

2006 Yılında Uluslararası Allerji Dergilerinde Yayınlanan Makalelerden Seçmeler

E. ALYAMAÇ DİZDAR*, C. SAÇKESEN*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Allerji ve Astım Ünitesi, ANKARA

1. **Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Bohmer SJ, Szeffler SJ, Bacharier LB, Lemanske RF Jr, Strunk RC, Allen DB, Bloomberg GR, Heldt G, Krawiec M, Larsen G, Liu AH, Chinchilli VM, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med 2006;354:1985-97.**

Astımın doğal seyrini inceleyen çalışmalar, başlangıç semptomlarının sıklıkla hayatın ilk yıllarında ortaya çıktığını göstermektedir. Sık vizinji olan yüksek riskli infantlarda günlük inhale steroid kullanımının semptomları azaltmada etkili olduğu görülmekle beraber, okul öncesi çocuklarda inhale steroidlerin tedavi kesimi sonrası uzun dönemde astım gelişimi üzerine koruyucu etkisi araştırılmamıştır. Çok-merkezli, çift-kör, rando-

mize, plasebo kontrollü bu çalışmaya iki-üç yaş arası astım prediktif indeksi pozitif olan 285 çocuk dahil edilmiş, hastalar iki gruba randomize edilmiştir. İki yıllık tedavi dönemi süresince hastalara günlük 88 µg flutikazon propiyonat veya plasebo verilmiş, tedavi bitimi sonrası bir yıl süre ile hastalar ilaçsız takip edilmiştir. Gözlem döneminde saptanan ataksız gün sayısı oranı birincil sonuç olarak belirlenmiştir. Gözlem döneminde iki grup arasında ataksız geçen gün sayısı, atak sayısı ve akciğer fonksiyonları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi dönemine bakıldığında, inhale steroid kullanımını plasebo kullanımını ile kıyaslandığında yüksek ataksız gün oranı ($p= 0.006$), düşük atak hızı ($p< 0.001$) ve daha az kontrol edici ilaç kullanımı ($p< 0.001$) ile ilişkili bulunmuştur. İnhal steroid kullanan grupta plasebo grubuna

kıyasla 24. ayda ortalama boy uzunluk artışı 1.1 cm ($p< 0.001$) daha az bulunmuş, ancak çalışmanın sonunda steroid alan gruptaki boy artışı 0.7 cm ($p= 0.008$) daha az olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, astım açısından riskli okul öncesi çocuklarda iki yıl süre ile inhale steroid kullanımı, ilaçsız dönemdeki astım semptom gelişimini veya akciğer fonksiyonlarını değiştirmemektedir. Bu bulgular inhale kortikosteroidlerin tedavi kesildikten sonraki hastalık modifiye edici etkisini desteklememektedir.

2. **Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. N Engl J Med 2006;354:1998-2005.**

Astımlı çocuklarda erken dönemde inhale kortikosteroid kullanımının uzun dönem so-

nuçlarda farka neden olup olmadığı halen tartışmalı bir konudur. Bu çalışmada, astım gelişiminin hayatın ilk yıllarında görülen tekrarlayan vizing atakları ile karakterize bir dönemi takip ettiği ve erken dönemde semptomatik dönemler süresince inhale kortikosteroid kullanımının persistan vizinge dönüşümü geciktirdiği hipotezi ile yola çıkılmıştır. Çocukluk çağında astım gelişiminin önlenmesi çalışması tek-merkezli, çift-kör, randomize ve prospektif bir çalışma olarak planlanmış, 411 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Üç yıl boyunca, bir aylık infantlara üç günlük vizing atakları sonrası iki hafta süre ile inhale budesonid (400 µg/gün) veya plasebo verilmiştir. Çalışmanın birincil sonucu semptomsuz gün sayısı, ikincil sonucu persistan vizing gelişimine kadar geçen süre olarak belirlenmiş, çalışmanın sonunda boy uzunluğu ve kemik mineral dansite ölçümleri değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 411 infanttın rastgele 294 infanta ilk vizing epizodundan sonra budesonid tedavisi başlandı. Budesonid alan hasta grubunda semptomsuz gün oranı %83 iken, plasebo grubunda bu oran %82 idi. Budesonid kullanan hastaların %24'ü, plasebo kullanan hastaların %21'i persistan vizing geliştirdi. Bu bulgu hastalardaki atopik dermatit varlığından bağımsız idi. Her iki grupta da akut atak süresi 10 gündü ve bu süre hava yolunun viral durumundan bağımsızdı. Boy ve kemik mineral dansite ölçümleri tedaviden etkilenmedi. Sonuç olarak intermittant inhale steroid tedavisinin persistan vizing ge-

lişimi üzerine etkisi olmadığı ve hayatın ilk üç yılında gözlenen vizing atakları üzerine kısa dönemde fayda sağlamadığı görüldü.

3. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB; TELICAST Investigators. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. N Engl J Med 2006;354:1589-600.

