

ÇALIŞMA ve SOSYAL GÜVENLİK BAKANLIĞI
SOSYAL SİGORTALAR KURUMU BAŞKANLIĞI
SAĞLIK İŞLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
GÖZTEPE EĞİTİM HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: DR. MÜFERET ERGÜVEN

ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIMINDA TEDAVİYE YANITI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Murat DEVECİ

İstanbul 2005

ÖNSÖZ

Hastanemizde eğitimin ve bilimsel çalışmaların düzenli ve huzurlu bir biçimde yürütülmesi için gerekli ortamı sağlayan değerli yöneticimiz Sn. Başhekim Prof. Dr. Hasan Erbil'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma temposu, enerjisi, bilgi ve tecrübeleri ile örnek aldığım, bizleri bilimsel çalışmalara teşvik eden, sabırla her sorunuza çözüm bulmaya çalışan, yalnızca öğrencisi olarak değil, bir yakını kadar emeğini ve desteğini esirgemeyen klinik şefimiz değerli hocam Sn. Dr. Müferet Ergüven'e;

Disiplini, anlayışı ve sabrı ile örnek olan, kliniğimizin değerli başhekim yardımcısı ve Pediatrik Onkolog Sn. Dr. Asım Yörük'e;

Tezimin seçimi ve hazırlanmasında hiçbir yardımını esirgemeyen, her aşamasında özveri ile yardımcı olup cömertçe bilgisini paylaşan, öneri ve katkıları ile zenginleştiren, her zaman birlikte çalışmaktan keyif aldığım Çocuk Göğüs Hastalıkları Uzmanı Sn. Dr. Arif Kut'a;

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini aktarıp arkadaşça sıcak ilgi ve destek gösteren kliniğimizin tüm uzman doktorlarına;

Gece-gündüz yoğun çalışma temposu içinde zorlukları birlikte aştığımız, bir çok anıyı paylaştığımız, bilgilerini, özverilerini ve arkadaşlıklarını hep takdir ettiğim ve çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma;

Büyük özveri ile çalışan kliniğimiz değerli hemşirelerine ve tüm personeline;

Bu önemli yolda tüm adımlarımda yanımda olan, anlayışı, desteği, sabrı, sevgisi ve armağanı Kerem Devin için sevgili eşim Füsun Sazara Deveci'ye sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Murat Deveci

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	
I. Tanım.....	3
II. Epidemiyoloji.....	4
III. Risk Faktörleri.....	6
IV. Patogenez.....	12
V. Tanı.....	17
VI. Ayırıcı Tanı.....	22
VII. Prognozu Belirleyen Faktörler.....	24
VIII. Tedavi.....	26
1) Hastanın Eğitimi.....	26
2) Tetik Çeken Etkenlerin Uzaklaştırılması.....	27
3) Hastalığın Ağırlığının Saptanması.....	29
4) Uzun Süreli Tedavi Planı Yapılması.....	30
5) Atakların Tedavisi.....	36
6) Düzenli Takip.....	39
MATERYAL ve METOD.....	40
BULGULAR.....	46
TARTIŞMA.....	62
ÖZET.....	73
KAYNAKLAR.....	75

KISALTMALAR

APC	Antijen Sunan Hücre
BAL	Bronko-Alveoler Lavaj
DPI	Kuru-Toz İnhaler
ECP	Eozinofil Katyonik Protein
EDN	Eozinofil Kaynaklı Nörotoksin
E_pDRF	Epitel Kaynaklı Gevşetici Faktör
EPO	Eozinofil Peroksidaz
FVC	Zorlu Vital Kapasite
FEF₅₀ / 25-75%	Zorlu Vital Kapasitenin 50 veya 25-75 Persentili Arasındaki Zorlu Ekspiratuar Akım
FEV₁	1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacim
GM-CSF	Granülosit-Makrofaj Koloni Stimule Edici Faktör
ICAM	İnterselüler Adhezyon Molekülü
ISAAC	Uluslararası Çocukluk Çağında Astım ve Allerjik Hastalıklar Çalışması
MCP	Monosit Kemotaktik Protein
MDI	Ölçülü-Doz İnhaler
NEP	Nötral Endopeptidaz
NO	Nitrik Oksit
PAF	Trombosit Aktive Edici Factor
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PEF	Zirve Ekspiratuar Akımı
RAST	Radioallergosorbent Test
SD	Standart Deviasyon (Ortadan Sapma)
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
SRS-A	Anafilaksinin Yavaş Reaksiyon Veren Maddesi
TCR	T Hücre Reseptörü
TGF α / β	Transforme Edici Büyüme Faktörü Alfa/Beta
TNFα	Tümör Nekroz Faktör Alfa
VCAM	Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü

GİRİŞ ve AMAÇ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de astım, çocuk hastalıkları polikliniklerine en sık başvuru nedeni olan kronik hastalıktır. Tedavideki büyük ilerlemelere rağmen prevalansı, mortalite ve morbiditesi giderek artmaktadır. Hastalığın yaygınlığı, oluşturduğu sorunlar, yol açtığı ekonomik kayıplar ve uygun tedavi ile kontrol altına alınabilir olması, astıma olan ilgiyi daha da arttırmaktadır.

Astım, hastalar arasında değişken semptom ve bulguları olan heterojen bir hastalıktır. Ayrıca zamanla aynı bireyde de değişkenlik gösterebilmektedir. Son dönemde doğumdan veya erken çocukluktan itibaren erişkin döneme kadar olan sürede olguların izlendiği popülasyona dayalı çalışmalar, bu sendromu anlamamız yolunda bizlere ışık tutmuş ve astımlı çocuklarda üç ayrı fenotip saptanmıştır: 1- Transient (geçici) wheezing 2- Oyun çocuğunda ya da okul öncesi çocuklarda görülen non-atopik wheezing 3- Ig-E aracılı wheezing.

Belirgin allerjik duyarlanmanın eşlik ettiği wheezing, “klasik” astım fenotipi olarak kabul edilmektedir ve erken allerjik sensitizasyon, persistan astım için majör bir risk faktörüdür ⁽¹⁾.

Astımlı çocukların ailelerince en sık sorulan soruların başında, çocuklarının hastalığı tamamen atlatıp atlatamayacağı ve tedavinin rolünün ne olduğu gelmektedir. Yayınlanmış çalışmaların her birinde astım tanımı, sınıflandırılması ve tedavi yaklaşımında farklı kriterler kullanılmış ve bu da karşılaştırmayı güçleştirmiştir. Sonuç olarak, yine de çoğu hastanın adolesan dönemde remisyona gireceği kanısı yaygınlık kazanmıştır.

Astımlı çocukların genel olarak puberteyle birlikte semptom şiddetlerinde azalma olmakta ve hastalarda %30-80 arasında remisyonlar bildirilmektedir. Ancak bu olgularda belli oranda obstrüksiyonun devam ettiği, asemptomatik olmalarına karşın bronşial reaktivitelerinin artmış olduğu ve solunum fonksiyonlarının azalmış olduğu görülmektedir. Nitekim pubertede asemptomatik olan hastaların yaklaşık üçte birinde erişkin dönemde rekürrens saptanmaktadır ⁽²⁻⁴⁾. Tedavinin prognoz üzerindeki etkisine ilişkin bilgilerimiz de sınırlı olup bu konuda yapılan uzun dönemli çalışmaların başlangıcı inhale steroidlerin kullanımından öncesine dayanmaktadır. Ancak son dönemde üç yıldan fazla süredir remisyonda olan olguların bronşial biyopsilerini içeren bir çalışmada görülmüştür ki, astım

yaşam boyu persiste edebilmektedir ⁽⁵⁾. Bu noktada astımlı olguların tedavilerinin, solunum fonksiyonları azalmış olsa da asemptomatik olana kadar mı, yoksa solunum fonksiyonları tamamen normal olana kadar mı devam edeceği netlik kazanmamıştır. Astımın erken döneminde yoğun antienflamatuar tedavinin ya da stabil bir pulmoner fonksiyon sağlamak için persistan tedavinin, ileriki dönemlerde oluşabilecek irreversible değişiklikleri önleyip önlemeyeceği yolunda çalışmalar da sürdürülmektedir.

