

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

BAŞHEKİM: Doç. Dr. Can Demir KARACAN

KLİNİK ŞEFİ: Dr. Pelin Zorlu

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. İlknur Bostancı

**HIŞILTILI SÜT ÇOCUĞUNDA YÜKSEK DUYARLI C-REAKTİF
PROTEİNİN TANI DEĞERİ VAR MIDIR?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal Susam Şen

ANKARA

2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince; katkı ve desteklerinden dolayı başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Can Demir KARACAN'a,

Bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygı değer hocam, klinik şefimiz Sayın Dr. Pelin ZORLU'ya

Tezimin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm, bilgi birikimi ve tecrübesiyle beni yönlendiren ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. İlknur BOSTANCI'ya

Hastanemiz tüm şef, şef yardımcıları ve uzmanlarına,

Tez çalışmamda önemli yardımları olan sevgili ablam Emine DİBEK MISIRLIOĞLU'ya

Beş senelik asistanlık hayatımda desteklerini esirgemeyen can dostlarım Aslı CÖMERTPAY, Fatma Nur ÖZ, Nesibe AKYÜREK ve Özge METİN TİMUR'a

İnanılmaz bir özveriyle insanlara faydalı olmaya çalışan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hastanemizin tüm hemşire, laborant, teknisyen ve diğer personeline,

Ve şüphesiz bu günlere gelebilmemde en büyük payın sahibi olan sevgili eşim Sinan ŞEN, sevgili annem Hatice SUSAM, sevgili babam Mustafa Süreyya SUSAM, canım kardeşim Buğra SUSAM ve varlıkları ile bana güç veren ailemin diğer tüm fertlerine,

En içten teşekkürlerimle...

Dr. Hilal SUSAM ŞEN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ÖNSÖZ	2
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	3
GİRİŞ VE AMAÇ	4
GENEL BİLGİLER	6
GEREÇ VE YÖNTEM	23
BULGULAR	25
TARTIŞMA	34
SONUÇLAR	39
ÖZET	41
KAYNAKLAR	43

GİRİŞ VE AMAÇ

Hışıltı (vizing); havanın genellikle inflamasyon, bronkospazm ve mukozal ödem nedeni ile daralmış bronş duvarlarında yaptığı türbülans sonucu oluşan yüksek frekanslı polifonik bir ıslık sesidir (1).

Tekrarlayan hışıltı ile başvuran üç yaş altındaki bir çocukta astım ayırıcı tanısı iyi yapılmalı ve olası diğer sebepler ekarte edilmelidir. Tucson Solunum Çalışması'na göre üç yaş altı çocuklar hışıltı fenotiplerine göre gruplandırılırlar. Modifiye Martinez Kriterleri 3 yaş altı bir çocukta ilerde astım gelişimini değerlendirmede kullanılır. Tekrarlayan vizingi olan üç yaş öncesi bir bebekte bir majör ya da iki minör kriter varlığı bu bebekte altı yaşından sonra da belirtilerin devam edebileceğini işaret eder (2).

Astım; reversibl havayolu tıkanıklığı, havayolu aşırı duyarlılığı ve hücrel inflamasyon ile seyreden, çocukluk çağında en sık görülen kronik inflamatuvar hastalıktır, prevalansı %2-15 arasındadır. Önemli bir morbidite ve okul başarısızlığı nedenidir. Son yıllarda dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artmaktadır (3).

Patogeneizde havayolu inflamasyonu ve bronş hiperreaktivitesi (BHR) önemlidir (4), allerjenle duyarlaşma sonrası gelişen erken ve geç evre reaksiyonlar rol almaktadır. Kronik inflamasyon sonucunda hava yollarında bazı kalıcı değişiklikler oluşur.

Duyarlı kişilerde hava yolundaki kronik inflamasyon sonucu öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum ve hızlı nefes alıp verme gibi belirtiler oluşur. Uygun çevre şartlarının sağlanması ve kontrol edici ilaç kullanımı ile tam belirti kontrolü sağlanabilir. Kontrol edici ilaç kullanımı ile tam belirti kontrolü sağlandığında inflamasyonun da baskılanacağı düşünülebilir ancak endobronşiyal biyopsi, balgam eozinofil sayımı ve ekspiryum havasında nitrik oksit ölçümü gibi yöntemlerin maliyet, erişilebilme gibi sorunları olduğundan daha kolay, ucuz ve ulaşılabilir yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur.

C reaktif protein (CRP); inflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarının önemli bir belirteçidir, kompleman sistemini aktive ederek konak savunmasını harekete geçirir. Akut inflamasyonun erken bir belirteçidir (5). Düşük dereceli inflamasyon ile seyreden durumlarda CRP'nin klasik ölçümleri yetersiz kalmaktadır ve yüksek duyarlıkta ölçümlere gerek duyulmuştur (5). CRP'nin yüksek duyarlıkta ölçümü yapılabilmektedir ve yüksek duyarlı CRP (hs CRP) düşük dereceli inflamasyonda duyarlı bir göstergedir. Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklar başta

olmak üzere diabetes mellitus, obezite, serebrovasküler olaylarda hs CRP kullanımı yaygınlaşmıştır (4,6). Ayrıca hs CRP ve havayolu aşırı duyarlılığı arasında ilişki saptanmıştır. Erişkin çalışmalarında hs CRP düzeyi ile astım şiddetinin ilişkili olabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (6).

Hs CRP; kolay, ucuz ve duyarlı bir yöntemdir. Çocukluk çağı astımında sistemik inflamasyonun gösterilmesinde hs CRP kullanımı ile ilgili çalışmalar son yıllarda yeni yeni gündeme gelmiştir ve halen yeterli sayıda çalışma da bulunmamaktadır (7).

Bu çalışmada; hışıltılı süt çocuğunda yüksek duyarlıklı CRP'nin tanısal değeri olup olmadığını saptamak amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

HIŞILTILI ÇOCUK

Hışiltı (vizing); havanın genellikle inflamasyon, bronkospazm ve mukozal ödem nedeni ile daralmış bronş duvarlarında yaptığı türbülans sonucu oluşan yüksek frekanslı polifonik bir ısıklık sesidir. Her yaşta duyulabilir, ancak süt çocukluğu çağında en siktir. İki yaşından küçük çocukların en az %20 si hışiltı geçirir (1). Bu yüksek prevalansın nedeni, bu yaştaki solunum yollarının pulmoner mekaniği ile ilgilidir. Hışiltılı çocuk; hayatın ilk iki yılında hışiltı ile (ilk atak 1 yaş öncesi olmak üzere) birlikte en az üç alt solunum yolu hastalığının ortaya çıkması olarak tanımlanabilir (2). Tekrarlayan hışiltı ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken önemli klinik durumlar tablo-1’de özetlenmiştir (8).

Tablo- 1 Tekrarlayan Hışiltı Ayırıcı Tanısı

Üst solunum yolu hastalıkları	Konjenital malformasyonlar
kronik rinosinuzit	Vasküler ring
adenotonsiller hipertrofi	Trakeoözofagial fistül
postnazal drip sendromu	Özofagial kist
Enfeksiyonlar	İnflamatuvar durumlar
Bronşiyolit	Kistik fibrosis
Pnömoni	Bronkopulmoner displazi
Tüberküloz	Bronşiektazi
Gastroözofagial reflü	Konjenital kalp hastalıkları
Aspirasyon sendromları	Yabancı cisim

Tucson Solunum Çalışması'na göre üç yaş altı çocuklar hışıltının karakterine göre gruplandırılarak astım gelişimi açısından değerlendirilirler.

1 Geçici Erken Vizing: İlk üç yaş içerisinde alt solunum yolları enfeksiyonları sırasında en az bir hışıltı atağı geçiren ancak altı yaşında hışıltısı olmayan çocuklardır. Genellikle ailelerinde astım bulunmaz kendilerinde de atopik dermatit, eozinofili, IgE yüksekliği bulunmaz. Annenin sigara içmesi ve erken doğum önemli risk faktörleridir.

2 Persistan Erken Başlangıçlı Vizing: İlk üç yıldan sonra da enfeksiyonlarla birlikte hışıltı atakları geçirmeye devam eden çocuklardan oluşur. İlk üç yaşta RSV enfeksiyonu geçirenlerde altı yaşında hışıltı riski artmıştır, yaşla birlikte bu risk azalır.

3 Geç Başlangıçlı Vizing/ Astım: Semptomlar üç yaşından sonra başlar ve erişkin çağda da devam eder. Öyküde atopi, ailede de alerjik hastalık hikayesi vardır.

Martinez ve ark (2) tarafından geliştirilen Modifiye Martinez Kriterleri olarak bilinen bir indeks hışıltılı süt çocuğunda ileriki dönemde astım gelişimini değerlendirmede kullanılır. Tekrarlayan vizingi olan üç yaş öncesi bir bebekte bir majör risk ya da iki minör risk kriteri varlığı bu bebekte altı yaşından sonra da semptomların devam edeceğini işaret eder (Tablo-2).

Tablo- 2 Astım Prediktif İndeks Kriterleri

<u>Majör Risk Faktörleri</u>	<u>Minör Risk Faktörleri</u>
Ebeveynlerde astım	Alerjik rinit
Atopik egzama	Soğuk algınlığı olmadan hışıltı
Aeroalerjen Duyarlılığı	Eozinofili
	Besin alerjen duyarlılığı

Süt çocukları ve küçük çocuklarda uzun süreli kontrol edici ilaç olarak inhale steroidler tercih edilir (9). Alternatif tedavi seçeneği lökotrien reseptör antagonistleridir. Orta ve şiddetli hışıltı atağı ile başvuranlarda kısa süreli oral kortikosteroid tedavisi uygulanır. İn hale steroid tedavisi endikasyonları haftada 2'den fazla semptomatik tedavi ihtiyacı olması, 6 haftadan daha sık şiddetli hışıltı atağı olması ve Son 1 yılda 1 günden uzun süren ve uykuyu etkileyen 3'ten fazla hışıltı atağı olmasıdır.

ASTIM

TANIM: Astım; epizodik, reversibl havayolu tıkanıklığı, havayolu aşırı duyarlılığı ve kronik inflamasyon ile seyreden bir hastalıktır. Duyarlı kişilerde hışıltılı solunum, nefes darlığı, hızlı nefes alıp verme ve öksürük yakınmaları ataklar şeklinde görülür. Kronik inflamasyon sebebi ile uzun dönemde havayollarında bazı yapısal değişiklikler (remodeling) görülür.

