



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KONTROL ALTINA ALINMIŞ VE İNHALE KORTİKOSTEROİD
TEDAVİSİ SONLANDIRILAN ASTIMLI ÇOCUKLARDA
RELAPSI ÖNGÖREN
RİSK FAKTÖRLERİ**

**DR. HACER GÜNDOĞDU AKTÜRK
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL, 2010



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KONTROL ALTINA ALINMIŞ VE İNHALE KORTİKOSTEROİD
TEDAVİSİ SONLANDIRILAN ASTIMLI ÇOCUKLARDA
RELAPSI ÖNGÖREN
RİSK FAKTÖRLERİ**

**DR. HACER GÜNDOĞDU AKTÜRK
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: PROF. DR. NERİN NADİR BAHÇECİLER

İSTANBUL, 2010

ÖNSÖZ

Önce doktor ardından pediyatrist olmamda emeği geçen Prof. Dr. Elif Dağlı nezdinde tüm hocalarıma,

sahip olduğu bilimsel bakış açısı ve tecrübesiyle tez çalışmam boyunca en önemli yol göstericim olmasının yanı sıra, hayatı hep güzel yaşama enerjisini de cömertçe paylaşıp her zaman iyi hissetmemi sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Nerin N. Bahçeciler'e,

bitmeyen enerjisini hayranlıkla izlediğim, merak etmenin önemini bana öğretenlerin başında gelen Prof. Dr. Işıl Barlan'a,

titiz ve adaletli çalışmanın en güzel örneklerini veren Doç. Dr. Cevdet Özdemir'e,

laboratuvar çalışmalarında yardımlarını aldığım Ayşegül Yılmaz ve Doç. Dr. Tunç Akkoç'a,

tezimin oluşumundaki desteğini unutamayacağım Uzm. Dr. Sevgi Keleş'e, tez yazımının zor günlerindeki yardımları nedeniyle Uzm. Dr. Hülya Ercan ve Uzm. Dr. Safa Barış'a,

ve elbette tezimin her aşamasındaki büyük katkıları bir yana, bunca zaman paylaşılan her zorluk ve her keyif için dostum Elif'e,

pediyatri yıllarımı paylaştığım başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız tüm uzmanlara, varlığının kıymetini yokluğunda daha iyi anladığım Burcu'ya,

onlar varoldukça kendimi güvende hissedeceğim dünyanın en iyi anne ve babasına,

baktığım her yerde gördüğüm, elimi hiç bırakmayan Faruk'a,

bana bakıp güldüğü andan beri hayatımı sonsuza dek değiştiren oğluma

teşekkür ederim.

Dr. Hacer Gündoğdu Aktürk

Ocak, 2010

ÖZET

Günümüzde kontrol altına alınmış astımda inhale kortikosteroid (IKS) tedavisinin ne zaman sonlandırılacağı konusunda oluşmuş ortak bir görüş yoktur. Klinik pratikte 3-6 aylık asemptomatik dönemlerin ardından IKS dozu azaltılarak kesilmektedir. Bu hastaların bir kısmında semptomlar tekrarlamakta ve tedaviye yeniden başlanmakta, bir kısmında ise asemptomatik süreç devam etmektedir. Hangi hastalarda tekrar tedaviye ihtiyaç duyulmayacağını öngörecektir klinik ve laboratuvar parametreler bulmak astımlı hastaların takibinde önemli kolaylıklar sağlayacaktır. Çalışmamızda asemptomatik seyreden ve IKS tedavileri tedricen azaltılarak kesilen astımlı çocukların ileriye doğru takibinde; semptomları yineleyen ve IKS tedavileri tekrar başlanan olguları öngörebilecek enflamatuvar belirteçlerin, klinik veya fonksiyonel özelliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla Marmara Üniversitesi Çocuk Alerji-İmmunoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde hafif-orta persistan astım tanısı ile IKS tedavisi başlanan ve takiplerinde düzenli düşük doz IKS tedavisi altındayken en az 3 aydır asemptomatik seyreden 40 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri belirlenip kaydedildi. IKS tedavisinin sonlandırıldığı ilk vizitin ardından hastalar 2 ayda bir kontrole çağrıldı ve 6 ay takip edildi. Hastalardan günlük semptomlarını ve ilaç (kısa etkili $\beta 2$ agonist) kullanım durumlarını takip kartlarına işlemeleri istendi. Başlangıç vizitinde tüm hastalara fizik muayene, semptom/ilaç skoru değerlendirilmesi, solunum fonksiyon testi, metakolin ile bronş provokasyon testi, periferik kanda eozinofil sayımı, serum IgE düzeyi, serum alerjen spesifik IgE düzeyi, alerji deri prik testi yapıldı. Bir alt grup hastada periferik kan mononükleer hücre kültüründe ev tozu alerjeni (der p) ve PHA (fitohemaglutinin, genel T hücre uyarıcı) uyarımı sonrası IL-5, IL-13, IL-10, IFN- γ düzeyleri ölçüldü. Diğer vizitlerde ise hastalar fizik muayene, solunum fonksiyon testi ve semptom/ilaç skorları ile değerlendirildiler. Astım atağı ile uyumlu semptom ve bulguların geliştiği saptanan hastalara yeniden IKS tedavisi başlandı. Astım alevlenmesi ile gelen hastalarda fizik muayene, solunum fonksiyon testi ve periferik kanda

eoziñofil sayımı yapıldı. Asemptomatik olanlar izlem süresi sonuna kadar takip edildi.

Altı aylık takibin sonunda 21 hastada (%52,5) astım şikayetleri tekrarladı ve IKS tedavisi yeniden başlandı. IKS tedavisi sonlandırılırken belirlenen nonspesifik BHR varlığının hastaların ileri dönem izleminde astım atağı geçirme riskini anlamlı olarak arttırdığı belirlendi. Astım şikayetleri yineleyen hastaların rinit skorları başlangıçtan itibaren asemptomatik seyreden gruba kıyasla daha yüksek bulundu. Ayrıca bu hastalarda izlem başlangıcından itibaren tüm izlem süresi boyunca FEF 25-75 değerlerinin anlamlı olarak daha düşük seyrettiği belirlendi. Ev tozu akarına duyarlı olan ve semptomları yineleyen hastaların yinelemeyenlere göre; IKS sonlandırılırken alergen ile uyarılarak yapılan periferik kan hücre kültürlerinde IL-5 ve IL-13'ün anlamlı olarak yüksek, IFN-γ'nın ise anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Takibimizde atak geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında hastalık başlangıç yaşı, tedavisiz süre, tedavi altında semptomsuz süre, kişisel atopi ve aile atopi öyküsü açılarından fark bulunmadı.

Sonuç olarak; bu çalışmada IKS tedavisi altında asemptomatik seyreden astımlı çocuklarda tedavi sonlandırılırken nonspesifik bronş hiperreaktivitesi ve kontrol altına alınmamış rinit bulgularının varlığının göz önünde bulundurulması gerektiği ve yine tedavisi sonlandırılan çocukların izleminde FEF 25-75 değerlerinde tedricen düşme olması halinde yakın zamanda astım kontrolünün bozulabileceği gösterilmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Astım, inhale kortikosteroid, bronş hiperreaktivitesi, rinit, sitokin.

ABSTRACT

At present there is no consensus on the duration of inhaled corticosteroids (ICS) treatment in children with asthma when the disease control is achieved. In clinical practice, after 3-6 months of asymptomatic period ICS doses are tapered and eventually withdrawn. In some of these patients asthma symptoms recur and ICS treatment is restarted while others continue to be asymptomatic. In order to find out clinical and/or laboratory parameters that may predict those who will experience recurrence of symptoms, we evaluated inflammatory, clinical and functional parameters at the time of cessation of ICS therapy and prospectively followed the patients for 6 months.

Among the patients diagnosed as mild- moderate persistent asthma in Marmara University Hospital Pediatric Allergy and Immunology Division, 40 children who were asymptomatic for at least 3 months on low dose of ICS's were enrolled. Demographic and clinical features of patients were recorded. ICS treatment was discontinued at the first visit and thereafter patients were followed up with 2 month intervals for a total of 6 months. They were asked to record their symptoms and medications (short acting β_2 agonists) on the diary cards. Assessment of symptom and medication diary, pulmonary function parameters, bronchial provocation testing with methacholine, peripheral blood eosinophilia, serum total and allergen specific IgE levels and skin prick testing were performed at baseline. In a subgroup of patients Der p and PHA induced secretion of IL-5, IL-13, IFN- γ , IL-10 from PBMCs were also measured at baseline. Follow up visits included assessment of symptom and medication diary, pulmonary function parameters and physical examination. ICS treatment was restarted in patients with asthma exacerbations. Patients with asthma attacks were evaluated in terms of physical examination, pulmonary function tests and peripheral blood eosinophilia.

At the end of 6 months, 21 out of 40 patients (52,5%) experienced recurrence of asthma symptoms and ICS treatment was restarted. Nonspecific bronchial hyperresponsiveness was the only risk factor found to increase the risk of asthma exacerbation. FEF 25-75 values tended to be

lower at the beginning and throughout the study in patients who had an asthma exacerbation. Moreover, in this group rhinitis associated symptom scorings were higher during the study period. Finally, at the beginning of study Der p induced IL-5 and IL-13 levels were higher and IFN- γ levels were lower in those house dust mite sensitive patients with recurrence of asthma. Age at presentation, time without treatment, duration of asymptomatic period before cessation of ICS treatment, personal and family history of atopy were not different in patients with or without recurrence of asthma symptoms.

We concluded that before the cessation of ICS treatment in children with well-controlled asthma, nonspecific bronchial hyperreactivity should be evaluated and symptoms of rhinitis should be controlled. After cessation of ICS tendency of decrease in FEF 25-75 values during follow up may point out the recurrence of asthma symptoms.

KEYWORDS: Asthma, inhaled corticosteroid, bronchial hyperreactivity, rhinitis, cytokine.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMP: Adenozin monofosfat
BHR: Bronş hiperreaktivitesi
BPT: Bronş provokasyon testi
CD: "Cluster of differentiation"
CI: "Confidence interval", güven aralığı
Der p: Dermatophagoides pteronyssinus
ECP: Eozinofil katyonik protein
ELISPOT: Enzyme linked immunospot assay
EPO: Eozinofil peroksidaz
EPX/EDN: Eozinofil protein X/ Eozinofil kaynaklı nörotoksin
FEF-25-75: Zorlu vital kapasitenin %25 ile %75'i arasındaki akım hızı
FeNO : Fraksiyone ekshale nitrik oksit
FEV-1: 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
FVC: Zorlu vital kapasite
GM-CSF: Granulosit-monosit koloni sitimulan faktör
IFN- γ : İnterferon gama
IgE: İmmunglobulin E
IKS: İn hale kortikosteroid
IL: İnterlökin
IQR: "Interquartile range" , %25.-%75. persentil
MPO: Miyeloperoksidaz
NaCl: Sodyum klorür
NaHCO₃: Sodyum bikarbonat
NO: Nitrik oksit
OR: Odds oranı
PC20: FEV1'de %20 düşüşe neden olan provokatif konsantrasyon
PEF: Zirve akım hızı
PHA: Fitohemaglutinin
PKMH: Periferik kan mononükleer hücreleri
RPM: "rate per minute"
RPMI: "Roswell Park Memorial Institute"
RSV: Respiratuar sinsisyal virüs
s-ECP: Serum eozinofil katyonik protein
s-EPO: Serum eozinofil peroksidaz
SFT: Solunum fonksiyon testi
SFU: "Spot forming unit"
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
TGF- β : "Transforming Growth Factor Beta"
Th: "T helper" yardımcı T hücreleri
Treg: "T regulatuar " düzenleyici T hücreleri
UEPX: İdrar eozinofil protein X

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet (Abstract).....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar.....	vi
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Patogenez.....	3
2.2.1. Enflamasyon.....	3
2.2.2. Havayollarının Yeniden Yapılanması (Remodeling).....	6
2.3. Tanı.....	7
2.3.1. Öykü.....	7
2.3.2. Fizik Muayene.....	7
2.3.3. Tanıya Yardımcı Testler.....	8
2.4. Sınıflandırma.....	12
2.5. Tedavi.....	13
2.5.1. Risk Faktörlerinden Kaçınılması.....	14
2.5.2. İlaç Tedavisi.....	17
2.5.3. Tedavinin Değerlendirilmesi ve İzlemi.....	21
3. Gereç ve Yöntem.....	24
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi.....	24
3.2. Çalışma Planı.....	24
3.3. Etik.....	25
3.4. Takipte Uygulanan İşlemler.....	26
3.4.1. Semptom/İlaç Skoruması.....	26
3.4.2. Alerji Prik Deri Testi.....	26
3.4.3. Solunum Fonksiyon Testi.....	27
3.4.4. Bronş Provokasyon Testi.....	27
3.4.5. Serum Total ve Spesifik IgE Ölçümü.....	28
3.4.6. Hücre Kültürü ve Sitokin Analizleri.....	28
3.5. İstatistik.....	30
4. Bulgular.....	31
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler.....	31
4.2. Bronş Provokasyon Testi Sonuçları.....	33
4.3. Uzun Dönem Takip.....	35
4.3.1. SFT ve Semptom Skorlarının Değerlendirilmesi.....	35
4.3.2. Takipte Astım Atağı Geçirenlerin Özellikleri.....	43
4.4. Sitokin Sonuçları.....	45
4.5. Astım Alevlenmesini Öngören Risk Faktörleri.....	53
5. Tartışma ve Sonuçlar.....	54
6. Kaynaklar.....	60
7. Ekler.....	72
Ek-1. Çalışma Takip Formu Örneği.....	72
Ek-2. Bilgilendirilmiş Onam Örneği.....	74
Ek-3. Araştırma Etik Kurul Onayı.....	76

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Astım, geri dönüşümlü hava yolu obstruksiyonu ile karakterize alt solunum yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (1,2). Persistan şikayetleri olan hastalarda inhale kortikosteroidler (IKS) ile profilaktik tedaviyi gerektirir (3). Kontrol altına alınmış astımda IKS tedavisinin ne kadar süre ile devam ettirileceği konusunda oluşmuş ortak bir görüş yoktur. Uluslararası rehberlerin (4) önerileri doğrultusunda klinik pratikte 3-6 aylık asemptomatik dönemlerin ardından IKS dozu azaltılarak nihayetinde kesilmektedir. Bu hastaların bir kısmında hastalık tekrarlamakta ve tedaviye yeniden başlanmaktadır. Ancak çeşitli bilimsel çalışmalarda yaklaşık %40 ila %50 olarak belirtilen bir popülasyonda tedavi kesiminden sonra hastalık kontrolünün devam ettiği gözlenmiştir (5-8). Uzun dönem IKS tedavisinin potansiyel yan etkileri (9), maliyeti ve de çocuklarda spontan astım remisyonunun olabileceği (10) göz önünde bulundurulduğunda hangi hastalarda tekrar tedaviye ihtiyaç duyulmayacağını öngörecektir klinik ve labaratuvar parametreler bulmanın önemi daha iyi anlaşılacaktır.

Bu konuda yapılan araştırmalar incelendiğinde hasta ile ilgili demografik özelliklerin, hastalık ile ilgili klinik ve fonksiyonel özellikler ile enflamatuvar belirteçlerin çalışılmış olduğu görülmektedir. Bunlar arasında hastalık süresi, atopi öyküsü, kan ve balgam eosinofil sayısı, ekshale nitrik oksit, serum eosinofilik katyonik protein, IKS kesilmeden önceki asemptomatik süre, anne-babada astım/atopi öyküsü gibi parametreler hastalığın tekrarlaması ile ilişkili bulunmuştur (6, 11-14)

Astımın kardinal bulgusu olan kronik hava yolu enflamasyonu bir dizi sitokin aracılığıyla yürütülür. Yüksek düzeyde IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 salgılayan CD4+ Th2 lenfositleri astım immunopatogenezinde önemli rol oynamaktadır (15). IFN- γ ve IL-12 sitokinlerinin salınımından sorumlu Th1 hücreleri ise inflamasyonun evresine ve duruma göre değişmekle birlikte Th2 tip immün yanıtın oluşumunu baskılayabilmektedirler (16). Son zamanlarda Th1 ve Th2 immün yanıtlar üzerinde düzenleyici role sahip yeni bir T hücre popülasyonu tanımlanmıştır (17,18). T regülatuar hücreler olarak adlandırılan

bu popülasyonun bir alt grubu, bu rollerini IL-10 salınımı yoluyla gerçekleştirir. IL-10, T hücre aktivasyonunu ve enflamatuar sitokin salınımını baskılar (19, 20). Astımlı hastalarda enflamasyonun regülasyonunda bir sorun olduğu ve esas problemin Th2 tip immün yanıt üzerindeki Treg hücre fonksiyon bozukluğu olduğu ileri sürülmektedir. İKS kesilen hastalarda bu sitokin gruplarına bakılarak sonraki takipte şikayetleri yineleyenlerde hangi sitokin profilinin baskın olduğunun gözlenmesi üzerinde çok çalışılmamış bir konudur. Öngörülen Th2 sitokinlerinin baskın olduğu grupta relapsın daha sık gözlenmesidir.

Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda asemptomatik seyrettiği için inhale kortikosteroid tedavileri azaltılarak kesilen takipli astım hastalarımızın demografik özellikleri, klinik ve fonksiyonel özellikleri, enflamatuar belirteçler ve bir alt grupta da Th1/Th2/Treg hücre sitokinleri çalışılacaktır. Amacımız takipte hastalığı tekrar edecek ve tedavisi yeniden başlanacak bu grup ile çalışılan parametrelerin hangilerinin ilişkili olduğunu ortaya koymaktır. Böylece bu risk faktörlerini taşıyan hastaların tedavi ve takip şemaları yeniden şekillenebilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Astım çeşitli çevresel alerjenlere / etkenlere karşı oluşan ve genetik faktörlerin de rol oynadığı hava yollarının kronik enflamatuar bir hastalığıdır. Bir çok hücre ve hücre elementin katıldığı bu enflamasyon astımın en belirgin özelliği olan hava yolu hiperreaktivitesi ile ilişkilidir ki bunun sonucunda da tekrarlayan nefes darlığı, hışıltı, göğüste sıkışıklık hissi ve özellikle gece ile sabaha doğru ortaya çıkan öksürük şikayetleri karşımıza çıkar. Bütün bu semptomlar akciğerde değişken hava yolu obstruksiyonuna bağlanır ve şiddetine göre bazen kendiliğinden bazen de tedavi ile geri dönüşlüdür (4).

2.2. Patogenez

Astımı oluşturan temel etmen kronik enflamasyonun varlığıdır. Klinik bulgular değişken ve aralıklı olsa bile aynı durum enflamasyonun varlığı için geçerli değildir. Astım patolojisini hava yollarındaki mukus bez hipertrofisi, mukus hipersekresyonu, bronş duvarında epitel deskuamasyonu, vazodilatasyon, enflamatuar hücre infiltrasyonu, bazal membranda kalınlaşma, anjiogenez, düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi oluşturur ve aslında kabaca bakıldığında astım patogenezi enflamasyon ve havayollarının yeniden yapılanması (remodeling) gibi iki bileşenden oluşur (21, 22).

2.2.1. Enflamasyon

Astım patogenezinin enflamasyon bileşeni çeşitli ve yoğun bir enflamatuar hücre infiltrasyonundan oluşur (22). Astım ataklarında ve ciddi astımlılarda nötrofilik infiltrasyon saptanmıştır ancak bu hücrelerin patofizyolojik rolleri kesin değildir (23). Dendritik hücreler antijen sunumunda anahtar hücre konumunda görünmektedirler. Hava yolundaki alerjenleri tanıyarak T hücrelerine sunar ve nihayetinde Th2 aktivasyonuna yol açarlar (24).

Alerjenler tarafından yüksek afiniteli IgE reseptörleri aracılığıyla uyarılan mast hücreleri salgıladıkları mediatörler yoluyla akut hava yolu cevabında önemli rol oynarlar. Hava yolu düz kasındaki mevcudiyetleri havayolu hiperreaktivitesi ile ilişkilendirilebilir. Aynı zamanda bu hücrelerin kronik astımda havayollarının yeniden yapılanmasına katkıda bulundukları düşünülmektedir (25).

Astımın tanımlayıcı özelliklerinden biri de hava yollarında, lenfosit ve mast hücresi gibi hücrelerden açığa çıkan sitokinlerin (IL-5, IL-3, GM-CSF) etkisi ile aktive olan eozinofillerin varlığıdır (26). Aktive eozinofiller yoluyla ortaya çıkan bazı proteinler, enzimler, lipid mediatörler ve oksijen radikalleri bronş epitelinin bütünlüğünün bozulmasına ve deskuamasyonuna neden olurlar. Eozinofillerin büyüme faktörü salınımı ile havayolu yeniden yapılanmasında da katkıları olduğu düşünülmektedir (27).

Alveolar makrofajlar fagositoz yapıp T hücrelere antijen sunarak, düşük afiniteli IgE reseptörleri yoluyla alerjenler tarafından aktive edilip ortama proenflamatuar sitokinler, lipid mediatörler ve kemotaktik faktörler salarak hava yolu enflamasyonuna katkıda bulunurlar (28).

T lenfositler bu enflamasyonu yöneten ve düzenleyen hücrelerdir. İmmün yanıtın gelişmesinde ilk basamak, inhalasyon yolu ile alınan alerjenin antijen sunucu hücreler tarafından fagosite edilerek CD4+ T helper hücrelere sunulmasıdır. Bu dönemde Th0 olarak adlandırılan T lenfositler genetik ve çevresel faktörler, sunulan antijenin ve sunan hücrenin özelliği/yapısı, ortamda bulunan sitokin tipi ve yoğunluğu ile kostimulatör sinyaller gibi birçok etkenin rol oynamasıyla Th1 ve Th2 hücreleri olarak farklılaşırlar. (29).

Th2 tip lenfositler alerjik enflamasyonda rol alır. Daha önce de belirtildiği gibi atopik kişilerde alerjenlerin Th0 hücrelere sunumu Th2 tip hücrelerin oluşmasına ve ardından Th2 tip sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) salınmasına sebebiyet verir. Bu tip bir immün cevabın en belirgin özelliği alerjen spesifik IgE üretimidir. IL-4 ve onunla birçok özelliği benzer olan IL-13 B lenfositlerde izotip dönüşümüne neden olarak bu hücrelerden IgE üretime neden olurlar. IL-4, Th2 tip hücrelerin oluşumunda da kritik bir role sahiptir. IL-13 aynı zamanda eozinofillerin ve mast hücrelerinin farklılaşmasında ve

yaşam sürelerinin uzamasında etkilidir (30,31). *IL-5*, kemik iliğinde eozinofil yapımını uyarır, havayollarına infiltrasyonunu sağlar ve aktivasyonunda rol alır (32). *IL-9*, mast hücrelerinin farklılaşması için önemlidir ve bronşlarda mukus sekresyonunu indükler (33).

Th1 tip lenfositler Th2 hücrelere karşı doğal bir karşı-denge sağlayan hücre aracılı koruyucu bir immün yanıt oluştururlar. Protozoa, bakteri ve virüsler gibi yabancı ajanlarla karşılaşıldığında indüklendikleri gibi gecikmiş tip hipersensitivite, otoimmün hastalıklar ve allograft rejeksiyonundan da sorumludurlar. Karakteristik olarak *IL-12* ve *IFN-γ* salgırlar (34). *IL-12*, Th1 farklılaşmasını indükler ve IgE sentezini inhibe eder. Alerjik astımlı hastalarda düşük seviyelerde bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (35). Ayrıca alerjenle duyarlanmış hayvanlarda havayolu eozinofilisini ve hiperreaktivitesini azalttığı görülmüştür (36). *IFN-γ*, geniş ve farklı bir hücre topluluğu üzerinde immünregulator etkileri olan bir sitokindir. Hücre aracılı immün yanıtı uyarırken alerjik enflamasyonu baskılar. Th2 hücreleri üzerinde inhibitör etkisi vardır (37). *IL-4* tarafından indüklenen IgE sentezinin kuvvetli ve spesifik inhibitörüdür. Havayolu eozinofilisi ve hiperreaktivitesini engeller. Astımlı hastalarda *IFN-γ* üretimi düşük bulunmuş ve bunun hastalığın şiddetiyle uyumlu olduğu görülmüştür (38). Bununla beraber pro-enflamator etkiler de gösterebilmektedir. Hava yolu epitel hücrelerini sitokin ve adhezyon molekülleri salınımı için uyarır (39). Astım gelişimi için daima koruyucu olmayıp bazı durumlarda patolojik tarafta yer alabileceğini, kronisiteye ve efektör faza katkıda bulunabileceğini gösteren çalışmalar vardır (40-42).

Son yıllarda immünsupresif veya immünmodulator etkiye sahip ve sitokin profili Th1 ve Th2 lenfositlerden farklı bir T hücre popülasyonu tanımlanmıştır: T regulator hücreler; self antijenlere ve alerjenlerin de dahil olduğu çevresel antijenlere karşı immün yanıt oluşumunu engeller, aşırı doku hasarını önlemek için patojenlere karşı oluşan yanıtı da sınırlarlar (43). Hücre-hücre kontakına bağlı yolaklar, büyüme faktörleri için yarış, sitotoksikite, inhibitör sitokinler (*TGFβ*, *IL-10*) salgılamak gibi çeşitli mekanizmaları kullanarak T lenfositleri, antijen sunucu hücreleri ve doğal immüniteyi inhibe ederler (44). Çeşitli gruplara ayrılmışlardır ve bunlardan *IL-*

10 üreten Treg hücrelerin (Tr1 veya IL-10-Treg) özellikle akciğer ve astım immün homeostazıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. *IL-10*, proenflamatuar sitokinlerin sentezini, dendritik hücre maturasyonunu, mast hücre ve eozinofillerin medyatörlerini inhibe eden, Th1 ve Th2 immün yanıtları baskılayan, anti-enflamatuar bir sitokindir (45). Astımlı hastaların akciğerlerinde IL-10 üretimi sağlıklı kontrollere göre azalmıştır. IL-10 düzeyleri ile astım ve alerjik hastalıkların ciddiyeti arasında ters bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (46,47).

Havayollarının yapısal hücreleri (epitel, endotel ve düz kas hücreleri) de enflamasyona çeşitli şekillerde katkıda bulunurlar. Enflamatuar mediatörler üretir, bazı kemokinler salgılayarak enflamatuar hücrelerin havayollarına göçünü sağlarlar (48). Endotel hücreleri, bu enflamatuar hücrelerin dolaşımdan havayolu interstisyumuna geçişini sağlamak için yüzeylerini adhezyon molekülleri salgılar (49). Ayrıca havayolu hücreleri GM-CSF gibi bazı sürvi faktörleri üreterek enflamasyon alanında enflamasyon hücrelerinin ömrünü uzatırlar (50).

2.2.2. Havayollarının Yeniden Yapılanması (Remodeling)

Havayolu epitel hücrelerinin hasarlanması ve koruyucu bariyer görevini kaybetmesiyle birlikte bronş duvarı yapıları çevresel antijenlere/alerjenlere açık hale gelir. Bu durum hem enflamatuar hem de yapısal hücrelerin çeşitli büyüme faktörleri salgılamasına neden olur ve bunun sonucunda anjiogenez, düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi, bazal membran kalınlaşması ve fibrozis meydana gelir (21,51). Bronşlarda düz kas kitlesinin artmasıyla havayolu çapı daralır ve bronkokonstriktör uyaranlara daha fazla bir kuvvetle yanıt verilir. Bu, bronş duyarlılığının artması demektir. Havayollarının yeniden yapılanmasında önemli rol oynayan sitokin ve enzimler TGF- β , epidermal growth faktör ve matrix metalloproteinazlarıdır (52).

2.3. Tanı

Astıma özgü kesin tanı koydurucu bir immünolojik, biyolojik ya da fizyolojik gösterge henüz bulunamamıştır. Bu nedenle astım tanısı hastanın şikayetleri, aile hikayesi, risk faktörleri, labaratuvar bulguları ve tedaviye yanıtı bir bütün olarak değerlendirilerek konur.

2.3.1 Öykü

Aralıklarla gelen öksürük, nefes darlığı, hışıltı ve göğüste sıkışıklık hissi astımı düşündüren klasik şikayetlerdir. Bu şikayetlerin alerjen maruziyeti sonrasında oluşması, mevsimsel seçicilik göstermesi ve aile öyküsünde astım/atopi varlığı tanıya yardımcı olur. Astım tanısını kuvvetle destekleyen diğer bazı önemli klinik ipuçları vardır. Bunlar, semptomlarda değişkenlik; asemptomatik ara dönemlerin olması; geceleri şikayetlerin artması; egzersiz, duman, soğuk hava, kuvvetli kokular, çok gülme/ağlama gibi nonspesifik irritan ve tetikleyicilerle şikayetlerin ortaya çıkması ve astım tedavisine yanıt alınmasıdır. (4)

2.3.2 Fizik muayene

Kliniği değişken ve ataklarla gelen bir hastalık olduğundan astımın asemptomatik dönemlerinde fizik muayene bulguları normal olabilir. Hasta atak döneminde ise en sık saptanan fizik muayene bulgusu havayolu obstruksiyonu sonucu ortaya çıkan hışıltı/vizing'dir. Ancak bazı hastalarda havayolu obstruksiyonu olmasına rağmen normal solunumda hışıltı duyulmayabilir ve ancak zorlu ekspiryum yaptırıldığında ortaya çıkabilir. Ciddi astım ataklarında da hışıltı duyulmayabilir (sessiz akciğer). Ancak bu gibi durumlarda atağı ve ciddiyetini gösteren takipne, siyanoz, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, konuşmada güçlük, akciğerde hava hapsi bulguları gibi başka belirteçler vardır (4). Ayrıca astımlı bir hastada eşlik eden rinit ve/veya sinüzit ile ilişkili bulgular da saptanabilir.

2.3.3 Tanıya yardımcı testler

2.3.3.1 Solunum fonksiyon testleri

Astımın tanı, derecelendirme ve takibinde objektif değerlendirme olanağı sağlayan testlerdir. Solunum fonksiyonlarının üç özelliği astım için tipik kabul edilir: Havayolu obstrüksiyonu olması ve bunun değişken olması (zaman içinde düzelme ve/veya kötüleşme gösterebilmesi), havayolu obstrüksiyonunun geri dönüşümlü olması ve bronş aşırıduyarlılığının olması.

Hava akımını ölçmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlardan spirometre ve peakflowmetre (PEFmetre) yaygın olarak kullanılan iki yöntemdir.

Spirometre değişik solunum manevraları sırasında akciğere giren ve çıkan havanın ölçümüdür. Efor bağımlı bir test olduğundan aynı hastaların yaptığı test sonuçlarında büyük değişkenlikler olabilmektedir. Beş yaş üzeri çocuklara uygulanabilen bu testin tekniği öncesinde çok iyi anlatılmalı ve üç kez yaptırılarak en yüksek değer dikkate alınmalıdır. Bir spirometre cihazında yirmiden fazla spirometrik değişken ölçülebilmekle birlikte astım tanı ve izleminde genellikle dört parametre incelenir: FVC (maksimal bir inspirasyondan sonra zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi), FEV1 (zorlu ekspirasyonda ilk saniye içinde çıkarılan hava miktarı), PEF (ekspiratuar zirve akım hızı), FEF 25-75 (zorlu vital kapasitenin %25'i ile %75'i arasındaki ortalama akım). PEF'in büyük bronşlar, FEV1'in büyük ve orta çaplı bronşlar, FEF 25-75'in ise orta ve küçük çaplı bronşlar hakkında fikir verdiği kabul edilmektedir. Hastanın sonucu değişik yaş, cins, boy ve ırkı olan sağlıklı kişilerden elde edilen normal değerlerle kıyaslanır ve bu predikte değer yüzdesi olarak ifade edilir. Havayolu darlığını göstermede en iyi ölçüm FEV1/FVC oranıdır. Bu oran sağlıklı çocuklarda genellikle >0,90, erişkinlerde ise >0,75-0,80'dir. Daha düşük değerler havayolu obstrüksiyonuna işaret eder. Bir hastanın testinde bronkoobstrüksiyon saptandığında bu obstrüksiyonun bronkodilatör ile geri dönüşümlü olup olmadığının tespiti gerekir. Bu test

sonucunda FEV1'de %12 veya 200 ml ve üzerinde artış olması astımın en önemli özelliklerinden olan reverzibilitenin varlığını gösterir. (4,53,54).

Peakflowmetre ile PEF ölçümü astım tanısında ve izleminde çok faydalıdır. Taşınabilir, ucuz ve hastaların evde kullanabileceği pratik cihazlardır. PEF ölçümleri hastaların kendi cihazlarıyla yaptıkları en iyi değerlerle karşılaştırılmalıdır. Astım tanısı koymada, astım kontrolünü sağlamada ve izleminde, kişinin astım semptomlarına sebep olan çevresel faktörlerin tanınmasında faydalıdır (4).

2.3.3.2 Bronş provokasyon testi

Değişik spesifik ve nonspesifik uyaranlara karşı hava yollarının daha kolay ve daha fazla bronkokonstriktör yanıt vermesi astımın karakteristik özelliklerindendir ve bronş hiperreaktivitesi (BHR) olarak isimlendirilip bronkoprovokasyon testleri ile ölçülür. Kistik fibroz, alerjik rinit, bronşiektazi, kronik obstruktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetersizliği gibi diğer hastalıklarda, ve hatta bazen genel popülasyondaki asemptomatik kişilerde görülebilir. Bu nedenle astım için sensitivitesi yüksek ancak spesifitesi sınırlı bir testtir (55). Havayollarının metakolin gibi direkt veya mannitol gibi indirekt uyaranlara karşı verdiği bronkokonstriktör cevap spirometre ile ölçülür. Sonuçlar başlangıç FEV1 değerini %20 düşüren provokatör ajanın dozu (PD20) veya konsantrasyonu (PC20) olarak ifade edilir (56). Bu test astım tanısı koymada, hastalığın takibinde, tedavinin etkinliğini belirlemede ve de hastalığın prognozu hakkında fikir edinmede faydalı olmaktadır. BHR; genetik yatkınlık, havayolu enflamasyonu ve hava yolu yeniden yapılanması gibi astımın doğasında var olan bileşenleri temsil eder. Havayolu enflamasyonu değişken ve geçici bronş hiperreaktivitesi ile ilişkilendirilmekte ancak bu ilişkinin mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Havayolundaki epitel hasarı ve bazal membran kalınlığı gibi yapısal değişikliklerin ise kalıcı ve sabit bronş hiperreaktivitesine yol açtığı düşünülmekte ve bunun mevcut tedavilere direnç oluşumuna sebep olduğuna inanılmaktadır (55).

2.3.3.3 Hava yolu enflamasyonunu gösteren noninvaziv testler

Uyarılmış ya da spontan balgamda eozinofil infiltrasyonu bulunması astıma bağlı havayolu enflamasyonunun göstergelerindendir. Astım ataklarında, alerjene maruziyet sonrası ve inhale kortikosteroid tedavisinin azaltılması ya da kesilmesiyle indüklenmiş balgam eozinofil yüzdelerinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Sonuç olarak balgamda eozinofil miktarının ölçümü astım kontrolüne ilişkin prognostik bilgi sağlayabilir. (5,14,57,58).

Enflamatuvar hadiselerde uyarılabilen nitrik oksit sentetaz enzimi artar. Bu da hava yolunun çeşitli hücrelerinden nitrik oksit sentezini dolayısıyla ekspiryum havasındaki nitrik oksit düzeyini (FeNO) artırır (59). Astımlı çocukların ekspiryum havasındaki NO düzeyi sağlıklı çocuklarınkinden yüksektir ancak bu, astım tanısı için spesifik değildir (60). IKS tedavisi ile FeNO düzeylerinde belirgin düşme sağlanır (61). Astım kontrolünün gözetiminde balgam eozinofilisi ve bronş hiperreaktivitesi gibi parametrelerle karşılaştırılabilir sonuçlar verir. Bu nedenle balgam eozinofilisi gibi FeNO da tanı koymaya yardımcı olmakla birlikte tedavinin ve astım kontrolünün izleminde kullanılmaktadır (62).

Günlük pratikte kullanılmayan ancak araştırmalarda hava yolu enflamasyonu ile ilişkili bulunmuş serumda ve/veya balgamda bakılan ECP(Eosinophil cationic protein), EPO (Eosinophil peroxidase), EPX/EDN (Eosinophil protein X/eosinophil-derived neurotoxin), idrar eozinofil protein X (UEPX), MPO (Myeloperoxidase) gibi başka belirteçler de vardır (6,12).

2.3.3.4 Atopi varlığını gösteren testler

Atopi, alerjen maruziyeti sonrası genetik olarak IgE oluşturma eğilimi şeklinde tanımlanır ve astım için kanıtlanmış, önemli bir risk faktörüdür (63-66). Atopik/nonatopik astım oranı konusunda ortak bir görüş yoktur. Ancak çeşitli çalışmalarda atopik astımlı hastaların oranının %30 ila %60 arasında olduğu

bildirilmektedir (67-69). Astım ve allerji arasındaki bu kuvvetli ilişkiden dolayı solunumsal yakınmaları olan bir hastada atopinin ve diğer atopik hastalıkların varlığının gösterilmesi hastanın astım olması ihtimalini kuvvetlendirir. Bu amaçla geliştirilmiş testler ayrıca hastanın duyarlı olduğu alerjenleri belirleyerek kaçınması gereken çevresel risk faktörlerini de göstermiş olur ve astım kontrolünün sağlanmasını kolaylaştırır.

Bu amaçla pratikte en çok kullanılan testler *alerjen prik deri testleridir*. Perkutan olarak uygulanan alerjenler eğer hasta daha önce bu alerjenlere karşı duyarlanmışsa deri mast hücreleri yüzeyinde bulunan spesifik IgE'ye bağlanır. Mast hücre granüllerinde depolanan medyatörlerin salınmasıyla tip 1 hipersensitivite reaksiyonu oluşur ve bunun sonucunda deride eritem/endurasyon gelişir. Basit, hızlı, düşük maliyetli ve yüksek sensitiviteye sahip bir yöntemdir, her yaşta uygulanabilir. Aynı amaçla kullanılan *serum alerjen spesifik IgE* ölçümü deri testine göre daha güvenilir değildir ancak daha pahalıdır ve daha geç sonuç verir. Deri testi için hasta ile uyum sağlanamıyorsa, hikaye ve deri testi sonuçları arasında uyumsuzluk varsa, dermatografizmi olan çocuklarda, deri testi için uygun olmayan alerjenler söz konusu olduğunda uygulanır. Herhangi bir yolla spesifik IgE pozitifliği saptanan ancak asemptomatik kişiler de mevcut olduğundan belirtilen testlerin pozitif bulunması mevcut durumun bir alerjik hastalık olduğunu söylemek için yeterli değildir. Bu pozitifliklerin bir anlam ifade etmesi için öyküde ilgili alerjene maruziyet sonrası semptomların oluştuğu bilgisi olmalıdır (4, 70).

Total serum IgE düzeyleri yaşa bağlı olarak değişir. On-onbeş yaşlarına kadar progresif olarak artar ve ikinci dekattan itibaren düşüşe geçer. Yüksek total serum IgE düzeylerinin alerjik hastalıklardaki yaygınlığına rağmen atopik olan ve olmayan popülasyonlardaki belirgin örtüşme nedeniyle atopinin belirlenmesindeki değeri azalmıştır. Çevresel alerjenlere karşı serumda alerjen spesifik IgE varlığı ile alerjik semptomlar ve sistemik alerjik reaksiyon riski arasında çok daha kuvvetli bir ilişki vardır. Pozitif alerjen spesifik IgE'ye sahip hastalarda total IgE düzeyi de astımla ilişkili bulunmuştur (4,70).

Kan eozinofil düzeyinin yüksek olması alerjik hastalıklarda olduğu gibi diğer pek çok hastalıkta da görülebilir. Varlığı tek başına alerjik hastalık tanısı için yeterli olmadığı gibi olmaması da bu tanıyı dışlamaz. Astımlı hastalarda kan eozinofil sayısının yüksek olması enflamasyonun devam ettiğini gösterir ve relaps için risk faktörü olarak kabul edilir (12,13). Nazal eozinofili ($> \%10$) ise IgE aracılı alerjik rinitin varlığını gösteren bir belirteçtir ve deri testi pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur (71).

2.4. Sınıflandırma

Daha önce yayınlanan rehberlerde semptomların sıklığı, bronkospazmın derecesi ve solunum fonksiyon testlerine göre astım sınıflandırması yapılmıştı. Astımın şiddetine göre yapılan böyle bir sınıflandırma hasta ilk kez değerlendirildiğinde tedavinin planlanması için yararlıdır. Ancak tedavi başlandığında semptomların sıklığı azalabileceğinden ya da süreç içinde farklı etkenlerle artabileceğinden astım şiddetinin derecesi sabit değildir. Bu nedenle son rehberlerde bu esaslara dayanılarak yapılan sınıflamanın henüz tedavi başlanmamış hastalarda veya bir çalışmaya dahil edilecek hastaların sınıflandırılmasında kullanılması tavsiye edilmiştir (4).

Buna göre tedavi öncesi klinik özelliklerine göre astım şiddetinin sınıflandırılması şu şekildedir:

İntermitan

- Semptomlar < 1 kez/hafta
- Kısa alevlenmeler
- Gece semptomları ≤ 2 kez/ay
- FEV1 veya PEF $\geq \%80$
- PEF veya FEV1 değişkenliği $< \%20$

Hafif persistan

- Semptomlar > 1 kez/hafta ama < 1 kez/gün
- Aktivite ve uykuyu etkileyebilen alevlenmeler
- Gece semptomları > 2 kez/ay
- FEV1 veya PEF $\geq \%80$
- PEF veya FEV1 değişkenliği $< \%20 - \%30$

Orta persistan

- Semptomlar her gün
- Aktivite ve uykuyu etkileyebilen alevlenmeler
- Gece semptomları > 1 kez/hafta
- Kısa etkili $\beta 2$ agonistlerin günlük kullanımı
- FEV1 veya PEF %60 - %80
- PEF veya FEV1 değişkenliği >%30

Ağır persistan

- Semptomlar her gün
- Sık alevlenmeler
- Sık gece semptomları
- Günlük aktivitelerde kısıtlılık
- FEV1 veya PEF $\leq$ %60
- PEF veya FEV1 değişkenliği >%30

2.5. Tedavi

Astım tedavisinde amaç hastalığı kontrol altına almaktır. İdeal olarak hem klinik bulguların hem de enflamasyonu yansıtan labaratuvar bulgularının takibi ve kontrol altına alınması gerekir. Şikayetleri gerileyen hastalarda enflamasyonun halen devam edebileceği gösterilmiştir. Öte yandan enflamasyon belirteçlerinin takibi için gerekli labaratuvar incelemeleri pahalı ve her yerde ulaşılabilir/uygulanabilir olmadığından tedavi ile hastalığın solunum fonksiyonları da dahil olmak üzere klinik bulgularının kontrol altına alınması amaçlanmalıdır. Buradan hareketle başarılı bir astım tedavisinin hedefleri şu şekilde özetlenebilir (4):

- gün içi semptomların olmaması veya minimal (haftada ≤ 2) olması
- egzersiz ve diğer fiziksel aktivitelerde sınırlama olmaması
- gece semptomlarının olmaması
- kısa etkili $\beta 2$ agoniste minimal ihtiyaç duyulması (haftada ≤ 2)

- solunum fonksiyon testi ile belirlenen akciğer fonksiyonlarının (PEF veya FEV1) normal olması
- atak olmaması
- kullanılan ilaçlardan dolayı yan etki olmaması veya minimal olması

Astım tedavisi; risk faktörlerinden korunmak, ilaç tedavisi ve takip sürecinde hastalığın yeniden değerlendirilmesi şeklinde özetlenebilecek bileşenlerden oluşur. Tüm bunların başarıya ulaşabilmesi için hasta / anne-baba / bakıcı eğitiminin ve işbirliğinin sağlanması gerektiği muhakkaktır.

2.5.1 Risk faktörlerinden kaçınılması

‘Tetikleyiciler’ olarak da ifade edilebilen bazı faktörler astım semptomlarının ve ataklarının oluşması riskini artırır. Hastaların bu risk faktörlerine maruziyetini şartlar elverdiğince azaltmak astım kontrolünü artırır ve ilaç ihtiyacını azaltır (4).

2.5.1.1 Alerjenler

Alerjenlere karşı duyarlanma astım gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bu risk çevredeki alerjen düzeyinin yüksek olmasıyla ilişkilidir. Astımlı hastalarda en sık rastlanan alerjenler ev tozu akarı, polen, tüylü hayvan (kedi, köpek), küf ve hamamböceğidir. Ev tozu, polen ve hamamböceği alerjenlerinin oluşturduğu immün cevap ile kedi ve köpek alerjenlerinin oluşturduğu immün cevap arasında fark olduğuna inanılmaktadır. İkinci grubun tolerans geliştirebileceği ve bunun düşük titreli IgE antikorları ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. İlk grup içinse bunların tersi geçerlidir (72). Kişiye ve eve özel, çok yönlü önlemlerin ev içi alerjenlerine maruziyeti ve astımla ilişkili morbiditeyi azaltabileceğini gösteren önemli çalışmalar vardır (73). Ancak tek tek çeşitli önlemlerin ev içi alerjenlerin miktarını ve astım semptomlarını azaltıp azaltmadığına yönelik çalışmaların sonuçları çelişkilidir (4). Alerjen maruziyetinin akut ataklar ile direkt ilişkilendirilmesine yönelik çalışmaların

sonucu da çok ikna edici değildir. Birçok atak hasta uzun süreden beri yüksek miktarda alerjene maruzken meydana gelmektedir. Sadece küçük bir azınlıkta son dönemdeki alerjen maruziyetinin artışı atak sebebi olarak kabul edilebilir (72).

2.5.1.2 Nonspesifik uyaranlar

Hava kirliliği (ozon, asidik aerosoller, dizel partikülleri, sigara dumanı gibi) astımlı hastalarda var olan hava yolu enflamasyonunu daha da alevlendirecek proenflamatuar etkilere sahiptir. Bu iritanlara maruziyet duyarlı bireylerde astım gelişme riskini artırabilir. Hava kirliliğine sebep olan faktörlerin azaltılmasına yönelik girişimler astım morbiditesi ve prevalansını azaltacaktır (74). Aktif sigara içiminin ise astım semptomlarını artırdığı, İKS'in etkisini azalttığı ve akciğer fonksiyonlarında kalıcı hasara yol açtığı bilinmektedir (75). Ayrıca bazı iklim koşulları çeşitli mekanizmalarla (sıcaklık ve nemde değişiklik, toz ve beraberinde kirliliğin artması, solunabilir alerjen yükünün artması gibi) astım alevlenmelerine ön ayak olabilir (76,77).

2.5.1.3 Solunum sistemi enfeksiyonları

Çeşitli faktörler astımın gelişimini ve derecesini etkilemektedir. Atopi, çevresel maruziyetler, genetik yatkınlık, stres, obezite ve diyetin yanı sıra enfeksiyonlar da bu faktörler arasında sayılmaktadır. Hijyen hipotezi, enfeksiyonların astımın ortaya çıkmasındaki rolüne odaklanmıştır ve hayatın erken dönemindeki enfeksiyonların astım ve atopi gelişimine karşı koruyucu olduğunu savunur (78,79). Öte yandan enfeksiyonların astımın başlangıcı ve devamlılığı için risk faktörü olduğunu düşünen araştırmacılar da vardır. Bu 'vur-kaç' hipotezinde ise patojen mikroorganizma gelir, immun regulasyonu bozar ve kendisi ortadan kaldırıldıktan sonra bile devam edecek uzamış enflamatuar cevabı tetikler (79,80). Astımın başlangıcındaki bu potansiyel rollerine ek olarak enfeksiyonlar, astım ataklarının en sık tetikleyicisi olarak bilinir. Birçok astım atağının öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu

semptomları görülmekte ve ardından günler-haftalar sürebilen bir atak süreci yaşanmaktadır. Halbuki alerjen maruziyeti ile tetiklenen astım ataklarında

semptomlar hızlı başlangıç göstermekte ve genellikle 24 saat içinde iyileşme meydana gelmektedir (79). Solunum sistemi enfeksiyonları ile astım kontrolü bozulur, hışıltı tetiklenir ve havayolu hiperreaktivitesi artar. Buna sebep olan faktörler havayolu epitel hücrelerinin hasarlanması, virüs spesifik IgE antikorlarının uyarılması, enflamatuar medyatörlerin salınması ve sonucunda hava yolu enflamasyonunun tetiklenmesidir (81). Bu enfeksiyonların çoğu viral kaynaklıdır (82). RSV, infant dönemindeki en önemli hışıltılı enfeksiyon sebebiyken, Rhinovirüsler büyük çocuk ve yetişkinlerdeki astım kötüleşmesinin ve hışıltının en sık sorumlusudur (83). Parainfluenza, influenza, adenovirüs ve coronavirüs gibi diğer solunum sistemi virüsleri de benzer şekilde astım semptomlarının oluşması veya artması ile ilişkilidirler (84). Orta ve ağır astımlılarda her yıl grip aşısı yapılması önerilmektedir. Bunların dışında rinit, sinüzit ve polipozis de astımla ilişkilidir ve tedavileri astım kontrolü için çok önemlidir (4).

2.5.1.4 İlaçlar

Çoğunlukla erişkinlerde görülmekle birlikte duyarlı hastalarda aspirin ve diğer nonsteroidal antienflamatuarlar astım atağını başlatabilir. Ayrıca oral veya intraokuler kullanılan beta blokerler bronkospazmı kötüleştirebilirler (85).

2.5.1.5 Obezite

Mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte vücut kitle indeksindeki artış, astım prevalansındaki artışla ilişkili bulunmuştur (86). Obez hastaların kilo vermesiyle akciğer fonksiyonlarının ve semptomlarının iyileştiği gözlenmiştir (87).

2.5.2. İlaç tedavisi

Astım tedavisinde ilaçlar çok büyük çoğunlukla inhaler yolla verilir. Her yaştaki çocuk uygun cihaz ve eğitimle inhaler yolla ilaç alabilir. Farklı yaş grupları için çeşitli cihazlar geliştirilmiştir. Her çocuk için en uygunun bulunup eğitiminin hassasiyetle verilmesi ilaç tedavisinin ilk ve en önemli basamağıdır.

2.5.2.1 Rahatlatıcı ilaçlar

Kısa etkili inhaler β 2 agonistler mevcut en etkili bronkodilatörlerdir. Semptomların giderilmesinde oldukça etkin ve güvenilir ilaçlardır. Ancak altta yatan enflamatuar olaylar üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Sıklık AMP düzeylerini artırıp potasyum kanallarını açarak havayolu düz kaslarında gevşemeye neden olurlar. Ayrıca mikrovasküler permeabiliteyi azaltmak, mast hücre degranulasyonunu inhibe etmek, mukosiliyer temizliği artırmak gibi diğer bazı fonksiyonlarının olduğu da bilinmektedir. Salbutamol ve terbutalin kısa etkili β 2 agonistlerdir; etkileri hemen başlar 4-6 saat sürer. Lüzum halinde ya da egzersizle indüklenen bronkokostriksiyondan korunmak amacıyla egzersizden 0,5-2 saat önce kullanılırlar (88). Tüm yaşlardaki çocuklar için akut astım atağında ilk tercih edilen ilaçlardır (4). Yan etkileri arasında kas tremorları, hiperglisemi, hipokalemi, ajitasyon, taşikardi, hipertansiyon sayılabilir. Uzun süreli kullanımında taşiflaksi gelişebilir (70).

Inhale antikolinerjikler çocuklarda astımın uzun süreli tedavisinde önerilmemektedir (89).

2.5.2.2 Kontrol edici ilaçlar

Astım semptomlarının kontrolünü sağlamak ve bu kontrolü devam ettirmek amacıyla uzun süreli günlük kullanılan ilaçlardır. Havayolu enflamasyonunu azaltırlar. Koruyucu, profilaktik veya idame tedavisi olarak da bilinirler.

Inhale kortikosteroidler, günümüzde astım semptomlarını kontrol altına alan ve enflamasyonu azaltan en etkili ilaçlar olup tüm yaşlardaki çocuklar için önerilen ilk seçenek astım tedavisidir (4).

Kortikosteroidler hedef hücrenin sitoplazmasında bulunan glikokortikoid reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Bu reseptörleri aktive ederek bazı hedef genlerin transkripsiyonunu direkt veya indirekt olarak düzenlerler. Proenflamatuar sitokinleri, kemokinleri, enflamatuar enzimleri ve adhezyon moleküllerini kodlayan enflamatuar genlerin transkripsiyonunu azaltırlar. Öte yandan lipokortin 1 (lipid mediatörlerin salınımını azaltan antienflamatuar bir protein), $\beta 2$ adrenoreseptörler, nötral endopeptidaz (bronkokonstriktör ve enflamatuar peptidleri parçalayan enzim), IL-10, IL-12 gibi antienflamatuar molekülleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu arttırırlar. GM-CSF, IL-5 gibi sitokinlerin yapımını azaltmak yoluyla dolaşımdaki eozinofillerin sayısını, yaşam süresini, degranulasyonunu ve kemik iliğinde yapımını azaltırken eozinofil apoptozunu arttırırlar. Bronş mukozasında bulunan mast hücre, dendritik hücre ve lenfosit sayısını azaltırlar. T lenfositlerden ve makrofajlardan enflamatuar sitokin salınımını azaltırlar. Vazokortin isimli proteinin sentezini artırarak mikrovasküler permeabiliteyi önlerler. Çeşitli direkt ve indirekt etkilerle mukus sekresyonunu inhibe ederler (70, 90, 91).

Kortikosteroidler bahsi geçen bu çeşitli yollar aracılığıyla kronik havayolu enflamasyonunu baskılar ve böylece BHR'nin de azalmasına neden olur. Ancak uzun süredir IKS tedavisi alan ve klinik semptomları kaybolmuş hastalarda bile altta yatan enflamasyonun halen aktif olabileceği gösterilmiştir. Benzer şekilde IKS ile uzun süreli tedavi sonrası spesifik ve nonspesifik uyaranlar ile tetiklenen havayolu aşırıduyarlılığı da tamamen normale dönmeyebilir. Buna sebep olarak kortikosteroidlerin kronik enflamasyonu tamamen ortadan kaldıramaması ve hava yolundaki yapısal değişikliklere etki edemiyor olması gösterilmektedir (91-93).

Klinik etkilerine bakıldığında IKS tedavisinin astımlı çocuklarda semptom skorlarını, $\beta 2$ agonist kullanımını, egzersize bağlı şikayetlerin sıklığını, akut atak sayısını, hastaneye başvuru sıklığını anlamlı olarak azalttığı, solunum fonksiyonu parametrelerini ve hayat kalitesini ise anlamlı

olarak arttırdığı görülmektedir (94-96). Semptom kontrolü ve akciğer fonksiyonlarındaki iyileşme 1-2 hafta gibi kısa sürelerde sağlanmakta iken BHR'de maksimum etkiye ulaşabilmek için daha uzun süreli tedavi ve daha yüksek dozlar gerekebilir (94). IKS tedavisi kesildiğinde hastaların bir kısmında astım kontrolü bozulmakta diğer bir kısmında ise remisyon devam etmektedir (5-8). Hangi sebeplerin ya da faktörlerin bu iki farklı sonuca götürdüğü ise henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

İnhale kortikosteroidler yan etkileri açısından incelendiğinde karşımıza ilk olarak büyüme üzerine olan etkileri çıkmaktadır. Günlük 100-200 mcg inhaler steroid dozlarının büyüme üzerine olumsuz etki yaptığına dair çalışma yoktur. Kısa ve orta vadeli çalışmalarda büyüme geriliği doza bağlı olarak görülmektedir. Yüksek dozlarda tüm IKS'ler büyüme geriliği yapabilir. Ancak yüksek dozlara ihtiyaç gösteren ciddi astımlılarda hastalığın bizzat kendisinin de büyüme geriliği yapabileceği unutulmamalıdır. Dört-on yaş arası çocuklar adölesanlara göre IKS'lerin bu yan etkisine daha duyarlıdır. Büyümeleri etkilenen çocukların daha geç bir yaşta da olsa potansiyel nihai boylarına ulaştığı gösterilmiştir (4,97). Kemik metabolizması üzerine etkileri incelendiğinde oral steroid kullanımının kırık riskini artırdığı gösterilmiştir. IKS'lerin ise kemik mineral dansitesine negatif etkileri olduğu ya da kırıklara yol açtığı gösterilememiştir. Ancak çocukları tepe kemik mineral dansiteye ulaştıkları yaşa kadar takip eden prospektif çalışma yoktur (4,94,98). Yüksek dozlarda IKS'lerin hipotalamo-hipofizo-adrenal aks fonksiyonu üzerinde küçük değişiklikler yaptığı saptanmıştır, ancak bunların kliniğe yansımalarıyla ilgili bilgi yoktur. Çok yüksek dozlarda kullanımda adrenal krize sebep olduğu bildirilen vakalar vardır (4, 99). Santral sinir sistemi yan etkileri de (hiperaktivite, uykusuzluk vs.) vakalarla bildirilmiştir ancak bu konuda yapılmış uzun dönem kontrollü çalışmalarda risk artışı saptanmamıştır (4). Lokal yan etkilerinden oral candidiasis eş zamanlı antibiyotik kullanımı, yüksek doz, sık doz aralıkları ve inhaler cihazın çeşidine bağlı olarak nadiren de olsa görülmektedir. Kullanım sonrası ağız çalkalamak faydalıdır (100). Ses kısıklığı ise plasebo ile eşit oranda görülmüştür (101).

Lökotrien modifiye edici ilaçlar ülkemizde henüz mevcut olmayan lipooksijenaz inhibitörleri (zileuton) ve lökotrien reseptör antagonistlerinden (montelukast, zafirlukast) oluşmaktadır. Tüm seviyelerdeki astımlılarda klinik fayda göstermesine karşın genel olarak bu etkileri düşük doz inhaler steroidlerden daha azdır (102). Egzersizle indüklenen bronkokonstriksiyonda alındıktan sonra saatler içinde kısmi koruma sağladığı bildirilmiştir. Düşük doz IKS ile kontrol altına alınamayan astımda tedaviye eklenmeleri halinde klinik olarak orta düzeyde fayda sağlarken atakları da belirgin olarak azaltmaktadır. İntermitan astımı olan 5 yaş altı çocuklarda viral enfeksiyon ile tetiklenen astım ataklarını azalttıkları saptanmıştır (102-104). Çocuklarda önemli bir yan etki bildirilmemiştir (4).

Uzun etkili inhaler β_2 agonistler, orta doz IKS ile astımı kontrol altına alınamayan 5 yaş üstü hastalarda tedaviye eklenebilir. Monoterapi olarak kullanılmamalıdır. Solunum fonksiyonlarında iyileştirme sağladığı gösterilmiş olmasına rağmen atak hızını, rahatlatıcı ilaç kullanımını ve semptomları azaltmada aynı durum söz konusu değildir. Tek doz alındığında egzersizle indüklenen bronkokonstriksiyonu birkaç saat engellemektedir. Uzun etkili β_2 agonistlerin mutlaka yanlarında uygun dozda IKS ile birlikte tercihan aynı cihaz içinde kullanılmaları önerilmektedir (4,105-107).

Teofilin, monoterapi olarak ya da IKS'lere eklenmek suretiyle 5 yaş üstü çocuklarda etkili oldukları gösterilmiştir. Plaseboya göre gündüz ve gece semptomlarını kontrol altına almada ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirmede belirgin olarak daha etkilidir. IKS'lerle tedavi edilen ciddi astımlılarda tedaviye eklenmesinin astım kontrolünü artırdığı ve idame steroid dozunun azaltılmasını sağladığı bildirilmiştir. Ancak teofilinin etkinliği düşük doz IKS'lerden daha azdır (4,108,109).

Omalizumab, rekombinant monoklonal anti IgE antikoru olup IgE aracılı hastalıkların tedavisi için üretilmiştir. Serbest IgE'ye yüksek affiniteli IgE reseptörlerinin bağlandığı yerden bağlanarak mast hücre ve diğer efektör hücrelerle temasını ve sonucunda oluşacak IgE aracılı enflamasyonu engeller. Birkaç kontrollü çalışmada standart ilaç tedavisinin önerilen maksimal

dozlarıyla kontrol altına alınamayan alerjik astımlı hastalarda etkinliği ve güvenliği gösterilmiş ve uluslararası tedavi rehberlerine girmiştir (4,110,111).

Alerjen spesifik immünoterapi, klinik açıdan önemli bir antijeni yavaş yavaş artan miktarlarda vererek alerjenle karşılaşma sırasında ve sonrasında bireyde gelişen semptomların önlenmesine dayanır. Yapılan çalışmaların sonucunda immünoterapinin astım semptomlarını ve ilaç kullanımını azalttığı, bronş hiperreaktivitesini düzelttiği saptanmıştır. Anafilaksin de içinde olduğu olası yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır (112).

2.5.3. Tedavinin değerlendirilmesi ve izlemi

Astımın tanımında bulunan değişkenlik (varyabilite), ağırlığının kişiden kişiye veya aynı kişide zaman içinde değişiklik gösterebilme özelliğine işaret eder. Buna uygun olarak hastalığın ağırlığına göre ilaç çeşidi ve dozu ayarlanır ve bu yöntem basamak tedavisi olarak isimlendirilir (tablo 1). Sözelimi hastanın şikayetleri mevcut tedaviyle kontrol altında değilse istenen kontrole ulaşıncaya kadar tedavide basamak çıkılır. Diğer yandan mevcut tedaviyle 3 ile 6 aydır kontrol altına alınmış bir hastada basamak inilir. Amaç, ilaç yan etkilerini ve maliyeti azaltmak için en düşük dozlar ile kontrolü sağlayabilmektir. Basamak tedavisinin temelini hastanın ağırlığına göre arttırılıp azaltılan IKS'ler oluşturur. Henüz tedavi almamış hastaların tedavisine genellikle 2. basamaktan başlanır. Ancak hastanın semptomları tümüyle kontrolsüz bir astımı işaret ediyorsa tedaviye 3. basamaktan da başlanabilir. Tüm basamaklarda lüzüm halinde kısa etkili β_2 agonistler verilir. Ancak bunların düzenli kullanımı (>2 kez/hafta) bir üst basamağa çıkılmasını gerektirir. Tüm basamaklarda hastalık kontrolden çıktığında kısa süreli sistemik steroid kürü verilir (4). Genellikle hasta takibinin 3 aylık aralıklarla yapılması uygundur. Alevlenme sonrasında ise 2 hafta-1 ay içinde kontrole çağrılmalıdır.

Tablo 1. Astım basamak tedavisi (4)

<u>1.basamak</u>	<u>2.basamak</u>	<u>3.basamak</u>	<u>4.basamak</u>	<u>5.basamak</u>
HASTA EĞİTİMİ VE ÇEVRESEL KONTROL				
gerektiğinde kısa etkili $\beta 2$ agonist	gerektiğinde kısa etkili $\beta 2$ agonist			
	<i>Birini seç</i>	<i>Birini seç</i>	<i>Birini veya daha fazlasını ekle</i>	<i>Birini veya ikisini ekle</i>
	Düşük doz IKS	Düşük doz IKS + uzun etkili $\beta 2$ agonist	Orta veya yüksek doz IKS + uzun etkili $\beta 2$ agonist	Oral steroid (en düşük doz)
	Lökotrien reseptör antagonisti	Orta veya yüksek doz IKS	Lökotrien reseptör antagonisti	Anti-IgE tedavisi
		Düşük doz IKS + Lökotrien reseptör antagonisti	Teofilin	
		Düşük doz IKS + Teofilin		

Renkli alanlar tercih edilen seçenekleri göstermektedir.

Kontrol edici ilaç gruplarının etkileri tedaviyle birlikte günler içinde başlamaktadır. Ancak tam faydanın sağlanması için en az 3-4 aylık süre gerekir. Hastalık kontrol altına alındığında ilaç ihtiyacının azalmasının nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bu durum, uzun süreli enflamasyonun bazı sonuçlarının düzelmesi şeklinde yorumlanabilir, ya da astımın doğal seyrinin bir sonucu olarak kendiliğinden iyileşme ile alakalandırılabilir. Özellikle 5 yaş altı çocuklarda ve pubertede astım, remisyona girebilir (4,10). Astımda tedaviyi azaltırken bu sürecin optimal zamanlaması, sıralaması ve derecesi ile ilgili kesinleşmiş bilgiler yoktur.

Yaklaşım hastadan hastaya ve mevcut tedavi kombinasyonuna göre değişecektir. Tedavi azaltılırken hasta ve hasta yakınları ile görüşme yapılmalıdır. Hasta bu sürecin sonunda şikayetlerinin artabileceği, atak geçirebileceği hususunda bilgilendirilmeli, ortak karar alınmalıdır.

IKS tedavisi astım semptomlarına neden olan mekanizmaları baskılayarak klinik remisyon sağlamakla birlikte hastalığı tedavi etmemektedir. Tam klinik remisyon sağlandıktan sonra düşük doz IKS ile tedavinin ne kadar süre ile devam ettirileceği konusunda henüz ortak bir görüş oluşmamıştır. Uluslararası rehberlerde en düşük doz IKS ile hastanın astımı 1 yıl süreyle kontrol altında kalırsa ve semptomlar tekrarlamazsa IKS tedavisinin kesilebileceği kanıt D derecesinde ifade edilmektedir. Tedavisi kesilen hastaların bir kısmında astım semptomları yineleyebilirken diğer kısmında asemptomatik sürecin devam ettiği görülmektedir. Yan etkileri ve maliyeti düşünüldüğünde semptomları bir daha tekrarlamayacak hasta grubunu belirleyebilmenin ve tedavilerini kesmenin faydaları azımsanamaz. Öte yandan tedavinin kesilmesiyle şikayetleri artacak ve atak geçirebilecek hasta grubunu öngörebilmenin önemi de aşıkardır. Bu iki hasta grubunun ayırt edilmesini sağlayacak klinik ve laboratuvar faktörlerin belirlenmesi yönündeki çalışmalar, astım tedavisine önemli katkılarda bulunacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubunun Seçimi

Marmara Üniversitesi Çocuk Alerji-İmmunoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde hafif-orta persistan astım tanısı konarak IKS tedavisi başlanan ve takiplerinde düzenli düşük doz (200 mcg/gün budesonid veya 125 mcg/gün flutikazon) IKS tedavisi altındayken en az 3 aydır asemptomatik seyreden hastalar çalışmamıza dahil edildi. Eşlik eden kronik akciğer hastalığı veya immün yetmezliği olanlar çalışmaya alınmadı.

3.2 Çalışma Planı

Dosyalardaki bilgiler yardımıyla ve aileler ile görüşülerek hastaların demografik ve klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, tanı alma yaşı, almakta olduğu IKS dozu ve süresi, semptomsuz süre, atopi durumu, alerjik rinit eşvarlığı, atopik dermatit eşvarlığı, aile atopi hikayesi) belirlenip kaydedildi.

IKS tedavisini kesmeden önceki 2-3 haftalık dönemde günlük takip kartlarını doldurmaları istenen ve buna göre asemptomatik olduğu belirlenen hastalar çalışmaya alındı. IKS kesiminin yapıldığı ilk vizitin ardından hastalar 2 ayda bir kontrole çağrıldı ve toplam 6 ay takip edildi. Hastalardan günlük semptomlarını ve ilaç (gereğinde kısa etkili β_2 agonist) kullanım durumlarını takip kartlarına işlemeleri istendi. Astım atak ile uyumlu semptom ve bulgular anlatılıp bunlar gerçekleştiğinde hastaneye gelmeleri ya da doktor ile iletişime geçmeleri sağlandı. Astım atağı geçirdiği saptanan hastalara rehberlere uygun şekilde atak tedavisi uygulanarak idame IKS tedavisine yeniden başlandı.

Vizitlerde yapılan değerlendirmeler ve işlemler şu şekildeydi (Ek-1):

İlk vizit:

- fizik muayene
- semptom/ilaç skoru

- solunum fonksiyon testi
- metakolin ile bronş provokasyon testi
- periferik kanda eozinofil sayımı
- serum IgE düzeyi
- serum alerjen spesifik IgE düzeyi
- alerjen prik deri testi
- periferik kan mononükleer hücre kültüründe ev tozu alerjeni (der p) uyarımı sonrası IL-5, IL-13, 1L-10, IFN- γ salınımının ölçülmesi

Takip eden (ikinci, üçüncü ve dördüncü) vizitler:

- fizik muayene
- semptom/ilaç skoru
- solunum fonksiyon testi

Atak ile başvuru:

- fizik muayene
- semptom/ilaç skoru
- solunum fonksiyon testi
- periferik kanda eozinofil sayımı

➤ *Astım atak tanımı:* Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası ile beraber giderek artan öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışıklık hissi ve hırıltısı olan hastaların astım atağı geçirdiği kabul edildi.

- Günde 6-8 puff inhale β 2 agonist ihtiyacı
- Fizik muayenede yaygın bronkoobstruksiyon bulgusu (vizing)
- PEF ölçümünün çalışmanın başlangıcındaki referans değerinin veya predikte değerin %80 veya daha altında olması
- Sistemik kortikosteroid kullanma ihtiyacı

3.3 Etik

Çalışmaya alınan hasta ve hasta yakınları bilgilendirilerek yazılı onay (Ek-2) alınmıştır. Çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (protokol no: MAR-YÇ-2009-0074; Ek-3)

3.4 Takipte Uygulanan İşlemler

3.4.1 Semptom / ilaç skorlaması

Kliniğimizde rutin olarak kullanılan semptom ve ilaç kullanımı takip formları ailelere verilerek solunum yolu ve burun semptomları ile ilaç kullanımlarını günlük olarak derecelendirmeleri ve kaydetmeleri sağlandı (Ek-4). Takip kartlarında solunum semptomlarından öksürük, hırıltı, nefes darlığı, sık soluma ve gece öksürüğü; nazal semptomlardan da burun akıntısı, tıkanıklığı, kaşıntı ve hapşırık varlığı ve derecesi sorgulanmaktaydı. Hastalardan lüzum halinde kullandıkları kısa etkili $\beta 2$ agonistleri ve dozlarını da işaretlemeleri istendi. Çizelgede her semptom yok (0), hafif (1), orta (2) ve ağır (3) olarak derecelendirildi. Her $\beta 2$ agonist kullanımına ise 1 puan verildi. Aylık veriler toplandıktan sonra ortalamaları alınarak günlük semptom düzeyi / ilaç kullanımı ortalaması bulundu. Solunum yolu semptomları astım skoru olarak, nazal semptomlar rinit skoru olarak, kısa etkili $\beta 2$ agonist kullanımı ise ilaç skoru olarak adlandırıldı.

3.4.2 Alerji prik deri testi

Prik deri testi sık görülen 20 aeroalerjenle yapıldı: Ev tozu akarları (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), küf mantarları *Alternaria*, *Aspergillus* karışımı (*A. fumigatus*, *A. nidulans*, *A. niger*), *Alternaria*, *Penicillium* karışımı (*P. Digitatum*, *P. expansum*, *P. notatum*), *Candida albicans*, Betulaceae (kestane ağacı, huş ağacı, fındık ağacı, gürgen ağacı), *Aesculus ippo* (at kestanesi ağacı), *Olea Europea* (zeytin ağacı), 5'li çimen karışımı (parmak otu, delice otu, çayır kelp kuyruğu, çayır salkım otu, tatlı ilkbahar otu), yabancı otlardan *plantago* (sinir otu), *artemisia vulgaris* (pelin otu), *parietaria officinalis* (yapışkan otu), hububat polenleri *secale cereale* (çavdar), *triticum vulgare* (buğday), *zea mays* (mısır), kümes hayvan tüy karışımı (tavuk, kaz, ördek), köpek tüyü, kedi tüyü ve hamam böceği (ALK-Abello). Histamin ve dihidroklorid salin pozitif ve negatif

kontrol olarak kullanıldı. Her alerjen ekstresinden birer damla önkolun iç yüzüne prik lansetleri (Mizollen, Germany) kullanılarak uygulandı. Onbeş dakika sonra çevresinde kırmızı bir hale (eritem) olan açık sarımsı bir kabartının (wheal) birbirini dik kesen en uzun iki çapı milimetrik cetvelle ölçüldü. Negatif kontrolün yanıtsız olması koşuluyla ciltteki kabartının ≥ 3 mm olması halinde testin pozitif olduğu kabul edildi.

3.4.3 Solunum fonksiyon testi

Solunum fonksiyon testi laboratuvarımızda bulunan ZAN 100 Flowhand II (Germany) Spiromed adlı spirometre ile yapıldı. Hastanın kimlik bilgileri, doğum tarihi, yaşı ve boyu spirometrenin bağlı olduğu bilgisayar programına girildi. Testin nasıl yapılacağı hakkında hastaya bilgi verildi. Test hastanın burnu özel sünger destekli mandalla kapatıldıktan sonra zorlu bir inspirasyonun ardından zorlu ekspirasyon manevrası ile spirometrenin okuyucu kısmına üfletilerek uygulandı. İşlem üç kez tekrarlatılıp elde edilen en yüksek değerler kaydedildi. Testin doğru sonuç vermesi için hastaların test günü kısa etkili β_2 agonist kullanmamış olmaları sağlandı.

3.4.4 Bronş provokasyon testi

Nonspesifik bronş hiperreaktivitesi (BHR), metakolin provokasyon testi ile beş soluk dozimetre yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Metakolin klorün toz formu (Sigma katalog no: 2251) %0,9 luk NaCl ile, başlangıç ve son konsantrasyon değerleri sırası ile 0,0625 mg/mL ve 16 mg/mL olacak şekilde ve her seferinde 2 kat artan konsantrasyonlarla seyreltildi. Hastaların test günü kısa etkili β_2 agonist kullanmamış olmaları sağlandı. Test öncesi elde edilen en yüksek FEV₁, başlangıç değer olarak kabul edildi. Daha sonra %0,9 luk NaCl solüsyonu ve ilk olarak 0,0625 mg/mL konsantrasyonundan 3'er mL, maksimum 5'er dakika ara ile ZAN ProcAir II kompresörü, (partikül çapı 1-5 mikron, nebulizasyon hızı ayarı 0,13-15 mL/dk) ve otomatize

tetikleyici aracılığıyla 5 kez hastaya inhale ettirildi. İnhalasyon sırasında hastanın burnu mandal ile kapatıldı. Her inhalasyondan 90 saniye sonra hastanın FEV1 değeri ölçüldü. %FEV1 değerini başlangıç değerinden %20 veya daha fazla düşüren ilk konsantrasyonda test sonlandırıldı. Test sonucunda bilgisayar programından PC20 değerleri tespit edildi. Metakolin dozu 8 mg/mL ve altındaki matakolin dozlarında bazal FEV1'de %20 ve daha fazla düşme olması durumunda BHR pozitif olarak kabul edildi.

3.4.5 Serum total ve spesifik IgE ölçümü

Çocukların antekubital bölgesinden 3-4 cc vakumlu kuru tüplerle kan alındıktan sonra 2500 RPM'de serumları ayrıldı. Serum total IgE, spesifik *Dermatophagoides pteronyssinus* / *Dermatophagoides farinae* IgE (ve gerekirse öykünün gerektirdiği diğer alerjenlere ait spesifik IgE'ler) ölçümleri Immulite® metodu ile Marmara Üniversitesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvar'ında çalışıldı.

3.4.6 Hücre kültürü ve sitokin analizleri

Deneklerden 10 cc venöz kan alındı. Otuz dakika oda ısısında bekletildikten sonra Fikol üzerine yayıldı. 30 dak 1500 rpm'de santrifüj edildi. Lenfositten zengin tabaka plastik pipet yardımı ile alındı ve 3 kere RPMI-1640 + %10 Fetal Calf Serum ile yıkandı. Son yıkamadan sonra hücreler 1 mL'ye hücre kültür medyası (1 mL Penisilin/Streptomisin, 56° derece 30 dakika inaktive 10 mL Fetal calf serum, 100 mL RPMI-1640, 2.38 mL % 8.4 NaHCO₃) ile sulandırıldı. 1 ml'deki canlı lenfosit sayısı tayini için lenfosit süspansiyonundan 10 µL alınarak 10 µL Tripan mavisi ile karıştırıldı. Karışım 4-5 dakika bekletildikten sonra boyayı içine almamış ve şişmemiş lenfositler canlı olarak nitelendirilerek thoma lamında 16 büyük kare 40x'lık büyütme altında sayıldı. Çıkan sayı 2×10^4 ile çarpılarak 1 mL'deki lenfosit sayısı belirlendi. Lenfositler phytohemagglutinin (PHA- genel T hücre uyarıcı; pozitif kontrol) ve ev tozu alerjeni Der p (10 µg/ml) ile uyarıldı. Kültür plakları %5'lik

CO₂'li etüvde 4 gün inkübe edildi. Kültür süresi sonunda uyarılan hücreler alınarak sitokin ölçüm işlemine geçildi.

Uyaranlar sonucu IL-5, IL-13, IL-10 ve IFN- γ üretimini ölçmek için ELISPOT (enzyme linked immunospot assay) tekniği kullanıldı. Bu teknik, aktive olan/uyarılan tek bir bireysel hücrenin salgıladığı ürünü noktalar şeklinde görünür hale getirerek sitokin üreten hücrelerin tek tek hücre seviyesinde sayılabilmesini sağlamaktadır. Hücrelerden salınan ürünler kaplanmış antikorlarla yakalanır, böylece kültür üst sıvısı içinde difüzyon, proteazlar tarafından yıkılmak veya membran reseptörlerine bağlanmak gibi ölçümü negatif etkileyebilecek durumlardan kaçınılmış olur. Hücrelerin ortamdan uzaklaştırılmasının ardından antikorlarla yakalanmış sitokinler, bir başka antikor grubu ve uygun konjugatlar aracılığıyla koyu renk noktalar halinde görünürler. Bu noktalar gözle veya otomatize bir sayıcı yardımıyla sayılır.

Çalışmamızda Human IL-5, IL-13, IL-10 ve IFN- γ ELISPOT PVDF-Enzymatic, Diaclone-Tepnel Company, Besançon-France kitleri kullanıldı. Sitokinler, her hasta için PHA ile uyarı sonrası (pozitif kontrol), Der p 1(recombinant Der p, 250 ug, Pichia Pastoris) ile uyarı sonrası ve uyaransız (negatif kontrol) olarak ve her biri için ikişer kuyucuk kullanılarak (duplicate) ölçüldü. Her kuyuya 200000 hücre / 100 μ l hücre süspansiyonu konuldu. İşlem basamakları üretici firmanın önerdiği şekilde gerçekleştirildi. Noktalar (spotlar), ELISPOT optik okuyucu (AID-GmbH, Strassberg, Germany) ile sayıldı ve sonuçlar SFU (spot forming units)/200000 hücre şeklinde belirlendi.

3.5. İstatistik

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotlar olarak frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma ile medyan (ortanca) ve IQR (%25 -%75 persentil) kullanıldı. Normal dağılan verileri tanımlamak için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan verileri tanımlamak için medyan ve IQR'dan faydalanıldı. Normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi uygulandı. İki grup arasındaki niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerde bağımsız örnekler (Independent samples) t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niceliksel verilere sahip ikiden fazla grup olması durumunda, normal dağılım gösteren parametreler tek yönlü (One way) Anova testi ile karşılaştırıldı ve farklılığa neden olan grup Tukey testi ile tespit edildi. Aynı durumda normal dağılım göstermeyen parametreler ise Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı ve farklılığa neden olan grup Mann Whitney U testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında eşlenik örnekler (Paired samples) t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren ve zaman içinde tekrarlanan parametrelerin grup karşılaştırmaları Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi (Repeated Measures Anova) testi ile, aynı özelliğe sahip ancak normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup karşılaştırmaları ise Friedman testi ile yapıldı. Atak geçirme olasılığını artıran risk faktörlerini belirlemek için bağımsız değişkenlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılarak Odds ratio hesaplandı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmanın başlangıcında belirtilen kriterlere göre IKS tedavileri kesilen 40 hasta, takipler sırasında astım semptomlarının alevlenmesi nedeniyle IKS tedavisinin yeniden başlanması gerekenler ile asemptomatik olmaya devam edenler şeklinde iki gruba ayrıldı. İlki grup 1, ikincisi ise grup 2 olarak adlandırıldı.

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Hastaların demografik bilgileri, klinik özellikleri, atopi durumları, aile özellikleri ve tedavileri ile ilgili veriler tablo 2’de gösterildi. On üç kız ve 27 erkekten oluşan çalışma grubumuzun yaş ortalaması ($\pm$ SS) $8,2 \pm 2,7$ yıl idi. Hastaların şikayetlerinin medyan 3,0 (IQR 2-5) yaşta başladığı görüldü. İstatistiksel olarak anlam kazanmasa da ($p=0,065$) grup 1’e dahil olanların hastalık başlangıç yaşının grup 2’ye göre daha küçük olduğu dikkat çekmekteydi (medyan 2,5 yaş (IQR 1,7-3,0) vs medyan 4 yaş (IQR 2,0-6,0)). Hastaların astım tanısı alma yaşları incelendiğinde de benzer bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte ($p=0,061$) grup 1’deki hastaların ortalama tanı yaşı ($4,1 \pm 2,0$) grup 2’ye ($5,4 \pm 2,2$ yaş) göre daha küçük bulundu. Şikayetlerin başlaması ile tanı konması arasında geçen süre (tedavisiz süre) her iki grup için benzer bulundu (medyan 1 yıl (IQR 0,5-1,5)). Ortalama $3,2 \pm 1,7$ yıldır IKS tedavisi gören hastaların bu tedavileri ortalama $6,3 \pm 3,3$ aylık şikayetsiz dönemin ardından kesildi. Bu süreler her iki grup için de benzerdi. Tedavi kesimi öncesi 22 hasta (%55) inhaler budesonid, 18 hasta (%45) inhaler flutikazon kullanmaktaydı ve bu açıdan gruplar arası fark yoktu. Inhaler budesonide kullananlar 200 mikrogram/gün, inhaler flutikazon kullananlar 125 mikrogram/gün dozunda iken tedavileri kesildi.

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	Grup 1 (n=21)	Grup 2 (n=19)	p	Toplam (n=40)
Yaş Ort ± SS	7,5 ± 2,4	8,9 ± 2,93	0,09*	8,2 ± 2,7
Cinsiyet Kız	6 (28,6)	7 (36,8)	0,577**	13 (32,5)
n (%) Erkek	15 (71,4)	12 (63,2)		27 (67,5)
Hastalık başlama yaşı Medyan (IQR)	2,5 (1,75-3)	4,0 (2-6)	0,065***	3 (2-5)
Tanı yaşı Ort ± SS	4,1 ± 2,0	5,4 ± 2,2	0,061*	4,7 ± 2,2
Hastalık süresi (yıl) Ort ± SS	4,4 ± 1,7	5,0 ± 2,4	0,524*	4,73 ± 2,1
Tedavisiz süre (yıl) Medyan (IQR)	1 (0,5-1,75)	1 (1-1,5)	0,307***	1 (0,5-1,5)
Semptomsuz süre (ay) Ort ± SS	6,6 ± 3,7	6,0 ± 2,8	0,590*	6,3 ± 3,3
IKS tedavi süresi (yıl) Ort ± SS	3,3 ± 1,8	3,0 ± 1,6	0,660*	3,2 ± 1,7
IKS Budesonid n (%)	11 (52,4)	11 (57,9)	0,726**	22 (55,0)
Flutikazon n (%)	10 (47,6)	8 (42,1)		18 (45,0)
Atopi total n (%)	14 (66,7)	10 (52,6)	0,366**	24 (60)
Atopi ev tozu n (%)	14 (66,7)	9 (47,4)	0,218**	23 (57,5)
Atopi polen n (%)	3 (14,3)	1 (5,3)	0,342**	4 (10,0)
Alerjik rinit n (%)	19 (90,5)	15 (78,9)	0,283**	34 (85,0)
Atopik dermatit n (%)	4 (19,0)	3 (15,8)	0,559**	7 (17,5)
Ailede atopi n (%)	7 (33,3)	8 (42,1)	0,567**	15 (37,5)
Eozinofil n Medyan (IQR)	400 (200-550)	300 (150-500)	0,688***	400 (200-500)
IgE Medyan (IQR)	128 (44-264,5)	119 (69-460)	0,708***	120 (65-356)

Grup 1: Atak geçirenler; Grup 2: Atak geçirmeyenler; *T testi; **Ki-kare testi; ***Mann-Whitney-U testi

Yirmi dört hastada (%60) alerji prik deri testi ve spesifik immünglobulin E ile saptanan atopi (atopi total) mevcuttu. Bunların 19'unda sadece ev tozu alerjisi, 4'ünde ev tozu ile polen alerjisi ve 1'inde sadece küf alerjisi saptandı. Her iki grubun atopi özellikleri arasında fark yoktu. Çalışma başlangıcında bakılan eozinofil ve IgE düzeyleri iki grup için de benzer değerleri göstermekteydi.

Hastaların 34'ünde (%85) alerjik rinit bulguları da mevcuttu. Grup 1'deki hastaların %90,5 (19 hasta) gibi önemli bir çoğunluğu alerjik rinit öyküsü verirken grup 2'de bu oran daha düşüktü (15 hasta, %78,5) ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Toplam 7 hastada bulunan atopik dermatit varlığı da gruplar arasında farklı bulunmadı.

Anne-baba-kardeşlerde atopik dermatit, alerjik rinit ve astım hastalıklarının biri veya birkaçının bulunması şeklinde tanımlanan aile atopi öyküsü toplam hasta grubu içinde 15 kişide mevcuttu, bunların 7'si grup 1'e, 8'i ise grup 2'ye dahil oldu. Sigara maruziyeti sorgulandığında hiçbir hastanın evinde sigara içilmediği beyan edildi; alerjen maruziyeti açısından ise alınan ev önlemleri her iki grup için benzer özellikler göstermekteydi (sonuçlar gösterilmedi).

4.2. Bronş Provokasyon Testi Sonuçları

Çalışmanın başlangıcında toplam 29 hastaya metakolin ile bronş provokasyon testi yapıldı (Tablo 3). Onbir hastada 8 mg/ml ve altındaki metakolin dozlarında FEV1'de %20 veya üzerinde düşüş saptandı. Bu hastaların sadece 3 tanesi (%20) takip süresi boyunca asemptomatik seyretti, 8 tanesine (%57,1) yeniden IKS tedavisi başlandı. Öte yandan provoke olmayan 18 hastanın büyük bir çoğunluğu (n=12, %80) şikayetsiz ve ilaçsız izlendi. Her iki durum da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bronş hiperreaktivitesi saptanıp takipte atak geçiren hastaların PC20 medyan değeri 0,9 mg/ml (IQR 0,4-2,6) idi. İstatistiksel olarak farklı bulunmasa da atak geçirmeyen hastaların PC20 değerlerinin genelde daha yüksek olduğu (medyan 7 mg/ml; IQR 0,1-7,9) görüldü.

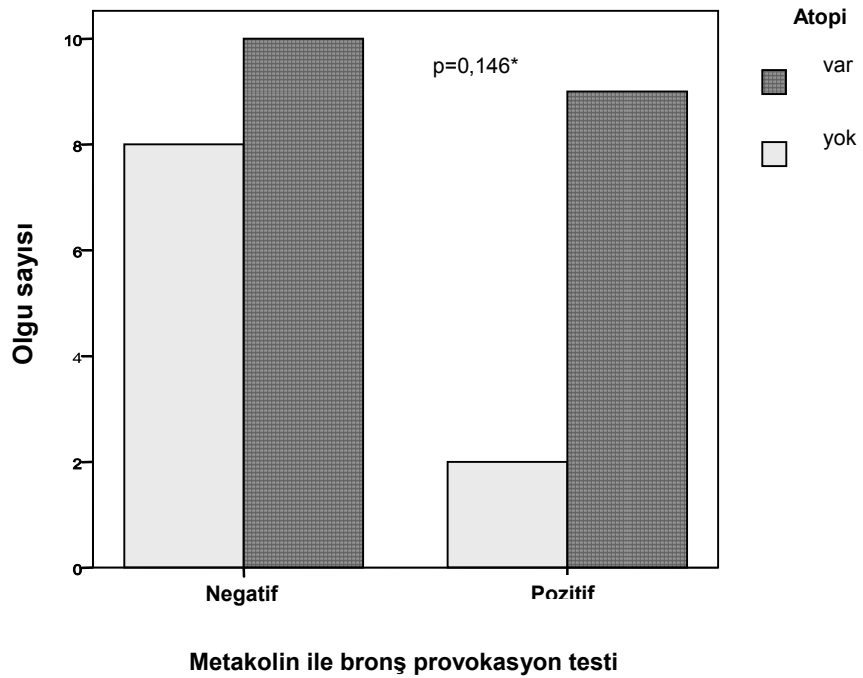
Tablo 3. Metakolin ile BPT sonuçlarının gruplara göre dağılımı.

		Grup 1 (n=21)	Grup 2 (n=19)	p	Toplam (n=40)
Metakolin ile BPT	Negatif n (%)	6 (42,9)	12 (80,0)	0,039*	18 (62,1)
	Pozitif n (%)	8 (57,1)	3 (20,0)		11 (37,9)
PC20 (mg/ml) Medyan (IQR) (n=11)		0,9 (0,4-2,6)	7 (0,1-7,9)	0,776**	1,2 (0,3-7)

Grup 1: Atak geçirenler; Grup 2: Atak geçirmeyenler

*Ki-kare testi; **Mann-Whitney-U testi

Metakolin ile BPT sonuçları hastaların atopi durumuna göre değerlendirildiğinde, bronş hiperreaktivitesi olan hastaların (11 hasta) büyük çoğunluğu atopik iken (9 hasta) metakolin ile provoke olmayan grupta (18 hasta) atopik olan (10 hasta) ve olmayanların sayısı benzerdi ($p=0,146$; şekil 1).



*Ki-kare testi

Şekil 1. Metakolin ile BPT sonuçlarının atopi durumuna göre değerlendirilmesi

Bronş hiperreaktivitesi olan ve olmayan hastaların başlangıç (vizit 0) ve takip (vizit 2, vizit 4, vizit 6) solunum fonksiyon testi parametreleri değerlendirildiğinde FEV1, FVC, FEV1/FVC ile PEF değerleri arasında fark bulunmadı. Hastaların başlangıç FEF 25-75 değerleri de farksızdı ancak provoke olan grupta takip vizitlerindeki FEF 25-75 ölçümlerinin olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük seyrettiği görüldü (tablo 4).

Tablo 4. SFT değerlerinin (FEF 25-75 %) Metakolin ile BPT sonuçlarına göre karşılaştırılması.

	n	Metakolin pozitif	n	Metakolin negatif	p*
Vizit 0 FEF 25-75 % Medyan (IQR)	11	102 (90-106)	18	105,5 (95,5-116,5)	0,368
Vizit 2 FEF 25-75 % Medyan (IQR)	11	93,0 (87-98)	15	95,0 (99-119)	0,022
Vizit 4 FEF 25-75 % Medyan (IQR)	7	93,0 (83-102)	13	109 (97-121)	0,050
Vizit 6 FEF 25-75 % Medyan (IQR)	3	91,0 (82-92)	12	104,5 (96-116,5)	0,048

*Mann-Whitney U testi

4.3. Uzun Dönem Takip

4.3.1. SFT ve semptom skorlarının değerlendirilmesi

IKS tedavisinin sonlandırıldığı başlangıç vizitinde (vizit 0) hastalar önceki 2-3 haftaya ait semptom skorları ve solunum fonksiyon testleri yönünden değerlendirildiler. Tüm hastalar asemptomatik olduğundan beklendiği gibi başlangıç semptom skorları arasında fark yoktu. Toplam 31 hastada solunum fonksiyon testi yapılabildi ve başlangıç fonksiyonel parametrelerin de her iki grupta benzer olduğu görüldü (tablo 5).

IKS tedavisi kesilen hastalar ikişer aylık aralarla yapılan vizitler (vizit 0, vizit 2, vizit 4, vizit 6) ile toplam 6 ay boyunca takip edildiler. Bu süreç içinde IKS tedavisi yeniden başlananlar çalışmadan ayrılarak sonraki vizitlere dahil olmadılar.

Tablo 5. Çalışmanın başlangıcında ölçülen (vizit 0) SFT parametreleri ve semptom skorlarının gruplar arası karşılaştırılması.

	n	Grup 1 (n=21)	n	Grup 2 (n=19)	p	n	Toplam (n=40)
Vizit 0 FEV 1% Ort ± SS	15	101,3 ± 7,1	16	102,3 ± 11,6	0,780*	31	101,8 ± 9,5
Vizit 0 FVC % Ort ± SS	15	94,1 ± 6,7	16	96,6 ± 14,2	0,531*	31	95,4 ± 11,1
Vizit 0 FEV1/FVC Ort ± SS	15	93,5 ± 4,7	16	94,8 ± 3,6	0,422*	31	94,2 ± 4,1
Vizit 0 FEF 25-75% Ort ± SS	15	99,7 ± 14,8	16	105,9 ± 16,7	0,284*	31	102,9 ± 15,9
Vizit 0 PEF% Ort ± SS	15	95,9 ± 10,7	16	96,65 ± 4	0,819*	31	96,2 ± 8,3
Vizit 0 astım skoru Medyan (IQR)	21	0	19	0	-	40	0
Vizit 0 rinit skoru Medyan (IQR)	21	0,1 (0-0,2)	19	0,0 (0-0,1)	0,078**	40	0,01 (0-0,09)
Vizit 0 ilaç skoru Ort ± SS	21	0	19	0	-	40	0

Grup 1: Atak geçirenler, Grup 2: Atak geçirmeyenler

*T testi; **Mann Whitney-U testi

Takibin ikinci ayında gerçekleştirilen vizitte (vizit 2) 5 hasta atak geçirip çalışmadan ayrıldığından toplam 35 hasta değerlendirildi (tablo 6). Astım skoru, rinit skoru ve ilaç skoru göz önüne alınarak yapılan incelemede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak grup 1'in rinit skorlarının grup 2'ye kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi. Toplam 27 hastaya SFT yapıldı. Sonraki izlemde atak geçirerek IKS tedavisi başlanmasını gerektiren grup 1'in vizit 2'deki FEV1 ölçümleri diğer gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu. Diğer solunum fonksiyon testi parametreleri her ik grupta benzerdi.

Tablo 6. İkinci ay vizitinde (vizit 2) SFT parametreleri ve semptom skorlarının gruplar arası karşılaştırılması.

	n	Grup 1 (n=21)	n	Grup 2 (n=19)	p	n	Toplam (n=40)
Vizit 2 FEV 1% Ort ± SS	11	97,2 ± 5,1	16	105,9 ± 12,9	0,024*	27	102,3 ± 11,2
Vizit 2 FVC% Ort ± SS	11	93,0 ± 6,2	16	97,6 ± 14,9	0,342*	27	95,7 ± 12,2
Vizit 2 FEV1/FVC Ort ± SS	11	92,3 ± 4,2	16	95,3 ± 4,6	0,095*	27	94,1 ± 4,6
Vizit 2 FEF 25-75% Ort ± SS	11	97,0 ± 11,8	16	107,1 ± 14,4	0,066*	27	103,0 ± 14,1
Vizit 2 PEF% Ort ± SS	11	95,1 ± 9,7	16	99,0 ± 9,0	0,293*	27	97,4 ± 9,3
Vizit 2 astım skoru Medyan (IQR)	16	0,1 (0-0,17)	19	0,0 (0-0,6)	0,165**	35	0,0 (0-0,09)
Vizit 2 rinit skoru Medyan (IQR)	16	0,3 (0,1-0,49)	19	0,1 (0,03-0,23)	0,076**	35	0,1 (0,1-0,5)
Vizit 2 ilaç skoru Medyan (IQR)	16	0,0 (0,0)	19	0,0 (0,0)	0,934**	35	0,0 (0,0)

Grup 1: Atak geçirenler; Grup 2: Atak geçirmeyenler

*T testi; **Mann Whitney-U test

Takibin dördüncü ayında 9 hasta atak geçirip çalışmadan çıktığı için toplam 26 hasta değerlendirildi (tablo 7). Bunların 21'ine solunum fonksiyon testi yapılabilirdi. Sonraki 2 ay içinde (vizit 6'ya kadar) atak geçiren hastaların (grup 1) semptomsuz iken vizit 4'deki FEV1/FVC, PEF ve FEF 25-75 değerleri diğer gruba kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Vizit 4'de Grup 1'deki hastaların rinit skorlarının grup 2'ye kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 7. Dördüncü ay vizitinde (vizit 4) SFT parametreleri ve semptom skorlarının gruplar arası karşılaştırılması.

	n	Grup 1 (n=21)	n	Grup 2 (n=19)	p	n	Toplam (n=40)
Vizit 4 FEV 1% Ort $\pm$ SS	5	99,8 $\pm$ 5,3	16	103,4 $\pm$ 10,7	0,486*	21	102,5 $\pm$ 9,7
Vizit 4 FVC% Ort $\pm$ SS	5	99,0 $\pm$ 5,8	16	93,1 $\pm$ 8,7	0,177*	21	94,5 $\pm$ 8,4
Vizit 4 FEV1/FVC Ort $\pm$ SS	5	93,0 $\pm$ 4,8	16	97,4 $\pm$ 2,6	0,014*	21	96,3 $\pm$ 3,6
Vizit 4 FEF 25-75% Ort $\pm$ SS	5	90,6 $\pm$ 8,3	16	112,5 $\pm$ 14,5	0,005*	21	107,3 $\pm$ 16,2
Vizit 4 PEF% Ort $\pm$ SS	5	93,8 $\pm$ 3,7	16	102,1 $\pm$ 13,2	0,036*	21	100,1 $\pm$ 12,1
Vizit 4 astım skoru Medyan (IQR)	7	0,2 (0,1-0,6)	19	0,1 (0,04-0,27)	0,145**	26	0,1 (0,04-0,29)
Vizit 4 rinit skoru Medyan (IQR)	7	0,5 (0,2-1,1)	19	0,2 (0,1-0,5)	0,034**	26	0,3 (0,13-0,65)
Vizit 4 ilaç skoru Medyan (IQR)	7	0,0 (0-0,06)	19	0,0 (0,0)	0,610**	26	0,0 (0-0,002)

Grup 1: Atak geçirenler, Grup 2: Atak geçirmeyenler

*T testi; **Mann Whitney-U testi

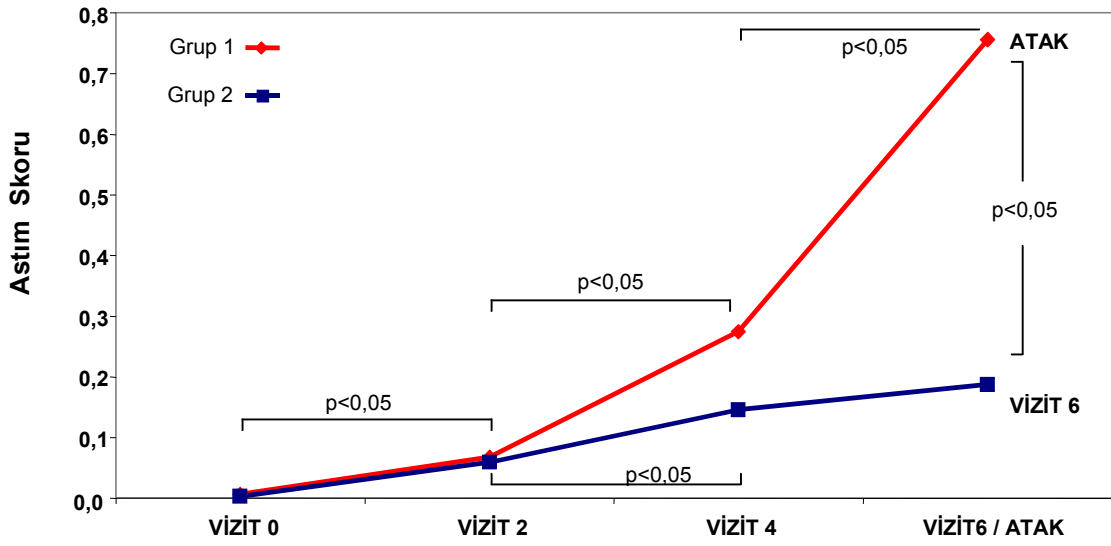
Altıncı ayda yapılan son vizitte (vizit 6) ise sadece halen şikayetsiz ve ilaçsız izlenen, grup 2'ye ait 19 hasta değerlendirildi. On altı hastanın solunum fonksiyonları spirometre ile ölçüldü. Veriler Tablo 8'da gösterildi.

Tablo 8. Altıncı ay vizitinde (vizit 6) SFT parametreleri ve semptom skorlarının dağılımı.

	n	Grup 2 (n=19)
Vizit 6 FEV 1% Ort ± SS	16	104,4 ± 12,2
Vizit 6 FVC% Ort ± SS	16	95,6 ± 7,8
Vizit 6 FEV1/FVC Ort ± SS	16	94,6 ± 4,0
Vizit 6 FEF 25-75% Ort ± SS	16	104,7 ± 13,5
Vizit 6 PEF% Ort ± SS	16	98,0 ± 7,7
Vizit 6 astım skoru Medyan (IQR)	19	0,1 (0,06-0,30)
Vizit 6 rinit skoru Medyan (IQR)	19	0,3 (0,23-0,70)
Vizit 6 ilaç skoru Medyan (IQR)	19	0,0 (0-0,1)

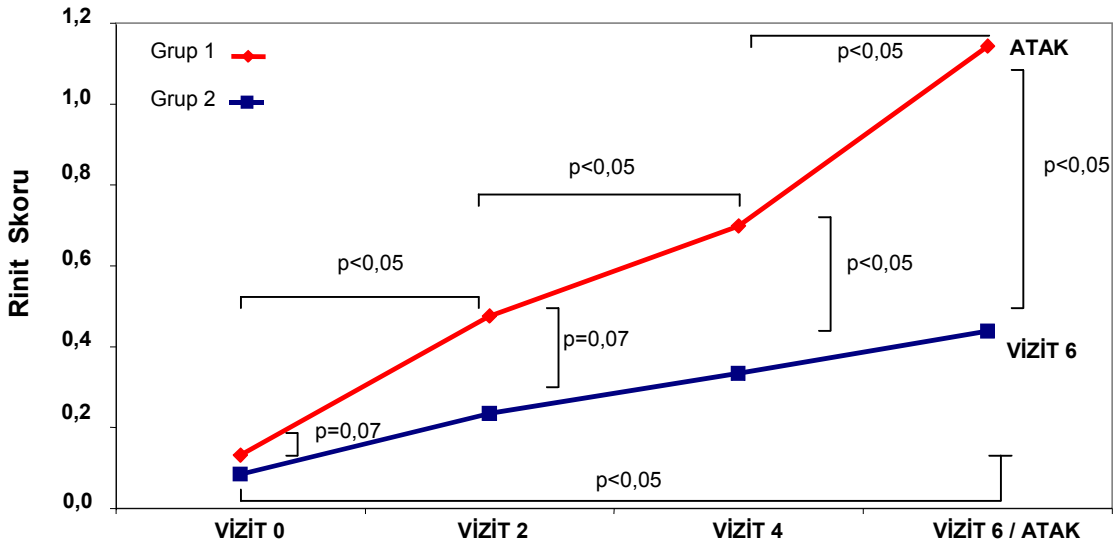
Grup 2: Atak geçirmeyenler

Atak geçiren hastaların öne doğru astım skorları kıyaslandığında her bir vizite ait skorun bir öncekine göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Grup 2'ye ait, remisyonunda devam eden hastaların ise astım skorları ilk 3 vizitte (vizit 0, vizit 2 vizit 4) giderek artan bir eğilim içindeydi ($p<0,05$). Ancak vizit 4 ve vizit 6 arasında belirgin bir fark saptanmadı (şekil 2).



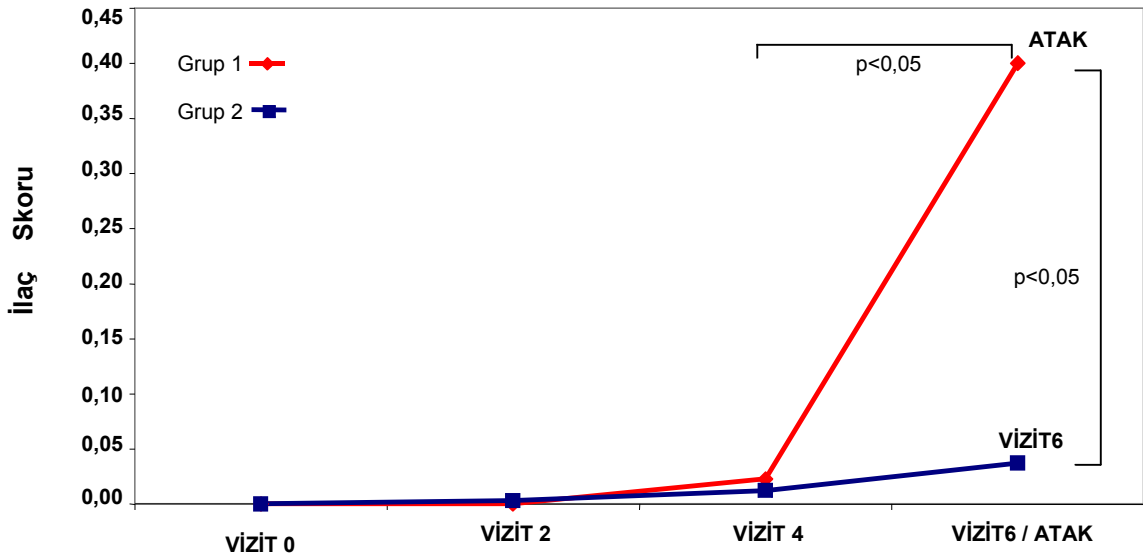
Şekil 2. Takip süresi boyunca astım skorlarının dağılımı.

Rinit skorlarının izlem süresince değişimi incelendiğinde atak geçirenlerde başlangıçtan itibaren her vizitte bir öncekine göre anlamlı artışlar saptandı (Şekil 3). Remisyondaki grubun da başlangıca göre rinit skorları son vizitte anlamlı olarak arttı. Atak geçiren grubun neredeyse başlangıçtan itibaren rinit skorlarının diğer gruba kıyasla yüksek olması dikkat çekiciydi (vizit 0 için $p=0,078$, vizit 2 için $p=0,076$, vizit 4 için $p<0,05$).



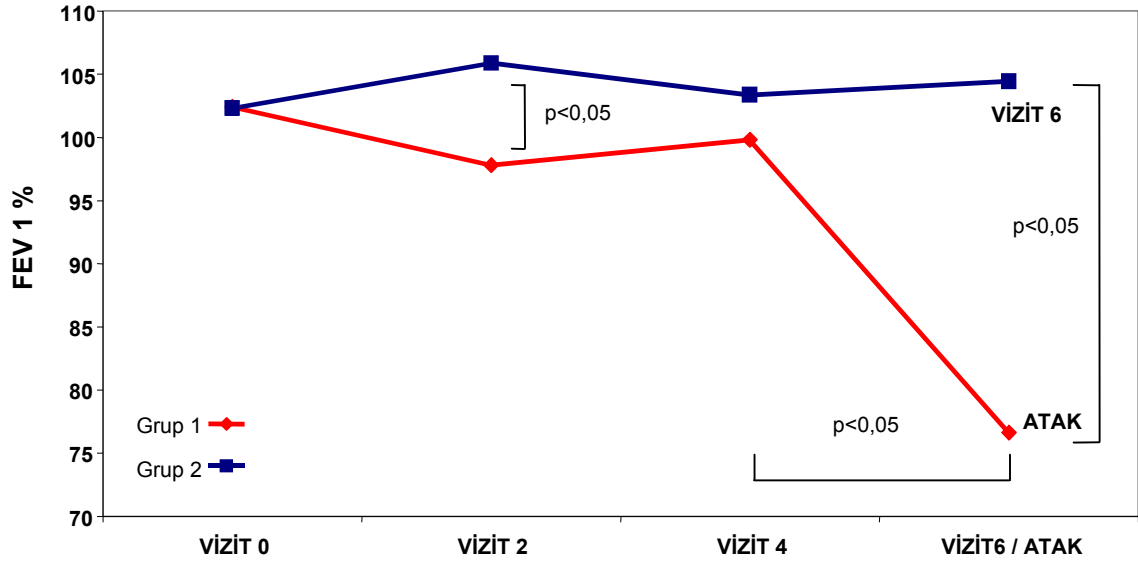
Şekil 3. Takip süresi boyunca rinit skorlarının dağılımı.

Grup 1’de, beklendiği üzere, IKS tedavisinin yeniden başlandığı vizit öncesindeki ilaç skorları anlamlı olarak yüksek bulundu, diğer vizitler arası grup içi karşılaştırmalarında fark yoktu. Atak geçirmeyen grupta (grup 2) ise hastaların $\beta 2$ agonist kullanma sıklıkları ilk 3 vizitte anlamlı olarak artmadı. Ancak son vizitte (vizit 6) bu grubun da ilk 3 vizite kıyasla anlamlı olarak daha fazla ilaç kullandıkları saptandı ($p<0,05$, şekil 4).

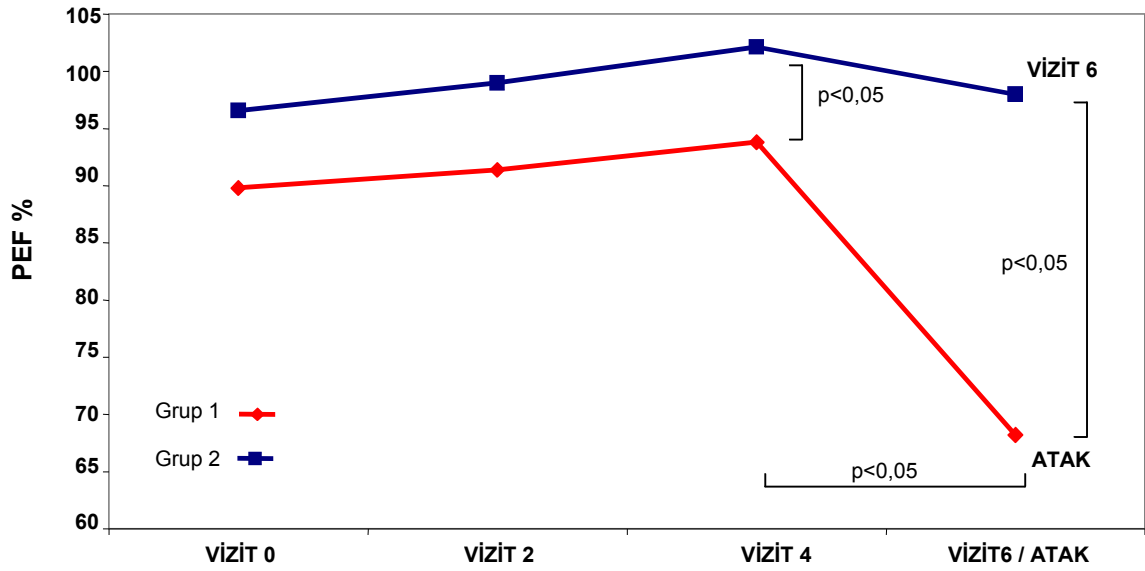


Şekil 4. Takip süresi boyunca ilaç (kısa etkili $\beta 2$ agonist) skorlarının dağılımı.

Semptom ve ilaç skorları gibi solunum fonksiyon testi parametrelerinin de her bir grup için takip süresi boyunca değişimi incelendi. Grup 1’de FEV1 ve PEF değerlerinin atak öncesindeki vizitlerde farklı olmadığı ancak atakta anlamlı olarak düştüğü görüldü ($p<0,05$). Atak geçirmeyen hastaların ise hiçbir vizitte FEV1 ve PEF değerleri birbirinden farklı değildi (şekil 5 ve şekil 6).

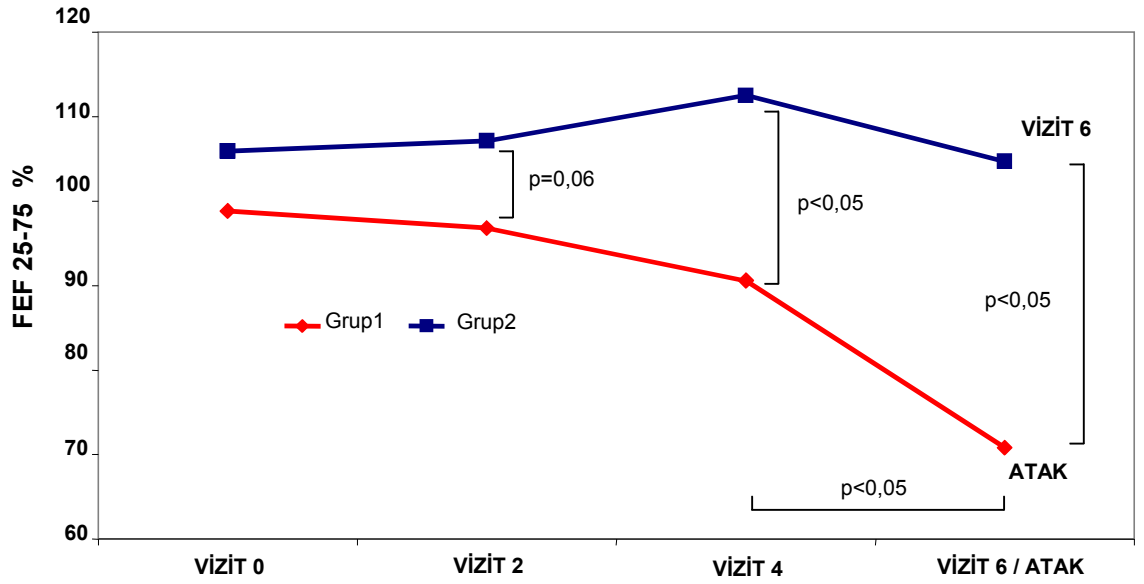


Şekil 5. Takip süresi boyunca FEV 1 değerlerinin dağılımı.



Şekil 6. Takip süresi boyunca PEF değerlerinin dağılımı.

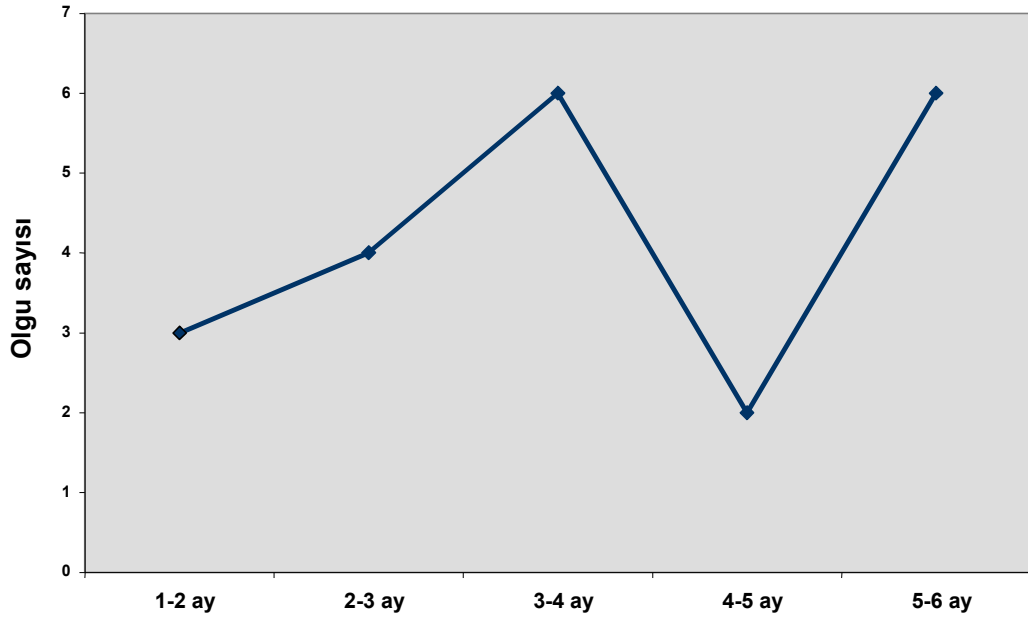
Atak geçirmeyenlerde FEF 25-75 değerleri takibimiz boyunca anlamlı değişiklik göstermedi. Atak geçirenlerde ilk üç vizitte FEF 25-75 değerleri düşme eğilimi gösterse de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak atak vizitindeki değerler önceki vizitlere göre anlamlı olarak düşük bulundu (şekil 7). Öte yandan FEF 25-75 değerleri grup 1 ve grup 2 arasında, 2. ayda (vizit 2) anlamlılığa yakın 4. ayda (vizit 4) ise anlamlı olarak farklı bulundu.



Şekil 7. Takip süresi boyunca FEF 25-75 değerlerinin dağılımı.

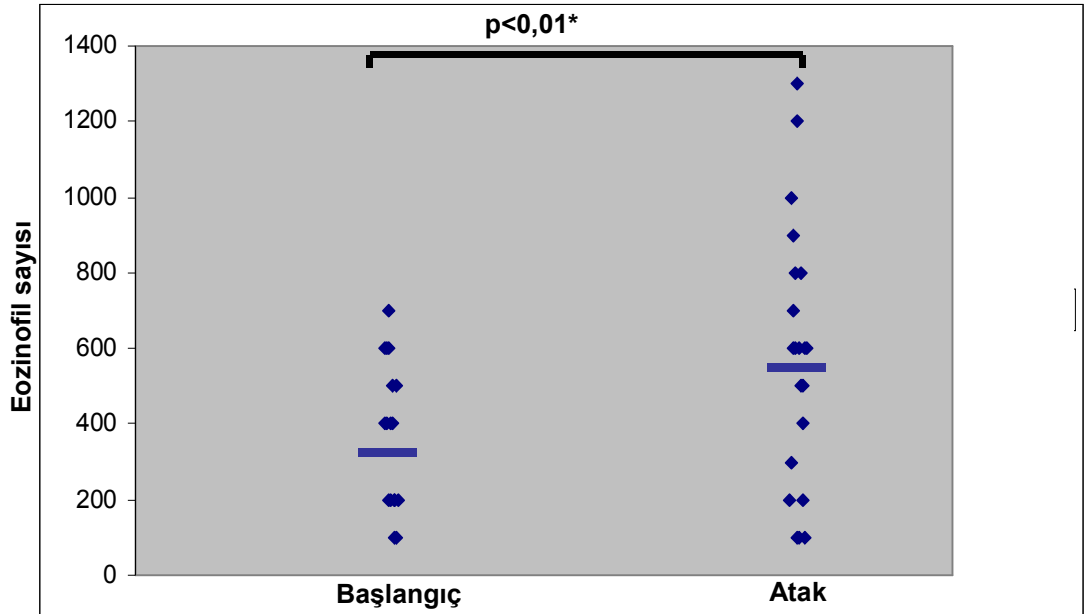
4.3.2. Takipte astım atağı geçirenlerin özellikleri

Çalışmaya dahil ettiğimiz 40 hastanın 21'i (%52,5) ortalama $3,78 \pm 1,5$ ay sonra (1- 6 ay) atak geçirdi. Hastaların atak geçirme sürelerinin dağılımı şekil 8'deki gibi gerçekleşti.



Şekil 8. Hastaların atak geçirme sürelerinin dağılımı.

Hastaların atak geçirdikleri zaman bakılan eozinofil sayıları şekil 9’da görüldüğü gibi başlangıca göre belirgin biçimde yükselmiş bulundu ($p<0,01$).



*T testi

Şekil 9. Atak geçiren hastaların başlangıç ve atak eozinofil sayılarının karşılaştırılması.

Hastaların atak esnasındaki solunum fonksiyon testleri ile öncesine ait semptom skorları ve $\beta 2$ agonist kullanımını gösteren ilaç skorları tablo 9’da gösterildi.

Tablo 9. Atak vizitinde SFT parametreleri ve semptom skorlarının dağılımı.

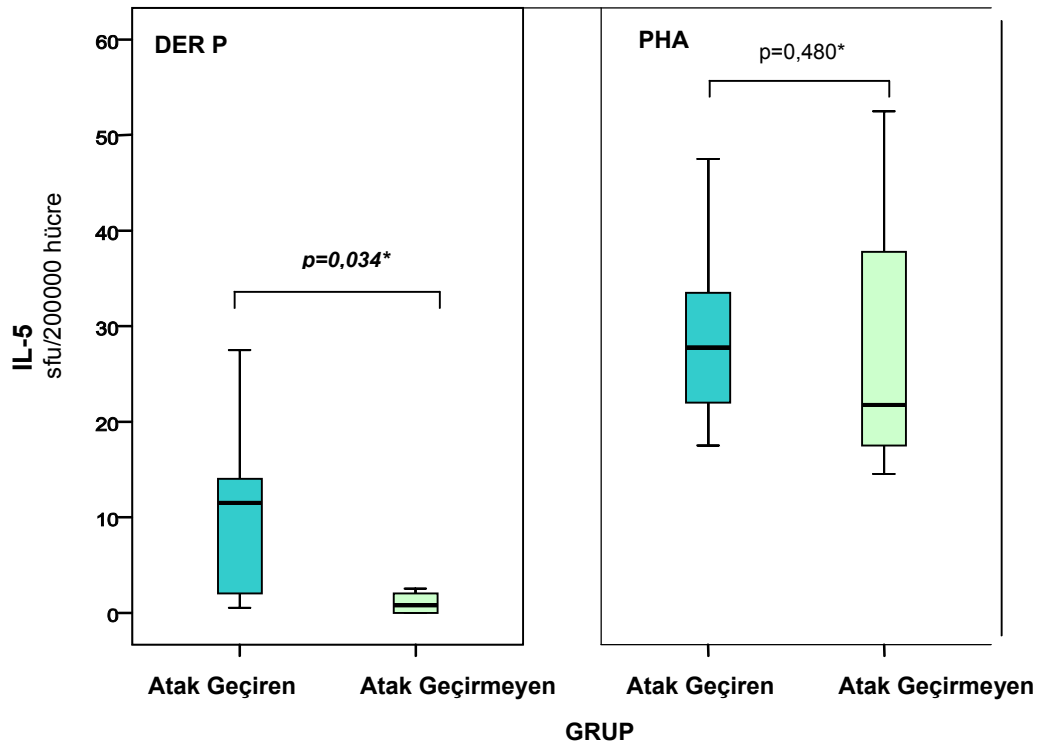
	n	Grup 1 (n=21)
Atak FEV 1% Ort $\pm$ SS	15	74,5 $\pm$ 11,7
Atak FVC% Ort $\pm$ SS	15	74,7 $\pm$ 11,7
Atak FEV1/FVC Ort $\pm$ SS	15	81,3 $\pm$ 3,8
Atak FEF 25-75% Ort $\pm$ SS	15	65,9 $\pm$ 14,2
Atak PEF% Ort $\pm$ SS	15	70,7 $\pm$ 5,9
Atak astım skoru Medyan (IQR)	21	0,8 (0,5-0,99)
Atak rinit skoru Medyan (IQR)	21	1 (0,8-1,75)
Atak ilaç skoru Medyan (IQR)	21	0,3 (0,2-0,35)

Grup 1: Atak geçirenler

4.4. Sitokin Sonuçları

Çalışmanın başlangıcındaki vizitte 14 hastadan periferik kan alınarak mononükleer hücreler ayrıştırıldı. Periferik kan mononükleer hücreleri (PKMH) uyaransız, genel T hücre uyararı (PHA) ve ev tozu alerjeni (Der p) ile kültüre edildi ve elde edilen hücreler Elispot plaklarına konarak IL-5, IL-13, IL-10 ve IFN- γ üretimi ölçüldü, sonuçlar sfu (spot forming unit) / 200000 hücre olarak verildi.

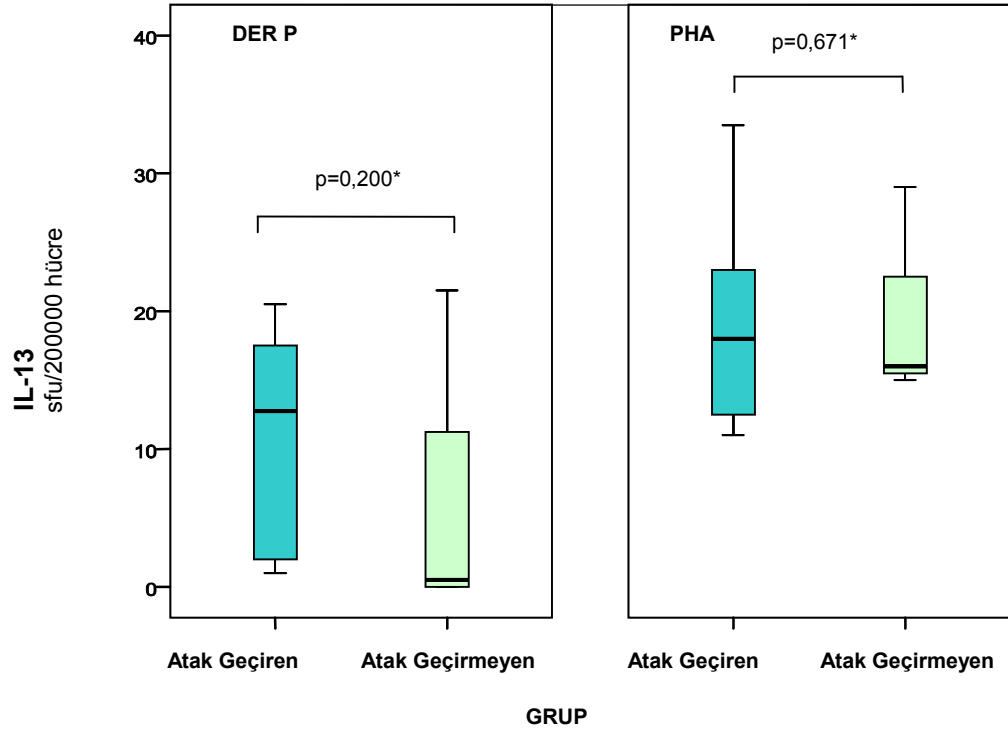
Sitokin çalışılan hastaların 10 tanesi takip süresi içinde atak geçirerek yeniden IKS tedavisi altına alınırken, 4 hasta ilaçsız izlendi. Atak geçiren hastaların Der p ile uyarı sonrası üretilen IL-5 düzeyi medyan 11,5 (IQR 1,6-14,9) sfu/200000 hücre, atak geçirmeyen hastalarinki ise medyan 0,8 (IQR 0,0-2,3) sfu/ 200000 hücre olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$, şekil 10). Grupların genel T hücre uyarını PHA ile indüklenen IL-5 düzeyleri arasında fark bulunmadı (medyan 27,8 (IQR 21,1-36,0) vs 21,8 (16,0-45,1)).



*Mann-Whitney U testi

Şekil10. Grupların Der p ve PHA uyaranlı IL-5 üretiminin karşılaştırılması.

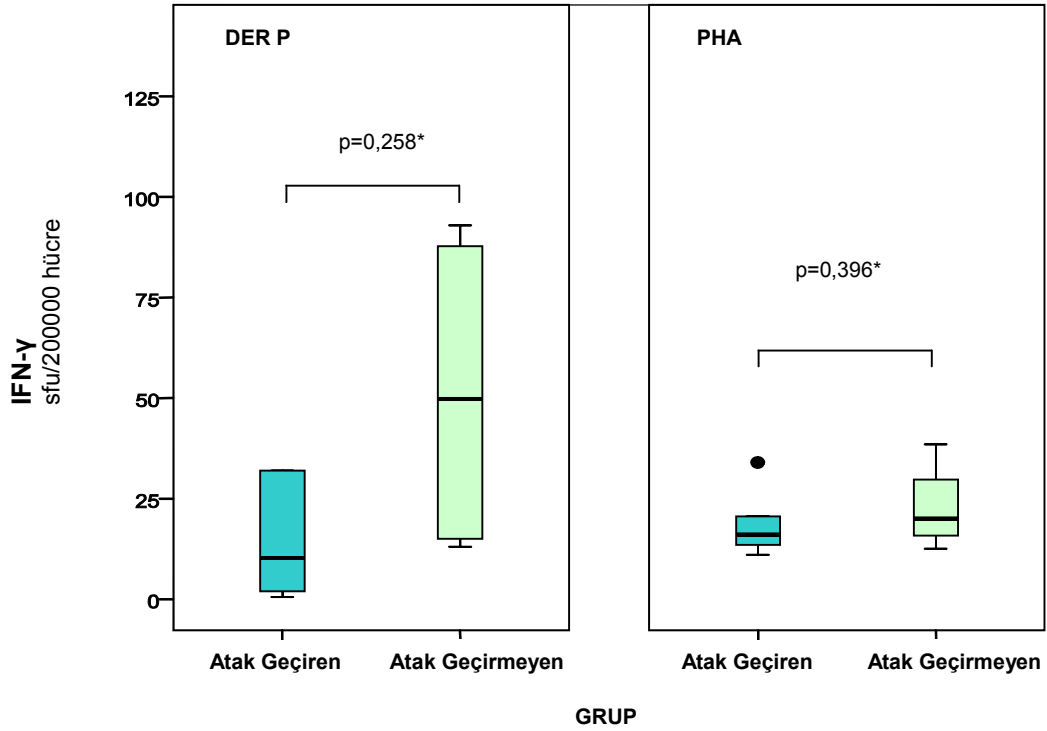
Atak geçiren grupta Der p ile uyarı sonrası salgılanan IL-13 düzeyi medyan 12,8 (IQR 1,8-18) sfu/200000 hücre bulundu. Diğer gruptaki hastaların aynı uyararla IL-13 üretimi (medyan 0,5 (IQR; 0,0-16,4)) göreceli olarak daha az olmasına karşın aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmadı (p=0,20). PHA uyarımı sonrası atak geçirenlerde üretilen IL-13 düzeyleri medyan 18,0 (IQR; 12,3-24,0) sfu/200000 hücre, atak geçirmeyenlerde medyan 16,0 (IQR; 15,3-25,8) sfu/200000 hücre olarak saptandı (p=0,671, şekil 11).



* Mann-Whitney U testi

Şekil 11. Grupların Der p ve PHA uyarı ile IL-13 üretiminin karşılaştırılması.

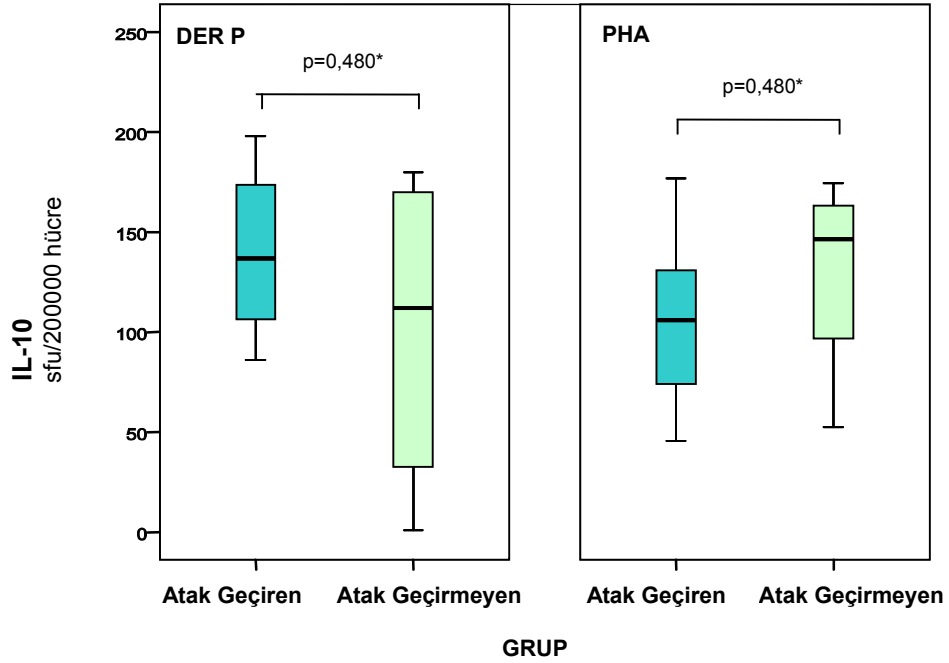
Atak geçirmeyen hastaların Der p ile uyarı sonrası IFN- γ değerleri medyan 49,8 (IQR; 14,0-90,4) sfu/200000 hücre, atak geçirenlerinki ise medyan 10,3 (IQR; 1,9-54,3) sfu/200000 hücre'ydi (şekil 12, $p=0,258$). PHA ile indüklenen IFN- γ düzeyleri grup 1'de medyan 16,0 (IQR; 13,4-20,5) sfu/200000 hücre, grup 2'de medyan 20,0 (IQR; 14,1-34,1) sfu/200000 hücre bulundu ($p=0,396$).



* Mann-Whitney U testi

Şekil 12. Grupların Der p ve PHA uyarınlı IFN- γ üretiminin karşılaştırılması.

Her iki grupta üretilen IL-10 düzeyleri incelendiğinde (şekil 13) atak geçirenlerde Der p uyaranlı IL-10 düzeyi medyan 136,8 (IQR; 104,8-179) sfu/200000 hücre, atak geçirmeyenlerde ise medyan 112,0 (IQR; 16,8-175) sfu/200000 hücre olarak saptandı (p=0,480). PHA ile indüklendiğinde de benzer sonuçlar elde edildi (medyan 105,8 (IQR; 73,3-142,5) vs medyan 146,5 (IQR; 74,6-168,9)).



* Mann-Whitney U testi

Şekil 13. Grupların Der p ve PHA uyaranlı IL-10 üretiminin karşılaştırılması.

Yapılan sitokin ölçümlerinden Der p ile uyarı sonucu üretilen IL-5/IL-10 oranı, IL-5/IFN- γ oranı, IL-13/IL-10 oranı ve IL-13/ IFN- γ oranı hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırmada (tablo 10) atak geçirenlerin Der p ile indüklenen IL5/IFN- γ değeri, atak geçirmeyenlerinkine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Der p uyaranlı IL13/IFN- γ oranı da atak geçirenlerde diğerlerine göre yüksek bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,066$).

Tablo 10. Atak geçiren ve geçirmeyenlerin sitokin oranlarının karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=4)	p*
IL5 Der p/IL10Der p Medyan (IQR)	0,09 (0,01-0,11)	0,01 (0,00-1,13)	0,322
IL5 Der p/IFN-γ Der p Medyan (IQR)	0,73 (0,25-4,80)	0,02 (0,00-0,07)	0,023
IL13 Der p/IL10 Der p Medyan (IQR)	0,09 (0,01-0,14)	0,00 (0,00-0,25)	0,157
IL13 Der p/IFNγ Der p Medyan (IQR)	1,22 (0,30-3,18)	0,01 (0,00-1,24)	0,066

Grup 1: Atak geçirenler, Grup 2: Atak geçirmeyenler

*Mann-Whitney U testi

Sitokin çalışılan hastalar ev tozu duyarlı olup atak geçirenler (n=7) ve ev tozu duyarlı olup atak geçirmeyenler (n=3) şeklinde yeniden gruplandırıldı. Bu şekilde tekrar analiz edilen veriler tablo 11 ve şekil 14’de gösterildi. Buna göre atak geçiren atopik hastaların PKMH’lerinin Der p ile uyarı sonrası IL-5 cevabı atak geçirmeyen atopik hastalarinkine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Benzer şekilde atak geçiren atopik hastaların PKMH’lerinin Der p ile uyarım sonrası IL-13 üretimi de diğer gruba kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0,05$).

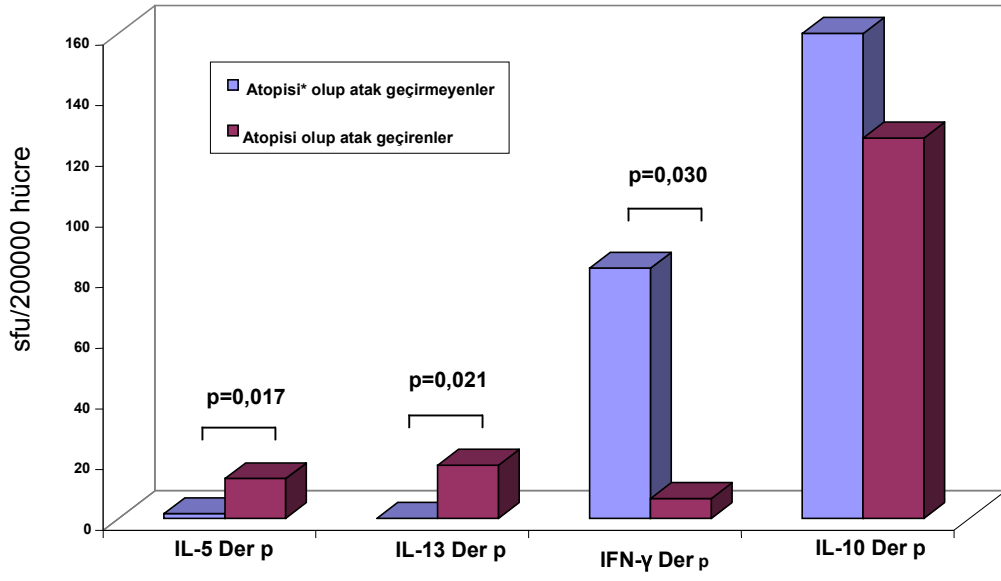
Tablo 11. Ev tozu akarı duyarlılığı olup atak geçirenler ve atak geçirmeyenlerin sitokin üretimlerinin karşılaştırılması.

	Atopisi* olup atak geçirenler (n=7)	Atopisi olup atak geçirmeyenler (n=3)	p**
IL10 Der p Medyan (IQR)	125,5 (99,5-154)	160 (1-180)	0,732
IL10 PHA Medyan (IQR)	91 (74-131)	152 (141-174,5)	0,087
IL5 Der p Medyan (IQR)	13 (10,5-17,5)	1,5 (0-2,5)	0,017
IL 5 PHA Medyan (IQR)	29 (24,5-33,5)	23 (20,5-52,5)	0,732
IL13 Der p Medyan (IQR)	17,5 (12,5-19,5)	0 (0-1)	0,021
IL13 PHA Medyan (IQR)	15,5 (12,5-22,5)	16 (15-16)	0,909
IFNγ Der p Medyan (IQR)	6,5 (2-16,5)	82,5 (17-93)	0,030
IFNγ PHA Medyan (IQR)	14,5 (13,5-20)	21 (19-38,5)	0,053

* Ev tozu akarı duyarlılığı, ** Mann-Whitney U testi

Atopisi olan ve takipte atak geçirmeyen hastaların Der p uyaranlı IFN- γ ölçümleri atak geçiren atopik hastalarinkine kıyasla belirgin olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Grupların IL-10 üretimlerinde ise fark bulunmadı.

Deneyin kontrolü olarak kullanılan uyaransız sitokin ölçümleri, her bir sitokin için Der p ve PHA ile uyaranlı ölçümlere göre belirgin olarak daha düşüktü ($p<0,05$; sonuçlar gösterilmedi).



*ev tozu akarı duyarlılığı

Şekil 14. Ev tozu akarı alerjenine duyarlı olup atak geçirenler ile geçirmeyenlerin Der p uyaranlı sitokin üretimlerinin karşılaştırılması.

4.5. Astım Alevlenmesini Öngören Risk Faktörleri

IKS tedavisi sonlandırılan hastalar yeniden alevlenme (grup 1) ve asemptomatik olmaya devam etme (grup 2) şeklinde gruplandırıldı. Başlangıç ve tüm izlem süresi boyunca irdelenen parametrelerden (bağımsız değişkenler) hangisinin yeniden astım alevlenmesini öngördüğünü belirlemek amacı ile çok değişkenli regresyon analizi uygulandı (tablo 12). IKS tedavisi sonlandırılırken belirlenen nonspesifik BHR varlığı astım alevlenmesi riskini artıran tek parametre olarak belirlendi (OR: 5,3 ; %95 CI: 1,03-27,76).

Tablo 12. Astım Alevlenmesini Öngören Risk Faktörleri

Bağımsız değişkenler	OR	%95 CI	p
Yaş	2,40	0,41 - 14,10	0,332
Cinsiyet	1,67	0,34 - 8,14	0,526
Hastalık başlama yaşı	0,76	0,32 - 1,80	0,534
Semptomsuz süre (ay)	1,78	0,73 - 4,35	0,204
IKS tedavi süresi (yıl)	0,85	0,64 - 1,13	0,260
Atopi	0,97	0,59 - 1,59	0,903
Alerjik rinit	6,62	0,31 - 141,79	0,226
Atopik dermatit	1,09	0,86 - 1,38	0,488
Ailede atopi	1,91	0,16 - 23,33	0,613
Nonspesifik BHR pozitifliği	5,33	1,03-27,76	0,040
IL-10 Der p	0,99	0,96 - 1,02	0,579
IL-5 Der p	0,70	0,39 - 1,28	0,246
IL-13 Der p	1,09	0,86 - 1,39	0,473
IFN-γ Der p	1,02	0,96 - 1,07	0,564
Vizit 0 FEV1/FVC	0,87	0,70 - 1,07	0,191
Vizit 0 FEF 25-75%	1,19	0,96 - 1,47	0,098
Vizit 0 rinit skoru	1,29	0,88 - 1,89	0,179
Vizit 2 FEV1/FVC	1,00	0,93 - 1,08	0,901
Vizit 2 FEF 25-75%	0,95	0,85 - 1,07	0,472
Vizit 2 rinit skoru	0,94	0,82 - 1,93	0,456
Vizit 4 FEV1/FVC	1,23	0,93 - 1,61	0,137
Vizit 4 FEF 25-75%	0,93	0,78 - 1,12	0,473
Vizit4 PEF%	1,28	0,95 - 1,74	0,102
Vizit4 rinit skoru	0,98	0,87 - 1,10	0,816

OR: Odds oranı; %95 CI: %95 güven aralığı.

6.TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bu çalışmada IKS tedavisi tedricen azaltılarak kesilen 40 astımlı çocuk prospektif olarak izlenmiştir. Şikayetleri yineleyen (atak geçiren) 21 hasta ile asemptomatik seyreden (atak geçirmeyen) 19 hasta klinik özellikler, fonksiyonel parametreler ve enflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırılmıştır. IKS tedavisinin kesildiği başlangıç vizitinde saptanan nonspesifik BHR'nin hastaların ileri dönem izleminde astım atağı geçirme riskini anlamlı olarak arttırdığı belirlenmiştir (OR: 5,3; %95 CI: 1,03-27,76). IKS kesildikten sonra düzenli aralıklarla yapılan solunum fonksiyonlarının izleminde atak geçiren hastaların FEV-1 ve PEF değerlerinin atak geçirmeye yakın döneme kadar bozulmadığı, ancak FEF 25-75 değerlerinin başlangıçtan itibaren öteki grubun aksine düşme eğilimine girdiği saptanmıştır. Ayrıca ev tozu alerjisi duyarlı ve izlemde atak geçiren hastaların hücre kültürü ile elde edilen periferik kan mononükleer hücrelerinin ev tozu alerjisi (Der p) uyarımı sonrası ürettikleri IL-5 ve IL-13 düzeyleri diğer gruba göre anlamlı olarak daha yüksek, IFN- γ düzeyleri ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Son olarak astım semptomları yineleyen (atak geçiren) hastaların rinit skorları başlangıçtan itibaren asemptomatik seyreden gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Bronş hiperreaktivitesi ve astım atağı:

Antienflamatuvar tedavinin düzenlenmesinde BHR'nin yol gösterici olabileceği pek çok araştırmacı tarafından ileri sürülmüştür. Ancak astımlı hastalarda IKS tedavisinin sonlandırılmasından sonra hastalığın yeniden alevlenmesini öngören etkenleri bulmak amacıyla yapılan çalışmaların çoğunda BHR varlığı risk faktörü olarak gösterilmemiştir (5, 6, 13, 14, 113, 114). Buna karşın, Leuppi ve arkadaşlarının yaptıkları bir yetişkin çalışmasında başlangıçta ölçülen spesifik ve nonspesifik BHR varlığı IKS sonlandırma başarısızlığını öngören risk faktörü olarak rapor edilmiştir (115). Bizim çalışmamızda da başlangıçtaki nonspesifik BHR'nin IKS sonlandırma sonrası atak geçirme riskini artıran tek faktör olduğu bulunmuştur. Öte yandan istatistiksel olarak anlamlı farka ulaşmamakla beraber bronş

hiperreaktivitesi olan ve atak geçirenlerin PC20 medyan değeri (0,9 mg/ml) bronş hiperreaktivitesi olup atak geçirmeyen hastalara (7 mg/ml) göre düşük bulunmuştur. BHR varlığı ile hava yolu enflamasyonu arasındaki olası ilişki göz önünde bulundurulduğunda (55, 116), asemptomatik dönemde IKS tedavisi kesilen ve izlemde atak geçiren hastalarda hava yolu enflamasyonunun tedaviye rağmen tam olarak kontrol altına alınamadığı ve IKS kesimini takiben enflamasyonun daha da artarak hastanın atak geçirmesine neden olduğu ileri sürülebilir. Öte yandan BHR varlığına ve olasılıkla altta yatan hava yolu enflamasyonunun devam etmesine rağmen bu hastaların aslında klinik olarak asemptomatik seyrettikleri ve solunum fonksiyon testlerinin normal olduğu dikkatlerden kaçmamalıdır. Bu bulgular; 1 mg/ml ve altındaki metakolin dozları ile non-spesifik bronş provokasyonu gerçekleştiren asemptomatik hastaların solunum fonksiyonları normal olsa bile IKS tedavisini kesmemek gerektiğini düşündürmektedir. Solunum fonksiyon parametrelerinden FEF 25-75 değerlerinin, bronş hiperreaktivitesi olan hastalarda başlangıç viziti dışında 2. 4. ve 6. aylarda olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Küçük havayollarındaki bu etkilenme de BHR varlığının süregelen havayolu enflamasyonunu öngörmede kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Solunum fonksiyon testi parametreleri ve astım atağı:

Çalışmamızda daha önce yapılan birçok çalışmayla uyumlu olarak (5, 6, 8, 14, 93, 113, 117) IKS'in sonlandırıldığı başlangıç vizitinde solunum fonksiyonları açısından semptomları yineleyen ve yinelemeyen hastalar arasında fark bulunmamıştır. Asemptomatik olan ve IKS tedavisi kesilen astımlı hastaların solunum fonksiyonlarının ileriye doğru takibi, büyük çaplı havayollarındaki hava akımının astım alevlenmesinin gerçekleşmesine yakın zamana kadar bozulmadığını göstermiştir. Literatürde pek irdelenmediği görülen FEF 25-75 değerleri ileriye doğru izlendiğinde ise izlemde atak geçirenlerde ilaç kesiminden 2 ay sonra, hastalar halen asemptomatik iken, diğer gruba göre düşme eğilimine girdiği ve 4. ayda bu azalmanın istatistiksel anlamlılığa ulaştığı saptanmıştır. Bu gözlem, takipte atak geçiren hastalarda IKS'in sonlandırılması ile birlikte havayolu enflamasyonunun arttığını ve

semptomlara yol açmadan önce küçük havayollarının etkilenmeye başladığını düşündürmektedir. Dolayısıyla IKS tedavisi sonlandırılan hastaların FEF 25-75 değerleri dikkatle gözlenmeli ve azalması halinde hastada yakın zamanda astım kontrolünün bozulabileceği düşünülmelidir.

Sitokin yanıtları ve astım atağı:

Literatürde kontrol altına alınmış IKS tedavisi sonlandırılan astımlı hastaların sitokin profillerinin incelenmediği görülmektedir. Çalışmamızda ilk kez tedavi kesilirken hastaların duyarlı olduğu alerjen ile periferik kan mononükleer hücreleri uyarılıp salgıladıkları sitokinler ölçülmüştür. IKS tedavisinin kesildiği ve astımın klinik ve fonksiyonel olarak kontrol altında olduğu başlangıç döneminde bile ev tozu akarı duyarlılığı olan ve çalışma süresinde atak geçiren hastaların, ev tozu akarı duyarlılığı olan ve atak geçirmeyen hastalara kıyasla IL-5 ve IL-13 düzeylerinin daha yüksek, IFN- γ düzeylerinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca IL5/IFN- γ oranı atak geçirenlerde anlamlı olarak, IL13/IFN- γ oranı ise anlamlılığa yakın olarak ($p=0,06$) daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar atopik hastalarda Th2 tip immün yanıtın hastalığın aktivitesinden sorumlu olduğuna işaret etmektedir. Atak geçiren atopik hastalarda Th1 / Th2 immün yanıt dengesinde Th2 tip lehine bozulma görülmektedir. Th1 hücre cevabının korunduğu hastalarda astım kontrolünün devam ettiği gözlenmiştir. Th1/Th2 tip immün yanıt dengesinin oluşmasında önemli rolü olduğu ileri sürülen Treg hücrelerinin durumunu ortaya koymak için çalışılan IL-10 düzeyleri her iki grup için benzer bulunmuştur.

Enflamasyon belirteçleri ve astım atağı:

Lönnkvist ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada; düzenli IKS kullanan ve en az 3 aydır asemptomatik olan atopik astımlı hastalar, plaseboya geçilen ve IKS tedavisine devam edilen olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. İlaç sonlandırılıp plaseboya geçilen ve izlemde semptomları yinelemeyenlerin başlangıç periferik kan eozinofilisi ve s-ECP, s-EPO gibi eozinofilik enflamasyon göstergeleri düşük bulunmuştur (12). Bu çalışmada eozinofil sayısının ve eozinofilik enflamasyon göstergelerinin kısa dönem kortikosteroid ihtiyacını öngören risk faktörleri olduğu belirlenmiştir.

Aynı grubun yaptığı diğer bir araştırmada (13), astımlı asemptomatik hastalar IKS tedavisi kesilen ve devam edilen olmak üzere iki gruba randomize edilmiştir. Başlangıçta enflamatuvar parametreler açısından (periferik kan eozinofilisi, s-ECP ve ekshale NO seviyeleri) gruplar arasında fark bulunmamıştır. İzlemde ise enflamatuvar belirteçlerin IKS kesilen grupta anlamlı olarak arttığını ve periferik kan eozinofil sayısı ile s-ECP ve s-EPO arasında anlamlı korelasyon bulunduğunu göstermişlerdir. Buradan yola çıkarak periferik kan eozinofil sayısının pratik ve her yerde uygulanabilir olması nedeniyle havayolu enflamasyonunun derecesi hakkında yeterli bilgiyi vereceğini vurgulamışlardır. Öte yandan bu çalışmada IKS kesilen grupta yeniden atak geçiren hastaların durumu ayrıca incelenmemiştir. Çalışmamızda ise IKS tedavisi kesildikten sonra atak geçiren ve geçirmeyen hastaların başlangıçta değerlendirilen periferik kan eozinofil sayıları benzer bulunmuştur. Ancak öne doğru izlemde atak geçiren hastalarda eozinofil sayılarının başlangıca göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Bu nedenle asemptomatik dönemde IKS tedavisi kesilerek izlenen astımlı hastalarda tedaviye şekil vermek açısından periferik kan eozinofilisinin takibi faydalı görünmektedir.

Klinik özellikler ve astım atağı:

Literatürde astım ile rinit birlikteliği sıklıkla irdelenmiş ve astımlı hastaların %50 ile %85'inde rinit varlığı gösterilmiştir. Nazal ve bronş mukozaları histolojik olarak benzer özelliklere sahip olup rinit ve astım varlığında yine son derece benzer enflamatuvar özellikler göstermektedir. Her iki hastalıkta da benzer enflamatuvar hücre toplulukları, sitokinler, adhezyon molekülleri ve diğer enflamatuvar medyatörler etkin bulunmuştur. Viral enfeksiyonlar, iritan maddeler ve alerjenler her iki hastalığı da tetikleyebilmektedir. Astıma ait klinik bulguları olmayan rinitli olgularda nonspesifik BHR tespit edilmiş, bronş mukozasında eozinofilik enflamasyon ve bazal membran kalınlaşması saptanmıştır. Benzer şekilde burun şikayetleri olmayan astımlılarda nazal mukozada eozinofilik enflamasyon saptanmıştır (118). Alerjik rinit tedavisinin astım parametrelerini düzelttiği, benzer şekilde astım tedavisinin de rinit bulgularını iyileştirdiği çeşitli

çalışmalarda gösterilmiştir. (119,120). Tüm bu ortak özellikler astım ve rinitin tek bir solunum sistemi hastalığının farklı göstergeleri olduğunu ifade eden tek havayolu tek hastalık teorisini ortaya çıkarmıştır. Bu görüşe uygun olarak çalışmamızda hastaların %85'inde rinit bulgularının astıma eşlik ettiği saptanmıştır. Başlangıçtan itibaren tüm çalışma boyunca atak geçiren hastaların atak geçirmeyen hastalara kıyasla rinitle ilgili şikayetlerinin daha sık olduğu bulunmuştur. Bu sonuçla nazal mukozadaki persistan enflamasyonun bronş mukozasını da etkileyebildiği ve dolayısıyla bu hastaların atak geçirdiği düşünülebilir. Bulgularımız astım kontrolünün devamı için rinitin de kontrol altına alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Fonseca ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada IKS kesimi sonrası 1 yıllık takipte hastaların %27'sinde hastalık yinelemiş ve ailede astım/alerjik rinit öyküsü ve kişisel atopi varlığı risk faktörleri olarak bulunmuştur (11). Bu çalışma dışında çoğu araştırmacı bizim çalışmamızla da uyumlu olarak atopi varlığı ve atopik aile öyküsünü astım şikayetleri yineleyen ve yinelemeyen gruplarda benzer oranlarda bulmuştur (113, 114, 117,121).

IKS sonlandırılmasını takiben astım şikayetlerinin yinelemesi ile hastalık süresi ilişkisini irdeleyen çalışmalarda bizim çalışmamızla uyumlu olarak bu parametreler arasında ilişki gösterilememiştir. Sadece Tonelli ve arkadaşları persistan astımlı yetişkinlerde IKS kesimi sonrası atak geçirme riskini artıran faktörlerin ileri yaş ve hastalık süresi olduğunu göstermişlerdir (113). Öte yandan yapılan diğer bazı çalışmalarda astım semptomlarının daha erken yaşlarda başlaması ile bu şikayetlerin ilerleyen yaşlarda sebat etmesi arasında ilişki saptanmıştır (122-124). Bu bilgiyle uyumlu olarak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olmakla birlikte çalışmamızda hastalık başlama yaşının, atak geçirenlerde (medyan 2,5 yaş; IQR 1,75-3 yaş) geçirmeyenlere (medyan 4 yaş; IQR 2-6 yaş) kıyasla daha küçük olduğu saptanmıştır (p=0,06). Bahçeciler ve arkadaşlarının IKS sonlandırma kriterlerini araştırdığı prospektif çalışmada, tedavi kesilmesinden önce asemptomatik olma süresinin hastalığı yinelemeyenlerde daha uzun olduğu gösterilmiştir (6). Bir başka çalışmada da 6 aydan daha kısa süredir asemptomatik olmanın IKS kesimi sonrası atak geçirme riskini artırdığı

bulunmuştur (11). Ancak çalışmamızdaki hastaların IKS kesimi öncesi semptomsuz süreleri ortalama 6 aydır ve atak geçirenler ve geçirmeyenler arasında fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak:

- Çalışmamızda IKS tedavisiyle kontrol altına alınmış astımlı çocuklarda tedavinin kesilmesiyle 6 aylık izlemde hastaların yaklaşık yarısında astım kontrolünün devam ettiği ancak diğer yarısında da hastaların yeniden atak geçirdiği gözlenmiştir.
- Astımlı hastalarda IKS tedavisinin sonlandırılmasının ardından yeniden alevlenmede bronş hiperreaktivitesinin varlığı, rinit varlığı ve Th2 baskın alerjen spesifik sitokin yanıtı gibi parametrelerin rolü olduğu gösterilmiştir.
- Ayrıca astımlı asemptomatik hastalarda IKS tedavisinin kesilmesinden sonra tedricen bozulan parametrelerin FEF 25-75 değerleri, total eozinofil sayısı ve rinit semptomları olduğu saptanmıştır.
- Pediyatrik astımda IKS tedavisi sonlandırılırken nonspesifik BHR'nin değerlendirilmesinin ve ısrarlı rinit semptomlarının irdelenmesinin gerektiği, ilaç kesildikten sonraki izlemde ise FEF 25-75 ve periferik kan eozinofil sayısını takip etmenin yararlı olabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Gibson PG, Wlodarczyk JW, Hensley MJ, Gleeson M, Henry RL, Cripps AW, Clancy RL. Epidemiological association of airway inflammation with asthma symptom and airway hyperresponsiveness in childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:36-41.
2. Warner JO, Marguet C, Rao R, Roche WR, Pohunek P. Inflammatory mechanisms in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(suppl.5):71-5.
3. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995; 332:868-75.
4. Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2008, retrieved. <http://www.ginasthma.org>
5. Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Craig TJ, Dimango E, Kraft M, Leone F, Lemanske RF, Martin RJ, Pesola GR, Peters SP, Sorkness CA, Szeffler SJ, Israel E, for the National Heart, Lung, And Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(4):720-7.
6. Bahçeciler NN, Barlan IB, Nuhoğlu Y, Başaran MM. Which factors predict success after discontinuation of inhaled budesonide therapy in children with asthma? *J Asthma* 2002;39(1):37-46.
7. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K, Kerrebijn KF. Cessation of long term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(5):1252-7.
8. Fonseca MT, Camargos PA, Lasmar LM, Colosimo E, Fonseca MM. Risk factors associated with occurrence of clinical deterioration after cessation of beclomethasone in asthmatic children and adolescents. *J Asthma* 2005;42(6):479-85.

- 9.Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33(3):208-20.
- 10.Vank JM, Pastro DS, Boezen HM, Grol MH, Schauten JP, Koeter GH, Geritsen J. Childhood factors associated with asthma remission after 30 years follow up. *Thorax* 2004; 59(11):925-9.
- 11.Fonseca MT, Camargos PA, Lasmar LM, Colosimo E, Fonseca MM. Risk factors associated with occurrence of clinical deterioration after cessation of beclomethasone in asthmatic children and adolescents. *J Asthma* 2005; 42(6):479-85.
- 12.Lönnkvist K, Hellman C, Lundahl J, Halldén G, Hedlin G. Eosinophil markers in blood, serum, and urine for monitoring the clinical course in childhood asthma: Impact of budesonide treatment and withdrawal. *J Allergy Clin Immunology* 2001; 107:812-7.
- 13.Lönnkvist K, Anderson M, Hedlin G, Svartengren M. Exhaled NO and eosinophil markers in blood, nasal lavage and sputum in children with asthma after withdrawal of budesonide. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:351–358.
- 14.Giannini D, Di Franco A, Cianchetti S, Baci E, Dente FL, Vagaggini B, Paggiaro PL. Analysis of induced sputum before and after withdrawal of treatment with inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(12):1777-84.
- 15.Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:651-63.
- 16.Chung F. Anti-inflammatory cytokines in asthma and allergy: interleukin-10, interleukin-12, interferon- γ . *Mediators of Inflammation* 2001; 10:51-9.
- 17.Robinson DS, Larche M, Durham SR. Tregs and allergic disease. *J Clin Invest* 2004; 114:1389-97.
- 18.Yssel H, Groux H. Characterization of T cell subpopulations involved in the pathogenesis of asthma and allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 10–18.

19. Matsumoto K, Inoue H, Tsuda M, Nakano T, Komori M, Fukuyama S, Nakanishi Y. Different Profiles of IL-10+IFN- γ -IL-4-CD4+T Cells in the Peripheral Blood in Atopic and Non-Atopic Asthmatics. *Respiration* 2008;75:281–287.
20. Pretolani M. Interleukin-10: an anti-inflammatory cytokine with therapeutic potential. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:1164–1171.
21. Tattersfield AE, Knok AJ, Briton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet* 2002; 360(9342):1313-22.
22. Hogg JC. Pathology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:1-5.
23. Fahy JV, Kim KW, Lin J, Bousley H. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from patients with asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 843–52.
24. Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol* 2004; 16(6):702-8.
25. Williams CM, Galli SJ. Mast cells can amplify airway reactivity and features of chronic inflammation in an asthma model in mice. *J Exp Med* 2000; 192: 455–62.
26. Lee NA, Gelfand EW, Lee JJ. Pulmonary T cells and eosinophils: coconspirators or independent triggers of allergic respiratory pathology. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 945–57.
27. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodeling in asthma. *Trends Immunol* 2004; 25(9):477-82.
28. Peters Golden M. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31(1):3-7.
29. Mosmann TR, Coffman RL. Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells. *Adv Immunol* 1989; 46:111–147.
30. Finkelman F, Id K, Urban J, Holmes J, Ohara J, Tung A, Sample J, Paul W. IL-4 is required to generate and sustain in vivo IgE responses. *J Immunol* 1988;141:2335–41.

31. Levy F, Kristofic C, Heusser C, Brinkmann V. Role of IL-13 in CD4 T cell-dependent IgE production in atopy. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;112:49–58.
32. Hamelman E, Gelfand EW. IL-5 induced airway eosinophilia- the key to asthma? *Immunol Rev* 2001; 179:182-91.
33. Teman U, Ray P, Flawell RA. Pulmonary overexpression of IL-9 induces Th2 cytokine overexpression, leading to immune pathology. *J Clin Invest* 2002; 109:29-39.
34. Romagnani S. Regulation of T cell response. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:1357-66.
35. Van der Pouwkraan TCTM, Boeije LCM, de Groot ER. Reduced production of IL-12 and IL-12 dependent IFN- γ release in patients with allergic asthma. *J Immunol* 1997; 158:5560-65.
36. Schwarze J, Hamelmann E, Cieslewicz G. Local treatment with IL-12 is an effective inhibitor of airway hyperresponsiveness and lung eosinophilia after airway challenge in sensitized mice. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:86-93.
37. Romagnani S. Regulation and deregulation of human IgE synthesis. *Immunol Today* 1990; 11:316-21.
38. Leonard C, Tormey V, Burke C. Allergen induced cytokine production in atopic disease and its relationship to disease severity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17:368-75.
39. Look DC, Ropp SR, Kellr BT. Selective induction of intracellular adhesion molecule-1 by IFN- γ in human airway epithelial cells. *Am J Physiol* 1992; 263-L79-87.
40. Hansen G, Berry G, De Kruyff RH, Umetsu DT. Allergen-specific Th1 cells fail to counterbalance Th2 cell-induced airway hyperreactivity but cause severe airway inflammation. *J Clin Invest* 1999; 103: 175–183.
41. Randolph DA, Stephens R, Carruthers CJ, Chaplin DD. Cooperation between Th1 and Th2 cells in a murine model of eosinophilic airway inflammation. *J Clin Invest* 1999; 104:1021–1029.

- 42.El Biaze M, Boniface S, Kuschner V. T cell activation, from atopy to asthma: more a paradox than a paradigm. *Allergy* 2003; 58:844-53.
- 43.Ryanna K, Stratigou V, Safinia N, Hawrylowicz. Regulatory T cells in bronchial asthma. *Allergy* 2009; 64:335-347.
- 44.Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:523–532.
- 45.Hawrylowicz CM, Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol* 2005;5:271–283.
- 46.Borish L, Aarons A, Rumbyrt J, Cvietusa P, Negri J, Wenzel S. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1288–1296.
- 47.Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;199:1567–1575.
- 48.Folkerts G, Nijkamp FP. Airway epithelium more than just a barrier. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19: 334–41.
- 49.Hellewell PG. Adhesion molecule strategies. *Pulm Pharmacol Ther* 1999; 12: 137–41.
- 50.Turlej RK, Fievez L, Sandersen CF, et al. Enhanced survival of lung granulocytes in an animal model of asthma: evidence for a role of CM-CSF activated STAT-5 pathway. *Thorax* 2001; 56: 696–702.
- 51.Elias JA, Zhu Z, Chupp G, Homer RJ. Airway remodelling in asthma. *J Clin Invest* 1999; 104: 1001–06.
- 52.Knox AJ. Airway smooth muscle remodelling in asthma: role of airway smooth muscle. *Clin Sci* 1994; 86: 647–52.
- 53.Vater KZ, McBride JT. Pulmonary function testing in childhood asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18:133-48.
- 54.Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Cropro RO, Burgos F, Casaburi R. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5):948-68.

55. Ronino AC. Bronchoprovocation tests in asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27:633-649.
56. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:19-26.
57. Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussock P, Evans S, Pizzichini E. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:866-9.
58. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715-21.
59. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004;84:731-65.
60. Barreto M, Villa MP, Mertella S, et al. Exhaled nitric oxide in asthmatic and non-asthmatic children: influence of type of allergen sensitization and exposure to tobacco smoke. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 247–56.
61. Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999, 54: 108–14.
62. Smith AD, Cowon 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.
63. Sears MR, Grene JM, Willian AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM. A longitudinal population based cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349:1414-22.
64. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2001;108:E33.
65. Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the

- second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-80 (NHANESII). *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:579-88.
- 66.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.
 - 67.Arbes SJ, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1139-45.
 - 68.Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54:268-72.
 - 69.Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J, Chinn S, Janson C, Leynaert B, et al. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1033-9.
 - 70.Contani A. Diagnosis of Pediatric Allergy. Ed: Heilmann U, *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. pp 422-467, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, Germany, 2008.
 - 71.Blok GJ, Flikweert DC, Nauta JJP. Diagnosis of IgE mediated allergy in the upper respiratory tract. *Allergy* 1991; 46:99-104.
 - 72.Erwin EA, Platts-Mills TA. Allergens. *Immunol Allergy Clin N Am*; 25 (2005) 1 – 14.
 - 73.Morgan WJ, Croin EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kottan M, Evans R. Results of a home based environmental intervention among urban children with ashtma. *N Engl J Med* 2004; 351(11):1068-80.
 - 74.Tatum AJ, Shapiro GG. The effects of outdoor air pollution and tobacco smoke on asthma. *Immunol Allergy Clin N Am*; 25(2005)15–30.
 - 75.Cholmers GW, Maclead KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57:226-30.
 - 76.Barnet AG, Williams GM, Schwartz J, Neller AH, Best TL, Petroeschevsky AL. Air pollution and child respiratory health: a case-

- crossover study in Australia and New Zealand. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 117:1272-8.
77. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, Stewart-Evans J, Malliarou E, Jarup L, Harrington R, Svartengren M, Han IK, Ohman-Strickland P, Chung KF, Zhang J. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med* 2007; 357:2348-2358.
 78. Strachan D. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299:1259– 60.
 79. MacDowell AL, Bacharier LB. Infectious triggers of asthma. *Immunol Allergy Clin N Am*; 25 (2005) 45– 66.
 80. Walter MJ, Morton JD, Kajiwarra N, et al. Viral induction of a chronic asthma phenotype and genetic segregation from the acute response. *J Clin Invest* 2002;110:165–75.
 81. Busse WW. Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:671-83.
 82. Busse WW. The role of respiratory viruses in asthma. Ed: Holgate S, *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*. pp: 342-52, Academic Press, London, 1993.
 83. Grunberg K, Sterk PJ. Rhinovirus infections: induction and modulation of airways inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:65-73S
 84. Johnston SL. Viruses and asthma. *Allergy* 1998; 53:922-32.
 85. Covar RA, Macomber BA, Szeffler SJ. Medications as asthma triggers. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25:169-90.
 86. Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58:1036-41.
 87. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000; 320:827-32.

88. Contani A. Drugs To Be Used In Asthma. Ed: Heilmann U, Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. pp 785-792, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, Germany, 2008.
89. McDonal NJ, Bara AI. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. Cochrane database Syst Rev 2003(3):CD003535.
90. Barnes PJ. Molecular mechanisms and cellular effects of glucocorticosteroids. Immunol Allergy Clin N Am 2005 (25) 451-468.
91. Barnes PJ. Mechanisms of action of glucocorticoids in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:S21-S27.
92. Gibson PG, Saltos N, Borgas T. Airway mast cells and eosinophils correlate with clinical severity and airway hyperresponsiveness in corticosteroid treated asthma. J Allergy Clin Immunol 2000; 105:752-759.
93. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Kerrebijn KF. Remission of childhood asthma after long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide): can it be achieved? Dutch CNSLD Study Group. Eur Respir J 1994; 7(1):63-8.
94. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. N Engl J Med 2000; 343(15):1054-63.
95. Blais L, Ernst P, Boivin JF, Suissa S. Inhaled corticosteroids and the prevention of readmission to hospital for asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:126-32.
96. Pauwels RA, Pederson S, Busse WW. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised double blind trial. Lancet 2003; 361:1071-6.
97. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J Med 2000; 343(15):1064-9.

98. Agertoft L, Pedersen. Bone mineral density in children with asthma receiving long term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1):178-83.
99. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996; 348(9019):27-9.
100. Selroos O, Backman R, Forsen KO, Lofroos AB, Niemisto M, Pietinalho A. Local side effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids- a comparison between pressurized metered dose inhalers and turbuhaler. *Allergy* 1994; 49(10):888-90.
101. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1998; 12(1):130-5.
102. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD002314.
103. de Benedictis FM, del Giudice MM, Forenza N, Decimo F, de Benedictis D, Capristo A. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J* 2006; 28(2):291-5.
104. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2-to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4):315-22.
105. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129(1):15-26.
106. Lemanske RF, Jr. Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(20):2594-603.

107. Bisgaard H. Effect of long acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36(5):391-8.
108. Pedersen S. Treatment of nocturnal asthma in children with a single dose of sustained-release theophylline taken after supper. *Clin Allergy* 1985; 15(1):79-85.
109. Nassif EG, Weinberger M, Thompson R, Huntley W. The value of maintenance theophylline in steroid-dependent asthma. *N Engl J Med* 1981; 304(2):71-5.
110. Incarvaia C, Mauro M, Riorio-Sforza GG, Frati F, Taratini F, Laserini M. Current and future applications of the anti IgE antibody, omalizumab. *Biologics* 2008; 2(1):67-73.
111. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19(2): CD003559.
112. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4) CD001186.
113. Tonelli M, Bacci E, Dente F.L, Bartoli M.L, Cianchetti S, Di Franco A, Vagaggini B, Zingoni M, Paggiaro P. L. Predictors of symptom recurrence after low dose inhaled corticosteroid cessation in mild persistent asthma. *Respir Med* 2006; 100: 622-629.
114. Marabini A, Cardinalini G, Severini C, Ripandelli A, Siracusa A. Is normal bronchial responsiveness in asthmatics a reliable index for withdrawing inhaled corticosteroid treatment? *Chest* 1998; 113:964-67.
115. Leuppi JD, Salome MC, Jenkins CR, Anderson SD, Xuan W, Marks GB, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:406-412.
116. Sont JK, Van Krieken JHJM, Evertse CE, et al. Relationship between the inflammatory infiltrate in bronchial biopsy specimens and clinical severity asthma in patients treated with inhaled steroids. *Thorax* 1996; 51:496-502.

117. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005; 60: 215-218.
118. Ryan MW. Asthma and Rhinitis: Comorbidities. *Otolaryngol Clin N Am* 41 (2008) 283–295.
119. Watson WTA, Becker AB, Simons FER. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:97–101.
120. Grieff L, Andersson M, Svensson C, et al. Effects of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1998;11:1268–73.
121. Jayasiri B, Perera C. Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Respirology* 2005; 10: 385-388.
122. Martinez F. D. Present and future treatment of asthma in infants and young children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(4):169–174.
123. Carlsen K. H. What distinguishes the asthmatic amongst the infant wheezers? *Pediatr. Allergy Immunol* 1997; 8(Suppl. 10):40–45.
124. Cochran D. Diagnosing and treating chesty infants: a short trial of inhaled corticosteroid is probably the best approach. *B.M.J.* 1998; 316:1546–1547.

7. EKLER

Ek – 1 : Çalışma Takip Formu

Adı-Soyadı:		Dosya no / Tarih:	
Doğum tarihi / yaş:		Cinsiyet:	
Tel:			
<u>Klinik Özellikler:</u>			
Semptomların başlangıç yaşı:			
Tanı alma yaşı:			
Semptomsuz süre:			
IKS (inhale kortikosteroid) tedavi süresi:			
Almakta olduğu IKS dozu:			
Kişisel Atopi :		SPT (deri prik testi) durumu:	
		Alerjik rinit:	Atopik dermatit:
Ailesel atopi:	Anne:	Astım	A.rinit
	Baba:	Astım	A.rinit
	kardeş:	Astım	A.rinit
			Atopik dermatit
			Atopik dermatit
			Atopik dermatit
<u>Laboratuvar özellikler:</u>			
Hemogram / Eozinofil:		>-----<	# eozinofil
IgE:			
Spesifik IgE:			
İmmunolojik Çalışma: (uyaran sonrası hücre kültüründe çalışılan sitokinler)			
IL-10:		IL-4:	
IL-13:		IFN-γ:	

Ek – 1 : Çalışma Takip Formu

İlk ziyaret: (.....) fizik muayene:

FEV-1 : FVC : FEF 25-75: PEF:
PC20
Semptom skoru:

2.ay kontrol: (.....) fizik muayene:

FEV-1 : FVC : FEF 25-75: PEF:
Semptom skoru:

4.ay kontrol: (.....) fizik muayene:

FEV-1 : FVC : FEF 25-75: PEF:
Semptom skoru:

6.ay kontrol: (.....) fizik muayene:

FEV-1 : FVC : FEF 25-75: PEF:
PC-20:
Semptom skoru:

Atak: (.....) fizik muayene:

FEV-1 : FVC : FEF 25-75: PEF:
>-----< # eozinofil
Semptom skoru:

Ek – 2: Bilgilendirilmiş Onam Örneği

Bilgilendirme Formu

Sayın veli,

Çocukluk çağının en sık görülen sağlık sorunlarından biri olan astım bazı irsi faktörlerin ve çevre faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan ve solunum yollarının dönem dönem atak şeklinde daralmasıyla oluşan uzun süreli bir hastalıktır. Bu ataklar sırasında öksürük, göğüste sıkışma hissi, solunumda hızlanma, hırıltı ve nefes darlığı olur. Astımlı hastalar çevredeki birçok maddeye astımlı olmayanlara göre daha duyarlıdır. Bu uyarılar hastalarda hırıltı ve öksürüğe yol açar. Hastalar ataklar arasında kendilerini iyi hissederler.

Astım tedavisinin temel amacı çocukların spor dahil normal yaşantılarını devam ettirmelerini sağlamak ve astım krizlerini önlemektir. Astım tedavisindeki iki ana prensip korunma tedavisi ve ilaç tedavisidir. Korunma tedavisi en basit ve en önemli tedavi şeklidir. İlaç gereksinimini de azaltır. Hastalar solunum yolunu tahriş eden maddelerden ve alerjenlerden sakınmalıdır. Astım ilaçları ise temel olarak iki gruptur: hava yolu ile verilen rahatlatıcı ilaçlar ve koruyucu ilaçlar. Rahatlatıcı ilaçlar sürekli kullanılmaz, öksürük hırıltı, nefes darlığı başlayınca verilir. Koruyucu ilaçlar ise astımın uzun süreli tedavisinde kullanılan ve kortikosteroid içeren spreylerdir.

Belirli bir süredir mevcut koruyucu ilaç tedavisiyle şikayetsiz olarak takip edilen hastalarda bu tedavi azaltılıp kesilerek hasta izlemine devam edilir. Bazı hastalarda değişken bir zaman sonra şikayetler yeniden başlayabilir ve bu nedenle hava yoluyla alınan kortikosteroid içeren koruyucu tedavileri de yeniden başlanmak durumunda kalınır. Ancak bazı hastalar ise tekrar atak geçirmezler ve şikayetsiz olarak devam ederler. Hastaların tekrar tedaviye ihtiyaç duyup duymayacağını öngörebilen belirteçler henüz kesin olarak saptanamamış olup bu konuda dünyada ve ülkemizde çalışmalar halen devam etmektedir.

Yapmayı planladığımız bu tıbbi çalışmada da koruyucu tedavileri kesilen hangi hastalarda tekrar tedavi başlanması gerektiğini önceden öngörebilecek klinik ve laboratuvar faktörler bulmayı amaçlıyoruz. Bu amaçla belirli bir süredir şikayetsiz olduğu için çocuğunuzun koruyucu tedavisi kesilecek ve bu esnada solunum fonksiyon testi ve bazı kan tahlilleri yapılacaktır. Ardından 2 ayda bir çocuğunuzun düzenli kontrolleri devam edecek ve bu kontrollerde muayenesi ve solunum fonksiyon testleri tekrarlanacaktır. Ara dönemlerde evdeki astımla ilgili şikayetlerini ve derecesini günlük olarak bir takip kartına doldurmanız istenecektir. Düzenli kontroller dışında astım atağı ile ilgili olabilecek öksürük, hırıltı, nefes darlığı gibi şikayetlerin ortaya çıkması durumunda bize hemen ulaşabilmeniz sağlanacak ve hasta muayene edilecektir. Eğer durumu gerçekten astım atağı ile uyumlu ise solunum fonksiyon testi ve kan tahlili tekrarlanarak mevcut astım tıbbi rehberlerine uygun olarak çocuğunuzun tedavisi yeniden başlanacak ve takibi eskisi gibi devam edecektir.

Bu tıbbi çalışmaya katılmak isteğimize bağlıdır. Katılmak istemediğiniz takdirde de bu takip ve tedaviniz aynı şekilde uygulanacaktır.

Onam Formu

Klinik araştırma çalışmasına ait bilgilendirme formunu okudum ve bu konuda bana anlayacağım sözcük ve terimlerle açıklamalar yapıldı. Soru sorma şansı verildi ve tüm sorularım anlayacağım şekilde yanıtladı.

Çocuğumun katılımının isteğe bağlı olduğunu anlamış bulunmaktayım. Bu araştırma çalışmasının amacını ve yöntemini çocuğumun katılmasına izin verilebilecek kadar kavramış bulunmaktayım.

Doktorumun çocuğuma ait bilgileri toplayıp kullanmasını kabul ediyorum. Çocuğum çalışmadan ayrılırsa, hakkında toplanmış bilgilerin kullanılmasını kabul ediyorum.

Bu formu imzalayarak, çocuğumun bu çalışmaya katılmasını kendi isteğimle kabul ediyorum.

Bu formu imzaladıktan sonra, tarafıma, buradaki bilgilerin ve imzaladığım onay formunun bir kopyası verilecektir.

TARİH:

HASTANIN VELİSİ:

ŞAHİT:

Ek-3: Araştırma Etik Kurul Onayı



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAşTIRMA ETİK KURULU

SAYI: B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/192
İLGİ :

03.04.2009

Sayın : Prof.Dr. Nerin N. Bahçeciler Önder

MAR-YÇ-2009-0074 protokol nolu “ Kontrol altına alınmış ve inhale kortikosteroid tedavisi sonlandırılan astımlı çocuklarda relapsı öngören risk faktörleri tahmin edilebilir mi? ” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Haner DİRESKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Etik Kurul Başkanı

Ek-4. Takip Çizelgesi

Adı - Soyadı:

Başlangıç Tarihi:

	I. HAFTA					II. HAFTA					III. HAFTA					IV. HAFTA				
AY:																				
Öksürük 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır																				
Hırıltı 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır																				
Nefes darlığı 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır																				
Sık soluma 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır																				
Burun akıntısı 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır																				
Burun tıkanıklığı 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır																				
Gece öksürüğü 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır																				
Hapşırık 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır																				
Burun kaşıntısı 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır																				
Göz kaşıntısı 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır																				
Göz yaşarması 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır																				
Göz kızarıklığı 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır																				
Flixotide 50, 125 Pulmicort 100, 200																				
Ventolin / Bricanyl 6x2, 4x2, 2x2																				
Nazonex / Flixonaze 2X1, 2X2																				