Çocuk astım kliniklerindeki kayıtlar incelendiğinde, uzun süre izlenen hastalarda remisyonun, özellikle astımın şiddeti ile ilgili olduğu ortaya çıkarılmıştır. Ağır astımlı, sık atak geçiren ve atakları şiddetli yada uzun süreli olan çocuklarda prognoz iyi değildir ⁽⁶⁾. Başvurudaki solunum fonksiyon testleri ne kadar bozuk ise hastalığın devam şansı da o kadar yüksektir ^(7,8). Allerjik astımlı, aile öyküsü pozitif olan, eşlik eden allerjik hastalığı olan, kirli hava ve sigara dumanı ile devamlı karşılaşan çocuklarda tedaviye yanıt ve dolayısıyla prognoz daha olumsuzdur. Hastalığın başlama yaşı ve cinsiyetin de prognoza etkisi vardır ^(4, 9). Hastalığın tedavisinde ana unsur olan inhale steroidlerin ve inhalasyon araçlarının doğru şekilde kullanımı da astımın kontrol altına alınmasında son derece önemlidir. Dolayısıyla çocukların bu araçları kullanabilmeleri ve izlemlerinde inhalasyon becerilerinin değerlendirilmesi gereklidir ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Astımlı olguların izleminde astım şiddeti, yaş, atopi ve diğer pekçok faktör açısından benzer özellik gösteren çocukların tedaviye yanıtlarının aynı olmadığı; kimi olguda profilaktik tedavi belli bir sürede sonlandırılırken, kimisinde de tedaviye uzun süreler hatta erişkin dönemde de devam edildiği gözlenmektedir. Bu çalışmada amacımız; hastanemiz çocuk göğüs hastalıkları polikliniğinde en az 3 yıl antienflamatuar tedavi ile izlenen, benzer klinik özellikleri olan astımlı hasta grubunda, hastalık prognozunu etkileyen faktörleri saptamaktır. Ayrıca koruyucu tedavinin sonlandırılabilirdiği asemptomatik çocuklar ile tedaviye devam edilmesi gereken semptomatik olgular arasındaki ayırt edici özelliklerin belirlenmesi ve bundan sonraki tedavi planlarımızda daha iyi prognoz elde edebilmek için başlangıçta alınabilecek önlemlerin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

I. TANIM

Astım; mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler başta olmak üzere birçok hücrenin ve hücresel elemanın rol oynadığı, havayollarının kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. Duyarlı bireylerde bu enflamasyon, özellikle geceleri ve sabaha karşı ortaya çıkan ve nöbetler şeklinde gelen öksürük, hışıltılı solunum (wheezing), nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissine neden olmaktadır. Hastada var olan bu semptomlar spontan ya da tedavi ile geri dönüşümlü olup; yaygın, ancak değişken hava yolu obstrüksiyonuna bağlıdır ⁽¹³⁾.

Astım, önceleri, hava yolları düz kasının bir hastalığı olarak kabul edilirdi ve "epizodik bronkospazm" olarak tanımlanırdı. Patogeneizde mast hücresi ve bronş düz kasının önemli roller üstlendiği düşünülmekteydi. Duyarlı kişi antijen ile karşılaşınca mast hücrelerinin degranüle olduğu, bronş düz kasının kasılmasına neden olan histamin ve SRS-A gibi mediatörlerin açığa çıktığı, bu mediatörlerin bronş düz kasını kastığı, böylece hastada semptomların ortaya çıktığı varsayılmaktaydı. O yıllarda kabul gören diğer bir görüş ise hava yollarındaki düz kasların otonomik innervasyonunda bir bozukluk olduğu, parasempatik aktivitenin artması ile düz kasların tonusunun arttığı ve kasıldığı böylece klinik bulguların ortaya çıktığı şeklindeydi.

Yapılan bronkoskopik çalışmalar sayesinde, erken çocukluk döneminde solunum yollarında kronik bir enflamasyonun varlığı gösterilmiştir. Hava yollarındaki kronik enflamasyon, bronş mukozasında yapısal değişikliklere, dolayısıyla hava yollarının nonspesifik uyarılara karşı duyarlılığının artmasına neden olmaktadır. Duyarlılığı artmış hava yolları, sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük uyarılar karşısında bile abartılı bronkokonstrüktör yanıt verirler. Buna “bronşial hiperreaktivite” denir ⁽¹⁴⁾. Sonuç olarak astımın üç ana özelliği vardır:

1. Kronik hava yolu enflamasyonu
2. Bronş hiperreaktivitesi
3. Diffüz, reversibl (tedaviyle veya spontan) hava yolu obstrüksiyonu ⁽¹⁵⁾.

II. EPİDEMİYOLOJİ

21. yüzyılın başlarında astım, önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini korumaktadır. Bu hastalığın patogenezi ve risk faktörleri konusundaki bilgilerimizin artması, astım vakalarında gözlenen artışı engelleyememiştir. Son on yılda yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışma, astımın dünya toplumlarını sınır gözetmeksizin etkileyen bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur ⁽¹³⁾. Değişik toplumlarda farklı sıklıkta olmakla birlikte, çocuklarda yaklaşık %5-15, erişkinlerde %5-10 oranında rastlanmaktadır. ABD verilerine göre bir yıl boyunca astım nedeniyle 500.000 kişi hastaneye yatmakta ve bu rakam 18 yaş altı hastaların %34,6'sını oluşturmaktadır. 5-17 yaş arasındaki grupta 10 milyon okul-günü kaybına yol açan astım en fazla okul devamsızlığına neden olan kronik hastalıktır ⁽¹⁶⁾.

Bronşial astım, vakaların %20'sinde 1 yaştan önce, yarısından çoğunda (yaklaşık %60'ında) 5 yaştan önce, %10'unda geç çocukluk döneminde başlar. Bu yaşlarda astım prevalansının erkek çocuklarda kızlardakinden yüksek (yaklaşık 2 kat) olduğu görülmektedir. Bu oran adölesana doğru giderek küçülmekte, erişkinde ise seks oranı tersine dönmektedir.

Uluslararası Çocukluk Çağında Astım ve Allerjik Hastalıklar Çalışması (ISAAC-faz I) 56 ülkedeki 155 merkezde, 6-7 yaş ve 13-14 yaş grubunda toplam 721.601 çocukta yürütülmüştür. Çalışmanın global sonuçları 1998 yılında yayınlanmış ve buna göre son bir yıldaki astım semptomları prevalansının %1,6 ile %36,8 arasında değiştiği, en yüksek olarak İngiltere, Avustralya ve Uzak Doğu ülkelerinde gözlemlendiği bildirilmiştir. Hayat boyu astım tanısı prevalans değerleri %1 (Hindistan) ile %30 (Yeni Zelanda) arasında değişmektedir ⁽¹⁸⁾.

Almanya'da gerçekleştirilen bir çalışmada, bu ülkede yaşayan Türk Çocukları'nda allerjik hastalıklar prevalansının Alman Çocuklar'a kıyasla belirgin düşük olduğu, yaşam koşullarının etkisi kontrollü olduğunda dahi bu farklılığın belirgin olduğu ve Türk etnik kökeninin en önemli belirleyici faktör olduğu tespit edilmiştir ⁽¹⁹⁾.

Türkiye'de yapılmış olan Modifiye ISAAC çalışmasında Türk Çocukları'nda son bir yılda wheezing prevalans değerlerinin global dünya sonuçları ile karşılaştırıldığında alt düzeylerde yer aldığı görülmektedir (Tablo I). Çocukluk yaş grubunda Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'nin anket yöntemi ile yaptığı çalışmalarda yaşam boyu astım prevalansı Ege Bölgesi'nde en düşük, Akdeniz ve Karadeniz Bölgeleri'nde ise daha yüksek bulunmuştur (Tablo II) ⁽²⁰⁾. ISAAC-faz I çalışması standart anket yöntemiyle gerçekleştirilmiş olup bazı çalışma merkezleri arasında 20 kata varan prevalans farklılıkları görülmüştür. Bu

farklılıkları açıklamak maksadıyla; ayrıntılı sorular, cilt testi, IgE, bronş provokasyon testini de içeren daha kapsamlı bir protokol ile tüm dünyada ISAAC-faz II çalışma yürütülmektedir ⁽²¹⁾. Saraçlar ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, faz II protokolündeki objektif değerlendirmelerin ülkemiz açısından gerekliliği ortaya çıkmıştır ⁽²²⁾.

