



**T.C.**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ASTIMLI HASTALARDA  
FENOTİPİK DAĞILIM VE KÜME ANALİZLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sakine NAZİK**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Haluk TÜRKTAŞ**

**ANKARA – 2013**

# İÇİNDEKİLER

|                                                   |             |
|---------------------------------------------------|-------------|
| <b>TEŞEKKÜRLER</b>                                | <b>i</b>    |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>                              | <b>ii</b>   |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b>                              | <b>iii</b>  |
| <b>KISALTMALAR</b>                                | <b>iiii</b> |
| <b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b>                            | <b>1</b>    |
| <b>2.GENEL BİLGİLER</b>                           | <b>3</b>    |
| 2.1.Astım Hastalığının Tanımı                     | 3           |
| 2.2.Astımda Epidemiyoloji                         | 3           |
| 2.3.Risk Faktörleri                               | 5           |
| 2.3.1.Kişisel Risk Faktörleri                     | 5           |
| 2.3.1.1.Genetik                                   | 5           |
| 2.3.1.2.Obezite                                   | 6           |
| 2.3.1.3.Cinsiyet                                  | 7           |
| 2.3.2.Çevresel Faktörler                          | 7           |
| 2.3.2.1.Allerjenler                               | 8           |
| 2.3.2.2.Enfeksiyonlar                             | 8           |
| 2.3.2.3.Mesleksel Astım                           | 9           |
| 2.3.2.4.Sigara                                    | 10          |
| 2.3.2.5.Dış ve İç Ortam Hava Kirliliği            | 10          |
| 2.3.2.6.Diyet                                     | 10          |
| 2.4.Astımda Patogenez                             | 11          |
| 2.5.Astımda Tanı ve Sınıflama                     | 12          |
| 2.5.1.Anamnez                                     | 12          |
| 2.5.2.Fizik Muayene                               | 13          |
| 2.6.Astımda Tanı ve Takip için Kullanılan Testler | 14          |

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| 2.6.1.Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü                           | 14 |
| 2.6.2.Geri Dönüşümlülük ve Değişkenlik                          | 15 |
| 2.6.3.Zirve Ekspirasyon Akımı Ölçülmesi                         | 16 |
| 2.6.4.Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının Ölçülmesi                  | 17 |
| 2.6.5.Hava Yolu İnflamasyonunun İnvaziv Olmayan Göstergeleri    | 18 |
| 2.6.6.Allerjinin Değerlendirilmesi                              | 18 |
| 2.6.7.Diğer Testler                                             | 19 |
| 2.7.Astım Tedavisi                                              | 20 |
| 2.7.1.Hasta/Hekim İşbirliği, Hasta Eğitimi                      | 20 |
| 2.7.2.Risk Faktörlerinin Belirlenmesi ve Uzaklaştırılması       | 20 |
| 2.7.3.Astımın Değerlendirilmesi, Tedavisi ve İzlemi             | 21 |
| 2.7.3.1.Başlangıç Tedavisi                                      | 22 |
| 2.7.3.2.Kontrolü Sağlamaya Yönelik Tedavi                       | 23 |
| 2.7.3.3.İzlem                                                   | 27 |
| 2.7.4.Bazı Özel Durumların Tedavisi                             | 27 |
| 2.7.4.1.Gebelik ve Astım                                        | 27 |
| 2.7.4.2.Gastro-Özofageal Reflü ve Astım                         | 28 |
| 2.7.4.3.Astım ve Allerjik Rinit                                 | 28 |
| 2.7.4.4.Astım ve Sinüzit                                        | 29 |
| 2.8.Astım Fenotipleri                                           | 29 |
| 2.8.1.Klinik ve Fizyolojik Özelliklerine Göre Astım Fenotipleri | 31 |
| 2.8.1.1.Şiddetine Göre Astım                                    | 31 |
| 2.8.1.2.Atak Eğilimine Göre Astım                               | 31 |
| 2.8.1.3.Tedaviye Dirençli Astım                                 | 31 |
| 2.8.1.4.Başlama Yaşına Göre Astım                               | 32 |
| 2.8.2.Tetikleyicilere Göre Fenotipler                           | 32 |
| 2.8.2.1.Aspirine Duyarlı Astım                                  | 32 |

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| 2.8.2.2.Allerjik Astım                | 32        |
| 2.8.2.3.Mesleksel Astım               | 33        |
| 2.8.2.4.Menstürel Astım               | 33        |
| 2.8.2.5.Egzersiz ile Tetiklenen Astım | 33        |
| 2.8.3.İnflamatuvar Fenotipler         | 33        |
| 2.8.3.1.Eozinofilik Astım             | 33        |
| 2.8.3.2.Nötrofilik Astım              | 34        |
| 2.8.3.3.Pauci-Granülositik Astım      | 34        |
| <b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b>              | <b>35</b> |
| 3.1.Kümeler ve Açıklamaları           | 35        |
| 3.2.Veri Toplama Yöntemi              | 36        |
| 3.3.İstatistiksel Yöntem              | 39        |
| <b>4.BULGULAR</b>                     | <b>40</b> |
| <b>5.TARTIŞMA VE SONUÇ</b>            | <b>51</b> |
| <b>6.ÖZET</b>                         | <b>57</b> |
| <b>7.SUMMARY</b>                      | <b>59</b> |
| <b>8.KAYNAKLAR</b>                    | <b>61</b> |

## TEŞEKKÜRLER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık eğitimim boyuncaengin bilgi ve tecrübelerinden faydalanarak eğitimime katkıda bulunan, vizitinden her daim keyif ve bilgi aldığım, interstisyel akciğer hastalıklarını ve bilgisayarlı akciğer tomografisi okumayı bana sevdiren tez danışmanım Sayın **Prof.Dr.Haluk TÜRKTAŞ'a**, medikal ve paramedikal disiplini örnek aldığım, uyku tıbbını bana sevdiren ve uyku tıbbının derinliklerini kendisinden öğrendiğim Sayın **Prof.Dr.Oğuz KÖKTÜRK'e**, asistanlığımın ilk yılından itibaren bana ne denli değerli bir klinikte olduğumu başım her sıkıştığında hatırlatan ve kliniğimin kıymetini bilmemi bir kere daha sağlayan Sayın **Prof.Dr.N.Numan EKİM'e**, hastalar ile iyi iletişimin ne denli önemli olduğunu kendisinde gördüğüm Sayın **Prof.Dr.Can ÖZTÜRK'e**, yoğun bakım hastalarına mutlak ilgi, emek ve istek ile bakılınca işimin kolaylaştığı bana gösteren Sayın **Prof.Dr.Gül GÜRSEL'e**, edinilecek hobiler ile hayatın daha renkli geçeceğini gördüğüm Sayın **Prof.Dr.Tansu U.ÇİFTÇİ'ye**, karşılaşılan her türlü problemde pratik çözümlerini her seferinde hayranlıkla izlediğim ve örnek aldığım Sayın **Prof.Dr.İ.Kıvılcım OĞUZÜLGEN'e**, zorlu asistanlık sürecime neşe ve eğlenceyi sokan, her hastanın mutlak ayrıntılı incelenmesi gerektiğini öğrendiğim Sayın **Prof.Dr.Nurdan KÖKTÜRK'e**, rehber takip etme bilincini bana aşıl原因 ve vizitlerinde her türlü temel bilgiyi edindiğim Sayın **Prof.Dr.Ahmet S.YURDAKUL'a**, hekimlikte karşılaşılan sıkıntılardaki sabrın önemini gördüğüm ve hastaya hakimiyetini örnek aldığım Sayın **Doç.Dr.Müge AYDOĞDU'ya**,

Asistanlığımın zorlu geçen ilk yılında desteklerini hep yanımda hissettiğim, birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım **Dr.Emine GENCER** ve **Dr.Ayşe BAHA'ya**,

Kliniğimin ayrıcalıklı ve mutlu çalışma ortamını bana her daim hissettiren **Dr.Çiğdem HANAZAY**, **Dr.Tuğba KÖRLÜ**, **Dr.Murat TÜRK** ve **Dr.T.Zeynep IŞIKDOĞAN'a** ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

Sadece “dost” tanımının onu tanımlamaya yetmeyeceğini bildiğim, benim için dosttan çok öte olan, dert ortağım, mutluluk ortağım **Billur'a**,

Hayatımı tesadüflere bırakmayan, fakülte hayatımdan bu yana doktorluğun zorlu süreçlerini benimle yaşayan, benimle birlikte sınava giren, benimle nöbet tutan adeta benimle birlikte hasta takip eden, huysuzluklarımda bile hep güleryüzüyle bana pozitif enerji veren canımın içi **Annem'e**,

Sırtımı yasladığımda hep arkamda olduğunu bildiğim, beni daima destekleyen, benimle gurur duyan ve benim de onunla gurur duyduğum canımın içi **Babam'a**,

Hüznümde, mutluluğumda hep yanımda olan, yüzümde her daim tebessümler açtıran, arkadaşım, sırdaşım, kardeşim, herşeyim **Hüseyin'e**,

Yanımda olmanın bana huzur verdiği, tıp fakültesinin bana mesleğimle birlikte kazandırdığı en büyük değer olan, her daim yanımda olacağını bildiğim ve yanımda olacağım hayat arkadaşım **Burak'a** teşekkürlerimi sunarım.

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Astımın ortaya çıkışında ve gelişiminde rol alan etkin faktörler | 5  |
| <b>Tablo 2.</b> Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar                             | 21 |
| <b>Tablo 3.</b> Tedavi öncesi astım ağırlığının değerlendirilmesi                | 22 |
| <b>Tablo 4.</b> Astım Kontrol Ölçeği (ACQ)                                       | 25 |
| <b>Tablo 5.</b> Astım fenotipleri                                                | 30 |
| <b>Tablo 6.</b> Hastaların demografik verileri                                   | 40 |
| <b>Tablo 7.</b> Tedavi dağılımları                                               | 42 |
| <b>Tablo 8.</b> Kümelere göre allerjik rinit dağılımı                            | 43 |
| <b>Tablo 9.</b> Kümelere göre sinüzit dağılımı                                   | 44 |
| <b>Tablo 10.</b> Kümelere göre GÖR dağılımı                                      | 44 |
| <b>Tablo 11.</b> Kümelere göre hipertansiyon dağılımı                            | 45 |
| <b>Tablo 12.</b> Kümelere göre kalp yetmezliği dağılımı                          | 46 |
| <b>Tablo 13.</b> Kümelere göre BKI ortalamaları                                  | 46 |
| <b>Tablo 14.</b> Ortalama periferik kan eozinofil yüzdeleri                      | 47 |
| <b>Tablo 15.</b> Ortalama Total IgE değerleri                                    | 47 |
| <b>Tablo 16.</b> Kümelere göre cilt testi sonuç dağılımları                      | 48 |
| <b>Tablo 17.</b> Tedavilerin kümelere göre dağılımı                              | 48 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> Astım-obezite ilişkisi                                                       | 7  |
| <b>Şekil 2.</b> Astım patogenezi ve progresyonu                                              | 12 |
| <b>Şekil 3.</b> Astımda basamaklı tedavi yaklaşımı                                           | 23 |
| <b>Şekil 4.</b> Astım kontrol testi (ACT)                                                    | 24 |
| <b>Şekil 5.</b> Ağır astım araştırma programına göre kümeler                                 | 36 |
| <b>Şekil 6.</b> Komorbiditeler                                                               | 41 |
| <b>Şekil 7.</b> Ağır astım araştırma programı kriterlerine göre küme dağılımları             | 43 |
| <b>Şekil 8.</b> SARP küme özellikleri ile çalışmamızın küme özelliklerinin karşılaştırılması | 55 |

SARP : Severe Asthma Research Program

FEV<sub>1</sub>: Zorlu Ekspiryumun Birinci Saniyesinde Verilen Hava Hacmi

GÜTF: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

ECRHS : European Community Respiratory Health Survey

UHY-ME: Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması

GÖR: Gastro-özafageal reflü

Th: T Helper

RSV: Respiratuvar Sinsityal Virüs

BCG: Bacille Calmette-Guérin

IgE: Immunglobulin E

IL: Interlökin

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktör

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

FVC: Zorlu Vital Kapasite

PEF: Zirve Akım Hızı

LTRA: Lökotrien Reseptör Antagonistleri

IKS: İn hale Kortikosteroid

LABA: Uzun Etkili Beta Agonist

ACT: Astım Kontrol Testi

ACQ : Astım Kontrol Ölçeğı

ARIA : Allergic Rhinitis and its Impact On Asthma

NSAİ: Non-Steroida Antiinflamatuvar

BKI: Beden Kitle İndeksi

kg/m<sup>2</sup>: Kilogram/Metrekare

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Astım hava yollarının geri dönüşümlü kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Yakınmalar, özellikle gece ve sabaha karşı ortaya çıkmaktadır.<sup>1</sup> Bu yakınmalar değişik derecelerde olabilen diffüz hava yolu obstrüksiyonuna bağlıdır.<sup>2,3</sup>

Astım ile ilgili çeşitli rehberlerde üzerinde fikir birliği bulunan tanı ve tedavi algoritmaları tanımlanmıştır. Ancak bu tanımlamaların farklı fenotiplerin hepsini birden kapsamaları mümkün olmamaktadır. Fenotip, “organizmanın genetik özelliklerinin çevre ile etkileşimi sonrası dış görünüşünde ortaya çıkan özellikler” şeklinde tanımlanmaktadır. Zaman içerisinde çeşitli astım fenotipleri tanımlamıştır ve tüm bu farklı fenotipler “astım” tanımı altında toplanmıştır. Farklı fenotiplerin farklı tedavi stratejileri ve tedaviye farklı yanıtları olması nedeni ile son yıllarda astım hastalarında fenotipik değerlendirmeler hız kazanmıştır. İlk fenotip sınıflamaları ile astım üç gruba ayrılmıştır. Bunlar; klinik ve fizyolojik fenotipler, tetikleyicilere göre fenotipler ve inflamatuvar fenotipler şeklinde tanımlanmıştır.<sup>4</sup>

Son yıllarda astım ile ilgili birçok fenotipik küme analizleri yapılmıştır. 2009 yılında yapılan Ağır Astım Araştırma Programı (SARP) çalışmasında ağır astımı olan 726 hasta 34 değişken kullanılarak beş kümeye ayrılmıştır ve gösterilmiş ki hastalar sadece pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub>, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> ve astım başlangıç yaşı olacak şekilde üç değişken kullanılarak da fenotipik kümeler ayrılabilir. <sup>5</sup>

Bizim çalışmamızın amacı, üç değişkenin (pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri, astım başlangıç yaşı) kullanıldığı Ağır Astım Araştırma Programı (SARP) algoritması ile hastaları beş fenotipik kümeye ayırmak, kümelerin

özelliklerini ortaya koymak ve SARP algoritmasının Türk popülasyonunda uygulanabilirliğini değerlendirmektir.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.ASTIM HASTALIĞININ TANIMI**

Astım hastalığı, başlıca mast hücreleri, T lenfositler ve eozinofiller olmak üzere çok sayıda hücrel faktörün rol aldığı, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Astım hastalığında izlenen kronik inflamatuvar süreç, özellikle gece veya sabaha karşı gelişen, tekrarlayıcı özellik gösteren öksürük, hırıltı solunum ve göğüste sıkışma hissi ile karakterizedir. Bu kronik inflamatuvar süreç, hava yollarında aşırı duyarlığa neden olmaktadır. Hava yolu obstrüksiyonu değişken düzeylerde olabilmekte ve kendiliğinden veya ilaçlar ile düzelen geri dönüşümlü bir seyir izlemektedir.<sup>2,3</sup>

Yunanca'da kelime anlamı "zorlu üfleme" kökünden türetilen astım hastalığına dair ilk detaylı bilgiler Galen ve Aretaeus tarafından ortaya konmuştur. Astım hastalığına dair ilk kitap ise 1698 yılında Sir John Floyer tarafından yazılmış olup, Salter'in 1864 yılında yapmış olduğu çalışmalar doğrultusunda astım intrensek ve ekstrensek olarak ikiye ayrılmıştır.<sup>6</sup> Son yıllarda yapılan çalışmalar ile astımın patofizyolojisi, etyolojisi, immünolojisi ve farmakolojisine yönelik önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmakla birlikte bu hastalığa dair henüz aydınlatılmamış birçok konu vardır.

