



T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Zeynep Yıldız YILDIRMAK

**ASTIM TANISI İLE İZLENEN OLGULARIN CİNSİYETE GÖRE KLİNİK VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Akçahan BALCIOĞLU

TEZ DANIŞMANI:

ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI UZMANI

Dr. Şebnem ÖZDOĞAN

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Zeynep Yıldız YILDIRMAK

İSTANBUL – 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi sunarken başta tez hocam Sayın Doç. Dr. Zeynep Yıldız Yıldırım olmak üzere asistanlığım süresince eğitimime katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma, tez çalışmamın yürütülmesi ve hazırlanması esnasında bilgi ve deneyim ile yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım göğüs hastalıkları uzmanı Dr. Şebnem Özdoğan'a, asistanlık süresince birlikte olduğum ve çalıştığım, birçok şeyi paylaştığım, tez çalışmam esnasında beni destekleyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, asistanlık sürem boyunca karşılıksız maddi, manevi destek ve fedakarlıklarıyla hep yanımda olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER	ii-iii
ÖZET	iv
SUMMARY	v
KISALTMALAR	vi
TABLolar VE FİĞÜR DİZİNİ	v
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Astım	3
2.1.1. Astımın Tanımı	3
2.1.2. Astım Epidemiyolojisi	7
2.1.3. Astım Etyolojisi	8
2.1.3.1. Kişisel Faktörler	8
2.1.3.2 Çevresel Faktörler	11
2.1.4. Astım İmmunopatogenezi	20
2.1.4.1. İmmun Yanıt ve Kronik İnflamasyon	20
2.1.4.2. Bronş Düz Kas Kasılması	23
2.1.4.3. Mukus Salgısı	24
2.1.4.4. Hava Yolu İnflamasyonu ve Bronşiyal Hiperreaktivite	25
2.1.4.5. Hava Yollarında Kalıcı Yapısal Değişiklikler (Remodelling)	26
2.1.5. Astımda Tanı	28
2.1.5.1. Anamnez	28
2.1.5.2. Fizik İnceleme	30
2.1.5.3. Laboratuvar Testleri	30

2.1.5.4. Radyolojik Tetkikler.....	33
2.1.5.5. Allerji Testleri	33
2.1.5. 6. Tam Kan Sayımı.....	34
2.1.5.7.Total IgE.....	34
2.1.5.8.Spesifik IgE	35
2.1.5.9. Eozinofilik Katyonik Protein (ECP).....	35
2.1.5.10. Balgam İncelemesi.....	36
2.1.5.10 Arter Kan Gazları.....	36
2.2 Astımın Sınıflandırılması.....	36
2.2.1 Patogeneze Göre Sınıflandırma.....	37
2.2.2 Etyolojik Nedenlere Göre Sınıflama.....	37
2.2.3 Havayolu Obstruksiyonunun Şiddetine Göre Sınıflama.....	38
2.3 Astımın Ayırıcı Tanısı.....	39
2.4 Astımın Tedavisi ve Astım Kontrolü.....	42
2.4.1 Astım Şiddetinin Sınıflandırılması.....	43
2.4.2 Astım Kontrolü.....	44
2.4.3 Tıbbi Tedaviler.....	45
2.4.3.1 Kontrol Edici İlaçlar.....	46
2.4.3.2 Semptom Giderici İlaçlar.....	49
2.5 Astım Atağı.....	54
2.5.1 Astım Atak Tedavisi.....	54
2.5.1.1 Evde Astım Atak Tedavisi.....	54
2.5.1.2 Acil Serviste Astım Atak Tedavisi.....	55
3. GEREÇ ve YÖNTEM	60
3.1. Olgu Seçimi	60

3.2. Araştırmaya Alınma Ölçütleri	60
3.3. Araştırmadan Çıkarılma Ölçütleri	61
3.4.Araştırma Süresi.....	61
3.5. Çalışma Şekli.....	61
3.6. Çalışma Planı.....	61
3.7.Tanımlamalar.....	63
3.8.Etik Kurul Onayı.....	64
3.9.İstatiksel Değerlendirme.....	64
4. BULGULAR	65
5. TARTIŞMA	75
6. EK 1.	80
7.EK 2.....	84
8.KAYNAKLAR.....	87

ÖZET

Giriş ve Amaç: Astım çocukluk çağıının en sık görülen kronik akciğer hastalığı olup kronik inflamasyona sekonder hava yollarının ataklar şeklinde tıkanması ile karakterizedir. Astım şiddeti ve klinik özellikleri cinsiyete göre değişiklikler gösterdiği ileri sürülmektedir. Biz bu çalışmada astım tanısı ile izlenen olguların cinsiyete göre sosyodemografik ve klinik özelliklerini inceledik.

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk göğüs hastalıkları polikliniğinde astım tanısı ile izlenen 7-17 yaş arasındaki olgular çalışmaya alındı. Olguların sosyodemografik özellikleri ve astım şiddeti, astım kontrolü, atopi varlığı ve solunum fonksiyon testleri (SFT) gibi klinik özellikleri cinsiyete göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma 126'sı (%51.2) erkek, 120'si (%48.8) kız olmak üzere toplam 246 hasta ile yapıldı. Hastaların yaşları 7 ile 17 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 11.49 ± 2.36 yıl idi. Cinsiyete göre sosyodemografik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Cinsiyete göre astım kontrolü durumu, besin alerjisi, atopik dermatit, alerjik rinit, aile atopi öyküsü gibi klinik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Olguların IgE ve inhalan panel düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$). Tüm olguların ortalama akciğer fonksiyon test parametreleri normal sınırlarda olmakla beraber kız olguların SFT parametrelerinden %FEV1 ve FEV1/FVC oranı erkeklere göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: Astım tanısı ile izlenen olguların demografik özellikleri ve klinik özellikleri cinsiyete göre farklılık göstermezken bazı akciğer fonksiyon testi parametreleri kız olgularda daha yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Anahtar kelimeler: Astım, çocuk, cinsiyet, klinik ve sosyodemografik özellikler

ABSTRACT

Objective: Asthma is the most common chronic lung disease in children and characterized by reversible obstruction of the airways secondary to chronic inflammation. It is suggested that the severity and clinical features of asthma vary by gender. In this study, we examined the gender difference in sociodemographic and clinical characteristics of asthma.

Material and method: Patient with a diagnosis of asthma, aged 7-17 years who has been followed in pediatric pulmonary outpatient service in Sisli Hamidiye Etfal Research and Training Hospital between July 2014 and January 2015 were involved. The sociodemographic and clinical features such as severity of asthma, asthma control, atopy status and pulmonary function test parameters were compared according to gender.

Results: A total of 246 cases (120 females, 126 males, aged 7 – 17 years old) were recruited. The mean age was 11.49 ± 2.36 years. There were no statistically significant differences in the sociodemographic characteristics according to gender ($p > 0.05$). There were no statistically significant differences in the clinical feature of asthma such as asthma control, atopy, food allergy, atopic dermatitis, allergic rhinitis and family history of asthma according to gender ($p > 0.05$). There were no significant differences in IgE levels and the inhalant panel ($p > 0.05$). Although the mean pulmonary function tests parameters of the subjects were within the normal range, the female patients had higher % FEV1 and FEV1/FVC compared to male.

Conclusion: Although there were no gender differences in sociodemographic and clinical features of asthma the female had higher some pulmonary function test parameters compared to male.

Key words: Asthma, children, gender, clinic and sociodemographic features

KISALTMALAR

ISAAC: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışması)

BHR: Bronşiyal hiperreaktivite

β2: Beta 2

Th: T helper (T yardımcı hücre)

IL-4: İnterlökin 4

IL-5: İnterlökin 5

IL-13: İnterlökin 13

IgE: İmmünglobulin E

LTC4: Lökotrien C4

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

RAST: Radioallergosorbent test

GINA: The Global Initiative For Asthma (Küresel Astımı Önleme ve Tedavi Girişimi)

NAEPP: The National Asthma Education Prevention Program (Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı)

ÖDİ: Ölçülü doz inhaler

KTİ: Kuru toz inhaler

RNA: Ribonükleik Asit

LT: Lökotrien

İKS: İnhaler kortikosteroid

LTRA: Lökotrien Reseptör Antagonisti

LABA: Uzun Etkili β2 Agonist

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı

SaO₂: Oksijen Saturasyonu

PaCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı



TABLO DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1: Havayolu Obstruksiyonunun Şiddetine Göre Astım Sınıflaması	38
Tablo 2: Astım Tanı Kriterleri	40
Tablo 3: Tedavi Öncesinde Klinik Bulgulara Göre Astım Şiddetinin Belirlenmesi.....	43
Tablo 4: Astım Kontrol Düzeyleri.....	44
Tablo 5: Astım tedavisinin basamakları ve 5 yaş üstündeki çocuklarda tedavi	51
Tablo 6: Astım Tedavisinin Basamakları ve 5 Yaş Altındaki Çocuklarda Tedavi	52
Tablo 7: Astım Atağının Ağırılık Derecesinin Değerlendirilmesi.....	55
Tablo 8: Acil Serviste Atak Tedavisi.....	57
Tablo 9: Hastaların Demografik Özelliklerini Dağılımı	63
Tablo 10: Hastaların ve Ailelerinin Sosyoekonomik Özelliklerinin Dağılımları.....	64
Tablo 11: Diğer Parametrelerin Dağılımı.....	65-66
Tablo 12: SFT Parametrelerinin Minimum, Maksimum, Ortalama, Standart Sapma Değerleri.....	67
Tablo 13: Cinsiyetlere Göre SFT Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	67-68
Tablo 14: Cinsiyete Göre Hastanın ve Ailesinin Sosyoekonomik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	69-70
Tablo 15: Cinsiyete Göre Olguların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	71
Tablo 16: Astım Kontrolüne Göre Olguların Sosyoekonomik Durumlarının Değerlendirilmesi.....	72-73

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1: Astımda İnflamasyon Oluşum Mekanizması ve Remodelling	22
Şekil 2: Kız ve Erkeklerin FVC ve FEV değerlerinin karşılaştırılması.....	71
Şekil 3: Kız ve Erkeklerin %FVC ve %FEV1 değerlerinin karşılaştırılması.....	72



GİRİŞ VE AMAÇ

Astım geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu, hava yolu inflamasyonu ve bronş aşırı duyarlılığı ile karakterize, çocuklarda sık görülen kronik bir hastalıktır. Dünyada 300 milyon, ülkemizde ise 3,5 milyon astımlı hasta olduğu bilinmektedir. Prevalans, çocukluk yaş grubunda %2-15 arasında değişmektedir (1). Astımın şiddeti ve klinik özellikleri cinsiyete göre değişiklikler gösterdiği ileri sürülmektedir. Astım puberteden önce erkek çocuklarda kızlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir. Ancak çocuklar büyüdükçe cinsiyetler arasındaki fark azalır, hatta erişkin yaş grubunda kadınlarda astım daha sıktır (2). Genel olarak puberte çağına kadar erkeklerde puberte sırasında ve sonrasında kadınlarda daha fazla astım semptomlarının görüldüğü bildirilmektedir (3). Bu fazlalık hormonal nedenlere ve akciğer ve hava yollarının gelişiminin cinsiyete göre farklı olmasına bağlanmaktadır. Hava yolu boyutları puberteye kadar kızlarda, puberte ve sonrasında ise erkeklerde daha büyüktür. Bu farklı gelişimin semptom duyarlılığındaki bu farklılığa neden olabileceği belirtilmektedir (3). Buna karşın cinsiyet farkının olmadığını rapor eden bazı çalışmalar da vardır (4-7).

Biz bu çalışmada astım tanısı ile izlenen 7-17 yaş arasındaki çocuklarda cinsiyete göre demografik özelliklerin, astım klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılmasını planladık.

GENEL BİLGİLER

1- ASTIMIN TARİHÇESİ

Astım, eski Mısır ve Yahudi yazıtlarında da geniş olarak yer alan dünyanın bilinen en eski hastalıklarından biridir. Eski Yunanca da sıkıntılı solunum veya açık ağızla nefes alıp verme anlamında olup yüzyıllar boyunca her türlü nefes darlığı astım olarak isimlendirilmiştir.

Hipokrat, astımın insan mizacındaki bir dengesizlikten kaynaklandığını ve hipofizden salgılanan balgamin burun ve akciğerlere geçmesiyle ortaya çıktığını yazmıştır. Milattan sonra (M.S.) 63 yılında Kapadokyalı Aretaios da, o zamana kadar sadece bir ‘sempptom’ olarak tanınan astımın spesifik bir hastalık olduğunu iddia etmiş; kuru öksürük, hışıltılı solunum ve sırtüstü uyuyamama şeklinde bir tanımlama yapmıştır.

Sümer, Mezopotamya ve Babil uygarlıklarında M.Ö.3000 yılında, yaban yasemininden elde edilen atropine benzer bir maddenin astım tedavisinde ilk kullanılan ilaçlardan olduğu sanılmaktadır.

Astım ilk olarak MÖ 2. yüzyılda iyi bir şekilde Aretaeus tarafından tanımlanmıştır. Bu terim altında birçok solunum yolu hastalığı toplanmakla birlikte Hipokrat’tan Galen’e kadar birçok yazar tipik astım atakları tarif etmişlerdir. Bu dönemde hastalığın havayollarındaki birikmiş yapışkan salgılara bağlı olduğu düşünülmüştür.

Astım hakkındaki ilk ayrıntılı kitap 1698’de Floyer tarafından kaleme alınmıştır. 1800’lü yıllardan itibaren Salter, Weber ve Curschmann’ın katkılarıyla astımın hava yollarındaki iltihabi durumun ortaya çıkardığı bir klinik tablo olduğu anlaşılmıştır. Astım için etkili ilaçların bulunması ancak 19. yüzyıl ikinci yarısından sonra gerçekleşmiş. Astım

hastalığının alerjik temelli olduğu anlaşılır anlaşılmaz araştırmalar yeni bir yön kazanmıştır (8).

Anlaşıldığı üzere astım insanoğlunun tarihi boyunca sürekli yeni çareler aradığı bir hastalık olmuştur ve hastaların tıp dışında bilimsel olmayan yöntemlerden medet ummaları günümüzde de sürmektedir (9,10).

2.1. ASTIMIN TANIMI

Astım geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonuyla giden, artmış bronşial duyarlılığın eşlik ettiği eosinofil, T lenfosit ve mast hücrelerinin ön planda rol oynadığı, tekrarlayan öksürük, hırıltılı solunum ve nefes darlığı ataklarıyla kendini gösteren, kronik inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Kronik enflamasyon hava yollarının çevresel uyaranlara karşı aşırı duyarlı olmasına ve bronş mukozasında yapısal değişikliklere sebep olur (11,12) . Solunum yollarındaki enflamasyon ve aşırı hava yolu duyarlılığı özellikle geceleri veya sabahın erken saatlerinde nöbetler şeklinde gelen öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum (*wheezing*) ve göğüste sıkışma hissine neden olmaktadır. Hastada gelişen bu semptomlar diffüz hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olup hava yolu obstrüksiyonu genellikle geri dönüşümlüdür ve kendiliğinden veya tedavi ile düzelebilir (11,12) .

Etyolojik Faktörlere ve Çeşitli Kliniklere Göre Sınıflama ve Tanımlar (13)

1-Ekstrensek (alerjik) astım: Genellikle erken yaşlarda başlar. Hastalarda astımın yanı sıra egzema, alerjik rinit, ürtiker gibi hastalıklar da vardır, deri testleri pozitif, serum IgE düzeyleri yüksektir. Bu hastalarda ailesel atopi de mevcuttur. Atopik kişilerde, semptomlara, neden olan çoğunlukla solunan alerjenlerdir. Sindirim yolu ile alınan allerjenler daha az etkilidir.

2-İntrensek (alerjik olmayan) astım: Alerjik bir çevresel etkenin neden olmadığı, ailesel ve kişisel atopi öyküsü ve bulgusu olmayan genellikle 30 yaş üstü hastalarda görülen bir klinik biçimdir. Enfeksiyonlar, psikososyal stres, paroksizmal wheezing nefes dalığı nöbetlerini başlatan nedenlerdir. Genellikle deri testleri negatiftir, serum IgE düzeyleri normal veya düşük olabilir, periferik kanda ve balgamda bazen eozinofili saptanabilir. Nonspesifik bronş provakasyon testleri pozitifdir. Bu form çocuklarda seyrek görülür.

3-Egzersize bağlı astım: Orta veya ağır egzersizi takiben 8-30 dk arasında maksimal ekspiratuar akım hızlarında azalma ve aşırı havayolu daralması ile karakterizedir. Egzersizin ventilasyonu artırarak hava yollarında soğuma ve kurumaya yol açtığı varsayılmaktadır. Bu osmotik değişim, mast hücrelerinden hava yollarında bronkospazma neden olacak mediatörlerin salgılanmasını başlatır. Egzersiz sırasında sempatik aktivite arttığından hasta kısa süre korunmuş olur; ancak daha sonra bronkospazm bulguları belirir. Sadece bu durumda astım bulguları ortaya çıkıyorsa egzersiz astımından söz edilir; ancak astımlıların pek çoğunda diğer nedenlere ilave olarak egzersizde de yakınmalarda artış vardır.

4-Mesleksel astım: İşyeri ortamındaki bir alerjenin neden olduğu astımdır. Daha önceden varlığı bilinen astımın başlaması şeklinde de olabilir. Alerjenle karşılaşma ile duyarlılık arasında aylar ve yıllarla ölçülen bir latent dönem vardır. İş ortamında solunan toz, gaz ve kokular hastada paroksizmal ve periyodik astım semptomlarının başlamasına neden olurken iş ortamından uzak olduğu günlerde hasta daha iyi hisseder. Mesleksel astım tanısını kesinleştirmek için iş ve ev ortamında PEF (zirve ekspiratuar akım hızı) ölçümleri yapılmalıdır. Bazı durumlarda provakasyon testleri gerekir.

5-Psikojenik Astım: Birçok astımlı hasta nöbetlerinin şok, üzüntü, korku ve aşırı heyecanlanma ile de başladığından söz ederler. Astım ile hastanın emosyonel durumu

arasında ilişki olduğu kabul edilmiş bir gerçektir; ancak ayrı bir tip astım olarak ele alınmasının gerekmediği düşünülmektedir.

6-Aspirine bağlı astım: Aspirinin tetiklediği bir diğer klinik formdur. Erişkin astımlıların %2-10'unda aspirinle bronş obstrüksiyonu bildirilmiştir. Duyarlılığı kişiden kişiye değişir. Ufak dozlar, ciddi nöbetlere neden olabilir. Hastaların çoğunda Samter triadı denen, rinit, polip ve sinüzit de vardır.

Aspirinin siklooksijenaz yolunu bloke ederek prostaglandin yapımını önlediği ve bu nedenle bronospazm oluşturduğu bilinmektedir. İlaç alındıktan sonra hastada dispne, hışıltılı solunum, yüz ve boyunda kızarıklık ve bazen de rinore ve konjunktiva irritasyonu oluşur. Salisilatların dışında indometasin, ibuprofen, naproksin gibi diğer non-steroid antienflamatuar ilaçlar da aynı etkiyi gösrerebilir. Tanı provakasyon testleri ile de konabilir.

7-Nöktürnal astım: Nöktürnal astım konusundaki bilgiler geliştikçe, gece hastaların kötüleşmesinden sadece bronkokonstrüksiyonun sorumlu olmadığı da anlaşıldı. Sağlıklı bireylerde bile solunum fonksiyonları %8 oranında bozulur. Astımlılar bu sirkadiyen ritme uyarlar; ancak artmış olan bronş hiperreaktivitesi nedeniyle onlarda gece kötüleşmesi çok belirgindir ve progresif olup uykunun fazları ile ilişkili değildir. Bronş hiperreaktivitesi de gün ile gece arasında farklıdır. Gün ve gece farklılıkları minimum olan astımlılarda bile hiperreaktivitenin gece iki kat artmış olduğu gösterilmiştir. Nöktürnal astımda bu artış 8 kattır. Gerçek neden tam olarak bilinmemekle birlikte, kortizol ve epinefrin düzeylerinin sirkadiyen ritmi ve vagal tonusun gece yükselmesi sorumlu tutulmaktadır. Bunların yanı sıra enflamasyonun ve mediatör salgılanmasının gün ve gece değişikliklerinin de katkısı olduğu sanılmaktadır. Gece ilerledikçe enflamasyon ağırlaşır, dolayısı ile ödem ve bronkospazm artar.

8-‘Brittle’ astım: Belirli bir tetikleyici faktör olmaksızın stabil seyretmeyen ani ataklar ile seyreden astımdır. İki tipi vardır. Tip 1’de tedaviye yanıt vermeyen zamanının %50’sinde %40’ın üzerinde diüurnal varyasyonlar vardır. Tip 2 ani, ölümcül ataklarla seyreden ani havayolu ödemi ve düz kasın kasılmasıdır. Mekanik ventilasyona ve acil epinefrin uygulamasına ihtiyaç vardır. Pek çok olguda besin alerjisi söz konusudur.

9-Steroide dirençli (rezistan) astım: İki haftalık 1 mg/kg/gün prednisolon tedavisi sonrası FEV1’de (birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim) inisiyale göre %15’den az düzelme saptanması halidir. Öncesinde plasebo yapıp da steroide geçmek daha doğrudur. Glukokortikoid reseptörü ile transkripsiyon faktörü aktive edici protein arasındaki anormallikten oluştuğu belirtilmektedir.

10-Steroid bağımlı (depandan astım): Sadece oral glukokortikoid tedavi ile düzelebilen astım formudur. Doz azaltılması veya inhale forma geçilmesi ile hasta kontrol altına alınamaz.

11-Öksürükle seyreden astım: Herhangi bir başka neden olmaksızın iki haftadan uzun süren özellikle kuru ve tekrarlayıcı öksürüklerde öksürükle seyreden astımdan şüphelenilmelidir. Öksürük tüm günler sürer ancak gece belirgindir. Egzersiz, soğuk hava, üst hava yollarının viral enfeksiyonları ile yakınmalar artar. Kişisel veya ailesel atopi sıkça görülür. Öksürük verilen antitussif, antibiyotik, antihistaminik, dekonjestanlara cevap vermez. Hatta daha artabilir. Fizik muayane ve basit spirometre normaldir. Tanı metakolin veya egzersiz provokasyon testinde düşmenin saptanması ve bunun bronkodilatörlere yanıtı ile konur.

2.1.2. ASTİM EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünyada yaklaşık 300 milyon astım hastasının olduğu ve her yıl yaklaşık 250 bin astım hastasının kaybedildiği tahmin edilmektedir (12). Her yaşta görülebilmekle birlikte astım

çocukluk döneminin en sık kronik hastalığıdır ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastaların % 30' u bir yaşında semptomatik olurken, % 80-90' 4-5 yaşlarında semptomatik hale gelmektedir. Çocuklukta başlayan astım sıklıkla adölesan dönemde remisyona uğramaktadır. Ama ağır hastalığı olanlar erişkin yaşa geldiklerinde kalıcı ağır astım hastası olabilmektedir (14). Elli altı ülke ve 155 merkezde gerçekleştirilen Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışmasında {"The International Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC)} çocuklarda astım prevalansı %1.6-36.8 arasında bulunmuştur (15,16). ISAAC protokolünün uluslararası ISAAC grubu ile bağlantılı olarak Türkiye'de ilk uygulanması 1999-2000 yılları arasında Ankara'da gerçekleşmiştir. Bu çalışmada 9-11 yaş arası 3041 öğrenciye anket doldurulmuş ve deri testi yapılmış, rastgele seçilen 333 çocuğa bronş provokasyon testi yapılmıştır. Sonuçta son bir yılda doktor tanılı astım prevalansı % 6.9 olarak bulunmuştur (2).

Ülkemizde ISAAC protokolü ile yapılan en geniş ve çok merkezli çocukluk dönemi astım epidemiyolojik araştırması Türктаş ve arkadaşları tarafından 27 ilin kent ve kırsal kesiminde 46813 çocukta yapılmıştır. Astımın kümülatif prevalansı % 14.7 ve doktor tanılı astım prevalansı da % 0.7 bulunmuştur. Kişisel ve ailesel atopi öyküsü en önemli risk faktörü olarak belirlenmiştir (17).

Astım puberte öncesinde erkeklerde kızlara oranla 2 kat daha fazla görülmektedir. Pubertede bu risk dengelenmekte, puberte sonrasında ve erken yetişkinlikte kadınlar erkeklerden daha sık etkilenmektedir (14).

Çocukluk çağı astımının modern büyük şehirlerde sık görüldüğü, gelişmekte olan ülkelerin kırsal kesimlerinde ve tarım toplumlarında ise daha az görüldüğü saptanmıştır (11,12). Astım prevalansı ülkeden ülkeye veya ülkenin bir bölgesinden diğer bölgesine, ırka, çevresel kenlere göre farklılık göstermektedir. Çevre ve hava kirliliği, kapalı ortamlarda

yaşam artışı, giderek azalan egzersiz, sigara, değişen yaşam koşulları, diyet alışkanlıklarında değişiklikler ve tam olarak açıklanamamış genetik faktörle bu farklılıktan sorumlu tutulmaktadır (18).

2.1.3. ETYOLOJİ

Astımda hava yolu inflamasyonu genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi sonucu gelişmektedir (11,14). Yıllardır astım ve atopinin ailesel geçiş özelliği bilinse de astım gelişiminde genetik faktörlerin yeterli olmadığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde intrauterin dönemde ve yaşamın ilk yıllarında karşılaşılan çevresel faktörlerin kişinin astım belirtilerinin gelişmesine neden olduğu bilinmektedir (19). Solunum yoluyla alınan çeşitli alerjenler, viral etkenler, sigara dumanı, partiküllü ve ozon gibi hava kirliliğine yol açan maddeler çevresel faktörler olarak bilinmektedir. Duyarlı kişilerin çevresel faktörlerle karşılaşması sonucu solunum yollarında uzamış patolojik bir enflamasyon ortaya çıkmaktadır (11,12,18).

