

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Dr. Lutfi Kırdar Kartal
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
Klinik Şefi: Doç. Dr. GÜLNUR TOKUÇ

ASTIMLI VE SAĞLIKLI ÇOCUKLAR
ARASINDA
HELİCOBACTER PYLORİ SIKLIĞININ
KARŞILAŞTIRILMASI

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. GÜLNUR TOKUÇ

Dr. BAHAR ÖZCABI

İSTANBUL – 2009

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca hekimlik sanatını bana öğreten, üstün bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım; her zaman kendime örnek aldığım sayın hocam Doç. Dr. Gülnur Tokuç'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince büyük emeği geçen, her an desteğini gördüğüm Prof. Dr. Ayça Vitrinel'e, 1. Çocuk Klinik Şef Vekili Dr. Yasemin Akın'a, kısa süreli de olsa kendileriyle çalışma olanağı bulduğum ve tezimde büyük katkısı olan Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Dr. Serdar Özer'e, Biyokimya Klinik Şefi Dr. Asuman Orçun'a, 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Doç. Dr. Orhan Ünal'a ve 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Doç. Dr. Cem Turan'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca her türlü destek ve yardımlarını gördüğüm, tezimde büyük emeği geçen Dr. Engin Tutar ve Dr. Sedat Öktem'e, her zaman desteklerini hissettiğim Dr. Perran Boran'a, Dr. Kamil Esmer'e, Dr. Nalan Yazıcı'ya, Dr. Esin Uğuzbalaban'a, Dr. Şıhmir Şimşek'e, Dr. Turgut Ağzıkuru'ya, Dr. Gülay Çiler Erdağ'a ve Dr. Serdar Cömert'e, arkadaşlıkları ile hayatımı güzelleştiren sevgili arkadaşlarım Dr. Pınar Muradoğlu, Dr. Pınar Atılkan, Dr. Kadriye Özdemir, Dr. Ruken Kocalar, Dr. Elçin Yardımcı ve Dr. Burcu Pişgin Volkan'a, tezimde yardımlarını esirgemeyen Dr. Gülten Thomas, Dr. Hasret Civan, Dr. Hülya Çınar ve Dr. Hatice Kurtuluş'a, asistanlığım süresince dostça çalışma ortamını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz ve personelimize, güleryüz ve desteğini eksik etmeyen hastanemiz mikrobiyologu Necla Genç'e teşekkür ederim.

Beni sevgi ve şefkatle büyüten, sağduyu, akıl ve deneyimleri ile yoluma ışık tutan, bilginin değerini öğreten, öğrenme azmini ve sabrını bana kazandıran, hayatı tüm erdemleri ile yaşayan ve yaşatan, insanlığı ve anneliğini her zaman örnek alacağım sevgili annem Semin Taşkın'a; bana zekanın gücünü gösteren, pratik ve matematiksel düşünmeyi öğreten, esprili ve farklı kişiliğini örnek aldığım, sevgisini hep hissettiğim ve hissedeceğim rahmetli babam Ali Taşkın'a; tüm hayatım boyunca sevgi ve desteğini hissettiğim ancak kısa bir süre önce kaybettiğim sevgili dayım Erkut Özel'e; sevgi, şefkat ve desteğini asla esirgemeyen, dünyamı ve ruhumu güzelleştiren canım eşim Yetkin Özcabı'ya, sevgili dostum Burçak Harputluoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bahar Özcabı

KISALTMALAR:

<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
Cag	Cytotoxin-associated gen
Cag PAI	Cag pathogenicity island
GÖRH	Gastroözafageal reflü hastalığı
HpSA	Dışkı Hp antijeni
ITP	İdiyopatik trombositopenik purpura
MALT	Mucosa-associated lenfoid tissue
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
TKA	Tekrarlayan karın ağrısı
ÜNT	C14 üre nefes testi
Vac-A	Vacuolating cytotoxin A
M.S.	Milattan Sonra
M.Ö.	Milattan Önce
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
TNF	Tümör nekroz faktörü
HLA	Human leukocyte antigens
RSV	Respiratuvar sinsisiyal virüs
TH 1	T helper-1
TH 2	T helper-2
INF	Interferon
ICAM	Intercellular adhesion molecule
VCAM	Vascular cellular adhesion molecule
ELAM	Endothelial Leucocyte adhesion molecule
LT	Lökotrien
PGF	Prostaglandin
PAF	Platelet Activating Factor
TXA2	Tromboxan A2
SRS-A	Slow reaction substance of anaphylaxis
MBP	Major basic protein
ECP	Eosinofil katyonik protein

EDP	Eosinofil derive protein
MCP	Monocyte-specific chemokine
NANC	Non kolinerjik
Ach	Asetil kolin
SP	Substans P (SP)
NK	Nörokinin
NE	Norepinefrin
E	Epinefrin
VIP	Vazoaktif intestinal polipeptid
PHM	Peptihistidin metyonin
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentetaz
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
EDRF	Endothelium-derived relaxing factor
RAST	Radio Allergo Sorbent Test
FEV-1	Forced expiratory volume in one second
FVC	Forced vital capacity
PEF	Peak expiratory flow
c-AMP	cyclic adenosine 3'5'-monophosphate
GINA	Global Initiative for Asthma

TABLO DİZİNİ:

Tablo 2.1: Çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonunun tedavi endikasyonları

Tablo 2.2: *H. pylori* tedavisinde önerilen birincil tedavi seçenekleri

Tablo 2.3: Astımda enflamasyonda yer alan hücreler ve salgıladıkları mediatörler

Tablo 2.4: Th1 ve Th2 Hücrelerinden Salınan Sitokinler ve Bunların immunolojik etkileri

Tablo 2.5: Klinik bulgular ve fonksiyonel şiddetine göre sınıflama

Tablo 2.6: Astım kontrol durumuna göre değerlendirilmesi

Tablo 2.7: Astım kontrol derecesine göre tedavi basamakları

Tablo 2.8: Çocuklarda Akut Astım Atağının Ağırılık Derecesinin Belirlenmesi

Tablo 2.9: Evde astım atağı tedavisi

Tablo 2.10: Acil serviste akut astım atağına yaklaşım

Tablo 4.1: Tüm olguların demografik özelliklerinin dağılımı

Tablo 4.2: Demografik parametrelerin dağılımı

Tablo 4.3: Astımlı çocuklara ilişkin verilerin dağılımı

Tablo 4.4: Astımlı ve sağlıklı çocukların değerlendirilmesi

Tablo 4.5: *H. pylori* pozitifliğine göre çocukların değerlendirilmesi

Tablo 4.6: *H. pylori* pozitifliğine göre değerlendirmeler

Tablo 4.7: *H. pylori* pozitifliğine solunum fonksiyon testi değerlendirilmesi

Tablo 4.8: Astım grubunda *H. pylori* pozitifliğine göre değerlendirmeler

Tablo 4.9: Astımlı hastalarda *H. pylori* pozitifliğine göre solunum fonksiyon testi değerlendirilmesi

Tablo 4.10: Astım grubunda *H. pylori* pozitifliğine göre değerlendirmeler

ŞEKİL DİZİNİ:

Şekil 2.1: *Helicobacter pylori*

Şekil 2.2: *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun doğal seyri

Şekil 2.3: *Helicobacter pylori*'nin mide mukus bariyerini geçerek immun yanıtı başlatması

Şekil 2.4: *H. Pylori* ile ilişkili gastrik kanser için öne sürülen patogenez

Şekil 2.5: *Helicobacter pylori* pyloriti (ışık mikroskopunda)

Şekil 2.6: *Helicobacter pylori* immunohistokimyasal boyama

Şekil 2.7: Dışkı antijen testinin mekanizması

Şekil 4.1: Olguların yaş dağılımı

Şekil 4.2: Olguların ağırlık ve boy persantillerine göre dağılımı

Şekil 4.3: Sosyoekonomik düzeylerin dağılımı

Şekil 4.4: Ailedeki kişi sayısı ve evde yaşayan çocuk sayısına göre dağılımı

Şekil 4.5: Anne sütü alma sürelerine göre dağılımı

Şekil 4.6: İçme suyuna göre dağılım

Şekil 4.7: *H. pylori* görülme oranlarına göre dağılım

Şekil 4.8: Astım başlangıç yaşı dağılımı

Şekil 4.9: Astım derecesi ve astım kontrol düzeylerinin dağılımı

Şekil 4.10: Tedavi şekillerinin dağılımı

Şekil 4.11. Gruplara göre evde hayvan besleme dağılımı

Şekil 4.12: *H. pylori* varlığına göre parametrelerin dağılımı

Şekil 4.13: Astımlı çocuklarda *H. pylori* varlığına göre parametrelerin dağılımı

Şekil 4.14: Astımlı çocuklarda *H. pylori* varlığı ile astım başlangıcı arasındaki ilişki

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
KISALTMALAR	ii-iii
TABLO DİZİNİ	iv-v
ŞEKİL DİZİNİ	v-vi
İÇİNDEKİLER	vii-viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. <i>H. pylori</i>	
2.1.1. Tarihçesi	3-4
2.1.2. Epidemiyoloji	4-6
2.1.3. Virulans Faktörleri	6-8
2.1.4. Klinik Özellikler	8-12
2.1.5. <i>H. pylori</i> ve Atopi	12-13
2.1.6. <i>H. pylori</i> Enfeksiyonunun Tanısı	13-19
2.1.7. <i>H. pylori</i> Enfeksiyonunun Tedavisi	19-22
2.2. Astım Bronşiale	
2.2.1. Tarihçesi	23-24
2.2.2. Epidemiyoloji	24-26
2.2.3. Etiyoloji	26-32
2.2.4. İmmunopatogenez	32-33
2.2.5. Astımlı Hastalarda Havayolunda Görülen Değişiklikler	33-37
2.2.6. Astım ve İnflamatuvar Hücreler	37-42
2.2.7. Astım Bronşialede Klinik ve Tanı	42-48
2.2.8. Astım Sınıflandırılması	48-50
2.2.9. Astım Tedavisi	50-65

3. MATERYAL ve METOD	
3.1. Çalışma Grubunu Oluşturma Kriterleri	65
3.2. Sosyodemografik Özelliklerin Belirlenmesi ve Büyüme- Gelişmenin Değerlendirilmesi	65-66
3.3. Astım Derecesi ve Kontrol Düzeylerinin Belirlenmesi	66
3.4. <i>H. pylori</i> Enfeksiyonunun Saptanması	66
3.5. Solunum Fonksiyon Testi	67
3.6. İstatistiksel Analiz	67
4. BULGULAR	
4.1. Tüm Olguların Değerlendirilmesi	68-74
4.2. Astımlı Hastaların Değerlendirilmesi	74-76
4.3. Astımlı ve Sağlıklı Grupların Karşılaştırılması	76-79
4.4. <i>H. pylori</i> Enfeksiyonu Açısından Tüm Olguların Değerlendirilmesi	79-88
5. TARTIŞMA	88-91
6. ÖZET	91-92
7. KAYNAKLAR	92-110

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori (*H. pylori*), gram-negatif, katalaz ve üreaz üreten, spiral şekilli, mikroaerofilik, gastrik epitele karşı afinite gösteren bir bakteridir (1). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda *H. pylori* ile enfeksiyonun dünyadaki en yaygın kronik bakteriyel enfeksiyonlardan birisi olduğu gösterilmiştir (1,2). *H. pylori* prevalansı sosyoekonomik durum, kalabalık aile, hijyenik koşullar, yüksek prevalansa sahip ülkelerden göç, aile fertlerinde enfeksiyon varlığı ve yaş gibi faktörlere bağlı olarak, ülkeler ve aynı ülke içindeki değişik etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir (3,4). Gelişmiş ülkelerde, yaşamın ilk on yılında enfeksiyon sıklığı %10 civarındayken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %70'e kadar ulaşmaktadır (2,5). Ülkemizden bildirilen çalışmalarda *H. pylori* sıklığı gastrointestinal semptomu olan hastalarda sağlıklı olgulardan daha yüksek olmakla ve yaşla artmakla birlikte %15-75 arasında değişmekte, olumsuz yaşam koşulları da bu sıklığı arttırmaktadır (4,6-9).

H. pylori enfeksiyonunun gastrit ve peptik ülser yanı sıra, gastrik adenokarsinom ve MALT lenfoma gibi pek çok gastrointestinal sistem hastalığının etyolojisinde rol aldığı gösterilmiştir (1,10). Yapılan çok sayıda çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu aynı zamanda kardiovasküler, romatizmal, hematolojik, hepatik ve dermatolojik hastalıklar gibi gastrointestinal sistem dışı patolojilerle de ilişkilendirilmiştir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda *H. pylori* enfeksiyonu sıklığının kronik bronşit, akciğer tüberkülozu ve bronşiektazi gibi solunum yolu hastalıklarında arttığı saptanmıştır (11-14). Bazı çalışmalarda *H. pylori* enfeksiyonu ile astım arasında bir ilişki gösterilememiş, bir kısım diğer çalışmada ise astım gelişme riskini azalttığı öne sürülmüştür (11,15-18).

Astım, epizodik havayolu tıkanmaları ile seyreden kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Astım patogenezinde başlıca üç mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Bunlar, geri dönüşümlü yaygın havayolu obstrüksiyonu, kronik havayolu enflamasyonu ve artmış havayolu duyarlılığıdır. Astımda oluşan patofizyolojik değişiklikler sonucunda hırıltı, solunum zorluğu, göğüste sıkışma hissi, göğüs ağrısı, gece ve sabah erken saatlerde artan öksürük gibi klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda bronşial astım kliniği çok hafif bulgulardan hayatı tehdit eden durumlara kadar değişiklik gösterebilmektedir. Ayrıca bronşial astım çocukluk çağında sık görülen ve okul devamsızlığı nedeni olan kronik hastalıkların başında gelmektedir

(19). Gelişmiş ekonomilerde dahi astım bakım ve tedavisi, toplam sağlık harcamalarının %1-2'sini oluşturmaktadır (20).

H. pylori ile enfekte kişilerin önemli bir bölümü yaşamı boyunca enfeksiyona bağlı herhangi bir sağlık sorunu yaşamadığından, tek başına *H. pylori* enfeksiyonu varlığını saptamanın önemi yoktur (21). Semptom varlığında araştırılması gereken, *H. pylori* enfeksiyonu saptanmışsa bunun semptomlardan sorumlu olup olmadığı ve tedavi edilip edilmeyeceğidir (21,23). Astım ve diğer alerjik hastalıkların *H. pylori* ile ilişkisinin ortaya konması, bu hastalıkların prognozunda iyileşmeyi sağlayabileceği gibi gereksiz eradikasyon tedavilerinin yapılmasını da engelleyecektir.

Bu çalışmada amacımız astımlı hastalarda *H. Pylori* enfeksiyon sıklığını saptamak, enfeksiyonun astım prognozu ve solunum fonksiyon testi üzerindeki etkilerini belirlemektir.

2.GENEL BİLGİLER

H. pylori tüm dünyada yaygın olan bir bakteridir. Erkekler enfeksiyona daha yatkındır, ancak kızlarda reenfeksiyon oranı erkeklerden (%5-8) daha yüksektir. Genel olarak, peptik ülser hastalığı olanların %90'ı *H. pylori* ile enfektir ve eradike edilmediği takdirde *H. pylori* ile enfekte kişilerin yaşamları süresince peptik ülser hastalığı gelişme olasılığının %15 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Her zaman uzun süreli kolonizasyon olmaz, enfeksiyon bazen geçicidir ancak reenfeksiyon sıktır. Oral-oral ya da fekal-oral bulaşan bu bakteri aynı zamanda pek çok gastrointestinal sistem dışı hastalıktan da sorumlu tutulmaktadır (24).

2.1. *Helicobacter pylori* ENFEKSİYONU

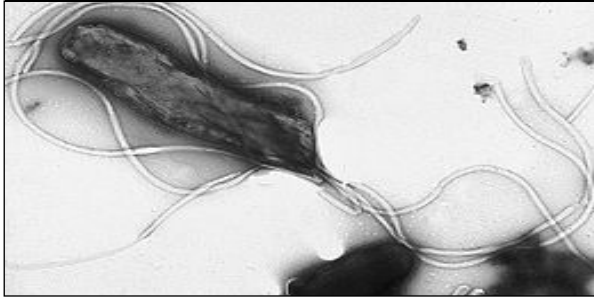
2.1.1. Tarihçesi

İlk olarak İtalyan bilim adamı Giulio Bizzozero, 1893 yılında köpeklerin midesinde, asidik ortamda yaşayan ve gastrik bezlere yerleşen gram-negatif spiroketleri tarif etmiştir. Bizzozero'nun bu çalışması, Salomon'un kedi ve köpek mide içeriği ile beslenen farelerin gastrik mukozasında aynı spiroketleri gözlemlemesi ile geliştirilerek aşı ve eradikasyon çalışmalarında farelerin denek olarak kullanılması mümkün olmuştur. Doenges ve ark. tarafından makakların gastrik mukozasında gösterilen spiroketler, 1940'ta Freedberg ve Baron, sifiliz tedavisi sırasında bizmut gibi ağır metal kullanan hastalarda peptik ülser hastalığının tam remisyona girdiğini gözlemlemişlerdir. 1900'lü yılların başında yapılan birçok küçük çaplı araştırma, mide kanseri ve peptik ülserli çok sayıda hastanın midesinde virgül şeklindeki bakterilerin varlığını gösterdi. Ancak Palmer ve ark. tarafından 1950'li yıllarda yayınlanan ve 1000'den fazla mide biyopsisinde sözü geçen bakterinin belirlenemediğini bildiren çalışmanın ardından bakteriye olan ilgi azalmıştır. Bugün dahi %50 oranında *H. pylori* pozitifliği olduğu tahmin edilen bir popülasyondaki negatiflik oranı açıklanamamaktadır.

Mide hastalıklarında bakterinin rolünü anlama konusundaki ilgi, 1967'de Susumu İto ve ark.'nın elektron mikroskobu ile, parietal bez içinde, tipik spiral şekli ve flagellaları ile bakteriyi görüntülemesi sayesinde yeniden alevlenmiştir. Warren ve Marshall yayınladıkları makalede, mide ülseri ve gastrit gelişimindeki asıl faktörün *H. pylori* enfeksiyonu olduğunu ve daha önce sanıldığı gibi stres veya baharatlı yemeklerle bir ilişki olmadığını ileri

sürmüşlerdir. Başlangıçta bazı şüpheli yaklaşımlar olsa da, yıllar içinde, birçok araştırma grubu *H. pylori* ile ülser ve gastrit ilişkisini doğrulamıştır. Marshall'ın, *H. pylori* bulunan deney şişesini içmesinden 10 gün sonra yapılan endoskopide gastrit işaretleri ve *H. pylori*'nin gösterilmesi sonucunda, etken ile gastrit arasındaki ilişki net olarak ortaya konmuştur.

Yapılan birçok araştırmanın sonucunda, 1989 yılında Goodwin ve ark. (25), sorumlu etkenin *Campylobacter* genusu'ndan tamamen ayrı olduğunu bildirmiş, helikal yapısı ve sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edildiği için önceleri *Campylobacter pylori* olarak adlandırılan bu bakteriye *Helicobacter pylori* adını vermişlerdir. 1994 yılında, Amerika'da bulunan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health), sık tekrarlayan duodenal ve gastrik ülserlerin *H. pylori* nedeniyle olduğunu bildirmiş ve tedavisi için antibiyotiklerin kullanılmasını önermiştir. Warren ve Marshall, *H. pylori* üzerine yaptıkları çalışmanın ardından 2005'te Tıp dalında Nobel Ödülü ile ödüllendirilmişlerdir (24,26).



Şekil 2.1. *Helicobacter pylori*

2.1.2. Epidemiyoloji:

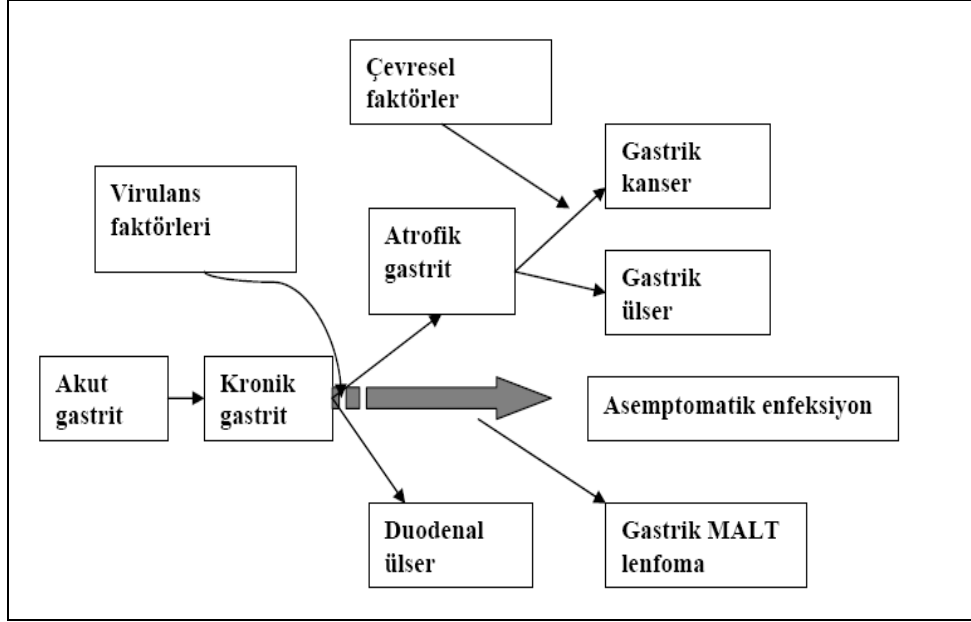
Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda *H. pylori* ile enfeksiyonun dünyadaki en yaygın, kronik, bakteriyel enfeksiyonlardan birisi olduğu gösterilmiştir (2). Enfeksiyon oranı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte dünya nüfusunun %50'sinden fazlasının *H. pylori* ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde erişkin popülasyonda enfeksiyon oranı %75-80 iken, gelişmiş ülkelerde bu oran %40'ın altında kalmaktadır. Hatta son dönemde yapılan çalışmalarda, gelişmiş ülkelerde hayat boyu enfeksiyon bulaş oranının %10 civarına düştüğü gösterilmiştir (2,6,21,27,28). Aynı ülke içinde yaşam şartları ve geleneklere bağlı olarak değişik etnik kökenler arasında dahi enfeksiyon oranında farklılık saptanmıştır. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yıllık enfeksiyon insidansının, 10 yaş altındaki

çocuklarda %0.5-%1 arasında olduğu gösterilmiş, ancak zenciler, Kızılderililer ve Latin Amerika kökenli etnik gruplarda hastalık prevalansı gelişmemiş ülkelere daha yakın olarak saptanmıştır (29). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda da *H. pylori* enfeksiyonu insidansının %15-75 arasında değiştiği bildirilmektedir (4,6-9,30).

Yapılan çeşitli çalışmalarda, *H. pylori* ile enfeksiyon açısından sosyoekonomik düzeyin yanı sıra, kalabalık bir evde yaşamak, yüksek prevalansa sahip bölgelerden göç etmiş olmak, enfekte ebeveynlere sahip olmak, evdeki çocuk sayısı, büyük kardeş olmak, yatılı okul, yurt ve benzeri yerlerde yaşamak, çiğ sebze tüketmek, dere ve kanallarda yüzmek de prevalansı arttıran faktörler olarak gösterilmiştir (3,27). Anne sütü ile beslenmenin ise sıklığı azalttığına dair yayınlar mevcuttur (6).

Enfeksiyonun yaygın olduğu gelişmekte olan ülkelerde *H. pylori* ile bulaş çocukluk çağında ve özellikle ilk beş yaşta olmaktadır, ancak enfeksiyonun spesifik klinik bulguları olmadığından, bulaş yolunu tanımlamak oldukça zordur (31). Tükürük, dental plak, kusmuk ve dışkı ile fekal-oral ya da oral-oral bulaş üzerinde durulmaktadır (21,28). Su ile bulaş olduğunu gösteren bazı çalışmalar da bulunmasına rağmen, bu bulaş şekli kesin olarak kanıtlanamamıştır (5,25,32). *H. pylori* için rezervuarın insan olduğu gösterilmiş olsa da, hayvanlarda da benzer helicobacter türlerinin olduğu saptanmıştır, ancak bu türlerin klinik önemi halen araştırılmaktadır (33).

H. pylori ile enfeksiyon, şekil 2.2’de de görüldüğü gibi, akut gastrit olarak başlamakta ve en sık olarak asemptomatik enfeksiyon şeklinde seyretmektedir. Enfekte bireylerin çoğunluğu asemptomatik gastrit şeklinde enfeksiyonu geçirirler de, %10-15 kadarında tekrarlayan gastroduodenal ülserler gelişebilir. Gastrik kanser insidansı daha düşüktür; enfekte olanların %1 kadarında adenokarsinom, daha da azında gastrik mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT lenfoma) gelişir (34,35,36,37). Günümüzde *H. pylori*, gastrik mukozada gelişen bir dizi fenotipik değişiklik için major tetikleyici faktör olarak görülmektedir. Bu değişiklikler sonucunda inflamasyon, yüzeysel gastrit, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve en son olarak da karsinom geliştiği düşünülmektedir (38). Ancak kanser gelişimi açısından sadece *H. pylori* enfeksiyonun yeterli olmadığı, enfeksiyonun yanı sıra bakteriyel, çevresel ve kişisel genetik faktörlerin de kanser fizyopatolojisinde önemli etkenler olduğu bilinmektedir. Enfekte bireylerin sadece %1 gibi ufak bir kısmında malignite gelişse de, 1994 yılında, erişkinlerde, gastrik kanser için *H. pylori* Grup 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (39).



Şekil 2.2. *H. pylori* enfeksiyonunun doğal seyri.

2.1.3. Virulans faktörleri:

2.1.3.1.) Üreaz enzimi:

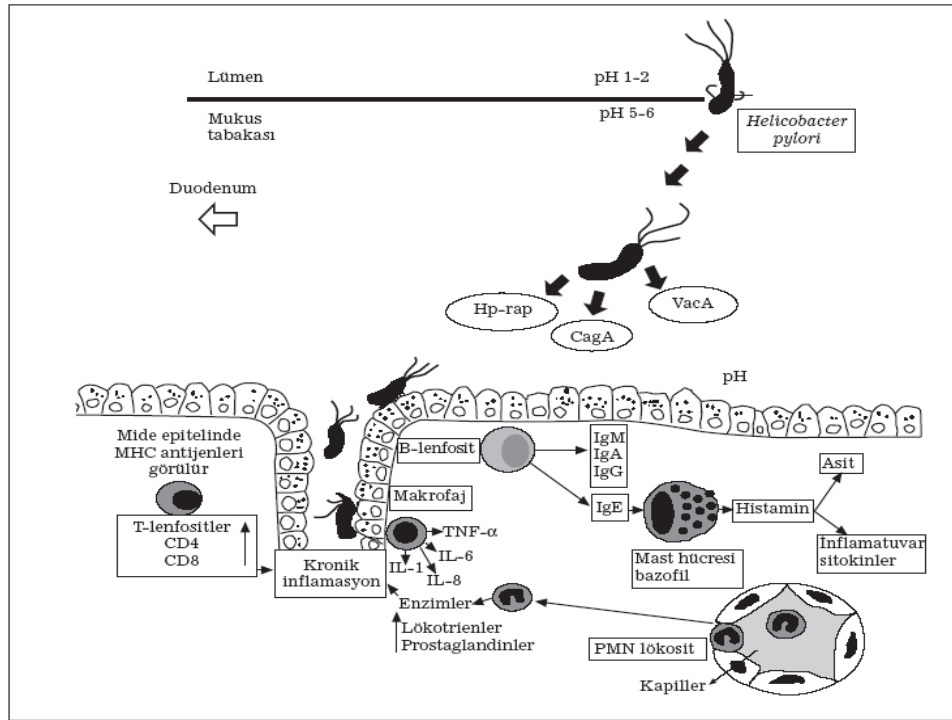
H. pylori'nin en önemli virulans faktörüdür. Bu enzim sayesinde bakteri mukus katmanına ulaşmadan önce, mide lümenindeki elverişsiz koşullarda bile hayatta kalabilir. Üreaz, pH 7.2 ve pH 3 olmak üzere iki farklı pH değerinde optimal işlevselliğe sahiptir. Üreazın ana görevi bakteri içerisinde amonyum iyonları üreterek, sitoplazmaya erişen H⁺ iyonlarını tamponlamaktır. Enfeksiyon sonrası, *H. pylori* asidi nötralize edecek maddeyi üreterek, hızla mukus örtüsünün altındaki kısmen uygun koşullu yere göç ederek, gastrik pH'ya uyum sağlar (28). Üreaz konak immün cevabını uyarak mide mukozasında hücresel hasar oluşumunda da etkili olmaktadır. (29,40). Üreaz enzimi aynı zamanda tanıda kullanılan çeşitli yöntemlerin de ana hareket noktasıdır.

2.1.3.2.) Adhezinler:

H. pylori gastrik mukoza ya da gastrik metaplazi gelişen bölgeler için trofizm gösterir. Bu trofizmi sağlayan adhezinler ve reseptörler de virulans faktörleri arasındadır. *H. pylori* lipopolisakkaridlerinin, Lewis kan grubu antijenlerini eksprese ederek gastrik yüzey glikomoleküllerini taklit ettiği, ve bu yolla vücudun savunma mekanizmalarından kurtularak kolonizasyonunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (41). *H. pylori*'nin gastrik epitele tutunmasında aktif rol oynayan adhezinlerden birisi de BabA adı verilen kan grubu antijeni bağlayıcı adhezindir (blood group antigen binding adhezine A) (38). BabA Lewisb yüzey epitoplarına bağlanmaktadır (42). BabA varlığında inflamasyon, duodenal ülser ve gastrik adenokarsinom gelişme riskinin arttığını bildiren çalışmalar vardır (38,42,43). Şekil 2.3'te de görüldüğü gibi *H. pylori*'nin gastrik epitele bağlanmasında, epitel üzerinde bulunan class II major histokompatibilite kompleksi (MHC II) de rol oynamaktadır (28). İlk baştaki bağlanmanın yanı sıra, *H. pylori*'nin, sitokin üretimi ve apoptozis yapıcı etkisini de MHC II kompleksi üzerinden gerçekleştirdiğini gösteren çalışmalar söz konusudur (44).

H. pylori'nin bazı suşları 31 potansiyel gen içeren ve Cag (cytotoxin-associated gene; cag) patojenite adası (Cag pathogenicity island; Cag PAI) adı verilen DNA lokusuna sahiptirler. Bu lokusun içerisinde bulunan bir gen olan CagA yüksek düzeyde immunojen olan CagA proteinini kodlar. Bu proteini kodlayan suşların, konak gastrik epitelinden, diğer suşlara oranla, daha fazla IL-8 salınımına yol açtığı ve daha şiddetli gastrit, duodenal ülser ve gastrik kanserle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (3,28,45-47).

Vakuolizan sitotoksik A geni (vacuolating cytotoxin A; VacA) pek çok *H. pylori* suşu tarafından eksprese edilen ve epitelyal hücrelere yapışmada aktif rolü olduğu düşünülen bir gendir (48). Bu genin ürünü olan VacA proteini ve bu proteinin reseptörlerinin gastroduodenal hastalıkta önemli bir rolü vardır (28).



Şekil 2.3. *Helicobacter pylori*'nin mide mukus bariyerini geçerek immun yanıtı başlatması

2.1.4. Klinik Özellikler

H. pylori ile pek çok kişi enfekte olmasına rağmen, sadece küçük bir bölümünde hastalık semptomları görülür. *H. pylori* enfeksiyonu sonrası kronik-aktif gastrit gelişir, enfekte olan hastaların tümünde histolojik olarak tanımlanabilen gastrik inflamasyon bulunur, bu inflamasyon çoğunlukla asemptomatiktir (40). Enfekte bireylerin yaklaşık olarak %15-20'sinde hayatlarının bir döneminde peptik ülser hastalığı gelişir (3,10). Epidemiyolojik olarak *H. pylori* enfeksiyonu ve peptik ülser arasında kuvvetli bir bağ vardır. *H. pylori* eradikasyonunun, ülserin iyileşmesinde ve nüksleri önlemede en önemli faktör olduğu kesin olarak gösterilmiştir.

2.1.4.1. Gastrit

H. pylori enfeksiyonu, enfekte kişilerin hemen tamamında gastrite yol açmakta, ancak enfekte erişkin ve çocukların çoğunda gastrit asemptomatik seyretmektedir. *H. pylori* enfeksiyonunun doğal seyri iki aşamalı olarak düşünülebilir. Akut fazda, geçici bir süre eşlik eden üst gastrointestinal semptomlarla beraber, yoğun bakteriyel proliferasyon ve gastrik inflamasyon görülür. Bu aşamada midede hipoklorhidri gelişir. Haftalar içinde, hastalığın ikinci aşaması olan kronik faza gidiş gözlenir ve inflamatuvar yanıt düşük dereceli yüzeyel

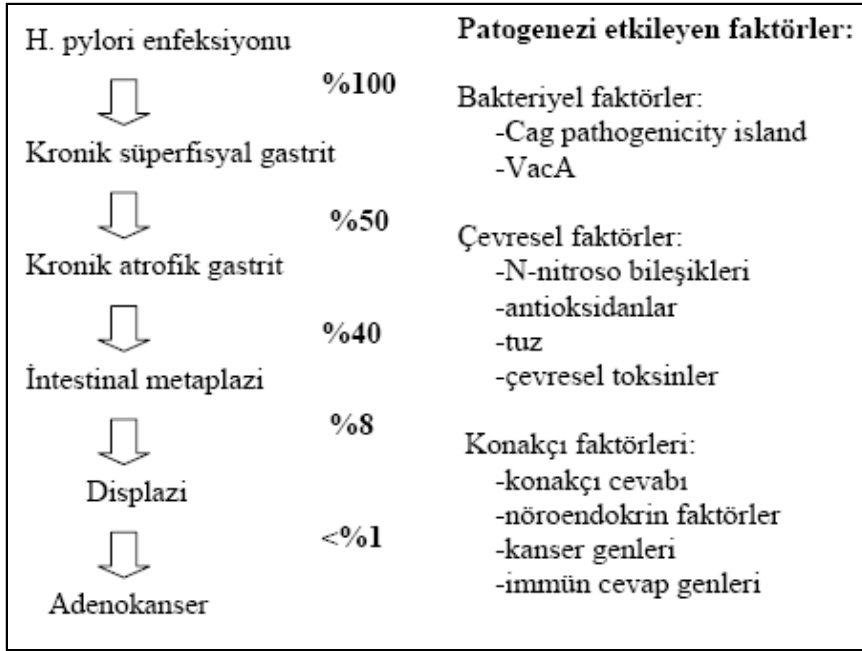
gastrite geriler, gastrik pH da normale döner (3). Enfekte bireyler asemptomatik hale gelir, bu semptomsuz kronik enfeksiyon en sık rastlanan durumdur.

