ 0,53	0,521

Çalışma alt gruplarında, 1. gruptaki 37 hastanın 17'sinin kız (%45,94), 20'sinin erkek (%54,06) olduğu ve 2. gruptaki 19 hastanın 9'unun kız (%47,36), 10'unun erkek (%52,64) olduğu saptandı. 1. ve 2. gruptaki kız ve erkekler kendi aralarında, ortalama glukoz, insülin, HOMA-IR ve HbA1c değerleri açısından karşılaştırıldı. 1. gruptaki kızlar ve erkekler arasında, laboratuvar bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. 2. gruptaki kızlarda glukoz değerleri, erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken ($p < 0,05$), diğer laboratuvar bulgularında kızlar ve erkekler arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19. 1. ve 2. grupta, kızlar ve erkeklerde lab. değerlerinin karşılaştırılması

	1. Grup (≤ 400 mcg/gün)			2. Grup (800mcg/gün)		
	Kız n=17	Erkek n=20	P	Kız n=9	Erkek n=10	p
Glukoz (mg/dl)	93,29 $\pm$ 10,64	89,15 $\pm$ 6,72	0,311	91,77 $\pm$ 4,055	87,80 $\pm$ 4,26	0,028
İnsülin (uIU/ml)	7,53 $\pm$ 7,46	3,68 $\pm$ 2,92	0,450	7,16 $\pm$ 4,80	5,10 $\pm$ 3,07	0,497
HOMA-IR	1,88 $\pm$ 2,12	1,03 $\pm$ 1,01	0,167	1,51 $\pm$ 1,13	1,09 $\pm$ 0,65	0,497
HbA1c(%)	5,21 $\pm$ 0,69	5,23 $\pm$ 0,49	0,557	5,42 $\pm$ 0,62	5,22 $\pm$ 0,43	0,549

İnsülin direncini değerlendirmek için, çalışma grubundaki tüm hastaların HOMA-IR indeksleri hesaplandı. Puberte dönemi (kızlar (≥ 96 ay), erkekler (≥ 108 ay)) ve puberte dönemi dışındaki çocuklar için, HOMA-IR indeksleri (puberte dönemi ≥ 4 , puberte dışı $\geq 2,5$) ayrı ayrı değerlendirildi. Çalışma grubunda bulunan hastaların 6'sında (%10,7) insülin direnci saptandı. Bu hastalardan sadece 1 kız hasta, puberte döneminde idi (Grafik 5).

Grafik 5. Çalışma grubunda insülin direnci (IR; insülin rezistansı)

Çalışma grubunda insülin direnci saptanan hastalarda, obezitenin değerlendirilmesi için VKİ'lerine bakıldığında, kızlarda ve erkeklerde obezitenin olmadığı, ancak hastaların 4'ünün aşırı kilolu (>85 persantil) olduğu saptandı. (Tablo 20)

Tablo 20. İnsülin rezistansı saptanan hastalar

Hastalar	Yaş (ay)	HOMA-IR	VKİ (persantili)
1*	131	4.15	20.40 (85p)
2	49	3,53	16.00 (50-75p)
3	84	3,14	18,49 (85-90p)
4	78	3,97	18,72 (90p)
5	41	8,63	16,80 (75p)
6	57	4,00	17,50 (85-90p)

* puberte döneminde

TARTIŞMA

Astımlı hastalarda, uzun süren respiratuvar semptomların kontrolünü sağlayabilmek için, güçlü topikal anti-inflamatuvar etkisi ve sınırlı sistemik yan etkileri nedeniyle “inhale steroidler” (İS) tedavinin temelini oluşturmaktadır (134-137). 1970’lerin başında inhale beklametozan dipropiyonat kullanan astımlı çocuklarda yapılan ilk pediatrik çalışmalarda İS’lerin, hastalık semptomlarını, bronkodilatör ilaç kullanım sıklığını ve oral steroid ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (11). Astım tedavisinde İS kullanımının giderek yaygınlaşması, bu ilaçların istenmeyen yan etkilerine yönelik endişelerin oluşması (özellikle çocuklar, kadınlar ve yaşlılar gibi özel populasyonlarda), İS’lerin sistemik yan etkileri konusunda araştırmaların gerekliliğini ortaya koymuştur (136, 138-140).

İnhale steroidlerin bilinen sistemik yan etkilerinin oldukça az olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda yüksek dozda (800mcg/gün) kullanıldığında; adrenal supresyon, çocuklarda gelişme bozukluğu, glokom, osteoporoz ve katarakt gibi istenmeyen sistemik yan etkileri olduğu bildirilmektedir (134,136,141-143). Ayrıca nadiren ses kısıklığı ve oral kandidiyazis gibi lokal yan etkiler de görülebilmektedir (139). Araştırmacıların ilgisi özellikle hipotaloma-pitüiter-adrenal aksın supresyonu, osteoporoz, çocuklarda büyüme-gelişme geriliği ve katarakt üzerinde yoğunlaşırken, sistemik steroidlerin glukoz toleransını bozan etkilerinin bilinmesi nedeniyle, endokrinologlar daha ziyade inhale steroidlerin kan glukozu ve lipid profili üzerine

olan yan etkilerini araştırmışlardır (137,139,144,145). Erişkin yaş grubunda, inhale steroidlerin karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerine etkilerini inceleyen pek çok çalışma yapılmış olmasına karşılık, çocuk yaş gurubunda bu çalışmalar sınırlıdır (146-149). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, inhale steroidlerin yüksek dozlarda (800mcg/gün) kullanıldığında, karbonhidrat metabolizmasında bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir (139).