2.1.3.1 Kişiyeye Ait Faktörler

a. Genetik Faktörler

Astım kalıtsal özellik taşıyan bir hastalıktır. Astımlı çocukların aile bireylerinde astım, allerjik rinit, atopik dermatit gibi hastalıkların bulunması bu hastalıkların kalıtsal bir temeli olduğunu düşündürmektedir. Astım, kompleks genetik hastalıklardan biridir. Tek gen hastalıklarından farklı olarak tek bir gendeki yapısal değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkmaz, birden fazla genin birbiri arasındaki ilişki ve bu ilişki ile çevresel faktörlerin etkileşmesi sonucu ortaya çıkar (20). Astımda risk faktörleri birey ve çevreye ait olanlar olarak gruplandırılabilir. Bireye ait en önemli risk faktörü genetik yatkınlıktır. Astım prevalansı ailesinde (anne, baba, kardeş) astım olan çocuklarda daha yüksektir (12). Benzer

şekilde aynı çevreyi paylaşan monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere göre astım daha sıktır (14). Astımın genetik boyutu ile ilgili en önemli sorun hastalığın ne şekilde tanımlandığı ile ilgilidir. Hastalığı tanımlayan tek bir parametre olmadığı için birden fazla hastalık aday geni saptanmıştır (21-23).

Astım gelişiminde rol oynayan genetik değişiklikler dört temel alanda olmaktadır:

- a) Alerjene spesifik antikor üretimi (IgE yapısında),
 - b) Havayolu aşırı duyarlılığında etkili olan genler,
 - c) İnflamatuar mediatörlerin sentezini etkileyen genler (sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri),
 - d) Th1 ve Th2 immün cevap arasındaki dengenin belirlenmesi (18).
- Astım genetiği ile ilgili çalışmalarda 15 ten fazla otozomal kromozom üzerindeki 22 den fazla gen bölgesi astım ve alerji ile ilişkili bulunmuştur (11,12). Beşinci kromozom üzerindeki interleukin genleri inflammatuar ve proallerjik etkileri nedeniyle astımla ilişkili bulunmuştur. Son yıllarda metalloproteaz olarak bilinen bir enzimi kodlayan ADAM33 (matrix metalloproteinaz proteini) geni ile astım ve bronş aşırı duyarlılığı arasında ilişki tanımlanmıştır. Bu gen ürünlerinin fibroblastların ve bronş düz kas hücresinin yüzeyinde gösterilmesinden sonra, ADAM33 proteinlerinin astımda “remodelling” sürecinde ve bronş aşırı duyarlılık gelişiminde rol oynayabileceği ve polimorfizme bağlı olarak ADAM33 aktivitesindeki değişikliklerin hava yolu fonksiyonlarında bozukluğa yol açacağı öne sürülmüştür (24,25). Beta 2 adrenerjik reseptör polimorfizmi, ADAM33 ve prastonoid DP geni astım ile ilişkili aday genler olarak bildirilmiştir (11,12).

b. Atopi

Atopi bireyin herhangi bir alerjene karşı abartılı IgE sentezidir. Epidemiyolojik çalışmalarda, astımlı hastaların % 50’sinin atopik olduğu gösterilmiştir (26). Atopi astım

için yaşa bağımlı bir risk faktörüdür. Özellikle 3 yaşın altındaki çocuklarda atopi, ileri yaşta astım için en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (27).

Çevre ile ilgili risk faktörlerinden biri alerjene karşı duyarlanmış bireylerin ev içi ve ev dışı alerjenlere maruz kalmasıdır. Ancak alerjene maruz kalmanın, primer astım nedeni mi, yoksa yakınmaların ortaya çıkmasına ve sürekliliğine mi neden olduğu henüz belirlenememiştir (28).

c. Cinsiyet

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, pubertede kadın ve erkek bireyleri birbirinden ayıran bariz fiziksel karakteristik özellikleri dışında hastalıkların dışavurumu ve altında yatan mekanizmalar da cinsiyetten etkilenir (29). Bu hastalıklar astım, artrit, diabet, epilepsi ve nörogelişimsel gelişimi içermektedir. Bu seksüel farklılık aynı zamanda mortalite ve morbiditede ve hastane başvurularında da ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler puberte başlangıcından sonra erkek ve kadın cinsiyette tersine dönmektedir (30). Hastalık ve sağlığın cinsiyet ile ilgili paternleri aydınlatmak; hastalığın başlangıç dönemini, hastalık sürecini anlamaya ve aynı zamanda hastalığın başlamasını önlemek ya da daha gelişmiş tedavilerin bulunmasına ön ayak olabilir. Bu bağlamda, sağlıkla ilgili cinsiyet farklılıklarına bağlı biyolojik özellikler ile sosyokültürel özellikleri birbirinden ayırt etmek önemlidir. Biyolojik risklerdeki farklılıklar bazı kritik tıbbi hastalıklarda cinsiyet farklılığı ile ilişkilendirilmiştir.

Erkek cinsiyet çocukluk dönemi astımı için önemli bir risk faktörüdür. Astım puberte öncesinde erkeklerde kızlardan iki kat daha yüksek oranda görülmektedir (11,12). Erkeklerde puberte öncesinde hava yolları çapının daha dar olması, hava yolu tonusunun daha fazla olması ve İgE düzeyinin yüksek olması bu farklılığa neden olmaktadır. Puberte ile birlikte erkeklerin göğüs yapısında meydana gelen değişiklikler sonucu pubertede kız

ve erkeklerde astım prevalansı eşitlenir. Puberte sonrasında ise astım kadınlarda daha sık görülmektedir (14,18). Hormonal değişikliklerin bazı hastalıkların cinsiyete göre oranların değişmesinden sorumlu tutulduğu bildirilmektedir. Testesteron immunsupresan olması nedeni ile astım ve atopi gibi inflamatuvar hastalıklardan koruyucu olduğu, kadın seks hormonlarının ise tam tersine proinflamatuvar olması nedeni ile atopi ve astıma yatkınlığı arttırdığı ileri sürülmektedir. Yine yapılan bazı çalışmalarda çocuk çağı astımının epidemiyoloji ve doğal seyri yaşla birlikte cinsiyet farklılığı göstermektedir.12-13 yaşına kadar erkek çocuklarında astım insidansı kız çocuklarına göre daha yüksek saptandığı görülmektedir (31,32). Diğer bir çalışmada ise persistan çocukluk çağı ve erişkin astımı ile kadın cinsiyet, atopi, havayolu aşırı duyarlılığının ilişkili olduğu bildirilmektedir (33,34-48). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar puberte öncesi astım ve atopinin erkek çocuklarda hem insidans hem de prevelansının kız çocuklardan daha yüksek olduğunu puberte sonrasında ise kız çocuklarında daha yüksek olduğunu göstermektedir (49,50). İngiltere’ de yapılan “Uluslararası Çocuk Gelişimi” adlı çalışmada 16 yaş öncesi erkek çocuklarında astım insidansının daha yüksek olduğu gözlenmektedir (51) .Yine üreme çağındaki kızlarda wheezing ve astım prevelansının daha yüksek olduğunu bildiren benzer bulgular rapor edilmiştir (52). Yine astım nedeni ile hastaneye olan başvuruların puberte öncesinde erkek çocuklarda fazla iken puberte sonrasında kız çocuklarda daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (53).

Yapılmış bazı yayınlarda da astım tanısı almış olgular çocukluk çağından itibaren prospektif olarak takip edildiğinde adolesan dönemde özellikle erkek olgularda astım bulgularının ciddi olarak azaldığı gözlenmektedir (54). Bazı kesitsel çalışmalarda da kız çocuklarında geç başlangıçlı persistan wheezinge yatkınlığın daha fazla olduğu saptanmıştır (55). Saman nezlesi puberte öneceinde erkek çocuklarında daha sık görülürken adolesan dönemden sonra kız çocuklarında daha sık görüldüğünü belirten yayınlarda

mevcuttur (56-58). Yine erken çocukluk döneminde kızlarda ekzama prevalansının daha yüksek saptandığını belirtilerek zamanla cinsiyet arasındaki farkların daha görünür hale geldiği gösterilmiştir (55).

d. Obezite

Hem çocuklarda hem de erişkinlerde beden kitle indeksi (BKİ) yükseldikçe astım prevalansının arttığı gösterilmiştir. Obezite ile astımsemptomları, bronş aşırı duyarlılığı ve atopi arasında ilişki saptanmıştır. Obezite astım fenotipini direkt mekanik etkilerle, immün cevapları arttırarak, genetik mekanizmalarla ve hormonlar aracılığıyla etkilemektedir. Obez kişilerde tidal solunum hareketleri ve karın içi yağların diyaframı yukarı kaldırması nedeni ile fonksiyonel rezidüel kapasite azalmıştır. Küçük hasta gruplarında yapılan çalışmalarda astımlı hastaların kilo kaybı ile birlikte solunum fonksiyon testlerinde düzelme, astım atak sıklığında ve ilaç kullanımında azalma saptanmıştır (59,60).

e. Gastroözofageal Reflü (GÖR)

Astım olan erişkinlerde %60-80, çocuklarda ise %50-60 oranında GÖR saptanmaktadır. Obezite GÖR için en önemli risk faktörlerinden biridir. Tam mekanizması bilinmemekle birlikte obezlerde artmış karın içi basıncın gastroözofageal basınç gradyentini artırdığı, mikroaspirasyonlar veya özefagusun irritasyonu ile refleks olarak bronkokonstrüksiyon olduğu düşünülmektedir. Astımın etkin şekilde tedavi edilebilmesi için astım şiddetini etkileyen tetikleyici faktörlerin bilinmesi önemlidir (60).

2.1.3.2 Çevresel Faktörler

Astım gelişme riskini etkileyen faktörler ile astım semptomlarına neden olan faktörler belirli ölçüde örtüşür; örneğin mesleki duyarlaştırıcılar her iki kategoriye de girer. Astım

gelişmesine neden olmayan ancak astım semptomlarını ortaya çıkaran bazı önemli nedenler de vardır (hava kirliliği ve bazı alerjenler gibi). Genotipi astımla uyumlu olan kişilerde fenotipin belirlenmesinde, yani astımın ortaya çıkmasında çevresel faktörler çok önemli rol oynarlar (61,62). Alerjik hastalık prevalansı yüksek olan ülkelerde toplumun %40'ından fazlası, çayır-ağaç polenleri, ev tozu akarı ve hayvan materyalleri gibi yaygın çevresel alerjenlere duyarlıdır (62).

Yaşam tarzı, tekrarlayan enfeksiyonlar, ev içi ve dış ortam allerjenleri, hava kirliliği ve sigara dumanı gibi çevresel faktörler astım gelişme riskini arttırmakta ve astım atağını tetiklemektedir (63).

a. Alerjenler

İç ve dış ortamdaki allerjenlerin astım alevlenmelerine yol açtıkları iyi bilinmesine rağmen, astım gelişimindeki rolleri tam aydınlatılamamıştır (18).Yenidoğan döneminden başlayan kohort çalışmaları, ev tozu akar allerjenleri, kedi ve köpek tüyü ile aspergillus'un 3 yaşına kadar astım benzeri semptomlar için risk faktörü olduklarını düşündürmektedir (18). Allerjen teması ve çocuklardaki duyarlanma arasındaki ilişkinin allerjene, dozuna, maruziyet dönemine, çocuğun yaşına ve muhtemelen genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (18).Astıma neden olan allerjenler büyük oranda inhaler allerjenlerdir ve 5 –50 kilo dalton ağırlığında olup protein veya glikoprotein yapısındadır. Bununla birlikte özellikle süt çocukluğu döneminde seyrek de olsa bazı besinler (süt ve süt ürünleri gibi) astıma neden olabilmektedir. Sıcak ve yalıtımlı evlerde yaşama, yumuşak yastık ve şiltelerde yatmaya bağlı Dermatofagoides ailesinden ev tozu akarları tüm dünyada çocuk yaş grubunda astımın en sık sebebinin oluşturmaktadır. Ülkemizde en sık rastlanan akarlar D. Pteronyssinus ve D.Farinae'dir. D. Pteronyssinus teması duyarlılaşmış bireylerde ağır astım semptomları ile bağlantılıdır (64). Hamam böceğinin de allerjik duyarlanma için

önemli bir neden olduğu gösterilmiştir (18). Kedi ve köpeklerin rolünü araştıran bazı çalışmalarda, erken yaşlarda bu allerjenlere maruziyetin, allerjik sensitizasyon ve astım gelişimine karşı koruyucu olabileceği gösterilmişken diğer çalışmalar bu tür maruziyetin allerjik duyarlanma riskini arttırabileceğini ileri sürmüştür (18).Dış ortam allerjenleri ise başlıca polenler ve mantarlardır (Alternaria, Cladosperium).

b. Enfeksiyonlar

Erken çocuklukta Respiratuar sinsityal virüs (RSV), rinovirüs, coronavirüs, influenza, parainfluenza ve human metapnömovirüs gibi viral enfeksiyonlar tekrarlayan hışıltı ataklarının en sık sebebidir. İki yaşına gelindiğinde neredeyse tüm çocuklarda önceki RSV enfeksiyonuna dair immünolojik kanıtlar olsa da enfekte olanların sadece %12-40' ı belirtileri gösterir. Bu sonuç konakçı özelliklerinin viral enfeksiyonlara karşı verilen immünolojik, inflamatuvar cevapta ve hava yollarında meydana gelen değişikliklerin boyutunda etkili olduğunu göstermektedir. Yaşamın ilk iki yılı içinde şiddetli bronşiolit ve pnömonin de sık bir sebebi olan RSV her yaşta astım alevlenmeleri için sık bir tetikleyicidir. Hastaneye yatış gerektiren şiddetli pnömoni ve özellikle bronşiolitin çocukluk döneminde persistant astım gelişmesi için risk faktörü olduğu bilinmektedir (11,12). Diğer yandan bazı çalışmalar, kızamık, hatta RSV enfeksiyonları gibi erken çocukluk döneminde geçirilen bazı enfeksiyonların astım gelişimine karşı koruyucu olabileceklerini ileri sürmüştür (65). Astımdaki “hijyen hipotezi” de erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyetin, çocuğun immün sistemini “nonallerjik” yola kanalize edeceğini ve astım ile diğer allerjik hastalık riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir (11). Astım ve diğer allerjik hastalıklardaki prevalans artışının nedeni ile ilgili olarak 1989 yılında David Strachan tarafından yapılan açıklama büyük ilgi çekmiştir. Strachan’ a göre, “son yüzyılda giderek ailelerin küçülmesi, ev içi konforundaki iyileşme

ve kişisel temizlik standartlarında artma, ailedeki genç bireyler arasında çapraz enfeksiyonları azaltmıştır. Bu durum atopik hastalıkların yaygınlaşmasına neden olabilir”. Hijyen hipotezinin ilk tanımlandığı araştırmada çok çocuklu ailelerde sık enfeksiyon olması nedeniyle atopi gelişimine karşı koruyucu bir özellik geliştiği öne sürülmüştür (65,66). Gebelik süresince, doğumda ve yaşamın ilk aylarında Th-2 bağışıklık yanıtı baskındır (65). Hijyen hipotezine göre yaşamın erken döneminde mikrobiyal ajanlar, özellikle intrasellüler patojenler, bağışıklık sisteminin doğuştan var olan hücrelerinden olan makrofajlardan IL-12 üretimine neden olur. IL-12, Th-1 hücrelerin ayrışmasında gerekli en önemli faktördür. Bu sitokinin üretiminin mikroorganizmalar tarafından tetiklenmesi, başarılı bağışıklık yanıtının başlangıcında anahtar belirleyicidir. Hijyen hipotezine göre eğer IL-12 üretimi, çocukluk çağında ilk sistemik enfeksiyonun erken evresinde meydana gelmezse Th-2 hücreler baskın olacak ve genetik olarak yatkın çocuklarda atopi gelişecektir. Başka bir deyişle Th-1 yolunu üçlendirecek enfeksiyonlara maruziyetin engellenmesi, allerjik hastalık riskini artıracaktır (65). Bu hipotezin doğruluğu araştırılmaya devam edilmekle birlikte, bu yaklaşım aile büyüklüğü, doğumdaki sıralama, kreşe devam etmenin astım riskini nasıl azalttığını açıklamaya yardım edebilir. Örneğin, büyük kardeşleri ile yetişen veya kreşe devam eden çocuklarda enfeksiyon riski artarken, bu durum ileriki yıllarda allerjik hastalık ve astım gelişme riskine karşı koruyucu olabilmektedir (66).

c. Sigara Maruziyeti

Astım gelişimini etkileyecek faktörler içinde belki de en önemlilerinden biri pasif sigara dumanı maruziyetidir. Sigara akciğerlerde mukoza geçirgenliğini arttırarak allerjenlerin penetrasyonunu kolaylaştırır, serum IgE'sini arttırır, kanda eozinofili yapar ve immun sistemi de etkileyerek astım etyopatogenezinde rol oynar. Gerek prenatal, gerekse de

postnatal olarak tütün dumanına maruziyet, fetal akciğer gelişiminde bozulmaya neden olmakta ve erken çocukluk döneminde astım benzeri semptomların ortaya çıkmasına, astım semptomlarının şiddetinde artışa ve akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetlenmesine neden olmaktadır (18,66). Ayrıca tütün dumanı inhaler tedavi ve sistemik steroidlerin etkilerinin azalmasına ve astım kontrolünün zorlaşmasına neden olmaktadır (18,66).Yapılan çalışmalarda annenin sigara içmesinin bebeğin akciğer gelişimini olumsuz etkilediği ve anneleri sigara içen infantların, hayatlarının ilk yılında hışıltı geçirme olasılıklarının 4 kat arttığı saptanmıştır (66). Yenidoğan bebeklerin %12,8’ de kord kanında IgE’ nin yüksek bulunması ve bu bulgunun anne-babanın sigara içmesi, annede alerji öyküsü, doğum ayı ile pozitif ilişkisi göstermesi, intrauterin dönemde bile sigaraya maruz kalınmasının atopi ve astım açısından risk oluşturduğunu desteklemektedir (67).

d. Hava Kirliliği

Hava kirliliği atmosferik irritan miktarının insanlara, hayvanlara veya bitkilere zarar verecek derecede artmasıdır.

Hava kirleticileri bu etkilerini direkt olarak havadaki alerjenlerin alerjenitesini modüle ederek veya indirekt olarak; silyer aktiviteyi baskılayarak, epitelyal hasar ve permeabilityi artırarak, doğal antioksidanların üretimini inhibe ederek, eozinofil, mast hücresi ve lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarını yönlendiren proinflamatuvar sitokin ve hücre adezyon moleküllerinin salınımını artırarak gösterebilir (68). Hava kirliliğinin nedeni dış ve iç ortam irritanlarıdır (69). Hava kirliliği olan yerlerde büyüyen çocuklarda akciğer fonksiyonu azalmaktadır. Bu fonksiyon kaybının astım gelişimiyle ilişkisi bilinmemektedir (69). Hava kirliliğinde artışla bağlantılı olarak astım alevlenmelerinin de arttığı gösterilmiştir ve bu durum, hava kirliliğine yol açan maddelerde meydana gelen genel bir artışa ya da bireylerin duyarlı olduğu özgül alerjenlerin artmasına bağlı

olabilmektedir (69). Gelişmiş ülkelerden elde edilen kanıtlar, astım prevalansındaki artışın, taşımacılık ve endüstride kullanımı giderek artan sıvı petrol ve gazın yanması sonucu açığa çıkan, atmosferik ozon, sülfür dioksit, nitrojen dioksit ve partiküler materyal oranının artışı ile karakterize dış ortam hava kirliliği ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (70,71). Günlük zamanın çoğunun iç ortamda geçirildiği göz önünde bulundurulursa, iç ortam hava kirliliğinin de astım insidansındaki artışa etkisi olacağı düşünülebilir. İç ortam kirleticileri yemek pişirmede kullanılan fırın ve ocaklar, gaz ve kerozen yakan ısıtıcılar, odun sobaları ve şöminelerden, mobilyalardan, evdeki böcek, akar, kemirici ve evcil hayvanlardan kaynaklanan kirleticilerdir (70). Okul çocuklarında yapılan bir çalışmada, mutfak ve ısınma için gaz ve sıvı petrol kullanan evlerde atopi, saman nezlesi ve bronşiyal hiperreaktivite gelişme riskinin, odun ve kömür kullanılan evlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Doğu Almanya’da 6–12 yaşındaki çocuklar ile yapılan başka bir çalışmada da ocak ateşi ile ısıtılan ve pasif sigara içiciliğinin olduğu evlerde yaşayan çocuklarda total serum IgE düzeyinin, pasif sigara içiciliğinin olmadığı ve kapalı devre ısınma ile ısıtılan evlerde yaşayan çocuklara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (68). Astım ve allerjik hastalıkların prevalansındaki artışla, hava kirliliğindeki artış arasında bir ilişki olduğuna dair artan sayıda kanıt mevcut ise de altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, hava kirleticilerinin havadaki alerjenlerin alerjenitesini arttırmak suretiyle allerjik hastalıkların ortaya çıkma sürecini başlatabileceği veya başlamış olan bu süreci hızlandırabileceği ileri sürülmüştür. Bunu destekleyen bir çalışmada trafiğin yoğun olduğu yerlerde yol kenarlarından alınan polenlerin havada bulunan çok sayıda partikülle (5 µm ebadında) çevrili olduğu ve bu partiküllerden hazırlanan solüsyonların polenler ile inkübasyonu sonucunda polen morfolojisinde ve antijenitesinde birtakım değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalar, hava kirleticilerinin neden olduğu epitel hasarı ve azalmış mukosilyer klirensin inhalasyonla alınan alerjenlerin hava yolu mukozasına daha

kolay penetre olabileceklerini ve dolayısıyla immün sistem hücreleriyle etkileşime girebileceklerini ileri sürmüşlerdir (68).

e. Diyet

Beslenme alışkanlığındaki değişiklikler de astım ve alerjik hastalıkların artan prevalansından sorumlu tutulmaktadır. Beslenmenin, özellikle anne sütünün, astımla bağlantısı yaygın olarak araştırılmıştır ve genel olarak veriler işlenmemiş inek sütü ve soya proteini içeren besin alan çocuklarda erken çocukluk çağında hışıltılı solunum ile seyreden hastalık insidansının anne sütü alan çocuklara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir (69). Diyetteki düşük A, C ve E vitamini, bazı mineraller (magnezyum, selenyum) ve omega-3 poliansatüre yağlar veya yüksek sodyum ve omega-6 poliansatüre yağların artmış astım riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Taze meyve ve sebzelerde bulunan vitamin ve minerallerin antioksidan, antibakteriyel, antiviral ve immün sistemi stimüle edici etkileri vardır (71,72). Omega-6 poliansatüre yağ asidinden zengin linoleik asit prostaglandin (PG) E₂'nin yapımını artırır.