2.1.4.2. Peptik ülser hastalığı

Peptik ülser çocukluk çağında nadir görülür ve insidansı bilinmemektedir. Çocuklarda en sık rastlanan ülser semptomu epigastriumda yanıcı tarzdaki ağrıdır. Ağrı tipik olarak açlıkta, öğünler arasında ve sabahları aç karnına görülse de, diğer zamanlarda da görülebileceği bildirilmiştir. Ağrı dakikalar ile saatler arasında sürebilir ve antiasid alımı ya da yemek yemekle gerileyebilir. Bulantı, kusma, iştahsızlık ve gastrointestinal kanama daha nadir görülen ülser semptomlarıdır. Peptik ülser hastalığı nadir olarak görülse de, çocukluk çağında görülen duodenal ülserlerin %90'ında *H. pylori* pozitif olarak saptanmıştır (3,10). Gastrik ülseri olan çocukların çoğunluğunda ülserler aspirin ya da diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımına sekonder olarak gelişmektedir (40). Gastrik ülseri olan çocukların %25'inde *H. pylori* enfeksiyonu saptanmıştır (3,10,40,49).

2.1.4.3. Gastrik adenokarsinom ve MALT lenfoma

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından *H. pylori* karsinojen olarak ilan edilmiştir (39). Mide kanseri nadir olarak 40 yaşından önce görülür. Çocuklarda mide kanseri sık görülmemesine rağmen, enfeksiyonunun büyük oranda çocukluk çağında edinilmesi, genç erişkinlerde gastrik atrofi gelişme prevelansının artmasına, buna bağlı olarak ortalama asit sekresyonunun azalmasına ve daha sonra da mide kanseri gelişme riskinin artmasına neden olabilir (50). *H. pylori* ile enfekte olan tüm bireylerde gastrik kanser gelişmemesi nedeniyle patogenezi etkileyen çeşitli faktörler belirlenmiştir. Günümüzde, gastrik kanserin oksidatif stres ve çevresel toksinler gibi pek çok faktörün etkileşmesi sonucu mutasyon hızının artması ile geliştiği düşünülmektedir. Genlerde mutasyon geliştikten sonra, enfeksiyonun arttırdığı epitelyal büyüme ile tümör gelişimi paralellik göstermektedir (28). (Şekil 2.4)



Şekil 2.4. *H. pylori* ile ilişkili gastrik kanser için öne sürülen patogenezi.

Normalde midede lenfoid doku bulunmaz, ancak *H. pylori* ilişkili kronik aktif gastriti bulunan hemen hemen tüm hastalarda değişken sayıda mukozal lenfoid foliküller bulunur. *H.pylori* eradikasyonu sonrası lenfomanın remisyona girmesi, *H. pylori* ile MALT lenfoma arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (3,38,51,52)

2.1.4.4. Tekrarlayan karın ağrısı

Apley tarafından 1958 yılında yapılan tanımlamaya göre tekrarlayan karın ağrısı (TKA); bir sene içerisinde en az üç ay süren, üç veya üçten daha fazla sayıda, birbirinden bağımsız ağrı ataklarının olması ve bu ağrının günlük aktiviteleri engelleyecek nitelik göstermesidir (53). TKA olan çocukların sadece %10'unda gastrointestinal, kardiyovasküler, pulmoner ya da genitoüriner kaynaklı olmak üzere çeşitli organik sebepler bulunabilir. *H. pylori*'nin tanımlandığı dönemden itibaren, çocuklarda, TKA ve *H. pylori* arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için, pek çok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda çelişkili bulgular elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda *H. pylori* enfeksiyonu ile TKA arasında bir ilişki gözlenmiş, bazılarında ise bu ilişki gösterilememiştir. Bu nedenle TKA ile *H. pylori* arasındaki ilişki henüz tanı ve tedavi rehberlerinde yer almamaktadır (3,54-57).

2.1.4.5. Gastroözafageal reflü hastalığı:

Gastroözafageal reflü hastalığı (GÖRH) etyopatogenezinde *H. pylori*'nin rolüne dair pek çok tartışma bulunmaktadır. GÖRH ve ilişkili komplikasyonlarının varlığı, asit maruziyetine ve bariyer fonksiyonundaki kayıplara bağlıdır. *H. pylori* enfeksiyonu sırasında gelişen gastrite bağlı olarak mide asit sekresyonu azalmaktadır. Buradan yola çıkılarak *H. pylori* enfeksiyonunun GÖRH insidansını azalttığı ve *H. pylori* tedavisi sonrası asit sekresyonunun yeniden normale dönmesi ile GÖRH sıklığı ve ciddiyetinin arttığı öne sürülmüştür (3,52,58). Ancak daha sonra yapılan bazı çalışmalarda, bu ilişki gösterilememiş ve ilgisiz olduğu öne sürülmüştür (44,59-61). GÖRH ve *H. pylori* ilişkisi arasında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.1.4.6. Gastrointestinal sistem dışı tutulum

H. pylori enfeksiyonunun, yukarıda sayılan klinik antitelerin dışında, başka klinik hastalıklar ve durumlarla ilişkili olabileceğine dair çok sayıda çalışma yapılmıştır. *H. pylori* enfeksiyonunun koroner kalp hastalığı, protein kaybettiren enteropati, tekrarlayan enterik enfeksiyonlar, periodontal hastalıklar, baş ağrısı, diyabet, acne rosacea, besin alerjisi, safra taşı, boy kısalığı, tiroid hastalıkları, Reynaud sendromu, pankreas kanseri, hiperemesis gravidarum, glokom gibi çeşitli hastalıklarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (3,44,59,62). Ancak, *H. pylori* ve mide dışı bu hastalıkların ilişkisi kısıtlı sayıda hasta grubuyla yapılan az sayıda çalışma bulunduğundan, bu ilişkinin, ileride uygun dizayn edilmiş, randomize, kontrollü çalışmalarla daha fazla aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

Demir eksikliği anemisi ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında bir ilişki, ilk olarak 1990'lı yıllarda Alaska yerlileri ile yapılan bir çalışmada ileri sürülmüştür (63). *H. pylori* ile enfekte olan antrumda, demirin sekestrasyonu, gastritin ve pH'nın yükselme derecesine bağlı olarak, demir emiliminin değişmesi ve mukozadan artan mikroskobik kan kaybı, patogeneizde öne sürülen mekanizmalardandır. Alaska'da yapılan bu çalışmadan sonra, benzer bulgular ülkemiz de dahil pek çok araştırmada tekrar gösterilmiştir. Sadece *H. pylori* eradikasyonu verilerek demir tedavisine gerek olmadan aneminin düzeldiği görülmüştür (5,64,65). Bu nedenle demir eksikliği anemisi için başka bir etyolojik faktör bulunamayan hastalarda, *H. pylori* taraması yapılması ve saptanması durumunda eradikasyonu önerilmektedir (64). Ayrıca demir emilimi gibi vitamin B12 emiliminin de kısmen etkilendiği ve *H. pylori* enfeksiyonu mevcut olan hastaların kan B12 düzeylerinin sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır (66).

Kronik idiyopatik trombositik purpura (İTP) etyopatogenezinde *H. pylori*'nin rol aldığını gösteren pek çok sayıda çalışma bulunmaktadır (67-69). *H. pylori* inflamatuvar cevaba

neden olarak immunolojik bir reaksiyona yol açmaktadır. *H. pylori* enfeksiyonuna karşı oluşturulan antikorların insan dokusu ile çapraz reaksiyona girebileceği ve buna bağlı olarak da İTP etyopatogenezinde rol aldığı öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda İTP'li bazı hastaların *H. pylori* eradikasyon tedavisinden fayda gördüğü gösterilmiştir (68,69).

2.1.5. *Helicobacter pylori* ve Atopi

Atopi, *H. pylori* enfeksiyonunu arttırabileceği gibi, tam tersi de geçerli olabilir. Alerjik inflamasyonda yüksek olan IgE ve histamin düzeyleri, mide asit sekresyonunu artırarak, gastrik mukoza hasarına ve bakterinin kolonizasyonuna zemin hazırlayıp, bakterinin ülserojen etkisini kolaylaştırmaktadır. *H. pylori*, alerjik inflamasyonu şu yollarla etkileyebilir:

1. Bakteri mast ve inflamatuvar hücrelerden İL, interferon, prostaglandin, lökotrien salınımına yol açabilir. Bakterinin başlattığı lokal immun yanıt önce gastrik mukozal hasara yol açmakta, proinflamatuvar sitokinlerin miktarı ve gastrik inflamasyonunun şiddetine göre gastrointestinal sistem dışı ve alerjik etkiler de oluşabilmektedir.
- 2-Bakterinin kendi antijenik özellikleri alerjik reaksiyona neden olabilir.
- 3-Bakteri antijenleri ile otoantijenlerin benzerliği, oluşan antikorların doku antijenleri ile çapraz reaksiyonuna ve sistemik bulgulara yol açabilir.
- 4- Bakteri, gastrointestinal mukozanın inflamasyonuna yol açarak alerjenlere karşı koruyucu bariyeri bozarak alerjik besin parçacıklarının kana geçmesini artırabilir (70).

Bu mekanizmalar ile bakteri alerjik inflamasyona yol açabilir ya da mevcut alerjik inflamasyonu artırabilir, ancak, hijyen hipotezine dayanarak bakterinin atopiyi azalttığı da öne sürülmektedir. Hijyen hipotezine göre infeksiyöz hastalıklara karşı başarılı mücadele ve gelişmiş hijyenik şartlar immun sistemi Th2 yönünde etkilerken, çiftlik hayatı, mikroorganizmalar ve ürünleri ile artmış temas ve antibiyotik kullanımının az olması, immun yanıtı Th1 yönünde etkileyip alerjiye karşı koruyucu etki yaratabilir. Th1 sitokin sekresyonunu uyaran ajanlardan biri de *H. pylori*'dir. Bakterinin major virulans faktörlerinden Vac A ve hp-nap, doğal immun sistemin İL-12 ve İL-23 üretimini artırarak immun yanıtın Th1 yönüne kaymasını sağlamaktadır (70). Yapılan bazı çalışmalarda oro-fekal enfeksiyonlarda azalma görülen bölge ve gruplarda atopik hastalıklarda artış saptanmıştır (71,72). Ancak bazı çalışmalarda *H. pylori* pozitifliği ile özellikle astım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı gibi bazı çalışmalarda ise riski azalttığı iddia edilmiştir (16,18).

Gıda allejisinde *H. pylori* etkisi araştırıldığında, bazı çalışmalarda *H.pylori* enfeksiyonu gıda allejisi olan grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu durumun nedeni olarak,

H.pylori enfeksiyonunun gastrik mukoza geçirgenliğini ve gıda antijenlerinin kana geçişini artırması, pepsinojeni artırıp somatostatini azaltması ve gastrik pasajı azaltıp allejen ile maruziyet süresini artırması ileri sürülmüştür (70). Ancak bazı çalışmalarda ise anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (73,74). Bazı çalışmalarda ise *H. pylori* sıklığında anlamlı bir fark olmasa da, gıda alerjisi olan hastaların daha çok Cag A pozitif suşlar ile enfekte olduğu belirtilmektedir (75).

Kronik idiopatik ürtikerde ise *H. pylori*'ye karşı oluşan spesifik antikorların patogeneze rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda kronik ürtikerli hastalarda *H. pylori* pozitifliği anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kronik ürtikerli bir hastada *H. pylori*'ye karşı spesifik Ig G yüksek ve *H. pylori* histamin salınım testi pozitif saptanmış, eradikasyon sonrası ürtikerin tamamen gerilemesi ve antikor düzeylerinde düşüş olması, diğer çalışma sonuçlarını desteklemiştir (169,170). Başka bir takım çalışmalarda da eradikasyon tedavisi sonrası kronik ürtikerde gerilemeyi destekleyen bulgular elde edilmiştir (76,77).

2.1.6. *Helicobacter pylori* Enfeksiyonunun Tanısı

H. pylori enfeksiyonu tanısında kullanılan yöntemler invaziv ve non invaziv olarak ikiye ayrılabilir. *H. pylori* tanısında kullanılacak ideal yöntem invaziv olmayan ya da en az düzeyde invaziv, yüksek doğruluk oranına sahip, ucuz, kolay bulunan ve uygulanabilen, geçirilmiş ve akut dönemde geçirilmekte olan enfeksiyonu ayırt edebilecek özelliklere sahip bir yöntem olmalıdır. Ancak günümüzde bu kriterleri karşılayan bir yöntem bulunmamaktadır.

2.1.6.1. İnvazif tanı yöntemleri

2.1.6.1.1. Endoskopi

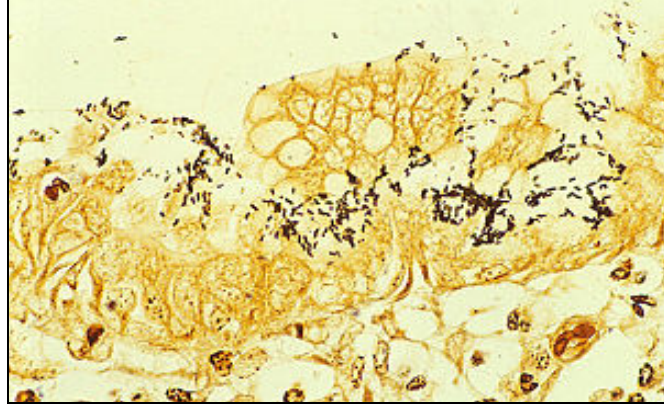
Endoskopik inceleme ile mide mukozasından alınan biyopsilerde *H. pylori*'nin üretilmesi veya gösterilmesi, enfeksiyonunun tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Endoskopik muayene hem mide ve özafagustaki lezyonların gözle görülerek, ülser gibi hastalıkların kesin tanısına, hem de muayene sırasında alınan biyopsi örneklerinin, gerek mikrobiyolojik gerekse patolojik inceleme sonucu etyolojik tanısına ulaşmayı sağlamaktadır. Yanlış negatiflik açısından biyopsi örneklerinin yeterli sayıda ve uygun yerlerden alınması gerekmektedir.

2.1.6.1.2 Hızlı Üreaz Testi

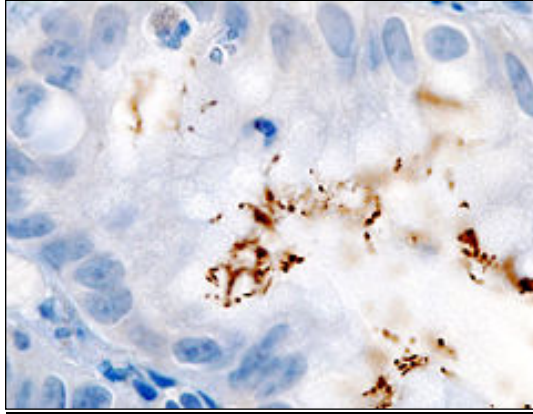
H. pylori'nin üreaz aktivitesi, çabuk sonuç veren basit testlerin geliştirilmesine temel olmuştur. Burada esas olay, üreaz enzimi ile ortamda bulunan ürenin parçalanması sonucu amonyak ve bikarbonat meydana gelmesi ve böylece ortam pH'sının yükselmesi ve bunun pH indikatörü ile görünür hale gelmesidir (78). Bu testlerin avantajı hızlı, ucuz ve basit uygulanabilir olmasıdır. Ancak, çocuklarda bu testlerin zayıf pozitif prediktif değeri (%50) varken, negatif prediktif değeri (%98) yüksektir. Testin duyarlılığı alınan doku örneklerinin sayısına, biyopsi alınan bölgeye, bakteriyel yüke, antibiyotik ve proton pompa inhibitör kullanımına bağlıdır (79). En önemli dezavantajı ise invaziv bir yöntem olmasıdır.

2.1.6.1.3. Histolojik İnceleme ve Direkt Boyama

H. pylori'nin kesin tanısı ve enfeksiyonun histolojik sonuçları endoskopik olarak alınan örneğin mikroskop ile incelenmesi yoluyla saptanabilir. Ancak *H. pylori* midede homojen bir biçimde dağılmadığı için, antrum ve korpustan, farklı lokalizasyonlardan olmak üzere en az ikişer biyopsi örneğinin alınması gereklidir. Histolojik inceleme ile hem *H. pylori* varlığı hem de gastritin derecesi ve premalign lezyonlar olan atrofik gastrit, intestinal metaplazi hakkında bilgi edinebilmek mümkün olmaktadır (79). Işık mikroskopunda *H. pylori* spiral çomak şeklinde görülür. Doku biyopsisine dayandığı için invaziv bir yöntem olması bu yöntemin dezavantajıdır, ancak yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle güvenilirdir ve pek çok merkezde tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir (32). *H. pylori*'nin eradikasyonu sonrası, mukozadaki mevcut inflamatuvar hücrelerde azalma olmasına rağmen, tedavinin etkinliğini değerlendirme amacı ile endoskopik kontrol pediatrik hastalarda önerilmemektedir (52). İmmunohistokimyasal boyama yöntemleri ile koksoid form ya da düşük densiteli *H. pylori* suşları da belirlenebilir. Bazı çalışmalarda immunohistokimyasal yöntemin histokimyasal yöntemlere göre daha yüksek özgüllük taşıdığı gösterilmiştir (80).



Şekil 2.5. *Helicobacter pylori* pyloriti (ışık mikroskobu görüntülemesi)



Şekil 2.6. *Helicobacter pylori* (immunohistokimyasal boyama)

2.1.6.1.4. Kültür

H. pylori'nin mide mukozasından kültür yoluyla izole edilmesi, mikroorganizmanın doku örneğinde var olduğunu gösteren en iyi kanıttır (3). Ancak, midede *H. pylori*'nin dağılımının yama tarzında olması ve bakterinin kültürde üretilmesinin zor olması nedeniyle yalancı negatiflik oranı oldukça yüksektir. En deneyimli ve iyi laboratuarlarda bile, bakteri izolasyon oranı ancak %75-90'a kadar çıkabilmektedir. Kültür duyarlılığını arttırmak için, biyopsi materyalinin ekimi hasta başında yapılmalıdır. Tanı yöntemi olarak kültür, %100 özgül olmasına rağmen duyarlılığı (%77-%94) en düşük yöntemdir (53). Kültür yalancı negatifliğinin pek çok nedeni olabilir. Yama tarzı dağılım nedeniyle bakteri içermeyen doku

parçasının kültürde kullanılması, endoskopi sırasında lokal anestetik madde yutulması, biyopsi forsepsinin gluteraldehit veya diğer mikroorganizmalarla kontaminasyonu, yakın zamanda antibiyotik, H2 reseptör antagonistleri, bizmut bileşikleri veya omeprazol kullanımı gibi nedenler sayılabilir. Kültürde *H. pylori* izolasyonunun diğer tanı yöntemlerine göre en önemli avantajı; antibiyotik duyarlılığının saptanabilmesi, suşlara göre virulans faktörlerinin incelenebilmesi, aynı aile içerisinde ya da rekürren enfeksiyonlarda izole edilen suşların moleküler metodlar kullanılarak birbirinden ayrılabilmesidir (3,79).

2.1.6.1.5. Polimeraz zincir reaksiyonu (Polimerase chain reaction, PCR)

Çocukluk yaş grubunda düşük bakteriyel yüke rağmen yüksek oranda pozitiflik nedeniyle, *H. pylori* enfeksiyonu tanısının konulmasında, moleküler metotların kullanılması gelecek için umut veren bir alternatif tanı yöntemidir. Moleküler tanı yöntemleri içerisinde, çocuklarda *H. pylori* saptanmasında en iyi yöntem PCR yöntemidir (3). PCR, kültür ve histoloji ile mükemmel bir korelasyon göstermektedir (54). Biyopsi materyali dışında; PCR mide sıvısı, safra, dışkı, tükürük gibi örneklerde de noninvaziv bir yöntem olarak kullanılabilir. Tanısal test olarak son derece duyarlı olması, DNA sekanslarının tespitiyle farklı suşların ortaya konabilmesi ve önceden alınmış doku örneklerinde çalışma imkanı vermesi, en önemli avantajlarıdır. Ancak pahalı bir yöntem olması, kurulumunun ve uygulanmasının zor olması, özgüllüğünün kontaminasyonla azalması ve araştırma laboratuvarları haricinde yaygın olarak kullanılmaması dezavantajlarıdır (79).

2.1.6.2. **İnvazif Olmayan Yöntemler**

2.1.6.2.1. Üre nefes testi (ÜNT)

Üre nefes testi, *H. pylori*'nin üreaz aktivitesine dayanan, hem çocuklarda hem de erişkinlerde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip noninvazif, indirek bir tanı yöntemidir (55). Üre karbon izotopları olan C14 veya C13 ile işaretlenir. *H. pylori* kolonizasyonu olan kişilerde radyoaktif üre, bakterinin üreazı ile amonyum ve bikarbonata dönüştürülür. İşaretli bikarbonat kana diffüze olur ve işaretli CO2 şeklinde beş dakika içinde solunumla akciğerlerden atılır. Üflenen hava ile meydana gelen renk değişikliği ile enfeksiyonun varlığı gösterilir.

C14 erişkinlerde daha sık kullanılır, çünkü ucuz bir izotoptur ve ölçüm değerlendirmesi daha kolay bir şekilde yapılır. C13 ise radyasyon riski olmadığı için çocuklarda tercih edilen izotoptur. Ancak daha pahalıdır ve sonuçlar spektrofotometre kullanılarak değerlendirilir.

Histoloji ve kültür ile karşılaştırıldığı zaman bu yöntemin özgünlük ve duyarlılığı sıklıkla %95'in üzerindedir (3). Erişkinlerdeki sonuçlara benzer şekilde, çocuklarda da *H. pylori* eradikasyonunu değerlendirmek için, ÜNT'nin güvenilir olduğu bildirilmektedir (56). Ülkemizden yapılan çeşitli çalışmalarda da, ÜNT'nin *H. pylori* enfeksiyon tanısı ve eradikasyon değerlendirmesi için uygun bir yöntem olduğu bildirilmiştir (81). ÜNT uygulanması sırasında, yakın zamanda antibiyotik, bizmut bileşiği veya omeprazol kullanımı yalancı negatif sonuçlara yol açabileceğinden; test, bu ilaçların kullanımından en az bir ay sonra yapılmalıdır. Ürenin mideden hızlı boşalımı veya örneklerin geç toplanması da yalancı negatif sonuca yol açabilir. Oral bakterilerin veya üreaz üreten diğer mikroorganizmaların varlığı yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir. Üre nefes testinin avantajı, noninvazif olması ve akut enfeksiyonu gösterdiği için tedavinin takibinde de kullanılabilmesidir. Dezavantajı ise, az miktarda olsa da radyasyon içermesi ve değerlendirmesi için sayaç veya spektrometre gibi özel aletler gerektirmesidir.

2.1.6.2.2. Serolojik Testler:

H. pylori'ye karşı gelişen spesifik antikorların araştırıldığı non-invazif, kolay ve ucuz bir yöntemdir. Oluşan antikorlar ELISA, kompleman fiksasyon, immünofloresan, hemagglütinasyon ve western-immüno blot tekniklerinden biri kullanılarak saptanır. En yaygın olarak ELISA yöntemi kullanılır. Bu testte, tam bakteri, parçalanmış bakteri ve bakterilerin glisin asit ekstraktları antijen olarak kullanılmaktadır. Serolojik yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğü, hem erişkin hem de çocuklarda histolojik yöntemlere göre düşüktür (79). Genel olarak, serum ve tam kandan çalışılan serolojik testlerin, gelişmiş ülkelerde, çocuklardaki duyarlılığı %60-%70 olarak bildirilmektedir (58,59). Çocuklarda serolojik testlerin duyarlılığının erişkinlere oranla belirgin olarak düşük olmasında gösterilen ana neden, çocuklarda erişkinlerle karşılaştırıldığında, antikor titrelerinin belirgin olarak daha düşük olmasıdır (3).

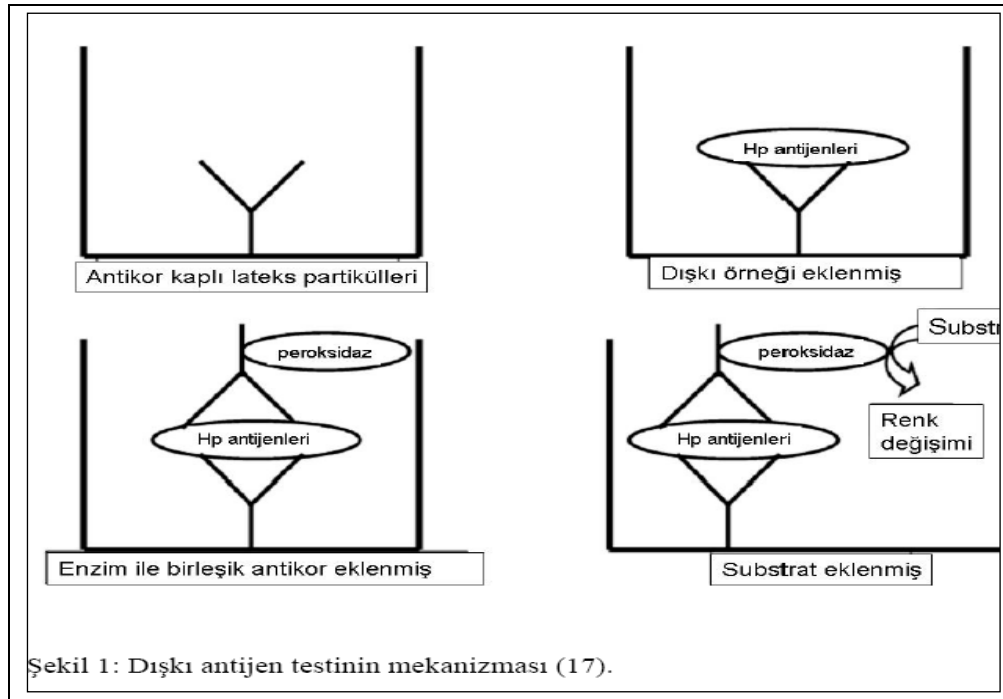
ELISA yöntemiyle IgG, IgM ve IgA cinsi antikorları tespit etmek mümkündür. Yapılan çalışmalarda, çocuklarda IgG cinsi antikorların daha güvenilir sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Saptanan IgG cinsinden antikor titresi ile endoskopik bulgular arasında bir ilişki olmadığı düşünülmektedir. Gastrit derecesi ile ilişkili olup olmadığı ise tartışmalıdır. *H. pylori*'ye karşı geliştirilen antikorlar uzun süreler kanda pozitif olarak kalmakta, eradikasyon tedavisinden sonra yavaş bir hızda düşmektedir. Bu nedenle tedavinin başarısını değerlendirmede, akut dönemde serolojinin kullanılması önerilmez. Tedavi bitiminden 6 ay sonra serolojide anlamlı derecede düşüş saptanabilir. ELISA dışında kullanılabilen diğer serolojik yöntemler

güvenilirlik, maliyet ve uygulanım kolaylığı açısından ELISA'ya üstünlükleri olmadığından yaygın olarak kullanılmamaktadır.

2.1.6.2.3 Fekal Antijen Tayini (HpSA)

Yapılan çalışmalar sonrası *H. pylori*'nin dışkı örneğinden kültürde üretilmesi denenmiş, ancak başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Organizmaların her olguda mevcut olması ve kültürde üretilmemesine rağmen, antijenik determinantların dışkı ile atılıyor olması nedeniyle bakteriyel antijenlerin dışkıda tespit edilmesi esasına dayanan, non-invazif testler geliştirilerek kullanıma sokulmuştur. Dışkı örneklerinde *H. pylori* antijenlerini enzimatik immunoassay ile belirleyen bu yöntemin, ucuz, kolay uygulanır ve güvenilir olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (60). Bu test FDA tarafından, semptomatik hastaların *H. pylori* enfeksiyonunun tanısı ve tedavi sonrası takibinde kullanılmak üzere onay almıştır. Yapılan çalışmalarda dışkı antijen testinin (HpSA-*H. pylori* stool antigen) özgünlüğü %95-99, duyarlılığı %91-93 hatta bazı çalışmalarda %96 olarak tespit edilmiştir (61). Diğer testlerle karşılaştırıldığında özgünlüğü ve duyarlılığı yüksek olduğu görülmüştür. HpSA testinin basit, ucuz, kolay uygulanabilir ve doğru sonuçlar verdiği için epidemiyolojik çalışmalar yanında, endoskopi yapılacak hastaların seçiminde ve olguların tedavi sonrası tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde de kullanılabileceği bildirilmiştir.

Gaitada HpSA saptanmasında poliklonal test yaygın olarak kullanılır, monoklonal test ise yeni tanımlanmış bir testtir. Taze dışkı örneği mümkün olduğunca çabuk test edilmelidir. Örneğin, test hemen yapılamayacaksa 2-8°C'de 3 gün ya da -20 ile -80°C arasında test yapılana kadar saklanabilir. Yöntem dışkı örneğindeki *H. pylori* antijeninin bu antijene spesifik antikörle kaplı koloidal lateks partikülleri ile reaksiyona girmesi ve oluşan kompleksin reaksiyon bölgesine kromatografik göçüne dayanmaktadır (Şekil 2.7). Monoklonal antikör testiyle yapılan araştırmalar daha sınırlıdır. Tedavi öncesi duyarlılık %96, özgüllük %88 bulunmuştur. Cesaretlendirici sonuçlara rağmen test üzerinde daha çok araştırma yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır (1,15).



Şekil 1: Dışkı antijen testinin mekanizması (17).

Şekil 2.7. Dışkı antijen testinin mekanizması

2.1.6.2.4. Diğer Noninvazif Yöntemler

Tükürükte PCR ve ELİSA ile, mide suyu ve safrada PCR ile, dışkıda kültür ve PCR ile *H. pylori* enfeksiyonu tanısı konulabileceği bildirilmiştir. Ancak bu yöntemler henüz yaygın olarak kullanım alanı bulamamışlardır ve güvenilirliklerinin kanıtlanması için çalışmalara gereksinim vardır (3).

2.1.7. *Helicobacter pylori* Enfeksiyonunun Tedavisi

H. pylori'nin 1983'teki keşfinden sonra peptik ülser hastalığının tedavisi ve prognozunda önemli değişiklikler gerçekleşmiştir. Peptik ülser hastalığı tedavisinde antibiyotik kullanılması ve *H. pylori*'nin eradikasyonu, hem erişkinlerde hem de çocuklarda gastrik ve duodenal ülser rekürrens oranını düşürmüştür. Önce 1997'de Avrupa Helikobakter Çalışma Grubu raporu, ardından revize edilerek oluşturulmuş 2002 Maastricht Consensus Raporu'nda, erişkinlerde tedavi kriterleri belirlenmiştir (62,82). Bu raporlarda peptik ülser hastalığı ve düşük dereceli gastrik MALT lenfoması olan erişkinlerde eradikasyon tedavisi yapılması önerilmiştir. Maastricht Consensus Raporu'nda 1997'dekinden farklı olarak

dispeptik şikayeti olan ve *H. pylori* pozitif olan erişkinlerde de eradikasyon tedavisi uygulanması önerilmektedir. Çocuklarda da erişkinlere benzer endikasyonlarla eradikasyon tedavisi önerilmektedir (5). Çocukluk yaş grubundaki tedavi endikasyonları Tablo 2.1’de gösterilmektedir.

