

HAFİF-ORTA DERECEDE ASTIMLILARIN 4 AYLIK İNHALE STEROİD TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI BRONŞ BİYOPSİLERİNİN İMMUNOHİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Cengiz AYYARECİ*, Cem TİĞİN*, Filiz KOŞAR*, Sedat ALTIN*, Murat KIYIK*, Sadettin ÇIKRIKÇIOĞLU*,
Dilek YILMAZBAYHAN**

*Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Hafif-orta dereceli bronş astımlı hastalarda inflamasyon ve kalıcı yapısal değişikliklerin mevcut olup olmadığını ve tedavi ajanlarının (inhale steroidler) astmatik havayollarındaki patolojik değişiklikler üzerine olan etkinliğini gösterebilmek amacıyla 15 hafif-orta dereceli bronş astımı hastasının tedavi öncesi ve 4 aylık inhale steroid tedavisi sonrası alınan bronş biyopsilerinde bazal membran kalınlığı, mast hücre sayısı ve eozinofil sayısı ve aktivitesi üzerindeki etkinliğini araştırıldı.

Hafif-orta dereceli hastalarda yapılan bronş biyopsilerinde bazal membran kalınlığında ve mast hücre sayısında 4 aylık inhale steroid tedavisi sonrası anlamlı derecede azalma tespit edildi. Konvansiyonel boyama yöntemleriyle eozinofil ve aktif eozinofil sayısında anlamlı bir azalma tespit edilmez iken immunohistokimyasal boyama yapıldığında aktif eozinofil sayısındaki azalma ileri derece anlamlı bulundu. Ayrıca inhale steroid tedavisi sonrası (4. ay sonrası) FEV1, %FEV1, PEF, %PEF de anlamlı düzelme ile birlikte PD20(FEV1) de artış tespit edildi.

Hafif-orta derecedeki bronş astımı olgularında bile havayollarında kalıcı yapısal değişiklikler başlamaktadır. Antiinflamatuvar ilaçlar (inhale steroidler) bu hastalarda mast hücre sayısında ve bazal membran kalınlığında azalmaya sebep olmaktadır. Bu da bronş astımında inhale steroid kullanımının erken başlanması gerektiğinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: bronkoskopi, bronş astımı, bronş biyopsisi, inhale kortikosteroid tedavi, patolojik bulgular

SUMMARY

Immunohistopathological Evaluation of Bronchial Biopsies Before and After 4-Month Inhaled Steroid Treatment in Mild-Moderate Asthmatic Patients

The size of the basal membrane, mast cell count and eosinophil count and activity in bronchial biopsies from 15 mild-moderate asthmatic patients were obtained before and after a 4-months inhaled steroid treatment to detect the presence of inflammation and permanent structural changes in mild to moderate asthmatic patients and to demonstrate the efficacy of medical agents (inhaled steroids) on the pathological changes in asthmatic airways.

We established a significant decrease in the size of basal membrane and mast cell count in the bronchial biopsies from patients with mild-moderate disease after a 4-month inhaled steroid treatment. With conventional staining methods we found no significant decrease in total and active eosinophil counts; on the other hand, immunohistochemical staining revealed highly significant decrease in active eosinophil count. Moreover, after the inhaled steroid treatment (after fourth months), we showed an increase in PD20(FEV1) together with a significant improvement in FEV1, FEV%, PEF and PEF % and an increase in PD20 (FEV1).