EPİDEMİYOLOJİ: Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıktır. Hastalığın dağılımı ülkeler arası farklılık gösterir, prevalansı son yıllarda gittikçe artmaktadır (11). International Study for Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) anketi, Amerikan Toraks Derneğinin uyarlanan anketi ve Aberg anket sonuçlarına göre astım prevalansı çocuklarda %2-15 arasında saptanmıştır. Ülkemizde uluslar arası ISAAC protokolüne göre yapılan çalışmaya göre çocukluk çağı astım prevalansı %0,7-14,8 arasındadır (3). Sonuç olarak; ülkemiz ve dünyada çocukluk çağı astım prevalansı paralellik göstermektedir ve giderek artmaktadır (3, 11).

RİSK FAKTÖRLERİ: Astım risk faktörleri tablo-3'te özetlenmiştir

Tablo-3 Astım risk faktörleri

Konak faktörleri	Çevresel faktörler
Genetik (ailesel atopi varlığı)	Alerjenler (evtozu akarı,hayvanlar,hamamböceği,
Obezite (leptin)	küf, mantar, polenler)
Cinsiyet(erkek cinsiyet)	Enfeksiyonlar(viral enfeksiyonlar, özellikle RSV)
Düşük doğum ağırlığı	Hava kirliliği
	Sigara
	Diyet (anne sütü koruyucu)

PATOGENEZ: Bronşiyal hiperreaktivite (BHR), geri dönüşlü havayolu obstrüksiyonu ve kronik havayolu inflamasyonu patogenezden sorumlu 3 temel mekanizmadır.

Bronşiyal Hiperreaktivite: Bronş reaktivitesi bronşları daraltan bir agoniste maruziyet sonrasında havayolu daralmasını tanımlar. Bronşiyal hiperreaktivite (BHR) ise bu yanıtaki artışı ifade eder.

Havayolu Obstrüksiyonu: Astımda diffüz ve reversibl havayolu obstrüksiyonu vardır. Akut bronkokonstrüksiyon; erken alerjik reaksiyondur, histamin ve lökotrienler rol oynarlar, beta2 agonist tedaviye yanıt iyidir (4, 12). Geç alerjik reaksiyon ise alerjen maruziyetinden 3-8 saat sonra görülen havayolu tıkanıklığıdır (4). Havayolu mukoza ve lümeninde artan eozinofil, mast hücreleri, lenfosit ve makrofajlar rol oynarlar.

İnflamasyon: Astımda inflamasyonun başlaması antijen sunan dentritik hücreler tarafından antijenin fagosite edilip T helper hücrelerine sunulması ile olur (13). CD4 T lenfositler (T helper) 2 aktive olur. IL-4 T helper 2 farklılaşmasını sağlayan temel sitokindir. T helper 2 yanıtında IL-4-5-6-9-10-13 gibi sitokinler salınır, en önemlileri IL-4-13 tür ve B lenfosit aktivasyonu sonucu bu hücrelerden IGE sentezini arttırıp sensitizasyona yol açar. Sensitize olmuş bireyin tekrar aynı antijen ile karşılaşması sonucunda da mast hücreleri aracılı başlayan reaksiyonlar oluşur (14). Mast hücrelerinde depolanan lökotrienler, PGD₂, TXB₂, PDGF salınımı ile erken tip reaksiyon oluşur ve havayolu düz kas kasılması, mukus sekresyonu, ödem oluşur. Takiben oluşan geç tip reaksiyonda inflamasyon yoğunlaşır. Eozinofilik infiltrasyon tüm alerjik inflamasyonların özelliğidir. IL-5 eozinofillerin farklılaşması ve aktivasyonunda en önemli sitokindir (15). Aktivasyon sonrasında eozinofiller dokuya geçer. Dokuya geçen eozinofil yaşam süresi uzar, medyatör yapımı artar. MBP (majör basic protein), ECP (eozinofilik katyonik protein), EPO (eozinofil peroksidaz), EDN (eozinofil derive nörotoksin), LTC₄, LTD₄, LTE₄, PGD₂ ve PAF salgılayıp bronş epitel hasarı oluşur (16).

TANI

Öykü: Astım tanısında çok önemli role sahiptir. Öykü tanı koymanın yanı sıra hastalık takibi ve tedavinin belirlenmesi için de fayda sağlar. National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) tarafından belirlenen astım tanısı anamnez alma rehberi tablo-4 ve 5'te özetlenmiştir (10).

Tablo-4 Anamnez alma

Daha önce hışıltı atağı oldu mu?

Gece öksürüğü var mı?

Egzersiz sonrası öksürtük veya hışıltı olur mu?

Hava kirliliği veya alerjenle karşılaştığında solunum sıkıntısı veya hışıltı olur mu?

Soğuk algınlığı göğsüne iner mi veya şikayetleri on günden uzun sürer mi?

Uygun astım tedavisi ile şikayetleri düzelir mi?

Tablo-5

Semptomlar: Öksürük (karakter, zamanı, kusmayla ilişkisi), hışıltı, nefes darlığı, göğüs ağrısı

Semptomların zamanı: Yıl boyu, mevsimsel, devamlı, epizodik

Alevlendiren faktörler: Üst solunum yolu enfeksiyonu, çevresel alerjenler, egzersiz, irriterler, duygusal faktörler, ilaçlar, gıdalar, gıda koruyucuları-renklendiriciler, soğuk hava.

Hastalığın gelişimi ve uygulanan tedaviler: Semptom başlama yaşı, erken yaşta hava yolu hasarı, hastalık gidişi, uygulanan tedaviler ve tedavi yanıtları, oral steroid alımı

Aile hikayesi: Ailede astım, alerji, sinüzit, rinit, nazal polip, kistik fibrozis

Sosyal hikaye: Ev özellikleri, hayvan, sigara, okul özellikleri

Alevlenme özelliği: Prodromal bulgu ve belirtiler, şekli, tedavi yanıtı

Hastalığın, hasta ve aile yaşamına etkisi: Atak sıklığı, yaşamı tehdit eden atak varlığı, okula gidilemeyen günler varlığı, fiziksel aktivite kısıtlılığı, gece uyanma sıklığı, büyüme-gelişme-davranışlar-okul performansı ve günlük aktivitelere etki, ekonomik etkiler

Fizik Muayene: Hasta atakta değilse hiç muayene bulgusu olmayabilir. En sık saptanan bulgu vizingtir (hışıltı). Atakta gelen hastalarda ek olarak atak şiddetine göre bulgular bulunur. Hafif atakta hafif bir taşikardi ve takipne olabilir; orta atakta ek olarak ekspiryum uzunluğu, ronküsler, interkostal çekilmeler bulunur; ağır atakta ise solunum seslerinin azalması ve sessiz akciğer, siyanoz, pulsuz paradoksus saptanabilir (17).

Akciğer Grafisi: Akciğer grafisi astım tanısı düşünülen hastalarda ilk değerlendirmede uygulanmalıdır. Amacı; benzer klinik bulgular veren durumların ekarte edilmesidir (18).

Solunum Fonksiyon Testleri: Astım tanısında yardımcı en önemli laboratuvar yöntemidir, çocuklarda doğru olarak beş yaşın üzerinde yapılabilmektedir. Bu testler hekime bronşlarda daralmayı gösteren varyabilitayı, havayolları aşırı duyarlılığını ve reversibilitayı somut olarak gösterir.

Bronş Provokasyon Testleri: Astım semptomları olan ancak solunum fonksiyon testleri normal olan hastalarda laboratuvar ortamında bronşiyal hiperaktivite oluşturmak için uygulanan testlerdir.

Eozinofil Sayımı: Periferik kanda %4'ten fazla eozinofil olması eozinofilidir. Kan ve balgamda görülebilir. Astım için destekleyicidir ancak spesifik değildir (4).

İgE Ölçümü: Rutin tanı ve takipte önerilmez, yardımcı testlerdendir. Düzeyinin normal veya düşük oluşu hastanın atopik olmadığını göstermez (19).

Deri Testleri: Deri testleri prik ve intradermal olarak uygulanabilir. Tanıda duyarlılığı >%95'tir. Erken reaksiyonda 15-30 dakika içinde kaşıntı, kızarıklık, şişlik olur. Geç reaksiyonda 6-8 saat sonra ödem, kızarıklık, yanma ve kaşıntı oluşur.

Hava Yolu İnflamasyon Testleri: Eozinofilik katyonik protein (ECP) serumda bakılabilir (18). Ayrıca ekshale nitrik oksit ve karbon monoksit düzeyleri de kullanılmaktadır (20).

AYIRICI TANI

Beş Yaş Altı Çocuklar: Tanı klinik ve fizik muayene ile konulur. Hışıltılı çocuklarda tekrarlayan ve persistan hışıltı yapan diğer nedenlerin araştırılması gerekir. Bu çocuklar hışıltı karakterine göre astım gelişmesi açısından gruplandırılırlar. Hışıltılı çocuk bölümünde ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.

Beş Yaş Üzeri Çocuklar ve Genç Erişkinler: Öykü ve fizik muayeneye ilave olarak solunum fonksiyon testleri de tanıda yardımcı olur. Hiperventilasyon sendromu, üst solunum yolu obstrüksiyonu, vokal kord disfonksiyonu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), difüz parankimal akciğer hastalığı, sol kalp yetmezliği ekarte edilmelidir (8).

ASTIM SINIFLANDIRILMASI

Hastanın ilk değerlendirmesinde tedavi planında astım şiddeti yol göstericidir, tedaviye hastalık şiddetine göre başlanır (Tablo-6).