PGE₂, interferon- γ (IFN- γ)'yı inhibe eder ve IgE yapımını artırır. Omega-3 poliansatüre yağ asitleri ise PGE₂ ve lökotrienlerin yapımlarını azaltarak enflamasyonu azaltıcı etki gösterir (73). Bu gıdaların alımının azalmasının yakın zamanda astım ve atopik hastalık sıklığındaki artışa katkı sağladığı düşünülmektedir (69).

f. Yerleşim Yeri

Astım ve allerji prevalansının kırsal alanlarda kentlerden daha düşük olduğu ve alerjik hastalıkların gelişiminde çevresel değişikliklerin etkili olabileceği gösterilmiştir. Bir çalışmada kırsal veya kentsel yerleşimin astım gelişiminde yaşamın ilk 2 yılında önemli olduğu 7 yaş ve üzerinde önemli olmadığı gösterilmiştir. Astım gelişme riski yaşamın ilk yılında kentsel yerleşimi olanlarda kırsal yerleşimi olanlardan 2,1 kat daha fazladır. Benzer

şekilde kırsal bölgede çiftlikte yaşayıp çiftlik hayvanları ile teması olanlarda atopi gelişme riski çiftlikte yaşamayanlardan daha yüksektir (74).

g. Prenatal-Perinatal Risk Faktörleri

Doğum ağırlığı ve anne yaşı gibi faktörlerin astım gelişimi ile ilişkisi bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Genç annelerin bebeklerinde veya düşük doğum ağırlıklı çocuklarda astıma yakalanma ihtimalinin daha yüksek olduğu, bronşiyal hiperreaktivite insidansının bu çocuklarda daha artmış olduğu dikkati çekmiştir. Atmosferde polen konsantrasyonunun artmış olduğu aylarda doğan çocuklarda astım insidansı artmış olarak bulunmuştur (70).

h. Mesleksel Maruziyet

İşyeri ortamında bulunan, kişinin duyarlanmasına neden olan maddeler ile karşılaşma tek başına astım için önemli bir risk faktörüdür. Daha önce hiç astım öyküsü olmayan kişilerde mesleksel maruziyet sonrası astımın ortaya çıktığı oldukça sık görülen bir durumdur. Mesleksel astım öncelikle erişkinlerde ortaya çıkar (69). Sanayileşmiş ülkelerde astım en sık görülen meslek nedenli solunum hastalığıdır (69). Yüksek mesleksel astım riski yaratan iş kolları; çiftçilik, boyacılık, temizleme işleri ve plastik üretimidir (69). İmmünolojik mesleksel astım nedeni olarak 250'den fazla ajan tanımlanmıştır (68). Erişkin astımlarının %2-15'i mesleksel kaynaklıdır (75). Astıma yol açan mesleki etkenler 3 grupta toplanır:

- 1- Yüksek molekül ağırlıklı etkenler: Bunlar daha çok hayvansal ve bitkisel kaynaklı alerjenlerdir. En önemlileri un, enzimler, böcekler ve hayvanlardır.
- 2- Düşük molekül ağırlıklı etkenler: Başta izosiyanat ve metaller olmak üzere değişik kimyasal maddelerdir.
- 3- İritan etkenler: İritan etki ve duyarlılığı artmış hava yollarının uyarılmasıyla astıma sebep olan etkenlerdir (76).

i. İlaçlar ve Besinler

Astımlı hastaların %10'unda aspirin ve nonsteroid antienflamatuarlar nedensel faktör olarak yer alırlar. Bu tür astım genellikle nazal polip ve sinüzitle birlikte dir. Astımı ortaya çıkaran veya şiddetini arttıran ilaçlar; aspirin ve diğer nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar, betablokerler, parasempatomimetik ilaçlar, ACE inhibitörleri, nöromüsküler blokerler, radyokontrast ilaçlar ve siklofosfamittir (77). Ayrıca sülfite içeren ilaçlar da alerjik reaksiyonlara ve astıma neden olabilir. Adrenalin, isuprel, alupent gibi bronkodilatör ilaçlar, lokal anestezi kler, lokal antibiyotikler, antiaritmikler, kortikosteroidler, parenteral nütrisyon ve diyaliz solusyonları gibi ilaçlar içerdikleri sülfite nedeniyle astmatik reaksiyonları başlatabilirler (76). Besinlere bağlı astım besinlerin içerd iği alerjenlerle veya diğer katkı maddeleriyle oluşur. Besinsel alerjenlere bağlı astım çok nadirdir ve daha çok çocuklarda görülür. İlk yaş içerisinde inek sütü verilen çocuklarda atopi gelişme olasılığı vardır. Gıda alerjisi yaş ilerledikçe azalır (76). Bazı besinlere eklenen sülfite, sarı renk veren tartrazin, mavi renk veren indigotin, kırmızı renk veren amantadin ve benzoat ve monosodyum glutamata bağlı astım ortaya çıkabilir. Sülfidler patates cipsleri, konserve karidesler, kuru yemişler, bira ve şaraplarda; monosodyum glutamat ise hazır çorbalarda ve Çin yemeklerinde katkı maddesi olarak bulunabilir (77).

j. Egzersiz

Egzersiz özellikle çocuklarda olmak üzere her yaş grubunda astım için genel bir predispozan faktördür. Özellikle soğuk ve kuru havada yapılan ağır egzersiz sonrası solunum yollarından ısı ve sıvı kaybı sonucu astımlı hastalarda bronkokonstriksiyon oluşabilmektedir. Egzersize bağlı astım tablosu ya hemen gelişmekte ya da egzersizden 1-2 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda astımlı hastalarda değişik oranlarda egzersiz sonrası hava yolu obstrüksiyonu saptanmıştır (68).

k. Emosyonel Faktörler

Aşırı stres, üzüntü durumları, korku, ağlama ve panik atak gibi yoğun emosyonel faktörlerin astım semptomlarını arttırabileceği, bu nedenle astım tedavisi yanı sıra bu hastalara eğitim ve psikolojik desteğin verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (78). Psikolojik faktörler vagal ve alfa adrenarjik sempatik aktivasyonun artmasına neden olarak refleks yolla astımı tetikleyebilir (76).

l. Mikrobiota

İnsan vücudunda, en büyük kısmı barsaklarda olmak üzere toplam 10^9 mikroorganizma yaşamaktadır. Şu anda kabul edilen görüş mikrobiotanın konağın immün sisteminin gelişimi ve devamı için önemli olduğu yönündedir. Mikrobiotanın oluşumunu ve mikroorganizma çeşitliliğini etkileyen faktörlerin başta astım ve atopi olmak üzere inflamatuvar hastalıkların gelişimini etkilediği düşünülmektedir.(79)

Vaginal yolla doğan bir yenidoğan ilk olarak annesinin barsak florasındaki mikroorganizmalar ile karşılaşır. Yapılan bazı çalışmalar sezaryen doğumun astım riskini %20 artırdığını düşündürmektedir.(80)

Anne sütü ile beslenmenin olumlu etkilerinin en azından bir kısmının, anne sütü oligosakkaritlerinin çocuğun barsak florası üzerine olumlu etkileri ve anne sütü aracılığıyla çocuğa annenin intestinal bakterilerinin transferi ile ilgili olduğu düşünülmektedir.(81)

İntestinal florayı etkileyen bir diğer faktör antibiyotik kullanımıdır. Antibiyotiklere prenatal dönemde ve yenidoğan döneminde maruz kalmak intestinal florayı değiştirmektedir.(82,83)

Ayrıca süt çocukluğu döneminde antibiyotik kullanımının çocukluk çağında atopik hastalıklarının riskini arttırdığı gösterilmiştir (84). Yapılan pek çok çalışma ve gözlem sonucu, çiftlikte yaşamının astım gelişiminden koruyucu olduğu, gelişmiş ülkelerde ve şehirde yaşamının astım gelişim riskini arttırdığı yönündedir. Bunun nedeninin çiftlikte sayı ve

çeşitlilik bakımından daha çok, şehirlerde ise daha az mikroorganizmaya maruz kalınması olduğu yönünde görüşler mevcuttur (85).

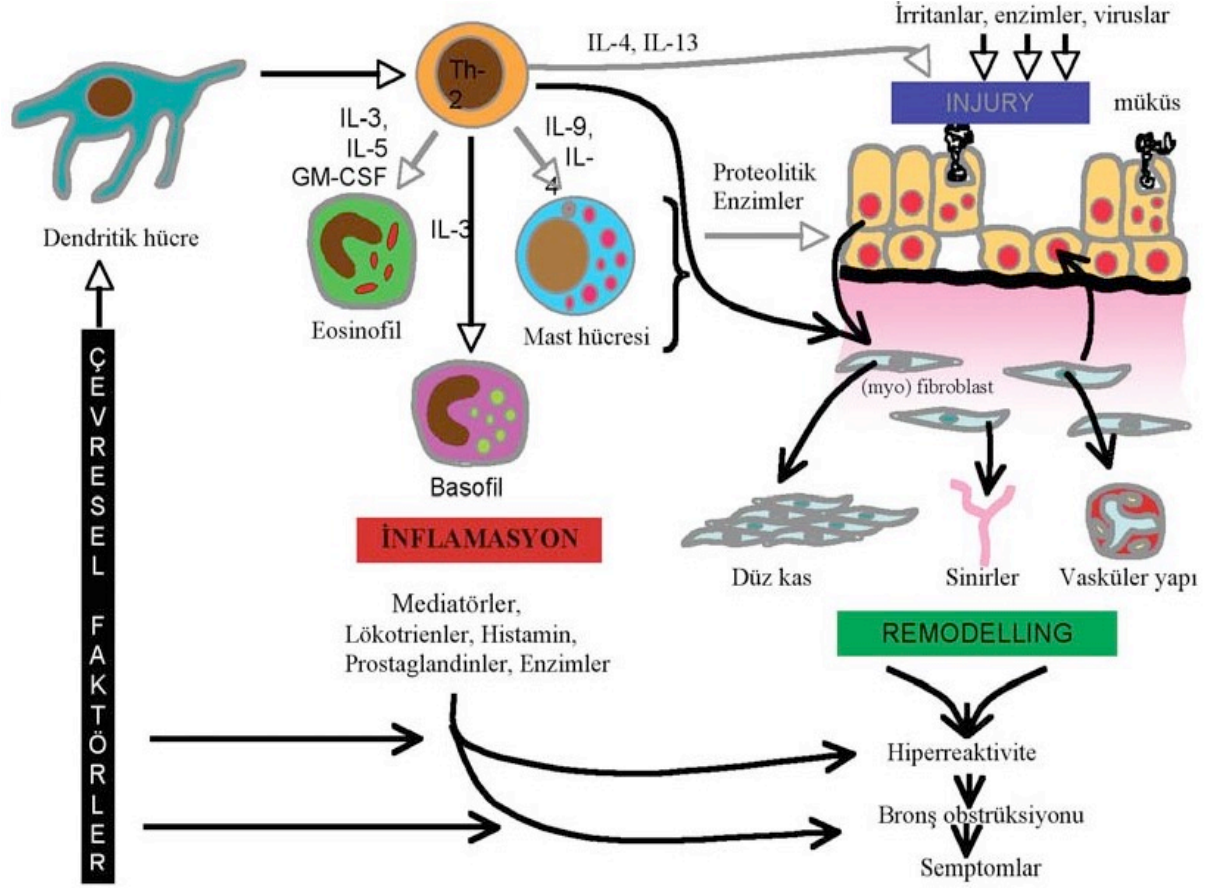
2.1.4. ASTIM İMMUNOPATOGENEZİ

2.1.4.1 İmmün Yanıtın Başlaması ve Kronik İnflamasyon

Astımda erken aşırı duyarlılık Tip 1 reaksiyonu ile oluşan bir inflamasyon mevcuttur. Bu reaksiyon erken fazda mediatörlerin (LT-C4, PGD2, Histamin) salgılanması, geç fazda ise T-lenfosit ve eozinofillerin ortama gelmesi ile sonuçlanan patolojik bir olaydır. Allerjik hastalıkların gelişiminde etkin olan immünolojik yanıt gelişmesini sağlayan temel hücre grubu Th-2 tipi lenfositlerken; yanıtı yönlendiren temel mediatörler IgE ve lipid metabolizması ara ürünleri; efektör hücre grubu ise bazofil, mast hücreleri ve eozinofillerdir (14,86). Allerjenler vücuda üst ve alt solunum yolundan girerler. Bu antijenler epitel hücreleri arasında bol miktarda bulunan ve kemik iliği kökenli antijen sunan hücrelerden olan dentritik hücreler tarafından fagosite edilerek lizozomal enzimler ile küçük peptid yapılara dönüştürülür. Küçük peptid yapılara dönüşen allerjenler, dentritik hücrelerin yüzeyinde bulunan “*Major Histocompatibility* (MHC) Class II” içinde bölgesel lenf nodu içindeki CD4⁺ lenfositlere sunulur. Antijenin CD4⁺ lenfositlere sunulması ile bu hücreler aktive olur ve farklı immün yanıtın gelişmesine neden olan iki ayrı alt gruba farklılaşır. Bunlar Th-1 ve Th-2 lenfositlerdir. T lenfositlerin Th-1 ve Th-2 olarak farklılaşmasında değişik faktörler rol oynar. Eğer ortamda IL-4 yoğun olarak bulunuyorsa Th-0 hücreler Th-2 olarak farklılaşırken IL-12 ve IFN- γ ’nın yoğun olarak bulunması Th-1 yönünde farklılaşmaya neden olmaktadır. Ortamda bulunan IL-4 Th-2 tipi lenfosit farklılaşmasının yanı sıra, B lenfositlerden IgE sentezi, VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) ekspresyonunun artışı, IgE’nin FC ϵ reseptör ve çeşitli sitokin, kemokin reseptörlerinin düzeyini de kontrol eder (11, 12, 86). Th-2 tipi CD4⁺ T lenfositler tüm

allerjik hastalıklarda olduğu gibi astımda gelişen immün yanıtta da etkin ve anahtar rolü oynar. Bu hücreler IL- 3, GM-CSF, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 sentezlerler. IL-4 ve IL-13 uygun kostimölan (CD40-CD40L; CD80/8b-CD28) sinyallerinin varlığında, B lenfositlerin IgE sentezinden sorumlu temel sitokinlerdir (12,86). Ayrıca IL-3, IL-4, IL-9 ve IL-10 mast hücre, IL-13 bazofil, IL-3, IL-5, IL-9, GM-CSF eozinofil aktivasyonu ve farklılaşmasında rol oynar (14,86). İmmün yanıtın erken evresinde antijen spesifik IgE' nin mast hücre ve bazofil yüzeyindeki FCεRI' ye bağlanarak bu hücrelerde oluşturduğu degranülasyon sonucu histamin, prostaglandin, lökotrienler ve çeşitli enzimler açığa çıkar. Bu mediatörler erken evrede vasodilatasyon, mikrovasküle kaçak ve hava yolu kontraksiyonu oluşturur, duyuşal sinir liflerini ve mukus sekresyonunu stimüle eder (14,86). Astımda inflamasyon, geç evre reaksiyonu sonucunda ve pek çok hücrenin kompleks etkileşimi ile ortaya çıkar. Hava yolu inflamasyonunun karakteristik özelliği hava yolu mukozasında ve lümende artmış miktarda aktive olmuş eozinofil, mast hücresi, makrofaj ve T lenfosit içermesidir. Astım asemptomatik olsa bile bu değışiklikler bulunabilir ve hastalığın klinik şiddeti ile yakından ilişkilidir. Bu temel inflamatuvar hücreler dışında hava yolunun yerli hücreleri olan epitelyum, endotel ve düz kas hücresi ve fibroblastlarda ürettikleri mediatörler, sitokinler ve kemokinler yolu ile önemli ölçüde efektör rol oynar ve inflamasyonun devamından sorumludur (14,86,87). İnflamatuvar yanıtla bağlı olarak dokuda gelişen vasküler kaçak, aşırı mukus salgılanması, epitel hasarı sonucu hava yolunda daralma meydana gelirken inflamasyonun kronikleşmesi ile hava yolunda kalıcı hasar meydana gelir (şekil 1) (14,18,86).

Şekil 1: Astımda İnflamasyon Oluşum Mekanizması ve Remodelling



Astımdaki bu patofizyolojik değişiklikler hava yolu çapında azalmaya ve hava yolu rezistanında artışa yol açmaktadır. İnspiryumda akciğerlere giren hava ekspiryum esnasında dışarı çıkmakta zorlanmaktadır. Sonuçta zorlu soluk verilen hava hacimleri ve akım hızları düşmekte akciğerlerde havalanma artışı ve hava sıkışması olmaktadır. Hastalık büyük ve küçük hava yollarını etkilemektedir. Astımlı hastaların akciğerlerinin patolojik incelemeleri sonucu küçük bronş ve bronşioollerin etkilendiği, epitelin kaybolduğu ya da incelendiği, goblet hücrelerinin ise belirgin olarak hipertrofiye uğradığı gözlenmektedir. Bazal membranda kollajen birikimi ve lamina proprianın CD+ T lenfosit,

eozinofil ve nötrofiller ile infiltrasyonu sonucu kalınlaştığı görülmektedir. Düz kaslar hipertrofik ve kontraktedir. Submüköz bezler hiperplaziktir ve aktif olarak mukus salgılamaktadır. Mast hücreleri artmıştır ve degranüle durumda olabilmektedir. Hava yolu lümeni sıklıkla mukus, ödem sıvısı, eozinofiller, mukus tıkaçları, Charcot – Leyden kristalleri ve Churschmann spiralleri içeren salgılarla doludur (88,89). Hava yolu çapında azalmaya katkıda bulunan olaylar, bronş düz kas kasılması, mukozal ödem, mukus salgısı, hava yolu inflamasyonu ve bronşial hiperreaktivitedir (BHR)(88).

2.1.4.1. Bronş Düz Kas Kasılması

Bronş düz kas kasılması, hava yolu daralmasını tetikleyen olayı takip eden dakikalar içinde ortaya çıkmaktadır. Bronş düz kasında oluşan kontraktıl cevap aşırı bir havayolu daralmasına sebep olur. Havayolu düz kas tonüsüne katkıda bulunan ve onu regüle eden pek çok faktör vardır. Havayolu göç eden inflamatuvar hücreler ve (eozinofiller, lenfositler, nötrofiller, bazofiller ve muhtemelen plateletler) ev sahibi hücreler (mast hücreleri, alveoler makrofajlar, havayolu epiteli ve endoteli) içerir. Bu hücreler bronş düz kaslarını direkt olarak kontrakte edebilen histamin, lökotrienler (LTC₄, LTD₄ ve LTE₄), prostoglandinD₂ (PGD₂), prostaglandin F₂ alfa (PGF₂-alfa), prostaglandin G₂ (PGG₂), tromboxan A₂ ve plateletaktive eden faktör (PAF) gibi pek çok medyatörü salgılayabilme yeteneğine sahiptirler. Ek olarak toplanan hücreler havayolu düz kaslarını daha kasılabilir hale getiren inflamatuvar medyatörler de salgılayabilirler (90). Havayolu düz kası nöroregülatuar kontrol altındadır ve vagus siniri ile innerve edilir. Bu sinirin hem direkt aktivasyonu hem de refleks mekanizma ile asetil kolin sekresyonunu etkilemesi bronş kaslarında kontraksiyona sebep olur. Bundan başka nörokinin A ve substans-P, katsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) gibi nöroregülatuar medyatörler de hava yolu düz kasında kontraksiyona neden olabilirler (88,90).

2.1.4.2 Mukozal Ödem

Bronş mikrodamar ağında, diğer damarlarda olduğu gibi sıvıyı damardan dışarı iten hidrostatik basınç ile kolloid osmotik basınç arası bir denge söz konusudur. Mast hücre kaynaklı medyatörlerden histamin, PGE2, LTC4, LTD4, PAF ve bradikinin damar geçirgenliğini arttırıcı özelliğe sahiptir.

Geçirgenlik artışı, allerjenle karşılaşmadan sonra dakikalar içinde gerçekleşir ve 30-60 dakika kadar sürer. Sadece mast hücre medyatörleri değil aynı zamanda nötrofil ve trombosit faktörleri, kompleman kaynaklı anafilatoksinler ve birçok nöropeptidin de damar geçirgenliğini arttırıcı etkisi vardır (91). Ödem, hem mekanik olarak hava yolu daralması ve rezistans artışına, hem de hava yolu hiperaktivitesine yol açar. Ayrıca ödem sonucu sıvı lümen içine akar ve perisilier sıvı tabakası artınca mukosilier temizleme bozulur. Lümendeki plazma kaynaklı proteinler, müsin ile birleşerek kompleks oluşturur, vizkosite artar ve mukus tıkaçları oluşur. Hava yoluna giden proteinler içinde kompleman peptidleri, fibrinojen ve kallikrein gibi proinflamatuvar maddeler bulunur. Bunlar mikrodamar ağı üzerine pozitif geri besleme yaparak eksüdasyonu dolayısıyla lökosit infiltrasyonu ve inflamasyonu arttırırlar (92).

2.1.4.3. Mukus salgısı

Şiddetli astımın karakteristik özelliklerinden biri mukus yapımının artmasıdır. Aşırı mukus salgısının mekanizması, henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Mukus salgısına yol açan medyatörler LTD4, LTC4, 5- HETE, 15-HETE'dir. İçinde mukus salgısını arttırmada en potent olan LTC4'dür. PG'lerden PGF2-alfa, PGD2, PGI2, PGE1 mukus salgısını arttıran diğer faktörlerdir. Ayrıca mast hücre kaynaklı kinaz ve kolinerjik, alfa adrenerjik nörohormonların salgısı ile c-GMP yolunun uyarılması sonucu mukus glikoprotein

salgısının arttığı bildirilmiştir. Diğer salgılatıcılar içinde ECP, makrofaj kaynaklı mukus salgılatıcı anafilatoksinler ve çeşitli nöropeptidler yer almaktadır. Mukus mekanik olarak hava yolu lümenini daraltır ve şiddetli astımda yapışkan tıkaçlar hava yolunu oblitere eder. Hava yolunda mukus tıkaçlarının oluşumu hem şiddetli ve uzamış astım atağında hem de hastalığın kronik formunda oluşmaktadır (92).

2.1.4.4. Hava Yolu İnflamasyonu ve Bronşiyal Hiperreaktivite

Hava yolları, değişik uyarılara yanıt olarak çapını değiştirebilme yeteneğine sahip yapılardır. Sağlıklı kişilerde egzersiz esnasında oksijen ihtiyacı arttığından fazla miktarda hava girişini sağlamak üzere hava yolları genişler ve iritan gazlarla karşılaştığında savunma amacıyla daralır, buna bronşiyal reaktifite denir. Astımda ise hava yolları toz, duman, soğuk hava gibi nonspesifik uyarılara karşı aşırı duyarlıdır ve sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük uyarılar karşısında bile abartılı bronkokonstrüktör yanıt verirler, bu duruma bronş hiperreaktivitesi denir (18,93).

Astımlı hastalarda birçok kimyasal ve fiziksel uyaran hava yolu aşırı duyarlılığına neden olabilir. Bunlar arasında; metakolin, karbakol, LTC₄, LTD₄, PGD₂, PGF₂ α , adenozin, egzersiz, soğuk hava inhalasyonu, hipotonik ve hipertonic solüsyonlar sayılabilir. Bu durum öksürük, hışıltı ve solunum güçlüğü gibi belirtilerle ve zirve akım hızı değerlerinde düşme ile kendini belli eder. Laboratuvar koşullarında, histamin ve metakolin gibi nonspesifik farmakolojik ajanlarla ya da efor ve soğuk hava solutulması gibi fiziksel uyarılarla BHR varlığı araştırılabilir (93). Bronşial provokasyon testleri, astım hastalığının tanısı ve izleminde geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Deney sırasında birinci saniyedeki zorlu ekspiryum volümünde (FEV₁) % 20 oranındaki bir düşüş provokasyon testinin sonlandırılmasını gerektirmektedir. BHR' ye kronik hava yolu inflamasyonunda oluşan bronş epitel yıkımı sonucu ortaya çıkan sensoriyel sinir uçları ve ödemle oluşan

permabilite artışı ile birlikte hücreler arası sıvının lümene kayması ve uyarıların daha kolay mukozaya ulaşması da katkıda bulunur (93).Klinik olarak astım belirtisi olmayan kişilerde de BHR olabileceği gösterilmiştir. Yine çalışmalarda, kısmen dış etkenlere bağlı olmayan kalıtsal bir özellik olduğu da söylenmektedir (94,95).

2.1.4.5 Hava Yollarında Kalıcı Yapısal Değişiklikler (Remodelling)

Astımda erken ve geç faz yanıt sırasında inflamasyona paralel seyreden ve hastalık semptomlarında önemli rol oynayan bir diğer patoloji “remodelling”dir. Ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanması olarak adlandırılan bu durum patolojik olarak bazal membranlarda kalınlaşma, düz kas hipertrofisi, yeni vasküler yapılar ve sinir yapılarının oluşması ve goblet hücre hiperplazisi ile karakterizedir. Epitel hücresi, fibroblast ve hava yolu düz kas hücreleri remodellingde temel rol oynarken, mast hücresi, eozinofil ve makrofajlarda bu patolojinin gelişiminde rol alır. Bu hava yolu remodelling anormallikleri devam eden hava yolu doku zedelenmesine yanıt olarak anormal bir doku tamir sürecine benzer. Astımlı olgular için en karakteristik olan özelliklerden biri bazal membran kalınlaşması olarak tanımlanan patolojik bulgudur. Subepitelyal fibrozis olarak ifade edilen bu durum nonallerjik astım, mesleksel astım ve öksürükle seyreden astım gibi çeşitli astım tiplerinde görülmektedir. Elektron mikroskopik bulgular subepitelyal alanda tip III ve IV kollajen ve fibronektin birikimini ortaya koymuştur. Bu nedenle astımın kronik fonksiyonel ve patolojik anormallikleri ve de aralıklı epizodik klinik belirtilerin altında yatan neden devam eden hava yolu enflamasyonu ve remodelling olduğuna inanılmaktadır (12,93).

2.1.5 Tanı

Astım tanısı sıklıkla öykü ile konulur. Fizik inceleme, laboratuvar testleri ve tedaviye yanıt ile tanı desteklenebilir. Astım tanısında tekrarlayıcı kronik solunum yakınmaları anahtar rol oynar. Tekrarlayan inatçı kuru öksürük ve/veya hışıltı atakları, göğüste sıkışma hissi ve nefes darlığı başlıcalarıdır (96).

Bu yakınmaların gece artması veya gece uykudan uyandırması, soğuk algınlığı olmadan da başlayabilmesi, fizik aktivite, soğuk, kuru hava, iritanlar (sigara dumanı, kokular, hava kirliliği), inhalan alerjenler (polen, ev tozu akarları, küf, kedi) ile tetiklenmesi astım için tipiktir. Bununla birlikte anne, baba ve kardeşte astım öyküsü tanı için önemlidir. Daha önce bronkodilatör ve kortikosteroid tedavisine iyi yanıt vermesi tanıyı destekler (96).

Fizik incelemede atak şiddetine göre takipne, dispne, yardımcı solunum kasları kullanımı, siyanoz, bilinç bulanıklığı olabilir. Oskültasyonla akciğerlerde tipik olarak hışıltı, ekspiryumda uzama, ral ve ronküs duyulabilir. Ağır atakta solunum sesleri duyulmayabilir. Ataklar arasında muayene bulguları normaldir (96).

Laboratuvar testleri tanıyı desteklemek ve hastalığın izlemi için kullanılır. SFT bu amaçlarla en sık kullanılan tetkiktir. Özellikle yakınma algılaması kötü olan hastalarda önemlidir. Solunum yolu obstrüksiyonu, geri dönebilir olması ve bronş hiperreaktivitesi SFT ile gösterilebilir. Sıklıkla kullanılan SFT'deki parametreler şunlardır:

FVC (Forced vital capacity) (L): Maksimum inspirasyon sonrasında zorlu bir ekspiryum ile atılan toplam hava miktarıdır. Sağlıklı bireylerde % 80'nin üzerindedir.

FEV1 (Forced expiratory volume in 1 second) (L): Zorlu ekspiryumda atılan havanın 1. Saniyesindeki yüzdesidir. Büyük ve orta çaplı bronşlarda obstrüksiyon hakkında bilgi verir. FEV1'in 1 litrenin altında ölçüldüğü testler duyarlılık azaldığı için değerlendirilmemelidir. Sağlıklı bireylerde % 80'nin üzerindedir. Bronkodilatör sonrası

FEV1“de ilk değere göre % 12'lik artış „reverzibilite“ olarak isimlendirilir ve astım tanısını destekler (96).

FEV1/FVC (%): FEV1 obstrüktif hastalıklar dışında da düşük bulunabilir. Bu nedenle FEV1/FVC oranının alınması daha doğru olur. Sağlıklı çocuklarda % 80“in üzerindedir.

FEF25-75 (Forced expiratory flow in 25-75% of FVC) (L/sn): Zorlu vital kapasitenin % 25-75 arasındaki ortalama akım hızıdır. Orta ve küçük çaplı bronşlar hakkında bilgi verir. Sağlıklı bireylerde % 70“in üzerindedir.

PEF (peak expiratory flow) (L/dk): Zorlu inspiryum sonrası zorlu ekspiryumdaki zirve ekspiratuvar akım hızıdır. Pefmetre isimli taşınabilir, ucuz, basit aletler ile ölçülür. Sabah-akşam PEF ölçümleri arasında % 20“nin üzerinde değişkenlik veya bronkodilatör sonrası PEF“de, önceki değere göre % 15 veya fazla reverzibilite bulunması astım tanısını destekler (96).

Bronş provokasyon testleri astıma benzer yakınmaları olan ama solunum fonksiyon testleri normal bulunan hastalarda, astım tanısını belirlemek amacıyla yapılır. BHR“nin olmaması ile sıklıkla astım tanısından uzaklaşılır (96).

Atopi astım için en önemli risk faktörüdür ve astımdan kuşkulanan olgularda tanıyı destekler. Çevre kontrolü için de önem taşımaktadır. Atopi değerlendirmesi epidermal deri testleri ile in vivo, radioallergosorbant test (RAST) ile in vitro olarak alerjenlere özgül IgE bakılarak tespit edilir. Deri testleri, RAST“a göre daha hızlı, basit, ucuz ve duyarlıdır (96).

