

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARINDA ASTİM RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali Fuat SERPEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Mustafa ERKOÇOĞLU

Mayıs 2015

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARINDA ASTİM RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali Fuat SERPEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Mustafa ERKOÇOĞLU

Mayıs 2015

TEŞEKKÜR

İhtisasımda ve tez çalışmamda engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında büyük bir özveri ve sabırla çalışmalarına destek olan, her zaman akademik kişiliği ve çalışkanlığıyla bana örnek olacak olan, bir abim olarak gördüğüm benim için çok değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa ERKOÇOĞLU'na;

İhtisas eğitimime hem bilimsel hemde manevi çok büyük katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ'a;

İhtisasım boyunca büyük emekleri olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarım Sayın Doç. Dr. Fatih DEMİRCİOĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Halil İbrahim ATASOY'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mervan BEKDAŞ'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Sevil BİLİR GÖKSUGUR'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa DİLEK'e;

Kliniğimizden ayrılmış olsalarda emeği üzerimde olan Sayın Prof. Dr. Erol KISMET'e, Sayın Prof. Dr. Ayten PAMUKÇU'ya, Sayın Doç. Dr. Zehra KARATAŞ'a, Sayın Doç. Dr. Hüseyin ALTUNHAN'a;

Başta desteğini hiç esirgemeyen Uzm. Dr. Esma Gökçen SARAÇ olmak üzere çok değerli asistan arkadaşlarım, klinik hemşirelerim ve yardımcı personeline;

Beni büyütüp bugünlere getiren, sevgilerini ve dualarını üzerimden hiç eksik etmeyen, bir tanecik annem ve babama; emekleri üzerimde çok olan abilerime ve ablama;

İyi ve kötü günümde hep yanımda olan, desteğini hiç esirgemeyen, bu zorlu süreçte en büyük fedakârlığı üzerlerine yüklediğim bir tanecik eşim Kübra'ya ve rabbimin bana en büyük hediyeleri olan canım evlatlarım Eyüp Semih ve Elif Beyza'ya sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Ali Fuat SERPEN

Mayıs 2015

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Astımın Tanımlanması.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Astım Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri.....	5
2.3.1. Konak Faktörleri.....	6
2.3.1.1. Genetik.....	6
2.3.1.2. Obezite.....	7
2.3.1.3. Cinsiyet.....	8
2.3.2. Çevresel Faktörler.....	8
2.3.2.1. Alerjenler.....	8
2.3.2.2. Enfeksiyon.....	9
2.3.2.3. Sigara.....	10
2.3.2.4. Hava Kirliliği.....	11
2.3.3. Atopi.....	12
2.3.4. Antibiyotik Kullanımı.....	13
2.3.5. Egzersiz.....	13
2.3.6. Prematürite.....	14
2.3.7. Diyet.....	14
2.3.8. Stres.....	16
2.3.9. Parasetamol.....	16
2.4. Astım Patogenezi.....	16
2.4.1. Astımlı Hastaların Havayolundaki İnflamatuvar Hücreler.....	17
2.4.1.1. İnflamatuvar Hücreler.....	18
2.4.1.1.1. T Lenfositler.....	18
2.4.1.1.2. Mast Hücreleri.....	18
2.4.1.1.3. Eozinofiller.....	18
2.4.1.1.4. Dendritik Hücreler.....	19

2.4.1.1.5. Makrofajlar.....	19
2.4.1.1.6. Nötrofiller.....	19
2.4.1.1.7. Hava Yollarının Yapısal Hücreleri.....	19
2.4.2. Astımlı Hastaların Hava Yolundaki İnflamatuvar Medyatörler.....	20
2.4.3. Hava Yollarındaki Yapısal Değişiklikler.....	21
2.5. Astım Kliniği.....	23
2.6. Astım Tanısı.....	23
2.7. Astım Tanısında Laboratuvar Yöntemleri.....	27
2.7.1. Solunum Fonksiyon Testleri.....	27
2.7.2. Alerji Testleri.....	28
2.7.3. Balgam İncelemesi.....	29
2.7.4. Eksale Nitrik Oksit.....	29
2.8. Ayırıcı Tanı.....	30
2.9. Astımın Sınıflandırılması.....	31
2.10. Astım Tedavisi.....	34
2.10.1. Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	36
2.10.1.1. Kontrol Edici İlaçlar.....	36
2.10.1.1.1. İn hale Kortikosteroidler (İKS)	36
2.10.1.1.2. İKS-LABA Kombinasyonları.....	37
2.10.1.1.3. Lökotrien Antagonistleri.....	37
2.10.1.1.4. Kromolin.....	38
2.10.1.1.5. Sistemik Kortikosteroidler.....	38
2.10.1.1.6. Anti IgE.....	38
2.10.1.2. Rahatlatıcı İlaçlar.....	39
2.10.1.2.1. Kısa Etkili Beta Agonistler.....	39
2.10.1.2.2. Kısa Etkili Antikolinerjikler.....	39
2.11. Akut Astım Atağının Tedavisi.....	39
2.12. Astım Kontrolü.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	58

6. SONUÇLAR.....	66
7. KAYNAKLAR.....	67
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ.....	95
SİMGE VE KISALTMALAR.....	98

ÖZET

Dr. Ali Fuat SERPEN, Okul Çağı Çocuklarında Astım Risk Faktörlerinin Belirlenmesi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, Mayıs 2015

Giriş: En sık kronik hastalıklardan biri olan astımın sıklığı giderek artmakta olup önemli bir halk sağlığı problemidir. Bu nedenle astımı ortaya çıkaran ve alevlendiren risk faktörleri üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir. Biz çalışmamızda okul çağı çocuklarında astım risk faktörlerini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çok merkezli olarak yapılan bu çalışmaya, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları EAH Allerji ve İmmünoloji Kliniklerinde en az bir yıldır astım tanısı ile takip edilmekte olan 7 yaş ve üstü astımlı hastalar ve benzer yaştaki kontrol grubu rastgele dahil edilmiştir. Hastalar ve kontrol grubunun prenatal sigara ve NSAİİ maruziyeti, doğum öyküsü ve postnatal allerjen ve çevresel irritan maruziyeti, yaşam koşulları ve ailede allerjik hastalık öyküsüne ait bilgiler hazırlanan anket formu (Ek-1) aracılığıyla hastane kayıtları ve ebeveynlerden elde edilmiştir. İki grup atopi varlığı açısından deri prik testi sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 371 astımlı ve 300 sağlıklı kontrol dahil edildi. Astımlı ve kontrol grubunun yaş ortalamaları benzer olup sırasıyla 9.8 ± 3.1 ve 9.9 ± 2.5 yıl idi. Erkek oranı astımlı grupta anlamlı derecede yüksekti ($p=0.040$). Muhtemel prenatal risk faktörleri arasında parasetamol kullanımı astımlı grupta anlamlı derecede yüksekti ($p=0.021$). Bunun yanı sıra C/S ile doğum oranı ($p=0.003$), ilk bir yılda sigara maruziyeti ($p<0.001$), kentsel yaşam oranı ($p<0.001$), bireysel egzema varlığı ($p=0.001$), alerjik duyarlanma ($p<0.001$) ve ailede alerjik hastalık öyküsü ($p<0.001$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken; ilk bir yılda evde yaşayan kişi sayısı ve D vitamin kullanım süresi kontrol grubuna göre düşüktü ($p<0.001$).

Sonuç: Sonuç olarak, çalışmamızda astım için risk faktörlerini değerlendirdiğimizde; gebelik süresinde gereksiz antipiretik (parasetamol)

kullanmamanın, tıbbi endikasyon olmadıkça sezeryandan kaçınılmasının, evde sigara maruziyetinin önlenmesinin ve ilk bir yılda D vitaminin desteğinin düzenli olarak sürdürülmesinin şu an için önlenabilir risk faktörleri olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Astım, astım risk faktörleri, D vitamini, epidemiyoloji, hijyen hipotezi, parasetamol, pasif sigara maruziyeti

SUMMARY

Dr. Ali Fuat SERPEN, Evaluation of Asthma Risk Factors in School Children, Abant Izzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, Bolu, May 2015

Introduction: Asthma is one of the most frequent chronic disease with increasing frequency and it's an important public health problem. Therefore, studies are currently ongoing for detection of risk factors and triggers for asthma. In this study, we aimed to evaluate risk factors that play role in development of asthma in school children.

Methods: We conducted a multi-center trial and three centers pediatric allergy and immunology clinics are participated in the study including Abant Izzet Baysal University Faculty of Medicine, İnönü University Faculty of Medicine and Zeynep Kamil Children's Hospital. All participants were over 7 years of age and asthmatic children who have been fallowed up at least one year and age matched healthy controls were included in the study randomly. All participants prenatal smoke and paracetamol exposure, delivery, birth weight, postnatal allergen and environmental irritant exposure, living conditions and family history allergic diseases were gotten from the medical records and parents by the help of a Questionnaire. Two groups were also evaluated with skin prick test for the presence of allergic sensitization for common allergens.

Results: A total of 371 children with asthma and 300 healthy control were included in the study. The mean ages of asthmatic children and control group were 9.8 ± 3.1 and 9.9 ± 2.5 respectively ($p=0.0533$). Male ratio was significantly higher in asthma group ($p=0.040$). Among the possible prenatal risk factors maternal paracetamol usage was higher among asthma group ($p=0.021$). Besides D&C delivery rate ($p=0.003$), tobacco exposure in the first year of life ($p<0.001$), living in urban area in first years of life ($p<0.001$), presence of eczema ($p=0.001$), allergic sensitization ($p<0.001$), and familial allergic disease were higher ($p<0.001$), in asthma group. Whereas family member number and Vitamin D usage period was higher in control group ($p<0.001$).

Conclusion: In conclusion, prevention of inappropriate usage of prenatal paracetamol, avoiding unnecessary D&C, prevention of passive smoking and prophylactic vitamin D in first year of life seems to preventable risk factors for childhood asthma.

Key words: Asthma, asthma risk factor, vitamin D, epidemiology, hygiene hypothesis, paracetamol, passive smoking

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım, artmış havayolu duyarlılığı ve havayolu obstrüksiyonu ile karakterize, ataklar halinde seyreden, eozinofil ve mast hücrelerinin ön planda olduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Astım sıklığı özellikle son birkaç dekatta artmış olup sıklık %5-10 arasında değişmektedir (2). Ülkemizde ISAAC (International Study for Asthma and Allergies in Childhood) protokolü ile 27 ilin kent merkezi ve kırsal kesiminde geniş ve çok merkezli bir çocukluk dönemi astım epidemiyolojik araştırması yapılmış, kümülatif prevalans %14.7 olarak bulunmuştur (3).

Astım tanısı alan çocukların 2/3'ünün son 12 ayda en az 1 astım atağı geçirdiği bildirilmektedir ve bu durum çocukluk çağı astımının kontrolünün tam olarak sağlanamadığını göstermektedir (4). Koruyucu sağlık hizmetlerinin artmış olmasına rağmen, astımlı çocukların büyük kısmı halen ataklardan yakınmaktadır. Ayrıca, astım nedeniyle acil servise başvuru oranları ve hastaneye yatış oranları halen yüksek düzeylerde dir. Astımın sıklığındaki artış ve tedavi başarısı göz önüne alındığında önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu görülmektedir.

Astımın başlangıç yaşı vakaların %30'unda 1 yaş civarında olup, %80-90'ında da ilk belirtiler 4-5 yaşlarından önce ortaya çıkmaktadır (1). Astımın büyük oranda çocukluk çağına başlangıç göstermesi epidemiyolojik çalışmaları bu yaş grubuna kaydırmaktadır. Astımın patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Yaşamın erken yıllarında alerjenlere ve sigara gibi iritan maddelere maruziyet, artmış antibiyotik kullanımı ve yaşam koşulları gibi risk faktörlerinin astım etiyo lojisinde rol oynadığını düşündüren çalışmalar olmakla birlikte henüz astımın etiyo patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır(1).

Çok merkezli olarak yapılması planlanan bu çalışmada, en az bir yıldır astım tanısı ile takip edilmekte olan hastaların prenatal sigara ve NSAİİ maruziyeti, doğum öyküsü ve postnatal alerjen ve çevresel iritan maruziyeti; yaşam koşulları, astım tanı yaşı, şiddeti, kullandığı ilaçlar ve ailede alerjik hastalık öyküsüne ait bilgiler hazırlanan anket formu aracılığıyla hastane kayıtları ve ebeveynlerden elde edilecektir. Hastanın kayıtlarından alerjen duyarlanma öyküsü alınacaktır. Bu çalışmada çocukluk çağı astım gelişimde rol oynayan risk faktörlerin ortaya

konması amaçlanmıştır. Çalışmadan elde edilecek verilerin astım gelişimini önlemeye yönelik stratejiler geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astımın Tanımlanması

Astım, yaygın görülen kronik hava yolu hastalığı olup, sıklığı %1-16 arasında değişmektedir (2, 5). Astım hışıltı öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi gibi semptomlarla karakterizedir (6). En belirgin özelliği nefes darlığının olmasıdır. Solunum sistemi muayenesinde en sık hışıltı görülür. Astım patogenezinde genetik ve çevresel faktörler rol oynar, fakat etiyolojisi tam bilinmemektedir. Astım hava yolunun kronik inflamatuvar bir hastalığıdır ve astımlı hastalarda inflamasyona bağlı olarak hava yolu duyarlılığı artmıştır. Astımın bir diğer önemli özelliği de hava yolu obstrüksiyonunun reversibl olmasıdır. Klinikte bu durum şikayetlerin ataklar halinde olması ile karakterizedir. Astım atakları tedavi ile veya bazen tedavisiz düzelebilir ve astımlı hastalar haftalar hatta aylarca semptomsuz olabilirler (1). Astım atakları çoğu zaman egzersiz, alerjen veya iritan maruziyeti, hava şartları ve enfeksiyonlarla tetiklenebilmektedir (1).

Astım için uluslararası kabul görmüş bir tanım henüz bulunmamaktadır. Bunda astımın heterojen bir hastalık olması ve altta yatan farklı hastalık süreçleri rol oynamaktadır. Şu ana kadar astımın patolojik özellikleri ile klinik özellikleri veya tedavi cevapları arasında güçlü bir ilişki saptanamamıştır. Ancak çeşitli astım fenotipleri tanımlanmıştır (7-9). Bunlardan en yaygın olarak kullanılan tanımlar aşağıda yer almaktadır:

- Alerjik astım: En kolay tanınan astım fenotipidir. Çocukluk çağında başlar ve hastada ya da ailede egzema, alerjik rinit, besin alerjisi veya ilaç alerjisi öyküsü vardır. Tedavi öncesi yapılan balgam yaymalarında genellikle eozinofilik infiltrasyon görülür. Bu astım fenotipine sahip hastalar inhale kortikosteroid (İKS) tedavisine genellikle iyi cevap verirler.
- Alerjik olmayan astım: Özellikle bazı erişkin hastalarda astım alerji ile ilişkili olmayabilir. Bu hastaların balgamları incelendiğinde nötrofilik, eozinofilik infiltrasyon veya az miktarda inflamatuvar hücre görülebilir.
- Geç başlangıçlı astım: Bazı erişkinlerde, özellikle kadınlarda, astım ilk kez erişkin dönemde bulgu verebilir. Bu hastaların alerjileri yoktur ve daha yüksek doz İKS ihtiyacı gösterirler veya İKS'ye cevap vermezler.

- Fiks havayolu darlığının eşlik ettiği astım: Bunlar daha çok uzun süreli astımı olup, havayolu remodellingine bağlı fiks hava yolu darlığı geliştiği düşünülen hastalardır.
- Obezitenin eşlik ettiği astım: Astımlı bazı obez hastalarda belirgin solunum yolu semptomları olmasına rağmen eozinofilik infiltrasyon çok hafiftir.

2.2. Epidemiyoloji

Astım çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıktır. Astım tüm dünyada önemli problem olup, yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir (2). Her ne kadar farklı toplumlarda yapılmış çok astım prevalans çalışması olsa da astım tanımı ile ilgili genel kabul görmüş bir tanımlama olmaması ve çalışmalarda farklı tanımlamaların kullanılması, bu sonuçların değerlendirilmesindeki en önemli problemidir (10). Bu kısıtlamaya rağmen astım sıklığı ülkeler arası farklılık göstermekte olup, %1 ile %16 arasında değişmektedir (2, 5). Ülkeler arasında yaklaşık 20 kata varan fark gözlenmektedir ve en yüksek prevalansın gelişmiş ülkelerde olduğu görülmektedir. Ülkemizden yapılan ve 27 ilden toplam 46.813 çocuk olgunun dahil edildiği çalışmada kümülatif astım prevalansı %14,7, 12 aylık yaş grubunda astım prevalansı % 2,8 olarak saptanmıştır .

Yapılan çalışmalarda uluslararası prevalans farkının giderek azaldığı; prevalansın yüksek olduğu bölgelerde semptom prevalansı azalırken düşük olan bölgelerde giderek arttığı görülmektedir (11). Öneş ve arkadaşlarının 1995 ve 2004 yılında aynı yaş grubunda ISAAC yöntemi ile yaptığı iki çalışmada yaşam boyu hışıltı prevalansı %15,1'den %25,3'e, 12 aylık vizing prevalansının %8,2'den %11,3'e, astım prevalansının %9,8'den %17,8'e yükseldiği görülmüştür (12). Bu bulgular astım sıklığının özellikle prevalansın düşük olduğu ülkelerde giderek arttığını göstermektedir.

Tablo 2.1: 13-14 yaş arası çocuklarda 2003-2004 yılları arası astım prevalansı (%)

Ülke	%astım	Ülke	%astım
Man Adası	15.6	Tonga Krallığı	8.1
El Salvador	15.4	Çek Cumhuriyeti	8.0
Avusturalia	15.3	Kenya	7.9
Vietnam	14.8	Venezuela	7.7
İskoçya	13.9	Şile	7.7
Galler	13.8	Avusturalia	7.6
Kostarika	13.7	Türkiye	7.4
Yeni Zelanda	13.4	Malta	7.3
İrlanda Cumhuriyeti	13.4	Ukranya	7.3
Kanal Adaları	13.3	Tunus	7.2
İngiltere	11.5	Nikaragua	6.9
Srilanka	11.5	Kolombiya	5.9
Panama	11.5	Japonya	5.0
Romanya	11.4	Malezya	4.5
Amerika	11.1	Meksika	4.4
Honduras	11.0	Bulgaristan	4.1
Reunion Adası	10.8	Kırgızistan	3.9
Paraguay	10.5	Mısır	3.5
Barbados	10.4	Danimarka	3.0
Kongo	9.9	Endonezya	2.6
Tokelau	9.9	Yunanistan	1.9
Peru	9.8	Çin	1.8

ISAAC III çalışmasının verilerinden elde edilmiştir (5)

2.3. Astım Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri

Astım gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini konağa ait olan ve çevresel risk faktörleri şeklinde iki gruba ayırmak mümkündür (Tablo 2.2) (13). Ancak bu faktörler arasındaki ilişki oldukça komplekstir ve özellikle çevresel faktörler ile genetik faktörlerin etkileşimi astım gelişimi açısından önemlidir (14, 15). Bunun yanı sıra immün sistemin maturasyonu, atopi gelişimi, yaşamın ilk bir yılında enfeksiyonlara maruziyet gibi faktörler de astım açısından genetik yatkınlığı olan kişilerde astım riskini etkilemektedirler

Astımın gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha sık olması; gelişmiş ülkelerde fakir gruplarda zenginlere göre da sık, gelişmekte olan ülkelere ise zengin gruplarda daha sık olması alerjenlere maruziyet, enfeksiyonlar, diyet ve

sağlık hizmetlerine ulaşım gibi yaşam tarzındaki farklılıkların rol oynadığını düşündürmektedir. Astımlı hastalarda sıklıkla bulunan atopi, alerjik duyarlanma ve havayolu duyarlılığı gibi özelliklerin kendisi gen-çevre arasındaki kompleks etkileşimin sonucudur. Dolayısıyla hem astımın birer karakteristik özelliği hem de astım için risk faktörleridir.

Tablo 2.2: Astım gelişimi etkileyen faktörler (13)

Konak faktörleri	Çevresel faktörler
• Genetik (örneğin atopi yatkınlık genleri, havayolu aşırı duyarlılığı, havayolu inflamasyonu) • Obezite • Cinsiyet	• Alerjenler ▪ Ev içi: ev tozu akarları, tüylü hayvanlar (kedi, köpek gibi) ▪ Ev dışı: polenler ve küfler • Mesleki duyarlılık ve alerjenler (boyacılar ve laboratuvar kemiricileri gibi) • Enfeksiyonlar • Mikrobial flora • Açık hava sigara içiciliği (pasif ve aktif içicilik) • Ev içi ve ev dışı hava kirliliği • Diyet • Parasetamol kullanımı • Stres

2.3.1. Konak Faktörleri

2.3.1.1. Genetik

Astım kompleks bir genetik geçişe sahiptir. Yapılan çalışmalar astım patogeneğinde çok sayıda genin rol oynadığını (16) ve farklı etnik gruplarda farklı genlerin sık olduğunu göstermektedir (17). Astımın kalıtsal geçişiyle ilgili çok sayıda ailesel temelli çalışma ortaya konmuş olup, birinci derece akrabalar arasında astım riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (18-20). Astım ortalama %5-10 oranında görülürken, anne ve babadan birisi astımlı ise oran %20-30'a, ikisi de

astımlıysa bu oran %60-70'e çıkmaktadır . Yapılan çalışmalar ailede atopi öyküsü astım gelişimindeki en önemli etken olduğunu göstermektedir. Ayrıca alerjik hastalıkların belirli ailelerde görülmesi ve hastalığın çift yumurta ikizlerine göre tek yumurta ikizlerinde daha sık görülmesi, genetik faktörlerin alerjik hastalıklarda önemli rol oynadığını göstermektedir (21).

Astım gelişimi ile ilişkili gen çalışmaları dört ana alana yoğunlaşmaktadır: Alerjen spesifik immünglobulin E (IgE) antikorlarının yapımı, havayolu aşırı duyarlılığı, sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri gibi inflamatuvar mediatörlerin oluşumu, yardımcı T hücre tip 1 (Th1) ve yardımcı T hücre tip 2 (Th2) immün cevabın oranıdır (22). Bir metanalizde HLA-DQB1'in yüksek serum IgE düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). Başka bir çalışmada ise IL33, IL1RL1, IL18R1 ve TSLP (timik stromal lenfoprotein) genlerinin astım patogeneğinde önemli olduğu ileri sürülmüştür (24).

2.3.1.2. Obezite

Obezitenin özellikle kadınlarda olmak üzere, astım için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (6, 25-27). Yapılan bir çalışmada obezlerde atopik duyarlılığın daha fazla olduğu gösterilmiştir (28, 29). Ancak obezlerde astımın neden daha sık görüldüğü sorusu henüz tam olarak cevaplandırılmamıştır. Potansiyel faktörlerden bir tanesi obezitenin haya yolu mekanığı üzerine etkisidir. Obezitede fazla yağ dokuna bağlı göğüs kafesine bası, göğüs duvarına yağ infiltrasyonu ve pulmoner kan akımında artış olması solunum yolu kompliyansını azaltır. Pulmoner kompliyansın azalmasıyla solunum sırasında oksijen tüketimi artar ve bunu sonucunda dispneye neden olur. Ayrıca obezite hem zorlu ekspiryumda birinci saniye volümünde (FEV1) hem de zorlu vital kapasitede (FVC) düşmeye neden olur. Obezlerin zayıflara göre tidal hacimleri daha düşüktür ve soluk alıp vermeleri daha hızlıdır. Bu da bronkodilatör mekanizmanın bozulmasına ve hava yolu duyarlılığının artmasına neden olurlar. Obezite astım ilişkisinde öne sürülen diğer mekanizmalar ise obezitenin proinflamatuvar bir durum olması, komorbidetelerde artış, genetik, hormonal ve nörojenik faktörlerdir (30). Sonuç olarak obezitenin astımın kliniğini kötüleştirdiği bilinmektedir ve obezite ile astım arasındaki ilişkiyi açıklayan

mekanizmaların tanımlanması yeni tedavi yaklaşımlarının da bulunmasını sağlayacaktır .

2.3.1.3. Cinsiyet

Çocukluk çağında erkek cinsiyet astım için bir risk faktörüdür. Puberte öncesi astım prevalansı kız çocuklara göre erkeklerde yaklaşık iki kat yüksektir (31). Fakat yaş arttıkça cinsiyetler arasındaki fark azalır. Erişkin yaş grubunda ise tam tersi olarak astım prevalansı, kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Cinsiyetler arasındaki bu farklılığın nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Fakat erkeklerde doğumda akciğer boyutlarının kızlara göre daha küçük olduğu (32), puberte öncesi dönemde ise ortalama havayolu çapının kızlara göre erkeklerde daha küçük olduğu bilinmektedir (33). Sonuç olarak çocukluk çağında astım erkeklerde daha sık iken erişkin yaş grubunda kadınlarda daha sıktır.

2.3.2. Çevresel Faktörler

2.3.2.1. Alerjenler

Alerji, çoğu kişide herhangi bir reaksiyon oluşturmeyen bir maddenin bazı kişilerde aşırı reaksiyon göstermesi olarak tanımlanabilir. Alerjenler vücuda deri, solunum ve sindirim yolundan girebilirler. En önemli giriş yeri ise solunum sistemidir. Alerjenlerden önemli olanları; polenler, ev tozu akarları, küf, hayvan tüyleri ve hamamböceğidir . En önemli risk faktörü erken çocukluk yaşlarında alerjenle karşılaşmış olmaktır. Duyarlanmış olan kişilerin alerjen ile maruziyeti astım semptomların sürekliliğine ve astım atağına neden olabilir (34).

Her ne kadar ev içi ve ev dışı inhale alerjenler astım ataklarının iyi bilinen tetikleyicileri olsa da, astım oluşumundaki rolleri halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Doğum kohort çalışmaları ev tozu akarı, kedi tüyü, köpek tüyü ve *Aspergillus* mantarına duyarlanmanın ilk üç yaştaki astım benzeri semptomlar için birer risk faktörü olduklarını göstermiştir (35, 36). Ancak çocukluk çağında alerjen maruziyeti ve duyarlanma arasındaki ilişki doğrusal orantılı olmayıp, alerjen tipi, dozu, maruziyet zamanı, çocuğun yaşı ve genetik faktörlere bağlıdır.

Bazı alerjenlerde, ev tozu akarı ve hamam böceği gibi, duyarlanma direkt olarak maruziyet ile ilişkilidir. Ancak bazı çalışmalar ev tozu akarı duyarlanmasının

astım gelişimine neden olduğunu öne sürerken (37), bu ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da bulunmaktadır (38, 39). Özellikle yoksul mahallerinde ev tozu akarına maruziyetin duyarlanma için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (40).