Tablo- 6 Tedavi öncesinde astımın şiddetinin derecelendirilmesi (0-4 yaş)

	İntermittan	Hafif persistan	Orta persistan	Şiddetli Persistan
Semptomlar	Haftada ≤ 2 gün	Haftada > 2 gün	Her gün	Gün boyunca
Gece uyanması	Yok	Ayda 1-2 kez	Ayda 3-4 kez	Haftada 1'den fazla Günde birkaç kez
Hızlı etkili beta-2 agonist alımı	Haftada ≤ 2 gün	Haftada > 2 gün	Her gün	İleri derecede
Aktivite kısıtlanması	Yok	Hafif	Biraz	
Steroid gerektiren atak	Yılda 0-1	Son 6 ayda ≥ 2 atak, veya yılda > 1 gün süren ≥ 4 vizing ve persistan astım için risk faktörleri olması		

Tedavi öncesinde astımın şiddetinin derecelendirilmesi (>5 yaş)

	İntermittan	Hafif persistan	Orta persistan	Şiddetli Persistan
Semptomlar	Haftada ≤ 2 gün	Haftada >2 gün	Her gün	Gün boyu
Gece uyanması	Ayda 2'den az	Ayda 3-4 kez	Haftada >1	Günde 1
Hızlı etkili beta-2 agonist alımı	Haftada ≤ 2 gün	Haftada >2 gün	Her gün	Günde >1
Aktivite kısıtlanması	Yok	Hafif	Biraz	İleri Derece
Solunum fonksiyonları (Beklenen değer %)	FEV ₁ $> \%80$, FEV ₁ /FVC $> \%85$	FEV ₁ $\geq \%80$, FEV ₁ /FVC $> \%80$	FEV ₁ $\%60-80$, FEV ₁ /FVC $\%75-80$	FEV ₁ $< \%60$, FEV ₁ /FVC $< \%75$
Steroid gerektiren atak	Yılda 0-1	Yılda ≥ 2 atak	Yılda ≥ 2 atak	Yılda ≥ 2 atak

ASTIM KONTROLÜ

Astım kontrolü ile belirtilerin kontrol altına alınması kastedilmektedir (8). Kontrol uygun tedavi yaklaşımı ile hastalığı tedavi edip bunu uzun süre sürdürme ile sağlanabilir (21). 2005'te yayınlanan GINA uzlaşısı raporu 2006 ve son olarak da 2009'de revize edilerek yayınlanmıştır (8). Bu raporlara göre hastalık kontrol düzeyine göre tedavi düzenlenmektedir. Tablo-7'de astım kontrol düzeyi verilmiştir.

Tablo- 7 Astım kontrol düzeyi

	Kontrol altında	Kısmen kontrol altında	Kontrol altında değil
Gündüz Semptomları	Haftada ≤ 2 kez veya yok	Haftada 2 kezden fazla	Bir haftada kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden 3 veya daha fazlasının bulunması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları/uyanmaları	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Haftada ≤ 2 kez veya yok	Haftada 2 kezden fazla	
Solunum fonksiyonları (PEF ya da FEV ₁)	Normal	Beklenen veya biliniyorsa en iyi kişisel değer $< \%80$ 'i	
Ataklar	Yok	Yılda bir kez veya daha fazla	Haftada 1 kez

ASTIM İLAÇLARI

Astım ilaçları belirti giderici ve kontrol edici ilaçlar olmak üzere iki gruba ayrılır (8).

Kontrol edici ilaçlar

1.İnhale kortikosteroidler: En etkili kontrol edici ilaç grubudur, her yaş grubunda ilk seçenektir. İnhale steroidler belirti sıklığını kontrol edip atak sıklığını azaltır (22). Ölçülü doz inhaleler ile ağız ve farenkste kalan kısım yutulur, gastrointestinal sistemden absorbe edilip sistemik etkiye neden olur.%10-30'u akciğerlerde lokal etki yapar ancak absorpsiyon için akciğerlerde çok iyi bir yüzey oluşturup sistemik dolaşıma geçebilir (23). Gastrointestinal sistemde absorpsiyondan sonra karaciğerde metabolize edilir. Sistemik dolaşıma çoğunlukla inaktif metabolitleri geçer. Akciğerden absorbe olan kısmı ise lokal olarak metabolize edilemez ancak yüksek dozlarda sistemik etki oluşturabilir (23).

2.Antilökotrienler: Lökotrien (LT) sentez inhibisyonu yapanlar ve LT reseptör antagonistleri olmak üzere iki gruptur, ülkemizde ise LT reseptör antagonistleri bulunmaktadır. İki beş yaş arasında viral enfeksiyon ile tetiklenen astım alevlenmelerini de azaltabilir (24).

3.Uzun etkili inhale beta2 agonistler: Beş yaş üzerinde inhale steroid tedavisine ek ilaç olarak kullanılırlar. Tedavide tek başına kullanılmazlar (25).

4.Metilksantinler (teofilin): Semptom kontrolü ve solunum fonksiyon testlerine etkin olduğu saptanmıştır (26). Etkinliği düşük doz inhale steroidlerden azdır ve tedavi edici- toksik serum seviyeleri yakın olduğu için kullanımı sınırlıdır.

5.Uzun etkili oral beta2 agonistler: Yan etkiler sebebi ile çocuklarda kullanımı önerilmez.

6.Oral steroidler: Yüksek dozda inhale steroid ve uzun etkili beta 2 agonist tedavisi alıp belirtileri kontrol altına alınamayan vakalarda tedaviye eklenir.

7.Kromolinler: Mast hücrelerini stabilize edip erken ve geç faz reaksiyonunun ikisini de önlerler. Hava yolu aşırı duyarlılığını azaltırlar.

Semptom giderici ilaçlar:

1.Kısa etkili beta2 agonistler: En etkili bronkodilatörlerdir ve akut atakta ilk tercih edilen ilaçlardır. İnhaler alım ile kullanılırlar. Yan etkileri; taşikardi, hipokalemi, tremor ve baş ağrısıdır.

2.Antikolinergikler: Nebulize beta agonist kullanımına antikolinergik eklenmesinin tek beta agonist kullanımına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli tedavide önerilmemektedir (27).

3.Sistemik steroidler: Orta ve ağır atakta seçilecek ana ilaçlardır. Etkilerini birkaç saat sonra gösterdikleri için olabildiğince erken başlanmalıdırlar. Atağın hızlı düzelmesini sağlarlar ve ek olarak da relapsları engellerler.

4.Anti İgE (omalizumab): İgE'ye karşı monoklonal antikorlardır. Serumdaki serbest IgE moleküllerine bağlanıp retikuloendotelyal sistemde yok edilmesini sağlarlar. Serum IgE düzeyi yüksek olan 12 yaş üzeri orta ve ağır astımlılarda önerilmektedir (28). Önemli bir yan etki bildirilmemiştir.

ASTIM TEDAVİSİ, KONTROLÜ VE KORUNMA

Yenilenen rehberlere göre takip kontrol düzeyine göre yapılır (8,10). Uluslararası uzlaşma raporlarına göre astım tedavisinin aşamaları; hasta eğitimi, hastalık ağırlığının belirlenmesi, risk faktörleri ile temasın önlenmesi, kronik tedavi planının belirlenmesi, atak sırasındaki tedavi planının belirlenmesi ve düzenli takibin sağlanmasından oluşur (8). Astımda tedavinin hedefleri belirti olmaması veya minimal olması, kurtarıcı tedaviye ihtiyaç duyulmaması veya nadiren duyulması, atak olmaması, fiziksel aktivitelerde kısıtlama olmaması ve normal akciğer fonksiyonlarının sağlanmasıdır (8). Astım tedavisinde amaç; klinik kontrol sağlamaktır. Tedavi almayan olgularda astım şiddetine göre tedavi düzenlenir (Tablo- 7).

5 Yaş altı çocuklarda astım tedavisi: Tüm yaş gruplarında tedavi yaklaşımı benzerdir ve basamak tedavisi uygulanır. Beş yaş altında ise tanı güçlüğü, ilaç verilme yöntemlerinin etkinliği ve ilaçların güvenilirliği gibi sebeplerden dolayı tedavi güçleşmektedir. Tablo-8'de 5 yaş altında basamak tedavisi verilmiştir (8).

5 Yaş üzeri çocuklarda astım tedavisi: Tablo-9'da 5 yaş üzeri basamak tedavisi özetlenmiştir.

ASTIM ATAK TEDAVİSİ

Akut astım atağı ile başvuran bir hastada değerlendirmeye öykü ile başlamalıdır. Atağın nedeni, başlama zamanı, ağırlık derecesi, son 24 saatte aldığı ilaçlar ve düzenli kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır (10). Astım atak şiddeti Tablo-10'da verilmiştir.

Evde Atak tedavisi: Her atağın hastanede tedavi edilmesi gerekli değildir. Ailelere yazılı eylem planı verilmelidir. Evde verilecek ilk tedavi kısa etkili beta 2 agonistlerdir, 20 dakika ara ile 3 kez uygulanır. Bu tedaviye iyi yanıt alındıysa; 3-4 saat ara ile beta agonist uygulanmaya devam edilir. Yanıt alınmadı ise; kısa etkili beta2 agonist saatlik uygulanıp acil servise başvurulmalıdır.

Acil Serviste Atak tedavisi: Fizik muayene ve objektif ölçümler ile hızlı bir değerlendirme yapıp tedaviye başlanır.

1.Oksijen: Oksijen saturasyonu %95 üzerinde olacak şekilde nazal kanül, maske veya hood ile oksijen verilmelidir.

2.Hızlı etkili inhale beta2 agonist: Temel tedavi ajanlarıdır, düzenli aralıklar ile verilmelidir. Özellikle ağır ataklarda nebulizör ile vermek daha etkilidir (29).

3.Sistemik steroidler: Astım havayollarının inflamatuvar bir durumu olduğu için orta ve ağır ataklarda seçilecek ana ilaçtır.

4.Teofilin: Çok ağır ataklarda intravenöz kullanımının ek fayda sağladığı ile ilgili çalışma vardır (30).

5.Magnezyum: Ağır atakta beta2 agonist ve sistemik steroide yanıtı olmayan hastalarda intravenöz kullanımında yararlı etkileri vardır (31).

6.Helioks: Helyum ve oksijen karışımıdır. Helyumun üst solunum yolu tıkanıklığına etkisi gösterilmiştir ancak alt solunum yolu tıkanıklığında etkisi tartışmalıdır (32).

Hastaneye yatırma kriterleri: Acil servisteki tedavisine rağmen orta ve ağır derecede hışıltı devam eden, hiperkapni ($pCO_2 > 40$) ve hipoksemi ($pO_2 < 60$ veya saturasyon < 92) olan, tedavi öncesi FEV1 ya da PEF değerleri beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin %25 altında

olanlar ve tedavi sonrası FEV1 veya PEF değeri beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin %40 altında olanlar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir

Tablo- 8 Astım tedavisinin basamakları ve 5 yaş altındaki çocuklarda tedavi

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

*Astım tedavisinin basamakları

AZALT ← Kontrolü sağlamak için → ARTTIR

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

Tablo- 9 5 yaş üzeri basamak tedavisi

1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak*	5. Basamak
Hasta eğitimi				
Çevresel Kontrol				
Gerektiğinde hızlı etkili β_2 -agonist				
Kontrol edici tedaviye gerek yok	İlk seçenek kontrol edici tedavi			
	Düşük doz İKS	Düşük doz İKS +LABA	Orta-yüksek doz İKS +LABA	Yüksek doz İKS + LABA+LTRA
	Alternatif tedavi	Alternatif tedavi	Alternatif tedavi	4. basamak tedavisine eklenebilecekler
	LTRA	Düşük doz İKS+LTRA veya Orta doz İKS veya Düşük doz İKS + teofilin	Orta-yüksek doz İKS+LTRA veya Orta - yüksek doz İKS+ teofilin	Teofilin ve/veya Oral steroid (en düşük doz) ve/veya Anti-IgE**

*Üçüncü basamak sağlık kuruluşuna gönderilmesi önerilir.