### **2.2.ASTIMDA EPİDEMİYOLOJİ**

Astım hastalığının tüm dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilendiği tahmin edilmektedir. Ülkeler arasında farklılık göstermekle beraber son 40 yıl içinde tüm ülkelerde astım ve alerji prevalansı artış göstermiştir ve 2025 yılına kadar 100 milyon kişinin daha bu kronik inflamatuvar hastalığa sahip olacağı öngörülmektedir.<sup>2,3</sup>

Hastalığın prevalansı farklı ülkelerde değişiklik göstermekle birlikte çocukluk çağında %10-15, erişkinlerde ise %5-10 olarak bildirilmektedir.<sup>2,7</sup> Ülkemizde astım prevalansı ise bildirim verilerinin yetersizliği nedeniyle bilimsel araştırma sonuçlarına göre tespit edilmiş olup farklı değerler ortaya konmuştur. Ülkemizde 14 farklı ilde yapılan, anket bazlı, çok merkezli bir araştırmada 6-15 yaş arası çocuklarda ortalama astım prevalansı %13.36 olarak tespit edilirken, yaşanan bölgeye göre farklılık saptanmıştır. Kentsel alanda yaşayan çocuklarda %13.8 iken kırsal alanlarda yaşayanlarda %11.9 olarak bulunmuştur ve erkek çocuklarda fazla bulunmuştur.<sup>8</sup> Ülkemizde erişkin yaş grubunda yapılan araştırmalarda ise sıklıkla “European Community Respiratory Health Surevy (ECRHS)” anketine başvurulmuştur. Bu araştırmaların neticesinde ülkemizde erişkin yaş grubunda astım prevalansı %3.1 - 9.4, astım ile uyumlu semptom varlığı ise %19.3 - 20.9 arasında saptanmıştır. 2003 Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik (UHY-ME) Çalışması Hane Halkı araştırmasına göre ülkemizde 18 yaş üzeri astım sıklığı %3.87 şeklinde sunulmuştur. Cinsiyete göre astım sıklığı ise erkeklerde %3.11 ve kadınlarda %4.44 olarak bildirilmiştir. Bu verilerin ışığında, astım insidansı toplamda yüzbinde 204.9; erkeklerde 256.2 ve kadınlarda 152.2 olarak ortaya konmuştur. Prevalanslar ise toplamda binde 38.7; erkeklerde 31.1 ve kadınlarda 44.4 olarak saptanmıştır.<sup>9</sup>

Astıma bağılı ölüm sayısının dünyada yılda 250.000 olduğu tahmin edilmektedir. Ülkeler arası belirgin farklılıklar mevcuttur ve ölüm oranları hastalık prevalansı ile uyumlu değildir. Hastalığın morbiditesi; yaşam kalitesi, sağık hizmeti, astım ciddiyeti, ilaç kullanımı, tedavinin maliyeti gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Ölümlerin çoğı önlenabilir ölümlerdir ve uzun dönem medikal tedavinin yetersizliği ile son atakta tedavinin geciktirilmesinden kaynaklanır.<sup>10-12</sup>

## 2.3.RİSK FAKTÖRLERİ

Astım hastalığı için risk faktörleri kişisel risk faktörleri ve çevresel risk faktörleri olmak üzere iki grupta incelenebilir.

**Tablo 1.** Astımın ortaya çıkışında ve gelişiminde rol alan etkin faktörler<sup>2</sup>

| Kişisel Faktörler                                                                                                      | Çevresel Faktörler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Genetik: <ul style="list-style-type: none"><li>• Atopi</li><li>• Bronş hiperreaktivitesi</li></ul> Cinsiyet<br>Obezite | Allerjenler: <ul style="list-style-type: none"><li>• İç ortam: eviçi akarları, evcil hayvanlar, hamamböceği ve küf mantarları</li><li>• Dış ortam: polenler ve küf mantarları</li></ul> Enfeksiyonlar (viral etkenler)<br>Mesleki duyarlılaştırıcılar<br>Sigara (aktif ve pasif içicilik)<br>Hava kirliliği (iç ve dış ortam)<br>Diyet |

### 2.3.1.KİŞİSEL RİSK FAKTÖRLERİ

#### 2.3.1.1. Genetik

Astımın ailesel geçiş gösterdiğine dair veriler bulunmaktadır. Astım prevalansı erişkinlerde %5-10 iken, anne yada babadan birinde astım hastalığı olan çocukta astım görülme riski 2-3 kat artmakta, anne ve babanın her ikisinde astım hastalığı olan çocuklarda ise bu risk 6-7 kat artmaktadır.<sup>3,13</sup>

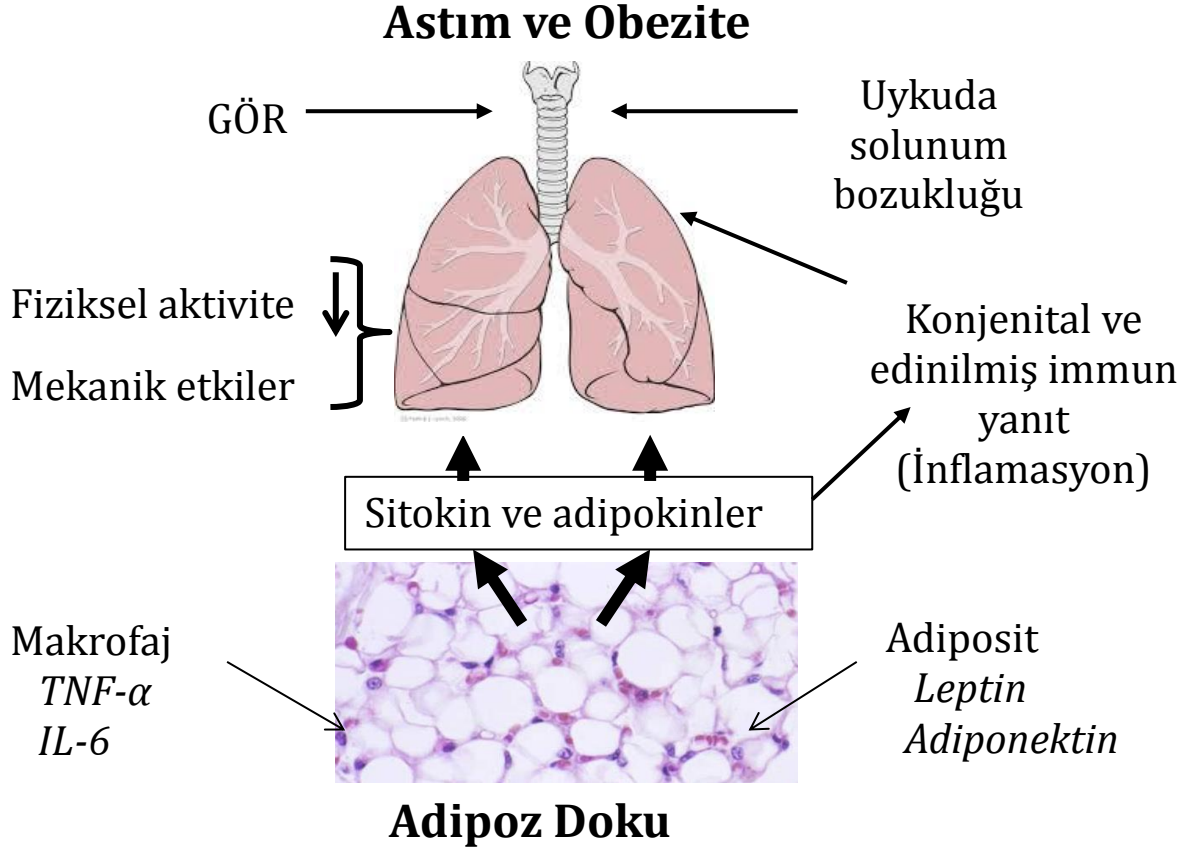
Astım patogenezinde birçok farklı gen rol oynamaktadır.<sup>14,15</sup> Allerjene özgül IgE yapısında antikor üretimi ile ilişkili genler, havayolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili genler,

inflamatuvar sitokinlerin salınımı ile ilişkili genler, astım tedavisine yanıtı düzenleyen genler başta olmak üzere birçok gen bildirilmiştir. Çeşitli kromozomlarda astım ile ilgili bölgeler bulunmuştur ancak astım atopi ile direkt ilişkili bir gen henüz bulunamamıştır.<sup>3,16</sup>

### **2.3.1.2.Obezite**

Obezite, vücutta yağ hücrelerinde depolanan doğal enerjinin ciddi risk oluşturacak şekilde artıp, beden kitle indeksinin 30'un üzerinde olması şeklinde tanımlanabilir. Obezite astım gelişimine katkıda bulunan ve astımın kontrolünü güçleştiren bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Obezitenin astım gelişimini nasıl kolaylaştırdığı kesin olarak bilinmemektedir. Ancak olası mekanizmaların etkisi düşünülmektedir. Bunlar genetik, sistemik inflamasyon, oksidatif stres, komorbiditeler ( GÖR, uykuda solunum bozukluğu) ve akciğer mekanikleri üzerine olan olumsuz etki (ekspiratuvar rezerv hacmin düşmesi) olarak sıralanabilir.<sup>17,18</sup>

Başta leptin olmak üzere adipositlerden salınan proinflamatuvar sitokinler astıma eğilimi arttırmaktadır.<sup>17,18</sup>



**Şekil 1.** Astım-Obezite ilişkisi

### 2.3.1.3. Cinsiyet

Çocukluk dönemi astımında erkek cinsiyet önemli bir risk faktörüdür. Yaş ilerledikçe bu fark kapanmaktadır. Yetişkin dönemde, astım kadınlarda daha sık görülmektedir. Bu farkın nedeni tam olarak açıklanamamıştır.<sup>19,20</sup>

### 2.3.2.ÇEVRESEL RİSK FAKTÖRLERİ

Çevresel faktörler hem astımın ortaya çıkmasında, hem de hastalığın semptomlarının artmasında rol oynamaktadır.<sup>2</sup>

### **2.3.2.1. Allerjenler**

İç ve dış ortam allerjenleri astım semptomlarında artışa sebep olmakla birlikte astım gelişimindeki rolleri net olarak aydınlatılamamıştır.<sup>2,21,22</sup> Ev tozu akar allerjenleri, kedi ve köpek tüyünün yenidoğan döneminden 3 yaşına kadar astım için risk faktörü olduğu saptanmıştır.<sup>23</sup>

Çocuklardaki duyarlanma allerjene, allerjenin dozuna, maruz kalınan yaşa ve genetik faktörlere bağlıdır. Bazı çalışmalarda ev tozu akarları astım için bir risk faktörü olarak tespit edilmişken, bazı çalışmalarda bunun aksi tespit edilmiştir.<sup>24-26</sup> Kedi ve köpekler ile ilgili başka bir çalışmada, çocukluk döneminde bu allerjenlere maruziyetin, astım gelişimine karşı koruyucu olduğu savunulur iken<sup>27</sup>, başka bir çalışmada bu maruziyetlerin allerjik duyarlanmayı arttırdığı öne sürülmüştür<sup>28,29</sup> Bununla birlikte, kırsal kesimlerde yetişen çocuklarda astım görülme sıklığı düşük bulunmuştur.<sup>2,30,31</sup> Bu durum hijyen hipotezi ile açıklanmıştır.<sup>32</sup> Bu hipoteze göre, erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyet çocuğun immün sistemini 'non-allerjik' yola yönlendirir ve astım ile beraber diğer allerjik hastalıkların da riski azalmaktadır.<sup>2</sup> Bu hipoteze göre; kardeşleri ile yetişen veya kreşe devam eden çocuklarda enfeksiyon riski artarken, bu durum ileride allerjik hastalık ve astım gelişme riskine karşı koruyucu olabilmektedir.<sup>33,34</sup>

### **2.3.2.2. Enfeksiyonlar**

Günümüzde viral solunum yolu enfeksiyonlarının her yaş grubunda astım atağını tetiklediği kesin olarak bilinmektedir. Ancak viral solunum yolu enfeksiyonlarının astımı ortaya çıkaran bir risk faktörü olduğu konusunda henüz bir fikir birliği yoktur.<sup>13</sup> Ancak

yenidoğan döneminde geçirilen respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ve parainfluenza virüs enfeksiyonları bronşiolite yol açabilmekte ve ortaya çıkan semptomlar astımı taklit edebilmektedir.<sup>35,36</sup> Bazı prospektif çalışmalarda, çocukluk döneminde RSV enfeksiyonu geçiren çocukların %40'ında enfeksiyonun devam ettiği ve astım geliştiği gözlenmiştir.<sup>35</sup> Ancak bazı çalışmalarda kızamık, hatta RSV enfeksiyonlarının bile astım gelişimine karşı koruyucu olduğu ileri sürülmüştür.<sup>37</sup> Ayrıca kancalı solucan enfeksiyonlarının da astım gelişimine karşı koruyucu olduğu ileri sürülmüştür.<sup>38</sup> Bacille Calmette-Guérin (BCG) aşılmasının da diğer allerjik hastalıklara karşı değil, ancak astıma karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>39</sup>

### **2.3.2.3. Mesleksel Astım**

Mesleksel astım, iş ortamlarında maruz kalınan maddeler nedeniyle ortaya çıkan astım olarak tanımlanmaktadır ve üç yüzden fazla madde ile ilişkilendirilmektedir.<sup>40,41</sup> Astım endüstrileşmiş ülkelerdeki en yaygın mesleksel solunum sistemi hastalığıdır.<sup>42,43</sup> Çalışma ortamlarında meydana gelen iki astım türü, *mesleki astım* ve *iş ile kötüleşen astımdır*. Mesleki astımda, sadece iş ortamında meydana gelen havayolu kısıtlılığı, bronşiyal duyarlılık yada her ikisi bulunur; ancak iş yeri dışında bu semptomlar görülmez. İş ile kötüleşen astımda ise önceden var olan astım çalışma ortamındaki irritanlar yada fiziksel uyarıcılarla tetiklenmektedir. <sup>44</sup>

Mesleki astım, latans periyodu olan ve latans periyodu olmayan mesleki astım olmak üzere iki grupta incelenebilir. Latans periyodu olan mesleki astımın immünolojik mekanizmalar, latans periyodu olmayan mesleki astımın ise yüksek doz irritan, kimyasal gaz, dumana bir yada birden fazla kere maruziyet ile oluştuğu düşünülmektedir.<sup>44</sup>

#### **2.3.2.4. Sigara**

Sigara astım için bir risk faktörüdür, aynı zamanda astım kontrolünü güçleştiren bir nedendir. Sigara kullanımı ve/veya sigara dumanına maruziyet astım hastalarında akciğer fonksiyonlarındaki bozulmaya,<sup>45</sup> astım ağırlığının artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, tütün dumanı inhaler<sup>46,47</sup> ve sistemik steroid<sup>48</sup> tedavisine cevabın azalmasına ve astım kontrolünün zorlaşmasına<sup>49</sup> neden olmaktadır.

Hem prenatal,<sup>45</sup> hem de postnatal olarak tütün dumanına maruziyet, erken çocukluk döneminde astım benzeri semptomlara yol açmaktadır. Prenatal yada postnatal dönemde annesi sigara içen yenidoğanlara doğumdan hemen sonra akciğer fonksiyonları ölçülerek yapılan çalışmalarda maternal sigara içiminin akciğer gelişimini etkilediği gösterilmiştir.<sup>50</sup> Ayrıca, sigara içen annelerin çocuklarında ilk bir yılda hışıltılı hastalık geçirme riski 4 kat artmıştır.<sup>51</sup>

#### **2.3.2.5. Dış ve İç Ortam Hava Kirliliği**

Dış ortam hava kirliliği ile astım gelişimi arasındaki ilişki tartışmalıdır.<sup>52</sup> Hava kirliliğinin olduğu ortamda büyüyen çocuklarda akciğer gelişimi kısıtlı olmakla beraber, bunun astıma yol açıp açmadığı net bilinmemektedir.<sup>53</sup> Ancak hava kirliliği artışının astıma bağlı hastane başvurularını arttırdığı gözlemlenmiştir ve bu ilişki iç ortam kirleticileri ile de gözlemlenmiştir.<sup>2</sup>

#### **2.3.2.6. Diyet**

Astım gelişiminde diyetin, özellikle anne sütünün rolü çok araştırılmıştır. Çalışmalarda inek sütünden veya soya proteininden elde edilen hazır mamalar ile beslenen çocuklarda, anne sütü ile beslenen çocuklara göre daha yüksek oranlarda

hışıltı ortaya çıktığı saptanmıştır.<sup>54</sup> Artmış oranlarda hazır gıda ile beslenme, düşük antioksidan (meyve, sebze) alımı, artmış n-6 poliansatüre yağ asidi (margarin ve bitkisel yağlarda bulunan) alımı, yetersiz oranlarda n-3 poliansatüre yağ asidi alımının (yağlı balıkta bulunan) astım ve atopik hastalıktaki artışa katkıda bulunduğu düşünülmektedir.<sup>55</sup>

## 2.4.ASTIMDA PATOGENEZ

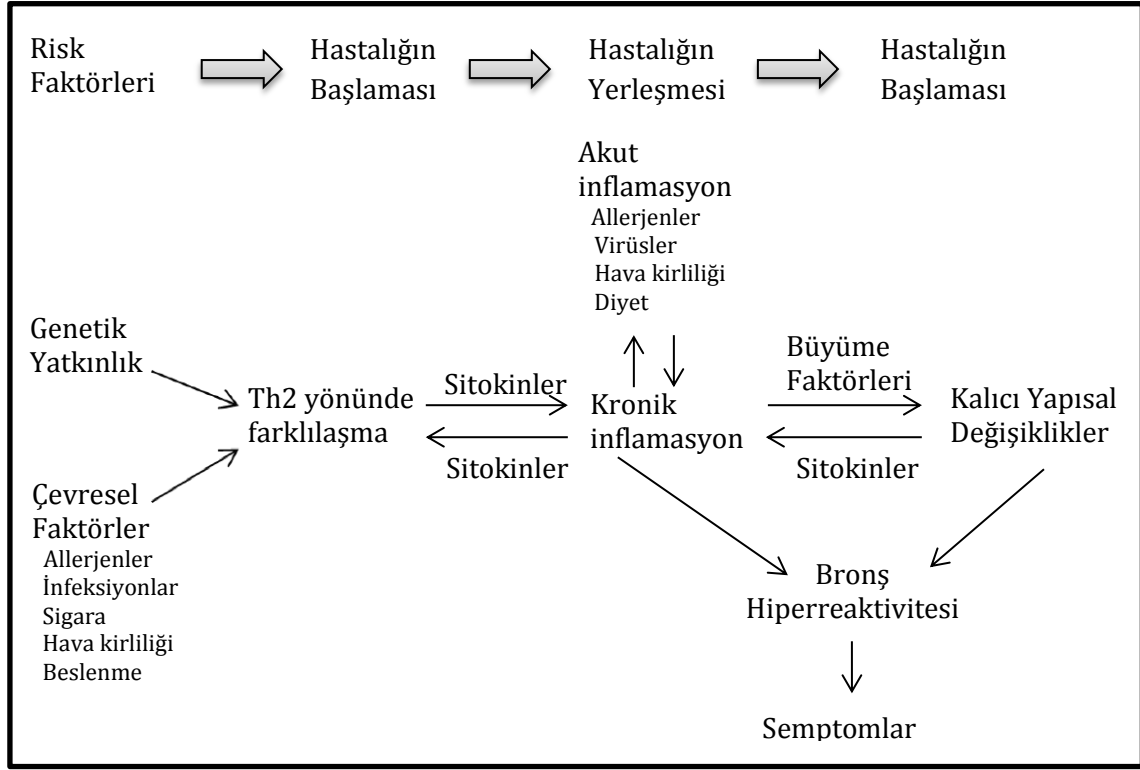
Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Fizyolojik etkilerinin en belirgin olduğu yer orta büyüklükteki bronşlardır. Patofizyolojisinde birçok inflamatuvar hücre ve medyatör rol almaktadır.<sup>56,57</sup>