Tablo I: ISAAC Protokolü ile Ülkemizde Gerçekleştirilen Araştırma Sonuçları

Şehir	Yıl	N	Yaş Aralığı	Katılım Oranı (%)	Kümülatif Astım Oranı
İstanbul	1995	2232	6-12	94,9	9,8
Ankara	1996	2784	7-14	88,3	8,1
Sivas	1996	569	6-13	-	9,7
Adana	1996	3164	6-18	90,4	12,6
Adana	1997	4114	12-17	85,4	2,8
Samsun	1997	3090	6-14	85,7	14,5
Kıbrıs	1997	2529	6-14	89,6	11,4

Tablo II: Ulusal Allerji ve Klinik İmmün. Derneği'nce Yapılan Araştırma Dizisi Sonuçları

Şehir	Yıl	N	Yaş Aralığı	Katılım Oranı (%)	Kümülatif Astım Oranı
Adana	1993-1994	2652	6-14	88	12,9
Ankara	1991-1992	3024	6-13	90,8	6,9
Bursa	1993-1994	3055	6-12	91	7,9
İzmir	1992-1993	3512	6-13	97,5	4,9
Samsun	1993-1994	3118	6-14	89	8,2
Eskişehir	1995	3049	6-13	-	5,5
Ege Bölgesi	1993-1994	3646	10-17	100	3,8

Son yıllarda etkin ilaçların yaygın olarak kullanılmasına rağmen astım mortalitesi de artmaktadır. Bu durum prevalansdaki yükselmeye paralel olarak ağır astımlı sayısındaki artışın yanı sıra; hasta uyumsuzluğu, akut astım ataklarında hasta ve hekim tarafından nöbetin ağırlığının saptanamaması ya da göz ardı edilmesi sonucu erken ve yeterli tedavinin yapılamaması gibi faktörlere bağlanmaktadır.

III. ASTIMDA RİSK FAKTÖRLERİ

Hava yollarının kronik enflamatuvar bir hastalığı olan astımın oluşmasında kişiye ait faktörler ve çevresel faktörler rol oynar.

1. Kişiyeye Ait Faktörler

Genetik yatkınlık, atopi, hava yolu hiperreaktivitesi, cinsiyet ve ırk/etnik özellikler kişiyeye ait faktörleri oluşturur.

Genetik Yatkınlık

Astım kalıtsal özelliğı olan bir hastalıktır. İkizleri içeren popölasyona dayalı çalışmaları sonucunda, astım gelişiminde genetik faktörlerin etkisinin %35-70 oranında olduğı düşünölmektedir. Hastalığın genetik geçişı basit Mendelian tipte olmayıp, birden fazla gen rol oynamaktadır⁽²³⁻²⁵⁾. Özellikle sorumlu kromozomlar şunlardır:

5. *Kromozom (sitokin genleri)*: Atopik hastalıklarla ilgili sitokinlerin; IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12 (β zinciri), IL-13 ve GM-CSF sentezini kodlayan genlerin yer aldığı 5q23-q33 bölgesinde pek çok anomaliye rastlanmıştır. Aile çalışmaları linkage'in gösterildiğı en önemli kromozomdur.

6. *Kromozom (HLA kompleksi)*: HLA gen kompleksi 6p21.1-p23 bölgesinde lokalize olup özellikle HLA class II ve allerjene IgE cevabı arasında ilişki ortaya konmuştur. En iyi bilineni Amb a v allerjeni ile HLA-DRB1 arasındadır.

11. *Kromozom (Yüksek affiniteli IgE reseptörü)*: Atopi geni olarak ilk ortaya atılmışdır. IgE cevabı ile 11q kromozomunda D11ö97 bağıntısı arasında ilişki gösterilmiştir. 11q13 bölgesinde yüksek affiniteli IgE ϵ R1- β genini kodlayan bölge de sorumlu tutulmuştur.

12. *Kromozom (Gama İnterferon)*: IFN- γ , Th1 lenfositlerden yapılan ve Th2 lenfositleri baskılayan, dolayısıyla atopinin ortaya çıkmasını önleyen bir sitokindir. 12q14-q24.33 bölgesinde kodlanmakta ve bu bölgedeki bir defektin astım ve atopi ile ilişkili olabileceğı varsayılmaktadır.

14. *Kromozom (T hücre reseptörü- α/δ)*: Antijenin TCR- α/δ hücreleri tarafından algılanması ile spesifik IgE yanıtının ortaya çıkması arasında bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir. 14q11.2-q13 bölgesindeki varyasyonların atopiden sorumlu olabileceğı düşünölmektedir.

Bu kromozomlar dışında etnik çalışmalarda 2, 3, 4, 7, 9, 13, 16, 17, 19 ve 21 no'lu kromozomlarda da anomaliler gösterilmiştir ^(13, 25, 26).

Atopi

Astımda bilinen en önemli risk faktörü atopidir. Atopi, çevresel allerjenlere karşı aşırı miktarda IgE sentez edilmesi demektir. Atopik kişilerde astım riski atopik olmayanlara göre 10-20 kat daha fazladır. Atopik dermatitli ya da allerjik rinitli hastalarda astımın %40-70 gibi yüksek oranlarda görülmesi de astımda atopinin önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Atopik hastalıklarla IgE düzeyi arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Bu dengenin bozulmasında supresor T lenfositlerin yetersizliği, T helper 2 (Th2) görevli lenfositlerin fonksiyonlarının artmış olması ve bazı sitokinlerin salınımında anormallikler sorumlu tutulmaktadır. IgE düzeyi sigara içimi gibi genetik olmayan faktörlerle de yükselir ⁽²⁷⁾.

Çokuğraş ve arkadaşları yenidoğanların kordon kanında IgE değerlerini ölçerek bunun anne IgE'si ve annede allerji öyküsü ile ilişkisini araştırmışlar ve allerji öyküsü olan annelerin bebeklerinde kord IgE düzeyini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır ⁽²⁸⁾. Gemicioğlu ve arkadaşları astımlı hastaların çocuklarının kan lenfosit subtiplerine bakmışlar (çocuk astım olsun veya olmasın), bu değerleri normal popülasyonla karşılaştırmışlardır. Annesi veya babası astımlı olan çocuklarda, ailede astım öyküsü olmayan çocuklara göre Th2 lenfositlerde artış olduğu ve lenfositlerin aktivasyon kriteri taşıdığı gösterilmiştir ⁽²⁹⁾.

Bütün bunların sonucunda bir ebeveynin atopik olması durumunda çocuğun atopik olma şansı %30-50 iken, her iki ebeveynin atopik olması durumunda oran %60-80'e yükselmektedir. Son yıllarda atopinin kalıtımında annenin daha belirleyici olduğu öne sürülmüştür. Tek yumurta ikizlerinden birinde astım olduğunda diğerinde görülme riski 17,9 kat iken, çift yumurta ikizlerinde 2-3 kat fazladır ⁽³⁰⁾.

Hava Yolu Hiperreaktivitesi

Hava yolu hiperreaktivitesi, herhangi bir uyaran karşısında hava yollarının kolayca ve fazlaca daralması ile karakterizedir. Bu durum kalıtsal bir özelliğe de sahip olup serum IgE düzeyi ve hava yolu enflamasyonu ile yakından ilişkilidir ve IgE yanıtıyla birlikte 5q kromozomundaki genler aracılığı ile kalıtılır. Histamin ile uyarı sonrası asemptomatik hava yolu hiperreaktivitesi astım için bir risk faktörüdür ⁽³¹⁾. Ancak asemptomatik hava yolu

hiperreaktivitesinin astım semptomları ortaya çıkmadan mı, astımla birlikte mi, yoksa astım semptomları ortaya çıktıktan sonra mı geliştiği açıklığa kavuşmamıştır.

Cinsiyet

Püberte öncesi astım, erkeklerde kızlardan daha sık görülür. Ayrıca hastalık erkeklerde daha erken yaşlarda başlamakta ve daha şiddetli seyretmektedir. Bunun nedeni ilk 18 ayda toplam periferik solunum yolu çapının erkeklerde kızlara göre daha düşük olması, solunum yollarında artmış tonus ve muhtemelen artmış IgE düzeyi olabilir. Bunun yanında püberteyle birlikte erkek çocukların toraks hacmi artmakta ve yaklaşık 10 yaş civarında hava yolu çap/uzunluk oranı her iki cinsten eşitlenmektedir ⁽³²⁾. Püberte ve sonrasında ise astım prevalansı kızlarda daha yüksek olmaktadır ^(33, 34).