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda hayatın erken döneminde kedi veya köpeğe maruziyetin çocuğu alerjen duyarlanması veya astım gelişiminden koruyacağı belirtilirken (41), bunun aksine erken maruziyetin duyarlanmayı artırabileceğini öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (42, 43). Avrupa’da 11 doğum kohortunun değerlendirildiği ve 22.000 okul çocuğunun dahil edildiği çalışmada erken dönemde evcil hayvan maruziyeti ile astım sıklığı arasında ilişki saptanmamıştır (44).

Bunun yanı sıra besin alerjisi olanlarda ileride astım gelişme riskinin arttığı bilinmektedir. İzole alerjik riniti olan erişkin ve çocuklarda da astım riski artmıştır (45, 46).

2.3.2.2. Enfeksiyon

Akut bronşiolitlerin yaklaşık yarısında hışıltı tekrarlar (47). Tekrarlayan bronşiolit ataklarının ileride astım hastalığına dönmesi halen tartışılan konular arasında yerini korumaktadır.

Yapılan bir çalışmada viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının (ASYE) astım atak sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (48). Yapılan başka bir çalışmada ASYE sonrası hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda hava yolu duyarlılığının arttığı ve bunun astım gelişimine zemin hazırladığı belirtilmiştir (49, 50). Yani ASYE sonrası hastaneye yatış öyküleri de astım için bir risk faktörü sayılabilir. Başka bir çalışmada ise akciğer enfeksiyonu geçirenlerde, geçirmeyenlere göre astım atak sıklığı iki kat arttırdığı gösterilmiştir (51).

Süt çocukluğu döneminde RSV, rhinovirus ve parainfluenza bronşiolit tablosuna en sık neden olan ajanlardır ve oluşan klinik tablo çocukluk çağı astımı ile benzerlik gösterir (52, 53). Uzun süreli prospektif çalışmalarda saptanmış RSV enfeksiyonu olan çocukların %40’ında hışıltının devam ettiği veya ileride astım geliştiği gösterilmiştir (52, 53). Bunun aksine hayatın erken döneminde geçirilen kızamık, hatta RSV gibi bazı solunum yolu enfeksiyonlarının astım gelişimine karşı koruyucu olduğunu öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (54). Virus izolasyon

tekniklerinin gelişmesi sonrası yapılan çalışmalarda rhinovirus ilişkili hışıltı geçiren çocukların astım riskinin arttığı gösterilmiştir (55, 56). Sık karşılan bakteriyel ajanlarla geçirilen enfeksiyonlarda hayatın erken dönemindeki hışıltı ile ilişkili olabilir (57). Genel olarak paraziter enfeksiyonlar astım açısından koruyucu değildir ancak kancalılarla geçirilen enfeksiyonlar riski azaltabilir (58). Ayrıca yapılan bir çalışmada solunum yolu enfeksiyonlarından dolayı antibiyotik kullanımının atopiyi ve Th2 yanıtını arttırarak astım riskini arttırdığı öne sürülmüştür (59, 60).

Gözleme dayalı çalışmalarda ailede fert sayısında artışın, doğum sırasının (kaçıncı çocuk), kreşe gitmemenin astım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Örneğin kendinden büyük kardeşi olan veya gündüz bakım evine giden çocuklarda enfeksiyonlar sık görülürken, ileride bu çocuklarda astımın dahil alerjik hastalıkların daha az olduğu görülmüştür (61, 62). Bu bulgular hijyen hipotezini desteklemektedir. Hijyen hipotezine göre hayatın erken döneminde geçirilen enfeksiyonlar immün sistemin non-alerjik tarafa yönelmesine neden olmaktadır ve bu da astım gibi alerjik hastalıklara karşı koruyucu rol oynamaktadır (22).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, kişinin ve çevresine ait mikrobiyal floranın (mikrobiyoma) alerjik hastalıkların gelişiminde veya önlenmesinde rol oynadığı göstermektedir (63). Sezeryanla doğan çocuklarda astımın daha sık görülmesi bu hipotezi desteklenmektedir (64, 65). Özellikle kırsal kesimde astımın daha az görülmesinin endotoksine maruziyete bağlı olduğu ve bunun da hijyen hipotezini desteklediği belirtilmiştir (66).

2.3.2.3. Sigara

Sigara dumanına prenatal ya da postnatal maruziyetin astım gelişim riskini arttırmak dahil birçok zararlı etkisi bulunmaktadır (67). Tütün dumanı inflamasyonu uyarak non-spesifik hava yolu duyarlılığını arttırmakta ve hava yolu çapını daraltmaktadır (68). Sigara dumanının, hava yolu düz kasında hiperplazi ve ekstrasellüler matriks üretimini arttırarak yenidoğan ve pediatrik hava yolu hastalıklarının artmasına neden olduğu gösterilmiştir (69). Yapılan çalışmalarda sigara içenlerde içmeyenlere göre hava yolu duyarlılığı artmış ve hışıltı daha fazla saptanmış, sigara bırakıldıktan sonra hışıltının ve hava yolu duyarlılığının azaldığı

gözlenmiştir (68). Astım ile sigara dumanı arasındaki ilişkiyi değerlendirilen önemli bir çalışmada sigara içen toplumlarda astım riskinin arttığı gösterilmiştir (70).

Prenatal ve postnatal dönemde çocuğun sigara dumanına maruz kalması, hem alerjik altyapısı olan bir çocuğun ilerleyen yaşlarında alerji gelişimini çok daha fazla artırır hem de akciğer gelişimini olumsuz etkiler (71). Gebelik sırasında annenin sigara içmesinin akciğer gelişimini olumsuz etkilediği ve annesi sigara içen infantlarda hayatın ilk yılında hışıltı riskinin 4 kat fazla olduğu gösterilmiştir (32, 67). Yapılan başka bir çalışmada ise pasif sigara içiciliğinin yaşamın erken dönemlerinde alt solunum yolu enfeksiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (72).

Başka bir çalışmada ebeveyn sigara içiciliği olan çocuklarda, ailede astım öyküsü olanlarda hava yolu duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (73). Hanrahan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hamileliğinde sigara içen annelerin çocuklarında doğum sonrası hava yolu fonksiyonlarında azalma saptanmıştır (74). Gebelikte sigara kullanım öyküsü olan annelerin kordon kanında mononükleer hücre proliferasyonu ve sitokin artışı meydana gelir (75, 76). Bir başka çalışmada fetal dönemde sigara dumanı maruziyeti okul çağı çocuklarında bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (77). Benzer bir şekilde çevresel sigara dumanı maruziyetinin çocukluk çağı astım gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir (78). Bunun yanı sıra sigara astım sıklığını artırdığı gibi astım hastalarının solunum fonksiyonları olumsuz etkiler, hastalık daha ağır seyreder ve tedaviden fayda görmesini engeller (79). Sonuç olarak pasif sigara maruziyeti çocuklarda astım gelişiminde rol oynayan önemli bir faktördür.

2.3.2.4. Hava Kirliliği

Hava kirliliğindeki artışın alerjik havayolu hastalıklarını da arttırdığı bilinmektedir. Astım için risk faktörü olan hava kirleticileri; araba egzoz dumanları, enerji santrallerinin yakıt atıkları, endüstriyel sanayi atıkları, kimyasal madde depo atıklarıdır. Sanayileşmiş ülkelerde astımın daha yaygın olması astımın gelişmesinde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir (80). Yapılan çalışmalarda trafiğin yoğun olduğu şehirlerde astım gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (81, 82). Hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda hava kirliliği yapan oksidan kirleticilerin hava yolu geçirgenliğini artırarak alerjenlerin etkilerini

arttırdıkları gösterilmiştir (83-85). Astımlı çocuklarda yapılan bir çalışmada ozon partiküllerinin solunumsal semptomları arttırdığı gösterilmiştir (86). Avrupa ve uzak doğuda yapılan çalışmalarda hava kirliliğinin fazla olduğu bölgelerde astım prevalansının daha yüksek saptanmıştır (87-89). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde ise trafik yoğunluğunun fazla olduğu yollara yakın bölgelerde yaşayan veya okula giden çocuklarda astım ve hışiltı sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır (90).

Evde sigara içim öyküsü olan, sobalı evde yaşayan, rutubetli evde yaşayan çocuklarda astım riski artmıştır. Kreşe gitmenin ise astımdan koruyucu bir faktör olduğu bilinmektedir . Birçok çalışmada ev içi hava kirleticileri astım için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (91-94). Bu ev içi hava kirleticileri; odun kömür ve odun sobaları, şömineler, tütün ve sigara dumanı, ocak ve fırınlardan yayılan kimyasallar, ev içi mobilyalardan kaynaklanan böcekler, küf, akar, kemirgenler ve evcil hayvanlardan kaynaklanan alerjenlerdir. Amerika’da çocuklarda yapılan bir çalışmada ev içi nitrik oksit (NO₂) ve partiküler maddelerin astım için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (95). Çeşitli çalışmalar ev içi ocak fırınlardan kaynaklanan NO₂ nin solunumsal semptomları ve hışiltıyı arttırdığını göstermiş fakat astım prevalansını arttırdığı konusunda yeterli kanıt elde edilememiştir (96, 97). Birçok kesitsel çalışmada uçucu organik bileşiklere maruziyetin çocuklarda astım için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (98, 99). Bir ile yedi yaş arasındaki Fin çocuklarında yapılan bir çalışmada rutubetli evde yaşayan çocuklarda astım riskinin arttığı gösterilmiştir (100). Yapılan başka bir çalışmada ev küfünün astım ve hışiltı riskini arttırdığı gösterilmiştir (101). Bunun yanında evdeki küf ve rutubetin ortadan kaldırılmasıyla astım semptomlarının da azaltıldığı gösterilmiştir (102). Hava kirliliğine neden olan maddelere maruziyet sonrası duyarlı kişilerde alerjenlere karşı havayolu yanıtını da artırır (103). Bu nedenle metropol şehirlerde ve sobalı evlerde yaşayanlarda hışiltının fazla olması önemli bir etkidir (71).

2.3.3. Atopi

Atopi çevresel alerjenlere karşı spesifik IgE üretme eğilimidir. Yapılan çalışmalarda atopi varlığı ile alerjik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (104). Bir çalışmada saman nezlesi olan hastalardan astımlı olanlarda astımlı olmayanlara göre atopi daha yüksek oranda saptanmıştır (105). Ayrıca anne-

babada atopi ve astım varlığının çocuklarda astım gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (106, 107). Yeni Zelanda’da yapılan bir çalışmada serum total IgE düzeyi 32 IU/ml’den düşük olanlarda astım rastlanmazken, IgE değeri 1000 IU/ml’den büyük olanların %36’sında astım rastlanmıştır (108). Sonuç olarak ebeveyn ve çocuklarda atopi varlığı astım riskini artırır ve astımı öngörmeye bir belirteç olarak kabul edilebilir .

2.3.4. Antibiyotik Kullanımı

Bir çalışmada yaşamın ilk altı ayında, antibiyotik kullanımının alerji ve astım gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir. (109). Benzer başka bir çalışmada solunum yolu enfeksiyonlarından dolayı antibiyotik kullanımının atopiyi ve Th2 yanıtını arttırarak astım riskini arttırdığı öne sürülmüştür (59, 60). Penders ve ark. yaptığı bir çalışmada da antibiyotik kullanımının astım riskini arttırdığı gösterilmiştir (110). Gebelikte antibiyotik kullanımı ile astım arasındaki ilişkinin araştırıldığı iki çalışmada gebelikte antibiyotik kullanımının çocuklarda astım riskini arttırdığı gösterilmiştir (111, 112). Bunun yanı sıra yaşamın ilk yılında antibiyotik kullanımının da astım ve hışiltı riskini artırabileceği gösterilmiştir (113, 114).

2.3.5. Egzersiz

Egzersiz ile astım arasındaki ilişkiyi ortaya koyan iki hipotez vardır. Birincisi, egzersize bağlı solunum yollarındaki sıvı kaybı oluşması, ikincisi ise egzersize bağlı hızlı ventilasyon sonucu havayollarının ısı kaybetmesidir. Hava yollarının ısı kaybetmesi sonucu bronşlarda vazokonstriksiyon oluşur bunun sonucunda da reaktif ısı artışına bağlı ödem ve havayollarında daralma olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yoğun fiziksel aktivite, enfeksiyonlar ve diğer çevresel faktörlerle birleşerek hastalığın ağırlığını arttırabilir. Solunum fonksiyonlarının azalmış olması da fiziksel aktivite kapasitesini düşürdüğünden, hastaların egzersiz kapasitesini arttırabilmek için antiinflamatuvar tedavi verilmelidir. Astım hastalarının %80-90’ında hastalıklarından dolayı fiziksel aktivite kısıtlı olduğundan antiinflamatuvar tedavi görmeleri gerekir (115).

2.3.6. Prematürite

Prematüritenin astım riskini arttırdığı bilinmesine karşın nedeni tam olarak açığa kavuşmamıştır (116-119). Astım ile prematür doğumun ilişkisi halen tartışmalı olsa da prematürite nedeniyle mekanik ventilatör tedavisini veya prematürite sonucu oluşan bronkopulmoner displazinin (BPD) hava yolu duyarlılığı ve havayolu obstrüksiyonu gibi sekellerle karşımıza çıkabilmektedir (120). Okul çağı çocuklarında yapılan 5000 kişilik bir çalışmada kız çocuklarında prematürite ile astım arasında ilişki saptanmıştır (121). Dokuz çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analizde prematürite ve düşük doğum ağırlığı ile erken çocukluk dönemi (0-2 yaş) hışıltısı arasında ilişki saptanmış, 19 çalışmanın değerlendirildiği başka bir derlemede ise prematüritenin çocukluk çağı astımını artırdığı saptanmıştır (116, 122). Buna karşılık başka bir çalışmada ise astım ile prematürite arasında bir ilişki saptanmamış (123). PD ile astım arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Northway ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BPD'nin astım gelişim riskini artırdığı gözlenirken, başka bir çalışmada ilişki saptanamamıştır (124, 125). Sonuç olarak prematüritenin astım sıklığını arttırdığı ancak BPD ile astım arasındaki ilişkinin henüz tam olarak aydınlatılamadığı söylenebilir.

2.3.7. Diyet

Uzun yıllardır diyet, gıda intoleransı ve duyarlılığı, mikro besin alımının astım için potansiyel bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Beslenmenin özellikle anne sütünün astım ile ilişkisi çok kez araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda mama ile beslenenlerde anne sütü ile beslenenlere göre alerjik hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (126). Araştırmacılar, anne sütü ile beslenenlerde astım gelişme riskinin en az %30 azaldığını belirtmişlerdir (127). Beslenme ile ilgili yapılan başka çalışmalarda çinko, vitamin E ve C, omega 3 çoklu doymamış yağ asitlerinden fakirce beslenen veya omega 6 çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin beslenenlerde astım insidansında artış saptanmıştır (128, 129).

Tablo 2.3: Besinler ile astım ilişkisi (130)

Besinler	Potansiyel mekanizmaları ve etkinlikleri
Vitamin A, C, E	Antioksidan; endojen ve eksojen oksidantlara karşı koruma
Vitamin C	Prostaglandin inhibisyonu
Vitamin E	Membran stabilizasyonu ve immunglobulin E üretim inhibisyonu
Flavonlar ve flavonoidler	Antioksidan; mast hücre stabilizasyonu
Magnezyum	Düz kas gevşemesi ve mast hücre stabilizasyonu
Selenyum	Glutasyon peroksidazın antioksidan kofaktörü
Bakır, çinko	Süperoksid dismutazın antioksidan kofaktörü
Omega 3 yağ asitleri	İnflamatuar hücre zarlarının lökotrien ikame ve stabilizasyonu
Omega 6 yağ asitleri	Artan eikosanoid üretimi

Son yıllarda D vitamininin immünmodülatör etkisinden dolayı alerjik hastalıklar ile ilişkisi yoğun olarak araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda alerjik hastalığı olanlarda kandaki 25-OH vitamin D konsantrasyonu düşük olduğu (131, 132) ve 25-OH vitamin D düzeyinin atopik duyarlanmayla ilişkili olduğu bulunmuştur (133). Vitamin D'nin alerjik hastalık ve astım sıklığını artırmanın yanı sıra düşük 25-OH vit D düzeyinin astım şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiş (134), D vitamin desteğinin astım atak sayısını azaltabileceği bildirilmiştir (135). Çocukluk çağında yapılan bir çalışmada astım ve alerjik hastalığı olan grupta D vitamini eksikliği oranı yüksek saptanmış ve D vitamini eksikliği ile astım, alerjik rinit ve hırıltılı solunum arasında güçlü bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (136). Bunun yanı sıra gebelikte D vitamini kullanımı ile astım arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada gebelikte D vitamini kullanan annelerin çocuklarında 5 yaş altında hışiltı riskinin azaldığı saptanırken (137) başka bir çalışmada ise bunun aksine gebelikte yüksek düzeyde (> 75 nmol / L) D vitamini alan annelerin çocuklarında astım riski artmış olduğu görülmüştür (138). D vitamini eksikliğine alerjik hastalık sıklığının arttığını bildiren çalışmaların yanında, süt çocukluğu döneminde artmış D vitamini

alımının dermatiti, alerjik rinit ve atopik duyarlanmayı arttırdığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (139). Sonuç olarak düşük D vitamini düzeyi ile alerjik hastalık sıklığının arttığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır, ancak yüksek düzeylerde de benzer ilişkinin saptanması bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

2.3.8 Stres

Astım ile stres arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda astım prevalansının düşük gelir düzeyi olan ve stres düzeyi yüksek olan ailelerde daha sık olduğu saptanmış (140). Ayrıca hayatın ilk yılında ve okul öncesinde ebeveynde stresin okul çocuklarında astım sıklığını artırdığı saptanmıştır (141). Bu çocuklarda akut strese düşük kortizol cevabının olduğu gösterilmiş ve bunun astım prevalansındaki artışı açıklayabileceği öne sürülmüştür (142).

2.3.9 Parasetamol

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar çocuklarda veya gebelikte parasetamol kullanım sıklığı ile çocukluk çağında astım arasında ilişki olduğunu göstermiştir (143, 144). Ancak parasetamolün sıklıkla viral solunum yolu enfeksiyonlarında verilmesi ve bunların da astım gelişiminde rol oynuyor olabilecekleri veya astımın erken bulguları olabilmeleri nedeniyle parasetamol astım ilişkisi tam net değildir. Prospektif bir kohort çalışmasında solunum yolu enfeksiyonları dikkate alındığında veya parasetamolün sadece enfeksiyon dışı nedenlerle kullanıldığında astım tanısı ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür (145).

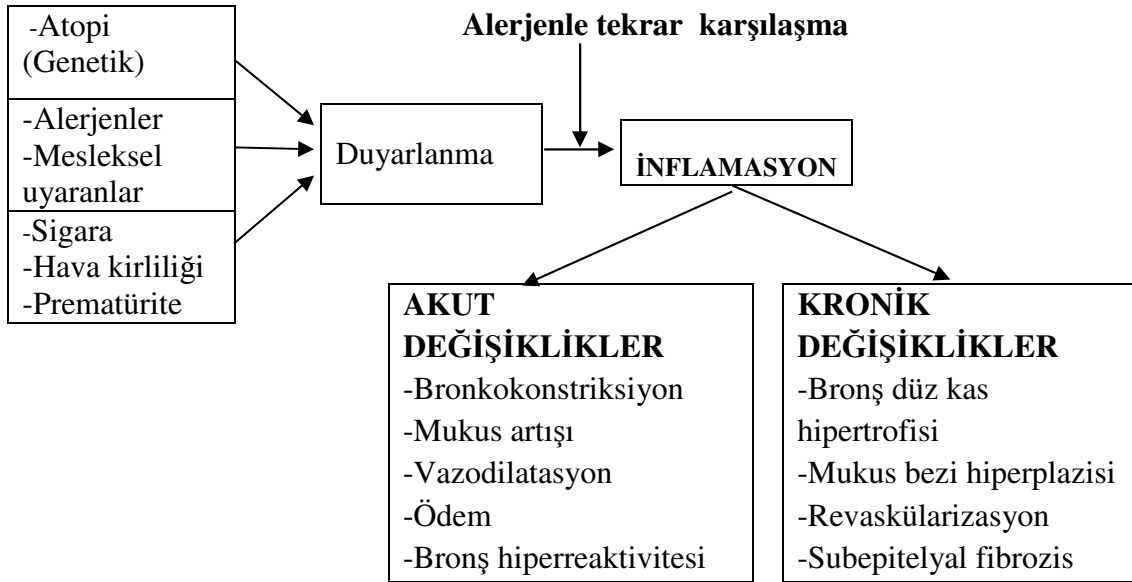
2.4. Astım Patogenezi

Astım bazen kalıcı olmak üzere değişken hava yolu obstrüksiyonu, hava yolu duyarlılığı ve hücrel inflamasyonla karakterize kompleks bir klinik sendromdur. Astımın çeşitli fenotiplerinin saptanması ile birlikte, astımın genetik yatkınlığa neden olan genler ile çeşitli çevresel faktörlerin bir araya gelmesi sonucu geliştiği düşünülmektedir. Semptomlar astımda ataklar halinde seyretmesine rağmen hava yolu inflamasyonu devamlılık gösterir. Fakat astım hastalığı ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki halen tam açıklığa kavuşmamıştır (146, 147). Ancak

bireysel farklılıklar ne olursa olsun astım patogeneğinde hava yolu inflamasyonunun ve remodellingin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir.

Astım hastalarında burun dahil olmak üzere tüm havayollarında inflamasyon vardır; fakat bronşlar fizyolojik etkilerinin en belirgin olduğu yerdir. Hava yollarındaki inflamasyon astım hastalığının tüm klinik formlarında benzer değildir (146). Astım hastalığının patolojisi; inflamatuvar ve yapısal hücrelerin uyarılması sonucu, bu hücrelerin medyatörlerinin oluşturduğu değişimlerle karakterizedir (Şekil 2.1).

Şekil 2.1: Astım patogenezi



2.4.1. Astımlı Hastaların Havayolundaki İnflamatuvar Hücreler

Astımlı hastaların havayolunda; invaryant natürel killer T (iNKT) hücreler, Th2 lenfositler, aktive mast hücreleri ve aktive eozinofiller görülür. Bu hücrelerin salgıladığı medyatörler astım semptomlarının ortaya çıkmasında rol oynar (148).

2.4.1.1. İnflamatuar Hücreler

2.4.1.1.1. T Lenfositler

T lenfositler CD4 ve CD8 antijen ekspresyonlarına göre iki gruba ayrılırlar. Yardımcı CD4 T hücreler Th1 ve Th2 hücelere olmak üzere iki gruba ayrılır. Th1 hücreler IL-2, TNF- β (tümör nekrozis faktör-beta) ve IFN-gama (interferon-gama) üretirken, Th2 lenfositler ise alerjik inflamasyonda temel rol oynayan IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 üretirler. Astımlı hastaların havayollarında Th2 lenfositler IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 salgılayıp eozinofilik inflamasyonu ve B lenfositlerinden IgE salgılamasını düzenlerler. Regülatuar T hücreleri normalde Th2 hücrelerini baskılar. Fakat astım hastalarında regülatuar T hücreleri azaldığından veya disfonksiyon nedeniyle Th2 hücre aktivasyonu artar. Artmış Th2 hücre aktivasyonu büyük oranda Th1 ve Th2 sitokini salgılayan iNKT hücre sayısında artmaya da bağlı olabilir (68). Astımlı hastalarda IL-4 ve IL-5 salgılayan Th2 sayısının artmasıyla havayolu aşırı duyarlılığı ve havayollarındaki eozinofil sayısı da artar (146).

2.4.1.1.2. Mast Hücreleri

Antijenlerin yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (Fc ϵ RI) bağlanması sonucu veya osmotik uyarılar sonucu mast hücreleri aktive olur. Aktive olan mast hücreleri salgıladıkları mediatörler (histamin, proteaz, lökotrien ve prostoglandin D2 (PGD2) aracılığı ile bronkokondrüksiyon, vasküler geçirgenlikte artış ve doku inflamasyonuna neden olurlar ve bunun sonucunda da dokuya eozinofil göçü olur (68, 149). Mast hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler salgılayarak da kronik havayolu inflamasyonuna neden olurlar ve TNF- α , transforming growth faktör- β (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGF), triptaz ve kimaz ile remodelinge katkıda bulunurlar (147). Sonuç olarak, havayolu düz kaslarında mast hücresi sayısının artması havayolu inflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığına neden olurken, uzun vadede kronik değişikliklere katkıda bulunur (150).

2.4.1.1.3. Eozinofiller

Eozinofiller özellikle alerjik hastalıkların patogenezinde rol oynayan çok fonksiyonlu lökositlerdir. Eozinofiller temel olarak mukozal dokularda bulunurlar ve astımda hava yollarındaki sayıları artmıştır ve major temel protein (MBP; major

basic protein) salgılayarak hava yolu epitel hücrelerine hasar verebilirler. Eozinofiller aynı zamanda sistinil lökotrienler ve büyüme faktörleri de üretirler. Ayrıca bu hücrelerin remodelingde ve büyüme faktörlerini salgılamada da etkileri olduğu bilinmektedir (151). Bazı nadir steroide dirençli eozinofili ile birliktelik gösteren astımlı hastalarda anti-IL 5 tedavisinin astım ataklarını azalttığı gösterilmiştir (152).

2.4.1.1.4. Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler doğal ve kazanılmış immünitede rol oynayan ana antijen sunucu hücrelerdir. Dendritik hücreler hava yollarındaki alerjenleri fagosite edip bölgesel lenf nodlarına taşırlar. Lenf nodlarında regülatuar T hücreleri ile etkileşip naiv T hücrelerinin Th2 lenfositlere dönüşmelerini uyarırlar (153).

2.4.1.1.5. Makrofajlar

Astımda hava yollarındaki makrofaj sayısı artar. Havayolundaki alerjenler tarafından düşük afiniteli IgE reseptörleri yardımıyla aktive edilip, salgıladıkları medyatör ve sitokinler ile özellikle ağır astımda inflamatuvar yanıtı arttırabilirler (154).

2.4.1.1.6. Nötrofiller

Her ne kadar nötrofiller alerjik hastalıklarda primer rol oynamasalar da çeşitli çalışmalar nötrofillerin alerjik inflamasyonun patogenezinde rol oynadığını göstermiştir. Astım atağının ilk 1 saatinde kaybedilen hastaların hava yollarında nötrofilik inflamasyon saptanmış olması, nötrofillerin bazı klinik durumlarda rol oynadıklarını düşündürmektedir (155). Bunun yanı sıra özellikle ağır astımlı ve sigara içenlerin hava yollarında nötrofil sayısı artmıştır. Fakat, bu hücrelerin astım fizyopatolojisindeki rolleri belirsizdir ve artışları kortikosteroid tedavisine de bağlı olabilir (156).