** 12 yaş üstü ve uygun koşullar sağlandığında verilebilir.

Notlar: a) 4-6 hafta içinde klinik düzelme görülmediyse hasta uyumunu ve çevre koşullarını gözden geçirin

Hastaneye yatırma kriterleri: Acil servisteki tedavisine rağmen orta ve ağır derecede hışıltı devam eden, hiperkapni ($pCO_2 > 40$) ve hipoksemi ($pO_2 < 60$ veya saturasyon < 92) olan, tedavi öncesi FEV1 ya da PEF değerleri beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin %25 altında olanlar ve tedavi sonrası FEV1 veya PEF değeri beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin %40 altında olanlar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir.

Komplikasyonlar: Hastanın durumunu kötüleştirip tedavi yanıtı azaltırlar. Pulmoner komplikasyonlar solunum yetersizliği, pnömoni, atelektazi, pnömomediastinum ve pnömotorakstır. Ekstrapulmoner komplikasyonlar ise uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu, nöromiyopati, kardiyorespiratuar arrest ve beyin hasarıdır

Tablo- 10 Astım Atağının Şiddeti

	Hafif	Orta	Ağır
Nefes darlığı	<i>Yürürken (Bebekte kısa ağlama)</i>	<i>Konuşurken (Bebek beslenmeyi keser)</i>	<i>Dinlenmede</i>
Konuşma	<i>Cümleler</i>	<i>Kısa cümleler</i>	
Bilinç	<i>Huzursuz olabilir</i>	<i>Çoğunlukla huzursuz</i>	<i>Uykulu, konfüzyonu var</i>
Solunum hızı	<i>Artmış Uyanık çocukta normal solunum hızları: Yaş Normal hız <2 ay <60/dak 2-12 ay <50/dak 1-5 yaş <40/dak 6-8 yaş <30/dak</i>	<i>Artmış</i>	<i>> 30/dak</i>
Yardımcı solunum kaslarının katılımı	<i>Genellikle yok</i>	<i>Genellikle var</i>	<i>Genellikle var</i>
Vizing	<i>Genellikle ekspiryum sonunda</i>	<i>Belirgin</i>	<i>Belirgin</i>
Nabız	<i><100</i>	<i>100-120</i>	<i>>120</i>
PEF Bronkodilatör alımı sonrasında beklenenin %'si	<i>>%80</i>	<i>%60-80</i>	<i><%60</i>
PaO2 (havayla) ve/veya	<i>Normal</i>	<i>>60 mm Hg</i>	<i>< 60 mm Hg</i>
PaCO2	<i><45 mm Hg</i>	<i><45 mm Hg</i>	<i>> 45 mm Hg</i>
%SaO2 (havayla)†	<i>>%95</i>	<i>%91-95</i>	<i>< %90</i>
<i>* Dikkat: Birkaç parametrenin bulunması (ancak hepsinin bulunması gerekmez) alevlenmenin genel sınıflanmasını gösterir</i>			

YÜKSEK DUYARLIKLIL C-REAKTİF PROTEİN

C-Reaktif Protein (CRP), ilk kez 1930 yılında pnömokoksik pnömonili bir hastanın plazmasından izole edilmiş ve pnömokokun C polisakkaritine bağlandığı için CRP olarak adlandırılmıştır (33). Daha sonraki yıllarda pek çok enfeksiyon ve inflamasyon sırasında CRP'nin plazmada yükseldiği saptanmıştır.

Günümüzdeki moleküler çalışmalarda CRP'nin pentraksin protein grubunda yer aldığı, 206 aminoasit içeren 5 alt üiteden oluştuğu ve 115 kilo dalton ağırlığında olduğu saptanmıştır (33). Kalsiyum iyonlarının varlığında; fosforil kolin, fosfotidil kolin ve nükleik asitler gibi polianyonlara, kalsiyum iyonu yokluğunda histonlar gibi polikasyonlara bağlanabilir. CRP bu moleküllerden birine bağlandığında klasik kompleman yolunu aktive eder. Gerçek biyolojik fonksiyonu ise bilinmemektedir (34). Karaciğerde sentezlenir, monosit ve lenfositlerde de sentezlendiği hatta bir miktar da inflame akciğerlerde lokal olarak üretildiği düşünülmektedir (47). IL-1, IL-6, TNF sentezini stimüle eder. Akut inflamasyon sırasında 6-8 saat içinde yükselmeye başlayıp 24-48 saat içinde pik değere ulaşır, 100-1000 kat artış gösterebilir (6). İnflamasyonu tetikleyen faktör kaybolunca, yarı ömrü de kısa olduğu için (4-6 saat) değeri hızla düşer. İnflamasyondaki görevleri klasik yoldan kompleman aktivasyonu, fagositik hücre fonksiyonlarını arttırmak ve hücre aracılı sitotoksiteyi güçlendirmektir. Ayrıca endotelial ve mononükleer hücrelerdeki nükleer faktörleri aktive eder, IL-1-6-8 ve 18 sentezini artırır (35). Düzeyi hızla düşüş gösterdiği için inflamatuvar durumlarda seri şekilde ölçümü enfeksiyonun ilerlemesi veya tedavi etkinliğini göstermede faydalı olur (36).

ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

C-reaktif protein (CRP) yıllarca doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde yararlanılan bir parametredir. Ancak son yıllarda başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere düşük dereceli inflamasyonla seyreden durumların olduğu anlaşılmıştır ve bu durumları daha iyi anlayabilmede CRP'nin kullanılabilmesi için daha hassas ölçümlere gerek vardır. Bu amaçla yüksek duyarlı CRP (high sensitive CRP) ölçüm metotları geliştirilmiştir. Yüksek duyarlı CRP; düşük dereceli inflamasyonda duyarlı bir göstergedir (7,37).

Düşük dereceli inflamasyonlarda CRP'nin kullanılabilmesi için daha düşük konsantrasyonlarda CRP düzeylerini daha duyarlı ve özgün olarak ölçen ve doğruluğu yüksek yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla yüksek duyarlı CRP (hs CRP) ölçüm metotları

geliştirilmiştir. Fakat sadece duyarlı yöntemlerin bulunması yeterli olmayıp bu ölçüm metotlarının standardizasyonu da önemlidir.

Ölçüm yöntemleri arasında immünradyometrik, immünturbidimetrik ve immünnefelometrik ölçümler bulunmaktadır. Nefelometrik ölçümler en sık kullanılan yöntemdir (38).

Sağlıklı bireylerde normal CRP değerlerinin bile ateroskleroz için bir belirleyici olabileceği saptandıktan sonra subklinik inflamatuvar durumları göstermek için yüksek duyarlıklı CRP ölçümü kullanılmaya başlamıştır (50). Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere diabetes mellitus, obezite, serebrovasküler olaylarda yüksek duyarlı CRP kullanımı yaygınlaşmıştır (39). Tablo-11’de hs CRP düzeyini etkileyen faktörler sıralanmıştır.

Tablo- 11 Hs CRP düzeyini etkileyen faktörler

Attıran faktörler	Azaltan faktörler
Yaş	Egzersiz
Kan Basıncı yüksekliği	Kilo verme
Beden kitle indeksi artışı	Sigara bırakma
Sigara	Kalp koruyucu diyet
Metabolik sendrom	İlaçlar: Statin, fibrat, niasin
Diabetes Mellitus	
Düşük HDL-Yüksek Trigliserit	
Kronik enfeksiyonlar	
Kronik inflamatuvar hastalıklar	

ASTIM VE HS CRP İLİŞKİSİ

Astımda havayollarındaki kronik inflamasyon ana patolojidir, lokal inflamasyon iyi anlaşılmuştur ancak astımdaki sistemik inflamasyon ile ilgili sınırlı veri vardır (8,40). Hava yolu inflamasyonunun önemi; klinik bulgular ile inflamasyon şiddeti arasında ilişki saptanması ve inflamasyonun baskılanması ile belirgin klinik düzelme olması ile daha önem kazanmıştır. Son yıllardaki çalışmalar hafif astımlı hastalarda bile inflamasyonun havayolu hiperreaktivitesi ve remodelinge sebep olduğunu göstermiştir (41). Tanı ve tedavi izleminde havayolu inflamasyonunun takibi önemlidir.

Astımda inflamasyonun takibi doğrudan ve dolaylı yöntemler ile yapılabilir. Semptomlar, solunum fonksiyon testleri, PEF değişkenliği, kanda inflamasyon belirteçleri dolaylı yöntemlerdir. Doğrudan yöntemler ise; bronş biyopsisi, bronkoalveoler lavaj, balgam incelemesi, ekspirasyon havasında NO ölçümleridir. Girişimsel olmaları ve maliyetlerinin yüksek olması sebebi ile doğrudan yöntemlerin kullanımları sınırlıdır. Astımda inflamasyonu gösterecek girişimsel olmayan ve ucuz yöntemlere ihtiyaç vardır.

CRP inflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarının nonspesifik belirteçidir, erken dönemde serumda yükselen önemli bir parametredir (42). CRP'nin yüksek duyarlılıkta ölçümleri mümkündür (43). Yüksek duyarlılık CRP (hs CRP) düşük dereceli inflamasyonda duyarlı bir belirteçtir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir prognostik faktördür (39).

Astımda akut faz reaktanları ve sistemik inflamasyon ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Astımlı hastalarda plazma fibrinojen, serum amiloid A ve CRP düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada serum amiloid A düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Ancak CRP ve fibrinojen düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (44). Astımlı hastalarda serum amiloid A ile korelasyon olması astımdaki lokal inflamasyonun yanı sıra düşük dereceli sistemik bir inflamasyonun varlığı şeklinde yorumlanmış, yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür.

Astımda hs CRP düzeyleri ile ilgili yeterli çalışma yoktur, son yıllarda gündeme gelmiştir, olan çalışmaların çoğu erişkinlerde uygulanmıştır.

Astımda hs CRP'nin kullanılabilirliği düşünüldüğünde; inflamasyonun doğrudan ve dolaylı göstergeleri ile hs CRP arasında ilişki olması gerekliliği akla gelir. Bu amaca yönelik yapılan bir çalışmada astımlı hastalarda serum hs CRP düzeyleri ile doğrudan göstergelerden balgam eozinofilisi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (45).