İrk/Etnik Özellikler

Araştırmaların çoğu göstermektedir ki, astım prevalansındaki ırksal ve etnik farklılıklardan sosyoekonomik ve çevresel faktörler sorumludur. ABD’de yapılan çalışmalarda astım prevalansının siyah ırkta 2,5 kat fazla olduğu ortaya konmuştur. İspanyol kökenlilerde ise astım prevalansı yaşanan yere göre değişmektedir. Bu artmış prevalansta düşük sosyoekonomik düzey etkili bir faktördür ⁽³⁵⁾.

2. Çevresel Faktörler

Atopi, astım için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte her atopik bünyesi olanda astım ortaya çıkmaz. Genotipi astım ile uyumlu olanlarda fenotipi çevresel faktörler belirler.

Prenatal Faktörler

Anne adayının gebelikte yaşadığı ortam, bebekte astım riskini etkiler. Gebelikte sigara içen annelerin bebeklerinde astım daha sık görülür. Bu annelerin bebeklerinde kord kanında IgE düzeyi normalin iki katı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca sigara dumanı ile prenatal dönemde karşılaşan bebeklerin hava yolu çaplarının daha düşük olduğu gösterilmiştir ⁽³⁶⁾.

Bir diğer önemli faktör intrauterin beslenmedir. İntrauterin dönemde iyi beslenemeyen bebeklerde baş çevreleri daha büyük ve bu bebeklerin kord kanında eozinofil aktivasyonunu gösteren eozinofil protein x yüksek bulunmuştur. Yine intrauterin malnütrisyonun timus

gelişimini bozduğu, buna bağlı olarak Th1 lenfosit alt gruplarının fonksiyonlarının bozulduğu, Th2 lenfositlerin arttığı gösterilmiştir.

Doğum ağırlığı, anne yaşı ve gestasyon haftasının astım gelişmesinde önemli olduğu vurgulanmaktadır. Genç annelerin düşük doğum ağırlıklı çocuklarının olduğu, ikinci çocuğun daha büyük risk altında olduğu iddia edilmektedir. Ağustos - Ocak ve Mart - Ekim ayları arasında doğanlarda astım riskinin arttığına dikkat çekilmiştir ^(30, 37).

Allerjenler

Hayatın erken döneminde allerjene maruziyet muhtemelen hayatın ilk yılındaki immünolojik duyarlılığa bağlı olarak, daha sonra spesifik hastalık gelişimi için kolaylaştırıcı rol oynamaktadır. Ev tozu akarı, hamamböceği, polen, hayvan epitel ve döküntüleri en önemli allerjen kaynaklarıdır. Ev tozu akarları ile yapılan klinik çalışmalarda, hayatın ilk yılında 2 µg/g'a ulaşan ev tozu akarı 4,8 kat artmış astım riski ile birliktedir ⁽³⁸⁾.

Atopik kişilerde allerjene spesifik IgE ile cevap ortaya çıkmaktadır. Bazı yazarlar cevabın IgG₄ antikorları ile de olduğunu iddia etmektedirler. Her iki durumda da IL-4 stimüle olmakta ve interferon gama inhibe olmaktadır ⁽²⁷⁾.

Allerjenle karşılaşmaya en güzel kanıt Yeni Gine örneğidir. Bu ülkede astım prevalansı %0,1 iken ülkeye battaniyelerin girmesiyle prevalans %7,3 olmuştur. 1981-1987 yılları arasında Barselona'da astım epidemileri ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmalar, bu epidemilerin limana soya fasulyesi getiren gemilerin yüklerini boşalttıkları günlere rastladığını göstermiştir. Soya fasulyesi boşaltılırken antijenik yapıdaki soya tuzu şehire yayılmaktadır.

Sigara

Annenin sigara içiminin artmış wheezing veya diğer solunum sistemi yakınmaları ve hastaneye yatışla birlikte gittiği görülmüştür. Günde en az bir paket sigara içen annelerin çocuklarında alt solunum sistemi semptomu gelişme riski 1,4-2,8 kat, histamine bronş cevabı ise 4 kat fazladır. Sonuç olarak pasif sigara içiminin astıma neden olmadaki rolü tartışılır olmakla birlikte, astım ciddiyetini arttırdığına dair veriler mevcuttur ⁽³⁹⁻⁴³⁾.

Viral Enfeksiyonlar

Viral solunum yolu enfeksiyonlarının çocuk ve erişkinlerde astım atağını tetiklediği bilinmektedir. Erken süt çocukluğu döneminde geçirilmiş RSV enfeksiyonlarının atopi ve astımın ortaya çıkmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir ⁽⁴⁴⁾. Solunum yollarının viral enfeksiyonları bir yandan epitel harabiyeti yaparak inhalasyon ile alınan allerjenlerin kolayca mukozaya ulaşmasına ve sensitizasyona neden olurken öte yandan Th2 yanıtını attırarak atopi ve astımın ortaya çıkmasında bir risk faktörü olmaktadır ⁽⁴⁵⁾.

Cocukluk Çağında Enfeksiyonlar:

Batılı ülkelerde artan hijyenik koşullar ve buna bağlı olarak enfeksiyonlarda azalma, atopik hastalıkların prevalansında artışa yol açmıştır (Hijyen Hipotezi) ⁽⁴⁶⁾. Çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonların astım gelişimini engellediği ileri sürülmektedir. Yaşamın ilk yılında geçirilen kabakulak enfeksiyonunun astıma karşı koruyucu olduğuna dair bulgular saptanmıştır. Aynı şekilde tüberküloz enfeksiyonunun da astıma karşı koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Japonya’da yapılan bir çalışmada 12 yaşından büyük çocuklarda PPD pozitifliği ile atopi ve astım arasında ters korelasyon bulunmuştur ⁽⁴⁷⁾. Enfeksiyonun astım gelişmesini hangi mekanizmalar ile önlediği kesin bilinmemektedir. Th1 lenfositler hücrel immünite, geç tip hipersensitivite ve doku rejeksiyonundan sorumludur. Th2’ler ise atopiden sorumludurlar. Gebeliğin doğal seyri esnasında, fetusun anne tarafından rejeksiyonunun önlenmesi amacıyla plasenta ve amnion sıvısında CD4 lenfositlerin Th2 olarak diferansiye olduğu düşünülmektedir. Doğumdan sonra Th2 predominansının genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile Th1 yönünde değiştiği kabul edilmektedir. Eğer doğum sonrası Th1 yönünde değişim olmazsa, Th2 predominansı sayesinde atopi ve allerjik hastalıkların ortaya çıktığı varsayılmaktadır. Bu dönemde, yani yaşamın ilk yılında, geçirilen enfeksiyonlar IL-12, IL-18 ve interferon gama sentezine neden olarak Th2 diferansiyasyonunu önler. Th1 predominansı ile atopi ve astım riski azalır. Parazit enfeksiyonları Th2 yönünde diferansiyasyon yapmalarına rağmen muhtemel iki mekanizma ile astımdan koruyucu rol oynayabilir. Poliklonal IgE artışı ile spesifik IgE artışı engellenir. Bir diğer neden ise sık parazit enfeksiyonun IgE sentezini baskılamasıdır.

Hava Kirliliği

Dış ortam kirliliği astım atakları ve hastaneye yatışlarla ilgili görünmektedir. Ozon (O₃), sülfürdioksit (SO₂), nitrojendioksit ve partiküler materyalin astım prevalansını ve mortalitesini arttırıcı etkisi tartışmalıdır. Deneysel bazı çalışmalarda bu faktörlerin hava yolu permeabilitesini arttırarak allerjenlerin etkisini arttırdığı gösterilmiştir ^(27, 30). Los Angeles’da Keil ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada “Santa Ana Rüzgarı” adı verilen rüzgarla şehirde astım ataklarının arttığı tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak bu rüzgarla havada taşınan nitrik oksit, hidrokarbon ve antijen miktarındaki artış gösterilmiştir ^(37, 48).

İç ortamda ise soba, yemek pişirmede kullanılan fırın ve ocaklar, gaz ve kerosen yakan ısıtıcılar, odun sobaları ve şömineler, mobilyalar, evdeki böcek, akar, kemirici ve evcil hayvanlar kirlетici kaynaklarını oluştururlar ⁽³⁰⁾.