Çalışmamızda, düzenli İS (inhale budesonid) tedavisi alan ve tarafımızdan takip edilen astımlı çocuklarda, karbonhidrat metabolizmasının değerlendirilmesi için açlık serum glukoz, insülin, HOMA-IR ve HbA1c değerlerine bakılmış olup, bu parametrelerin ilaç kullanım süresi ve kullanılan ilaç dozları ile ilişkisi araştırılmıştır. Literatürde bu konuda çocuklarda yapılmış çok az sayıda çalışma vardır. Kiviranta ve ark. tarafından astımlı erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada, 8 ay süre ile hastalara inhale beclomethasone dipropionate ve inhale budesonid verilmiştir. İki grup, tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan açlık kan glukozu, açlık serum insülini ile OGTT sonrası glukoz ve insülin değerleri açısından karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Gruplar kendi içlerinde tedavi süresine göre karşılaştırıldığında, iki grup arasında tedavi öncesi, 1. ay sonunda, 5. ve 8. aylarda bakılan insülin ve glukoz değerleri açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (148). Kruszynska ve ark. larının erişkinlerde yaptıkları bir başka çalışmada; sağlıklı kişilere 4 hafta süre ile 1000 mcg/gün dozunda inhale beclomethasone dipropionate verilmiş, tedavi öncesi ve sonrasında, açlıkta ve OGTT sonrasında bakılan kan glukozu ve insülin değerleri karşılaştırılmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası, açlıkta ve OGTT sonrasında bakılan kan glukozu değerlerinde değişiklik saptanmamış, ancak tedavi sonrası açlık ve OGTT sonrasında alınan insülin değerleri, tedavi öncesine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, beclomethasone tedavisi ile insülin duyarlılığının azaldığı yönünde yorumlanmıştır (147). Çalışmamızda en az 3 ay süre ile tedavi alan astımlı çocuklarda, açlık serum glukozu ve insülin değerleri ile İS kullanım süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, aralarında korelasyon saptanmadı (glukoz r: 0,109, p: 0,424, insülin r: -0,190, p: 0,890) (Tablo 14). Hastalar İS kullanım süresine göre alt gruplara (a grubu: 3-6 ay, b grubu: 7-12 ay, c grubu: ≥ 13 ay) ayrılarak, glukoz ve insülin değerleri ile İS kullanım süresi açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,718$, $p=0,188$) (Tablo 15). Ayrıca her grupta, glukoz ve insülin değerleri ile İS kullanım süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, aralarında korelasyon saptanmadı (Tablo 16). Bu sonuç, astımlı çocuklarda İS'lerin kullanım süresi ile kan glukozu ve insülin değerlerinin etkilenmediğini göstermiş ve Kiviranta ve ark. larının erişkinlerde yapmış olduğu çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca çalışma grubundaki kızlarda ve erkeklerde, inhale steroid kullanım süresi ile glukoz ve insülin değerleri arasındaki ilişki ayrı ayrı değerlendirildiğinde, kızlarda ve erkeklerde inhale steroid kullanım süresi ile, bu parametreler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 17).

Turpeinen ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada, 4 hafta süre ile 400 mcg/gün ve 800 mcg/gün dozunda inhale budesonid kullanan astımlı çocuklarda, farklı İS dozlarının, vücut kitle indeksi ve glukoz toleransı üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda; düşük doz İS'in VKİ ve glukoz toleransını etkilemediği, yüksek doz İS'in ise, hastalarda glukoz düzeyi artmaksızın, serum insülin düzeylerinde anlamlı artış yaptığı saptanmıştır. Çalışmada ayrıca, ilaç dozunun azaltılması ile metabolik değişikliklerin geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda hasta grubu, kullanılan inhale steroid dozuna göre alt gruplara (1. grup: ≤ 400 mcg/gün ilaç kullananlar, 2. grup: 800 mcg/gün ilaç kullananlar) ayrılmış ve iki grup ortalama açlık glukoz ve insülin değerleri açısından karşılaştırılmıştır. 1. ve 2. grup arasında glukoz ve insülin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,652$, $p=0,199$) (Tablo 18). Alt grupların kendi içlerinde kızlar ve erkekler, glukoz ve insülin değerleri açısından karşılaştırıldığında, 1. gruptaki kızlar ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. 2. grupta insülin değerleri açısından kızlar ve erkekler arasında anlamlı fark saptanmamış, glukoz değerleri ise kızlarda, erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,028$) (Tablo 19). 2. grupta glukoz değerinin kızlarda anlamlı yüksek bulunması, kız ve erkek hastalarda ortalama glukoz değerlerinin normal sınırlarda olması nedeniyle, anlamlı bir fark olarak düşünülmemiştir.