Benzer başka bir çalışmada; inflamasyonun dolaylı belirteçleri olarak periferik kanda eozinofil sayısı ve ECP (eozinofilik katyonik protein) değerleri kullanılmış, ataktaki astımlı hastaların hs CRP değerleri ile eozinofil ve ECP değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (46).

Bu iki çalışma astımda sistemik inflamasyonun göstergesi olarak hs CRP'nin uygun bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Geniş hasta sayılı başka bir çalışmada hs CRP düzeyleri ile respiratuar semptomlar ilişkili bulunmuş, alerjik astım veya bronşiyal aşırı duyarlılık ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (47).

İnhale steroidler; astımda sistemik inflamasyonu baskılayan ve semptom kontrolü sağlayan en önemli ajanlardır. İnhale steroid alan ve almayan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada; astımlı hastalar ile kontrol grubu hs CRP değerleri arasında anlamlı farklılık saptamışlar ayrıca inhale steroid tedavisi alan hastalarda hs CRP düzeyinde düşüş olduğunu saptamıştır (48).

Başka bir çalışmada serum hs CRP düzeylerine ek olarak ekspiryum havasındaki hs CRP düzeyleri de çalışılmış, astımlılarda kontrol grubuna göre her iki değer de anlamlı yüksek olduğu ve kontrol altında olmayan astımda kontrol altındaki astımdan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca önceki çalışmaya benzer şekilde inhale steroid tedavisinin hs CRP düzeyi üzerinde down regülatör etkisi olduğu düşünülmüştür (6).

Astımdaki sistemik inflamasyon ve hs CRP'nin kullanılabilirliği ile ilgili sınırlı sayıda çocuk çalışması bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda ortak özellik astımlı çocuklarda sağlıklı çocuklara göre hs CRP düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek saptanmasıdır (7,49).

Özetle çocukluk çağında en sık görülen inflamatuvar hastalık olan astımın tanı ve takibinde girişimsel olmayan inflamatuvar bir belirteç yoktur. Ucuz, kullanımı kolay ve ulaşılabilir bir belirteç olan hs CRP çocukluk çağı astımında havayolu inflamasyonunu gösteren yeni bir belirteç olarak kullanılabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grupları:

Çalışmamıza Mart 2009- Mart 2010 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji Kliniğine başvuran 99 hışıltılı süt çocuğu ve Genel Pediatri Polikliniğine başvuran 47 sağlıklı süt çocuğu dahil edildi.

Hasta Grubu Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 1- 6-36 ay arası
- 2-Son 1 yıl içinde 3'ten fazla hışıltı atağı geçiren
- 3-Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar

Kontrol Grubu Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 1- 6-36 ay arası
- 2- Hayatında hiç hışıltı atağı geçirmemiş
- 3- Eşlik eden enfeksiyon bulgusu olmayan
- 4- Çalışmaya katılmayı kabul eden çocuklar

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:

- 1-Bakteryel enfeksiyon bulgusu olması

.> 39 derece ateş olması,

beyaz küre sayısının >20000/mikrolitre olması,

periferik kan yayması incelemesinde nötrofil lökosit hakimiyeti olması,

boğaz-idrar ve kan kültürlerinde bakteryel ajan üremesi olması,

akciğer filminde havalanma artışı-intertisyel infiltrasyon ve peribronşiyal kalınlaşma dışında bulgu olması (plevral efüzyon, lobar konsolidasyon)

2-Bilinen inflamatuvar bir hastalık olması

3-Obezite, kalp hastalığı, ve diabetes mellitus eşlik etmesi

Çalışma için etik kurul onayı alındı.

Çalışma Yöntemi:

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun hastalar ve kontrol grubu çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya katılmak isteyen ve yazılı onay verenler çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, pasif sigara maruziyeti, belirtiler, fizik muayene bulguları, boy, kilo, son 3 ayda alınan tedavi, son 1 yıldaki atak sayısı, hastaneye yatış sayısı, eşlik eden hastalık varlığı, akciğer film bulguları, beyaz küre sayısı, eozinofil ve serum total İgE düzeyleri kaydedildi. Hastalar astım prediktif indeks kriterlerine göre gruplandırıldı. Hastalardan 1 cc venöz kan örnekleri alındı.

Biyokimyasal İşlem:

Alınan venöz kan örnekleri 15 dakika ve 3000 devir/ dakika santrafüj edildi. Kan örneklerinden serum ayrılıp BN II (Dade Behring BN Pro Spec, Marburg GmbH, Germany) cihazında nefelometrik yöntemle hsCRP değeri mg/dl cinsinden ölçüldü.

İstatistiksel Değerlendirme:

Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket istatistik programı ile yapıldı. Kesikli değişkenler sayı ve yüzde olarak sürekli değişkenler ortalama + standart sapma ve ortanca olarak verildi. Birbirinden bağımsız iki farklı grubun kesikli değişkenlerinin karşılaştırılmasında ki-kare, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. P<0.05 anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Kolerasyonlar Spearman korelasyon ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 6-36 ay arası 99 (%67,8) hışıltılı çocuk ve 47 (%32,2) sağlam süt çocuğu olmak üzere toplam 146 çocuk dahil edildi. Çalışmaya kabul edilen hasta grubunun ortalama yaşları 19,9±9,3 ay kontrol grubunun ortalama yaşları ise 18,2±8,3 ay idi. Hasta grubunun 77'si (%77,8) erkek, kontrol grubunun ise 29'u (%61,7) erkek idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu (Tablo- 12).

Tablo- 12 Hasta ve Kontrol Grubu Yaş ve Cinsiyet Karşılaştırılması

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
	n=99	n=47	
Cinsiyet	n(%)	n(%)	
<i>Erkek</i>	77 (77,8)	29 (61,7)	0,05*
Yaş (ay)			
<i>Min-Max</i>	6-36	6-36	
<i>Ortanca</i>	18	18	0,326**
<i>Ortalama ± SD</i>	19,9 ± 9,3	18,2± 8,3	

*ki-kare, ** t-testi

Hastaların 73'ü (%73,7) Ankara'dan başvuruyordu. 49 hastada (%49,5) pasif sigara içiciliği bulunuyordu. Hasta grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo- 13'te verilmiştir.

Tablo- 13 Hasta Grubunun Sosyo Demografik Özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	77	77,8
Doğduğu mevsim		
Sonbahar	29	29,2
Yaz	28	28,2
İlkbahar	26	26,3
Kış	16	16,2
Akrabalık	16	16,2
Ailesel atopi	21	21,2
Anne	10	10,1
Baba	5	5,1
Kardeşler	6	6,1
Sigara maruziyeti	49	49,5
Hayvan besleme	7	7,1
Yaşanan yer		
Ankara	73	73,7

Hastaların belirtilerine bakıldığında tüm hastalarda öksürük ve hışıltı bulunuyordu. Ayrıca tüm hastalar son 1 yılda 3'ten fazla hışıltı atağı geçirmişlerdi. Hastaneye yatış öyküsü 56 hastada (%56,6) vardı. Hastaların özellikleri Tablo-14'te verilmiştir.

Tablo- 14 Hastaların Özellikleri

	n	%
Semptomlar		
Öksürük	99	100
Hışıltı	99	100
Burun akıntısı	87	87,9
Burun tıkanıklığı	76	76,8
Burun kaşıntısı	18	18,2
Solunum sesleri		
Normal	69	69,7
Atak sayısı		
□5	68	68,7
>5	31	31,3
Hastaneye yatış		
Yatış sayısı	56	56,6
Yatış sayısı		
<3	38	38,2
□3	17	17,3
Son 3 aydaki tedaviler		
İKS *	51	51,5
LTRA **	18	18,2
İKS+LTRA	6	6,1

* İnhalasyon kortikosteroid

** Lökotrien reseptör antagonisti

Hastaların 43'ünde (%43,4) yaşa göre +2SD üzerinde İgE düzeyi, 21'inde (%21,2) eozinofili bulunmaktaydı. Hastaların laboratuvar bulguları Tablo-15'te verilmiştir.

Tablo- 15 Hastaların Laboratuvar Bulguları

	n	%
İgE yüksekliği	43	43,4
Eozinofili	21	21,2
Akciğer filmi		
Normal	57	57,6
İntertisyel İnfiltrasyon	23	23,2
Peribronşiyoler kalınlaşma	14	14,1
Havalanma artışı	3	3
Oksijen saturasyonu		
≥95	95	96
92–94	3	3
<92	1	1

Hastaların 46'sında (%46,5) astım prediktif indeks pozitif. Astım prediktif indeks kriterlerinin dağılımı Tablo-16'da görülmektedir.

Tablo- 16 Astım Prediktif İndeks Kriterleri

	n	%
Majör kriterler		
Atopik Egzema	29	29,3
Ailesel atopi	21	21,2
İnhalen alerjen duyarlılığı	2	2
Minör kriterler		
ÜSYE * dışı hışıltı	40	40,4
Eozinofili	21	21,2
Alerjik rinit	9	9,1
Besin alerjen duyarlılığı	4	4

*Üst solunum yolu enfeksiyonu

Hastaların 51'ine (%51,5) eşlik eden hastalık bulunmaktaydı. Tablo-17'de eşlik eden hastalıklar verilmiştir.

Tablo- 17 Eşlik Eden Hastalıklar

	n	%
Eşlik eden hastalık	51	51,5
ÜSYE *	17	17,3
Viral ASYE **	6	6,1
GÖR ***	28	28,2

*Üst solunum yolu enfeksiyonu, ** Alt solunum yolu enfeksiyonu, *** Gastroözofagiyal reflü

Hasta ve kontrol grubunun hs CRP değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun ortalama hs CRP değeri $0,89\pm1,7$ mg/dl ve kontrol grubunun ortalama hs CRP değeri $0,12\pm1,3$ mg/dl olarak saptandı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo- 18).

Tablo- 18 Hasta ve Kontrol Grubu HS CRP Değerlerinin Karşılaştırılması

hs CRP (mg/dl)	Hasta Grubu n=99	Kontrol Grubu n=47	P
<i>Min-Max</i>	0,01-10	0,01-0,08	
<i>Ortanca</i>	0,24	0,08	0,002
<i>Ortalama \pmSD</i>	$0,89\pm1,7$	$0,12\pm0,13$	

Tablo-19’de hasta grubunun özelliklerine göre hs CRP değerleri verilmiştir.