Anne Sütü İle Beslenme

Bazı çalışmalarda uzun süre anne sütü verme ve allerjenden uzaklaşmanın atopik hastalıkların ortaya çıkışını azaltabileceği belirtilmektedir. Anne sütü verme ve annenin süt, yumurta, fıstık, balık gibi gıdalardan süt verme sırasında kaçınmasının atopik hastalıkların gelişimini geciktirebileceği, atopik dermatit, ürtiker, gastrointestinal allerji gibi hastalıklarda azalma yapıp astım ve allerjik rinit insidansını etkilemeyeceği gözlenmiştir. Anne sütü hayatın ilk birkaç ayında solunum yolu enfeksiyonlarında azalma yapma yoluyla wheezing insidansını azaltmakta ancak daha sonra wheezing veya astım gelişimini etkilememektedir. Bir grup araştırmacı tüm bunların tersine anne sütünün gerçekte gıda allerjenlerine duyarlanma yoluyla atopik dermatit gelişme riskini attırabileceğini iddia etmiştir ⁽⁴⁹⁾.

Diyet

Yağ asitleri, antioksidanlar ve sodyum ile akciğer fonksiyonlarında azalma olduğuna dair bazı yayınlar vardır. Prostaglandin prekürsörü olan linoleik asitin diyetle bulunması Th2 cevabına yol açabilir ⁽³⁰⁾. Omega yağ asitlerinin diyetle eklenmesinin yararı gösterilememiştir ⁽⁵⁰⁾. Yapılan bir çalışmada atopi için yüksek risk taşıyan infantlar, doğumdan hemen sonra hipoallerjenik mamalarla (hidrolizatlar) beslenmeye alınmışlar, 18. ve 36. aylarda atopik hastalık prevalansının besin eliminasyonu uygulanmayan bebeklere göre %50 daha az olduğu görülmüştür.

Ev İçi Şartlar

Şehirlerde yaşayan çocuklarda astım daha sık görülmektedir. Ev içinde ise rutubet, tüylü oyuncaklar, ev içindeki insan sayısı, evin büyüklüğü ve evin kaçınıcı katta olduğu gibi faktörlerin etkisinden bahsedilmektedir ⁽³⁷⁾.

Astım gelişimine yol açan risk faktörlerinin yanı sıra asemptomatik seyreden astımlı çocuklarda birçok çevresel faktör semptomların artmasına ve akut ataklara neden olabilir. Hastada klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olan bu faktörlere **tetik çeken faktörler** denir. Allerjenler, solunum yolu enfeksiyonları, egzersiz, alerjik rinit-sinüzit, gastroözefageal reflü, nonspesifik iritanlar, ilaçlar, emosyonel faktörler ve hava değişikliği bu faktörler arasındadır.

IV. PATOGENEZ

Astım, hava yollarında yapısal ve fonksiyonel değişiklikler (remodeling) ile neticelenen, bronş epitelinde hasar ve onarımın bir arada olduğu kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkisi ile bronş mukozasında eozinofillerden zengin kronik bir enflamasyon oluşmakta ve şu patolojik değişikliklere yol açmaktadır: Bronş duvarında epitel deskuamasyonu, vazodilatasyon, ödem, düz kas hipertrofisi, mukus hipersekresyonu, subepitelyal fibrozis ve müköz bez hipertrofisi ^(13, 14).

Semptomlar bu patolojilere bağlı ortaya çıkarlar. Hava yollarındaki enflamasyonun derecesi hastalığın ağırlığını tayin eder. Bronş mukoza biyopsi incelemelerinde, mukozada eozinofiller, mast hücreleri, makrofajlar ve lenfositlerden oluşan kronik bir enflamasyon görülmüştür. Hava yolu enflamasyonunun gelişmesinde ilk aşama antijenin CD4+ (T helper) lenfositlere sunulmasıdır. İnhalasyon yolu ile alınan antijen, solunum yollarında epitel hücreleri arasında bol miktarda bulunan dentritik hücreler tarafından fagosit edilip parçalanır. Antijen parçacığı (epitop) dentritik hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC class II doku uyum antijeni aracılığı ile CD4+ lenfositlere sunulur. MHC class II molekülü ile antijeni T lenfositlere sunan bu hücrelere “antijen sunan hücreler” (APC) denir. CD4+ lenfositler, T hücre reseptörü (TCR) ile sunulan antijeni algılayıp aktive olurlar. Antijen sunulması ile

birlikte T lenfositlerin aktive olabilmesi için ek uyarılara gerek vardır. Burada antijen sunan hücrelerden açığa çıkan IL-1 önemli rol oynar. Ayrıca T lenfosit yüzeyinde bulunan CD28 ve CTLA-4 molekülleri ile antijen sunan hücrelerde bulunan ve bunların ligandları olan CD80 ve CD86 moleküllerinin ekspresyonunun artması ve bu moleküllerin birbirine bağlanması da T hücre aktivasyonunda önemlidir. Aktive olan CD4⁺ lenfositler, farklı spektrumda sitokin üreten ve farklı immün yanıtın gelişmesine neden olan iki ayrı alt gruba diferansiye olur: Th1 ve Th2 lenfositler ^(14, 52).

- Th1 lenfositlerden açığa çıkan sitokinler: IL-2, INF γ , TNF β .
- Th2 lenfositlerden açığa çıkan sitokinler: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13.
- Her iki T hücre alt grubundan açığa çıkanlar: IL-3, GM-CSF, TNF α .

Th1 ve Th2 lenfositler dışında, bu iki grup hücreye ait sitokinleri sentezleyebilen diğer bir CD4⁺ hücre grubu Th0 lenfositlerdir. Bunlar immün yanıtın erken döneminde ağırlıklı olarak bulunurlar ve her iki hücre gibi davranarak spesifik olmayan yanıtı düzenlerler .

Sonuçta sunulan antijenin özelliğine göre, antijen sunan hücrenin yapısına ve ortamda bulunan sitokin yoğunluğuna göre T hücreleri diferansiye olur. Karşılaşılan antijen bir mikroorganizma ise diferansiyasyon Th1 yönünde olur. Yanıt olarak hücrel immünite ve geç tip hipersensitivite gerçekleşir. Eğer sunulan antijen bir allerjen ise diferansiyasyon Th2 yönünde olur. Yanıt olarak IgE sentezi ve eozinofilik enflamasyon gerçekleşir. Th2 lenfositlerden açığa çıkan IL-4 ve IL-13, normalde IgG ve M üreten B lenfositleri uyarak bu hücreleri IgE sentezlemeye yönlendirir (isotype switching). Dolayısıyla IL-4 ve IL-13 atopinin ortaya çıkmasında rol oynayan sitokinlerdir. Ayrıca Th2 kaynaklı sitokinlerden IL-5, IL-3 ve GM-CSF ise eozinofillerin maturasyonuna, aktivasyonuna ve yaşam sürelerinin uzamasına yol açarak hava yollarında eozinofilik enflamasyon meydana getirirler.

Duyarlanmış kişinin allerjenle yeniden karşılaşması IgE aracılığı ile mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olur. Mast hücrelerinde sentezlenip sitoplazmik granüllerde depolanan histamin, triptaz gibi mediatörler hücre dışına çıkarken, IgE uyarısıyla lökotrien ve prostoglandin gibi yeni mediatörler de sentez edilir. Mast hücre kaynaklı bu mediatörler bronş mukozasında vazodilatasyon, ödem, mukus sekresyonu ve bronkospazma neden olarak hava yollarının diffüz olarak daralmasını sağlarlar. Allerjen ile karşılaştıktan 3-5 dakika sonra öksürük, nefes darlığı ve wheezing ile ortaya çıkan ve 2-3 saat içerisinde spontan yada tedavi ile düzelen bu klinik tabloya “erken tip astmatik reaksiyon” denir. Bunu takiben 4-6 saat sonra

ortaya çıkan ve 24-48 saat devam edebilen, özellikle enflamasyonun artması sonucu oluşan ikinci reaksiyona “geç tip astmatik reaksiyon” denir ⁽¹⁴⁾.

Mast hücrelerinin tekrarlayan aktivasyonları ile ortaya çıkan sitokinler bronş mukozasında eozinofillerin birikmesini sağlayarak enflamasyonu kronikleştirir (Mast hücrelerinin son yapılan çalışmalarda mediatörler yanında IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 gibi sitokinleri salgılayabildikleri gösterilmiştir). Astımda mast hücre kaynaklı IL-4’ün mikroortamda artması T hücrelerinin Th2 yönünde farklılaşmasında önemli bir faktördür.