Tablo 2.1. Çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonunun tedavi endikasyonları

Kesin tedavi endikasyonu	•Kanıtlanmış Peptik Ülser hastalığı •MALT lenfoması olan hastalar •Atrofik gastrit ve <i>H. pylori</i> enfeksiyonu olan hastalar •Açıklanamayan demir eksikliği anemisi (çölyak hastalığının ekarte edildiği)
Olası tedavi endikasyonu	•Birinci derece akrabasında gastrik kanser varlığı
Tedavi önerilmeyenler	•Tekrarlayan karın ağrısı •Kanser önlenmesi •Kısa boy •Asemptomatik olgular •Enfekte aile bireyi varlığı •Esirgeme yurtlarında ve toplu yaşam alanlarında kalanlar

Eradikasyonun başarılı olduğunu söyleyebilmek için, tedavinin kesilmesinden en az bir ay sonra biyopsi, üre nefes testi ya da dışkı HpSA testi ile veya en az altı ay sonra serolojik testlerle mikroorganizmaya ait verilerin kaybolması gerekmektedir. Doğrulama testlerinin dört haftadan önce uygulanması durumunda, tam temizlenme olmadan bakteriyel yükün azalmasına bağlı olarak, yanlış negatif sonuç çıkma olasılığı vardır (56). Literatürde, pediatrik popülasyonda az sayıda uygun şekilde düzenlenmiş çalışma olması nedeniyle çocuklarda net tedavi endikasyonları sınırlıdır. Çocuklarda yapılacak olan peptik ülser hastalığı, MALT lenfoma ya da mide adenokarsinomu gelişimine yönelik epidemiyolojik çalışmalar sonucunda eradikasyon tedavisine başlama endikasyonlarını daha ayrıntılı ve doğru biçimde tanımlamak mümkün olacaktır. Literatür incelendiğinde, *H. pylori* ile enfekte çocuklarda tedavinin başarısını tanımlayan kriterlerin çoğu zaman net olarak tanımlanmadığı görülmüştür. Tedavi başarısı organizmanın yok edilmesi, semptomların azalması ya da her ikisi olarak alınmıştır. Çocuklarda seçilecek en uygun tedavi ucuz, kolay tolere edilebilen, kolay uygulanabilen, %90’ın üzerinde tedavi başarısı olan ve çocuğun doktora gelmesine neden olan semptomları

gideren bir tedavi yöntemi olmalıdır. Literatürde, çocuklardaki semptomlarla *H. pylori* enfeksiyonu arasında net bir ilişki kurulamamış ve enfeksiyonun çocukluk çağındaki gastrointestinal semptomları net olarak tanımlanamamıştır. Günümüzde halen, enfekte olan ve olmayan çocuklarda, kabul edilmiş, tekrarlanabilir, standardize ve kolay uygulanabilir bir semptom skorum sistemi mevcut değildir. Bu nedenle tekrarlayan karın ağrısı şikayeti ile eş zamanlı *H. pylori* enfeksiyonu olan çocuklarda, eradikasyon tedavisinin etkinliği ve tedavi endikasyonunun olup olmadığı tartışılmaktadır. *H. pylori* ile enfekte erişkinlerde yapılan tedavi ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. Erişkinlerde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, eradikasyon başarısının gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında farklı olduğu görülmüştür. Gelişmekte olan ülkelere, enfeksiyonların sık geçirilmesi ve bu nedenle erken yaşta ve sık antibiyotik kullanımı nedeniyle antibiyotik rezistansının daha fazla olduğu düşünülmektedir (3). Gelişmekte olan ülkelere metronidazol rezistansının %80 kadar yüksek olduğu belirtilmektedir (83). Gelişmiş ülkelere ise metronidazol direncinin %5-%25 arasında olduğu ve bununla paralel olarak daha yüksek eradikasyon oranlarının elde edildiği bildirilmektedir. Metronidazol ve bizmut bileşikler, *H. pylori* enfeksiyonunu eradike etmek için ilk kullanılan antimikrobiyallerdir. Bu ilaçlar tek başlarına kullanıldıkları zaman eradikasyon oranları %10'un üzerine çıkmamışlardır. %90'ın üzerinde eradikasyon oranlarına ulaşabilmek için, birden fazla ilacın kombinasyon şeklinde kullanılması gerekmektedir. Günümüzde hem erişkinlerde hem de çocuklarda amoksisilinin klaritromisin ve bir proton pompa inhibitörünün kullanıldığı üçlü kombinasyonlar tercih edilen tedavi protokolüdür. Bu protokolün başarı oranı %90 civarındadır (3). *H. pylori*'nin eradikasyon tedavisinde önerilen tedavi seçenekleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir (84).

Üçlü tedavinin tamamlanmasından sonra *H. pylori* pozitifliği devam eden çocuklarda tedavi başarısızlığının birden çok sebebi olabilir. Bu sebeplerin başta gelenleri, tedaviye uyumsuzluk, tedavinin yeterli süre kullanılmaması (<10 gün) ve bakterinin direnç geliştirmesidir. Tedavi başarısızlığı klaritromisin ve metronidazole direnç gelişmesi ile ilişkilendirilmiş olup, <%10 vakada her iki ilaca da direnç mevcut olabilir (5). İlk kür tedaviye cevap vermeyen çocuklarda yapılması gereken, antibiyotik direncinin belirlenmesi için örnek alınarak direncin belirlenmesi ve ikinci kürde daha önce kullanılan ve direncin gösterildiği antibiyotikten farklı bir antibiyotik kombinasyonu ile tedavi yapılmasıdır.

Tablo 2.2. *H. pylori* tedavisinde önerilen birincil tedavi seçenekleri* (79).

Proton Pompa İnhibitörü	1-2 mg/kg/g
Amoksisilin	50 mg/kg/g
Klaritromisin	15 mg/kg/g
Proton Pompa İnhibitörü	1-2 mg/kg/g
Amoksisilin	50 mg/kg/g
Metronidazol	20 mg/kg/g
Proton Pompa İnhibitörü	1-2 mg/kg/g
Klaritromisin	15 mg/kg/g
Metronidazol	20 mg/kg/g

*Protokolde kullanılan ilaçların 10-14 gün süreyle günde 2 dozda kullanılması önerilmektedir.

2.2 ASTIM BRONŞİALE:

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 bir kelimedir ve yüzyıllar boyunca her türlü nefes darlığı astım olarak isimlendirilmiştir. Yirminci yüzyılda solunum fizyolojisi biliminin gelişmesiyle astımda semptomlara neden olan temel fonksiyonel bozukluğun hava yollarının daralması olduğu anlaşılmıştır. İmmünolojinin gelişmesi ve bronkoskopinin katkılarıyla astım tanımı günümüzde daha iyi yapılmaktadır. Buna göre astım ‘mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositleri başta olmak üzere birçok değişik hücre ve hücresel elemanın rol oynadığı, hava yollarının kronik enflamatuvar bir hastalığıdır’. Duyarlı kişilerde hava yollarındaki bu enflamasyon nöbetler şeklinde gelen öksürük, hışıltılı solunum, nefes darlığı ataklarına neden olmaktadır; bu yakınmalar genellikle gece ve sabahın erken saatlerinde ortaya çıkmaktadır (85,86).

2.2.1. Astımın Tarihçesi

Astımın ilk olarak ne zaman ortaya çıktığı bilinmemekle birlikte bilgilerimiz bu hastalık için çok eski tarihlerden beri çeşitli ve sasırtıcı tedavilerin denendiğini göstermektedir.

Tıbbi kaynaklar ilk kez M.Ö. 25. yüzyılda efsanevi Çin hükümdarı Huang-ti’nin gürültülü nefes alan hastalardan bahsettiğini yazmıştır. Hipokrat da astım hastalığını tarif etmiş, astımın insan mizacındaki bir dengesizlikten kaynaklandığını ve hipofizden salgılanan balgamin burun ve akciğerlere geçmesiyle ortaya çıktığını yazmıştır. Bu terim altında birçok solunum yolu hastalığı toplanmakla birlikte Hipokrat’tan Galen’e kadar birçok yazar tipik astım ataklarını tarif etmişlerse de astım ilk olarak M.Ö. 2.yy’da iyi bir şekilde Aretaeus tarafından tanımlanmıştır. O zamana kadar sadece bir ‘semptom’ olarak tanınan astımın spesifik bir hastalık olduğunu iddia etmiş; kuru öksürük, hışıltılı solunum ve sırtüstü uyuyamama şeklinde bir tanımlama yapmıştır.

M.S 12. yüzyılda İspanyol hekim Moses Maimonides astım hastalarına kirli havalı yerlerden ve strese uzak durmalarını, sağlıklı beslenmelerini ve spor yapmalarını öğütlemiştir.

Astım hakkındaki ilk ayrıntılı kitap 1698’de Floyer tarafından kaleme alınmıştır. Ancak bu kitaptaki öneriler de kendisinden önceki 2000 yıllık tedavi şekillerinden çok farklı

değildir. 1800'lü yıllardan itibaren Salter, Weber ve Curschmann'ın katkılarıyla astımın hava yollarındaki iltihabi durumun ortaya çıkardığı bir klinik tablo olduğu anlaşılmıştır.

Tüm ilkel uygarlıklarda olduğu gibi, astımın tedavisi de başlangıçta bitkilerden ve hayvan ürünlerinden elde edilen maddelerle ve bunların karışımı ile yapılmaya çalışılmıştır.

Sümer, Mezopotamya ve Babil uygarlıklarında milattan 3000 yıl önce yaban yasemininden elde edilen atropine benzer bir maddenin inhalasyon yoluyla astım tedavisinde ilk kullanılan ilaçlardan olduğu sanılmaktadır.

Babiller, M.Ö. 630 yılında içinde 150 bitkinin tıbbi kullanımının tarif edildiği ilk botanik kitabını yazdılar. Eski Mısır uygarlığı ise göreceli olarak daha gelişmişti, ancak yine batıl inançlara ve büyülere dayalı bir tıp sistemine sahipti. Eber papirüsleri, M.Ö. 1550'de yazılmış 825 reçete içeren bir tıp metnidir.

Eski Çin uygarlığının günümüz tıbbına en önemli katkısı Kung fu, vs. gibi grup sporları şeklinde uygulanan solunum egzersizleridir. Bugün solunum egzersizleri akciğer hastalıklarının tedavisinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır.

Astım için etkili ilaçların bulunması ancak 19. yy. ikinci yarısından sonra gerçekleşmiştir. 1849'da ilk sıvı püskürtücüleri, 1900'lerde el nebulizerleri bulunmuştur. 1935'de ilk inhale semptomimetik kullanımı, 1950'de de basınçlı ölçülü doz inhalelerinin bulunuşu ile astım tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır.

Anlaşıldığı üzere astım, insanoğlunun tarihi boyunca sürekli yeni çareler aranan bir hastalık olmuştur. Elimizde eğer bilgili ellerde iyi kullanılırsa çok etkili olan ilaçlar olmasına karşın; hastanın tedavisini düzenli ve etkili şekilde uygulayamaması, hekimlerin hastalara çoğu kez hastalıkların özellikleri konusunda yeterince bilgi vermemeleri gibi nedenlerle bu hastaların tıp dışında bilimsel olmayan yöntemlerden medet ummaları günümüzde de sürmektedir (85,87,88).

2.2.2. Epidemiyoloji:

Astım her yasta ortaya çıkabilir ancak insidansının en yüksek olduğu dönem çocukluk çağıdır ve bu dönemde okula devamsızlık nedeni olan kronik hastalıkların başında gelmektedir. Hastaların %30'unda başlangıç 1 yaş civarında olup, %80-90'ında ilk belirtiler 4 - 5 yaşlarından önce ortaya çıkmaktadır (89). Erken yaşlarda astım prevalansının erkek

çocuklarda kızlardakinin 2 katı fazla olduğu gözlenmektedir. Bu oran adolesana doğru giderek küçülmekte, erişkinde ise tersine dönmektedir (90).

Astımın dünya üzerindeki dağılımı ülkeden ülkeye hatta bazen ülke içerisinde bölgeden bölgeye değişim göstermektedir. Gelişmekte olan ülkeler ile gelişmiş endüstriyel toplumlar arasında farklılık görülebilir. Hastalığın Avrupa ülkelerinde görülme sıklığı bazı kaynaklara göre yaklaşık %2–5, bazı kaynaklara göre ise prevalans %5-10 arasında değişmektedir (91,92). Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjik Hastalıklar (ISAAC) Faz I Çalışmasının 56 ülkedeki global sonuçları 1998 yılında yayınlanmıştır. Buna göre astım semptom prevalansı %1,6 ile %36,8 arasında değişmektedir. Prevalansın en yüksek İngiltere, Avustralya, Yeni Zelanda Uzak Doğu ve Orta Asya ülkelerinde; en düşük Hindistan, Romanya, Yunanistan, Çin, Kuzey Amerika Kızılderilileri, Eskimolarda saptandığı bildirilmiştir (93,94). Prevalans oranları, ılıman iklimli, ekonomik açıdan gelişmiş ülkelerde en yüksek, kırsal kesimde ve ekonomik açıdan gelişmekte olan ülkelerde düşük olma eğilimindedir ve yaşam tarzındaki refahın artmasıyla bu oran yükselir (85,86,95). Birçok batılı ülkede 40 yıl boyunca astım prevalansında artış olduğu gözlenmiştir ve prevalans %20'ye kadar çıkmaktadır. En yüksek prevalansın İngilizce konuşan gelişmiş batılı ülkelerde olması ise batılı yaşam şekliyle ilgili çevresel faktörlerin önemine işaret etmektedir. 1990'lı yılların başında Batı ve Doğu Almanya'da yapılan ISAAC Faz-2 (International study of asthma and Allergies in Childhood) çalışmasında astım ve diğer alerjik hastalıkların prevalansının Batı Almanya'da Doğu Almanya'ya göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır. Böylelikle iki toplum arasında yaşam koşulları ve alışkanlıkları atopik duyarlılığı etkileyen en önemli faktör olduğu tespit edilmiştir (96). İki Almanya birleşmesinden 5 yıl sonra yapılan ISAAC Faz-2 çalışmasında ise atopik duyarlılık açısından Batı ile Doğu Almanya arasında bir fark olmadığı saptanmıştır. Böylece birleşme sonrası yaşam tarzında değişimin Doğu Almanya şehirlerinde atopi prevalansını arttırdığı ileri sürülmüştür (97).

Almanya'da yaşayan Türk çocuklarının alerjik hastalık prevalansının Alman çocuklara kıyasla belirgin düşük olduğunun saptanması ile yaşam koşullarının etkisi kontrollü olduğunda prevalansı belirlemede etnik kökenin önemli rolü olduğu tespit edilmiştir (98).

Ülkemizdeki çalışmalarda, 1993'de Saraçlar ve arkadaşlarının Ankara'da 3024 çocuk üzerinde yaptıkları taramada prevalans % 6.9, 1995'de Öneş ve arkadaşlarının İstanbul'da 2216 çocukta yaptıkları taramada % 8.9, 1996–1997 yıllarında Akçakaya ve arkadaşlarının İstanbul'un 3 ayrı bölgesinde 2276 okul çağındaki çocuk üzerinde yaptıkları taramalarda ise sırasıyla prevalans % 13.7 ve % 7.2 gibi farklı değerlerde bulunmuştur. Son verilere göre ISAAC yöntemi ile yapılan pediatri prevalans çalışmalarında kümülatif astım sıklığının

%13.7 - % 15.3 arasında değiştiği saptanmıştır (99). Ulusal Alerji ve Klinik İmmunoloji Derneğinin başlattığı ve ortak kullanılan anketlerle yapılan prevalans çalışmalarının sonucuna göre ise; Adana’da % 12.9, Ankara’da % 8.1, Bursa’da % 7.9, İstanbul’da % 9.8, İzmir’de % 4.9, Samsun’da % 8.2, Trabzon’da % 4.1, Diyarbakır %14.1 olarak bulunmuştur (100-101).

Astım prevelansındaki artışın kesin nedeni bilinmemektedir. Ancak prematür bebeklerin yaşam oranlarının artması, şehirleşmenin ve batı tarzı yaşamın artması, annelerde sigara içme sıklığının artmasının yanı sıra tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelerle astım tanısının daha erken yaşlarda konulabilmesi, çocuklardaki astım sıklığının artışını açıklayabilir (102-103).

2.2.3. Etiyoloji :

Çocukluk ağı astımının nedeni tam olarak saptanamamasına rağmen, süregelen çalışmalarda genetik ve çevresel faktörler arasında karşılıklı bir etkilene vurgulanmaktadır. Çocuklarda astım bronşiale için çeşitli faktörler tanımlanmıştır.

2.2.3.1. KONAğA AİT FAKTÖRLER:

2.2.3.1.1. Genetik Etmenler:

Astımlı ocukların aile bireylerinde astım, alerjik rinit, atopik dermatit gibi hastalıkların bulunması, tüm bu hastalıkların ailesel ya da kalıtsal temeli olduğunu düşündürmektedir. Birinci derece akrabalarında astım saptanan çocuklarda astım prevalansında artış saptanmıştır. Anne ya da babanın biri astımlı ise doğacak bebeğin astımlı olma riski % 25 iken, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olma durumundaysa bu olasılık % 50’lere kadar yükselmektedir. İizlerde yapılan çalışmalarda bronşial astma görülme birlikteliğinin monozigotlarda %14,7, dizigotiklerde %8,7 olduğu bildirilmiştir (120). Resesif, dominant veya poligenik bir genetik geçiş sisteminin astımda rol aldığı düşünülmektedir (110). Bazı araştırmacılar, astım veya atopiye yatkınlığın genetik olarak bağımsız olduğu ancak atopik yapının astım genetiği için risk taşıdığını ileri sürmüşlerdir (104,105).

Genom üzerinde yapılan taramalar sonucunda hemen hemen her kromozomun üzerinde astım ya da atopiyle ilgili olabilecek aktif bölgeler saptanmıştır; fakat çalışmaların sonunda çok az gen astımla bağlantılı bulunmuştur. Kromozom 1 zerindeki IL-2 reseptör geni; kromozom 5’in zerindeki B2 adrenoreseptör, interlökin 4, CD 14 genleri; kromozom 11q zerindeki IgE reseptör geni; kromozom 6’nın zerindeki HLA, TNF genleri; kromozom 20p zerindeki ADAM-33 geni ve daha birçok gen astım ve alerji ile ilişkili bulunmuştur

(106-108). Bu genlerin çoğunun astımın kantitatif terimlerden çok, var ya da yok olarak tanımlandığı çalışmalarda belirlenmiştir. Sonuç olarak bugün astımın kalıtım biçiminin multifaktöryel poligenik olduğu kabul edilmektedir (109).

2.2.3.1.2. Alerji, Atopi :

Atopi ve alerjinin varlığı astım gelişmesinde daima bir risk faktörü olarak kabul edilir. Astımlı çocukların %80'inden fazlası, lokal aeroalerjenlerden en az birine pozitif deri reaksiyonu verir.

Hayatın erken döneminde alerjene maruziyet, muhtemelen hayatın ilk yılındaki immunolojik duyarlılığa bağlı olarak, daha sonra spesifik hastalık gelişimi için kolaylaştırıcı rol oynamaktadır. Ev tozu akarı, hamam böceği ve polen duyarlanmaya yol açan önemli alerjen kaynaklardır. Yapılan çalışmalar hayatın erken yıllarında azalmış alerjen maruziyetinin duyarlanmayı geciktirme ve ciddi astım gelişme riskini azaltma potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir (110,111).

Günümüzde egzema ve ebeveynde astım varlığı astım gelişimi açısından majör prediktör olarak kabul edilirken alerjik rinit varlığı ise minör faktör olarak kabul edilmektedir (112).

2.2.3.1.3. Bronş Aşırı Duyarlılığı :

Bronş aşırı duyarlılığı, erişkin veya çocuk yaştaki intrinsek ve ekstrinsek astımlı hastalarının hepsinde bulunan ortak özelliktir. Astımlı çocukların tamamı metakolin veya soğuk havaya karşı aşırı hava yolu cevabı gösterirler; ancak bir çocukta bronş aşırı duyarlılığı saptanması, onun mutlak astımlı olduğu anlamına gelmemektedir. Viral enfeksiyon geçirenlerde ve aşırı hava kirliliğine maruz kalanlarda geçici olarak oluşabilmektedir. Sürekli bronş aşırı duyarlılığının oluşmasında kalıtım önemli rol oynar (113).

2.2.3.1.4. Prenatal ve Perinatal Faktörler:

Doğum ağırlığı ve anne yaşı gibi faktörlerin astım gelişimiyle ilişkisi bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Genç annelerin bebeklerinde, düşük doğum ağırlıklı ve preterm bebeklerde astım riskinin arttığı gösterilmiştir (110,114,115). Atmosferde polen konsantrasyonunun artmış olduğu aylarda doğan çocuklarda astım insidansı artmış olarak bulunmuştur (116). Başka bir çalışmada yüksek riskli annelerin infantlarının atopik hastalıklarını önlemek için hamilelik süresince anne antijenlerden sakınmış; ancak çocuğun

atopik hastalık gelişimi önlenemediği gibi anne ve/veya fetüsün beslenmesi olumsuz yönde etkilenmiştir (117).

2.2.3.1.5. Obezite:

Obezite de astım için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Leptin gibi bazı mediatörlerin havayolu fonksiyonlarını etkilediği ve astım gelişim riskini artırdığı düşünülmektedir (118).

2.2.3.1.6. Irk, Cinsiyet ve Sosyoekonomik Durum :

Yapılan çalışmalarda çocukluk döneminde astım insidansı erkek çocuklarda kız çocuklara oranla daha fazla bulunmuştur, puberta sonrası ise bu durum eşitlenmektedir. Erkeklerde en sık yaşamın ilk 3 yılı ve okul döneminde rastlanırken, kızlarda ise en sık ilk 3 yaş ve ergenlik döneminde rastlanmaktadır. Bu yüksek insidansın nedeni tam bilinmemekle birlikte erkeklerde ekspiratuvar akım hızının düşük olması, süt çocukluğu ve puberta öncesi dönemde hava yolu çapının vücut büyüklüğüne oranla küçük olması, daha sık üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmelerinin rolü üzerinde durulmaktadır (110). ABD’de yapılan son çalışmalar astım prevalansının siyah ırkta 2,5 kat fazla olduğunu ortaya koymuştur (116,119).

Gelişmekte olan ülkeler ile gelişmiş endüstriyel toplumlar arasında astım prevalansı değişiklik göstermektedir; ancak her iki toplum arasında kırsal alanlarda erişkinlere oranla çocuklarda astım prevalansı daha düşüktür (120). Ekonomik güçlükler ve yetersiz sağlık sistemi içinde yaşayan azınlıklarda astım prevalansı ve mortalitesi yüksek oranda bulunmuştur (121,122). İsrail’de yapılan bir çalışmada kent ile köylerde yaşayan insanlar arasında astım prevalansı açısından belirgin fark gözlenmiştir (123-125).

2.2.3.1.7. Nöral mekanizmalar :

Nöral mekanizmaların astım patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Otonom sinir sistemi havayolu düz kas tonusunu, sekresyon miktarını, kan akımını, mikrovasküler permeability, enflamasyon mediatörlerinin salınımını etkileyerek solunum fonksiyonlarını birçok yönden düzenlemektedir.

Astımın patogenezinde birçok otonomik kusur ileri sürülmüştür. Bunlar; artmış kolinerjik, α -adrenerjik, uyarıcı non adrenerjik, non kolinerjik mekanizmalar ile azalmış β adrenerjik inhibe edici non adrenerjik non kolinerjik mekanizmalardır. Ayrıca bozulmuş nörohümorale kontrolünde bir faktör olduğu belirtilmektedir (109).

Duygusal stres de vagal efferent yolun aktive olmasına neden olarak astım semptomlarını ortaya çıkarabilir.

2.2.3.2. ÇEVRESEL FAKTÖRLER

2.2.3.2.1. Alerjenler

Astıma neden olan alerjenler büyük oranda inhaler alerjenlerdir ve 10 – 70 kilodalton 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. Gerek ev içi alerjenlerinin - eviçi akarları (D. Pteronyssinus, D. Farinae), kedi – köpek – sıçan tüyü veya salgısı, hamamböceği, mantar (Aspergillus, Penicillium), maya- ; gerekse dış ortam alerjenlerinin - polenler, mantar (Alternaria, Cladosporium), maya- astım semptomlarını kötüleştirdiği bilinmektedir fakat spesifik rolleri tam olarak anlaşılamamıştır. Alerjen maruziyetinden sonra çocukların duyarlanması alerjen dozuna, maruziyet sırasında çocuğun yaşına ve genetik faktörlere de bağlıdır (126,127).

2.2.3.2.2. Diyet :

Anne sütü vermenin alerjik hastalıkları önlemediği ancak üst solunum yolu enfeksiyonlarını azaltması nedeniyle ortaya çıkışını geciktirdiğine inanılmaktadır. İnek sütü formülleri ya da soya proteinli formüllerle beslenen çocuklar anne sütü ile beslenenlerle karşılaştırıldıklarında erken çocukluk döneminde hışıltı atakları geçirme insidansları daha yüksek saptanmıştır. Anne sütü verme ve annenin süt, yumurta, fıstık, balık gibi gıdalardan süt verme sırasında kaçınmasının atopik hastalık gelişimini geciktirebileceği, atopik dermatit, ürtiker, gastrointestinal alerji gibi hastalıklarda azalma yapıp astım ve alerjik rinit insidansını etkilemeyeceği gözlenmiştir. Anne sütü hayatın ilk birkaç ayında solunum yolu enfeksiyonlarında azalma yapma yoluyla hışıltı insidansını azaltmakta ancak daha sonra hışıltı ya da astım gelişimini etkilememektedir (110,128,129).

Yapılan çalışmalarda çinko, vitamin E ve C, magnezyum ve omega 3 çoklu doymamış yağlar (balık yağı) içeren besinlerden fakir beslenen ya da sodyum ve omega 6 çoklu doymamış yağlardan (margarin, ayçiçeği yağı) zengin besinlerle beslenen kişilerin astım riski artmaktadır (85). Linoleik asit bir prostoglandin prekürsörüdür ve PGE₂, IL-2 ve IFN gama'yı inhibe eder, ancak IL-4 ve IL-5 üzerinde inhibe edici etkisi yoktur. Bu nedenle diyetle linoleik asit bulunması TH2 cevaplarına yol açmaktadır. Omega yağ asitleri ise balıkta boldur ancak diyete balık eklenmesinin astımlı hastalarda yararı gözlenmemiştir. Primer koruma amaçlı

yağ asitleri verilmesinin astımın ortaya çıkışını önlemede rolü ise tam olarak bilinmemektedir (110).

2.2.3.2.3. Viral enfeksiyonlar :

İnfanlarda hışıltıya yol açan alt solunum yolu enfeksiyonlarının çoğu viral kaynaklıdır. Viruslar, hem otonom sinir sisteminin işleyişinde değişiklikler yaparak bronş aşırı duyarlılığına neden olurlar, hem de kolinerjik sinir ucu reseptörlerini uyararak veya beta adrenerjik reseptör blokajı yaparak astım patogeneğinde rol oynarlar. Uzun süreli yapılan prospektif çalışmalarda hastaneye başvuran RSV enfeksiyonu saptanan hastaların %40'ında hışıltı atakları devam etmekte ya da ileri çocuklukta astıma yakalanmaktadır (130). Bu tür viral enfeksiyonların gelişimine neden olan sosyal ve eksojen risk faktörleri arasında; çocuğun kreşte bakılması, evde sigara içilmesi, tozlu ve kalabalık ortamda bulunma, kardeş sayısının fazlalığı ve düşük sosyoekonomik durum sayılmaktadır (116).

Diğer taraftan hayatın erken dönemlerinde geçirilen solunum yolu enfeksiyonlarının, astım semptomlarının erken yaşlarda başlaması ve alerjene duyarlanma açısından koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (131). Fetal dönemde ve erken çocukluk döneminde bağışıklık sisteminde TH1/TH2 oranı TH2 ağırlığındadır ve bu durum alerjene duyarlılığı artırır. Erken çocuklukta geçirilen bazı solunum yolu enfeksiyonları bu oranı TH1 yönüne kaydırır. Bu nedenle TH1 cevabını uyaran enfeksiyonlar astım ve alerji gelişimini baskılayıcı olabilirler (19,132). Hijyen hipotezine göre modern refah toplumlarda büyüyen çocuklar daha düşük düzeyde enfeksiyona maruz kalmakta, bu da bağışıklık sistemlerinin TH1 lenfosit fenotipinden çok TH2'ye doğru kutuplaşmasına neden olmakta ve alerjik hastalık riskini arttırmaktadır.

Viral solunum yolu enfeksiyonları solunum sistemi otonomik inervasyonunun kolinerjik sistem lehine bozulmasına, epitel bütünlüğünün bozulmasına, hava yolu enflamasyonunun artmasına yol açarak astımlı hastalarda semptomlarının artmasına ve atakların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Elde edilen bulgular sonucunda genel kanı; viral solunum yolu enfeksiyonlarının astıma neden olmadığı, ancak astımı olanlarda önemli bir tetik çeken faktör olduğu yönündedir (132).

2.2.3.2.4. Sigara ve Hava Kirliliği :

Sigara dumanına pasif olarak maruz kalma, çocuklarda ileride astım gelişiminde en belirgin risk taşıyan faktördür. Sigara mukoza geçirgenliğini arttırarak alerjenlerin penetrasyonunu kolaylaştırır, serum IgE düzeyini arttırır, kanda eozinofili yapar ve immun sistemi de etkileyerek astım etyopatogenezinde rol oynar. Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, fetal hayatta tütüne maruz kalmayla ileride astım gelişme arasında ilişki bulunmuştur. Sigaraya maruz kalan süt çocuklarında akciğer işlevleri düşük saptanmıştır ve bu özellik hayatları boyunca devam etmiştir. Günde en az bir paket sigara içen annelerin çocuklarında alt solunum yolu sistemi semptomu gelişme riski 1,4-2,8 kat, histamine bronş aşırı duyarlılığı 4 kat fazla bulunmuştur. Evde sigara içilmesinin acil servise başvuruları, atak sayılarını, hastaneye yatışları ve kullanılan ilaç dozlarını arttırıcı etkisi görülmektedir (116,129). Annenin hamileliği sırasında sigara içmesi astım riskini anlamlı derecede arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (121,133,134).

Dış ortamda hava kirliliği, ozon, sülfür dioksit hava yolu enflamasyonunu ağırlaştırarak ve hava yolu permeabilitesini artırma yoluyla alerjenlerin etkilerini arttırarak astım ataklarını tetiklediği saptanmıştır (105,122). İç ortamda ise yemek pişirmede kullanılan fırın ve ocaklardan, gaz ve kerozen yakan ısıtıcılardan, odun sobalarından, şöminelerden, mobilyalardan, evdeki böcek, akar, kemirici ve evcil hayvanlardan kaynaklanan kirlleticiler vardır. Bu kirleticilerin genetik olarak yatkınlığın olmadığı durumlarda astıma neden olup olmayacağı tartışmalıdır (105).

2.2.3.2.5. Egzersiz :

Egzersiz çocuk ve genç erişkinlerde astımın ortak tetikleyici faktörüdür. Bu vakalarda astımı stimüle eden mekanizma; efor sırasında bronşial mukoza epitelinde oluşan su kaybının perisilier sıvısının osmolaritesini, pH'sını ve ısını değiştirerek havayollarını kuruttuğu ve yine aynı nedenle hava yüzey ısını düşürdüğü öne sürülmektedir. Havayollarında oluşan hiperosmolarite, mediatör salınımına ve bronkokonstruksiyona neden olur. Özellikle mast hücre degranülasyonu ile birlikte nöral refleks aktivasyonu sonucu astım semptomları tetiklenebilmektedir. Efora bağlı astımda bulgular ya hemen ya da egzersizden 1 – 2 saat sonra ortaya çıkmaktadır (135). Bu durumun astımlı çocukların % 90'ında, astımı olmayan atopik fertlerin %40'ında ve normal fertlerin % 3'ünde olduğu tahmin edilmektedir (136).

2.2.3.2.6. Diğer :

Aspirin, tartarazin ve benzeri renklendiriciler, adrenerjik antagonistler, sulfatlayan ajanlar, indometazin, fenoprofen, naproksen, zomepirak sodyum, ibuprofen, mefenamik asit, fenilbutazon gibi farmakolojik ajanlar da astıma neden olabilir.

2.2.4. İmmünopatogenez:

Astım mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositleri başta olmak üzere değişik hücrelerin rol oynadığı hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Persistan havayolu enflamasyonu ağır, hafif hatta asemptomatik astımın karakteristik özelliklerinden sayılır. Astıma neden olan patofizyolojik olay, hava yolu çapında daralmadır. Bu anormal durum hava yolu rezistansında artışa yol açmakta ve inspiryumda akciğerlere giren hava dışarı çıkmakta zorlanmaktadır. Sonuçta ekspiratuvar hava hacimleri ve akım hızları düşmekte, akciğerlerde havalanma artışı ve hava sıkışması olmaktadır. Mikroskopide hava yollarında inflamatuvar hücrelerin (eozinofiller, nötrofiller, T lenfositleri, mast hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler) infiltrasyonu, hava yolu düz kaslarında hipertrofi, bazal membranın lamina retikularis tabakasının kalınlaşması görülür. Artmış mukus yapımından submukozal bezlerin hipertrofisi ve hiperplazisi sorumludur (137). Hava yolu lümeni sıklıkla mukus, ödem sıvısı, eozinofiller, mukus tıkaçları, Charcot – Leyden kristalleri ve Churschmann spiralleri içeren salgılarla doludur.

İmmunopatolojik açıdan bronşial astımın alerjik (ekstresek) ve alerjik olmayan (intrensek) olmak üzere iki tip olduğu ileri sürülmüştür (138):

2.2.4.1. Ekstresek Astım:

Alerjik astımda erken aşırı duyarlılık Tip 1 reaksiyonu ile oluşan bir enflamasyon mevcuttur. Tip 1 reaksiyonunda antijen alerjenlerdir. Antikor IgE ve hedef hücre ise mast hücreleridir (89). Herhangi bir yaşta başlayabilmekle birlikte en fazla 3-45 yaşlar arasında ortaya çıkarmaktadır. Çocukluk çağında astımlı hastaların % 90'dan fazlası alerjik astım grubundandır. Klinik gidiş, tedaviye yanıt ve prognozu intrensek astıma göre daha iyidir. Genellikle ataklarla seyreder. Hastaların çoğunda başta alerjik rinit ve atopik dermatit olmak üzere diğer alerjik hastalıklar birlikte bulunur. Alerjik astım tanısı; aeroalerjenlerle belirtiler arasında ilişki kurulmasına ve bu ilişkinin deri testleri ile gösterilmesine bağlıdır (139). Total

IgE düzeyi artmıştır. Metakolin ve histamin provakasyon testleri tanıda faydalıdır. Kan ve balgamda eozinofil yüksek bulunur. Deri testleri pozitifdir.

2.2.4.2. İntrensek Astım:

İntrensek astımın oluşumunda IgE'lerin rolü belirgin değildir. Bu tür astım daha çok 2 yaştan önce ve 50 yaşından sonra görülür. Polenler ve diğer inhalanlar ile deri testleri negatif bulunur. Enfeksiyon ajanlarının (bakteri ve virüslerin) alerjik mekanizma ile veya nonspesifik iltihaba yol açarak hastalık belirtilerini oluşturduğu ileri sürülmektedir (138).

