

T.C.

Sağlık Bakanlığı

Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Klinik Eğitim Sorumlusu: Doç.Dr. YASEMİN AKIN

**4-18 YAŞ ARASI ASTIMLI ÇOCUKLARDA
OBEZİTE İLE ASTIM KONTROLÜ İLİŞKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. ADEM YAŞAR

İSTANBUL – 2013

ÖNSÖZ

Hastanemizde bize uygun, huzurlu ve güvenli çalışma ortamı sağlayan çok değerli başhemimiz Doç. Dr. Recep Demirhan'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca hekimlik sanatını bana öğreten, üstün bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım; sayın hocalarım Doç. Dr. Yasemin Akın'a ve Prof. Dr. Gülnur Tokuç'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince, kısa süreli de olsa çalışma olanağı bulduğum; Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Orhan Ünal'a, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı Klinik Koordinatörü Prof. Dr. Ayşe Deniz Yücelten'e, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Klinik Koordinatörü Prof. Dr. E. Tolga Dağlı'ya, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Klinik Koordinatörü Prof. Dr. Ayşe Arman'a teşekkür ederim.

Tezimin seçilmesi, planlanması ve yürütülmesi sırasındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Bülent Karadağ'a ve Doç. Dr. Saniye Girit Kanmış'a teşekkür ederim.

İhtisas sürem boyunca beraber çalıştığımız Doç. Dr. Sedat Öktem'e, Doç. Dr. Perran Boran'a, Yrd. Doç. Dr. Engin Tutar'a, Uz.Dr. Fatma Kaya Narter'e, Uz. Dr. Semiramis Sadıkoğlu'na, Uz. Dr. Esin Uğuzbalaban'a, Uz. Dr. Şihmir Şimşek'e, Uz. Dr. Filiz Gökcan'a, Uz. Dr. Esra Polatoğlu Çetinkaya'ya ve tüm Çocuk Kliniği uzmanlarına, başta Dr. Selim Asaroğlu ve Dr. Nevin Durmaz olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, dayanışma ve uyum içinde çalıştığımız hemşirelerimize ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Bana sonsuz emekleri geçen, desteklerini heran yanımda hissettiğim annem Hatice Yaşar'a, babam Yusuf Yaşar'a, Abilerim Ömer Yaşar, Ahmet Fahri Yaşar ve Mustafa Yaşar'a; asistanlığım boyunca heran yanımda olan, desteğini ve sevgisini esirgemeyen eşim Belma Yaşar'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Adem Yaşar

KISALTMALAR

MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
TKA	Tekrarlayan karın ağrısı
ÜNT	C14 üre nefes testi
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
TNF	Tümör nekroz faktörü
HLA	Human leukocyte antigens
RSV	Respiratuvar sinsisiyal virüs
TH 1	T helper-1
TH 2	T helper-2
INF	Interferon
ICAM	Intercellular adhesion molecule
VCAM	Vascular cellular adhesion molecule
ELAM	Endothelial Leucocyte adhesion molecule
LT	Lökotrien
PGF	Prostaglandin
PAF	Platelet Activating Factor
TXA2	Tromboxan A2
SRS-A	Slow reaction substance of anaphylaxis
MBP	Major basic protein
ACT	Astım Kontrol Testi
BMI	Vücut Kitle İndeksi
ECP	Eosinofil katyonik protein
EDP	Eosinofil derive protein
MCP	Monocyte-specific chemokine
NANC	Non kolinerjik
Ach	Asetil kolin
SP	Substans P (SP)
NK	Nörokinin
NE	Norepinefrin
E	Epinefrin
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentetaz
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
EDRF	Endothelium-derived relaxing factor
RAST	Radio Allergo Sorbent Test
FEV-1	Forced expiratory volume in one second
FVC	Forced vital capacity
PEF	Peak expiratory flow

c-AMP	cyclic adenosine 3'5'-monophosphate
GINA	Global Initiative for Asthma



İÇİNDEKİLER

1-GİRİŞ	5
2-GENEL BİLGİLER	
Astım:	8
Astım Kontrolünün Değerlendirilmesi:	29
Astım, Obezite İlişkisi:	31
3-MATERYAL METOD:	37
4-BULGULAR:	42
5-TARTIŞMA VE SONUÇ :	47
6-ÖZET:	51
7-KAYNAKLAR:	52

GİRİŞ

Astım, mast hücreleri, eozinofiller ve T-Lenfositler başta olmak üzere değişik hücrelerin rol oynadığı havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanır. Duyarlı kişilerde havayollarında oluşan inflamasyon; nöbetler şeklinde gelen öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissine neden olmaktadır ve yakınmalar özellikle gece ve sabaha karşı ortaya çıkmaktadır. Hastada varolan bu semptomlar, havayollarında meydana gelen daralmalara bağlıdır. Bu daralma değişik derecelerde olup, genellikle geriye dönüşebilen niteliktedir ve kendiliğinden veya tedavi ile düzeltilebilir. Kronik inflamasyon, havayollarının değişik uyarılara karşı duyarlılığının artmasına, bir başka deyişle bronş hiperreaktivitesine de neden olabilmektedir(1,2,3).

Obezite; çocuk ve gençlerde dengesiz beslenmeye bağlı olarak ortaya çıkan sağlık sorunlarından biridir. Genel olarak enerji alımının enerji tüketiminden fazla olduğu durumlarda, yağ dokusunun artmasıyla ortaya çıkan klinik bir durum olarak tanımlanmaktadır.

Son 20-30 yılda, gelişmiş toplumlarda, çevre şartları ve yaşam tarzındaki değişim obezite ve astım prevalansında artışa yol açmıştır(4). Türkiye’de 1992-2004 yılları arasında yapılan araştırmada, çocukluk çağı hışıltı semptomunun artış eğiliminde olduğu, sıklığının %6.6’dan %13.4’e yükseldiği görülmüştür(5). Yine ülkemizde obezite sıklığının yıllar içinde değişimi konusunda yapılan bir çalışmada, prevalansın %5’ten %10.5’ e artışı rapor edilmiştir (6). Obezite ve astım prevalansı artışıdaki paralellik, aralarında neden-sonuç ilişkisi olabileceğini düşündürmüştür.

Bazı çalışmalar obezitenin, astım ve astımla ilgili semptom sıklığını artıran bir risk faktörü olduğunu göstermiştir(7-8-9-10). Obez bireylerde proinflamatuvar adipokinler, hava yolu inflamasyonunu uyararak veya mevcut olan inflamasyonu artırarak, astım ve hava yolu aşırı duyarlılığına katkıda bulunabilmektedir. Diğer taraftan obezite, artmış yağ dokusundan dolayı karın ve göğüs duvarında oluşan bası, hava yolu çapında daralma, gastroözefageal reflü gibi mekanik etkilerle astım semptomlarını ve hava yolu aşırı duyarlılığını etkileyebilmektedir(11).

Obezite ve astım arasında ki ilişki araştırılırken; obezitenin, astım kontrolü nasıl etkilediği de araştırılmaya başlanmıştır. Obezite ve astım kontrolü üzerine daha

çok erişkin hasta grubu çalışmaları olmakla beraber çocukluk ağı çalışmaları da bulunmaktadır. Bir kısım çalışmada obezite ile astım kontrolü arasında ilişki olduğu gösterilirken, bir kısım çalışmada ise obezite ile astım kontrolü arasında ilişki saptanamamıştır.

Biz de alışmamızda; Sağlık Bakanlığı Dr. Ltf Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi ocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniği’nde Kasım 2012 – Mayıs 2013 tarihleri arasında takip edilen 4-18 yaşları arasındaki 200 hastaya, astım kontrolü derecesini gösteren Astım Kontrol Testi (ACT) ve Astım Kontrol Anketi (ACQ)’ ni uyguladık ve Vücut Kitle İndexlerini (BMI) hesapladık. ıkan sonuçların, birbiri ile ilişkisinin olup olmadığını; bir ilişki var ise obezitenin astım kontrolüne hangi yönde etki ettiğini bulmayı amaçladık.

2 - GENEL BİLGİLER

2.1. Astım Tanımı

Astım havayollarının artmış bronşial aşırı duyarlılığın eşlik ettiği, eozinofil ve mast hücrelerinin ön planda olduğu havayollarının kronik inflamatuvar hastalığıdır(15). Bu inflamasyon, genellikle geri dönüşümlü olan yaygın solunum yolu obstrüksiyonu ile birlikte olup tekrarlayan hışıltı, nefes darlığı ve öksürük ataklarına yol açar(16)

2.2. Astım Epidemiyolojisi

Astım her yaşta görülebilmesine karşın en sık görüldüğü dönem çocukluk çağıdır. Hastaların %30 u 1 yaşında semptom verir, %80-90'ı 4-5 yaşlarında semptomatik hale gelirler. Erken yaşlarda başlayan astım sıklıkla adölesan dönemde remisyona uğramaktadır. Ancak hastaların küçük bir bölümünde, erişkin yaşa geldiklerinde de astım hastalığı devam edebilmektedir(18-19-20). Erken yaşlarda astım prevelansı 2/1 oranında erkeklerde daha sık görülmektedir. Yaş ilerledikçe bu oran giderek küçülmekte ve erişkin yaşlarda kızlarda daha sık görülmektedir(21).

International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Faz 1 çalışması ile 1992-1996 yıllarında çeşitli ülkelerde astım prevelansı araştırılmıştır ve en yüksek astım prevelansı İngiltere, İrlanda, Yeni Zelanda ve Avustralya'da saptanmıştır. Yine aynı çalışmada en düşük prevelans Arnavutluk, Romanya, Gürcistan, Rusya, Endonezya, Yunanistan, Çin, Tayvan ve Özbekistan'da saptanmıştır(22-23). Batı ve Doğu Almanya'da 1990'lı yılların başında yapılan ISAAC Faz 2 çalışmasında, astım ve alerjik hastalıkların prevansının Batı Almanya'da belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Böylelikle aynı etnik kökenden gelen iki toplum arasında yaşam koşulları ile alışkanlıkların, atopik duyarlılığı etkileyen en önemli faktör olduğu tespit edilmiştir(24). İki Almanya'nın birleşmesinden 5 yıl sonra yapılan ISAAC faz 2 çalışmasında Doğu ve Batı Almanya arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ve birleşmeyle birlikte yaşam kalitesindeki yükselme atopi prevelansını arttırdığı ileri sürülmüştür(25). Ayrıca

Almanya’da yapılan bir diğer çalışmada ise Almanya’da yaşayan Türk çocuklarının, Alman çocuklarına göre alerjik hastalık prevalansının belirgin olarak düşük olduğu saptanmış, yaşam koşullarının etkisi sabit olduğunda, prevalansı belirlemede etnik kökenin önemli rolü olduğu tespit edilmiştir(26).

ISAAC faz 3 çalışması 2002-2003 yıllarında yapılmış ve faz 1 çalışması ile elde edilen prevalans değerleri arasındaki değişiklikler açığa çıkarılmıştır. Araştırma 56 ülkedeki 106 merkezde, 13-14 yaşlarındaki 204.679 çocuk üzerinde ve 37 ülkedeki 66 merkezde 193,404 adet 6-7 yaşındaki çocuğun ebeveynleri ile yapılmıştır(27). Ülkemizde ISAAC çalışmasıyla yapılan pediatri prevalans çalışmalarında yaşam boyu (kümülatif) astım sıklığı %13,7-15,3 arasında bulunmuştur(22). ISAAC anketleri ile yapılan prevalans çalışmalarının sonucuna göre Türkiye’deki değişik bölgelerde farklı prevalans değerleri gözlenmiştir. Tanac R. ve ark’ın(28) 1998 yılında yaptığı çalışmada, astım sıklığı ege bölgesinde %3,8, aydında %4,6 bulunmuştur. Araştırmanın 2001-2002 yılındaki tekrarında Aydın’da astım sıklığının %9,3’e yükseldiği saptanmıştır(29). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda, 1993 Saraçlar ve ark. (30) Ankara’da 3024 çocuk üzerinde yapılan taramada prevalansı %6,9, 1995’de Öneş ve ark. (31) İstanbul’da 2216 çocukta yapılan taramada %8,9, 1996-1997 yıllarında Akçakaya ve ark.(32) İstanbul’un 3 ayrı bölgesinde 2276 okul çağındaki çocuk üzerinde yapılan taramada prevalansı %13,7 bulmuşlardır.

Astım prevalansındaki artışın kesin nedeni bilinmemektedir. Ancak prematüre bebeklerin yaşam oranlarının artması, şehirleşmenin ve batı tarzı yaşam şeklinin artması, annelerde sigara içme sıklığının artmasının yanı sıra, tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelerle astım tanısının daha erken yaşlarda konulabilmesi, çocuklardaki astım sıklığının artışını açıklayabilen faktörlerdir(33-34).

2.3. Etiyoloji

2.3.1. Genetik

Astımlı çocukların ailelerinde astım, alerjik rinit, atopik dermatit gibi hastalıkların bulunması, bu hastalıkların ortak bir kalıtsal temeli olduğunu düşündürmektedir. Ebeveynlerden birinde astım olduğunda doğacak bebeğin astım olma riski %20-30 iken, her iki ebeveynde astım olduğunda bu oran %50 üzerine çıkmaktadır(30). İkizlerde yapılan çalışmalarda astım görülme birlikteliğinin monozigotlarda %14,7, dizogotlarda %8,7 olduğu bildirilmiştir(31). Yapılan çalışmalar; resesif, dominant veya poligenik bir genetik geçiş sisteminin astımda rol aldığını düşündürmektedir(36). Bazı araştırmacılar da, astım veya atopi yatkınlığının genetik olarak bağımsız faktörler olduğunu ancak atopik yapının astım genetiği için risk taşıdığını ileri sürmüşlerdir(37-38).

Astım gelişimiyle bağlantılı gen araştırmaları başlıca dört alana odaklanmaktadır(39)

1)Alerjene özgü Ig E antikorlarının üretimi (atopi)

2)Hava yolu aşırı duyarlılığının ortaya çıkması

3)Sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi enflamatuar mediatörlerin oluşumu

4)T helper 1 = yardımcı T hücre 1 (Th1) veya T Helper 2=yardımcı T hücre 2 (Th2) yönündeki yanıtı belirleyen faktörler (astımdaki hijyen hipotezi ile ilgili olarak)

Genom taramaları sonucunda astım ya da atopiyle ilgili olabilecek birçok kromozom üzerindeki aktif bölgeler saptanmış ancak çalışmaların sonunda çok az gen astımla bağlantısı bulunmuştur(40-41-42). Kromozom 1 üzerinde ki IL-2 reseptör geni, kromozom 5 üzerindeki Beta 2 adrenoreseptör, interlökin 4, IL-5, IL-9, IL-13, CD-14 genleri, kromozom 11q üzerindeki Ig E reseptör beta alt birimi (FcRIb) geni, kromozom 6 nın üzerindeki HLA, TNFalfa genleri,

kromozom 12q üzerindeki interferon gama geni, kromozom 14q üzerindeki T hücre reseptörü alfa/delta kompleksi geni, kromozom 16q üzerindeki IL-4R alfa geni, kromozom 20p üzerindeki ADAM-33 geni ve daha birçok gen astım ve alerji ile ilişkili bulunmuştur(43-44).