Yazışma adresi: Cengiz AYYARECİ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitimi ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Tel: (0212) 664 17 00

Alındığı tarih: 19. 04. 2004, kabul tarihi: 17. 05. 2005

Permenant structural changes in the airways occur even in mild to moderate asthmatic patients. Antiinflammatory agents (inhaled steroids) cause reduction in mast cell count and the size of basal membrane in these patients. This emphasizes the necessity of early involvement of inhaled steroids in the managment of bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, bronchial biopsy, inhaled corticosteroid treatment, pathological findings

GİRİŞ

1970'li yılların sonunda Fiber Optik Bronkoskopi' nin(FOB) bronş astımlı hastalarda yapılmaya başlanması, astım patogenezinin açıklanmasında önemli bir dönüm noktası olmuştur⁽¹⁾. Bronkoskopi ile alınan lavaj ve bronş mukoza biyopsi örneklerinin incelenmesiyle, önceki yıllarda sadece ölümle sonuçlanan ağır astımlı hastalarda varlığı kabul edilen kronik inflamatuvar değişikliklerin asemptomatik hafif astımlı hastalarda bile olduğu gösterilmiştir⁽²⁾. Hastalığın ağırlığı, havayollarındaki inflamasyonun yoğunluğu ile paralellik göstermektedir. Günümüzde, astım tedavisindeki görüşler de değişmiş ve antiinflamatuvar ilaçlar ön plana çıkmıştır.

Biz de bu çalışmada hafif-orta dereceli astımlı hastalarda 4 aylık inhale steroid tedavisi öncesi ve sonrası bronş mukoza biyopsi örneklerinde patolojik değişikliklerin varlığını ve tedavinin etkisini araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospektif çalışmamıza Ocak 1996-Ocak 1997 tarihleri arasında Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Polikliniğine başvuran ve İnternational Consens Report kriterlerine göre bronş astımı tanısı konan 15 hafif-orta derecede astımlı hasta alındı. Tüm hastalarda çalışma öncesi, solunum fonksiyon testi (SFT) histamin ile bronş provokasyon testi uygulandı, total IgE düzeylerine bakıldı, peririferik formül uygulandı. Kulak Burun Boğaz(KBB) konsültasyonu yapıp, paranazal sinüs grafisi ve nazal smear değerlendirilmesi yapılması istendi. Çalışmaya nonsmoker veya 2 yıldır sigara içmeyenler, FEV1 > %60, 200 mcg salbutamol inhalasyonu sonrasında bazal değerlere kıyasla FEV1 \geq %12 ve/veya PEF \geq %15 artış olanlar ve histamine karşı bronş provokasyonu ile PD20(FEV1) < 2mg/mL olanlar alındı. Bronş astımı dışında ek pulmoner veya sistemik hastalığı olanlar, 1 ay öncesine kadar üst ve/veya alt solunum yolu enfeksiyonu geçirenler, daha önce inhale veya sistemik steroid kullananlar, çalışmadan 6 ay öncesine dek kromoglikat,

nedokromil sodyum veya uzun etkili antihistaminik alanlar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalara lokal anestezi altında Olympus BF20D bronkoskop kullanılarak yapılan FOB işleminin yaklaşık 1 saat öncesinde 10 mg diazepam ve 0.1 mg atropin sülfat ile premedikasyon yapıldı. FOB öncesi hastaya bazal SFT' ni takiben 2.5 mg nebulize salbutamol inhale ettirildi. 10 mL, %2 lik lidokain kullanılarak orofarenks, farenks, kord vokaller anesteziye edildi. Lokal anestezi sonrası SFT tekrarlanarak bronkoskopik işleme başlandı. Bronkoskopik işlemden bir gün sonra hastalara Beclamethasone Dipropionate (BDP) 1000 mcg/gün ile tedaviye başlandı. Hastalara gerekli olduğu takdirde salbutamol kullanmalarına izin verildi.