2.2.5. Astımlı Hastalarda Havayollarında Görülen Değişiklikler:

2.2.5.1. AKUT DEĞİŞİKLİKLER :

2.2.5.1.1. Kronik hava yolu enflamasyonu:

Astımda enflamatuar olayları başlatan ilk olay antijen sunumudur. Bronşial mukozaya ulaşan antijenler, antijen sunan hücreler (antigen presenting cells, APC) tarafından alınır. Antijen sunulması ile birlikte T lenfositlerin aktive olabilmeleri için ek uyarılara gerek vardır. Burada antijen sunan hücrelerden açığa çıkan interlökin-1 (IL-1) önemli rol oynar. Ayrıca T lenfosit yüzeyinde bulunan CD28 ve CTLA-4 molekülleleri ile antijen sunan hücrelerde bulunan ve bunların ligandları olan CD80 ve CD86 moleküllelerinin ekspresyonunun artması ve bu moleküllelerin birbirlerine bağlanması da T hücre aktivasyonunda önemlidir. Antijenin CD4+ lenfositlere sunulması ile bu hücreler aktive olur ve farklı spektrumda sitokin üreten, farklı immun yanıtın gelişmesine neden olan iki ayrı alt gruba diferansiye olur. Bunlar T helper-1(Th-1) ve T helper-2(Th-2) lenfositlerdir. Th-1 lenfositlerden IL-2, INF γ ve TNF β sentez edilirken, Th-2 lenfositlerden IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinler sentez edilir (105,140).

T lenfositlerin, Th-1 ve Th-2 olarak diferansiye olmasında değişik faktörler rol oynar. Bunlardan en önemlisi mikro çevrede bulunan sitokin yoğunluğudur. Eğer ortamda IL-4 yoğun olarak bulunuyorsa T lenfositler Th-2 olarak diferansiye olurken, IL-12 ve INF γ yoğun olarak bulunuyorsa Th-1 diferansiasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca sunulan antijen bir alerjense ve antijen sunan hücrelerde CD80 yerine CD86 molekülünün ekspresyonu artmış ise T lenfosit Th-2 olarak diferansiye olmaktadır (140).

Aktive olan Th-2 hücreleri mesaj iletici molekül olarak sitokinleri salgılamaya başlarlar. Th-2 hücre tarafından salınan IL-4 ve IL-13, B lenfositlerinden IgE sentezi için

birinci sinyali sağlar. İkinci sinyal ise T ve B lenfositleri arasında gerçekleşir ve B hücre aktivasyonu ve IgE sentezi için gerekli rekombinasyonu sağlar. Böylece alerjik inflamasyondaki ilk basamak, yani sensitizasyon gerçekleşmiş olur. Herhangi bir antijene karşı IgE yapısında spesifik IgE sentezlenmiştir. Organizma tekrar aynı antijen ile karşılaştığında antijen kendine spesifik antikora bağlanır. Bu bağlanma ile mast hücresinden önceden mevcut histamin, serotonin gibi mediatörler ve antijen bağlanmasından sonra yapılan lökotrienler, prostoglandinler gibi mediatörler degranüle olur. Bu mediatörler perifere salınarak, erken faz reaksiyona yol açarlar. Erken faz reaksiyonu (15-30 dakika içinde) bronkokonstriksiyona neden olur (89,147). Astımdaki hava yolu obstrüksiyonu genelde geri dönüşümlüdür. Ancak bazı hastalarda ‘remodelling’ olarak isimlendirilen hava yolunun obstrüksiyonunun irreversible komponentinin gelişebileceğini gösteren kanıtlar vardır (140).

Geç faz reaksiyonu 4-12 saat arasında gelişir. Doku enflamasyonu, hava yollarının içine immun hücre infiltrasyonu, ödem sıvısı ve mukus sekresyonunun artışı gözlenmektedir (141). T hücresi, mast hücresi ve aktive olmuş epitel hücresinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasına ve eozinofillerin çoğalarak dolaşıma geçmesine neden olmaktadır. Dolaşıma geçen eozinofil ve lökositlerin reaksiyon bölgesinde damarda kalabilmeleri E.P Selektin, ELAM-1, ICAM-1(intersellüler adhezyon molekülü) ve VCAM-1 (damarsal hücre adhezyon molekülü) ile olmaktadır. Bu bölgede eozinofillerin damardan dokuya geçişi de Eotaksin 1, Eotaksin 2, Eotaksin 3, RANTES, MCP3 ve MCP3 ve MCP4 gibi maddelerle sağlanmaktadır.

2.2.5.1.2.Bronşial düz kas spazmı:

Astımdaki asıl bozukluk havayolunun daralmasından oluşur, bu da tüm trakeobronşial ağacı muhtemelen de en çok küçük çaplı (2-5 mm) bronşları etkilemektedir. Periferik havayolu darlığı, yüksek olan akciğer volümlerini azaltarak rezidüel volümü azaltmaktadır (142). Astımlı hastalarda havayolu darlığı multifaktöriyeldir. Majör neden düz bronş kaslarında enflamatuvar hücrelerden salınan mediatörlerle meydana gelen daralmadır. Histamin, bradikinin, lökotrienler (LT;LTC4, LTD4, LTE4), prostoglandinler (PGF2 alfa, PGD2, PGG2), tromboxan A2 ve trombosit aktive edici faktör (PAF) bronşlarda daralmaya neden olduğu bilinen mast hücre kaynaklı medyatörler içinde yer almaktadır. Histamin; düz kas üzerine etki ederek (H1 reseptörler üzerinden) ve aynı zamanda vagus siniri tarafından kontrol edilen refleks parasempatik hareketleri başlatarak kasılmaya neden olmaktadır. Ayrıca akson reflekslerini harekete geçirerek nöropeptid salınımını başlatmaktadır (143). PGF2 alfa, PGD2, PGG2, TXA2 özellikle periferik havayollarında daralmaya neden olurken PGE2 ve PGI2

bronkodilatator etkiye sahiptir. Daha önce SRS-A (Slow reaction substance of anaphylaxis) olarak adlandırılan maddelerin şimdi LT'lerden C4, D4, E4 olduğu bilinmektedir. Bu mediatörler arasıdonik asitten siklooksijenaz yolu ile üretilmektedirler. LTC4 ve LTD4' ün havayollarında daralmayı histaminden 1000 kat daha fazla yapabildiği bildirilmektedir. MBP (major basic protein), ECP (eosinofil katyonik protein), EDP (eosinofil derive protein) doğrudan solunum yolu epiteline toksik etki yaparak bronkokonstrüksiyona ve bronşial hiperreaktiviteye neden olmaktadır.

2.2.5.1.3. Hava yolu mukozasının ödemi:

Enflamatuvar mediatörlerin salınımı ile damar geçirgenliği artırılarak bronş mikrodamar arasındaki hidrostatik basınç ile osmatik basınç arası denge bozulur ve mukoza ödemi ortaya çıkar. Bu mediatörler; mast hücrelerinden salınan histamin, PGE2, LTC4, LTD4, PAF, bradikinin, nötrofil ve trombosit faktörleri, kompleman kaynaklı anafilatoksinler ve birçok nöropeptidlerdir (143).

2.2.5.1.4. Mukus salgısı:

Mukus salgısına yol açan medyatörler LTD4, LTC4, 5 – HETE, 15 – HETE'dir; Prostaglandinlerden PGF2alfa, PGD2, PGI2, PGE1; mast hücre kaynaklı kinaz; kolinerjik, alfa adrenerjik nörohormonların salgısı ile c – GMP yolunun uyarılması sonucu mukus glikoprotein salgısının arttığı bildirilmiştir. Ayrıca ECP, makrofaj kaynaklı mukus salgılatıcı anafilatoksinler ve çeşitli nöropeptidler yer almaktadır (143).

2.2.5.1.5. Bronşiyal aşırı duyarlılığı (hiperreaktivitesi):

Egzersiz esnasında oksijen ihtiyacı arttığından fazla miktarda hava girişini sağlamak üzere hava yolları genişler; iritan gazlarla karşılaştığında da savunma amacıyla daralır, buna bronşiyal reaktivite denir. Astımda havayolları nonspesifik uyarılara (toz, duman, soğuk hava, parfüm kokusu vb.) karşı duyarlıdır. Duyarlılığı artmış olan havayolları, sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük uyarılar karşısında bile abartılı bronkokonstrüktör yanıt verirler. Buna 'bronşial hiperreaktivite' denir. Bronşların daralmasına neden olan uyarılar iki grupta incelenebilir:

1-Direkt Uyarılar: Bunlar histamin ve metakolin gibi doğrudan düz kas kasılmasına neden olan uyarılardır.

2-İndirekt Uyarılar: Alerjen, egzersiz gibi mast hücrelerinden mediatör salınmasına veya sülfür dioksit, bradikinin gibi miyelinsiz sinir uçlarından nöropeptit salımına neden olan uyarılardır.

Havayolu hiperreaktivitesi astımın önemli bir fizyolojik karakteristiğidir ancak hastalığın tanı koydurucu tek özelliği değildir. Astımdaki bronşial hiperreaktivitenin derecesini belirleyen ana mekanizmanın havayolu enflamasyonu olduğu düşünülür.

2.2.5.1.6. Nöronal mekanizmalar:

Kolinerjik, adrenerjik ve non adrenerjik, non kolinerjik (NANC) nöral mekanizmaların dengeli çalışmasının bozulması da bronş hiperreaktif cevabını arttırmaktadır. Astmada artmış bir eksitator nöral geçiş ve azalmış bir inhibitör nöral transmisyon söz konusudur. Asetil kolin (Ach), substans P (SP), nörokinin A (NK - A), NK - B, NK - K, kalsitonin gen bağımlı peptid (CGRP) gibi nörotransmitterler; kolinerjik ve non kolinerjik eksitatuvar nöral sistemi oluştururlar. Norepinefrin (NE), epinefrin (E), vazodilatasyon polipeptid (VIP), peptihistidin metionin (PHM), nitrik oksit (NO) ise inhibitör adrenerjik ve non adrenerjik nörotransmitterlerdir.

Özellikle eksitator uçların hakimiyeti ile a) bronkomotor tonus üzerinde kasılma b) hava yolu sekresyonunda artma c) bronşial dolaşımda vazodilatasyon d) enflamatuvar hücrelerde tetikleyici etkiler oluşturmaktadır (89).

Substans P sağlamda EDRF ve PGE₂'nin epitelden salınımını artırır. Astımda bozulmuş ve dökülmüş bir epitel vardır. Bu etki görülmediği gibi, bu epitelden salınan NEP (nötral endopeptidaz) taşıkininlerin degranülasyonuna neden olmaktadır. Substans P mast hücresinin ve eozinofillerin degranülasyonuna da neden olmaktadır. Makrofaj ve monositlerden inflamatuvar sitokinlerin salınımına nötrofillerin kemotaksisine yol açmaktadır.

NO, NANC inhibitör nöronlarda yapılabildiği gibi, makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri, fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotel ve epitel hücrelerinde de yapılmaktadır. Nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi aracılığı ile sentezlenmektedir. NOS enziminin 2 izoformu bulunmaktadır **a)** cNOS (constitutive NOS): hücrelerde yapısal olarak bazal düzeyde bulunur. Guanil siklazı aktive ederek fizyolojik olayları regüle eder (bronş ve damar düz kas relaksasyonu sağlaması). Kortikosteroidden etkilenmemektedir. **b)** iNOS (inducible NOS): bazı uyarılardan (TNF α , IFN γ , IL-1, endotoksin gibi) sonra yapılp aktivasyon kazanır. Kortikosteroidlerle iNOS'a bağlı NO yapımı azaltılmaktadır. Astımlı hastada; enflamatuvar

hücrelerden açığa çıkan sitokinler ile iNOS transkripsiyonu olur ve buna bağlı NO yüksek konsantrasyonda sentezlenir. Bu da, cNOS'un inhibisyonuna ve guanil siklazın desensitizasyonuna neden olup, bronkodilatatör yanıtı ortadan kaldırır (144).

2.2.5.2 GERİ DÖNÜŞÜMSÜZ DEĞİŞİKLİKLER :

Astımın patofizyolojisinde görülen kronik ve doğal süreçteki kalıcı değişiklikler solunum yolu remodelingi olarak tanımlanmaktadır. Bu değişikliklerin komponentleri; solunum yolu düz kas hipertrofisi, lamina retiküleriste interstisyel kollajen birikimi, submukozada kollajen depolanması, mukus bezi ve goblet hücre hiperplazisi, mikrovasküler ve nöronal proliferasyonu kapsamaktadır. Remodelingde büyüme faktörlerinin varlığı ve üretimi solunum yolu yapısal değişikliklerinin en önemli sebeplerindendir (145). Bazal membran kalınlaşması subepitel fibrozis olarak tanımlanmaktadır. Kalınlaşma büyük ölçüde kollajen III, kollajen V ve fibronektinden oluşmaktadır ve enflamatuvar hücrelerin salgıladıkları sitokinlere bir yanıt olarak fibroblast aktivasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir (146).

2.2.6. Astım ve İnflamatuvar Hücreler:

2.2.6.1.Eozinofil:

Eozinofillerin astımda en önemli efektör hücre olduğuna inanılmaktadır. Hatta bazı yazarlar tarafından astımın patolojik görünümü 'kronik eozinofilik deskuamatif bronşit' olarak tanımlanmaktadır. Eozinofiller kemik iliğinde CD34 hücrelerinden köken alırlar. Kemik iliğinde IL-2, IL-3, IL-5 ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) etkisi altında matür hale gelirler. Eozinofil, genellikle iki loblu nükleusu bulunan ve sitoplazmasında eozinofilik boyanan granüller taşıyan bir lökositir. 1789 yılında Paul Ehrlich'in eozinofilleri tanımlamasından sonraki yıllarda yapılan çok sayıdaki çalışmada, astımlı hastaların kan, balgam ve dokularında eozinofillerin arttığı gösterilmiştir.

Dolaşımdan hava yollarına geçen eozinofiller aktive olduğunda çeşitli enzim, protein ve mediatörler salgılayarak epitelyum hücre hasarına, hava yolu aşırı cevaplılığını indüklenmesine, bazofil ve mast hücreleri degranülasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Salgıladığı Eozinofilik katyonik protein (ECP), Eozinofilik peroksidaz (EPO), Eozinofil kaynaklı nörotoksin (EDN) ve Major bazik protein (MBP) son derece toksik ürünleriyle

bronşlarda kalıcı olabilen hasarlara neden olurlar. Ayrıca salgıladığı lipid mediatörler aracılığı ile bronkokonstrüksiyona, mukus sekresyonuna ve vasküler permeabilite artışına ve sitokinler aracılığı ile mast hücre, makrofaj ve eozinofil aktivasyonuna yol açarlar. Bunun yanı sıra transforming growth factor alfa ve beta (TGF- α , β) gibi büyüme faktörleri salgırlar (86). Ayrıca salgıladıkları TGF- β IL-1 ve IL-4 gibi mediatörler aracılığı ile fibrojenezi uyarırlar. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile angiogenezi uyarırlar. Eozinofiller sahip oldukları FceR II reseptörleri ile alerjen ile doğrudan ilişkiye girebilirler.

2.2.6.2. Antijen Sunan Hücreler:

Bu hücreler Dendritik hücreler, Langerhans hücreleri, monositler ve makrofajlardır; alerjik enflamasyonun indüklenmesinde önemli rol oynarlar. Alerjenleri T hücrelerine sunarlar ve efektör hücrelerin lokal toplanmasını sağlarlar. İnhaler alerjenlere maruz kalındığında makrofajlar akciğerlere göç etmektedirler.

Periferik kanda bulunan monositler enflamasyon bölgesine göç ederek, burada doku makrofajlarına dönüşürler. Dokuda makrofajlar önce T lenfosit kaynaklı bir sitokin olan IL -2 etkisiyle aktive olarak IL – 1 salgırlar, IL – 1 bir yandan T lenfositler üzerindeki IL – 2 reseptörlerinin ekspresyonunu artırırken, bir yandan da IL – 2 ve IL – 4 salgılanmasını artırır. Makrofajlar spesifik immunitenin gelişiminde, antijeni T lenfositlerine sunma gibi son derece temel ve santral bir role sahiptirler. Bu hücreler LTB₄, PAF ve PG gibi medyatörleri ve IL – 1, IL – 6, TNF – alfa, TNF – beta, GM – CSF gibi sitokinleri salgırlar.

Böylece, hem yardımcı T lenfositleri aktive edilmiş hem de antijen daha etkin bir şekilde sunulmuş olur. Yüzeylerindeki düşük afiniteli IgE reseptörüyle (FceRII) alerjen köprü oluşturduktan sonra medyatör ve sitokin salınımı olur (86,141,147).

2.2.6.3.Mast Hücreleri ve Bazofiller:

Mast hücreleri kemik iliğindeki CD34 hemapoetik öncül hücrelerinden köken alırlar ve periferik dokuya (bağırsaklara, bronş epiteline, hava yolları lümenine, submukozaya ve akciğer parankimine) giderek orada dokuya özgü matürasyona uğrarlar. Olgun bazofillerin aksine olgun mast hücreleri genellikle dolaşımda bulunmazlar ama bağ dokuda yaygın ve dağınık halde damar komşuluğunda bulunurlar.

Mast hücreleri alerjenlerle karşılaştıktan sonra alerjen spesifik – IgE molekülleri bu hücre yüzeyine yapışır. IgE molekülleri Fc kısımlarıyla, mast hücre yüzeyindeki kendilerine ait yüksek affiniteli tip 1 reseptörlere (FceRI) bağlanır. Böylece hücre duyarlanmış olur. Aynı alerjenin yeniden vücuda girmesi ile alerjen hücre yüzeyindeki iki IgE molekülü arasında dolayısıyla iki Fc reseptörü arasında köprü oluşturur. Bu olay, kalsiyumun hücre içine akışına

ve mast hücre granüllerinin çatlayarak önceden üretilmiş mediatörleri (histamin, serin proteazları, proteoglikanlar) ortama salgılanmasına yol açar. Aynı zamanda köprüleşme olayının başlattığı bir dizi reaksiyon, yeni mediyatör ve sitokinlerin (LTC₄, LTD₄, LTE₄, Triptaz, kimaz, IL – 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, GM – CSF, IFN – gamma, TNF – alfa ve TNF – beta) yapılarak salgılanmasına neden olur (86,141). Alerjik astım patogenezinin temelinde yatan, tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonunun erken fazı bu şekilde oluşur.

Bazofiller ise kemik iliğinde ve periferik kanda % 0,1 – 2 oranında bulunan ve alerjik reaksiyonda mast hücresine benzer bir işleve sahip olan hücrelerdir. Bazofillerde de yüksek afiniteli IgE reseptörü vardır ve alerjik reaksiyonun erken fazında görev alırlar.

2.2.6.4. Epitel:

Epitel hücreleri havayolu hücrelerini dış etkenlerden korur, havayolunda ve lümen içinde sıvı ve iyon transportunu ayarlar, havayolu kalibresini ve düz kas tonusunu düzenler, epitelyum kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) salgılayarak alerjik yanıtın modifikasyonunda metabolik bir rol oynar. Astım atağında epitel örtüsü zarar görmesiyle epitelin sağladığı bu düzenleyici mekanizmalar da işlevlerini yerine getirememektedirler. Hasar gören epitelyum hücresinden LTB₄ proenflamatuar sitokinlerin yapımı hızlanarak mukozal enflamasyonu daha da uyarmaktadır (148).

Epitelin iyileşme döneminde bazal membranda kollajen artışı gözlenmektedir. Yineleyen astım ataklarının sonucunda, yıllar içerisinde giderek artan subepitelyal fibroz, düz kas ve mukus salgılayan bezlerin hipertrofisi sonucunda astımlı hastalarda kalıcı hasarlar gelişebilir ve havayolu obstruksiyonu tedaviye daha dirençli bir hal alabilir (86,149).

2.2.6.5. Fibroblastlar:

Astımlı hastalarda solunum yolu epiteli bazal membranının, subepitelyal bölgede kalınlaştığı saptanmıştır. Bu olay lokal olarak fibroblastlarda sentez edilen tip 3 ve tip 5 kollagen ile fibronektin birikmesinden ibarettir (149).

2.2.6.6. Lenfositler:

Astım bronşiale patogenezinde lenfositler çok önemli bir yere sahiptirler. Alerjen molekülleri üzerindeki epitoplara MHC Class II molekülleri ile bağlantılı olarak T hücrelerine sunulurlar. Ortamda IL4 varsa T hücreleri Th-2 tip hücreleri olarak farklılaşmaya başlarlar. Bu hücreler IgE sentezini destekleyen sitokinler salgılar ve parazitler gibi ekstrasellüler

organizmalara karşı konak savunma mekanizmasında görev alır. Th 2 hücrelerden salgılanan IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 ve GM-CSF'ün fonksiyonları :

- 1-) atopi için uygun ortamın sağlanması ve devamı
- 2-) diğer immün yanıtların supresyonu
- 3-) B hücrelerinden IgE sentezi ve stimülasyonu
- 4-) eozinofil farklılaşması ve gelişmesi
- 5-) mast hücre gelişmesi

Potansiyel alerjenle karşılaşınca atopik olmayan bireyler Tip 1 yardımcı hücrelerin (Th1) çoğalması ile karşılık verir ve bu hücreler IFN- γ 'nın da içinde bulunduğu bazı sitokinleri salgılamaktadırlar. Bu sitokinler alerjene-özel IgG antikorları gelişimini sağlarlar. Th1 sitokinlerinin fagositleri aktive etme, opsonizasyon ve kompleman fikse edici antikorların üretimini hızlandırmalarından dolayı genellikle mikroorganizmalar gibi bazı intrasellüler organizmaların yok edilmesinde görev alırlar. Endotoksin gibi ürünlerle uyarılan makrofajlar ve dendritik hücreler IL-12 salgılar ve bu interleokin Th 1 hücrelerinin önemli uyarıcısıdır.

B lenfositlerinin plazmositlere dönüşerek diğer immünglobulinlerin yanı sıra IgE de sentez edip atopik hastalıkların oluşumunda katkıda bulunduğu bilinmektedir.

Tablo 2.3. Astımda enflamasyonda yer alan hücreler ve salgıladıkları mediatörler.

Hücreler	Mediyatörler
Mast hücresi	Histamin, triptaz, PGD ₂ , LTC ₄ , IL-4, IL-5, IL-13
Makrofaj ve dendritik hücreler	MIP-1a, RANTES, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α , IL- 8, -10, -12, -23, eotaksin, LTB ₄
Eozinofiller	MBP, ECP, EPO, Sistenil lökotrienler, sitokinler, (IL-1, -2, -3, -5, -6, -10 ve -16), kemokinler (MIP-1a, RANTES),
TH2 lenfositler	IL-11, -4, -5, -9, -13, TARC
Nötrofiller	IL-8
Epitel hücreleri	Endotelin, RANTES, MCP-4, IL-16, PGDF, EGF, IGF-1, IL-11, MM-9, TGF- β , NO
Endotel	Endotelin
Düz kas	
Fibroblastlar	
Sinir hücreleri	

Tablo 2.4. Th1 ve Th2 hücrelerinden salınan sitokinler ve bunların immunolojik etkileri

TH Subtipi	Salınan Sitokin	Majör İmmünolojik etkisi
TH1	IFN γ	■ Makrofajları aktive eder. ■ B hücre diferansiyasyonunu ve IgG1 'e dönüşümünü artırır.
	IL – 2	■ Antijene spesifik TH ve TC hücrelerinin aktivasyonunu artırır.
	TNF β	■ Makrofaj ve nötrofilleri aktive eder. ■ B hücrelerinin büyümesini ve immunoglobulin üretimini hızlandırır.
TH2	IL – 4, IL – 13	■ Lenfositlerin, mast hücrelerinin ve bazofillerin kemoatrasikyonunu sağlar. ■ Eosinofillerin ve mast hücrelerinin büyümesini artırır. ■ B hücre proliferasyonunu hızlandırır ve IgE ve IgG4'e dönüşümü artırır. ■ TH1 Hücre diferansiyasyonunu inhibe eder.
	IL – 5	■ Eozinofillerin büyümesini ve gelişimini artırır.
	IL – 6	■ B hücre büyümesini ve Ig üretimini artırır.
	IL – 10	■ TH1 ile makrofaj ve diğer APC kaynaklı sitokinlerin üretimini engeller. ■ TH1 hücre farklılaşmasını engeller. ■ B hücre büyümesini ve Ig üretimini artırır.

2.2.7. Astım Bronşialede Klinik ve Tanı:

2.2.7.1. ANAMNEZ :

Astım tekrarlayan hışıltı atakları, öksürük ve nefes almakta zorlukla karakterize, ataklarla seyreden, havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu yakınmalar tedavi ile veya kendiliğinden düzelir. Bununla birlikte ağır astım grubuna giren hastalarda atak dışında da yakınmalar sürebilir. Bu hastalarda sürekli bir solunum güçlüğü, öksürük ve balgam, solunum fonksiyonlarında atak dışında da devam eden bozukluk görülebilir. Bir kısım hafif astımlı çocukta ise hiç solunum sıkıntısı olmaksızın sadece öksürük şeklinde ataklar olabilir (150).

Tetikleyici faktörlerin araştırılması büyük önem taşımaktadır; böyle faktörlerin varlığı havayolu aşırı duyarlılığını desteklemektedir. Astımda alerjiyle ilişkili olsun veya olmasın en önemli tetikleyici faktör viral solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Viral enfeksiyonlar dışında egzersiz, çok gülme veya ağlama, ev tozu akarları, kedi köpek gibi hayvanlarla temas etme, hava ve çevre ısı değişiklikleri, keskin kokular, sigara dumanı öksürük ve hışıltının en önemli tetikleyici faktörleridir. Anamnez alınırken semptomların mevsimsel ilişkisi sorgulanmalıdır.

Hastanın hışıltı ataklarının şiddeti ve sayısı, geceleri şiddetli öksürük varlığı, egzersiz sonrası öksürük veya nefes darlığı, alerjen veya hava kirleticileri ile tetiklenen atak varlığı, 10 günden uzun süren nezle öyküsü ve uygun astım tedavisi ile semptomlarda gerileme mutlak sorgulanmalıdır (118).

Çevre öyküsü alınırken ev içi ortam özellikle sorgulanmalıdır. Evin güneş alıp almadığı, nem rutubet durumu, ısıtma sistemi, halılar, yatak, yorgan ve yastıkların yün-kuş tüyü olup olmadığı, evde hayvan beslenip beslenmediği, tüylü oyuncakla oynayıp oynamadığı, pasif sigara içiciliği sorgulanmalıdır.

Aile öyküsünde astım olması astımın tanı kriterleri içinde yoktur. Fakat anne, baba ve kardeşlerde astım öyküsü varsa tanımızı desteklemektedir. Astımla birlikte sıkça görülen egzema ve alerjik rinit öyküsü de tanı için destekleyicidir (151).

2.2.7.2. KLİNİK BULGULAR :

Astımın sık görülen dört belirtisi öksürük, hışıltı, göğüste daralma hissi, zorlu nefes almadır. Bazı çocuklarda tüm belirtiler görülürken bazılarında yalnızca biri görülebilir. Öksürük, havayolu irritasyonuna yanıt olarak oluşan bir savunma mekanizmasıdır. Astımda ise öksürük, iltihaplı havayolu mukozasının aşırı duyarlılığını yansıtmaktadır. Öksürük astımlı çocuklarda en sık görülen aynı zamanda nonspesifik olan bir belirtidir. Öksürük kuru, balgamlı olmayan, iritan madde ile karşılaşınca sıklığı ve şiddeti artan karakterdedir.

Herhangi bir hastalık nedeniyle olduğu gösterilememiş, inatçı irritatif nitelikteki, üç haftadan fazla süren öksürük, bronş aşırı duyarlılığının bulgusu olarak değerlendirilip, araştırılmalı ve gerekirse hastaya antienflamatuvar ve bronkodilatör tedavi verilmeli ve tedavi yanıtı izlenmelidir.

Hışıltı, bronşlardaki turbulan akımdan oluşan sürekli müzikal bir sestir. Astımda bu turbulans parsiyel havayolu tıkanıklığından ya da daralmadan, mukoza enflamasyonundan, havayolundaki hücre artıklarından ya da havayolu düz kasının kasılmasından dolayı oluşmaktadır. Genellikle ekspirasyon fazında duyulur; ancak havayolunda daralma artınca inspirasyon fazında da duyulabilir. Hışıltı öksürük gibi tekrarlayıcıdır, tetikleyici bir faktörle karşılaşıldıktan sonra görülmektedir (151).

Akciğer alanlarının hipersonör, dinlemekle ekspiryumun uzun olduğu, sibilan raller duyulduğu fark edilir. Bununla birlikte ağır ataklarda sessiz akciğer denen ve akciğerlere giren çıkan havanın çok az olduğu durumlar da olabilir(150,152,153). Sık nefes alıp verme solunum güçlüğüünün ilk işaretlerindendir. Zorlu soluk alıp vermenin diğer işaretleri interkostal ve suprasternal çekilmeler, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, solunum sayısının artmasıdır. Astım bronşiale muayene bulgularında hipoksiye bağlı periferik siyanoz olabilir; taşikardi ve pulsus paradoksus, dispne, ekspiryumda uzama, siyanoz, solunum yetmezliğine bağlı letarji ve ajitasyon gelişebilir. Özellikle küçük çocuklarda karın kasları ve diyafragmanın aşırı kullanımına bağlı olarak muayene sırasında karaciğer ve dalak ele gelebilir (139). Ataklar arasında çocuk semptomsuz olabilir ve fizik muayenede akciğer hastalığı ile ilgili bulgu olmayabilir (141). Fıçı göğüs deformitesi ve çomak parmak kronik, uzun süre yeterli tedavi görmemiş ya da komplikasyonlar gelişmiş çocuklarda görülebilen bir özelliktir (150,152,153).

2.2.7.3. TANI VE AYIRICI TANI :

Kronik enflamasyona yol açan pek çok akciğer hastalığında benzer semptomlar olabileceği için, her öksürük ve hışıldının astım olmadığı unutulmamalıdır (146). Üç yaşın altındaki çocuklarda tekrarlayan akciğer semptomlarının ayırıcı tanısını yapmak oldukça zordur, öncelikle çocuklarda reaktif hava yolu hastalığı tanımlanmalıdır. Reaktif hava yolu hastalıkları ilaç tedavisine (bronkodilatör veya steroidlere) yanıt veren respiratuar semptomları kapsamakta ve geniş bir hastalık grubunu içermektedir. Tekrarlayan hışıltı ataklarına neden olabilecek durumlar; kronik sinüzit, gastroözafagial reflü, tekrarlayan viral alt solunum yolu enfeksiyonları, kistik fibroz, tüberküloz, bronkopulmoner displazi, yabancı cisim aspirasyonu, primer silier diskinezi, immün yetmezlik sendromları, konjenital kalp hastalıkları, trakeobronşial anomaliler, vasküler halka, mediastinal kitle, lenfadenopati, vokal kord disfonksiyonu olarak sıralanabilir (118).

Sonuç olarak astım tanısının klinik bir tanı olduğu unutulmamalıdır. Bu tanı özgeçmiş ve soygeçmiş öyküleriyle desteklenmeli, yardımcı laboratuvar yöntemleriyle pekiştirilmeli ve olası bazı benzer hastalıklar ekarte edilmelidir (153).

Martinez erken yaşta astımın tanımlanması için relatif risk faktörlerini değerlendirerek kriterler belirlemiştir (154). Buna göre; ilk iki major kriterden biri ve kalan diğer major kriterlerden biri veya ilk iki major kriterden biri ve iki minor kriter varsa bu bebekler kalıcı wheezing açısından çok yüksek riske sahiptir.

Major kriterler:

- 1-Bronşiolit ve/veya şiddetli wheezing nedeniyle hospitalizasyon
- 2-Son 6 ay içinde en az 3 kez wheezingli alt solunum yolu enfeksiyonu
- 3-Ailede astım öyküsü
- 4-Atopik dermatit

Minör kriterler:

- 1-Soğuk algınlığı dışında burun akıntısı
- 2-Soğuk algınlığı dışı wheezing

3-Eozinofili (> %5)

4-Erkek cins

2.2.7.4. LABORATUAR BULGULARI:

- Kan Tablosu: 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. Bir çocukta eozinofili varlığı atopi varlığını destekler. Serum ECP düzeyinin eozinofiliye üstünlüğü yoktur (155). Ancak yapılan çeşitli çalışmalarda, astımlı çocuklarda sağlıklı gruba göre kan ECP düzeyinde anlamlı derecede artış saptanmıştır. İmmünglobulinlerin kantitatif tayini sık enfeksiyon geçiren hastalarda immün yetmezlik sendromlarını ayırt etmek için gereklidir. Ig E düzeyi alerjik astımlı çocukların yaklaşık %80'inde 2 SD üzerindedir (110). Normal veya düşük olması astım tanısını ekarte ettirmez. IgE alerjik olayların dışında paraziter hastalıklarda, hiperIgE sendromunda, bronkopulmoner aspergilloste, bazı mantar ve viral enfeksiyonlarda, neoplazilerde yüksek bulunabilir.
- Nazal Sekresyon ve Balgam İncelenmesi: Bronşial astımda hastalar güçlükle elde edilen beyaz yapışkan inci tanesi gibi bir balgam tariflemektedirler. Balgam incelemesi küçük çocuklar yeteri kadar balgam çıkaramamaları nedeniyle büyük çocuklarda küçük çocuklara göre daha faydalıdır. Balgamda Charcot-Leyden kristalleri (eozinofillerin sitoplazmik cisimciklerinde bulunan fosfolipaz enziminin invivo ve invitro ortamda kristalleşmesi sonucu oluşur), Creola cisimcikleri (epitel döküntülerinden oluşan cisimcikler) ve Curshmann spiralleri (bronş sekresyonlarının katılaşması sonucu kendi üzerine kıvrılmış helozon tarzı spiraller), Dittrich tıkaçları (bronşiollelerin şeklini almış sert kıvamda tıkaçlar) tespit edilebilir. Nazal sekresyonda % 6'ın üzerinde eozinofili saptanması alerjik rinit tanısını destekler. Bol nötrofil ve bakteri görülmesi bakteriyel rinit ve sinüziti düşündürür.
- Ter Testi: Tekrarlayan hışıltı atakları olan her çocukta kistik fibrosis'i ekarte edebilmek için ter testi yapmak gerekmektedir.