2.1.5.1 Anamnez

Çocuklarda astım tanısı büyük oranda anamnez ile konur. Tanı, nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hışıltı, öksürük ve göğüste baskı hissi gibi semptomların varlığı ile konur (18). Lokalize edilemeyen göğüs ağrısı da çocuklarda astımın belirtileri arasında sayılabilir. Semptomların gün içinde veya mevsimsel değişkenlik göstermesi, sis, duman,

çeşitli kokular veya egzersiz gibi nedenlerle tetiklenmesi, semptomlarda geceleri veya sabahın erken saatlerinde artış olması ve önceki ataklarda uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler (12).

Astımlı çocuklarda oyun ve spor gibi fiziksel aktiviteler, gülme ve ağlamayı takiben ortaya çıkan hiperventilasyon, soğuk hava, polen, ev tozu ve hayvan tüyü gibi çeşitli alerjenler, sigara dumanı ve ozon gibi çeşitli iritanlar, çeşitli mikrobiyal ajanlar semptomların ortaya çıkmasına veya artmasına neden olur. Çocuklar ev, okul, kreş gibi ortamlarda allerjenler ve iritanlarla karşılaşabilir ve semptomlarında artış görülebilir. Astım semptomları olan çocuklarda alerjik rinokonjunktivit, atopik dermatit, besin alerjisi gibi alerjik hastalıkların olması, anne veya baba da astım, atopik hastalık öyküsünün varlığı astım tanısını destekler.(11,12). En önemli belirtisi vizing ve nefesdarlığıdır. Öksürük ve göğüste sıkışma hissi bu belirtilere eşlik edebilir. Vizing; hışıltılısolunum, hırıltı, ısıklı sesi olarak da ifade edilebilir. Aksi kanıtlanıncaya kadar her hışıltılısolunum astım olarak kabul edilmelidir. Öksürük genellikle kuru öksürük şeklindedir. Hastakoyu kıvamlı, tıkaç gibi, az miktarda balgam çıkarabilir ve balgam çıkarınca rahatladığını ifade eder. Soğuk algınlığı nedeniyle ortaya çıkan öksürükler üç haftadan daha uzun sürerse ve hasta “her soğuk algınlığının göğsüne indiğini” söylerse astımdan şüphelenilmelidir.

Öksürüğün inatçı olması ve gece uykudan uyandırması tipiktir. Rinit ile ilişkili astım, hasta mevsimler arasında tamamen asemptomatik olacak şekilde aralıklı olarak ortaya çıkabilir, semptomlarda mevsimsel kötüleşmeye neden olabilir ya da zemininde persistan astım bulunur (69).

Astım semptomlarının genel özellikleri:

- Tekrarlayıcı karakterdedir.
- Nöbetler halinde olur.
- Daha çok gece ve/veya sabaha karşı ortaya çıkar.

- Kendiliğinden veya ilaçlarla hafifler veya kaybolur.
- Şikayetin olmadığı dönemler vardır.
- Bazı faktörler (alerjenler, iritanlar, egzersiz, virüs enfeksiyonları, ilaçlar, emosyonel faktörler) ile provoke olur.
- Mevsimsel değişkenlik gösterebilir

Kişisel veya ailesel atopi anamnezi (ekzema, alerjik rinit gibi atopik hastalık veya astım) vardır (77,97).

2.1.5.2 Fizik İnceleme

Astım semptomları değişken olduğundan solunum sisteminin fizik muayenesi normal olabilir. Fizik muayene bulguları hastalığın ağırlık derecesine ve hastanın muayene sırasında atakta olup olmamasına göre değişir. Hastanın sabah ve ilaçlarını almadan muayene edilmesi önerilir. Oskültasyonda normal akciğer bulguları olabileceği gibi, ekspiryum sonunda veya inspiryum ve ekspiryumda ronküs duyulabilir ve bu bulgu hava akımı kısıtlanmasının varlığını gösterir. Atopinin etkileyebileceği diğer sistemlerin (kulakburun- boğaz, göz, deri) muayenesi de önemlidir. Ağır olgularda pulsus paradoksus saptanabilir. Ağır atak sırasında sessiz akciğer, hiperinflasyon, siyanoz, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal çekilmeler bulunabilir (77). Sessiz akciğer atağın ağırlığında çok önemli bir uyarıcıdır, hava akımının hemen hemen hiç olmadığı derecede obstrüksiyonu gösterir ve bronkodilatör tedavi ile ronküslerin ortaya çıkması rahatlatıcıdır (98).

2.1.5.3 Laboratuvar Testleri

a. SFT: Son 40 yılda pulmoner fizyoloji ve medikal cihazlarda meydana gelen belirgin ilerlemeler sonucunda solunum fonksiyon testleri, göğüs hastalıklarının

değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir tetkik konumuna gelmiştir (144). Solunumsal hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılan laboratuvar testlerinden olan solunum fonksiyon testleri özellikle çocuklarda anatomik ve fonksiyonel gelişmeye paralel olarak değişmektedir. Bunun yanında spirometrik sonuçları kantitatif olarak açıklamak için önce ilgili popülasyona ait güvenilir prediksyon cetvellerinin hazırlanması gerekmektedir. Bu amaçla dış literatürlerde bazı prediksyon cetvelleri de hazırlanmıştır (145,146). Tüm bu cetvellerin hazırlanmasında cins, ırk, beslenme ve günlük aktivite alışkanlıkları ile çocuk yaş grubunda yaş, boy ve ağırlık gibi antropometrik değişkenler önemli rol oynar (147-152). Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda saptanan değerlerin, olguların değerlendirilmesinde kullanılan standart spirometri normlarına uyumluluğu araştırılmıştır. Birman ve arkadaşlarının, 7-12 yaş arası 257 sağlıklı çocukta yaptıkları spirometrik çalışmada solunum parametrelerinin hemen hemen tüm çocuklarda kullanılan spirometrenin nomogramına göre azalma göstermesinin toplumumuz için uygun olmadığını söylemişlerdir (153). Nitekim Karacaoğlu ve arkadaşları, çalışmalarında SFT nomogramlarının Türk toplumundaki parametreler için normal-anormal ayırımında başarısız olduğunu vurgulamışlardır (154). Schwartz antropometrik ve spirometrik değişkenler arasında cinslerin muhtemel etkilerini araştırmış ancak anlamlı bir ilişki saptamamıştır (155). Dockery ve arkadaşları ise, kız ve erkek çocuklar için boy ve akciğer fonksiyonları arasında farklı ilişki olduğunu bulmuş ve aynı akciğer büyüklüğüne sahip iseler kızların özellikle FEV1 ve diğer akciğer kapasitelerinin erkeklerden yüksek olduğunu göstermişlerdir.(156). Pistelli ise, FEV1’de cins farkı saptamamıştır.(148). Miller de çalışmasında FVC’nin kızlarda erkeklerden ortalama %7 oranında daha düşük olduğunu saptamıştır (157). Rosenthal ise çalışmasında, kızların akciğer volümlerinin aynı boydaki erkeklerden daha düşük olduğunu göstermiştir.(128). Hsu aynı yaş ve boyda erkeklere oranla kızlarda FVC’nin %7.2 ve FEV1’in %4.3 daha düşük olduğunu saptamıştır (147).

Adölesan döneminde kız-erkek farkı VC'de 900 mL'ye varmaktadır (149). Sönmez ve arkadaşları tarafından yapılan ve 8-15 yaşları arasındaki İzmir ve Aydın illerindeki 1392 sağlıklı çocukta yapılan çalışmada bu yaş grubuna ait PEF değerleri çıkarılmıştır (159). Bu çalışmada ortalama PEF değerlerinin kızlarda erkeklerden daha düşük olduğu saptanmıştır. Astımın klinik tanısının doğrulanması, şiddetinin belirlenmesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde objektif bulgular vermesi nedeniyle SFT önemlidir (118). Spirometre, değişik solunum manevraları sırasında akciğere giren ve akciğerden çıkan havanın ölçümüdür. Teste koopere olabilen, 6 yaş üstü her astımlı çocukta bronkodilatör öncesi ve sonrası yapılmalıdır. Çok değişik solunum fonksiyon parametreleri kullanılmakla birlikte, en sık tercih edilenler; FVC, FEV1, FEF25-75 ve PEF' dir (12,86). FVC (Zorlu Vital Kapasite): Maksimum inspirasyondan sonra zorlu ekspirasyon ile akciğerlerden atılan hava miktarıdır. Büyük ve orta çaplı hava yollarının durumunu yansıtır. Normal değeri %80' in üstüdür (116). FEV1 (1.saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim): Zorlu bir ekspiryumun birinci saniyesinde çıkarılan hava miktarıdır. Büyük ve orta çaplı hava yollarının durumunu yansıtır. %80' in üzerinde olması normal kabul edilir (116). FEV1/FVC: Obstrüktif akciğer hastalıkları dışındaki diğer bazı hastalıklardada FEV1 düşer. Obstrüksiyonun göstergesi olarak FEV1/FVC oranı alınır. Oran ne kadar düşükse hava yolu obstrüksiyonu o kadar ağırdır (116). FEF25-75 (Zorlu vital kapasitenin %25-75 i kadar zorlu ekpiratuar akım): Zorlu vital kapasitenin %25-75 arasındaki ortalama akım hızıdır. Orta ve küçük çaplı hava yollarının durumunu yansıtır. %70 in üzerinde olması normaldir (116). PEF (Ekspiratuar zirve akım hızı): Zorlu bir ekspirasyon sırasında elde edilen en hızlı akımdır. Büyük hava yolları ile ilgili bilgi verir. Eğer PEF beklenen ortalama değerin %80' inden daha düşük ise hava yolu obstrüksiyonundan söz edilir (86). Astımlı hastalarda FEV1, FVC ve PEF değerlerinin yaş ve boya göre beklenen minimal değerlere göre %85' in üstünde olması beklenir. FEV1/FVC oranının ise %90' ın üstünde

olması gerekir. Diğer obstrüktif akciğer hastalıklarında da bu parametreler düşük bulunur. Ancak astımın özelliği bu değerlerin reversibl olmasıdır (12,14).

Hava yolu obstrüksiyonu saptanan hastalarda kısa etkili beta-2 agonist inhalasyonundan sonra ölçülen FEV1 ve FVC değerlerinde başlangıca göre %12, PEF değerinde %20 artış olması, FEF25-75'de %25' lik artış olması solunum yollarında reverzibl bir obstrüksiyon olduğunu gösterir, bu test erken reverzibilite testi olarak isimlendirilir. Başlangıçta FEV1, FVC normal sınırolan % 80' in üzerinde olsa bile bronkodilatör tedavi sonrası aynı artış olursa bu astım tanısını destekler. Geç reverzibilite testinde ise hastaya sistemik steroid verilir ve iki hafta sonra yapılan solunum fonksiyon testinde FEV1 değerlerinde başlangıca göre %15 artış görülmesi geç reverzibilite olarak değerlendirilir (12,18).

b. Peak Flow Meter (Zirve Akım Ölçerleri):

Spirometrelerin pahalı olması ve her yerde bulunamaması nedeniyle oldukça ucuz ve basit olan peak flow metreler astım takibinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu aletler ekspiratuar zirve akım hızını (PEF) ölçmektedir. Genellikle PEF değerleri sabah bronkodilatör ilaç kullanılmadan önce yani PEF değerinin en düşük olmasının beklendiği zamanda; akşam ise bronkodilatör kullanıldıktan sonra yani değerler en yüksek durumdayken ölçülür. Günlük PEF değişkenliğini göstermenin bir yolu, o gün içerisindeki en yüksek ve en düşük PEF değerleri arasındaki farkın yüzde olarak ifade edilmesidir. Bu farkın %20' nin üzerinde olması astım lehine kabul edilir (14,18).

c. Egzersiz Tolerans Testi

Havayolu duyarlılığını ölçmede kullanılan bir başka testtir. Altı sekiz dakikalık bir koşudan sonra, göğüste tıkanıklık hisseden, öksürük refleksi başlayan büyük çocuklarda

FEV1 ya da zirve akım hızında %15' lik bir düşüş ya da FEF 25-75 değerinde %30' luk bir azalma egzersize bağlı astımı düşündürür (18).

d. Bronşiyal Provokasyon Testleri:

Hafif-orta şiddette yakınmaları olup, fizik muayene bulguları ve solunum fonksiyon testleri normal olan olgularda bronşial aşırı duyarlılığın ortaya konulmasında bronşial provokasyon testlerinden yararlanılır (18).Çocukluk çağında riskleri nedeniyle pek kullanılmayan bu yöntemde, solunum fonksiyon testine uyum sağlayabilecek çocuklara metakolin, histamin, adenozin, prostoglandin gibi farmokolojik ajanlar veya egzersiz, soğuk hava, hipertonic veya hipotonik aerosol inhalasyonu gibi fiziksel uyarılar kullanılarak bronşiyal provokasyon testleri yapılabilir. Negatif testler persistan astım tanısını dışlamada faydalı olurken pozitif testler her zaman hastanın astım olduğunu göstermez. Çünkü havayolu aşırı duyarlılığı alerjik hastalıklarda ve diğer kronik akciğer hastalıklarında da görülebilir (12,14,18).

e. Radyolojik Tetkikler:

Astımda akciğer filmi genellikle normaldir ancak akut ataklar sırasında akciğer alanlarında saydamlıkta artma, segmental veya subsegmental infiltratlar, atelektaziler olabilir. Akciğer grafisi semptomları açıklayabilecek başka bir akciğer hastalığının veya astıma sekonder gelişen komplikasyonların (pnömoni, atelektazi, pnömotoraks, pnömomediasten) varlığını araştırmada yararlıdır. Hastanın düzenli kontrollerinde rutin grafi çekimi gerekmez (98). Ağır ve orta şiddetli astımlılarda veya tedaviyle beklenen oranda düzelme göstermeyen astımlılarda kalıcı havayolu değişikliklerine sekonder amfizem, bronş duvar kalınlaşması, atelektazi ve bronşektazi gibi patolojik değişikliklerin gösterilmesinde yüksek rezolüsyonlu

bilgisayarlı tomografinin (HRCT) düz akciğer filmine belirgin üstünlüğe sahip olduğu gösterilmiştir (91,105).

f. Allerji Testleri

Cilt testleri atopinin saptanmasında yararlı olabilir. Pozitif deri testi kullanılan alerjene karşı spesifik IgE antikorlarının varlığını gösterir. Epikutan (prick) ve intradermal testler en çok kullanılan yöntemlerdir. Prick testi tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur. Ağrısız ve küçük bir travma ile biten Prick testi daha spesifik olmasına karşı, intradermal test daha sensitif olarak değerlendirilmektedir. Prick testte yanlış negatif reaksiyonlar daha fazladır. Alerjik deri testlerinde yanıtı etkileyebileceğinden test öncesinde 2-3 gün sodyum kromoglikat, antihistaminikler alınmamalıdır. Teofilin, beta-2 agonistler ve düşük doz kısa süreli kortikosteroidler test yanıtını etkilemezler.

Cilt testlerinin pozitif olması astımın alerjik kökenli olduğunu göstermez. Nonalerjik astımlı kişilerde de cilt testi pozitifliği görülebilir. Burada önemli olan pozitif bulunan alerjenle karşılaşınca hastanın semptomlarının arttığının gösterilmesidir. Sonuçlar negatif olsa da eğer öykü ile uygunluk gösteriyorsa astım etiyolojisi için pozitif kabul edilmelidir (13). Pozitif deri testlerini tek başına değerlendirmek yanlış sonuçlara götürebilir. Yapılan araştırmalarda rastgele olguların %15'inde pozitif deri testi saptanırken, bu bireylerin ancak yarısında alerjik yakınmalar saptanmıştır (13). Cilt testleri ve klinik bulgularla kişinin duyarlı olduğu alerjenin saptanması bu alerjenin ortamdan uzaklaştırılması açısından önemlidir (105). Küçük bir grup vardır ki açık ve kesin öykü vermesine, alerjik semptomları olmasına karşın deri testi ve RAST (radio allerge sorbent test) ile IgE negatiftir. Hem serumda hem deride IgE'nin yokluğuna rağmen bu hastalar lokal mukozal IgE yanıtı oluşturlar (13).

g. Tam Kan Sayımı

Tam kan sayımı, eozinofilinin ($300/\text{mm}^3$ üzeri olması veya periferik yaymada %4' ün üzerinde olması) ve olayda enfeksiyon olup olmadığının belirlenmesi amacıyla istenir. Çocuklarda artmış absolü eozinofil sayısı ilerideki astım riski için gösterge olabilir. Bir çocukta eozinofili varlığı atopi varlığını destekler ancak, astım için spesifik değildir (12,14)

h. Total IgE

Allerjinin serolojik tanısı, 1968 yılında IgE'nin Ishizaka tarafından bulunması ile başlar. Ancak alerjik hastalıklar dışında pek çok nedenle yüksek IgE değerleri saptanabildiği için, günümüzde total IgE, alerjik hastalıkların tanısındaki önemini kaybetmiştir (115). Çocukluk çağı boyunca yükselen IgE değerleri, 10-15 yaşları arasında pik yapar. Erkek çocuklarda, serum total IgE düzeyleri kızlara göre biraz daha yüksektir (116). Total IgE seviyesi atopik olmayan bireylerde ortalama 14-22 IU/ml iken, atopik bireylerde 60 -107 IU/ml seviyelerindedir. Atopik ve atopik olmayan bireyler arasında total IgE seviyesi yönünden çok fark vardır (117). Total IgE seviyesinde artma sıklıkla alerjik hastalıklarda görülür. Alerjene karşı oluşan IgE antikorları koruyucu değil, duyarlı kılan antikorlardır. Konağın anaflaksiden korunması için serum düzeyinin oldukça sabit tutulması genetik olarak sıkı kontrol altında bulunmaktadır (13). IgE seviyesinin yüksek olması astım için spesifik olmamakla beraber normal sınırlarda olması da astım tanısından uzaklaştırmaz (99). Total serum IgE düzeyi atopik olguların oldukça büyük bir kısmında nonatopik olgulardan farklı bulunmamıştır. Atopik astımdan başka sigara içenlerde, pemfigus, nefrotik sendrom, IgE myeloması gibi patolojik durumlarda da yüksek total IgE düzeyi görülebilir(13).

1. Spesifik IgE (RAST-Radio Allergo Sorbent Test)

Allerjen ile temas öyküsü olan bir bireyde duyarlılık gelişip gelişmediğini göstermekte kullanılan en önemli serolojik test, alerjen spesifik IgE antikorudur. Alerjen spesifik IgE ölçümü için kullanılan ilk yöntem Radioallergosorbent testtir (RAST) (129). Daha sonra pek çok yöntem geliştirilmiştir. Kalitatif ölçümler yapan birinci kuşak testler (RAST, MAST, EAST) den sonra, yarı kantitatif ölçüm yapan ikinci kuşak test yöntemleri (AutoCAP, Alastat, HYTech, Matrix, MagicLite), daha sonra da kantitatif ölçüm yapan üçüncü kuşak yöntemler (ImmunoCAP, Immulite 2000) kullanıma girmiştir (130). SplgE değerleri aynı kişide yıl boyu polenizasyon mevsimine göre artıp, azalır. SplgE değerleri ile deri testi arasında iyi bir korelasyon vardır(86). Multiallerjen IgE antikor tarama testi Serum spesifik IgE antikorları her bir alerjen için ayrı ayrı bakılabileceği gibi, aynı serum örneğinde çoklu allerjen taraması da yapılabilir. Tek bir RAST testi ile birden fazla alerjenin taranması söz konusudur. Pedyatrik Phadiatop, bir grup ev içi, ev dışı ve gıda allerjenini tarar. Negatif prediktif değeri yüksek bir testtir. Negatif test alerjik hastalık olasılığını dışlar (131). Birinci basamak hekimleri için solunum ve cilt lezyonlarının atopik ve nonatopik olarak değerlendirilmesinde klinik tanıya destek sağlayan basit yöntemlerdir. Çoklu allerjen tarama testleri, başlangıçta yaklaşık 15 ana aeroallerjene karşı IgE antikor varlığını tarama amacıyla geliştirilmiştir (132). Günümüzde, testin içerdiği allerjen sayıları birbirinden farklılıklar gösteren birkaç farklı çoklu allerjen tarama testi kullanılmaktadır. Farklı allerjen grupları (akarlar, çayır polenleri, ağaç polenleri, küfler, hayvan tüyleri, gibi) taranabileceği gibi aynı gruptaki farklı allerjenler de (örn., küfler: Penicillium, Cladosporium, Alternaria, Aspergillus) taranabilir. Süt çocukları için besinleri tarayan çoklu allerjen tarama yöntemleri de geliştirilmiştir (öm., süt, yumurta akı, balık, buğday, fıstık, soya) (133). Serum spesifik IgE, deri testleri kadar duyarlı değildir, çok daha pahalıdır ve sonuç elde etme süresi uzundur (134,135). Alerjik hastalıkların hem tanısında,

hem de tanının dışlanması serum spesifik IgE antikorlarının tek başına kullanılması önerilmez. Serum spesifik IgE düzeyleri alerjik hastalık yakınması olan bireylerin bir kısmında tespit edilemezken, hiç yakınması olmayan bazı bireylerde pozitif olabilir (135,136).

Serumda invitro yöntemle allerjene spesifik IgE astımın tanısından ziyade hastalığın etiyolojisini saptamada faydalıdır. Deri testinde yalancı negatiflik yapabilecek faktörlerden bağımsızdır. İntradermal deri testleri ile karşılaştırılırsa daha düşük duyarlılık gösterir. RAST tekniği yaygın atopik dermatiti olanlarda, ürtikeri olanlarda, deri reaktivitesi düşük olan bireylerde, dermografizmi olanlarda, 5 yaş altındaki çocuklarda veya alerjik deri testlerinin yapılamadığı durumlarda uygulanır.(14).

i. Eozinofilik Katyonik Protein (ECP)

Eozinofil astımda enflamasyonda görev alan önemli hücrelerden biridir. Eozinofiller erken fazda dokuda, geç fazda ise dokuda ve lümende bulunur. Bir eozinofil ürünü olan eozinofil katyonik protein değişik astım şiddetlerinde farklı düzeylerde bulunmuştur. ECP alerjik inflamasyonda epitelyum hasarına neden olmaktadır ve epitelyum hasarı kronik astımın karakteristik özelliklerinden biridir. İnflamasyonun derecesini ve tedavinin efektif olup olmadığını gösteren testtir. ECP astımın farklı şiddetlerinde değişik düzeylerde bulunmuştur (14,100).

j. Balgam İncelemesi

Balgamda eozinofillerin artmış olması astım tanısı için yardımcı olur. Astımda diğer balgam bulguları; eozinofil kaynaklı lizofosfolipaz enziminin kristalleşmesi ile oluşan ve eozinofil aktivitesinin bir kriteri olan (13) “Charcot-Leyden kristalleri”, lümene dökülen epitelyum hücrelerinin oluşturduğu “Creola cisimciği” ve küçük havayollarının şeklini

almış olan müköz tıkaçlar “Curschmann spiralleri”dir (75,101). Mikroskopik incelemede en sık rastlanılan bulgu eozinofilidir (13). İndükte balgamda hücreler özellikle eozinofilinin izlenmesi enflamasyonun gidişini, tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli bir parametredir. Aktive olan eozinofillerin sitotoksik etkileri artarken morfolojileri de değişir ve hipodens bir görünüm alır. Sağlıklı bireylerde hipodens eozinofiller total eozinofillerin ancak %10 iken astımlı olgularda %35-65 arasındadır. Balgamın yanı sıra kan ve BAL’da artmış hipodens eozinofil sayısı hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermektedir (13).

Özet olarak bronşial astım tanısı hastanın öyküsü ve fizik muayene bulguları ile konur. Solunum fonksiyon testleri tanıda ve derecesini belirlemede yararlı olur. Diğer laboratuvar testleri etyolojiyi bulmaya yönelik olup tanıda önemli rolleri yoktur.

1. Arter kan gazları

Hafif ve orta atakta genelde incelenmesine gerek yoktur; ancak PEF veya FEV1 %60’ın altına düşmeye başlayınca bozulmalar gözlenir. Solunum yetesizliğinin ve atağın gidişi, parsiyel oksijen ve karbondioksit basınçları ve oksijen saturasyonları ile takip edilmelidir (69).

2.2. Astımın Sınıflandırılması

2.2.1. Patogeneze Göre Sınıflama

1.IgE’ ye bağlı yol (allerjik astım): Ekstresek astım da denir. Solunum yoluyla organizmaya giren allerjenlerin yaptığı astımdır.

2.IgE’ ye bağlı olmayan yol (allerjik olmayan yol): İntresek astım da denir.