Tedavinin 2. ayında ve 4. ayında klinik parametreler ve SFT kontrolleri yapıldı. 4 aylık tedavi periodunu tamamlayan 12 hastaya histamine karşı bronş provokasyonu kontrolü yapıp ikinci kez FOB işlemi uygulandı. Kontrol biyopsileri alındı. İki hasta kontrole gelmediği, bir hasta da ikinci bronkoskopiye kabul etmediği için çalışma protokolünden çıkarıldı. Biyopsiler %10 luk formolin ile tespit edilip rutin histopatolojik takip işlemleri sonucunda parafine gömülen dokulardan 5 mikron metrelik (μ m) seri kesitler elde edildi. Kesitler; Hemotoksilen-Eozin, Giemsa ve PAS yöntemleri ile boyandı. Ayrıca Human Eozinofilik Cationic Protein(ECP) varlığını araştırmak amacıyla immün histokimyasal çalışma yapıldı. Bu çalışma için immunhistokimyasal yöntem ile Mouse monoklonal, antihuman eozinofil cationic protein antikoru, Clone EG2 (Pharmacia Diagnostics AB Uppsala Kat.No:10-9196-01,0.5 μ g/ml) kullanıldı⁽³⁾. Değerlendirme ışık mikroskopi-sinde yapıldı. İnceleme, Olypus Optical Co.UMDOB binoküler mikroskop,WH 10x/22 mm oküler ve 40x/0.65 plan achromatik objektif kullanılarak yapıldı.

Her bir biyopsinin kesit yüzeyi kaç adet 10x40=400 büyük büyütme alanı kapladığı belirtilerek saptandı. İntersellüler immunreaktivitenin kantitatif olarak belirlenmesi mümkün olmadığından negatif veya

pozitif olmak üzere kalitatif olarak değerlendirildi. Bazal membran(BM) kalınlığı PAS boyanmış kesitler üzerinde Olympus BH-2 ışık mikroskopunda 40 lık büyütmede "Leitz Wetzlar oküler mikrometre" kullanılarak ölçüldü. Aynı dokuya ait 4-6 seri kesit üzerinde ortalama alındı. Alınan ortalama değerler; $O.x$ (ortalama BM kalınlığı) $\times 0.033 = \dots$ mm formülüne uygulanarak her hastanın BM kalınlığı mm cinsinden hesaplanmış oldu.

Mast hücreleri ve eozinofiller, Giemsa ile boyanmış kesitlerde 400 büyütmede 1-2 alan üzerinde hesaplandı. Aynı dokuya ait 4-6 seri kesit üzerinde ölçüm yapıldı. İstatistiksel değerlendirmeler bilgisayar aracılığı ile SPSS programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası parametrelerin karşılaştırılmasında student t-testi, kategorik değişken aktif eozinofillerin değerlendirilmesinde χ^2 testi kullanıldı. $P < 0.05$ düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza alınan 15 hastanın yaşları 18-45 yıl (ortalama 29.5 ± 8.5) olup 6'sı (%40) erkek ve 9'u (%60) kadındı. Hastaların 13'ü nonsmoker 2 si exsmokerdi. Hastaların 8 inde (%53.3) aile anamnezi, vardı. 4(%26.7) hasta gastroözofageal reflü tarif ediyordu. Kulak Burun Boğaz muayenesinde 2 hastada (%13.3) alerjik rinit mevcuttu. Hastaların tümünde erken reversibilite testi pozitif (200 mcg salbutamol inhalasyonu sonrasında bazal değerlere kıyasla $FEV1 \geq \%12$ ve/veya $PEF \geq \%15$ artış) tespit edildi. 14 hastada (%93.3) prick testinde bir veya daha çok alerjene karşı müspet değerler tespit edildi. Hastaların histamine karşı bronş provokasyonu, PD20(FEV1) ortalaması; tedavi öncesi 0.26 ± 0.45 mg/mL olurken tüm hastalarda değerler 2 mg/mL' nin altında idi. Oysa tedavi sonrası ortalama 2.67 ± 3.51 mg/mL oldu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo I).