2.4.1.1.7. Hava Yollarının Yapısal Hücreleri

Yapısal hücreler de inflamatuvar medyatör üreterek inflamasyona katkıda bulunurlar. Bu hücreler:

Hava yolu epitel hücreleri: Bu hücreler çevresel mekanik değişiklikleri fark edebilirler ve çevresel değişikliklere cevap olarak çok sayıda sitokin, lipid medyatörler ve kemokin üretilir inflammatuar protein salgırlar (157). Virüsler ve çevresel irriteranlar epitel hücreleri ile etkileşerek astım gelişimine katkıda bulunurlar.

Hava yolu düz kas hücreleri: Astımlı hastalarda hava yolu düz kas hücreleri proliferer olurlar (hiperplazi) ve büyürler (hipertrofi). Bu hücreler de benzer inflammatuar proteinler salgılayarak etki ederler (158).

Endotel hücreleri: Bronşiyal dolaşımda bulunan endotel hücreleri, kan dolaşımından havayoluna inflammatuar hücrelerin geçmesine ve burada birikmesine neden olurlar.

Fibroblastlar ve miyofibroblastlar: Kollojen ve proteoglikan gibi bağ dokusu bileşenlerini üretilir hava yolunun yeniden şekillenmesinde (remodelling) rol oynarlar.

Hava yolu sinirleri: Kolinerjik sinirleri hava yollarında bulunan tetikleyiciler tarafından aktive edilebilirler ve bu durum mukus sekresyonunda artış ve bronkokonstriksiyona neden olur. Ayrıca duyuşal sinirler nötrofiller gibi inflammatuar uyarlanlarla duyarlı hale gelerek, göğüste sıkışma hissi ve öksürük gibi astım semptomlarına neden olabilirler ve inflammatuar nöropeptidler salgılayabilirler (159).

2.4.2. Astımlı Hastaların Hava Yolundaki İnflammatuar Medyatörler

Astımda yüzlerce farklı medyatörün rol aldığı ve hava yollarında inflammatuar yanıtı aracılık ettiği bilinmektedir (160).

Astımdaki rol oynayan medyatörlerin önemlileri şunlardır:

Kemokinler: Esas olarak havayolu epitel hücrelerinde eksprese edilirler ve inflammatuar hücrelerin hava yollarında toplanmasında önemli rol oynarlar (161). CCL11 (eotaksin) özellikle eozinofiller için selektif iken CCL17 ve CCL22 ise Th2 hücrelerin toplanmasını sağlarlar. Ayrıca, timus ve aktivasyonla düzenlenen kemokinler (TARC) ve makrofaj kaynaklı kemokinler (MDC) Th2 hücrelerinin toplanmasını sağlar.

Sisteinil lökotrienler: Başlıca eozinofillerde ve mast hücrelerinde üretilirler. İnflamasyonun başlamasına katkıda bulunarak ve bronkokonstriksiyon yaparak etki ederler. İnhibe edildiğinde astım semptomlarında gerileme olan tek medyatör grubudur (162).

Sitokinler: Astımda hastalığın şiddetini belirlemede ve inflamatuvar yanıtı yönetmede etkilidirler (160). Başlıca sitokinler IL-1, TNF- α ve GM-CSF dir. IL-1 ve TNF- α inflamatuvar yanıtı güçlendirir, granulosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ise hava yollarındaki eozinofillerin sağ kalımını arttırırlar. Th2 kökenli sitokinler ise IL-4, IL-5 ve IL-13 dür. IL-4; Th2 hücre farklılaşması için gereklidir. IL-5; eozinofillerin farklılaşması ve sağ kalımı için gereklidir. IL-13 ise IgE oluşumu için gereklidir.

Histamin: Mast hücrelerinden salgılanarak bronkokonstriksiyona ve inflamatuvar yanıtı katkıda bulunurlar. Damar geçirgenliğini artırarak ödem plağı ve ürtiker oluşumuna neden olur. Etkilerinin düşük olması, yan etki profilleri ve hızlı tolerans gelişmesi nedeniyle astım tedavisinde etkin değildirler.

Nitrik oksit (NO): Güçlü bir vazodilatatördür. NO hava yolu epitel hücrelerinde uyarılabilir “inducible” nitrik oksit sentazın etkisiyle üretilir (163). Solunumla atılan NO’nun özellikle eozinofilik astımda oluşan inflamasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Astım atak sırasında NO düzeyinin arttığı ve kontrollü astımda düştüğü gösterilmiştir. Eksale NO ölçümü astım tanısının konulmasında ve tedavinin etkililiğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (164).

Prostaglandin D2: Başlıca mast hücrelerinde üretilir ve bronkokonstriktör etki gösterir. Ayrıca Th2 hücrelerinin hava yollarında toplanmasında da etkilidir.

2.4.3. Hava Yollarındaki Yapısal Değişiklikler

Astım hastalarının hava yollarında kronik inflamasyona bağlı yapısal değişiklikler de meydana gelir. Bu değişiklikler bazen hastalığın şiddetine bağlı olarak hava yolunda irreversibl daralmaya neden olabilir (165, 166). Söz konusu bu

değişiklikler kronik inflamasyona yanıt olarak hava yolundaki kompensatuar mekanizmalara bağlı gelişebilir. Astımlı hastanın hava yolunda meydana gelen yapısal değişiklikler şu şekilde özetlenebilir:

Astımlı hastaların çoğunda, bazen semptomlar başlamadan önce, bazal membranın altında kollajen lifleri ve proteoglikanların depolanmasıyla subepitelyal fibrozis oluşur. Kollajen ve proteoglikan depolanması hava yolundaki diğer tabakalarda da fibrozise neden olurlar.

Hava yolu düz kaslarında hipertrofi ve hiperplazi, hava yolu düz kas kitlesinin artmasına ve bunun sonucunda da hava yolu duvarının kalınlaşmasına neden olur (167). İnflamatuvar medyatörlerin neden olduğu bu süreç hastalığın şiddetiyle de ilişkilidir. Ayrıca inflamatuvar medyatörlerden büyüme faktörleri artması, hava yolundaki kan damarlarının çoğalmasına neden olarak hava yolu duvarının kalınlaşmasına katkıda bulunur. Astımlı hastada hava yolu epitelindeki submukozal bezlerin büyümesi ve goblet hücrelerinin sayısının artması sonucunda mukus hipersekresyonu olur.

2.4.3.1. Patofizyoloji

2.4.3.1.1. Hava Yolu Darlığı

Astım semptomlarına neden olan son aşama hava yolunun daralmasıdır. Hava yolu daralmasına neden olan faktörler:

- **Hava yolu düz kas kasılması:** Hava yolu daralmasına neden olan başlıca mekanizmadır. Düz kaslarda bronkokonstriksiyon yapan medyatörlere ve nörotransmitterlere yanıt olarak meydana gelir ve bronkodilatatörler tarafından büyük ölçüde geri döndürülebilmektedir.
- **Hava yolu ödemi:** Bu durum özellikle akut alevlenmelerde önemlidir ve inflamatuvar medyatörlere yanıt olarak mikrovasküler geçirgenliğin artışı sonucu oluşur.
- **Hava yolu duvarının kalınlaşması:** Genelde daha şiddetli olan astım durumunda remodeling sonucu ortaya çıkar ve irreversibl olabilir.
- **Mukus hipersekresyonu:** Astımda ortaya çıkan mukus tıkaçları, mukus sekresyonunda artış ve inflamatuvar eksüda sonucunda meydana gelir.

2.4.3.1.2. Hava yolu aşırı duyarlılığı

Astımdaki ortaya çıkan hava yolu aşırı duyarlılığı, normalde astım hastası olmayan bir bireyde zararsız olan bir uyarının astım hastasında hava yolunda daralmaya neden olmasıdır. Hava yollarındaki bu daralma sonucunda da astım semptomları ortaya çıkar. Hava yolu aşırı duyarlılığına neden olan inflamasyon ve hava yollarındaki yapısal değişikliklere yol açan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamış olsa da hava yolu düz kas hücrelerinin aşırı kontraksiyonu, hava yolu duvarının kalınlaşması ve duyuşal sinirlerin duyarlılığı bu duruma katkıda bulunan faktörlerdir (168, 169).

2.5. Astım Kliniği

Astım hışıltı, öksürük, nefes darlığı ve/veya göğüs ağrısı ve değişken hava yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir (170). Astımlı hastalarda özellikle sabaha karşı olan öksürük atakları tipiktir. Astıma ait bulgular ve hava yolu obstrüksiyon şiddeti değişkenlik gösterebilir. Semptomlar ve hava yolu obstrüksiyonu spontan olarak veya medikal tedavi ile düzelir. Hastalığın şiddetine göre hastalar ataklar arasında semptomsuz olabilir (171-173).

Astım hastalarında fiziksel aktivite önemli rol oynar. Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon genelde egzersiz bittikten 5 – 10 dakika sonra başlarken bazen egzersiz sırasında da başlayabilir. Aşırı efor sarfedilen egzersizler daha güçlü tetikleyicilerdir (174). Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon soğuk havalarda sık ortaya çıkarken, nemli ve sıcak havalarda daha nadir ortaya çıkar (175).

2.6. Astım Tanısı

Astım tanısı hemen daima klinik bulgularla konur. Klinik tanıda hastanın semptomlarının özelliği ve değişken hava yolu obstrüksiyon bulgularının varlığı dikkate alınır. Astımlı hastada genellikle öksürük ile birlikte hışıltı ya da nefes darlığı gibi diğer semptomlar da eşlik eder. Astım olma olasılığını artıran ve azaltan özellikler Tablo 2.4’de verilmiştir (1).

Tablo 2.4: Astımın karakteristik respiratuar semptom paternleri

Aşağıdaki durumlar astım için tipiktir ve eğer varsa astım olasılığını arttırır: • Birden fazla semptom (hışıltı, nefes darlığı, öksürük ve göğüs sıkışması) • Semptomların geceleri veya sabahın erken saatlerinde sık sık kötüleşmesi • Semptomların zamanla yoğunluğunun değişmesi • Semptomların viral enfeksiyon, egzersiz, alerjen maruziyeti, hava değişimi, gülme, egzoz duman maruziyeti, sigara veya keskin kokularla ortaya çıkması
Aşağıdaki durumlar, astımın respiratuar semptom olasılığını azaltır: • Diğer respiratuar semptomların eşlik etmediği izole öksürük • Kronik balgam • Nefes darlığı ile birlikte baş dönmesi, sersemlik veya periferik karıncalanma (parestezi) • Göğüs ağrısı • Egzersizle artan dispne ile gürültülü nefes alma

Klinik semptomların yanı sıra hastada eşlik eden ya da daha önceki öyküsünde mevcut başka bir alerjik hastalık varlığı, ailede alerjik hastalık öyküsünün olması tanıyı destekler. Laboratuar bulguları ise tanıda yardımcıdır. Astıma ait klinik bulguları olan hastada detaylı öykü alımı ve fizik muayene yapılır. Eğer bulgular astımı destekliyor ise solunum fonksiyon testi yapılır ve solunum fonksiyon testi astım ile uyumlu ise tedavi başlanır. Bazen özellikle solunum fonksiyon testi (SFT) yapamayan ve klinik öyküsü astım ile uyumlu olan hastalara ampirik İKS tedavisi başlanıp tedavi cevabı değerlendirilebilir. 5 yaş üstü çocuklar ve erişkinlerdeki astım tanı kriterleri Tablo 2.5’de verilmiştir (1).

Tablo 2.5: 5 yaş üstü çocuklar ve erişkinlerdeki astım tanı kriterleri

DEĞİŞKEN ÖZELLİK	ASTIM TANISI İÇİN KRİTERLER
1- Değişken respiratuar semptom öyküsü	
Hışıltı, nefes darlığı, öksürük ve göğüs sıkışması Bu semptomlar yaş ve ırk gibi özelliklere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir	-Genellikle birden fazla respiratuar semptom (Yetişkinlerde izole öksürük nadirdir.) -Semptomlar zamanla ve yoğunluğu değişmesi -Semptomların gece ve sabah uyandığında sık sık kötüleşmesi -Semptomların sık sık egzersiz, gülme, alerjenler ve soğuk hava ile tetiklenmesi -Semptomların sık sık viral enfeksiyonlarda görülmesi ve kötüleşmesi
2- Kanıtlanmış değişken ekspiratuar havayolu obstrüksiyonu	
Akciğer fonksiyonlarında aşırı değişkenlik (bir veya daha fazla test düşüklüğü) ve havayolu obstrüksiyonunun gösterilmesi*	Büyük değişimler, daha fazla varyasyonlar görülür, daha güvenli tanıdır En az bir kez FEV1'in düşük olması, FEV1/FVC'nin azalması (yetişkinlerde normali>0.75-0.80, çocuklarda>0.90)
Pozitif bronkodilatör reversibilite testi (Test öncesi BD verilirse büyük olasılıkla pozitif olur: SABA≥4 saat, LABA≥16 saat)	Yetişkin: FEV1'in %12 den fazla artması ve başlangıçta >200ml olması, 10-15 dk sonra 200-400mcg albuterol veya eşdeğeri verildiğinde eğer %15 den fazla artış olursa ve >400ml olursa Çocuk: FEV1'in %12 den fazla artması
Zirve ekspiratuar akım hızının (PEF) 2 haftanın üzerinde günde 2 kez aşırı değişimi*	Yetişkin: Ortalama günlük PEF değişimi>%10** Çocuk: Ortalama günlük PEF değişimi>%13**
Akciğer fonksiyonlarının 4 haftalık anti-inflamatuar tedavi sonrası önemli derecede artması	Yetişkin: Respiratuar enfeksiyon dışında 4 haftalık tedavi sonrası FEV1'in %12 den fazla artması ve başlangıçta >200ml olması (ya da PEF'in %20 den fazla artması)
Pozitif egzersiz testi*	Yetişkin: Başlangıçtan itibaren FEV1'in %10'dan fazla düşmesi ve >200ml Çocuk: FEV1'in %12'den veya PEF'in %15'den fazla düşmesi
Pozitif bronş provakasyon testi (Genellikle yetişkinlerde yapılır)	FEV1'de ki düşme standart metakolin ve histamin dozuyla başlangıçtan itibaren %20'den fazladır veya standart hiperventilasyon, hipertronic salin ve mannitol ile %15'den fazladır
Akciğer fonksiyonlarının ziyaretler arası aşırı değişkenliği (daha az güvenilir)	Yetişkin: Respiratuar enfeksiyon dışında, ziyaretler arası FEV1'in %12 den fazla değişimi ve >200ml olması Çocuk: Ziyaretler arası FEV1'in %12 den fazla değişimi veya PEF'in %15'den fazla artması (respiratuar enfeksiyonlar da dahil edilebilir)

Bronkodilatör (kısa etkili SABA veya hızlı etkili LABA), FEV1: birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim, LABA: Uzun etkili beta2 agonist, SABA: Kısa etkili beta2 agonist, PEF: Zirve ekspiratuar akım

*Bu testler tekrarlayan semptomlar esnasında veya sabah erken saatlerde yapılır

**Günlük PEF değişimi günde 2 kez hesaplanır ve bir hafta boyunca ortalaması alınır

Beş yaş ve altındaki çocuklarda astım tanısı koymak zordur. Bunun nedeni ise benzer semptomların astım olmayan çocuklarda da (özellikle 3 yaş altında) sık görülmesidir. Hışıltılı solunum çocuklarda en sık viral bir solunum yolu enfeksiyonu sonucu oluşur. Başlıca viral etkenler; özellikle iki yaşın altındakilerde RSV, okul öncesi çağıdaki çocuklarda ise diğer virüslerdir (32). Bu nedenle bu yaş grubunda her hışıltı astım anlamına gelmez. Ayrıca bu çocuklarda hava yolu obstrüksiyonunu göstermenin mümkün olmaması tanıyı daha da zorlaştırmaktadır. Bu nedenle bu yaş grubunda astım tanısının konulması ve tedavi kararı her çocuk bazında ayrı ayrı verilmelidir. Böylece yetersiz tedavi ya da gereksiz tedavinin önüne geçmek mümkün olacaktır. Beş yaş altındaki çocuklarda astımı düşündürebilecek bulgular arasında semptomların özellikle gece kötüleşmesi ve aktivite ile ortaya çıkması, astım gelişimi için risk faktörlerinin olması ve kontrol edici tedaviye cevap vermesi yer almaktadır. Beş yaş altında astım düşündüren özellikler Tablo 2.6’de verilmiştir (1).

Tablo 2.6: Beş yaş altı astım düşündüren özellikler

Özellik	Astım düşündüren özellikler
Öksürük	Rekürren veya persistan produktif olmayan öksürük geceleri kötüleşebilir veya hışıltı ve nefes darlığı eşlik edebilir. Öksürük egzersiz, gülme ağlama veya belirgin solunum yolu enfeksiyonu olmadığında sigara dumanı maruziyetinde olur.
Hışıltı	Rekürren hışıltı, uyku esnasında olur veya egzersizle, gülme ve ağlamayla ve sigara dumanı maruziyetiyle tetiklenir.
Nefes darlığı	Egzersizle, gülme ve ağlamayla olur.
Aktivitede azalma	Diğer çocuklarla aynı oranda koşamaz, oyun oynayamaz, gülemez ve yürürken çabuk yorulur.
Aile öyküsü	Diğer alerjik hastalıklar (atopik dermatit ve alerjik rinit) Birinci derece yakınlarında astım olması
Tedavi edici ve düşük doz inhale steroid ve SABA	2-3 aylık koruyucu tedavi esnasında klinikte ve tedavi kesildiğinde kötüleşme

SABA: Uzun etkili beta2 agonist

Semptomların üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) sırasında 10 günden uzun sürmesi; yılda üçten fazla atak geçirilmesi veya ağır atak geçirilmesi veya özellikle gece şikayetlerin artması; ataklar arasında çocuğun koşarken, oynarken veya gülerken öksürük, hırıltı veya zor nefes alma şikayeti; bireysel atopi varlığı veya ailede astım öyküsü olması ileride astım ihtimalini artıran faktörlerdir ve bu vakalarda tedavi başlamak uygundur. Semptomların 10 günden kısa sürmesi, yılda 2-3 atak olması ve ataklar arasında semptom almaması astım ihtimalinin düşük olduğunu gösterir.

Yapılan çalışmalarda üç yaş altında hışıltılı solunum olması ve majör risk faktörleri olan aile öyküsü ve egzema öyküsünden biri olması ya da minör risk faktörleri olan alerjik rinit, enfeksiyon olmaksızın hışıltılı solunum ve eozinofiliden ikisinin olması geç çocukluk döneminde astım varlığını yüksek olasılıkla öngördüğü gösterilmiştir (1, 32).

2.7. Astım Tanısında Laboratuvar Yöntemleri

Astım tanısında kullanılan yöntemler arasında SFT, bronş provakasyon testleri, balgam analizi ve eksale NO ölçümü ve alerjik durumun değerlendirilmesi (deri testi, spesifik IgE) yer almaktadır.

2.7.1. Solunum Fonksiyon Testleri

2.7.1.1. Spirometri

Astım değişken hava yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir ve aynı hastada bile değişkenlik gösterebilir. Hastalığın tanısında, şiddetinin belirlenmesinde, hastalık prognozunun ve seyrinin değerlendirilmesinde, tedaviye yanıtı izlemede kullanılan bir testtir. Solunum fonksiyon testi mutlaka bu konuda eğitim almış bir teknisyen tarafından yapılmalıdır. Spirometrik ölçüm derin bir inspirasyonun sonunda zorlu bir ekspirasyon ile yapıldığından ve uyum gerektirdiğinden beş yaş ve altı çocuklara yapılamaz. Bu testle hastanın akciğer hacimlerinin yaşa, cinsiyetine, kiloya ve boyuna uygun normallerine oranı ölçülür. Ölçülen en önemli parametreler; FVC, FEV1, vital kapasitenin %25-%75'indeki zorlu ekspirasyon akımı (FEF25-75), PEF dir.

FEV-1 düzeyinde düşüklük başka akciğer hastalıklarında da saptanabilir ancak FEV-1/FVC oranının düşük olması hava yolu obstrüksiyonunu gösterir. Yapılan çalışmalarda erişkinlerde FEV-1/FVC oranı normalde 0.75-0.80'den, çocuklarda ise genelde 0.90'dan yüksektir. Klinik pratikte hava yolu obstrüksiyonu saptandıktan sonra FEV-1 veya PEF'deki değişkenlik değerlendirilir. Değişkenlik günlük PEF değerlerindeki diurnal değişim kullanılarak saptanabileceği gibi reversibilite testi yapılarak ta değerlendirilebilir. Reversibilite 200-400 mcg salbutamol sonrası FEV-1(veya PEF) %12 veya 200 ml artış olarak tanımlanır (33). Tipik solunum semptomları olan bir hastada SFT'de ekspiratuar hava yolu obstrüksiyonu değişkenliğin gösterilmesi 5 yaş üstü hastalarda astım tanısı için gerekli bir parametredir (Astım tanı kriterleri tablosunda değişkenlik kriterleri verilmiştir).

2.7.1.2. Bronş Provokasyon Testi

Bazı hastalarda ilk değerlendirmede hava yolu obstrüksiyon bulgusu olmayabilir. Bu vakalarda hava yolu hiperreaktivitesini göstermek için bronş provakasyon testi yapılabilir. Hava yolu hiperreaktivitesi (BHR) hava yollarının çeşitli spesifik ve nonspesifik uyarılara aşırı yanıt vermesidir . Brons provokasyon testi astım tanısında sensitivitesi orta düzeyde iken spesifitesi düşüktür. BHR viral enfeksiyonlar sonrası, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), alerjik rinit, BPD ve kistik fibroz gibi diğer solunum sistemi hastalıklarında da bildirilmiştir. Bronş provakasyon testinin negatif olması astım tanısını ekarte etmede yardımcı iken pozitif olması her zaman astım olduğu anlamına gelmez ve mutlaka klinik korelasyon gerektirir. Test sırasında provokatif madde artan dozlarda verilir, eğer planlanan en yüksek doza çıkılmışsa veya başlangıçtaki FEV1 değerinde %20 düşme olmuşsa test sonlandırılır. (176).

2.7.2. Alerji Testleri

Solunum yolu semptomları olan bir hastada egzema veya alerjik rinit gibi alerjik hastalıkların veya atopinin saptanması alerjik astım olma ihtimalini artırır. Atopi, deri testi veya spesifik IgE ölçümü ile tespit edilebilir. Deri testi ve spesifik IgE ölçümünün pozitif saptanması astım semptomlarına neden olan tetikleyicilerin saptanmasına yardımcı olabilir ancak astım için spesifik değildir ve her astım

fenotipinde olmayabilir. Deri prik testi spesifik IgE antikorlarını tespit eden en duyarlı yöntemdir. Kolay uygulanabilir, ucuz ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle klinikte en sık kullanılan test deri prik testidir. Bir seferde çok sayıda alerjen ile test yapılabilir. Süt çocukları ve küçük çocuklarda histamin ve alerjenlerle deri reaktivitesi düşüktür, prik testler negatif bulunabilir (177). Spesifik IgE ölçümü deri testlerinden daha güvenilir değildir ve daha pahalı bir yöntemdir. Spesifik IgE ölçümü yaygın deri lezyonları olanlarda veya anafilaksi öyküsü olanlarda tercih edilebilir (178). Ancak tıpkı deri testlerinde olduğu gibi pozitif olması tanı koydurmaz, mutlaka klinik bulgular ile uyumlu olması gerekir.

2.7.3. Balgam İncelemesi

Balgam incelemesi hava yolu inflamasyonunu değerlendirmede kullanılabilecek yöntemlerden biridir. Spontan balgamda veya hipertonic salin ile indükte edilerek alınan balgam örneğinde eozinofilik ya da nötrofilik inflamasyon değerlendirilir (179). Ancak çocuklarda zor bir yöntem olması nedeniyle pratikte uygulaması yaygın değildir. Balgam incelemesi ile astım tanısı konulamaz çünkü eozinofilik bronşit, KOAH ve hipereozinofilik sendrom gibi durumlarda da eozinofili görülebilir. Ayrıca astımda eozinofilik infiltrasyon yanında nötrofilik infiltrasyon da görülebilir (179). Balgam incelemesine göre tedavi planlandığında orta-ağır astımlı hastalarda atakların azaldığı gösterilmiştir. Ancak sadece belli merkezlerde yapılabilen olması ve standardizasyonun kolay olmaması yaygın kullanımın önündeki önemli sorunlardır (179).

2.7.4. Eksale Nitrik Oksit

Eksale NO düzeylerinin astımlı hastalarda yüksek olduğu ve eozinofilik hava yolu inflamasyonu ile korele olduğu gösterilmiştir. Ayrıca akut atak sırasında düzeyinin yükseldiği ve oral ya da İKS tedavisi sonrası düştüğü saptanmıştır (180). Eksale NO ölçümünün BHR, balgam incelemesi ve BHR'ye göre daha kolay ve non-invazif olması en büyük avantajıdır. Eksale NO düzeyi özellikle sigara içmeyen ve İKS tedavisi almayan eozinofilik astımlı hastalarda ve İKS alan hastaların çoğunda yüksek saptanmıştır ancak bu durum astım için spesifik değildir. Alerjik rinit, eozinofilik bronşit ve hipersensitivite pnömonisi gibi durumlarda da eksale NO

yüksek bulunmuştur (181). Eozinofilinin aksine, eksale NO İKS tedavisinin azaltılması ya da kesilmesi sırasında gelişen astım alevlenmesini öngörmede yetersizdir, dolayısıyla astım tedavisini düzenlemede eksale NO kullanmak astım atağını önleme ya da İKS tedavisini azaltmada etkili değildir (182).

2.8. Ayırıcı Tanı

Tekrarlayan hışıltılı solunumu olan hastalarda diğer nedenler de dikkate alınmalı ve ayırıcı tanıda; gastroözofageal reflü (GÖR), kistik fibrozis, tüberküloz, kronik rinosinüzit, tekrarlayan viral ASYE, BPD, intratorasik hava yollarında daralmaya neden olan konjenital malformasyon, yabancı cisim aspirasyonu, primer siliyer diskinezi, immün yetmezlikler, konjenital kalp hastalığı da düşünülmelidir (172, 173). Astım ayırıcı tanısında düşünülmesi gerek durumlar Tablo 2.7’de verilmiştir (1).