- Radyoloji: Akciğer grafisindeki bulgular özgün değildir. Grafinin tamamen normal saptanabileceği gibi aşırı havalanma, peribronşial kalınlaşma, atalektazi, diafragma düzleşmesi sterno-diafragmatik açının genişlemesi de görülebilmektedir. Özellikle astım dışında (yabancı cisim, pnömoni, kalp yetersizliği, pulmoner ve vasküler anomaliler, tuberkuloz) saptanmasında önemlidir.
- Üst Gastrointestinal Sistemin Baryum ile Görüntülenmesi: Reflü veya aspirasyona neden olabilen özofagus mide anomalilerin gösterilmesinde ve mediastinal yapıların havayollarına basısının gösterilmesinde önemlidir (153). Gastroözafagial reflü düşünüldüğünde 24 saatlik PH moniterizasyonu yapılmalıdır.
- Deri Testleri: Alerjik cilt testleri özellikle okul çağı çocuklarda yararlı bilgiler sağlar. Genellikle 10-35 arası standart antijen kullanılır. Klinikte en çok kullanılan yöntemler epikutan (prick) ve intradermal testlerdir. Uygulama en çok ön kol iç yüzüne yapılır. Prick yöntemiyle yapılan testte ön kola belirli aralıklarla alerjen ekstresi damlatılır. Pozitif deri testi kullanılan alerjene karşı spesifik IgE antikorlarının varlığını gösterir. Prick test Tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur. Pozitif deri testini tek başına değerlendirmek yanlış sonuçlara götürebilir. Yapılan araştırmalarda rastgele olguların %15'inde pozitif deri testi saptanırken bu bireylerin ancak yarısında alerjik yakınmalar tespit edilmiştir. İnfant ve küçük çocuklarda alerjenlerle deri reaktivitesi düşüktür ve ayrıca küçük çocuklarda uygulama zorluğu bulunmaktadır. Çabuk, güvenilir ve ucuz bir yöntemdir. Antialerjik ilaçlar test sonuçlarını baskılayabilir.
- Spesifik IgE (RAST-Radio Allergo Sorbent Test): Radioimmunoassay bir testtir. Serumda invitro yöntemle alerjene spesifik IgE saptanır. Deri testinde yalancı negatiflik yapabilecek faktörlerden bağımsızdır. İntradermal deri testleri ile karşılaştırılırsa daha düşük duyarlılık gösterir. Sonuçlar hemen elde edilemez ve pahalı bir yöntemdir. 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 (yaygın ekzema ve aşırı duyarlılık nedeniyle anafilaksi riski taşıyanlarda) alaton / pediatrik phadiatop ve diğer özgül IgE taramaları (mültialerjen RAST testi) uygulanır (100).

- Ekspiriyum havasındaki NO ve H₂O₂ ölçümü: Astımlı çocuklardaki enflamasyonun belirlenmesinde noninvaziv bir yöntem olarak kullanılabilir. Enflamatuvar olaylarda hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi oksijen radikalleri ve uyarılabilen nitrik oksit sentaz enzimi (iNOS) artmaktadır. Bu da makrofaj, monosit, lökosit, epitel ve endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) sentezini, dolayısıyla ekspiriyumda çıkan NO düzeyini arttırır (132).
- Solunum Fonksiyon Testleri: Solunum fonksiyon testleri astım izleminde kullanılan en güvenilir testlerdir. Akciğer fonksiyonlarının ölçümü için pek çok yeni test ve cihaz geliştirilmiştir. Bu alandaki tüm gelişmelere karşın, akciğer fonksiyon testleri içinde en çok kullanılan ve her yerde uygulanabilen spirometrik testlerdir (156). Spirometre, değişik solunum manevraları sırasında akciğere giren ve akciğerden çıkan havanın ölçümüdür. Bir spirometrik çalışmada çok sayıda parametre ölçülebilirse de bunların hepsini kullanmak testin duyarlılığını çok arttırdığından tercih edilmemektedir. FVC (zorlu vital kapasite), FEV₁ (bir saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm), FEV₁/FVC (ilk bir saniyede zorlu vital kapasiteden atılan hava yüzdesi), PEF (ekspiratuvar zirve akım hızı), FEF 25-75 (zorlu vital kapasitenin % 25 ile % 75'i arasındaki ortalama akım) kullanılması yeterlidir. PEF'in büyük bronşlar, FEV₁'in büyük ve orta boylu bronşlar, FEF 25-75'in orta ve küçük çaplı bronşlar hakkında bilgi verdiği kabul edilmektedir (69). Normal değerleri FEV₁ >%80; FVC >%80; FEV₁/FVC >0,8, PEF >%80, FEF 25-75 >%70'dir. Solunum fonksiyon testleri ile saptanan FEV₁ veya PEFR düşüklüğü, obstruktif bir hastalığı düşündürür. Eğer bu bozukluk bir beta 2 agonist preparatın inhalasyonu ile FEV₁'de %15'den fazla, PEFR'de %12'den fazla düzeltilebiliyorsa bu astım tanısı için güvenilir laboratuvar yöntemidir.
- Zirve Akım Ölçerleri (peak flow meter): Spirometrelerin pahalı olması ve her yerde bulunamaması nedeniyle oldukça ucuz ve basit olan peakflowmetreler astım takibinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu aletler ekspiratuvar zirve akım hızını (PEF) ölçmektedir. Böylece hastalar evlerinde solunum fonksiyonlarını izleyerek ilaç dozlarını arttırıp azaltmaktadırlar.
- PEF Değişkenliği: Sağlıklı kişilerde sabah ve akşam PEF ölçümleri ile günlük değişkenlikler izlendiğinde %20'nin altında bulunmuştur. Bronşial astımlılarda ise bu değişkenlikler %20'nin üstünde bulunmuştur.

$$\text{PEF Değişkenliği} : \frac{\text{Maksimum PEF} - \text{Minumum PEF} \times 100}{\frac{1}{2} (\text{Maksimum PEF} + \text{Minumum PEF})}$$

- Egzersiz Tolerans Testi: Havayolu duyarlılığını ölçmede kullanılan bir başka testtir. Treadmill egzersiz testinden ya da 6-8 dk'lık 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.
- Bronşiyal Provokasyon Testleri: Tanı konulamayan vakalarda bronşiyal aşırı duyarlılığı ortaya çıkarmak için yapılır. Çocukluk çağında riskleri nedeniyle pek kullanılamayan bu yöntemde, solunum fonksiyon testine uyum sağlayabilecek çocuklara histamin veya metakolin verilerek bronşiyal provokasyon testleri yapılabilir

2.2.8. Astımın Sınıflandırılması :

- **Etyolojik faktörlere ve çeşitli kliniklere göre sınıflama :**
 1. Ekstresek (alerjik) astım: Erken yaşlarda başlar. Hastalarda astım dışında üritiker, alerjik rinit, egzamaya da rastlanabilir. Deri testleri pozitif, serum IgE düzeyleri de yüksektir. Ailesel atopi de mevcuttur.
 2. İntrensek (alerjik olmayan) astım: Alerjik bir çevresel etkenin neden olmadığı, ailesel ve kişisel atopi öyküsü ve kliniği olmayan genellikle 30 yaş üzeri hastalarda görülen bir klinik biçimdir. Çocuklarda seyrek görülür.
 3. Mesleksel astım: İşyeri ortamında bir alerjenin neden olduğu klinik tablodur. İş ortamında solunan toz, gaz ve kokular hastada proksimal 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 ölçümleri yapılmalıdır. En sık görüldüğü meslekler; gıda sanayi, kümes hayvancılığı, çiftçiler, ipek işçileri, fırıncılar, nakliye işçileri, pamuk tekstil işçileri, rafine işçileri,

kaplamacılık, elmas işlemeciliği, kuaförler, hastane çalışanları, anesteziistler, plastik sanayi oto boyama gibi sayılabilir (144).

4. Egzersize bağlı astım: Orta veya ağır egzersizi takiben 8-30 dk arasında maksimal ekspiratuar akım hızlarında azalma aşırı hava yolu 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.
5. Emosyonel nedenlerle oluşan astım: Birçok astımlı hastada şok, üzüntü, korku, aşırı heyecanlanma atakları başlatabilir.
6. İlaçlara bağlı astım: Aspirinin siklooksijenaz yolunu bloke ederek prostaglandin yapımını önlediği ve bu nedenle bronkospazm oluşturduğu bilinmektedir. İlaç alındıktan sonra hastada dispne, wheezing, yüz ve boyunda flaşing ve bazen de rinore ve konjunktiva irritasyonu oluşabilir. Salisilatların dışında indometasin ibuprofen, naproksen gibi diğer non-steroid antienflamatuar ilaçlar da aynı etkiyi gösterebilir. Tanı provokasyon testi ile de kulabilir (144).
7. Nokturnal astım: Sağlıklı bireylerde bile solunum fonksiyonları gece %8 oranında bozulur. Astımlılar da bu sirkadyen ritme uyarlar ancak artmış olan bronş hiperreaktivitesi nedeniyle onlarda gece kötüleşmeleri çok belirgindir ve progresif olup uykunun fazları ile ilişkili değildir. Bronş hiperreaktivitesi de gün ile gece arasında farklıdır. Gün ve gece farkları minimum olan astımlılarda bile hiperreaktivitenin gece iki kat artmış olduğu gösterilmiştir. Noktürnal astım olanlarda bu artış sekiz katıdır. Gerçek neden tam olarak bilinmemekle birlikte, kortizol ve epinefrin düzeylerinin sirkadyen ritmi ve vagal tonusun gece yükselmesi sorumlu tutulmaktadır. Bunların yanısıra enflamasyonun ve mediatör salgılanmasının gün ve gece değişikliklerinin de katkısı olduğu sanılmaktadır. Gece ilerledikçe enflamasyon ağırlaşır, dolayısı ile ödem ve bronkospazm artar.

Tablo 2.5. Klinik bulgular ve fonksiyonel şiddetine göre şiddetine göre sınıflama (118)

	Semptom	Gece semptomu	Akciğer fonksiyon testi
Hafif İntermitant	Haftada ≤ 2 semptom Atak aralarında normal PEF ve asemptomatik Ataklar kısa birkaç saat-gün	Ayda ≤ 2	FEV1 veya PEF öngörülenin ≥ 80 PEF değişkenliği < 20
Hafif Persistan	Semptomlar günde < 1 haftada < 2 Ataklar aktiviteyi etkileyebilmekte	Ayda > 2 'den fazla	FEV1 veya PEF ≥ 80 PEF değişkenliği $20-30$
Orta Persistan	Günlük semptomlar Günlük inhale kısa etki beta 2 agonist kullanımı Atak aktiviteyi	Haftada > 1	FEV1 veya PEF $\leq 60-80$ PEF değişkenliği > 30
Ağır Persistan	Sürekli semptomlar Kısıtlı fizik aktivite Sık atak	Sık	FEV1 veya PEF öngörülenin ≤ 60 PEF değişkenliği > 30

2.2.9. Astım Tedavisi :

Astım tedavisine başlarken hedefler belirlenmeli, çocuğu ve aileyi eğitecek bir program oluşturulmalı, astımın şiddet derecesi saptanmalı, hastalığı uyaran etkenlerin uzaklaştırılması sağlanmalı, uzun dönem kullanılacak ilaçlar planlanmalı, astım atağı sırasında yapılacaklar

kararlaştırılmalıdır. Astım tedavisi planlanırken ulaşılmaması gereken hedefleri bilmek ve uzun dönem hasta izleminde bu hedeflerden taviz vermeden ilerlemek hastanın yaşam kalitesi ve prognozu açısından son derece önemlidir (157). Başarılı bir astım tedavisinin hedefleri:

- Semptomların çok az olması veya hiç görülmemesi
- Astım ataklarının hiç olmaması veya en aza indirilmesi
- Acil başvurusunun hiç olmaması
- Kısa etkili beta-2 agoniste ihtiyaç duyulmaması
- Egzersiz ve fiziksel aktivitelerde sınırlama olmaması
- Normale yakın akciğer fonksiyonlarının sağlanması
- İlaç yan etkisinin görülmemesini sağlayacak optimal ilaç düzeyinin seçilmesi
- Geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonunun önlenmesi(155)

2.2.9.1. TEDAVİ BASAMAKLARI :

2.2.9.1.1. Hasta ve Aile Eğitimi :

Astım tedavisinde başarıya ulaşmak için ilk koşul hastaların ve ailenin eğitilmesidir. Eğitimin temel amacı hasta ve ailesinin belirlenen tedavi planına göre değişik durumlarda ilaç kullanımını ayarlayacak bilgi-becerilerle donanımına sahip olmasıdır. Eğitim sırasında astım tanısı, astım tanısında kullanılan rahatlatıcı ve kontrol edici ilaçların farkları, inhale ilaçların kullanımı, çevre kontrol önlemleri, astımın kötüleşmesinin işaretleri, nasıl ve ne zaman doktora başvurulması gerektiği anlatılmalıdır (158).

2.2.8.1.2. Semptomlara Yol Açan Faktörlerin Kontrolü :

Tetik çeken faktörlerin saptanması ve bunlardan sakınılması astım tedavisinde en önemli basamaklardan biridir. Bronşial astımlı çocuklarda semptomların %80-90 oranında

alerjenlere bağlı olması evre ile ilgili önlemleri çocukluk çağında önemli kılmaktadır. Bu faktörlerden en önemlileri:

a. Alerjenler: Çocukluk ağında %50-70 bir veya birden fazla alerjene karşı duyarlılık vardır. Eğer bir astımlının duyarlı olduğu alerjen varsa bundan nasıl kaçınacağını bilmesi gerekir. Astımlı hastalarda en sık rastlanan alerjenler ev tozu akar alerjisi, polen alerjisi, mantar alerjisi, hayvan alerjisi (en sık kedi, sonra köpek) ve hamam böceği alerjisidir. Besin alerjileri küçük çocuklarda nadir olarak astım semptomlarından sorumlu olabilir (104,159).

b. Enfeksiyonlar: Çocukluk ağında astım ataklarının en önemli nedeni viral solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Rhinovirsler ile gelişen respiratuar enfeksiyonlar astımlı çocuklarda öksürük ve hışıltıyı tetiklemektedir (160). Diğer suçlanan virüsler parainflanza, RSV ve adeno viruslerdir. Özellikle orta ve ağır astımlılarda her yıl influenza aşıısı önerilmelidir.

c. İrritan maddeler: Bu maddeler doz ile ilişkili olarak her astımlıyı rahatsız etmektedir. Astımlı hastaların sigara dumanından mutlak sretle sakınmaları gerekmektedir. Ayrıca yoğun boya ve cila kokuları, soba dumanı, kızartma dumanı, yoğun çamaşır suyu, deterjan ve parfüm kokuları da astımlıları rahatsız edebilir. Sıkışık trafiğin (egzos ile ilişkili olarak) olduğu yerlerde yaşamanın çocukların solunum sağlığını bozduğu gösterilmiştir.

d. İlaçlar: Çoğunlukla erişkin astımlıların sorunu olmakla birlikte duyarlı hastalarda aspirin ve nonsteroid antienflamatuarlar astım atağını ortaya çıkarabilirler (159).

2.2.9.1.3. Tıbbı Tedaviler:

Astım, semptomları kişiden kişiye ve farklı zamanlarda da değişiklik gösterebilen kronik bir hastalık olduğundan tedavinin genel prensibi hastalığın ağırlığına göre ilaç doz ve çeşidinin ayarlanmasıdır. Buna basamak tedavisi denir. Basamak tedavisinin prensipleri:

- Medikal tedavinin başarılı olmasında ilk koşul hasta eğitim ve uyumdur. Risk faktörleri elimine edilmelidir.
- Tedavinin temelini hastalığın ağırlığına göre artırılıp azaltılan steroidler oluşturur.
- Hastanın semptomlarına göre uygun basamaktan başlanır ve tam kontrol sağlandıktan 1-3 ay sonra basamak inilir.

- Tüm basamaklarda lüzum halinde kısa etkili beta-2 agonisti verilir. Eğer haftada 2 kezden fazla beta-2 agonist gereksinimi varsa bir üst basamağa çıkılır.
- Tüm basamaklarda hastalık kontrolden çıktığında kısa süreli steroid kürü verilir (142).

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar iki ana grupta toplanmaktadır. Birinci grupta anti-inflamatuar (kontrol edici ilaçlar), ikinci grupta ise bronkodilatör (semptom giderici) ilaçlar yer almaktadır.

2.2.9.1.3.1. Kontrol Edici İlaçlar:

2.2.9.1.3.1.1. İnhalasyon kortikosteroidler:

Günümüzde güvenli bir şekilde uzun süreli kullanılabilecek en etkili kontrol edici ilaç grubu inhalasyon kortikosteroidlerdir. Kortikosteroidlerin etkileri birçok hücrede intrasellüler glukokortikoid reseptörlere bağlanması ile başlar. Astımda bu bağlanma sonrasında hedef gen transkripsiyonu inhibe edilerek sitokin, lökotrien ve prostoglandinlerin sekresyonu ve üretimini engellemektedir. Ayrıca eozinofil ve diğer inflammatuar hücrelerin aktivasyonu ve göçü önlemektedir (161,162). Bronş duvarı mukozasının rejenerasyonunu kolaylaştırır ve epitel hücresinin salgısını kontrol eder. Küçük damarlardan sıvı sızıntısını önleyerek ödem gelişimini engeller. Beta-2 reseptörlerin beta-2 agonistlere karşı tolerans geliştirmesini önleyerek beta-2 agonistlerin etkinliğini artırır. Mukus salınımını azaltarak mukus birikimini önler (163). İnhalasyon kortikosteroid tedavisi ile haftalar içinde hastaların semptomlarının azaldığı, bronş aşırı duyarlılığı ve solunum fonksiyonlarının düzeldiği, uzun dönemde astım atak ve şiddetinin azaldığı görülür, hatta remodellingten koruyabileceği de söylenmektedir. Genel olarak inhalasyon steroidler iyi tolere edilir ve güvenilirdir (158). İnhalasyon yoluyla alındığında oral kandidiasis, disfoni ve üst solunum yolu tahrişine bağlı öksürük gibi yan etkiler görülür. Bu etkiler ağız yıkama ve spacer cihazı kullanımı ile giderilebilir (163). İstenmeyen sistemik etkilerin görülmesi ise daha çok kullanılan kortikosteroidin dozuna, potensine, biyoyararlanımına, sindirim sisteminden emilimine, serum yarılanma süresine bağlanmaktadır. Sistemik yan etkiler boy kısalığı, ciltte incelme, osteoporoz, adrenal supresyon, kilo alımı, hipertansiyon, miyopati, katarakt ve aknedir (158). Kısa süreli çalışmalar, inhaler kortikosteroidlerin astımlı çocuklarda boy uzamasını azaltabileceğini göstermiştir. Uzun süre inhaler budesonid kullanan çocukların erişkin yaşta normal boylarına ulaştığı gösterilmiştir (164). Ülkemizde inhalasyon formlarından beklametazon dipropiyonat,

budesonid, flutikazon propiyonat bulunmaktadır (143). İn hale kortikosteroidlerin başlama dozu ilk değerlendirme sırasında astım şiddet sınıflamasına göre belirlenir. İlaç dozu 2 haftada belirtilerde azalma sağlayacak düzeyde olmalıdır. Çoğu olguda törapatik düzey 6-8 haftada bir plato çizmektedir. Eğer hasta tetikleyici faktöre tolerans kazanır, daha az belirti gösterir ya da daha düşük şiddette bir atak yaşarsa doz azaltılabilir (151).

2.2.9.1.3.1.2. Oral kortikosteroid:

Yüksek doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili bronkodilatatör tedaviye rağmen semptomları kontrol altına alınamayan ağır astımlı hastalarda tedavi belirtileri kontrol altına alacak bir dozda başlanır. Daha sonra yavaş yavaş belirtileri kontrol edebilecek en düşük doza indirilir. Zayıf mineralokortikoid etkili ve kısa yarılanma ömrü olanlar (prednizon, prednizolon, metilprednizolon) tercih edilir. Düşük doz ya da gün aşırı kullanıma rağmen kronik glukokortikoid alınmasına bağlı ciddi yan etkiler görülmektedir. Kronik tedavide kullanımları ile osteoporoz, sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus, adrenal baskılanma, katarakt, obezite, miyopati ve ağır herpes enfeksiyonları gibi yan etkiler farklı şiddetlerde görülebilmektedir (158).

2.2.9.1.3.1.3. Lökotrien modifiye edici ajanlar:

Sistenil lökotrienlerin etkisini bloke ederler. Lökotrienler araşidonik asitten, fosfolipaz A₂ enzimi yardımıyla oluşurlar. Araşidonik asitten 5 lipooksijenaz yoluyla önce lökotrien B₄ sonra sistenil 24 lökotrienler; lökotrien C₄, D₄, E₄ oluşur (163). Bunlar bronkospazm, mukus sekresyonu artışı ve hava yolu ödemeine yol açan proinflatuar mediatörlerdir (141). Etkilerini Cys LT₁ reseptörüne bağlanarak gösterirler. Zafirlukast, montelukast, pranlukast güçlü ve selektif Cys LT₁ reseptör antagonistleridir. Böylece hedef hücre ve dokulardaki sistenil lökotrienlerin etkilerini bloke ederler. Zileuton 5-lipooksijenaz enzim inhibisyonu ile lökotrienlerin sentezini bloke eder (165). Antilökotrienler akciğer fonksiyonlarını düzeltir, semptomları ve beta-2 agonist gereksinimi azaltır. Ayrıca egzersiz ve sülfür dioksit nedenli bronkospazmda da etkilidir. Zileuton ve zafirlukast %10-30 oranında karaciğer enzimlerinde ve bilirubinde geçici bir artışa neden olur. Ülkemizde montelukast ve zafirlukast mevcuttur. Montelukast 2-6 yaş arasında 4mg/gün, 6-14 yaş arasında 5mg/gün, 15 yaş üzerinde 10mg/gün tek doz kullanılmaktadır. Zafirlukast 7 yaş ve üzerinde günde 2 doz 10 mg şeklinde verilir. Lökotrien modifiye edici ilaçlar inhale kortikosteroidlere alternatif tedavi olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte yalnızca hafif astımı olanlarda monoterapi olarak etkin

oldukları kabul edilmektedir. İn hale kortikosteroidlerle birlikte kullanımı, kortikosteroidin dozunun düşölmesine olanak sağlanmaktadır (151).

2.2.9.1.3.1.4. Kromonlar:

Sodyum kromoglikat ve nedokromil, streroid olmayan antienflamatuar ilaçlardır. Nebülize formda veya ölçölü doz inhaler şeklinde bulunmaktadır. Akciğerlerden hızla absobe edilir ve kullanımı güvenlidir (151). Mast hücrelerini stabilize ederek, klor iyon kanalları ile etkileşerek, eozinofil ve epitelyum hücrelerin aktivasyonu ve mediatör salınımını azaltarak etkilerini gerçekleştirir (104). İnflamatuar hücrelerden salınmış olan mediyatörlere etkisizdir. Bu nedenle alerjene maruz kalmadan önce profilaktik olarak uygulanmalıdır. Hem erken hem de geç astmatik cevabı ve ayrıca egzersizin neden olduğu bronkospazmı engeller. Nedokromil egzersiz ve soğuk hava nedenli bronkospazmda daha potent etkiye sahiptir. Her iki ajan profilaktik olarak kullanıldığında astım semptomlarını azalttığı, akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiğı ve beta-2 agonist ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Önemli yan etkileri olmadığından hafif astımlı çocuklarda ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Etkilerini değerlendirmek için 4-6 haftalık dönem gerekebilir. Yan etkileri kuru öksürük, baş ağrısı, bulantı ve ağızda hoş olmayan tattır (166).

2.2.9.1.3.1.5. Uzun etkili beta-2 agonistler:

Salmeterol, formoterol günde iki doz kullanılan ölkemizde kuru toz ve basınçlı ölçölü doz inhaler formları bulunan ilaçlardır. Etki mekanizmalarında, beta-2 adrenerjik reseptörlerin uyarılmasına bağı adenil siklaz enziminin aktivasyonuna yol açıp cAMP konsantrasyonunu yükseltmeleri ve sonuç olarak protein kinaz A'yı aktive etmeleri rol oynar. Protein kinaz A, miyozin fosforilasyonu yoluyla intrasellöler kalsiyum konsantrasyonunu düşürür ve sonuçta düz kas gevşemesi olur. Uzun etkili beta-2 agonistlerin mast hücreleri ve eozinofillerin sekretuar fonksiyonlarını inhibe edici, mukosilier kontraksiyonu artırıcı, vasköler permeabilityi azaltıcı olduğu, alerjene bağı erken ve geç reaksiyonu baskıladığı gösterilmiştir. Uzun etkili beta-2 agonistler etkileri yaklaşık 20 dakikada başlar, en az 12 saat süre ile bronkodilatör etki sağlarlar. Bu nedenle özellikle gece semptomlarının uzun süreli kontrolünü sağlamak amacıyla antienflamatuar tedavi ile beraber kontrol edici ilaçlar şeklinde kullanılırlar. Astımın uzun süreli tedavisinde orta doz inhaler steroidlerle septomların kontrol edilemediğı hastalarda steroid dozu artırılmadan tedaviye beta-2 agonistlerin eklenmesi ile daha iyi astım kontrolü sağlandığı bildirilmektedir. Kortikosteroidlerle kombine kullanımları sonucu semptom skorunu düzelttiğı, noktörlal semptomları giderdiği, akciğer fonksiyonlarını

düzeltiltiği, kısa etkili beta-2 agonist ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (158,163). Tremor, anksiyete, hipokalemi ve taşikardi en sık görülen istenmeyen etkilerdir. Bu ilaçların astım atağının tedavisinde yeri yoktur.

2.2.9.1.3.1.6. Metilksantinler:

Metilksantinler sistemik olarak kullanılan göreceli olarak zayıf bronkodilatatörlerdir. Astım tedavisinde en sık kullanılan metilksantin teofilindir. Bronkodilatör etkinin dışında teofilinin düşük serum konsantrasyonlarında antiinflamatuvar etkili olduğu gösterilmiştir. Bronkodilatatör etkisine ek olarak kan Pco2 düzeyi üzerinden solunum çabasını ve duyarlılığını, diafragma kontraktilesini arttırdığı gösterilmiştir. Teofilinin tam etki mekanizması bilinmemekle birlikte fosfodiesteraz 4 izoenzimini inhibe etmesine ve cAMP'deki artışa bağlı olarak bronkodilatör etki yaptığı ileri sürülmüştür. Ayrıca bronşial mukozaya eozinofil infiltrasyonunu önlemekte, epiteldeki T hücre sayısını azaltmakta, diafragma kontraktilesini ve mukosilyer klirensi artırmaktadır. Özellikle yavaş salınan teofilinlerin uzun süreli tedavide akciğer fonksiyonlarını düzelttiğine, astım semptomlarını kontrol ettiğine dair çalışmalar vardır. Mevcut antiinflamatuvar tedaviye rağmen gece semptomlarını kontrol etmek amacıyla tedaviye eklenebilir. Etkili olduğu kan seviyesi 5-15 mikrogram/ml olduğundan tedavi esnasında serum konsantrasyonunun yakın takibi gerekir. Yan etki profili, teröpatik ve toksik serum seviyelerinin birbirine çok yakın olması nedeniyle çocukluk çağı astım tedavisinde pek tercih edilmemektedir. Tedavi dozunda uykusuzluk, gastrointestinal rahatsızlık, reflü ve peptik ülsere ait yakınmalarda artma gibi yan etkileri vardır. Doza bağlı toksik etkiler ise, bulantı, kusma, anksiyete, başağrısı, konvulziyon, taşikardi, aritmi, hiperglisemi ve hipokalemidir (158,163).

2.2.9.1.3.1.7. Antihistaminikler:

Ketotifen hariç H₁ antagonistler uzun dönem astım tedavisinde önerilmemektedir (166). Ketotifenin, mast hücre aktivasyonunu ve mediyatör salınımını inhibe ederek kronik kullanımda astım kontrolünü sağlayabileceği bildirilmiştir. İstenmeyen etkileri kilo alımı ve sedasyondur.

2.2.9.1.3.2.Rahatlatıcı İlaçlar:

2.2.9.1.3.2.1. Kısa etkili beta-2 agonistler:

Salbutamol ve terbutalin ülkemizde bulunan kısa etkili beta-2 agonistlerdir. Akut bronkospazmın tedavisinde mevcut en etkili bronkodilatördürler. Bronş düz kaslarını gevşetmenin yanında, mukosiliyer klirensi arttırmakta, vasküler geçirgenliği azaltmakta ve bazı hücrelerden mediyatör salınımını baskılamaktadırlar (158). Bronkodilatör etkileri 5-15 dakika içinde başlayıp 2-4 saat sürer (166). Bu nedenle astım nöbetinin tedavisinde ve egzersiz astımının önlenmesinde ilk tercih edilen ilaç grubudur. Bir astımlı hasta için az sayıda kısa etkili bronkodilatör kullanım ihtiyacı olması başarılı bir astım tedavisinin uygulandığının değerli bir göstergesidir. Her iki ilacın oral ve ölçülü doz inhaler formları bulunmaktadır. Salbutamolün ayrıca nebülizatör ve intravenöz formu da bulunmaktadır. Yüksek dozda sık kullanımları bronş düz kas hücresinde beta reseptör sayısında azalmaya yol açacağından ihtiyaç oldukça alınmalıdır. Tremor, taşikardi, QT aralığında uzama en sık yan etkileridir (163).

2.2.9.1.3.2.2. İnhaler Antikolinerjikler:

Astım tedavisinde çocuklarda kullanım alanı sınırlıdır. Bronş düz kasındaki muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyonu sağlarlar. Muskarinik reseptörlerin blokajı ile postganglionik efferent vagal yola bağlı kolinerjik tonus inhibe edilir. Genel olarak antikolinerjikler astımda semptom giderici olarak beta-2 agonistler kadar etkili değildir. Beta-2 agonistlere göre hem daha az potent bronkodilatatördürler hem de maksimum etkiye ulaşmaları için daha fazla süre gerekir. 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, kombine kullanımlarda additativ etki gösterdiklerini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (158). Yan etkileri çok nadirdir. Ağız kuruluğu, ağızda kötü tat gibi lokal yan etkilere yol açabilirler (163).

2.2.9.1.3.2.3.Oral Kortikosteroidler:

Orta ve ağır şiddetteki akut astım ataklarında semptomları hızla düzeltmek ve atağın neden olabileceği morbidite ve mortaliteye engel olmak için kısa süreli olarak kullanılmaktadır. Zayıf mineralokortikoid etkili ve kısa yarılanma ömürlü olanları (prednizon, prednizolon ve metilprednizolon gibi) tercih edilmektedir (158).

2.2.9.1.3.3.Diğer Tedaviler :

2.2.9.1.3.3.1. Anti-immunglobulin E:

Bu tedavi ile serumda serbest dolaşan IgE düzeyi düşürülür ve böylece IgE'nin yüksek afinitesi olan reseptörüne bağlanması engellenerek enflamatuvar hücre degranülasyonunun önüne geçilmiş olunur. Anti-IgE aylık enjeksiyonlar halinde kullanılır. Maliyeti ve karmaşık kullanımı nedeniyle genellikle orta ve ağır astımı olan hastalarda kullanılmaktadır.

b. İmmünoterapi:

Hastanın duyarlı olduğu alerjenlerin bir sıvı halinde hazırlanıp hastaya enjeksiyon yapılması ve duyarlılığın azaltılması esasına dayanır. Beş yaş altında kullanılması önerilmez. İlk altı ayda cevap alınmışsa dört yıl uygulanmalıdır (89). İmmünoterapinin alerjik astım tedavisindeki rolü halen tartışmalıdır. Tek alerjen duyarlılığına bağlı alerjik astımda immunoterapinin alerjenlere havayolu duyarlılığını azalttığı, alerjenle doğal karşılaşma ile ortaya çıkan semptom ve bulguları azalttığı ve bazı durumlarda da havayolu bazal fonksiyonlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir. Uluslar arası Astım Uzlaşma Raporu'nda İmmunoterapiyle ilgili şu öneriler sıralanmıştır:

- İmmunoterapi yalnızca alerji eğitimi almış ve anaflaktik reaksiyonların tedavisini bilen doktorlar tarafından yapılmalıdır.
- İmmünoterapi uzaklaştırılamayan antijenlere bağlı semptomları olan hastalarda ve ancak optimum farmakolojik tedaviye yeterli yanıt alınamıyorsa düşünülmelidir.
- Multiple alerjen duyarlılığı olan ve/veya nonalerjik uyarılara duyarlı olan hastalar immünoterapiden yarar görmeyebilir.
- Çocuklarda ve genç erişkinlerde immünoterapi daha etkilidir.
- İmmünoterapiye bağlı ölümcül reaksiyonlar ve diğer sistemik reaksiyonlar semptomatik hastalarda daha sıktır. Bu nedenle astımlı hastalar enjeksiyon sırasında mutlaka asemptomatik olmalıdır.
- Enjeksiyondan sonra hasta en az 30 dakika gözlenmelidir.
- Farmakolojik tedavi ile FEV1 veya PEF öngörülenin en az % 70'i olmalıdır.
- İmmünoterapi yalnızca etkinliği kanıtlanmış antijenlerle yapılmalıdır (85).

Çocuk astım tedavisinde erişkinlerde olduğu gibi ilaçlar astım şiddet derecesine göre seçilir. Hastaların semptomlarının şiddetine göre tedavi basamakları indirilip çıkarılabilir, ilaç

rejimleri değiştirilebilir. Buna göre uzlaşı raporlarının önerdiği tedavi protokolleri şu şekildedir.

Tablo 2.6. Astım kontrol durumuna göre değerlendirilmesi (118)

Özellik	Kontrol Altında (Aşağıdakilerin tümü)	Kısmen Kontrol Altında (Herhangi bir hafta içinde ölçümlerden herhangi birinin bulunması)	Kontrol Altında Değil
Gündüz semptomları	Yok (haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada 2 kezden fazla	Herhangi bir hafta içinde kısmen kontrol altında olan astımın 3 ya da daha fazla zelliiğinin bulunması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları/uyanmaları	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı/kurtarıcı ilaç gereksinimi	Yok (haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada iki kezden fazla	
Akciğer fonksiyonu (PEF ya da FEV ₁)†	Normal	Beklenen ya da en iyi kişisel değerin (biliniyorsa) <% 80'i	Herhangi bir hafta içerisinde 1 kez†
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez ya da daha fazla*	

* Alevlenme meydana gelmesi, yeterli olmasını sağlamak amacıyla idame tedavisini yeniden gözden geçirmeye yöneltilmelidir.