3.Mikst

2.2.2 Etiyolojik Nedenlere Göre Sınıflama

1. İlaçlara bağlı astım
2. Egzersiz ile oluşan astım
3. Mesleki etkenlerle oluşan astım
4. Emosyonel nedenlerle oluşan astım
5. Latent astım
6. Solunumsal etkenlerle oluşan astım

2.2.3. Havayolu Obstruksiyonunun Şiddetine Göre Sınıflama (Tablo-1)

Astım ağırlığının sınıflandırılması

Semptomlar	Gece semptomları	Akciğer fonksiyonları
Sürekli semptomlar		FEV ₁ veya PEF ≤ %60
Sınırlı fiziksel aktivite	sık	PEF değişkenliği > %30
Sık ataklar		
Çoğu gün semptom var	>2 kez/hafta	FEV ₁ %60-%80 beklenen
Çoğu gün Kısa etkili inhale beta2-agonist kullanımı		PEF değişkenliği > %30
Ataklar aktiviteyi etkiler		
Ataklar ≥2 kez/hafta; son günlerde olabilir		
Semptomlar ≤3 gün/hafta	<2 kez/ay	FEV ₁ veya PEF > %80
PEF değişkenliği % 20 - %30		
Ataklar kısa sürelidir, (birkaç saatten birkaç Günü kadar) yoğunluk aktiviteyi etkileyebilir		
Ataklar arası asemptomatik		
Ve PEF normal		

Tablo 2. Astımda kontrol düzeyinin belirlenmesi (son 4 hafta için belirlenir)

	Kontrol düzeyi		
Etkilenim	Kontrol altında	Kısmi kontrollü	KontROLSÜZ
Gündüz semptomları	≤ 2 gün / hafta	>2 gün / hafta	Kısmi kontrol kriterlerinden 3 veya daha fazlasının bulunması veya atak geçirilen hafta
Gece semptomları	Yok	Varsa	
Kurtarıcı ilaç ihtiyacı	≤ 2 gün / hafta	>2 gün / hafta	
Aktivite kısıtlaması	Yok	Varsa	
Solunum fonksiyonu (Beklenen veya çocuğun en iyi PEF veya FEV1 değeri)	≥%80	<%80	
Risk değerlendirilmesi			
Atak	Yok	≥1 /yıl	

2.3. Ayırıcı Tanı

Astımda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar hastanın yaş grubuna göre farklılık göstermektedir. Astımla ilişkili bir semptom olan hışıltı infant ve çocukluk döneminde en sık görülen klinik bulgudur. Aşağı yukarı çocukların % 20' si 1 yaşına, % 33' ü 3 yaşına, % 50' si de 6 yaşına kadar en az bir kez hışıltı atağı geçirebilir (18). Beş yaş altı çocuklarda hışıltı ve öksürük en sık görülen bulgulardır. Beş yaş altı çocuklarda hışıltının karakterine göre çocuklar gruplandırılarak incelendiğinde gelecekte astım gelişmesi hakkında fikir verebilmektedir (18).

a) Erken Geçici Hışıltı: İlk 3 yaşta ortaya çıkıp kaybolan hışıltıdır. Çocukların kendilerinde veya ailelerinde alerjik duyarlılığın işareti olabilecek bulgular yoktur. Erken doğum ve annenin gebelikte veya doğum sonrası sigara içmesi önemli risk faktörleridir (12,18)

b) Persistan Erken Başlangıçlı Hışılı (Non Atopik Hışılı): İlk 3 yaşta şikayeti olan, 3 yaşından sonrada enfeksiyonlarla birlikte hışılı atağı geçirmeye devam eden çocuklardan oluşur. Akut üst solunum yolları ile ilgili tekrarlayan hışılı olup genellikle atopi veya alerjik hastalık hikayesine rastlanmaz. Semptomlar sıklıkla okul döneminde de devam eder. İki yaş altı çocuklarda sıklıkla respiratuvar sinsityal virüs, daha büyük çocuklarda ise rinovirüs başta olmak üzere diğer viral etkenler hışılı gelişimine neden olur (12,18).

c) Geç Başlangıçlı Hışılı (Atopik Hışılı): Üç yaş sonrası başlayan semptomlar sıklıkla çocukluk ve erişkin dönemde de devam eder. Özgeçmişlerinde genellikle atopi, atopik dermatit veya ailede alerjik hastalık hikayesi vardır. Adolesan dönemde yapılan incelemelerde semptomları erken dönemlerde başlayan çocukların solunum fonksiyonlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (12,18).

Beş yaş altı çocuklarda sık tekrarlayan hışılı atakları, aktivite ile artan hışılı veya öksürük, viral enfeksiyonlarla birlikte olmayan gece öksürükleri, semptomların üç yaşından sonra da devam etmesi astımı düşündüren bulgulardır. Klinik pratikte astım tanısı koymada major ve minör risk faktörlerinden oluşan bir indeksten de yararlanılabilmektedir. Üç yaş öncesi bir çocukta bir major veya iki minör kriter bebekte astım semptomlarının altı yaşından sonra da devam edebileceğine işaret eder (Tablo-2)(18).

Tablo 2: Astım Tanı Kriterleri

Major risk faktörleri	Minör risk faktörleri
-Ebeveynde astım	-Eozinofili(>%4)
-Atopik dermatit	-Soğuk algınlığı olmadan hışılı
-Aeroallerjen duyarlılığı	-Alerjik rinit

Beş yaş üstü çocuklarda ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene eşliğinde solunum fonksiyon testleri ile reversibilite, değişkenlik veya hava yolu aşırı duyarlılığının gösterilmesi ile astım tanısı konulur. Kistik fibrozis, anatomik anormallikler (vasküler ring, trakeomalazi, bronkomalazi), yabancı cisim aspirasyonu ve gastroözofagial reflü bu yaş grubunda hışıltıya neden olabilecek diğer hastalıklardır ve mutlaka ekarte edilmeleri gerekir (102,103). İnfantlarda erken dönemde başlayan “hışıltıya” bronşa bası yapan bir vasküler halka, trakeoözofagiyal fistül ya da trakeobronkomalazi gibi konjenital anomaliyi akla getirmelidir. Bu durumlarda “hışıltı” gün boyu duyulur. Yemeklerden sonra ortaya çıkan ya da genellikle nokturnal özellikte olan “hışıltı”, kusmaları olmayan bebeklerde bile gastroözofagiyal reflüyü düşündürmelidir. Konjenital kalp hastalığı olan infantlarda kalp yetmezliğine eşlik eden refleks bronkokonstrüksiyon ve peribronşiyal ödem nedeniyle öksürük ve “wheezing” duyulabilir. Bronkopulmoner displazi veya viral havlar tarzda metalik ya da patlayıcı nitelikte olup hastanın normal aktivitesini etkileyebilir. Öksürüğün uykuda tamamen kaybolması tanı için tipiktir. Vokal kord disfonksiyonunda ise gün içinde aralıklı olarak öksürük, nefes darlığı, hışıltı ve stridor duyulabilir. Spirometrik ölçümlerde birbiri ile uyumsuz inspiratuar ve ekspiratuar grafiklerin olması ve astım tedavisinden fayda görmemesi nedeni ile astımdan ayrılır (12). Enfeksiyonlara bağlı geçici bronşiyal hiperreaktivite gelişebilir. Bu enfeksiyonlar nadiren bronşiyolitits obliterans ve irreversibl küçük hava yolu obstrüksiyonu ile sonuçlanır (12,18).

Bir yaşından sonra ortaya çıkan hışıltıya kronik otit, sinüzit gibi sık tekrarlayan ya da persistan seyirli üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının eşlik etmesi immün yetmezlik ve siliyer disfonksiyonu düşündürmelidir. Birlikte bulunan gelişme geriliği ve malabsorbsiyonda kistik fibrozis akla gelmelidir. Alfa-1 antitripsin eksikliğinde pulmoner semptomlar geç yaşlarda ortaya çıkar (12,18). Astımlı çocukların ataklarının çoğunda

pnömoni tanısı aldığı görülmektedir. Astımda ateş olmadığı, çok ağır olmayan ataklarda halsizlik, iştahsızlık, genel düşkünlük hali gibi semptomlar bulunmadığı hatırlanmalıdır.

Akciğer grafisinde peribronşiyal kalınlaşmalar ve atelektazi astım lehine, alveoler infiltrasyon pnömoni lehine kabul edilmelidir (12).

Özellikle hışıltı ” ile aynı lokalizasyonda tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları ve öykü varsa yabancı cisim aspirasyonu düşünülmelidir. Bazı bölgelerde hipersensitivite pnömonisi, pulmoner parazitik enfestasyonlar ve tüberküloz kronik öksürük ve hışıltının sık görülen nedenlerindendir (12).

Büyük çocuklarda psikojenik öksürük ve vokal kord disfonksiyonu astımla karışabilir. Psikojenik öksürükte öksürük peş peşe, çok şiddetli, havlar tarzda metalik ya da patlayıcı nitelikte olup hastanın normal aktivitesini etkileyebilir. Öksürüğün uykuda tamamen kaybolması tanı için tipiktir. Vokal kord disfonksiyonunda ise gün içinde aralıklı olarak öksürük, nefes darlığı, hışıltı ve stridor duyulabilir. Spirometrik ölçümlerde birbiri ile uyumsuz inspiratuar ve ekspiratuar grafiklerin olması ve astım tedavisinden fayda görmemesi nedeni ile astımdan ayrılır (12).

2.4. Astım Tedavisi ve Astım Kontrolü:

Astım tedavisinin ilk basamağı hastanın ve ailesinin hastalıkla ilgili bilgilendirilmesi ve tedavi için gerekli olan hekim-hasta-aile işbirliğinin sağlanmasıdır. Alerjik olan ve olmayan hastalar arasında ilaç tedavisi açısından fark yoktur (96). Çocukluk çağı astımında tedavinin amacı yakınmaların kontrolü ve kontrolün devamının sağlanması, atakların önlenmesi, yaşam kalitesinin bozulmasının önlenmesidir (104).

2.4.1. Sınıflandırma:

Astım şiddeti, düzenli koruyucu ilaç kullanmayan hastalarda; semptomların sıklığı, atakların sıklığı ve solunum fonksiyon testi kullanılarak intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflandırılır.

Tablo 3: Tedavi Öncesinde Klinik Bulgulara Göre Astım Şiddetinin Belirlenmesi (1)

Intermittan Semptomlar <1 kez/hafta Kısa alevlenmeler Gece semptomları ≤2 kez/ay FEV1 veya PEF ≥%80 PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi < %20	Orta Persistan Semptomlar hergün var Alevlenmeler aktivite ve uykuyu etkileyebilir Gece semptomları >1 kez/hafta Günlük kısa etkili inhaler β2-agonist kullanımı var FEV1 veya PEF %60-80 arasında PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi >%30
Hafif Persistan Semptomlar >1 kez/hafta ama <1 kez/gün Alevlenmeler aktivite ve uykuyu etkileyebilir Gece semptomları >2 kez/ay FEV1 veya PEF ≥%80 PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi <%20-30	Ağır Persistan Semptomlar hergün var Sık alevlenmeler var Sık gece semptomları var Günlük aktivitelerde kısıtlanma var FEV1 veya PEF ≤%60 PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi >%30

Ancak, ilaç kullanan hastalarda bu yöntemle sınıflama yapmak karışıklığa neden olmaktadır. Bu nedenle son yıllarda tüm dünyada kullanılan astım tanı-tedavi rehberleri, ilaç kullanmakta olan hastaların yukarıda ifade edilen şiddet sınıflamasına göre izlenmesi yerine, hastalığın kontrol altında olup olmadığına göre sınıflandırılarak izlenmesini önermektedir (105). Bu öneriye göre; yakınmalar göz önüne alınarak kontrollü, kısmi kontrollü ve kontrolsüz astım olarak sınıflandırma yapılmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4: Astım Kontrol Düzeyleri (1)

Özellikler	Kontrollü (Aşağıdakilerin tümü)	Kısmi kontrollü (Bulgulardan birinin veya ikisinin olması)	Kontrolsüz
Gün içi semptomlar	Yok (Haftada iki veya daha az)	>2 kez/hafta	
Aktivite kısıtlanması	Yok	Var	Kısmi kontrollü
Gece semptomu/Uyanma	Yok	Var	bulguların üç
Kurtarıcı/Rahatlatıcı tedavi kullanımı	Yok (Haftada iki veya daha az)	>2 kez/hafta	veya daha
Solunum Fonksiyon Testleri (FEV1)*	Normal	< %80	fazlasının varlığı
Alevlenme	Yok	≥ 1/yıl	

*Solunum fonksiyon testleri beş yaş altında güvenilir değildir

2.4.2. Astım Kontrolü

Astım kontrol şemasında hedeflenen noktalar hastanın klinik bulgularının ve solunum fonksiyon testlerinin izlemidir. Astım hastalarının izleminde hazırlanmış olan astım kontrol testlerinden yararlanılabilir. Bu soru formları araştırma yapmak amaçlı değil, astım kontrolünün ne derecede başarılı ya da başarısız olduğunu gösteren objektif araçlardır (104).

Astımlı hastada kontrolü sağlamak ve sürdürmek için çeşitli bileşenler vardır. Bunlar hasta / anne-baba/ bakıcı/ doktor işbirliğinin sağlanması, risk faktörlerine maruziyeti saptamak ve azaltmak, astımın değerlendirilmesi, tedavisi ve izlemi, astım ataklarının tedavisidir (104).

Yenilenen astım rehberlerinde hasta takibinin hastalığın kontrol düzeyine göre yapılması önerilmektedir (96,106). Astım kontrolü, hastalığın klinik belirtilerinin kontrolü demektir.

Tedaviyle hedeflenen kontrol, uzun dönemde tedavide kullanılan ilaçların yan etkisi olmaksızın; hastaların normal yaşamlarını sürdürebilmesidir. Daha önce tedavi almamış olgular astım ağırlığı açısından değerlendirilmeli, hasta intermittan ise başlangıç tedavi 1. basamaktan, hafif persistan ise 2. basamaktan, orta persistan ise 3. basamaktan, şiddetli persistan ise 4-5. basamaktan tedavi başlanmalıdır. Yeni tedavi başlanan astımlılar 4 haftada bir değerlendirilerek tedavinin yeterli astım kontrolü sağlayıp sağlamadığına bakılmalı, kontrol sağlanana kadar tedavi her vizitte basamak yükseltilerek tekrar düzenlenmelidir (104).

2.4.3. Tıbbi Tedaviler

Bronşial astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olduğundan, tedavinin amacı hava yollarındaki bu inflamasyonu kontrol altına almaktır (12). Hastalar antiinflamatuvar ilaçları kullandıkları sürece inflamasyon baskılanır, buna bağlı olarak semptomlar kaybolur, solunum fonksiyonlarında ve bronş hiperreaktivitesinde düzelmeler sağlanır. Bu arada eğer hastanın semptomları ortaya çıkarsa bronkodilatör ilaçlarla araya girilir. Dolayısı ile astım tedavisinde kullanılan ilaçlar iki ana grupta toplanabilir:

a) Astımı kontrol altına alan ilaçlar (Anti-inflamatuvar ilaçlar)

b) Semptom giderici ilaçlar (Bronkodilatörler) (12,14)

a) Kontrol Edici İlaçlar

Bu grup ilaçlar hava yollarındaki inflamasyonu baskımlarken semptomlarda düzelmeye, solunum fonksiyonlarında normalleşme, bronş hiperreaktivitesinde azalma ve hastanın yaşam kalitesinde artışa neden olurlar.

1-İnhale Steroidler

2-Lökotrien reseptör antagonistleri

3-Uzun etkili β 2-agonistler

4-Teofilin

5-Kromolin ve nedokromil (11,12,14)

b) Semptom Giderici İlaçlar

Bronkokonstrüksiyonu düzelterek, buna bağlı ortaya çıkan nefes darlığı, öksürük, hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomları kısa sürede gideren ilaçlardır. Bu ilaçlar yakınmaların olduğu dönemde oluşan semptomları gidermek için kullanılırlar.

1- Kısa etkili β 2 Agonistler

2- Antikolinergikler

3- Sistemik steroidler (11,12,14)

2.4.3.1. Kontrol Edici İlaçlar

1. İnhaler Steroidler

Astım tedavisinde kullanılan en güçlü ve ilk seçenek anti-inflamatuvar ilaçlardır. İnhaler kortikosteroidler inhalasyon yoluyla alındıktan sonra bronş mukozasındaki hücrelerin sitoplazmasındaki intrasitoplazmik glikokortikoid reseptörlere (GKR) yüksek afiniteyle bağlanır. Steroidler anti-inflamatuvar etkilerini, hücrelerde DNA düzeyinde protein sentezini etkileyerek antiinflamatuvar medyatörlerin transkripsiyonunu artırıp, proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu azaltarak gösterirler (12, 86, 107)

2. Lökotrien Antagonistleri

Lökotrien reseptör antagonistleri persistan astımın hafif formunda tek başına ya da daha ileri formlarında kortikosteroidlerle birlikte kullanılır. Genel olarak astım tedavisinde inhale kortikosteroidlere göre daha az etkilidirler.(107). Lökotrien antagonistleri bronkospazm, kapiller permabilite artışı, ödem, mukus hipersekresyonu ve eozinofilik inflamasyonu azaltırlar. Lökotrien antagonistleri ile aspirin duyarlı astım, egzersizle indüklenen astım, virüslerle indüklenen astım ve premenstrüel astım gibi özel durumlarda iyi sonuçlar alınmaktadır (11) .Lökotrien reseptör antagonistleri astımlı hastalarda astım semptomlarını ve akciğer fonksiyonlarını düzeltir, ek β -agonist ihtiyacını azaltır. Ülkemizde montelukast ve zafirlukast mevcuttur. Yalnızca hafif astımı olanlarda monoterapi olarak etkin oldukları kabul edilmektedir. İn hale kortikosteroidlerle birlikte kullanımı, kortikosteroidin dozunun düşülmesine olanak sağlamaktadır (12,18).

3. Uzun Etkili β -agonistler

Uzun etkili bronkodilatör ilaçlar salmeterol (parsiyel agonist) ve formoterol (tamagonist) esas olarak inhale kortikosteridlerle yeterince kontrol altına alınamayan astımda ilave ilaç olarak kullanılırlar. Her iki ilaç en az 12 saat etki süresine sahip olmakla birlikte formaterolün etkisi 5-10 dakikada salmeterolün etkisi ise bir saat içinde başlar. Beta-2 reseptörlerini uyararak hava yolu düz kasının gevşemesine neden olurlar. Bronkodilatatör etkileri yanı sıra mast hücreleri ile bazofillerden mediatör salınımını önlerler, damar geçirgenliğini azaltırlar ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Ayrıca bronş düz kas hücre proliferasyonunu azaltır, anjiyogenezi azaltır, silia hareketlerini artırır. Ancak bu etkileri zayıf olup tek başına kullanılmalarını önlemektedir. Astımı suboptimal kontrol edilen ve inhale kortikosteroid kullanan hastalarda bu ilaçlar, steroid dozunu arttırmak yerine tedaviye eklenerek astımın kontrolü sağlanabilir (12, 14, 107).

4. Teofilin

Teofilin, metilksantin grubundan, hafif antiinflamatuvar etkisi olan bronkodilatator bir ilaçtır. Çocuklar ve erişkinlerde yavaş salımlı teofilin preparatları kontrol edici ilaç olarak kullanılabilir. Alerjik inflamasyonda rol alan eozinofil ve T lenfositlerin sayısını azalttığı bildirilmiştir. Astımın kontrolünü sağlamak için düşük veya yüksek doz inhale steroid tedavisine eklendiğinde beklenen etki, steroidlere uzun etkili β_2 -agonist eklenmesi ile oluşan etkiden daha düşüktür. Bu nedenle inhale steroid ve β_2 -agonist ilaçlarla kontrol altına alınamayan hastalarda tedaviye eklenebilir. Teofilin doz ile ilişkili yan etkilere neden olabilir, bu nedenle kullanımı sınırlıdır (12, 86, 107).

5. Kromolin ve Nedokromil

Inhale steroidlere göre anti-inflamatuvar etkileri daha zayıftır. Kronik astım tedavisinde kullanılan, aynı özellikte fakat farklı iki yapıya sahip ilaçlardır. İnflamatuvar hücre aktivasyonunu, mediatör salınımını, allerjen ile indüklenen erken ve geç faz bronkokonstrüksiyonu inhibe eder ve hava yolu hiperreaktivitesini azaltırlar. Zayıf antiinflamatuvar etkilerinin olması ve sık kullanım gerektirmeleri nedeni ile günümüzde pek fazla kullanılmamaktadırlar(12, 86).

6. Anti IgE Tedavisi

İgE ye karşı geliştirilen ve insanda kullanıma uygun hale getirilen monoklonal bir antikordur. Dolaşımdaki serbest İgE' ye bağlanarak İgE' nin yüksek afiniteli reseptörüne bağlanmasını ve böylece alerjik inflamasyona neden olan medyatörlerin salınımını engeller. Anti İgE (omaliumab) orta veya ağır şiddetli astımı olan 12 yaşından büyük ağır astımlı hastalarda, ev tozu akarı gibi yıl boyu ortamda bulunan alerjenlere karşı duyarlılığı olan çocuklarda var olan tedaviler yetersiz kalıyorsa düşünülebilir. Ağır astımı olan

hastalarda astım alevlenmelerini azalttığı, sistemik ve inhale steroid kullanımında azalma sağladığı ve yaşam kalitesini arttırdığı saptanmıştır.(12,78). Anti IgE tedavisinin kullanılması için total IgE düzeyinin 30-700 IU/ml arasında olması gerekir. 2-4 hafta aralıklar ile subkutan olarak uygulanır (108)

2.4.3.2. Semptom Giderici İlaçlar

1. β 2-Adrenerjik Agonistler

Salbutamol ve terbutalin ülkemizde bulunan kısa etkili beta-2 agonistlerdir. Akut bronkospazmın tedavisinde mevcut en etkili bronkodilatatördürler. Bronş düz kasındaki beta-2 reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Bronş düz kaslarını gevşetmenin yanında, mukosiliyer klirensi arttırıcı, vasküler geçirgenliği azaltıcı ve hava yolu ödemi azaltıcı ve bazı hücrelerden medyatör salınımını baskılama fonksiyonları vardır (11). Bronkodilatatör etkileri 5-15 dakika içinde başlayıp 2-4 saat sürer. Bu nedenle astım nöbetinin tedavisinde ve egzersiz astımının önlenmesinde ilk tercih edilen ilaç grubudur. Bir astımlı hasta için az sayıda kısa etkili bronkodilatatör kullanım ihtiyacı olması başarılı bir astım tedavisinin uygulandığının değerli bir göstergesidir. Yüksek dozda sık kullanımları bronş düz kas hücresinde beta reseptör sayısında azalmaya yol açacağından ihtiyaç oldukça alınmalıdırlar. Tremor, taşikardi, QT aralığında uzama en sık yan etkileridir (12, 18, 107).

2. İnhaler Antikolinerjikler

Bronkodilatatör olarak antikolinerjik ajanlar β 2 agonistlere göre daha zayıftırlar. Muskarinik reseptörleri bloke edip, hava yollarında kolinerjik sinirlerden asetil kolin salınımını bloke eder ve sonuç olarak bronş düz kasının vagal tonusunu azaltarak bronkodilatasyon yaparlar. Yalnızca refleks kolinerjik bronkonstüriksiyonu önledikleri için astımlı hastalarda kısa etkili β 2-agonistlere göre bronkodiltör etkileri daha zayıftır ve daha

geç ortaya çıkar (11,12). Ancak aktiviteleri daha uzun sürer ve genellikle 6-8 saate varır. Özellikle beta-2 agonistlere bağlı taşikardi, tremor gibi istenmeyen etkiler gösteren hastalarda kullanılmaları önerilir (107).

3. Oral Kortikosteroidler

Kısa süreli sistemik glukokortikoid tedavisi orta ve ağır şiddetteki akut astım ataklarında semptomları hızla düzeltmek, belirtilerin tekrarlamasını önlemek ve atağın neden olabileceği morbidite ve mortaliteye engel olmak için kullanılmaktadır. Akut astımla hastaneye yatırılan çocuklarda yapılan çalışmalar oral yolla uygulanan glukokortikoidlerin intravenöz glukokortikoidler kadar etkili olduğunu göstermiştir (12,107).

4. İmmünoterapi

Allergen spesifik immünoterapi, hastanın duyarlı olduğu klinik olarak gösterilmiş olan allergen ekstresinin giderek artan subklinik dozlarda verilmesiyle hastanın immün cevabını değiştirerek semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması ya da ortadan kaldırılmasını amaçlayan tedavi yöntemidir. Th1 immün yanıt dönüşüm allergen immünoterapisinin en önemli amacıdır. Hastanın duyarlı olduğu allergenlerin bir sıvı halinde hazırlanıp hastaya enjeksiyon yapılması ve duyarlılığın azaltılması esasına dayanır. Beş yaş altında kullanılması önerilmez. Astımda immünoterapi; alerjiden korunma ve ilaç tedavisine rağmen semptomlarda düzelme olmaması, nazal ve bronşial bulguların birlikte olması, ilaçların yan etkisinin olması, hastaların ve ebeveynin uzun süreli ilaç tedavisini istememesi ve astımın ağır olmaması durumunda uygulanabilir. Multiple allergen duyarlılığı olan ve/veya nonallerjik uyarılara duyarlılığı olan hastalar spesifik immünoterapiden yarar görmezler.

Tablo 5: Astım tedavisinin basamakları ve 5 yaş üstündeki çocuklarda tedavi (1)

Kontrol düzeyi	Tedavi
Kontrol altında	Kontrolü sağlayan en düşük basamağa* ulaşarak kontrolü sürdür
Kısmen kontrol altında	Kontrolü sağlamak için basamak* arttırmayı düşün
Kontrol altında değil	Kontrol sağlanıncaya kadar basamak* arttır
Alevlenme	Alevlenme tedavisi uygula

***Astım tedavisinin basamakları**



1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak	5. Basamak**
Hasta eğitimi Çevresel Kontrol				
Gerektiğinde hızlı etkili β_2 -agonist				
Kontrol edici tedaviye gerek yok	İlk seçenek kontrol edici tedavi			
	Düşük doz İKS*	Düşük doz İKS+ uzun etkili β_2 -agonist	Orta - yüksek doz İKS+ uzun etkili β_2 -agonist	4. basamak tedavisine
	Alternatif tedavi	Alternatif tedavi	Yetersiz kalırsa eklenebilecekler	eklenebilecekler
	Lökotrien reseptör antagonisti	Orta doz İKS	Lökotrien reseptör antagonisti	Oral kortikosteroid (en düşük doz)
		veya	ve/veya	ve/veya
		Düşük doz İKS+ Lökotrien reseptör antagonisti	Yavaş salımlı oral teofilin	Anti Ig-E tedavisi***
		veya		
		Düşük doz İKS+ yavaş salımlı oral teofilin		

*İKS: İnhaler kortikosteroidler, **Üçüncü basamak sağlık kuruluşuna göndermeyi düşün

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

Tablo 6: Astım Tedavisinin Basamakları ve 5 Yaş Altındaki Çocuklarda Tedavi (1)

Kontrol düzeyi	Tedavi
Kontrol altında	Kontrolü sağlayan en düşük basamağa* ulaşarak kontrolü sürdür
Kısmen kontrol altında	Kontrolü sağlamak için basamak* arttırmayı düşün
Kontrol altında değil	Kontrol sağlanıncaya kadar basamak* arttır
Atak	Atak tedavisi uygula

*Astım tedavisinin basamakları



1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak**	5. Basamak
Hasta eğitimi Çevresel Kontrol				
Gerektiğinde hızlı etkili β_2 -agonist				
Kontrol edici tedaviye gerek yok	İlk seçenek kontrol edici tedavi			
	Düşük doz İKS*	Düşük doz İKS + LTRA	Orta/yüksek doz İKS + LTRA	Yüksek doz İKS + LTRA ve/veya LABA
	Alternatif tedavi	veya	Alternatif tedavi	Veya
	Lökotrien reseptör antagonisti (LTRA)	Orta doz İKS**	Orta - yüksek doz İKS + uzun etkili β_2 -agonist (LABA)	+ Oral steroid (en düşük doz)

*İKS: İnhaler kortikosteroidler, **Üçüncü basamak sağlık kuruluşuna gönderilmesi önerilir.