Tablo 2.7: Astım tanılı yetişkinlerde, adölesanlarda ve 6-11 yaş arası çocuklarda ayırıcı tanı

Yaş	Hastalık	Semptom
6-11 yaş	Kronik havayolu öksürük sendromu	Hapşırma, kaşıntı, burun tıkanıklığı
	Yabancı cisim aspirasyonu	Ani başlangıçlı semptomlar, tek taraflı hışıltı
	Bronşiektazi	Rekürren enfeksiyon, produktif öksürük
	Primer siliyer diskinezi	Rekürren enfeksiyon, produktif öksürük, sinüzit
	Konjenital kalp hastalığı	Kardiyak üfürüm
	Bronkopulmoner displazi	Preterm doğum öyküsü
	Kistik fibrozis	Aşırı öksürük, mukus tıkaçı, GIS semptomları
12-39 yaş	Kronik havayolu öksürük sendromu	Hapşırma, kaşıntı, burun tıkanıklığı
	Vokal kord disfonksiyonu	Dispne, inspiratuar hışıltı
	Hiperventilasyon, disfonksiyonel nefes alma	Baş dönmesi, parestezi
	Bronşiektazi	Rekürren enfeksiyon, produktif öksürük
	Kistik fibrozis	Aşırı öksürük, mukus tıkaçı
	Konjenital kalp hastalığı	Kardiyak üfürüm
	Alfa1-antitripsin eksikliği	Nefes darlığı, erken amfizem, aile öyküsü
	Yabancı cisim aspirasyonu	Ani başlangıçlı semptomlar

2.9. Astımın Sınıflandırılması

Astım kontrolünde ve tedavide astımlı hastaların hastalık şiddetine göre sınıflandırılmaları fayda sağlar. Astımın şiddetinin değerlendirilmesi semptomlara ve hava akımındaki kısıtlanmanın düzeyine göre dört ana grupta sınıflandırılır. Şiddet sınıflaması tedavi alıp almama durumuna göre ve yaş gruplarına göre yapılır. (Tablo 2.8, 2.9, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13) (68). Başvuru anında astım şiddetinin değerlendirilmesi tedavi seçeneğinde de yol göstericidir.

Tablo 2.8: Koruyucu Tedavi Almayan Çocuklarda Astım Şiddetinin Sınıflandırılması (0-5 Yaş Arası) (68)

Şiddetin Sınıflamasında Kullanılan Parametreler		İntermittan	Persistan		
			Hafif	Orta	Ağır
Etkilenme	Semptomlar	≤ 2 gün/hafta	≥ 2 gün/hafta fakat her gün değil	Her gün	Tüm gün boyunca
	Gece uyanma	0	1-2 kez/ay	3-4 kez/ay	>1 kez/hafta
	Semptom kontrolü için β-agonist kullanımı (egzersiz öncesi koruyucu amaçlı kullanım hariç)	≤ 2 gün/hafta	≥ 2 gün/hafta fakat her gün değil	Her gün	Günde birkaç kez
	Günlük aktivitede kısıtlanma	Yok	Hafif	Biraz	Belirgin
Risk	Oral steroid tedavisi gerektiren ataklar	0-1 /yıl	6 ay içerisinde sistemik steroid tedavisi gerektiren ≥2 atak veya bir günden uzun süren ve yılda ≥ 4 atak		

Tablo 2.9: Koruyucu Tedavi Alan Çocuklarda Astım Şiddetinin Sınıflandırılması (0-5 Yaş Arası) (68)

	İntermitt		Persistan			
		Hafif	Orta		Ağır	
Kontrolü sağlamak için gereken en düşük tedavi düzeyi						Basamak 6
					Basamak 5	Yüksek doz İKS + LTRA / LABA
		Basamak 4	Yüksek doz İKS + LTRA / LABA			
	Basamak 3	Orta doz İKS + LTRA / LABA		Sistemik steroid		
	Basamak 1 SABA LH	Basamak 2 Düşük doz İKS veya LTRA	Orta doz İKS			

Tablo 2.10: Koruyucu Tedavi Almayan Çocuklarda Astım Şiddetinin Sınıflandırılması (5-11 yaş)
(68)

Şiddetin Sınıflamasında Kullanılan Parametreler		İntermittan	Persistan		
			Hafif	Orta	Ağır
Etkilenme	Semptomlar	≤ 2 gün/hafta	≥ 2 gün/hafta fakat her gün değil	Her gün	Tüm gün boyunca
	Gece uyanma	≤ 2 gün/ay	3-4 kez/ay	> 1kez/hafta fakat her gün değil	Sıklıkla 7 kez/hafta
	Semptom kontrolü için β-agonist kullanımı (egzersiz öncesi koruyucu amaçlı kullanım hariç)	≤ 2 gün/hafta	≥ 2 gün/hafta fakat her gün değil	Her gün	Günde birkaç kez
	Günlük aktivitede kısıtlanma	Yok	Hafif	Biraz	Belirgin
Normal FEV1/FVC: 8–19 yaş 85% 20 –39 yaş 80% 40 –59 yaş 75% 60 –80 yaş 70%	Akciğer fonksiyonları	FEV1 = >80% FEV1/FVC = Normal	FEV1 = >80% FEV1/FVC = Normal	FEV1 = 60–80% FEV1/FVC = Azalma <%5	FEV1 <60% FEV1/FVC = azalma >5%
Risk	Oral steroid tedavisi gerektiren ataklar	0-1 atak /yıl	≥2 atak /yıl		

Tablo 2.11: Koruyucu Tedavi Alan Çocuklarda Astım Şiddetinin Sınıflandırılması (5-11 Yaş Arası)
(68)

	İntermittan		Persistan			
		Hafif	Orta		Ağır	
Kontrolü sağlamak için gereken en düşük tedavi düzeyi						
		Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4	Basamak 5	Basamak 6
	Basamak 1 SABA LH	Düşük doz İKS veya LTRA	Düşük doz İKS + LTRA / LABA veya Orta doz İKS	Orta doz İKS + LABA /LTRA	Yüksek doz İKS + LTRA / LABA	Yüksek doz İKS + LTRA / LABA Sistemik steroid

Tablo 2.12: Tedavi Almayan Çocuklarda Astım Şiddetinin Sınıflandırılması (> 12 Yaş) (68)

Şiddetin Sınıflamasında Kullanılan Parametreler		İntermittan		Persistan	
			Hafif	Orta	Ağır
Etkilenme	Semptomlar	≤ 2 gün/hafta	≥ 2 gün/hafta fakat her gün değil	Her gün	Tüm gün boyunca
	Gece uyanma	≤ 2 gün/ay	3-4 kez/ay	> 1 kez/hafta fakat her gün değil	Sıklıkla 7 kez/hafta
	Semptom kontrolü için β-agonist kullanımı (egzersiz öncesi koruyucu amaçlı kullanım hariç)	≤ 2 gün/hafta	≥ 2 gün/hafta fakat her gün değil	Her gün	Günde birkaç kez
	Günlük aktivitede kısıtlanma	Yok	Hafif	Biraz	Belirgin
Normal FEV1/FVC: 8–19 yaş 85% 20 –39 yaş 80% 40 –59 yaş 75% 60 –80 yaş 70%	Akciğer fonksiyonları	FEV1 >80% FEV1/FVC = Normal	FEV1 >80% FEV1/FVC = Normal	FEV1 = 60–80% FEV1/FVC = Azalma <5%	FEV1<60% FEV1/FVC = azalma >5%
Risk	Oral steroid tedavisi gerektiren ataklar	0-1 atak /yıl	≥2 atak /yıl		

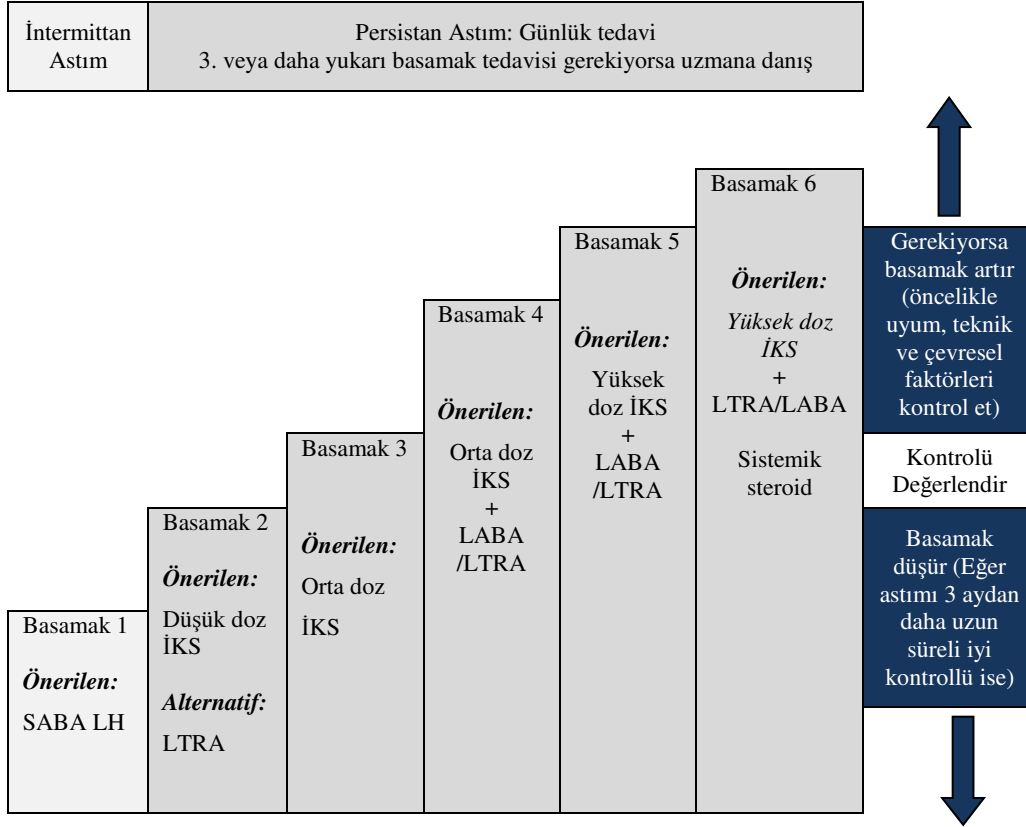
Tablo 2.13: Koruyucu Tedavi Alan Çocuklarda Astım Şiddetinin Sınıflandırılması (>12 Yaş) (68)

	İntermittan	Persistan			
		Hafif	Orta		Ağır
Tedavi	Basamak 1 SABA LH	Basamak 2 Düşük doz İKS veya LTRA	Basamak 3 Düşük doz İKS + LTRA/LABA veya Orta doz İKS	Basamak 4 Orta doz İKS + LABA /LTRA	Basamak 6
					Basamak 5
					Yüksek doz İKS + LTRA / LABA + Sistemik steroid
					Anti-IgE

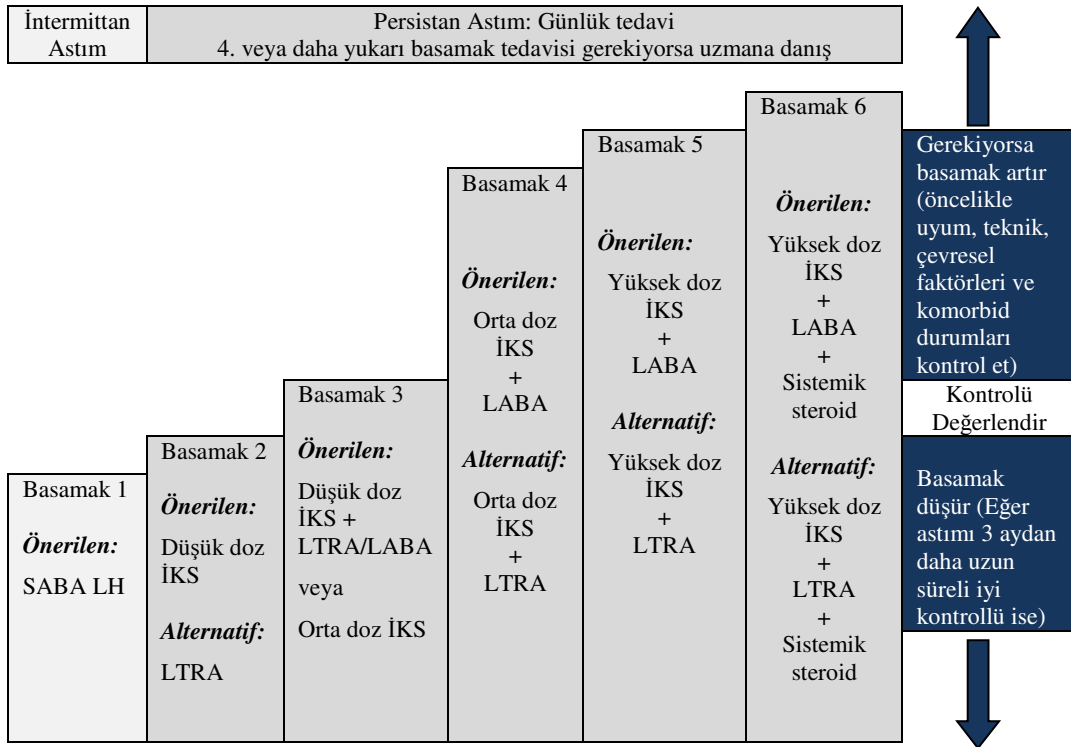
2.10. Astım Tedavisi

GINA sınıflamasına göre hafif intermittant hastalarda günlük tedavi ihtiyacı bulunmamaktadır. Tedavisinde sadece lüzum halinde kısa etkili inhale beta-2 semptomimetik ilaçlar (birinci basamak) vardır. Daha önce tedavi almayan ve astım semptomları olan hastalarda genelde başlangıç tedavisi ikinci basamak tedavisidir. Eğer hastanın ilk muayenesinde astımın ileri derecede kontrol dışı olduğu düşünülüyorsa üçüncü basamak tedaviyle başlanmalıdır. Tedavi basamaklarının tümünde gerektiğinde kullanılmak üzere kısa etkili bronkodilatörler verilmelidir. Eğer hastanın rahatlatıcı ilaç ihtiyacında artış var ise bu durum astımın kontrol altında olmadığını gösterir ve gerekirse kontrol edici tedavi arttırılmalıdır.

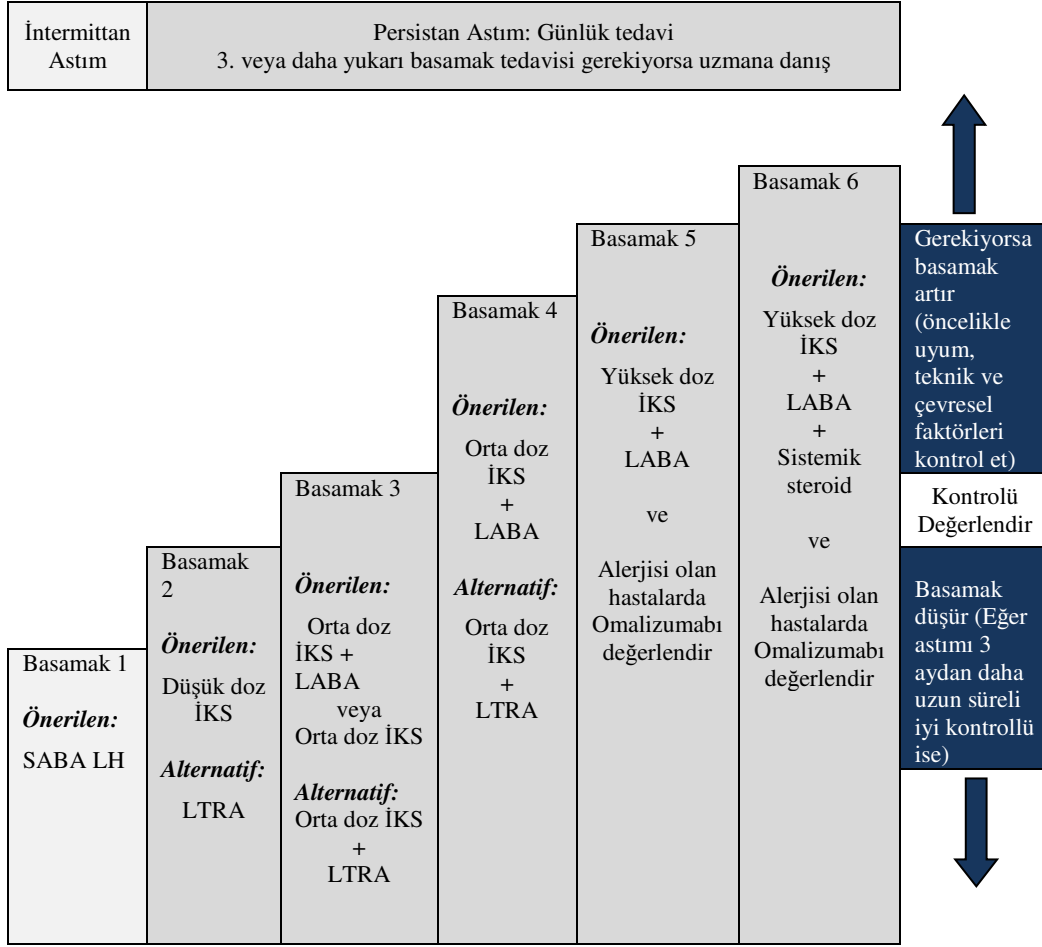
Her basamakta kontrol edici çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Hafif persistan astım tedavisinde ikinci basamak tedavi (İKS ya da lökotrien reseptör antagonisti (LTRA)) verilir. Eğer bu tedavi ile semptomlar kontrol altına alınamazsa üçüncü basamak tedavilerinden birine (düşük doz İKS ve uzun etkili Beta2-agonist (LABA) veya orta/yüksek doz İKS veya düşük doz İKS ve LTRA gibi) geçilir. Dördüncü basamak tedavisinde ise orta veya yüksek doz İKS ve uzun etkili beta-agonist tedavisine LTRA veya yavaş salımlı teofilin eklenir. Beşinci basamak tedavide ise dördüncü basamaktaki tedaviye oral kortikosteroid (en düşük doz) ve anti-IgE tedavilerinden bir ya da ikisi eklenebilir . Eğer hastaya verilen tedavi semptomları kontrol etmeye yetmiyorsa, hangi tedavi basamağından başlanmışsa bir üst tedavi basamağına geçilir. Semptomların kontrol altına alınmasından üç ay sonrasında steroid dozu %50 oranında azaltma denenebilir. Eğer hastalık kontrol altında gidiyorsa 3 ay ara ile tedavi basamağında bir düşüş yapılabilir. Hastanın astımı en düşük dozda kontrol edici ilaçla kontrol altındaysa ve bir yıl boyunca semptomlar tekrarlamıyorsa, koruyucu tedavi kesilebilir . Astım tedavisi de tıpkı astım şiddet belirlenmesinde olduğu gibi yaş gruplarına göre değişkenlik gösterir. Yaş gruplarına astım basamak tedavisi Şekil 2.2, 2.3, 2.4’de gösterilmiştir (68).



Şekil 2.2: 0-4 Yaş Arası Çocuklarda Astım Basamak Tedavisi (68)



Şekil 2.3: 5-11 Yaş Arası Çocuklarda Astım Basamak Tedavisi (68)



Şekil 2.4: 12 Yaşından Büyük Çocuklarda Astım Basamak Tedavisi (68)

2.10.1. Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

2.10.1.1. Kontrol Edici İlaçlar

2.10.1.1.1. İnhal Kortikosteroidler (İKS)

İnhal kortikosteroidler persistan astım tedavisinde en etkili antiinflatuar ajandır. Çalışmalar İKS tedavisinin astım semptomlarını azalttığını, hayat kalitesi ve akciğer fonksiyonlarını yükselttiğini, atak sıklığını-şiddetini ve astım mortalitesini azalttığını göstermiştir (183-185). Aynı zamanda havayolu aşırı duyarlılığını (186) ve havayolundaki inflamasyonu azalttığı (187) görülmüştür. İKS tedavisi almayan hastalarda havayolu “remodelling” riskinin arttığı ve akciğer fonksiyonlarının azaldığı görülmüştür (188). Dolayısıyla İKS tedavisinin uzun vadede astıma bağlı gelişen kalıcı değişiklikleri azalttığı söylenebilir. Çocuklarda yapılan çalışmalar düşük doz İKS tedavisinin astım kontrolünü sağlamada ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirmede etkin olduğunu göstermiştir (184, 189, 190).

Çocukluk çağında İKS kullanımında en büyük endişe büyüme geriliği, adrenal baskılanma gibi sistemik yan etkilerdir. Bu nedenle hedef, kontrolü sağlayan en düşük dozu kullanmaktır.

2.10.1.1.2. İKS ve Uzun Etkili Beta2 mimetik (LABA) Kombinasyonları

Astımın kontrolünde, eğer orta düzey İKS dozu tek başına yeterli değilse; LABA ile kombine bir tedavi verilebilir. Bu tedavinin astım atak sayısını (191-193) ve astıma bağlı hastaneye yatış riskini azalttığı görülmüştür (194).

Altı yaş ve üzerindeki çocuklarda orta düzeydeki steroid tedavisi ile kontrol edilemeyen astım vakalarında LABA ilavesi tedavide ilk tercih edilen ilaçtır. Çalışmalarda LABA ilavesi ile tepe akımında ve akciğer fonksiyonlarında anlamlı gelişmeler tespit edilmiştir (195, 196). İKS/LABA kombinasyonları ile ilgili 4 yaş ve altında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle henüz bu yaş grubunda kullanımı rutin olarak önerilmemektedir.

2.10.1.1.3. Lökotrien Antagonistleri

Sistein-lökotrien 1 (CysLT1) reseptör antagonistleri (LTRA, montelukast, pranlukast, zafirlukast) ve 5-lipoksijenaz inhibitörleri (zileutan) lökotrien antagonistlerini oluşturur. Klinik çalışmalar lökotrien antagonistlerinin öksürük gibi solunum semptomları azalttığını (197), ayrıca akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığını ve havayolu inflamasyonu ile astım ataklarını azalttığını göstermiştir (198, 199). Özellikle aspirin duyarlı astım hastalarının bazılarında lökotrien antagonistleri iyi cevap vardır (200). Ancak kontrol tedavisinde tek başlarına kullanıldıklarında; lökotrien düzenleyicilerinin etkisi düşük doz İKS etkisinden genelde daha düşüktür.

Çocukluk yaş grubunda LTRA'lar tüm astım düzeylerinde klinik yarar sağlar (201) ama bu yarar genelde düşük doz İKS kullanımından daha azdır (202). Beş yaş altı persistan astımı ve intermittan wheezing olan çocuklarda iyi sonuçlar bildirilmiş olmakla birlikte astım tedavisinde İKS'den sonra ikinci tercihtir.

2.10.1.1.4. Kromolin

Sodyum cromoglycate ve nedocromil sodyum geçmiş dönemde yaygın olarak kullanılmakla birlikte antiinflamatuvar etkileri zayıf olması ve düşük doz İKS'den daha az etkili olmaları nedeniyle artık rutin kullanımda çok yer almamaktadır.

Bir Cochrane derlemesi okul öncesi çocuklarda inhale Sodyum kromoglymate kullanımı ile plasebo kullanımı karşılaştırılmış ve yararlı etkileri görülmemiştir (203).

2.10.1.1.5. Sistemik Kortikosteroidler

Ciddi kontrolsüz astımlılarda oral kortikosteroidlerle (OKS) uzun dönem tedavi gerekebilir, ancak ciddi yan etkileri nedeniyle bu ilaçların kullanımı sınırlıdır. Sistemik kortikosteroidler daha çok ağır akut atakların tedavisinde önemlidir. Atak tedavisi sırasında kullanılan sistemik steroidlerin hastane yatış sıklığını azalttığı, acil tedaviden sonra erken relapsları önlediği ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (204, 205).. Prospektif bir çalışmada oral kortikosteroidlerin kısa süreli tekrarlayan kullanımının erkek çocuklarda kemik dansitesini azalttığı görülmüştür (206). Dolayısı ile uzun dönem kullanımına bağlı gelişebilecek yan etkiler nedeniyle astımlı çocuklarda oral kortikosteroidlerin kullanımı, akut ciddi ataklarla sınırlandırılmalıdır

2.10.1.1.6. Anti IgE

Anti IgE (omalizumab) yüksek doz inhale ve/veya OKS ve LABA ile kontrol altına alınamayan ağır persistan *alerjik astımda* bir tedavi seçeneğidir (207). Anti-IgE tedavisi alan hastalarda semptom skorlarında azalma olduğu, akut tedavilere daha az gerek duyulduğu, OKS ihtiyacının ve atak sayısının azaldığı görülmüş ve astım kontrolünün daha iyi sağlandığı gösterilmiştir (208).

Ancak anti IgE tedavisi pahalıdır, düzenli enjeksiyon gerektirir ve her enjeksiyon sonrası gözlem gerekir. Bunun yanı sıra anafilaksi gibi ciddi reaksiyon gelişme riski taşımaktadır.

Altı yaş üstü çocuklarda yapılan bir çalışmada anti IgE'nin ağır persistan alerjik (IgE mediated) astımlı çocuklarda plaseboya göre astım kontrolünü sağlamada etkili olduğu ve hayat kalitelerinde artış olduğu görülmüştür (209, 210). Sonuç olarak

altı yaşından büyük kontrol altına alınamayan ağır alerjik astımlı hastalarda omelizumab tedavisi kullanılabilecek bir alternatiftir (211).

2.10.1.2. Rahatlatıcı İlaçlar

2.10.1.2.1. Kısa Etkili Beta Agonistler (SABA)

İnhale SABA'lar akut atakta bronkospazmda tedavi seçeneğidir ve egzersiz ile ilişkili bronkospazmın koruyucu tedavisinde kullanılır. Bu ilaçlar; salbutamol, terbutalin, reproterol ve pirbuteroldur.