Çalışmamızda, İS kullanım süresi ile HOMA-IR indeksi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, hasta grubunda ilaç kullanım süresi ile HOMA-IR indeksi arasında korelasyon saptanmamıştır ($r: 0,029$, $p: 0,831$) (Tablo 14). Alt gruplar (a, b,

c grupları) ort. HOMA-IR indeksi açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,150$) (Tablo 15). Alt gruplarda İS kullanım süresi ile, HOMA-IR indeksi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, korelasyon saptanmamıştır ($r: -0,191, p: 0,726, r: 0,044, p: 0,864, r: 0,305, p: 0,147$) (Tablo 16). Ayrıca çalışma grubunda kızlar ve erkeklerde, İS kullanım süresi ile HOMA-IR indeksi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, korelasyon saptanmamıştır ($r: 0,059, p: 0,775, r: 0,246, p: 0,191$) (Tablo 17). Literatürde çocuklarda yapılmış benzer çalışma olmaması nedeni ile bu sonuçlar karşılaştırılamamıştır. Canış ve ark.'ları tarafından erişkinlerde yapılan bir çalışmada, daha önce inhale steroid tedavisi almamış astımlı hastalarda, 400 mcg/gün dozunda 8 haftalık inhale budesonid tedavisi öncesi ve sonrası insülin direnci ve OGTT değerlendirilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası bakılan HOMA-IR indeksleri, açlık glukoz, açlık insülin, OGTT sonrası glukoz ve insülin değerleri karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (149). Çalışmamızın sonuçları, bu çalışmanın sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

Bu çalışmada, günlük kullanılan inhale steroid dozlarına göre alt gruplara (1. ve 2. grup) ayrılan hastalar, ortalama HOMA-IR açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,610$), (Tablo 18). 1. ve 2. gruptaki kızlar ve erkekler arasında da, ort. HOMA-IR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,167, p=0,497$) (Tablo 19). Literatürde düşük doz ve yüksek doz inhale steroid alan astımlı çocukların, HOMA-IR değerlerini karşılaştıran bir çalışma bulunmadığı için, sonuçlarımız karşılaştırılamamıştır.

Kliniğimizde takipli ve düzenli İS kullanan astımlı çocukların, uzun dönem glisemik kontrollerini değerlendirmek için bakılan HbA1c değerleri incelendiğinde, tüm hastaların HbA1c değerleri, normal sınırlarda bulunmuş ve ayrıca hastaların inhale steroid kullanım süresi ile, HbA1c değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır ($r: 0,229, p: 0,090$) (Tablo 14). Ülkemizde Yücel ve ark. ları tarafından, orta persistan astım tanısı ile takip edilen, en az 6 ay düşük doz inhale budesonid veya inhale fluticasone propiyonat kullanan astımlı çocuklarda yapılan bir çalışmada, ortalama inhale steroid kullanım süresinin $13,5 \pm 12,7$ ay olarak bulunduğu, HbA1c düzeyi ile İS kullanım süresi arasında korelasyon olmadığı

bildirilmiştir ($r: 0,005$, $p: 0,96$) (150). Çalışmamızın sonuçları, Yücel ve ark. nın çalışması ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca astımlı erişkin hastalarda Kiviranta ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 8 haftalık İS tedavisi öncesi ve sonrası HbA1c değerleri karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (148). Benzer şekilde Kruszynska ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada, HbA1c değerlerinin inhale beclomethasone tedavisi süresince etkilenmediği bildirilmiştir (147). Tedavi süresine göre ayrılan alt gruplar (a, b, c grupları), ort. HbA1c değerleri açısından karşılaştırıldığında, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,314$) (Tablo 15). Alt gruplarda, İS kullanım süresi ile HbA1c arasındaki ilişki değerlendirildiğinde de, aralarında korelasyon saptanmamıştır ($r=-0,309$, $p=0,283$; $r=-0,193$, $p=0,444$; $r=0,244$, $p=0,251$) (Tablo 16). Ayrıca hasta grubunda kızlar ve erkeklerde, İS kullanım süresi ile HbA1c arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, korelasyon saptanmamıştır ($r=0,240$, $p=0,238$; $r=0,197$, $p=0,297$) (Tablo 17).

Çalışmamızda, inhale steroid dozlarına göre ayrılan 1. ve 2. gruptaki hastalar, ort. HbA1c değerleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında HbA1c değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,521$) (Tablo 18). 1. ve 2. grupta bulunan kızlar ve erkekler ort. HbA1c değerleri açısından karşılaştırıldığında, her iki grupta kızlar ve erkekler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,557$, $p=0,549$) (Tablo 19). Literatürde benzer çalışma olmaması nedeni ile sonuçlarımız karşılaştırılamamıştır.