Tablo I: Hastaların özellikleri

YAŞ	29.5 ± 8.5	
CİNSİYET	Erkek 6 (%40) Kadın 9 (%60)	
SİGARA	Nonsmoker 13 Exsmoker 2	
GÖR	4 (%26.7)	
PRİCK TEST	Pozitif 14 (%93.3) Negatif 1 (% 6.7)	
PERİFERİK EOZİNOFİL %	4.67 ± 2.9	
SERUM TOTAL IGE IU/mL	2224.64 ± 159.46	
PD20(FEV1) mg/mL	T.Ö 0.26 ± 0.45 T.S 2.67 ± 3.51	P=0.028

GÖR: Gastro Özofageal Reflü

T.Ö: Tedavi Öncesi

T.S: Tedavi Sonrası

Bronkoskopik işlemler sırasında elde edilen SFT parametreleri değerlendirildiğinde lokal anestezi sonrası FEV1 de bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiş, % FEV1, PEF ve % PEF de anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Fiber Optik Bronkoscopi (FOB) den 15 dakika ve 3 saat sonra yapılan ölçümler değerlendirildiğinde PEF ve %PEF de hem 15. dakikada hem de 3. saatte bazal değere göre istatistiki olarak anlamlı derecede azalma saptanmıştır. Lokal anestezi sonrası ve FOB sonrası elde edilen parametreler kıyaslandığında ise hem 15. dakika hem 3. saat sonrası PEF ve % PEF de istatistiki olarak anlamlı düşüşler tespit edilmiş, fakat FEV1 ve % FEV1 de istatistiki olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır. 15. dakika ve 3. saat SFT değerleri karşılaştırıldığında PEF ve %PEF değerlerinde artış görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo II, Tablo III).

Tablo II: Bronkoskopik işlemler sırasındaki solunumsal parametrelerin ortalama değerleri

	BAZAL	LOKAL SONU	FOB 15DAK	FOB 3 SAAT
FEV1 L	2.79±0.70	2.90±0.66	2.82±0.73	2.89±0.71
FEV1 %	86.14±12.64	90.03±11.56	87.00±13.80	88.88±11.82
PEF L/sn	6.47±1.74	6.49±1.82	5.88±1.81	6.14±1.80
PEF%	84.55±15.54	84.81±15.15	76.51±17.24	80.07±15.32

Hastaların tedavi öncesi yapılan bazal SFT değerleri ile tedavinin ikinci ayında yapılan SFT parametreleri

Tablo III: Bronkoskopik işlemler sırasındaki solunumsal parametrelerin istatistiki karşılaştırması

	Bazal lokal sonu	Bazal FOB 15 dakika	Bazal FOB 3 saat FOB	Lokal sonu 15 dakika	Lokal sonu FOB 3 saat	FOB 15 dakika FOB 3 saat
FEV1	P<0.01	NS	P<0.05	NS	NS	NS
FEV1 %	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PEF	NS	P<0.01	P<0.05	NS	P<0.05	NS
PEF%	NS	P<0.01	P<0.05	P<0.05	P<0.05	NS

karşılaştırıldığında FVC, FVC %, FEV1, FEV1%, PEF, PEF %, MEF-50 ve MEF-50 % değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptandı. Bu artış, FEV1, %FEV1, PEF, %PEF değerleri açısından tedavi bitiminde (4. ay sonu) de sürmekteydi. (Tablo IV, Tablo V)