Ancak atopi ve astıma yatkınlık yaratan özgül bir gen veya genler halen araştırılmaktadır, çünkü bugüne kadar alınan sonuçlar birbiri ile çelişki içindedir(45-46). Astıma yatkınlık yaratan genlere ek olarak astım tedavisine verilen yanıtla ilişki genler de mevcuttur. Örneğin, beta adrenoreseptörünü kodlayan gendeki varyasyonlar hastaların beta 2 agonistlerine verdikleri yanıtlardaki farklılıklarla ilişkilendirilmiştir. İlgi çeken diğer genler, glukokortikosteroidlere ve lökotrien modifiye edici ilaçlara verilen yanıtları düzenleyen genlerdir. Bu genetik göstergeler olasılıkla yalnızca astım patogenezin de yer alan risk faktörleri olarak değil, aynı zamanda tedaviye yanıtın belirleyicileri olarak da önemli olacaktır(47)

2.3.2 Alerji - Atopi

Atopi ve alerjinin varlığı astım gelişmesinde daima bir risk faktörü olarak kabul edilir. Astımlı çocukların %80'inden fazlası, lokal aeroallerjenlerden en az birine pozitif deri reaksiyonu verir(36)

Ev içi ve ev dışı alerjenlerin astım alevlenmelerine neden olabildiği iyi bilinmekle birlikte, bunların astım gelişimindeki rolleri hala tam olarak anlaşılamamıştır. Doğum-kohort çalışmaları, ev tozu akarı antijenlerine, kedi veya köpeklerin deri ve tüylerinden kaynaklanan aeroallerjenlere, aspergillus küflerine duyarlılaşmanın, 3 yaşına kadar olan çocuklarda astım benzeri semptomlar için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiştir(37-38).

2.3.3 Diyet

İnek sütü veya soya proteinli formülalarla beslenen çocuklar anne sütü ile beslenenlerle karşılaştırıldıklarında, erken çocukluk döneminde hışıltı atağı geçirme insidansları daha yüksek saptanmıştır(36). Anne sütü ile beslenme, hayatın il birkaç ayının solunum yolu enfeksiyonlarını azaltarak hışıltı

insidansını düşürmekte ancak daha sonra hışıltı Ya da astım gelişimini etkilememektedir(47).

Yapılan çalışmalarda; çinko, vitamin E – C ve omega 3 çoklu doymamış yağlar (balık yağı) içeren besinlerden ve antioksidan meyve, sebze gibi besinlerden fakir beslenen Ya da sodyum ve omega 6 çoklu doymamış yağlardan (margarin, ayçiçek yağı) zengin besinlerle beslenen kişilerin astım riskinin arttığı görülmüştür(17). Primer koruma amaçlı omega-3 yağ asitleri verilmesinin astımın ortaya çıkışını önlemede rolü ise tam olarak bilinmemektedir(36).

2.3.4. Obezite

Obezite de astım için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Aralarındaki ilişki ayrıntılı olarak ileriki bölümde anlatılmıştır.

2.3.5. Postnatal – Perinatal Faktörler

Düşük doğum ağırlıklı ve preterm bebeklerde, genç anne bebeklerinde astım riskinin arttığı gösterilmiştir(36). Atmosferde polen konsantrasyonunun artmış olduğu aylarda doğan çocuklarda astım insidansı artmış olarak bulunmuştur(37).

2.3.6. Enfeksiyonlar

Bebeklik çağında bazı virüsler astımla ilgili fenotipin başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir. Hastaneye yatırılan ve RSV olduğu belgelenen çocuklarda yapılan, uzun süreli ileriye yönelik birkaç çalışmada, bu hastaların yaklaşık %40'ında hışıltılı solunumun devam ettiği veya geç çocukluk çağı astımının ortaya çıktığı gösterilmiştir(52). Öte yandan yaşamın erken dönemlerinde geçirilen bazı solunum yolu enfeksiyonlarının (kızamık) astım gelişimine karşı koruyucu olabileceğini işaret eden bazı kanıtlar da vardır(54).

Çalışmalar sonucunda genel kanı; viral solunum yolu enfeksiyonlarının astıma neden olmadığı, ancak astımı olanlarda veya yatkınlığı olanlarda astım atağının başlamasına neden olan bir faktör olduğu yönündedir(55).

2.3.7. Sigara ve Hava Kirliliği

Hava kirliliğinin artışına paralel olarak astım alevlenmelerinin arttığı bilinen bir gerçektir. Sigaranın hasta yatışları ve kullanılan ilaç dozlarını arttırıcı etkisi bilinmektedir(49-53). Annenin hamile iken sigara kullanımının, astım gelişme riskini anlamlı derecede arttırdığını gösteren çalışmalar vardır(56)

2.3.8. Irk – Cinsiyet- Sosyoekonomik Durum

Astım prevalansı, puberteden önce erkeklerde kızlara göre 2 kat yüksektir. Yaş ilerledikçe bu oran eşitlenir ve erişkin yaşlarda astım prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Ayrıca süt çocukluğu ve puberte öncesi dönemde erkeklerde hava yolu çapının vücut büyüklüğüne oranla küçük olması, daha sık üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmesine neden olmaktadır(31). ABD' de yapılan son çalışmalar astım prevalansının siyah ırkta 2,5 kat fazla olduğunu ortaya koymuştur(57). Ekonomik güçlükler ve yetersiz sağlık sistemi içinde yaşayan azınlıklarda astım prevalansı ve mortalitesi yüksek oranda bulunmuştur(58).

2.3.9. Egzersiz

Egzersiz çocuk ve genç erişkinlerde astımın ortak tetikleyici faktörüdür. Astımı stimüle eden mekanizmanın; efor sırasında bronşial mukoza epitelinde oluşan su kaybının perisilier sıvının osmolaritesini, pH'sını ve ısını ve değiştirerek hava yollarını kuruttuğu ve yine aynı nedenle hava yüzey ısını düşürmesi olduğu öne sürülmektedir(60).

2.3.10. Bronş Aşırı Duyarlılığı

Bronş aşırı duyarlılığı, erişkin veya çocuk yaştaki intrinsek ve ekstrinsek astımlı hastalarının hepsinde bulunan ortak özelliktir. Astımlı çocukların tamamı metakolin veya soğuk havaya karşı aşırı havayolu cevabı gösterirler. Ancak bir çocukta bronş aşırı duyarlılığı saptanması, onun mutlak astımlı olduğu anlamına gelmemektedir. Viral enfeksiyon geçirenlerde ve aşırı hava

kirliliğine maruz kalanlarda geçici olarak oluşabilmektedir. Sürekli bronş aşırı duyarlılığının oluşmasında katılım önemli rol oynar(62).

2.3.11. Diğer

Aspirin, tartarazin ve benzeri renklendiriciler, adrenerjik agonistler, sülfatlayan ajanlar, indometazin, fenoprofen, naproksen, zomepirak sodyum, ibuprofen, metanemik asit, fenilbutazon gibi farmakolojik uyaranların astıma neden olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(62).

2.4. İmmunopatogeneze

Astım, solunum yollarının kronik enflamatuar hastalığıdır. Astıma neden olan patofizyolojik olay, havayollarındaki daralmadır. Bu anormal durum havayolu rezistansında artışa yol açmakta ve inspiryumda akciğerlere giren hava dışarı çıkmakta zorlanmaktadır. Hava yollarının mikroskopik incelemesinde, hava yolu düz kaslarında hipertrofi, bazal membran lamina retikularis tabakasında kalınlaşma ve enflamatuar hücrelerde (eozonofiller, nötrofiller, T lenfositler, mast hücreleri, makrofajlar, dentritik hücreler) artış görülür. Artmış mukus yapımından, submukozal bezlerin hipertrofisi ve hiperplazisi sorumludur(64).

2.4.1 Bronşial Düz Kas Spazmı

Astımda ki asıl patoloji havayolu obstrüksiyonudur. En çok küçük çaplı (2-5mm) bronşlar etkilenmektedir. Bunun sonucunda akciğer volümü ve rezidüel volüm azalmaktadır(67). Astımlı hastalarda havayolu obstrüksiyonu multifaktöriyeldir. Esas neden bronş düz kaslarında enflamatuar mediatörler nedeniyle meydana gelen obstrüksiyondur. Histamin, bradikinin, lökotrienler (LT; LTC4, LTE4), prostaglandinler (PGF2 alfa, PGD2, PGG2), tromboxan A2 ve trombosit aktive edici faktör (PAF) bronşlarda obstrüksiyona neden olduğu bilinen mast hücre kaynaklı mediatörlerdir Daha önce SRS-A (slow reaction substance of anaphylaxis) olarak adlandırılan maddelerin şimdi LT'lerden C4, D4, E4 olduğu bilinmektedir. MBP (major basic protein), ECP (eozonofilik katyonik protein), EDP (eozonofil derive protein) doğrudan solunum yolu

epiteline toksik etki yaparak bronkokonstriksiyona ve bronşial hiperreaktiviteye neden olmaktadır(69).

2.4.2. Kronik Havayolu Enflamasyonu

Astımda enflamatuvar olayları başlatan ilk olay antijen sunumudur. Antijen sunan hücreler (antigen presenting cells, APC) tarafından bronşial mukozaya ulaşan antijenler alınır

Doku enflamasyonu, hava yollarının içine immün hücre infiltrasyonu, ödem sıvısı ve mukus sekresyonunun artışı gözlenmektedir(70). T hücresi, mast hücresi ve aktive olmuş epitel hücresinden salınan IL-3, IL-5, ve GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) kemik iliğinde eozonofil farklılaşmasına ve eozonofillerin çoğalarak dolaşıma geçmesine neden olmaktadır. Dolaşıma geçen eozonofil ve lökositlerin reaksiyon bölgesinde damarda kalabilmeleri E -selektin, B-selektin, ELAM-1, ICAM-1 (intraseellüler adezyon molekülü) ve VCAM-1 (damarsal hücre adezyon molekülü) ile olmaktadır. Bu bölgede eozonofillerin damardan dokuya geçişinde Eotaksin-1, Eotaksin-2, Eotaksin-3, RANTES (Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted), MCP3 (Monocyte-specific chemokine 3) ve MCP4 gibi maddelerle sağlanmaktadır(71).

2.4.3. Bronşial Aşırı Duyarlılığı (Hiperreaktivitesi)

Egzersiz esnasında oksijen ihtiyacı arttığından fazla miktarda hava girişini sağlamak üzere havayolları genişlemesi, iritan gazlarla karşılaştığında da savunma amacıyla daralmasına bronşial reaktivite denir. Duyarlılığı artmış olan havayolları, sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük uyarılar karşısında bile abartılı bronkokonstrüktör yanıt verirler. Buna 'Bronşial Hiperreaktivite' denir. Bronşların daralmasına neden olan uyarılar iki grupta incelenebilir;

1-Direk Uyarılar: Bunlar histamin ve metakolin gibi doğrudan düz kas kasılmasına neden olan uyarılardır.

2-İndirek Uyarılar: Alerjen, egzersiz gibi mast hücrelerinden mediatör salınmasına veya sülfür dioksit, bradikinin gibi myelinsiz sinir uçlarından nöropeptit salınmasına neden olan uyarılardır.

Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının Mekanizmaları:

1-Havayolu düz kaslarının aşırı kontraksiyonu: Havayolu düz kas hücrelerinin hacminin ve/veya kontraktilesinin artması sonucunda ortaya çıkabilir(72).

2-Karşılıksız kalma: Havayolu duvarındaki enflamatuvar değişiklikler sonucu ortaya çıkan havayolu kontraksiyonunun karşılıksız kalması, havayolunun aşırı daralmasına ve bronkokonstriktör maddeler inhale edildiğinde normal hava yollarında saptanan maksimum kontraksiyon platosunun kaybına yol açabilir(73).

3-Havayolu duvarının kalınlaşması: Ödem ve yapısal değişikliklere bağlı olup, havayolu düz kaslarının kontraksiyonu nedeniyle ortaya çıkan havayolu daralmasını geometrik nedenlerle artırır(66).

4-Duyusal sinirler: Enflamasyon nedeniyle duyarlı hale gelebilir ve uyarılara yanıt olarak abartılı bir bronkokonstrüksiyona yol açabilir(66).

2.4.4. Havayolu Mukozasının Ödemi

Bronşlarda ki mikro damar ağında, diğer damarlarda olduğu gibi sıvıyı damar dışına iten hidrostatik basınç ile kolloid osmatik basınç arası bir denge söz konusudur. Enflamatuvar mediatörlerin salınımı ile damar geçirgenliği artırılarak bu denge bozulur ve mukoza ödemi ortaya çıkar. Bu mediatörler; mast hücrelerinden salınan histamin, PGE2, LTC4, LTD4, PAF, bradikinin, nötrofil ve trombosit faktörleri, kompleman kaynaklı anafilatoksinler ve birçok peptitdir(68).

2.4.5. Mukus Salgılanması

Mukus salgılanmasına yol açan mediatörler LTD4, LTC4, 5-HETE, 15-HETE(15-hidroxy-5Z,8Z,11Z,13E-eicosatetraenoic acid)'dir. İçlerinde en potent mukus salgılatıcı LTC4'dür.

2.4.6. Nöronal Mekanizmalar

Asetilkolin (Ach), susbstans P (SP), nörokinin A (NK-A), nörokinin B (NK-B), nörokinin K (NK-K), kalsitonin gen bağımlı peptit (CGRP) gibi nörotransmitterler kolinerjik ve non kolinerjik eksitatuvar nöral sistemi oluştururken, epinefrin (N), norepinefrin (NE), vazoaaktif intestinal polipeptit (VIP), peptihistidin metyonin (PHM), nitrik oksit (NO) ise adrenerjik-non adrenerjik inhibitör nöral sistemi oluşturur (22).

Eksitator sinir uçlarının uyarılması sonucunda bronkomotor tonus üzerinde kasılma, havayolu sekresyonlarında artma, bronşial dolaşımda vazodilatasyon, enflamatuvar hücrelerde tetikleyici etkiler oluşmaktadır(22).

Nitrik oksit (NO), NANC inhibitör nöronlarda yapılabildiği gibi, makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri, fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotel ve epitel hücrelerinde de yapılmaktadır. İki izoformu bulunan nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi aracılığı ile sentezlenmektedir(74).

2.4.7. Astım ve Enflamatuvar Hücreler

1-Eozonofiller

Eozinofillerin astımda en önemli efektör hücre olduğuna inanılmaktadır. Hatta bazı yazarlar tarafından astımın patolojik görünümü 'kronik eozinofilik deskuamatif bronşit olarak tanımlanmaktadır. Eozinofiller kemik iliğinde CD34 hücrelerinden köken alırlar. Kemik iliğinde IL-2, IL-3, IL-5 ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) etkisi altında matür hale gelirler. Eozonofil, genellikle iki loblu nükleusu bulunan ve sitoplazmasında eozinofilik boyanan granüller taşıyan bir lökosittir. 1789 yılında Paul Ehrlich'in eozinofilleri tanımlamasından sonraki yıllarda yapılan çok sayıdaki çalışmada, astımlı hastaların

kan, balgam ve dokularında eozinofillerin arttığı gösterilmiştir. Dolaşımdan hava yollarına geçen eozinofiller aktive olduğunda çeşitli enzim, protein ve mediatörler salgılayarak epitelyum hücre hasarına, hava yolu aşırı cevaplılığını indüklenmesine, bazofil ve mast hücreleri degranülasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Salgıladığı Eozinofilik katyonik protein (ECP), Eozinofilik peroksidaz (EPO), Eozinofil kaynaklı nörotoksin (EDN) ve Major bazik protein (MBP) son derece toksik ürünleriyle(76) bronşlarda kalıcı olabilen hasarlara neden olurlar. Ayrıca salgıladığı lipit mediatörler aracılığı ile bronkokonstrüksiyona, mukus sekresyonuna ve vasküler permeabilite artışına ve sitokinler aracılığı ile mast hücre, makrofaj ve eozinofil aktivasyonuna yol açarlar. Bunun yanı sıra transforming growth factor alfa ve beta(TGF- α , β) gibi büyüme faktörleri salgırlar(77). Ayrıca salgıladıkları TGF- β IL-1 ve IL-4 gibi mediatörler aracılığı ile fibrojenezi uyarırlar. Vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF) ile angiogenezi uyarırlar. Eozinofiller sahip oldukları Fc ϵ R II reseptörleri ile alerjen ile doğrudan ilişkiye girebilirler.