Açığa çıkan enflamatuvar sitokinler sayesinde endotel hücre yüzeyinde E-selektin ve P-selektin isimli adhezyon molekülleri ortaya çıkar. Eozinofiller kendi yüzeylerinde yapısal olarak bulunan L-selektin ve Siyalyl-Le x aracılığı endotelde beliren E-selektin ve P-selektine bağlanırlar. Selektinler eozinofillerin kapiller endotele zayıf ve reversible bağlar ile bağlanmasına neden olur. Böylece kapiller kanda endotele rastgele temas ederek hızla akıp giden eozinofiller, selektinler aracılığı ile oluşan adhezyon-deadhezyonlar sayesinde endotel üzerinde yuvarlanmaya (rolling) başlarlar ve hızları yavaşlar. Ortamda bulunan sitokinler, eozinofilleri aktive ederek yüzeylerinde $\beta 2$ integrinlerin (LFA-1 ve Mac-1gp) ortaya çıkmasına neden olurlar. Aynı şekilde endotel hücre yüzeyinde ICAM-1 ve ICAM-2 adlı interselüler adhezyon molekülleri belirir. Bunların birbirlerine bağlanmaları ile eozinofiller daha sıkı bir şekilde endotele otururlar. Yalnızca lenfosit, monosit ve eozinofillerde bulunan ve nötrofillerde bulunmayan VLA-4 (very late antigen) adlı adhezyon molekülü endoteldeki reseptörü olan VCAM-1’e (vascular cell adhesion molecule) bağlanır. Bu da bronşial astımda selektif eozinofilik enflamasyonu açıklayan mekanizmalardan biri olabilir. Ardından eozinofiller diapedez ile interstisyel dokuya göç ederler. Mukozaya geçen eozinofiller ortamda bulunan enflamatuvar hücrelerden açığa çıkan RANTES (regulated on activation, normal T expressed and secreted), MCP-3 (monocyte chemotactic protein) ve eotaksin gibi kemokinlerin etkisi ile mukozada birikirler. Aktive olan eozinofilin yaşam süresi, reseptör sayısı, mediatör yapımı artar. Uyarılmış eozinofiller önceden sentezlenip depolanan majör basic protein (MBP), eozinofil katyonik protein (ECP) ve eozinofil peroksidaz (EPO) gibi enzimler salgırlar. Aynı zamanda eozinofilin aktivasyonu ile lipid mediatörler (LTC_4 , PGD_2) ve oksijen radikalleri (süperoksit, hidrojen peroksit) gibi yeni maddeler sentezlenir. MBP ve ECP bronş epiteli için toksiktir. Enzimler ve oksijen radikalleri epitele zarar verirler. Deskuamasyon meydana gelir. Eozinofil aktivasyonu ile ortaya çıkan PAF, LTC_4 ve PGD_2 gibi lipid mediatörler bronkokonstrüksiyon, kapiller permeabilite artışı ve mukoza ödeme

neden olur. Bronş lümenine dökülen ve balgam incelemesinde kümeler halinde görülen epitel hücrelerine “Creola Cisimciği” denir. Epitel hücre bütünlüğünün bozulması ile bronş mukozasında bulunan eozinofiller transepitelyal migrasyon ile bronş lümenine geçerler. Dolayısıyla bronkoalveoler lavajda eozinofiller görülür. Eozinofillerden açığa çıkan lipofosfolipaz enzimi kristalleşir. Balgamda görülen bu kristallere “Charcot-Leyden Kristalleri” denir ⁽¹⁴⁾.

Kronik astımlı hastaların bronş mukozasında oluşan diğer önemli bir değişiklik bazal membran altında bağ dokusu artışıdır. Epitel hücrelerinden, mast hücrelerinden eozinofillerden açığa çıkan IL-1, triptaz, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforming growth factor alfa ve beta (TGF α ve β) gibi büyüme faktörlerinin etkisi ile bazal membran altında tip I, III, ve V kollajen birikerek subepitelyal fibrozise neden olur ⁽⁵²⁾. Buna bronş düz kas hipertrofisi, revaskülarizasyon ve müköz salgı bezi hipertrofisi gibi yapısal değişiklikler eşlik eder (remodelling) ⁽⁵³⁾.

Enflamasyonun ağırlığına bağlı olarak bronş aşırı duyarlılığı, solunum fonksiyonlarında azalma, semptomlarda artış meydana gelir. Hava yolu enflamasyonunu izlemek için değişik yöntemler kullanılmaktadır:

Direkt Yöntemler:

- Bronş biyopsisi
- Bronkoalveoler lavaj (BAL)
- İndükte balgam incelenmesi: Ultrasonografik nebulizatör ile verilen hipertonic sıvı ile balgam ekspektorasyonu kolaylaştır. Elde edilen balgamda aktive eozinofil ve ECP düzeyi bakılır.
- Ekspirasyon havasında NO ölçümü: Hava yollarında enflamatuvar hücrelerden açığa çıkan IFN- γ , TNF α ve IL-1 gibi sitokinler bronş mukozasında “inducible nitrik oksit sentaz” (iNOS) enziminin transkripsiyonunu arttırırlar. Böylece bol miktarda NO sentez edilir. NO potent vazodilatatördür. Mukozada artması ile vazodilatasyon, ödem ve mukus hipersekresyonu olur. Aşırı miktarda salgılanan NO, özel analizörlerle ölçülebilir ⁽¹⁴⁾. Ekshale nitrik oksitin (ENO) astımlı çocuklarda eozinofilik enflamasyonun non-invazif bir göstergesi olduğu, hatta yakın zaman önce semptomları olan astımlı çocuklarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir ⁽⁵⁴⁾.

İndirekt Yöntemler:

- Solunum fonksiyon testleri
- Bronş aşırı cevabı
- Peak expiratory flow'daki (PEF) günlük değişkenlik.

Hava yolları değişik uyarılara yanıt olarak çaplarını değiştirebilirler. Egzersiz esnasında genişlerken iritan gazlar, toz veya duman ile karşılaşınca savunma amacı ile daralırlar. Sağlıklı insanlarda görülen bu duruma “*bronşial reaktivite*” denir. Bronşial astımda ise hava yolları nonspesifik (toz, duman, soğuk hava, parfüm kokusu vb.) uyarılara karşı aşırı duyarlıdır. Sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük uyarılar karşısında bile abartılı bronkokonstrüktör yanıt verirler. Buna “*bronşial hiperreaktivite*” denir.

Astımlı hastaların hava yollarında çok küçük dozlarda verilen histamin ve metakolin ile oluşan aşırı bronkokonstrüktör yanıtı ölçmek için yapılan teste “*bronkoprovokasyon testi*” denir. Ayrıca sülfür dioksit, bradikinin ve kapsaisin gibi uyarılar, demiyelinize sinir uçlarından taşikininlerin açığa çıkmasını sağlayarak hava yollarını indirekt yolla daraltır. Egzersiz, hipertonic ve hipotonik uyarı veya kişinin duyarlı olduğu alerjen de indirekt uyarılardır.

Astımdaki kronik enflamasyon ile bronş lümeni daralır. Çapı azalan hava yolunun duyarlılığı artar. Yani daha kolay daralır. Bronş epitel bütünlülüğünün bozulması sonucu miyelinsiz duyu sinirlerinin (C-lifleri) uçları açığa çıkar. Nonspesifik uyarılar duyu sinirlerine çok daha kolay ulaşırlar ve kolinerjik afferent uyarıyı oluştururlar. Vagal sinir ile gelen efferentler ya da substance P, nörokinin A gibi taşikininler aracılığı ile oluşan akson refleksi de düz kas kasılmasına yol açar.

Sağlam epitel hücresinde yapılarak bronş düz kasını gevşetip bronkomotor tonüste rol oynayan EpDRF (epitel derived relaxing factor) gibi bazı maddelerin sentezi epitel harabiyeti ile azalır ve böylece bronş düz kas tonüsü artar. Ayrıca bronş düz kas kasılmasına neden olan taşikininler, bronş epitel hücrelerinde bulunan nötral endopeptidaz enzimi (NEP) aracılığı ile inaktive edilirler ve epitel hasarında bu enzim fonksiyonu da azalır.