Semptomlar ataklar halindedir ancak astımdaki hava yolu inflamasyonu süregendir ve astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki de net olarak gösterilememiştir.<sup>58</sup>

Mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, dendritik hücreler, makrofaj ve nötrofiller inflamasyonda rol alan başlıca inflamatuvar hücrelerdir. Ayrıca epitel, düz kas, endotel hücreleri; fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sinirleri de inflamasyonda rol alan hava yolu yapısal hücreleridir.<sup>59-61</sup> Astım patogenezinde birçok mediyatör rol almaktadır ve kilit noktadaki mediyatörler; sisteinil lökotrienler, IL1, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL4, IL5 ve IL13'ü içeren sitokinler ve histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D2'dir.<sup>62,63</sup>

Astım hastalarının hava yollarında, hava yolu yeniden yapılanması “remodelling” olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler de olmaktadır.<sup>64,65</sup> Bu değişikliklerin bir kısmı astımın ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir. Remodeling ile bazal

membran altında kollajen lifleri ve proteoglikanların birikimine bağlı olarak astımlılarda subepitelyal fibrozis oluşur. Aynı zamanda hava yolu düz kasında artış, kan damarlarında proliferasyon ve mukus sekresyonunda artış olur.<sup>66,67</sup>



**Şekil 2.** Astım Patogenezi ve Progresyonu

## 2.5.ASTIMDA TANI VE SINIFLAMA

### 2.5.1.ANAMNEZ

Astım tanısında anamnezin yeri çok önemli olup, tanısal incelemelerin pozitif

olması tanıyı desteklemekte, ancak negatif olmaları tanıyı dışlamamaktadır. Nefes darlığı, hışıltılı solunum, göğüsde baskı hissi, öksürük şikâyetleri astım hastalığında karşılaşılan başlıca semptomlardır. Hastalığın genel seyri, aralarda rahat dönemlerin olduğu ataklarla karakterizedir. Astım nadir de olsa sadece öksürükle de seyredebilir. Öksürüğün inatçı vasıfta olması ve gece uykudan uyandırması tipik bir bulgudur. Soğuk algınlığı ile ilişkilendirilen öksürükler üç haftadan uzun sürerse ve “her soğuk algınlığının göğsüne indiği” söylenirse astım akılda tutulmalıdır. Semptomların gün içinde veya mevsimsel farklılık göstermesi, allerjenler, polen, küf, duman, çeşitli kokular veya egzersiz gibi sebepler ile tetiklenmesi, geceleri artması ve uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısında destekleyicidir.<sup>3</sup> Ailede astım ve atopik hastalık öyküsünün varlığı tanıyı koymaya yardımcı olan bir diğer özelliktir.<sup>68</sup>

## **2.5.2.FİZİK MUAYENE**

Semptomatik olmayan bir hastada solunum sistemi muayenesi normal bulunabilir dolayısıyla fizik muayenenin normal oluşu astım tanısını dışlamaz. En sık rastlanan fizik muayene bulgusu hava yolu tıkanıklığına bağlı hışıltı ve ronküslerdir. Solunum sesleri normal bulunan bazı astımlı hastalarda zorlu ekspirasyon yaptırılırsa ronküs işitilebilmektedir. Astım ataklarında hapsolan hava ve hava akım kısıtlanması solunumun iş yükünü belirgin şekilde arttırmaktadır. Ciddi astım ataklarında ise ventilasyon ve hava akımının ciddi şekilde azalmasına bağlı olarak ronküs ve hışıltı duyulmayabilir. Bu durumdaki hastalarda atağın ciddiyetini gösteren siyanoz, letarji, konuşma güçlüğü, taşikardi, aksesuar solunum kaslarının kullanımı ve interkostal retraksiyonlar gibi diğer fizik inceleme bulguları gözlenir.<sup>2</sup>

Astımlı hastalarında sıklıkla rinit tabloya eşlik edebilir, dolayısıyla fizik muayenede rinit, postnazal akıntı ve nazal obstrüksiyon bulgularına dair üst solunum yolu muayenesinin de yapılması önerilir.<sup>2</sup>

## **2.6.ASTIMDA TANI VE TAKİP İÇİN KULLANILAN TESTLER**

### **2.6.1. Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü**

Solunum fonksiyonlarının ölçümü, özellikle de solunum fonksiyon bozukluğunun reverzibl olduğunun ortaya konması astım tanısında önem arz etmektedir. Solunum fonksiyon testleri, hava yolu kısıtlanmasının düzeyini, değişkenliğini ve geri dönüşümlülüğünü ortaya koyarak astım tanısını koymada destek sağlar, ancak solunum fonksiyon testlerinin (SFT) normal olması astım tanısını dışlatmaz.<sup>2,3,69</sup>

Astımın tanısı genellikle bu hastalıkta gözlenen karakteristik semptomlarla konmaktadır. Gerek erişkinlerde gerek çocuklarda solunum fonksiyonları ile semptomlar ve hastalık kontrolünü belirleyen diğer kriterler arasında belirgin bir korelasyon olmamasına rağmen bu ölçümler astım kontrolü açısından tamamlayıcı bilgiler sağlamaktadır.<sup>69,70</sup>

Hava yolu kısıtlamasını ortaya koymak için çeşitli teknikler bulunmaktadır, ancak beş yaş ve üzerindeki hastalarda özellikle bu metotlardan iki tanesi kabul görmektedir.

Bunlar:

1. **Spirometri** (spirometri ile ölçülen zorlu ekspiryumun birinci saniyesinde verilen hava hacmi (FEV<sub>1</sub>) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerleri)

## 2. Zirve akım hızı (PEF) ölçümleridir.<sup>2</sup>

SFT, ilk başvuruda hastalığın tanısını koymak ve ağırlığını belirlemek, tedavi sırasında ise hastanın en iyi değerlerini ortaya koymakta uygulanır. Sonraki takiplerde rutin olarak yapılması önerilmemekle beraber semptomlar ortaya çıktığında tekrarlanabilir.<sup>3</sup> Zorlu ekspirasyon manevrası ile FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC ve PEF ölçülebilir.<sup>68</sup>

Astımın tanısında FEV<sub>1</sub> değerinin bronkodilatör öncesi saptanan değerle kıyaslandığında  $\geq 12\%$  ve  $\geq 200$ ml olması erken reverzibilite olarak kabul edilmektedir.<sup>1,3</sup> Ancak başta tedavi görenler olmak üzere çoğu astım hastasında bu durum izlenmeyebilir, bu nedenle tanı duyarlılığı düşüktür.<sup>2</sup>

Bazı hastalarda geri dönüşümlü hava akımı kısıtlanması 2-3 hafta oral kortikosteroid (20-40 mg/gün prednizolon) veya 6-8 hafta uygun doz inhaler steroid tedavisi ile ortaya konulabilir. Tedavi sonrası FEV<sub>1</sub> değerlerinde başlangıç değerlerine göre %15 artış göstermesi geç geri dönüşümlülük varlığı olarak değerlendirilir.<sup>3</sup>

Birçok akciğer hastalığında FEV<sub>1</sub> değerlerinde azalma izlendiğinden hava akımı kısıtlanmasının değerlendirilmesinde FEV<sub>1</sub>/FVC oranına başvurulmaktadır. FEV<sub>1</sub>/FVC oranı, normal olarak yetişkinlerde %70-80'den, çocuklarda ise %90'dan büyüktür, bunların altındaki değerler hava akımı kısıtlanmasına işaret eder.<sup>3</sup>

### 2.6.2. Geri Dönüşümlülük ve Değişkenlik

Reverzibilite ve değişkenlik kavramları, kendiliğinden veya ilaçlara yanıt sonucunda ortaya çıkan ve semptomlardaki değişikliklere paralel oluşan hava akımı

kısıtlamasındaki değişiklikleri ifade eder.<sup>2</sup> Reverzibilite kavramı genellikle FEV<sub>1</sub> (veya PEF) değerinde kısa (hızlı) etkili bronkodilatörlerin etki etmesi ile veya inhaler kortikosteroidler gibi kontrol edici ilacın uygulanmasından günler veya haftalar sonra daha yavaş ortaya çıkan düzelmeyi ifade eder.<sup>71</sup> Değişkenlik terimi ile zaman içerisinde semptomlar ve solunum fonksiyonlarındaki iyileşme ve kötüleşmeleri kastedilmektedir.<sup>1</sup> Değişkenlik bir günün içinde olabileceği gibi, günler, aylar veya mevsimler arasında da görülebilir. Öyküde değişkenliğin varlığı astım tanısının önemli bir özelliği olup astım kontrol değerlendirmesinin de önemli bir bölümünü teşkil etmektedir.<sup>2</sup>

### **2.6.3. Zirve Ekspirasyon Akımı ölçülmesi**

Zirve akım ölçer (PEF metre) ile elde edilen PEF ölçümü astım tanısının doğrulanması ve takibinde önemli bir kriterdir.<sup>2</sup> PEF metreler ucuz, taşınabilir ve hastanın ev ortamında bile hava akımı değerlerini günlük takip edebilmesi için ideal araçlardır. Bunun yanısıra PEF değeri, diğer solunum fonksiyon testleri ile (FEV<sub>1</sub> gibi) korele değildir.<sup>72,73</sup> Genellikle PEF değerleri sabah bronkodilatör kullanımından önce, yani PEF değerinin en düşük olmasının beklendiği zaman diliminde; akşam ise bronkodilatör kullanıldıktan sonra yani değerler en yüksek durumdayken ölçülür.<sup>2</sup> Günlük PEF değişkenliğini göstermek için, o gün içerisindeki en yüksek ve en düşük PEF değerleri arasındaki farkın ortalama günlük PEF değerinin yüzdesi olarak belirtilmesidir ve 1-2 haftalık ortalamasının alınmasıdır.<sup>74</sup> Bu farkın %20'nin üzerinde olması astım lehine kabul edilmektedir.<sup>3</sup>

Bir diğer alternatif ise, bir hafta içerisinde ölçülen en düşük sabah pre-bronkodilatör PEF değerinin hastanın en iyi PEF değerine bölünmesi ile elde edilir.<sup>74</sup> Yüzde 85'in altında olması hava yolu değişkenliğini gösterebilecek en iyi PEF

parametresi olarak kabul edilir, çünkü günde bir kez ölçüm yeterlidir, hesaplanması basittir ve hava yolu duyarlılığı ile daha iyi korelasyon göstermektedir.<sup>2</sup>

PEF takibinin astımda;

1. Tanının doğrulanmasında [bir bronkodilatör inhalasyonu sonrasında PEF değerinin bronkodilatör öncesi değere göre 60 L/dk veya %20 (günde iki kez yapılan ölçümde %10'dan fazla) artış göstermesi veya günlük değişkenliğin %20'den fazla olması astımı düşündürür]<sup>75,76</sup>

2. Özellikle kendi belirtilerini iyi algılayamayan hastalarda astım kontrolünün sağlanmasında (semptomların ve PEF değerlerinin izlenmesi ile hastanın atakların tedavisine erken başlamasını sağlayan astım takip planının etkinliği ortaya konmuştur)<sup>77,78</sup>

3. Astımın mesleksel veya çevresel nedenlerinin ortaya konmasında (PEF değerleri semptomlara neden olabilecek egzersiz gibi aktiviteler sırasında veya şüphe edilen risk faktörlerine maruz kalındığında, ayrıca maruziyetin olmadığı dönemlerde ölçülmelidir) kullanılabilir.<sup>2</sup>

#### **2.6.4. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının Ölçülmesi**

Astımla uyumlu semptomları olmakla birlikte akciğer fonksiyonları normal bulunan kişilerde hava yollarının metakoline, histamine, mannitole ya da egzersize duyarlılığının ortaya konması astım tanısını destekleyebilir.<sup>79,80</sup> Hava yolu hiperreaktivitesinin ölçümü, hava yollarının astım semptomlarına sebep olan faktörlere duyarlılığını gösterir. Test sonuçları genellikle FEV<sub>1</sub>'de %20 düşüşe sebebiyet veren doz

olan *provakatif konsantrasyon* olarak belirtilir.<sup>2</sup> Bu test duyarlılığı yüksek, ancak özgüllüğü düşük bir testtir; bu sebeple negatif test sonucu inhale glukokortikoid tedavi almayan hastalarda tanıyı ekarte ettirebilirken, pozitif sonuç ise astım tanısı koydurmaya yetmez.<sup>81,82</sup> Rinit, kistik fibrosis, bronşektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi farklı antitelerde de hava yolu hiperreaktivitesi bildirilmiştir.<sup>83-86</sup>

#### **2.6.5. Hava Yolu İnflamasyonunun İnvazif Olmayan Göstergeleri**

Astım hastalığında izlenen hava yolu inflamasyonu, kendiliğinden veya hipertonic sodyum klorür ile indüklenerek elde edilen balgamda eozinofilik ya da nötrofilik inflamasyon belirtileri aranarak değerlendirilir.<sup>87</sup> Ayrıca ekspirasyon havasında bulunan nitrik oksit ve karbon monoksit düzeylerinin astım hastalığında izlenen hava yolu inflamasyonunun invazif olmayan göstergeleri olarak kullanılması önerilmiştir.<sup>88,89</sup>

İnhaler kortikosteroid kullanmayan astımlılarda ekshale nitrik oksit, astım olmayanlara oranla yükselmiştir, ancak bu bulgular astıma spesifik değildir.<sup>2</sup> Ekshale nitrik oksit ve balgam eozinofilisi de astım tanısında yardımcı bulgular olmaktan çok en uygun tedavi belirlenmesinde değerlendirilmektedirler.<sup>90-92</sup>

#### **2.6.6. Allerjinin değerlendirilmesi**

Allerjik rinit başta olmak üzere astım ve diğer alerjik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki ortaya konmuştur. Astım hastalarında bu sebepten ötürü gerektiğinde ayrıntılı allerjik değerlendirme yapılması tanı ve tedavi yönünden yararlı olabilir.<sup>2</sup> Öncelikle anamnez ile, gerekirse de deri prick testi ya da spesifik IgE ölçümü ile yapılan bu değerlendirmede semptomlara yol açan risk faktörlerinin bazıları ortaya konabilir.<sup>2</sup> Allerjen ile spesifik bronş provakasyon testi, mesleksi astım tanısı ve akademik

araştırmalar yönünden uygulanmaktadır ancak yaşamı tehdit eden astım atağını tetikleyebileceğinden rutin kullanımda yer almamaktadır.<sup>93</sup>

Deri prick testi, anamnezinde allerji düşünölen hastada öncelikli tercih edilecek yöntemdir. Basit, hızlı uygulanabilen, düşük maliyetli ve yüksek duyarlılıklı bir test olan deri prick testi, yanlış uygulamalarla yanlış pozitif ya da yanlış negatif sonuçlara sebep olabilir.<sup>2</sup>

Spesifik immünglobulin (Ig) E ölçümü, pahalı ve duyarlılığı düşük bir yöntem olup kullanımındaki esas sorun, pozitif test sonucunun ‘hastalık allerjiktir’ ya da ‘astıma sebep olan bu allerjendir’ dedirtebilme gücünün düşük olması ve semptomu olmayan hastalarda da antikor yüksekliğinin saptanabilmesidir.<sup>2</sup>

#### **2.6.7. Diğer testler**

İlk muayenede hastaların arka-ön akciğer grafisi çekilerek diğer hastalıkları ekarte etmek, ataklarda ise pnömoni ve pnömotoraks yönünden değerlendirmek mümkündür. Grafi genellikle normal değerlendirilmekle birlikte, ataklarda hiperinflasyon bulguları vardır. Hastanın düzenli kontrollerinde rutin grafi çekimi gerekmez.<sup>3</sup>

Astım tanısında kanda eozinofili özgül bir bulgu değildir ve izlem için rutin kullanılması önerilmez.<sup>3</sup>

## **2.7.ASTIM TEDAVİSİ**

Astım tedavisinde dikkat edilmesi gereken önemli faktörler mevcuttur. Bunlar;

- 1- Hasta/hekim işbirliği, hasta eğitimi
- 2- Risk faktörlerinin belirlenmesi ve uzaklaştırılması
- 3- Astımın değerlendirilmesi, tedavisi ve izlemi
- 4- Bazı özel durumların tedavisi

### **2.7.1. HASTA/HEKİM İŞBİRLİĞİ, HASTA EĞİTİMİ**

Eğitim, astımlı hasta ve hekim işbirliğinin en önemli bileşenidir. Hastalar, hastalığın özellikleri, kullanılacak tedavi yöntemi ve kullanılan inhalelerin tekniği, astım kontrolünü güçleştiren tetikleyicilerden uzak durulması, PEFmetre kullanımı konusunda eğitilmelidir.<sup>94-97</sup> Astım eğitiminin hastalık maliyetini azalttığı gösterilmiştir.<sup>97,98</sup>

### **2.7.2. RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ ve UZAKLAŞTIRILMASI**

Çevresel risk faktörleri (tetikleyiciler) ile temasın azaltılması hem astım gelişimini önlemek, hem de astım hastalığı olan kişilerde semptomların kontrol altına alınması açısından önem taşımaktadır. Allerjen ile tetiklenen semptomları olan allerjik astımlı hastalarda allerjenden kaçınmak tedavinin önemli bir basamağını oluşturmaktadır. Bu şekilde astım kontrolü kolaylaşmakta ve ilaç gereksinimi azalmaktadır.<sup>99,100</sup>

### 2.7.3.ASTIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ, TEDAVİSİ ve İZLEMİ

Astım tedavisinin amacı, klinik kontrolü sağlamak ve bunu idame ettirmektir. Bu amaçla tedavide kullanılan ilaçlar kontrol edici ilaçlar ve rahatlatıcı ilaçlar olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 2).