Tablo- 19 Hasta grubunun özelliklerine göre HS CRP değerleri

<i>hs CRP</i> <i>(mg/dl)</i>	<i>Min-max</i>	<i>Ortanca</i>	<i>Ortalama ± SD</i>	<i>P</i>
Prediktif İndeks				
Pozitif (n=46)	0,01-10	0,16	0,93±2,1	0,053*
Negatif (n=53)	0,01-4,6	0,1	0,5±0,9	
Solunum Sesleri				
Normal (n=69)	0,01-10	0,13	0,83±1,8	0,015*
Anormal (n=30)	0,01-5,2	0,39	1,02±1,4	
Total İg E				
Yüksek (n=43)	0,01-8	0,36	1,3± 1,87	0.003*
Normal (n=56)	0,01-10	0,13	0,5± 1,5	
Son Üç Ayda Tedavi				
Var (n=51)	0,01-10	0,16	1,06±2,05	0,675*
Yok (n=48)	0,01-5,2	0,26	0,7±1,2	
Eşlik Eden Hastalık				
Var (n=51)	0,01-8	0,27	0,98±1,6	0,083*
Yok (n=48)	0,01-10	0,15	0,89±1,7	
Akciğer Filmi				
Normal (n=57)	0,01-10	0,27	1,17±1,7	0,065*
Anormal (n=42)	0,01-5	0,12	0,68±1,26	
Pasif Sigara Maruziyeti				
Var (n=49)	0,01-10	0,35	1,1±2,05	0,185*
Yok (n=50)	0,01-5	0,14	0,68±1,26	

*Mann-Whitney U testi

Hasta grubunun prediktif indekse göre hs CRP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo- 19).

Solunum sesleri normal olan 69 (%69,7) hasta ve anormal olan 30 (%30,3) hastanın hs CRP değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı (Tablo- 19).

Hastaların İgE yüksekliği olup olmamasına göre hs CRP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. İgE düzeyi ile hs CRP düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı (**r:0,348**) (Tablo- 19).

Hastaların son 3 ay içinde kontrol edici ilaç tedavisi alıp almamalarına göre hs CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (Tablo- 19).

Hastaların eşlik eden hastalık olup olmamasına göre hs CRP değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo- 19).

Akciğer grafi bulgularına göre hs CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (Tablo- 19).

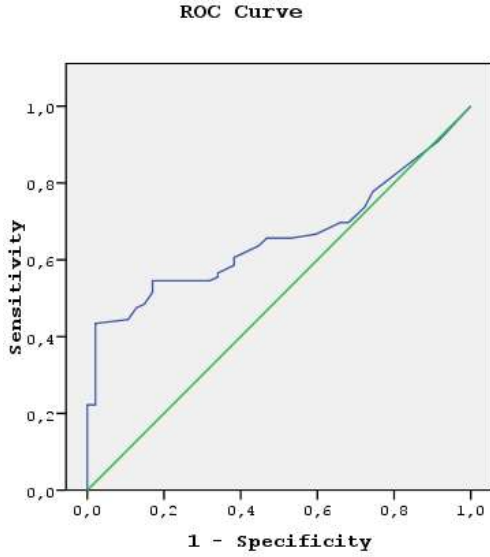
Hasta grubunda pasif sigara içiciliğine göre hs CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuyordu (Tablo- 19).

Hasta ve kontrol grubunu ayırt etmede en iyi cut-off değeri 0,11 mg/dl olarak bulundu (tablo-20 ve Şekil-1).

Tablo-20 Hasta ve kontrol grubunu ayırt etmede hs CRP ölçümlerine ait tanısal performans ölçütleri

Göstergeler	hs CRP
EAKA (%95 GA)	0,658 (0,571-0,744)
En İyi Kesim Noktası	0,11
Duyarlılık	%60
Seçicilik	%61,7

EAKA: Eğri Altında Kalan Alan GA:Güven Aralığı



Şekil-1 Hasta ve kontrol grubunu ayırt etmede hs CRP ölçümlerine ait roc eğrisi

TARTIŞMA

Astım değişik hücrelerin rol aldığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Astımda lokal inflamasyonla ilgili çok sayıda çalışma vardır ve lokal inflamasyon iyi anlaşılmıştır. Ancak sistemik inflamasyonun rolü net anlaşılamamıştır. Son yıllarda sistemik inflamasyonla ilgili çalışmalar gündeme gelmiştir. Sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde endobronşiyal biyopsi, balgam eozinofil miktarı ve ekspiryum havasındaki nitrik oksit ölçümleri maliyet, yapılabilirlik ve ulaşılabilirlik açısından uygun olmadığı için ucuz, kolay uygulanabilen ve kolay ulaşılabilen yeni testlere ihtiyaç vardır.

Önceki çalışmalarda birçok sistemik belirteç çalışılmış ancak ideal astım belirteci saptanamamıştır. Serum CRP, amiloid A ve fibrinojen değerleri ile astım arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada; astımlı hastalarda 3 parametre de anlamlı yüksek saptanmıştır (50). Astımda sistemik inflamasyonun araştırıldığı başka bir çalışmada serum amiloid A değeri ile hasta grubu arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır, ancak CRP ve fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır (44). Serum amiloid A değerinin yüksek oluşu astımda persistan sistemik inflamasyon ve lokal inflamasyonun paralel olduğunu desteklemektedir.

CRP sistemik inflamasyonda kullanılan önemli bir belirteçtir. CRP'nin düşük dereceli inflamasyonda duyarlılığı düşüktür. Düşük dereceli inflamasyonda CRP'nin yüksek duyarlılıkta ölçümleri gerekmektedir. Yüksek duyarlılık CRP başta koroner hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkta düşük dereceli sistemik inflamasyonu göstermede önemli bir belirteç haline gelmiştir. Son yıllarda astımda sistemik inflamasyonu göstermede yüksek duyarlılık CRP'nin rolü ile ilgili çalışmalar gündeme gelmiştir, henüz kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Sonuç olarak yüksek duyarlılık CRP astımdaki sistemik inflamasyonu saptamada kullanılabilir hatta yüksek duyarlılık CRP ile astım şiddeti arasında bağlantı olabilir (45).

Literatüre bakıldığında karşıt çalışma da bulunmaktadır. Panaszek ve ark çalışmasında; histamin ile bronşiyal aşırı duyarlılık oluşturmuşlardır. Bronşiyal aşırı duyarlılık oluşan grup

ve olmayan grup arası hs CRP değerlerini karşılaştırmışlar ve iki grup arası anlamlı farklılık saptanmamıştır (46). Atopik ve nonatopik astımda inflamatuvar yanıtta hs CRP'nin anlamlı bir belirteç olmadığı düşünölmüştür.

5 yaş altında astım tanısı koymak zordur, hışıltıya sebep olabilecek diğer durumların dışlanması gerekmektedir. Ayırıcı tanı yapıldıktan sonra ise tekrarlayan hışıltısı olan hastalar prediktif indeks kriterlerine göre sınıflandırılarak ilerde astım gelişimi açısından değerlendirilirler.

Bu çalışmada 6-36 ay arası 3'ten fazla tekrarlayan hışıltı atağı olan çocukların hs CRP değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda hastaların ortalama hs CRP değeri $0,89 \pm 1,7$ mg/dl, kontrol grubunun ise $0,12 \pm 1,3$ mg/dl olarak saptandı. Hasta grubu ile kontrol grubu hs CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunuyordu. Takemura ve ark yaptığı çalışmada 22 inhale steroid kullanmayan astımlı hasta ile kontrol grubu karşılaştırılmış, hasta grubunun ortalama hs CRP düzeyi $1,3 \pm 1,5$ mg/dl saptanmış ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (45).

Astımda atopinin rolü önemlidir. Atopi çevresel alerjenlere karşı aşırı İgE üretilmesine kalıtsal yatkınlık olarak tanımlanabilir. Bizim çalışmamızda ailesel atopi 21 hastada (%21,2) saptanmıştır. Atopi olan ve olmayan grup arasındaki hs CRP düzeyleri karşılaştırılamadı. Hastalar prediktif indeks kriterlerine göre sınıflandırılarak, prediktif indeks kriterleri pozitif olan hasta sayısı 46 (%46,5) saptanmıştır. Prediktif indeksi pozitif ve negatif grupların hs CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fujita ve ark yaptığı çalışmada astımlı hastalar ile kontrol grubu hs CRP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmış ancak atopik veya atopik olmayan hastalar arasında hs CRP düzeyleri arasında fark olmadığı saptanmıştır (47). Olafsdottir ve ark (48) çalışmasında ise hs CRP düzeyi ile atopik olmayan grup arasında ilişki olduğu ancak atopik grup arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir. Başka bir çalışmada atopik astımlı hastalar çalışmaya alınmış, balgam ve serum hs CRP düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (6). Çalışmalar arası farklılıklar olması daha fazla sayıda hastanın olduğu yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Çalışmamıza katılan hastaların atak durumları incelendiğinde; solunum sesleri normal ve anormal olan gruptaki hastaların hs CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

olduğu saptandı. Qian ve ark (49) yaptığı çalışmada; astım şiddeti ile hs CRP düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır. Zietowski ve ark (6) çalışmasında da benzer şekilde stabil olmayan hasta grubunda hs CRP düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise hs CRP'nin bağımsız olarak bronşiyal aşırı duyarlılık ve respiratuar hasar ile ilişkili olduğu saptanmıştır (50). Bu çalışmalar da çalışmamızı destekleyen bulguları ile astımdaki sistemik inflamasyon yoğunluğunun atak durumunda ve semptom kontrolü olmadığında arttığının göstergesidir.

Eozinofilik infiltrasyon tüm alerjik inflamasyonların karakteristik özelliğidir. Serum total IgE değerleri ise astımda tanıya yardımcı bir test olarak kullanılmaktadır. Periferik kan ve balgamda eozinofil sayımı astımdaki sistemik inflamasyonun dolaylı göstergelerindedir. Çalışmamızda serum total IgE düzeyi ve eozinofil sayısı ile hs CRP değerleri karşılaştırılmış, IgE düzeyi ile hs CRP değeri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Eozinofil sayısı yüksek ve normal olan grupların hs CRP düzeyi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Qian ve ark (49) çalışmasında eozinofil sayısı ve IgE düzeyleri astımlılarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ancak bu iki parametre ile hs CRP düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır. Zietowski ve ark (6) çalışmasında inhale steroid almayan stabil hastaların hs CRP ve eozinofil sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmış, IgE düzeyi ile ilişki saptanmamıştır.