Yeni bir antibiyotik grubu olan ketolidler yapısal olarak makrolidlere benzer ve *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* gibi mikroorganizmalara karşı bakterisidal etki gösterir. Tıpkı makrolidler gibi bir ketolid olan telitromisin de in vivo ve in vitro ortamlarda immünmodülatuar etki gösterir. Ancak ketolid kullanımının astım atak tedavisinde fayda sağlayıp sağlamadığı bilinmemektedir. Bu nedenle astım atağı sırasında başvuran hastalarda telitromisin etkinliğinin değerlendirilmesi için çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma planlanmıştır. Kısa süreli tıbbi bakıma ihtiyacı olan, akut astım atağının ilk 24 saati içerisinde başvuran toplam 278 erişkin astım hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar 10 gün süre ile günde 800 mg oral telitromisin veya plasebo almak üzere iki gruba randomize edilmiştir. Çalışmanın birincil etkinlik sonucu, tedavi süresince semptomlardaki ve sabahları evde kaydedilen ekspiryum zirve akım hızı (PEF) ölçümlerindeki bazal değerlere göre olan değişiklik olarak belirlenmiştir. *C. pneumoniae* ve *M. pneumoniae* varlığı seroloji, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve

kültür yapılarak belirlenmiştir. Belirlenen birincil sonuçlardan sadece astım semptomları telitromisin alan hasta grubunda plasebo alan gruba göre daha fazla anlamlı düşüş göstermiştir. Astım semptomlarını belirleyen test sonucunda (7 puanlık skalada; 0: Semptomsuz, 6: Ağır semptomu göstermektedir) telitromisin alan grupta ortalama bazal skorlar 3.0 ± 1.4 ve tedavi sonrası skorlar 1.7 ± 1.1 iken, plasebo alan grupta ortalama bazal skorlar 2.8 ± 1.3 ve tedavi sonrası skorlar 2.0 ± 1.0 olarak belirlenmiştir. Tedavi süresince semptom skorlarındaki ortalama düşüş telitromisin için 1.3, plasebo için 1.0 olmuştur. Tedavinin diğer birincil sonucu olan sabah PEF değerlerine anlamlı etkisi tespit edilmemiştir. Bulantı telitromisin alan hasta grubunda plasebo grubuna göre daha sık gözlenmiştir ($p= 0.01$). Hastaların %61'inde *Klebsiella pneumoniae*, *M. pneumoniae* veya her ikisi birden tespit edilse de, bakteriyolojik durum ve astım tedavisine cevap arasında ilişki tespit edilmemiştir. Sonuç olarak, bu çalışma akut astım atağı ile gelen hastalarda telitromisin tedavisinin fayda sağladığını göstermiştir. Ancak sağlanan faydanın mekanizması net olarak bilinmemektedir.

4. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, Berry GJ, Wahlstrom J, Kronenberg M, DeKruyff RH, Umetsu DT. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T-cells in bronchial asthma. N Engl J Med 2006;354:1117-29.

Bronşiyal astım interlökin (IL)-4 ve IL-13 salgılayan çok

sayıda CD4+ T-hücresi infiltrasyonu ile karakterize inflamatuvar bir süreçtir. Majör histokompatibilite kompleks (MHC) klas II beraberinde eksprese olan CD4, yardımcı T-hücreleri yüzeyinde ve ayrıca yeni tanımlanan bir T-hücre alt grubu olan CD1d doğal öldürücü natural killer (NK) T-hücreleri tarafından da eksprese edilir. Bu hücreler korunmuş (invariant) T-hücre reseptörü eksprese ederler ve güçlü immünregülatuar fonksiyonları vardır.

Allerjik astımlı fare modellerinde allerjene bağlı hava yolu aşırı yanıt gelişimi için "CD1d doğal öldürücü T-hücre" varlığı gerektiği gösterilmiştir. Bu çalışmada da "CD1d doğal öldürücü T-hü-

relerin" astımlı insanlarda önemli bir rol oynadığı hipotezi ile yola çıkılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 25 hastanın 14'ü sigara kullanmayan orta-ağır persistan astımlı, beşi sarkoidoz hastası, altısı sağlıklı kontrol olarak seçilmiştir. On dört astımlı hastanın akciğer dokusunda ve kanlarında CD1d doğal öldürücü T-hücrelerin sıklığı ve dağılımını değerlendirmek üzere doğal öldürücü T-hücrelere spesifik CD1d tetramerleri ve korunmuş (invariant) T-hücre reseptörlerini belirlemek üzere revers transkriptaz-PCR analizi kullanılmıştır. Orta-ağır persistan astımı olan hastaların akciğer dokusunda tespit edilen CD4+ CD3+ hücrelerin %60'ının klas 2 MHC-sınırlı CD4+ T-hücreler değil, CD1d

doğal öldürücü T-hücreler olduğu görülmüştür. Bu hücrelerin korunmuş (invariant) T-hücre reseptörü eksprese ettiği, tip II yardımcı T-hücre sitokinleri salgıladığı gösterilmiştir. Bunun aksine sarkoidozlu hastaların akciğer dokularında bulunan CD4+ T-hücrelerin doğal öldürücü T-hücreler olmayıp, CD4+ CD3+ yardımcı T-hücreler olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, daha önce yapılan fare çalışmalarında gösterilmiş olan allerjen nedenli hava yolu aşırı cevap gelişimi için doğal öldürücü T-hücre gerekliliği de göz önüne alındığında bu çalışmanın sonuçları, CD4+ doğal öldürücü T-hücrelerin astımlı hastalarda patogeneizde belirgin rol oynadığını kuvvetle düşündürmektedir.