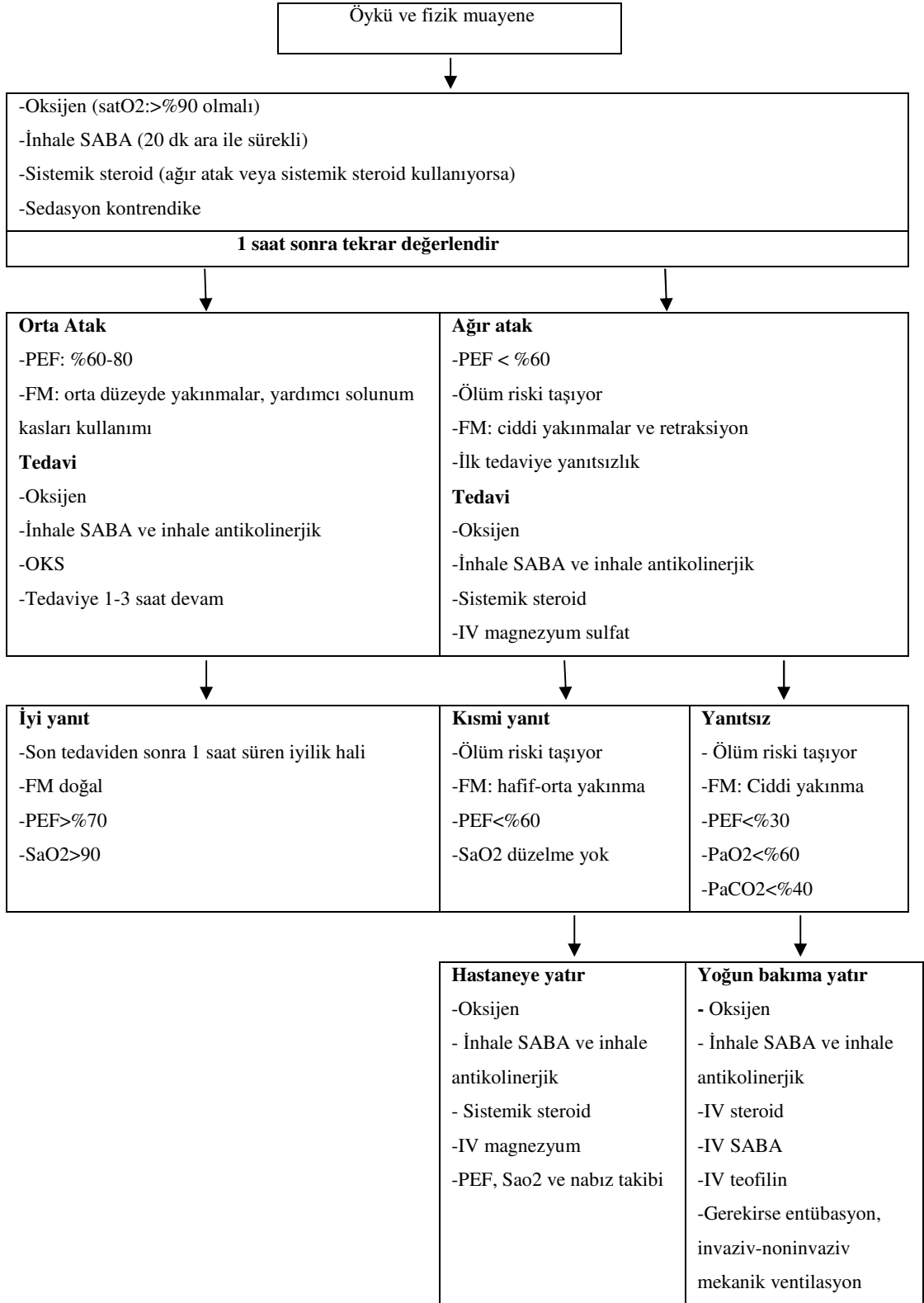
SABA'lar gerekli olan en düşük dozda ve sıklıkta kullanılmalıdır. Günlük kullanım ihtiyacının artması astımın kontrolünün iyi olmadığını düşündürür ve tedavinin tekrar değerlendirilmesini gerektirir.

2.10.1.2.2. Kısa Etkili Antikolinerjikler

Kısa etkili antikolinerjiklerden bronkodilatatör etki olarak astımda kullanılan ilaçlar; ipratropium bromide ve oksitropium bromide'dir. Bu ilaçlar akut astım tedavisinde SABA'dan daha az etkilidirler. Kısa etkili beta agonistlerle birlikte kullanılabilirler.

2.11. Akut Astım Atağının Tedavisi

Akut astım atağında öncelikli hedef; bronkospazmı ortadan kaldırmak, hipoksiyi giderip inflamasyonu baskılamak olmalıdır. Atak tedavisinin temelinde tekrarlayan dozlarda kısa etkili beta 2 agonist inhalasyonu, gerekli olan hastalarda erken dönemde sistemik steroid kullanımı ve oksijen desteğidir. Ağır ataklar mutlaka hastane ortamında izlenmelidir . Akut astım atağında hastanede izlenecek akış şeması şekil 2.5'de verilmiştir.



Şekil 2.5: Hastanede akut atak tedavisi

2.12. Astım Kontrolü

Astım kontrolü genel olarak hastalığın önlenmesi hatta iyileşmesi demektir. Fakat astım kontrolü denildiğinde hastalık semptomlarının kontrol altına alınması anlaşılmaktadır. Kontrol edici tedavi ile inflamasyonun azaldığı ve bu sayede klinik kontrolün sağlanabildiği düşünülmektedir. Fakat inflamasyonda azalmayı göstermek için kullanılabilecek endobronsiyal biyopsi, balgamda eozinofil sayımı ve ekspirasyon havasında NO ölçümleri gibi testlerin maliyet yüksekliği, uygulama zorluğu veya erişilememe gibi nedenlerden dolayı, tedavinin astımın klinik özelliklerini kontrol altına almayı hedeflemesi önerilmektedir (212-216). Astım kontrolünü değerlendirmede aktivite kısıtlamasının varlığı, gündüz ve gece semptomları, SABA ihtiyacı, atak sayısı ve yapabilen hastalarda SFT kullanılmaktadır. Kontrollü hastada tedaviyi azaltmaya gidilebilirken, kontrolsüz veya kısmi kontrollü hastalarda tedaviye uyum veya alerjik rinit, sinüzit ve GÖR gibi komorbid durumlar değerlendirildikten sonra tedavi basamağı artırılabilir. Tablo 2.3'te kontrol altında olan, kısmen kontrol altında olan ve kontrol altında olmayan astımın özellikleri gösterilmiştir (1).

Tablo 2.14: Astım kontrol düzeyleri

Özellik	Kontrol altında (Aşağıdakilerin tümü)	Kontrol altında (Herhangi bir hafta içinde aşağıdakilerin herhangi birinin olması)	Kontrol altında değil
Gündüz semptomları	Yok (Haftada ≤ 2)	Haftada > 2	Herhangi bir hafta içinde kısmen kontrol altında olan astımın 3 ya da daha fazla özellığının bulunması
Aktivite kısıtlanması	Yok	Var	
Gece semptomları/ uyanmaları	Yok	Var	
Rahatlatici / kurtarıcı ilaç gereksinimi	Yok (Haftada ≤ 2)	Haftada >2	
Akciğer fonksiyonu (PEF ya da FEV1)	Normal	Beklenen ya da en iyi kişisel değerin <80 'i	Herhangi bir hafta içinde 1 kez
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez ya da daha fazla	

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çok merkezli olarak yapılan bu çalışmada, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları EAH Alerji ve İmmünoloji Kliniklerinde en az bir yıldır astım tanısı ile takip edilmekte olan hastaların prenatal sigara ve NSAİİ maruziyeti, doğum öyküsü ve postnatal alerjen ve çevresel iritan maruziyet; yaşam koşulları (kır-kent, evde yaşayan birey sayısı, kardeş sayısı, kreşe gitme durumu, sosyoekonomik düzey gibi), astım tanı yaşı, şiddeti, kullandığı ilaçlar ve ailede alerjik hastalık öyküsüne ait bilgiler hazırlanan anket formu (Ek-1) aracılığıyla hastane kayıtları ve ebebeynlerden elde edilmiştir. Çalışmaya benzer yaş grubunda ve astım ve/veya alerjik rinit tanısı olmayan kontrol grubu dahil edilmiştir. Benzer anket kontrol grubuna da uygulanmıştır. Çalışma öncesi Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Karar no:214/13-71) alınmıştır. Çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2014.08.24.759)

Astımlı hastaların alerjen duyarlanma durumu hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Kontrol grubuna ise solunum yolu alerjenleri ile [ev tozu akarları (*D pteronyssinus*, *D farinae*), kedi, köpek, hamam böceği, mantarlar (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*) ve polen karışımlarından (yabani ot, hububat, çimen ve ağaç)] deri prik testleri uygulanmıştır.

Deri prik testleri pozitif kontrol, negatif kontrol ve alerjenler ön kola epidermal olarak uygulandıktan 15-20 dakika sonra değerlendirilmiştir. Endürasyon çapı negatif kontrolden 3 mm veya daha büyük olan değerler pozitif kabul edilmiştir.

Çalışmaya 371 astımlı hasta ve kontrol grubu için 300 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Astım grubuna hastalar üç merkezden dahil edilmiş olup kontrol grubu sadece AİBÜ Hastanesi Genel Pediatri polikliniğine başvuran hastalar arasından dahil edilmiştir.

3.1. Dahil Olma ve Dışında Tutulma Kriterleri (Sınırlılıkları)

Astım grubu: Kistik fibrozis, Bronşiektazi, BPD, Bronşiolitis Obliterans gibi kronik akciğer hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kontrol grubu: Kistik fibrozis, Bronşiektazi, BPD, Bronşiolitis Obliterans gibi kronik akciğer hastalığı veya astım ya da alerjik rinit tanısı olan hastalar ve son bir yıl içerisinde hışıltı atağı olan ya da astım tedavisi kullanmış olan hastalar kontrol grubuna dahil edilmemiştir.

3.2. İstatistiksel Metod

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri) değerlendirildi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma ve kategorik değişkenler için yüzde oran şeklinde verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma kategorik değişkenler için ki-kare, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student t kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen diğer parametreler için Mann Whitney U testleri kullanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 371 astımlı hasta ve 300 kontrol dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen astımlı hastaların yaş ortalaması 9.8 ± 3.1 yıl olup; 177'si (%47.7) kız 194'ü (%52.3) erkekti. Astımlı hastaların tanı yaşı ortalama 55.78 ± 39.77 ay, izlem süreleri 19.5 ± 20.48 ay, ilk atak yaşı ise 39.89 ± 38.79 ay idi. Atopisi olan astımlı hastaların sayısı 239(%64.4) idi. Hastaların 70(%18.9)'i hafif intermittan, 235(%63.3)'i hafif persistan, 63(%17)'ü orta şiddette, 3(%0.8)'ü ise ağır şiddette idi.

Astımlı hastaların genel özellikleri tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Çalışmaya dahil edilen astımlı hastaların genel özellikleri (N=371)

Yaş, (ay), (ortalama $\pm$ SS)		9.8 $\pm$ 3.1
Cinsiyet, n(%)		
	Kız	177(47.7)
	Erkek	194(52.3)
Tanı yaşı, (ay), (ortalama $\pm$ SS)		55.78 $\pm$ 39.77
İzlem süresi, (ay), (ortalama $\pm$ SS)		19.5 $\pm$ 20.48
İlk atak yaşı, (ay), (ortalama $\pm$ SS)		39.89 $\pm$ 38.79
İlk bir yılda wheezing, n(%)		125(33.7)
Tetikleyiciler, n(%)		
	Enfeksiyon	301(81.1)
	Efor	259(69.8)
	Sigara	215(58)
	Alerjen	295(79.5)
	Soğuk	160(43.1)
Atopi, n(%)		239(64.4)
Astım şiddeti, n(%)		
	Hafif intermittan	70(18.9)
	Hafif persistan	235(63.3)
	Orta	63(17)
	Ağır	3(0.8)

SS: standart sapma

Çalışmaya dahil edilen tüm astımlı hastalar ve kontrol grubu astım için prenatal risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında; astımlı hastaların erkek cinsiyet oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (%52.3 & %44.3, sırasıyla, p=0.04). Prenatal ağrı kesici kullanım sıklığı astımlı hastalarda (%36.4) kontrol grubuna göre (%28.0) anlamlı derecede yüksekti (p=0.021). İki grup arasında yaş, prenatal sigara maruziyeti, vitamin desteği, ateşli hastalık sayısı ve antibiyotik kullanımı açısından fark saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen astımlı hastaların ve kontrol grubu hastaların prenatal risk faktörleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.2 de verilmiştir.

Tablo 4.2: Çalışmaya dahil edilen astımlı hastaların ve kontrol grubunun prenatal risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	Astım (N=371) n(%)	Kontrol (N=300) n(%)	P değeri
Cinsiyet, (erkek)	194(52.3)	133(44.3)	0.040
Yaş, ortalama±SS	9.8±3.1	9.9±2.5	0.533
Prenatal aktif içicilik, (var)	62(16.7)	45(15)	0.547
Prenatal pasif içicilik, (var)	172(46.4)	125(41.7)	0.224
Prenatal vitamin desteği, (var)	235(63.3)	181(60.3)	0.425
Prenatal ateşli hastalık, (var)	23(6.2)	13(4.3)	0.286
Prenatal ateşli hastalık sayısı*	1(1-3.5)	1(1-2)	0.284
Prenatal antibiyotik kullanımı, (var)	44(11.9)	24(8)	0.100
Prenatal ağrı kesici kullanımı, (var)	135(36.4)	84(28)	0.021

*: median (25-75P)

Çalışmaya dahil edilen astımlı hastalar ve kontrol grubu astım için doğum öyküsü ve postnatal beslenme özellikleri açısından karşılaştırıldığında sezeryanla doğum oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanırken (%48.8 & %37.3, sırasıyla, p=0.003), ortanca D vitamini kullanım süresi kontrol grubuna göre daha kısa saptandı (p<0.001). İki grup arasında doğum zamanı, doğum kilosu, çoğul

gebelik varlığı, anne sütü alımı ve ek gıda başlangıç zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen astımlı hastaların ve kontrol grubunun doğum öyküsü ve postnatal beslenme özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.3 de verilmiştir.

Tablo 4.3: Çalışmaya dahil edilen astımlı hastaların ve kontrol grubu hastaların doğum öyküsü ve postnatal beslenme özellikleri açısından karşılaştırılması

	Astım (N=371)	Kontrol (N=300)	P
Doğum zamanı, n(%)			
Preterm	56(15.1)	35(11.7)	0.157
Term	308(83)	263(87.7)	
Postterm	7(1.9)	2(0.7)	
Doğum şekli, (C/S), n(%)	181(48.8)	112(37.3)	0.003
Doğum kilosu, median	3100	3200	0.611
Çoğul gebelik, (evet), n(%)	6 (1.6)	5(1.7)	0.960
Anne sütü alımı, (evet), n(%)	348 (93.8)	285(95)	0.504
Anne sütü içme süresi, ay*	14 (6-24)	15.5 (6-24)	0.903
Ek gıda başlangıç yaşı, ay*	6(6-6)	6(6-6)	0.840
İnek sütü alım yaşı, ay*	12(12-12)	12(9-13)	0.991
D vitamini kullanım süresi, ay*	12(9-12)	12(12-12)	<0.001

*: median (25-75P)

Çalışmaya dahil edilen astımlı hastalar ve kontrol grubu ilk bir yıldaki yaşam koşulları açısından karşılaştırıldığında; astım grubunda ilk bir yılda evde yaşayan kişi sayısı astımlı hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük saptandı ($p<0.001$). Sigara maruziyeti açısından karşılaştırıldığında astımlı grupta ilk bir yılda annenin sigara içme oranı ve evde diğer bir kişinin sigara içme oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.07$ ve $p=0.001$ sırasıyla). Yaşamın ilk bir yılında kırsal kesimde yaşam oranı kontrol grubunda yüksek iken (%35.3 & %22.1 sırasıyla, $p<0.001$), rutubetli evde yaşam oranı astımlı hasta grubunda anlamlı derecede yüksekti (%36.4 & %22.7, sırasıyla, $p<0.001$). İki grup arasında ilk

bir yılda kreşe gitme, okula giden kardeş sayısı, ısınma şekli ve evcil hayvan maruziyeti açısından fark saptanmadı (Tablo 4.4).

Çalışmaya dahil edilen astımlı hastalar ve kontrol grubu şu anki yaşam koşulları açısından karşılaştırıldığında; kırsal kesimde yaşam oranı kontrol grubunda astımlı hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (%23.0 & %15.3, sırasıyla, $p=0.009$). Sobalı ve rutubetli evde yaşayan kişi sayısı ise astım grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$ ve $p=0.015$, sırasıyla).

Çalışmaya dahil edilen astımlı hastaların ve kontrol grubunun doğum öyküsü ve postnatal beslenme özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.4 de verilmiştir.

Tablo 4.4: Çalışmaya dahil edilen astımlı hastaların ve kontrol grubu hastaların yaşamın ilk bir yılındaki ve mevcut yaşam koşullarının karşılaştırılması

	Astım (N=371)	Kontrol (N=300)	P
Kreş			
Kreşe gitme (evet)	50(13.5)	37(12.3)	0.661
Kreşe gitme yaşı, ay*	48(36-48)	48(36-48)	0.405
Kreşe gitme süresi, ay*	12(12-24)	12(12-24)	0.413
İlk yıl evdeki kişi sayısı*	4(3-5)	4(3-6)	<0.001
İlk yıl okula giden kardeş (var)	135(36.4)	99(33)	0.360
İlk yıl evde okula giden kişi sayısı*	1(1-2)	1(1-2)	0.138
İlk 1 yıl sigara maruziyeti (var), n(%)			
İlk yıl anne sigara içimi	79(21.3)	45(15)	0.037
İlk yıl baba sigara içimi	221(59.6)	185(61.7)	0.580
İlk yıl diğer sigara içimi	56(15.1)	20(6.7)	0.001
İlk yıl yaşadığı yer (kır), n(%)	82(22.1)	106(35.3)	<0.001
İlk yıl ısınma (soba), n(%)	243(65.5)	216(72)	0.072
İlk yıl evde rutubet (var), n(%)	135(36.4)	68(22.7)	<0.001
İlk yıl evde evcil hayvan (var), n(%)	7(1.9)	5(1.7)	0.831
İlk yıl ateşli ishal (evet), n(%)	114(30.7)	105(35)	0.241
Şu anki ısınma (soba), n(%)	224(60.4)	126(42)	<0.001
Şu anki evde rutubet (var), n(%)	67(18.1)	34(11.3)	0.015
Şuan evde evcil hayvan (var), n(%)	9(2.4)	4(1.3)	0.307
Şu anki yaşadığı yer (kır), n(%)	56(15.1)	69(23)	0.009

*: median (25-75P)

Çalışmaya dahil edilen astımlı hastalar ve kontrol grubu bireysel alerjik hastalık öyküsü açısından karşılaştırdığımızda; egzema öyküsü astımlı grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken (%3.5 & %0, sırasıyla, $p=0.001$); besin ve ilaç alerjisi öyküsü açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.632$ ve $p=0.880$, sırasıyla). İki grup bireysel atopi varlığı açısından karşılaştırıldığında atopi oranı astımlı grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (%64.4 & %4.7, sırasıyla, $p<0.001$).

İki grup birinci derece akrabalarında alerjik hastalık sıklığı açısından karşılaştırıldığında; astımlı hastaların annelerinde astım ve alerjik rinit sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken ($p<0.001$); egzema, besin alerjisi ve ilaç alerjisi sıklığı benzerdi (sırasıyla $p=0.489$, $p=0.443$ ve $p=0.226$). Benzer şekilde astımlı hastaların babalarında astım ve alerjik rinit sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken ($p=0.005$ ve $p=0.032$, sırasıyla); egzema, besin alerjisi ve ilaç alerjisi sıklığı benzerdi. İki grubun kardeşlerindeki alerjik hastalık öyküsü karşılaştırıldığında astımlı grubun kardeşlerinde astım ve alerjik rinit daha sık iken ($p<0.001$); egzema, besin alerjisi ve ilaç alerjisi sıklığı benzerdi (sırasıyla $p=0.147$, $p=0.658$ ve $p=0.355$).

Çalışmaya dahil edilen astımlı hastalar ile kontrol grubu hastaların bireysel ve ailesel alerjik hastalık açısından karşılaştırılması Tablo 4.5 de verilmiştir.

Astımlı hastalar atopisi olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. İki grup prenatal ve postnatal risk faktörleri ve yaşam koşulları açısından karşılaştırıldığında atopisi olmayan grupta ilk yıl ve çalışma sırasında soba ile ısınma sıklığı atopisi olan astımlılara göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.016$ ve $p=0.005$). Ayrıca atopisi olmayan astımlılarda kırsal bölgede yaşam oranı atopisi olanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı (%21.2 & %11.2, $p=0.014$).

Atopisi olan ve olmayan astımlıların prenatal ve postnatal risk faktörleri açısından karşılaştırma sonuçları Tablo 4.6 ve 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.5: Çalışmaya dahil edilen astımlı hastalar ile kontrol grubu hastaların bireysel ve ailesel alerjik hastalıklar açısından karşılaştırılması

		Astım (N=371) n(%)	Kontrol (N=300) n(%)	P
Hastada alerjik hastalık öyküsü				
	Egzema (var)	13(3.5)	0(0)	0.001
	Besin (var)	3(0.8)	1(0.3)	0.632
	İlaç (var)	1(0.3)	1(0.3)	0.880
Annede alerjik hastalık öyküsü				
	Astım (var)	50(13.5)	15(5)	<0.001
	Alerjik rinit (var)	32(8.6)	1(0.3)	<0.001
	Egzema (var)	8(2.2)	9(3)	0.489
	Besin (var)	1(0.3)	2(0.7)	0.443
	İlaç (var)	0(0)	1(0.3)	0.266
Babada alerjik hastalık öyküsü				
	Astım (var)	26(7)	7(2.3)	0.005
	Alerjik rinit (var)	11(3)	2(0.7)	0.032
	Egzema (var)	9(2.4)	7(2.3)	0.938
	Besin (var)	0(0)	0(0)	-
	İlaç (var)	0(0)	1(0.3)	0.266
Kardeş alerjik hastalık öyküsü				
	Astım (var)	60(18.3)	24(8.6)	<0.001
	Alerjik rinit (var)	34(10.4)	1(0.4)	<0.001
	Egzema (var)	5(1.5)	1(0.4)	0.147
	Besin (var)	2(0.6)	1(0.4)	0.658
	İlaç (var)	1(0.3)	0(0)	0.355
Atopi (var)		239(64.4)	14(4.7)	<0.001
Atopi türü				
	Ev tozu akarı (var)	188(78.7)	10(71.4)	0.524
	Polen (var)	104(43.5)	5(35.7)	0.567
	Hayvan tüyü(var)	25(10.5)	3(21.4)	0.204
	Mantar (var)	11(4.6)	2(14.3)	0.111
	Besin (var)	2(0.8)	0(0)	1
	Hamamböceği (var)	8(3.3)	1(7.1)	0.456
Atopi (tekli alerjen)		156(65.3)	12(85.7)	0.116

Tablo 4.6: Atopisi olan ve olmayan astımlı hastaların prenatal risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	Atopi Var (N=239) n(%)	Atopi Yok (N=132) n(%)	P değeri
Cinsiyet (erkek)	129(54)	65(49.2)	0.382
Prenatal aktif içicilik (var)	39(16.3)	23(17.4)	0.785
Prenatal pasif içicilik (var)	113(47.3)	59(44.7)	0.633
Prenatal vitamin desteği (var)	148(61.9)	87(65.9)	0.446
Prenatal ateşli hastalık (var)	11(4.6)	12(9.1)	0.086
Prenatal antibiyotik kullanımı (var)	28(11.7)	16(12.1)	0.908
Prenatal ağrı kesici kullanımı var)	82(34.3)	53(40.2)	0.263
Prenatal kronik hastalık (var)	24(10)	7(5.3)	0.114

Atopi olan ve olmayan astımlı hastalar doğum öyküleri ve doğum sonrası ilk bir yıldaki beslenme özellikleri açısından karşılaştırıldığında; iki grup arasında doğum zamanı, doğum şekli, doğum kilosu, çoğul gebelik sayısı, anne sütü alım ve alım süresi, D vitamini alımı, ek gıda başlangıç yaşı ve inek sütü başlangıç yaşı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.7)

Tablo 4.7: Atopisi olan ve olmayan astımlı hastaların doğum ve beslenme özellikleri açısından karşılaştırılması

	Atopi var(N:239) n(%)	Atopi yok(N:132) n(%)	p
Doğum zamanı			
Preterm	31(13)	25(18.9)	0.293
Term	203(84.9)	105(79.5)	
Postterm	5(2.1)	2(1.5)	
Doğum şekli (C/S)	118(49.4)	63(47.7)	0.762
Doğum kilosu, median	3200	3200	0.585
Çoğul gebelik (evet)	5(2.1)	1(0.8)	0.428
Anne sütü alımı (evet)	225(94.1)	123(93.2)	0.713
Anne sütü içme süresi	15(6-24)	16(6-24)	0.686
Ek gıda başlangıç yaşı	6(6-6)	6(6-6)	0.946
İnek sütü alım yaşı	12(9-18)	12(12-12)	0.843

Atopi olan ve olmayan astımlı hastalar yaşamın ilk bir yılındaki ve mevcut yaşam koşulları açısından karşılaştırıldığında; atopisi olmayan astımlılarda ilk bir yılda sobalı evde yaşam sıklığı anlamlı derecede yüksekti ($p=0.016$). İki grup arasında ilk bir yıldaki diğer çevresel faktörler açısından fark saptanmadı (Tablo 4.8).

Atopi olan ve olmayan astımlı hastalar şu anki yaşam koşulları açısından karşılaştırıldığında; sobalı evde ve kırsal kesimde yaşam oranı atopisi olmayan grupta anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.005$ ve $p=0.014$ sırasıyla). Atopisi olan ve olmayan astımlı hastaların yaşamın ilk bir yılındaki ve mevcut yaşam koşullarının karşılaştırılması Tablo 4.8 de verilmiştir.

Tablo 4.8: Atopisi olan ve olmayan astımlı hastaların yaşamın ilk bir yılındaki ve mevcut yaşam koşullarının karşılaştırılması

	Atopi var (N:239)	Atopi yok (N:132)	p
Kreş			
Kreşe gitme (evet)	28(11.7)	22(16.7)	0.181
Kreşe gitme yaşı*	48(36-48)	44(34.5-48)	0.803
Kreşe gitme süresi*	12(12-24)	12(12-24)	0.682
İlk yıl evdeki kişi sayısı*	4(3-5)	4(3-5)	0.125
İlk yıl okula giden kardeş (var)	89(37.2)	46(34.8)	0.647
İlk yıl evde okula giden kişi sayısı*	1(1-2)	1(1-2)	0.252
İlk 1 yılda sigara maruziyeti			
İlk yıl anne sigara içimi (var)	49(20.5)	30(22.7)	0.616
İlk yıl baba sigara içimi (var)	147(61.5)	74(56.1)	0.306
İlk yıl diğer sigara içimi (var)	39(16.3)	17(12.9)	0.376
İlk yıl yaşadığı yer (kır)	47(19.7)	35(26.5)	0.128
İlk yıl ısınma (soba)	146(61.1)	97(73.5)	0.016
İlk yıl evde rutubet (var)	88(36.8)	47(35.6)	0.816
İlk yıl evde evcil hayvan (var)	5(2.1)	2(1.5)	0.696
İlk yıl ateşli ishal (var)	65(27.2)	49(37.1)	0.047
Şu anki ısınma (soba)	82(34.3)	65(49.2)	0.005
Şu anki evde rutubet (var)	42(17.6)	25(18.9)	0.743
Şuan evde evcil hayvan (var)	7(2.9)	2(1.5)	0.397
Şu anki yaşadığı yer (kır)	28(11.7)	28(21.2)	0.014

*: median (25-75P)

Çalışmamızda astımlı hastaları atopisi olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayırdıktan sonra her iki astımlı hasta grubunu ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırdık.

Atopisi olan astımlı hastalar ile kontrol grubu prenatal risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında; atopili astımlılarda erkek cinsiyet oranı kontrole göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.026$). İki grup arasında prenatal sigara maruziyeti, vitamin desteği, antibiyotik kullanımı ve ağrı kesici kullanımı öyküsü açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.675$, 0.192 , 0.707 , 0.880 , 0.147 , 0.115). Atopisi olan astımlı hastalar ile kontrol hastaların prenatal risk faktörleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.9 da verilmiştir.