Not: 4-6 hafta içinde klinik düzelme görülmediyse hasta uyumunu ve çevre koşullarını gözden geçirin

3. MATERİYAL-METOD

3.1. Olgu Seçimi

İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğinde takip edilen, NAEPP (Amerikan Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı) rehberine göre astım tanısı alan ve SFT yapabilen 7-17 yaş arasında 246 hasta çalışmaya alındı.

3.2. Araştırmaya alınma ölçütleri

- 1- Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk göğüs hastalıkları polikliniğinde Temmuz 2014- Aralık 2015 tarihleri arasında görülen astım tanısı ile izlenen olgular
- 2- Yaşları 7-17 yıl arasında olan olgular
- 3- Çalışmaya onam veren olgular
- 4- SFT yapabilen olgular
- 5- Hasta takip formu eksiksiz doldurulan, IgE ve inhalan panel testleri yapılan olgular

3.3. Araştırmadan çıkarılma ölçütleri:

- 1- 7 yaş altı ve 17 yaş üstü olgular
- 2- Çalışmaya onam vermeyen olgular
- 3- SFT yapamayan olgular
- 4- Astım tanısı dışında başka bir kronik hastalığı (Kistik fibroz, bronkopulmoner displazi, tüberküloz, intratorasik hava yollarında daralmaya neden olan konjenital malformasyon, primer siliyer diskinezi, immün yetmezlik sendromları, konjenital kalp hastalığı) olduğu tespit edilen olgular

5- Hasta takip formu eksik doldurulan ve IgE, inhalan panel testleri eksik olan olgular

3.4. Araştırma Süresi:

Çalışmamız, Temmuz 2014 ve Aralık 2015 tarihleri arasında 6 ayda tamamlandı.

3.5. Çalışma Şekli

Kesitsel bir çalışmadır.

3.6. Çalışma Planı

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, çocuk göğüs hastalıkları polikliniği'nde astım tanısı ile takip edilen 7-17 yaş arası 246 olgunun cinsiyete göre demografik özelliklerin, astım şiddeti, astım kontrolü, atopi varlığı ve SFT parametrelerinin karşılaştırılması planlandı.

Hasta takip formunda olan 25 soruluk sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, sağlık güvencesi, ailenin aylık geliri, hastanın eğitim durumu, hastanın çalışma durumu, annenin; yaşı, eğitimi, çalışma durumu, babanın; yaşı, eğitimi, çalışma durumu, aile tipi, evdeki fert sayısı, evde sigara içimi, konut tipi, evde ısıtma sistemi, evde evcil hayvan varlığı, ailede astım öyküsü(anne-baba-kardeş) sorgulandı. Olguların klinik özellikleri total IgE düzeyi ve spesifik inhalan alerjen varlığı, astım şiddeti, astım kontrolü ve astım nedeniyle hastaneye yatış öyküsü kayıt altına alındı (EK-1).

A) Solunum Fonksiyon Testi

Spirometre, solunum fonksiyonlarının ölçümünde tüm dünyada en yaygın kullanılan testtir. Ölçüm sırasında kesintisiz derin bir nefes alma ve verme manevraları yapılması gerektiği için test genellikle beş yaşından büyük koopere olan çocuklarda yapılabilir. Solunum fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi, ölçülen değerin sağlıklı kişilerden elde edilen beklenen değerlerle karşılaştırılması esasına dayanır. Beklenen değerler aynı antropometrik

(yaş, cinsiyet, boy gibi) ve etnik özellikleri olan "normal" veya "sağlıklı" bireylerde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Test sırasında hasta oturabilir veya ayakta durabilir. Solunum manevraları için tek kullanımlık ağız pipeti spirometreye takılır ve hastanın burnu bir mandalla kapatılır. Ağız parçacığı hastanın ağzına yerleştirilir, dudaklarını ağız parçacığı etrafında sıkıca kapatarak hastaya 2-3 normal nefes alıp verdirilir, derin bir nefes aldıktan sonra mümkün olduğu kadar hızlı bir şekilde üflemesi söylenir. Bunu çocuğa tarif ederken derin bir inspirasyon için "pipetle bir şey çekiyormuş" gibi, derin bir ekspirasyon yapması içinde "mumları üflüyormuş" gibi yapması söylenebilir. Testin kabul edilebilmesi için birbiri ile uyumlu en az üç (en fazla 8 ölçüm) olmalıdır ve ATS rehberine göre çocuklarda ekspirasyon en az 4 saniye sürmelidir (113).

Çalışmamızda (MiniSpir®) MIR (Medical International Research Srl, Rome, Italy) marka kalibrasyonu yapılmış spirometri cihazı kullanıldı. İlk gelişte solunum fonksiyon testini yapmadan önce hastaların antropometrik (yaş, cinsiyet, boy, VKİ) ve etnik özellikleri kaydedildi. Hastaların testten en son bir gün önce inhaler tedavi aldıklarına, göğsü yada karnı sıkacak giyisiler giymediklerine ve yakın zamanda yemek yemediklerine emin olduktan sonra hastalara ilk gelişte ve kontrolde spirometri uygulama talimatlarına uygun olarak SFT ölçümü yapıldı. Elde edilen SFT parametrelerinden en iyi üç denemenin ortalaması alındı. Çocuk göğüs hastalıklarına bağlı solunum fonksiyon testi laboratuvarında eğitilmiş hemşire tarafından SFT uygulandı. Test sonuçları çocuk göğüs hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirildi.

B) Astım Şiddeti ve Kontrolünün Belirlenmesi:

Çalışmamızda hastaların astım şiddeti ve kontrolü 2007 NAEPP rehberine göre değerlendirildi.

3.7. Tanımlamalar

Astım şiddeti: Astım tanısı alan düzenli tedavi kullanan hastalar son 4-8 haftadaki yakınmalarının durumu göz önüne alınarak, NAEPP rehberine göre intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan astım olarak sınıflandırıldı.

Astım kontrolü: Astım tanısı ile izlenen düzenli kontrol edici tedavi alan veya almayan hastalar NAEPP rehberine göre yakınmalarının durumu göz önüne alınarak kontrollü, kısmi kontrollü ve kontrolsüz astım olarak sınıflandırıldı.

3.8. Etik Kurul Onayı

İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu 10.03.2015 tarihli toplantısında araştırmanın etik açıdan uygun olduğuna karar verdi, bu karar 10.03.2015 tarih ve 372 sayılı yazı ile bildirildi.

3.9. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi ve parametrelerin normal dağılıma uygun olduğu saptandı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik özellikleri tablo 9’da gösterildi.

Tablo 9: Hastaların Demografik Özelliklerini Dağılımı

n =246		Min-Max	Ort±SS
		n	%
Yaş		7-17	11,49±2,36
VKİ		13,2-38,86	20,77±4,26
Cinsiyet	Erkek	126	51,2
	Kız	120	48,8
Eğitim Durumu			
	Okumuyor	7	2,9
	İlkokul mezunu	91	37
	Ortaokul mezunu	102	41,6
	Lise mezunu	46	18,5
Hasta Çalışma Durumu	Evet	3	1,2
	Hayır	243	98,8

Çalışma 120’si (%48.8) kız, 126’sı (%51.2) erkek olmak üzere toplam 246 olgu ile yapıldı.

Olguların yaşları 7 ile 17 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 11.49±2.36 yıl idi.

Olguların VKİ değerleri 13.2 ile 38.86 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalaması

20.77±4.26 kg/m² idi. Olguların 7’sinin (%2.9) eğitim durumu okumuyor, 91’inin (%37)

ilkokul mezunu, 102’sinin (%41.6) ortaokul mezunu, 46’sının (%18.5) lise mezunu idi.

Olguların 3’ü (%1.2) çalışmakta idi.

Çalışmaya katılan olguların ve ailelerinin sosyoekonomik özellikleri tablo 10’da verildi.

Tablo 10: Olguların ve Ailelerinin Sosyoekonomik Özelliklerinin Dağılımları

		n	%
Anne Çalışma Durumu	Evet	48	20,2
	Hayır	198	79,8
Baba Çalışma Durumu	Evet	210	85,5
	Hayır	36	14,5
Ailenin Aylık Geliri, TL	<1000	82	33,5
	1000-2000	128	52
	>2000	36	14,5
Konut Tipi	Gecekondu	9	3,5
	Apartman	222	90,2
	Tek katlı, müstakil	15	6,4
Aile Tipi	Geniş Aile	33	13,3
	Çekirdek Aile	213	86,7
Evde Yaşayan Fert Sayısı	1-4	134	54,3
	5-9	105	42,8
	≥10	7	2,9
Evde Sigara İçen Kişi Sayısı	Yok	104	42,2
	1 kişi	92	37,6
	≥2 kişi	50	20,2
Evde Isıtma Sistemi	Kömür Sobası	38	15,6
	Doğal Gaz	200	81,5
	Elektrik	8	2,9
Evde Hayvan Besleme	Evet	23	9,2
	Hayır	223	90,8
Atopik Aile Öyküsü	Var	114	46,3
	Yok	132	53,7

Olguların annelerinin 48'i (%20.2), babalarının 210'u (%85.5) çalışmaktaydı. Olguların ailelerinin 82'sinin (%33.5) aylık geliri 1000 TL altında, 128'inin (%52) 1000-2000 TL arasında, 29'unun (%11.6) 2000-3000 TL arasında ve sadece 7'sinin (%2.9) 3000 TL üzerinde idi, Olguların 9'u (%3.5) gecekondu, 222'si (%90.2) apartmanda ve 15'i (%6.4) tek katlı müstakil evde yaşamaktaydı. Olguların 33'ü (%13.3) aile tipi geniş, 213'ü

(%86.7) çekirdek ailedir. Evde yaşayan fert sayısına bakıldığında 134'ünün (%54.3) evinde yaşayan fert sayısı 1-4 arasında, 105'inin (%42.8) 5-9 arasında ve 7'sinin (%2.9) 10 ve üzerindeydi. Olguların 104'ünün (%42.2) evinde hiç sigara içilmiyorken, 92'sinin (%37.6) 1 kişi ve 50'sinin (%20.2) 2 ve daha fazla kişi sigara içilmekteydi. Olguların 38'i (%15.6) evinde kömür sobasıyla, 200'ü (%81.5) doğal gazla ve 8'i (%2.9) elektrikle ısınmaktaydı. Olguların 23'ü (%9.2) evinde hayvan beslemekteydi. Olguların 114'ünün (%46.3) atopik aile öyküsü mevcuttu.

Tablo 11'de olguların astım klinik özellikleri verilmektedir.

Tablo 11: Astım tanısı ile izlenen olguların klinik özellikleri

		n	%
Hastaneye Yatış Öyküsü	Var	45	18,3
	Yok	201	81,7
IgE	Pozitif	167	67,9
	Negatif	79	32,1
İnhalen phaditop	Pozitif	111	45,1
	Negatif	135	54,9
Hastanın Astım Şiddeti	İntermittan	13	5,2
	Hafif	95	38,7
	Orta	107	43,4
	Ciddi	31	12,7
Astım Kontrolü	İyi	65	26,6
	Kısmi	44	17,9
	Kötü	137	55,5
Tedavi	İKS	7	2,9
	İKS+montelukast	132	53,8
	İKS+LABA	20	8,1
	İKS+LABA+montelukast	87	35,1
Besin Alerjisi	Var	40	16,4
	Yok	206	83,6
Atopik Dermatit	Var	47	19,2
	Yok	199	80,8

Alerjik Rinit	Var	172	69,9
	Yok	74	30,1

Olguların astım kontrolü değerlendirildiğinde 65'inin (%26.6) astım kontrolü iyi iken, 44'ünün (% 17.9) kısmi kontrollü, 137'si (%55.5) kötü kontrollü idi. Olguların 45'inin (%18.3) hastaneye yatış öyküsü olduğu görüldü. Yaşa göre bakılan IgE düzeylerinde olguların 167'sinin (%67.9) IgE düzeyi yüksek bulunurken, 79'unun (%32.1) IgE düzeyi normal sınırdaki idi. Olguların 111'inin (%45.1) inhalan panel düzeyi yüksek iken, 135'inin (%54.9) inhalan panel düzeyi normal sınırlarda idi. Olguların 9'unun (%5.2) astım şiddeti intermittan, 67'sinin (%38.7) hafif, 75'inin (%43.4) orta ve 22'sinin (%12.7) ciddi olarak saptandı. Olguların 7'si (%2.9) İKS, 132'si (%53.8) İKS ve montelukast, 20'si (%8.1) İKS+LABA, 87'si (%32.9) İKS+LABA+montelukast tedavisi kullanmaktaydı. Olguların 40'ı (%16.4) besin alerjisi, 47'si (%19.2) atopik dermatit ve 172'si (%69.9) alerjik rinit tanısı ile izlenmekteydi.

Tablo 12'de olguların SFT parametreleri verilmektedir.

Tablo 12: Olguların SFT Parametreleri

	Min-Max	Ort±SS
FVC	1,19-5,71	2,9±0,77
%FVC	77-141	110,71±11,53
FEV1	1,11-4,49	2,42±0,66
%FEV1	52-132	99,45±14,79
FEV1/ FVC	56,2-100	83,68±8,17

Olguların FVC düzeyleri 1.19 ile 5.71 arasında değişmekte olup, ortalaması 2.9±0.77'tü. FVC % düzeyleri 77 ile 141 arasında değişmekte olup, ortalaması 110.71±11.53'tü. Olguların FEV1 düzeyleri 1.11 ile 4.49 arasında değişmekte olup, ortalaması 2.42±0.66'dı. FEV1 % düzeyleri 52 ile 132 arasında değişmekte olup, ortalaması 99.45±14.79'du.

Olguların FEV1/FVC düzeyleri 56.2 ile 100 arasında değişmekte olup, ortalaması 83.68 ± 8.17 'di.

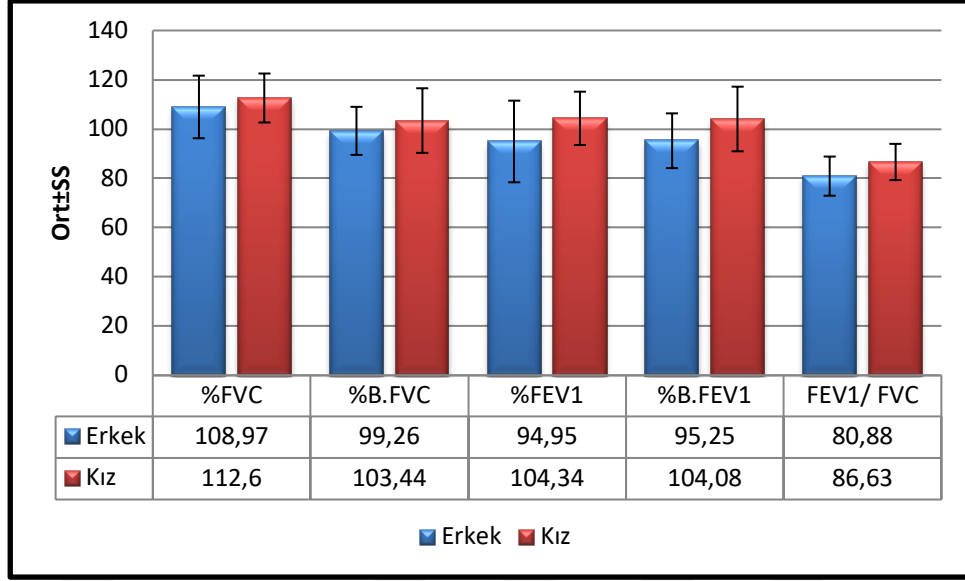
Cinsiyete göre SFT parametrelerinin değerlendirilmesi tablo 15 ve Şekil 2'de verilmektedir.

Tablo 13: Cinsiyete göre SFT Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	Erkek	Kız	p
	Ort $\pm$ SS (medyan)	Ort $\pm$ SS (medyan)	
FVC	2,93 $\pm$ 0,83	2,87 $\pm$ 0,71	0,567
%FVC	108,97 $\pm$ 12,7	112,6 $\pm$ 9,94	0,181
FEV1	2,36 $\pm$ 0,71	2,47 $\pm$ 0,61	0,189
%FEV1	94,95 $\pm$ 16,57	104,34 $\pm$ 10,83	0,005*
FEV1/ FVC	80,88 $\pm$ 7,95	86,63 $\pm$ 7,35	0,001*
<i>Student t test</i>	<i>*p<0.01</i>		

Cinsiyete göre tüm ortalama SFT parametreleri normal sınırlarda idi. Cinsiyete göre FVC ve FEV1 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Cinsiyetlere göre FVC % ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Kızların FEV1% ortalaması, erkeklerin ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p:0.005$; $p<0.01$). Kızların FEV1/FVC ortalaması, erkeklerin ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. ($p:0.001$; $p<0.01$).

Şekil 2: Kız ve Erkek Olguların SFT parametrelerinin değerlendirilmesi



Cinsiyete göre olguların ve ailelerinin sosyoekonomik özelliklerinin karşılaştırması tablo 13'te verilmektedir.

Tablo 14: Cinsiyete Göre Olguların ve Ailelerinin Sosyoekonomik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

n= 246		Erkek	Kız	p
		n (%)	n (%)	
Yaş	Ort±SS	11,24±2,22	11,75±2,48	0,089
VKİ	Ort±SS	20,78±4,52	20,76±3,98	0,974
Ailenin Aylık Geliri	<1000	38 (%30,7)	44 (%36,5)	0,428
	1000-2000	71 (%56,8)	57 (%47,1)	
	>2000	16 (%12,5)	20 (%16,5)	
Eğitim Durumu	Okumuyor	3 (%2,3)	4 (%3,5)	0,772
	İlkokul	48 (%38,6)	43 (%35,3)	
	Ortaokul	54 (%43,2)	48 (%40)	
	Lise	20 (%15,9)	26 (%21,2)	
Anne Çalışma Durumu		24 (%19,3)	26 (%21,2)	0,909

Baba Çalışma Durumu		107 (%85,2)	104 (%85,9)	1,000
Konut Tipi	Apartman	111 (%88,6)	111 (%91,8)	0,663
	Tek katlı, müstakil	14 (%11,4)	10 (%8,2)	
Aile Tipi	Geniş Aile	14 (%11,4)	18 (%15,3)	0,591
	Çekirdek Aile	111 (%88,6)	102 (%84,7)	
Evde Yaşayan Fert Sayısı	1-4	74 (%59,1)	60 (%49,4)	0,261
	≥5	51 (%40,9)	61 (%50,6)	
Evde Sigara İçen Kişi Sayısı	1 kişi	40 (%31,8)	53 (%43,5)	0,230
	≥2	30 (%23,9)	20 (%16,5)	
Evde Isıtma Sistemi	Kömür Sobası	14 (%11,4)	24 (%20)	0,175
	Doğal Gaz	111 (%88,6)	97 (%80)	
Evde Hayvan Besleme		6 (%4,5)	17 (%14,1)	0,056
Atopik Aile Öyküsü		58 (%46)	56 (%46,7)	1,000

Ki-kare Test ve Continuity (yates) Düzeltmesi kullanıldı

Olgular cinsiyete göre değerlendirildiğinde yaş ve VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Cinsiyete göre ailenin aylık gelir durumlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Cinsiyete göre hastaların eğitim durumlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Cinsiyete göre annelerinin ve babalarının çalışma durumlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Cinsiyete göre konut tiplerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Cinsiyete göre aile tiplerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Cinsiyete göre evde yaşayan fert sayılarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Cinsiyete göre evde sigara içen kişi sayılarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$).

Cinsiyete göre evdeki ısıtma sistemlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Cinsiyete göre evde hayvan beslemenin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Cinsiyete göre atopik aile öyküsü görülmesi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 14'te olguların astım klinik özelliklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması verilmektedir.

Tablo 15: Cinsiyete Göre Olguların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

		Erkek	Kız	p
		n (%)	n (%)	
Astım Şiddeti	İntermittan	6 (%4,5)	7 (%5,9)	0,608
	Hafif	48 (%38,6)	47 (%38,8)	
	Orta	51 (%40,9)	55 (%45,9)	
	Ciddi	20 (%15,9)	11 (%9,4)	
Astım Kontrolü	İyi	31 (%25)	34 (%28,2)	0,609
	Kısmi	20 (%15,9)	24 (%20)	
	Kötü	74 (%59,1)	63 (%51,8)	
IgE	Pozitif	90 (%71,4)	77 (%64,2)	0,223
	Negatif	36 (%28,6)	43 (%35,8)	
İnhalanPhadiotop	Pozitif	58 (%46)	53 (%44,2)	0,769
	Negatif	68 (%54)	67 (%55,8)	
Yatış Öyküsü		26 (%20,6)	19 (%15,8)	0,419

Tedavi	İKS	4 (%3,4)	3 (%2,4)	
	İKS+montelukast	75 (%60,2)	57 (%47,1)	
	İKS+LABA	9 (%6,8)	11 (%9,4)	0,452
	İKS+LABA+montelukast	37 (%29,6)	50 (%41,2)	
Besin Alerjisi		20 (%15,8)	20 (%17,1)	1,000
Atopik Dermatit		17 (%13,2)	30 (%25,7)	0,287
Alerjik Rinit		98 (%76,3)	74 (%62,9)	0,319
İnhalan Phadiotop		67 (%52,8)	84 (%70,6)	0,199

Ki-kare Test ve Continuity (yates) Düzeltmesi kullanıldı

Cinsiyetlere göre astım şiddeti dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).Cinsiyetlere göre astım kontrolü dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Cinsiyetlere göre IgE dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Cinsiyetlere göre inhalan cilt testi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Cinsiyetlere göre yatış öyküsü dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Cinsiyetlere göre uygulanan tedavilerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Cinsiyetlere göre besin alerjisi, atopik dermatit ve alerjik rinit görülmesi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Cinsiyetlere göre inhalan phadiotop dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 16: Astım Kontrolüne Göre Olguların Sosyoekonomik Durumlarının Değerlendirilmesi

		Astım Kontrolü			p
		İyi Kontrol	Kısmi Kontrol	Kötü Kontrol	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Aylık Gelir	0-1000	9 (%19,6)	10 (%32,3)	39 (%40,6)	0,137
	1000-2000	29 (%63)	15 (%48,4)	46 (%47,9)	
	>2000	8 (%17,4)	6 (%19,4)	11 (%11,5)	
Anne Çalışma Durumu		6 (%13)	8 (%25,8)	21 (%21,9)	0,328
Baba Çalışma Durumu		38 (%82,6)	25 (%80,6)	85 (%88,5)	0,445
Eğitim Durumu					
Okumuyor		0 (%0)	2 (%6,5)	3 (%3,1)	0,346
İlkokul mezunu		22 (%47,8)	9 (%29)	33 (%34,4)	
Ortaokul mez		18 (%39,1)	15 (%48,4)	39 (%40,6)	
Lise mezunu		6 (%13)	5 (%16,1)	21 (%21,9)	
Konut Tipi	Apartman	45 (%97,8)	26 (%83,9)	85 (%88,5)	0,095
	Tek katlı, müstakil	1 (%2,2)	5 (%16,1)	11 (%11,5)	
Isıtma Sistemi	Kömür sobası	6 (%13)	3 (%9,7)	18 (%18,8)	0,411
	Doğal gaz	40 (%87)	28 (%90,3)	78 (%81,3)	

Ki-kare Test

Astım kontrol düzeyine göre ailenin aylık gelir durumlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Astım kontrol düzeyine göre anne ve babanın çalışma durumlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Astım kontrol düzeyine göre hastaların eğitim durumlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Astım kontrol düzeyine göre konut tiplerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Astım kontrol düzeyine göre ısıtma sistemlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Astım çocukluk çağının en sık görülen kronik akciğer hastalığı olup kronik inflamasyona sekonder hava yollarının ataklar şeklinde tıkanması ile karakterizedir. Astımın şiddeti ve klinik özelliklerinin cinsiyete göre değişiklik gösterdiğini ileri süren pek çok çalışma vardır (138,140). Biz bu çalışmada astım tanısı ile izlenen olguların cinsiyete göre klinik ve sosyodemografik özelliklerini inceledik. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğine ayaktan başvuran, astım tanısıyla takip ve tedavileri yapılan hastaların sosyodemografik özellikleri, astım şiddeti, astım kontrolü, atopi varlığı ve SFT parametreleri incelendi. Cinsiyete göre astım sosyodemografik ve klinik özelliklerinde bir fark saptanmadı. Akciğer fonksiyon parametrelerinin ortalaması gerek kız gerekse erkek olgularda normal sınırlarda olmakla beraber kız olguların akciğer fonksiyonlarının erkek olgulara kıyasla daha iyi olduğu görüldü.

Yapılan bazı çalışmalarda çocuk çağı astımının epidemiyoloji ve doğal seyri yaşla birlikte cinsiyet farklılığı göstermektedir. Buna göre 12-13 yaşına kadar erkek çocuklarında astım insidansı kız çocuklarına göre daha yüksek saptandığı görülmüştür (31,32). Diğer bir çalışmada ise persistan çocukluk çağı ve erişkin astımı ile kadın cinsiyet, atopi, havayolu aşırı duyarlılığının ilişkili olduğu bildirilmiştir (33,34-49). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda puberte öncesi astım ve atopinin erkek çocuklarda hem insidans hem de prevelansının kız çocuklardan daha yüksek olduğunu puberte sonrasında ise kız

çocuklarında daha yüksek olduğunu ileri sürülmektedir (49,50). Testesteronun immunsupresan olması nedeni ile astım ve atopi gibi inflamatuvar hastalıklardan koruyucu olduğu, kadın seks hormonlarının ise tam tersine proinflamatuvar olması nedeni ile atopi ve astıma yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir. İngiltere’ de yapılan “Uluslararası Çocuk Gelişimi” adlı çalışmada 16 yaş öncesi erkek çocuklarında astım insidansının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (51). Yine üreme çağındaki kızlarda wheezing ve astım prevelansının daha yüksek olduğunu bildiren benzer bulgular rapor edilmektedir (52). Bir çalışmada astım nedeni ile hastaneye olan başvuruların puberte öncesi erkek çocuklarda fazla iken puberte sonrasında kız çocuklarda daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (53). Literatürde bazı yayınlarda da astım tanısı almış olgular çocukluk çağından itibaren prospektif olarak takip edildiğinde adolesan dönemde özellikle erkek olgularda astım bulgularının ciddi olarak azaldığını gösterilmiştir (54). Bazı kesitsel çalışmalarda da kız çocuklarında geç başlangıçlı persistan wheezinge yatkınlığın daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (55). Bu bilgilere dayanarak yaptığımız çalışmada astımın sosyodemografik ve klinik özelliklerinin cinsiyete göre bir farklılık göstermediğini saptadık.