Kontrol edici ilaçlar anti-inflamatuvar yol ile astımın kontrol altında tutulmasını hedefler. Bunlar; inhale ve sistemik steroidler, lökotrien reseptör antagonistleri, inhale steroidler ile birlikte kullanılan uzun etkili  $\beta_2$  agonistler, yavaş salınan teofilin, kromonlar, anti-IgE tedavi şeklinde özetlenebilir.<sup>2,101,102</sup> İn hale steroidler günümüzde astım tedavisinde kullanılmakta olan en etkili anti-inflamatuvar ilaçlardır.<sup>2</sup>

Rahatlatıcı ilaçlar ise hızlı etki ederler ve bronkokonstrüksiyonu hızla düzelterip semptomları gidermek gerektiğinde kullanılan ilaçlardır. Bu grupta hızlı etkili  $\beta_2$  agonistler, inhale antikolinergik ilaçlar, kısa etkili teofilin ve kısa etkili oral  $\beta_2$  agonistler bulunmaktadır.<sup>2</sup>

**Tablo 2.** Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar<sup>2</sup>

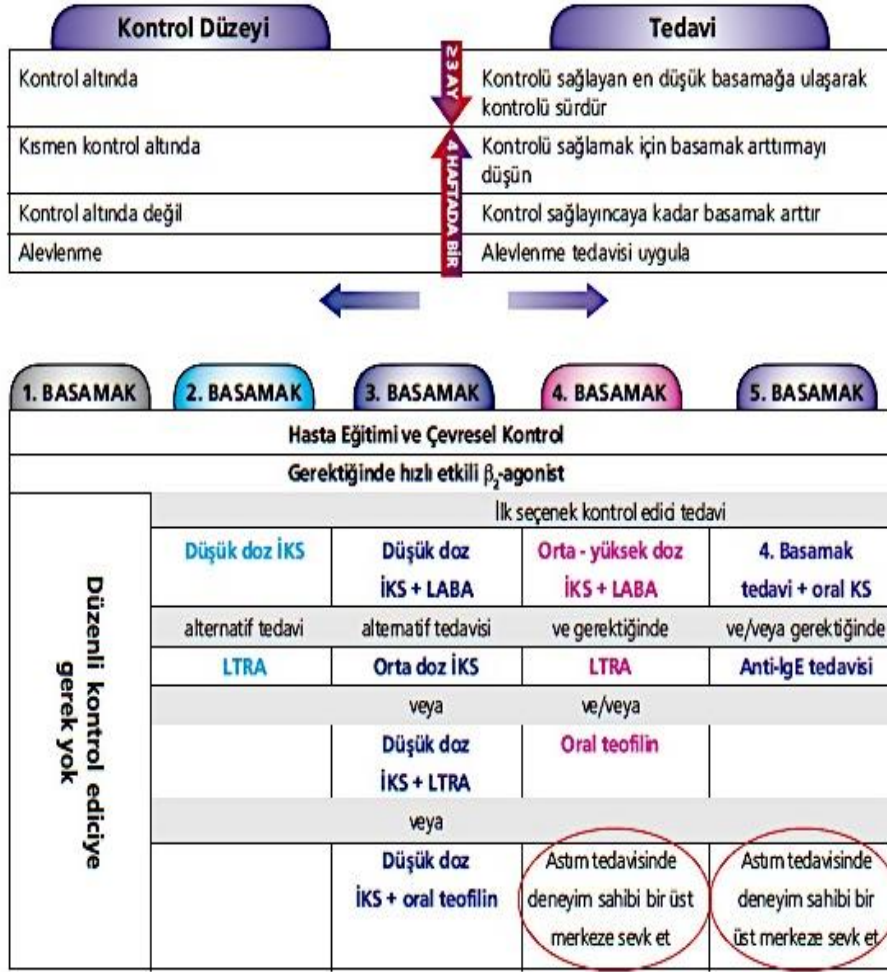
| Kontrol edici ilaçlar                                                                                                                                                     | Rahatlatıcı ilaçlar                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İnhale ve sistemik steroidler<br>Lökotrien reseptör antagonistleri<br>İnhale steroid+uzun etkili $\beta_2$ -agonistler<br>Yavaş salınan teofilin<br>Kromonlar<br>Anti-IgE | Hızlı etkili inhale $\beta_2$ -agonistler<br>İnhale antikolinergikler<br>Kısa etkili teofilin<br>Hızlı etkili oral $\beta_2$ -agonistler |

### 2.7.3.1.BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ

Daha önce hic tedavi almamış, astım tanısı yeni konmuş olan hastada ilk kez başlanacak olan tedavi astımın ağırlığına göre ayarlanır. Olgu hafif intermitan ise başlangıç tedavisi 1. basamaktan, hafif persistan ise 2. basamaktan, orta persistan ise 3. basamaktan, ağır persistan ise 4. basamaktan başlanmalıdır.<sup>3</sup> Tedavi öncesi astım ağırlığının belirlenmesi Tablo 3'te ve astım basamaklı tedavi yaklaşımında tercih edilecek olan tedavi Şekil 3'te sunulmuştur.

**Tablo 3.** Tedavi öncesi astım ağırlığının değerlendirilmesi<sup>3</sup>

|                         | Semptomlar                                            | Noktürnal Semptomlar | FEV <sub>1</sub> veya PEF               |
|-------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|
| <b>Hafif Intermitan</b> | <Haftada 1 atakların dışında asemptomatik, normal PEF | ≤Ayda 2              | >Beklenenin %80'i<br>Değişkenlik <%20   |
| <b>Hafif Persistan</b>  | >Haftada 1 ama hergün değil                           | >Ayda 2              | >Beklenenin %80'i<br>Değişkenlik %20-30 |
| <b>Orta Persistan</b>   | Hergün fiziksel aktivitede etkilenme                  | >Haftada 1           | Beklenenin %60-80'i<br>Değişkenlik >%30 |
| <b>Ağır Persistan</b>   | Sürekli günlük aktivitede kısıtlanma                  | Sık                  | <Beklenenin %60'ı<br>Değişkenlik >%30   |



Şekil 3. Astımda basamaklı tedavi yaklaşımı<sup>3</sup>

### 2.7.3.2.KONTROL SAĞLAMAYA YÖNELİK TEDAVİ

Yeni tedavi başlanan astım hastalarında dört haftada bir değerlendirme yapılmalı ve tedavinin yeterli olup olmadığı, astım kontrolünün sağlanıp sağlanmadığına bakılmalı, kontrol sağlanana kadar tedavi her vizitte basamak yükseltilerek yeniden değerlendirilmelidir.<sup>2</sup>

Yeni tedaviye başlanan ancak kontrol sağlanamayan astım hastası yada tedavi almakta olan ancak kontrol altında olmayan astım hastasında tedavide basamak

çıkılmadan önce mutlaka hastanın tedaviye uyumu değerlendirilmeli ve hastanın tetikleyicilerden uzaklaşması sağlanmalıdır.<sup>2</sup>

Hastanın kontrol düzeyi, Astım Kontrol Testi (ACT)<sup>103</sup> yada Astım Kontrol Ölçeği (ACQ)<sup>104</sup> gibi değerlendirme anketlerinden herhangi biri ile değerlendirilebilir (Şekil 4 ve Tablo 4).

|                                                                                                                                                                                    |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1. Son 4 haftada astımınız sizin işte, okulda veya evde yapmak istediklerinizi ne kadar etkiledi?                                                                                  | <b>Puan</b>          |
| Tamamen ①    Çoğunlukla ②    Bazen ③    Nadiren ④    Hiçbir Zaman ⑤                                                                                                                | <input type="text"/> |
| 2. Son 4 hafta süresince, ne kadar sıklıkla nefes darlığı hissettiniz?                                                                                                             | <input type="text"/> |
| Günde bir kezden fazla ①    Günde bir kez ②    Haftada 3-6 kez ③    Haftada 1 veya 2 kez ④    Hiçbir Zaman ⑤                                                                       | <input type="text"/> |
| 3. Son 4 hafta süresince, astım şikayetleriniz (hışıltı, öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma veya ağrı) kaç kez gece veya sabah sizi normal kalkış saatinizden önce uyandırdı? | <input type="text"/> |
| Haftada en az 4 gece ①    Haftada 2-3 gece ②    Haftada 1 kez ③    Bir veya 2 kez ④    Hiçbir zaman ⑤                                                                              | <input type="text"/> |
| 4. Son 4 hafta süresince rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya Salbutamol türü nebulizer cihazınızı kaç kez kullandınız?                                                             | <input type="text"/> |
| Günde 3 kez yada daha sık ①    Günde 1 veya 2 kez ②    Haftada 2 veya 3 kez ③    Haftada 1 kez veya daha az ④    Hiçbir zaman ⑤                                                    | <input type="text"/> |
| 5. Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?                                                                                                                    | <input type="text"/> |
| Hiç kontrol altında değil ①    Zayıf düzeyde ②    Bir dereceye kadar ③    İyi düzeyde ④    Tamamen kontrol altında ⑤                                                               | <input type="text"/> |
| <b>Hasta Toplam Puanı</b>                                                                                                                                                          | <input type="text"/> |

Şekil 4. Astım Kontrol Testi (ACT)<sup>3</sup>

**Tablo 4.** Astım Kontrol Ölçeği (ACQ)<sup>3</sup>

|                                                                                                                |   |                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------|
| Geçtiğimiz 7 gün boyunca nasıl olduğunuzu en iyi anlatan cevabın numarasını daire içine alınız.                |   |                               |
| 1. Geçtiğimiz 7 gün boyunca, gece süresince ortalama olarak kaç defa astımınız tarafından uyandırıldınız?      | 0 | Hic                           |
|                                                                                                                | 1 | Hemen Hemen Hiç               |
|                                                                                                                | 2 | Bir-iki kez                   |
|                                                                                                                | 3 | Birkaç kez                    |
|                                                                                                                | 4 | Çok kez                       |
|                                                                                                                | 5 | Pek çok kez                   |
|                                                                                                                | 6 | Astım yüzünden hiç uyuyamadım |
| 2. Geçtiğimiz 7 gün boyunca, sabahları uyandığınızda, astım belirtileriniz ortalama olarak, ne kadar ciddiydi? | 0 | Belirti yok                   |
|                                                                                                                | 1 | Çok hafif belirtiler          |
|                                                                                                                | 2 | Hafif belirtiler              |
|                                                                                                                | 3 | Orta düzeyde belirtiler       |
|                                                                                                                | 4 | Oldukça ciddi belirtiler      |
|                                                                                                                | 5 | Ciddi belirtiler              |
|                                                                                                                | 6 | Çok ciddi belirtiler          |
| 3. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca astımınız yüzünden günlük faaliyetleriniz ne kadar kısıtlandı?       | 0 | Hiç kısıtlanmadı              |
|                                                                                                                | 1 | Çok hafif kısıtlandı          |
|                                                                                                                | 2 | Hafifçe kısıtlandı            |
|                                                                                                                | 3 | Orta derecede kısıtlandı      |
|                                                                                                                | 4 | Aşırı derecede kısıtlandı     |
|                                                                                                                | 5 | Çok fazla kısıtlandı          |
|                                                                                                                | 6 | Tamamen kısıtlandı            |
| 4. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca astımınız yüzünden ne kadar nefes darlığı yaşadınız?                 | 0 | Hiç                           |
|                                                                                                                | 1 | Çok az                        |
|                                                                                                                | 2 | Az                            |
|                                                                                                                | 3 | Orta düzeyde                  |
|                                                                                                                | 4 | Oldukça                       |
|                                                                                                                | 5 | Büyük Ölçüde                  |
|                                                                                                                | 6 | Çok büyük ölçüde              |

**Tablo 4.** Astım Kontrol Ölçeği (ACQ)<sup>3</sup> (devamı)

|                                                                                                                                                                                                     |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 5. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca, ne kadar süre ile hisiltılı soludunuz?                                                                                                                   | 0 Hiç                            |
|                                                                                                                                                                                                     | 1 Hemen Hemen Hiç                |
|                                                                                                                                                                                                     | 2 Kısa bir zaman                 |
|                                                                                                                                                                                                     | 3 Orta uzunlukta zaman           |
|                                                                                                                                                                                                     | 4 Zamanın çoğunda                |
|                                                                                                                                                                                                     | 5 Zamanın büyük kısmında         |
|                                                                                                                                                                                                     | 6 Sürekli                        |
| 6. Geçtiğimiz 7 gün boyunca, her gün ortalama kaç puf nefes açıcı fısfs (örn. Ventolin/ Bricanyl) kullandınız<br>(Eğer bu soruya nasıl cevap verileceğinden emin değilseniz lütfen yardım isteyin.) | 0 Hiç bir zaman kullanmadım      |
|                                                                                                                                                                                                     | 1 Günde ortalama 1 - 2 puf       |
|                                                                                                                                                                                                     | 2 Günde ortalama 3 - 4 puf       |
|                                                                                                                                                                                                     | 3 Günde ortalama 5 - 8 puf       |
|                                                                                                                                                                                                     | 4 Günde ortalama 9 - 12 puf      |
|                                                                                                                                                                                                     | 5 Günde ortalama 13 - 16 puf     |
|                                                                                                                                                                                                     | 6 Günde ortalama 16 pufdan fazla |
| <b>Klinik ekibin elemanlarından birisi tarafından doldurulacaktır</b>                                                                                                                               |                                  |
| 7. Bronkodilatör Öncesi FEV <sub>1</sub> .....                                                                                                                                                      | 0 >95%                           |
|                                                                                                                                                                                                     | 1 95-90%                         |
| Öngörülen FEV <sub>1</sub> .....                                                                                                                                                                    | 2 89-80%                         |
|                                                                                                                                                                                                     | 3 79-70%                         |
| Öngörülen FEV <sub>1</sub> %'si:.....                                                                                                                                                               | 4 69-60%                         |
|                                                                                                                                                                                                     | 5 59-50%                         |
| (Noktalı çizgilere gerçek değerleri kaydediniz ve yandaki sütunda FEV <sub>1</sub> 'in öngörülen % değerini işaretleyiniz)                                                                          | 6 <50%                           |

Kontrol altına alınan ve en az 3 aydır kontrol altında olan hastada, kontrolü sağlayacak en düşük tedavi basamağının ve dozun belirlenmesi için tedavi azaltılır.<sup>2</sup> Her tedavi basamağında lüzum olduğunda semptomların hızla giderilmesi için rahatlatıcı olarak hızlı etkili bir bronkodilatör verilmelidir.

### **2.7.3.3.İZLEM**

Astım hastaları kontrolün sürekliliğini sağlamak için yakından takip edilmelidir. Hastaya yeni bir tedavi düzenlemesi yapılıyor ise kontrol sağlanan kadar dört haftada bir, daha sonra her üç ayda bir hasta değerlendirilmelidir. Alevlenme mevcut ise, alevlenmeden iki-dört hafta sonra hasta yeniden değerlendirilmelidir.

Astım en düşük doz kontrol edici ilaç ile en az bir yıl boyunca kontrol altında kalıyor ise tedavi kesilebilir.<sup>3</sup>

### **2.7.4. BAZI ÖZEL DURUMLARIN TEDAVİSİ**

#### **2.7.4.1.Gebelik ve Astım**

Astım, gebelikte en sık karşılaşılan solunum sistemi hastalığıdır. Gebelikte astım görülme sıklığı %4-7'dir.<sup>3</sup> Gebelik astım seyrini, astım da gebelik seyrini etkileyebilir. Gebelikte kadınların üçte birinde astım kötüleşirken, üçte birinde hastalıkta hiçbir değişiklik gözlenmez, üçte birinde ise hastalık semptomları azalır. Aynı astım hastasının farklı gebeliklerinde astım seyri farklı olabilir.<sup>2,105</sup>

Gebelikte en şiddetli ataklar 24-36. haftalar arasında gözlemlenmektedir, gebeliğin son dört haftasında semptomlar azalır ve %90 hastada doğum sırasında sorun yaşanmaz.

Kontrol altında olmayan astımda gelişen hipoksi bebeğin gelişimini etkileyebilmektedir. Pre-eklempsi, plasenta previa, intrauterin büyüme geriliği, pre-matür doğum, düşük doğum kilosu, neonatal hipoksi gibi hem anneyi hem de bebeği etkileyen komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir.<sup>2,106</sup>

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı oluşabilecek yan etkiler, kontrol altında olmayan astım komplikasyonlarının yanında göz ardı edilebilecek durumlardır. Bu nedenle gebelikte astım tedavisi değiştirilmemelidir.<sup>2,106</sup>

Doğum sırasında oluşacak olan endojen steroid üretimi nedeni ile doğum sırasında astım kötüleşmesi nadir görülür.<sup>3</sup>

#### **2.7.4.2.Gastro-özofageal Reflü ve Astım**

Astım hastalarında gastroözofageal reflü (GÖR) üç kat daha sık görülmektedir. Teofilin ve  $\beta_2$  agonist kullanımı, alt özofageal sfinkteri gevşetmektedir ve semptom görülme olasılığını arttırmaktadır.<sup>107</sup>

GÖR atakları ile astım atakları eş zamanlı olan hastalarda proton pompa inhibitörünün kullanımı ile astım kontrolü daha iyi sağlanmaktadır.<sup>108</sup>

#### **2.7.4.3.Astım ve Allerjik Rinit**

Allerjik rinit burun mukozasının, allerjene maruz kalma sonrasında, IgE aracılı inflamasyondur. Burunda sulu akıntı, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı ve hapşıрма ile karakterizedir.