Bu çalışmada; 6 hastada (%10,7) insülin direnci saptanmıştır. Hastaların biri puberte döneminde, 4'ü aşırı kilo sınırında olup (Tablo 20), obez hastalarımızın (7 hasta, %12,5) hiçbirinde insülin direnci saptanmamıştır. Son yıllarda erişkinlerde yapılan çalışmalarda, insülin direncinin artmış aeroallerjen sensitizasyonu ve alerjik astımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (151,152). Thuesen ve ark. nın yaptığı prospektif bir çalışmada, insülin direnci olan erişkin hastaların, insülin direnci olmayan hastalara göre, hışıltı ve astım benzeri semptomlara daha yatkın olduğu ve insülin direncinin astım benzeri semptomların gelişimi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (153). Al-Shawwa ve ark.ları tarafından yapılan bir başka çalışmada, insülin direnci saptanan morbid obez çocuk ve adölesanlarda astım prevalansı, insülin direnci saptanmayan obez çocuklardan daha yüksek bulunmuş ve bu durum

insülin direncinin bir komplikasyonu olarak düşünülmüştür. Yazar ayrıca, çocuklarda astım gelişiminde insülin direncinin aile öyküsü kadar önemli olabileceğini ve yaş, cinsiyet, ırk, obezite derecesi, aile öyküsü, sigara dumanı maruziyetinden bağımsız bir faktör olduğunu ileri sürmüştür (154). Çalışmamızda az sayıda insülin direnci saptanan hastamız mevcuttu. Bu nedenle astımlı hastalarımızda insülin direnci, astım semptomlarının gelişiminden sorumlu bir faktör olarak yorumlanmamıştır. Astımlı hastalarda insülin direncinin, yaş, cinsiyet, hastanın öyküsü, çevresel faktörler, aile hikayesi, fizik bulguları ve atopi durumu ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlayıcı tarafı, retrospektif olarak yapılan bu çalışmada İS'lerin, glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amacı ile, glukoz, insülin, HOMA-IR ve HbA1c değerleri hastaların takipleri sırasında alınmış olması nedeniyle, bu parametrelerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılamamış olması idi. Ayrıca hastalarımızın tek tip inhale steroid kullanması nedeniyle, iki ayrı inhale steroidin glukoz metabolizması üzerindeki etkisinin karşılaştırılamamış olması, çalışmamızın diğer kısıtlayıcı tarafı idi.

Sonuç olarak, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalında takip edilen astımlı hastalarımızda, tedavide kullanılan İS'lerin (budesonid) glukoz metabolizması üzerine etkisini araştıran bu çalışma, literatürde çok az sayıda benzer çalışma olması nedeniyle önem taşımaktadır. Çalışmamızda İS'lerin glukoz metabolizması üzerine etkilerini gösteren açlık serum glukozu, insülin, HOMA-IR indeksi ve HbA1c gibi parametreler, hem İS'lerin kullanım süresi (hasta grubu, alt gruplar, kızlar ve erkeklerde), hem de kullanılan ilaç dozları açısından (hasta grubu, alt gruplar, kızlar ve erkeklerde) değerlendirilmiş ve anlamlı sonuç saptanmamıştır. Altı hastada saptanan insülin direncinin ise, yaş, cinsiyet, aile öyküsü, atopi, VKİ ve puberte gibi faktörler ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda; astım tedavisinde etkili olan ve yaygın olarak kullanılan inhale steroidlerin, çocuklarda glukoz metabolizması üzerine anlamlı etkisi olmadığı ve kullanıldıklarında glukoz metabolizmasına etki açısından herhangi bir risk oluşturmadığı kanaatine varılmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışma grubunda açlık serum glukozu ve insülin değerleri ile ortalama İS kullanım süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde aralarında korelasyon saptanmadı (glukoz r : 0,109, p : 0,424, insülin r : -0,190, p : 0,890). İS kullanım süresine göre ayrılan alt gruplar (a grubu, b grubu, c grubu), glukoz ve insülin değerleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,718$, $p=0,188$).
- Çalışma grubu, kullanılan inhale steroid dozuna göre alt gruplara (1. grup, 2. grup) ayrılarak, iki grup ortalama açlık glukoz ve insülin değerleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,652$, $p=0,199$).
- Çalışma grubunda, İS kullanım süresi ile HOMA-IR indeksi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, aralarında korelasyon saptanmadı ($r=0,029$, $p=0,831$). İS kullanım süresine göre alt gruplara ayrılan hastalar, ortalama HOMA-IR indeksi açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,150$).
- Günlük kullanılan inhale steroid dozuna göre alt gruplara ayrılan hastalar, ortalama HOMA-IR indeksi açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,610$).
- Çalışmamızda inhale steroid kullanım süresi ile, hastaların HbA1c değerleri arasında korelasyon saptanmadı (r : 0,229, p : 0,090). Alt gruplardaki hastalar, ortalama HbA1c açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,314$).
- Kullanılan ilaç dozuna göre gruplandırılan hastalar, ort. HbA1c değerleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,521$).
- Literatürde astımlı çocuklarda İS'lerin glukoz metabolizmasına etkisini araştıran çok az sayıda çalışma vardır. Bu konuda daha net verilerin elde edilmesi için, geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Expert Panel Report 3(EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-Full Report 2007. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 94-138.
2. Cano-Garcinuño A, Carvajal-Urueña I, CA Díaz-Vázquez CA ve ark. Clinical Correlates and Determinants of Airway Inflammation in Pediatric Asthma. J Investig Allergol Clin Immunol 2010; 20(4): 303-310.
3. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hal IP. Asthma. Lancet 2002; 360: 1313–1322.
4. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? Eur Respir J 2000; 15: 961-8.
5. Takizawa H. Remodelling in Small Airways of Asthma. Respiratory Medicine CME 2008; 1: 69-74.
6. Cornell A, Shaker M, Woodmansee DP. Update on the Pathogenesis and Management of Childhood Asthma. Curr Opin Pediatr. 2008; 20: 597-604.
7. Lodha R, Kabra SK. Do İnhaled Corticosteroids Adversly Influence Glucose Metabolism? Indian Pediatrics 2009 ; 46 : 293-294.
8. <http://www.hasekidergisi.com/sayilar/6/2005-4-1.pdf>
9. Rottier BL, Duiverman EJ. Anti-inflammatory Drug Therapy in Asthma. Paediatric Respiratory Reviews 2009; 10: 214-219.
10. Richard S. Irwin RS, Richardson ND. Side Effects With İnhaled Corticosteroids:The Physician's Perception. Chest 2006; 130: 41-53.
11. Turpeinen M, Sorva R, Juntunen-Backman K. Changes in carbohydrate and lipid metabolism in children with asthma inhaling budesonide. J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 384-389.
12. Çokuğraş H. Astım Bronşialede Klinik Bulgular. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2009; 5 (3) : 33-35.
13. Tanaç R. Astımda Tanı ve Ayırıcı Tanı. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2009; 5 (3): 61-66.
14. Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2009 www.toraks.org.tr
15. Kercesmar CM. Current Trends in Management of Pediatric Asthma. Respir Care 2003; 48 (3) : 194-205.
16. Simons FER. İnhaled corticosteroids in children. Can Resp J 1999; 6(2): 175-178.
17. Rachelefsky G. Treating exacerbations of asthma in children: the role of systemic corticosteroids. Pediatrics 2003; 112:382-97.