† Herhangi bir hafta içinde alevlenme meydana gelmesi durumunda o hafta kontrol sağlanamamış olan bir astım haftası olarak değerlendirilir.

‡ 5 yaş ve altındaki çocuklarda akciğer fonksiyon testi güvenilir değildir.

Tablo 2.7. Astım kontrol derecesine göre tedavi basamakları (65)

Tedavi Basamakları				
Basamak 1	Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4	Basamak 5
Astım eğitimi ve çevre kontrolü				
İhtiyacı olduğunda kısa etkili β_2 agonist	İhtiyacı olduğunda kısa etkili β_2 agonist			
	Birisini seç	Birisini seç	Bir veya fazlasını ekle	Bir veya ikisini ekle
	Düşük doz inhale steroid	Düşük doz inhale steroid+uzun etkili β_2 agonist	Orta/yüksek doz inhale steroid+uzun etkili β_2 agonist	Oral steroid (en düşük doz)
	Lökotrien modifiye edici ilaç	Orta/yüksek doz inhale steroid	Lökotrien modifiye edici ilaç	Anti IgE
		Düşük doz inhale steroid+ Lökotrien modifiye edici ilaç	Yavaş salımlı teofilin	
		Düşük doz inhale steroid+ Yavaş salımlı teofilin		

2.2.9.1.4. Akut Astım Atağı Tedavisi:

Akut astım atağı acil olarak tedavi gerektirir. Akut atağın uygun tedavisi için öncelikle atağın nedeni, ağırlık derecesi ve hastanın daha önce aldığı tedavi bilinmelidir. Atakta mortalite ve morbidite üzerinde en etkili faktör atağın şiddetinin doğru belirlenmesi ve uygun, etkin tedavi planının çizilmesidir. Atağın şiddetinin belirlenmesinde atağa ait semptomlar, fizik muayene bulguları, solunum fonksiyon testleri bulguları, arteriyel oksijenizasyon

parametreleri kullanılır (161,168). Astım atağı ile gelen hastanın şiddetinin sınıflandırılması Tablo 2.5’te gösterilmiştir (76).

Hastaneye başvuran akut atak halinde astımlı hastada atak şiddeti belirlendikten sonra tedavi şeması da bu ağırlığa göre planlanmalıdır. Tedavi planı yapılırken sık kontrollerle atağın gerilemesi ve sonlanması izlenmeli, ancak atağın daha da ağırlaşabileceği bir üst tedavi basamağına çıkmak gerekebileceği unutulmamalıdır.

Tablo 2.8. Çocuklarda akut astım atağının ağırlık derecesinin belirlenmesi

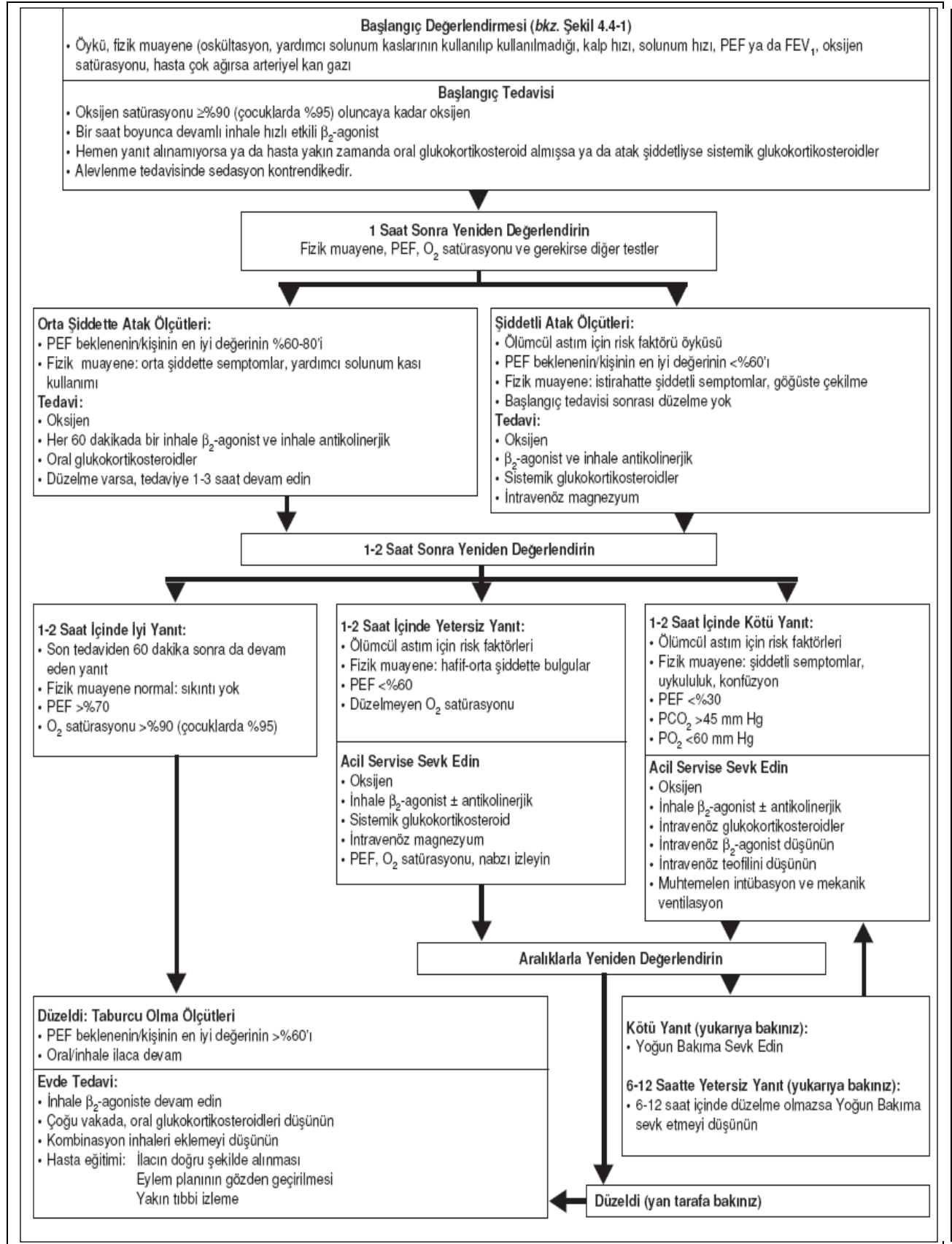
Semptomlar	Hafif	Orta	Ağır	Solunum durması
Nefessiz kalma	Yürürken Yatabilir	Konuşurken oturmayı tercih eder	Dinlenirken dik oturur	
Konuşma	Cümlelerle	Birkaç sözcükle	Kelimelerle	
Uyanıklık	Huzursuz olabilir	Genellikle huzursuz	Genellikle huzursuz	Sersemlemiş veya şaşkın
Bulgular				
Solunum hızı	Artmış	Artmış	Genellikle > 30/dak	
Yardımcı solunum kaslarının katılımı	Genellikle yok	Sık	Genellikle var	Toraks ve abdomenin zıt hareketi
Wheezing	Hafif, genellikle expiryum sonunda	Gürültülü, expiryum boyunca	Genellikle gürültülü, inspirasyon ve expirasyon boyunca	
Nabız / Dakika	< 100	100 – 120	> 120	Bradikardi
Pulsus paradoksus	Yok < 10 mm Hg	Olabilir 10-20 mm Hg	Genellikle vardır 20-40 mm Hg	Olmaması solunum kaslarının yorulduğunu gösterir
Fonksiyonel değerlendirme				
PEFR Beklenen Değer	% 80	Yaklaşık % 50-80	< % 50	
PaO ₂ (Havada) Ve/veya PaCO ₂	Normal (genellikle test gerekmez) < 42 mm Hg (genellikle gerekmez)	> % 60 mm Hg (genellikle test gerekmez) < 42 mm Hg (genellikle test gerekmez)	< % 60 mm Hg (siyanoz gelişebilir) ≥ 42 mm Hg (solunum yetmezliği gelişebilir)	
Deniz seviyesinde SaO ₂ %	% 95 (genellikle test gerekmez)	% 91 – 95	< % 91	

Akut atak tedavisinde temel olarak bronkospazmın bir an önce sonlandırılması, hipoksinin giderilmesi ve enflamasyonun giderilmesi gerekmektedir. Evde atak tedavisi büyük oranda ailenin hastalık açısından eğitimi, sosyo-kültürel durumu ve entelektüel kapasitesine bağlıdır. Evde atak tedavisi tablo 2.9’de, acil serviste atak tedavisi ise tablo 2.10’da anlatılmaktadır.

Tablo 2.9. Evde astım atağı tedavisi

Ölümcül astım atağı için yüksek risk taşıyan hastaların ilk tedavi sonrası tıbbi bakıma ihtiyaçları vardır		
Belirgin solunum sıkıntısı olan, kısa cümleler dışında konuşamayan, yardımcı solunum kaslarını kullanan, uyku hali olan hastaların ilk tedavi yapılırken doktor ile acil temas kurmaları gerekmektedir. Daha hafif bulgu ve semptomları olan hastalar aşağıdaki basamakları izleyebilirler. PEF değeri ölçülebiliyor ise değeri <%50 olan hastaların acil tıbbi bakıma ihtiyaçları vardır. PEF %50-79 olan hastaların hızlı rahatlatıcı ilaca gereksinimleri vardır. Yanıta göre doktorla temas kurulması gerekebilir.		
Inhale hızlı etkili (beta 2 agonist ölçülü doz inhaler ile 2-4 püskürtme (salbutamol veya terbutalin) veya nebulizer ile (salbutamol 0.15mg/kg/doz) 20 dakika ara ile bir saat içinde 3 kez tekrarlanabilir.		
↓ ↓ ↓		
İyi yanıt PEF>%80 Vizing, dispne yok. (beta 2agoniste 24-48 saat süre İle 3-4 saatte bir olmak üzere Devam et. Kısa süreli oral sistemik kortikosteroid eklemeyi düşün. Takip ve tedavi için doktorla temasa geç.	Yetersiz yanıt PEF>%50-79 Vizing, dispne devam eder (takipne) PEF %50-79 Oral sistemik kortikosteroid ekle. Kısa etkili (beta2 agoniste devam et. Acil doktorla temas kur.	Kötü yanıt PEF<%50 Oral sistemik kortikosteroid ekle. Kısa etkili beta2 agonisti tekrar et. Eğer solunum sıkıntısı ağır ise ve ilk tedaviye yanıt alınmadı ise hemen doktoru ara.

Tablo 2.10. Acil serviste akut astım atağına yaklaşım (140)



3. MATERYAL METOD

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Astım-Alerji Polikliniği tarafından astım tanısıyla takip edilen, 6-14 yaş arası 70 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Mart 2008 ile Nisan 2009 tarihleri arasında, çalışma grubu hastaları ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu, herhangi bir kronik hastalığı ve astım-alerji semptomu olmayan, idrar yolu enfeksiyonu, üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu gibi hastalıklar sonrası Genel Çocuk Polikliniği'ne kontrole çağırılmış 70 çocuk ise kontrol grubu olarak alındı. Tüm olguların birinci derece yakınları çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onam formu alındı.

3.1. Çalışma Grubunu Oluşturma Kriterleri:

Astımlı hasta ve sağlıklı gruplar oluşturulurken; olgunun:

- 1- Dispeptik şikayetlerinin (epigastrik ağrı, aşırı gaz oluşumu, geğirme, bulantı-kusma atakları, sindirim sistemi kaynaklı kanama öyküsü) olmaması;
- 2- *Second National Health and Nutrition Survey (NHANES II)* ve *American Academy of Pediatrics* tarafından belirtilen değerlere göre demir eksikliği anemisinin olmaması ön koşul olarak alındı (171,172). Ayrıca sağlıklı grup belirlenirken; kronik hastalık, astım ve alerji tanısı ya da semptomu olanlar ve solunum fonksiyon testinde FEV1 veya PEF değeri %80'den küçük, PEF değişkenliği %12'den yüksek olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Sosyodemografik Özelliklerin Belirlenmesi ve Büyüme-Gelişimin Değerlendirilmesi:

Çalışmamıza katılan tüm olgulara aylık gelir, evde yaşayan kişi ve çocuk sayısı, hayvan besleme, ısınma şekli, içme suyu kaynağı, annesüti alımı, ailede dispepsi ve sindirim sistem kaynaklı kanama öyküsü varlığı sorularak kaydedildi.

Aylık gelir düzeyi belirlenirken düzenli işi olmayan ve aylık geliri asgari ücretten düşük olan olgular düşük gelirli; düzenli işi olan ve aylık geliri asgari ücretten yüksek ancak 1500 YTL'den düşük olan olgular orta gelirli; aylık geliri 1500 YTL-2500 YTL arası olanlar yüksek gelirli, 2500 YTL olanlar çok yüksek olarak değerlendirildi.

Evde yaşayan kişi sayısı 4 ve daha az, 4 ile 6 ve 6'dan fazla olarak değerlendirildi. Evde yaşayan toplam çocuk sayısı 2 ve altı ile 2'nin üstü olarak gruplandırıldı.

İçme suyu kaynağı, doğal kaynak (su istasyonundan veya şişelenmiş olarak satın alarak ya da kendi doldurarak) ve şehir şebeke suyu (arıtılarak veya arıtmadan) olarak belirlendi.

Anne sütü alımı açısından olgular hiç almama, 6 aydan az alma ve 6 ay ile daha uzun alma öykülerine göre gruplandırıldı.

Ailede astım değerlendirilirken olgumuzun birinci derece akrabası olma, ailede sindirim sistem kaynaklı kanama araştırılırken olgumuzla aynı evde yaşama esas alındı.

Tüm hastaların başvurularında ayrıntılı sistemik muayeneleri yapıldı. Hastaların boy ve vücut ağırlığı kayıt edildi. Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocukları için oluşturdukları tartı ve boy persantil eğrilerine göre değerlendirildi (167).

3.3. Astım Derecesi ve Kontrol Düzeylerinin Belirlenmesi:

Astımı hastalarının GINA 2006 tedavi klavuzu kriter alınarak astım derece ve kontrol düzeyleri belirlendi (Bkz: Tablo 2.5 ve Tablo 2.6) (118). Aldıkları tedaviler kaydedildi. Alerjik riniti olanlar ayrıca not edildi.

Tüm astımlı hastaların astım tanısı alma yaşları kaydedildi. 5 yaş altı ile 5 yaş ve üstü olarak gruplandırıldı.

3.4. *H. Pylori* Enfeksiyonunun Saptanması:

Çalışmamıza dahil edilen toplam 140 olgudan, son 4 hafta içinde antibiyoterapi ve anti-asit tedavi almadıkları dönemde gaita örnekleri alındı ve çalışma günlerine kadar -20°C'de dondurulacak şekilde saklandı. Örneklerde *Helicobacter pylori* poliklonal antijen testi (İmmunodiagnostic *Helicobacter pylori* Antigen Elisa Kit) çalışıldı. Üretici firmanın belirttiği cut-off değerinin üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

3.5. Solunum Fonksiyon Testi

Olguların solunum fonksiyon testleri Micro Plus Spirometer M503 aleti ile ayakta ve gün içinde herhangi bir saatte tek bir kişi tarafından uygulandı. Ölçüm, kişinin derin bir inspirasyon yapması ile başlatıldı, ardından hızlı maksimum efor ile ekspirasyonla devam edildi. Ekspirasyon mümkün olduğu kadar ya da platoya erişinceye kadar sürdürüldü ve efor kaydedildi. Test sırasında hava kaçağını önlemek için yumuşak bir mandalla hastaların burun delikleri kapatıldı. FEV1, FVC, FEV1/FVC, FER ve PEF değerleri en az üç kez tekrarlanarak en iyi sonuç değerlendirmeye alındı. Sonuçlar Knudson değerlerine göre yorumlandı. (182,183)

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma; Mart 2008 ile Nisan 2009 tarihleri arasında, yaşları 6 yaş ile 14 yaş arasında değişmekte olan, 72'si (%51.4) kız ve 68'i (%48.6) erkek olmak üzere toplam 140 çocuk üzerinde yapılmıştır. Çocuklar “Astım Grubu” (n=70) ve “Sağlıklı Grup” (n=70) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çocukların ortalama yaşları 115.71 ± 24.68 aydır.

4.1. Tüm Olguların Değerlendirilmesi

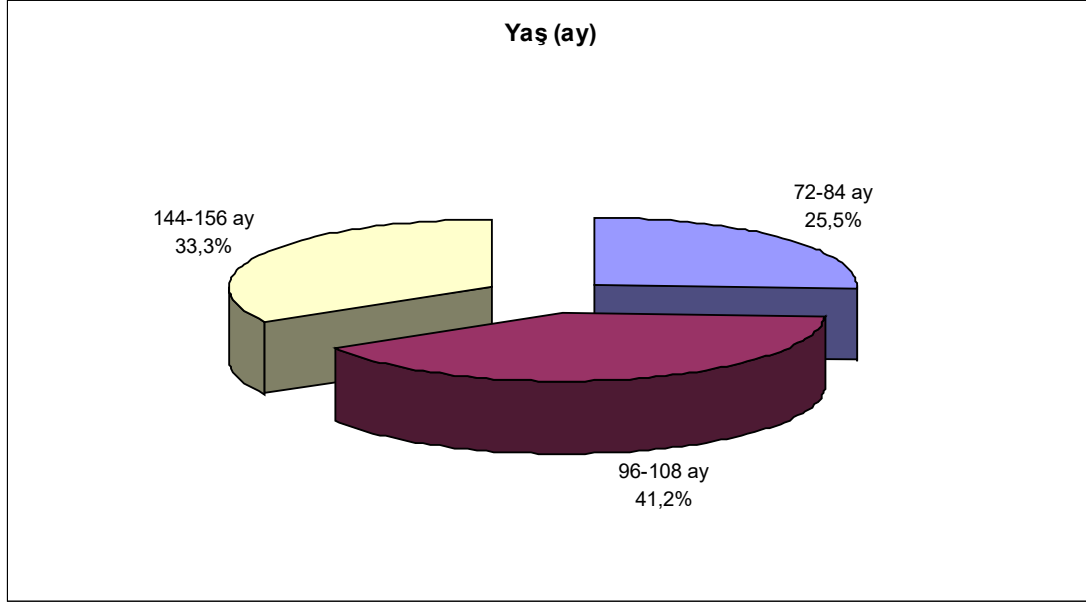
Çocukların 46'sının (%32.9) yaşları 72-96 ay arasında iken, 60'ının (%42.9) 96-132 ay arasında ve 34'ünün (%24.3) 144-156 ay arasındadır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Tüm olguların demografik özelliklerinin dağılımı

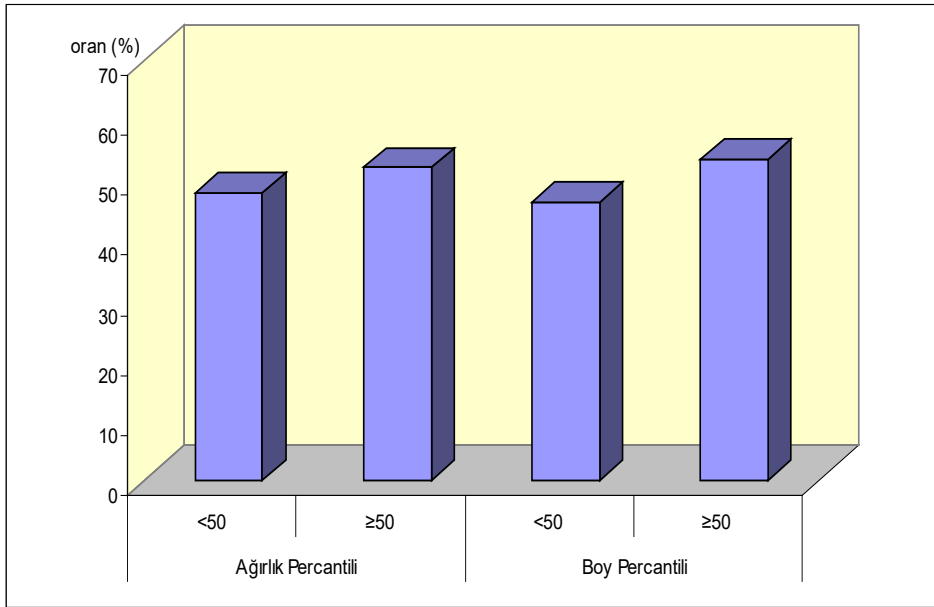
		n	%
Yaş (ay)	72-96 ay	46	32,9
	96-132 ay	60	42,9
	144-156 ay	34	24,3
Ağırlık Persantili	<50 %	67	47,9
	≥50 %	73	52,1
Boy Persantili	<50 %	65	45,4
	≥50 %	75	53,6

Çocukların 67'sinin (%47.9) ağırlık persantili 50'nin altında iken, 73'ünün (%52.1) %50 ve üzerindedir.

Çocukların 65'inin (%45.4) ağırlık persantili 50'nin altında iken, 75'inin (%53.6) 50% ve üzerindedir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Olguların yaş dağılımı



Şekil 4.2. Olguların ağırlık ve boy persantillerine göre dağılımı

Olgularımızın demografik özellikleri tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Demografik parametrelerinin dağılımı

		n	%
Sosyoekonomik düzey	Düşük	44	31,4
	Orta	46	32,9
	Yüksek	50	35,7
Ailedeki kişi sayısı	≤4	81	57,9
	4-6	48	34,3
	>6	11	7,9
Evde yaşayan toplam çocuk sayısı	≤2 çocuk	89	63,6
	>2 çocuk	51	36,4
Anne sütü alma süresi	<6 ay	37	26,4
	6 ay ve daha fazla	103	73,6
İçme suyu	Doğal kaynak suyu	104	74,3
	Şebeke suyu	36	25,7
Ailede ülser	Var	28	20,0
	Yok	112	80,0
Ailede astım	Var	19	13,6
	Yok	121	86,4
<i>H.pylori</i>	Pozitif	71	50,7
	Negatif	69	49,3
Evde hayvan besleme	Besliyor	14	10,0
	Beslemiyor	126	90,0

	Doğalgaz	84	60,0
Isınma	Kömür	55	39,3
	Diğer (Tezek)	1	0,7

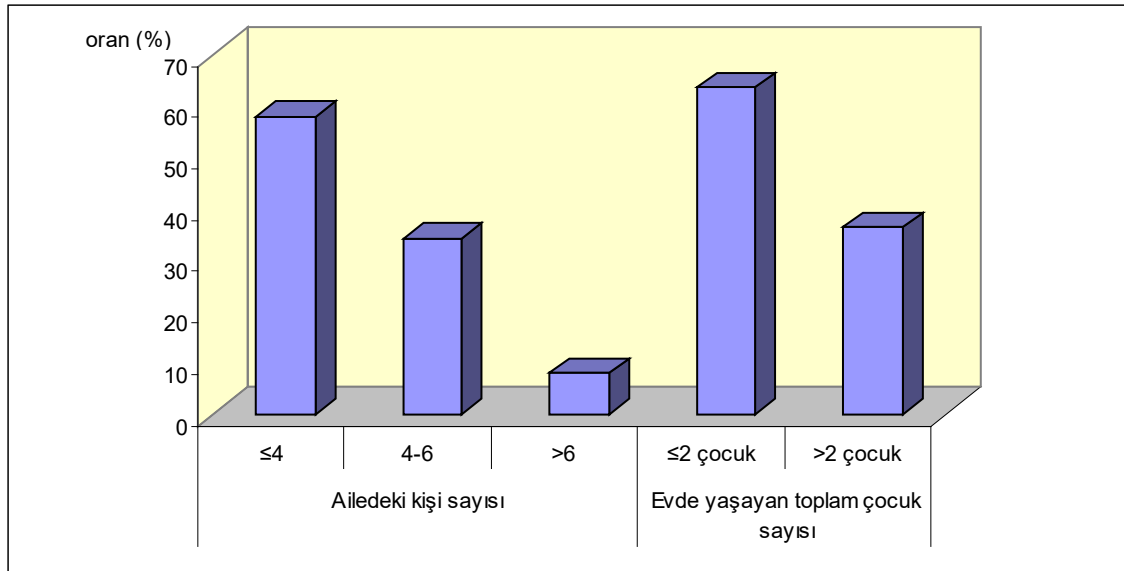
Ailelerin 44'ünün (%31.4) sosyoekonomik düzeyi düşük iken, 46'sının (%32.9) orta ve 50'sinin (%35.7) yüksektir. Çalışmamızda çok yüksek ekonomik düzeye sahip olguya rastlanmamıştır.



Şekil 4.3. Sosyoekonomik düzeylerin dağılımı

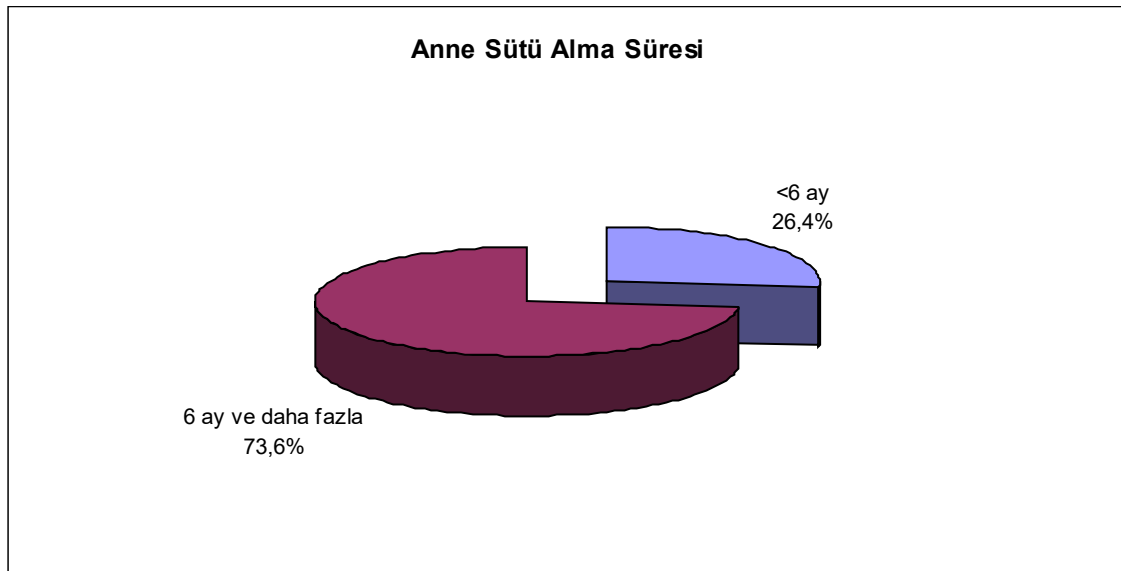
Ailedeki kişi sayısının dağılımına bakıldığında 81 (%57.9) olgunun ailesinin 4 ve daha az kişiden oluştuğu, 48'inin (%34.3) 4 ile 6 kişisi ve 11'inin (%7.9) 6'dan fazla kişiden oluştuğu görülmektedir.

Evde yaşayan çocuk sayısı 2 ve daha az olan 89 aile (%63.6) bulunurken; 51 ailede (%36.4) evde yaşayan çocuk sayısı 2'den fazladır (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Ailedeki kişi sayısı ve evde yaşayan çocuk sayısına göre dağılımı

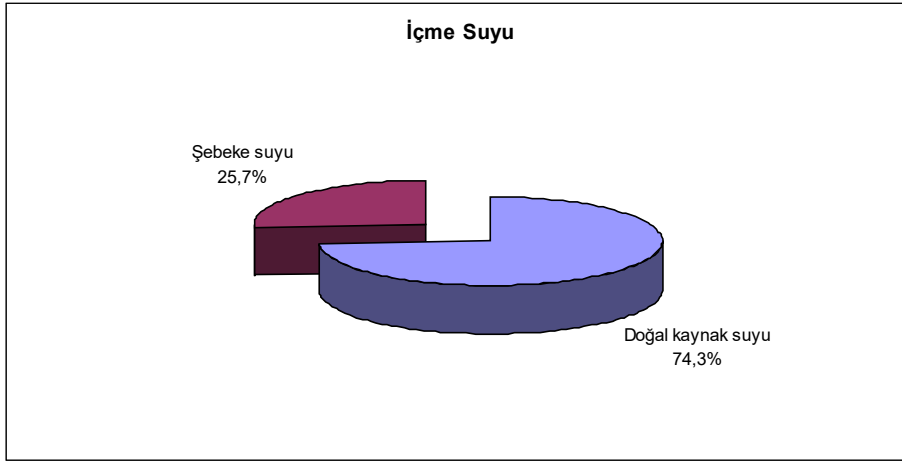
Çocukların 37'si (%26.4) 6 aydan daha az bir süre anne sütü almışken, 103'ü (%73.6) 6 ay ve daha uzun süre anne sütü almıştır (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Anne sütü alma sürelerine göre dağılım

Ailelerin kullandıkları içme suyu dağılımına bakıldığında, 76'sının (%54,3) içme suyunu su istasyonundan satın alarak, 17'sinin (%12,1) şebeke suyundan arıtarak, 14'ünün (%10) paket sulardan, 15'inin (%10,7) şehir şebeke suyunu arıtmadan ve 18'inin (%12,9) doğal kaynaklardan doldurarak temin ettiği görülmektedir. Su istasyonu, doğal kaynak suyu ve paket sular doğal kaynak suyu; arıtarak veya arıtmadan şebekeden alınan sular ise şehir

şebeke suyu olarak gruplandırıldığında olguların %25,7'sinin şebekeden, %74,3'ünün ise doğal kaynaktan su içtiği belirlenmektedir (Şekil 4.6).



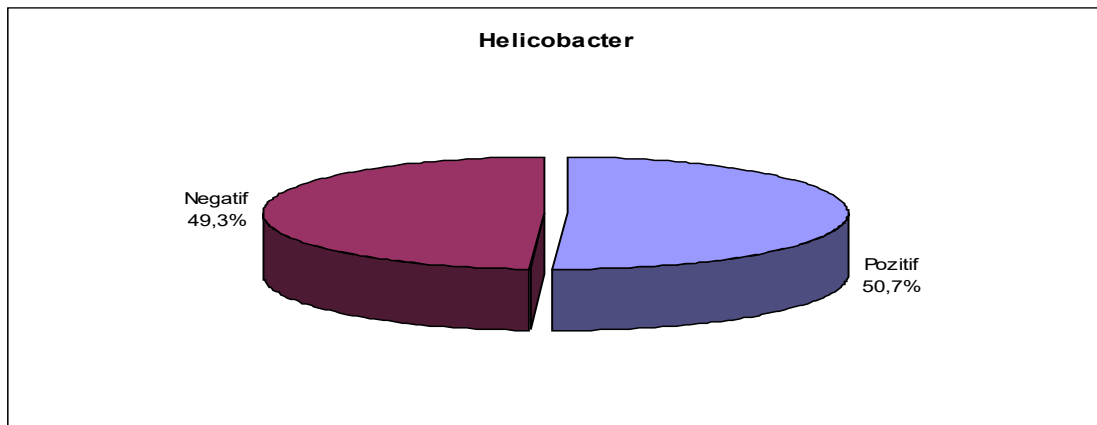
Şekil 4.6. İçme suyuna göre dağılım

Çocukların 27'sinin (%19.3) ailesinde ülser öyküsü, 19'unun (%13.6) ailesinde astım öyküsü vardır.

Çocukların 14'ü (%10) evcil hayvan beslemektedir. Bunların 3'ü kuş, 5'i balık, 4'ü kedi ve 2'si köpek beslemektedir.

Ailelerin 84'ü (%60) doğalgaz ile ısınyorken, 55'i (%39.3) kömür, 1'i (%0.7) tezek ile ısınmaktadır.

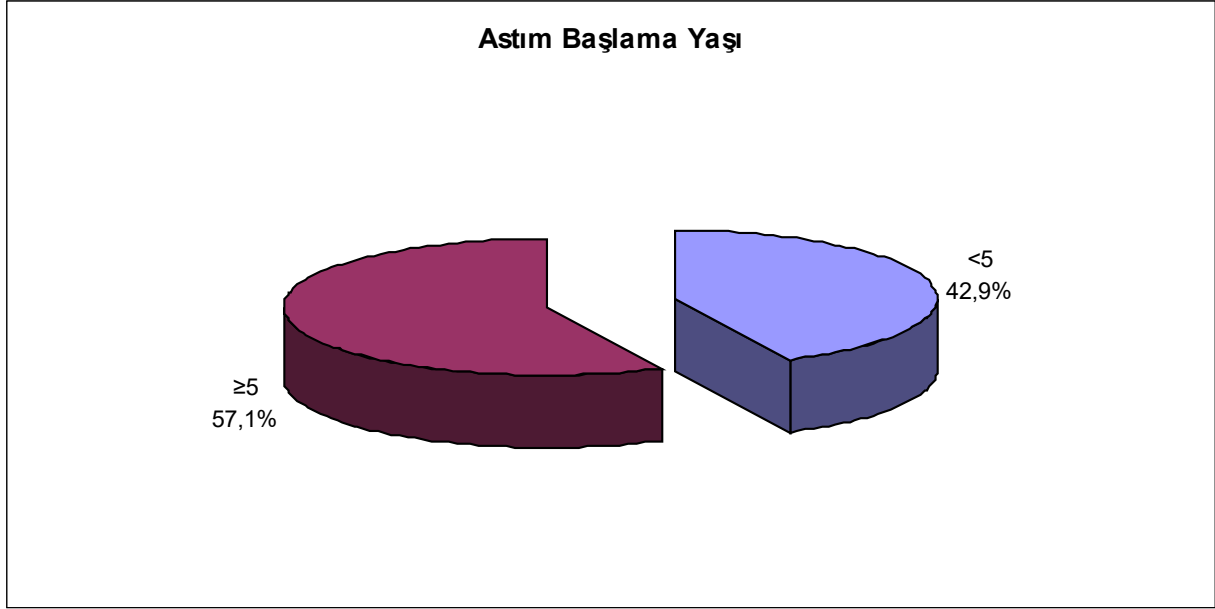
Çalışmaya alınan toplam 140 hastanın 71'inde (%50.7) *H.pylori* pozitif olarak saptandı (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. *H.pylori* görülme oranlarına göre dağılım

4.2. Astımlı Hastaların Değerlendirilmesi

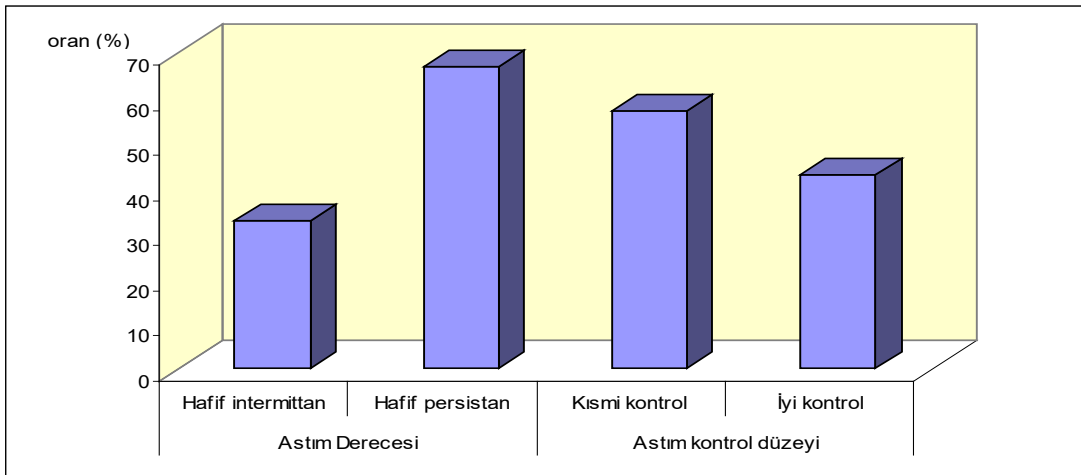
Astımlı çocukların 30'unun (%42.9) astım başlangıç yaşı 5'ten küçük iken, 40'ının (%57.1) 5 yaş ve üzerinde idi (Şekil 4.8). Tanı yaşı 10 ay ile 132 ay arasında değişmekte olup; ortalama tanı yaşı 60.65 ± 25.35 ay olarak saptandı.