Astım hastalarının %75'inde allerjik rinit, allerjik rinit hastalarının da %10-40'ında astım görülmektedir.<sup>109,110</sup>

ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact On Asthma), allerjik riniti intermittan ve persistan olarak ikiye ayırır. Haftada dört günden fazla semptomu olan hastalar persistan olarak tanımlanır. Hastalığın şiddeti ise hafif, orta, ağır olarak sınıflandırılır.<sup>2,109,110</sup>

Astım ve allerjik rinit birlikteliğinde birinin seyrinin kötü gitmesi diğerini de etkilemektedir. Bu nedenle allerjik rinit tedavisinin düzenlenmesi önemlidir.<sup>2,109,110</sup>

Allerjik rinit tedavisinde, allerjik rinit ağırlığı değerlendirildikten sonra, ağırlığına göre hastaya oral yada intranazal antihistaminikler, intranazal dekonjestan,

LTRA, intranazal steroid ve oral steroid tedavi seçeneklerinden bir yada birkaçı verilir.<sup>109,110</sup>

#### **2.7.4.4.Astım ve Sinüzit**

Sinüzit, klinik olarak nazal kaviteyi ve paranasal sinüsleri döşeyen müköz zarların, buradaki sıvıların ve/veya alttaki kemiğin ortaya koyduğu inflamatuvar cevap olarak tanımlanabilir.<sup>111</sup> Sinüzitin, genellikle riniti takiben ortaya çıkması ve/veya rinit ile birlikte bulunması rinosinüzit şeklinde anılır.<sup>112</sup>

Ülkemizde yapılan bir çalışmada astım sinüzit birlikteliği %46.4 olarak bildirilmiştir.<sup>113</sup> Sinüzit astım kontrolünü güçleştirebilir.<sup>3</sup>

Sinüzitte tanı ve tedavi kararı Kulak Burun Boğaz uzmanı ile beraber verilmelidir. Tedavide, nazal konjesyonu azaltmak için topikal nazal dekonjestan veya nazal sistemik kortikosteroid verilebilir.<sup>2,109</sup>

### **2.8.ASTIM FENOTİPLERİ**

Fenotip, “bir organizmanın genetik özelliklerinin çevre ile etkileşimi sonrası dış görünüşünde ortaya çıkan gözlemlenebilir özellikler” şeklinde tanımlanmaktadır. Farklı fenotiplerin farklı tedavi stratejileri ve tedaviye farklı yanıtları olması nedeni ile son yıllarda astım hastalarında fenotipik değerlendirmeler hız kazanmıştır. Buna göre ilk fenotip sınıflamaları ile astım üç farklı fenotipik sınıfa ayrılmıştır. Bunlar; klinik ve fizyolojik fenotipler, tetikleyicilere göre fenotipler ve inflamatuvar fenotipler şeklinde tanımlanmıştır (Tablo 5).<sup>114</sup>

Fenotipik değerlendirmeler ile birlikte birçok küme analiz çalışmaları yapılmıştır. Küme analizi “ bir popülasyonda önceden belirlenen çok sayıdaki değişkene göre

benzerlikleri belirlemek” şeklinde tanımlanmaktadır. İlk küme analiz çalışmaları ile astım inflamatuvar fenotiplerinin farklı tedavi stratejileri değerlendirilmiştir.<sup>130</sup> Ağır Astım Araştırma Programında ise hastalar üç değişken (pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri ve astım başlangıç yaşı) ile beş kümeye ayrılıp verileri incelenmiş, buna göre ortak özellikler ile prognostik faktörler ve tedavi stratejileri değerlendirilmiştir.<sup>5</sup>

**Tablo 5.** Astım fenotipleri<sup>114</sup>

|                                        |                                                                                                                       |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Klinik ve Fizyolojik Fenotipler</b> | Şiddetine göre astım<br>Atak eğilimine göre astım<br>Tedaviye dirençli astım<br>Başlama yaşına göre astım             |
| <b>Tetikleyicilere Göre Fenotipler</b> | Aspirin ile tetiklenen astım<br>Allerjik astım<br>Mesleksel astım<br>Menstürel astım<br>Egzersiz ile tetiklenen astım |
| <b>İnflamatuvar Fenotipler</b>         | Eozinofilik astım<br>Nötrofilik astım<br>Pauci-granülositik astım                                                     |

## **2.8.1.KLİNİK VE FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE ASTIM**

### **FENOTİPLERİ**

#### **2.8.1.1.Şiddetine Göre Astım**

Yakın zamana kadar ulusal rehberlerin çoğunda astım, şiddetine göre sınıflamaktaydı. Hastalar ilk değerlendirme ve tedavi seçimi açısından intermittan, hafif, orta, ağır persistan olmak üzere dört grupta sınıflandırılmaktaydı.<sup>68</sup> Ancak, bu sınıflamanın hastalığın prognozu, tedaviye yanıtı ve kontrolünü belirlemede eksik kaldığı görülmüştür. Bu nedenle şiddet sınıflaması yerine hastaların kontrolde olup olmamasına göre tedavi planlanması eğilimi ortaya çıkmıştır.<sup>2,90</sup>

#### **2.8.1.2.Atak Eğilimine Göre Astım**

Bazı astım hastalarının daha sık atak geçirme eğiliminde olduğu bilinmektedir. SARP çalışmasına dahil olan astım hastalarının, %40'ını atağa eğilimli hasta grubu oluşturmaktadır. SARP çalışmasına göre FEV<sub>1</sub> düşüklüğü, siyah ırk, erken başlangıçlı astım, aspirin duyalı astım ve mensturel astım atağa eğilimli astım fenotipleridir.<sup>5</sup>

#### **2.8.1.3.Tedaviye Direçli Astım**

Astım hastalarının %5-10'unda tedaviye direnç görülmektedir.<sup>115</sup> Tedaviye direnç her şiddetteki astımda görülebilmektedir.<sup>116</sup> Yapılan çalışmalarda, balgamda eozinofil yokluğunda ve nötrofil yüzdesinde artış olduğunda, astım tedavisinin temelini oluşturan kortikosteroidlere yanıt azalabilmektedir.<sup>117</sup>

#### **2.8.1.4.Başlama Yaşına Göre Astım**

Erken ve geç başlayan astım farklı fenotipler kabul edilmektedir. On iki yaşından önce başlayan astım ‘erken başlangıçlı astım’ olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiş ki, erken başlangıçlı astımlılarda daha fazla allerjik duyarlılık, geç başlangıçlı astımda ise daha fazla SFT düşüklüğü ve şiddetli olma eğilimi görülmektedir.<sup>118,119</sup>

### **2.8.2.TETİKLEYİCİLERE GÖRE FENOTİPLER**

#### **2.8.2.1. Aspirine Duyarlı Astım**

Aspirine duyarlı astımın görülme sıklığı %3-5’tir.<sup>120</sup> Önce rinosinüzit şeklinde başlar, yıllar sonra nazal polip, astım ve aspirin duyarlılığı gelişir. Aspirin duyarlılığı geliştikten sonra aspirin veya non-steroidal antiinflatuvar (NSAİ) alımından sonraki üç saat içinde nefes darlığı, hırıltı, hapsirik, burun tıkanıklığı, gözde sulanma ve ürtiker gibi semptomlar ile akut astım atağı gelişebilir.

Aspirine duyarlı astımdan, araşidonik asit metabolizmasındaki yolaklardan prostanoid yolağının NSAİ ve aspirin ile engellenmesi ile yolağın lökotrienlere kayması şeklinde açıklanmaktadır.

Aspirine duyarlı astımın kortikosteroidlere yanıtı genellikle kötüdür. Patogenezdeki yolağın lökotrienlere kayması nedeni ile tedavide lökotrien reseptör antagonistleri önemli rol oynamaktadır.<sup>121</sup>

#### **2.8.2.2. Allerjik Astım**

Allerjik astım her yaş grubunda en sık görülen astım fenotipidir. Bununla birlikte genellikle çocukluk çağında başlamaktadır.<sup>122</sup>

Allerjik astımlı hastalar, allerjik olmayan astımlı hastalara göre daha sık atak geçirmektedir. Allerjik astım tedavisinde önemli alternatif tedavilerden biri, anti IgE antikor ‘omalizumab’ tır.<sup>123</sup>

#### **2.8.2.3. Mesleksel Astım**

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen mesleksel solunum hastalığı astımdır. Astım tanısı olan bir hastanın semptomlarının iş yerine artması ‘iş ile tetiklenen astım’, iş yerindeki maruziyetlere bağlı astım gelişmesine ise ‘mesleksel astım’ denmektedir.<sup>124</sup> Mesleksel astımın tedavisinde en önemli basamak, tetikleyiciden uzaklaşmaktır.

#### **2.8.2.4. Menstürel Astım**

Menstürel siklus ile astım arasındaki ilişki net aydınlatılamamıştır. Hem östrojen hem de progesteron duruma göre proinflamatuvar ya da antiinflamatuvar olabilmektedir.<sup>125</sup> Bu hormonların kan seviyelerindeki dalgalanmaların ataklarda rolü olabileceği düşünülmektedir.<sup>126</sup>

#### **2.8.2.5. Egzersiz ile Tetiklenen Astım**

Egzersiz ile tetiklenen astımın mekanizması henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan hipotezlere göre, kuru hava hiperventilasyonu ile havayollarında sıvı kaybı olmakta ve bu hiperosmolar ortamda salınan mediyatörler bronkokonstrüksiyona neden olmaktadır.<sup>127</sup>

### **2.8.3.İNFLAMATUVAR FENOTİPLER**

#### **2.8.3.1. Eozinofilik Astım**

Balgam eozinofilisinin, kortikosteroidlere tedavi yanıtını tahmin etmede ve tedaviyi yönlendirmede yararlı olduğu düşünülmektedir.<sup>128</sup> Eozinofilik inflamasyonu

belirgin olan hastalarda semptomların daha ağır ve atak riskinin daha fazla olduğu düşünülmektedir.<sup>90</sup> Ancak, eozinofilik inflamasyonun kalıcı bir durum mu yoksa tedaviye ve hastalığın kontrolüne göre değişen bir durum mu olduğu net olarak aydınlatılamamıştır.

#### **2.8.3.2. Nötrofilik Astım**

Nötrofilik hastaların genelde atopik olmayan, geç başlangıçlı, kadın hastalar olduğu saptanmıştır.<sup>129</sup> Nötrofilik astım, sıklıkla ağır astıma eşlik etmektedir.

#### **2.8.3.3. Pauci-granülositik Astım**

Belirgin olarak eozinofil yada nötrofil hücre artışı olmadan görülen fenotiptir. Bu hastalarda yüksek doz kortikosteroid tedavisine gerek duyulmaktadır. Bu durum patolojisinde farklı mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızın amacı, üç değişkenin (pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri, astım başlangıç yaşı) kullanıldığı Ağır Astım Araştırma Programı (SARP) algoritması ile hastaları beş fenotipik kümeye ayırmak, kümelerin özelliklerini ortaya koymak ve SARP algoritmasının Türk popülasyonunda uygulanabilirliğini değerlendirmektir.

### 3.GEREÇ ve YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından G.Ü.ET-2013-89 kod numarası ile incelenerek onaylanmış olan bu çalışmada, 1995-2013 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, beden kitle indeksi, astım başlangıç yaşı, pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri, total IgE değeri, cilt testleri, kan eozinofil yüzdeleri, eşlik eden hastalıkları (rinit, sinüzit, gastroözofageal reflü, hipertansiyon) ve kullanılan tedavi verileri kaydedilmiş ve 246 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar üç değişkenin (pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri, astım başlangıç yaşı) kullanıldığı “Ağır Astım Araştırma Programı”na göre (Severe Asthma Research Program,SARP) beş fenotipik kümeye ayrılmıştır.

#### 3.1.KÜMELER VE AÇIKLAMALARI

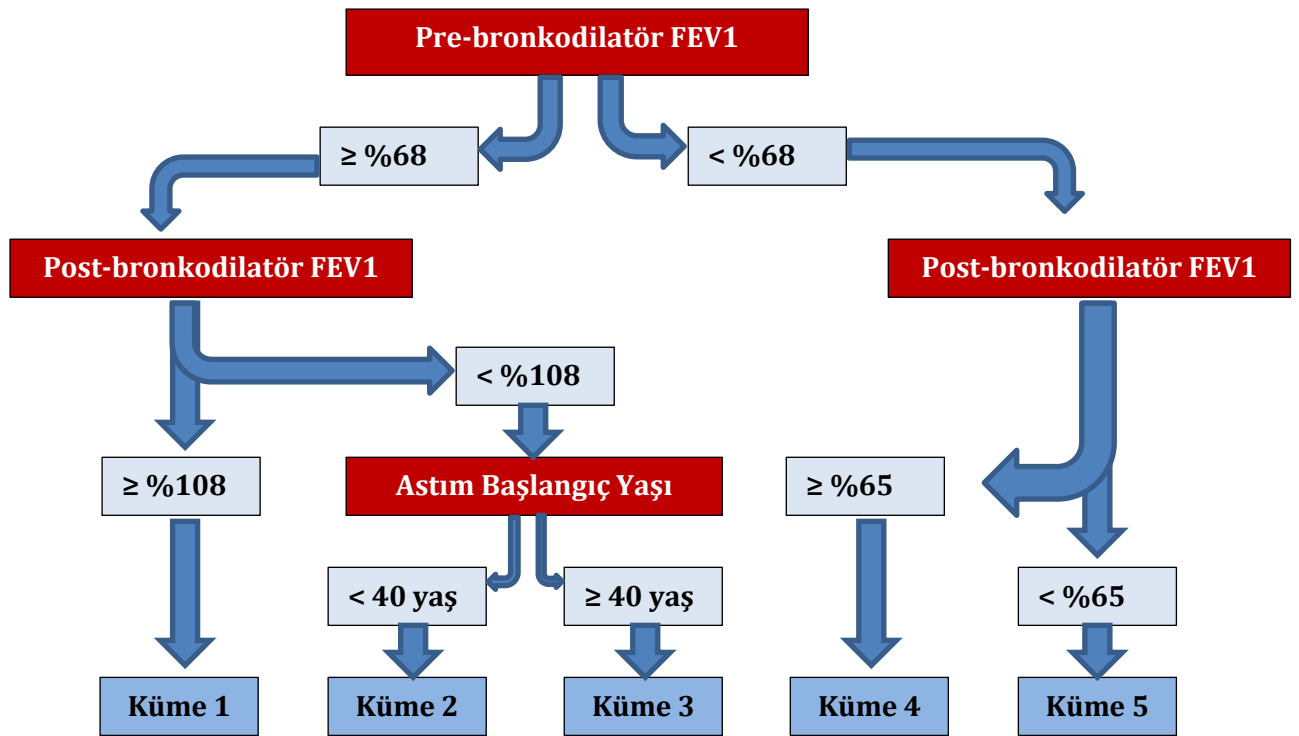
**Küme 1:** Pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %68 ve üstünde olan, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %108 ve üstünde olan hastalar bu gruba alınmıştır.

**Küme 2:** Pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %68 ve üstünde olan, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %108’in altında olan, astım başlangıç yaşı 40 yaş altı olan hastalar bu gruba alınmıştır.

**Küme 3:** Pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %68 ve üstünde olan, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %108’in altında olan, astım başlangıç yaşı 40 yaş ve üstünde olan hastalar bu gruba alınmıştır.

**Küme 4:** Pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %68'in altında olan, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %65 ve üzerinde olan hastalar bu gruba alınmıştır.

**Küme 5:** Pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %68'in altında olan, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %65'in altında olan hastalar bu gruba alınmıştır.



**Şekil 5.** Ağır Astım Araştırma programına göre kümeler<sup>5</sup>

### 3.2.VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ

1995-2013 yılları arasında GÜTF Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran ve astım tanısı almış olan 1621 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi ve verileri kaydedilen 246 hasta çalışmaya alındı.

## İNCELENEN PARAMETRELER:

- 1. Beden Kitle İndeksi:** Solunum fonksiyon testi öncesi testin yapıldığı birimde çalışan sorumlu teknisyen tarafından kaydedilmiş olan vücut ağırlığı ve boy değerleri kullanılarak kg/m<sup>2</sup> biriminden beden kitle indeksi hesaplanmıştır ve her hasta için kaydedilmiştir.
- 2. Pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri:** Hastaların solunum fonksiyon testleri retrospektif olarak incelendi ve GÜTF Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında Solunum Fonksiyon Testi Biriminde sorumlu teknisyen tarafından spirometri ile hastanın oturur pozisyonda olduğu, üç değer ölçüldüğü ve en iyi değerin kaydedilmiş olduğu zorlu ekspiratuvar akım 1. saniye değeri (%) pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri olarak kaydedildi.
- 3. Post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri:** Hastaların solunum fonksiyon testleri retrospektif olarak incelendi GÜTF Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında Solunum Fonksiyon Testi Biriminde sorumlu teknisyen tarafından hastaya kısa etkili beta-2 agonist inhalasyonundan (4 puf-400 mikrogram salbutamol) 15 dakika sonra spirometri ile hastanın oturur pozisyonda olduğu, üç değer ölçüldüğü ve en iyi değerin kaydedilmiş olduğu zorlu ekspiratuvar akım 1. saniye değeri (%) post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri olarak kaydedilmiştir.
- 4. Total IgE değeri:** Total IgE immünometrik assay yöntemi ile GÜTF Biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır. Değerler İnternasyonal ünite/desilitre (IU/dl) birimi üzerinden kaydedilmiştir.
- 5. Cilt Testi:** Cilt testi GÜTF solunum fonksiyon testi teknisyeni tarafından yapılmıştır. Son 24 saatte H<sub>2</sub> reseptör blokörü, son 2 haftada trisiklik antidepresan, antiemetik ve sistemik steroid tedavisi kullanan, son 1 hafta içinde testin yapılacağı bölge üzerine topikal steroid kullanmış olan hastalara yanlış negatif sonuç çıkabilmesi nedeni ile test uygulanmamaktadır. Test ön kol iç yüzüne uygulanmaktadır. Toplamda 13 adet allerjene bakılmaktadır. Bunlar: Dermatofagoides farinae, Dermatofagoides pteronyssinus,

Alternaria, Cladosporium, Penisillum, Aspergillus, Kedi Tüyü, Köpek Tüyü, Ot miks, Fındık, Kavak, Zeytin, Hububat miks ( arpa, buğday, yulaf, mısır).