18. Longui CA. Glucocorticoid Therapy: Minimizing Side Effects. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83 (5): 163-171.
19. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clinical Science* 1999; 96: 513-523
20. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MB. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ* 2009 oct.; 181-189.
21. Robinson PD, Asperen P. Asthma in Childhood. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56: 191–226.
22. Stempel DA, Spahn J. Pediatric asthma. *Pediatr Clin N Am* 2003; 50 : 539– 553.
23. Uyan AP. Çocukluk Çağında Astım. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009; 5 (3) :1-5.
24. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2007 (update). www.ginasthma.org.
25. 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: 541-5.
26. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792-1796.
27. İnal A, Karakoç GB. Çocukluk Çağı Astımı Gelişiminde Risk Faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009; 5 (3) : 22-32.
28. Solak ZA. Astım ve Atopi Gelişiminde Hijyen Hipotezi. *Toraks Dergisi* 2003; 4(3): 269-278.
29. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 274-278.
30. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1139-46.
31. Saçkesen C, Karaaslan C, Keskin O ve ark. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. *Allergy* 2005; 60: 1485-1492.
32. Demir E, Midyat L. Astım Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009; 5 (3) : 6-16
33. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 522-43.
34. Guler N, Kırerleri E, Ones U ve ark. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 254-259.
35. Karaman Ö, Babayiğit A, Ölmez D. Çocukluk Çağında Astım Güncel Pediatri 2006; 3: 56-62.
36. Selcuk ZT, Caglar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 262-269.

37. Mungan D, Celik G, Bavbek S, Misirligil Z. Pet allergy: how important for Turkey where there is a low pet ownership rate. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24: 137-42.
38. Bayram H, Dikensoy Ö. Hava kirliliği ve solunum sağlığına etkileri. *Tüberk Toraks* 2006; 54: 80-89.
39. Tomac N, Demirel F, Acun C, Ayoglu F. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26: 397-402.
40. Wu F, Takaro TK. Childhood Asthma and Enviromental Interventions *Environ Health Perspect.* 2007; 115(6): 971-975.
41. Braback L, Forsberg B. Does traffic exhaust contribute to the development of asthma and allergic sensitization in children: findings from recent cohort studies. *Environmental Health* 2009; 17 (8): 1-11.
42. Hertz-picciotto I, ve ark. Erly Childhood Lower Respiratory Illness and air Pollution. *Environmental Health Perspectives*, October 2007; 115 (10): 1510-1518.
43. D'Annunzio G, Vanelli M, Pistorio A, ve ark. Insulin resistance and secretion indexes in healthy Italian children and adolescents: a multicentre study. *Acta Biomed* 2009; 80: 21-2
44. Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Maternal Smoking and Childhood Asthma. *Pediatrics* 1990; 85 (4): 505-511.
45. Uyan AP. Astım ve Respiratuvar Sinsityal Virüs İlişkisi. *Turkiye Klinikleri J Peditr Sci* 2009; 5 (3) : 41-44.
46. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501-1507.
47. Alper Z, Sapan N, Ercan I ve ark. Risk factors for wheezing in primary school children in Bursa, Turkey. *Am J Rhinol* 2006; 20: 53-63.
48. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, ve ark. Proliferative aspect of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114 (2): 2-17.
49. http://www.med.gazi.edu.tr/uploading/akademik/anabilimdallari/gogus_hastaliklari/4-donem/astim.pdf
50. Holgate ST, Arshad HS, Roberts GC, Howarth PH, Thurner P, Davies DE. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clinical Science* 2010; 118: 439-450.
51. Guill MF. Asthma Update: Epidemiology and Pathophysiology. *Pediatrics in Review* 2004; 25 (9): 299-305.
52. Babu KS, Arshad SH. The role of allergy in the development of airway inflamtion in children. *Paediatric Respiratory Rewiews* 2003; 4: 40-46.