2-Antijen Sunan Hücreler

Bu hücreler Dendritik hücreler, Langerhans hücreleri, monositler ve makrofajlardır; alerjik enflamasyonun indüklenmesinde önemli rol oynarlar.

3-Mast Hücreleri ve Bazofiller

Mast hücreleri kemik iliğindeki CD34 hemapoetik öncül hücrelerinden köken alırlar ve periferik dokuya (bağırsaklara, bronş epiteline, hava yolları lümenine, submukozaya ve akciğer parankimine) giderek orada dokuya özgü matürasyona uğrarlar. Antijenlere duyarlanırlar ve tekrar karşılaştıklarında mediatör salınımı yaparlar.

Bazofiller ise kemik iliğinde ve periferik kanda % 0,1 – 2 oranında bulunan ve alerjik reaksiyonda mast hücresine benzer bir işleve sahip olan hücrelerdir.

4-Epitel

Epitel hücreleri havayolu hücrelerini dış etkenlerden korur, havayolunda ve lümen içinde sıvı ve iyon transportunu ayarlar, havayolu kalibresini ve düz

kas tonusunu düzenler, epitelyum kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) salgılayarak alerjik yanıtın modifikasyonunda metabolik bir rol oynar.

5-Fibroblastlar

Astımlı hastalarda solunum yolu epiteli bazal membranının, subepitelyal bölgede kalınlaştığı saptanmıştır. Bu olay lokal olarak fibroblastlarda sentez edilen tip 3 ve tip 5 kollagen ile fibronektin birikmesinden ibarettir(82).

6-Lenfositler

Astım bronşiale patogenezinde lenfositler çok önemli bir yere sahiptirler. Alerjen molekülleri üzerindeki epitoplara MHC Class II molekülleri ile bağlantılı olarak T hücrelerine sunulurlar. Ortamda IL4 varsa T hücreleri Th-2 tip hücreleri olarak farklılaşmaya başlarlar.

Bu hücreler IgE sentezini destekleyen sitokinler salgılar ve parazitler gibi ekstrasellüler organizmalara karşı konak savunma mekanizmasında görev alır. Th 2 hücrelerden salgılanan IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 ve GM-CSF'ün fonksiyonları :

- I-) Atopi için uygun ortamın sağlanması ve devamı
- II-) Diğer immün yanıtların supresyonu
- III-) B hücrelerinden IgE sentezi ve stimülasyonu
- IV-) Eozinofil farklılaşması ve gelişmesi
- V-) Mast hücre gelişmesi

2.5 Astım Bronşiale de Klinik ve Tanı

2.5.1. Anamnez

Astım tekrarlayan hışıltı atakları, öksürük ve nefes almakta zorlukla karakterize, ataklarla seyreden, havayollarının kronik enflamatuar bir hastalığıdır. Hafif astımlı çocukların bir kısmında ise hiç solunum sıkıntısı olmaksızın sadece öksürük şeklinde ataklar olabilir(83). Anamnez alınırken;

öksürük, nefes alma güçlüğü ve göğüste hışıltı sesinin duyulması gibi semptomların mevsimsel ilişkisi sorgulanmalıdır.

Hastanın hışıltı ataklarının şiddeti ve sayısı, geceleri şiddetli öksürük varlığı, egzersiz sonrası öksürük veya nefes darlığı, alerjen veya hava kirleticileri ile tetiklenen atak varlığı, 10 günden uzun süren nezle öyküsü ve uygun astım tedavisi ile semptomlarda gerileme mutlak sorgulanmalıdır(94)

2.5.2 Klinik Bulgular

Astımın sık görülen dört belirtisi öksürük, hışıltı, göğüste daralma hissi, nefes alma zorluğudur. Bazı çocuklarda tüm belirtiler görülürken bazılarında yalnızca biri görülebilir.

Öksürük, havayolu irritasyonuna yanıt olarak oluşan bir savunma mekanizmasıdır. Öksürük astımlı çocuklarda en sık görülen aynı zamanda nonspesifik olan bir belirtidir.

Hışıltı, bronşlardaki türbülans akımdan oluşan sürekli müzikal bir sestir. Astımda bu türbülans parsiyel havayolu tıkanıklığından ya da daralmadan, mukoza enflamasyonundan, havayolundaki hücre artıklarından ya da havayolu düz kasının kasılmasından dolayı oluşabilmektedir(84).

Akciğer alanlarının hipersonör, dinlemekle ekspiryumun uzun olduğu, sibilan raller sıklıkla duyulur. Bununla birlikte ağır ataklarda akciğere giren ve çıkan havanın çok az olduğu sessiz akciğer denen durum da; ekspirium uzunluğu ve sibilan ronküsler duyulmaz, aksine solunum sesleri azalmış olarak duyulur(84,85,86).

Sık nefes alıp verme solunum güçlüğüne ilk işaretlerindendir. Zor soluk alıp vermenin diğer işaretleri; yardımcı solunum kaslarının kullanılması, interkostal ve suprasternal çekilmeler ve solunum sayısının artmasıdır. Astım bronşiale muayene bulgularında hipoksiye bağlı periferik siyanoz olabilir; taşikardi ve pulsus paradoksus, dispne, ekspiryumda uzama, siyanoz, solunum yetmezliğine bağlı letarji ve ajitasyon gelişebilir. Özellikle küçük çocuklarda

karın kasları ve diyafragmanın aşırı kullanımına bağlı olarak, muayene sırasında karaciğer ve dalak ele gelebilir(95).

2.5.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Kronik enflamasyona yol açan pek çok akciğer hastalığında benzer semptomlar olabileceği için, her öksürük ve hışıltının astıma bağlı olmadığı unutulmamalıdır(81). Üç yaşın altındaki çocuklarda tekrarlayan akciğer semptomlarının ayırıcı tanısını yapmak oldukça önemli ve zor bir süreçtir.

Tekrarlayan hışıltı ataklarına neden olabilecek durumlar; kronik sinüzit, gastroözafagial reflü, tekrarlayan viral alt solunum yolu enfeksiyonları, kistik fibroz, tüberküloz, bronkopulmoner displazi, yabancı cisim aspirasyonu, primer silier diskinezi, immün yetmezlik sendromları, konjenital kalp hastalıkları, trakeobronşial anomaliler, vasküler halka, mediastinal kitle, lenfadenopati, vokal kord disfonksiyonu olarak sıralanabilir(94).

Küçük çocuklarda astım gelişme riski klinik yaklaşım ile 'Modifiye Astım Prediktif İndeksi'ne göre konur. Bu indekse göre 3 yaşından küçük çocuklarda son 1 yıl içinde bir günden uzun süren 3'ten fazla hışıltı atağı olması ve hışıltı ataklarının gece uykusunu etkilemesi durumunda majör ve minör kriterler değerlendirilir. En az bir majör kriterin veya en az 2 minör kriterin varlığı durumunda hışıltılı çocukların astım olma riski artmaktadır. Modifiye Astım Prediktif İndeksi(96,97);

Majör Kriterler:

- I) Ailede doktor tanılı astım öyküsü
- II) Çocukta doktor tanılı egzama varlığı+
- III) Aeroallerjen duyarlılığı tanısı

Minör Kriterler

- I) Çocukta alerjik rinit varlığı
- II) Soğuk algınlığı dışında hışıltı atağı
- III) Eozinofili ($\geq 4\%$)
- IV) Gıda alerjisi tanısı

2.5.4. Laboratuvar Bulguları

Kan Tablosu: Tam kan sayımı, eozinofilinin ($300/\text{mm}^3$ üzeri olması veya periferik yaymada %4'ün üzerinde olması) ve olayda enfeksiyon olup olmadığının belirlenmesi amacıyla istenir. Bir çocukta eozinofili varlığı atopi varlığını destekler.

İmmunglobulinlerin kantitatif tayini sık enfeksiyon geçiren hastalarda immün yetmezlik sendromlarını ayırt etmek için gereklidir. Ig E düzeyi alerjik astımlı çocukların yaklaşık %80'inde 2 SD üzerindedir(98). Normal veya düşük olması astım tanısını ekarte ettirmez. IgE alerjik olayların dışında paraziter hastalıklarda, hiper IgE sendromunda, bronkopulmoner aspergillosiste, bazı mantar ve viral enfeksiyonlarda, neoplazilerde yüksek bulunabilir.

Nazal Sekresyon ve Balgam İncelenmesi: Bronşial astımda hastalar genellikle elde edilen beyaz yapışkan inci tanesi gibi bir balgam tariflemektedirler.

Balgam incelemesi küçük çocuklar yeteri kadar balgam çıkaramamaları nedeniyle büyük çocuklarda küçük çocuklara göre daha faydalıdır. Balgamda Charcot-Leyden kristalleri (eozinofillerin sitoplazmik cisimciklerinde bulunan fosfolipaz enziminin invivo ve invitro ortamda kristalleşmesi sonucu oluşur), Creola cisimcikleri(epitel döküntülerinden oluşan cisimcikler) ve Curshmann spiralleri (bronş sekresyonlarının katılaşması sonucu kendi üzerine kıvrılmış helozon tarzı spiraller), Dittrich tıkaçları (bronşiollelerin şeklini almış sert kıvamda tıkaçlar) tespit edilebilir

Ter Testi: Tekrarlayan hışıltı atakları olan her çocukta kistik fibrosis'i ekarte edebilmek için ter testi yapmak gerekmektedir

Radyoloji: Akciğer grafisindeki bulgular özgün değildir. Özellikle astım dışında (yabancı cisim, pnömoni, kalp yetersizliği, pulmoner ve vasküler anomaliler, tüberküloz) saptanmasında önemlidir.

Üst Gastrointestinal Sistemin Baryum ile Görüntülenmesi: Reflü veya aspirasyona neden olabilen özofagus mide anomalilerin gösterilmesinde ve mediastinal yapıların havayollarına basısının gösterilmesinde önemlidir(86). Gastroözafagial reflü düşünüldüğünde 24 saatlik PH monitörizasyonu yapılmalıdır.

Deri Testleri: Alerjik cilt testleri özellikle okul çağı çocuklarda yararlı bilgiler sağlar.

Spesifik IgE (RAST-Radio Allergo Sorbent Test): Radioimmunoassay bir testtir.

Solunum Fonksiyon Testleri: Solunum fonksiyon testleri astım izleminde kullanılan en güvenilir testlerdir.

Egzersiz Tolerans Testi: Havayolu duyarlılığını ölçmede kullanılan bir başka testtir.

Bronşiyal Provokasyon Testleri: Tanı konulamayan vakalarda bronşiyal aşırı duyarlılığı ortaya çıkarmak için yapılır. Çocukluk çağında riskleri nedeniyle pek kullanılmaz.

2.6 Astımın Sınıflandırılması :

2.6.1. Etiyolojik Faktörlere ve Çeşitli Kliniklere Göre Sınıflama :

I. Mesleksel astım,

II. Egzersize bağlı astım: Orta veya ağır egzersizi takiben 8-30 dk arasında maksimal ekspiratuar akım hızlarında azalma aşırı hava yolu daralması ile karakterizedir.

III. Emosyonel nedenlerle oluşan astım: Birçok astımlı hastada şok, üzüntü, korku, aşırı heyecanlanma atakları başlatabilir.

IV. İlaçlara bağlı astım: Salisilatların dışında indometasin ibuprofen, naproksen gibi diğer non-steroid antienflamatuar ilaçlar da aynı etkiyi gösterebilir. Tanı provokasyon testi ile de konulabilir(80).

2.7. ASTIM TEDAVİSİ:

2.7.1. Başarılı Bir Astım Tedavisinin Hedefleri:

- I- Semptomların çok az olması veya hiç görülmemesi
- II- Astım ataklarının hiç olmaması veya en aza indirilmesi
- III- Acil başvurusunun hiç olmaması
- IV- Kısa etkili beta-2 agoniste ihtiyaç duyulmaması
- V- Egzersiz ve fiziksel aktivitelerde sınırlama olmaması
- VI- Normale yakın akciğer fonksiyonlarının sağlanması
- VII-İlaç yan etkisinin görülmemesini sağlayacak optimal ilaç düzeyinin seçilmesi
- VIII-Geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonun önlenmesi(88)

2.7.2. TEDAVİ BASAMAKLARI:

2.7.2.1. Hasta ve Aile Eğitimi:

Semptomlara Yol Açan Faktörlerin Kontrolü:

Tıbbi Tedaviler:

Medikal tedavinin başarılı olmasında ilk koşul hasta eğitim ve uyumudur. Risk faktörleri elimine edilmelidir. Tedavinin temelini hastalığın ağırlığına göre artırılıp azaltılan steroidler oluşturur. Hastanın semptomlarına göre uygun basamaktan başlanır ve tam kontrol sağlandıktan 1-3 ay sonra basamak inilir.

Tüm basamaklarda lüzum halinde kısa etkili beta-2 agonisti verilir. Eğer haftada 2 kezden fazla beta-2 agonist gereksinimi varsa bir üst basamağa çıkılır. Tüm basamaklarda hastalık kontrolden çıktığında kısa süreli steroid kürü verilir(99).

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar iki ana grupta toplanmaktadır. Birinci grupta Antienflamatuar (kontrol edici ilaçlar), ikinci grupta ise bronkodilatör (semptom giderici) ilaçlar yer almaktadır.

2.7.2.2 Kontrol Edici İlaçlar:

2.7.2.2.1 İnhaler kortikosteroidler:

Günümüzde güvenli bir şekilde uzun süreli kullanılabilecek en etkili kontrol edici ilaç grubu inhale kortikosteroidlerdir.

Genel olarak inhale steroidler iyi tolere edilir ve güvenilirdir(90). İnhalasyon yoluyla alındığında oral kandidiasis, disfoni ve üst solunum yolu tahrişine bağlı öksürük gibi yan etkiler görülür. Bu etkiler ağız yıkama ve spacer cihazı kullanımı ile giderilebilir(91).

İstenmeyen sistemik etkilerin görülmesi ise daha çok kullanılan kortikosteroidin dozuna, potensine, biyoyararlanımına, sindirim sisteminden emilimine, serum yarılanma süresine bağlanmaktadır. Sistemik yan etkiler boy kısalığı, ciltte incelme, osteoporoz, adrenal supresyon, kilo alımı, hipertansiyon, miyopati, katarakt ve aknedir(89). Kısa süreli çalışmalar, inhaler kortikosteroidlerin astımlı çocuklarda boy uzamasını azaltabileceğini göstermiştir. Uzun süre inhaler budesonid kullanan çocukların erişkin yaşta normal boylarına ulaştığı gösterilmiştir(92).

2.7.2.2.2. Oral Kortikosteroid:

Yüksek doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili bronkodilatatör tedaviye rağmen semptomları kontrol altına alınamayan ağır astımlı hastalarda tedavi belirtileri kontrol altına alacak bir dozda başlanır.

2.7.2.2.3. Lökotrien Modifiye Edici Ajanlar:

Sistenil lökotrienlerin etkisini bloke ederler.