Tablo IV: Tedavi öncesi, tedavi ortası ve tedavi bitimi SFT ortalama değerleri

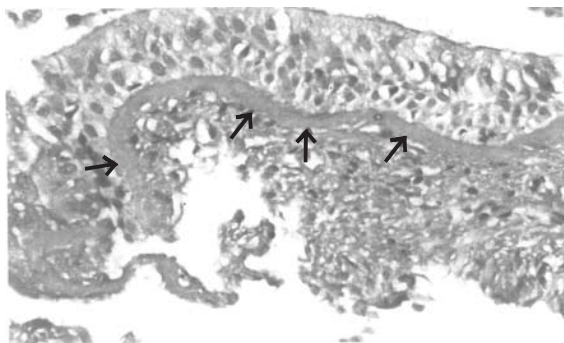
	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ ORTASI	TEDAVİ BİTİMİ
FVC L	3.26±0.94	3.84±0.83	3.65±0.91
FVC %	85.27± 13.84	99.40±13.70	93.86±13.30
FEV1 L	2.53± 0.71	3.11±0.68	2.97±0.78
FEV1 %	77.47± 15.25	94.70±13.70	89.57±14.74
PEF L/sn	4.90±1.52	6.54±1.67	6.83±1.49
PEF%	64.33±18.90	84.50±15.65	88.07±12.76
MEF 50 L/sn	2.83±1.88	3.80 1.28	3.25±1.22
MEF 50 %	62.40±25.21	82.71±24.32	72.93±21.94

Tablo V: Tablo IV: Tedavi öncesi, tedavi ortası ve tedavi bitimi SFT ortalama değerlerinin istatistiki karşılaştırılması

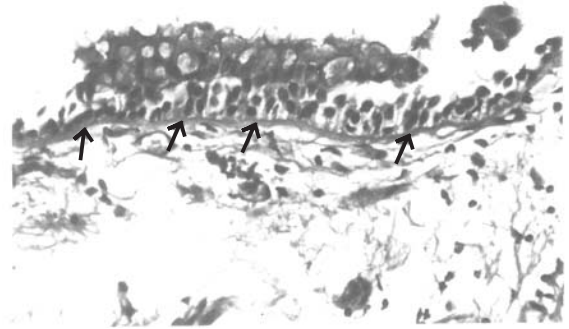
	TEDAVİ ÖNCESİ- TEDAVİ ORTASI	TEDAVİ ÖNCESİ- TEDAVİ BİTİMİ	TEDAVİ ORTASI- TEDAVİ BİTİMİ
FVC	P<0.05	NS	NS
FVC %	P<0.01	NS	NS
FEV1	P<0.001	P<0.05	NS
FEV1 %	P<0.001	P<0.05	NS
PEF	P<0.0001	P<0.0001	NS
PEF%	P<0.0001	P<0.0001	NS
MEF 50	P<0.01	NS	NS
MEF 50 %	P<0.01	NS	NS

Patolojik değişikliklerle tedavi karşılaştırıldığında bazal membran kalınlığı (Resim 1, 2) ve mast hücre sayısındaki azalmalar istatistiki olarak anlamlı olarak bulundu. Eozinofil sayısında anlamlı bir değişiklik saptanmaz iken aktive eozinofil sayısında azalma saptandı, fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.08) (Tablo VI). İmmunhistokimyasal yöntemle aktif eozinofil sayısının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığı 11 hastada, toplamda eşit sayıda alanda yapıldığının görülmesi üzerine uygulanan istatistiksel yöntem(x² testi) sonucu tedavi sonrası aktif eozinofil sayısındaki azalma ileri derece anlamlı bulundu. (Resim 3, 4)

Resim 1: Tedavi öncesi bronş mukoza biopsisinden kesit: Bazal membranın 5(+) kalınlığı görülmekte. (PAS, X500) (Vaka No:4)



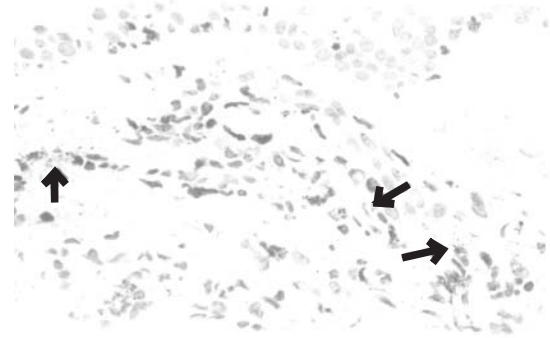
Resim 2: Aynı hastanın tedavi sonrası bronş mukoza biopsisinden kesit: Bazal membranın 2(+) kalınlığı izlenmekte. (PAS, X500) (Vaka No:4)