Astım tedavisindeki en önemli amaç; semptom kontrolünün sağlanması ve atakların önlenmesidir. Bu nedenle tedavide temel yaklaşım antiinflamatuvar ilaç kullanımınıdır. Tanı anında astım şiddetine göre tedavi başlanır, takipte ise hastalık kontrol düzeyine göre tedavi düzenlenir. Çalışmamıza katılan hastaların son 3 aydaki tedavileri incelendiğinde; tedavi alan hasta sayısı 51 (%51,5) idi. Tedavi alan ve almayan grup hs CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Takemura ve ark yaptığı çalışmada; 45 astımlı hasta değerlendirilmiş ve 22 hastanın inhale steroid kullanmadığı saptanmıştır. İn hale steroid kullanmayan 22 hastanın ortalama serum hs CRP düzeyi ile kontrol grubu arası anlamlı fark saptanmış, inhale steroid kullanan grup ile kontrol grubu arası farklılık saptanmamıştır. Ayrıca inhale steroid kullanan ve kullanmayan gruplar arası çalışmamıza benzer şekilde hs CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (45). Kasayama ve ark yaptığı çalışmada; astımlı hastalar ile kontrol grubu hs CRP düzeyleri arası anlamlı farklılık bulunmuştur. Ayrıca inhale steroid tedavisi alan hastalarda hs CRP düzeyinde düşüş olduğu saptanmıştır (51). Kronik inflamatuvar bir hastalık olan astımın kontrolünde ana ilaçlar antiinflamatuvar ilaçlardır. Bu iki çalışmada da inhale steroid tedavisi kullanımı ile hs CRP değerlerinde düşüş olması sistemik inflamasyonun gösterilmesinde hs CRP'nin faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Bizim

çalışmamızda ise hastaların bir kısmının tedavi olarak sadece lökotrien reseptör antagonisti alması bu iki çalışmadan ayıran bir özelliktir. Tedavi ile hs CRP düzeyleri arası ilişkinin incelenmesi için daha fazla sayıda hastanın olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Tedavi öncesi tanı anındaki inflamasyon yoğunluğunun farklı olması çalışmalar arası farka yol açan sebep olabilir.

Çalışmamızda tekrarlayan hışıltıya ek olarak eşlik eden hastalık varlığı da değerlendirilmiştir. Hışıltı anındaki viral üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu varlığı ve gastroözofagiyal reflü varlığına göre hastalar gruplandırılmıştır. Eşlik eden hastalık 51 (%51,5) hastada saptanmıştır. Her iki grubun hs CRP değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda akciğer film bulguları da karşılaştırılmıştır. Akciğer filmi normal 57 (%57,6) hastalar ile anormal (intertisyel infiltrasyon, peribronşiyoler kalınlaşma ve havalanma artışı) olan grup karşılaştırıldığında iki grup hs CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu iki bulgu viral solunum yolu enfeksiyonlarında hs CRP düzeyinin etkilenmediğini desteklemektedir. Literatürdeki çalışmalarda eşlik eden hastalık varlığı ve akciğer film bulgularını içeren başka çalışmaya rastlanmamıştır.

Sigara insan sağlığını tehdit eden önemli sebeplerden birisidir. Pasif sigara maruziyeti de çocukluk çağı astımında önemli çevresel risk faktörlerinden birisidir.

Literatürde astımlı hastalarda sigara içimi ile hs CRP değerleri arasında ilişki olup olmadığını inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Literatürdeki çalışmalarda sigara kullanan hastalar ile kullanmayan hastaların hs CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (48,50). Fujita ve ark (47) yaptığı başka bir çalışmada ise sigara kullanımı ile hs CRP değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise hasta grubu pasif sigara maruziyeti olan ve olmayan olarak gruplandırılmış, iki grubun hs CRP değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aktif ve pasif sigara maruziyetinin sistemik inflamasyondaki rollerinin farklı olup olmayışı, çalışmamız ile diğer çalışmaların karşılaştırılmasını sınırlandırmaktadır. Pasif sigara içimi ile hs CRP değerini inceleyen başka çalışma bulunmamaktadır.

Yukarıda belirtilen çalışmalar erişkinlerde yapılan çalışmalardır. Literatüre bakıldığında sınırlı sayıda çocuk çalışması da bildirilmiştir. Soferman ve ark (7) çalışmasında 2-12 yaş arası en az 2 aydır inhale steroid tedavisi alan, akut atakta ve remisyonunda olan hastalar karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde atakta olan grupta hs CRP remisyonunda olan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Son 2 aydır inhale steroid tedavisi alıyor

olmaları remisyonda olan grubun hs CRP düzeylerinin düşük oluşunu açıklayabilir. Viral solunum yolu enfeksiyonları çocuklardaki özellikle nonatopik astımı tetikleyen en önemli etkindir. Bu sebeple Soferman ve ark viral solunum yolu enfeksiyonlarını çalışmalarında tam olarak dışlayamamışlardır. Ancak viral enfeksiyonlarda CRP'nin anlamlı olarak yükselmemesini destekleyici bulgu olarak göstermişlerdir (52). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın 3 yaş altında oluşu sebebi ile viral solunum yolu enfeksiyonlarının tetikleyici etken olması muhtemeldir. Ancak 39 derece üzeri ateş olmaması, beyaz küre sayısının <20000/mikro litre olması, periferik kan yayması incelemesinde lenfosit hakimiyeti olması ve toksik granülasyon olmaması, akciğer filminde havalanma artışı, bilateral intertisyel infiltrasyon ve peribronşiyal kalınlaşma dışında bakteriyel enfeksiyon düşündürecek bulgu olmaması, kan-idrara ve boğaz kültürlerinde üreme olmaması bakteriyel enfeksiyonu dışlamamızı sağlamıştır.

Abu Zeid ve ark (53) çalışmasında astım, alerjik rinit ve kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiş, kontrol grubuna göre diğer iki grupta hs CRP düzeyleri yüksek saptanmıştır. Bu çalışma da alerjik hastalıklarda hs CRP'nin kullanılabilirliğini destekleyen bir çocuk çalışmasıdır.

Navratil ve ark (54) çalışmasında 5-18 yaş arası astımlı hastalar semptomları kontrol altında olan ve olmayan 2 gruba ayrılmış, kontrol altında olmayan gruptaki hs CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca hs CRP düzeyleri ile eozinofili arasında pozitif korelasyon, ekspiryum havasındaki nitrik oksit ile negatif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışma da sistemik inflamasyonun şiddeti ile hs CRP düzeylerinin ilişkili olabileceğini düşündüren bir çocuk çalışmasıdır. Daha çok sayıda çocuk çalışması ile hs CRP'nin astımdaki rolü daha net anlaşılacaktır.

Çalışmamızın sonucuna göre 3 yaş altı tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda prediktif indeks kriterlerinden bağımsız olarak sistemik inflamasyonu göstermede hs CRP'nin faydalı bir belirteç olabileceği saptanmıştır.

SONUÇLAR

Çalışmamıza Mart 2009- Mart 2010 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji Kliniğine başvuran 99 hışıltılı süt çocuğu ve Genel Pediatri Polikliniğine başvuran 47 sağlıklı süt çocuğu dahil edildi. Bakteriyel enfeksiyon bulgusu olması, bilinen inflamatuvar bir hastalık olması, obezite, kalp hastalığı ve diabetes mellitus eşlik etmesi durumunda hastalar çalışma dışı bırakıldı.

1-Hasta grubunun ortalama yaşları $19,9 \pm 9,3$ ay kontrol grubunun ortalama yaşları ise $18,2 \pm 8,3$ ay idi. Hasta grubunun 77'si (%77,8) erkek, kontrol grubunun ise 29'u (%61,7) erkek idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,05$, $p=0,326$).

2-Hasta grubunun 73'ü (%73,7) Ankara'dan başvuruyordu. 49 hastada (%49,5) pasif sigara maruziyeti bulunuyordu.

3-Tüm hastalarda öksürük ve hışıltı bulunuyordu. 87 hastada (%87,9) burun akıntısı, 76 hastada (%76,8) burun tıkanıklığı, 18 hastada (%18,2) burun kaşınması bulunmaktaydı.

4-Solunum sesleri 69 hastada (%69,7) normaldi.

5-Tüm hastalarda 4'ten fazla atak öyküsü bulunuyordu.

6-Hastaların 56'sında (%56,6) hastaneye yatış bulunuyordu. Bu hastaların 38'inde (%38,2) yatış sayısı 3'ten azdı..

7-51 hasta (%51,5) son 3 ayda tedavi almaktaydı. Bunların 27'si (%27,3) inhale steroid, 18'i (%18,2) lökotrien reseptör antagonisti, 6'sı (%6,1) her iki ilacı birlikte kullanmaktaydı.

8-Serum total İgE yüksekliği 43 hastada (%43,4), eozinofili 21 hastada (%21,2) bulunuyordu.

9-57 hastada (%57,6) akciğer filmi normal, 23'ünde (%23,2) intertisyel infiltrasyon, 14'ünde peribronşiyoler kalınlaşma ve 3'ünde (%3) havalanma artışı bulunuyordu.

10-95 hastada (%96) oksijen saturasyonu %95 üzerindediydi.

11-Hastaların 46'sında (%46,5) astım prediktif indeks kriterleri pozitif. 21 hastada (%21,2) ailesel atopi bulunuyordu.

12-51 hastada (%51,5) eşlik eden hastalık bulunuyordu.

13-Hasta grubunun ortalama hs CRP değeri $0,89 \pm 1,7$ mg/dl ve kontrol grubunun ortalama hs CRP değeri $0,12 \pm 1,3$ mg/dl olarak saptandı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,02$)

14-Hasta grubunun prediktif indekse göre hs CRP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$)

15-Solunum sesleri normal olan 69 (%69,7) hasta ve anormal olan 30 (%30,3) hastanın hs CRP değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,015$).

16-Hastaların İgE yüksekliği olup olmamasına göre hs CRP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. İgE düzeyi ile hs CRP düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0,03$) ($r=0,348$).

17-Hastaların son 3 ay içinde kontrol edici ilaç tedavisi alıp almamalarına göre hs CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

18-Hastaların eşlik eden hastalık olup olmamasına göre hs CRP değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

19-Akciğer grafi bulgularına göre hs CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

20-Hasta grubunda pasif sigara içiciliğine göre hs CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuyordu ($p>0,05$).