Şekil 4.8. Astım başlangıç yaşı dağılımı

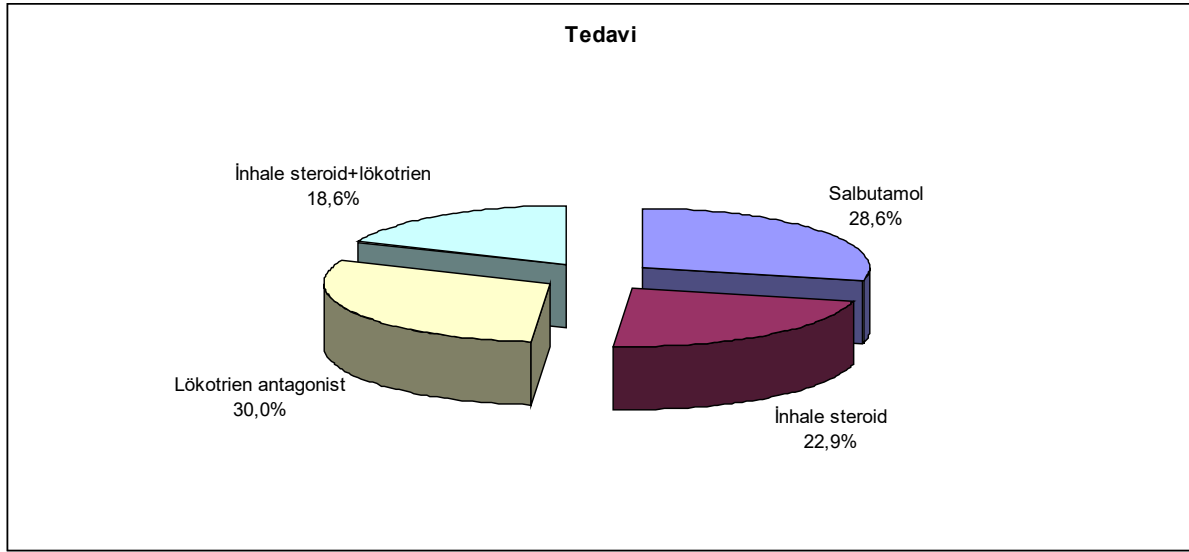
Çocukların 23'ünün (%32.9) astım derecesi hafif intermittan, 47'sinin ise (%67.1) hafif persistan idi.

Çocukların 40'ının (%57.1) astım kontrol düzeyi kısmi kontrol iken, 30'ununki (%42.9) iyi kontrol idi (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Astım derecesi ve astım kontrol düzeylerinin dağılımı

Çocukların 20'sine (%28.6) lüzumu halinde kısa etkili inhale beta2 agonist, 16'sına (%22.9) inhale steroid, 21'ine (%30) lökotrien antagonisti ve 13'üne (%18.6) inhale steroid+lökotrien antagonisti tedavisi uygulanmaktaydı (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Tedavi şekillerinin dağılımı

Çocukların 39'unun (%55.7) alerjik rinit semptomları var ve rinit tedavisi alırken, 31'inin (%44.3) alerjik riniti yoktu.

Astımlı hastalara ait özelliklerin dağılımı tablo 4.3'de toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Astımlı çocuklara ilişkin verilerin dağılımı

		n	%
Astım Başlama Yaşı	<5 yaş	30	42,9
	≥5 yaş	40	57,1
Astım Derecesi	Hafif intermittan	23	32,9
	Hafif persistan	47	67,1
Astım kontrol düzeyi	Kısmi kontrol	40	57,1
	İyi kontrol	30	42,9
Test	Yok	7	10,0

	Ev tozu	59	84,3
	Aspergillus	1	1,4
	12’li ot	1	1,4
	Hamamböceği	1	1,4
	Keditüyü	1	1,4
Tedavi	Salbutamol	20	28,6
	İnhale steroid	16	22,9
	Lökotrien antagonist	21	30,0
	İnhale steroid+lökotrien	13	18,6
Rinit Tedavisi	Alıyor	39	55,7
	Almıyor	31	44,3

4.3. Astımlı ve Sağlıklı Grupların Karşılaştırılması

Astım ve sağlıklı çocuklara ait veriler tablo 4.4’de toplu olarak gösterilmiş ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.4. Astım ve sağlıklı çocukların değerlendirilmesi

		Astım	Sağlıklı	P*
		n (%)	n (%)	
Yaş (ay)	72-96	23 (%32,9)	23 (%32,9)	1,000
	108-132	30 (%42,9)	30 (%42,9)	
	144-156	17 (%24,3)	17 (%24,3)	
Cinsiyet	Kız	36 (%51,4)	36 (%51,4)	1,000
	Erkek	34 (%48,6)	34 (%48,6)	

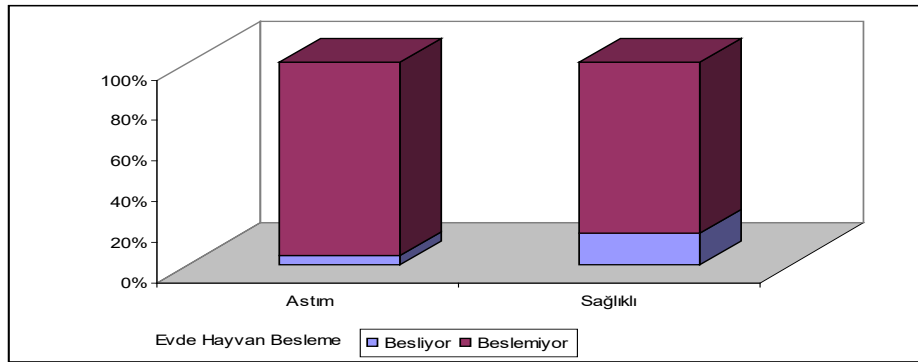
Ağırlık Persantili	<50	39 (%55,7)	28 (%40,0)	0,063
	≥50	31 (%44,3)	42 (%60,0)	
Boy Persantili	<50	37 (%52,9)	28 (%40,0)	0,127
	≥50	33 (%47,1)	42 (%60,0)	
Sosyoekonomik düzey	Düşük	20 (%28,6)	24 (%34,3)	0,557
	Orta	22 (%31,4)	24 (%34,3)	
	Yüksek	28 (%40,0)	22 (%31,4)	
Ailedeki kişi sayısı	≤4	43 (%61,4)	38 (%54,3)	0,563
	4-6	21 (%30,0)	27 (%38,6)	
	>6	6 (%8,6)	5 (%7,1)	
Evde yaşayan toplam çocuk sayısı	≤2	46 (%65,7)	43 (%61,4)	0,598
	>2	24 (%34,3)	27 (%38,6)	
Anne sütü alma süresi	<6 ay	14 (%20,0)	23 (%32,9)	0,085
	≥ 6 ay	56 (%80,0)	47 (%67,1)	
İçme suyu	Doğal kaynak suyu	56 (%80,0)	48 (%68,6)	0,122
	Şebeke suyu	14 (%20,0)	22 (%31,4)	
Ailede ülser	Var	11 (%15,7)	17 (%24,3)	0,205
	Yok	59 (%84,3)	53 (%75,7)	
Evde hayvan besleme	Besliyor	3 (%4,3)	11 (%15,7)	0,024
	Beslemiyor	67 (%95,7)	59 (%84,3)	
Isınma	Doğalgaz	44 (%62,9)	40 (%58,0)	0,556
	Kömür	26 (%37,1)	29 (%42,0)	

<i>H. pylori</i>	Pozitif	33 (%46,5)	38 (%53,5)	0,398
	Negatif	37 (%53,6)	32 (%46,4)	

*Ki-kare testi (p<0.05, anlamlı)

Gruplara göre çocukların yaş ve cinsiyet, sosyoekonomik düzey, ailedeki kişi ve evde yaşayan toplam çocuk sayısı, anne sütü alma süresi, içme suyu ve ısınma dağılımları ile ağırlık ve boy persantillerinin 50'nin altında olma, ailelerinde ülser görülme oranları, arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Astımlı çocukların evde hayvan besleme oranı, sağlıklı çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p<0.05).



Şekil 4.11. Gruplara göre evde hayvan besleme dağılımı

Tablo 4.5. *H. pylori* pozitifliğine göre çocukların değerlendirilmesi

		<i>H. pylori</i>		P*
		Negatif	Pozitif	
		n (%)	n (%)	
Grup	Astım	37 (%52,9)	33 (%47,1)	0,398
	Sağlıklı	32 (%45,7)	38 (%54,3)	

*Ki-kare testi

Astımlı ve sağlıklı çocuklarda *H. Pylori* pozitifliği görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

4.4. *H. pylori* Enfeksiyonu Açısından Tüm Olguların Değerlendirilmesi:

H. pylori enfeksiyonu açısından tüm olgularımız tablo 4.6.'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. *H. pylori* pozitifliğine göre değerlendirmeler

		<i>H. pylori</i>		p
		Negatif	Pozitif	
		n (%)	n (%)	
Ağırlık Persantili	<50	13 (%19,4)	54 (%80,6)	0,001
	≥50	56 (%76,7)	17 (%23,3)	
Boy Persantili	<50	12 (%18,5)	53 (%81,5)	0,001
	≥50	57 (%76,0)	18 (%24,0)	
Sosyoekonomik düzey	Düşük	5 (%11,4)	39 (%88,6)	0,001
	Orta	19 (%41,3)	27 (%58,7)	
	Yüksek	45 (%90,0)	6 (%10,0)	
Ailedeki kişi sayısı	≤4	58 (%71,6)	23 (%28,4)	0,001
	4-6	11 (%22,9)	37 (%77,1)	
	>6	0 (%0)	11 (%100)	
Evde yaşayan toplam çocuk sayısı	≤2	61 (%68,5)	28 (%31,5)	0,001
	>2	8 (%15,7)	43 (%84,3)	
Anne sütü alma süresi	<6 ay	19 (%51,4)	18 (%48,6)	0,770
	6 ay ve daha fazla	50 (%48,5)	53 (%51,5)	
İçme suyu	Doğal kaynak	62 (%59,5)	42 (%40,4)	0,001

		suyu		
		Şebeke suyu	7 (%19,4)	29 (%80,6)
Ailede ülser	Var	9 (%32,1)	19 (%67,9)	0,043
	Yok	60 (%53,6)	52 (%46,4)	
Ailede astım	Var	11 (%57,9)	8 (%42,1)	0,419
	Yok	58 (%47,9)	63 (%52,1)	
Evde hayvan besleme	Besliyor	5 (%35,7)	9 (%64,3)	0,284
	Beslemiyor	64 (%50,8)	62 (%49,2)	
Isınma	Doğalgaz	59 (%70,2)	25 (%29,8)	0,001
	Kömür	10 (%18,2)	45 (%81,8)	
Ki-kare testi				

Ağırlık persantili 50'nin altında olan çocuklarda *H. Pylori* pozitifliği görülme oranı, ağırlık persantili 50 ve üzerinde olan çocuklardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Boy persantili 50'nin altında olan çocuklarda *H. Pylori* pozitifliği görülme oranı, boy persantili 50 ve üzerinde olan çocuklardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Sosyoekonomik düzey ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Sosyoekonomik düzey azaldıkça *H. Pylori* pozitifliği görülme oranı artmaktadır.

Ailedeki kişi sayısı ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Ailedeki kişi sayısı arttıkça *H. Pylori* pozitifliği görülme oranı artmaktadır.

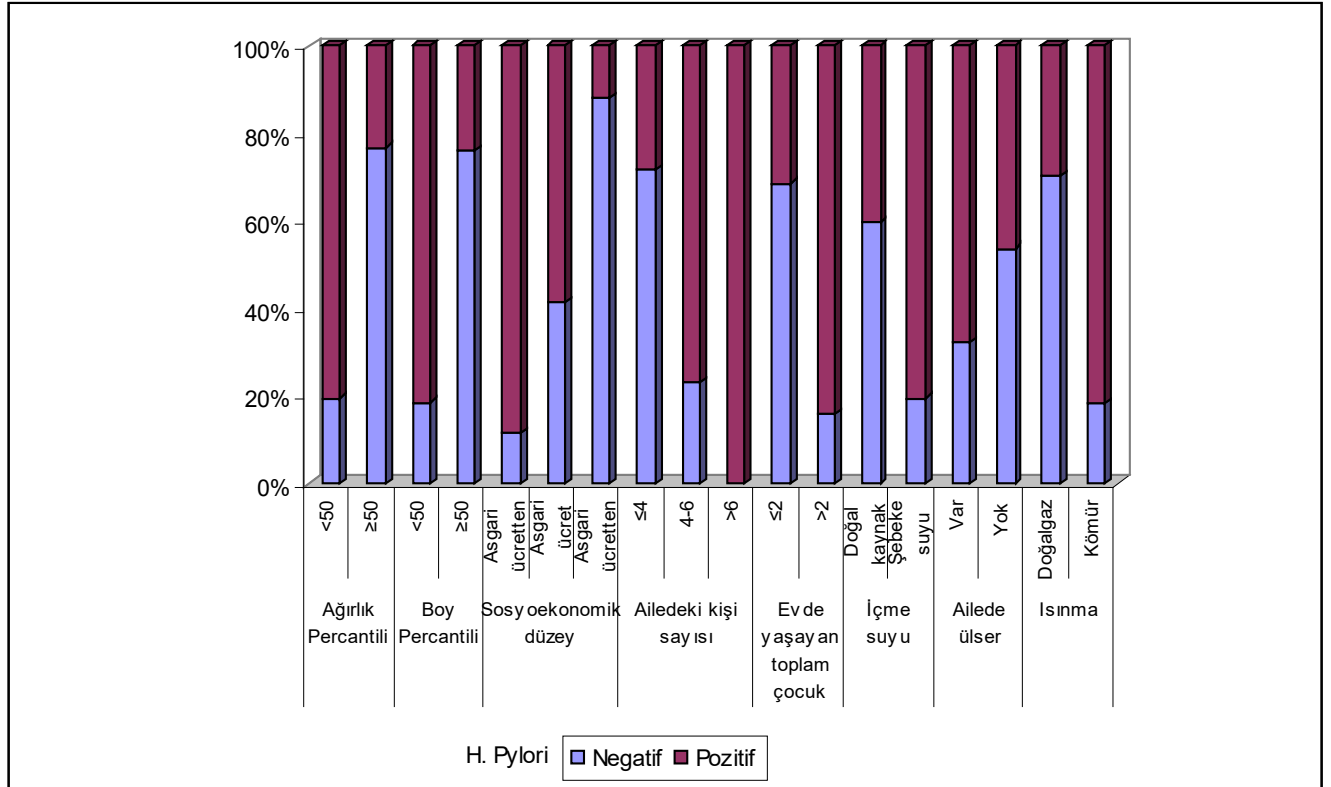
Evde yaşayan toplam çocuk sayısı ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Evde yaşayan toplam çocuk sayısı arttıkça *H. Pylori* pozitifliği görülme oranı artmaktadır.

İçme suyu kaynağı ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Şebeke suyu içen çocuklarda *H. Pylori* pozitifliği görülme oranı, doğal kaynak sularından içen çocuklarda *H. Pylori* pozitifliği görülme oranlarından anlamlı şekilde yüksektir.

Ailede ülser varlığı ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). Ailesinde ülser hikayesi olan çocuklarda *H. Pylori* pozitifliği daha yüksektir.

Isınma şekli ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). Doğalgaz ile ısınan çocuklarda *H. Pylori* pozitifliği görülme oranı, kömür ile ısınan çocuklarda *H. Pylori* pozitifliği görülme oranlarından anlamlı şekilde düşüktür.

Anne sütü alma süresi ve evde hayvan besleme ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 4.12: *H.pylori* varlığına göre parametrelerin dağılımı

Tablo 4.7: *H. Pylori* pozitifliğine göre solunum fonksiyon testi değerlendirilmesi

	<i>H. Pylori</i>		P
	Negatif	Pozitif	
	Ort±SD	Ort±SD	
FEV1*	107,46±11,02	107,15±10,27	0,864
FEV1 değişkenliği (Medyan)**	3,43±1,98 (3)	3,90±2,32 (4)	0,287
PEF*	93,75±5,55	93,83±7,83	0,946
PEF değişkenliği (Medyan)**	3,49±2,02 (3)	3,55±2,30 (3)	0,941

*Student t test

**Mann Whitney U test

H. pylori pozitifliğine göre çocukların FEV1, FEV1 değişkenlikleri, PEF ve PEF değişkenlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

4.5. Astımlı Hastaların Enfeksiyon Varlığına Göre Değerlendirilmesi:

Tablo 4.8: Astım Grubunda *H. Pylori* pozitifliğine göre değerlendirmeler

Astım Grubu	<i>H. Pylori</i>		P*
	Negatif	Pozitif	
	n (%)	n (%)	
Ağırlık Persantili	<50	12 (%30,8) 27 (%69,2)	0,001
	≥50	25 (%80,6) 6 (%19,4)	

Boy Persantili	<50	10 (%27,0)	27 (%73,0)	0,001
	≥50	27 (%81,8)	6 (%18,2)	
Sosyoekonomik düzey	Düşük	2 (%10,0)	18 (%90,0)	0,001
	Orta	10 (%45,5)	12 (%54,5)	
	Yüksek	25 (%89,3)	3 (%10,7)	
Ailedeki kişi sayısı	≤4	30 (%69,8)	13 (%30,2)	0,001
	4-6	7 (%33,3)	14 (%66,7)	
	>6	0 (%0)	6 (%100)	
Evde yaşayan toplam çocuk sayısı	≤2	32 (%69,6)	14 (%30,4)	0,001
	>2	5 (%20,8)	19 (%79,2)	
Anne sütü alma süresi	<6 ay	7 (%50,0)	7 (%50,0)	0,811
	6 ay ve daha fazla	30 (%53,6)	26 (%46,4)	
İçme suyu	Doğal kaynak suyu	34 (%60,7)	22 (%39,3)	0,008
	Şebeke suyu	3 (%21,4)	11 (%78,6)	
Ailede ülser	Var	5 (%45,5)	6 (%54,5)	0,592
	Yok	32 (%54,2)	27 (%45,8)	
	Yok	32 (%51,6)	30 (%48,4)	
Evde hayvan besleme	Besliyor	2 (%66,7)	1 (%33,3)	0,624
	Beslemiyor	35 (%52,2)	32 (%47,8)	
Isınma	Doğalgaz	31 (%70,5)	13 (%29,5)	0,001
	Kömür	6 (%23,1)	20 (%76,9)	

*Ki-kare testi

Ağırlık persantili 50'nin altında olan çocuklarda *H. Pylori* pozitifliği görülme oranı, ağırlık persantili 50 ve üzerinde olan çocuklardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Boy persantili 50'nin altında olan çocuklarda *H. Pylori* pozitifliği görülme oranı, boy persantili 50 ve üzerinde olan çocuklardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Sosyoekonomik düzey ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Sosyoekonomik düzey azaldıkça *H. Pylori* pozitifliği görülme oranı artmaktadır.

Ailedeki kişi sayısı ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Ailedeki kişi sayısı arttıkça *H. Pylori* pozitifliği görülme oranı artmaktadır.

Evde yaşayan toplam çocuk sayısı ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Evde yaşayan toplam çocuk sayısı arttıkça *H. Pylori* pozitifliği görülme oranı artmaktadır.

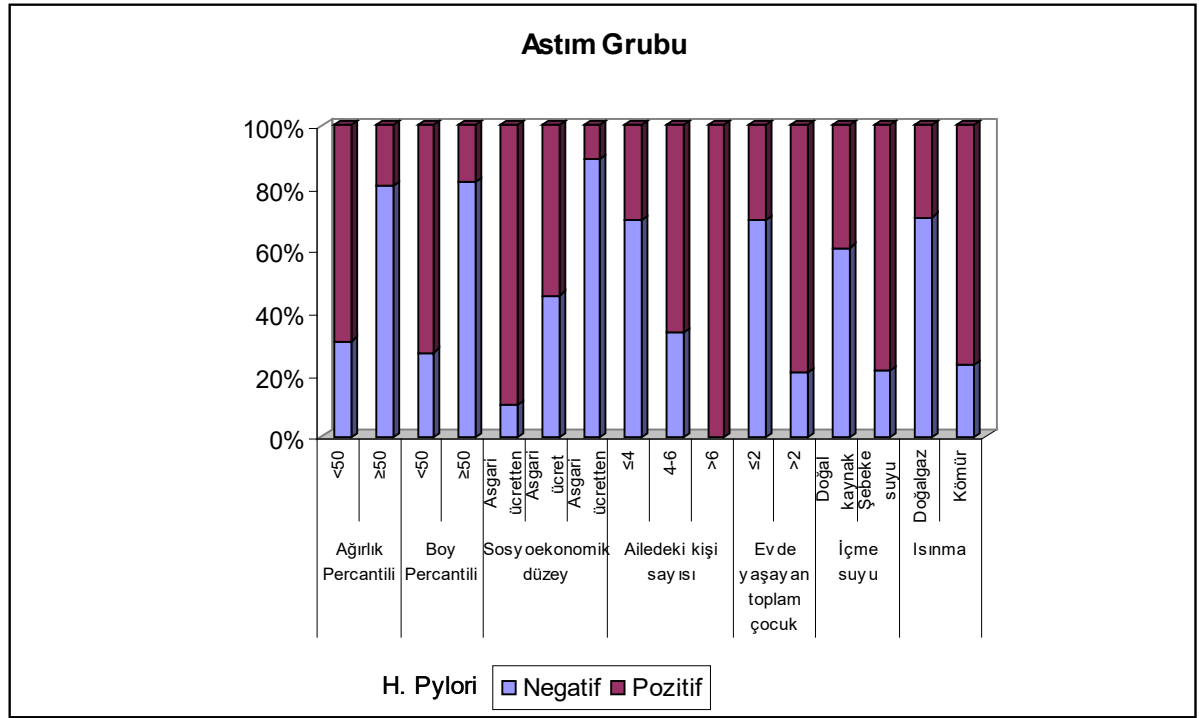
Anne sütü alma süresi ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

İçme suyu kaynağı ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Şebeke suyu içen çocuklarda *H. Pylori* pozitifliği görülme oranı, doğal kaynak sularından içen çocuklarda *H. Pylori* pozitifliği görülme oranlarından anlamlı şekilde yüksektir.

Ailede ülser ve varlığı ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Evde hayvan besleme ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Isınma şekli ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). Doğalgaz ile ısınan çocuklarda *H. Pylori* pozitifliği görülme oranı, kömür ile ısınan çocuklarda *H. Pylori* pozitifliği görülme oranlarından anlamlı şekilde düşüktür.



Şekil 4.13: Astımlı çocuklarda H.pylori varlığına göre parametrelerin dağılımı

Tablo 4.9: Astımlı Hastalarda *H. Pylori* pozitifliğine göre solunum fonksiyon testi değerlendirilmesi

		<i>H. Pylori</i>		P
		Negatif	Pozitif	
		Ort±SD	Ort±SD	
Astım Grubu	FEV1*	107,91±11,58	108,27±11,65	0,899
	FEV1 değişkenliği (Medyan)**	3,62±2,07 (4)	4,00±2,16 (4)	0,513
	PEF*	93,89±6,06	94,06±9,52	0,929
	PEF değişkenliği (Medyan)**	3,92±2,05 (4)	3,27±2,05 (3)	0,227

*Student t test

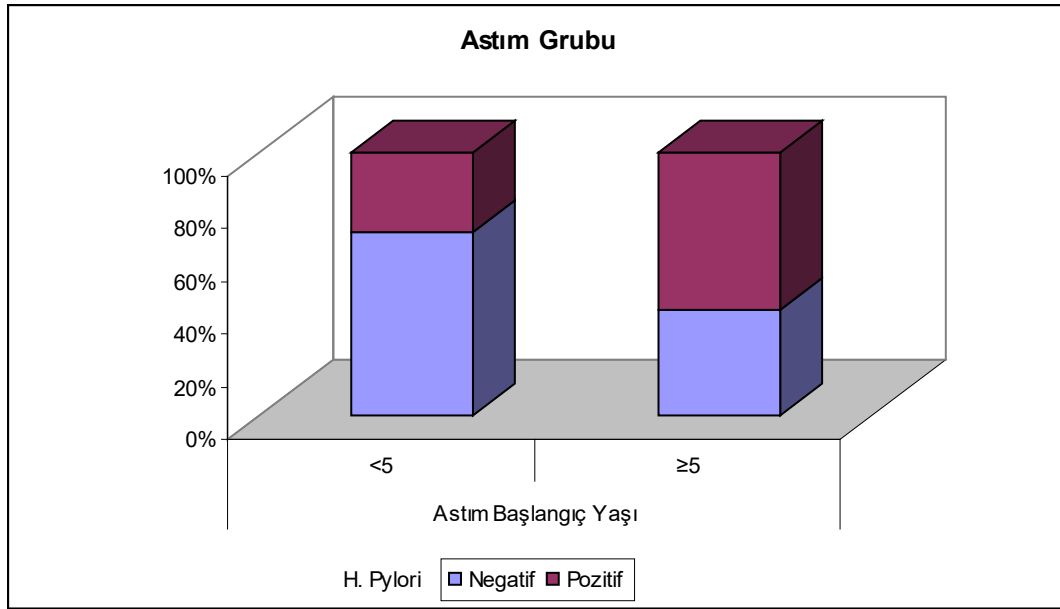
** Mann Whitney U test

H. pylori pozitifliğine göre çocukların FEV1 ve PEF değerleri ile FEV1 ve PEF değişkenlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.10: Astım Grubunda *H. Pylori* pozitifliğine göre değerlendirmeler

		<i>H. Pylori</i>		
Astım Grubu		Negatif	Pozitif	P*
		n (%)	N (%)	
Astım Derecesi	Hafif intermittan	10 (%43,5)	13 (%56,5)	0,271
	Hafif persistan	27 (%57,4)	20 (%42,6)	
Astım Kontrol Düzeyi	Kısmi kontrol	23 (%57,5)	17 (%42,5)	0,369
	İyi kontrol	14 (%46,7)	16 (%53,3)	
Astım Başlangıç Yaşı	<5	21 (%70,0)	9 (%30,0)	0,013
	≥5	16 (%40,0)	24 (%60,0)	
Rinit Tedavisi	Alıyor	23 (%59,0)	16 (%41,0)	0,250
	Almıyor	14 (%45,2)	17 (%54,8)	
Ki-kare testi				

Astım derecesi ve kontrol düzeyi ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 4.14: Astımlı çocuklarda *H.pylori* varlığı ile astım başlangıcı arasındaki ilişki

Astım başlangıç yaşı ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). Astım başlangıç yaşı 5 ve üzerinde olan hastalarda *H. Pylori* pozitifliği görülme oranı, Astım başlangıç yaşı 5'den küçük olan hastalardan anlamlı şekilde yüksektir.

Rinit tedavisi alma ile *H. Pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Günümüzde astım, çocukların yaklaşık %10'unu etkileyen çocukluk çağının önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini korumaktadır (173). Dünya çapında çocukluk çağında astım prevalansı ve hastaneye yatış gereksinimi gün geçtikçe artmaktadır (174). Astım gelişimi açısından *H. Pylori* enfeksiyonunun bir risk faktörü mü olduğu, yoksa hijyen hipotezi doğrultusunda aksine önleyici bir etmen mi olduğu ve astım semptomları ile prognozu üzerindeki etkileri halen tartışılmaktadır. Astımlı hastalarda prevalans saptanması amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak diğer enfeksiyon riskini artırıcı faktörleri ekarte etmek amacıyla sosyodemografik özellikleri birbirine benzer astımlı ve sağlıklı iki grup arasında kıyaslama yapılmamıştır.

H. pylori enfeksiyonu dünyadaki en yaygın kronik bakteriyel enfeksiyonlardan biridir (2). Dünya'da ve ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda; enfeksiyon prevalansının gelişmişlikle ters orantılı olduğu, sosyoekonomik düzey düştükçe enfeksiyon sıklığının arttığı saptanmıştır (2,6,7,175). Diğer risk faktörleri ise yaş, kalabalık bir evde yaşama, evdeki çocuk sayısının fazla olması, *H. Pylori* ile enfekte ebeveynlere sahip olma, annesütünden yetersiz beslenme, kömürle ısınma, şebeke suyu içme ve hayvan besleme olarak sayılabilir (4,6-9,175,176).

Çalışmada yer alan yaşları 6 ile 14 yaş arasında değişen 140 olgu değerlendirildiğinde, *H. pylori* enfeksiyon sıklığının ülkemizde elde edilen çalışma sonuçlarına benzer şekilde %50,7 saptanmıştır (4,6,7). *H. Pylori* enfeksiyonunun yaşla artmakta olduğu bizim çalışmamızda da görülmüş, sıklık 6-8 yaş arası % 43,5; 9-11 yaş arası % 51,7; 12 ile 13 yaşta ise %58,8 saptanmıştır. Olgularımız sosyodemografik olarak incelendiğinde; enfekte olguların %54,9 oranında düşük gelirli olduğu, evdeki kişi ve özellikle çocuk sayısı arttıkça enfeksiyon oranının da arttığı, kömürle ısınan olgularda enfeksiyonun daha sık görüldüğü, şebeke suyu içmenin sıklığı artırdığı belirlenmiştir.

Goldman ve ark. (176) tarafından yapılan çalışmada hayvan besleyenlerde enfeksiyon sıklığının arttığı gösterilmiştir. Arslan ve ark. (177) sağlıklı çocuklarda *H. Pylori* enfeksiyonu seroprevalansını ve risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında ise hayvan beslemenin etkin bir risk faktörü olmadığı görülmüştür. Ertem ve ark.'nın (6) çalışmasında da hayvan besleme, enfeksiyon artırıcı bir risk faktörü olarak değerlendirilmemiş; ancak bu durum hayvan besleyen grubun aynı zamanda yüksek sosyoekonomik düzeye sahip olmasına

bağlanmıştır (6). Bizim çalışmamızda ise 14 (%10) olgudan 9 (%64) olguda enfeksiyon saptanmıştır. Sağlıklı grupta hayvan besleyenlerde enfeksiyon sıklığı %72,7 gibi yüksek bir değerde olmasına rağmen hayvan beslemeyi bir risk faktörü olarak saptamamış olmamız, hayvan besleyen olgu sayımızın azlığına bağlanabilir.

Gerek Malaty ve ark. (175), gerekse McCallion ve ark. (178) çalışmalarında, anne sütü almanın koruyucu bir faktör olduğu görülmüştür. Ertem ve ark. (6) çalışmasında ise anne sütü koruyucu bir etmen olarak saptanmamıştır (6). Çalışmamızda Ertem ve ark.'nın (6) çalışmasında olduğu gibi annesütü almış olan grupta enfeksiyon sıklığında anlamlı bir azalma bulunmamıştır.

Ceylan ve ark.'nın (4) gastrointestinal şikayetlerle başvuran çocuklar ve ailelerinde *H. Pylori* prevalansını araştırdıkları çalışmalarında, aile fertlerinde enfeksiyon varlığının çocukta da bulunma sıklığını artırdığı görülmüştür (4). Ertem ve ark. çalışmasında ise anlamlı saptanmamıştır (6). Çalışmamızda Ceylan ve ark. sonuçlarına benzer şekilde aile öyküsünün anlamlı bir artışa neden olduğu görülmüştür.

Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan bazı çalışmalarda *H. Pylori* enfeksiyonunun sadece boy uzaması (179.180), bazı çalışmalardaysa hem boy uzaması hem de kilo alımı üzerine olumsuz etkisinin olduğu kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda ise *H. Pylori* enfeksiyonu varlığının hem kilo hem boy gelişimi üzerine olumsuz etkisi olduğu görülmüştür.

Chen ve ark. (18) NHANES'e kayıtlı 7412 astımlı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada *H. Pylori* seropozitifliği ile astım ve alerjik rinit arasında ters bir ilişki olduğunu görmüşlerdir. Jun ve ark. (22) ise 46 erişkin hafif astımlı hastayı 46 sağlıklı kişi ve 46 gastrointestinal şikayeti olan hastayla karşılaştırdıklarında, sağlıklı grup ile astımlı grup arasında anlamlı seropozitiflik farkı saptamamışlardır. Abadoğlu ve ark. (15) ise akut astım atağıyla başvuran hastalarla ilgili yaptıkları çalışmada *H. Pylori* varlığıyla atak arasında anlamlı bir ilişki olmadığını vurgulamışlardır (15). Çalışmamızda iki grubu incelediğimizde sağlıklı grup ile astımlı grup arasında *H. Pylori* sıklığı açısından anlamlı bir fark saptamadık. Alerjik riniti olan hastalarda da enfeksiyon varlığında anlamlı bir artış olmadığını gördük.