Kronik enflamasyon ve yapısal değişiklikler sonucu yukarıda özetlenen mekanizmalar ile bronşlar aşırı duyarlı hale gelir ⁽¹⁴⁾.

V. ASTIMDA TANI

Çocuklarda ve erişkinlerde (özellikle yaşlılarda) gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar, astımlı hastalarda sık olarak tanının atlandığını ve bunun sonucunda da tedavinin geciktiğini göstermiştir. Bronşial astım tanısı, hastanın semptomları ve klinik bulguları ile konur. Solunum fonksiyon testleri ile elde edilen objektif bulgular ise tanıyı destekler.

1. Klinik Özellikler

Öykü

Astım semptomları çoğunlukla hayatın ilk yıllarında başlar. Bundan dolayı öykü çok önemlidir. Hastalığın karakteristik özelliklerini saptamaya yönelik soruların sorulması ilk ve en önemli adımdır. Bir çocukta viral enfeksiyon, egzersiz ve allerjenle karşılaşma sonucu tekrarlayıcı özellikte wheezing ve/veya öksürük ortaya çıkıyorsa öncelikli olarak astım düşünülmelidir ^(13, 15). Çocuklarda astımın başlangıçta öksürük atakları ile seyredebileceği unutulmamalıdır. Diğer bulgular göğüste sıkışma hissi ve nefes darlığıdır. Anneler özellikle eforla bu atakların tekrarladığını söylerler. Öksürüğün özelliği geceleri artmasıdır. Viral solunum yolu enfeksiyonu geçirdikten sonra haftalarca (3 hafta) öksürüğü devam eden çocuklarda öncelikli olarak astım düşünülmelidir ⁽⁵⁵⁾.

Bir grup hasta yalnızca öksürük atakları ile başvurabilir. Buna “öksürük varyant astım” denir. Bu hastaların öksürük dışında şikayetleri yoktur. Ailede atopi öyküsü, öksürüğün geceleri ve egzersizle artması tanıda yardımcıdır. Bu hastaların SFT’leri genelde normaldir. Yapılan bronş provakasyon testleri astım tanısını koymada yardımcıdır. Ancak metakolinle yapılan testler kistik fibrozis, bronşektazi gibi hastalıklarda da pozitif olabilir. Yapılan bazı çalışmalar egzersiz provakasyonun yalnızca astıma spesifik olduğunu göstermiştir. Bu hastaların bronkodilatör ve steroid tedavisi ile şikayetlerinin düzelmesi tanıya yardımcıdır.

Hastalığın klinik bulguları, çevre faktörleri ile ilgili olarak hastadan hastaya, hatta aynı hastada değişik zamanlarda farklılık gösterebilir. Örneğin polen allerjisi olan bir hastanın semptomları her yıl polen mevsimi boyunca artarken mevsim dışı dönemde hasta daha iyidir.

Çocuklarda astım tanısı koyarken aile öyküsü de göz önünde bulundurulmalı birinci derece akrabalarda bulunabilecek allerjik hastalıklar (astım, allerjik rinit, egzema) sorgulanmalıdır.

Bu çocukların anamnezinde pek çoğunun akciğer enfeksiyonu, bronşit ya da pnömoni gibi tanılar alarak defalarca değişik antibiyotik, antihistaminik ya da öksürük şurubu kullanmış oldukları öğrenilir. Bir çoğu gereksiz yere tonsillektomi, adenoidektomi olmuştur. Bazı anne-babalar ısrarla çocuklarının antibiyotik iğne verilmeden iyileşmediklerini söylemektedirler. Çocuklar muhtemelen iğne vuruldukları süre içinde spontan olarak düzeltilmektedirler ⁽⁵¹⁾.

36 aydan küçük çocuklarda astım tanısı koymak daha zordur. Bu yaş grubunda wheezing çok dikkatli değerlendirilmelidir. Erken süt çocukluğu döneminde başlayan wheezing atakları genellikle RSV ve parainfluenza gibi viral enfeksiyonlar ile ilişkilidir. Virüs spesifik IgE'nin sonraki yıllarda astım riskini belirleyeceği düşünülmektedir.

Martinez ve arkadaşları, tekrarlayan wheezing atakları olan bazı infantlarda gerçek astım olmadığını ve bunların bir kısmının 3-6 yaş arasında asemptomatik olduğunu belirtmişlerdir ⁽⁵⁶⁾. Bu infantların daha küçük hava yollarına ve daha düşük akciğer fonksiyonlarına sahip oldukları, fakat bronş aşırı-cevaplılıklarının daha fazla olmadığı ve 6 yaş civarında asemptomatik olma ihtimallerinin fazla olduğu düşünülmektedir. Öte yandan gerçek astımlı hastalarda (6 yaşında devam eden tekrarlayıcı semptomları olanlar) yüksek IgE düzeyleri ile birlikte artmış hava yolu reaktivitesi gözlenmektedir. Erken çocukluk döneminde yüksek astım riski olan hastaları belirleyebilmek amacıyla bazı kriterler saptanmıştır (Tablo III) ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. Buna göre, ilk iki majör kriterden biri ve diğer bir majör kriterin bulunması veya ilk iki majör kriterden biri ve iki minör kriterin bulunması astım için yüksek risk kabul edilir.

Tablo III: Erken Çocuklukta Astım Riskini Saptamaya Yönelik Majör ve Minör Kriterler

Majör Kriterler	Minör Kriterler
1. Bronşiolit / şiddetli wheezing nedeniyle hastaneye yatış	1. Soğuk algınlığı dışında rinore
2. Son 6 ay içinde 3 defa wheezingin eşlik ettiği alt solunum yolu hastalığı	2. Soğuk algınlığı dışında wheezing
3. Ailede astım hikayesi	3. Eozinofili (%5)
4. Atopik dermatit	4. Erkek cinsiyet

Fizik Muayene

Akut atak sırasında obstrüksiyonun derecesi ile uyumlu bulgular vardır. Atağın şiddetine göre ortopne, dispne, takipne, yardımcı solunum kaslarının katılımı, siyanoz, bilinç bulanıklığı gibi fizik muayene bulguları saptanır. Dinlemekle akciğer sahalarında ral ve ronküsler duyulur. Şiddetli obstrüksiyonda wheezing dışarıdan duyulabilir. Obstrüksiyonun çok şiddetli olduğu bazı hastalarda hava giriş-çıkışı tamamen durmuş, “sessiz akciğer” tablosu gelişmiş olabilir.

Astımlı çocuklar ataklar dışında hekime başvurmuş ise muayenesi tamamen normal olabilir. Ancak kronik olgularda göğüs ön-arka çapı artmış olarak saptanabilir. Bazılarında istirahatte dinlemekle patolojik ses duyulmayabilir. Fakat zorlu ekspirasyon yaptırmak veya toraks duvarına dışarıdan bastırmakla hasta öksürmeye başlayabilir ve wheezing duyulabilir.

Fizik muayenede atopik dermatit lezyonları, su gibi burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burun üstünde 1/3 alt uçta transvers çizgi, gözaltlarında mor renkli halkalar (allerjik shiner) görülebilir.

Astımlı hastalarda genellikle çomak parmak gelişmez. Eğer varsa öncelikli olarak bronşiektazi ve kistik fibrozis düşünülmelidir.

2. Laboratuvar Bulguları

Solunum Fonksiyon ve Bronş Provokasyon Testleri:

Astımlı bir hastanın yakınmaları ve fizik inceleme bulguları ile solunum yolu obstrüksiyonunun şiddeti arasında her zaman korelasyon olmayabilir. 6-7 yaşından büyük çocuklarda spirometrik çalışmalar yapılabilir:

FVC (Forced Vital Capacity): Maksimum inspirasyondan sonra yapılan zorlu bir ekspirasyon ile atılan total hava miktarıdır. Bronşial astımlı hastalarda düşük bulunur.

FEV₁ (Forced Expiratory Volume in 1 sec): Zorlu yapılan bir ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan hava miktarıdır. Obstrüktif akciğer hastalıkları dışındaki diğer bazı hastalıklarda da FEV₁ düşer. Bu nedenle hava yolu obstrüksiyonu göstergesi olarak FEV₁'in FVC'ye oranının (FEV_1/FVC) alınması daha doğru olur. Bu oranın erişkinde %80'in, çocuklarda ise %90'ın altında olması astım lehinedir.

PEF (Peak Expiratory Flow): Ekspiratuar tepe akım hızıdır. Astımlı olgularda normale göre düşük bulunur.