6. **Eozinofil Yüzdesi:** Hastalardan alınan venöz kan örneklerinden çalışılan tam kan sayımları incelendi ve kan eozinofil yüzdeleri kaydedildi.
7. **Kullanılan Tedavi:** Hastaların kullanmakta oldukları tedaviler retrospektif olarak incelendi. Tedavi grupları; lüzum halinde kısa etkili beta-2 agonist kullananlar, sadece inhaler kortikosteroid (IKS) kullananlar, uzun etkili beta-2 agonist (LABA) + IKS kullananlar, sadece lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) kullananlar, IKS + LTRA kullananlar, Anti Ig E tedavi kullananlar olacak şekilde gruplara ayrılmıştır.
8. **Komorbiditeler:** Hastaların dosyaları astıma eşlik eden allerjik rinit, sinüzit, gastro-özofageal reflü (GÖR), hipertansiyon ve kalp yetmezliği açısından incelendi ve verileri kaydedildi.

### 3.3.İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analiz olarak, tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde ve sürekli değişkenler ise ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (en büyük, en küçük değer) ile sunulmuştur. Sürekli verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi uygulanmıştır. İki den fazla bağımsız grupta farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U Testi yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare Önemlilik Testi uygulanmıştır.

İstatistiksel anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4.BULGULAR

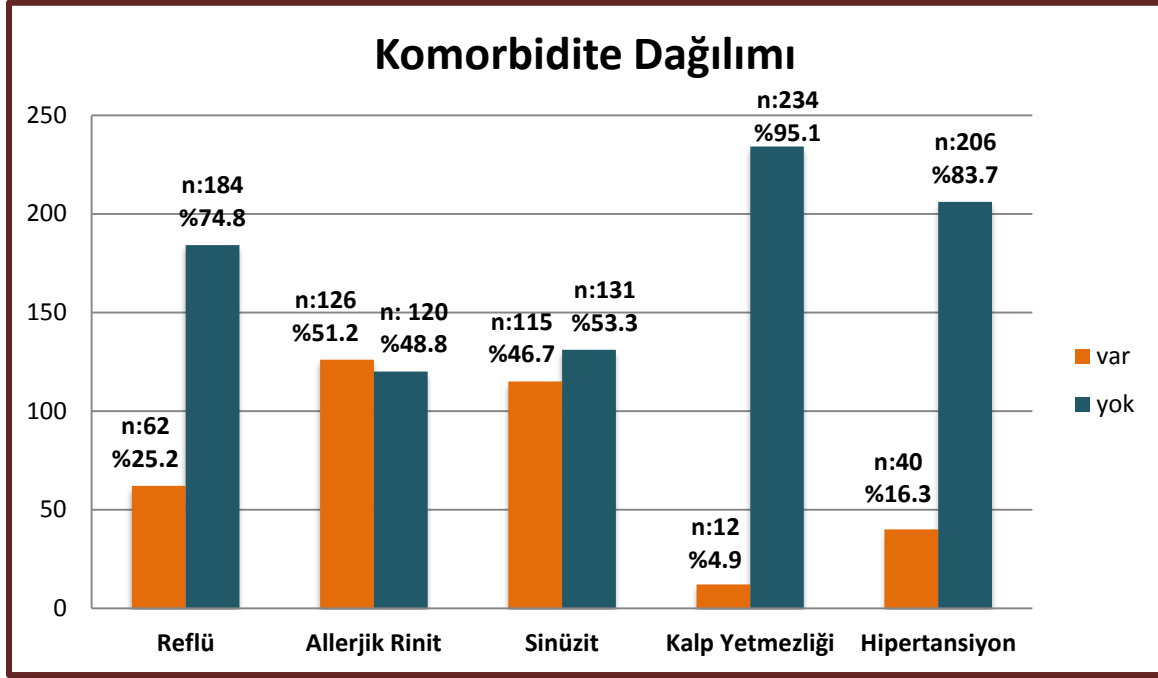
1995-2013 yılları arasında GÜTF Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvurmuş olan astım hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelendi ve çalışmaya dahil edilen verileri eksiksiz olarak temin edilebilen 246 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastaların 179'u (%72.8) kadın, 67'si (%27.2) erkek idi. Hastaların 168'i (%68.3) sigara kullanmayan hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların ortalama yaşı  $42.5 \pm 12.6$  yıl, ortalama astım başlangıç yaşı ise  $34.1 \pm 11.8$  yıl olarak saptandı. Hastaların ortalama beden kitle indeksi  $28.8 \pm 5.8$  kg/m<sup>2</sup> idi (Tablo 6)

**Tablo 6.** Hastaların demografik verileri

| Demografik Veriler          |          | Genel dağılım          |        |
|-----------------------------|----------|------------------------|--------|
|                             |          | N                      | %      |
| <b>Cinsiyet</b>             |          |                        |        |
|                             | Kadın    | 179                    | % 72.8 |
|                             | Erkek    | 67                     | % 27.2 |
| <b>Sigara</b>               |          |                        |        |
|                             | İçen     | 78                     | % 31.7 |
|                             | İçmeyen  | 168                    | % 68.3 |
| <b>Yaş</b>                  |          |                        |        |
|                             | Ortalama | 42.5 yıl               |        |
|                             | Minimum  | 17 yıl                 |        |
|                             | Maksimum | 83 yıl                 |        |
| <b>Astım başlangıç yaşı</b> |          |                        |        |
|                             | Ortalama | 34.1 yıl               |        |
|                             | Minimum  | 10 yıl                 |        |
|                             | Maksimum | 82 yıl                 |        |
| <b>Beden kitle indeksi</b>  |          |                        |        |
|                             | Ortalama | 28.8 kg/m <sup>2</sup> |        |
|                             | Minimum  | 16.9 kg/m <sup>2</sup> |        |
|                             | Maksimum | 56.4 kg/m <sup>2</sup> |        |

Çalışmaya alınan hastalarda komorbiditeler incelendi. Yapılan incelemeler doğrultusunda, en sık komorbidite allerjik rinit olarak saptandı (n=126, %51.2). Sinüzit 115 (%46.7), reflü 62 (%25.2), hipertansiyon 40 (%16.3), kalp yetmezliği ise 12 (%4.9) hastada astıma eşlik etmekteydi (Şekil 6).



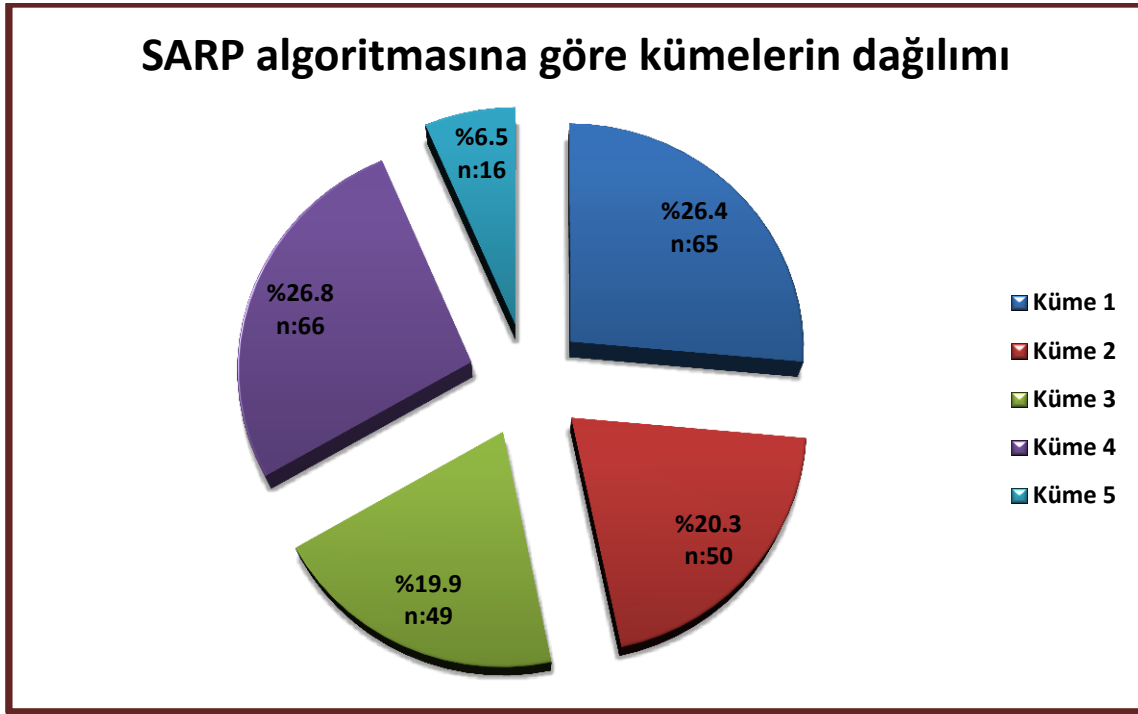
**Şekil 6.** Komorbiditeler

Çalışmaya alınan hastaların kullandıkları kontrol edici ilaç çeşitleri incelendi. En sık inhaler kortikosteroid (IKS) + uzun etkili  $\beta_2$  agonist (LABA) kombinasyon tedavisinin kullanılmakta olduğu saptandı (n=145, %58.9). Çalışmaya alınan hastaların hiçbirisi anti-IgE yada tek başına lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) kullanmamaktaydı (Tablo 7).

**Tablo 7.** Tedavi dağılımları

| <b>Tedaviler</b>        | <b>Genel dağılım<br/>n</b> | <b>%</b> |
|-------------------------|----------------------------|----------|
| <b>IKS</b>              | 66                         | % 26.8   |
| <b>IKS + LABA</b>       | 145                        | % 58.9   |
| <b>IKS + LTRA</b>       | 5                          | % 2      |
| <b>IKS + LABA +LTRA</b> | 30                         | % 12.2   |

Çalışmaya alınan hastalar “Ağır Astım Araştırma Programı” (Severe Asthma Research Program, SARP) algoritması kullanılarak, üç değişken ile (pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub>, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> ve astım başlangıç yaşı) beş kümeye ayrıldı. Küme 1; Pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %68 ve üstünde olan, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %108 ve üstünde olan hastalardan, Küme 2; Pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %68 ve üstünde olan, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %108’in altında olan, astım başlangıç yaşı 40 yaş altı olan hastalardan, Küme 3; Pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %68 ve üstünde olan, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %108’in altında olan, astım başlangıç yaşı 40 yaş ve üstünde olan hastalardan, Küme 4; Pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %68’in altında olan, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %65 ve üzerinde olan hastalardan, Küme 5 ise; Pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %68’in altında olan, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %65’in altında olan hastalardan oluşacak şekilde gruplandırıldı. Bu dağılıma göre Küme 4 hasta sayısı en fazla olan (n=66, %26.8), Küme 5 ise hasta sayısı en az olan (n=16, %6.5) grup olarak saptandı (Şekil 7).



**Şekil 7.** Ağır Astım Araştırma Programı kriterlerine göre küme dağılımları

Çalışmaya alınan hastalarda kümelere göre komorbidite dağılımlarına bakıldı. Kümelere göre allerjik rinit dağılımında kümeler arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ancak Küme 1 ( $n=39$ , %60) ve Küme 2’de ( $n=29$ , %58) allerjik rinit daha sık gözlendi (Tablo 8).

**Tablo 8.** Kümelere göre allerjik rinit dağılımı

| Küme | Allerjik Rinit varlığı |            |
|------|------------------------|------------|
|      | Var                    | Yok        |
| 1    | 39 (%60)               | 26 (%40)   |
| 2    | 29 (%58)               | 21 (%42)   |
| 3    | 26 (%53.1)             | 23 (%46.9) |
| 4    | 24 (% 36.4)            | 42 (%63.6) |
| 5    | 8 (%50)                | 8 (%50)    |

Hastalar kümelerine göre sinüzit dağılımı açısından incelendi. Kümeler arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ancak, sinüzit en sık Küme 2’de ( $n=31$ , %62) gözlemlendi (Tablo 9).

**Tablo 9.** Kümelerine göre sinüzit dağılımı

| Küme | Sinüzit varlığı |            |
|------|-----------------|------------|
|      | Var             | Yok        |
| 1    | 28 (%43.1)      | 37 (%56.9) |
| 2    | 31 (%62)        | 19 (%38)   |
| 3    | 22 (%44.9)      | 27 (%55.1) |
| 4    | 27 (% 40.9)     | 39 (%59.1) |
| 5    | 7 (%43.8)       | 9 (%56.2)  |

Hastalar kümelerine göre gastro-özofageal reflü (GÖR) dağılımı açısından incelendi. GÖR en sık Küme 5’te ( $n=10$ , %61.5) saptandı ve yapılan istatistiksel analiz ile bu farkın anlamlı olduğu ortaya kondu ( $p=0.003$ ). Küme 2’de ise GÖR en az sıklıkta saptandı ( $n=7$ , %14) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Kümelerine göre GÖR dağılımı

| Küme | Gastroözofageal reflü varlığı |            |
|------|-------------------------------|------------|
|      | Var                           | Yok        |
| 1    | 15 (%23.1)                    | 50 (%76.9) |
| 2    | 7 (%14)                       | 43 (%86)   |
| 3    | 11 (%22.4)                    | 38 (%77.6) |
| 4    | 19 (% 28.8)                   | 47 (%71.2) |
| 5    | 10 (%61.5)*                   | 6 (%37.5)  |

\* Küme 5’te GÖR varlığı diğer kümelerine göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p<0.01$ ).

Hastalar kümelerine göre hipertansiyon dağılımı açısından incelendi. Hipertansiyon en sık Küme 5'te (n=6, %37.5) saptandı ve bu sıklık diğer kümelerle kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu (**p=0.001**). Küme 2'teki astım hastalarında ise hiç hipertansiyon saptanmadı (Tablo 11).

**Tablo 11.** Kümelerine göre hipertansiyon dağılımı

| Küme | Hipertansiyon varlığı |            |
|------|-----------------------|------------|
|      | Var                   | Yok        |
| 1    | 11 (%16.9)            | 54 (%83.1) |
| 2    | 0 (%0)                | 50 (%100)  |
| 3    | 13 (%26.5)            | 36 (%73.5) |
| 4    | 10 (% 15.2)           | 64 (%84.8) |
| 5    | 6 (%37.5)*            | 14 (%62.5) |

\* Küme 5'te hipertansiyon varlığı diğer kümelerine göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p<0.01).

Hastalar kümelerine göre kalp yetmezliği dağılımı açısından incelendi. Kümeler arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Kümelere göre kalp yetmezliği dağılımı

| Küme | Kalp yetmezliği varlığı |            |
|------|-------------------------|------------|
|      | Var                     | Yok        |
| 1    | 4 (%6.2)                | 61 (%93.8) |
| 2    | 0 (%0)                  | 50 (%100)  |
| 3    | 4 (%8.2)                | 45 (%91.8) |
| 4    | 2 (% 3)                 | 64 (%97)   |
| 5    | 2 (%12.5)               | 14 (%87.5) |

Hastalar kümelere göre beden kitle indeksi (BKİ) ortalamaları açısından incelendi. Kümeler arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ancak, en yüksek BKİ ortalaması ( $32.6 \pm 9.5$ ) Küme 5'te saptandı (Tablo 13).

**Tablo 13.** Kümelere göre BKİ ortalamaları

| Küme | Ortalama beden kitle indeksi<br>(kg/m <sup>2</sup> ) |
|------|------------------------------------------------------|
| 1    | $28.1 \pm 5.6$                                       |
| 2    | $28.3 \pm 5.7$                                       |
| 3    | $29.2 \pm 5.3$                                       |
| 4    | $28.8 \pm 5.0$                                       |
| 5    | $32.6 \pm 9.5$                                       |

Veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak ifade edilmiştir.

Hastaların, kümelere göre ortalama periferik kan eozinofil yüzdeleri incelendi. Ancak, tüm kümelerde ortalama eozinofil yüzdeleri normal sınırlar içinde saptandı (Tablo 14).

**Tablo 14.** Ortalama periferik kan eozinofil yüzdeleri

| Küme | Ortalama eozinofil yüzdeleri (%) |
|------|----------------------------------|
| 1    | % 2.7 ± 1.9                      |
| 2    | % 4.0 ± 3.6                      |
| 3    | % 4.3 ± 3.3                      |
| 4    | % 4.4 ± 5.1                      |
| 5    | % 2.8 ± 1.7                      |

Veriler ortalama ± standart deviasyon olarak ifade edilmiştir.

Hastalar kümelerine göre Total IgE ortalamaları açısından incelendi. Total IgE tüm gruplarda normal sınırların (0-100 IU/mL) üstünde saptandı ( Tablo 15).