ÖZET

Hışılı (vizing), süt çocukluğunda sık görülen bir bulgudur. Bu çalışmada tekrarlayan hışılı 3 yaş altı çocuklarda astım değerlendirilmesi önemlidir. Astımdaki inflamasyonu gösteren belirteçlerin maliyeti yüksek uygulanabilirlik ve ulaşılabilirlikleri zordur. Bu nedenle kolay uygulanabilen, ucuz ve kolay ulaşılabilen yeni testlere ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda, biz tekrarlayan hışılı süt çocuklarında hs CRP'nin tanısal değeri olup olmadığını saptamayı amaçladık. Çalışma Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Astım ve Alerji kliniğine 3'ten fazla hışılı atağı ile başvuran, yaşı 6-36 ay arasında değişen 99 hasta ve buna ek olarak Çocuk Polikliniğine başvuran 47 sağlıklı süt çocuğunu kapsamaktadır. Her iki grubun serum hs CRP düzeyleri kaydedilmiştir.

Hasta grubunun hs CRP değerleri kontrol grubu hs CRP değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. Stabil olmayan hastalar, stabil hastalardan daha yüksek hs CRP değerlerine sahipti ve bu, istatistiksel olarak anlamlıydı. Prediktif indeks kriterlerine göre hastaları iki guruba ayırdığımızda, hs CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Hastaların İgE değerleri ile hs CRP değerleri arasında pozitif korelasyon var idi.

Çalışmamızın sonucuna göre prediktif indeks kriterlerinden bağımsız olarak tekrarlayan hışılı süt çocuklarında hs CRP değerleri artmıştır. Hs CRP astımda hava yolu inflamasyonunu gösteren dolaylı bir belirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler; Astım, süt çocuğu, tekrarlayan vizing, vizing, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein

SUMMARY

Wheezing is a frequent symptom seen in infancy. The research with the children under the age of 3, with recurrent wheezing is important to evaluate in asthma incidents. In asthma direct indicators those showing inflammation are expensive, their feasibilities and availabilities are difficult. Thus there is a need for new markers which should be more applicable, economic and available.

In our study, we have aimed at defining if there are diagnostic values in hs CRP tests in infants with recurrent wheezing or not. The study includes 99 infants who are 6-36 months with more than three wheezing in Dr. Sami Ulus Woman's Health and Children Education and Research Hospital, Pediatric Allergy and Asthma Department and additionally 47 healthy infants in The Department of Pediatrics. Hs CRP levels were recorded in each groups.

Serum hs CRP levels were significantly at higher degrees in patients compared with the controls. The unstable patients had higher values of serum hs CRP levels than stable ones and that was statistically significant. When we divided patients into 2 groups according to predictive index criteria, there was no significant differences in hs CRP levels. There was a positive correlation between patients serum total IgE levels and hs CRP levels.

As a result of our study; apart from predictive index criteria, serum hs CRP levels have increased in infants with recurrent wheezing. Hs CRP may be an indirect indicator in asthma indicating airway inflammation.

Keywords; Asthma, infancy, recurrent wheezing, wheezing, high sensitivity C reactive protein.

KAYNAKLAR

- 1) Peter Jeffery. Asthma in infancy and childhood. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER eds. Middleton's Allergy Principles & Practice. 7 th ed. USA, China: Elsevier, 2009: 935
- 2) Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1403-1406
- 3) Ones U, Akcay A, Tamay Z, et al. Rising trend of asthma prevalence among Turkish school children (ISAAC phases I and III) Allergy 2006; 61: 1448-1453.
- 4) Stephen T, Holgate, Robert F.Lemanske Jr, Paul M, O'Byrne, et al. Asthma Pathogenesis. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER eds. Middleton's Allergy Principles & Practice. 7 th ed. USA, China: Elsevier, 2009: 893-921
- 5) Murray PR, Kobayashi GS, Pfaller MA, Rosenthal KS (Eds). Medical Microbiology, 2nd ed, Mosby-Year Book Inc. St. Louis, 1994:86-87
- 6) Zietkowski Z, Tomasiak-Lozowska M, Skiepmo R, et al. High-sensitivity C-reactive protein in the exhaled breath condensate and serum in stable and unstable asthma. Respiratory Medicine, 2009; 103(3) : 379-385
- 7) Soferman R, Glatstein M, Sivan Y, et al. HsCRP levels: measurement of airway inflammation in asthmatic children. Pediatr Int 2008; 50:12-16
- 8) Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for Asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health. National heart, Lung and Blood institute. Revised May 2009
- 9) Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. Pediatr Pulmonol 2007; 42: 407-420

- 10) Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007. National Asthma Education and Prevention Program. National Heart, Lung, and Blood Institute pp 1-415
- 11) Erika Avila Tang, Elizabeth Matsui, Denise G. Wiesch, et al. Epidemiology of Asthma and Allergic Diseases. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER eds. Middleton's Allergy Principles & Practice. 7 th ed. USA, China: Elsevier, 2009: 715-769
- 12) İkinciöğulları A. Alerjik Hastalıkların İmmunopatogenezi. Klinik Çocuk Formu 2003; 3: 1-7
- 13) Holt PG, Stumbles PA. Regulation of immunologic homeostasis in peripheral tissues by dendritic cells: the respiratory tract as a paradigm. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 421-429.
- 14) Schwartz LB. Mast cells and basophils. Clin Allergy Immunol 2002; 16: 3-42.
- 15) Shi HZ, Xiao CQ, Zhong D, et al. Effect of inhaled interleukin-5 on airway hyperreactivity and eosinophils in asthmatics. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 204-209
- 16) Robert G, Hamilton. Other analytes of interest in allergic disorders and asthma. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER eds. Middleton's Allergy Principles & Practice. 7 th ed. USA, China: Elsevier, 2009: 1260
- 17) Donald W. Cockcroft. Bronchial Challenge Testing. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER eds. Middleton's Allergy Principles & Practice. 7 th ed. USA, China: Elsevier, 2009: 1295-1309
- 18) Dalton AM. A review of radiological abnormalities in 135 patients presenting with acute asthma attacks. Arch Emerg Med 1991; 8: 36-40
- 19) Upham JW, Holt PG. Environment and development of atopy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2005; 5(2): 167-172
- 20) Smith AD, Cowman JO, Brasslet KP, et al. Use of exhaled NO measurements to guide treatment in chronic asthma. N Engl. J. Med. 2005; 352(21): 2163-2173

- 21) Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline defined asthma control be achieved? The Gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(8): 836-844
- 22) Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071-6
- 23) Barnes PJ, Adcock IM. How do corticosteroids work in asthma? *Ann. Intern Med* 2003; 139: 359-370
- 24) Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, et al. Characterization of within subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 233-242.
- 25) Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:3-5.
- 26) Peter J. Barnes. Theophylline and Phosphodiesterase Inhibitors. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER eds. *Middleton's Allergy Principles & Practice*. 7 th ed. USA, China: Elsevier, 2009: 1505-1517
- 27) McDonald NJ, Bara AI. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003535.
- 28) Robinson DS. New therapies for asthma: where next? *Pediatr Pulmonol*. 2003; 36: 369-375
- 29) Dewar AL, Steward A, Cogswell JJ, et al: A randomised controlled trial to assess the relative benefits of large volume spacers and nebulisers to treat acute asthma in hospital. *Arch Dis Child* 1999; 80: 421-423
- 30) Ream RS, Loftis LL, Albers GM, et al. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 2001; 119: 1480-1488.
- 31) Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S. Higher dose intravenous montelukast in acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000: 154: 979-983

- 32) Rodrigo GJ, Rodrigo C, Pollack CV, et al. Use of heliumoxygen mixtures in the treatment of acute asthma: A systematic review. *Chest* 2003;123: 891-896.
- 33) Black S, Kushner I, Samols D. C reactive protein *J Biol Chem* 2004; 279 (47): 48487-48490.
- 34) Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD. Atherosclerosis risk in communities. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. *Circulation* 1997; 96: 1102-1108.
- 35) Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol* 2005; 117: 104-111.
- 36) Roine I, Faingezicht I, Arguedas A, et al: Serial serum C reactive protein to monitor recovery from acute hematogenous osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 40-44.
- 37) Wouters EF. The systemic face of airway diseases: the role of CRP *Eur Respir J.* 2006; 27: 877-879
- 38) Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int J Cardiol* 2006; 106: 291-297
- 39) Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse or both. *Circulation* 1998; 97: 2000-02
- 40) Arif AA, Delclos GL, Colmer-Hamood J. Association between asthma, asthma symptoms and CRP in US adults: Data from the national health and nutrition examination survey 1999-2002. *Respirology* 2007; 12: 675-82
- 41) Vignola AM, Chanez P, Campbell Am, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (2): 403-409.
- 42) Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111: 1805-1812.
- 43) Wilkins J, Gallimore JR, Moore EG, et al. Rapid automated high sensitivity enzyme immunoassay of C-reactive protein. *Clin Chem* 1998; 44: 1358-1361.

- 44) Büyüköztürk S, Gelincik AA, Genç S, et al. Acute Phase Reactants in Allergic Airway Disease. *Tohoku J Exp Med.* 2004 Nov; 204 (3): 209-213.
- 45) Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27: 908-912.
- 46) Panaszek B, Liebhart E, Liebhart J, et al. Serum concentration of C-reactive protein is not a good marker of bronchial hyperresponsiveness. *Arch Immunol Ther Exp.* 2007; 55: 341-345
- 47) Fujita M, Ueki S, Ito W, et al. C-reactive protein levels in the serum of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99: 48-53.
- 48) Olafsdottir IS, Gislason T, Thjodleifsson B, et al. C reactive protein levels are increased in non-allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiologic study. *Thorax* 2005; 60: 451-454.
- 49) Qian FH, Zhang Q, Zhou LF, et al. High-sensitivity C-reactive protein: A predicative marker in severe asthma. *Respirology* 2008; 13: 664-669
- 50) Kony S, Zureik M, Driss F, et al. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. *Thorax.* 2004; 59 (10): 892–896.
- 51) Kasayama S, Tanemura M, Koga M, et al. Asthma is an independent risk for elevation of plasma C-reactive protein levels. *Clin Chim Acta.* 2009 Jan; 399: 79-82
- 52) Papaevangelou V, Papassotiriou I, Sakou I. Evaluation of a quick test for C reactive protein in a pediatric emergency department. *Scand. J. Clin Lab. Invest.* 2006; 66:717-721
- 53) Abu-Zeid A, Dahabrah M. Pattern of Inflammatory Markers in Children with Asthma and Allergic Rhinitis. *Middle East Journal of Family Medicine* 2009; 7 (3):3-5
- 54) Navratil M, Plavec D, Dodig S, et al. Markers of systemic and lung inflammation in childhood asthma. *J Asthma.* 2009; 46 (8): 822-828