Tablo 4.9: Atopisi olan astımlı hastalar ile kontrol hastaların prenatal risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	Atopili Astım (N:239) n(%)	Kontrol (N:300) n(%)	P değeri
Cinsiyet (erkek)	129(54)	133(44.3)	0.026
Prenatal aktif içicilik (var)	39(16.3)	45(15)	0.675
Prenatal pasif içicilik (var)	113(47.3)	125(41.7)	0.192
Prenatal vitamin desteği (var)	148(61.9)	181(60.3)	0.707
Prenatal ateşli hastalık (var)	11(4.6)	13(4.3)	0.880
Prenatal antibiyotik kullanımı (var)	28(11.7)	24(8)	0.147
Prenatal ağrı kesici kullanımı (var)	82(34.3)	84(28)	0.115

Atopisi olan astımlı hastalar ile kontrol grubu doğum öyküsü ve postnatal beslenme özellikleri açısından karşılaştırdığında; sezeryanla doğum oranı atopili astım grubunda anlamlı derecede yüksek iken ($0=0.005$); diğer faktörler açısından fark saptanmadı. Atopisi olan astımlı hastalar ile kontrol hastaların postnatal risk faktörleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.10 da verilmiştir.

Tablo 4.10: Atopisi olan astımlı hastalar ile kontrol hastaların doğum öyküsü ve postnatal beslenme özellikleri açısından karşılaştırılması

	Atopili Astım (N:239)	Kontrol (N:300)	P
Doğum zamanı, n(%)			
Preterm	31(13)	35(11.7)	0.304
Term	203(84.9)	263(87.7)	
Postterm	5(2.1)	2(0.7)	
Doğum şekli (C/S), n(%)	118(49.4)	112(37.3)	0.005
Çoğul gebelik (evet), n(%)	5(2.1)	5(1.7)	0.716
Anne sütü alımı (evet), n(%)	225(94.1)	285(95)	0.661
Anne sütü içme süresi, ay*	14(6-24)	15(6-24)	0.800
Ek gıda başlangıç yaşı, ay*	6(6-6)	6(6-6)	0.492
İnek sütü alım yaşı, ay*	12(12-12)	12(9-18)	0.234

*: median (25-75P)

Çalışmaya dahil edilen atopili astımlı hastalar ve kontrol grubu ilk bir yıldaki ve mevcut yaşam koşulları açısından karşılaştırdığında; evde yaşayan diğer kişilerin sigara içme öyküsü ve rutubetli evde yaşam sıklığı atopili astım grubunda yüksek iken ($p<0.001$); kırsal kesimde yaşam oranı ve sobalı evde yaşam oranı kontrol grubunda daha sıklı ($p<0.001$ ve $p=0.007$). İlk bir yıldaki diğer faktörler açısından fark saptanmadı. İki grup şu anki yaşam koşulları açısından karşılaştırdığında rutubetli evde yaşam sıklığı atopili astımlı grupta yüksek iken ($p=0.039$), sobalı evde ve kırsal kesimde yaşam oranı kontrol grubunda daha yüksekti ($p<0.001$ ve $p=0.001$). Atopisi olan astımlı hastalar ile kontrol hastaların postnatal risk faktörleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.11 de verilmiştir.

Tablo 4.11: Atopisi olan astımlı hastalar ile kontrol hastalarının yaşamın ilk bir yılındaki ve mevcut yaşam koşullarının karşılaştırılması

	Atopi var (N=239)	Kontrol (N=300)	P
Kreş			
Kreşe gitme (evet), n(%)	28(11.7)	37(12.3)	0.872
Kreşe gitme yaşı, ay*	48(36-48)	48(36-48)	0.320
Kreşe gitme süresi, ay*	12(12-24)	12(12-24)	0.344
İlk yıl evdeki kişi sayısı	4(3-6)	4(3-5)	0.268
İlk yıl okula giden kardeş (var)	89(37.2)	99(33)	0.305
İlk yıl evde okula giden kişi sayısı,*	1(1-2)	1(1-2)	0.675
İlk yıl sigara maruziyeti (var), n(%)			
İlk yıl anne sigara içimi (var)	49(20.5)	45(15)	0.094
İlk yıl baba sigara içimi (var)	147(61.5)	185(61.7)	0.970
İlk yıl diğer sigara içimi (var)	39(16.3)	20(6.7)	<0.001
İlk yıl yaşadığı yer (kır), n(%)	47(19.7)	106(35.3)	<0.001
İlk yıl ısınma (soba), n(%)	146(61.1)	216(72)	0.007
İlk yıl evde rutubet (var), n(%)	88(36.8)	68(22.7)	<0.001
İlk yıl evde evcil hayvan (var), n(%)	5(2.1)	5(1.7)	0.716
İlk yıl ateşli ishal (evet), n(%)	65(27.2)	105(35)	0.053
Şu anki ısınma (soba), n(%)	82(34.3)	174(58)	<0.001
Şu anki evde rutubet (var), n(%)	42(17.6)	34(11.3)	0.039
Şuan evde evcil hayvan (var), n(%)	7(2.9)	4(1.3)	0.229
Şu anki yaşadığı yer (kır), n(%)	28(11.7)	69(23)	0.001

*: median (25-75P)

Atopisi olmayan astımlı hastalar ile kontrol grubu prenatal risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında; erkek cinsiyet oranı, sigara maruziyeti, vitamin desteği, ateşli hastalık öyküsü, antibiyotik kullanımı ve kronik hastalık öyküsü açısından iki grup arasında bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0.346, 0.524, 0.554, 0.271, 0.051, 0.173 ve 0.064). Prenatal ağrı kesici kullanım öyküsü atopisi olmayan astım

grubunda (%40.2), kontrol grubundan (%28.0) anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0.012).

Atopisi olmayan astımlı hastalar ile kontrol grubunun prenatal risk faktörleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.12 de verilmiştir.

Tablo 4.12: Atopisi olmayan astımlı hastalar ile kontrol hastaların prenatal risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	Atopisiz Astım (N:132) n(%)	Kontrol (N:300) n(%)	P değeri
Cinsiyet (erkek)	65(49.2)	133(44.3)	0.346
Prenatal aktif içicilik (var)	23(17.4)	45(15)	0.524
Prenatal pasif içicilik (var)	59(44.7)	125(41.7)	0.554
Prenatal vitamin desteği (var)	87(65.9)	181(60.3)	0.271
Prenatal ateşli hastalık (var)	12(9.1)	13(4.3)	0.051
Prenatal Ab kullanımı (var)	16(12.1)	24(8)	0.173
Prenatal analjezik kullanımı (var)	53(40.2)	84(28)	0.012
Prenatal kronik hastalık (var)	7(5.3)	6(2)	0.064

Ab: antibiyotik

Atopisi olmayan astımlı hastalar ile kontrol grubu doğum öyküsü ve postnatal beslenme özellikleri açısından karşılaştırdığında; doğum zamanı, çoğul gebelik öyküsü, anne sütü alım öyküsü, anne sütü alım süresi, ek gıda başlangıç yaşı ve inek sütü alım yaşı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0.086, 0.672, 0.447, 0.682, 0.174, 0.912). C/S ile doğum oranı atopisi olmayan astım grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (%47.7 & %37.3, sırasıyla, p=0.043).

Atopisi olmayan astımlı hastalar ile kontrol hastaların postnatal risk faktörleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.13 de verilmiştir.

Tablo 4.13: Atopisi olmayan astımlı hastalar ile kontrol hastalarının doğum öyküsü ve postnatal beslenme özellikleri açısından karşılaştırılması

		Atopisiz astım (N:132)	Kontrol (N:300)	P
Doğum zamanı, n(%)				
	Preterm	255(18.9)	35(11.7)	0.086
	Term	105(79.5)	263(87.7)	
	Postterm	2(1.5)	2(0.7)	
Doğum şekli (C/S), n(%)		63(47.7)	112(37.3)	0.043
Çoğul gebelik (evet), n(%)		1(0.8)	5(1.7)	0.672
Anne sütü alımı (evet), n(%)		123(93.2)	285(95)	0.447
Anne sütü içme süresi, ay*		14(6-24)	16(6-24)	0.682
Ek gıda başlangıç yaşı, ay*		6(6-6)	6(6-6)	0.174
İnek sütü alım yaşı, ay*		12(12-12)	12(12-12)	0.912

*: median (25-75P)

Çalışmaya dahil edilen atopisi olmayan astımlı hastalar ve kontrol grubu ilk bir yıldaki yaşam koşulları açısından karşılaştırdığında; evdeki kişi sayısı atopisi olmayan astım grubunda kontrol grubuna göre düşük saptandı ($p=0.039$). Ayrıca ilk bir yılda ebeveyn dışı kişilerce sigara tüketimi oranı ve rutubetli evde yaşam oranı atopisi olmayan astımlı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.034$ ve $p=0.005$, sırasıyla).

Çalışmaya dahil edilen atopisi olmayan astımlı hastalar ve kontrol grubu şu anki yaşam koşulları açısından karşılaştırdığında; Rutubetli evde yaşayan kişi sayısı atopisi olmayan astım grubunda (%18.9), kontrol grubundan (%11.3) anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.034$). Sobalı evde yaşam öyküsü, evde evcil hayvan besleyen kişi sayısı ve kırsal bölgede yaşam öyküsü açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.092$, $p=1.000$, $p=0.682$).

Atopisi olmayan astımlı hastalar ile kontrol hastaların postnatal risk faktörleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.14 de verilmiştir.

Tablo 4.14: Atopisi olmayan astımlı hastalar ile kontrol hastaların yaşamın ilk bir yılındaki ve şu anki yaşam koşullarının karşılaştırılması

		Atopisiz astım (N:132) n(%)	Kontrol (N:300) n(%)	P
Kreş				
	Kreşe gitme (evet)	22(16.7)	37(12.3)	0.227
	Kreşe gitme yaşı, ay*	48(36-48)	48(34.5-48)	0.388
	Kreşe gitme süresi, ay*	12(12-24)	12(12-24)	0.342
İlk yıl evdeki kişi sayısı*		4(3-5)	4(3-6)	0.039
İlk yıl okula giden kardeş (var)		46(34.8)	99(33)	0.708
İlk yıl evde okula giden kişi, sayısı		1(1-2)	1(1-2)	0.785
İlk yıl sigara maruziyeti (var)				
	İlk yıl anne sigara içimi (var)	30(22.7)	45(15)	0.051
	İlk yıl baba sigara içimi (var)	74(56.2)	185(61.7)	0.273
	İlk yıl diğer sigara içimi (var)	17(12.9)	20(6.7)	0.034
İlk yıl yaşadığı yer (kır)		35(26.5)	106(35.3)	0.072
İlk yıl ısınma (soba)		97(73.5)	216(72)	0.750
İlk yıl evde rutubet (var)		47(35.6)	68(22.7)	0.005
İlk yıl evcil hayvan (var)		2(1.5)	5(1.7)	0.635
İlk yıl ateşli ishal (evet)		49(37.1)	105(35)	0.672
Şu anki ısınma (soba)		65(49.2)	174(58)	0.092
Şu anki evde rutubet (var)		25(18.9)	34(11.3)	0.034
Şu an evcil hayvan (var)		2(1.5)	4(1.3)	1
Şu anki yaşadığı yer (kır)		28(21.2)	69(23)	0.682

*: median (25-75P)

5. TARTIŞMA

Astımın büyük oranda çocukluk çağında başlangıç göstermesi epidemiyolojik çalışmaları bu yaş grubuna kaydırmaktadır. Yaşamın erken yıllarında alerjenlere ve sigara gibi iritan maddelere maruziyet, artmış antibiyotik kullanımı ve yaşam koşulları gibi risk faktörlerinin astım etiyolojisinde rol oynadığını düşündüren çalışmalar olmakla birlikte henüz astımın etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada çocukluk çağı astım gelişimde rol oynayan risk faktörlerin ortaya konması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda astımlı grupta erkek cinsiyet oranı, prenatal parasetamol kullanımı, C/S ile doğum oranı, ilk bir yılda sigara maruziyeti, kentsel yaşam oranı, bireysel egzema varlığı ve ailede alerjik hastalık öyküsü kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken; ilk bir yılda evde yaşayan kişi sayısı ve D vitamin kullanım süresi kontrol grubuna göre düşüktü.

Çalışmamızda astım ve kontrol grubumuzdaki cinsiyet dağılımına baktığımızda; astımlı hastalarda erkek cinsiyet oranı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti. Literatürde birçok çalışmada astım sıklığının çocukluk döneminde erkek cinsiyette kızlara göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (217-221). Bizdeki bulgulara literatürle uyumlu olarak görülmektedir. Cinsiyetler arasındaki bu farkın sebebinin; erkeklerde doğumda akciğer boyutlarının kızlara göre daha küçük olması (32) ve puberte öncesi dönemde ortalama havayolu çapının kızlara göre erkeklerde daha dar olmasına (33) bağlı olduğu düşünülmektedir. Fakat bu bulguların aksine Moraes ve ark. (222) ile Bayram ve ark. (223) yaptıkları çalışmalarda çocukluk çağı astımın her iki cinsiyette eşit oranda görüldüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Astım genetik faktörlerin rol oynadığı kronik bir hastalıktır ve kompleks bir genetik geçişe sahiptir. Yapılan çalışmalarda astım patogenezinde çok sayıda genin rol oynadığı (16) ve farklı etnik gruplarda farklı genlerin sık olduğu gösterilmiştir (17). Astım gelişimi ile ilgili gen çalışmaları; alerjen spesifik IgE antikörlerinin yapımı, havayolu aşırı duyarlılığı, sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri gibi inflamatuvar mediatörlerin oluşumu, Th1 ve Th2 immün cevabın oranının rol oynadığını göstermektedir (22). Astımın kalıtsal geçişiyle ilgili çok sayıda ailesel temelli çalışma ortaya konmuştur (18-20). Birinci derece akrabalar

arasında da astım riskinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (31, 224). Ülkemizde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada atopik hastaların %40-80'inde pozitif aile öyküsü bulunmuş ve astım gelişiminde en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (225). Bizde yaptığımız çalışmada astım hastalarımızda ailesel alerjik hastalık öyküsünü anlamlı düzeyde yüksek saptadık. Bulduğumuz sonuçlar literatürle uyumlu olarak görülmektedir.

Prenatal parasetamol kullanımı, fetal akciğerde lökositlerin ve eozinofillerin infiltrasyonuna ve havayolu inflamasyonuna neden olarak çocuklarda alerjik hastalığa yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir (226). Yapılan birçok çalışmada prenatal ve yaşamın erken döneminde parasetamol kullanımı çocukluk çağı astım riskini arttırdığı gösterilmiştir (226-229). Yapılan bir meta-analizde birinci trimesterde yüksek doz parasetamol kullanımının çocukluk çağı astım için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (230). Bu çalışmalara karşıt olarak Kallen ve ark. yaptığı bir çalışmada maternal parasetamol kullanımının astım riskini arttırmadığı gösterilmiştir (231). Biz çalışmamızda prenatal parasetamol kullanımı ile astım arasındaki ilişkiyi anlamlı düzeyde yüksek saptadık. Bulduğumuz sonuçlar literatür ile uyumlu olarak prenatal parasetamol kullanımının astım için risk faktörü olduğunu desteklemektedir ancak bu konuda geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kulas ve ark. yaptıkları bir çalışmada C/S ile doğan çocuklarda birçok kronik hastalık riskinin arttığı ve bu kronik hastalıklardan birinin de astım olduğunu bildirmişlerdir (232). Benzer şekilde Sevelsted ve ark. yaptığı başka bir çalışmada C/S ile doğumun astım riskini arttırdığını göstermişlerdir (233). Bir meta-analizde sezeryan ile doğum nedeniyle hastanede yatış süresi uzamakta bunun sonucunda yenidoğanın RSV enfeksiyonu ile karşılaşması arttığından, C/S'nin çocukluk çağı astım için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (234). Biz de çalışmamızda astım grubunda kontrol grubuna göre C/S ile doğum oranını anlamlı düzeyde yüksek saptadık. Dolayısıyla C/S'nin endikasyon dışı uygulanmaması hem işleme bağlı komplikasyonlardan hem de astım gibi solunum yolu hastalıkları açısından koruyucu olacaktır.

Prematüritenin astım riskini nasıl arttırdığı tam olarak bilinmemesine (116) rağmen prematürite nedeniyle mekanik ventilatör tedavisi veya prematürite

sonucu oluşan BPD'nin bir sekeli olarak astım riskinin arttığı düşünölmektedir (120). On dokuz çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde prematüritenin çocukluk ağı astım riskini arttırdığı bildirilmiştir (116). Prematürite ile astım arasındaki neden-sonuç ilişkisi üç mekanizma ile açıklanabilir. Birincisi, prematüre bebeklerde akciğerin anatomik veya immünolojik olarak immatür olması, ileride çocuğu astım gelişimine neden olan faktörlere duyarlı hale getiriyor olabilir. İkincisi, astım ile erken doğum arasında ortak genetik belirleyiciler olabilir. Astımı olan annelerde gebeliğin kısa olması veya annede astım olmasının çocukta astım için önemli bir risk faktörü olması bu düşünceyi desteklemektedir. Üçüncüsü ise bazı prenatal maruziyetler erken dönemde preterm doğuma neden olurken, geç dönemde ise astım gelişimine katkıda bulunuyor olabilir. Buna en iyi örnek sigaraya maruziyettir, prenatal maruziyet erken doğuma neden olurken aynı zamanda astım riskini de artırmaktadır (235). Bu çalışmalara karşıt olarak astım ile prematürite arasında bir ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (123). Bizim alışmamızda ise astım ile prematürite arasında bir ilişki saptamadık. Bunda alışmamızdaki prematür doğum öyküsü olan katılımcı sayısının az olmasının rol oynadığını düşünmekteyiz.

Yaşamın ilk 4-6 ayı sadece anne sütü ile beslenmenin, atopik hastalık görölme sıklığını azalttığı ve enfeksiyonlara karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Anne sütünün koruyucu özelliği; kompleks içeriğinden ve inek sütü proteini ile karşılaşmayı geciktirmesinden kaynaklandığı düşünölmektedir (236). Özalp ve ark yaptığı bir çalışmada ölkemizde anne sütü alım süresi ortalama 10 ay ve infantların %13.8'inin sadece 3 ay anne sütü aldığı raporlanmıştır (237). Bizim alışmamızda astımlıların % 93.8 i, kontrol grubunun %95 anne sütü almıştır. Astımlı hastalar ortalama 14 ay, kontrol grubu ise ortalama 15.5 ay anne sütü almıştır. Yapılan birçok çalışmada anne sütü alan çocuklarda astım insidansının azaldığı gösterilmiştir (126, 127, 238, 239). Bener ve ark. yaptığı bir çalışmada gelişmekte olan ölkelerde anne sütü ile beslenmenin astım ve alerjik hastalık riskini azalttığını bildirmişlerdir (240). Ölkemizde yapılan bir çalışmada anne sütü ile beslenmenin astım ve hışıltı riskini azalttığı fakat alerjik rinit ve egzama riskini etkilemediğini belirtmişlerdir (241). Ancak literatürde anne sütü ile astım arasında ilişki olmadığını hatta astım riskinin arttığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.

Almanya’da yapılan bir çalışmada anne sütü ile beslenmenin tek başına atopik hastalıklara karşı uzun süre koruma sağlamadığını gösterilmiştir (242). Sears ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise 4 ay ve üstü anne sütü alan çocuklarda 9-21 yaşları arasında astım ve atopi insidansının arttığını bildirmişlerdir (243). Biz çalışmamızda astım ile anne sütü arasında bir ilişki saptayamadık. Bunda hem astım hem de kontrol grubumuzdaki katılımcıların çoğunun en az 4-6 ay anne sütü almış olması rol oynamış olabilir. Ayrıca literatürde farklı sonuçların yer alması bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

D vitamininin immünmodülatör etkilerinin olduğu, T ve B hücrelerinin fonksiyonlarını etkilediği ve antimikrobial peptidlerin üretimini arttırdığı bilinmektedir (244). D vitamini eksikliğinde havayolu duyarlılığını arttığı ve akciğer fonksiyonları azaldığı, bunun da astım şiddetini arttırdığı gösterilmiştir (244). Kord kanındaki 25-OH vitamin D düzeyi ile astım sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen yakın tarihli bir çalışmada düşük maternal vit-D düzeyinin çocuklarda alerjik duyarlanma, egzema ve astım sıklığını artırdığı gösterilmiş (245). Ancak literatürde farklı sonuçlar da yer almaktadır. Yakın tarihli bir kohort çalışmasında kord kanı vit D düzeyi ile astım sıklığı arasında ilişki saptanmazken (246), başka bir çalışmada annedeki yüksek D-vitaminin alerjik hastalık riskini artırabileceği saptanmıştır (247). D vitamini desteği ile alerjik hastalıklar arasında ilişkiyi araştıran çalışmalarda, D vitamini desteğinin eozinofilik havayolu inflamasyonunu azaltarak astım kontrolüne katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (248, 249). Literatürde ilk bir yıldaki D vitamini profilaksisi ve süresi ile astım arasında ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda astımlılarda kontrol grubuna göre ilk bir yılda D vitamini kullanım süresini anlamlı düzeyde daha kısa saptadık. Bu bulgular maternal D vitaminin düzeyinin yanı sıra özellikle ilk bir yıldaki d vitamini desteğinin astım sıklığı üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çevresel iritanlar astım gelişim ve şiddetinde rol oynamaktadırlar. Ev içi hava kirliliğinde en bilinen ve en çok sebep-sonuç ilişkisi kurulan sigara dumanına maruziyettir. Sigara dumanı, hava yolu düz kasında hiperplazi ve ekstrasellüler matriks üretimini arttırarak yenidoğan ve pediatrik hava yolu hastalıklarının artmasına neden olmaktadır (69). Annesi sigara içen infantlarda hayatın ilk yılında hışıltı riski 4 kat artmaktadır (32, 67). Yapılan çalışmalarda prenatal dönemde ve

erken çocukluk döneminde sigara dumanına maruz kalanlarda astım insidansının daha fazla olduğu ve astım semptomlarını kötüleştirdiği bildirilmiştir (67, 71, 250, 251). 0-5 yaş arası 4331 çocuğun katıldığı bir çalışmada, anneleri en az yarım paket sigara içen çocuklarda astım riskinin en az 2.1 kat daha fazla görüldüğü, ilk bir yaşta bu riskin 2.6 kata çıktığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise prenatal aktif ve pasif içicilik açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ancak literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak yaşamın ilk bir yılında evde sigara içen anne sayısı ve evdeki sigara içen diğer bireylerin sayısı astımlılarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bulduğumuz sonuçlar göre, astım açısından ilk bir yıldaki sigara maruziyetinin astım gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde halen çoğu evde ısınma amaçlı soba, yakıt olarak da kömür kullanılmaktadırlar. Hulin ve ark. yaptığı bir çalışmada sobalı evde yaşayanlarda astım gelişme riski önemli düzeyde arttığını bildirmişlerdir (252). Ayrıca yapılan başka çalışmalarda sobalı evde yaşayan çocuklarda astım prevalansının arttığına dair yeterli kanıt elde edilemese de astım semptomlarının arttığı bildirilmiştir (98, 99). Biz yaptığımız çalışmada yaşamın ilk bir yılında sobalı evde yaşayan kişi sayısı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulamasak da, şu an ki yaşam koşulları göz önüne alındığında literatürle uyumlu olarak astımlılarda sobalı evde yaşayan kişi sayısını kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptadık.

Rutubetli ev ortamında yaşamının özellikle küf mantarları ve ev tozu akarlarına maruziyeti artırması nedeniyle astım risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Strachan ve ark. yaptığı bir çalışmada yatak odasındaki rutubetin astım için bir risk faktörü olduğunu belirtilmiştir. Yapılan başka çalışmalarda rutubetin astım riskini arttırdığı ve evdeki rutubet ortadan kaldırıldığında astım semptomlarının azaldığı gösterilmiştir (101, 102). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hem ilk bir yıl hem de şuan ki yaşam koşulları göz önüne alındığında astımlılarda kontrol grubuna göre rutubetli evde yaşayan kişi sayısını anlamlı düzeyde yüksek saptadık. Bu bulgular rutubetin ortadan kaldırılmasının astım için koruyucu bir faktör olacağını göstermektedir.

Kalabalık ev ortamında yaşarlarda hışılı, atopi ve bronş hiperreaktivitesinin daha az görölmesi hijyen hipotezi ile ilişkili bulunmuştur

(253). Yapılan bir çalışmada çok çocuklu ailelerde erken yaşta çok enfeksiyon geçiren çocuklarda astım riskinin daha az olabileceği söylenmiştir (61). Hesselmar ve ark. yaptığı bir çalışmada kardeş sayısı fazla olan çocuklarda astım ve alerjik rinit prevalansı daha düşük oranda saptanmıştır (254). Ayrıca kreşe gitme gibi toplu ortamlarda bulunan çocuklarda veya kardeşi kreşe veya okula gidenlerde enfeksiyon riski daha fazla olacağından, bu çocuklarda hijyen hipoteziyle ilişkili olarak astım daha az görülmektedir. Bu hipotezi destekleyen çalışmalar literatürde mevcuttur (61, 255-257). Fakat biz çalışmamızda kreşe gitme durumu ve başlama yaşı açısından, yaşamın ilk yılında okula giden kardeş durumu açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptamadık ancak evde yaşayan kişi sayısı kontrol grubunda astım grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek idi. Bu bulgu da kalabalık ailelerde astım sıklığının azaldığını göstermekte ve hijyen hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızda kırsal kesimde yaşayan çocuklarda astımın daha az görüldüğünü saptadık. Yaşamın erken dönemlerinden itibaren kırsal bölgede yaşayanlarda mekanizma tam olarak bilinmese de, özellikle endotoksinlere maruziyetin alerjik hastalık riskini azalttığı bildirilmiştir (258). Yapılan bir çalışmada kırsal bölgede yaşayıp çiftlik sütüne maruz kalan çocuklarda alerjik hastalık sıklığının azaldığı bildirilmiştir (258). Horak ve ark. yaptığı bir çalışmada kırsal bölgede yaşayan çocuklarda astım prevalansının daha az olduğu gösterilmiştir (259). Polonya’da yapılan bir çalışmada, Polonya’nın Avrupa Birliği’ne girmesinden sonra kırsal yaşam daha çok şehirleşmeye kayması sonucu astım ve alerjik hastalıklarında artış görüldüğünü bildirilmiştir (260). Endotoksin maruziyeti be beslenmenin yanı sıra çevresel irritan maruziyeti de bu etkide rol oynuyor olabilir. Yapılan çalışmalarda trafiğin yoğun olduğu şehirlerde astım gelişme riskinin arttığı (81, 82) ve hava kirliliği yapan oksidan kirleticiler havayolu geçirgenliğini artırarak alerjenlerin etkilerini arttırdığı gösterilmiştir (83, 84). California’da yaşları 5-7 arasında değişen 5000 çocuk arasında yapılan bir çalışmada trafikle ilişkili hava kirliliğinin astım için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (261). Kırsal kesimde kentsel alana göre trafik yoğunluğu, dolayısıyla bununla ilişkili çevresel irritanlara maruziyetin daha az olduğu göz önünde

bulundurulduğunda, bununda kırsal kesimde astımın daha az görülmesinde bir etken olduğu söylenebilir.