Total IgE seviyesi astım ile ilgili önemli bir parametredir (118,119). IgE astım fizyopatolojisinde santral bir rol oynamaktadır ve hava yolu alerjenlerinin neden olduğu IgE aracılı aşırı duyarlılık ile alerji ve astım arasında ilişki mevcuttur (120). Genel olarak toplumda IgE düzeyleri 8-14 yaşlar arasında pik yapmaktadır (122,123). Puberte döneminde pik yaptıktan sonra timusun atrofiye olmasıyla birlikte IgE seviyesi düşmeye başlamakta (123), yetişkinlik yıllarında bu düşüş tedrici olarak sürmektedir (124). Bazı araştırmalar ise, yaş ile total IgE arasında bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir (125,126). Erkeklerde total IgE seviyesinin kızlardan daha yüksek olduğunu belirten yayınlar vardır (124-127). Ayrıca, bu gruplar arasında hiçbir fark bulmayan (126) hatta kızlarda daha

yüksek değerler bulan çalışmalar mevcuttur (128). Çalışmamızda total IgE düzeyleri cinsiyete bir anlamlı bir fark göstermemiştir.

Atopi, çevresel allerjenlere yanıt olarak spesifik IgE yapımı ile karakterizedir (137). Deri prick test veya serum spesifik IgE tayini gibi allerji testleriyle alerjen duyarlılığı değerlendirilmektedir (138). Atopinin erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü ifade edilmektedir (139). Bazı yayınlarda ev tozu akar pozitifliğinin de erkek cinsiyette daha fazla saptandığı bildirilmektedir (140,141). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada astım tanısı konmuş olan kız ve erkek hastaların spesifik IgE serum seviyelerinde (inhalan panel) istatistiksel anlamda farklılık gözlenmedi.

Atopik dermatit(AD) cinsiyet farkı olmaksızın kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmekle birlikte, Çin ve İsviçre’de yapılmış bazı çalışmalarda erkeklerde AD sıklığı biraz daha yüksek bulunmuştur (142,143). AD cinsiyet ile ilişkisi literatürde farklı oranlarda bildirilmiştir. Rottem ve ark çalışmalarında olgularının %58,7’si erkek, %41,3’ü kız olduğunu bildirmişlerdir (139). Ben-Gashir ve ark. bu oranı %47 erkek, %53 kız; Seyhan ve ark. %58 erkek, %42 kız olarak saptamışlardır (138,140). Bizim çalışmamızda kız ve erkek cinsiyet açısından atopik dermatit görülme sıklığında istatistiksel anlamda anlamlı bir fark saptanmadı.

Astımın klinik tanısının doğrulanması, şiddetinin belirlenmesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde objektif bulgular vermesi nedeniyle SFT önemlidir (88). Literatürde SFT parametrelerinin cinsiyete göre değerlendirildiği çalışmalar birbirini desteklememektedir. Schwartz antropometrik ve spirometrik değişkenler arasında cinslerin muhtemel etkilerini araştırmış ancak anlamlı bir ilişki saptamamıştır (155). Dockery ve

arkadaşları ise, kız ve erkek çocuklar için boy ve akciğer fonksiyonları arasında farklı ilişki olduğunu bulmuş ve aynı akciğer büyüklüğüne sahip iseler kızların özellikle FEV1 ve diğer akciğer kapasitelerinin erkeklerden yüksek olduğunu göstermişlerdir.(156). Pistelli ise, FEV1’de cins farkı saptamamıştır.(148). Miller de çalışmasında FVC’nin kızlarda erkeklerden ortalama %7 oranında daha düşük olduğunu saptamıştır (157). Rosanthal ise çalışmasında, kızların akciğer volümlerinin aynı boydaki erkeklerden daha düşük olduğunu göstermiştir.(128). Hsu aynı yaş ve boyda erkeklere oranla kızlarda FVC’nin %7.2 ve FEV1’in %4.3 daha düşük olduğunu saptamıştır (147). Çalışmamızda ortalama solunum fonksiyon testi parametreleri kız ve erkeklerde normal sınırlarda olmakla beraber kızların % FEV1 ve FEV1/FVC ortalaması erkeklerin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. SFT için kullanılan cetvellerin hazırlanmasında cins, ırk, beslenme ve günlük aktivite alışkanlıkları ile çocuk yaş grubunda yaş, boy ve ağırlık gibi antropometrik değişkenler önemli rol oynamaktadır (147-152). Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda saptanan değerlerin, olguların değerlendirilmesinde kullanılan standart spirometri normlarına uyumluluğu araştırılmıştır. Birman ve arkadaşlarının, 7-12 yaş arası 257 sağlıklı çocukta yaptıkları spirometrik çalışmada solunum parametrelerinin hemen hemen tüm çocuklarda kullanılan spirometrenin nomogramına göre azalma göstermesinin toplumumuz için uygun olmadığı ileri sürülmüştür (153). Nitekim Karacaoğlu ve arkadaşları, çalışmalarında SFT nomogramlarının Türk toplumundaki parametreler için normal-anormal ayırımında başarısız olduğunu vurgulamışlardır (154). Bu konuda yapılacak daha geniş serili çalışmalar bunların topluca derlenmesi sonucu ülkemiz için solunum fonksiyonlarının yorumlanmasına ait gerekli referans değerlerinin belirlenmesi ve bu değerlere göre olguların değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.

Astım bronşiyalenin sosyoekonomik koşullarla arasındaki ilişkiyi aydınlatmak konusunda da birçok çalışma yapıldığı görülmektedir. Mitchell ve arkadaşlarının yaptığı gibi birçok

çalışmada, sosyoekonomik düzey ile astım yaygınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (161-164). Ancak Persky ve arkadaşları (165) ve ayrıca Duran-Tauleria ile arkadaşlarının (166) yaptıkları çalışmalarda edinilen sonuçlar ışığında, astım hastalığının şiddetiyle sosyoekonomik durum arasında negatif bir ilişki olduğu, fakat sosyoekonomik koşullarla astım prevalansı arasındaki ilişkinin açıklanamadığı kabul edilmiştir (167-170). Avrupa ve Amerika’da yeni yapılan ulusal araştırmalarda düşük sosyoekonomik düzeyin astım prevalansı için major risk faktörü olduğu bildirilse de, bu ilişkilendirmeye paralellik göstermeyen birçok çalışma bulunmaktadır. Astım hastalığı ile sosyoekonomik düzey arasında net bir ilişkinin saptanamamasının nedeni, hastalıkla ilişkili çok çeşitli etmenlerin rol almasından kaynaklanmaktadır (164). Çalışmamızda astım tanısı ile izlenen olguların gerek cinsiyete göre gerekse astım kontrolüne göre yapılan değerlendirmelerinde sosyoekonomik faktörler arasında bir ilişki saptamadık.

Çalışmamızdaki olguların evdeki fert sayısına bakılırsa olguların 23’ünün (%13.3) aile tipi geniş, 150’sinin (%86.7) çekirdek ailedir. Olguların yarısından çoğunun evinde yaşayan fert sayısı 1-4 arasında olup büyük kısmının çekirdek aile yapısına sahip olduklarını söyleyebilmekteyiz. Ancak, hane halkı ile astım hastalığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde daha da önem taşıyan birim metre kareye düşen kişi sayısı konusundaki verilerimiz yetersiz olduğu için, evde yaşayan birey sayılarını dokuz sınır olarak, istatistiksel değerlendirmemizi buna göre yaptık. Literatürde yapılan bazı çalışmalara göre, kalabalık hane halkı yaşantısında hışıltının, atopinin ve bronş hiperreaktivasyonunun daha az görülmesi hijyen hipotezi ile ilişkilendirilmektedir (164). Bugüne dek bu hipotezi doğrulayan net bir enfeksiyon ilişkisi tespit edilememiştir (186).

Araştırmalar ailesel atopinin astımda en belirgin risk faktörü olduğunu, ailede astımlı birinin olması riskin 3-4 kat arttıracaklarını ileri sürmektedir (187-190). Çalışma

grubumuzdaki çocukların %46,3' nün ailesinde atopi olduğu belirlendi. Türkiye'den yapılan çalışmalarda benzer şekilde astımlı çocukların ailelerinde %57.6- %74.8 oranında astım olduğu ileri sürülmektedir (187,191). Astımlı çocuklarda ailesel yatkınlığın risk faktörü olarak sorgulanması tanılama açısından önemlidir.

Astımın ortaya çıkmasında, ailesel yatkınlık kadar çevresel faktörlerin de büyük önem taşıdığı bilinmektedir. Her çocuk farklı bir veya birden fazla çevresel faktörden etkilenebilir (188,189,192). Ev içindeki alerjenler çocuğun solunumunu doğrudan etkilemesi nedeniyle, daha çok önemsenmektedir (189,193). Birçok araştırmacı benzer şekilde astımın sıklıkla ev tozu akarları, polenler ve sigara ile tetiklendiğini ileri sürmektedir (190,193-196).

Bir diğer çevresel risk faktörü ise evde hayvan beslemedir. Evde kedi veya köpek beslenmesi çocuklarda alerjik hastalıklarının gelişmesi için risk faktörü olduğu bilinmektedir (197-199). Bener ve arkadaşları evde evcil hayvan besleyenlerde daha çok alerjik hastalık olduğunu bildirmişlerdir (199). Ancak bunun aksini bildiren çalışmalar mevcuttur (200, 201, 204). Remes ve arkadaşları doğumdan sonra ilk 12 ayda evde köpek besleniyorsa daha sonra (ailesinde atopik hastalık yoksa) çocuklarda astım semptomlarının prevalansını artırmadığını bildirmişlerdir (202). Garcia ve arkadaşları (203) da son 12 ayda evde köpek beslenmesinin son 12 ayda hışıltı riskini artırmadığı bildirilmişlerdir. Lau ve arkadaşları prospektif bir çalışmada doğumdan sonra ilk 12 ayda kedi besleyenlerde 7 yıla kadar astım prevalansında artışa neden olmadığını göstermişlerdir (199). Başka bir prospektif çalışmada doğumdan sonra ilk 12 ayda evde 2 veya daha fazla köpek veya kedi beslemenin solunum yolu alerjenlerine duyarlanmayı azalttığını, astım ve diğer alerjik hastalıklardan da koruyabileceğini bildirilmişlerdir (200). Platts - Mills ve arkadaşları (201) kedi allerjenine yüksek oranda maruz kalmanın IgE artışına neden olmadan kediye özgün IgG (özellikle özgün IgG4'den oluşan)

oluşumuna neden olduğu ve duyarlanmayı azalttığını, orta derecede kedi allerjenine maruz kalmanın duyarlanmayı daha çok artırdığını bildirmişlerdir. Alerjen maruziyetinin miktarı ve zamanı alerjik duyarlanma ve astım gelişmesi için önemli olduğu bildirilmiştir (205). Çalışmamızda evde hayvan besleme %9 gibi oldukça düşük olup cinsiyete göre bir fark göstermemiştir.

Çevresel risk faktörleri arasında astım hastalığına sahip çocukların yaşadığı yerin koşulları oldukça önemlidir. Çocuklardaki akciğer gelişiminin 7-8 yaşlarına kadar devam etmesi, dakika solunum sayısının ve fizik aktivitelerinin erişkinlere göre daha fazla olması sebebiyle, çocuklar hava kirliliğinden daha çok etkilenmektedirler; günlük yaşamlarının çoğunun ev ortamında geçtiği düşünülürse dış ortam hava kirliliği kadar, ev içi hava kirliliği de büyük önem arz etmektedir (185). Bu konuda yapılan araştırmaların çoğunluğunda ev ortamının nemliliği, kalabalıklığı, çocukların evde ya da kreş gibi bakım evlerinde sigara dumanına maruziyeti, ev ortamında çiçek, tüylü oyuncak, halı, yün yatak gibi akarların yaşaması için elverişli olabilecek kişisel eşyaların bulunup bulunmamasına kadar birçok etkenin astım hastalığıyla olan ilişkisi araştırılmıştır. Çevik Ü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, astımlı çocukların %55'nin evlerinde soba kullandıkları tespit edilmiştir (167). Morris K ve arkadaşlarının 58 kızılderili çocukta yaptığı araştırmada, evlerinde odun sobası kullanılan çocukların daha fazla alt solunum yolu hastalıkları riski taşıdıkları tespit edilmiştir (171). 1989 yılında Hacettepe Üniversitesi İstatistik Enstitüsü tarafından yapılan araştırmada, ısınma aracı olarak soba kullananların oranı %89,9 olarak bulunmuştur (172). 1950'lerden itibaren özellikle Ankara ve İstanbul'da doğal gaz kullanılmasına izin verildiğinden bu yana binalarda katı yakıt kullanımları azalmış, merkezi ısınma tercihinin artmış olmasıyla birlikte hava kirliliği bir nebze olsun azalmıştır. Ancak bu konuda yeterince yasal düzenleme olmaması nedeniyle, özellikle çocuklar korunmasız kalmaktadırlar. Evin ısıtılması için kullanılan yöntemlerden,

enerji basamağının en üstünde temizlik, rahatlık ve maliyet artışıyla sosyoekonomik gelişmişlikle de ilişkili olan elektrikle ısınma bulunmaktayken, bunun hemen altında doğal gaz ve LPG, bir altında da kömür yer almaktadır (173). Bursa’da yapılan bir çalışmada kentin hava kirliliğinin daha yoğun olduğu bölgelerinde yaşayan çocuklarda astım prevalansının (%7,6), hava kirliliği daha az olan bölgelerde yaşayan çocuklardan (% 8.1) anlamlı farklılık göstermediği, fakat hava kirliliğinin daha yoğun olduğu bölgelerde yaşayan çocuklarda bulguların anlamlı olarak daha küçük yaşlarda başladığı bulunmuştur (174,185). Çalışmamızda olgularımızın yaşadıkları çevresel koşulları değerlendirmeye aldığımızda; evlerin % 81.5’i doğal gazla ısıtılırken %15.6’sı kömür sobasıyla ısınmaktaydı. Astım kontrolüne göre evin ısıtma sistemi arasında bir fark görülmedi. Olguların büyük çoğunluğunun doğal gaz ile ısınması nedeniyle bir fark göremediğimizi düşünmekteyiz.

Çocukluktaki pasif sigara içiminin erişkin astımı için de risk teşkil ettiği belirtilmiştir (179-181). Prenatal dönemde ya da erken çocuklukta sigara dumanına maruz kalanlarda astım ve atopi sıklığının daha fazla olduğu ve sigara içiminin astım bulgularını kötüleştirdiği bilinmektedir (175-177). Sigara dumanına maruz kalma ve astım ilişkisi, 0-5 yaşları arasında 4331 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada incelenmiş, anneleri en az yarım paket sigara içen çocuklarda toplam 2.1 kat daha fazla astım görülme riskinin olduğu; ilk yaşta ise bu riskin 2.6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (178). Ülkemizde PİAR’ın 1988’ de yapmış olduğu bir araştırmaya göre, 15+ yaş nüfusun sigara içme prevalansı %43’tür (erkeklerin %63’ü, kadınların %24’ü)(182). Karakoç ve arkadaşlarının İstanbul Anadolu yakasındaki bir ilkokulda, 1994-Şubat ile 1995-Aralık tarihleri arasında yaptıkları çalışmada, babaların sigara içme oranı %67, annelerin ise %31,6 bulunmuştur (183). Karakoç ve arkadaşlarının çalışmasında çocukların %74’nün evinde en az bir kişinin sigara içicisi olduğu, dolayısıyla çocukların sigara dumanına maruz kaldığı belirtilmiş (183,184). Çevik Ü ve Taş’ın yaptıkları bir araştırmada

astımlı çocukların ailelerinin %53' ünün sigara içtiği tespit edilmiş (167). Kalyoncu'nun 1036 aile üzerinde yaptığı bir çalışmada, araştırmaya katılan çocukların %73,9' unun evinde en az bir kişi sigara içmektedir (160). Çalışmamızda pasif sigara içimi de sorguladık. Ülkemizde son yıllarda sigaraya karşı mücadelede kaydedilen ilerlemelere rağmen olgularımızın %64.2'sinin evinde sigaraya maruz kaldığını gördük. Annelerin %20,4'ü, babaların %57.6'sı sigara kullanmakta idi. Sigaraya karşı mücadelede daha fazla önlemler alınmalı ve toplumun bu konuda bilgi düzeyinin ve farkındalığının artırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızı kısıtlayan faktörler sırasıyla kliniğimizde izlenen astım tanılı çocukların genel astım tanılı çocukları temsil etmeyebileceği ve örneklem sayısının azlığı sayılabilir.

Sonuç olarak, astım tanısı ile izlenen olguların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin cinsiyete göre farklılık göstermediğini, akciğer fonksiyonlarının normal sınırlarda olmakla beraber kızlarda daha iyi olduğunu düşünmekteyiz.

EKLER

EK 1: HASTA TAKİP FORMU

HASTANIN ADI-SOYADI:

PROTOKOL NUMARASI:

BABA ADI:

1) HASTANIN DOĞUM TARİHİ/YAŞI:

2) HASTANIN CİNSİYETİ: K() E()

3) VÜCUT AĞIRLIĞI:

4) HASTANIN BOYU:

5) VÜCUT KİTLE İNDEKSİ:

6) AİLENİN AYLIK GELİR ARALIĞI :

A) <1000 TL

B) 1000-2000 TL

C) >2000 TL

D)3000 TL VE ÜSTÜ

8) HASTANIN EĞİTİM DURUMU:

9) HASTA ÇALIŞIYOR MU: E() H()

10) ANNENİN ÇALIŞMA DURUMU; E() H()

11) BABANIN ÇALIŞMA DURUMU: E() H()

12) KONUT TİPİ:

Gecekondu

Apartman dairesi

Tek katlı, müstakil

13) AİLE TİPİ

A) GENİŞ AİLE() B) ÇEKİRDEK AİLE()

14) EVDE YAŞAYAN FERT SAYISI:

1-4 arasında yaşayan()

5-9 arası yaşayan()

10 ve üstü()

15) EVDE SİĞARA İÇEN BİREY SAYISI:

Yok () 1 kişi () 2 ve üstü()

16) EVİN ISITMA SİSTEMİ:

A) KÖMÜR SOBASI() B) DOĞALGAZ () C) ELEKTRİK ()

17) EVDE HAYVAN BESLEME: Evet () Hayır ()

Hayvanın cinsi:

18) ATOPIK AİLE ÖYKÜSÜ: var() yok()

19) HASTANIN SFT SONUCU:

20) HASTANEYE YATIŞ ÖYKÜSÜ: var() yok()

21) IGE : POZ() NEG()

22) INHALAN PANEL/food panel : POZ() NEG()

23)HASTANIN ASTIM ŞİDDETİ: intermittan () hafif () orta () ciddi ()

24) ASTIM KONTROLÜ: iyi kontrol () kısmi kontrol () kötü kontrol ()

25) TEDAVİ:

a) İKS

b) İKS+montelukast

c) İKS+LABA

d) İKS+LABA+ montelukast



EK 2: NAEPP



Atak şiddetinin belirlenmesinde yararlanılan kriterler

Hafif	Orta	Ağır	Solunum Yetmezliği- Solunum Durması
-------	------	------	--



Nefes darlığı	Yürürken	<i>KONUŞURKE</i> <i>N</i> Kısa süreli ağlama Beslenme zorlaşır Oturmayı tercih eder	Dinlenirken Çocuklar beslenemez Öne doğru eğilir	
Konuşma	Uzun cümle	Kısa cümle	Sözcük	
Bilinç	Ajite olabilir	Genellikle ajite	Genellikle ajite	Uykulu, konfüze
Solunum sayısı*	Artmış	Artmış	>30/dak	
Yardımcı solunum kasları ve suprasternal retraksiyon	Genellikle yok	Genellikle var	Genellikle var	Paradoksik torako-abdominal hareket
Vizing	Orta, sıklıkla sadece ekspiryum sonunda	Yüksek, ekspiryum boyunca	Genellikle yüksek, inspiryum ve ekspiryum boyunca	Vizing yok Sessiz göğüs
Nabız / dak†	<100	100-120	>120	Bradikardi
Paradoks nabız	Yok <10 mmHg	Olabilir 10-25 mm Hg	Sıklıkla var >25 mmHg (erişkin) 20-40 mm Hg (çocuk)	Olmaması solunum kaslarının yorgunluğunu gösterir
PEF İlk bronkodilatörden sonra en iyi değerin %'si	>%80	%60-80	<%60 (<100 L/dak, erişkin) veya bronkodilatöre yanıt<2 saat	

PaO ₂	Normal,	>60 mm Hg	<60 mm Hg
ve/veya	Genellikle gerekmez		Siyanoz olabilir
PaCO ₂	<45 mm Hg	<45 mm Hg	>45 mm Hg
			Solunum yetmezliği olabilir
SaO ₂ (oda havasında)	>%95	%91-95	<%90

PaO₂: Arteriyel Oksijen parsiyel basıncı, **PaCO₂:** Karbon dioksit parsiyel basıncı, **PEF:** Ekspiryum zirve akım hızı, **SaO₂:** Oksijen satürasyonu

***Uyanık çocukta solunum sayısının normal sınırları:**
kalp hızının normal sınırları:

†Çocuklarda

<2 ay <60/dak

2-12 ay <160/dak

2-12 ay <50/dak

1-2 yaş <120/dak

1-5 yaş <40/ dak

2-8 yaş <110/dak

6-8 yaş <30/dak

Tablo 2. Astımda kontrol düzeyinin belirlenmesi (son 4 hafta için belirlenir)

	Kontrol düzeyi		
Etkilenim	Kontrol altında	Kısmi kontrollü	KontROLSÜZ
Gündüz semptomları	≤ 2 gün / hafta	>2 gün / hafta	Kısmi kontrol kriterlerinden 3 veya daha fazlasının bulunması veya atak geçirilen hafta
Gece semptomları	Yok	Varsa	
Kurtarıcı ilaç ihtiyacı	≤ 2 gün / hafta	>2 gün / hafta	
Aktivite kısıtlaması	Yok	Varsa	
Solunum fonksiyonu (Beklenen veya çocuğun en iyi PEF veya FEV1 değeri)	≥%80	<%80	
Risk değerlendirmesi			
Atak	Yok	≥1 /yıl	

KAYNAKLAR

- 1- Umut S, BS Sevgi. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Toraks Dergisi.2009 Cilt: 10 (Ek:10).
- 2- Saraçlar Y, Kuyucu S, Tuncer A, Şekerel B, Saçkesen C, Kocabaş C ve ark. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003; 91(5): 477-84.
- 3- Yorgancıoğlu A. Kadınlarda astma ile ilgili özel durumlar. In: Kalyoncu F; ed. Bronş Astması. Atlas Kitapçılık; 2001:101-3.
- 4- Mirici A, Sağlam L, Kaynar H ve ark. Erzurum'da erişkin popülasyonda astım semptom prevalansı. Solunum 2002;4:454-7
- 5- Bozkurt N, Filiz A, Bozkurt AI. Gaziantep'te bronş astımı prevalansı. Solunum Hastalıkları 1999;10:338-42.
- 6- Demir UA, Kalyoncu AF, Selcuk T et al. Prevalance of asthma and respiratory symptoms in Hasançelebi/Hekimhan/Malatya in Eastern Turkey. Turkish Respiratory Journal 2001;2:29-34.
- 7- Çımrın HA, Sevinç C, Ellidokuz H ve ark. Tıp fakültesi öğrencilerinde astım semptomu prevalansı ve ilişkili faktörler. Toraks Dergisi 2002;3:13-6.
- 8- Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC):rationale and methods. *European Respiratory Journal* 1995.
- 9- Barış İ, Sahin A, Çöplü L, Emri S, Selçuk Z, Savaş S. Astmaya karşı 5000 yıllık çare arayışı Ankara: Kent Matbaacılık.; 1996.
- 10- Gemicioğlu B. Astım Tedavisinde İnhalasyon Teknikleri. *Türkiye Klinikleri Astım Alerji Dergisi* 1999; (1/1).
- 11- 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. 935-8.
- 12- Şekerel B. Çocukluk Çağında Astım. İçinde: Prof. Dr. Hasanoğlu E. , prof.Dr. Düşünsel R. ,Prof. Dr. Bideci A. (editör). Temel Pediatri. İstanbul: Güneş yayınevi; 2010. 1430-46.

- 13- Gemicioğlu B. Atak kavramı ve tedavi yaklaşımı. In: Gemicioğlu B, editör. Tanımdan tedaviye astım. İstanbul: Turgut yayıncılık, 2004:457-65.
- 14- Öneş Ü. Çocuklarda Bronşial Astım. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (editör).Pediatri Cilt1,3. Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2002. 616-25.
- 15- International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998; 351: 1232-1255.
- 16- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, and al. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet. 2006 Aug 26; 368(9537): 733-43.
- 17- Türktaş İ, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. Türk J Pediatr. 2000; 43: 1-11
- 18- Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Toraks Dergisi 2010.
- 19- Ober C. , Barnes BJ. , Grunstein M M., Leff AR. , Woolcock AJ. Genetics of atopy. Asthma. New York Lippincott Raven Publishers, 1997;129-44
- 20- Erkan L.Çocuklarda astma. In Barış İ(ed). Bronş Astması, Ankara; 1991:87-97
- 21- Holloway JW, Jongepier H, Beghe B, et al. The genetics of asthma. Eur Respir Mon, 2003; 23: 26-56.
- 22- Koppelman GH. , Meijer GG. , Postma DS. Defining asthma in genetic studies. Clin Exp Allergy, 1999; 29: 1-4.
- 23- Sandford A. , Weir T. , Pare P. The genetics of asthma. Am J Respir Crit Care Med, 1996; 153: 1749-65
- 24- Bierbaum S, Heinzmann A. The genetics of bronchial asthma in children. Respiratory Medicine 2007; 101: 1369-75.
- 25- Foley SC, Mogas AK, Olivenstein R, Fiset PO, Chakir J, Bourbe J, Ernst P, Lemièrè C, Martin JG, Hamid Q. Increased expression of ADAM 33 and ADAM 8 with disease progression in asthma. 2007; 119:863-71.
- 26- Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is attributable to atopy? Thorax 1999; 54: 268-272.
- 27- Martinez FD. Viruses and atopic sensitization in the first years of life. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 95-99.