53. Kalaycı Ö. Çocukluk Çağında Astım. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (editörler). Türkiye Milli Pediatri Derneği Temel Pediatri. 1.baskı, Güneş Tıp Kitap Evi, 2010: 1430-1446
54. James A. Airway remodeling in asthma. Curr Opin Pulm Med 2005; 11: 1-6.
55. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, ve ark. Airway remodeling in asthma. Chest 2003; 123 (3): 417-422.
56. Panettieri RA, Covar R, Grant E, Hillyer Ev, Bacharier L. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 607-13.
57. Summary of the 2008 BTS/SIGN British Guideline on the Management of Asthma. www.thepcrj.org
58. Levy ML, Fletcher M, Price DB, ve ark. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Diagnosis of respiratory diseases in primary care. Prim Care Respir J 2006; 15: 20-34.
59. Dağlı E. Astım Tedavisi. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2009; 5(3): 67-72.
60. Grigg J. Management of Paediatric Asthma. Postgrad Med J 2004; 80: 535-540.
61. Guill MF. Asthma Update: Clinical Aspects and Management. Pediatrics in Review 2004; 25 (10): 335-344.
62. Astım ilaçları. Türk Toraks Derneği. Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2009; 10 (10): 23-29.
63. Astım ilaçları. Türk Toraks Derneği. Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2009; 10 (10): 62-75.
64. Türктаş İ. Çocuklarda İnhalasyon Tedavisi. Türk Toraks Dergisi Ek - İnhalasyon Yolu ve Nebülizatör ile İlaç Kullanımı 2002; 3: 32-34.
65. Atabek ME, Pirgon Ö. Glukokortikoidlerin Yan Etkileri. Güncel Çocuk Sağlığı 2008; 1(3) : 46-56.
66. <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/adrenal/gluco.html>
67. Zanchi A ve ark. Glucocorticoids: Extensive Physiological Actions Modulated Through Multiple Mechanisms of Gene Regulation J Cell Physio 2010; 224: 311–315.
68. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H (çeviren). 9. baskı, İstanbul: Nobel, 1996: 957-970.
69. Franchimont D. Overview of the Actions of Glucocorticoids on the Immune Response. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2004; 1024 : 124–137.
70. <http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/51/5112.pdf> Demirkıran O. Sepsiste Glukokortikoid Kullanımı.

71. Skoner DP. Balancing Safety and Efficacy in Pediatric Asthma Management. *Pediatrics* 2002 ; 109: 381-392.
72. Yawn BP, Brenneman SK, Allen-Ramey FC, Cabana MD, Markson LE. Assessment of Asthma Severity and Asthma Control in Children. *Pediatrics* 2006; 118 (1) : 322-329.
73. Kallstrom TJ. Evidence Based Asthma Management. *Respir Care* 2004; 49 (7): 783-792.
74. Lipworth BJ. Systemic Adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and met-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-55.
75. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 521-35.
76. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1064-9.
77. Allen DB. Systemic Effects of Inhaled Corticosteroids in Children. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 440-444.
78. Rizzo MC, Sole D. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs. efficacy. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82 (5) :198-205.
79. Kelly HW, ve ark. Effect of Long-term Corticosteroid Use on Bone Mineral Density in Children: A Prospective Longitudinal Assesment in the Childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics* 2008; 122: 53-61.
80. Patel L, Wales JK Kibirige MS, Massarano AA, Couriel JM, Clayton PE. Symptomatic Adrenal Insufficiency During Inhaled Corticosteroid treatment. *Arc Dis Child* 2001; 85: 330-334.
81. Zöllner EW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids: Part 1. Which test should be used? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 401-409.
82. Zöllner EW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids (Part 2) –the risk as determined by gold standard adrenal function tests: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 469-474.
83. Migeon JC, Roberto L. Adrenal Cortex: Hypo- and hyperfunction. Fima Lifshitz ed. *Pediatric Endocrinology* 2007, 5th ed. 8;195-226.
84. Öneş Ü. Alerjik Hastalıklar. Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediatrici*. 3. baskı , Nobel, 2002: 616-630.
85. Binnert C, Ruchat S, Nicod N, Tappy L. Dexamethasone-induced insulin resistance shows no gender difference in healthy humans, *Diabetes Metab*. 2004; 30 (4): 321–326.