Evde evcil hayvan beslenmesi ile astım arasında ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda hayatın erken döneminde kedi veya köpeğe maruziyetin çocuğu alerjen duyarlanması veya astım gelişiminden koruyacağı belirtilirken (41, 262), bunun aksine erken maruziyetin duyarlanmayı artırabileceğini öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (42, 43, 263). Ülkemizde yapılan bir çalışmada atopik astımlılarda evcil hayvan besleme oranının non-atopik astımlılara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (264). Lanphear ve ark. 5384 çocukta yaptığı bir çalışmada evde evcil hayvan bulunmasının astım insidansını arttırdığını bildirmişlerdir (265). Buna karşın Hasselmar ve ark. yaptığı başka bir çalışmada yaşamın ilk yıllarında evinde evcil hayvan bulunan okul çocuklarında astım ve alerjik rinit prevalansını daha düşük saptamışlardır (254). Avrupada 22000 okul çocuğunun dahil edildiği bir başka çalışmada ise erken dönemde evcil hayvan maruziyeti ile astım sıklığı arasında bir ilişki saptanmamıştır (44). Biz çalışmamızda evde evcil hayvan besleme açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptamadık. Bunun her iki grupta da evcil hayvan besleme oranının çok düşük olmasından kaynaklanmış olabilir ancak literatürdeki farklı sonuçlar bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Atopi ile astım arasında güçlü bir ilişki olduğu yapılan birçok çalışma tarafından gösterilmiştir (104, 238, 266). Bizim çalışmamızda; astım grubunda %64.4 oranında, kontrol grubunda ise %4.7 oranında atopi saptadık. Yani atopi oranı astım grubumuzda kontrol grubumuza göre anlamlı düzeyde yüksekti. Bu da göstermektedir ki literatürle uyumlu olarak atopi astım için önemli bir risk faktörüdür.

Sonuç olarak, çalışmamızda astım için risk faktörlerini değerlendirdiğimizde; prenatal parasetamol kullanımının, sezeryan ile doğumun, yaşamın ilk bir yılında sigara maruziyetinin, D vitaminin destek tedavi süresinin kısılmasının, kentsel bölgede yaşamın, aile fert sayısının az olmasının, ailesel alerjik hastalık varlığının ve bireysel atopi varlığının astım için risk faktörleri olduğunu saptadık. Dolayısı ile gebelik süresinde gereksiz antipiretik (parasetamol) kullanmamanın, tıbbi endikasyon olmadıkça sezeryandan kaçınılmasının, evde

sigara maruziyetinin önlenmesinin ve ilk bir yılda D vitaminin desteğinin düzenli olarak sürdürülmesinin şu an için önlenabilir risk faktörleri olduğu söylenebilir.

SONUÇLAR

- Astımın çocukluk çağında erkeklerde daha sık olduğu saptanmıştır.
- Prenatal aktif ya da pasif sigara içiciliği açısından anlamlı fark saptamadık. Ancak postnatal dönemde anne veya evdeki diğer kişiler tarafından sigara içilmesinin çocukta astım riskini arttırdığını saptadık. Bu bulgu pasif sigara maruziyetinin önlenmesinin astım gelişimini önlemede önemli bir basamak olduğunu göstermektedir.
- Prenatal ağrı kesici kullanımı astımlı grupta anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu bulgu akılcı ilaç uygulaması ve gereksiz ilaç kullanımdan kaçınılmasının önemini göstermektedir.
- Astımlı hasta grubunda C/S ile doğum oranını daha yüksek oranda saptadık. Endikasyonsuz C/S yapılmaması astım riskini azaltacak bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.
- Astımlı hastalarda ilk 1 yılda d vitamini kullanım süresi daha düşük saptandı. İlk bir yıldaki düzenli D vitamini profilaksisi astım açısından koruyucu olabilir gibi görünmektedir.
- Evde yaşayan kişi sayısı ve kırsal kesimde yaşam oranı kontrol grubunda daha yüksek saptandı, bu bulgu hijyen hipotezi ile uyumludur.
- Sobalı ve rutübetli evde yaşam oranı astımlı hastada daha yüksek saptanmıştır.
- Bireysel egzema sıklığı ve alerjen duyarlanma sıklığı astımlı grupta kontrollere göre daha yüksek saptandı.
- Ailesel alerjik hastalık öyküsü astımlı hastalarda daha sık saptandı.
- Atopisi olmayan astımlı hastalarda atopisi olanlara göre kırsal bölgede yaşam ve sobalı ev daha sık saptandı.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014. Available from: www.ginasthma.org.
2. **Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma P.** The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, **2004**; 59: 469-78.
3. **Civelek E CB, Boz AB, Yuksel H, Orhan F, Uner A, Sekerel BE.** Extent and burden of allergic diseases in elementary school children: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. **2010**; 20: 280-8.
4. **Bateman ED BJ, Keech ML.** The correlation between asthma control and health status: The GOAL study. *Eur Respir J* **2007**; 29:56-62.
5. **Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, International Study of A, Allergies in Childhood Phase Three Study G.** Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, **2009**; 64: 476-83.
6. **Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Becker A, Zar HJ, Sly PD, Soto-Quiroz M, Wong G, Bateman ED.** Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatric pulmonology*, **2011**; 46: 1-17.
7. **Bel EH.** Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med*, **2004**; 10: 44-50.
8. **Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, D'Agostino R, Jr., Castro M, Curran-Everett D, Fitzpatrick AM, Gaston B, Jarjour NN, Sorkness R, Calhoun WJ, Chung KF, Comhair SA, Dweik RA, Israel E, Peters SP, Busse WW, Erzurum SC, Bleecker ER, National Heart L, Blood Institute's Severe Asthma Research P.** Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*, **2010**; 181: 315-23.
9. **Wenzel SE.** Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*, **2012**; 18: 716-25.

10. **Van Wonderen KE, Van Der Mark LB, Mohrs J, Bindels PJ, Van Aalderen WM, Ter Riet G.** Different definitions in childhood asthma: how dependable is the dependent variable? *Eur Respir J*, **2010**; 36: 48-56.
11. **Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C, Group IPTS.** Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, **2007**; 62: 758-66.
12. **Ones U, Akcay A, Tamay Z, Guler N, Zencir M.** Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy*, **2006**; 61: 1448-53.
13. **Busse WW, Lemanske RF, Jr.** Asthma. *N Engl J Med*, **2001**; 344: 350-62.
14. **Holgate ST.** Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **1999**; 104: 1139-46.
15. **Ober C, Vercelli D.** Gene-environment interactions in human disease: nuisance or opportunity? *Trends Genet*, **2011**; 27: 107-15.
16. **Ober C, Yao TC.** The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev*, **2011**; 242: 10-30.
17. **Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, Gauderman WJ, Gignoux CR, Graves PE, Himes BE, Levin AM, Mathias RA, Hancock DB, Baurley JW, Eng C, Stern DA, Celedon JC, Rafaels N, Capurso D, Conti DV, Roth LA, Soto-Quiros M, Togias A, Li X, Myers RA, Romieu I, Van Den Berg DJ, Hu D, Hansel NN, Hernandez RD, Israel E, Salam MT, Galanter J, Avila PC, Avila L, Rodriguez-Santana JR, Chapela R, Rodriguez-Cintron W, Diette GB, Adkinson NF, Abel RA, Ross KD, Shi M, Faruque MU, Dunston GM, Watson HR, Mantese VJ, Ezurum SC, Liang L, Ruczinski I, Ford JG, Huntsman S, Chung KF, Vora H, Li X, Calhoun WJ, Castro M, Sienra-Monge JJ, del Rio-Navarro B, Deichmann KA, Heinzmann A, Wenzel SE, Busse WW, Gern JE, Lemanske RF, Jr., Beaty TH, Bleecker ER, Raby BA, Meyers DA, London SJ, Mexico City Childhood Asthma S, Gilliland FD, Children's Health S, study H, Burchard EG, Genetics of Asthma in Latino Americans Study SoG-E, Admixture in Latino A, Study of African Americans AG, Environments, Martinez FD, Childhood**

- Asthma R, Education N, Weiss ST, Childhood Asthma Management P, Williams LK, Study of Asthma P, Pharmacogenomic Interactions by R-E, Barnes KC, Genetic Research on Asthma in African Diaspora S, Ober C, Nicolae DL.** Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet*, **2011**; 43: 887-92.
18. **Holberg CJ, Elston RC, Halonen M, Wright AL, Taussig LM, Morgan WJ, Martinez FD.** Segregation analysis of physician-diagnosed asthma in Hispanic and non-Hispanic white families. A recessive component? *Am J Respir Crit Care Med*, **1996**; 154: 144-50.
 19. **Panhuysen CI, Vonk JM, Koeter GH, Schouten JP, van Altena R, Bleecker ER, Postma DS.** Adult patients may outgrow their asthma: a 25-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*, **1997**; 155: 1267-72.
 20. **Longo G, Strinati R, Poli F, Fumi F.** Genetic factors in nonspecific bronchial hyperreactivity. An epidemiologic study. *Am J Dis Child*, **1987**; 141: 331-4.
 21. **Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER.** Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **1999**; 104: 895-901.
 22. **Brooks C, Pearce N, Douwes J.** The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, **2013**; 13: 70-7.
 23. **Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, von Mutius E, Farrall M, Lathrop M, Cookson WO, Consortium G.** A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med*, **2010**; 363: 1211-21.
 24. **Daley D, Park JE, He JQ, Yan J, Akhabir L, Stefanowicz D, Becker AB, Chan-Yeung M, Bosse Y, Kozyskyj AL, James AL, Musk AW, Laprise C, Hegele RG, Pare PD, Sandford AJ.** Associations and interactions of genetic polymorphisms in innate immunity genes with early viral infections and susceptibility to asthma and asthma-related phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*, **2012**; 130: 1284-93.
 25. **Beuther DA, Sutherland ER.** Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*, **2007**; 175: 661-6.

26. **Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, Dumith SC.** Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review. *Obes Rev*, **2011**; 12: 93-104.
27. **Tantisira KG, Weiss ST.** Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax*, **2001**; 56 Suppl 2: ii64-73.
28. **Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Heike T, Ito M, Hosoi S, Nakahata T.** Obesity and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*, **2008**; 19: 527-34.
29. **Silverberg JI, Silverberg NB, Lee-Wong M.** Association between atopic dermatitis and obesity in adulthood. *Br J Dermatol*, **2012**; 166: 498-504.
30. **Boulet LP.** Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy*, **2013**; 43: 8-21.
31. **Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT.** Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics*, **1985**; 75: 859-68.
32. **Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ.** Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*, **1995**; 332: 133-8.
33. **Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J.** Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*, **2005**; 26: 948-68.
34. Demir E, Midyat L. Astım Patogenezi. Türkiye Klinikleri 2009;5(3):6-16.
35. **Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, Bauer CP, Guggenmoos-Holzmann I.** Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol*, **1997**; 99: 763-9.
36. **Hogaboam CM, Carpenter KJ, Schuh JM, Buckland KF.** Aspergillus and asthma--any link? *Med Mycol*, **2005**; 43 Suppl 1: S197-202.
37. **Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R.** A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*, **2003**; 349: 1414-22.

38. **Charpin D, Birnbaum J, Haddi E, Genard G, Lanteaume A, Toumi M, Faraj F, Van der Brempt X, Vervloet D.** Altitude and allergy to house-dust mites. A paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitization. *Am Rev Respir Dis*, **1991**; 143: 983-6.
39. **Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TA.** Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med*, **1995**; 151: 1388-92.
40. **Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, Mitchell H, McNiff-Mortimer K, Lynn H, Ownby D, Malveaux F.** The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med*, **1997**; 336: 1356-63.
41. **Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL.** Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA*, **2002**; 288: 963-72.
42. **Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR.** Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet*, **2002**; 360: 781-2.
43. **Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, Berglind N, Pershagen G, Nordvall SL, Svartengren M, Hedlin G, Wickman M.** Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*, **2003**; 111: 800-6.
44. **Lodrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B, Torrent M, Roberts G, Arshad SH, Kull I, Kramer U, von Berg A, Eller E, Host A, Kuehni C, Spycher B, Sunyer J, Chen CM, Reich A, Asaranoj A, Puig C, Herbarth O, Mahachie John JM, Van Steen K, Willich SN, Wahn U, Lau S, Keil T, group GWPBCw.** Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One*, **2012**; 7: e43214.

45. **Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ.** Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol*, **2001**; 108: 720-5.
46. **Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, Wjst M, Cerveri I, Pin I, Bousquet J, Jarvis D, Burney PG, Neukirch F, Leynaert B.** Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*, **2008**; 372: 1049-57.
47. **Kimpen JL.** Viral infections and childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, **2000**; 162: S108-12.
48. **Glezen P, Denny FW.** Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *The New England journal of medicine*, **1973**; 288: 498-505.
49. **Gurwitz D, Mindorff C, Levison H.** Increased incidence of bronchial reactivity in children with a history of bronchiolitis. *The Journal of pediatrics*, **1981**; 98: 551-555.
50. **Pullan C, Hey E.** Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *BMJ*, **1982**; 284: 1665-1669.
51. **Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, WEISS ST.** Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **1999**; 160: 227-236.
52. **Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, Gustafsson PM.** Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*, **2010**; 65: 1045-52.
53. **Sly PD, Kusel M, Holt PG.** Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol*, **2010**; 125: 1202-5.
54. **Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD.** Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *The Lancet*, **1999**; 354: 541-545.

55. **Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, Printz MC, Lee W-M, Shult PA, Reisdorf E.** Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **2008**; 178: 667-672.
56. **Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, Sly PD.** Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **2007**; 119: 1105-10.
57. **Bisgaard H, Hermansen MN, Bonnelykke K, Stokholm J, Baty F, Skytt NL, Aniscenko J, Keadze T, Johnston SL.** Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ*, **2010**; 341: c4978.
58. **Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J.** Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, **2006**; 174: 514-23.
59. **Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, Legal M, FitzGerald JM, Marra CA.** Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest Journal*, **2006**; 129: 610-618.
60. **Von Mutius E.** Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *European Respiratory Journal*, **2001**; 18: 872-881.
61. **Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL.** Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*, **2000**; 343: 538-43.
62. **de Meer G, Janssen NA, Brunekreef B.** Early childhood environment related to microbial exposure and the occurrence of atopic disease at school age. *Allergy*, **2005**; 60: 619-25.
63. **Johnson CL, Versalovic J.** The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics*, **2012**; 129: 950-60.

64. **Nuzzo V, Plamann K, Savoldelli M, Aptel F, Reynier B, Pailloux F, Cabioc'h T, Albert O, Legeais JM.** Deposit of glass fragments during femtosecond laser penetrating keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **2009**; 247: 107-13.
65. **Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, Sears MR, Becker AB, Scott JA, Kozyrskyj AL, Investigators CS.** Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*, **2013**; 185: 385-94.
66. **Braun-Fahrlander C.** Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, **2003**; 3: 325-9.
67. **Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME.** Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, **1999**; 159: 403-10.
68. 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.
69. **Vogel ER, VanOosten SK, Holman MA, Hohbein DD, Thompson MA, Vassallo R, Pandya HC, Prakash YS, Pabelick CM.** Cigarette smoke enhances proliferation and extracellular matrix deposition by human fetal airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, **2014**; 307: L978-86.
70. **McLeish AC, Zvolensky MJ.** Asthma and cigarette smoking: a review of the empirical literature. *Journal of Asthma*, **2010**; 47: 345-361.
71. **Kasznia-Kocot J, Kowalska M, Gorny RL, Niesler A, Wypych-Slusarska A.** Environmental risk factors for respiratory symptoms and childhood asthma. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, **2010**; 17: 221-229.
72. **Nafstad P, Kongerud J, Botten G, Hagen JA, Jaakkola JJ.** The role of passive smoking in the development of bronchial obstruction during the first 2 years of life. *Epidemiology*, **1997**; 8: 293-7.

73. **Young S, Le Souëf PN, Geelhoed GC, Stick SM, Turner KJ, Landau LI.** The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *New England Journal of Medicine*, **1991**; 324: 1168-1173.
74. **Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Van Vunakis H, Weiss ST, Speizer FE.** The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *American Review of Respiratory Disease*, **1992**; 145: 1129-1135.
75. **Devereux G, Barker RN, Seaton A.** Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. *Clinical & Experimental Allergy*, **2002**; 32: 43-50.
76. **Noakes P, Holt P, Prescott S.** Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy*, **2003**; 58: 1053-1058.
77. **Zlotkowska R, Zejda JE.** Fetal and postnatal exposure to tobacco smoke and respiratory health in children. *Eur J Epidemiol*, **2005**; 20: 719-27.
78. **Ferrante G, Antona R, Malizia V, Montalbano L, Corsello G, La Grutta S.** Smoke exposure as a risk factor for asthma in childhood: A review of current evidence. *Allergy Asthma Proc*, **2014**; 35: 454-61.
79. **Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE, Group GI.** Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*, **2004**; 170: 836-44.
80. **D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Holgate S.** Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. *Clin Exp Allergy*, **2005**; 35: 1113-24.
81. **Jerrett M, Shankardass K, Berhane K, Gauderman WJ, Künzli N, Avol E, Gilliland F, Lurmann F, Molitor JN, Molitor JT.** Traffic-related air pollution and asthma onset in children: a prospective cohort study with individual exposure measurement. *Environ Health Perspect*, **2008**; 116: 1433-1438.
82. **McConnell R, Islam T, Shankardass K, Jerrett M, Lurmann F, Gilliland F, Gauderman J, Avol E, Künzli N, Yao L.** Childhood incident asthma and

- traffic-related air pollution at home and school. *Environmental health perspectives*, **2010**; 1021-1026.
83. **Molfinio N, Wright S, Katz I, Tarlo S, Silverman F, McClean P, Slutsky A, Zamel N, Szalai J, Raizenne M.** Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *The Lancet*, **1991**; 338: 199-203.
 84. **Devalia J, Rusznak C, Herdman M, Trigg C, Davies R, Tarraf H.** Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. *The Lancet*, **1994**; 344: 1668-1671.
 85. **Wang T-N, Ko Y-C, Chao Y-Y, Huang C-C, Lin R-S.** Association between indoor and outdoor air pollution and adolescent asthma from 1995 to 1996 in Taiwan. *Environmental research*, **1999**; 81: 239-247.
 86. **Gent JF, Triche EW, Holford TR, Belanger K, Bracken MB, Beckett WS, Leaderer BP.** Association of low-level ozone and fine particles with respiratory symptoms in children with asthma. *Jama*, **2003**; 290: 1859-1867.
 87. **Weiland S, Von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzsche C, Werner B, Hüsing A, Stender M, Renz H, Leupold W.** Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *European Respiratory Journal*, **1999**; 14: 862-870.
 88. **von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann H-H.** Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **1994**; 149: 358-364.
 89. **Yu T-sI, Wong TW, Wang XR, Song H, Wong SL, Tang JL.** Adverse effects of low-level air pollution on the respiratory health of schoolchildren in Hong Kong. *Journal of occupational and environmental medicine*, **2001**; 43: 310-316.
 90. **Gasana J, Dillikar D, Mendy A, Forno E, Ramos Vieira E.** Motor vehicle air pollution and asthma in children: a meta-analysis. *Environ Res*, **2012**; 117: 36-45.
 91. **Nicolai T.** Epidemiology of pollution-induced airway disease: urban/rural differences in East and West Germany. *Allergy*, **1997**; 52: 26-29.

92. **Hirsch T, Weiland S, Von Mutius E, Safeca A, Gräfe H, Csaplovics E, Duhme H, Keil U, Leupold W.** Inner city air pollution and respiratory health and atopy in children. *European respiratory journal*, **1999**; 14: 669-677.
93. **Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Gehring U, Koletzko S, Bauer C-P, Reinhardt D, Wichmann H-E, Heinrich J.** Respiratory health and individual estimated exposure to traffic-related air pollutants in a cohort of young children. *Occupational and environmental medicine*, **2007**; 64: 8-16.
94. **Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell WF, Lebowitz MD, Enright PL.** Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **1998**; 158: 289-298.
95. **McCormack MC, Breyse PN, Matsui EC, Hansel NN, Peng RD, Curtin-Brosnan J, D'Ann LW, Wills-Karp M, Diette GB, Environment CfCAitU.** Indoor particulate matter increases asthma morbidity in children with non-atopic and atopic asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **2011**; 106: 308-315.
96. **Skoner DP.** Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **2001**; 108: S2-S8.
97. **Basu R, Samet J.** A review of the epidemiological evidence on health effects of nitrogen dioxide exposure from gas stoves. *Journal of environmental medicine*, **1999**; 1: 173-187.
98. **Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, Phillips M, Stick S.** Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *European Respiratory Journal*, **2002**; 20: 403-408.
99. **Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, Phillips M, Stick S.** Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax*, **2004**; 59: 746-751.
100. **Jaakkola JJ, Hwang B-F, Jaakkola N.** Home dampness and molds, parental atopy, and asthma in childhood: a six-year population-based cohort study. *Environmental health perspectives*, **2005**; 357-361.

101. **Jaakkola MS, Jaakkola JJ.** Indoor molds and asthma in adults. *Advances in applied microbiology*, **2004**; 55: 309-338.
102. **Krieger J, Jacobs DE, Ashley PJ, Baeder A, Chew GL, Dearborn D, Hynes HP, Miller JD, Morley R, Rabito F.** Housing interventions and control of asthma-related indoor biologic agents: a review of the evidence. *Journal of public health management and practice: JPHMP*, **2010**; 16: S11.
103. **D'Amato G, Liccardi G, D'amato M, Cazzola M.** Outdoor air pollution, climatic changes and allergic bronchial asthma. *European Respiratory Journal*, **2002**; 20: 763-776.
104. **Oryszczyn MP, Bouzigon E, Maccario J, Siroux V, Nadif R, Wright A, Kauffmann F.** Interrelationships of quantitative asthma-related phenotypes in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness, and Atopy. *J Allergy Clin Immunol*, **2007**; 119: 57-63.
105. **Schenker MB, Samet JM, Speizer FE.** Risk factors for childhood respiratory disease. The effect of host factors and home environmental exposures. *Am Rev Respir Dis*, **1983**; 128: 1038-43.
106. **Davis JB, Bulpitt CJ.** Atopy and wheeze in children according to parental atopy and family size. *Thorax*, **1981**; 36: 185-9.
107. **Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT.** Parental asthma, parental eczema and asthma and eczema in early childhood. *J Chronic Dis*, **1983**; 36: 517-24.
108. **Sears M, Burrows B, Flannery E, Herbison G, Hewitt C, Holdaway M.** Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *New England Journal of Medicine*, **1991**; 325: 1067-1071.
109. **Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB.** Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,401 US children. *American journal of epidemiology*, **2010**; kwq400.
110. **Penders J, Kummeling I, Thijs C.** Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, **2011**; 38: 295-302.

111. **Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bonnelykke K, Bisgaard H.** Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J Pediatr*, **2013**; 162: 832-838 e3.
112. **Murk W, Risnes KR, Bracken MB.** Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics*, **2011**; 127: 1125-38.
113. **Eldeirawi KM, Kunzweiler C, Atek A, Persky VW.** Antibiotic use in infancy and the risk of asthma in Mexican American children. *J Asthma*, **2015**; 1-20.
114. **Sun W, Svendsen ER, Karmaus WJ, Kuehr J, Forster J.** Early-life antibiotic use is associated with wheezing among children with high atopic risk: a prospective European study. *J Asthma*, **2014**; 1-21.
115. Karadağ B. Astım ve Spor. *Türkiye Klinikleri* 2009;150:55-60.
116. **Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, Goepfert P, Laiou E, Quansah R, Jaakkola MS.** Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **2006**; 118: 823-830.
117. **Brooks A-M, Byrd RS, Weitzman M, Auinger P, McBride JT.** Impact of low birth weight on early childhood asthma in the United States. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, **2001**; 155: 401-406.
118. **Räsänen M, Kaprio J, Laitinen T, Winter T, Koskenvuo M, Laitinen LA.** Perinatal risk factors for asthma in Finnish adolescent twins. *Thorax*, **2000**; 55: 25-31.
119. **Steffensen FH, Sørensen HT, Gillman MW, Rothman KJ, Sabroe S, Fischer P, Olsen J.** Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males. *Epidemiology*, **2000**; 11: 185-188.
120. **Northway Jr WH, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, Eichler I, Lamm RL, Brown Jr BW.** Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*, **1990**; 323: 1793-1799.

121. **von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD.** Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *The Journal of pediatrics*, **1993**; 123: 223-229.
122. **Patelarou E, Chochlidaki M, Vivilaki V, Brokalaki H.** Is there a link between wheezing in early childhood and adverse birth outcomes? A systematic review. *International journal of environmental research and public health*, **2009**; 6: 2752-2761.
123. **Wjst M, Popescu M, Trepka MJ, Heinrich J, Wichmann H.** Pulmonary function in children with initial low birth weight. *Pediatric allergy and immunology*, **1998**; 9: 80-90.
124. **Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY.** Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*, **1967**; 276: 357-368.
125. **Evans M, Palta M, Sadek M, Weinstein MR, Peters ME.** Associations between family history of asthma, bronchopulmonary dysplasia, and childhood asthma in very low birth weight children. *American journal of epidemiology*, **1998**; 148: 460-466.
126. **Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G.** Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child*, **2002**; 87: 478-81.
127. **Friedman NJ, Zeiger RS.** The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **2005**; 115: 1238-48.
128. **Fogarty A, Britton J.** The role of diet in the aetiology of asthma. *Clin. Exp. Allergy*. **2000**; 30: 615-27.
129. **Devereux G, Seaton A.** Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* **2005**; 115: 1109-17.
130. **From McKeever TM, Britton J.** Diet and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **2004**; 170: 725-7.
131. **Kanda N, Hau C, Tada Y, Sato S, Watanabe S.** Decreased serum LL-37 and vitamin D3 levels in atopic dermatitis: relationship between IL-31 and oncostatin M. *Allergy*, **2012**; 67: 804-812.