Tablo VI: Tedavi öncesi ve tedavi bitimi BM, mast hücresi, eozinofillerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ BİTİMİ	p
BAZAL MEMBRAN KALINLIĞI	0.011±0.004	0.007±0.003	P<0.05
MAST HÜCRE SAYISI	1.770±1.360	0.50±0.53	P<0.05
EOZİNOFİL SAYISI	1.230±3.110	1.20±1.99	NS
AKTİF EOZİNOFİL SAYISI	5.242±6.941	1.513±2.01	NS

Resim 3: Tedavi öncesi immunohistokimyasal yöntemle boyanmış bronş mukoza biopsi kesiti: İntrastoplazmik ve yer yer ekstrasellüler Aktif-ECP immunreaktivitesi görülmekte. (AEC kromojeni, X500) (Vaka No:5).



Resim 4: Aynı hastanın tedavi sonrası immunohistokimyasal yöntemle boyanmış bronş mukoza biopsi kesiti: Azalmış-kaybolmuş Aktif-ECP immunreaktivitesi izlenmekte (AEC kromojeni, X500) (Vaka No:5)



TARTIŞMA

Bronş astımı T lenfositler, makrofajlar ve eozinofillerin başrolü oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu infalamasyonda eozinofiller efektör hücrelerdir⁽³⁾. 1970 li yıllarda FOB nin astımlı hastalarda kullanılmasından sonra astım patogenezine yönelik birçok çalışma yapılmış ve hemen hemen hepsinde “kronik eozinofilik havayolu inflamasyonunun varlığı” ortak nokta olmuştur. İnflamasyon derecesi ile havayolu hiperreaktivitesi arasındaki ilişki hakkında ise farklı görüşler ileri sürülmüştür. Örneğin Laitinen 1985 de yaptığı bir çalışmada⁽⁵⁾, epitel kaybının derecesi ile havayolu hiperreaktivitesi arasında negatif korelasyon tespit etmiş; Jeffery⁽⁷⁾ ve Beasley⁽⁶⁾ 1989 da yaptıkları 2 ayrı çalışmada, epitel kaybının derecesi ile havayolu hiperreaktivitesi arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Bousquet ve arkadaşları 1990 da intraepitelyal eozinofil sayısı ile astımlı hastanın klinik ciddiyeti arasında pozitif korelasyon göstermişlerdir. Aynı şekilde astımlı hastaların bazılarında, epitel hasarı ile degranüle eozinofil mevcudiyeti arasında bağlantı tespit edilmiştir. Bunun yanında, Ollershaw⁽⁸⁾ 1992 de inflamatuvar infiltrasyon ile astım ve bronkodilatatör ilaç kullanımı arasında negatif korelasyon açıklarken, yine 1992 de Fadden ve arkadaşları⁽⁹⁾ bu ilişkiyi pozitif bulmuşlar ve epitelyal fonksiyon bozukluğu ile havayolu hiperreaktivitesi arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda, çalışmaya alınan 15 hastanın semptomları, bronş provakasyon değerleri, SFT değerleri ile birinci biyopsideki inflamatuvar süreçlerin yoğunluğu arasında pozitif bir ilişki gözlenmiştir. Fakat bizim hastalarımızın hafif ve orta dereceli astımlı olmaları, klinik ve laboratuvar birçok parametrenin birbirine yakın olması nedeni ile kesin bir sınırla çizilememiştir. Ayrıca bu çalışmanın amacı hafif ve orta dereceli astım ayırımından çok, steroid tedavisi ile olan değişiklikleri gözlemek olmuştur.

Glukokortikoidlerin, bronş astımında saptanan histolojik değişikliklerin bir bölümünde etkin oldukları kanıtlanmıştır.