2.7.2.2.4. Uzun etkili beta-2 agonistler:

Salmeterol, formoterol günde iki doz kullanılan ülkemizde kuru toz ve basınçlı ölçülü doz inhaler formları bulunan ilaçlardır.

2.7.2.2.5. Metilksantinler:

Metilksantinler sistemik olarak kullanılan göreceli olarak zayıf bronkodilatatörlerdir.

2.7.2.2.6. Antihistaminikler:

Ketotifen hariç H1 antagonistler uzun dönem astım tedavisinde önerilmemektedir(93).

2.7.2.2.7. Rahatlatıcı İlaçlar:

2.7.2.2.8. Kısa etkili beta-2 agonistler:

Salbutamol ve terbutalin ülkemizde bulunan kısa etkili beta-2 agonistlerdir.

2.7.2.2.9 İnhaler Antikolinergikler:

Astım tedavisinde çocuklarda kullanım alanı sınırlıdır. Bronş düz kasındaki muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyonu sağlarlar.

2.7.2.2.10. Oral Kortikosteroidler.

Tablo 6.2.5.1. Tedavi öncesinde astımın ağırlığının derecelendirilmesi (0-4 yaş)

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

Akut astım atağı acil olarak tedavi gerektirir. Tedavi şeması da bu ağırlığa göre planlanmalıdır.

Tablo 6.2.5.2. Tedavi öncesinde astımın ağırlığının derecelendirilmesi (>5 yaş)

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

Tablo 6.2.7.2. 5 yaş üstü astımlı çocuklarda tedavi şeması

1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak*	5. Basamak
Hasta eğitimi				
Çevresel Kontrol				
Gerektiğinde hızlı etkili β_2 -agonist				
Kontrol edici tedaviye gerek yok	İlk seçenek kontrol edici tedavi			
	Düşük doz İKS	Düşük doz İKS +LABA	Orta-yüksek doz İKS +LABA	Yüksek doz İKS + LABA+LTRA
	Alternatif tedavi	Alternatif tedavi	Alternatif tedavi	4. basamak tedavisine eklenebilecekler
	LTRA	Düşük doz İKS+LTRA veya Orta doz İKS veya Düşük doz İKS + teofilin	Orta-yüksek doz İKS+LTRA veya Orta - yüksek doz İKS+ teofilin	Teofilin ve/veya Oral steroid (en düşük doz) ve/veya Anti-IgE**
*Üçüncü basamak sağlık kuruluşuna gönderilmesi önerilir.				
** 12 yaş üstü ve uygun koşullar sağlandığında verilebilir.				
Notlar: a) 4-6 hafta içinde klinik düzelme görülmediyse hasta uyumunu ve çevre koşullarını gözden geçirin				
	1-5 yaş <40/dak	6-8 yaş <30/dak		
Yardımcı solunum kaslarının katılımı	Genellikle yok	Genellikle var	Genellikle var	Genellikle var
Wheezing	Genellikle ekspiryum sonunda	Belirgin	Belirgin	Belirgin
Nabız	<100	100-120	>120	>120
PEF	>%80	%60-80	<%60	<%60
Bronkodilatör alımı sonrasında beklenenin %'si				
PaO2 (havayla) ve/veya	Normal	>60 mm Hg	< 60 mm Hg	< 60 mm Hg
PaCO2	<45 mm Hg	<45 mm Hg	> 45 mm Hg	> 45 mm Hg
%SaO2 (havayla)†	>%95	%91-95	< %90	< %90

* Dikkat: Birkaç parametrenin bulunması (ancak hepsinin bulunması gerekmez) alevlenmenin genel sınıflanmasını gösterir

2.8. ASTIM KONTROLÜ ve DEĞERLENDİRİLMESİ:

"Astım kontrolü" terimi ile günümüzde hastalığın belirtilerinin kontrol altına alınması hedeflenmektedir. İdeal olan hastalığın yalnızca klinik belirtilerinin kontrolünde değil, inflamasyona işaret eden laboratuvar göstergelerinin ve fizyopatolojik özelliklerinin de kontrol altına alınabilmesidir. İnflamasyonun kontrol edici tedavi ile azaltılmasıyla klinik kontrol sağlanabildiğine ilişkin kanıtlar vardır. Ancak bronş mukoza biyopsisi, balgamda eozinofil saptanması ve ekspresyon havasında nitrik oksit ölçümleri gibi inflamasyonu değerlendiren testler maliyet ve/ veya ulaşımındaki zorluk nedeniyle yapılamamaktadır. Bu nedenle tedavi ile hastalığın klinik belirtilerinin (akciğer fonksiyonları dahil) kontrol altına alması hedeflenmektedir. Güvenliği, potansiyel istenmeyen etkileri ve maliyeti dikkate alınarak yürütülen, hastalığı kontrol altına almayı ve bunu uzun zaman sürdürmeyi hedefleyen bir tedavi yaklaşımıyla, astımda genellikle tam kontrol sağlanır. Zaman sıkıntısının yaşandığı günlük klinik pratikte Astım Kontrol Testi (ACT) (101), Astım Kontrol Ölçeği (ACQ) (102,103,104), Astım tedavisi değerlendirme soru formu (ATAQ)(105) gibi sorgu formları ile çok kısa sürede astım kontrol düzeyleri belirlenebilir.

Astım takibinin etkin yapılabilmesine yönelik olarak geliştirilmiş testlerden Astım Kontrol Testi (AKT), astım tedavi rehberlerine zemin oluşturan astım semptomları, kurtarıcı ilaç kullanımı, astımın günlük yaşama olan etkisini değerlendiren ve astım kontrolünün çok boyutlu olduğunu belgeleyen, 11 yaş üzeri beş maddeden, 4-11 yaş arası 7 sorudan oluşan bir testtir (Şekil 1 – Şekil 2).

AKT'nde önemli maddelerden birisi de hastaların astımın günlük yaşamı üzerindeki etkisini değerlendirmeleridir. Bu madde astımın kontrol altında olup olmadığını göstermekte ve astımın işlevsel etkilerini yansıtmaktadır.

11 yaş üzeri AKT'nde son maddede hastanın kendi astım kontrolünü değerlendirmesi istenmektedir. Hastaların kendi astım kontrol düzeyini olduğundan daha iyi olarak değerlendirmeye eğilimli olmaktadır. Bu nedenle doktorların; hastanın diğer AKT maddelerine verdiği yanıtlar bunun aksi yönde ise hastayı astım kontrolü ve kendi kendini izlemeyle ilgili daha ileri eğitim vermesi gerekir.

Dört - onbir yaş arası AKT'nde çocuğa sorulan 4 soru ve bakımından sorumlu kişiye sorulan 3 soru ile astım kontrol derecesinin her 2 kişiye göre değerlendirilmesine, ortak ve zıt cevaplar ile astım kontrolü derecesinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır.

ACT'de yapılan puanlandırmaya göre 11 yaş üzeri testte; astım tam kontrol altında ($ACT=25$), kısmi kontrol altında ($20<ACT<24$) ve kontrolsüz ($ACT\leq 19$), 4-11 yaş arası testte; astım kontrol altında ($ACT=27$), kısmi kontrol altında ($20<ACT<26$) ve kontrolsüz ($ACT\leq 19$) şeklindeki değerlendirmeler ile tedavi planı yönlendirilebilir. ACT puanları ile astım kontrolüne ilişkin uzman değerlendirmesi arasında, FEV1 değerleriyle uzman değerlendirmesi arasında bulunandan daha güçlü bir korelasyon varlığı görülmüştür. ACT, FEV1'in kullanılmadığı durumlarda başarılı olmasına rağmen astım kontrolünün en iyi ölçüsünün ACT ile FEV1'in birlikte kullanılması olduğu saptanmıştır(107).

Astım Kontrol Anketi (ACQ)'inde 6 soru gündüz ve gece semptomlarını, hastanın kurtarıcı ilaç kullanımını ve kısıtlayıcı faktörleri sorgularken, 7. soruda ise bronkodilatör öncesi FEV1 değeri ile öngörülen FEV1 değeri ve öngörülen FEV1 yüzdesini kullanarak, astım kontrol derecesini belirlemek için kullanılır.

ACQ'da yapılan puanlandırma, 7 soruya verilen cevapların toplamının ortalaması alınarak yapılır . Değerlendirmeye göre astım kontrol dereceleri; astım tam kontrol altında ($ACQ \leq 0,75$), kısmi kontrol altında ($0,75 \leq ACQ \leq 1,5$) ve kontrolsüz ($ACQ \geq 1,5$) olarak değerlendirilir.

Astım tedavisinde medikal tedavi yanında hasta hekim diyalogu geliştirilerek her vizitte hastanın medikal tedaviye uyumu, inhaler tekniği kontrol edilmeli, risk faktörleri tanımlanarak maruziyetin azaltılması sağlanmalıdır. Hastaya belirtilen astım kontrol testlerinden biri uygulanarak hastalığın kontrol düzeyi belirlenmelidir. Kısmi kontrollü ve kontrolsüz olgularda kontrolü sağlayacak şekilde GINA kılavuzunda belirtilen kombine tedaviler uygulanmalıdır. Tedavinin takibinde kontrol sağlandıktan sonra üçer aylık vizitlerde kontrolün devamı sağlanması amaçlı değerlendirme yapılmalı; anamnez, fizik muayene ve AKT ile yapılan değerlendirmede tam kontrol sağlandı ise basamak indirilerek tedavi değiştirilmelidir.

Sonuç olarak astım tedavisi ekip uyumu içerisinde, tanıda olduğu gibi tedavide ve tedavi izleminde de dinamik bir biçimde değerlendirilip, her vizitte astım kontrolü değerlendirilmeli; astım kontrolü hedeflenmelidir ve kontrolün devamı sağlanmalıdır(106).

2.9. ASTIM VE OBEZİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Obezite ve şişmanlık, sağlığı etkileyebilecek, anormal veya fazla yağ birikimidir. Vücut kitle indeksi (VKİ), boy için ağırlığın basit bir indeksidir ve obeziteyi tanımlamak için sıklıkla kullanılır. VKİ, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle hesaplanır.

Çocuklarda özellikle son 20 yılda obezite prevalansının %50 oranında arttığı gösterilmiştir(107). Türkiye'de prevalansı 6-16 yaş arası 12.589 okul çocuğunda yapılan saha çalışmasında %7,5 olarak bulunmuştur(108).

Amerika'da yapılan çalışmalarda erişkin ve çocuklarda astım ve obezite birlikteliğinin son 20-30 yılda arttığını bildirmektedir. 1980 den beri obez çocuk sayısı iki kat artmış, adölesanlar da ise bu artış üç kattan fazladır(108). 2-19 yaş arası çocukların %16 sı bugün obez olarak kabul edilmektedir(109). Birleşik Devletlerde bu zaman dilimi boyunca, astımda da dramatik bir artış izlenmiştir. Birleşik Devletlerde astım prevalansı iki kattan fazla artmış, 1980 yılında %3,1 iken 2004 yılında %7,1 olmuştur(110).

Epidemiyolojik çalışmalar gösteriyor ki obezite, astım riski için değiştirici bir özelliktir. Shaheen ve ark. Yetişkin BMI artışıyla, astım prevalansı artışını bulmuşlardır(111). Yapılan prospektif çalışmalarda Camargo ve ark. Hemşire Sağlık Çalışmasında ki verileri kullanarak astım insidansı ile BMI arasındaki ilişkiyi bulmuşlardır(112). Ayrıca bu çalışma göstermiştir ki; 4 yıllık izlemde kilo artışı olan kadınlar, aldıkları kilo miktarına bağlı olarak astım riski artışı olmuştur(112). Kilolu ve obez çocuklarda astım riski artışı gösterilmiştir. Gold ve ark. Yaptığı çalışmada; kızlar ve erkeklerde yıllık BMI artışı oranları üzerinde olanlar da astım riski artmıştır(113). Gilliland ve ark. çalışmaların da kilolu çocuklarda astım riski artışının olduğunu bulmuşlardır(114).

Obezite ile astım gelişimi arasında ki ilişki nedeniyle, obezitenin astım şiddeti ve kontrolündeki etkisini araştırılmaya başlanmıştır. Mosen ve ark.'nın yaptığı çalışmada; obez olmayan astımlı yetişkinlere göre obez astımlıların kötü yaşam kalitesine, kötü astım kontrolüne ve astıma bağlı hastaneye başvurularda artış saptanmıştır(115). Diğer bir çalışmada, Taylor ve Ark; yetişkin astımlı obezlerin daha sık astım semptomları olduğunu, artmış koruyucu ve kontrol edici ilaç kullanımı olduğunu ve astıma bağlı işe gelememe oranının arttığını göstermişlerdir(116). Buna rağmen, pediatrik yaş grubunda astım kontrolü ile obezite ilişkisini gösteren iyi bir çalışma yoktur. Tantisira ve ark.'nın yaptığı çalışmada; BMI ile astım arasında; okul devamsızlığı, hastane yatışı, acil servise başvuru, kortikosteroid kullanımı arasında bağlantı bulunamamıştır(117). Michelson ve ark.'nın yaptığı çalışmada BMI ile astım şiddeti arasında bağlantı bulunmuş(118), oysa Kattan ve Ark.'nın yaptığı çalışmada ise; astım şiddeti ile BMI arasındaki ilişki sadece kızlar arasında bulunmuştur(119).

Altı-on dört yaşındaki çocukların (n= 9.828) dahil olduğu beş yıllık izlem çalışmasında %25'lik BMI ile > %75 BMI çeyrekleri karşılaştırıldığında astım riskinde kızlarda 2,2 kat, erkeklerde 1,4 kat artış gösterilmiştir(116). Doğumda ve çocuklukta fazla vücut ağırlığının gelecekteki astım gelişimi üzerine etkisini inceleyen bir meta-analizde ise çocukluk çağına artmış vücut ağırlığının astım için rölatif riski 1,5 kat, fazla doğum ağırlığının ise 1,2 kat artırdığı saptanmıştır(117). Öte yandan Chinn ve arkadaşları, İngiliz okul çocuklarında yıllık astım gelişme riskini 1.09 (%95 GA 1.07- 1.11) olarak belirtmişler ve VKİ'ye göre ayarlandığında bu riskte bir değişiklik saptamamışlardır(118).

Obezite astım fenotipini direkt olarak çeşitli yollarla etkileyebilir:

- 1- Direkt mekanik etki ile
- 2- İmmün yanıtı artırarak
- 3- Genetik mekanizmalarla
- 4- Cinsiyete özel etkilerle (hormonal etkiler)

2.9.1. Fizyoloji

Obezitenin akciğer üzerindeki mekanik etkileri, astımda sıkça görülen fizyolojik değişikliklerden bağımsız semptomlara yol açabilir. Obezitede görülen

fazla yumuşak dokunun göğüs kafesine basan ağırlığı, göğüs duvarına yağ infiltrasyonu ve pulmoner kan akımında artış sonucu solunum yolu kompliyansı azalır. Pulmoner kompliyansa düşme solunum sırasında artmış oksijen tüketimine, dispne subjektif artışa yol açar. Ayrıca obezite, hava yolu akımında azalma, hem FEV1 hem de FVC’de düşmeye neden olur. Böylelikle FEV1/FVC oranı astımlılarda olduğu gibi değişmez(111). Obez kişiler zayıflara göre daha hızlı frekansta daha düşük tidal hacimler ile solur ve sonuçta, bu güçlü bronkodilatör mekanizma bozulur ve artmış hava yolu duyarlılığına yol açabilir. Obezitenin bu etkilerine rağmen, artmış hava yolu duyarlılığı konusundaki çalışmalar çelişkilidir. Litonjua ve arkadaşları, başlangıçta artmış hava yolu duyarlılığı olmayan fakat dört yılın sonunda hava yolu duyarlılığı gelişen 61 erkek ile 244 kontrolün karşılaştırılmasında, VKİ’nin bu toplumun son çeyreğinde olmasının ($> \%75$, $> 29,4 \text{ kg/m}^2$) hava yolu duyarlılığı geliştirme riskini 10 kat artırdığını göstermiştir(121). 11,277 kişinin katıldığı Avrupa Toplum Solunum Sağlığı Araştırması’nda, hava yolu duyarlılığındaki artış ile VKİ arasındaki artış arasındaki ilişki erkeklerde gösterilebilmiş, kadınlarda saptanmamıştır(121). Başka bir araştırmada VKİ, astım tanısı ve dispne ve wheezing gibi semptomlarla ilişkili bulunmuş, fakat hava yolu obstrüksiyonu ve artmış hava yolu duyarlılığı ile ilişkili bulunmamıştır(122). Diyetle bağlı obezitesi gelişen farelerde ağırlık idealin $\%25$ fazlasına ulaştığında artmış hava yolu duyarlılığı görülmemesine rağmen $\%45$ fazlasına ulaştığında hava yolu duyarlılığında artış görülmüştür(120).