H. pylori enfeksiyonunun prognoz üzerine etkilerini saptamak amacıyla; astımlı grubumuz, infekte olanlar ve olmayanlar olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Solunum fonksiyon testleri kıyaslandığında FEV1, PEF ve FEV1- PEF değişkenlikleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kontrol düzeyi açısından bakıldığında ise literatürde astım kontrol düzeyi ile

H. Pylori enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda tam kontrollü hasta grubunda *H.pylori* pozitifliği olan hastaların sayısı kısmi kontrollü olan hastalardan yüksek saptanmış, ancak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda Chen ve ark.'nın (18) çalışma sonuçları ile paralel olarak *H. Pylori* ile enfekte olan 38 astımlı hastanın 9'u (%21,3) 5 yaş öncesi astım tanısı alırken, enfekte olmayanların 24'ü (%42,9) 5 yaş öncesi tanı almıştır ($p=0,013$).

Sonuç olarak 70 astımlı ve 70 sağlıklı çocuk üzerinde yaptığımız çalışmada, *H. Pylori* enfeksiyon sıklığı astımlı hastalarda sağlıklı gruptan daha yüksek saptanmamıştır. Buradan yola çıkarak *H. Pylori*'nin astım gelişimi üzerine artırıcı bir faktör olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca *H. Pylori* pozitif ve negatif saptanan astımlı hastalar arasında solunum fonksiyon testi sonuçları, kontrol düzeyi ve astım derecesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum kısmen astımlı hasta grubumuzun hafif olgulardan oluşmasına bağlanabilir. Bu çalışmanın değişik derece ve kontrol düzeyinde astımlı hastalardan oluşan, daha geniş bir grup üzerinde yapılmasının daha da kesin sonuçlara götüreceği düşüncesindeyiz.

6. ÖZET:

Gastrointestinal yakınması olmayan astımlı hastalarda *H. pylori* enfeksiyon sıklığını sağlıklı popülasyon ile kıyaslamak; *H. pylori* enfeksiyonunun solunum fonksiyon testi, astım derece ve kontrol düzeyi üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla bu çalışma planlandı. Çocuk Astım Polikliniğimizce takipli, yaşları 6-14 yaş arasında değişen, 70 astımlı hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Hastalarımız astım derecesi açısından incelendiğinde 23'ünün hafif intermittan, 47'sinin hafif persistan olduğu; kontrol düzeyi yönünden irdelendiğindeyse 40'ının kısmi, 30'unun tam kontrol altında olduğu görüldü. Yaş, cinsiyet, sosyodemografik özellikler açısından çalışma grubu ile uyumlu, kronik hastalık ve astım-alerji semptomu olmayan 70 çocuk ise sağlıklı grubumuzu oluşturdu.

Tüm olgularımıza gaitada *H. pylori* antijeni bakıldı. *H. pylori* pozitifliği açısından astımlı ve sağlıklı gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca astımlı grupta da enfeksiyon sıklığının yaş ile arttığı, düşük sosyoekonomik düzey, kalabalık ve çocuk sayısı fazla evde yaşama, kömürle ısınma ve şebeke suyu kullanma gibi faktörlerin enfeksiyon sıklığını arttırdığı görüldü.

Tüm olgularımıza solunum fonksiyon testi uygulandı. *H. pylori* enfeksiyonunun PEF, FEV1, PEF ve FEV1 değişkenlik değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü. Ayrıca; *H. pylori* enfeksiyonu saptanan astımlı hasta grubu, saptanmayan astımlı grup ile kıyaslandığında astım derecesi ve kontrol düzeyi açısından da anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Astım başlangıç yaşı 5 yaş ve üstü olan hastalarımızda, başlangıç yaşı 5 yaş altında olanlara göre *H. pylori* enfeksiyonu anlamlı olarak yüksek saptandı.

Alerjik riniti olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında ise *H. pylori* enfeksiyon sıklığında anlamlı bir fark saptanmadı.

Bu veriler doğrultusunda *H. pylori*'nin astım ve alerjik rinit gelişimi üzerinde artırıcı bir faktör olmadığı gibi solunum fonksiyon testi sonuçları, kontrol düzeyi ve astım derecesi üzerine de etkisi olmadığı, enfeksiyon varlığında astım gelişiminin daha geç yaşlarda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak, çalışmanın daha geniş gruplarda yapılmasının daha kesin sonuçlar doğuracağı inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Kandel G. *Helicobacter* and disease: Stil more questions than answers. Can J Surg 2000; 43 (5): 339-346
2. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2004;9 Suppl 1:1-6
3. Torres J, Perez-Perez G, Goodman KJ, Atherton JC, Gold BD, Haris PR, la Garza AM, Guarner J, Munoz O. A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. Arch Med Res. 2000 Sep-Oct;31(5):431-69
4. Ceylan A, Kiriimi E, Tuncer O, Türkdoğan K, Ariyuca S, Ceylan N. Prevalence of *Helicobacter pylori* in children and their family members in a district in Turkey. J Health Popul Nutr. 2007Dec;25(4):422-27
5. Sherman PM. Appropriate strategies for testing and treating *Helicobacter pylori* in children: when and how?. Am J Med. 2004 Sep 6; 117 Suppl 5A:30S-35S
6. Ertem D, Harmancı H, Pehlivanoğlu E. *Helicobacter pylori* infection in Turkish preschool and school children. Role of socio-economic factors and breast feeding. Turk J Pediatr 2003;45:114-22
7. Us D, Haşcelik G. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in an asymptomatic Turkish population. J Infect 1998; 37: 148-50
8. Gurakan F, Koçak N, Yüce A. *Helicobacter pylori* serology in childhood. Turk J Pediatr 1996;38:329-34
9. Sökücü S, Süoğlu ÖD, Türkan E, Elkabes B, Özden T, Saner G. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children with gastrointestinal symptoms and evaluation of serology. Turk J Pediatr 2002;44:102-8

10. Blecker U. *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal disease in childhood. South Med. J. 1997 Jun;90(6):570-6
11. Roussos A,Philippou N, Gourgoulialis KI: *Helicobacter pylori* infection and respiratory diseases: a review. World J Gastroenterol 2003;9:5-8
12. Jun ZJ, Lei Y, Shimizou Y, Dobashi K, Mori M. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in chronic bronchitis among Chinese population. Tohoku J Exp Med. 2006 Apr;208(4):327-31
13. Filippou N, Roussos A, Tsimboukas F, Tsimogianni A, Anastasakou E, Mavrea S. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with pulmonary tuberculosis. J Clin Gastroenterol 2002; 34:189
14. Tsang KW, Lam WK, Karlberg J, Wong BC, Yew WW, Ip MS. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in active bronchiectasis. Am J Resp Crit Care Med 1998; 158:1047-51
15. Abadoğlu Ö, Bakıcı MZ. Astım atağında Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumonia, Legionella pneumophila ve *Helicobacter pylori* serolojisi. Astım Alerji İmmünoloji 2005;3(1):16-23
16. Zhao J, Yang L. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with mild asthma. Tohoku J. Exp. Med., 2005, 207, 287-91
17. McCune A, Lane A. Reduced risk of atopic disorders in adults with *Helicobacter pylori* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003 Jun;15(6) :637-40
18. Chen Yu, Blaser M, Inverse associatons of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. Arch Intern Med. 2007;167:821-27
19. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC, Clinical management of asthma in 1999:the asthma Insights and Reality in Europa(AIRE) Study. Eur RESPIR j 2000;16:802-807

20. Dağlı E. Astım. Klinik Çocuk Forumu Çocuk Göğüs Hastalıkları Özel Sayısı 2003;3(1): 4-12.
21. Süoğlu Ö. Çocuklarda *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonu Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005,1(8):41-48
22. Jun Z, Lei Y et all. *H. Pylori* Serprevalence in Patients with Mild Asthma. Tohoku J. Exp. Med., 2005, 207, 287-91
23. Drumm B, Coletti RB, Koletzko S, Oderda G, European Pediatric Task force on *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* infection in Children: A Consensus Statement. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30:207-13
24. Usta Y, Özen H. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 136-45
25. Goodwin CS, Armstrong JA, Microbiological aspects of *Helicobacter pylori*, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1990; January:1-13
26. Altındış M, Özdemir M. *Helicobacter pylori* ve tanısı. Kocatepe Tıp Dergisi 2003; 2: 1-12
27. Porsch-Özcürümez M, Doppl W, Hardt PD, Schnell-Kretschmer H, Tuncay M, Akıncı A, Bilgin Y, Klör H-U İmpact of migration on *Helicobacter pylori* seroprevalence in the offspring of Turkish İmmigrants in Germany. Turk J Pediatr 2003;203-208
28. Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. Gastroenterology. 2006 Jan; 130(1):188-206
29. Castillo-Rojas G, Mazari-Hiriart M, Lopez-Vidal Y. *Helicobacter pylori*: focus on CagA and VacA major virulence factors. Salud Publica Mex. 2004 Nov-Dec;46(6):538-48

30. Özçay F, Koçak N, Temizel IN, Demir H, Özen H, Yüce A, Gürakan F. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helicobacter* 2004 Jun;9(3):242-8.
31. Malaty HM, Nyren O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2003;8 Suppl 1:8-12
32. Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection: detection, investigation, and management. *J Pediatr*. 2005 Mar;146(3 Suppl):S21-66; 10:1-7
33. Bağlan PH, Özden A. Mide ve Enterohepatik Hastalıklarla İlişkisi Olan *Helicobacter pylori* 'den Farklı *Helicobacter* Türleri. *Güncel Gastroenteroloji* 2006; 10:1-11
34. Ernst PB, Gold B. The disease spectrum of *H. Pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. 54th ed. Palo Alto, CA: Annual Reviews, 2000: 615-640
35. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Eng J Med* 2001;345:784-789
36. Correa P. Bacterial infections as a cause of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:E3 24. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, Bergstrom R, Josefsson S, Chow WH, Fraumni JF Jr, Adami HO. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996;335:242-249
37. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, Bergstrom R, Josefsson S, Chow WH, Fraumni JF Jr, Adami HO. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996;335:242-49
38. Rad R, Gerhard M, Lang R, Schoniger M, Rosch T, Schepp W, Becker I, Wagner H, Prinz C. The *Helicobacter pylori* blood group antigen-binding adhesin facilitates bacterial colonization and augments a nonspecific immune response. *J Immunol*. 2002 Mar 15;168(6):3033-41

39. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Risks Hum. 1994;61:1-241
40. Malaty HM. *Helicobacter pylori* infection and eradication in paediatric patients. Paediatr Drugs. 2000 Sep-Oct;2(5):357-65
41. Boren T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. Science 1993;262:1892-95
42. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Boren T, Rad R, Schepp W, Miehlke S, Classen M, Prinz C. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. Int J Gastroenterol hepatol 1999;45(Suppl 111):A24
43. Prinz C, Schoniger M, Rad R, Becker I, Keiditsch E, Wagenpfeil S, Classen M, Rosch T, Schepp W, Gerhard M. Key importance of the *Helicobacter pylori* adherence factor blood group antigen binding adhesin during chronic gastric inflammation. Cancer Res 2001;61:1903-09
44. Beswick EJ, Das S, Pinchuk IV, Adegboyega P, Suarez G, Yamaoka Y, Reyes VE. *Helicobacter pylori*-induced IL-8 production by gastric epithelial cells up-regulates CD74 expression. J Immunol 2005;175:171-176
45. Ching CK, Wong BCY, Kwok E, Ong L, Covacci A, Lam SK. Prevalence of CagA-bearing *Helicobacter pylori* strains detected by the anti-CagA assay in patients with peptic ulcer disease and in controls. Am J Gastroenterol 1996;91:949
46. Weel JFL, Van der Hulst RWM, Gerrits Y, Roorda P, Feller M, Dankert J, Tytgat GNJ, van der Ende A. The interrelation between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*-related diseases. J Infect Dis 1996;173:1171
47. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelstein H. Risk factor for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. Gut 1997;40:297

48. Yahiro K, Wada A, Nakayama M, Kimura T, Ogushi K, Niidome T, Aoyagi H, Yoshino K, Yonezawa K, Moss J, Hirayama T. Protein tyrosine phosphatase alpha, RPTP alpha, is a *Helicobacter pylori* VacA receptor. J Biol Chem 2003;278:19183-19189
49. Killbridge PM, Dahms BB, Czinn SJ: Campylobacter pylori associated gastritis and peptic ulcer disease in children. Am J Dis Child. 1988; 142:1149-52
50. Haris P, Guiraldes E. Epidemiology of gastric cancer and *Helicobacter pylori* in Chile. Rev Chil Pediatr 1996;67:87
51. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. *Helicobacter pylori* Infection in Children: a consensus statement. Medical Position Paper: report of the European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori* on a Consensus Conference, Budapest, Hungary, September 1998. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:207-13
52. Oderda G, Frocca R, Villani L, Forni M, Ansaldi N. Gastric and somatostatin cells in antral mucosa of *Helicobacter pylori* positive and negative children. Am J Gastroenterol 1994;89:1329
53. Holton J. Clinical relevance of culture: why, how, and when. Helicobacter. 1997;2(suppl 1):S25-33
54. Li C, Ha T, Ferguson DA, Chi DS, Zhao R, Patel NR, Krishnaswamy G, Thomas E. A newly developed PCR assay of *H. Pylori* is gastric biopsy, saliva and feces. Evidence of high prevalence of *H. Pylori* in saliva supports oral transmission. Dig Dis Sci 1996;41:2142
55. Rowland M, Lambert I, Gormally S, Daly LE, Thomas JE, Hetherington C, Durnin M, Drumm B. Carbon 12-labeled urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. J Pediatr. 1997;131(6):791-3
56. L Gatta, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, Miglioli M, Vaira D. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on C13 urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2004 May;99(5):823-9

57. Pajares J.M, Gisbert J.P, *Helicobacter pylori*: its discovery and relevance for medicine. Rev Esp Enferm Dig v.98 n.10 Madrid OCT.2006
58. De Oliveria AM, Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, de Carvalho AS, Ferrari TC, Nogueira AM. Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children from different age groups with and without duodenal ulcer. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28(2):132-4
59. Czinn SJ. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* in pediatric patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28:132-4
60. Oderda G, Rapa A, Ronchi B, Lerro P, Pastore M, Staiano A, de Angelis GL, Strisciuglio P. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: multicenter Italian study. BMJ 2000;320(7231):347-8
61. Braden B, Posselt H, Ahrens P, Kitt R. New immunoassay in stool provides an accurate noninvasive diagnostic method for H pylori screening in children. Pediatrics 2000;106:115-7
62. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bell D, Bianchi Porro G, Deltenre M, Forman D, Gasbarrini G, Jaup B, Misiewicz JJ, Pajares J, Quina M, Rauws E. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). Eur J Gastroenterol Hepatol. 1997;9(1):1-2
63. Yip R, Limburg PJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, O'Neill A, Kruse D, Stitham S, Gold BD, Gunter EW, Looker AC, Parkinson AJ, Nobmann ED, Petersen KM, Ellefson M, Schwartz S. Pervasive occult gastrointestinal bleeding in an Alaska native population with prevalent iron deficiency. Role of *Helicobacter pylori* gastritis. JAMA. 1997 Apr 9;277(14):1135-9
64. Fennerty MB. *Helicobacter pylori*: why it still matters in 2005. Cleve Clin J Med. 2005 May;72 Suppl 2:S1-7

65. Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU, Yesilkaya E, Sensez Z, Okutan V, Ozcan O. Is there a relationship between childhood *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia? J Trop Pediatr. 2005 Jun;51(3):166-9
66. Atay A, Kurekci AE, Kesik V, Özcan O. Vitamin B12 levels in children with *Helicobacter pylori* infection, Gülhane Tıp Dergisi 2005;47:123-26
67. Fujimura K. *Helicobacter pylori* infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. Int J Hematol. 2005 Feb; 81(2):113-8
68. Suzuki T, Matsushima M, Masui A, Watanabe K, Takagi A, Ogawa Y, Shirai T, Mine T. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura-a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2005 Jun;100(6):1265-70
69. Jaing TH, Yang CP, Hung IJ, Chiu CH, Chang KW. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura Acta Paediatr. 2003 Oct;92(10):1153-7
70. Baççioğlu A, Kalpaklıoğlu A.F, Alerjik inflamasyonda *Helicobacter pylori* pozitifliği Astım Alerji İmmünoloji 2006;4(3):127-134
71. Kosunen TU, Hook-Nikanne J, Salomaa A ve ark. Increase of allergen-specific immunoglobulin E antibodies from 1973 to 1994 in a Finnish population and a possible relationship to *Helicobacter pylori* infections. Clin Exp Allergy 2002;32:373-8
72. Linneberg A, Ostergaard C, Tvede M ve ark. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: The Copenhagen Allergy Study. J Allergy Clin Immunol 2003;111:847-53
73. Bartuzi Z, Korenkiewicz J, Romanski B, Correlation between *H. Pylori* infection and food allergy in chronic gastritis. Med Sci Monit 2000;6:530-8

74. Kolho KL, Haapaniemi A, Haahtela T, Rautelin H., *H. Pylori* and specific immunoglobulin E antibodies to food allergens in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:180-3
75. Corrado G, Luzzi I, Pacchiarotti C ve ark. *Helicobacter pylori* seropositivity in children with atopic dermatitis as sole manifestation of food allergy. *Pediatr Allergy İmmunol* 2000;11:101-5
76. Uzun N. Ölmez D, Astım alevlenmelerinin tedavisi; *Clinic Pediatri*;2008;3;2;36-43
77. Ortiz GG, Agustin MC, Martinez PE and all Chronic urticaria and *H. Pylori* *Ann Allergy Asthma İmmunol* 2001;86:696-8
78. Elitsur Y, Neace C. Detection of *Helicobacter pylori* organisms by Hp-fast in children. *Dig Dis Sci.* 1999;44:1169-72
79. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassal E, Macarthur C, Snyder J, Sherman PM; North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Nov;31(5):490-7
80. Orhan D, Kalel G, Saltık-Temizel İN, Demir H, Bulun A, Karaaoglu e, Çağlar M. Immunohistochemical detection of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsies of urea breath test-positive and –negative pediatric patients *Turk J Pediatri*, 2008 Jan-Feb;50(1):34-9
81. Okutan V, Kul M, Sarıcı Ü, Erdil A, Akın P, Gökçay E. Comparaison of the efficacy of C14 urea breath test and histopathological examination in the diagnosis of recurrent abdominal pain due to *Helicobacter pylori* infection. *Türkiye Klinikleri J Pediatri* 2000;9:164-170
82. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G; European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSGN). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Feb;16(2):167-80

83. Lian JX, Carrick J, Doskalopoulos G. Metronidazol resistance significantly affects eradication of *H. Pylori* infection. Gastroenterology 1993;104:133
84. Gilger MA. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. Curr Pharm Des. 2000 Oct;6(15):1531-6
85. Barıs D, Sahin A, Coplu L, Emri S, Selcuk Z.T, Savcı S. Astmaya karşı 5000 yıllık care arayısı. In: Kalyoncu A.F, editor. Brons Astması, 2. Baskı. Ankara: Kent Matbaacılık, 1996: 9-13.
86. Kuyucu S, Kalaycı O. Bronsiyal Astma İmmunopatolojisi. Katkı pediatri dergisi 1997;18: 697-705
87. Türktas H. Astım Patogenezi. Bozkır matbaası, Ankara 1996; 95-106.
88. Prof. Dr. Bilun Gemicioğlu. Astım Tedavisinde İnhalasyon Teknikleri. Türkiye Klinikleri Astım Alerji Dergisi 1999, cilt 1/ Sayı 1
89. Tomaç N, Saraçlar Y. Astım epidemiyolojisi. Klinik Çocuk Forumu Pediatrik Alerji Özel Sayısı 2, 2003; 3 (4): 6-16.
90. Tuncer A. Çocukluk çağında bronşial astım tanısı ve ayırıcı tanısı.; Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18 (6): 712-23.
91. Kalyoncu F. Brons Astması. Solunum Hastalıkları, Temel Yaklaşım, Ed. Barıs D. Y. Ankara, 1995;126-145
92. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000 :1(ek)
93. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NIH Publication No 02-3659 Issued January , 1995 (updated 2002)
94. Worldwide variations in the prevalance of asthma symptoms:In International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Eur Respir J.1998;12:315-335

95. Nadel JA, Busse WW. Asthma. Am. J. Respir Crit Care Med. 1998 Apr; 157 (4 pt 2):S.130-8
96. Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U, Asthma and allergies among children in West and East Germany ; a comparison between Munster and Greifswald using the ISAAC phase II protocol. International study of asthma and allergies in childhood . Eur Respir J. 1998 ; 11 ; 840-847.
97. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, Keil U, Are asthma and allergies in children and adolescent increasing?Results from ISAAC phase II and phase III surveys in Munster , Germany . Allergy 2003;58;570-571.
98. Kabesch M, Schaal W, Nicolai T, Von Mutius E, Lower prevalence of asthma and atopy in Turkish children living in Germany.Eur Respir J.2000 ;16 ; 576-7.
99. Akcakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcioglu Y, Cokugras H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children. Eur J. Epidemiol. 2000; 16 (8): 693-9
100. Öneş Ü, Sapan N, Somer A, Dişçi R , Salman N, Güler N, Yalçın I .Prevalence of childhood asthma in İstanbul,Turkey. Allergy 1997 ;52;570-575.
101. Tanaç R, Kurugöl Z, Demir E, Özdoğru E, Ege bölgesinde 10-17 yaş grubu okul çocuklarında alerjik hastalıkların prevalansı . Çocuk Sağ ve Hast Derg.1996,39;77-85
102. Joseph CL, Foxman B, Leickly FE, Peterson E, Ownby D. Prevalence of possible undiagnosed asthma and associated morbidity among urban schoolchildren. J. Pediatr. 1996 Nov; 129 (5): 735-42.
103. Weis ST: Asthma Epidemiology risk factors and natural history in: Bierman CW,Peartman DS (eds). Allergy, asthma and immunology from infancy adulthood. W. B. Saunders. Company, Philadelphia 1995; 6th ed. p: 472-484.

104. Georgen P.J, Weiss K.B. Epidemiology of astma. In Busse W.W, Holgate S.T. eds. Asthma and Rhinitis. USA: Blackwell Scientific Publication, 1995: 15-28
105. Wiesch D.G, Samet J.M. Epidemiology and natural history of asthma. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson Faktörleri, Yunginger JW, Busse WW eds. Alerji Principles and Practice. USA: Mosby-Year Book 1998: 799-815.
106. Apter AJ, Szeffer SJ, Advances in adult and pediatric asthma.J.Allergy Clin.Immunol 2004;113;407-414
107. Steinke JW, Borish L, Rosenwasser LJ,Genetics of hypersensitivity.J.Allergy Clin. Immunology 2003 ;111; 495-501.
108. Whittaker PA , Genes for asthma.Curr Opinion Pharmacol. 2003;3;212-219
109. Wolf R. L. Essential Pediatric Allergy, Asthma and Immunology 2004;6;59-79
110. Bavbek S. Astım epidemiyolojisi ve risk faktörleri, Anlar Y.F, Kalaycı Ö. Astımda immunopatolojik mekanizmalar. T Klin Allerji-Astım 2000; 2: 57-72.
111. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. Childhood environment and adult atopy: Results from the European Community Respiratory Health Survey. J Allegy Clin Immunol 1999; 103: 415-20
112. *Michaels MG, Green M. Infections in compromised persons.* In: Kliegman R M, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia. 2007, 1100-7.
113. Erkan L. Çocuklarda astma. In Barış İ (ed). Bronş Astması, Ankara; 1991: 87-97
114. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development and childhood asthma. Am J Public Health. 2004; 94 (1): 136-40.

115. Kelly Y.J, Brabin B.J, Milligan P.I, Heaf D.P, Reid J, Pearson M.G. Maternal asthma, premature birth and the risk of respiratory morbidity in schoolchildren in Merseyside. *Thorax* 1995; 50 (5): 525-30.
116. Nimmagadda S.R, Evans R. Allergy: Etiology and epidemiology. *Pediatr Rev* 1999; 20 (4): 111-5.
117. Kramer M.S. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of women at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: 133.
118. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NIH Publication, (Updated 2007)
119. Nelson D.A, Johnson C.C, Divine G.W, Strauchman C, Joseph G.L.M, Ownby D.R. Ethnic Differences in the prevalence of asthma in middle class children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 21-6.
120. Dr Ayfer Tuncer Çocukluk Çağı Bronşial astmada tanı ve ayırıcı tanı. *Katki Pediatri Dergisi* 1997; 18 (6): 712-723.
121. Sears M.R, Holdaway M.D, Flannery E.M, Herbison G.P, Silva P.A. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyperresponsiveness and asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75 (5): 392-8.
122. Streeter P.A, Van Amsterdam G.C, Vandebriel RJ, Vos J.G, Van Bree L, Van Loveren H. Environmental and lifestyle factors may act in concert to increase the prevalence of respiratory allergy including asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1304-30.
123. Hijazi N, Abalkhail B, Seaton A. Asthma and respiratory symptoms in urban and rural Saudi Arabia. *Eur Respir J* 1998; 12: 41-4.
124. Lang D.M. Asthma and urban environment. *Practical Allergy Immunol* 1995; 10 (6): 225-30.

125. Hasan M.M, Gofin R, Bar-Yishay E. Urbanization and the risk of asthma among schoolchildren in the Palestinian Authority. *J Asthma* 2000; 37 (4): 353-60.
126. Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in foetal life? *Allergy* 2000;55(1):2-10.
127. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139(2):261-6.
128. Scrinho ES, Scrinho S, Ferreira OS, Brito WP. Risk factors for childhood asthma in Fernando de Noronha: a case control study. *J Pediatr (Rio J)*. 1995; 71 (5): 270-2.
129. Peat J.K, Li J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1-10
130. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, *et al*. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PATstudy). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2):251-6.
131. Holt P.G, Macabuas C, Prescott S.L, Sly P.D. Microbial stimulation as an etiologic factor in atopic disease. *Allergy* 1999; 54: 12-6
132. Türктаş H, Türктаş İ. Astma, 1. Baskı. Ankara: Bozkır Matbaacılık, 1998: 185-9.
133. Ehrlich R.I, Du Toit D, Jordaan E, Zwarenstein M, Potter P, Volmink J.A, Weinberg E. Risk factors for childhood asthma and wheezing: Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (3 Pt 1): 681-8.
134. Hu F.B, Persky V, Flay B.R, Zelli A, Cooksey J, Richardson J. Prevalence of asthma and wheezing in public schoolchildren: association with maternal smoking during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79 (1):80-4.

135. Anderson SD, Daviskas E, Smith CM. Exercise induced asthma: Asthma difference insidans opinion regarding the stimulus. Allergy Proc 1989; 10: 215-26.
136. Pierson W.E, Voy R.O. Exercise induced bronchospasm in the XXIII Summer Olympic Games. Ner Allergy Proc. 1988; 9: 209-213
137. Busse WW, O'Bryne PM, Holtage ST: Asthma Patogenesis. In Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holtage ST, R. Simons FE, Eds: Allergy principle and practice Philadelphia , 2003 , Mosby , 1175-1207.
138. Öneş Ü, Güler N, Tamay Z. Alerji ve alerjik hastalıklar. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. Pediatri Cilt 1, 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2002; 10: 609-647
139. Erkan L. Çocuklarda astma. In Barış İ (ed). Bronş Astması, Ankara; 1991: 50-62.
140. Türктаş H, Türктаş İ. Astma, 1. Baskı. Ankara: Bozkır Matbaacılık, 1998: 27-47
141. 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; 139: 935-938.
142. McFadden ER Jr. Pulmonary structure, physiology and clinical correlates in asthma. In: Middleton E, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Buse WW, eds. Allergy principles and practice. St. Louis: Mosby; 1993. p. 672-693.
143. Kaliner MA. Pathogenesis of asthma. In: Rich RR eds. Clinical immunology and practice. Mosby-Yearbook 1996; 909-23.
144. Gemicioğlu B. Bronş astımı. In: Erk Med. Göğüs Hastalıkları. 1st.ed. İstanbul. İ.Ü. Yayınları No 4297, 2001; 621-658
145. A.Kadir Koçak; Astma Patogenezi , Türkiye Klinikleri Ped .Bil. Derg.;1;9;2005; 59-67

146. Mauad T, Bel EH, Sterk PJ, Asthma therapy and airway remodelling *J Allergy Immunol*; 2007;120;997-1009.
147. Molet S, Qutaybo H. Effects of corticosteroids on asthma pathology. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1999; 19 (4): 638-708.
148. Walters WH, Soltani A, Reid DW, et al. Vascular remodelling in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(1):39-43
149. Fraenkel DJ, Holgate ST. Etiology of asthma: Pathology and mediators. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Buse WW(eds). *Allergy, Asthma, and Immunology from infancy to Adulthood* 3. ed, Philadelphia, WB Saunders 1996; 443-72.
150. Cokugras H, Akcakaya N, Seckin A, Camcioglu Y, Sarimurat N, et al. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. *Thorax*. 2001 Jan; 56 (1): 25-9.
151. Haviva Veler , Russel G Clayton; *Pediatric Pulmonology The Requisites in Pediatrics*; 2005;95-116
152. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N. Engl. J. Med*. 1995 Jan 19; 332 (3):133-8.
153. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children *Pediatrics*. 2002 Feb; 109 (2 Suppl):362-7.
154. Martinez F.D. Recognizing early asthma. *Allergy* 1999; 54: 24-8.
155. 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;162:1403-1406
156. Şekerel BE, Akpınarlı A, *Katkı pediatri dergisi* ;18(6):724-733.

157. British Guideline on the Management of Asthma A national clinical guideline British Toracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network Revised Edition April 2004.
158. Kalaycı Ö, Şekerel BE , Çocukluk çağında kronik astım tedavisi ; Katkı Pediatri Dergisi 1997;18(6);745-762
159. Şekerel B.E. Çocukluk çağı astımının uzun süreli tedavisi. Çocuk Forumu 1999; 2 (3): 39-42.
160. Gern J.E, Vrtis R, Kristine A, Swenson C. Relationship of upper and lower airway cytokines to outcome of experimental rhinovirus infection. Am J Respir Crit Care Med 2000: 2226-2231
161. Global strategy for asthma management and prevention. Mechanism of ashtma .National Institues of Health. NIH Publication 2002:50-56
162. Barnes PJ, Mechanisms of action of glucocorticoids in asthma. Am J Respir Crit Care Med.1996;154:21-6
163. Canbakan S, Çapan N. Astımda kronik tedavi. T Klin Alerji-Astım 2000; 2: 90-96.
164. Agerhoft L, Pederson S. Effect of long term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J med 2000; 343: 1364-9
165. Warner J.O, Naspitz C.K, Maria C.R. Management of chronic asthma in children between 5 and 18 years of age. In: Naspitz C.K, Szeffler S.J, Tinkelman D.G, Warner J.O, editors. Textbook of Pediatric Asthma: An International Perspective. United Kingdom: Martin Dunitz. 2001: 149-188.
166. Amin N. Childhood asthma: management and prevention. In: Dozor A.J, editor. Primary Pediatric Pulmonology. New York: Futura Publishing Company, 2001; 8: 137-162.

167. Büyüme Persantil Eğrileri In: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. Pediatri Cilt 1, 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2002;
168. Çocuk Çağı Astımı Tanı ve Tedavi Rehberi . Toraks Dergisi. Nisan 2000.
169. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalıoğlu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood *Pediatr Dermatol*. 2004 Mar-Apr;21(2):102-8
170. Ortiz GG, Agustin MC, Martinez PE ve ark. Chronic urticaria and *Helicobacter Pylori*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:696-8
171. Centers for Disease Control and National Center for Health Statistics, Nhanes DATA. Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health Services, Hyattsville, MD:2003
172. American Academy of Pediatric Committee on Nutrition Iron Deficiency İn. Barnes LA, ed *Pediatric Nutrition Handbook*. 3-rd ed Elk Grove Village, IL American Academy of Pediatrics 1992; 227-236
173. Ruchi S. Gupta, MD, MPH and Kevin B. Weiss, MD, MPH The 2007 National Asthma Education and Prevention Program Asthma Guidelines: Accelerating Their Implementation and Facilitating Their Impact on Children With Asthma *Pediatrics* 2009; 123: S193-198
174. Gergen PJ, Weiss KS. Changing patterns of asthma hospitalization among children: 1979 to 1987. *JAMA* 1990;264:1688–92.
175. McCallion WA, Murray LJ, Bailie AG, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: relation with current household living conditions. *Gut* 1996;36:18-21
176. Goldman C, Barrado A, Janjetic M, Balcarce N et al. Factors associated with *H pylori* epidemiology in symptomatic children in Buenos Aires. *World J Gastroenterol* 2006 September 7;12(33):5384-5388

177. Arslan D, Tahan F, Demir F, Taşkın İ. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Polikliniğine Başvuran Sağlıklı Çocuklarda *H. Pylori* Enfeksiyonunun Seroprevalansı ve Bunu Etkileyen Faktörler. Erciyes Tıp Dergisi 28(4) 192-196, 2006
178. Malaty HM, Graham DY, Logan ND, Ramchatesingh JE. Breast feeding practices and *H. pylori* acquisition during childhood. Gut 1999;45(suppl):A43
179. Perri F, Pastore M, Leandro G, et al. *Helicobacter pylori* infection and growth delay in older children. Arch Dis Child 1997;77:46-49
180. Patel P, Mendall MA, Khulusi S, et al. *Helicobacter pylori* infection in childhood: risk factors and effect on growth. Br Med J 1994;309:119-123
181. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis. 1983 Jun;127(6):725–734.
182. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V. Standardisation of spirometry; Eur Respir J 2005;26:319-338