**Tablo 15.** Ortalama Total IgE değerleri

| Küme | Ortalama Total IgE (IU/ml) |
|------|----------------------------|
| 1    | 119 ± 189.6                |
| 2    | 153.5 ± 188.1              |
| 3    | 167.2 ± 371.6              |
| 4    | 180.5 ± 260.2              |
| 5    | 208.7 ± 347.9              |

Veriler ortalama ± standart deviasyon olarak ifade edilmiştir.

Hastalar cilt testindeki pozitif allerjen sayısına göre gruplara ayrıldı ve bu grupların kümelerine göre dağılımları incelendi. Hiçbir allerjene karşı pozitifliği olmayan

cilt testi en sık Küme 5'teki (n=12, %75) hastalarda saptandı. Cilt testi pozitifliği ise en sık Küme 2'deki (n=30, %60) hastalarda saptandı (Tablo 16).

**Tablo 16.** Kümelere göre cilt testi sonuç dağılımları

| Küme | Cilt Testi (Allerjen sayısı) |            |           |          |
|------|------------------------------|------------|-----------|----------|
|      | (-)                          | 1-3 (+)    | 4-6 (+)   | 7-9 (+)  |
| 1    | 36 (%55.4)                   | 21 (%32.3) | 7 (%10.8) | 1 (%1.5) |
| 2    | 20 (%40)                     | 20 (%40)   | 10 (%20)  | 0 (%0)   |
| 3    | 27 (%55.1)                   | 17 (%34.7) | 5 (%10.2) | 0 (%0)   |
| 4    | 40 (%60.6)                   | 18 (%27.3) | 8 (%12.1) | 0 (%0)   |
| 5    | 12 (%75)                     | 4 (%25)    | 0 (%0)    | 0 (%0)   |

Hastaların kullandıkları tedavilerin kümelere göre dağılımı incelendi. Çalışmada anti IgE yada tek başına LTRA kullanan hasta bulunmamaktaydı. Birden fazla kontrol edici ilacı en sık Küme 5 (n=15, %93.8) kullanmaktaydı (p=0.0001). Küme 5'te sadece bir hasta tek çeşit kontrol edici ilaç (IKS) kullanmaktaydı (Tablo 17).

**Tablo 17.** Tedavilerin kümelere göre dağılımı

| Küme | Tedavi     |            |            |                  |
|------|------------|------------|------------|------------------|
|      | IKS        | IKS + LABA | IKS + LTRA | IKS + LABA+ LTRA |
| 1    | 26 (%40)   | 38 (%58.5) | 0 (%0)     | 1 (%1.5)         |
| 2    | 14 (%28)   | 33 (%66)   | 0 (%0)     | 3 (%6)           |
| 3    | 14 (%28.6) | 32 (%65.3) | 1 (%2)     | 2 (%4.1)         |
| 4    | 11 (%16.7) | 35 (%53)   | 4 (%6.1)   | 16 (%24.2)       |
| 5    | 1 (%6.3)   | 7 (%43.8)  | 0 (%0)     | 8 (%50)          |

Ağır Astım Araştırma Programının önerdiği üç temel kritere (pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri ve astım başlangıç yaşı) göre hastalar kümelere ayrılıp, bu kümelerdeki hastaların verileri incelendiğinde aşağıdaki bulgular elde edilmiştir:

**Küme 1:** Kriter olarak solunum fonksiyon testi (SFT) değerleri normal sınırlarda olan hastalar bu kümeye dahil edilmiştir. Küme 1, kadın cinsiyetin ağırlıkta olduğu, geç yaş başlangıçlı (ortalama 35.3±10.5), astım süresi kısa olan (ortalama 6 yıl) hastalardan oluşmaktaydı. Komorbiditelerden rinit en sık Küme 1’de izlendi.(p>0.05).

**Küme 2:** Kriter olarak SFT değerlerinde post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri Küme 1’den düşük olan ve astım başlangıç yaşı 40 yaş altı olan hastalar bu kümeye dahil edilmiştir. Küme 2, kadın cinsiyetin ağırlıkta olduğu, astım süresi kısa olan (ortalama 5 yıl) ve çalışmaya alınan hastalar içinde en genç hastaların bulunduğu küme olarak saptandı (ortalama yaş 31.6±7.7). Total immunglobülin E (IgE) yüksekliği ile beraber pozitif cilt testi en sık Küme 2’de saptandı. Komorbiditelerden sinüzit en sık Küme 2’de saptanmıştır (p>0.05).

**Küme 3:** Kriter olarak SFT değerleri Küme 2 ile aynı özellikte olan ancak astım başlangıç yaşı 40 yaş ve üstü olan hastalar bu kümeye dahil edilmiştir. Bu küme sık komorbiditenin görülmediği, ileri yaşlı (ortalama yaş 48.7±8.2) ve kadın cinsiyetin ağırlıkta olduğu hastalardan oluşmaktaydı.

**Küme 4:** Kriter olarak SFT değerleri ilk üç kümeden daha düşük olan ancak fiks obstrüksiyonun olmadığı hastalar bu kümeye dahil edilmiştir. Küme 4, hasta sayısı en çok olan en geniş küme olarak saptandı (n=66, %26.8). Bu küme kadın cinsiyetin

ağırlıkta olduğu, komorbiditelerin sık görülmediği, Küme 3'ten farklı olarak SFT değerleri daha düşük olan hastalardan oluşmaktaydı.

**Küme 5:** Kriter olarak SFT'de fiks obstrüksiyon saptanan hastalar bu kümeye dahil edilmiştir. Küme 5, kadın ve erkek cinsiyetin eşit sayıda olduğu, en ileri yaşta olan (ortalama yaş  $54 \pm 12.8$ ) ve ortalama astım süresi en uzun olan (ortalama 10 yıl) hastalardan oluşmaktaydı. Reflü ( $p=0.003$ ) ve hipertansiyon ( $p=0.001$ ) en sık Küme 5'te izlendi. Beden kitle indeksi ortalaması (ortalama  $32.6 \pm 9.5$ ) en yüksek Küme 5'te saptandı ( $p>0.05$ ). En fazla çeşit kontrol edici ilaç Küme 5'te kullanılmaktaydı ( $p<0.05$ ). Negatif cilt testi en sık Küme 5'de saptandı ( $p>0.05$ ).

## 5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Son yıllarda ortaya çıkan fenotiplere göre tedavi düşüncesi, daha detaylı fenotiplendirme çalışmalarını da beraberinde getirmiştir ve çeşitli fenotipik sınıflamalar yapılmıştır. Fenotipik sınıflamalardaki amaç; benzer klinik bulgular gösteren grupların ortak prognostik değerlendirmesini, tedavi protokolünü ve tedaviye olan yanıtlarını öngörebilmektir.<sup>4</sup>

Son yıllarda, bu fenotipik değerlendirmeler ile birlikte birçok küme analiz çalışmaları yapılmıştır. Küme analizi “ bir popülasyonda önceden belirlenen çok sayıdaki değişkene göre benzerlikleri belirlemek” şeklinde tanımlanmaktadır.

Haldar ve arkadaşları tarafından yapılan ilk küme analiz çalışmasında üç grup hasta çalışmaya alınmıştır.<sup>130</sup> Birinci gruba, hafif - orta astımlı hastalar, ikinci gruba zor, tedaviye dirençli astım hastaları, üçüncü gruba ise daha önce bir çalışmaya katılmış olan zor astımlı hastalar alınmış ve birinci grupta üç, ikinci grupta ise dört küme tanımlanmıştır. Birinci grup kümeleri Küme 1; Erken yaşta başlayan (12 yaş öncesi), allerjik, semptomatik, eozinofilik inflamasyonun hakim olduğu küme, Küme 2; obez, kadın, semptomatik, havayolunda non-eozinofilik inflamasyonun hakim olduğu küme, Küme 3; aktif semptomu olmayan, seyrek atakları olan küme şeklinde tanımlanmıştır. İkinci grup kümeleri Küme 1; Erken yaşta başlayan, allerjik, semptomatik, eozinofilik inflamasyonun hakim olduğu küme, Küme 2; obez, kadın, yoğun semptomatik, havayolunda non-eozinofilik inflamasyonun hakim olduğu küme, Küme 3; erken yaşta başlayan, semptomatik, allerjik, non-eozinofilik inflamasyonun baskın olduğu küme, Küme 4; geç yaşta başlayan, seyrek semptomlu, sık atak geçiren, eozinofilik inflamasyonu olan hastala şeklinde belirtilmiştir. Bu çalışma, fenotiplere göre tedavi

yaklaşımı açısından oldukça anlamlı saptamalar ortaya koymuştur. Buna göre; erken başlangıçlı, allerjik hastalar astım tedavi rehberlerine göre kolayca tedavi edilmektedir ancak, semptomların yoğun, inflamasyonun az olduğu kümelere yüksek doz kortikosteroid verilmektedir. Ancak çalışmaya göre, inflamasyonun monitörizasyonu ile hastalara yüksek doz steroid tedavisi gerekliliği ortadan kalkmış ve hastalar gerektiği kadar steroid almıştır. Bu çalışma ile, fenotipik özelliklere göre tedavi yaklaşımı konusunda oldukça değerli veriler elde edilmiştir ve fenotipik tedavi yaklaşımları açısından öncül çalışma olmuştur.

Nötrofilik inflamasyon daha çok ağır astım ile birliktelik göstermektedir.<sup>131</sup> Bu durum klinisyenleri nötrofilik inflamasyon ile seyreden fenotiplerde farklı tedavi arayışlarına yönlendirmiştir, ancak bu konuda henüz etkin bir tedavi seçeneği bulunamamıştır.

Geniş hasta popülasyonlu olup, 726 katılımcı ile gerçekleştirilen Ağır Astım Araştırma Programı (SARP) çalışmasında, 34 değişken kullanılarak hastalar beş farklı kümeye ayrılarak incelenmiştir.<sup>5</sup> Otuz dört değişken kullanılmış olmasına rağmen bunlar arasından üçünün kullanılmasıyla da olguların %80'inin doğru kümeye yerleştiği görülmüştür. Bu üç değişken; pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub>, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> ve astım başlama yaşı şeklinde saptanmıştır. SARP'a göre yapılan analizde Küme 1; genç, erken yaşta astım başlangıcı olan, atopik, kadın hastalardan oluşmaktadır ve hastaların %40'ı ilaç kullanmamaktadır. Küme 2; çoğu kadın ve atopik olup yaşı Küme 1'e göre biraz daha ileri olan, erken yaşta astım başlangıcı olan ve SFT değerleri normal olan hastalardan oluşmaktadır. Küme 2'deki hastaların %26'sının ilaç kullanmadığı saptanmıştır. Küme 3; geç yaşta astım başlangıcı olan, ileri yaşlı, obez, atopisi az olan, kadın hastalardan oluşmaktadır ve SFT'de orta dereceli obstrüksiyon saptanmıştır. Küme 4; kadın ve erkek cinsiyetin eşit oranda görüldüğü, erken yaşta başlayan, çoğu atopik olan, yüksek doz ilaç

gereksinimi olan hastalardan oluşmaktadır. Küme 5; geç yaşta başlayıp, daha az atopisi olan kadın obez hastalardan oluşmaktadır. SARP'a göre Küme 2 hasta sayısı en çok olan en geniş küme olarak, Küme 3 ise hasta sayısı en az olan küme olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızın amacı da çalışmaya alınan hastaları SARP çalışmasında olduğu gibi bu üç değişken ile, kümelere ayırmak ve kümelerin özelliklerini incelemektir.

Astım olgularının %75'inde allerjik rinit ve allerjik rinit olgularının da %10-40'ında astım varlığı bilinmektedir.<sup>109</sup> Astım ve allerjik rinitin birlikte olmaları durumunda birinin diğerinin seyrini olumsuz etkilediğini bilmek ve tedaviyi bu şekilde düzenlemek gerekir.<sup>3,109</sup> Sinüzitin de astım ile birlikteliği sık görülmektedir ve sinüzit de astımda kontrolü güçleştiren etkenler arasında yer almaktadır.<sup>109</sup> SARP çalışmasında hastalar "sinüs hastalıkları" adı altında değerlendirilmiştir. Buna göre tüm hasta popülasyonunda sinüs hastalıkları görülme sıklığı %45 olarak saptanmıştır ve en sık Küme 3'te izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise, allerjik rinit tüm hastaların %51.2'sinde, sinüzit ise %46.7'sinde izlendi. Kümeler arasında allerjik rinit ve sinüzit açısından istatistiksel fark saptanmadı. Ancak allerjik rinit en sık Küme 1 ve 2'de, sinüzit ise en sık Küme 2'de izlendi. Bizim hasta popülasyonumuzdan yola çıkarak, özellikle Küme 1 ve 2'nin fenotipik özelliklerini taşıyan hastalarda allerjik rinit ve sinüzitin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Obez hastalarda (beden kitle indeksi>30) astım daha sık görülmekte ve kontrol altına alınması daha zor olmaktadır.<sup>132-134</sup> Kilo veren obez hastalarda eşlik eden reflünün azalması ve akciğer mekanikleri üzerine olan olumsuz etkinin ortadan kalkması ile astım kontrolü daha kolay sağlanabilmektedir.<sup>109</sup> Bizim çalışmamızda da obezitenin en sık saptandığı küme olan Küme 5'te hastaların kullandıkları tedaviler incelendiğinde birden

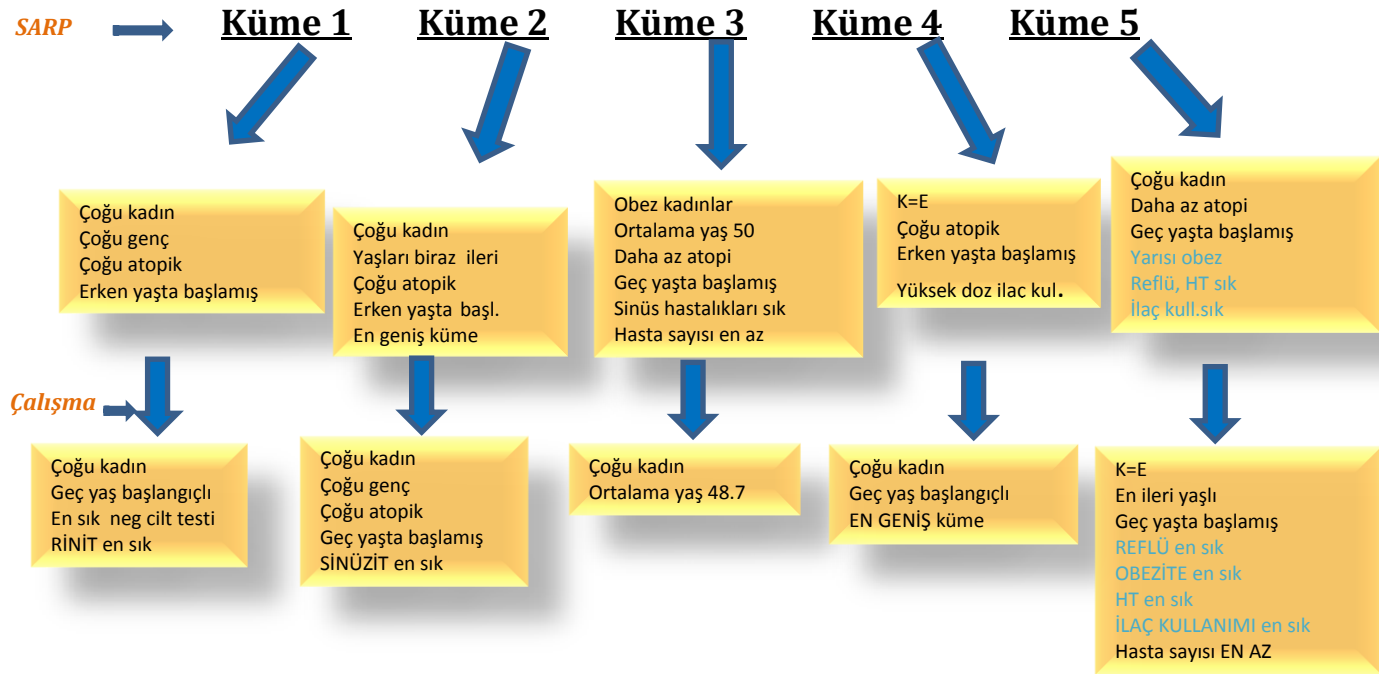
fazla çeşit kontrol edici ilacın en sık Küme 5'te kullanıldığı saptanmıştır. Kullanılan ilaç çeşililiği nedeni ile astım kontrolünün güç olduğu düşünülen bu kümede kilo vermenin astım kontrolü üzerine olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda gastro-özofageal reflünün astımı ağırlaştırıcı yönü olduğu gösterilmiştir.<sup>68</sup> Tedavisi güç, kontrol edilemeyen astımlı hastalarda gastro-özofageal reflünün rolünün olabileceği ve yakınması olan hastalarda tedaviye proton pompa inhibitörünün eklenmesi ile astım kontrolünün sağlandığı ve yaşam kalitesinin arttığı saptanmıştır.<sup>68,108,135,136</sup> Bizim çalışmamızda da gastro-özofageal reflü SARP çalışmasına benzer şekilde en sık Küme 5'te saptanmıştır. Özellikle, astıma eşlik eden GÖR ve obezitenin Küme 5'teki fiks obstrüksiyondan sorumlu olabileceği ve astımın kontrolünü güçleştirdiği düşünülmüştür. Bununla paralel olarak, kullanılan tedaviler incelendiğinde birden fazla çeşit kontrol edici ilacın en sık Küme 5'te kullanıldığı saptanmıştır. Bu durum Küme 5'te astımın kontrolünün güç olduğunu düşündürmektedir. Bu grup hastada tedaviye proton pompa inhibitörünün eklenmesinin astım kontrolünü iyileştirebileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda SARP'tan farklı olarak Küme 5'de cilt testi negatifliği yüksek oranlarda görülmüştür ancak SARP'a benzer şekilde Küme 2'de total IgE değerleri yüksek saptanmıştır ve cilt testi pozitifliği en sık Küme 2'de görülmüştür. Bu nedenle Küme 2'de atopinin sık olduğu düşünülmüştür .