Obezitenin solunum yolu belirtilerine yol açan fizyolojik bozukluklar yaptığı bilinmekle beraber, insan çalışmalarında obezitenin hava akımında kısıtlanma ve artmış hava yolu duyarlılığı üzerine etkisi keskin bir neden-sonuç ilişkisi şeklinde ortaya konmamıştır.

2.9.2. İmmunoloji

Obezitede normal yağ dokusunun fonksiyonlarının artması, sistemik proinflatuvar durum ile sonuçlanır. Obez bireylerin yağ dokuları leptin, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa), interlökin-6 (IL-6), transforming growth faktör-beta 1 (TGF-beta1) ve C-reaktif protein gibi birçok proinflatuvar molekülü eksprese eder. Adipositlerin immün fonksiyonları ve T lenfositlerle makrofajların

fonksiyonları, özellikle immün sitokinlerin salınımı açısından örtüşür(111). Adiposit öncüllerinin güçlü fagositik kapasitesi vardır ve uygun uyarılarla makrofaj benzeri hücrelere dönüşebilir. Adipositler için önemli olan birçok gen (transkripsiyon faktörleri, sitokinler, inflamatuvar moleküller) makrofajlarda da eksprese olur(123). Adipositli ortamda inkübe edilen endotel hücrelerinde intraselüler adezyon molekülü- 1 (ICAM-1) ve platelet-endotelial hücre adezyon molekülü-1 ekspresyonu artar ve sonuçta kan monositlerinin adezyonu ve transmigrasyonu tetiklenir(124). Beyaz adipoz doku, dolaşımdaki IL-6'nın %30'unu yapar ve yapımın büyük kısmı organlardaki beyaz yağ dokusunda olur. Bu doku, obezitedeki artmış IL-6 ve C-reaktif protein gibi akut faz reaktanlarının artışından sorumludur(124).

Adipoz doku tarafından salınan majör sitokinlerden biri olan TNF-alfa, bronş epitel hücreleri tarafından Th2 tip sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-6, IL-1 beta) yapımını artırır. TNF inflamasyon yolağı astım ve obezite için ortaktır ve her iki durumun birarada olduğu durumlarda daha aktif olması beklenebilir. Ayrıca, TNF-alfa adipoz dokudaki diğer genlerin ekspresyonunu da değiştirebilir. Ekzojen TNF-alfa, adiposit kültürlerinde leptin, adiponektin ekspresyonunu artırabilir(125). Hayvanlar ve insanlarda yapılan araştırmalarda obezitenin eotaksin ekspresyonuna etkisi de gösterilmiştir. Obez farelerde adipoz dokunun stromal/vasküler kısmında eotaksin mRNA düzeylerinin zayıf farelere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. İnsanlarda da obez kişilerde eotaksin düzeylerinin zayıflara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Obez hastaların $8,0 \pm 3,8$ kg kaybetmeleriyle plazma eotaksin düzeyleri $62,8 \pm 25,3$ pg/mL'ye düşmüştür [126,125]. Obezite ilişkili eotaksindeki bu artış astım riskinde veya şiddetinde artmada rol oynayabilir.

Özetle bu çalışmalar, obezitede gözlenen yağ dokusu artışının mekanik etkilerinden başka önemli immünolojik etkileri olduğunu ortaya koymaktadır. Bu etkiler, daha çok proinflamatuvar yolakların harekete geçirilmesi şeklindedir.

2.9.3. Leptin

Leptin adipositler tarafından yapılan bir proteohormondur ve hipotalamusdaki özel reseptörlere bağlanarak etkisini gösterir. İştahı azaltır ve enerji tüketimini artırır. Serum leptin düzeyleri VKİ ile pozitif korelasyon gösterir ve vücudun yağ kitlesini

yansıtır. Leptin T lenfositleri apoptozdan korur ve T hücre proliferasyonunu ve aktivasyonunu ayarlar; aynı zamanda T hücre profilini genellikle Th1 fenotipine kaydırır. Leptin yokluğu T hücrelerinden sitokin yapımının baskılanmasına yol açar ve bu durum leptin verilmesi ile düzelir(127). Leptin, monosit aktivasyonunu ve fagositozu da etkiler. İmmün hücrelerde aktive olan sinyal yolları Janus-kinaz sinyal transdusörü, transkripsiyon sistem aktivatörü, fosfatidilinositol 3-kinaz ve mitojen-aktive protein kinazdır. Endotel hücrelerinde leptin, oksidatif stresi ve adezyon moleküllerini artırır, transkripsiyon faktör aktive eden protein 1 aktivasyonuna neden olur.

Leptin, immünolojik etkileri dışında solunum fizyolojisinde de değişikliklere neden olur. Leptin infüzyonu yapılan bir grup farede ovalbumin ile sensitizasyon sonrası metakolin duyarlılığı kontrollere göre daha fazla artmıştır fakat leptin infüzyonu ovalbuminin tetiklediği eozinofil göçünü veya Th2 sitokin ekspresyonunu etkilememiştir(128). Zayıf fareler fazla beslenerek obezite ve leptin düzeylerinde artma sağlanabilir. Bu fazla beslenmiş fareler duyarlılaştırılıp takiben ovalbumin ile uyarıldığında zayıf farelere göre antijenin tetiklediği T hücre yanıtı daha yüksek bulunmuş, mitojenin uyardığı splenosit IFN gama yapımı ve trakeada mast hücrelerinde daha fazla artış gözlenmiştir(129).

Güler ve arkadaşlarının astımlı çocuklarla yaptıkları bir çalışmada astımlılar ve sağlıklı kontrollerin serum leptin seviyeleri farklı bulunmuş ve esas olarak bu farkın erkek çocuklarda belirgin olduğu öne sürülmüştür. Lojistik regresyon analizinde cinsiyet, yaş veya VKİ astım ile ilişkili bulunmazken leptinin astım için prediktif faktör olduğu saptanmıştır. Atopik astımlı çocukların leptin düzeyleri benzer VKİ'li non atopik astımlılardan daha düşük olarak bulunmuştur. Bu çalışmada astımlı çocuklarda leptin seviyeleri ile IgE arasında zayıf bir ilişki olduğu gösterilmiş; leptin düzeyleri ile solunum fonksiyon testleri ve reversibilite arasında ise korelasyon görülmemiştir(130). Hafif-orta astımlı bir grup çocukta yapılan başka bir çalışmada ise dört haftalık inhale budesonid tedavisinden sonra serum leptin düzeylerinde düşme gözlenmiştir(131). Bu çalışmalar leptinin hava yolu fonksiyonları ve immün yanıt üzerine immünmodülatör rolü olduğunu düşündürmektedir.

2.9.4. Genetik

Obezite ve astıma yol açan ortak genetik mekanizmalar vardır. Hallstrand ve arkadaşlarının monozigotik ve dizigotik ikizler üzerinde yaptığı araştırmada, obezite ve astım arasındaki ilişkinin her iki durum tarafından paylaşılan genetik risk faktörlerine bağlı olabileceği öne sürülmüştür(132). Hem obezite hem de astımla ilişkili aday genler tanımlanmıştır. Adipoz dokuda yer alan beta 3- adrenerjik reseptör lipoliz ve termogenezezin regülasyonunda rol alır ve beta 3-adrenerjik reseptörde bazı genetik değişkenlikleri taşıyan morbid obez kişilerin kilo almaya eğilimleri artar. Beta 2- adrenerjik reseptördeki polimorfizmler, astım fenotipi, şiddeti ve beta 2-agonistlere yanıt ile ilişkilidir. Bu reseptörün Gln27---Glu polimorfizmi ayrıca obezite ile de ilişkilidir. TNF alfa gen haplotiplerinin astım, artmış hava yolu duyarlılığı ve obezite ile; inflamatuvar yanıtta rol alan glikokortikoid reseptör geni NR3C1'in de astım ve obezitenin her ikisi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür(111).

3-MATERYAL VE METOD

Çalışmamız 1 Kasım 2012 ile 31 Mayıs 2013 tarihleri arasında Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastaların katılımı ile yapıldı. Kontrole gelen çocuklara ve ailelerine çalışmanın amacını, neden yapıldığı ve özelliklerini anlatıldı. Bu çalışmaya katılmayı kabul eden, doktor tanılı astımı olan 200 hasta çalışmaya alındı.

3.1. Olgu Seçimi

Çalışmaya 4-18 yaş arası, cinsiyet farkı olmaksızın düzenli olarak poliklinik kontrolüne gelen ve ek kronik hastalığı olmayan astımlı hastalar dahil edildi.

3.2. BMI Hesaplanması

Çocukların boy ve ağırlık ölçümleri SECA marka stadiometre ile yapıldı. Ölçüm sonrası VKİ'i $[Ağırlık(kg)/Boy^2(m)]$ formülü ile hesaplandı. VKİ'i 85. persantilden 95. persantile kadar olanlar fazla kilolu, 95. persantil ve üzerinde olanlar ise şişman (obez) olarak kabul edildi. VKİ persantil değerleri olarak Türk çocukları için hazırlanmış VKİ persantilleri kullanıldı (134).

3.3. Astım Kontrol Testi (AKT)

Astım kontrol düzeyini belirlemek için hastalara, yaş gurubuna uygun Astım Kontrol Testi (ACT) formu verildi. Okuma bilmeyen çocuklara, cevaplaması gereken sorular ve anketteki cevapları anlayabileceği şekilde anketi yapan doktor tarafından okundu ve hastaların cevapları kaydedildi. Bakıcılarının cevaplaması gereken sorular da, bakıcının eğitim durumuna göre ya kendisinin doldurması, yada araştırmacı doktor tarafından anlayabileceği şekilde okunarak, ankete uygun cevap vermesi istendi. Anketi kendisi cevaplayabilecek hastalara, sonucunu değiştirecek herhangi bir müdahale yapılmadan, gerekli olduğu zaman yardım edildi.

Çalışmaya dahil edilen bütün hastalara Astım Kontrol Testi yapıldı. 4-11 yaş arası hastalara verilen ankette, hastaların kendisinin yanıtlayacağı ve her sorunun 0 ile 3 arasında puanlandığı 4 soru, bakıcılarının yanıtlayacağı ve her sorunun 1 ile 5 arasında puanlandığı 3 soru vardı. Verilen cevapların puanları toplamına göre 27 tam

kontrol, 26-20 arası kısmı kontrol, 19 ve altı kontrolsüz olarak, 12 yaş üzeri testte, hastaların yanıtlayacağı ve her sorunun 1 ile 5 arasında puanlandığı 5 soru vardı. Verilen cevapların puanları toplamına göre; 25 tam kontrol, 24-20 arası kısmı kontrol, 19 ve altı kontrolsüz olarak değerlendirildi.

3.4. Astım Kontrol Anketi

Astım kontrol düzeyini belirlemek için hastalara, Astım Kontrol Anketi (ACQ) formu verildi. Okuma bilmeyen çocuklara ve bakıcılarına cevaplaması gereken sorular ve anketteki cevapları anlayabileceği şekilde anketi yapan doktor tarafından okundu ve hasta ve bakıcıların cevapları kaydedildi. Anketi kendisi cevaplayabilecek hastalara, sonucunu değiştirecek herhangi bir müdahale yapılmadan, gerekli olduğu zaman yardım edildi.

Çalışmaya katılan bütün hastalara Astım Kontrol Anketi yapıldı. Anketin ilk 6 sorusu; hastanın son bir haftadaki semptomlarını sorarak cevaba göre kendi içinde 0 ile 6 puanlandırılarak, 7. Sorusu ise solunum fonksiyon testi yapılarak, FEV1 değerinin öngörülen FEV1 değerine göre yüzdesinin hesaplanıp, 0 ile 6 arasında puanlandırılmasıyla yapılır. Anketin değerlendirilmesinde, 7 sorudan alınan cevapların puanlarının toplanıp, 7'ye bölünerek çıkan değere göre yapılmaktadır. Değerlendirmeye göre astım kontrol dereceleri; astım tam kontrol altında ($ACQ \leq 0,75$), kısmı kontrol altında ($0,75 \leq ACQ \leq 1,5$) ve kontrolsüz ($ACQ \geq 1,5$) olarak değerlendirilir.

3.5. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4-BULGULAR

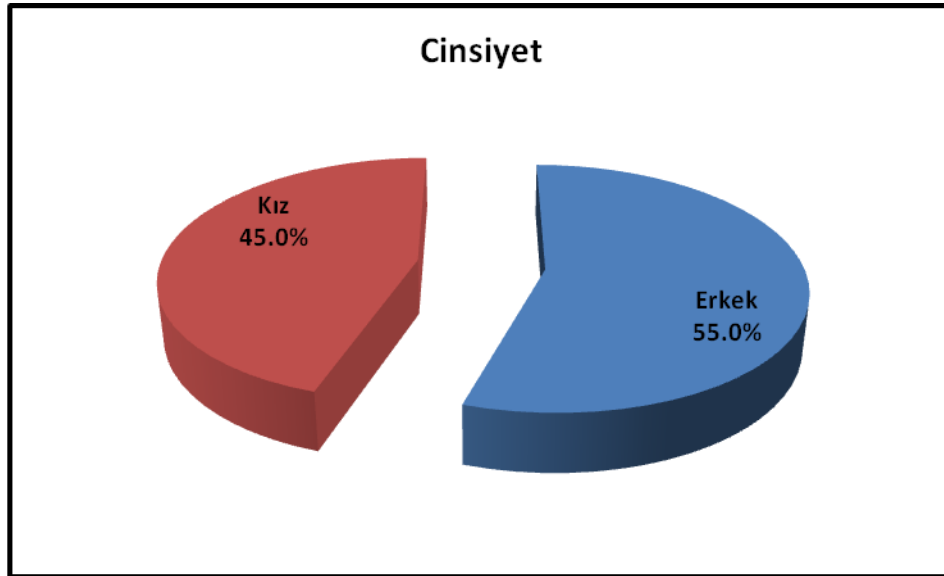
Çalışma 1 Kasım 2012 ile 31 Mayıs 2013 tarihlerinde yaşları 4 ile 15 yıl arasında değişen ve yaş ortalaması 8.17 ± 2.90 yıl olan toplam 200 astım tanılı çocuk ile yapılmıştır.