- 28- Pearce N, Douwes J, Beasley R. Is allergen exposure the major primary cause of asthma? *Thorax* 2000; 55: 424-431.
- 29- Ensom MH. Gender-based differences and menstrual cycle-related changes in specific diseases: implications for pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2000;20:523-39.
- 30- Dodge RR, Burrows B. The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:567-575.
- 31- Nicolai T, Illi S, Tenborg J, Kiess W, v Mutius E. Puberty and prognosis of asthma and bronchial hyper-reactivity. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:142-148.
- 32- Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax* 1999;54:1119-1138.
- 33- Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-1422.
- 34- Grol MH, Gerritsen J, Postma DS. Asthma: From childhood to adulthood. *Allergy* 1996;51:855-869.
- 35- European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-695.
- 36- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, *et al.* International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-491.
- 37- Mao Y, Semenciw R, Morrison H, MacWilliam L, Davies J, Wigle D. Increased rates of illness and death from asthma in Canada. *Can Med Assoc J* 1987;137:620-624.
- 38- Vollmer WM, Osborne ML, Buist AS. 20-year trends in the prevalence of asthma and chronic airflow obstruction in an HMO. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1079-1084.

- 39- Mannino DM, Homa DM, Pertowski CA, Ashizawa A, Nixon LL, Johnson CA, Ball LB, Jack E, Kang DS. Surveillance for asthma: United States, 1960–1995. *MMWR CDC Surveill Summ* 1998;47:1–27.
- 40- International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315–335.
- 41- Italian Studies on Respiratory Disorders in Childhood and the Environment. Asthma and respiratory symptoms in 6–7 yr old Italian children: gender, latitude, urbanization and socioeconomic factors. SIDRIA (Italian Studies on Respiratory Disorders in Childhood and the Environment). *Eur Respir J* 1997;10:1780–1786.
- 42- Sunyer J, Anto JM, Kogevinas M, Barcelo MA, Soriano JB, Tobias A, Muniozguren N, Martinez-Moratalla J, Payo F, Maldonado JA. Risk factors for asthma in young adults. Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1997;10:2490–2494.
- 43- Jarvholm B, Brisman J, Toren K. The association between epidemiological measures of the occurrence of asthma. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2:1029–1036.
- 44- De Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bugiani M, Marinoni A, Giammanco G. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110: 228–235.
- 45- Bronnimann S, Burrows B. A prospective study of the natural history of asthma: remission and relapse rates. *Chest* 1986;90:480–484.
- 46- Martin AJ, McLennan LA, Landau LI, Phelan PD. The natural history of childhood asthma to adult life. *BMJ* 1980;280:1397–1400.
- 47- MR. Consequences of long-term inflammation: the natural history of asthma. *Clin Chest Med* 2000;21:315–329.
- 48- Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ* 1992;304:873–5.
- 49- Zannolli R, Morgese G. Does puberty interfere with asthma? *Med Hypotheses* 1997;48:27–32.
- 50- Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax* 1992;47:537–42.

- 51- Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Modulation of airway reactivity and peak flow variability in asthmatics receiving the oral contraceptive pill. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1273–7.
- 52- Skobeloff EM, Spivey WH, Silverman R, et al. The effect of the menstrual cycle on asthma presentations in the emergency department. *Arch Intern Med* 1996;156:1837–40.
- 53- Kjellman B, Gustafsson PM. Asthma from childhood to adulthood: asthma severity, allergies, sensitization, living conditions, gender influence and social consequences. *Respir Med* 2000;94:454–65.
- 54- Withers NJ, Low L, Holgate ST, et al. The natural history of respiratory symptoms in a cohort of adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:352–7.
- 55- Gissler M, Jarvelin MR, Louhiala P, et al. Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr* 1999;88:310–14.
- 56- Kaur B, Anderson HR, Austin J, et al. Prevalence of asthma symptoms, diagnosis, and treatment in 12–14 year old children across Great Britain
- 57- (international study of asthma and allergies in childhood, ISAAC UK). *BMJ* 1998;316:118–24.
- 58- Shamssain MH, Shamsian N. Prevalence and severity of asthma , rhinitis , and atopic eczema: the north east study. *Arch Dis Child* 1999;81:313–17.
- 59- S.A. Shore. , R.A. Obesity and Asthma. *Johnston Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 110: 83–102.
- 60- Güler N. Astım ve Obezite. *Güncel Pediatri Dergisi* 2007; 5: 73-74.
- 61- Kalyoncu AF. Epidemiyoloji. In: Kalyoncu AF, Türkteş H (editörler). *Ulusal Verilerle Astma*. Ankara: Kent Matbaası, 1999:8-39.
- 62- Tahan F, Kalaycı Ö. Hijyen hipotezi. *T Klin Allerji-Astım Dergisi* 2003;5:110-4.
- 63- Becklake MR, Ernst P. Environmental factors. *Lancet* 1997;350(suppl II):10-13.
- 64- Peat JK, Tovey E, Toelle BG, Haby MM, Gray EJ. House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am. J. Respir Crit Care Med*. 1996; 153: 141-6.
- 65- Zeynep Aytemur Solak. Astım ve Atopi Gelişiminde Hijyen Hipotezi. *Türk Toraks Dergisi Aralık* 2003; 3: 269-78.
- 66- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2007.

www.ginasthma.org. (20-08-2015'te giriş yapıldı)

- 67- Baran A, Tor M, Akkaya E. Importance of cord blood immunoglobulin concentration as a determinant of atopy risk. ERS Annual Congress, Barcelona 1995.
- 68- Kalyoncu AF. Bronş astması. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2001.
- 69- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. National Institutes of Health, 2008
- 70- Bavbek S. Astım epidemiyolojisi ve risk faktörleri. T Klin Allerji-Astım Dergisi 2000;2:57-66.
- 71- McKeever TM, Scrivener S, Broadfield E, Jones Z, Britton J, Lewis SA. Prospective study of diet and decline in lung function in a general population. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1299-1303.
- 72- Antova T, Pattenden S, Nikiforov B, Leonardi GS, Boeva B, Fletcher T, et al. Nutrition and respiratory health in children in six Central and Eastern European countries. Thorax 2003;58:231-36.
- 73- Schwartz J. Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease. Am J Clin Nutr 2000;71(suppl):393S-96S.
- 74- Nolte H, Backer V, Porsbjerg C. Environmental factors as a cause for the increase in allergic disease. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;87(Suppl):7-11.
- 75- Türктаş H. Asthma. In: Türктаş İ, Türктаş H, editörler. Astma. Ankara: Bozkır matbaacılık; 1998:1-59.
- 76- Çiftçi F. Astım tanısı. In: Kartalaoğlu Z, Kunter E, editörler. Astım. Ankara: Mart matbaacılık, 2007:50-6.
- 77- Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Toraks Dergisi 2009;10(ek10):6-75.
- 78- Sibel A, Eylem SK, Cengiz O, Suzan B. Astım ataklarında ağırlığı belirleyici risk faktörleri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2008;56(2):187-96.
- 79- Frei R, Lauener R, Cramer R, O'Mahony L. Microbiota and dietary interactions—an update to the hygiene hypothesis? *Allergy* 2012; 67(4): 451-61.
- 80- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010; 107(26): 11971-5.

- 81- Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields M, Cardwell C. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2008; 38(4): 629-33.
- 82- Getahun D, Strickland D, Zeiger RS, et al. Effect of chorioamnionitis on early childhood asthma. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2010; 164(2): 187-92.
- 83- Fallani M, Young D, Scott J, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2010; 51(1): 77-84.
- 84- Mai XM, Kull I, Wickman M, Bergström A. Antibiotic use in early life and development of allergic diseases: respiratory infection as the explanation. *Clinical & Experimental Allergy* 2010; 40(8): 1230-7.
- 85- Risnes K, Belanger K, Murk w. antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,401 us children. *American journal of epidemiology* 2011; 173(12).
- 86- Türkiye klinikleri. *J Pediatr Sci* 2005 ; 1: 59-66.
- 87- Rosias PP, Dompeling E, Dentener MA, et al. Childhood asthma: exhaled markers of airway inflammation, asthma control score, and lung function tests. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 107-14.
- 88- Vignola AM, Le Grutte S, Chioppa G. Cellular network in airways inflammation and remodeling. *Pediatr Respir Rev* 2002; 3: 41-6.
- 89- Holgate ST. Tissue Injury. *Clin Exp Allergy Rev* 2001; 11: 102-6.
- 90- Demirel YS. Astım tanı ve tedavi, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2004.
- 91- Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357: 752-6.
- 92- Apter AJ, Szeffer SJ, Advances in adult and pediatric asthma. *J. Allergy Clin. Immunol* 2004; 113: 407-14
- 93- Busse WW, O'Bryne PM, Holgate ST. Asthma pathogenesis. *Allergy Principles and Practice*. 6 th ed. St Louis: MO Mosby, 2003: 1175-205.
- 94- Cockcroft DW. How best to measure airway responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 163: 1514-5.
- 95- Palmer RJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, LeSouef PN.

- Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respirator symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 163: 37-42.
- 96- Global Strategy For Asthma Management and Prevention (GINA) Updated 2008.
- 97- British Thoracic Society. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2003;58(suppl I): i1-i16.
- 98- Yorgancıoğlu A, Şakar A, Tarhan S, Çelik P, Göktaş C. Astımlı olgularda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi bulguları. *Tüberküloz Toraks Dergisi* 2003;5(1):5-10.
- 99- Partridge MR. In what way may race, ethnicity or culture influence asthma outcomes? *Thorax* 2000;55:175-6.
- 100- Murosaki S, Yamamoto Y, Ito K. Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 suppresses naturally fed antigen-specific IgE production in murine splenocyte cultures. *Inr Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 278-87.
- 101- Pascual RM, Jhonson JJ, Peters SP. Asthma: Clinical Presentation and Management. In: Fishman AP, editor. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders* (forth ed). New York: McGraw-Hill Book Company, 2008:815-36.
- 102- Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U. Early childhood infectious diseases and the development of Asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ*. 2001; 322: 390-5.
- 103- Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 1403-6.
- 104- Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2009; sayfa: 62-65
- 105- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-78.
- 106- Expert Panel Report (EPR-3) on Asthma Diagnosis and Treatment Guidelines Review of the NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program) 2007.
- 107- Bülent Enis Şekerel. *Clinic Pediatri*. Nisan 2009; :4: 20-5.
- 108- Davis LA. Omalizumab: A novel Therapy for allergic asthma. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1236-42.
- 109- Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med*.

- 1996;90(2):69-77.
- 110- Kemp JP, Osur S, Shrewsbury SB, Herje NE, Duke SP, Harding SM, et al. Potential effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with asthma: a 2-year randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(4):458-66.
 - 111- Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet.* 1996;348(9019):27-9.
 - 112- Cheuk DK, Chau TC, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child.* 2005;90(1):74-7.
 - 113- Miller M, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardization of spirometry, 1994 update. American thoracic society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3): 1107-36.
 - 114- Bennich HH, Ishizaka K, Johansson SG, Rowe DS, Stanworth DR, Terry WD. Immunoglobulin E. A new class of human immunoglobulin. *Immunochemistry* 1968;5:327-8.
 - 115- Klink M, Cline MG, Halonen M, Burrows B. Problems in defining normal limits for serum IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:440-4
 - 116- Raymond ZC, Pruzansky JJ. Immunology of IgE mediated and other hypersensitivity states. In, Gramer LC, Greenberger PA eds, *Patterson's Allergic Diseases*, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 1997:43-54.
 - 117- Malcolm NB: Epidemiology and genetics of asthma and allergy. In: Kaplan AP. *Allergy*. Philadelphia: W.B. Saunders company 1997, 407-420.
 - 118- Burrows B, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD: The relationship between parental and children's serum IgE and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1497-1500, 1995.
 - 119- Baldacci S, Modena P, Carrozzi L, et al: Skin prick test reactivity to common aero allergens and total IgE, respiratory symptoms and smoking in a general population sample of Northern Italy. *Allergy* 51:149-156, 1996.
 - 120- Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG: Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 320:271-277, 1989.
 - 121- Ortega D, Buse WW: Asthma: Pathogenesis and Treatment. In: Kaplan AP. *Allergy*.

- Philadelphia: W.B. Saunders Company 1997, 480-505.
- 122- Barbee RA, Halonen M, Kaltenborn W, et al: A longitudinal study of serum IgE in a community cohort: Correlations with age, sex, smoking, and atopic status. *J Allergy Clin Immunol* 79:919-27, 1987.
 - 123- Marsh DG, Meyers DA, Bias WB: The epidemiology and genetics of atopic allergy. *N Engl J Med* 305:1551-9, 1981.
 - 124- Court CS, Cook DG, Strachan DP: The descriptive epidemiology of house dust mite-specific and total immunoglobulin E in England using a nationally representative sample. *Clin Exp Allergy* 32:1033-41, 2002.
 - 125- Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Burney P: The association of age, gender and smoking with total IgE and specific IgE. *Clin Exp Allergy* 25:1083-91, 1995.
 - 126- Zetterström O, Johansson SG: IgE concentrations measured by prism in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy. A diagnostic approach. *Allergy* 36:537-47, 1981.
 - 127- Criqui MH, Seibles JA, Hamburger RN, et al: Epidemiology of immunoglobulin E levels in a defined population. *Ann Allergy* 64:308-13, 1990.
 - 128- Sears MR, Chow CM, Morseth DJ: Serum total IgE in normal subjects and the influence of a family history of allergy. *Clin Allergy* 10:423-31, 1980.
 - 129- Wide L, Bennich H, Johansson SGO. Diagnosis by an in vitro test for allergen antibodies. *Lancet* 1967;2:1105-7.
 - 130- Hamilton RG, Adkinson Jr NF. In vitro assays for IgE mediated sensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:213-25.
 - 131- Hamilton RC. Laboratory (In Vitro) analyses. In Donald YML, Sampson HA, Geha RS, Szefer SJ eds. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 1st ed. St Louis CV Mosby. 2003: 233-42. -92
 - 132- Duc J, Peitrequin R, Pecoud A. Value of a new screening test for respiratory allergy. *Allergy* 1988;43:332-7.
 - 133- Ballardini N, Nilsson E, Nilsson M, Lilja G. ImmunoCAP Phadiatop Infant - a new blood test for detecting IgE sensitization in children at 2 years of age. *Allergy* 2006;61:337-43.
 - 134- Poon A W, Goodman ES, Rubin RJ. In vitro and skin testing for allergy: comparable clinical utility and costs. *Am J Management* 1998;4:969-85.
 - 135- F. Orhan, T. Karakaş. Allerjik Hastalıklarda Tanı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*

- 2007, 3(9):511.
- 136- Stern A, van Hage-Hamsten M, Sondell K, Johansson SG. Is allergy screening of blood donors necessary? A comparison between questionnaire answers and the presence of circulating IgE antibodies. *Vox Sang* 1995;69:114-9.
 - 137- Jarvis D, Burney P. The epidemiology of allergic disease. *BMJ* 1998;316:607-610.
 - 138- Schuetze G, Storm van's Gravesande K, Sparhold S, Frischer T, Kuehr J. Comparison between serial skin prick tests and specific serum immunoglobulin E to mite allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:138
 - 139- Paus Jenssen ES, Cockcroft DW. Sex differences in asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in a university population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:34-37.
 - 140- Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2001;108:33.
 - 141- Valdivieso R, Acosta ME, Estupinan M. Dust mites but not grass pollen are important sensitizers in asthmatic children in the Ecuadorian Andes. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999;9:288-292.
 - 142- Gu H, You LP, Liu YS. Survey on the prevalence of childhood atopic dermatitis in ten cities of China. *Chin J Dermatol* 2004; 37: 29-31.
 - 143- Böhme M, Svensson A, Kull I, Nordvall SL, Wahlgren CF. Clinical features of atopic dermatitis at two years of age: a prospective, population-based case-control study. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 193-7.
 - 144- Gold WM. Pulmonary function testing. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company 1994: 798-893.
 - 145- Cherniack RM, Rabin MB. Normal standards for ventilatory function using an automated wedge spirometer. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 38-46.
 - 146- Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 587-600.
 - 147- Hsu HK, Jenkins DE, Hsi BP, et al. Ventilatory functions of normal children and young adults-Mexican-American, white and black. I. Spirometry. *J Pediatr* 1979; 95: 14-23.

- 148- Pistelli G, Brancato G, Forastiere F, et al. Population values of lung volumes and flows in children: Effect of sex, body mass and respiratory conditions. *Eur Respir J* 1992; 5: 463-70. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2001; 49(3): 345-353 352
- 149- Cotes JE. Lung function throughout life: Determinants and reference values in lung function assesment and application in medicine. 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publication 1993: 445-90.
- 150- Dickman ML, Schmidt CD, Gardner RM. Spirometric standarts for normal children and adolescents (ages 5 years through 18 years). *Am Rev Respir Dis* 1971; 104: 680-7.
- 151- Polgar G, Weng TR. The functional development of the respiratory system from the period of gestation to adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 625-95.
- 152- Sirotkovic M, Cvoriscec B. Spirometric reference values in school children from Dalmatia. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50: 258-63.
- 153- Birman H, Güray Ö, Erbaydar S. 7-12 yaş grubu 257 ilkokul öğrencisinde bazı fizyolojik parametreler. *Klinik Gelişim* 1993; 6: 2334-7.
- 154- Karacaoğlu C, Aydılek R, Seber O, Demircin N. Solunum fonksion testlerinde nomogram sorunu. *GATA Bülteni* 1986; 28: 231-6.
- 155- Schwartz J, Katz SA, Fegley RW, Tockman MS. Sex and race differences in the development of lung function. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1415-21.
- 156- Dockery DW, Berkey CS, Ware JH, et al. Distribution of forced vital capacity and forced expiratory volume in one second in children 6 to 11 years of age. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 405-12.
- 157- Miller GJ, Saunders MJ, Gilson RJ, Ashcroft MT. Lung function of healthy boys and girls in Jamaica in relation to ethnic composition, test exercise performance, and habitual physical activity. *Thorax* 1977; 32: 486-96.
- 158- Rosenthal M, Bain SH, Cramer D, et al. Lung function in white children aged
- 159- Sönmez F, Yenisey Ç, Cüce D, Başer N. Peak expiratory flow rates in healthy children and the role of individual and enviromental factors. *Med J Ege Univ* 1997;7 19-21.
- 160- Kalyoncu F. Bronşial Astımlının Türk Toplumundaki Epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996,1(3): 159-160
- 161- Lewis S, Richards D, Bynner J et al. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J*.1995;8:349-56

- 162- Mitchell,A.E.,at all.Socioeconomic Status in Childhood Asthma.International Journal of Epidemiology.1989;18(4):888-890.
- 163- Mustafa Yıldırım,Ayça Törel Engin,Yıldız Saraçlar,Ayfer Tuncer. Sivas ilinde astım bronşiyale ve alerjik hastalıkların prevalansı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2002;45:226-232
- 164- Camila Corvalan,MD,MPH,Hugo Amigo,DMD,DrPH,MPH,Patricia Bustos,MD et al. Socioeconomic Risk Factors for Asthma in Chilen Young Adults, Am J Public Health .2005 August;95(8):1375-1381.
- 165- Persky V,Slezak J,Contreras A,et al.Relationships of race and socioeconomic status with prevalence,severity,and symptoms of asthma in Chicago school children.Ann Allergy Asthma Immunol .1998;81:266-271.
- 166- Duran-Tauleria E,Rona RJ.Geographical and socioeconomic variation in the prevalence of asthma symptoms in English and Scottish children. Thorax. 1999;54:476-481
- 167- Çevik Ü, Taş F. Astımlı çocukların sosyodemografik özellikleri ve astımı uyaran etkenlerin incelenmesi. 4. Milli ÇocukHemşireliği Kongresi, Samsun 2004, 472.
- 168- Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. Pediatrics. 2002;110:315–322.
- 169- IOM (Institute of Medicine). Patterns of Asthma: Morbidity and Mortality. Clearing the Air: Asthma and Indoor Air Exposures. Washington, DC: Institute of Medicine; 2000.
- 170- Environ Health. 2006; 5: 22. Published online 2006 July 21. Childhood asthma and indoor allergens in Native Americans in New York Simona Surdu,1 Lupita D Montoya,2 Alice Tarbell,3 and David O Carpenter 4
- 171- Morris K,Morganlander M,Coulehan JL,et al.Wood-burning stoves and lower respiratory tract infection in America Indian Children.AJDC 1990;144:105-108
- 172- Tunçbilek E,Toros A,Cerit S et al.Findings from household questionnaire in :1988 Turkish population and healt survey,Hacettepe University Institute of Population Studies,Ankara pp 133- 146,1989
- 173- The Energy Ladder Adapted from Smith et al.1994
- 174- Uludağ üniversitesi halk sağlığı seminerleri
- 175- Hanraham JP, Tager IB, Segal MR et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. Am Rev Respir Dis 1992;145:1129-35.

- 176- Sağlıkta Birikim Cilt:1 Sayı:1 Çocuklarda Astım Yönetiminde Hemşirelik Yaklaşımı Dr.n Dilek Ergin.
- 177- Henderson AJ, Sherriff A, Northstone K et al. Pre- and postnatal parental smoking and wheeze in infancy: cross cultural differences. Eur Respir J 2001;18:323-9.
- 178- Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. Clin Chest Med 2000;21:121-37.
- 179- Ediger D. Sigara ve astım. In: Sigara ve sağlık. Bursa: 2002;162-70.
- 180- Chang MY, Hogan AD, Rakes CP. Salivary cotinine levels in children presenting with wheezing to an emergency department. Pediatr Pulmonol 2000; 29: 257-63.
- 181- Wright RJ, Cohen S, Carey V et al. Parental stress as a predictor of wheezing in infancy: a prospective birth-cohort study. Am J Respir. Crit Care Med 2002; 165:358-65.
- 182- PIAR Araştırma Ltd. Şti. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, sigar alışkanlıkları ve sigara ile mücadele kampanyası kamuoyu araştırması raporu. 1988. İstanbul.
- 183- Karakoç F, Dağlı E, Kut A ve ark. Çocuklarda pasif sigaraya maruziyetinin serum kotinin düzeyiyle değerlendirilmesi. T Klin Pediatri. 1998;7:77-82
- 184- Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2004;52(3):231-236
- 185- Kent ve Sağlık Sempozyumu 07/09 Haziran 2006 Bursa. Bildiri özetleri kitabı
- 186- Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis”. Thorax 2000;55:2-10
- 187- Demirel F, Ermiş B, Tomaç N, Acun C. Zonguldak'taki astımlı çocuklarda ev içi risk faktörleri. T Klin Allerji- Astım 2002;4:115-8.
- 188- Zaman K, Takeuchi H, Yunus M, Arifen SE, Chowdhury HR, Baqui AH, Wakai S. Twata. Asthma in rural Bangladeshi children. Indian J Pediatr 2007;74:539-43.
- 189- Sapan N. Çocuklarda astım tanısı ve ayırıcı tanısında güçlükler Türk Pediatri Arşivi 2010;45:6-10.
- 190- Bayram A, Oymak S, Gülmez Y, Demir R, Büyükoğlu H. Astımda atopi ve alerjik rinit sıklığı. Erciyes Tıp Dergisi 2010;32:27-34.
- 191- Cengizler RM, Dibek E. Evaluation of risk factors in patients diagnosed as bronchial asthma. Allergol Immunopathol 2006;34: 4-9.
- 192- Pongracic S, Evans R. Environmental and socioeconomic risk factors in asthma. Immunol Allergy Clin North Am 2001;21:413-23.
- 193- Küçükosmanoğlu E, Tanıdır C, Demir F, Coşkun Ş, Hafizoğlu T, Dedeoğulları Y,

- ve ark. İstanbul'da çocuklarda solunum allerjileri duyarlılığı. Gaziantep Tıp Dergisi 2009;5:10-3.
- 194- Akcay A, Tamay Z, Dağdeviren E, Zencir M, Ones U, Güler N. Denizli'deki 6-7 yaş okul çocuklarında alerjik hastalıkların prevalansı. Ege Tıp Dergisi 2007;46:145-150.
- 195- Özkan S, Öztürk C. Ev ortamında astımı tetikleyen çevresel faktörler ve bu faktörlerin kontrol altına alınmasında hemşirenin rolü. Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 2006;22:267-79.
- 196- Petersen C. The villain behind childhood asthma attacks is all around us. Managed Healthcare 2000;10:42-4.
- 197- Ece A, Ceylan A, Saraclar Y, Saka G, Gurkan F, Haspolat K. Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakir, Turkey. Turk J Pediatr 2001;43: 286–292.
- 198- Bener A, Mobayed H, Sattar HA, Al-Mohammed AA, Ibrahim AS, Sabbah A. Pet ownership: its effect on allergy and respiratory symptoms. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2004;36: 306 – 310.
- 199- Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house - dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. Lancet 2000;356:392-1397.
- 200- Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. JAMA 2002;288: 963–972.
- 201- Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a populationbased cross-sectional study. Lancet 2001;357: 752 - 756.
- 202- Remes ST, Koskela HO, Iivanainen K, Pekkanen J. Allergen-specific sensitization in asthma and allergic diseases in children: the study on farmers' and non-farmers' children. Clin Exp Allergy 2005;35(2):160-6
- 203- Garcia E, Aristizabal G, Vasquez C, Rodriguez-Martinez CE, Sarmiento OL, Satizabal CL. Prevalence of and factors associated with current asthma symptoms in school children aged 6 - 7 and 13 - 14 yr old in Bogotá, Colombia. Pediatr Allergy Immunol 2008;19: 307 - 314.

- 204- Lee SL, Wong W, Lau YL. Increasing prevalence of allergic rhinitis but not asthma among children in Hong Kong from 1995 to 2001 (Phase 3 International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15: 72 - 78.
- 205- Moss MH, Gern JE, Lemanske RF. Asthma in infancy and childhood. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST and Simons FE: *Middleton's Allergy* Midiltan, 6th ed. Philadelphia: Mosby, 2003: 1127 - 1145.