Hipertansiyon SARP'a benzer şekilde en sık Küme 5'te saptanmıştır. Hipertansiyonun en sık Küme 5'te görülmesinin, Küme 5'teki hastaların ileri yaşta olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Astım tanılı hastalarda pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub>, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> ve astım başlangıç yaşı kullanılarak fenotipik değerlendirme ve küme analizlerinin araştırıldığı bu çalışmada; komorbiditelerden özellikle obezite ve reflünün fiks obstrüksiyon ile seyreden Küme 5'te sık görüldüğü ve bu iki faktörün astım kontrolünü güçleştirip, bu kümede görülen birden fazla çeşit kontrol edici ilaç kullanımının sebebi olabileceği düşünülmüştür. Allerjik rinit ve sinüzitin özellikle Küme 1 ve 2 sık görüldüğü saptanmıştır.



**Şekil 8.** SARP küme özellikleri ile çalışmamızın küme özelliklerinin karşılaştırılması

Sonuç olarak, pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub>, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> ve astım başlangıç yaşı olmak üzere oldukça kolay uygulanabilecek olan fenotipik sınıflandırma ve küme

analiz yöntemlerinin Türk popölasyonunda da uygulanabileceği ve astım kontrolünü güçleştiren etkenlerin, bulundukları kümeye göre öngörölüp tedavi stratejisini yönlendirebileceği düşünölmektedir. Bu konu, gelecekte yapılacak ileri çalışmalar ve klinik deneyimle daha da gelişecektir.

## 6.ÖZET

Astım ile ilgili rehberlerde üzerinde fikir birliği bulunan tanı ve tedavi algoritmaları tanımlanmıştır. Ancak bu tanımlamaların hastalığın kliniğinde görülen farklı fenotiplerin hepsini birden yansıtması mümkün olmamaktadır. Bu çalışmanın amacı; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastaların dosyalarının retrospektif incelenmesi ile pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub>, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub>, astım başlangıç yaşı kullanılarak hastaları kümelere ayırmak ve kümelerin ortak özelliklerini incelemektir.

1995-2013 yılları arasında GÜTF Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, astım tanısı almış olan ve araştırılması planlanmış olan verileri kaydedilen 246 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar Ağır Astım Araştırma Programı (Severe Asthma Research Program, SARP) algoritmasına göre pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub>, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> ve astım başlangıç yaşı kullanılarak beş fenotipik kümeye ayrılarak incelendi.

Çalışmamızda Küme 4 hasta sayısı en fazla olan en geniş küme, Küme 5 ise hasta sayısı en az olan küme olarak saptandı. Allerjik rinit ve sinüzit en sık Küme 1 ve 2’de izlendi. Obezite ve gastro-özofageal reflü en sık Küme 5’te saptandı. Eşlik eden obezite ve gastro-özofageal reflünün Küme 5’teki fiks obstrüksiyondan sorumlu olabileceği düşünüldü. Kullanılan tedaviler incelendiğinde birden fazla çeşit kontrol edici ilacın en sık Küme 5’te kullanıldığı saptanmıştır. Bu durum Küme 5’te astımın kontrolünün güç olduğunu düşündürmektedir. Atopi ise SARP çalışmasından farklı olarak en sık Küme 2’de izlenmiştir.

Sonuç olarak, pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub>, post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> ve astım başlangıç yaşı olmak üzere oldukça kolay uygulanabilecek olan fenotipik sınıflandırma ve küme analiz yöntemlerinin Türk popülasyonunda da uygulanabileceği ve astım kontrolünü güçleştiren etkenlerin bulundukları kümeye göre öngörülüp tedavi stratejisini yönlendirebileceği düşünülmektedir.

## **7.SUMMARY**

Several diagnostic and treatment algorithms regarding asthma have been described in previous guidelines. Yet these descriptions fail at reflecting different phenotypes of asthma encountered in clinical practice. The purpose of this study is to retrospectively analyze the data of asthma patients that have presented to the Gazi University Medical Faculty (GUMF), Pulmonary Diseases outpatient clinic and to group the patients according to the pre-bronchodilator FEV1 value, post-bronchodilator FEV1 value, age of asthma onset while evaluating the common characteristics of the different clusters.

Patients that had presented to the GUMF Pulmonary Diseases outpatient clinic between 1995-2003 were analyzed for the study. Of these patients, 246 patients that had been diagnosed with asthma and had complete data records were recruited for this study. These patients were categorized under five phenotypic clusters according to the three variables (pre-bronchodilator FEV1 value, post-bronchodilator FEV1 value, age of asthma onset) of the SARP algorithm and were evaluated accordingly.

Cluster 4 had the highest number of patients while Cluster 5 had the least number of patients within our study. Allergic rhinitis and sinusitis were mostly encountered in Clusters 1 and 2. Obesity and gastro-esophageal reflux was thought to be the reason behind the fixed obstruction seen in patients of Cluster 5. Multiple drug treatment regimens were also mostly used for patients in Cluster 5. This led us to think that Cluster 5 asthma was the most difficult group to obtain control. Unlike the SARP study, atopy was encountered the most in Cluster 2.

In conclusion, phenotypical distribution and cluster analysis using the pre-bronchodilator FEV1 value, post-bronchodilator FEV1 value and age of asthma onset is

an easy and effective classification system that can both be used for the Turkish population and to set guidelines and strategies for treatment of difficult asthma cases according to different clusters.

## 8.KAYNAKLAR

1. WHO/NHLBI Workshop Report. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Health, Lung and Blood Institute, Bethesda, MD. 1995: Publication No. 95-3659
2. Global Strategy for asthma management and prevention workshop report 2010 (update). Available from <<http://www.ginasthma.org>>, accessed: 18.09.2013
3. Türk Toraks Derneği Astım ve Alerji Çalışma Grubu. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2010. <<http://www.toraks.org.tr>>, erişim: 18.09.2013
4. Wenzel SE. Asthma: Defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 26; 368: 804-813
5. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analyses in the asthma research program *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 315-323
6. McFadden ER, Stevens JB, Middleton E, Reed CE, Ellis EF. Allergy, Principles and Practice. 3rd edition. St Louis: CV Mosby 1983; 805-809.
7. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report. *Allergy* 2004; 59: 469-478.
8. Kurt E, Metintaş S, Basyiğit I et al. For the PARFAIT study of Turkish Thoracic Society Asthma-Allergy Working Group. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Result of a Multicentric Cross-sectional study in children . *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 566-574.

9. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Merkezi Müdürlüğü Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Projesi Hastalık Yüğü Final Rapor, Aralık 2004.
10. Bramann SS. The Global burden of asthma. *Chest* 2006; 130: 4-12
11. European Lung White Book. Major Respiratory Diseases. *Asthma Burden* 2009; 16-25
12. Viegı G, Annesi I, Mattaelli G. Epidemiology of asthma. *Eur Respir M* 2003; 23: 1-25.
13. Türkteş H, Türkteş İ. Astma. 1.baskı. Ankara: 1998; 1-59.
14. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1139-1146.
15. Sackesen C, Karaaslan C, Keskin O. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. *Allergy* 2005;60,1485-1492.
16. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-1260.
17. Stream AR, Sutherland ER. Obesity and Asthma disease phenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 76-81.
18. Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J Appl Physiol* 2012; 108: 729-734
19. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in The development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985; 75(5): 859-868.
20. Martinez FD, Wright AL, Taussing LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in The six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332(3): 133-138.
21. Mungan D, Celik G, Bavbek S, Misirligil Z. Pet allergy: how important for Turkey

- where there is a low pet ownership rate. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24: 137-142
22. Kalyoncu AF, Coplu L, Selcuk ZT, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995; 5: 451-455
23. Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 763-769
24. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-1422.
25. Akcakaya N, Cokugras H, Camcioglu Y, Ozdemir M. Skin test hypersensitivity for childhood asthma in İstanbul during a period of 16 years. *Allergol Immunopathol* 2005; 33: 15-19.
26. Sporik R, Ingram JM, Price W, et al. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1388-1392.
27. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357: 752-756.
28. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, et al. Exposure to cat allergen, maternal history asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet* 2002; 360: 781-782
29. Almquist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, et al. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 800-806.
30. Celik G, Sin B, Keskin S, et al. Risk factors determining allergic airway diseases in Turkish subjects. *J Asthma* 2002; 39(5): 383-390.

31. Kurt E, Metintaş S, Başığit İ, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 566-574.
32. Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 325-329.
33. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C. Early childhood infectious diseases and The development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322(7283): 390-395.
34. de Meer G, Janssen NA, Brunekreef B. Early childhood environment related to microbial exposure and The occurrence of atopic disease at school age. *Allergy* 2005; 60(5): 619-625.
35. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501-1507.
36. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early- life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(6): 1202-1205.
37. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792-1796.
38. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C; and The ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in The prevalence of asthma symptoms: phase III of The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62(9): 758-766.

39. Arnoldussen DL, Linehan M, Sheikh A. BCG vaccination and allergy: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1): 246-253.
40. Malo JL, Lemiere C, Gautrin D, Labrecque M. Occupational asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10(1): 57-61.
41. Fabbri LM, Caramori G, Maestrelli P. Etiology of occupational asthma. In: Roth RA, ed. *Comprehensive toxicology: toxicology of The respiratory system*. Cambridge: Pergamon Press; 1997: 425-435.
42. Cımrın AH. Meslek Astımı-Türkiye Gerçeği. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 87-89.
43. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999; 107: 580-587.
44. Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational Asthma. *The New England Journal of Medicine* 1995; 300: 107-112.
45. Cohen RT, Raby BA, Van Steen K, Fuhlbrigge AL, Celedon JC, Rosner BA, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST. Childhood Asthma Management Program Research Group. In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(3): 491-497.
46. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57(3): 226-230.
47. Beutner DA, SuTherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(7): 661-666.
48. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(11): 1308-1311.

49. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA. Can guideline defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(8): 836-844.
50. Martinez FD, Wright AL, Taussing LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in The six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332(3): 133-138.
51. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: The influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *A J Respir Crit Care Med* 1999; 159(2): 403-410.
52. American Thoracic Society. What constitutes an adverse Health effect of air pollution? Official statement of The American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2 Pt 1): 665-673.
53. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004; 351: 1057-1067.
54. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in The development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(6): 1238-1248.
55. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1109-1117.
56. Busse WW, Lemanske RF. Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344: 350-362.
57. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet* 2002; 360(9342): 1313-1322.
58. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1720-1745.

59. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000; 15: 961-968.
60. Robinson DS. The role of The mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 58-65.
61. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1622-1628.
62. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding Their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 667-683.
63. Kokturk N, Tatlıcıoğlu T, Memiş L, Akyurek N, Akyol G. Expression of transforming growth factor  $\beta$ 1 in bronchial biopsies in asthma and COPD. *J Asthma* 2003; 40(8): 887-889.
64. James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 1-6.
65. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003; 123(3 Suppl): 417-422.
66. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2 Suppl): 2-17.
67. Black JL. Asthma-more muscle cells or more muscular cells? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 980-981.
68. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-Full Report 2007, *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 94-138.
69. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. *Thorax* 1999; 54: 103-107.
70. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on

peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994; 49: 1109-1115.

71. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-968.

72. Eid N, Yandell B, Howell L, Eddy M, Sheikh S. Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics* 2000; 105(2): 354-358.

73. Sawyer G, Miles J, Lewis S, FiTharis P, Pearce N, Beasley R. Classification of asthma severity: should The international guidelines be changed? *Clin Exp Allergy* 1998; 28(12): 1565-1570.

74. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in The management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(5): 1320-1325.

75. Boezen HM, Schouten JP, Postma DS, Rijcken B. Distribution of peak expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20-70 yrs. *Eur Respir J* 1994; 7(10): 1814-1820.

76. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992; 47(3): 162-166.

77. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2 Pt 1): 490-496.

78. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of The key components. *Thorax* 2004; 59(2): 94-99.

79. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999; 353: 2213-2214.

80. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its

measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138(2 Suppl): 18-24.

81. Cockcroft DW, Murdock Y, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89(Pt 1): 23-30.

82. Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(3): 371-378.

83. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75(5): 573-577.

84. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of The inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995; 89(3): 209-214.

85. Irvin CG. Neutrophils, airway hyperresponsiveness and COPD: True, true and related? *Eur Respir J* 2012; 40(5): 1067-1069.

86. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronch relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness *Thorax* 1984; 39(12): 912-918.

87. Pizichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizichini E. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(Pt 1): 866-869.

88. Kharitonov S, Alving, K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1997; 10(7): 1683-1693.

89. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, Alving K, Antc ak A, Baraldi E. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J*

2005; 26: 523-548.

90. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9347):1715-1721.

91. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352(21): 2163-2173.

92. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 231-237.

93. Hoepfner VH, Murdock KY, Kooner S, Cockcroft DW. Severe acute "occupational asthma" caused by accidental allergen exposure in an allergen challenge laboratory. *Ann Allergy* 1985; 55: 36-37.

94. Jones KP, Mullee MA, Middleton M, et al. Peak flow based asthma self-management: a randomised controlled study to general practice. *Thorax* 1995; 50: 851-857

95. Shah S, Peat JK, Mazurski EJ, et al. Effect of peer led programme for asthma education in adolescents. cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 1-5

96. Griffiths C, Foster G, Barnes N, et al. Specialist nurse intervention to reduce unscheduled asthma care in a deprived multiethnic area: the east London randomised controlled trial for high risk asthma (ELECTRA). *BMJ* 2004; 328: 144.

97. Oğuzülgen İK, Türkteş H. Bronşial astımda hasta eğitiminin hastalığın prognozu, solunum fonksiyonları ve yaşam kalitesine etkisi. *Tüberküloz Toraks* 2001; 40: 421-430

98. Uzaslan Kunt E, Özyardımcı N, Yüksel Gürdal E, et al. Astımlı Hastanın Eğitimi: Halk astım okulu deneyimi. *Solunum Hastalıkları* 2000; 48: 187-195
99. Woodcock A, Forster L, Matthews E, et al. Control of exposure to mite allergen and allergen impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003; 349: 225-236
100. Björnsdottir US, Jakobinudottir S, Runarsdottir V, Juliusson S. The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 189-194
101. Aaron SD, Dales RE, Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Med* 1998; 92(8): 1059-1065.
102. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri L, Lasserson T, Gibson P. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD002997.
103. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59-65.
104. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999; 115: 1265-1270.
105. British Guideline on Management of Asthma, British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008
106. Asthma Management Handbook, The National Asthma Council Australia Revised and updated 2006.
107. Harding SM. Acid reflux and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 354: 1589-1600.

108. Gibson PG, Henry RL, Coughhlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD0011496.
109. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz,AA et al. ZarAllergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update,in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8-160.
110. Mungan D Astım ve Rinit Birlikteliği Poyraz Tıbbi Yayıncılık Ankara 2007; 7: 3.
111. Lanza DC, Kennedy DW: Adult Rhinosinusitis defined. *Otolaryngol-Head and Neck Surg* 1997; 117: 1-7.
112. Lund VJ, Kennedy DW: Quantification for staging sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995; 67: 17-21.
113. Karadağ F, Çildağ O, Pirim C ve ark. Astımlı olgularımızda paranazal sinüs patolojisi sıklığı ve serum eozinofil ve Ig E düzeyi ile ilişkisi *ADÜ Tıp Fakültesi dergisi* 2001; 2: 9-12.
114. Wenzel SE. Asthma: Defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368: 804-813.
115. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 11783: 522-543.
116. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 410-418.
117. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M ve ark. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest* 2006; 129: 565-572.

118. Cox G, Whitehead L, Dolovich M ve ark. A randomized controlled trial on the effect of inhaled corticosteroids on airways inflammation in adult cigarette smokers. *Chest* 1999; 115: 1271-1277.
119. Miranda C, Busacker A, Balzar S ve ark. Distinguishing severe asthma phenotypes: Role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 101-108.
120. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 913-921.
121. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E ve ark. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 9-14.
122. Tang EA, Wiesch DG, Samet JM. Epidemiology of asthma and allergic disease. In: Elliott Middleton J, (eds). *Allergy Principles and Practice*. Philadelphia: Mosby, 2003; 1127-1168.
123. Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E: A review of clinical trials of omalizumab. *Respir Med* 2006; 100: 1907-1917.
124. Banks DE, Jalloul A. Occupational asthma, workrelated asthma and reactive airways dysfunction syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 131-136.
125. Vrieze A, Postma DS, Kerstjens HA. Perimenstrual asthma: A syndrome without known cause or cure. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 271-282.
126. Sunday LN, Tran MM, Krause DN, Duckles SP. Estrogen and progestagens differentially modulate vascular proinflammatory factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E 261-267.

127. Anderson SD. How does exercise cause asthma attacks? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 37-42.
128. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, (Suppl) Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1077-1082.
129. Green RH, Brightling CE, Woltmann G ve ark. Analysis of induced sputum in adults with asthma: Identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57: 875-879.
130. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(3): 218-224.
131. Gibson PG. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications. *Clin Respir J* 2009; 3(4): 198-206.
132. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. High BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* 2006; 100(4): 648-657.
133. Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, Boulet LP, McIvor R Fitzgerald JM. A comparison of obese and non-obese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction *Chest* 2010; 137(6): 1316-1323.
134. Weiss ST, Shore S. Obesity and asthma: directions for research. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(8): 963-968.
135. Kiljendar TO, Salomoa ER, Hietanen EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics. A double blind, placebo controlled crossover study with omeprazole. *Chest* 1999; 116: 1257-1264.

136.Littne MR, Leung WF, Ballard ED, Huang B, Sarma NK. Effect of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005; 128: 1128-1135.