Tablo 1: BMI ve Cinsiyet Dağılımı

	Min-Max	Ort $\pm$ SS
BMI (kg/m ²)	12,4-30,0	18,18 $\pm$ 2,89
	N	%
Erkek	110	55,0
Kız	90	45,0

Çocukların BMI ölçümleri 12.4 ile 30.0 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalaması 8.18 ± 2.89 kg/m² dir.

Çocukların 110'u (%55) erkek, 90'ı (%45) kızdır.

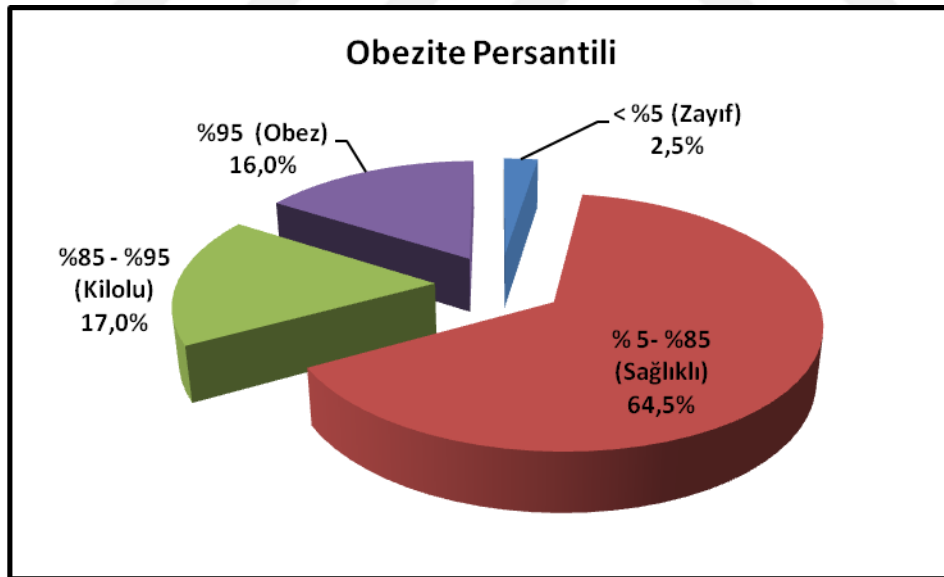


Şekil 1: Cinsiyet dağılımı

Tablo 2: BMI'ye Göre Hastaların Dağılımı

Obezite Persantili	N	%
< %5 (zayıf)	5	2,5
% 5- %85 (sağlıklı)	129	64,5
%85 - %95 (kilolu)	34	17,0
%95 (obez)	32	16,0

Çocukların 5'inin (%2.5) obezite persantili %5'in altında, 129'unun (%64.5) %5 ile %85 arasında, 34'ünün (%17) %85 ile %95 arasında, 32'sinin (%16) %95'tir.

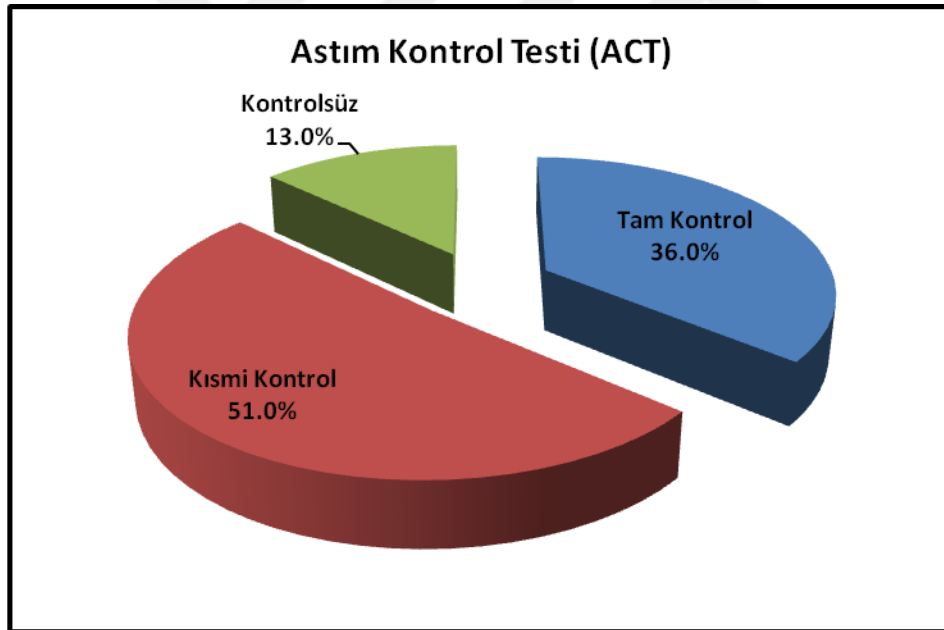


Şekil 2: Obezite persantil dağılımı

Tablo 4: Astım Kontrol Testi (ACT) Sonuçları

Astım Kontrol Testi (ACT)	N	%
Tam Kontrol	72	36,0
Kısmi Kontrol	102	51,0
Kontrolsüz	26	13,0

Astım kontrol testi sonucunda çocukların 72'sinde (%36) tam kontrol, 102'sinde (%51) kısmi kontrol görülmekte olup, 26'sı (%13) kontrolsüz saptanmıştır.

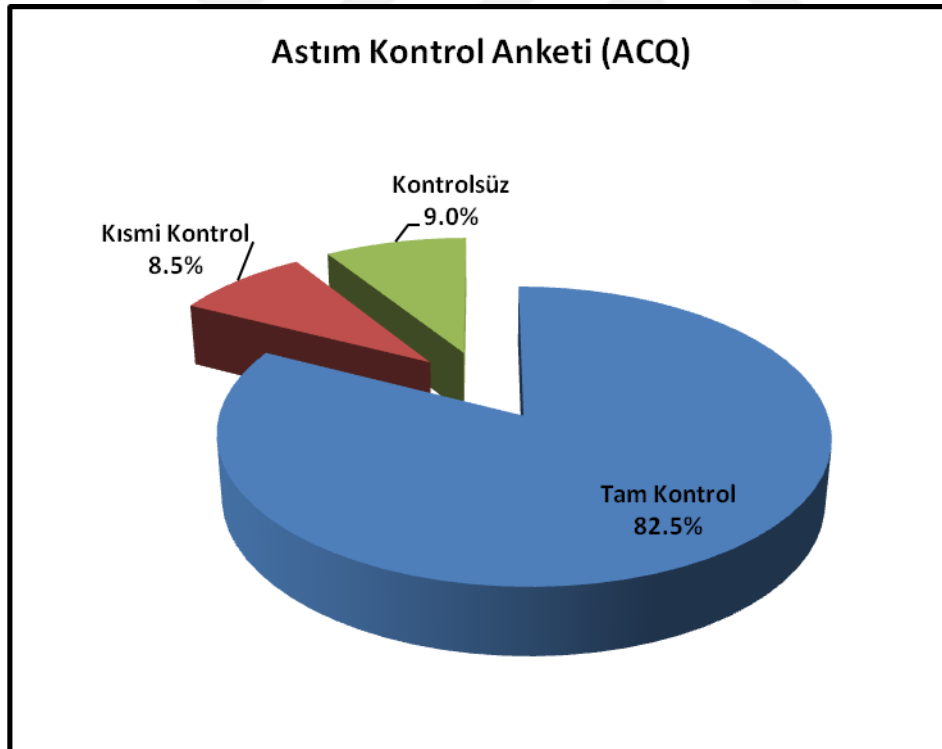


Şekil 4: Astım kontrol testi sonucu

Tablo 5: Astım Kontrol Anketi (ACQ) Sonucunun Dağılımı

Astım Kontrol Anketi (ACQ)	N	%
Tam Kontrol	165	82,5
Kısmi Kontrol	17	8,5
KontROLSÜZ	18	9,0

Astım kontrol anketi sonucunda çocukların 165’inde (%82,5) tam kontrol, 17’sinde (%8,5) kısmi kontrol görülmekte olup, 28’i (%9) kontrolsüz saptanmıştır.



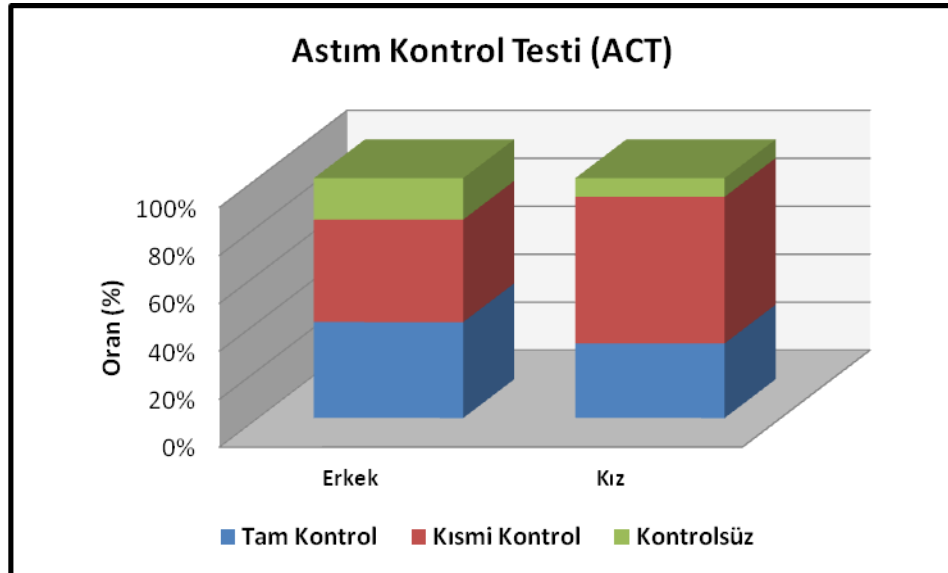
Şekil 5: Cinsiyete Göre Astım Kontrol Testi Değerlendirmesi

Tablo 6: Cinsiyete Göre ACT ve ACQ Değerlendirmesi

		Cinsiyet		P
		Erkek	Kız	
		n (%)	n (%)	
ACT	Tam Kontrol	44 (%40,0)	28 (%31,1)	0,020*
	Kısmi Kontrol	47 (%42,7)	55 (%61,1)	
	KontROLSÜZ	19 (%17,3)	7 (%7,8)	
ACQ	Tam Kontrol	88 (%80,0)	77 (%85,6)	0,528
	Kısmi Kontrol	10 (%9,1)	7 (%7,8)	
	KontROLSÜZ	12 (%10,9)	6 (%6,7)	
Ki-Kare test		*p<0.05		

Cinsiyete göre ACT sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). Kızlarda kısmi kontrol oranı yüksekken, erkeklerde kontROLSÜZ olma oranı yüksektir.

Cinsiyete göre ACQ sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

**Şekil 6:** Cinsiyete göre astım kontrol testi dağılımı

Tablo 8: BMI'ya Göre ACT ve ACQ Değerlendirmesi

		Obezite		P
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
ACT	Tam Kontrol	65 (%38,7)	7 (%21,9)	0,156
	Kısmi Kontrol	81 (%48,2)	21 (%65,6)	
	Kontrolsüz	22 (%13,1)	4 (%12,5)	
ACQ	Tam Kontrol	138 (%82,1)	27 (%84,4)	0,344
	Kısmi Kontrol	13 (%7,7)	4 (%12,5)	
	Kontrolsüz	17 (%10,1)	1 (%3,1)	

Ki-Kare test

Obeziteye göre ACT sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Obeziteye göre ACQ sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 9: Gruplara Göre ACT ve ACQ Değerlendirmesi

		Grup		P
		Zayıf + Sağlıklı	Kilolu + Obez	
		n (%)	n (%)	
ACT	Tam Kontrol	50 (%37,3)	22 (%33,3)	0,540
	Kısmi Kontrol	69 (%51,5)	33 (%50,0)	
	Kontrolsüz	15 (%11,2)	11 (%16,7)	
ACQ	Tam Kontrol	109 (%81,3)	56 (%84,8)	0,824
	Kısmi Kontrol	12 (%9,0)	5 (%7,6)	
	Kontrolsüz	13 (%9,7)	5 (%7,6)	

Ki-Kare test

Gruplara göre ACT sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplara göre ACQ sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 10: ACT ve ACQ Sonuçlarına Göre Yaş Değerlendirmesi

		Yaş (yıl)	<i>p</i>
		Ort±SS	
ACT	Tam Kontrol	8,25±3,12	0,288
	Kısmi Kontrol	7,93±2,71	
	Kontrolsüz	8,92±2,98	
ACQ	Tam Kontrol	8,14±2,95	0,950
	Kısmi Kontrol	8,35±2,47	
	Kontrolsüz	8,28±2,92	

Oneway ANOVA test

ACT sonuçlarına göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

ACQ sonuçlarına göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 11: ACT ve ACQ Sonuçlarına Göre BMI Değerlendirmesi

		BMI (kg/m ²)	<i>P</i>
		Ort±SS	
ACT	Tam Kontrol	17,82±3,03	0,328
	Kısmi Kontrol	17,92±3,69	
	Kontrolsüz	18,94±3,10	
ACQ	Tam Kontrol	17,93±3,17	0,310
	Kısmi Kontrol	19,21±5,79	
	Kontrolsüz	17,73±2,16	

Oneway ANOVA test

ACT sonuçlarına göre BMI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

ACQ sonuçlarına göre BMI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 12: Cinsiyete Göre ACT Değerlendirmesi

		Grup		<i>p</i>
		Zayıf + Sağlıklı	Kilolu + Obez	
		n (%)	n (%)	
Kızlar	Tam Kontrol	19 (%31.1)	8 (%28.6)	0,790
	Kısmi Kontrol	38 (%62.3)	17 (%60.3)	
	KontROLSÜZ	4 (%6.6)	3 (%10.7)	
Erkekler	Tam Kontrol	30 (%41.7)	14 (%36.8)	0,730
	Kısmi Kontrol	31 (%43.1)	16 (%42.1)	
	KontROLSÜZ	11 (%15.3)	8 (%21.1)	

Ki-Kare test

Cinsiyete göre ACT sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)

5-TARTIŞMA

Obezite ve astım dünyada milyonlarca insanı etkileyen kronik hastalıklardır. Son 20 yılda her iki hastalığın prevalansında hızlı bir artış izlenmiştir. Çocuklarda BMI artışı ile astım insidansı artışı arasında ki ilişki yapılan çalışmalarla açıklanmıştır. Fakat çocuklarda BMI derecesiyle, astım alevlenmeleri ve astım kontrolü arasında ki bağlantı daha az tanımlanmaktadır.

Obezite ve astım kontrolü arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yaptığımız çalışmada; çalışmaya dâhil olan 200 astımlı hastadan, %17'sini kilolu, %16'sını obez olarak saptadık. Obezitenin Türkiye'de prevalansı 6-16 yaş arası 12.589 okul çocuğunda yapılan saha çalışmasında %7,5 olarak bulunmuştur (135). Kayseri'de 2011 yılında ilköğretim öğrencileri üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise kilo fazlalığı prevalansı %12,4, obezite prevalansı ise %6,5 olarak bulunmuştur (136). Çalışma yaptığımız popülasyonda ki obez ve kilolu hasta yüzdeleri, Türkiye'de yapılan çalışmalara göre yüksek bulunmuştur.

Astım ve obezite arasındaki ilişki araştırılırken; bazı çalışmalar bağlantı vardır sonucuna ulaşılırken, bazı çalışmalarda da bu bağlantı kurulamamıştır. Meksika' da 1.160 tane okul öncesi 4-5 yaşlarındaki çocuklar üzerinde yapılan çalışmada, obezite ile astım arasında ilişki bulunamamıştır (137). Kwon ve Ark.'larının (138) 253 tane 2-5 yaş arası çocukta yaptığı çalışmada da astım ve obezite arasında ilişki bulunamamıştır. Avusturyalı 5993 çocukta BMI'nin astım ve bronşiyal hiperreaktivite ile alakalı olmadığı bildirilmiştir (141). Kanadalı 11.199 çocukta ve İngiliz 14.908 çocukta yüksek BMI'nin astım için bir risk faktörü olmadığı rapor edilmiştir (142,143). Ülkemizden Bakırtaş ve arkadaşları da (144) BMI ile astım arasında anlamlı bir ilişki bulmamıştır.

Gennuso (140) ABD'de 171 çocukta yaptığı çalışmada, BMI ile astım arasında anlamlı bir ilişkinin olmasına rağmen, semptom ağırlığıyla anlamlı bir ilişkinin olmadığını belirtmiştir. Von Kries ve ark.'larının (139) 9317 adet 5-6 yaşlarındaki çocuklar üzerinde yaptığı çalışmada ise astım ve obezite arasında ilişki bulunmuştur. Çalışmalar arasındaki farklılık nedenleri, çalışmaya dahil edilen hasta sayıları ve etnik farklılıklar nedeniyle olmuş olabileceği söylenmiştir.

İran'da 7-11 yaş arası 1000 tane astımlı çocuk arasında yapılan, çocukların bakımından sorumlu kişilerce yanıtlanmış ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) anketi ve BMI ölçümü sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada; obez hastalardaki hışıltının, normal ağırlıktaki hastalara göre yüksek prevelansta olduğu saptanmıştır (145). Aynı çalışmada kilolu çocuklarda da hışıltı oranının, normal kilolulara göre fazla olduğu tespit edilmiştir (145). 2013 yılında yayınlanan metaanalizde ise (Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies); 18 yaş altı, kriterleri sağlayan hastaların dahil edildiği, 6 prospektif kohort çalışmasının değerlendirilmesi sonucunda; kilolu ve obez çocuklarda, doktor tanımlı astım riskinin arttığı ancak; astım ve obezite arasındaki mekanizmanın tam anlaşılamadığı sonucuna varılmıştır (146). Bizim çalışmamıza baktığımız zaman; kilolu hasta oranı %17, obez hasta oranı %16 bulundu ve normal popülasyona göre, astımlı hastalar arasında kilolu ve obez hasta prevelansı daha yüksek saptandı ve bu sonuca göre astım ve obezite arasında pozitif bir ilişki olduğu sonucuna varıldı.

Obezite ile astım kontrolüne yönelik yapılan çalışmalarda ise; obez ve aşırı kilolu çocuk ve adölesanların, normal kilolu çocuk ve adölesanlara göre, sağlık hizmeti kullanımı, poliklinik ve acil servis başvurularının daha fazla olduğu bulunmuş, aşırı kilolu ve obezlere inhale - oral steroid reçetelenme olasılığının daha fazla olduğu bulunmuştur (147,148). Bir başka çalışmada ise astım ilacı reçetelenme oranlarının obez ve aşırı kilolu çocuklarda, normal kilolulara göre fazla olduğu tespit edilmiş. Bu çalışmaların sonucuna göre obez ve aşırı kilolu astımlı hastaların semptomlarının ve/veya astım şiddetinin normal kilolu olanlara göre daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (149).

Diğer bir çalışmada ise; BMI arttıkça, acil servis başvuruları ve kortikosteroid tüketiminin de arttığı gösterilmiştir (150). Amra ve arkadaşları (151), 2413 İranlı çocukta BMI ile astım ve son bir yılda geçirilen atak sayısı arasında anlamlı bir ilişkinin var olduğunu, SFT sonuçları ile ilişki bulunmadığını rapor etmişlerdir. Benzer bir sonuç İsrail'de 5984 çocukta yapılan çalışmada bulunmuş ve obezlerde, astım atak sıklığının daha fazla olduğu ama SFT sonuçlarının obez olmayanlardan farklı olmadığı belirtilmiştir (152). Portekiz'de 228 çocukta yapılan çalışmada BMI

ile astım ve son bir yılda geçirilen atak sayısı arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu rapor edilmiştir (153).

Beş – on iki yaş arası, en az son 6 aydır, orta ve hafif şiddetli astımı olan 1041 çocuk arasında; astım semptomu, şiddeti, tedavisi, alerji öyküsü, ailede ki alerji öyküsü demografik olarak toplanmış ve son 28 gün içinde salbutamol ihtiyacı olmuş olan hastaların randomize olarak dahil edildiği CAMP (Childhood Asthma Management Program) çalışmasında; geniş bir popülasyonda bakılan, orta ve hafif şiddetli astımlı çocuklarda BMI artışının astım şiddeti artışıyla ilişkisinin olmadığı; genel olarak BMI artışının, spirometrik değerlerin artışıyla kolere olduğu ve astım semptomlarıyla ilişkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (154). İspanyada 607 adet astımlı yetişkine ACT, ACQ ve SFT uygulanarak yapılan erişkin çalışmasında obezite ile astım kontrolü arasında ilişki olmadığı sonucuna varılmış (155). Bizim çalışmamızda da obez ve kilolu astımlı hastaların astım kontrolü dereceleri ile obez ve kilolu olmayan astımlı hastaların astım kontrolü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

2013 yılında yılında yapılan GALA II (Genes-environments and Admixture in Latino Americans) ve SAGE II (Study and the Study of African Americans, Asthma, Genes, and Environments) çalışmaları sonucunda; kötü astım kontrolünün erkeklerde BMI artışı ile ilişkili olduğunu, kızlar arasında ise bu bağlantının ırklara göre çeşitlilik gösterdiği sonucuna varılmıştır (156). Bizim çalışmamızda BMI artışı ile, kız ve erkeklerde astım kontrolü derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç olarak; 200 astımlı hasta üzerinde yaptığımız çalışmamızda; astımlı hastalarda BMI artışı ile astım kontrolü arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuca hasta sayımızın 200 hastada sınırlı olması, seçtiğimiz popülasyonun hem normal kiloluları, hem de kilolu ve obezleri kapsıyor olması, obez ve kilolu hasta sayımızın yetersiz olmasından dolayı kaynaklanmış olabilir. Obezlerde astım kontrolünün daha kötü olduğu sonucuna da; obezitenin kendisi, astım atağından bağımsız olarak egzersiz sonrası dispne, artmış solunum eforu ve akciğer kapasitesinde değişiklikler gibi solunumsal semptomlara yol açabilmesi neden olmuş olabilir. Bu bulgular, astım atağı olmayan obezlerde, astım semptomları varmış gibi değerlendirilmelerine ve bu semptomlar nedeniyle astım tedavisi verilmesine, obez hastalarda astım

kontrolünün daha kötü olduğu sonucuna varılmasına neden olmuş olabilir. Obez ve kilolu hastalarda; semptomların astıma mı, yoksa obeziteye mi bağı olduğunu ayırmak için bronş provokasyon testi yapmak gerekmektedir (157,158). Yapılan birçok çalışmadan da anlaşılabileceğı gibi obezitenin astım kontrolü üzerine etkisinin olup olmadığı tam olarak anlaşılamamıştır. Obezite ile astım kontrolü arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılması için, daha fazla astımlı kilolu ve obez hastanın çalışmaya dahil edilmesi, obez ve kilolu hastalarda ki semptomların sebebinin ayrılması gerekmektedir.



6-ÖZET

Dört – onsekiz yaş arası astımlı hastalarda obezitenin astım kontrolünü üzerine etkisinin olup olmadığını, eğer ki bir etkisi varsa ne şekilde olduğunu belirlemek amacıyla bu çalışma planlandı. Çalışmamıza; Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğimizde takipli, yaşları 4-15 yaş arası değişen, 200 astımlı hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Çalışma grubumuzdaki hastaların hepsinin yaş, kilo, boy, BMI, Astım Kontrol Testi (ACT) değerleri saptandı. Çalışmamıza katılan hastalardan %2 si zayıf, % 65 i normal kilolu, %17 si kilolu ve %16 sı obez olarak saptandı. Hastaların %45 i kız, %55'i erkekti.

Tüm hastalar arasında Astım Kontrol Testi sonuçları %36 tam kontrol, %51 kısmı kontrol, %13 kontrolsüz olarak saptandı. Kilolu ve obez hastaların Astım Kontrol Testi sonuçları; %33,3 tam kontrol, % 50 kısmı kontrol, %16,7 kontrolsüz olarak saptandı. Sağlıklı çocukların Astım Kontrol Testi sonuçları %37,3 tam kontrol, % 51,5 kısmı kontrol, %1 kontrolsüz olarak saptandı. Normal kilolular ile kilolu ve obez hastaların Astım Kontrol Testi karşılaştırıldığında; BMI artışı ile astım kontrolü arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

Cinsiyete göre obezite ve astım kontrolü ilişkisine bakıldı; erkek ve kızlarda astım kontrol dereceleri ile BMI arasında benzer sonuçlara ulaşıldı, anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda ki veriler doğrultusunda; BMI artışı ile astım kontrolü arasında ilişki saptanmadı ve obezitenin astım kontrolünü etkilemediği sonucuna varıldı. Ancak; çalışmanın daha geniş gruplarda yapılmasının daha kesin sonuçlar doğuracağı inancındayız

7 - KAYNAKÇA

1. Aydılek R. Alerjik Hastalıklar ve Bronşiyal Astma. 1.Baskı. Özlem Grafik Matbaacılık Ltd Şti. İstanbul: 1998.
2. Gemicioğlu B. Bronş astımı. Erk M. Göğüs Hastalıkları. 2.Baskı. Santay Sanayi ve Ticaret Lti Şti. İstanbul: 2001; 621-642.
3. Lenfant C. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National institutes of health. Bethesda: 2002
4. 1. Güler N. Obezite ve astım. Güncel Pediatri 2007;5:73.
5. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi.Türk Toraks Dergisi, Haziran 2009;10 (Ek: 10):6-75.
6. Hatun Ş. Çocukluk çağı obezitesinin dünya ve Türkiye’de sıklığı/durumu. Türkiye Çocuk Hast Derg 2012; 1:7-14.
7. Black MH, Smith N, Porter AH, Jacobsen SJ, Koebnick C. Higher prevalence of obesity among children with asthma. Obesity (Silver Spring) 2012;20:1041-7.
8. Amra B, Rahmani A, Salimi S, Mohammadzadeh Z, Golshan M. Association between asthma and body mass index in children. Iran J Allergy Asthma Immunol 2005;4:33-7.
9. Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D, Genis M, Friger M, Peled R, Sharff S. The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis? J Asthma 2004;41:403-10.
10. Silva MJ, Ribeiro MC, Carvalho F, Gonçalves Oliveira JM. Atopic disease and body mass index. Allergol Immunopathol(Madr) 2007;35:130-5.
11. Farah CS, Salome CM. Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism. Respirology 2012;17:412-21.
12. Black MH, Smith N, Porter AH, Jacobsen SJ, Koebnick C. Higher prevalence of obesity among children with asthma. Obesity (Silver Spring) 2012;20:1041-7.
13. Amra B, Rahmani A, Salimi S, Mohammadzadeh Z, Golshan M. Association between asthma and body mass index in children. Iran J Allergy Asthma Immunol 2005;4:33-7.

14. Demir E, Tanaç R, Can D, et al. Is there an increase in the prevalence of allergic diseases among schoolchildren from Aegean region of Turkey? *Allergy Asthma Proc* 2005;26:410-4.
15. Öneş Ü, Güler N, Tamay Z. Allerji ve allerjik hastalıklar. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. *Pediatric Cilt 1, 3. Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 10: 609-647.
16. Kuyucu S, Saraçlar Y. Çocukluk Çağı Kronik Astmasında Korunma Önlemleri ve Tedavi. *Katkı Pediatric Dergisi* 1999; 20 (5): 561-79.
17. Barış İ, Şahin A, Çöplü L, Emri S, Selçuk Z.T, Savcı S. Astıma karşı 5000 yıllık çare arayışı. In Kalyoncu A.F, editör. *Bronş Astması, 2. Baskı*. Ankara: Kent Matbaacılık, 1996:9-13.
18. Strunk RC. Defining asthma in the preschool-aged child. *Pediatrics* 2002;109 (2 suppl):357-61.
19. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994;309:90-3.
20. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002;109 (2 Suppl):362-7.
21. Tuncer A. Çocukluk çağında bronşial astım tanısı ve ayırıcı tanısı; *Katkı Pediatric Dergisi* 1997;18 (6):712-23.
22. Tomaç N, Saraylar Y. Astım epidemiyolojisi. *Klinik Çocuk Forumu Pediatric Allerji Özel Sayısı* 2003;3:6-16.
23. Endre L. Increasing frequency of childhood asthma in Hungary and other countries. *ACI Internat* 1996;8:1-5.
24. Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U, Asthma and allergies among children in West and East Germany ; a comparison between Munster and Greifswald using the ISAAC phase II protocol. *International study of asthma and allergies in childhood. Eur Respir J.* 1998 ; 11 ; 840-847.

25. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, Keil U, Are asthma and allergies in children and adolescent increasing?Results from ISAAC phase II and phase III surveys in Munster , Germany . Allergy 2003;58;570-571.
26. Kabesch M, Schaal W, Nicolai T, Von Mutius E, Lower prevalance of asthma and atopy in Turkish children living in Germany.Eur Respir J.2000 ;16 ; 576-7.
27. Salib RJ, Howarth PH. Remodeling of the upper airways in allergic rhinitis: is it a feature of the disease? Clin Exp Allergy 2003;33:1629-1633.
28. Tanaç R, Kurugöl Z, Demir E, Özdoğru E, Ege bölgesinde 10-17 yaş grubu okul çocuklarında alerjik hastalıkların prevalansı. Çocuk. Sağ ve Hast Derg.1996,39;77-85.
29. Demir E, Tanaç R, Can D, et al. Is there an increase in the prevalence of allergic diseases among schoolchildren from Aegean region of Turkey? Allergy Asthma Proc 2005;26:410-4.
30. Saraçlar Y, Şekerel BE, Kalaycı O, et al. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. Respir Med 1998;92:203-207.
31. Öneş Ü, Sapan N, Somer A, Dişçi R , Salman N, Güler N, Yalçın I .Prevalance of childhood asthma in İstanbul,Turkey. Allergy 1997 ;52;570-575.
32. Akcakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcioglu Y, Cokugras H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in İstanbul school children. Eur J. Epidemiol. 2000; 16 (8): 693-9.
33. Joseph CL, Foxman B, Leickly FE, Peterson E, Ownby D. Prevalence of possible undiagnosed asthma and associated morbidity among urban schoolchildren. J. Pediatr. 1996 Nov; 129 (5): 735-42.
34. Weis ST: Asthma Epidemiology risk factors and natural history in: Bierman CW,Peartman DS (eds). Allergy, asthma and immunology from infancy adulthood. W. B. Saunders. Company, Philadelphia 1995; 6th ed. p: 472-484.
35. Dr Ayfer Tuncer Çocukluk Çağı Bronşial astmada tanı ve ayırıcı tanı.Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18 (6): 712-723.