86. Perry CG, Spiers A, Cleland SJ, Lowe GD, Petrie JR, Connell JM. Glucocorticoids and insulin sensitivity: dissociation of insulin's metabolic and vascular actions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (12): 6008–6014.
87. Nicod N, Giusti V, Besse C, Tappy L. Metabolic adaptations to dexamethasone-induced insulin resistance in healthy volunteers. *Obes. Res.* 2003; 11 (5): 625–631.
88. Pagano G, Cavallo-Perin P, Cassader M, ve ark. An in vivo and in vitro study of the mechanism of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects. *J. Clin. Invest.* 1983; 72 (5): 1814–1820.
89. Pretty C, ve ark. Impact of glucocorticoids on insulin resistance in the critically ill, *Comput. Methods Programs Biomed.* 2010; www.intl.elsevierhealth.com/journals/cmpb
90. Williams SJ, Winner SJ, Clark TJ. Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. *Thorax* 1981; 36: 629-32.
91. http://www.toraks.org.tr/mesleki_gelisim_kursu.php?pid=95&sayfa=8
92. Cazzola M, Matera MG. Review: Safety of long-acting b2 -agonists in the treatment of asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2007; 1 : 35-46.
93. Leung Y.M. Allergic disorders. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18 th edition. Philadelphia: WB Saunders Comp, 2007; 141: 942-948.
94. Yorgancıoğlu A. Astım Tedavisinde Yenilikler ve Lökotrien Antagonistleri. *Toraks Dergisi* 2000; 2: 58-68.
95. Sampson A, Holgate S. Leukotrien modifiers in the treatment of asthma. Look promising across the board of asthma severity. *BMJ* 1998; 316: 1257-1258.
96. Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42 (5): 407-20.
97. <http://www.toraks.org.tr/guide-detail.php?id=99>
98. Tamaoki J, Chiyotani A, Tagaya E, Sakai N, Konno K. Effects of Long-term Treatment with Oxitropium Bromide on Airway Secretion in Chronic Bronchitis and Diffuse Panbronchiolitis. *Thorax* 1994; 49 (6): 545-548.
99. http://www.toraks.org.tr/mesleki_gelisim_kursu.php?pid=95&sayfa=12
100. Şekerel B. Çocukluk Çağında Astım. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (editörler). *Türkiye Milli Pediatri Derneği Temel Pediatri*. 1.baskı, Güneş Tıp Kitap Evi, 2010: 1430-1446
101. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. Çavuşoğlu H (çeviren). 9. baskı, İstanbul: Nobel, 1996: 775-776.
102. <http://emedicine.medscape.com/article/117140-media>

103. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H (çeviren). 10. baskı, İstanbul: Nobel, 2001: 772-780 957-970.
104. Berne RM, Levy MN, Koeppen B, Stanton BA. Adrenal bezler. Fizyoloji. 2008. 883-919.
105. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H (çeviren). 10. baskı, İstanbul: Nobel, 2001: 876
106. <http://www.bmb.leeds.ac.uk/teaching/icu3/lecture/23/index.htm#ans>
107. Yalçın P. Glukokortikoid Osteoporozu. Turkish Journal of Rheumatology 2000; 15 (2): 145-150.
108. Eşel E. Alkol ve Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Eksen. Klinik Psikiyatri 2001; 4: 94-101.
109. Hers HG. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. Agents and Actions 1985 ; 17 (3/4) : 248-254.
110. J.E. Henriksen1, F. Alford2, G.M. Ward2, H. Beck-Nielsen1. Risk and mechanism of dexamethasone-induced deterioration of glucose tolerance in non-diabetic first-degree relatives of NIDDM patients. Diabetologia 1997; 40: 1439-1448.
111. Çetinkaya S. Çocukluk Çağında Diyabet. Güncel Çocuk Sağlığı 2008; 1(3): 208-238.
112. Napoli N ve ark. Blood glucose monitoring in the normal population: The PREDICA study. Acta Diabetol 2010 ; <http://www.springerlink.com/content/727nw8408732p285/>
113. American Diabetes Association. Standards Of Medical Care In Diabetes-2010. Diabetes Care 2010; 33(1): 11-61.
114. Barthel A, Schmoll D. Novel concepts in İnsülin regulation of hepatic Gluconeogenesis. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 285: 685-693.
115. Lam CKL, Chari M, Lam TKT. CNS Regulation of Glucose Homeostasis. PHYSIOLOGY 2009; 24:159–170.
116. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H (çeviren). 10. baskı, İstanbul: Nobel, 2001: 877.
117. Suh SH, Paik Y, Jacobs KA. Regulation of Blood Glucose homeostasis during Prolonged Exercise. Mol Cells 2007 ; 23 (3): 272-279.
118. Gupta D, Behera D, Lalrinmawia H, Dash RJ. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis function in asthmatics taking low dose inhaled beclomethasone dipropionate. J Assoc Physicians India. 2000; 48(7): 682-684.
119. Jeppsson J-O, Kobold U, Ban J, ve ark. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med 2002; 40: 78-89.
120. Little RR, Sacks DB. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2009; 16: 113–118.