Laitinen ve arkadaşları⁽²⁾ yeni bronş astımlı vakalarda 6 haftalık budenosid tedavisi sonrası yassı epitel hücrelerindeki düzelmeleri ve goblet hücre hiperplazisindeki azalmayı bildirmişlerdir. Lundgren ve arkadaşları⁽¹⁰⁾ oral steroid gereksiniminde olan nonatopik bronş astımlılarda, silendirik silialı epitel hücrelerinde azalma ve yer yer skuamoz hücre

metaplazisi bildirmiş, ancak steroid tedavisi sonrası bazal membran kalınlığında azalma oluşmadığını bildirmiştir. Djukanoviç ve arkadaşları⁽¹¹⁾, daha önce steroid kullanmamış yedi astımlı hastaya tedavi öncesi ve 6 haftalık BDP sonrası FOB ile yapılan biyopside tedavi sonunda bazal membrandaki hücre popülasyonu yönünden, mast hücre ve eozinofillerde anlamlı azalma tespit edilmekle birlikte T lenfositteki azalmayı anlamlı bulamamışlardır. Trigg ve arkadaşları⁽³⁾ astımda steroid tedavisinin etkilerini incelemek ve bazal membranı değerlendirmek için yaptıkları plasebo kontrolü çalışmalarında bazal membran kalınlığında azalma, mast hücreleri, ve eozinofillerde anlamlı derecede azalma tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamız Trigg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla temelde benzerlik göstermektedir. Onlar Giemsa boyama ile eozinofil sayımı yapmamışlar, eozinofil sayısını immunhistokimyasal yöntemle incelememişlerdir. Bizim çalışmamızda dikkat çekici nokta, ışık mikroskopisinde Giemsa boyama ile eozinofil sayısı değişmezken aktif eozinofilleri gösteren monoklonal antikor kullanımı ile mevcut aktif eozinofillerin sayısında ve aktivitesinde anlamlı azalmanın gösterilmesi idi. İmmunhistokimyasal incelemede dikkat çeken diğer bir nokta da tedavi öncesi yapılan biyopsi incelemesinde ekstrasellüler alanda boyanmış çok sayıda ECP’ nin gösterilmesi idi. Tedavi sonrasında bu ekstrasellüler ECP ler azalmış olarak görüldü. Fakat bu azalma belli bir kritere oturtulmadığından istatistiksel olarak yorumlanamadı. Bu da göstermektedir ki astımda eozinofillerin sayıca miktarından çok aktivasyon durumu daha önemlidir.

Çalışmamızda temel amaç her ne kadar, steroidlerin patolojik değişiklikler üzerine olan etkilerini görmek olsa da hastalarımızda tedavi öncesi ve 4 aylık tedavi sonrasında histamine karşı bronş provokasyon testleri yapıldı. Ayrıca tedavi öncesi, tedavinin ikinci ve dördüncü ayında SFT parametreleri de değerlendirmeye alındı. Literatürde olduğu gibi^(12,13,11,3), PD20(FEV1) değerlerinde tedavi sonrası anlamlı yükselme ve tedavi sonrası SFT parametrelerinde anlamlı düzelmeler tespit edildi. Solunum parametrelerinde tedavi ortasında saptanan anlamlı düzelmeler ve dördüncü ay sonunda ise ikinci aya göre düşme eğilimi steroidin reseptörle olan ilişkisine bağlanabilir (muhtemel ki steroid reseptörleri belli bir yerden sonra doymakta ve aktiviteyi başlangıca göre zayıflamaktadır).