132. **Arshi S, Ghalehbaghi B, Kamrava S-K, Aminlou M.** Vitamin D serum levels in allergic rhinitis: any difference from normal population? *Asia Pacific Allergy*, **2012**; 2: 45.
133. **Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML.** Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **2011**; 127: 1195-1202.
134. **Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, Laskey D, Sylvia JS, Hollis BW, Weiss ST.** Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **2009**; 179: 765-771.
135. **Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, Lowe AJ, Koplin JJ, Dharmage SC.** The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy*, **2015**;
136. **Bener A, Ehlayel MS, Bener HZ, Hamid Q.** The impact of Vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem. *J Family Community Med*, **2014**; 21: 154-61.
137. **Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A.** Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **2011**; 127: 724-733. e30.
138. **Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, Godfrey KM, Cooper C.** Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *European journal of clinical nutrition*, **2008**; 62: 68-77.
139. **Bäck O, Blomquist HK, Hernell O, Stenberg B.** Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta dermatovenereologica*, **2009**; 89: 28-32.
140. **Wade S, Weil C, Holden G, Mitchell H, Evans R, 3rd, Kruszon-Moran D, Bauman L, Crain E, Eggleston P, Kattan M, Kercsmar C, Leickly F, Malveaux F, Wedner HJ.** Psychosocial characteristics of inner-city children with asthma: a description of the NCICAS psychosocial protocol. National Cooperative Inner-City Asthma Study. *Pediatr Pulmonol*, **1997**; 24: 263-76.

141. **Klennert MD, Nelson HS, Price MR, Adinoff AD, Leung DY, Mrazek DA.** Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy. *Pediatrics*, **2001**; 108: E69.
142. **Dreger LC, Kozyrskyj AL, HayGlass KT, Becker AB, MacNeil BJ.** Lower cortisol levels in children with asthma exposed to recurrent maternal distress from birth. *J Allergy Clin Immunol*, **2010**; 125: 116-22.
143. **Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, Henderson AJ, Heron JE, Burney PG, Golding J, Team AS.** Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax*, **2002**; 57: 958-63.
144. **Eyers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R.** Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*, **2011**; 41: 482-9.
145. **Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Allen KJ, Robertson CF, Axelrad C, Abramson MJ, Hill DJ, Dharmage SC.** Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ*, **2010**; 341: c4616.
146. **Cohn L, Elias JA, Chupp GL.** Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu. Rev. Immunol.*, **2004**; 22: 789-815.
147. **Robinson DS.** The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *Journal of allergy and clinical immunology*, **2004**; 114: 58-65.
148. **Bateman E, Boulet L, Cru A, FitzGerald M, Haahtela T, Levy M, O'Byrne P, Ohta K, Paggiaro P, Pedersen S.** Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2010. *Global Initiative for Asthma; 2010. Available from*, **2010**;
149. **Shakoory B, Fitzgerald SM, Lee SA, Chi DS, Krishnaswamy G.** The role of human mast cell-derived cytokines in eosinophil biology. *Journal of interferon & cytokine research*, **2004**; 24: 271-281.
150. **Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID.** Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med*, **2002**; 346: 1699-705.
151. **Kay AB, Phipps S, Robinson DS.** A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol*, **2004**; 25: 477-82.

152. **Halder P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Pavord ID.** Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, **2009**; 360: 973-84.
153. **Kuipers H, Lambrecht BN.** The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol*, **2004**; 16: 702-8.
154. **Peters-Golden M.** The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*, **2004**; 31: 3-7.
155. **Kotiranta-Ainamo A, Rautonen J, Rautonen N.** Interleukin-10 production by cord blood mononuclear cells. *Pediatr Res*, **1997**; 41: 110-3.
156. **Wenzel S.** Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy*, **2003**; 33: 1622-8.
157. **Macdowell AL, Peters SP.** Neutrophils in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*, **2007**; 7: 464-8.
158. **Chung KF.** Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J*, **2000**; 15: 961-8.
159. **Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A.** Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy*, **2004**; 59: 1139-52.
160. **Barnes PJ, Chung KF, Page CP.** Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev*, **1998**; 50: 515-96.
161. **Miller AL, Lukacs NW.** Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am*, **2004**; 24: 667-83, vii.
162. **Leff AR.** Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med*, **2001**; 52: 1-14.
163. **Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G.** Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev*, **2004**; 84: 731-65.
164. **Smith AD, Taylor DR.** Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, **2005**; 5: 49-56.
165. **James A.** Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med*, **2005**; 11: 1-6.
166. **Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V, Bonsignore G.** Airway remodeling in asthma. *Chest*, **2003**; 123: 417S-22S.
167. **Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, Chan V, Fixman ED, Hamid QA, Herszberg B, Lavoie JP, McVicker CG, Moir LM, Nguyen TT, Peng Q,**

- Ramos-Barbon D, Stewart AG.** Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol*, **2004**; 114: S2-17.
168. **Black JL.** Asthma--more muscle cells or more muscular cells? *Am J Respir Crit Care Med*, **2004**; 169: 980-1.
 169. **Wang L, McParland BE, Pare PD.** The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest*, **2003**; 123: 356S-62S.
 170. **Corrao WM, Braman SS, Irwin RS.** Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *New England Journal of Medicine*, **1979**; 300: 633-637.
 171. **Esch R, Bush R, Adkinson N.** Middleton's allergy principles and practice. **2003**;
 172. **Chernick V, Boat T.** Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 1998. *WB Saunders Co., Philadelphia*, 806-807.
 173. **Elder JS, Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B.** Nelson textbook of pediatrics. **2007**;
 174. **Randolph C.** Exercise-induced asthma: update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment. *Current problems in pediatrics*, **1997**; 27: 49-77.
 175. **Tan W, Tan C, Teoh P.** The role of climatic conditions and histamine release in exercise-induced bronchoconstriction. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, **1985**; 14: 465-469.
 176. **Fish JE, Shaver JR, Peters SP.** Airway hyperresponsiveness in asthma. Is it unique? *Chest*, **1995**; 107: 154S-156S.
 177. **Menardo J, Bousquet J.** Early diagnosis of allergy in infancy. *Allergy Clin Immunol International*, **1996**; 8: 155-7.
 178. **Ahlstedt S, Murray CS.** In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J*, **2006**; 15: 228-36.
 179. **Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, Dolovich J, Hargreave FE.** Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, **1996**; 154: 866-9.

180. **Lang DM, Polansky M.** Patterns of asthma mortality in Philadelphia from 1969 to 1991. *N Engl J Med*, **1994**; 331: 1542-6.
181. **Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL, Taylor DR, American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels for Clinical A.** An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*, **2011**; 184: 602-15.
182. **Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, Chang AB.** A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax*, **2012**; 67: 199-208.
183. **Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW.** Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, **2005**; CD002738.
184. **Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, Ullman A, Lamm CJ, O'Byrne PM, Group SI.** Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, **2003**; 361: 1071-6.
185. **Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B.** Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*, **2000**; 343: 332-6.
186. **Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE.** Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis*, **1990**; 142: 832-6.
187. **Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA.** Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis*, **1992**; 145: 890-9.
188. **Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM.** Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J*, **2007**; 30: 452-6.

189. **Powell H, Gibson PG.** High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, **2004**; CD004109.
190. **Adams NP, Jones PW.** The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med*, **2006**; 100: 1297-306.
191. **Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A.** Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med*, **1997**; 337: 1405-11.
192. **Shrewsbury S, Pyke S, Britton M.** Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ*, **2000**; 320: 1368-73.
193. **Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM.** Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, **2009**; CD005307.
194. **Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, Nair P, Lesniak W, Brozek J, Thabane L, Cheng J, Schunemann HJ, Sears MR, Guyatt G.** The safety of long-acting beta-agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and metaanalysis. *Am J Respir Crit Care Med*, **2008**; 178: 1009-16.
195. **Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ.** Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, **2010**; CD005533.
196. **Gappa M, Zachgo W, von Berg A, Kamin W, Stern-Strater C, Steinkamp G, Group VS.** Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma: a double-blind, randomized trial (VIAPAED). *Pediatr Pulmonol*, **2009**; 44: 1132-42.

197. **Dicpinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J.** Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma*, **2002**; 39: 291-7.
198. **Barnes NC, Miller CJ.** Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax*, **2000**; 55: 478-83.
199. **Lipworth BJ.** Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet*, **1999**; 353: 57-62.
200. **Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, Mastalerz L, Pinis G, Swanson LJ, Boodhoo TI, Wright S, Dube LM, Dahlen SE.** Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*, **1998**; 157: 1187-94.
201. **Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, Zeiger RS, Larsen G, Spahn JD, Bacharier LB, Bloomberg GR, Guilbert TW, Heldt G, Morgan WJ, Moss MH, Sorkness CA, Taussig LM.** Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **2005**; 115: 233-42.
202. **Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ.** The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child*, **2010**; 95: 365-70.
203. **van der Wouden JC, Uijen JH, Bernsen RM, Tasche MJ, de Jongste JC, Ducharme F.** Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*, **2008**; CD002173.
204. **Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW.** Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, **2007**; CD000195.
205. **Lederle FA, Pluhar RE, Joseph AM, Niewoehner DE.** Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*, **1987**; 147: 2201-3.
206. **Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, Tonascia J, Green RP, Strunk RC, Group CR.** Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in

- children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics*, **2008**; 122: e53-61.
207. **Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedgecock S, Fox H, Blogg M, Surrey K.** Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*, **2005**; 60: 309-16.
 208. **Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA.** Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*, **2011**; 139: 28-35.
 209. **Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, Taylor AF, Rohane P.** Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*, **2001**; 108: E36.
 210. **Lemanske RF, Jr., Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N.** Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics*, **2002**; 110: e55.
 211. **Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, Payne DN, Wilson N, Tsartsali L, Rosenthal M, Balfour-Lynn IM, Nicholson AG, Bush A.** Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J*, **2009**; 34: 1052-9.
 212. **Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID.** Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*, **2002**; 360: 1715-21.
 213. **Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR.** Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*, **2005**; 352: 2163-73.
 214. **Thorsteinsdottir B, Volcheck GW, Enemark Madsen B, Patel AM, Li JT, Lim KG.** The ABCs of asthma control. *Mayo Clin Proc*, **2008**; 83: 814-20.
 215. **Soyer OU, Beyhun NE, Demir E, Yildirim S, Boz AB, Altinel N, Cevit O, Karakas T, Anlar Y, Sogut A, Altintas D, Canitez Y, Buyukdereli Z, Sekerel BE.** A multicenter survey of childhood asthma in Turkey. II:

- Utilization of asthma drugs, control levels and their determinants. *Pediatr Allergy Immunol*, **2009**; 20: 172-9.
216. **Lemanske RF, Jr., Busse WW.** 6. Asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **2003**; 111: S502-19.
 217. **Bjornson CL, Mitchell I.** Gender differences in asthma in childhood and adolescence. *J Gend Specif Med*, **2000**; 3: 57-61.
 218. **Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britton J.** Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J*, **1995**; 8: 349-56.
 219. **Wallace JC, Denk CE, Kruse LK.** Pediatric hospitalizations for asthma: use of a linked file to separate person-level risk and readmission. *Prev Chronic Dis*, **2004**; 1: A07.
 220. **Schatz M, Clark S, Camargo CA, Jr.** Sex differences in the presentation and course of asthma hospitalizations. *Chest*, **2006**; 129: 50-5.
 221. **Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD.** Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy*, **1993**; 23: 941-8.
 222. **Moraes LS, Barros MD, Takano OA, Assami NM.** [Risk factors, clinical and laboratory aspects of asthma in children]. *J Pediatr (Rio J)*, **2001**; 77: 447-54.
 223. **Bayram I, Guneser-Kendirli S, Yilmaz M, Altintas DU, Alparslan N, Bingol-Karakoc G.** The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr*, **2004**; 46: 221-5.
 224. **Leeder S, Corkhill R, Wysocki M, Holland W.** Influence of personal and family factors on ventilatory function of children. *British journal of preventive & social medicine*, **1976**; 30: 219-224.
 225. **Kendirli G, Altıntaş D, Alparslan N, Akmanlar N, Yurdakul Z, Bolat B.** Prevalence of childhood allergic diseases in Adana, Southern Turkey. *European journal of epidemiology*, **1998**; 14: 347-350.
 226. **Karimi K, Kessler T, Thiele K, Ramisch K, Erhardt A, Huebener P, Barikbin R, Arck P, Tiegs G.** Prenatal acetaminophen induces liver toxicity in dams, reduces fetal liver stem cells, and increases airway inflammation in adult offspring. *J Hepatol*, **2014**;

227. **Sordillo JE, Scirica CV, Rifas-Shiman SL, Gillman MW, Bunyavanich S, Camargo CA, Jr., Weiss ST, Gold DR, Litonjua AA.** Prenatal and infant exposure to acetaminophen and ibuprofen and the risk for wheeze and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*, **2015**; 135: 441-8.
228. **Andersen AB, Farkas DK, Mehnert F, Ehrenstein V, Erichsen R.** Use of prescription paracetamol during pregnancy and risk of asthma in children: a population-based Danish cohort study. *Clin Epidemiol*, **2012**; 4: 33-40.
229. **Amberbir A, Medhin G, Hanlon C, Britton J, Davey G, Venn A.** Effects of early life paracetamol use on the incidence of allergic disease and sensitization: 5 year follow-up of an Ethiopian birth cohort. *PLoS One*, **2014**; 9: e93869.
230. **Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, Simpson JA, Matheson M, Heinrich J, Lowe AJ.** Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*, **2015**; 100: 81-9.
231. **Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Otterblad Olausson P.** Maternal drug use during pregnancy and asthma risk among children. *Pediatr Allergy Immunol*, **2013**; 24: 28-32.
232. **Bursac D, Kulas T, Persec J, Persec Z, Duic Z, Partl JZ, Glavic Z, Hrgovic Z, Bojanic K.** Pregnancy and vaginal delivery in epidural analgesia in woman with cerebrospinal fluid shunt. *Coll Antropol*, **2013**; 37: 1343-5.
233. **Sevelsted A, Stokholm J, Bonnelykke K, Bisgaard H.** Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*, **2015**; 135: e92-8.
234. **Kristensen K, Fisker N, Haerskjold A, Ravn H, Simoes EA, Stensballe L.** Caesarean Section and Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection: A Population-based Study. *Pediatr Infect Dis J*, **2015**; 34: 145-8.
235. **Jaakkola JJ, Jaakkola MS.** Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of children. *Scand J Work Environ Health*, **2002**; 28 Suppl 2: 71-83.
236. **Halken S.** Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*, **2004**; 15 Suppl 16: 4-5, 9-32.

237. **Özalp İ.** Anne sütü ve anne sütü ile beslenme. *Katkı Pediatri Dergisi*, **1996**; 1: 37-52.
238. **Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW.** The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, **1998**; 101: 587-93.
239. **Saarinen UM, Kajosaari M.** Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet*, **1995**; 346: 1065-9.
240. **Bener A, Ehlayel MS, Alsowaidi S, Sabbah A.** Role of breast feeding in primary prevention of asthma and allergic diseases in a traditional society. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, **2007**; 39: 337-43.
241. **Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, Deveci F, Fidan F, Kaynar H, Uzaslan EK, Onbasi K, Ozkurt S, Pasaoglu G, Sahan S, Sahin U, Oguzulgen K, Yildiz F, Mungan D, Yorgancioglu A, Gemicioglu B, Fuat Kalyoncu A, Group PSoTTSA-AW.** Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol*, **2007**; 18: 566-74.
242. **Wjst M, Dold S, Reitmeier P, Wulff A, Nicolai T, von Mutius E.** [Does breast feeding prevent asthma and allergies? Results of the Munich asthma and allergy study]. *Monatsschr Kinderheilkd*, **1992**; 140: 769-74.
243. **Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Poulton R.** Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*, **2002**; 360: 901-7.
244. **Kerley CP, Elnazir B, Faul J, Cormican L.** Vitamin D as an adjunctive therapy in asthma. Part 2: A review of human studies. *Pulm Pharmacol Ther*, **2015**;
245. **Chiu CY, Huang SY, Peng YC, Tsai MH, Hua MC, Yao TC, Yeh KW, Huang JL.** Maternal vitamin D levels are inversely related to allergic sensitization and atopic diseases in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*, **2015**;

246. **Chawes BL, Bonnelykke K, Jensen PF, Schoos AM, Heickendorff L, Bisgaard H.** Cord blood 25(OH)-vitamin D deficiency and childhood asthma, allergy and eczema: the COPSAC2000 birth cohort study. *PLoS One*, **2014**; 9: e99856.
247. **Hansen S, Maslova E, Strom M, Linneberg A, Halldorsson TI, Granstrom C, Dahl R, Hoffmann HJ, Olsen SF.** The long-term programming effect of maternal 25-hydroxyvitamin D in pregnancy on allergic airway disease and lung function in offspring after 20 to 25 years of follow-up. *J Allergy Clin Immunol*, **2015**;
248. **de Groot JC, van Roon EN, Storm H, Veeger NJ, Zwinderman AH, Hiemstra PS, Bel EH, Ten Brinke A.** Vitamin D reduces eosinophilic airway inflammation in nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **2015**;
249. **Pfeffer PE, Mann EH, Hornsby E, Chambers ES, Chen YH, Rice L, Hawrylowicz CM.** Vitamin D influences asthmatic pathology through its action on diverse immunological pathways. *Ann Am Thorac Soc*, **2014**; 11 Suppl 5: S314-21.
250. **Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Van Vunakis H, Weiss ST, Speizer FE.** The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis*, **1992**; 145: 1129-35.
251. **Henderson AJ, Sherriff A, Northstone K, Kukla L, Hrubá D.** Pre- and postnatal parental smoking and wheeze in infancy: cross cultural differences. Avon Study of Parents and Children (ALSPAC) Study Team, European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (ELSPAC) Co-ordinating Centre. *Eur Respir J*, **2001**; 18: 323-9.
252. **Hulin M, Caillaud D, Annesi-Maesano I.** Indoor air pollution and childhood asthma: variations between urban and rural areas. *Indoor Air*, **2010**; 20: 502-14.
253. **Corvalan C, Amigo H, Bustos P, Rona RJ.** Socioeconomic risk factors for asthma in Chilean young adults. *Am J Public Health*, **2005**; 95: 1375-81.

254. **Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Bjorksten B.** Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy*, **1999**; 29: 611-7.
255. **Özbek YÖ.** Astım ve Obezite. *Türkiye Klinikleri* 2009;5(3):50-4.
256. **Nicolaou NC, Simpson A, Lowe LA, Murray CS, Woodcock A, Custovic A.** Day-care attendance, position in sibship, and early childhood wheezing: a population-based birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, **2008**; 122: 500-6 e5.
257. **Cheng G, Smith AM, Levin L, Epstein T, Ryan PH, LeMasters GK, Khurana Hershey GK, Reponen T, Villareal M, Lockey J, Bernstein DI.** Duration of day care attendance during infancy predicts asthma at the age of seven: the Cincinnati Childhood Allergy and Air Pollution Study. *Clin Exp Allergy*, **2014**; 44: 1274-81.
258. **Lluis A, Depner M, Gaugler B, Saas P, Casaca VI, Raedler D, Michel S, Tost J, Liu J, Genuneit J, Pfefferle P, Roponen M, Weber J, Braun-Fahrlander C, Riedler J, Lauener R, Vuitton DA, Dalphin JC, Pekkanen J, von Mutius E, Schaub B, Protection Against Allergy: Study in Rural Environments Study G.** Increased regulatory T-cell numbers are associated with farm milk exposure and lower atopic sensitization and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*, **2014**; 133: 551-9.
259. **Horak E, Morass B, Ulmer H, Genuneit J, Braun-Fahrlander C, von Mutius E, Group GS.** Prevalence of wheezing and atopic diseases in Austrian schoolchildren in conjunction with urban, rural or farm residence. *Wien Klin Wochenschr*, **2014**; 126: 532-6.
260. **Sozanska B, Blaszczyk M, Pearce N, Cullinan P.** Atopy and allergic respiratory disease in rural Poland before and after accession to the European Union. *J Allergy Clin Immunol*, **2014**; 133: 1347-53.
261. **McConnell R, Berhane K, Yao L, Jerrett M, Lurmann F, Gilliland F, Künzli N, Gauderman J, Avol E, Thomas D.** Traffic, susceptibility, and childhood asthma. *Environmental health perspectives*, **2006**; 766-772.
262. **Rönmark E, Lundbäck B, Jönsson E, Rönmark E, Lundbäck B, Platts-mills T.** Different pattern of risk factors for atopic and nonatopic asthma

among children—report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. *Allergy*, **1999**; 54: 926-935.

263. **Warner J, Little S, Pollock I, Longbottom J, Warner J.** The influence of exposure to house dust mite, cat, pollen and fungal allergens in the home on primary sensitisation in asthma. *Pediatric allergy and Immunology*, **1990**; 1: 79-86.
264. **Mungan D, Celik G, Bavbek S, Misirliligil Z.** Pet allergy: how important for Turkey where there is a low pet ownership rate. *Allergy Asthma Proc*, **2003**; 24: 137-42.
265. **Lanphear BP, Kahn RS, Berger O, Auinger P, Bortnick SM, Nahhas RW.** Contribution of residential exposures to asthma in us children and adolescents. *Pediatrics*, **2001**; 107: E98.
266. **London SJ, James Gauderman W, Avol E, Rappaport EB, Peters JM.** Family history and the risk of early-onset persistent, early-onset transient, and late-onset asthma. *Epidemiology*, **2001**; 12: 577-83.

TABLO DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1: 13-14 yaş arası çocuklarda 2003-2004 yılları arası astım prevalansı(%)	5
Tablo 2.2: Astım gelişimi etkileyen faktörler	6
Tablo 2.3: Besinler ile astım ilişkisi	15
Tablo 2.4: Astımın karakteristik respiratuar semptom paternleri	24
Tablo 2.5: 5 yaş üstü çocuklar ve erişkinlerdeki astım tanı kriterleri	25
Tablo 2.6: Beş yaş altı astım düşündürülen özellikler	26
Tablo 2.7: Astım tanılı yetişkinlerde, adolesanlarda ve 6-11 yaş arası çocuklarda ayırıcı tanı	30
Tablo 2.8: Koruyucu tedavi almayan çocuklarda astım şiddetinin sınıflandırılması (0-5 yaş arası)	31
Tablo 2.9: Koruyucu tedavi alan çocuklarda astım şiddetinin sınıflandırılması (0-5 yaş arası)	31
Tablo 2.10: Koruyucu tedavi almayan çocuklarda (5-11 yaş) astım şiddetinin sınıflandırılması	32
Tablo 2.11: Koruyucu tedavi alan çocuklarda astım şiddetinin sınıflandırılması (5-11 yaş arası)	32
Tablo 2.12: Koruyucu tedavi almayan çocuklarda astım şiddetinin sınıflandırılması (> 12 yaş)	33
Tablo 2.13: Koruyucu tedavi alan çocuklarda astım şiddetinin sınıflandırılması (>12 yaş)	33
Tablo 2.14: Astım kontrol düzeyleri	41
Tablo 4.1: Çalışmaya dahil edilen astım hastalarının genel özellikleri	44
Tablo 4.2: Çalışmaya dahil edilen astımlı hastaların ve kontrol grubu hastaların prenatal risk faktörleri açısından karşılaştırılması	45
Tablo 4.3: Çalışmaya dahil edilen astımlı hastaların ve kontrol grubu hastaların doğum öyküsü ve postnatal beslenme özellikleri açısından karşılaştırılması	46

Tablo 4.4: Çalışmaya dahil edilen astımlı hastaların ve kontrol grubu hastaların yaşamın ilk bir yılındaki ve mevcut yaşam koşullarının karşılaştırılması	47
Tablo 4.5: Çalışmaya dahil edilen astımlı hastalar ile kontrol grubu hastaların bireysel ve alerjik hastalıklar açısından karşılaştırılması	49
Tablo 4.6: Atopisi olan ve olmayan astımlı hastaların prenatal risk faktörleri açısından karşılaştırılması	50
Tablo 4.7: Atopisi olan ve olmayan astımlı hastaların doğum ve beslenme özellikleri açısından karşılaştırılması	50
Tablo 4.8: Atopisi olan ve olmayan astımlı hastaların yaşamın ilk bir yılındaki ve mevcut yaşam koşulları açısından karşılaştırılması	51
Tablo 4.9: Atopisi olan astımlı hastalar ile kontrol hastalarının prenatal risk faktörleri açısından karşılaştırılması	52
Tablo 4.10: Atopisi olan astımlı hastalar ile kontrol hastalarının doğum öyküsü ve postnatal beslenme özellikleri açısından karşılaştırılması	53
Tablo 4.11: Atopisi olan astımlı hastalar ile kontrol hastalarının yaşamın ilk bir yılındaki ve mevcut yaşam koşullarının karşılaştırılması	54
Tablo 4.12: Atopisi olmayan astımlı hastalar ile kontrol hastalarının prenatal risk faktörleri açısından karşılaştırılması	55
Tablo 4.13: Atopisi olmayan astımlı hastalar ile kontrol hastalarının doğum öyküsü ve postnatal beslenme özellikleri açısından karşılaştırılması	56
Tablo 4.14: Atopisi olmayan astımlı hastalar ile kontrol hastalarının yaşamın ilk bir yılındaki ve mevcut yaşam koşullarının karşılaştırılması	57

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Astım patogenezi	17
Şekil 2.2: 0-4 yaş arası çocuklarda astım basamak tedavisi	35
Şekil 2.3: 5-11 yaş arası çocuklarda astım tedavi basamakları	35
Şekil 2.4: 12 yaşından büyük çocuklarda astım basamak tedavisi	36
Şekil 2.5: Hastanede akut atak tedavisi	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

AİBÜ	Abant İzzet Baysal Üniversitesi
ASYE	Alt solunum yolu enfeksiyonu
BHR	Bronşiyal hiperreaktivite
BPD	Bronkopulmoner displazi
C/S	Sezeryan
CysLT1	Sistein-lökotrien 1
FcεRI	Yüksek afiniteli immün globulin E reseptörü
FEF25-75	Vital kapasitenin %25-75'indeki zorlu ekspirasyon akımı
FEV1	Zorlu ekspriyumun 1. Saniye volümü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
FVC	Zorlu vital kapasite
GM-CSF	Granulosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
GÖR	Gastroözefageal reflü
IgE	İmmünglobulin E
IKS	İnhale kortikosteroid
IL-2	İnterlökin-2
IL-4	İnterlökin-4
IL-5	İnterlökin-5
IL-9	İnterlökin-9
IL-13	İnterlökin-13
IL-33	İnterlökin-33
INF-gama	İnterferon gama
ISAAC	International Study for Asthma and Allergies in Childhood
iNKT	İnvaryant doğal öldürücü T hücre
KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LABA	Uzun etkili beta agonist
LTRA	Lökotrien reseptör antagonisti
MDC	Makrofaj kaynaklı kemokin
NO	Nitrik oksit
NSAII	Nonsteroid antiinflamatuvar

OKS	Oral kontraseptif
PEF	Zirve ekspiratuar akım hızı
PGD2	Prostaglandin D2
RSV	Respiratuar sinsityal virüs
SABA	Kısa etkili beta agonist
SFT	Solunum gonksiyon testi
SS	Standart sapma
TARC	Timus ve aktivasyonla düzenlenen kemokin
TGF-beta	Transforming büyüme faktörü-beta
Th1	Yardımcı T hücre 1
Th2	Yardımcı T hücre 2
TNF-alfa	Tümör nekrozis faktör-alfa
TNF-beta	Tümör nekrozis faktör-beta
TSLP	Timik stromal lenfoprotein
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu