

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

HAFİF-ORTA AĞIRLIKTA ASTIMLI
ÇOCUKLARDA BALGAM UYARI YÖNTEMİ İLE
SİTOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI

Dr. Banu KÜÇÜKEMRE AYDIN
(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2008

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

HAFİF-ORTA AĞIRLIKTA ASTIMLI
ÇOCUKLARDA BALGAM UYARI YÖNTEMİ İLE
SİTOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI

Dr. Banu KÜÇÜKEMRE AYDIN
(Tez Danışmanı Prof. Dr. Nermin GÜLER)
(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2008

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın *Prof. Dr. Türkan Ertuğrul* olmak üzere *tüm hocalarıma*,

tezimin her aşamasında bana yol gösteren ve desteğini her zaman hissettiren hocam sayın *Prof. Dr. Nermin Güler'e*,

örneklerin hücre sayımına hazırlanmasında en önemli basamak olan biyokimyasal işlemlerin planlanması ve uygulanması sırasında yardımını esirgemeyen sayın *Prof. Dr. Sema Genç'e*, hazırlanan örneklerde binlerce hücreyi büyük bir titizlik ve sabırla değerlendiren sayın *Prof. Dr. Dilek Yılmazbayhan'a*, tezimin en başından yazımına kadar sürekli emeği ve bilgisinden yararlandığım sayın *Uzm. Dr. Gürkan Kılıç'a*, tüm vakaların biyokimyasal işlemlerini birlikte yaptığımız, saatlerce birlikte çalıştığımız arkadaşım sayın *Dr. Hacer Eroğlu'ya*, başta, güleryüz ve özveriyle bana yardım eden sayın *Füsun Hırçın* ve *Sabahat Öcal* olmak üzere *tüm Alerji Bilim Dalı çalışanlarına*,

kontrol grubunu oluşturmak için polikliniklerinden vaka almama izin veren *Büyüme Gelişme ve Endokrin Bilim Dalı öğretim üyelerine*,

birlikte çalışmaktan her zaman çok zevk aldığım, tezimin hazırlanma sürecinde de yanımda olan *asistan arkadaşlarıma*,

tezimin çalışma grubuna katılmayı kabul eden tüm *çocuklara*,

beni sevgi ile büyütüp yetiştiren *aileme* ve mutluluğumun kaynağı *eşime*,

sonsuz teşekkürlerimle.

Dr. Banu Küçükemre Aydın, 2008

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ASTIM	2
2.1.1 Tarihçe	2
2.1.2 Tanım	2
2.1.3 Epidemiyoloji	2
2.1.4 Astım Gelişmesini ve Ortaya Çıkmasını Etkileyen Faktörler	
2.1.4.1 Konak Faktörleri	3
2.1.4.1.1 Genetik	3
2.1.4.1.2 Obezite	3
2.1.4.1.3 Cinsiyet	4
2.1.4.2 Çevresel Etkenler	4
2.1.4.2.1 Alerjenler	4
2.1.4.2.2 Enfeksiyonlar	4
2.1.4.2.3 Sigara	4
2.1.4.2.4 Hava kirliliği	5
2.1.4.2.5 Beslenme	5

2.1.5 Patogenez

2.1.5.1 Astımda Havayolu Enflamasyonu	5
2.1.5.1.1 Astımda Havayollarında Bulunan Enflamatuvar Hücreler	5
2.1.5.1.1.1 Mast Hücreleri	5
2.1.5.1.1.2 Eozinofiller	6
2.1.5.1.1.3 T Lenfositleri	7
2.1.5.1.1.4 Dendritik Hücreler	7
2.1.5.1.1.5 Makrofajlar	7
2.1.5.1.1.6 Nötrofiller	7
2.1.5.1.2 Havayollarında Bulunan ve Astım Patogenezinde Rol Oynayan Yapısal Hücreler	7
2.1.5.1.2.1 Havayolu Epitel Hücreleri	7
2.1.5.1.2.2 Havayolu Düz Kas Hücreleri	8
2.1.5.1.2.3 Endotel Hücreleri	8
2.1.5.1.2.4 Fibroblastlar ve Miyofibroblastlar	8
2.1.5.1.2.5 Havayolu Sinirleri	8
2.1.5.1.3 Enflamatuvar Medyatörler	8
2.1.5.1.3.1 Kemokinler	8
2.1.5.1.3.2 Sisteinil lökotrienler	8
2.1.5.1.3.3 Sitokinler	9
2.1.5.1.3.4 Histamin	9
2.1.5.1.3.5 Nitrik oksit	9
2.1.5.1.3.6 Prostaglandin D2	9
2.1.5.2 Astımda Havayollarında Meydana Gelen Yapısal Değişiklikler	9
2.1.5.2.1 Havayolu Düz Kasları	10
2.1.5.2.2 Kan Damarları	10
2.1.5.2.3 Aşırı Mukus Sekresyonu	10
2.1.6 Fizyopatoloji	
2.1.6.1 Astımda Havayolu Daralması	10
2.1.6.1.1 Havayolu Düz Kası	10
2.1.6.1.2 Havayolu Ödemi	10

2.1.6.1.3 Havayolu Duvarının Kalınlaşması	10
2.1.6.1.4 Aşırı Mukus Sekresyonu	11
2.1.6.2 Havayolu Aşırı Duyarlılığı	11
2.1.7 Klinik Bulgular ve Tanı	11
2.1.7.1 Öykü	11
2.1.7.2 Fizik Bakı	11
2.1.8 Tanı ve İzleme Testleri	
2.1.8.1 Akciğer Fonksiyonu Değerlendirmeleri	12
2.1.8.1.1 Spirometri	12
2.1.8.1.2 Zirve Ekspirasyon Akımı Ölçümü	13
2.1.8.2 Havayolu Enflamasyonunun İnvazif Olmayan Göstergeleri	13
2.1.8.3 Laboratuvar Testleri	14
2.1.8.4 Akciğer Röntgeni	14
2.1.9 Astımın Şiddeti	
2.1.9.1 Astımın Klinik Özellikleri Yardımıyla Şiddetine Göre Sınıflaması	14
2.1.9.1.1 İntermittan	14
2.1.9.1.2 Hafif Persistan	15
2.1.9.1.3 Orta Persistan	15
2.1.9.1.4 Ağır Persistan	15
2.1.10 Tedavi	
2.1.10.1 Kontrol Edici İlaçlar	
2.1.10.1.1 İn hale Glukokortikosteroidler	15
2.1.10.1.2 Lökotrien Modifiye Edici İlaçlar	16
2.1.10.1.3 Uzun Etkili İn hale Beta2-agonistler	16
2.1.10.1.4 Teofilin	16
2.1.10.1.5 Sodyum Kromoglikat ve Nedokromil Sodyum	16
2.1.10.1.6 Sistemik Glukokortikosteroidler	17
2.1.10.1.7 Anti-IgE	17
2.1.10.1.8 Alerjene Özgü İmmünoterapi	17

2.1.10.2 Rahatlatıcı İlaçlar	
2.1.10.2.1 Hızlı Etkili İn hale Beta2-agonistler	18
2.1.10.2.2 Antikolinerjik İlaçlar	18
2.2 Uyarılmış Balgam Yöntemiyle Havayolu Enflamasyonunun	
Değerlendirilmesi	19
2.2.1 Tarihçe	19
2.2.2 Mekanizma	19
2.2.3 Balgam Uyarılması Yöntemi	21
2.2.4 Balgam Örneğinin İncelenmesi	22
2.2.5 Güvenlik	24
2.2.6 Güvenilirlik	25
2.2.7 Geçerlilik	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 Balgam Uyarılması İşlemi	27
4. BULGULAR	29
4.1. Astım ve Kontrol Grubundaki Olguların Demografik Verileri	29
4.2. Yöntemle İlgili Veriler	29
4.3. Astım Grubundaki Olguların Hastalık Kontrolü, Tedavi ve Atopi Verileri	30
4.4. Astım ve Kontrol Olgularının Solunum Fonksiyon Testi Verileri	31
4.5. Uyarılmış Balgam Sitoloji Verileri	34
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
7. KAYNAKLAR	46
8. EKLER	
EK-1 Hasta Formu	57
EK-2 (TABLO) Astım Olgularının Yaş, Cinsiyet ve Vücut Kitle İndeksleri	58
EK-3 (TABLO) Sağlıklı Kontrol Olgularının Yaş, Cinsiyet ve Vücut Kitle İndeksleri	59
EK-4 (TABLO) Astım Olgularının Hastalık ve İn hale Steroid Kullanım	

Süreleri, Steroid Dozları	60
EK-5 (TABLO) Astımlı Hastaların Gündüz, Gece, Egzersiz Yakınmaları, Son 1 Yıl İçinde Akut Atak Varlığı ve Beta-2 Agonist Gereksinimleri	61
EK-6 (TABLO) Astım Olgularının Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları (FEV1)	62
EK-7 (TABLO) Astım Olgularının Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları (FEV1/FVC)	63
EK-8 (TABLO) Astım Olgularının Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları (FEF25-75)	64
EK-9 (TABLO) Sağlıklı Kontrol Olgularının Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları (FEV1)	65
EK-10 (TABLO) Sağlıklı Kontrol Olgularının Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları (FEV1/FVC)	66
EK-11 (TABLO) Sağlıklı Kontrol Olgularının Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları (FEF25-75)	67
EK-12 (TABLO) Astım Grubundaki Olguların Sitolojik İnceleme Sonuçları	68
EK-13 (TABLO) Kontrol Grubundaki Olguların Sitolojik İnceleme Sonuçları	69
9. ÖZGEÇMİŞ	70

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1 Astımın kontrol düzeyleri	26
Tablo 4.1 Astım grubundaki olguların balgam uyarılması öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testleri	31
Tablo 4.2 Kontrol grubundaki olguların balgam uyarılması öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testleri	31
Tablo 4.3 Hastalık süresi, inhale steroid kullanım süresi ve inhale steroid dozu ile solunum fonksiyon testi bulgularının ilişkisi (FEV1)	33
Tablo 4.4 Hastalık süresi, inhale steroid kullanım süresi ve inhale steroid dozu ile solunum fonksiyon testi bulgularının ilişkisi (FEV1/FVC)	33
Tablo 4.5 Hastalık süresi, inhale steroid kullanım süresi ve inhale steroid dozu ile solunum fonksiyon testi bulgularının ilişkisi (FEF25-75)	34
Tablo 4.6 Astım ve sağlıklı kontrol gruplarının sitolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırması	35
Tablo 4.7 Uyarılmış balgam örneklerinde eozinofil varlığının astımlı olguların klinik bulguları ile ilişkisi	36
Tablo 4.8 Balgam sitolojisinde eozinofil dışındaki hücreler ile hastalık kontrolü ilişkisi	36
Tablo 4.9 Hastalık kontrolü ile solunum fonksiyon testi bulgularının ilişkisi	37
Tablo 4.10 Hastalık süresi, inhale steroid kullanım süresi ve inhale steroid dozu ile balgam sitolojik bulgularının ilişkisi	37
Tablo 4.11 Astımlı olguların solunum fonksiyon testi ölçümleri ile balgam sitolojisi ilişkisi	38

KISALTMALAR

ECP	: Eozinofilik katyonik protein
FEF25-75	: Zorlu vital kapasitenin %25 ile %75'i arasındaki zorlu ekspiratuar akım
FEV1	: Zorlu ekspiryumda birinci saniye volümü
FVC	: Fonksiyonel vital kapasite
GINA	: Küresel astım önleme ve tedavi giriřimi (Global Initiative For Asthma)
GM-CSF	: Granülosit monosit koloni uyarıcı faktör
HBSS	: Hank'ın dengeli tuz solüsyonu
HIV	: İnsan immün yetersizlik virüsü
İgE	: İmmunglobulin E
İL-1 beta	: İnterlökin 1 beta
İL-4	: İnterlökin-4
İL-5	: İnterlökin-5
İL-9	: İnterlökin-9
İL-13	: İnterlökin-13
PBS	: Fosfat tamponlu salin
PPD	: Purifiye protein derivesi
RSV	: Respiratuar sinsisyal virüs
SS	: Standart sapma
Th2	: Yardımcı T lenfosit 2
TNF-alfa	: Tümör nekroz faktör alfa

ÖZET

HAFİF-ORTA AĞIRLIKTA ASTIMLI ÇOCUKLARDA BALGAM UYARI YÖNTEMİ İLE SİTOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI

Çocukluk çağı astımında havayolu enflamasyonunun önemi ve bulguları erişkin astımından daha az bilinmektedir. Bu çalışmada inhale kortikosteroid tedavisi kullanmakta olan hafif ve orta persistan astımlı çocuklarda uyarılmış balgam yöntemi ile havayolu enflamasyon derecesinin araştırılması amaçlanmıştır.

7-18 yaş arası 30 astım ve aynı yaş grubunda olan 40 sağlıklı kontrol olgusundan balgam uyarılması yöntemi ile örnek elde edilmiştir. Balgam örnekleri biyokimyasal işlemlerden sonra sitospinle lam üzerine yayılmış, 400 skuamoz olmayan hücre sayılarak enflamatuvar hücrelerin oranına bakılmıştır.

Yeterli miktarda balgam olguların %71,4'ünde elde edilmiştir. Astımlı olgularda, sağlıklı kontrollerden istatistiksel anlamlı olarak daha fazla balgam eozinofilisi saptanmıştır ($p=0,03$).

Astım hastaları kendi aralarında değerlendirildiğinde de hastalığı kısmen kontrollü grupta, tam kontrollü gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla balgam eozinofilisi saptanmış ($p=0,004$); balgam eozinofilisi ile hastalık kontrolü arasında negatif yönde güçlü bir ilişki gösterilmiştir ($r = -0,66, p < 0,001$).

Hastaların tek tek yakınmaları ile de balgam eozinofilisinin ilişkisi araştırılmış, gece ($r = 0,6, p = 0,001$), gündüz ($r = 0,51, p = 0,007$), egzersiz yakınmaları ($r = 0,66, p < 0,001$) ve beta-2 agonist gereksinimi ($r = 0,66, p < 0,001$) ile balgam eozinofilisi arasında pozitif yönde güçlü ilişki gösterilmiştir. Hastaların geçirdikleri astım atakları ile de balgam eozinofilisi arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki saptanmıştır ($r = 0,51, p = 0,007$).

Bu bulgular, standart dozlarda kortikosteroid kullanımına karşın baskılanmamış olan eozinofilik enflamasyonun hastalık yakınmaları üzerine etkili olduğunu göstermiştir.

SUMMARY

CELLULAR EXAMINATION RESULTS OF INDUCED SPUTUM IN CHILDREN WITH MILD AND MODERATE PERSISTENT ASTHMA

The role and characteristics of airway inflammation in childhood asthma are less well established than in adults. The aim of this study was to investigate the airway inflammation degree in children with mild and moderate persistent asthma on inhaled corticosteroid therapy by using sputum induction technique.

Sputum samples were collected from 30 children with asthma aged between 7-18 years and 40 healthy controls in same ages. After sputum processing, slides were prepared with cytocentrifuge and differential cell count was obtained by counting 400 non-squamous cells.

An adequate sample was obtained in 71,4% of subjects. Patients with asthma and healthy subjects were differed significantly in respect to sputum eosinophil counts (**p=0,03**).

Sputum eosinophils of the partly controlled asthmatics were significantly higher than the controlled asthmatics (**p=0,004**). There was a strong negative correlation between the disease control and the sputum eosinophilia (**r = -0,66, p < 0,001**).

There were strong relationships between the sputum eosinophilia and daytime symptoms (**r = 0,51, p = 0,007**), nocturnal symptoms (**r = 0,6, p = 0,001**), activity limitations (**r = 0,66, p < 0,001**) and need for relievers (**r = 0,66, p < 0,001**). Exacerbations were also correlated with sputum eosinophilia (**r = 0,51, p= 0,007**).

These findings suggest that, unsuppressed eosinophilic inflammation of airways can reflect poor control of clinical symptoms in asthmatic children on standard dose inhaled corticosteroids.

1. GİRİŞ

Astım, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve bu hücrelerden salınan medyatörlerin rol oynadığı kronik havayolu hastalığıdır (1). Halen iyi anlaşılamamış olan bu enflamatuvar yanıt, astımın en önemli bulguları olan havayolu aşırı duyarlılığı, tekrarlayan, değişken ve kendiliğinden ya da tedavi ile geri dönüşlü havayolu tıkanıklığı ile ilişkilidir (1). Havayolu enflamasyonunu saptamak için invazif ve invazif olmayan yöntemler kullanılmaktadır. Bronkoalveoler lavaj ve bronşiyal biyopsi rutin uygulamada kullanılması mümkün olmayan invazif yöntemlerdir. İnvazif olmayan yöntem, uyarılmış balgam örneklerinin incelenmesi ile havayolu enflamasyonunun değerlendirilmesidir. Erişkin astımlılarda bu yöntem kullanılarak yapılan çalışmalarla havayolu enflamasyonu daha iyi tanımlanmıştır. Çocukluk çağındaki astımda havayolu enflamasyonunun bulguları daha az bilinmektedir. Ancak astım genellikle çocukluk çağında başlamakta, erişkinlikte kronikleşmektedir. Erişkinlerde erken enflamasyon göstergelerini doku tamirini içeren daha kronik değişikliklerden ayırmak zordur. Bu nedenle çocuklarla yapılan çalışmalarla astım patogenezi ile ilgili erişkin çalışmalarında elde edilemeyecek bilgilere ulaşılabilir (2).

Bu çalışmada astımlı çocuklarda uyarılmış balgam tekniği ile havayolu enflamasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla, **1)** Astım ve sağlıklı kontrol olgularında hipertonic tuzlu su uyarısı ile, doğru sitolojik değerlendirme yapmak için gerekli ölçütlere uygun balgam elde etme başarısının, **2)** tedavi altındaki astımlı olgularla, sağlıklı kontrol olguları arasında uyarılmış balgam sitolojik bulguları açısından fark olup olmadığının, **3)** astımlı olgularda hastalık kontrolü ile havayolu enflamasyon bulgularının ilişkisinin, **4)** astımlı olgularda havayolu enflamatuvar bulguları ile havayolu tıkanıklık bulgularının ilişkisinin, **5)** ve havayolu yeniden yapılanmasında önemli rolü olan eozinofilik enflamasyonun standart dozlarda verilen inhale kortikosteroid tedavisi ile ne ölçüde baskılandığının değerlendirilmesi planlanmıştır.

Hafif ve orta persistan astım tanısı ile izlenen 7-18 yaş arası 30 olgu ve aynı yaş grubundan 40 sağlıklı kontrol olgusundan hipertonic tuzlu su uyarısıyla balgam örneği alınarak sitolojik değerlendirme yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ASTIM

2.1.1 Tarihçe

Astım kelimesi Yunanca sert nefes anlamına gelen “*aazein*” kelimesinden türemiştir, tarihte bilinen ilk kullanımı Homeros’un İlyada’sındadır (3). MÖ 450 yılında ilk kez Hipokrat tarafından tıbbi bir durumun tarifi için kullanılmıştır. Hipokrat astıma bağlı solunum sıkıntısının daha çok terzilerde, metal işçilerinde ve balıkçılarda olduğunu düşünmüştür. Altı yüzyıl sonra Galen astımın parsiyel ya da tam bronş tıkanıklığı sonucu ortaya çıktığını yazmıştır. 1190 yılında Moses Maimonides astım üzerine yazdığı bilimsel incelemesinde, korunma yöntemlerini, tanı ve tedavisini tanımlamıştır (4). 17. yüzyılda Bernardino Ramazzini astımla organik tozlar arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. 1901 yılında tedavide bronkodilatatörler, 1960’larda da astımın enflamatuvar bir hastalık olduğunun anlaşılması ile anti-enflamatuvar tedaviler kullanılmaya başlanmıştır.(5)

2.1.2 Tanım

Astım, çeşitli hücrelerin ve birçok medyatörün rol oynadığı karakteristik fizyopatolojik değişikliklerle seyreden, kronik enflamatuvar bir havayolu hastalığıdır (6). Halen iyi anlaşılamamış olan bu enflamatuvar yanıt, astımın en önemli bulguları olan havayolu aşırı duyarlılığı, tekrarlayan, değişken ve kendiliğinden ya da tedavi ile geri dönüşlü havayolu tıkanıklığı ile ilişkilidir (1).

2.1.3 Epidemiyoloji

Astım tüm dünyada 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilen bir sorundur (1). Çok farklı topluluklarda astım prevalansı ile ilgili yüzlerce bildiriye karşın, astımın kesin ve genel kabul gören bir tanımı olmaması, dünyanın çeşitli bölgelerinden bildirilen prevalans değerlerinin güvenilir bir karşılaştırmasının yapılmasını güçleştirmektedir (1). Bununla birlikte, çocuklarda ve erişkinlerde astım ve hışıltılı solunum hastalığının prevalansını

ölçmek için uygulanan standartlaştırılmış yöntemlere dayanılarak, astımın küresel prevalansının dünyanın farklı ülkelerinde %1-18 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (1). Astım prevalansının bazı ülkelerde artmakta olduğu bazıları ise yakın geçmişte arttığı ama artık sabit bir düzeye gelmiş olabileceği yönünde kanıtlar bulunmaktadır (1).

Astım ülkemiz için de önemli bir sağlık sorunudur. Saraçlar ve arkadaşları Ankara'da prevalansı 1991, 1996 ve 2002 yıllarında sırasıyla %6,9, %8,1 ve %7,7 bulmuştur (7,8). 27 ilden toplanan veriler astım sıklığının deniz kenarında iç bölgelere göre daha fazla olduğunu, Karadeniz Bölgesi'nde İç ve Doğu Anadolu Bölgeleri'ne göre daha yüksek (sırasıyla %18,4, %14,7, %11) oranda görüldüğünü göstermiştir (7, 8, 9,10,11). Öneş ve arkadaşları İstanbul'da 1995 yılında, 2216 çocukla yaptıkları çalışmada astım prevelansını %9,8 bulmuştur (9). 9 yıl sonra, 2004 yılında, aynı araştırmacıların, aynı anket formunu kullanarak 2387 çocukta yaptıkları çalışmada astım prevelansının %17,8'e yükseldiği gösterilmiştir (12).

2.1.4 Astım Gelişmesini ve Ortaya Çıkmasını Etkileyen Faktörler

2.1.4.1 Konak Faktörleri

2.1.4.1.1 Genetik

Güncel veriler astım patogeneğinde birden çok genin yer alabileceğini (13,14) ve farklı etnik gruplarda farklı genlerin sorumlu olabileceğini göstermektedir. Aile çalışmaları ve olgu-kontrol analizlerinde astıma yakınlıkla ilişkili birkaç kromozom bölgesi tanımlanmıştır. Örneğin, yüksek serum İgE oluşturma eğilimi ile havayolu aşırı duyarlılığı kalıtsal olarak birlikte edinilmekte ve havayolu aşırı duyarlılığını yöneten bir gen (ya da genler), kromozom 5q üzerinde, serum İgE düzeylerini düzenleyen önemli bir gen bölgesinin yakınında yer almaktadır (15). Ancak atopiye ve astıma yakınlık yaratan özgül bir gen (veya genler) halen araştırılmaktadır, çünkü bugüne kadar alınan sonuçlar tutarsızdır (13,14).

2.1.4.1.2 Obezite

Obezitenin astım için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Leptinler gibi bazı medyatörler havayolu aşırı duyarlılığını etkilemekte ve astım gelişme olasılığını arttırabilmektedir (16,17).

2.1.4.1.3 Cinsiyet

Astım prevalansı, 14 yaşından önce erkek çocuklarda kız çocuklara göre yaklaşık 2 kat yüksektir (18). Çocuklar büyüdükçe cinsiyetler arasındaki farklılık azalır ve erişkin yaş grubunda astım prevalansı, kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Cinsiyete bağlı bu farklılıkların nedeni tam açıklanamamıştır. Ancak erkeklerde akciğer boyutları doğumda kızlara göre daha küçüktür (19). Erişkin erkeklerde ise akciğer boyutu kadınlardan daha büyüktür.

2.1.4.2 Çevresel Etkenler

2.1.4.2.1 Alerjenler

Ev içi ve ev dışı alerjenlerin astım alevlenmelerine neden olabildiği iyi bilinmekle birlikte, bunların astım gelişimindeki rolleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ev tozu akarı alerjenlerine, kedi veya köpeklerin derilerinden kaynaklanan kepeklere (20,21) ve *Aspergillus* küflerine (22) duyarlılaşmanın 3 yaşa kadar çocuklarda astım benzeri belirtiler için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ancak alerjen maruziyeti ile çocukların duyarlılaşması arasında dolaylı bir bağlantı vardır. Duyarlılaşma alerjene, doza, maruziyet süresine, çocuğun yaşına ve olasılıkla genetik faktörlere bağlıdır (1). Kedi tüyü ve köpek tüyü alerjilerinin bunlarla erken temas eden çocuklarda daha az görüldüğüne dair yayınlar olduğu gibi erken temasın alerjik duyarlaşmayı arttırdığına dair yayınlar da mevcuttur (23,24,25,26). Çevredeki endotoksin varlığının taşrada astımın prevalansını azalttığı öne sürülmüştür (27).

2.1.4.2.2 Enfeksiyonlar

RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda yapılan uzun süreli birkaç çalışmada bu hastaların yaklaşık %40'ında hışıltının devam ettiği ya da geç çocukluk döneminde astımın ortaya çıktığı gösterilmiştir (28). Ancak hayatın erken dönemlerinde geçirilen kızamık hatta RSV enfeksiyonlarının astım gelişimini engellediği yönünde bilgiler de mevcuttur (29, 30). Veriler kesin sonuçlara ulaşılması için yeterli değildir.

2.1.4.2.3 Sigara

Sigara dumanı astımlı hastalarda solunum fonksiyonlarında azalmaya, astım ağırlığında artışa, inhale ve sistemik steroid tedavisine yanıtızlığa neden olmaktadır (31,32,33).

Gebeliğinde sigara içen annelerin çocuklarında ilk bir yaş içinde hışıltı gelişme riskinin 4 kat fazla olduğu bildirilmiştir (34). Gebelikte sigara içimi bebeğin akciğer gelişimini de olumsuz yönde etkilemektedir (1).

2.1.4.2.4 Hava Kirliliği

Hava kirliliği ve astım gelişimi arasındaki ilişki kesin değildir. Hava kirliliği olan bölgelerde yaşayan çocukların akciğer fonksiyonlarının azaldığı gösterilmiş, ancak astım gelişimine neden olduğu gösterilememiştir (35,36).

2.1.4.2.5 Beslenme

Anne sütü ile beslenen çocuklara göre mama ve soya sütü ile beslenenlerde hışıltılı hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (37). Ayrıca batı tarzı beslenme (antioksidandan fakir, işlenmiş yiyecekler, n-6 çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin, n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinden fakir beslenme) astım ve diğer alerjik hastalıkların artışı ile ilişkilendirilmiştir (38).

2.1.5 Patogeneze

2.1.5.1 Astımda Havayolu İnflamasyonu

Astımın klinik bulguları çok değişkendir ve hücresel farklılıklar göstermekle birlikte, enflamasyon tipik bir özelliktir. Astımdaki havayolu enflamasyonu, hastalık ataklarla seyretmesine karşın, devamlılık göstermektedir ve astım şiddeti ile enflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki açık bir şekilde belirlenememiştir (39,40). İnflamasyon hastaların çoğunda üst solunum yolu ve burun da dahil olmak üzere tüm havayollarında vardır; ancak fizyolojik etkilerinin en belirgin olduğu yer orta büyüklükteki bronşlardır (1).

2.1.5.1.1 Astımda Havayollarında Bulunan İnflamatuvar Hücreler

2.1.5.1.1.1 Mast Hücreleri

Çocukluk çağı astımı güçlü bir şekilde atopi bağımlıdır. Mast hücreleri atopik bozukluklarda en önemli hücrelerdir. İnflamasyonu tetikleyen pek çok medyatör salgırlar. Yüksek afiniteli İgE reseptörleri vasıtasıyla alerjenler ve osmotik uyarılar tarafından aktive

edilirler. Mukozada sayıları fazladır ancak lümende düşüktür, sağlıklı insanlarda %1'in altındadır. Astımlı kişilerden alınan bronkoalveoler lavaj sıvısında sayıları artmıştır. Bu artış ile (41) histamin salınımı ve bronşiyal aşırı yanıtılık (42) arasında ilişki tespit edilmiştir. Astımlı çocuklarda yapılan bir bronkoskopi çalışmasında mast hücrelerinde artış saptanamamıştır (43). Mast hücreleri ve bazofillerden sentezlenen histamin erişkin astımlılarda bronkoalveoler lavajda alerjenle karşılaşma sonrası yüksek saptanmıştır (44). İnsan mast hücre granülleri ayrıca proteazları da içerir (41). Bunlar arasında triptaz en fazla ilgi çekenidir. Triptaz bronkoaktif ve vazoaaktif özellikleri olan bir medyatördür ve buna ek olarak kollajen sentezini arttırarak havayolu yeniden yapılanmasına katkıda bulunabilir (45). Atopik astımı olan hastaların bronkoalveoler lavaj sıvılarında triptaz seviyesi artmış bulunur (46). Bu bulgular erişkin hastalarda yapılan uyarılmış balgam incelemelerinde de gösterilmiş ve triptaz seviyeleri albumin seviyeleri ile ilişkili bulunarak triptazın mikrovasküler kaçak oluşumuna katkıda bulunduğu yorumu yapılmıştır (47).

2.1.5.1.1.2 Eozinofiller

Alerjik enflamasyonda eozinofiller asıl etkin hücreler olarak incelenmektedir. Aktive olmuş eozinofiller ve mast hücreleri salgıladıkları katyonik proteinler, proteazlar, lökotrienler ve diğer medyatörler yoluyla hassas epitelde hasara neden olur, enflamatuvar hücrelerin bu alana gelişini devam ettirirler. Fibrojenik sitokinler miyofibroblast proliferasyonunu sağlar. Havayolu epitelinin yeniden yapılanması olarak adlandırılan subepitelyal fibroz, anjiyogenez, düz kas hiperplazi ve hipertrofisi ve mukus bezi hipertrofisine neden olurlar (41).

Epitel için toksik katyonik proteinler ve sistenil lökotrienler gibi diğer medyatörleri sentezlemeleri eozinofilleri astmatik enflamasyonun en önemli göstergesi ve yakın zamanda da tedavi hedefi yapmıştır. Anti-enflamatuvar tedavi cevabı olarak hastalık bulgularında düzelme ile birlikte eozinofil sayısının azaldığı gösterilmiştir (48). Daha ağır astımlı olgularda yapılan bronkoskopi ve uyarılmış balgam incelemelerinde inhale ve hatta oral kortikosteroid tedavisine karşın eozinofilik enflamasyonun devam ettiği saptanmıştır (49,50).

Astım hastalarında enflamasyonu değerlendirmek için en uygun gösterge balgam eozinofilleridir çünkü periferik kan eozinofilleri rinit, egzema gibi pek çok farklı durumda da yükselebilir ve astım ağırlığı ile ilişkili değildir (51). Bu güne kadar kullanılanlar arasında balgam eozinofilisi kortikosteroid tedavisine yanıtı ya da yanıtı olmayan hastaları belirlemede en değerli yöntemdir. Erişkin astımlılarda yapılan bir çalışmada, uyarılmış

balgam eozinofil oranları izlenerek yapılan tedavi düzenlemeleriyle astım ataklarının azaltılabileceği gösterilmiştir (52).

2.1.5.1.1.3 T Lenfositleri

Astım hastalarının havayollarında sayıları artar, eozinofilik enflamasyonun oluşmasında ve B lenfositlerden İgE sentezinde rol oynayan İL-4, İL-5, İL-9 ve İL-13 gibi sitokinleri salgırlar (53).

2.1.5.1.1.4 Dendritik Hücreler

Havayolu yüzeyindeki alerjenleri fagositte ederek bölgesel lenf bezlerine taşır. Burada düzenleyici T hücreleri ile etkileşerek uyarılmamış T hücrelerinin Th2 lenfositlere dönüşümünü sağlarlar (54).

2.1.5.1.1.5 Makrofajlar

Astım hastalarının havayollarında sayıları artar ve İgE reseptörleri yardımıyla alerjenler tarafından uyarılarak, enflamatuvar yanıtı güçlendiren medyatörler ve sitokinler salgırlar (55).

2.1.5.1.1.6 Nötrofiller

Nötrofiller daha çok astım atağı sırasında, tedavisi zor astımda ve kortikosteroid dirençli ağır astımda rol oynarlar. Havayolu yeniden şekillenmesinde etkili oldukları düşünülmektedir (56). Ancak bu hücrelerin astımdaki fizyopatolojik rolü tam belirlenememiştir. Sayıları glukokortikosteroid tedavisi nedeniyle bile artabilmektedir (57).

2.1.5.1.2 Havayollarında Bulunan ve Astım Patogenezinde Rol Oynayan Yapısal Hücreler

2.1.5.1.2.1 Havayolu Epitel Hücreleri

Mekanik çevrelerini algılayıp astımda rol oynayan birçok enflamatuvar proteini üretirler, ayrıca çeşitli sitokin, kemokin ve lipid medyatörlerin salgılanmasından da sorumludurlar. Virüsler ve hava kirliliğine yol açan maddeler epitel hücreleriyle etkileşirler (1).

2.1.5.1.2.2 Havayolu Düz Kas Hücreleri

Epitel hücrelerinde oluşana benzer enflamatuar proteinler sentezlerler (58).

2.1.5.1.2.3 Endotel Hücreleri

Bronşiyal endotel hücreleri, enflamatuar hücrelerin kan dolaşımından havayollarına geçerek burada birikmesinde rol oynarlar (1).

2.1.5.1.2.4 Fibroblastlar ve Miyofibroblastlar

Astımda havayolu yeniden şekillenmesinde görev alan kollajenler ve proteoglikanlar gibi bağ dokusu bileşenlerini üretirler (1).

2.1.5.1.2.5 Havayolu Sinirleri

Kolinerjik sinirler havayollarında bulunan refleks tetikleyiciler tarafından uyarılarak bronş kasılması ve mukus sekresyonuna neden olabilirler (1). İnflamatuar uyarılarla duyarlı hale gelen duyuşal sinirler, refleks yanıtlara ve öksürük, göğüste sıkışma hissi gibi yakınmalara yol açabilir ve enflamatuar nöropeptidler salabilirler (59).

2.1.5.1.3 İnflamatuar Medyatörler

Astımda 100'ün üzerinde farklı medyatörün rol aldığı ve havayollarındaki karmaşık enflamatuar yanıtı aracılık ettiği bilinmektedir (60).

2.1.5.1.3.1 Kemokinler

İnflamatuar hücrelerin havayollarında toplanması açısından önem taşır, esas olarak havayolu epitel hücrelerinde üretilirler (61).

2.1.5.1.3.2 Sistenil Lökotrienler

Başlıca mast hücreleri ile eozinofiller tarafından üretilen güçlü bronkokonstriktör ve enflamasyonu tetikleyici medyatörlerdir. İnhibe edildiklerinde akciğer fonksiyonlarında ve astım semptomlarında düzelme meydana gelmektedir (62).

2.1.5.1.3.3 Sitokinler

Astımda enflamatuvar yanıtı yönetir ve hastalığın şiddetini belirlerler (1). Başlıca sitokinler enflamatuvar yanıtı güçlendiren IL-1 beta ile TNF-alfa ve havayollarında eozinofil ömrünü uzatan GM-CSF'dir. Th2 kökenli sitokinler, eozinofillerin farklılaşması ve sağkalımı için gerekli olan IL-5, Th2 hücre farklılaşması için önemli olan IL-4 ve IgE oluşumu için gereken IL-13'tür (1).

2.1.5.1.3.4 Histamin

Mast hücrelerinden salgılanır, bronkokonstriksiyona ve enflamatuvar yanıtı katkı sağlar (1).

2.1.5.1.3.5 Nitrik oksit

Güçlü bir vazodilatatördür, nitrik oksit sentaz etkisi ile havayolu epitel hücrelerinde üretilir (63). Solunumla atılan nitrik oksitin astım tedavi etkinliğinin izlenmesinde değeri araştırılmaktadır (64).

2.1.5.1.3.6 Prostaglandin D2

Başlıca mast hücrelerinde üretilen bir bronkokonstriktördür ve Th2 hücrelerinin havayollarında toplanmasıyla ilişkilidir (1).

2.1.5.2 Astımda Havayollarında Meydana Gelen Yapısal Değişiklikler

Astım hastalarının havayollarında enflamatuvar yanıtı ek olarak sıklıkla havayolu yeniden şekillenmesi olarak adlandırılan yapısal değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklerin bazıları hastalığın şiddetiyle ilişkilidir ve havayollarında geri dönüşsüz daralma ile sonuçlanabilir (65,66). Söz konusu değişiklikler kronik enflamasyona yanıt olarak ortaya çıkan bir onarım çabasını temsil ediyor olabilir. Kollajen liflerinin ve proteoglikanların bazal membranın altında depolanması sonucunda ortaya çıkan subepitelial fibrozis, çocuklar dahil tüm astım hastalarında görülür ve yakınmalar başlamadan önce bile saptanabilir. Kollajen ve proteoglikan depolanması sonucunda havayollarının diğer tabakalarında da fibrozis meydana gelir (1).

2.1.5.2.1 Havayolu Düz Kasları

Hipertrofi ve hiperplazi sonucunda kas kitlesi artar ve havayolu duvarının kalınlaşmasına katkıda bulunur (67). Büyüme faktörleri gibi enflamatuvar medyatörlerin neden olduğu bu süreç hastalık şiddetiyle ilişkilidir (1).

2.1.5.2.2 Kan Damarları

Havayollarındaki kan damarları vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin etkisiyle çoğalır ve havayolu duvarının kalınlaşmasına katkıda bulunurlar (1).

2.1.5.2.3 Aşırı Mukus Sekresyonu

Astımda havayolu epitelindeki goblet hücrelerinin sayısının artması ve submukozal bezlerin büyümesi sonucunda ortaya çıkar (1).

2.1.6 Fیزیopatoloji

2.1.6.1 Astımda Havayolu Daralması

2.1.6.1.1 Havayolu Düz Kası

Havayolu düz kaslarında birçok bronkokonstriktör etkili medyatöre ve nörotransmittere yanıt olarak meydana gelen kasılma havayolu daralmasına yol açan başlıca mekanizma olup, bronkodilatatörler tarafından büyük ölçüde geri döndürülebilmektedir (1).

2.1.6.1.2 Havayolu Ödemi

İnflamatuvar medyatörlere yanıt olarak meydana gelen mikrovasküler sızıntı artışına bağlıdır. Bu durum akut alevlenmelerde özellikle önemli olabilir (1).

2.1.6.1.3 Havayolu Duvarının Kalınlaşması

Yapısal değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan ve sıklıkla yeniden şekillenme adı verilen bu kalınlaşma şiddetli hastalıkta görülür ve tedavi ile tam olarak geri döndürülemeyebilir (1).

2.1.6.1.4 Aşırı Mukus Sekresyonu

Lümen tıkanmasına neden olabilir (1).

2.1.6.2 Havayolu Aşırı Duyarlılığı

Astımdaki en önemli fonksiyonel anormallik olan havayolu aşırı duyarlılığı, astım hastasının havayollarının normal bir birey için zararsız olan bir uyarana daralmayla yanıt vermesidir. Havayollarındaki bu daralma da değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı yakınmalara yol açar. Havayolu aşırı duyarlılığı enflamasyon ve havayollarındaki yapısal değişiklikler ile bağlantılı olup, tedavi ile kısmen geri dönüşlüdür. Bu duruma yol açan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır (1).

2.1.7 Klinik Bulgular ve Tanı

Astıma özgü immunolojik, biyolojik ya da fizyolojik kesin bir gösterge olmadığı için astım tanısı aile hikayesi, yakınmalar, risk faktörleri, laboratuvar bulguları ve tedaviye yanıt değerlendirilerek konulabilmektedir (1).

2.1.7.1 Öykü

Astım tanısı ataklarla seyreden nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi yakınmalar yardımıyla konulur. Alerjene maruz kaldıktan sonra ataklarla seyreden yakınmaların ortaya çıkması, bu yakınmaların mevsimsel değişiklikler göstermesi, aile öyküsünde astım ve atopik hastalık bulunması tanıya yardımcı olur. Astım tanısını kuvvetle düşündüren bulgular yakınmalarda değişkenlik, duman, gazlar, kuvvetli kokular gibi özgül olmayan irritan maddeler ya da egzersizle tetiklenme, geceleri kötüleşme ve uygun astım tedavisine yanıt vermedir (1).

2.1.7.2 Fizik Bakı

Astım yakınmaları değişken olduğundan solunum sisteminin fizik bakı bulguları da normal olabilir. En sık saptanan normal olmayan bulgu akciğerleri dinlemekle duyulan hışıltıdır ve hava akımı kısıtlanmasının varlığını gösterir. Bununla birlikte, bazı astım hastalarında hava akımı kısıtlanması olmasına karşın hışıltılı solunum bulunmayabilir ya da

yalnızca hasta kuvvetle nefes verdiğiğinde işitilebilir. Şiddetli astım alevlenmelerinde bazen hışıltılı solunum hava akımının ciddi ölçüde azalmasına bağlı olarak duyulmayabilir. Ancak bu durumdaki hastalarda genellikle siyanoz, uyku hali, konuşma güçlüğü, taşikardi, göğüste aşırı şişme, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve kostalar arası çekilmeler gibi diğer fizik bakı bulguları vardır (1).

2.1.8 Tanı ve İzleme Testleri

2.1.8.1 Akciğer Fonksiyonu Değerlendirmeleri

Akciğer fonksiyonu ölçümü hava akımı kısıtlanmasının ağırlığının, geri dönüşlülüğünün ve değişkenliğinin değerlendirilmesini ve astım tanısının doğrulanmasını sağlar. Hava akımı kısıtlanmasının değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli yöntemler vardır; ancak 5 yaşın üzerindeki hastalarda kullanım için yaygın kabul gören iki yöntem bulunmaktadır. Bunlar spirometri ve zirve ekspirasyon akımı (PEF) ölçümleridir. Yaş, cinsiyet ve boya göre beklenen normal değerler toplum çalışmalarından elde edilmiştir (68). Geri dönüşlülük ve değişkenlik terimleri ile yakınmalarda ve hava akımı kısıtlanmasındaki değişimler sonucu kendiliğinden ya da tedavi ile ortaya çıkan değişiklikler kastedilmektedir. Geri dönüşlülük terimi, genellikle hızlı etkili bir bronkodilatatörün inhale edilmesinden sonra dakikalar içinde akciğer fonksiyonlarında ortaya çıkan hızlı düzelme ya da inhale glukokortikosteroidler gibi etkili bir kontrol edici tedavi başlatıldıktan sonraki günler ya da haftalar içinde görülen daha sürekli bir düzelme için kullanılmaktadır (68). Değişkenlik terimi ile akciğer fonksiyonlarında ve yakınmalarda zaman içinde meydana gelen düzelme ve kötüleşmeler kastedilmektedir.

2.1.8.1.1 Spirometri

Hava akımı kısıtlanmasını ve geri dönüşlülüğü ölçmek suretiyle astım tanısını belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. Spirometre kullanılarak gerçekleştirilen bir zorlu ekspirasyon manevrası sırasında zorlu ekspiryum 1. saniye hacmi (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) ve zorlu vital kapasitenin %25'i ile %75'i arasındaki zorlu ekspiratuvar akım (FEF25-75) ölçümleri yapılır. Spirometrinin tüm dünyada aynı şekilde yapılıp, değerlendirilmesi için ölçütler yayınlanmıştır (68,69,70). Astım tanısı konulabilmesi için genel olarak FEV1

değerinin bronkodilatör kullanımı öncesinde saptanan değere göre geri dönüşlülük derecesinin %12 ve üzerinde ve/veya küçük havayollarında ki tıkanıklığı daha iyi gösteren FEF25-75'in geri dönüşlülük derecesinin %25 ve üzerinde olması önemli bulgulardır (68). Ancak çoğu astım hastasında, özellikle tedavi uygulanan bireylerde, her değerlendirmede geri dönüşlülük görülmez, bu nedenle testin duyarlılığı düşüktür. Farklı zamanlarda ölçümlerin tekrarlanması önerilmektedir. Spirometri tekrarlanabilir bir testtir ama efora bağımlıdır. Bu nedenle hastalara zorlu ekspirasyon manevrasının nasıl yapılacağı iyi anlatılmalıdır ve üç ölçümde elde edilen en yüksek değer kaydedilmelidir. Çocuklarda normal değer aralıkları daha geniştir ve beklenen değerler daha az güvenilirdir. Birçok akciğer hastalığı FEV1 değerinde azalmaya yol açtığından, hava akımı kısıtlanmasının değerlendirilmesinde FEV1/FVC oranı yararlı olmaktadır. FEV1/FVC oranı normal kişilerde 0,75- 0,80'den ve çocuklarda da genellikle 0,90'dan büyüktür. Bunların altındaki değerler, hava akımı kısıtlanmasına işaret eder (1).

2.1.8.1.2 Zirve Ekspirasyon Akımı Ölçümü

Zirve akım ölçer (PEF-metre) kullanılarak gerçekleştirilir ve astım tanısında ve izlenmesinde önem taşır. Hava akımı kısıtlanmasını ev ortamında ölçebilmek için ideal aygıtlardır. Bununla birlikte, erişkinlerde ya da çocuklarda PEF ölçümleri FEV1 gibi diğer akciğer fonksiyonu ölçümlerinin yerine geçemez (71,72).

2.1.8.2 Havayolu Enflamasyonunun İnvazif Olmayan Göstergeleri

Astıma bağlı havayolu enflamasyonu, kendiliğinden ya da hipertonic sodyum klorür ile uyarılarak elde edilen balgamda eozinofilik ya da nötrofilik enflamasyon belirtileri aranarak değerlendirilir (73). Ayrıca ekspirasyon havasında bulunan nitrik oksit ve karbon monoksit düzeylerinin astımdaki havayolu enflamasyonunun invazif olmayan göstergeleri olarak kullanılması önerilmiştir (74,75). Balgamda eozinofili ve ekspirasyon havasında nitrik oksit ölçümleri en uygun tedavinin belirlenmesinde kullanım için araştırılmaktadır (76,77).

2.1.8.3 Laboratuvar Testleri

Alerji intradermal deri testleri, kanda eozinofil sayımı, serum total İgE ve spesifik İgE düzeyleri atopi varlığını değerlendirerek astım tanısını desteklemek amacıyla kullanılırlar.

Diğer immun globulin düzeyleri, ter testi ve PPD ile astımın ayırıcı tanısına giren önemli hastalıklar taranabilir.

2.1.8.4 Akciğer Röntgeni

Hafif astımlı hastalarda genellikle normal bulgular vardır. Ağır astımda peribronşiyal kalınlaşma, hava hapsi, atelettazi bulguları saptanabilir. Astımın ayırıcı tanısına giren hastalıkların tanınmasında da yararlıdır.

2.1.9 Astımın Şiddeti

Astımın ağırlığı yakınmaların ve hava akımı kısıtlanmasının düzeyi ile akciğer fonksiyonlarındaki değişkenliğe göre dört gruba ayrılmıştır: İntermittan, Hafif Persistan, Orta Persistan ve Ağır Persistan. Astımın şiddetine göre yapılan sınıflama, hastanın tedavisiyle ilgili kararların alındığı başlangıçtaki değerlendirmede yararlıdır. Fakat hastalığın şiddeti, astımın değişmez bir özelliği değildir ve aylar ya da yıllar içinde tedavi ile ya da kendiliğinden değişebilir. Ancak bu sınıflama astımla ilgili bir çalışmaya alınacak hastaların seçilmesinde kullanılabilir. Tedavi düzenlenirken astım kontrolünün belirli aralıklarla değerlendirilmesi daha uygun ve yararlıdır (1).

2.1.9.1 Astımın Klinik Özellikleri Yardımıyla Şiddetine Göre Sınıflaması

2.1.9.1.1 İntermittan

Yakınmalar haftada bir kezden az

Kısa alevlenmeler

Gece yakınmaları ayda iki kezden fazla değil

- FEV1 ya da PEF değerleri beklenenin %80'i ve üzerinde
- FEV1 ya da PEF değişkenliği <%20

2.1.9.1.2 Hafif Persistan

Yakınmalar haftada bir kezden fazla ama günde bir kezden az

Alevlenmeler aktiviteyi ve uykuyu etkileyebilir

Gece yakınmaları haftada iki kezden fazla

- FEV1 ya da PEF değerleri beklenenin %80'i ve üzerinde
- FEV1 ya da PEF değişkenliği <%20-30

2.1.9.1.3 Orta Persistan

Yakınmalar her gün var

Alevlenmeler aktiviteyi ve uykuyu etkileyebilir

Gece yakınmaları haftada bir kezden fazla

Her gün kısa etkili Beta2-agonist kullanımı var

- FEV1 ya da PEF değerleri beklenenin %60-80'i
- FEV1 ya da PEF değişkenliği >%30

2.1.9.1.4 Ağır Persistan

Yakınmalar her gün var

Sık alevlenmeler var

Sık gece astım yakınmaları var

Fiziksel aktivitelerin kısıtlanması var

- FEV1 ya da PEF değerleri beklenenin %60'ı ve altında
- FEV1 ya da PEF değişkenliği >%30

2.1.10 Tedavi

Öncelikle alerjen biliniyorsa mümkün olduğunca uzak durmaya çalışılmalıdır. Bu şekilde hastalık bulguları kontrol altına alınamıyorsa ilaç tedavisi de başlanmalıdır (1).

2.1.10.1 Kontrol Edici ilaçlar

2.1.10.1.1 İn hale Glukokortikosteroidler

İnhale glukokortikosteroidler en etkili kontrol edici ilaçlardır ve tüm yaş gruplarında astım tedavisi için önerilmektedirler. İn hale glukokortikosteroidler ile yapılan idame tedavisi

yakınmaları kontrol altına alır, akut alevlenme ve hastaneye yatış sıklığını azaltır, yaşam kalitesinde, akciğer fonksiyonlarında ve bronşiyal aşırı duyarlılıkta düzelme sağlar, egzersize bağlı bronkokonstriksiyonu azaltır (78,79,80). Yakınmaların kontrolü ve akciğer fonksiyonlarında düzelme hızlı gerçekleşir, ancak havayolu aşırı duyarlılığında düzelmenin sağlanabilmesi için daha uzun süre tedavi verilmesi ve bazen de daha yüksek dozların kullanılması gerekebilir (80).

2.1.10.1.2 Lökotrien Modifiye Edici İlaçlar

Çocuklarda her derecede hastalıkta klinik yarar sağlar, ancak bu yarar genel olarak düşük doz inhale glukokortikosteroidlerle elde edilenden daha azdır (1,81,82). Düşük doz inhale glukokortikosteroid tedavisi ile yeterli kontrol sağlanamayan çocuklarda eklemeli tedavi olarak uygulanan lökotrien modifiye edici ilaçların, alevlenmelerde anlamlı ölçüde azalma da dahil olmak üzere olumlu etkileri gösterilmiştir (83).

2.1.10.1.3 Uzun Etkili İnhal Beta2-agonistler

Beş yaşın üzerindeki çocuklarda uzun etkili inhale beta2-agonistler, esas olarak inhale glukokortikosteroid ile hastalığın kontrol altına alınamadığı durumlarda ek tedavi için araştırılmıştır. Çalışmaların çoğunda akciğer fonksiyon ölçümlerinde anlamlı düzelmeler saptanmıştır (84,85). Ancak yakınmalar ve rahatlatıcı ilaç gereksinimi üzerindeki etkileri çalışmaların yarısında gözlemlenmiştir (1). Uzun etkili inhale beta2-agonistler ile eklemeli tedavinin, alevlenme sıklığını azalttığı gösterilmemiştir (86).

2.1.10.1.4 Teofilin

Teofilinin 5 yaşın üzerindeki çocuklarda tek başına veya glukokortikosteroidlere ek tedavi olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Gündüz ve gece yakınmalarının kontrol altına alınmasında ve akciğer fonksiyonlarının düzeltilmesinde plaseboda anlamlı derecede daha etkili bulunmuştur (87). İdame tedavisi olarak egzersize bağlı bronkokonstriksiyonda koruyucu etki sağlamaktadır (88).

2.1.10.1.5 Sodyum Kromoglikat ve Nedokromil Sodyum

Çocuklarda uzun süreli astım tedavisinde yerleri sınırlıdır. Bir meta-analizde sodyum kromoglikat ile yapılan uzun süreli tedavinin çocuklarda astım tedavisi açısından plaseboda anlamlı derecede daha başarılı olmadığı sonucuna varılmıştır (89). Bir diğerinde düşük doz inhale glukokortikosteroid tedavisinin persistan astımda sodyum kromoglikattan daha üstün

olduğu doğrulanmıştır, ancak bu çalışmalarda plasebo olmadığından, sodyum kromoglikatın etkinliği doğrulanamamıştır (90). Nedokromil sodyumun alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir, ancak diğer astım kontrol göstergeleri üzerindeki etkisi plasebodan daha üstün bulunmamıştır (91). Tek bir sodyum kromoglikat ya da nedokromil sodyum dozu egzersizin ya da soğuk havanın neden olduğu bronş kasılmasını azaltabilmektedir (92).

2.1.10.1.6 Sistemik Glukokortikosteroidler

Uzun süreli tedavide görülen yan etkileri nedeniyle astımlı çocuklarda ağızdan glukokortikosteroid kullanımı, virüs ya da diğer nedenlere bağlı şiddetli akut alevlenmelerin tedavisiyle sınırlı olmalıdır (1).

2.1.10.1.7 Anti-IgE

Anti-IgE (Omalizumab), kullanımı serum IgE düzeyi yüksek olan hastalarla sınırlı olan bir tedavi seçeneğidir. Çalışmalarda eşzamanlı tedavide farklı dozlar kullanılmış olmakla birlikte, bu ilaç inhale glukokortikosteroid tedavisi ile kontrol altına alınamayan ağır alerjik astımı olan hastalarda kullanılabilir (93). Glukokortikosteroid ve uzun etkili beta2-agonisti almakta olan 11-50 yaşlarındaki astım hastalarını inceleyen birkaç çalışmada, anti-IgE ek tedavi olarak güvenli görünmektedir (93,94,95) .

2.1.10.1.8 Alerjene Özgü İmmünoterapi

Uygun immünoterapi tek bir iyi tanımlanmış ve klinik açıdan önemli alerjenin belirlenmesini gerektirir. Bu alerjen tolerans oluşturmak amacıyla hastaya giderek artan dozlarda uygulanır. Özgül immünoterapi ile plasebonun karşılaştırıldığı 75 çalışmanın gözden geçirildiği araştırma, bu tedavinin astımda yakınmaların ve ilaç gereksiniminin azaltılmasında etkili olduğunu doğrulamıştır (96). Ancak alerjene özgü immünoterapinin etkisinin diğer tedavi seçeneklerine kıyasla zayıf kaldığı dikkate alınmalıdır. Özgül immünoterapi yalnızca çevresel etkenlerden sıkı bir şekilde korunmanın ve farmakolojik tedavinin hastada astımın kontrol altına alınmasını sağlayamadığı durumlarda düşünülmelidir (97). Birçok alerjenin kullanıldığı immünoterapinin değeri desteklenmemektedir (1).

2.1.10.2 Rahatlatıcı İlaçlar

2.1.10.2.1 Hızlı Etkili İnhal Beta2-agonistler

Hızlı etkili inhale beta2-agonistler mevcut en etkili bronkodilatatörlerdir ve bu nedenle tüm yaş gruplarında, akut astım tedavisinde tercih edilirler (1). İnhalasyon yolu ile yapılan uygulama, ağızdan ve damar içi uygulamaya göre daha düşük dozlar ve daha az yan etki ile daha hızlı bir bronkodilatasyon sağlar (98). Ayrıca inhalasyon tedavisi egzersize bağlı bronkokonstriksiyona ve diğer uyaranlara karşı 0.5-2 saat süreyle anlamlı bir korunma sağlar (99).

2.1.10.2.2 Antikolinerjik İlaçlar

Astım tedavisinde kullanılan antikolinerjik etkili bronkodilatatörler ipratropiyum bromür ve oksitropiyum bromürdür. İnhal ipratropiyum bromür rahatlatıcı ilaç olarak inhale beta2-agonistlere göre daha az etkilidir (1). Akut astım tedavisinde inhale beta2-agonistler ile inhale ipratropiyum bromürün birlikte kullanıldığı çalışmaları içeren bir meta-analizde, antikolinerjik ilacın akciğer fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme sağladığı ve hastaneye yatış riskinde de anlamlı bir azalma meydana getirdiği saptanmıştır (100). Çocuklarda uzun süreli astım tedavisinde inhale antikolinerjik ilaçların kullanılması önerilmez (101).

2.2 UYARILMIŞ BALGAM YÖNTEMİ İLE HAVAYOLU ENFLAMASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.2.1 Tarihçe

Curshmann spiralleri ve Charcot-Leyden kristallerinin ilk kez balgam eozinofilisi ile ilişkili olduğunun tanımlandığı 19.yüzyıl sonlarından beri araştırmacılar astımlı hastaların balgamları ile yapılan çalışmalarla ilgilenmişler, ama çoğu olgudan balgam elde edilememesi ve standardize yöntemler olmaması nedeniyle yeterli çalışma yapamamışlardır (102).

İlk kez 1958 yılında Bickerman, akciğer kanseri tanısında uyarılmış balgam incelemesini kullanmış, 1965 yılından itibaren ise akciğer tüberkülozundan kuşkulanılan ve balgam çıkaramayan olgularda uyarılmış balgam tercih edilmeye başlanmıştır (103). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1971 yılında yürütülen akciğer kanserini erken saptama programında, uyarılmış balgam örneklerinde sitolojik inceleme yapılmıştır (103) . Uyarılmış balgamın asıl yaygınlaşması, 1986 yılından sonra HIV ile enfekte hastalarda *Pneumocystis carinii* pnömonisinin tanısında ilk seçilecek yöntem olarak kabul edilmesiyle olmuştur (103). 1989'da Gibson ve arkadaşlarının, astımlı hastalarda uyarılmış balgam incelemesinin güvenilir ve geçerli bir yöntem olduğunu ortaya koymalarından itibaren de erişkin olgularda enflamasyonun gösterilmesinde kullanılmaya başlanmıştır (103).

2.2.2 Mekanizma

Astımlı hastalarda balgam uyarılması kendi kendine balgam örneği veremeyen olguların havayolu enflamasyonunun özelliklerinin değerlendirilmesi için alt havayollarından yeterli örnek toplamak amacıyla yapılır.

İzotonik veya hipertonic sodyum klorür nebulizasyonunun az miktarda havayolu sekresyonu oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Buna neden olan mekanizma tam olarak bilinmemektedir, ancak hipertonic tuzlu suyun havayolu epitelinden dışarıya sıvı akışını

hızlandırarak, öksürük reseptörlerini uyararak veya mukosiliyer klirensi arttırarak balgam alınmasını kolaylaştırdığı gibi hipotezler bulunmaktadır(104). Hipertonik tuzlu suyun mukozadaki mast hücrelerinden ve duyuşal sinirlerden medyatör salınımına, bunun da bronş kasılması ve öksürük reseptörlerinin uyarılmasıyla öksürüğe yol açtığı düşünölmektedir (105). Havayolu sıvılarının artmış osmolaritesine bağı bronşiyal mukozada vasköler geçirgenliğı ve mukoza altı salgı bezlerinde mukus salgısının arttığına inanılmaktadır. Hayvan çalışmaları hipertonik tuzlu suyun havayollarında vasköler geçirgenliğı arttırdığını göstermiştir (106). Hipertonik solüsyonun insan ve hayvan havayollarına uygulamasının birçok medyatörün seviyesinde artışa neden olduğı gösterilse de albumin ve diğör vasköler geçirgenlik artış göstergelerinin seviyelerinde artış tespit edilememiştir (106). Bu nedenle bu hipotez kanıtlanamamıştır. Daha yeni çalışmalarda insanların havayollarında hipertonik tuzlu suyun sekresyonların klirensini arttırdığı saptanmıştır. Bu nedenle zaten lümeninde olan az miktardaki havayolu sekresyonunun toplanmasını hızlandırdığı düşünölmektedir (106).

Kendiliğinden çıkarılan balgam ile uyarılmış balgam karşılaştırılmasında enflamatuvar hücre oranlarında ve medyatörler arasında fark saptanmamış, ancak hücre canlılığı anlamlı olarak kendiliğinden çıkarılan balgamlarda daha düşük bulunmuştur (73). Olasılıkla kendiliğinden çıkarılan balgam havayolu lümeninde daha uzun süre kalmış olduğı için hücre canlılığında azalma meydana gelmektedir. Bu konuda başka klinik çalışmalara gereksinim vardır (106).

İşlem öncesi beta-2 agonist inhalasyonu balgam alınma başarısını arttırmaktadır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak beta-2 agonist inhalasyonu hipertonik tuzlu suyun bronkokonstriktör etkisini azaltarak işlemin daha iyi tolere edilmesine olanak tanır. Ayrıca bronkodilatasyonla daha aşağıdaki havayollarına hipertonik tuzlu su ulaşımını sağlayarak ya da mukosiliyer klirensi arttırarak daha fazla balgam elde edilmesine yardımcı olduğı düşünölmektedir (105).

2.2.3 Balgam Uyarılması Yöntemi

Balgam uyarılması işlemi için çıkış hızı 1-2,5 ml/dakika arasında olan ultrasonik nebulizatörler kullanılmaktadır. Jet nebulizatörle ultrasonik nebulizatörün karşılaştırıldığı bir çalışmada ultrasonik nebulizatörün daha başarılı olduğu gösterilmiştir (107).

Balgam uyarısı için kullanılan tuzlu su konsantrasyonları %0.9 ile %7 arasındadır . Balgam uyarısı yapmada hipertonic tuzlu suyun izotonik tuzlu suya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (107). İzotonik ya da hipertonic tuzlu su ile yapılan balgam uyarılması ile elde edilen örneklerin hücresel dağılımları arasında fark saptanmamıştır (108).

İki değişik yöntem kullanılmaktadır (103):

1. Sabit zaman aralığında, yani üç kez 7 dakikalık sürelerle, aynı (%3 veya %4.5) veya artan (%0,9, %3, %4 ve %5) konsantrasyonda tuzlu su inhale ettirilmesi,
2. Sabit konsantrasyondaki (%0,9, %4.5) tuzlu suyun 30 saniyeden 8 dakikaya kadar artan zaman aralıklarında inhale ettirilmesi.

Değişik yöntemlerin kullanılması balgamdaki hücre dağılımını etkilemese de, sonuçların sağlıklı değerlendirilebilmesi için, yöntem standardize edilerek tüm olgulara aynı şekilde uygulanmalıdır (103).

Hipertonik ve hatta izotonik tuzlu su nebulizasyonunun astımlı ve kronik obstruktif akciğer hastalığı olan olgularda bronş kasılmasına yol açabileceği iyi bilinmektedir. Ancak hipertonic salinin hangi mekanizma ile buna yol açtığı bilinmemektedir. Havayolu mast hücrelerinin ve duysal sinir uçlarının etkili olduğu düşünülmektedir (106). Kısa etkili beta-2 agonistlerin hipertonic tuzlu suya karşı havayolu aşırı duyarlılığını azalttığı bilinmektedir . İn hale kısa etkili beta-2 agonistin işlem öncesi uygulanması balgam uyarılmasına bağlı bronkokonsriksiyon gelişimini engelleyebilir ancak tüm olgularda tam olarak koruyucu değildir (106). Bu nedenle işlem öncesi ve işlem sırasında spirometri ya da zirve akım ölçümü ile pulmoner fonksiyonların izlenmesi gereklidir. Taşınabilir PEF ölçerlerin duyarlılığının düşük olması nedeniyle spirometrinin kullanılması daha uygundur. Çoğu araştırmacı pulmoner fonksiyon ölçümünü 5-10 dakikada bir yapmakta, yakınma olduğunda ek ölçümler yapılmaktadır (106).

Birkaç çalışmada balgam uyarı işlemi sırasında balgamın hücresel ve biyokimyasal bileşenlerinde değişim olduğu gösterilmiştir (106,109). İşlemin erken evrelerinde toplanan örneklerde eozinofil ve nötrofiller göze çarparken, daha geç evrelerdeki örneklerde lenfosit ve makrofaj sayıları artmaktadır. Ek olarak erken evrelerde (1-4 dakika) musin konsantrasyonu yüksekken, geç evrelerde (16-20 dakika) surfaktan konsantrasyonu yüksektir (106). Bu bulgular işlemin farklı anlarında havayollarının farklı bölgelerinin, (örneğin erken evrelerde merkezi havayollarının, geç evrelerde periferik havayolları ve alveollerin) örneklendiğini düşündürmektedir. Bu nedenle işlem zamanının standardize edilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Daha kısa inhalasyon zamanlarının (15-20 dakika) daha uzun inhalasyon zamanları (30 dakika) ile aynı başarıyı sağladığı görülmektedir (106).

Balgam uyarılması işleminin sık tekrarlanması havayolu enflamasyonuna neden olarak balgam örneklerinin hücresel oranlarını değiştirebileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda 8-24 saat sonra balgam uyarılması tekrarlandığında ikinci örneklerde nötrofil seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (110). Bu nedenle sık tekrarlanmamalıdır. İki işlem arasında 48 saat geçmesi halinde güvenilir örnekler elde edilebilir (106).

Astım hastalarında yapılan bazı çalışmalarda hipertonic sodyum klorür ile balgam uyarılması ve bronş aşırı yanıtılığının ölçümü aynı anda yapılarak, bronş aşırı yanıtılığ ile havayolu enflamasyonunun ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda hipertonic sodyum klorürle yapılan bronş bronkoprovokasyonu duyarlı ve güvenilir bulunmuştur (105,111). Bronkoprovokasyonla beraber yapıldığı çalışmalarda işlem öncesi inhale beta-2 agonist verilmediği için yalnız balgam uyarılması yapılan çalışmalara göre örnek elde etme başarısı daha düşük olmuştur (105).

2.2.4 Balgam Örneğinin İncelenmesi

Balgam alındıktan sonra hemen incelenmeli veya buzdolabında en fazla iki saat saklanmalıdır. Balgam uyarı yöntemi ile havayolu sekresyonlarının elde edilmesi bronkoscopiye göre daha kolay olsada, uyarılmış balgam örneklerinin incelenmesi için gerekli işlemler bronkoalveoler lavaj sıvısının incelenmesi için gerekli işlemlerden daha zordur.

Uyarılmış balgam bronkoalveoler lavaj sıvısına göre mukus ve sekresyonlar açısından daha zengindir ve bu nedenle başlangıç basamağı olarak homojenizasyon yapılmasını gerektirir. Santrifüjle hücre ve supernatant kısmının birbirinden iyi olarak ayrılması isteniyorsa bu başlangıç basamağı çok düzgün olarak yapılmalıdır. Elde edilen balgamın tamamı kullanılabilir ya da skuamoz hücre oranını azaltmak amacıyla balgam parçacıkları ayrılarak yalnız bunlar işlenip incelenebilir. Bu iki yöntemden herhangi birinin kullanılması ile elde edilen örnekler arasında enflamatuvar hücreler açısından bir fark saptanmamıştır, ancak tüm örneğin kullanıldığı durumlarda skuamoz hücre oranı daha yüksek bulunmuştur (112).

Balgamdaki skuamoz epitelyal hücrelerin oranı, tükürük bulaşını göstermesi açısından önemlidir. Skuamoz hücreler %80'den fazla ise enflamatuvar hücre sayımı güvenilir değildir (110, 113, 114).

Uyarılmış balgam örnekleri birçok amaç için kullanılabilir. Bunların başında hücre dağılımının incelenmesi gelir. Ayrıca süpernatant kısmından birçok sıvı faz göstergesi ölçülebilir. Astım genellikle balgam eozinofilisi ile ilişkilidir. Sağlıklı kişiler için normal değerler %0.4 ile %1.1 arasındadır (52). Astımlı hastaların uyarılmış balgam örneklerinde eozinofil yüzdesi %0 ile %50 arasında saptanmıştır (52). Balgam eozinofilisi astım için tipik bir bulgu olsa da bu teknik kullanılarak yapılan çalışmalarla eozinofilik olmayan formun tanımlanması ile astımdaki enflamasyonun daha önce inanılandan daha heterojen olduğu gösterilmiştir (115). Eozinofilik olmayan astım, kortikosteroid tedavisi almamış olgularda %25-55 arasında saptanabilir (115).

Erişkin astımlı hastalarda yapılan kortikosteroid doz azaltma çalışmaları göstermiştir ki atak öncesi balgam eozinofilisi artmaktadır ve balgam eozinofil yüzdesini normalleştirmeye yönelik tedaviler ile astım atakları azaltılabilir (76, 116).

Balgam indüksiyonu ve alınan örneğin işlenip incelenmesi zaman alan işlemlerdir ancak bu işlemler için gereken tüm malzeme ucuzdur ve biyokimya ve patoloji laboratuvarlarında bulunmaktadır (52).

2.2.5 Güvenlik

Astımlı olgularda hipertonic sodyum klorür nebulizasyonu bronkokonstriksiyona neden olur (106). İşlemin, FEV1’de ortalama %5-7 düşüşe yol açtığı bildirilmiştir (103). Bazı çalışmalarda verilme de, artık ağır bronkokonstrüksiyon gelişimini engellemek amacıyla işlem öncesi kısa etkili inhale beta-2 agonist verilmesi standart bir yöntem olarak önerilmektedir (106). İşlem güvenliğinin yanı sıra önce bronkodilatatör verilmesi işlem başarısını da arttırmaktadır. Genellikle 200-400 mikrogram salbutamol kullanılmaktadır (106). Daha yüksek doz kullanımının hipertonic tuzlu su nebulizasyonu ile oluşabilecek bronkokonstrüksiyonu engellemede daha etkili olduğu gösterilememiştir (106). Ek olarak yüksek doz beta-2 agonist kullanımına karşın ortaya çıkan bronş kasılması daha ağır olabilir ve geri döndürmek daha zorlaşabilir, bu nedenlerle tek doz 200 mikrogram inhale salbutamol uygulanması ve salbutamol öncesi ve 15 dakika sonrası FEV1 ölçülmesi önerilmektedir (106). İşlem öncesi beta-2 agonist uygulanmasının uyarılmış balgam hücre içeriği üzerine etkisi iki çalışmada değerlendirilmiş, her ikisinde de salbutamolün enflamatuar hücre yüzdeleri üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (117,118). Beta-2 agonist uygulanmasının balgam supernatantında ECP seviyeleri üzerine etkisi yoktur ancak histamin konsantrasyonunu azaltma eğilimindedir (117). Bu bulgu endobronşiyal uyarılma sırasında hipertonic tuzlu suyun direkt havayoluna uygulandığında mast hücrelerini aktive ettiği ve salbutamolün bunu engelleyebileceği gözlemi ile uyumludur (106).

Balgam uyarılması invazif bir işlem değildir, değişik ağırlıkta astımı olan hastalarda uygulanabilir ve tekrarlanabilir (119). Hafif orta ağırlıkta havayolu tıkanıklığı olan stabil astımlı ve kronik tıkalı akciğer hastalığı olgularında riskleri kabul edilebilir sınırlardadır (119). Daha ağır havayolu tıkanıklığı olan olgularda da izotonik sodyum klorür ve daha düşük hızlı nebulizatör kullanılarak yapıldığında güvenlidir (119). Bu güne kadar havayolu enflamasyonunu değerlendirmek amacıyla balgam uyarısı yapılan herhangi bir vakada hastaneye başvuru bildirilmemiştir. Hipertonic tuzlu su ile yapılan işlem sırasında oluşan havayolu tıkanıklığı nebulize kısa etkili beta-2 agonist tedavisiyle hızla düzelmektedir (119) .

2.2.6 Güvenilirlik

Uyarılmış balgam, farklı kişiler tarafından incelendiğinde hücre dağılımı benzer bulunmuştur. Ayrıca, değişik günlerde aynı hastadan balgam örneği alınıp incelendiğinde hem hücresel, hem de sıvı faz göstergeleri açısından sonuçların yinelenebilir olduğu gösterilmiştir (103).

2.2.7 Geçerlilik

Balgam uyarılması geçerli, tekrarlanabilir bir yöntemdir. Erişkin astımlılarda uyarılmış balgam ile bronş lavajı, bronkoalveoler lavaj veya bronş biyopsileri gibi havayolu enflamasyonunun diğer direkt göstergeleri karşılaştırılmış, uyarılmış balgamın daha fazla nötrofil ve eozinofil, daha az makrofaj ve lenfosit içerdiği gösterilmiştir (103). Bronşiyal biyopsi ve bronkoalveoler lavaj örnekleri ile balgam uyarılması ile elde edilen örneklerde eozinofil yüzdeleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (111) Uyarılmış balgamdaki eozinofil sayısı ile verilen nefesteki nitrik oksit düzeyi arasında da ilişki saptanmıştır (103).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediyatrik Alerji ve Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'nde hafif-orta persistan astım tanısı ile izlenen 7-18 yaş arası 30 çocuk alındı. Kontrol grubu olarak ise aynı yaş grubundan, Büyüme Gelişme ve Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nden genetik ya da konstitüsyonel boy kısalığı nedeniyle izlenen ve alerjik hastalık ya da başka herhangi bir sağlık sorunu olmayan çocuklar ve hastane çalışanlarının sağlıklı yakınları olan 40 çocuk alındı. Kontrol grubunda astım tanısı öykü, fizik bakı ve normal solunum fonksiyon testi bulgularıyla dışlandı. Havayolu enflamasyon bulgularını etkileyeceği için balgam elde edilmesi işleminden 3 hafta öncesine kadar üst ya da alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren olgularla, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, başka bir akciğer hastalığı kuşkusu olanlar araştırmaya alınmadı.

Astım ve kontrol grubundaki tüm çocukların işlem öncesi öyküleri alındı, sistemik bakıları yapıldı, boy ve kiloları ölçüldü.

GINA Uzlaş Raporundaki (1) sınıflamaya göre hafif-orta persistan astım tanısı konan 30 çocuk çalışma grubunu oluşturdu. Kısa etkili beta-2 agonist gereksinimleri, gece, gündüz ve egzersiz yakınmaları, astım atak sayıları, solunum fonksiyon testi bulguları ile hastalığın kontrol altında olup olmadığı belirlendi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1 Astımın kontrol düzeyleri (1)

Özellik	Kontrol altında	Kısmen kontrol altında (herhangi bir hafta içinde aşağıdakilerden herhangi biri)	Kontrol altında değil
Gündüz yakınma	Yok (haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada 2 kezden fazla	
Aktivite kısıtlanması	Yok	Var	Herhangi bir hafta içinde kısmen kontrol altında
Gece yakınma/uyanma	Yok	Var	olan astımın 3 ya da daha fazla özelliğinin bulunması
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Yok (haftada iki kez ya da daha az)	Haftada iki kezden fazla	
PEF ya da FEV1	Normal	Beklenen değerin <%80'i	
Alevlenmeler	Yok	Yılda 1 kez ya da daha fazla	Herhangi bir hafta içerisinde 1 kez

Hastalarda atopi varlığı dosyalarında sonuçları bulunan intradermal deri testi ve serum İgE sonuçları ile değerlendirildi. Serum İgE düzeyi 100 IU/ml'nin üzerinde ise ve/veya

intradermal deri testinde herhangi bir alerjene karşı pozitif yanıt varsa hasta atopik kabul edildi.

3.1 Balgam Uyarılması İşlemi

Balgam uyarılmasına başlanmadan önce hem hasta hem de kontrol grubunda bulunan tüm olguların solunum fonksiyonları uluslararası yöntemlere uygun olarak yapılan spirometri (ZAN 100 HANDY Spirometre) ile değerlendirildi (69). Solunum fonksiyon testine başlamadan önce testi nasıl yapması gerektiği çocuğa açıklandı, üç kez işlem tekrarlanarak en iyi yaptığı ölçüm değerlendirilmeye alındı. FEV1, FVC, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerleri yaşa ve cinsiyete göre beklenen değerin yüzdesi olarak elde edildi. Bronkodilatatör yanıtılığını (reverzibilite) saptamak üzere 200 mikrogram inhale salbutamol verildikten 15 dakika sonra solunum fonksiyon testi tekrarlandı. Bronkodilatatör yanıtılılığı FEV1’de % 12 ve üzeri , FEF25-75’te %25 ve üzeri artış olarak tanımlandı (68).

Spirometri sonrası FEV1 değeri, beklenen değerin %70’inden fazla olan olgulara hipertonic sodyum klorür nebulizasyonu ile balgam uyarısı yapıldı. İşleme başlamadan önce tüm işlem çocuğa anlatıldı. Nasıl öksürmesi ve boğazını temizlemesi gerektiği kendisine gösterildi. Ultrasonik nebulizatör (Devlbis 2000) ile en yüksek hızda (2,5 ml/dakika), %3 konsantrasyonda hipertonic tuzlu su nebulizasyonuna başlandı. Yedi dakika %3 konsantrasyonda tuzlu su nebulizasyonu sonrası ağzını içme suyuyla çalkalayıp, burnunu temizledikten sonra öksürerek balgam çıkarması istendi. Çıkardığı balgam steril plastik bir kaba alındı. Yeterli balgam elde edildiyse solunum fonksiyon testi ve akciğer oskültasyonu tekrarlandıktan sonra işlem sonlandırıldı.

Eğer yeterli miktarda balgam elde edilemediyse önce akciğer sesleri dinlendi ve solunum fonksiyon testi tekrarlanarak FEV1, FEV1/FVC değerlerinde düşme olup olmadığı kontrol edildi. İlk değere göre %10’dan fazla düşme yoksa %4 konsantrasyonda tuzlu su nebulizasyonuna geçildi. Düşme %10 ile 20 arasında ise %3 konsantrasyonda hipertonic tuzlu su ile yedi dakika daha işleme devam edildi. Eğer %20’den fazla düşme olduysa ya da çocukta yakınma varsa 2,5 mg nebulize salbutamol verildi ve işlem sonlandırıldı, solunum fonksiyonları ve hastanın yakınmalarının düzeldiği görüldükten sonra eve gönderildi. %4 hipertonic tuzlu suyun yedi dakikalık nebulizasyonu sonrası tekrar öksürerek balgam çıkarması istendi. Eğer yeterli balgam çıkarabildiyse işlem solunum fonksiyon testi yapılarak sonlandırıldı.

Eğer yeterli balgam çıkaramadıysa aynı şekilde solunum fonksiyon testi tekrarlandı ve sonuç uygunsa %5 konsantrasyonda tuzlu suya geçildi ya da FEV1'de %10 ile 20 arasında düşme varsa %4 konsantrasyonda yedi dakika daha nebulizasyona devam edildi. En az 0,5 ml balgam elde edilene kadar, en fazla 25 dakika olacak şekilde işleme devam edildi. Tüm işlem sırasında çocukların yanında bir doktor ve bir hemşire bulundu.

Balgam elde edilir edilmez en fazla iki saat + 4 °C'de saklanarak hemen biyokimyasal işleme alındı. Ekspektore edilen tüm materyal kullanıldı. Mukusun disülfid bağlarını açarak mukoliz sağlamak için Hank'in dengeli tuz solüsyonundan (HBSS) yararlanıldı. Balgam miktarının iki katı HBSS eklendi. Karışım oda ısısında 10 dakika süre ile çalkalanarak homojenizasyon sağlandı. Daha fazla dilüsyon için HBSS karışımı ile aynı miktarda fosfat tamponlu salin (PBS) eklendi ve 5 dakika daha çalkalandı. Mukusun ayrılması için 4 mm naylon gazdan geçirildikten sonra 1600 g'de 10 dakika süreyle santrifüje edildi (Rotofix 32 Hettich Zentrifugen D-78532 Tuttlingen 2005).

Prespitat kısmı sitospinle (Shandon Cytospin 3, USA) lam üzerine yayıldı. Papanicolaou ile boyandıktan sonra hangi olgunun astım, hangi olgunun kontrol grubunda olduğunu bilmeyen, aynı patoloji uzmanı tarafından 400 skuamoz olmayan hücre sayılarak enflamatuvar hücrelerin oranına bakıldı. Balgamın kalitesi skuamoz hücre oranına ve pulmoner makrofajların varlığına bakılarak değerlendirildi. Skuamoz hücre oranı %80'in üzerinde olan ya da makrofaj olmayan örnekler tükürükle bulaş kabul edildi, yetersiz örnek olarak tanımlanarak değerlendirilmeye alınmadı.

İstatiksel analiz için SPSS 10.0 bilgisayar yazılımı kullanıldı. Kantitatif verileri karşılaştırmak için t-testi, kalitatif verileri karşılaştırmak için ise ki-kare testi kullanıldı. Veriler arasındaki ilişkiler Pearson analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık değeri olarak **p<0.05** kabul edildi.

Araştırma Haziran 2007 ile Ocak 2008 tarihleri arasında yapıldı. Hem hasta hem de kontrol gruplarındaki çocukların ailelerinden yazılı aydınlatılmış onam alındı. Araştırma İ.Ü. İ.T.F. Etik Kurulu tarafından Haziran 2007'de onaylandı (Etik kurul dosya no 1282/2007).

4. BULGULAR

7-18 yaş arası 30 astım ve 40 sağlıklı kontrol olgusuna hipertonic tuzlu su nebulizasyonu ile balgam uyarısı yapıldı. Bu yöntemle, vakaların %71,4'ünden doğru sitolojik değerlendirme için gerekli ölçütlere uygun örnek elde edildi. Astımlı olguların 3'ü, sağlıklı kontrollerin ise 17'si balgam örneklerinin gerekli ölçütlere uymaması nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Değerlendirmeye balgam örnekleri yeterli olan 10 kız, 17 erkek toplam 27 astım olgusu ve 13 kız, 10 erkek toplam 23 kontrol olgusu alındı. Astım grubundaki olgulardan balgam elde etme yüzdesi (%90), kontrol grubundaki olgulardan (%57,5) istatistiksel anlamlı olarak ($p = 0,007$) daha yüksek bulundu.

4.1. Astım ve Kontrol Grubundaki Olguların Demografik Verileri

Astım grubundaki 27 olgunun yaşları 7-17 yıl arasında, medyan yaş 11 yıl, kontrol grubundaki 23 olgunun yaşları ise 8-18 yıl arasında, medyan yaş 11,4 yıl idi. Gruplar yaş dağılımı açısından birbirinden farklı değildi ($p=0,06$). Astım grubunda 10 kız (%37), 17 erkek (%63), kontrol grubunda 13 kız (%56,5), 10 erkek (%43,5) olgu bulunuyordu. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında fark yoktu ($p=0,17$).

Kontrol grubundaki olguların hiçbirinde astım, alerjik rinit, atopik dermatit ya da yakın akrabada alerjik hastalık öyküsü yoktu.

Astım grubundaki olguların vücut kitle indeksi ortalama $18,72 \pm 3,19 \text{ kg/m}^2$ (dağılım: 12,5 – 25,1), kontrol grubundaki olguların vücut kitle indeksi ortalama $18,87 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$ (dağılım: 14,38 - 31,5) idi. Her iki grubun vücut kitle indeksleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,08$).

4.2. Yöntemle İlgili Veriler

Astım grubundaki olgulardan ortalama $12 \pm 4,2$ dakikada (dağılım: 7-20 dakika) balgam örneği elde edildi. Bu süre kontrol grubu ($11,7 \pm 3,9$ dakika, dağılım: 7-19 dakika) olgularından farklı değildi ($p=0,77$).

Astım grubunda, 10 olgudan (%37) %3 konsantrasyonda, 13 olgudan (%48,1) %4 konsantrasyonda, 4 olgudan (%14,8) %5 konsantrasyonda tuzlu su ile yeterli balgam örneği

toplandı. Kontrol grubunda, 6 olgudan (%26,1) %3 konsantrasyonda, 14 olgudan (%60,9) %4 konsantrasyonda, 3 olgudan (%13) %5 konsantrasyonda hipertonic tuzlu su nebulizasyonu ile yeterli balgam toplandı. İki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,65$).

Astım grubunda, toplanan balgam miktarı ortalama $1,6 \pm 0,54$ ml (dağılım: 0,5 - 2,5 ml), kontrol grubunda ise ortalama $1,4 \pm 0,6$ ml (dağılım: 0,5 - 3 ml) idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,46$).

4.3. Astım Grubundaki Olguların Hastalık Kontrolü, Tedavi ve Atopi Verileri

Astımlı 4 olguda (%14,8) gece öksürük ile uyanma, 5 olguda (%18,5) gündüz öksürük, 6 olguda (%22,2) egzersiz sırasında öksürük yakınmaları, 6 olguda (%22,2) haftada ikiden fazla kısa etkili beta-2 agonist gereksinimi bildirilmişti. 5 olgu (%18,5) son 1 yıl içinde, bir kez astım atağı nedeniyle hastaneye başvurmuştu. Bu yakınmalar ve solunum fonksiyon testi sonuçları ile 21 olguda (%77,8) hastalığın tam kontrol altında, 6 olguda (%22,2) ise kısmen kontrol altında olduğu belirlendi. Hastalığı kontrolsüz olan olgu yoktu.

Hastaların tamamı inhale steroid tedavisi kullanmaktaydı. Bu hastalardan 18'i (%66,7) 200 mikrogram ve altında, 9'u (%33,3) 200 mikrogramın üzerinde inhale steroid tedavisi almaktaydı. Hastaların kullandığı steroid dozu ortalama 235 ± 107 mikrogram (dağılım: 100-500 mikrogram) idi. Olguların 3'ü (%11,1) inhale steroide ek ikinci bir ilaç kullanmaktaydı. Bu ilaçlar, bir olguda lökotrien antagonisti, bir olguda nazal steroid, diğer bir olguda ise teofilindi.

Astımlı olguların ortalama hastalık süresi $6,7 \pm 3,73$ yıl (dağılım: 0,16-14 yıl), ortalama steroid tedavisi kullanım süreleri $4,8 \pm 3,36$ yıldır (dağılım: 0,16 - 13 yıl).

Yakınma ve fizik bakı bulguları ile 21 olguda (%77,8) alerjik rinit saptandı. Olguların 9'unda (%33,3) bebeklikte atopik dermatit öyküsü vardı, ancak hiçbirinde balgam uyarısı yapıldığı anda atopik dermatit yakınması ya da fizik bakı bulgusu yoktu.

Astım grubundaki 18 olguda (%66,7) serum İgE yüksek, 9 olguda (%33,3) normal sınırlarda saptanmıştı. Olgulardan 22'sinde (%81,5) alerji deri testi pozitif, 5'inde (%18,5)

negatif bulunmuştu. Deri testi pozitif olan olguların 16'sında (%59,2) ev tozu alerjisi, 2'sinde (%7,4) polen alerjisi, 4'ünde (%14,8) ise ikiden çok alerjene karşı duyarlılık vardı. Serum İgE ve alerji deri testi sonuçlarına göre olguların 24'ü (%88,9) atopik olarak değerlendirildi.

4.4. Astım ve Kontrol Olgularının Solunum Fonksiyon Testi Verileri

Astım ve kontrol grubundaki tüm olguların solunum fonksiyonları balgam uyarılmasından önce, işlem sırasında ve işlem sonunda spirometrik ölçümle değerlendirildi (Tablo 4.1 ve 4.2).

Tablo 4.1 Astım grubundaki olguların balgam uyarılması öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testleri

	Balgam uyarılması öncesi		Balgam uyarılması sonrası		Balgam uyarılmasına bağlı değişim	
	Ortalama ± SS*	Dağılım	Ortalama ± SS	Dağılım	Ortalama ± SS	Dağılım
FEV1 %	97 ±12	80 - 127	93 ±14	54 - 118	-4 ± 8	-35 - +6
FEV1/FVC %	106 ±7	88 - 116	104 ±9	84 - 117	-2 ±5	-16 - +7
FEF 25-75 %	110 ±25	75-199	103 ±27	55-190	-7 ±14	-58 - +12

* SS, standart sapma

Tablo 4.2 Kontrol grubundaki olguların balgam uyarılması öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testleri

	Balgam uyarılması öncesi		Balgam uyarılması sonrası		Balgam uyarılmasına bağlı değişim	
	Ortalama ± SS*	Dağılım	Ortalama ± SS	Dağılım	Ortalama ± SS	Dağılım
FEV1 %	89 ±9	73 -110	91 ±9	78 -111	+2 ±4	-4 - +13
FEV1/FVC %	112 ±6	99 - 119	112 ±7	98 - 120	-0,4 ±2	-7 - +2
FEF 25-75 %	111 ±22	78-158	114 ±24	89-158	+3 ±10	-18 - +29

* SS, standart sapma

Astımlı olguların işlem öncesi beta-2 agonist inhalasyonu ile %59'unda FEV1, %56'sında FEF 25-75 reverzibilitesi saptandı.

Astım grubundaki olguların balgam uyarılması öncesi FEV1 ölçümleri (ortalama %97, ± 12) kontrol grubundaki olgulardan (ortalama %89, ± 9) yüksek saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,09$). Astım grubundaki olguların işlem sonrası FEV1 ölçümleri de (ortalama %93, ± 14) kontrol grubundaki olgulardan (ortalama %91, ± 9) yüksek saptandı, ancak istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p=0,462$).

İşlem öncesi FEV1/FVC ölçümleri astım grubundaki olgularda (ortalama %106, ± 7), kontrol grubundaki olgulardan (ortalama %112, ± 6) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (**$p=0,01$**). Astım grubunda işlem sonrası FEV1/FVC ölçümleri de (ortalama %104, ± 9) kontrol grubundan (ortalama %112, ± 7) anlamlı olarak düşük bulundu (**$p=0,01$**).

FEF25-75 ölçümleri balgam uyarılması öncesi astım grubundaki olgularda (ortalama %110, ± 25), kontrol grubundaki olgulardan (ortalama %111, ± 22) düşük bulundu. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,8$). Astım grubunda işlem sonrası FEF25-75 ölçümleri de (ortalama %103, ± 27), kontrol grubundan (ortalama %114, ± 24) düşük bulundu. Ancak gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,2$).

Bu çalışmada hipertonic tuzlu su ile balgam uyarısı yapılan hiçbir olguda işlem sırasında ya da sonrasında yakınma olmadı. Ancak astımlı iki olguda yakınma olmamasına karşın, akciğer dinleme ve solunum fonksiyon testi bulgularıyla işleme bağlı bronkokonstriksiyon (FEV1'de %17 ve %35 düşme) saptandı, her iki olgu da kısa etkili beta-2 agonist nebulizasyonu ile kısa sürede düzeldi. Kontrol grubunda, solunum fonksiyonlarında işleme bağlı anlamlı bir bozulma gözlenmedi.

Astım grubundaki olgularda, işlem sonrası FEV1, FEV1/FVC ve FEF25-75 ölçümlerinde kontrol grubundaki olgulardan daha fazla düşme görüldü (Tablo 4.1 ve 4.2, balgam uyarılmasına bağlı değişim). FEV1 (**$p=0,01$**) ve FEF25-75 (**$p=0,01$**) ölçümlerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlıyken, FEV1/FVC ölçümündeki düşme anlamlı değildi ($p=0,21$).

Astımlı olguların hastalık süresi, inhale steroid kullanım süresi ve kullandıkları steroid dozları ile solunum fonksiyon testi bulguları arasında ilişki araştırıldı (Tablo 4.3 ve 4.4). Hastaların inhale steroid dozları ile işlem sonrası FEV1/FVC sonuçları arasında istatistiksel anlamlı (**p=0,04**), pozitif yönde zayıf (**r = 0,4**) ilişki, işlem sonrası FEV1/FVC değişimi ile istatistiksel olarak anlamlı (**p=0,02**), pozitif yönde zayıf (**r = 0,47**) ilişki gösterildi (Tablo 4.4). Diğer ölçümlerle anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.3 ve 4.4).

Tablo 4.3 Hastalık süresi, inhale steroid kullanım süresi ve inhale steroid dozu ile solunum fonksiyon testi bulgularının ilişkisi (FEV1)

Solunum fonksiyon testi	Hastalık süresi	İnhale steroid kullanım süresi	İnhale steroid dozu
İşlem öncesi	r = -0,14	r = -0,16	r = 0,02
FEV1	p = 0,5	p = 0,42	p = 0,93
FEV1 Beta-2	r = 0,17	r = 0,21	r = 0,19
agonist yanıtı	p = 0,4	p = 0,29	p = 0,35
İşlem sonrası	r = -0,13	r = -0,07	r = -0,14
FEV1	p = 0,53	p = 0,73	p = 0,51
İşleme bağlı	r = -0,02	r = 0,13	r = -0,28
FEV1 değişimi	p = 0,91	p = 0,53	p = 0,17

Tablo 4.4 Hastalık süresi, inhale steroid kullanım süresi ve inhale steroid dozu ile solunum fonksiyon testi bulgularının ilişkisi (FEV1/FVC)

Solunum fonksiyon testi	Hastalık süresi	İnhale steroid kullanım süresi	İnhale steroid dozu
İşlem öncesi	r = 0,21	r = 0,25	r = 0,17
FEV1/FVC	p = 0,29	p = 0,2	p = 0,41
İşlem sonrası	r = -0,05	r = -0,01	r = 0,4
FEV1/FVC	p = 0,82	p = 0,98	p = 0,04
İşleme bağlı	r = -0,35	r = -0,33	r = 0,47
FEV1/FVC değişimi	p = 0,08	p = 0,1	p = 0,02

Tablo 4.5 Hastalık süresi, inhale steroid kullanım süresi ve inhale steroid dozu ile solunum fonksiyon testi bulgularının ilişkisi (FEF25-75)

Solunum fonksiyon testi	Hastalık süresi	İnhale steroid kullanım süresi	İnhale steroid dozu
İşlem öncesi			
FEF25-75	$r = -0,46$ $p = 0,5$	$r = -0,31$ $p = 0,2$	$r = -0,16$ $p = 0,51$
FEF25-75			
Beta-2 agonist cevabı	$r = -0,46$ $p = 0,1$	$r = -0,4$ $p = 0,16$	$r = 0,03$ $p = 0,9$
İşlem sonrası			
FEF25-75	$r = -0,35$ $p = 0,15$	$r = -0,17$ $p = 0,48$	$r = -0,07$ $p = 0,74$
İşleme bağlı			
FEF25-75 değişimi	$r = 0,12$ $p = 0,66$	$r = 0,18$ $p = 0,45$	$r = -0,12$ $p = 0,63$

4.5. Uyarılmış Balgam Sitoloji Verileri

Astımlı olguların hipertonic tuzlu su ile uyarılarak elde edilen balgamlarının sitolojik incelemesinde, 5 vakada normal değerlerin üzerinde (%2,5) havayolu eozinofilisi saptandı. Kontrol grubundaki hiçbir olgunun balgamında eozinofil saptanmadı. (Tüm olguların sitolojik inceleme sonuçları Ek Tablo 12 ve 13’de verildi.) Astım ve sağlıklı kontrol grubundaki olgular uyarılmış balgam incelemesinde eozinofil varlığı açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (**p=0,03**). Ancak balgamın diğer sitolojik bulguları açısından anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Astım ve sağlıklı kontrol gruplarının sitolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırması

	Grup	Görüldüğü vaka sayısı	Ortalama $\pm$ SS*	Dağılım	p**
Nötrofil	Astım	26	30 $\pm$ 24,4	0-90	0,3
%	Kontrol	19	23,1 $\pm$ 18,6	0-70	
Lenfosit	Astım	18	21 $\pm$ 16,7	0-67	0,99
%	Kontrol	21	20,9 $\pm$ 15,8	0-47	
Makrofaj	Astım	27	55,7 $\pm$ 27,1	10-98	0,45
%	Kontrol	23	61,8 $\pm$ 29,1	14-99	
Eozinofil	Astım	5	9,2 $\pm$ 6,5	0-19	0,03
%	Kontrol	0	0	0	

*SS:Standart sapma, * * **p<0,05** anlamlı

Astım olguları içinde hastalığı kısmen kontrollü ve tam kontrollü gruplar balgam eozinofili varlığı açısından karşılaştırıldığında, kısmen kontrollü grupta tam kontrollü gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla balgam eozinofilisi olduğu saptandı (**p=0,004**). Hastalık kontrolünün bulguları olan gece (**p=0,014**), gündüz (**p=0,045**) ve egzersiz yakınmaları (**p=0,004**), beta-2 agonist gereksinimi olan (**p=0,004**) hastalarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla balgam eozinofilisi olduğu görüldü. Ayrıca son 1 yıl içinde astım atak geçiren (**p=0,045**) hastalarda da geçirmeyenlere göre daha fazla balgam eozinofilisi olduğu saptandı (tablo 4.7).

Hastaların gece (**r = 0,6, p = 0,001**), gündüz (**r = 0,51, p = 0,007**), egzersiz (**r = 0,66, p < 0,001**) yakınmaları ve beta-2 agonist gereksinimi (**r = 0,66, p < 0,001**) ile balgam eozinofilisi arasında pozitif yönde güçlü ilişki gösterildi. Hastaların son 1 yıl içinde geçirdikleri astım atakları ile de balgam eozinofilisi arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki saptandı (**r = 0,51, p= 0,007**). Hastalık kontrolü ile balgam eozinofilisi varlığı arasında negatif yönde güçlü ilişki bulundu (**r = -0,66, p < 0,001**).

Tablo 4.7 Uyarılmış balgam örneklerinde eozinofil varlığının astımlı olguların klinik bulguları ile ilişkisi

	Balgamda eozinofil var	Balgamda eozinofil yok	p*
Gece yakınması var	3 olgu	1 olgu	0,014
Gece yakınması yok	2 olgu	21 olgu	
Gündüz yakınması var	3 olgu	2 olgu	0,045
Gündüz yakınması yok	2 olgu	20 olgu	
Egzersiz yakınması var	4 olgu	2 olgu	0,004
Egzersiz yakınması yok	1 olgu	20 olgu	
Beta-2 agonist gereksinimi var	4 olgu	2 olgu	0,004
Beta-2 agonist gereksinimi yok	1 olgu	20 olgu	
Son 1 yıl içinde atak geçirmiş	3 olgu	2 olgu	0,045
Son 1 yıl içinde atak geçirmemiş	2 olgu	20 olgu	
Hastalık kısmen kontrollü	4 olgu	2 olgu	0,004
Hastalık tam kontrollü	1 olgu	20 olgu	

* Yates düzeltilmeli p<0,05 anlamlı

Balgam sitolojisinde değerlendirilen eozinofil dışındaki hücrelerle astım kontrolü arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Balgam sitolojisinde eozinofil dışındaki hücreler ile hastalık kontrolü ilişkisi

	Nötrofil	Lenfosit	Makrofaj
r	-0,3	0,35	0,25
p	0,13	0,16	0,22

Astımlı hastalarda, hastalığı kısmen ve tam kontrollü olgular arasında alerji deri testleri ($p=1$), serum İgE düzeyleri ($p=0,14$) ve beta-2 agonist inhalasyonu ile FEV1 ($p=0,96$) ve FEF25-75 ($p=1$) reverzibilitesi açısından fark bulunmadı. Solunum fonksiyon testi bulguları ile hastalık kontrolü arasında ilişki saptanmadı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Hastalık kontrolü ile solunum fonksiyon testi bulgularının ilişkisi

	İşlem öncesi FEV1	İşlem sonrası FEV1	İşleme bağlı FEV1 değişimi	İşlem öncesi FEV1/FVC	İşlem sonrası FEV1/FVC	İşleme bağlı FEV1/FVC değişimi	İşlem öncesi FEF25- 75	İşlem sonrası FEF 25-75	İşleme bağlı FEF25- 75 değişimi
r	-0,04	-0,07	-0,07	0,07	0,12	0,11	0,09	0,08	0,04
p	0,86	0,74	0,74	0,73	0,55	0,59	0,66	0,68	0,85

Astımlı olguların hastalık süresi, inhale steroid kullanım süresi ve inhale steroid dozu ile balgam enflamatuvar hücreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Hastalık süresi, inhale steroid kullanım süresi ve inhale steroid dozu ile balgam sitolojik bulgularının ilişkisi

	Eozinofil	Nötrofil	Lenfosit	Makrofaj
Hastalık süresi	$r = -0,11$ $p = 0,85$	$r = -0,04$ $p = 0,81$	$r = -0,3$ $p = 0,23$	$r = 0,23$ $p = 0,26$
İnhale steroid kullanım süresi	$r = 0,12$ $p = 0,84$	$r = 0,00$ $p = 1,0$	$r = -0,42$ $p = 0,09$	$r = 0,13$ $p = 0,5$
İnhale steroid dozu	$r = 0,67$ $p = 0,22$	$r = 0,15$ $p = 0,48$	$r = -0,21$ $p = 0,41$	$r = -0,06$ $p = 0,77$

Astımlı hastaların balgam enflamatuvar hücre yüzdeleri ile solunum fonksiyon testi bulguları arasında anlamlı ilişki gösterilemedi (Tablo 4.11)

Tablo 4.11 Astımlı olguların solunum fonksiyon testi ölçümleri ile balgam sitolojisi ilişkisi

Solunum fonksiyon testi	Eozinofil	Nötrofil	Lenfosit	Makrofaj
İşlem öncesi	$r = -0,57$	$r = 0,003$	$r = -0,14$	$r = -0,45$
FEV1	$p = 0,32$	$p = 0,1$	$p = 0,59$	$p = 0,82$
FEV1 Beta-2 agonist cevabı	$r = -0,8$	$r = 0,21$	$r = 0,28$	$r = -0,26$
İşlem öncesi	$p = 0,11$	$p = 0,31$	$p = 0,26$	$p = 0,19$
FEV1/FVC	$r = -0,16$	$r = -0,22$	$r = -0,18$	$r = 0,14$
İşlem öncesi	$p = 0,8$	$p = 0,27$	$p = 0,48$	$p = 0,48$
FEF25-75	$r = 0,28$	$r = -0,34$	$r = 0,23$	$r = 0,09$
FEF25-75	$p = 0,65$	$p = 0,09$	$p = 0,35$	$p = 0,66$
Beta-2 agonist cevabı	$r = -0,79$	$r = -0,11$	$r = -0,28$	$r = 0,14$
İşlem sonrası	$p = 0,11$	$p = 0,58$	$p = 0,25$	$p = 0,48$
FEV1	$r = -0,54$	$r = 0,04$	$r = -0,02$	$r = -0,06$
İşlem sonrası	$p = 0,35$	$p = 0,84$	$p = 0,93$	$p = 0,75$
FEV1/FVC	$r = -0,23$	$r = -0,15$	$r = -0,07$	$r = 0,06$
İşlem sonrası	$p = 0,72$	$p = 0,45$	$p = 0,77$	$p = 0,77$
FEF25-75	$r = 0,46$	$r = -0,17$	$r = 0,32$	$r = -0,06$
İşleme bağlı	$p = 0,43$	$p = 0,41$	$p = 0,19$	$p = 0,77$
FEV1 değişimi	$r = -0,1$	$r = 0,07$	$r = 0,17$	$r = -0,54$
İşleme bağlı	$p = 0,88$	$p = 0,73$	$p = 0,51$	$p = 0,35$
FEV1/FVC	$r = -0,14$	$r = 0,05$	$r = 0,09$	$r = -0,04$
değişimi	$p = 0,83$	$p = 0,82$	$p = 0,73$	$p = 0,83$
İşleme bağlı	$r = 0,06$	$r = 0,22$	$r = 0,21$	$r = -0,23$
FEF25-75	$p = 0,9$	$p = 0,28$	$p = 0,41$	$p = 0,24$
değişimi				

5. TARTIŞMA

Astım, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve bu hücrelerden salınan medyatörlerin rol oynadığı kronik havayolu hastalığıdır. Erişkin astımlılarda havayolu enflamasyonu daha iyi tanımlanmış, tanı ve tedavi kılavuzlarına bir ölçüt olarak girmiştir. Çocukluk çağındaki astımda havayolu enflamasyonunun rolü üzerinde daha az çalışılmıştır. Bu nedenle çocuklar için hazırlanan tedavi kılavuzlarında astım, klinik belirti ve bulgular ile solunum fonksiyon testi sonuçlarına göre değerlendirilir (1).

Çocuklarda havayolu enflamasyonunun çalışmalarla tanımlanması gereklidir. Çünkü çocukluk çağında kortikosteroidler giderek artan oranlarda koruyucu tedavi olarak kullanılmaktadır ve doz ayarlaması havayolu enflamasyon derecesine bakılmak yerine hastanın yakınmalarına ve spirometri sonuçlarına göre yapılmaktadır (120). Çocuklarda gereksiz yere fazla kortikosteroid kullanımının boy büyümesini etkileyebileceği gösterilmiştir (121,122). Ayrıca astım genellikle çocukluk çağında başladığı için erişkinlerde erken enflamasyon göstergelerini doku tamirini içeren daha kronik değişikliklerden ayırmak zordur. Bu nedenle çocuklarda yapılan çalışmalarla astım patogenezi ile ilgili erişkin çalışmalarında elde edilemeyecek bilgilere ulaşılabilir (2).

Havayolu enflamasyonunu incelemek için bronş biyopsisi, bronşiyal fırçalama ve bronkoalveoler lavaj örneklerinde yapılan ölçümler çok değerlidir. Çocuklarda etik nedenlerle sınırlı sayıda yapılabilen bu invazif çalışmalarda elde edilen örneklerde eozinofil ve mast hücre aktivasyonu ile havayolu aşırı duyarlılığı arasında ilişki saptanmıştır (123,124). Ancak bu yöntemlerin rutin uygulamada kullanılması olası değildir.

1989 yılında Gibson ve arkadaşlarının (125), astımda uyarılmış balgam incelemesinin güvenilir ve geçerli bir yöntem olduğunu ortaya koymalarından itibaren bu yöntem enflamasyonun gösterilmesinde erişkin astımlılarda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Çocukluk çağı astımında da balgam indüksiyonu ile havayolu enflamasyonunun değerlendirildiği yayınlar giderek artmaktadır (105,113,114,128,129).

Bu çalışmada astımlı çocuklarda uyarılmış balgam tekniği ile havayolu enflamasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmaya hafif ve orta persistan astım tanısı ile izlenen 7-18 yaş arası 30 olgu ve aynı yaş grubundan 40 sağlıklı kontrol olgusu alınmıştır. Balgamların sitolojik incelemesi, hangi olgunun astımlı hangisinin kontrol grubunda olduğunu bilmeyen uzman patoloğ tarafından yapılmıştır. Hücre sayımında doğru sonuç almak için gerekli ölçütlere uygun olmayan balgam örnekleri sitolojik değerlendirmeyeyle belirlenerek yetersiz sayılmış ve çalışma dışı bırakılmıştır. Astım grubundaki olgulardan uyarıyla gerekli ölçütlere uygun balgam elde etme yüzdesi (%90), sağlıklı kontrol grubundaki olgulardan (%57,5) istatistiksel anlamlı olarak ($p = 0,007$) daha yüksek bulunmuştur. İki grup arasında bu kadar anlamlı fark bulunması üzerine balgam örnekleri tekrar aynı uzman patoloğ tarafından değerlendirilerek sağlıklı kontrol grubundaki olgularda astım grubundaki olgulara göre toplam hücre sayısının daha düşük olduğu yorumu yapılmıştır. Bu bulgu daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (111,126). Ayrıca daha önce yayınlanan çalışmalarda, astımlı çocuklardan sağlıklı çocuklara göre uyarılmış balgam yöntemi ile daha yüksek başarıyla balgam alınabildiği gösterilmiştir (127). Astım ve kontrol grupları arasında balgam toplanma süresi ($p=0,77$), yeterli balgamın elde edildiği tuzlu su konsantrasyonu ($p=0,65$) ve balgam nicelikleri ($p=0,46$) arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Hipertonik tuzlu su ile uyarı yapılarak gerekli ölçütlere uygun balgam tüm olguların %71,4'ünde elde edilmiştir. Daha önce çocuklarda yapılan çalışmalarda bu oran %56 ile %100 arasında saptanmıştır (105,114,127,128,129). Çalışmalar arasındaki bu fark yeterli balgam örneğinin tanımlanması ya da indüksiyon öncesi bronkodilatatör verilip verilmemesi gibi farklılıklara bağlanmıştır (114).

Bronşiyal enflamasyon üzerine etkili olduğu bilinen vücut kitle indeksleri açısından astımlı ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,08$).

Astım grubundaki olguların işlem öncesi ve sonrası FEV1 değerleri sağlıklı kontrol grubundaki olguların FEV1 değerlerinden yüksek bulunmuştur. Ancak arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Astımlı hastaların FEV1 değerlerinin daha iyi olmasının nedeni, önceden solunum fonksiyon testi ölçümleri yapılmış olduğu için daha iyi ve doğru şekilde üflemleri ile açıklanmıştır.

Sağlıklı kontrol grubundaki olguların, işlem performansından daha az etkilenen FEV1/FVC ölçümleri istatistiksel anlamlı olarak astım grubundaki olgulardan yüksek bulunmuştur ($p=0,01$).

Küçük havayollarında tıkanıklığı gösterdiği için astımlı çocuklarda değerli bir ölçüm olan FEF25-75 sonuçları astımlı olgularda sağlıklı kontrol grubundaki olgulardan düşük bulunmuştur. Ancak arada istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir. Çocukluk çağı astımında erişkin hastalardan farklı olarak genellikle yakınma olmadığı zamanlarda solunum fonksiyon testleri bozulmamakta (1), yalnız beta-2 agoniste yanıt olarak bazal değerlerde artış (reverzibilite) ya da metakolin, hipertonic tuzlu su gibi iritanlarla bazal değerlere göre düşme (bronkoprovokasyon testleri) saptanabilmektedir. Bu çalışmada ventolin inhalasyonu sonrası, astımlı olguların %59'unda FEV1, %56'sında FEF25-75 reverzibilitesi saptanmıştır.

Astım grubundaki olgularda, işlem sonrası FEV1, FEV1/FVC ve FEF25-75 ölçümlerinde sağlıklı kontrol grubundaki olgulardan daha fazla düşme görülmüş, FEV1 ($p=0,01$) ve FEF25-75 ($p=0,01$) ölçümlerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlıyken, FEV1/FVC ölçümündeki düşme anlamlı bulunmamıştır ($p=0,21$).

Astımlı olgularda hipertonic tuzlu su nebulizasyonu ile balgam uyarılması bronkokonstriksiyona neden olur (105,114,119). İşlemin, FEV1'de ortalama %5-7 düşüşe yol açtığı bildirilmiştir (103). Bazı çalışmalarda kullanılmamış olsa da, artık ağır bronkokonstriksiyon gelişimini engellemek amacıyla işlem öncesi kısa etkili beta-2 agonist verilmesi standart bir yöntem olarak önerilmektedir (106,119). İnhal kısa etkili beta-2 agonistin işlem öncesi uygulanması işleme bağlı bronkokonstriksiyon gelişimini engelleyebilir. Ancak tüm olgularda tam olarak koruyucu değildir (118,119). İşlem öncesi beta-2 agonist verildiğinde bazal değere göre akciğer fonksiyonlarında %10'dan fazla düşme çocukların %6-12'sinde görülmektedir (112,114,130).

Bu çalışmada işlem öncesi tüm olgulara 200 mikrogram kısa etkili inhale beta-2 agonist uygulanmış, hipertonic tuzlu su ile balgam uyarısı yapılan hiçbir olguda işlem sırasında ya da sonrasında yakınma olmamıştır. Ancak astımlı iki olguda yakınma olmamasına karşın, akciğer dinleme ve solunum fonksiyon testi bulgularıyla bronkokonstriksiyon (FEV1'de %17 ve %35 düşme) saptanmış, her iki olgu da kısa etkili beta-2 agonist nebulizasyonu ile kısa sürede düzelmiştir. Bu hastaların ilerleyen günlerde de herhangi bir yakınması olmamıştır.

Ancak yakınma olmadığı sırada saptanan bronkokonstrüksiyon, işlem sırasında olguların muayene ve solunum fonksiyon testleriyle yakın izleminin önemini bir kez daha göstermiştir. Kontrol grubunda, solunum fonksiyon testi bulgularında işleme bağlı bir bozulma gözlenmemiştir.

Çocuklarda astım süresi uzadıkça akciğer fonksiyonlarının azaldığını gösteren çalışmalar (131) olduğu gibi böyle bir ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da vardır (128). Bizim çalışmamızda da astımlı olguların hastalık süresi ile solunum fonksiyon testi bulguları arasındaki ilişki araştırılmış, ancak olguların solunum fonksiyon testi bulgularında bozulma olmadığı için anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. İnhal steroid kullanım süresi ile solunum fonksiyon testi bulguları arasında da ilişki gösterilememiştir.

Hastaların inhale steroid dozları ile işleme bağlı FEV1/FVC değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,02$), pozitif yönde ($r = 0,47$) bir ilişki saptanmıştır. Covar ve arkadaşlarının (114), yaptıkları bir çalışmada inhale steroid tedavisinin astımlı çocuklarda hipertonic tuzlu suyla balgam uyarılması işlemi sırasında bronkokonstriksiyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir.

Astıma bağlı alerjik enflamasyonda eozinofiller asıl etkin hücreler olarak incelenmektedir. Aktive olmuş eozinofiller salgıladıkları medyatörler yoluyla hassas havayolu epitelinde hasara neden olur, diğer enflamatuvar hücreler için kemotaktik etki gösterirler. Havayolu epitelinin yeniden yapılanması olarak adlandırılan subepitelial fibroz, anjiyogenez, düz kas hiperplazi ve hipertrofisi ve mukus gland hipertrofisine neden olurlar (41).

Sağlıklı insanların balgam örneklerinde eozinofil oranları % 0,4-1,1 arasındadır (52). Normal çocukların uyarılmış balgam örnekleri incelendiğinde asıl saptanan hücre makrofajlardır, eozinofil ve mast hücreleri nadiren görülmektedir. Cai ve arkadaşları (132), normal çocukların balgam örneklerinde, en fazla %2.5 oranında eozinofil olduğunu göstermiştir. Astımlı çocukların uyarılmış balgam örneklerinin sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığı çalışmalarda, astımlı çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha yüksek oranda balgam eozinofilisi bulunmuştur (129,132,133).

Klinik ve akciğer fonksiyon testleri açısından aralarında fark olmayan astımlı olguların balgam eozinofil yüzdeleri %0-50 arasında geniş bir aralıkta saptanmaktadır (52,134).

Bizim çalışmamızda da astım grubunda, sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla balgam eozinofilisi gösterilmiştir (**p=0,03**).

Astım olguları içinde de hastalığı kısmen kontrollü ve tam kontrollü gruplar arasında balgam eozinofili varlığı açısından yapılan karşılaştırmada, kısmen kontrollü grupta tam kontrollü gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla balgam eozinofilisi olduğu gösterilmiştir (**p=0,004**). Tek tek hastalık yakınmaları ile de balgam eozinofilisi arasında ilişki saptanmıştır. Hastaların gece (**r = 0,6, p = 0,001**), gündüz (**r = 0,51, p = 0,007**), egzersiz yakınmaları (**r = 0,66, p < 0,001**) ve beta-2 agonist gereksinimi (**r = 0,66, p < 0,001**) ile balgam eozinofilisi arasında pozitif yönde güçlü ilişki gösterilmiştir. Hastaların son 1 yıl içinde geçirdikleri astım atakları ile de balgam eozinofilisi arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki saptanmıştır (**r = 0,51, p= 0,007**). Hastalık kontrolü ile balgam eozinofilisi varlığı arasında negatif yönde güçlü ilişki bulunmuştur (**r = -0,66, p < 0,001**). Gece (**p=0,014**), gündüz (**p=0,045**) ve egzersiz yakınmaları (**p=0,004**), beta-2 agonist gereksinimi olan (**p=0,004**) hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla balgam eozinofilisi olduğu görülmüştür. Ayrıca son 1 yıl içinde astım atak geçiren (**p=0,045**) hastalarda da geçirmeyenlere göre daha fazla balgam eozinofilisi olduğu saptanmıştır.

Daha önceden de astımlı çocuklarda havayolu enflamasyon bulguları ile hastalık şiddeti arasında ilişki varlığını araştıran çalışmalar yapılmıştır. Gibson ve arkadaşlarının (133), 2003 yılında yaptıkları çalışmada astıma bağlı yakınmaları olan çocuklarda olmayanlara göre uyarılmış balgam örneklerinde daha yüksek oranda eozinofil saptanmıştır. Wilson ve arkadaşlarının (135) yaptığı çalışmada ise hastalık kontrolü ile havayolu enflamasyonu bulguları arasında ilişki gösterilememiştir.

Bu çalışmada astımlı olgularda değerlendirilenler arasında, hastalık kontrolü bulguları ile ilişkili olduğu saptanan tek gösterge havayolu eozinofilisidir. Hastalık kontrolü olan ve olmayan vakalarda alerji deri testleri (**p=1**), serum İgE düzeyleri (**p=0,14**) ve beta-2 agonist inhalasyonu ile FEV1 (**p=0,96**) ve FEF25-75 (**p=1**) reverzibilitesi açısından fark bulunamamış, solunum fonksiyon testi bulguları ile hastalık kontrolü arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca balgam sitolojisinde değerlendirilen eozinofil dışındaki hücrelerle astım yakınmaları arasında da anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Erişkin astımlılarda, uyarılmış balgam örneklerindeki enflamatuar hücreler ile havayolu tıkanıklık bulguları arasında ilişki saptanan çalışmalar vardır (136,137). Gibson ve arkadaşlarının (133), astımlı çocuklarda yaptıkları çalışmada ise balgam enflamatuar hücreleri ile solunum fonksiyon testi sonuçları arasında ilişki gösterilememiştir. Wilson ve arkadaşlarının (135) inhale kortikosteroid kullanan 58 astımlı çocukla yaptıkları çalışmada da ilişki gösterilememiştir. Çocuklarda solunum fonksiyon testi bulguları ile havayolu enflamasyon göstergeleri arasında ilişki gösterilememesinin nedeni solunum fonksiyon testlerinin henüz etkilenmemiş olması olarak açıklanmıştır (133). Bizim çalışmamızda da astım hastalarının balgam enflamatuar hücreleri ile solunum fonksiyon testi bulguları arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Astımlı vakaların hastalık süresi, inhale steroid kullanım süresi ve inhale steroid dozu ile balgam enflamatuar hücreleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç olarak gerekli önlemler alınarak astımlı çocuklarda balgam indüksiyonunu güvenle yapılabilmektedir.

Astım grubunda, kontrol grubundakilere göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olguda gerekli ölçütlere uygun balgam elde edilebilmiştir.

Bu çalışmada tümü inhale kortikosteroid kullanan astımlı olgularda, sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha fazla balgam eozinofilisi saptanmıştır. Balgamdaki diğer sitolojik bulgular açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Havayolu tıkanıklık bulguları ile balgam sitolojisi arasında ilişki gösterilememiştir.

Balgam eozinofilisi ile hastalık kontrolü arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgu standart dozlarda kortikosteroid kullanımına karşın baskılanmamış olan eozinofilik enflamasyonun klinik tablo üzerine çok etkili olduğunu göstermiştir. Astım olgularını kısmen ve tam kontrollü olarak gruplamada balgamda eozinofil saptanmasının önemli bir ayırt edici bulgu olacağı fikrine varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

70 çocuğa havayolu enflamasyon bulgularını değerlendirmek amacıyla hipertonic tuzlu su nebulizasyonu ile balgam uyarısı yapılmış, bu çocukların %71,4'ünden gerekli kriterlere uygun örnek elde edilerek balgam sitolojisi değerlendirilmiştir. Standart dozlarda kortikosteroid tedavisi kullanmalarına ve solunum fonksiyon testlerinde havayolu tıkanıklık bulguları olmamasına karşın astımlı olgularda sağlıklı çocuklardan daha fazla balgam eozinofilisi saptanmıştır.

Astımlı olgular kendi aralarında değerlendirildiğinde de balgam eozinofilisi ile hastalık kontrolü arasında güçlü ilişki gösterilmiş, kısmen kontrollü grupta tam kontrollü gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla balgam eozinofilisi saptanmıştır. Bu bulgu tedaviye karşın baskılanmamış olan eozinofilik enflamasyonun klinik tablo üzerine etkisini göstermiştir.

Gelecekte uyarılmış balgam yönteminin klinikte rutin kullanılabilecek duruma gelmesi ile astımlı olgularda hastalığın ağırlığı, kontrol altında olup olmadığı, tedavi yanıtı ya da hangi tedavinin uygulanması gerektiğinin daha iyi belirlenebileceği, yeni anti-enflamatuar tedavilerin geliştirilebileceği düşünülmektedir (138).

7. KAYNAKLAR

1. O'Byrne P. (2006): Global strategy for asthma management and prevention , Global Initiative for Asthma, <http://www.ginasthma.org>
2. Gibson P.G. (1998):Use of induced sputum to examine airway inflammation in childhood asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 102(5), 100s-101s
3. Marketos S.G., Ballas C.N. (1982): Bronchial asthma in the medical literature of Greek Antiquity, *J.Asthma*, 19, 263-269 (özet)
4. Rosner F. (1981): Moses Maimonides treatise on asthma, *Thorax*, 36 (4), 245-251 (özet)
5. Asthma , *Wikipedia*, <http://www.wikipedia.org>, (erişim tarihi 06.03.2008)
6. Tattersfield A.E., Knox A.J., Britton J.R., Hall I.P. (2002): Asthma, *Lancet*, 360 (9342), 1313-1322
7. Saraçlar Y., Yiğit Ş., Adalıoğlu G., Tuncer A., Tunçbilek E. (1997): Prevalence of allergic diseases in school children in Ankara, *J. Asthma*, 34, 23-30
8. Saraçlar Y., Şekerel B.E., Kalaycı Ö., Çetinkaya F., Adalıoğlu G., Tuncer A., Tezcan S. (1998): Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey, *Respir Med*, 92, 203-207
9. Öneş Ü., Sapan N., Somer A., Dişçi R., Salman N., Güler N., Yalçın I. (1997): Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey, *Allergy*, 52, 570-575
10. Türktaş İ., Selçuk Z.T., Kalyoncu A.F. (2001): Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children, *Turk J Pediatr*, 43, 1-11
11. Karaman Ö., Türkmen M., Uzuner N. (1997): Allergic diseases prevalence in İzmir, *Allergy Clin Immunol Int*, suppl 2, abstract 169
12. Öneş Ü., Akçay A., Tamay Z., Güler N., Zencir M. (2006): Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases 1 and 3), *Allergy*, 61, 1448-1453
13. Holloway J.W., Beghe B., Holgate S.T. (1999): The genetic basis of atopic asthma, *Clin Exp Allergy*, 29(8),1023-32
14. Wiesch D.G., Meyers D.A., Bleecker E.R. (1999): Genetics of asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 104(5), 895-901
15. Lai C.K., De Guia T.S., Kim Y.Y., Kuo S.H., Mukhopadhyay A., Postma D.S., Bleecker E.R., Amelung P.J., Holroyd K.J., Xu J., Panhuysen C.I.(1995): Genetic

- susceptibility to asthma bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy, *N Engl J Med*, 333(14), 894-900
16. Shore S.A., Fredberg J.J. (2005): Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness, *J Allergy Clin Immunol*, 115(5), 925-927
 17. Beutner D.A., Weiss S.T., Sutherland E.R. (2006): Obesity and asthma, *Am J Respir Crit Care Med*, 174(2), 112-119
 18. Horwood L.J., Fergusson D.M., Shannon F.T. (1985): Social and familial factors in the development of early childhood asthma, *Pediatrics*, 75(5), 859-868
 19. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M., Holberg C.J., Halonen M., Morgan W.J. (1995): Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates, *N Engl J Med*, 332(3), 133-138
 20. Wahn U., Lau S., Bergmann R., Kulig M., Forster J., Bergmann K. (1997): Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life, *J Allergy Clin Immunol*, 99(6), 763-769
 21. Sporik R., Holgate S.T., Platts-Mills T.A., Cogswell J.J. (1990): Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study, *N Engl J Med*, 323(8), 502-507
 22. Hogaboam C.M., Carpenter K.J., Schuh J.M., Buckland K.F. (2005): Aspergillus and asthma - any link? *Med Mycol*, 43 (Suppl1), S197-202
 23. Platts-Mills T., Vaughan J., Squillace S., Woodfolk J., Sporik R. (2001): Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet*, 357(9258), 752-756
 24. Gern J.E., Reardon C.L., Hoffjan S., Nicolae D., Li Z., Roberg K.A. (2004): Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy, *J Allergy Clin Immunol*, 113(2), 307-314.
 25. Celedon J.C., Litonjua A.A., Ryan L., Platts-Mills T., Weiss S.T., Gold DR. (2002): Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life, *Lancet*, 360(9335):781-782
 26. Almqvist C., Egmar A.C., van Hage-Hamsten M., Berglind N., Pershagen G., Nordvall S.L. (2003): Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort, *J Allergy Clin Immunol*, 111(4), 800-806
 27. Braun-Fahrlander C. (2003): Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 3(5), 325-329

28. Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F., Kjellman B. (2000): Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7, *Am J Respir Crit Care Med*, 161(5), 1501-1507
29. Gern J.E., Busse W.W. (2002): Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol*, 2(2), 132-138
30. Stein R.T, Sherrill D., Morgan W.J., Holberg C.J., Halonen M., Taussig L.M. (1999): Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years, *Lancet*, 354(9178), 541-545
31. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., Thomson L.J., McSharry C.P., Thomson N.C. (2002): Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma, *Thorax*, 57(3), 226-230
32. Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D., Thomson L., Borland W., Thomson N.C. (2003): Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma, *Am J Respir Crit Care Med*, 168(11),1308-1311
33. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J., Busse W.W., Clark T.J., Pauwels R.A.(2004): Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study, *Am J Respir Crit Care Med*, 170(8), 836-844
34. Dezateux C., Stocks J., Dundas I., Fletcher M.E. (1999): Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma, *Am J Respir Crit Care Med*, 159(2), 403-410
35. American Thoracic Society, (2000) What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society, *Am J Respir Crit Care Med*, 161(2), 665-673
36. Gauderman W.J., Avol E., Gilliland F., Vora H., Thomas D., Berhane K. (2004): The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age, *N Engl J Med*, 351(11), 1057-1067
37. Friedman N.J., Zeiger R.S. (2005): The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 115(6), 1238-1248
38. Devereux G., Seaton A. (2005): Diet as a risk factor for atopy and asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 115(6), 1109-1117
39. Cohn L., Elias J.A., Chupp G.L. (2004): Asthma: mechanisms of disease persistence and progression, *Annu Rev Immunol*, 22, 789- 815

40. Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W., Johnson M., Vignola A.M. (2000): Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling, *Am J Respir Crit Care Med*, 161(5), 1720-1745
41. Djukanovic R. (2002): Airway inflammation in asthma and its consequences: Implications for treatment in children and adults, *J Allergy Clin Immunol*, 109(6), 539s-548s
42. Wardlaw A.J., Dunnette S., Gleich G.J., Collind J.V., Kay A.B. (1988): Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma: relationship to bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis*, 137, 62-69
43. Krawiec M.E., Westcott J.Y., Chu H.W., Blazar S., Trudeau J.B., Schwartz L.B. (2001): Persistent wheezing in very young children associated with lower respiratory inflammation, *Am J Respir Crit Care Med*, 163, 1338-1343
44. Jarjour N.N., Calhoun W.J., Schwartz L.B., Busse W.W. (1991): Elevated bronchoalveolar lavage fluid histamine levels in allergic asthmatics are associated with increased airway obstruction, *Am Rev Respir Dis*, 144, 83-87
45. Cairns J.A., Walls A.F. (1997): Mast cell tryptase stimulates the synthesis of the type 1 collagen in human lung fibroblasts, *J Clin Invest*, 99, 1313-1321
46. Broide D.H., Gleich G.J., Cuomo A.J., Coburn D.A., Federman E.C., Schwartz L.B. (1991): Evidence of ongoing mast cell and eosinophil degranulation in symptomatic asthma airway, *J Allergy Clin Immunol*, 88, 637-648
47. Louis R., Shute J., Biagi S., Stanciu L., Marrelli F., Tenor H. (1997): Cell infiltration, ICAM-1 expression, and eosinophil chemotactic activity in asthmatic sputum, *Am J Respir Crit Care Med*, 155, 466-472
48. Djukanovic R., Homeyard S., Gratzio C., Madden J., Walls A., Montefort S. (1997): The effect of treatment with oral corticosteroids on asthma symptoms and airway inflammation, *Am J Respir Crit Care Med*, 155, 826-832
49. Wenzel S.E., Schwartz L.B., Langmack E.L., Halliday J.L., Trudeau J.B., Gibbs R.L. (1999): Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics, *Am J Respir Crit Care Med*, 160, 1001-1008
50. Louis R., Lau L.C., Bron A.O., Roldaan A.C., Radermecker M., Djukanovic R. (2000): The relationship between airways inflammation and asthma severity, *Am J Respir Crit Care Med*, 161, 9-16

51. Sampson A.P. (2001): Eosinophils: provokers or bystanders in asthma? *Clin Exp Allergy Rev*, 1, 73-76
52. Brightling C.E. (2006): Clinical Applications of induced sputum, *Chest*, 129, 1344-1348
53. Larche M., Robinson D.S., Kay A.B. (2003): The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 111(3), 450-463
54. Kuipers H., Lambrecht B.N. (2004): The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma, *Curr Opin Immunol*, 16(6), 702-708
55. Peters-Golden M. (2004): The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 31(1), 3-7
56. Vignola A.M., La Grutta S., Chiappara G., Benkeder A., Bellia V., Bonsignore G. (2002): Cellular network in airways inflammation and remodelling, *Pediatr Respir Rev*, 3, 41-46
57. Wenzel S. (2003): Mechanisms of severe asthma, *Clin Exp Allergy*, 33(12), 1622-1628
58. Chung K.F. (2000): Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J*, 15(5), 961-968
59. Groneberg D.A., Quarcoo D., Frossard N., Fischer A. (2004): Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases, *Allergy*, 59(11), 1139-1152
60. Barnes P.J., Chung K.F., Page C.P. (1998): Inflammatory mediators of asthma: an update, *Pharmacol Rev*, 50(4), 515-596
61. Miller A.L., Lukacs N.W. (2004): Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease, *Immunol Allergy Clin North Am*, 24(4), 667-683
62. Leff A.R. (2001): Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med*, 52, 1-14
63. Ricciardolo F.L., Sterk P.J., Gaston B., Folkerts G. (2004): Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev*, 84(3), 731-765
64. Smith A.D., Taylor D.R. (2005): Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 5(1), 49-56
65. James A. (2005): Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med*, 11(1), 1-6
66. Vignola A.M., Mirabella F., Costanzo G., Di Giorgi R., Gjomarkaj M., Bellia V. (2003): Airway remodeling in asthma. *Chest*, 123(3 Suppl), 417s-422s

67. Hirst S.J., Martin J.G., Bonacci J.V., Chan V., Fixman E.D., Hamid Q.A.(2004): Proliferative aspects of airway smooth muscle, *J Allergy Clin Immunol*, 114(2 Suppl), 2-17
68. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R.(2005): Interpretative strategies for lung function tests, *Eur Respir J*, 26(5), 948-968
69. American Thoracic Society (1995): Standardization of Spirometry, 1994 Update, *Am J Respir Crit Care Med*, 152(3), 1107-1136
70. Official statement of the European Respiratory Society (1993): Standardized lung function testing, *Eur Respir J Suppl*, 16, 1-100
71. Sawyer G., Miles J., Lewis S., Fitzharris P., Pearce N., Beasley R. (1998): Classification of asthma severity: should the international guidelines be changed? *Clin Exp Allergy*, 28(12), 1565-1570
72. Eid N., Yandell B., Howell L., Eddy M., Sheikh S. (2000): Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics*, 105(2), 354-358
73. Pizzichini M.M., Popov T.A., Efthimiadis A., Hussack P., Evans S., Pizzichini E. (1996): Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma, *Am J Respir Crit Care Med*, 154(1), 866-869
74. Kharitonov S., Alving K., Barnes P.J. (1997): Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations, The European Respiratory Society Task Force, *Eur Respir J*, 10(7), 1683-1693
75. Horvath I., Barnes P.J. (1999): Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects, *Clin Exp Allergy*, 29(9), 1276-1280
76. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S., Hargadon B., Parker D., Bradding P. (2002): Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial, *Lancet*, 360(9347), 1715-1721
77. Smith A.D., Cowan J.O., Brassett K.P., Herbison G.P., Taylor D.R. (2005): Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma, *N Engl J Med*, 352(21), 2163-2173
78. Adams N.P., Bestall J.C., Jones P.W., Lasserson T.J., Griffiths B., Cates C. (2005): Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children, *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3), CD003534
79. Powell H., Gibson P.G. (2004): High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, (2), CD004109

80. The Childhood Asthma Management Program Research Group (2000): Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma, *N Engl J Med*, 343(15), 1054-1063
81. Szeffler S.J., Phillips B.R., Martinez F.D., Chinchilli V.M., Lemanske R.F., Strunk R.C. (2005): Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 115(2), 233-242
82. Vidal C., Fernandez-Ovide E., Pineiro J., Nunez R., Gonzalez-Quintela A. (2001): Comparison of montelukast versus budesonide in the treatment of exercise-induced bronchoconstriction, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 86(6), 655-658
83. Simons F.E., Villa J.R., Lee B.W., Teper A.M., Lyttle B., Aristizabal G. (2001): Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study, *J Pediatr*, 138(5), 694-698
84. Lemanske R.F. Jr., Sorkness C.A., Mauger E.A., Lazarus S.C., Boushey H.A., Fahy J.V. (2001): Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial, *JAMA*, 285(20), 2594-2603
85. Malone R., LaForce C., Nimmagadda S., Schoaf L., House K., Ellsworth A. (2005): The safety of twice-daily treatment with fluticasone propionate and salmeterol in pediatric patients with persistent asthma, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 95(1), 66-71
86. Bisgaard H. (2003): Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children, *Pediatr Pulmonol*, 36(5), 391-398
87. Pedersen S. (1985): Treatment of nocturnal asthma in children with a single dose of sustained-release theophylline taken after supper, *Clin Allergy*, 15(1), 79-85
88. Magnussen H., Reuss G., Jorres R. (1988): Methylxanthines inhibit exercise-induced bronchoconstriction at low serum theophylline concentration and in a dose-dependent fashion, *J Allergy Clin Immunol*, 81(3), 531-537
89. Tasche M.J., Uijen J.H., Bernsen R.M., de Jongste J.C., van Der Wouden J C. (2000): Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review, *Thorax*, 55(11), 913-920
90. Guevara J.P., Ducharme F.M., Keren R., Nihtianova S., Zorc J. (2006): Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma, *Cochrane Database Syst Rev*, (2), CD003558

91. The Childhood Asthma Management Program Research Group (2000): Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma, *N Engl J Med*, 343(15), 1054-1063
92. Spooner C.H., Saunders L.D., Rowe B.H. (2000): Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction, *Cochrane Database Syst Rev*, 2
93. Humbert M., Beasley R., Ayres J., Slavin R., Hebert J., Bousquet J. (2005): Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy, *Allergy*, 60(3), 309-316
94. Holgate S.T., Chuchalin A.G., Hebert J., Lotvall J., Persson G.B., Chung K.F. (2004): Efficacy and safety of a recombinant antiimmunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma, *Clin Exp Allergy*, 34(4), 632-638
95. Djukanovic R., Wilson S.J., Kraft M., Jarjour N.N., Steel M., Chung K.F. (2004): Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma, *Am J Respir Crit Care Med*, 170(6), 583-593
96. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M. (2003): Allergen immunotherapy for asthma, *Cochrane Database Syst Rev*, (4), CD001186
97. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J., Alvarez-Cuesta E., Canonica G.W., Chapman M.D. (1998): Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases, World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 81(5), 401-405
98. Williams S.J., Winner S.J., Clark T.J. (1981): Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma, *Thorax*, 36(8), 629-632
99. Dinh Xuan A.T., Lebeau C., Roche R., Ferriere A., Chaussain M. (1989): Inhaled terbutaline administered via a spacer fully prevents exercise- induced asthma in young asthmatic subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled study, *J Int Med Res*, 17(6), 506-513
100. Rodrigo G., Rodrigo C., Burschtin O. (1999): A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma, *Am J Med*, 107(4), 363-70
101. McDonald N.J., Bara A.I. (2003): Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age, *Cochrane Database Syst Rev*, (3), CD003535
102. Brightling C.E. (2006): Sputum induction in asthma a research technique or a clinical tool? *Chest*, 129(3), 503-504
103. Başoğlu Ö.K. (2001): İndüklenmiş balgamin tanısal değeri, *Toraks Dergisi*, 2(2), 53-61

104. Pavord I.D., Pizzichini M.M., Pizzichini E., Hargreave F.E. (1997): The use of induced sputum to investigate airway inflammation, *Thorax*, 52, 498–501
105. Jones P.D., Hankin R., Simpson J., Gibson P.G., Henry R.L. (2001): The tolerability, safety, and success of sputum induction and combined hypertonic saline challenge in children, *Am J Respir Crit Care Med*, 164, 1146–1149
106. Paggiaro P.L., Chanez P., Holz O., Ind P.W., Djukanovic R., Maestrelli P., Sterk P.J. (2002): Sputum induction, Report of Working Group 1, *Eur Respir J*, 20(suppl 37), 3s-8s
107. Popov T.A., Pizzichini M.M., Pizzichini E. (1995): Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis, *Eur Respir J*, 8, 559–565
108. Bacci E., Cianchetti S., Paggiaro P.L. (1996): Comparison between hypertonic and isotonic saline-induced sputum in the evaluation of airway inflammation in subjects with moderate asthma, *Clin Exp Allergy*, 26, 1395–1400
109. Holz O., Jorres R.A., Koschyk S., Speckin P., Welker L., Magnussen H. (1998): Changes in sputum composition during sputum induction in healthy and asthmatic subjects, *Clin Exp Allergy*, 28, 284–292
110. Van der Vaart H., Postma D.S., Timens W., Kauffman H.F., Hylkema M.N., Ten Hacken N.H.T. (2006): Repeated sputum inductions induce a transient neutrophilic and eosinophilic response, *Chest*, 130, 1157-1164
111. Li A.M., Tsang T.W.T., Chan D.F.Y., Sung R.Y.T., Fok T.F. (2005): Induced sputum in childhood asthma, *Hong Kong Med J*, 11, 289-294
112. Fahy J. V. (1998): A safe, simple, standardized method should be used for sputum induction for research purposes, *Clin Exper All*, 28, 1047-1049
113. Palomino A.L.M., Bussamra M.H.C.F., Romanholo B.M.S., Martins M.A., Nunes M.P.T., Rodrigues J.C. (2005): Induced sputum in children and adolescents with asthma: safety, clinical applicability and inflammatory cells aspects in stable patients and during exacerbation, *J Pediatr (Rio J)*, 81(3), 216-224
114. Covar R.A., Spahn J.D., Martin R.J., Silkoff P.E., Sundstrom D.A., Murphy J., Szeffler S.J. (2004): Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 114(3), 575-582
115. Pavord I.D., Brightling C.E., Woltmann G. (1999): Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma, *Lancet*, 353, 2213–2214
116. Jayaram L., Pizzichini M.M., Cook R.J. (2006): Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations, *Eur Respir J*, 27, 483–494

117. Cianchetti S., Bacci E., Ruocco L. (1999): Salbutamol pretreatment does not change eosinophil percentage and eosinophilic cationic protein concentration in hypertonic saline-induced sputum in asthmatic subjects, *Clin Exp Allergy*, 29, 712–718
118. Popov T.A., Pizzichini M.M., Pizzichini E. (1995): Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis, *Eur Respir J*, 8, 559–565
119. Pizzichini E., Pizzichini M.M.M., Leigh R., Djukanovic R., Sterk P.J.(2002): Safety of sputum induction, *Eur Respir J*, 20, Suppl. 37, 9s–18s
120. Gaston B. (2005): Inhaled corticosteroid dose reduction in childhood asthma is nitrosopnea informative? *Am J Respir Crit Care Med*, 171, 1065–1069
121. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2 (1997): guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, Md.: National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH publication no. 97–4051
122. Simons FER Canadian Beclomethasone Dipropionate-Salmeterol Xinafoate Study Group (1997): A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma, *N Engl J Med*, 337,1659–1665
123. Ferguson A.C., Wong F.W. (1989): Bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children. Correlation with macrophages and eosinophils in bronchoalveolar lavage fluid, *Chest*, 96, 988-989
124. Ferguson A.C., Whitelaw M., Brown H. (1992): Correlation of bronchial eosinophil and mast cell activation with bronchial hyperresponsiveness in children with asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 90, 609-613
125. Gibson P.G., Girgis-Gabardo A., Morris M.M., Mattoli S., Kay J.M., Dolovich J (1989): Cellular characteristics of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis, *Thorax*, 44, 693-699
126. Ozseker F., Buyukozturk S., Depboylu B., Yilmazbayhan D., Karayigit E., Gelincik A., Genc S., Colakoglu B., Dal M., Issever H. (2006): Serum amyloid A (SAA) in induced sputum of asthmatics: A new look to an old marker, *International Immunopharmacology* 6, 1569–1576
127. Gibson P.G., Henry R.L., Thomas P. (2000): Noninvasive assessment of airway inflammation in children:induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate, *Eur Respir J*, 16, 1008-1015
128. Papadopouli E., Tzanakis N., Tsoumakidou M., Kyriakoy D., Plataki M., Mantzouranis E.C.,Siafakas N.M. (2006): Comparison of induced sputum

- inflammatory profiles between childhood and adult-onset asthma *Respiratory Medicine*, 100, 1442–1450
129. Wilson N.M., Bridge P., Spanevello A., Silverman M. (2000): Induced sputum in children: feasibility, repeatability, and relation of findings to asthma severity, *Thorax*, 55, 768-774
 130. Gibson P.G., Grootendorst D.C., Henry R.L., Pin I., Ryttilä P.H., Wark P., Wilson N., Djukanovic R. (2002): Sputum induction in children, *Eur Respir J*, 20, 44s–46s
 131. Zeiger R.S., Dawson C., Weiss S. (1999): Relationships between duration of asthma and asthma severity among children in the CAMP, *J Allergy Clin Immunol*, 103, 376–387
 132. Cai Y., Carty K., Henry R.L., Gibson P.G (1998): Persistence of sputum eosinophilia in children with controlled asthma when compared with healthy children, *Eur Respir J*, 11, 848-853
 133. Gibson P.G., Simpson J.L., Hankin R., Powell H., Henry R.L. (2003): Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma, *Thorax*, 58, 116–121
 134. Holz O., Kips J., Magnussen H. (2000): Update on sputum methodology, *Eur Respir J*, 16, 355-359
 135. Wilson N.M., James A., Uasuf C., Payne D.N., Hablas H., Agrofoti C., Bush A.(2001): Asthma severity and inflammation markers in children, *Pediatr Allergy Immunol*, 12, 125-132
 136. Crimi E., Spanevello A., Neri M. (1998): Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma, *Am J Respir Crit Care Med*, 157, 4–9
 137. Ronchi M.C., Piragino C., Rosi E. (1996): Role of sputum differential cell count in detecting airway inflammation in patients with chronic bronchial asthma or COPD, *Thorax*, 51, 1000–1004
 138. Vignola A.M., Rennard S.I., Hargreave F.E., Fahy J.V., Bonsignore M.R., Djukanovic R., Sterk P.J.(2002): Future directions, *Eur Respir J*, 20, Suppl. 37, 51s–55s

EK -1**HASTA FORMU**

Adı Soyadı:

Dosya No:

Anne/baba adı:

Telefon no:

Cinsiyet: Erkek Kız

Doğum tarihi:

Yaş:

Tartı:

Boy:

Astım başlangıç yaşı:

İnhale steroid başlama yaşı:

En son aldığı tedavi:

İlacını düzenli kullanıyor mu:

Gündüz yakınmaları:

Gece yakınmaları:

Egzersiz yakınmaları:

Beta-2 agonist gereksinimi:

Son 1 yılda geçirdiği atak sayısı:

İlaç yan etkisi:

Doğum tartısı:

Erken doğum öyküsü:

Var

Yok

Gebelikte sigara kullanımı:

Var

Yok

Pasif

Ailede atopi öyküsü:

Var

Yok

Alerjik rinit:

Var

Yok

Atopik dermatit:

Var

Yok

Deri testi sonucu:

Serum Ig E sonucu:

Beta-2 agonist öncesi

FEV1:

FEV1/FVC:

FEF 25-75:

İşlem öncesi

FEV1:

FEV1/FVC:

FEF 25-75:

%3 sonrası

FEV1:

FEV1/FVC:

FEF 25-75:

%4 sonrası

FEV1:

FEV1/FVC :

FEF 25-75:

%5 sonrası

FEV1:

FEV1/FVC :

FEF 25-75:

Yeterli balgam % ile elde edildi

İndüksiyon süresi:

Balgam miktarı:

İşlem sırasında semptom:

EK-2 (TABLO)**Astım olgularının yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksleri**

Olgular	Yaş	Cinsiyet	Vücut kitle indeksi kg/m²
1	11,50	ERKEK	16,70
2	11,50	KIZ	15,00
3	7,58	KIZ	17,45
4	7,75	ERKEK	17,83
5	9,00	ERKEK	18,00
6	16,50	ERKEK	16,48
7	11,83	ERKEK	12,50
8	8,16	KIZ	18,86
9	10,66	ERKEK	23,68
10	10,16	KIZ	17,89
11	15,16	ERKEK	21,20
12	10,92	ERKEK	19,70
13	15,83	KIZ	25,10
14	10,25	ERKEK	17,05
15	11,16	KIZ	16,50
16	10,25	KIZ	19,63
17	9,33	KIZ	14,20
18	12,75	ERKEK	23,05
19	8,00	ERKEK	19,23
20	12,25	ERKEK	23,29
21	7,42	ERKEK	19,85
22	11,25	ERKEK	16,75
23	11,16	KIZ	16,84
24	11,00	KIZ	13,88
25	9,75	ERKEK	21,12
26	12,83	ERKEK	22,80
27	12,16	ERKEK	20,98

EK-3 (TABLO)**Sağlıklı kontrol olgularının yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksleri**

Olgular	Yaş	Cinsiyet	Vücut kitle indeksi kg/m²
1	15,83	ERKEK	17,69
2	14,16	ERKEK	17,32
3	9,66	KIZ	16,40
4	9,50	ERKEK	14,38
5	10,25	ERKEK	16,66
6	10,25	ERKEK	17,30
7	12,00	KIZ	15,50
8	10,75	ERKEK	15,10
9	16,66	KIZ	31,50
10	14,00	KIZ	20,83
11	8,00	KIZ	21,89
12	9,83	ERKEK	19,63
13	9,83	KIZ	16,18
14	17,50	KIZ	24,00
15	10,50	KIZ	19,52
16	18,00	ERKEK	23,65
17	11,16	ERKEK	16,50
18	9,00	KIZ	15,95
19	13,75	ERKEK	19,14
20	17,00	KIZ	17,93
21	17,00	KIZ	16,53
22	11,50	KIZ	19,98
23	11,42	KIZ	20,61

EK-4 (TABLO)**Astım olgularının hastalık ve inhale steroid kullanım süreleri, steroid dozları**

Olgular	Astım süresi (yıl)	İnhale steroid kullanım süresi (yıl)	İnhale steroid dozu (mikrogram)
1	2	1	200
2	4	3,5	100
3	0,25	0,16	250
4	3	0,16	200
5	7	7	500
6	13	10	200
7	4	2	250
8	0,16	0,16	250
9	9	9	200
10	9	9	100
11	14	13	100
12	8	8	200
13	12	9	200
14	5	5	200
15	9	4	200
16	3	2	500
17	6,5	6	250
18	10	5	200
19	6	6	200
20	10	5	500
21	6	4	250
22	2	0,25	200
23	9	2	250
24	5	4	200
25	5	4	200
26	9	5	200
27	10	6	200

EK- 5 (TABLO)

Astımlı hastaların gündüz, gece, egzersiz yakınmaları, son 1 yıl içinde akut atak varlığı ve beta-2 agonist gereksinimleri

Olgular	Gündüz yakınma	Gece yakınma	Egzersiz yakınması	Beta-2 agonist gereksinimi	Son 1 yıl da akut astım atak
1	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
2	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
3	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
4	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
5	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
6	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
7	VAR	YOK	YOK	VAR	VAR
8	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
9	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
10	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
11	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
12	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
13	YOK	YOK	VAR	VAR	YOK
14	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
15	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
16	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
17	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
18	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
19	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
20	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
21	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
22	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
23	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
24	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
25	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
26	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
27	YOK	YOK	VAR	YOK	YOK

EK- 6 (TABLO)**Astım olgularının solunum fonksiyon testi sonuçları (FEV1)**

Olgular	İşlem öncesi FEV1 %	İşlem sonrası FEV1 %	FEV1’de işleme bağlı değişim %
1	105	106	1
2	87	84	-3
3	100	98	-2
4	112	118	6
5	95	90	-5
6	106	105	-1
7	91	88	-3
8	93	84	-9
9	94	97	3
10	96	96	0
11	85	85	0
12	88	85	-3
13	98	95	-3
14	121	116	-5
15	89	54	-35
16	106	89	-17
17	80	73	-7
18	92	89	-3
19	82	88	6
20	84	78	-6
21	127	118	-9
22	90	92	2
23	90	88	-2
24	81	77	-4
25	113	109	-4
26	110	104	-6
27	109	107	-2

EK-7 (TABLO)**Astım olgularının solunum fonksiyon testi sonuçları (FEV1/FVC)**

Olgular	İşlem öncesi FEV1/FVC %	İşlem sonrası FEV1/FVC %	FEV1/FVC’de işleme bağlı değişim %
1	104	107	2
2	88	84	-4
3	100	97	-3
4	97	91	-6
5	105	107	2
6	108	104	-4
7	104	98	-6
8	116	115	-1
9	100	97	-3
10	113	100	-13
11	111	95	-16
12	102	100	-2
13	112	109	-3
14	108	115	7
15	114	108	-6
16	111	111	0
17	109	113	4
18	99	95	-4
19	100	103	3
20	110	115	5
21	109	111	2
22	100	98	-2
23	97	95	-2
24	110	117	7
25	115	115	0
26	103	98	-5
27	114	114	0

EK-8 (TABLO)**Astım olgularının solunum fonksiyon testi sonuçları (FEF25-75)**

Olgular	İşlem öncesi FEF25-75 %	İşlem sonrası FEF25-75 %	FEF25-75'te işleme bağlı değişim %
1	113	110	-3
2	75	73	-2
3	93	94	1
4	96	94	-2
5	126	117	-9
6	105	104	-1
7	92	98	-2
8	142	90	-44
9	90	97	-2
10	109	100	-9
11	96	95	-1
12	87	85	-2
13	96	93	-3
14	135	115	-20
15	113	55	-58
16	96	108	12
17	116	107	-9
18	95	91	-4
19	97	92	-5
20	85	73	-12
21	179	190	11
22	117	117	0
23	93	90	-3
24	118	121	3
25	174	169	-5
26	91	89	-2
27	131	127	-4

EK-9 (TABLO)**Sağlıklı kontrol olgularının solunum fonksiyon testi sonuçları (FEV1)**

Olgular	İşlem öncesi FEV1 %	İşlem sonrası FEV1 %	FEV1’de işleme bağlı değişim %
1	96	95	-1
2	91	92	1
3	90	92	2
4	85	92	7
5	90	92	2
6	89	90	1
7	94	99	5
8	73	86	13
9	87	87	0
10	110	111	1
11	81	78	-3
12	83	79	-4
13	88	92	4
14	104	107	3
15	76	79	3
16	105	104	-1
17	88	88	0
18	77	80	3
19	88	90	2
20	94	91	-3
21	84	88	4
22	90	87	-3
23	76	85	9

EK-10 (TABLO)**Sağlıklı kontrol olgularının solunum fonksiyon testi sonuçları (FEV1/FVC)**

Olgular	İşlem öncesi FEV1/FVC %	İşlem sonrası FEV1/FVC %	FEV1/FVC'de işleme bağlı değişim %
1	99	100	1
2	115	116	1
3	99	101	2
4	100	98	-2
5	110	109	-1
6	118	120	2
7	104	104	0
8	115	116	1
9	116	115	-1
10	116	116	0
11	116	116	0
12	116	116	0
13	112	113	1
14	115	115	0
15	114	115	1
16	119	118	-1
17	116	116	0
18	116	116	0
19	116	116	0
20	117	112	-5
21	116	114	-2
22	116	114	-2
23	106	99	-7

EK-11 (TABLO)**Sağlıklı kontrol olgularının solunum fonksiyon testi sonuçları (FEF25-75)**

Olgular	İşlem öncesi FEF25-75 %	İşlem sonrası FEF25-75 %	FEF25-75'te işleme bağlı değişim %
1	94	94	0
2	94	95	1
3	91	95	4
4	90	94	4
5	95	94	1
6	90	91	1
7	99	113	14
8	98	99	1
9	110	118	8
10	141	153	12
11	150	132	-18
12	137	157	20
13	94	100	6
14	158	158	0
15	78	89	11
16	122	110	-12
17	133	136	3
18	128	157	29
19	122	127	5
20	106	102	-4
21	106	97	-7
22	117	108	-9
23	108	103	-5

EK-12 (TABLO)**Astım grubundaki olguların sitolojik inceleme sonuçları**

Astım olguları	Eozinofil (%)	Nötrofil (%)	Lenfosit (%)	Makrofaj (%)
1	0	2	0	98
2	0	55	0	45
3	0	10	10	80
4	8	25	33	44
5	19	23	16	42
6	0	30	0	70
7	0	90	0	10
8	0	16	16	68
9	0	22	7	71
10	12	14	12	62
11	0	20	0	80
12	0	22	21	57
13	3	29	10	58
14	4	48	4	44
15	0	7	21	72
16	0	66	14	20
17	0	26	10	64
18	0	20	0	80
19	0	80	0	20
20	0	0	10	90
21	0	21	29	50
22	0	20	67	13
23	0	5	0	95
24	0	17	54	29
25	0	3	0	97
26	0	77	13	10
27	0	32	31	37

EK-13 (TABLO)**Kontrol grubundaki olguların sitolojik inceleme sonuçları**

Kontrol olguları	Eozinofil (%)	Nötrofil (%)	Lenfosit (%)	Makrofaj (%)
1	0	10	2	88
2	0	32	47	21
3	0	70	16	14
4	0	0	45	55
5	0	34	33	33
6	0	16	40	44
7	0	8	8	84
8	0	0	20	80
9	0	0	10	90
10	0	10	20	70
11	0	20	30	50
12	0	20	40	40
13	0	40	40	20
14	0	10	10	80
15	0	30	0	70
16	0	35	20	45
17	0	5	5	90
18	0	45	15	40
19	0	45	35	20
20	0	2	0	98
21	0	4	1	95
22	0	0	1	99
23	0	2	2	96

Yardımcı Araştırmacının Özgeçmişi

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Banu Küçükemre Aydın

Doğum tarihi :09.08.1978

Doğum yeri : Sivas

Medeni hali: Evli

Eğitim

Eczacıbaşı İlköğretim Okulu

Pendik Lisesi

Kadir Has Lisesi

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

İ.Ü. İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Tıpta uzmanlık öğrencisi

Adres

Kayışdağı Cd Ali Ay Sk 10/5 Kozyatağı Kadıköy

Tlf: 0 216 469 95 11

Cep tlf: 0 532 416 14 74

e-mail : bkucukemre@yahoo.com

Yabancı Dil

İngilizce

Katıldığı Araştırmalar ve Yayınları

Insulin resistance and body composition in preterm born children during prepubertal ages
Feyza Darendeliler, Firdevs Baş, Rüveyde Bundak, Asuman Çoban, Özlem Sancaklı, Sema Kabataş Eryılmaz, Banu Küçükemre, Rian Dişçi, Gülbin Gökçay, Semih Akı, Zeynep İnce, Nurten Eskiurt, Clinical Endocrinology (Oxf.) 2007 Dec 7 (Epub ahead of print)

Optik atrofi, işitme kaybı ve periferik nöropati olgusu, Bülent Kara, Aytaç Yaman, Banu Küçükemre, Meral Özmen, Yeşim Parman, Nöropsikiatri Arşivi, 2006; 43(1-4):37-42

Evaluation of insulin resistance in preterm born children in prepuberty, Feyza Darendeliler, Rüveyde Bundak, Firdevs Baş, Asuman Çoban, Banu Küçükemre, Zeynep İnce, Gülay Can, 45th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Rotterdam, The Netherlands, 2006, Hormone Research 2006;65 (suppl 4): 67-68

Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğinden izlenen 2002 yılı doğumlu bebeklerin ve ailelerinin özellikleri, Emrah Can, Banu Küçükemre, Şükran Poyrazoğlu, Gülbin Gökçay, Serpil Uğur Baysal , 28. Pediatri Günleri, İstanbul, 2006

Catch up growth in preterm infants in height, weight and head circumference
Firdevs Baş, Asuman Çoban, Feyza Darendeliler, Banu Küçükemre, Rüveyde Bundak, Zeynep İnce, Gülay Can, ESPE/LWPES 7th Joint Meeting Paediatric Endocrinology, France, 2005, Hormone Research 2005;64(suppl 1): 192-193

Kritik çocuk hastalarda kan şekeri düzeyinin mortaliteye etkisi var mı? Soysal DD, Karaböcüoğlu M, Küçükemre B, Çıtak A., Üçsel R,Uzel N , 2. Ulusal Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Kongresi , Nevşehir, 2005

21 Hidroksilaz eksikliğine bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazi tanılı vakalarımızda CYP21 geni mutasyonları ve genotip fenotip ilişkisi, Firdevs Baş, Hülya Kayserili, Selman Gökalp, Banu Küçükemre, Nurçin Saka, M.Yüksel Apak, Hülya Günöz, 8. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi, Erzurum, 2003

Analysis Of P300 Variability In Single Oddball Responses Using Damped Sinusoids, H.Utkan Aydın, Ahmet Ademoğlu, Banu Küçükemre, Tamer Demiralp, Yorgo Istefanopulos Isik 2000 Workshop on Biomedical Information Engineering, Istanbul, 2000

P300 Potansiyelinin Zaman-Frekans Bileşenleri Alzheimer Hastalığında Bozulan Farklı Bilişsel Alanları Yansıtır, H.U. Aydın, H.A. Hanağası, M. Devrim, B. Küçükemre, H.A. Şahin, B. Bilgiç, H. Gürvit, A. Ademoğlu, M. Emre, T. Demiralp, Birinci Ulusal Nörobilim Kongresi, Eskişehir, 2002

Katıldığı Kurslar

‘Pediatrik Alerjik Aciller Kursu’ 29. Pediatri Günleri, İstanbul, Mayıs 2007

‘Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu’ Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği, İÜ İTF Ocak 2007

‘Pediatrik Hematoloji/ Onkoloji Uygulamalı Tanı Kursu’ 27. Pediatri Günleri, İstanbul 2005

Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü ve İzmir Tabip Odası işbirliğinde gerçekleştirilen ‘Neonatal Resüsitasyon Kursu’ , İstanbul 2004

Tübitak ve Türk Tabipleri Birliği’nin düzenlediği “Klinik Araştırmaların Tasarımı, Yürütme, Sunum İlkeleri ve Kalite Kontrolü” konulu eğitim programı , Ankara, 1999

Diğer Aktiviteler

‘11. , 12. , 13., 14.ve 15. Diyabetik Çocuklar Kampı’ kamp doktorluğu, Edirne Enez 2003, 2004, 2005, 2006, 2007

İÜ İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. ‘Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı’ düzenleme kurulu üyesi, 2003-2004, 2004-2005, 2005-2006

İÜ İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı 16.04.2004 sözlü sunum

‘Pediatrik Endokrinolojide Taramalar’

Başkan Prof. Dr. Hülya Günöz, konuşmacılar Doç. Dr. Firdevs Baş, Dr. Banu Küçükemre

14th International Medical Sciences Student Congress, İstanbul, 1998 ve 15th International Medical Sciences Student Congress , İstanbul, 1999 organizasyon komitesi üyeliği.

Öğrenci Bilimsel Araştırma Kolu (ÖBAK) Başkan Yardımcılığı,1998-1999