36. Bavbek S. Astım epidemiyolojisi ve risk faktörleri, Anlar Y.F, Kalaycı Ö. Astımda immunopatolojik mekanizmalar. T Klin Allerji-Astım 2000; 2: 57-72.
37. Georgen P.J, Weiss K.B. Epidemiology of astma. In Busse W.W, Holgate S.T. eds. Asthma and Rhinitis. USA: Blackwell Scientific Publication, 1995: 15-28.
38. Wiesch D.G, Samet J.M. Epidemiology and natural history of asthma. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson Faktörleri, Yunginger JW, Busse WW eds. Alerji Principles and Practice. USA: Mosby-Year Book 1998: 799-815.
39. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. BMJ 1989;229:1259-1260.
40. Steinke JW, Borish L, Rosenwasser LJ, Genetics of hypersensitivity. J. Allergy Clin. Immunology 2003 ;111; 495-501.
41. Whittaker PA , Genes for asthma. Curr Opinion Pharmacol. 2003;3;212-219.
42. Apter AJ, Szeffer SJ, Advances in adult and pediatric asthma. J. Allergy Clin. Immunol 2004;113;407-414.
43. Hakonarson H, Bjornsdottir US, Halapi E, Palsson S, Adalsteindottir E, et al. A major susceptibility gene for asthma maps to chromosome 14q24. Am J Hum Genet. 2002; 71:483-491.
44. Van Eerdeweng P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. Nature 2002;418:426-430.
45. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. Clin Exp Allergy 1999;29:1023-1032.
46. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. J Allergy Clin Immunol 1999;104:895-901.
47. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) NIH Publication, (Updated 2007)

48. Hogaboam CM, Carpenter KJ, Schuh JM, Buckland KF. Aspergillus and asthma any link? *Med Mycol* 2005;43 (Suppl 1):S197-202.
49. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-1363.
50. Peat J.K, Li J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1-10.
51. Kramer M.S. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of woman at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: 133.
52. 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.
53. Nimmagadda S.R, Evans R. Alerji: Etiology and epidemiology. *Pediatr Rev* 1999; 20 (4): 111-5.
54. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-545.
55. Türktaş H, Türktaş İ. Astma, 1. Baskı. Ankara: Bozkır Matbaacılık, 1998: 185-189.
56. Hu F.B, Persky V, Flay B.R, Zelli A, Cooksey J, Richardson J. Prevalence of asthma and wheezing in public schoolchildren: association with maternal smoking during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79 (1):80-4.
57. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985;75:859-868.

58. Streereenberg P.A, Van Amsterdam G.C, Vandebriel RJ, Vos J.G, Van Bree L, Van Loveren H. Environmental and lifestyle factors may act in concert to increase the prevalence of respiratory allergy including asthma. Clin Exp Allergy 1999; 29: 1304-30.
59. Hasan M.M, Gofin R, Bar-Yishay E. Urbanization and the risk of asthma among schoolchildren in the Palestinian Authority. J Asthma 2000; 37 (4): 353-60.
60. Anderson SD, Daviskas E, Smith CM. Exercise induced asthma: Asthma difference incidence opinion regarding the stimulus. Allergy Proc 1989; 10: 215-26.
61. Pierson W.E, Voy R.O. Exercise induced bronchospasm in the XXIII Summer Olympic Games. Ner Allergy Proc. 1988; 9: 209-213.
62. Erkan L. Çocuklarda astma. In Barış İ. Bronş Astması, Ankara; 1991: 87-97.
63. Fogarty A, Britton J. The role of diet in etiology of asthma. Clin Exp Allergy 2000;30:615-627.
64. Busse WW, O'Bryne PM, Holtage ST:Asthma Patogenesis.In Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holtage ST, R.Simmons FE, Eds:Allergy principle and practice Philadelphia , 2003 ,Mosby , 1175-1207.
65. Öneş Ü, Güler N, Tamay Z. Alerji ve alerjik hastalıklar. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. Pediatri Cilt 1, 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2002; 10: 609-647.
66. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. Chest 2003;123 (3 Suppl):356-362.
67. The ISAAC Steering Committee Worldwide Variations in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Lancet 1998;1225-1232.
68. Kaliner MA. Pathogenesis of asthma. In: Rich RR eds. Clinical immunology and practice.Mosby-Yearbook 1996; 909-23.

69. McFadden ER Jr. Pulmonary structure, physiology and clinical correlates in asthma. In: Middleton E, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Buse WW, eds. Allergy principles and practice. St. Louis: Mosby; 1993. p. 672-693.
70. Leung Y.M. Allergic disorders. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 18 th edition. Philadelphia: WB Saunders Comp, 2007; 139: 935-938.
71. Karaman Ö, Babayiğit A, Ölmez D. Çocukluk Çağında Astım. Güncel Pediatri 2006;3:56-62.
72. Black JL. Asthma—more muscle cells or more muscular cells? Am J Respir Crit Care Med 2004;169:980-981.
73. McParland BE, Macklem PT, Pare PD. Airway wall remodeling: friend or foe? J Apply Physiol 2003;95:426-434.
74. Gemicioğlu B. Bronş astımı. In: Erk Med. Göğüs Hastalıkları. 1st.ed. İstanbul. İ.Ü. Yayınları No 4297, 2001; 621-658.
75. Molet S, Qutaybo H. Effects of corticosteroids on asthma pathology. Immunology and Allergy Clinics of North America 1999; 19 (4): 638-708.
76. Rad R, Gerhard M, Lang R, Schoniger M, Rosch T, Schepp W, Becker I, Wagner H, Prinz C. The Helicobacter pylori blood group antigen-binding adhesin facilitates bacterial colonization and augments a nonspecific immune response. J Immunol. 2002 Mar 15;168(6):3033-41.
77. Kuyucu S, Kalaycı O. Bronsiyal Astma İmmunopatolojisi. Katkı pediatri dergisi 1997;18: 697-705.
78. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NIH Publication No 02-3659 Issued January , 1995 (updated 2002)
79. Bavbek S. Astım epidemiyolojisi ve risk faktörleri, Anlar Y.F, Kalaycı Ö. Astımda immunopatolojik mekanizmalar. T Klin Allerji-Astım 2000; 2: 57-72.

80. Gemicioğlu B. Bronş astımı.In: Erk Med. Göğüs Hastalıkları. 1st.ed. İstanbul. İ.Ü. Yayınları No 4297, 2001; 621-658.
81. Mauad T, Bel EH, Sterk PJ, Asthma therapy and airway remodelling J Allergy Immonol; 2007;120;997-1009.
82. Fraenkel DJ, Holgate ST. Etiology of asthma: Pathology and mediators. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Buse WW(eds). Allergy, Asthma, and Immunology from infancy to Adulthood 3. ed, Philadelphia, WB Saunders 1996; 443-72.
83. Cokugras H, Akcakaya N, Seckin A, Camcioglu Y, Sarimurat N, et all. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. Thorax. 2001 Jan; 56 (1): 25-9.
84. Haviva Veler , Russel G Clayton;Pediatric Pulmonology The Requisites in Pediatrics; 2005;95-116.
85. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, et all. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N. Engl. J. Med. 1995 Jan 19; 332 (3):133-8.
86. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children Pediatrics. 2002 Feb; 109 (2 Suppl):362-7.
87. Martinez F.D. Recognizing early asthma. Allergy 1999; 54: 24-8.
88. Castro Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, A Clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing .Am J Respir Crit Care Med; 2000;162:1403-1406.
89. British Guideline on the Management of Asthma A national clinical guideline British Toracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network Revised Edition April 2004.
90. Kalaycı Ö, Şekerel BE , Çocukluk çağında kronik astım tedavisi ; Katkı Pediatri Dergisi 1997;18(6);745-762.

91. Canbakan S, Çapan N. Astımda kronik tedavi. T Kl. Alerji-Astım 2000; 2: 90-96.
92. Agerhoft L, Pederson S. Effect of long term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J med 2000; 343: 1364-94.
93. Amin N. Childhood asthma: management and prevention. In: Dozor A.J, editor. Primary Pediatric Pulmonology. New York: Futura Publishing Company, 2001; 8: 137-162.
94. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NIH Publication, (Updated 2007)
95. Erkan L. Çocuklarda astma. In Barışlı (ed). Bronş Astması, Ankara; 1991: 50-62.
96. Taussig LM, Wright AL, Morgan WJ, Harrison HR, Ray CG. The Tucson Children's Respiratory Study. I. Design and implementation of a prospective study of acute and chronic respiratory illness in children. Am J Epidemiol 1989;129:1219-31.
97. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF Jr, Sorkness C, Szeffler SJ, et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. Control Clin Trials 2004;25:286-310.
98. Bavbek S. Astım epidemiyolojisi ve risk faktörleri, Anlar Y.F, Kalaycı Ö. Astımda immunopatolojik mekanizmalar. T Klin Allerji-Astım 2000; 2: 57-72.
99. McFadden ER Jr. Pulmonary structure, physiology and clinical correlates in asthma. In: Middleton E, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Buse WW, eds. Allergy principles and practice. St. Louis: Mosby; 1993. p. 672-693.
100. Akcakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcioglu Y, Cokugras H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children. Eur J. Epidemiol. 2000; 16(8): 693-9.
101. Akerman MJ, Calacanis CM, Madsen MK. Relationship between asthma severity and obesity. J Asthma. 2004;41:521-26.

102. Alexandra K, Janet Y, Stern JS, Albertson TE. No significant relationship between exhaled nitric oxide and body mass index in people with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;122:929-30.
103. Alving K, Jansson C, Nordvall L. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respir Res*. 2006;7:67-73.
104. Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review. *Opin Pulm Med*. 2000;6:21-25.
105. ATS/ERS Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:912-30.
106. Barr RG, Wentowski CC, Grodstein F. Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and COPD. *Arc Intern Med*. 2004;164:379-86.
107. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html
108. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:39-47.
109. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-50.
110. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for asthma-United States, 1980-1999. *MMWR* 1998; 51(SS-1):1-14.
111. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:112-9.
112. Sood A. Does obesity weigh heavily on the health of the human airway? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:921-4.
113. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:897-909.

114. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159:2582-8.
115. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma. A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:661-6.
116. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Bodymass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:514-21.
117. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006; 91:334-9.
118. Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax* 2001; 56:845-50.
119. Von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001; 56:835-8.
120. Shore SA. Obesity and asthma: lessons from animal models. *J Appl Physiol* 2007; 102:516.
121. Chinn S, Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2002; 57:1028-33.
122. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk factor for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001; 56:4-8.
123. Wellen KE, Hotamışlıgil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112:1785-8.
124. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:911-9.

125. Hersoug LG, Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? *Allergy* 2007; 62:1205-13.
126. Vasudevan AR, Wu H, Xydakis AM, et al. Eotaxin and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:256-61.
127. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110:1093-103.
128. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, et al. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:103-9.
129. Mito N, Kitada C, Hosoda T, Sato K. Effect of diet-induced obesity on ovalbumin -specific immune response in a murine asthma model. *Metabolism* 2002; 51:1241-6.
130. Güler N, Kırerleri E, Oneş Ü, et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-9.
131. Gurkan F, Atamer Y, Ece A, et al. Serum leptin levels in asthmatic children treated with an inhaled corticosteroid. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93:277-80.
132. Hallstrand TS, Fischer ME, Wurfel MM, et al. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1235-41.
133. Akerman MJ, Calacanis CM, Madsen MK. Relationship between asthma severity and obesity. *J Asthma*. 2004;41:521-26.
134. www.cocukendokrindiyabet.org/ pediatrik endokrinoloji ve diyanet derneği. Türk çocuklarında VKİ persantil değerleri.
135. Soyer Ö, Kalaycı Ö. Astım ve Obezite. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007; 38:194-198.

136. Öztürk A, Aktürk S. İlköğretim öğrencilerinde obezite prevalansı ve ilişkili risk faktörleri. TAF Preventive Medicine Bulletin, 2011: 10.
137. Vázquez-Nava F, Romero J, Córdova-Fernandez A, González A, Rodríguez C, Gómez M, Lin-Ochoa D. Association between Obesity and Asthma in Preschool Mexican Children. TheScientific World Journal Volume 10 (2010), Pages 1339-1346.
138. Kwon, H.L., Ortiz, B., Swaner, R., Shoemaker, K., Jean-Louis, B., Northridge, M.E., et al. (2006) Childhood asthma and extreme values of body mass index: the Harlem Children's Zone Asthma Initiative. J. Urban Health 83, 421–433.
139. Von Kries, R., Herman, M., Grunert, V.P., Von Mutius, E. Is obesity a risk factor for childhood asthma?. Allergy 56, 318–322.
140. Gennuso J, Epstein LH, Paluch RA, Cerny F. The relationship between asthma and obesity in urban minority children and adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:1197-200.
141. Schachter LM, Peat JK, Salome CM. Asthma and atopy in overweight children. Thorax 2003;58:1031-5.
142. To T, Vydykhan TN, Dell S, Tassoudji M, Harris JK. Is obesity associated with asthma in young children? J Pediatr 2004;144:162-8.
143. Figueroa-Munoz JI, Chinn S, Rona RJ. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK. Thorax 2001;56:133-7.
144. Bakırtaş A, Demirsoy MS, Bideci A, Cinaz P. 7-16 yaş çocuklarda obezite ve allerjik solunum yolu hastalığı ilişkisi. Türkiye Çocuk Hast. Dergisi 2007;1:6-11.
145. Kajbaf T, Asar S, Alipoor M. Relationship between obesity and asthma symptoms among children in Ahvaz, Iran: a cross sectional study. Kajbaf et al. Italian Journal of Pediatrics 2011, 37:1.
146. Egan K, S Ettinger A, Bracken M. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. BMC Pediatrics 2013, 13:121.

147. Visness CM, London SJ, Daniels JL. et al. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006 J Asthma 2010. 47822–829.829.
148. Hom J, Morley EJ, Sasso P, Sinert R. Body mass index and pediatric asthma outcomes. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25:569–571.
149. Luder E, Melnik TA, DiMaio M. Association of being overweight with greater asthma symptoms in inner city black and Hispanic children. *J Pedi*. 1998;132:699–703.
150. Black MH, Smith N, Porter AH, Jacobsen SJ, Koebnick C. Higher prevalence of obesity among children with asthma. *Obesity*. 2012;20:1041-7.
151. Amra B, Rahmani A, Salimi S, Mohammadzadeh Z, Golshan M. Association between asthma and body mass index in children. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2005;4:33-7.
152. Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D, Genis M, Friger M, Peled R, Sharff S. The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis?. *J Asthma* 2004;41:403-10.
153. Silva MJ, Ribeiro MC, Carvalho F, Gonçalves Oliveira JM. Atopic disease and body mass index. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35:130-5.
154. K G Tantisira, A A Litonjua, S T Weiss, A L Fuhlbrigge. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003;58:1036-1041.
155. Sastre J, Olaguíbel JM, López Viña A, Vega JM, Del Pozo V, Picado C. Increased Body Mass Index Does Not Lead to a Worsening of Asthma Control in a Large Adult Asthmatic Population in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; Vol. 20(7): 551-555.
156. N. Borrell L, Elizabeth A. Nguyen, Lindsey A. Roth, Sam S. Oh, Haig Tcheurekdjian, Saunak Sen, Adam Davis, Harold J. Farber, Pedro C. Avila, Emerita Brigino-Buenaventura, Michael A. LeNoir, Fred Lurmann, Kelley Meade, Denise Serebrisky, William Rodriguez-Cintron, Rajesh Kumar, Jose R. Rodriguez-

Santana, Shannon M. Thyne, and Esteban G. Burchard "Childhood Obesity and Asthma Control in the GALA II and SAGE II Studies", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 187, No. 7 (2013), pp. 697-702.

157. Farah CS, Salome CM. Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism. *Respirology* 2012;17:412-21.

158. Navarro BE, Eslava AB, Monge JJ. Relationship among obesity, asthma and pulmonary function. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68:157-68.