Çalışmamızda saptanan önemli bulgulardan biri de

hafif- orta astımlılarda 15 tanesi tedavi öncesi 12 tanesi tedavi sonrası olmak üzere toplam 27 kez bronkoskopik işlem yapılmış olmakla birlikte hiçbirisinde komplikasyon gelişmemesiydi. Literatürde de Bentley⁽¹⁴⁾, çalışmasında orta dereceli astımda bronkoskopik işlem sonrası komplikasyon gelişmediğini göstermiştir. Ratko Djukanoviç'in kontrol gruplu çalışmasında⁽¹⁵⁾ astımlı hastalarda kontrol grubuna göre FOB sonrası FEV1 de anlamlı azalma tespit edilmiş, 2 saat sonra FEV1 yükselmiş fakat yine de FOB öncesine göre anlamlı düşük tespit edilmiştir. Oysa kontrol grubunda FOB sonrası FEV1 deki düşüş 2 saat sonra FOB öncesi değerlerine ulaşmıştır. Biz hastalara bronkoskopik işlem öncesi inhale salbutamol uyguladığımızdan gerek FOB dan 15 dakika gerek 3 saat sonra yapılan SFT lerinde FEV1 değerlerinde düşme gözlenmedi. Sadece PEF değerlerinde FOB den sonra anlamlı düşüşler tespit edildi, fakat 3 saat sonraki değerlerde 15 dakika sonra elde edilen değerlere göre yükselme eğilimi tespit edildi.

Sonuç olarak; bu çalışmada hafif bronş astımlı olgularda bile tedavi öncesi kalıcı patolojik değişikliklerin, yani remodelling olayının mevcut olabileceği saptanmış olup inhale kortikosteroidlerin bu yapısal değişikliklerin önlenmesi veya azaltılmasındaki faydası histopatolojik olarak elimizdeki mevcut imkanlarla gösterilmeye çalışılmıştır. Tedavi sonrası bazal membran kalınlığının anlamlı olarak azalması, inhale steroidlerin hafif bronş astımlı hastalarda uzun dönemde havayollarında oluşacak potansiyel fibrozu azaltabileceğini gösterir. İn hale steroidler konsensüs raporlarında hafif-intermittan ve hafif-persistan bütün olgularda rutin olarak önerilmemektedir. Bununla birlikte patolojik değişikliklerin erken dönemde başlamış olması bu olgularda kullanımının olumlu sonuçlar doğuracağı yönündedir.

KAYNAKLAR

1. Djukanovic R, Wilson JW, ve ark. The safety aspects of fiberoptic bronchoscopy and endobronchial biopsy in asthma. Am Rev

Respir Dis 1993; 143:772-777.

2. Laitinen LA, Laitinen A, ve ark. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. Am Rev Respir Dis 1993; 147:697-704.

3. Trigg CJ, Wang J, ve ark. Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:17-22.

4. Bosquet J, Chanez P, ve ark. Asthma disease remodelling the airways. Allergy 1992;47:3-11.

5. Laitinen LA, Heine M, ve ark. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. Am Rev Respir Dis 1985;131:599-606.

6. Beasley R, Roche WR, ve ark. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. Am Rev Respir Dis 1989;139:806-817.

7. Jeffrey PK, Nelson FC, ve ark. Bronchial biopsies in asthma. Am Rev Respir Dis 1989;140:1745-1753.

8. Ollerenshaw SL, Woolcock AJ, ve ark. Characteristics of the inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis 1992; 145:922-927.

9. Fadden ER, JR MD, ve ark. Asthma morphologic-physiologic interactions. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:23-26.

10. Lundgren R, Söderberg M. Morphological studies of bronchial mucosal biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids. Eur Respir J 1988; 1:883-890.

11. Djukanovic R, Wilson JW. Effect of on inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms of asthma. Am Rev Respir Dis 1992; 145:669-674.

12. Laitinen LA, Laitinen A, ve ark. Case reports: eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled corticosteroid. Am Rev Respir Dis 1991;143:423-427.

13. Booth H, Richmond I, ve ark. Effect of high dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:45-52.

14. Bentley AM, Hamid Q, ve ark. Prednisolone treatment in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:551-556.

15. Djukanovic R, Wilson JW, ve ark. The safety aspects of fiberoptic bronchoscopy, BAL and biopsy in asthma. Am Rev Respir Dis 1991; 143:772-777.