121. Herman WH, Fajans SS. Hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes. *Pol Arch Med Wewn.* 2010; 120 (1-2): 37-41.
122. Saudek CD, Brick JC. The Clinical Use of Hemoglobin A1c. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2009; 3(4): 629- 634.
123. Cinaz P. Obezite. *Güncel Çocuk Sağlığı* 2008; 1 (3) : 289-303.
124. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği (Çeviri)* 19. baskı, Ankara: Barış Kitapevi, 1999: 378-381.
125. Ergün A. Yağ hücresinden salgılanan maddeler, rezistin ve insülin direnci. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003; 56 (1): 25-30.
126. Newgard CB, McGarry JD. Metabolic coupling factors in pancreatic beta-cell signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 689–719.
127. Pastucha D, Talafa V, Malincikova J, Cihalik C, Hyjanek J, Horakova D, Janout V. Obesity, Hypertension and Insulin Resistance in Childhood – A Pilot Study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2010; 154(1): 77–82.
128. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet. Med* 2002; 19: 527–534.
129. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: IR and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
130. Eyzaguirre F, Mericq V. Insulin Resistance Markers in Children. *Horm Res* 2009; 71: 65–74.
131. Valerio G, Licenziati MR, Lannuzzi A, Franzese A, Siani P, Riccardi G, Ruba P. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2006; 16: 279-284.
132. Roberge C, Carpentier AC, Langlois M, Baillargeon JP, Ardilouze J, Maheux P, Payet NG. Adrenocortical dysregulation as a major player in insulin resistance and onset of obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 1465–1478.
133. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/insulinresistance/insulinresistance.pdf>
134. Köksal N ve ark. Astımlılarda İnhaler Kortikosteroid Kullanımı Glukoz Tolerans Bozukluğu Yapıyor mu? *Dicle Tıp Dergisi* 2005; 32(1): 26-30.
135. Wilson AM, Lipworth BJ. Short-term dose-response relationships for the relative systemic effects of oral prednisolone and inhaled fluticasone in asthmatic adults. *J Clin Pharmacol* 1999; 48: 579–585.
136. Leone FT, Fish JE, Szeffler SJ, West SL. Systematic Review of the Evidence Regarding Potential Complications of Inhaled Corticosteroid Use in Asthma: Collaboration of

- American College of Chest Physicians, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American College of Allergy, Asthma, and Immunology. *Chest* 2003; 124; 2329-2340.
- 137.Santiago AH, Ratzan S. Acute Adrenal Crisis in an Asthmatic Child Treated with Inhaled Fluticasone Propionate . *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2010; 1-4.
- 138.Monson JP. Systemic effects of inhaled corticosteroids. *Thorax* 1993; 48: 955-956.
- 139.Faul JL ve ark. Deteriorating diabetic control associated with high-dose inhaled budesonid. *Eur Respir J* 1999; 14: 242-243.
- 140.Angus RM. İnhaled Corticosteroids (Budesonid): the Cornerstone of Asthma Therapy- What are the options? *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 2002; 15: 479-484.
- 141.Günen H ve ark. Bronşial Astımda İnhal steroid kullanımına bağlı Posterior Subkapsüler Katarakt Oluşumu. *Solunum* 2000; 2: 100 -103.
- 142.Hasegawa T ve ark. Influence of High Dose Inhaled Steroids on Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Function in Japanese Patients with Asthma: A Comparison over the Course of Time. *Internal Medicine* 1996; 35: 362-366.
- 143.Çetinkaya F ve ark. Effects of nebulized corticosteroids therapy on hypothalamic–pituitary–adrenal axis in young children with recurrent or persistent wheeze. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 773–776.
- 144.Brutsche MH. ,Comparison of pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and healthy volunteers: a randomised crossover study. *Lancet* 2000; 356: 556–61.
- 145.Drake AJ ve ark. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *BMJ* 2002; 324: 1081–3.
- 146.Dendukuri N ve ark. Inhaled corticosteroids and the risk of diabetes among the elderly. *J Clin Pharmacol* 2002; 54: 59–64.
- 147.Kruszynska T ve ark. Effect of high dose inhaled beclomethasone dipropionate on carbohydrate and lipid metabolism in normal subjects. *Thorax* 1987; 42: 881-884.
- 148.Kiviranta K, Turpeinen M. Effect of eight months of inhaled beclomethasone dipropionate and budesonide on carbohydrate metabolism in adults with asthma. *Thorax* 1993; 48: 974-978.
- 149.Canış R, Demirkök SS, Osar Z, Balcı H, Can G. Effects of inhaled budesonide on insulin sensitivity in nondiabetic patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther.* 2007 ; 24(3): 560-70.

- 150.Yücel O ve ark. Hemoglobin A1c Levels in children with Asthma Using Low Dose Inhaled Corticosteroids. Indian Pediatrics 2009; 46: 300-303.
- 151.Arshia M ve ark. Asthma and insulin resistance in children Respirology 2010; 5: 779–784.
- 152.Husemoen LLN ve ark. Association of obesity and insulin resistance with asthma and aeroallergen sensitization. Allergy 2008; 63: 575–582.
- 153.Thuesen BH ve ark. Insulin resistance as a predictor of incident asthma-like symptoms in adults. Clinical & Experimental Allergy, 2009; 39: 700–707.
- 154.Al-Shawwa BA ve ark. Asthma and Insulin Resistance in Morbidly Obese Children and Adolescents. Journal of Asthma2007; 44: 469–473.