Hava yolu obstrüksiyonu saptanan bir çocukta bronkodilatatör ilaçtan sonra FEV₁'de %12, PEF'de ise %15 ve daha fazla bir artışın olması astım tanısı için çok önemli bir kriterdir ⁽⁵⁹⁾. Buna “reversibilite testi” denir.

FEF_{50/25-75%} (Forced Expiratory Flow over 50 or 25 to 75 per cent of the FVC): Vital kapasitenin %50 ya da %25-75'indeki akım hızıdır. Özellikle hafif astımlı olgularda küçük hava yolu obstrüksiyonunu göstermesi açısından daha duyarlıdır.

Asemptomatik dönemde hekime başvuran hastalarda reversibilite testi yararlı olmayabilir. Bunlarda metakolin, histamin veya egzersiz ile bronkoprovokasyon testi yapılır. Astım tanısını koymada sensitivitesi yüksek iken spesifitesi düşüktür ⁽⁶⁰⁾. Negatif bir test sonucu persistan astım tanısını dışlarken, pozitif bulunması her zaman kişide astım olduğunu göstermez. Allerjik rinit, kistik fibrozis, bronşiektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında da hava yolu aşırı-cevaplılığı ve test pozitifliği saptanabilmektedir.

PEF İzlemi:

“Peak Flow metre” (PEFmetre) taşınabilir bir alettir. Ekspiratuar tepe akımını ölçer. Tepe akımında semptom yok iken elde edilmiş en iyi değere göre düşüş saptanması veya kısa etkili bronkodilatatör uygulaması sonrası artış görülmesi hava yolu obstrüksiyonunu gösterir. Ölçülen değerlerde sabah-akşam değişkenliği tanıda çok önemlidir:

$$\text{Günlük PEF Değişkenliği} = \frac{\text{PEF akşam} - \text{PEF sabah}}{\frac{1}{2} (\text{PEF akşam} + \text{PEF sabah})}$$

Bu formüle göre normal çocuklarda günlük PEF değişkenliği %20'nin altında iken astımlılarda %20'nin üzerindedir ^(14, 61). Evde PEF izleminin akut atağın erken saptanması, tedavi başlama ve kesmede objektif kriterler sağlaması, hastalığın şiddetinin saptanmasında doktor-hasta arasındaki ilişkinin sağlanması ve tedaviye olan yanıtı doğrudan göstermesi gibi faydaları vardır.

Akciğer Grafisi:

Astım olduğu bilinen bir hastada ilk tanı konduğunda çekilmiş olan bir grafi yeterlidir. Atak esnasında hastanın ateşi yüksekse, lokalize ronküs duyuluyorsa, pnömotoraks şüphesi varsa, solunum sayısı dakikada 60, kalp hızı dakikada 160'ın üzerinde ise grafi istenmelidir.

Grafi normal olabilir veya obstrüksiyonun şiddetine göre havalanma fazlalığı, segmental atelettazi ve peribronşial kalınlaşmalar görülebilir.

Allerji Testleri:

Kanda Eozinofil Sayısı: Güvenilirliği sınırlıdır. Adrenal fonksiyonlar, ilaç kullanımı ve enfeksiyonlardan etkilenir. Balgamda saptanması önemlidir.

Serum total IgE düzeyi: Yüksek düzeyler allerjik astım tanısı koydurmadığı gibi, düşük düzeyler tanıyı ekarte ettirmez.

Cilt Testleri: Atopi araştırması için yapılır. Astımın tanısında değil, etyolojisinin saptanmasında yardımcı olabilir. 5 yaşından küçüklerde güvenilirliği tartışmalıdır. Sık olarak kullanılan epidermal deri testleridir (skin prick testi).

Radioallergosorbent Testi (RAST): Kanda spesifik IgE düzeyleri bakılır. Cilt testlerinin aksine ilaçlardan etkilenmez ancak daha pahalıdır.

Allerji testlerinin pozitif bulunması hastalığın mutlaka allerjik kökenli olduğunu göstermez. Nitekim bazı bireylerde herhangi bir semptom olmadığı halde spesifik IgE antikoru saptanabilmektedir. Hastanın hikayesinden allerjene maruziyet ve bunun semptomlarla ilişkisi doğrulanmalıdır.

Diğer testler:

Eozinofilik Katyonik Protein (ECP) ve Eozinofil Derive Nörotoksin (EDN): Astımda enflamasyon göstergeleridir.

Ekspiryum Havasında NO Ölçümü: Astımlılarda ölçülen NO, sağlıklı çocuklardan ve kistik fibrozislilerden daha yüksektir. Yakın zaman önce semptomları olan astımlı çocuklarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir ⁽⁵⁴⁾.

Astımlı çocuklarda rutin olarak IgA, G, M ve IgG subgrup düzeylerine bakılması gereksizdir. Ancak immün yetmezlik düşünüldüğünde araştırılmalıdır ⁽⁵¹⁾. Ayırıcı tanıda kullanılan diğer testler arasında ter testi, baryumlu yutma grafileri, silier biyopsi ve bronkoskopi sayılabilir.

VI. AYIRICI TANI

Çocukluk çağı hastalıklarında, özellikle de 3 yaşın altındaki çocuklarda, epizodik wheezing ve öksürük en sık rastlanan semptomlar arasındadır. Dolayısı ile, çocuklarda astım tanısı konulurken dikkatli ayırıcı tanı yapılmalıdır (Tablo IV). Astımlı çocukların tekrarlayan her atakta *pnömoni* tanısı aldığı görülmektedir. Astımda wheezing ve dispnenin her zaman öksürük ataklarına eşlik etmemesi ve hastalarda dinlemekle ral duyulmasının bunda rolü olduğu anlaşılmaktadır. Halbuki raller astımda da sıklıkla duyulur. Pnömonide ateş ve halsizlik gibi bulguların yanı sıra akciğer grafisinde infiltrasyon saptanır.

Özellikle bir yaşından sonra ortaya çıkan wheezinge kronik otit, sinüzit gibi sık tekrarlayan ya da persistan seyirli üst ve alt solunum yolları enfeksiyonlarının eşlik etmesi *immün yetmezlik* ve *silier disfonksiyonu* düşündürmelidir. Birlikte bulunan gelişme geriliği ve malabsorbsiyon da *kistik fibrozis* akla getirmektedir. *Alfa-1 antitripsin eksikliğinde* pulmoner semptomlar geç yaşlarda ortaya çıkmaya başlar.

Tablo IV: Çocukluk Astımında Ayırıcı Tanı

İnfant	Oyun Çocuğu	Büyük Çocuk
Gastroözefageal reflü	Yabancı cisim aspirasyonu	Kistik fibrozis
Bronkopulmoner displazi	Kistik fibrozis	İmmün yetmezlik
Kr solunum yolu enfeksiyonu	İmmün yetmezlik	Silier diskinezi
Konjenital anomaliler	Silier diskinezi	α 1-antitripsin eksikliği
İmmün yetmezlik	Tümörler	Tümörler
Silier diskinezi sendromu		Psikojenik öksürük
Konjenital kalp hastalığı		Vokal kord disfonksiyonu

İnfantlarda erken dönemde başlayan wheezing bronşa bası yapan bir *vasküler halka*, *trakeoözefageal fistül* ya da *trakeobronkomalazi* gibi konjenital anomiyi akla getirmelidir. Bu durumlarda wheezing gün boyu duyulur, daralmış bölgede mukosilier klerensin azalması nedeniyle wheezinge öksürük de eşlik edebilir. Yemeklerden sonra çıkan ya da genellikle noktürnal özellikte olan wheezing, kusmaları olmayan bebeklerde bile *gastroözefageal reflüyü* düşündürmelidir. *Konjenital kalp hastalığı* olan infantlarda, konjestif kalp

yetmezliğine eşlik eden refleks bronkokonstrüksiyon ve peribronşiyoler ödem nedeniyle öksürük ve wheezing duyulabileceği unutulmamalıdır. *Bronkopulmoner displazi* veya boğmaca, kızamık, klamidy, RSV, adenovirüs gibi *solunum yolu enfeksiyonlarına* bağlı geçici bronşiyal hiperreaktivite gelişebilir. Bu enfeksiyonlar nadiren *bronşiolitis obliterans* ve irreversible küçük hava yolu obstrüksiyonu ile sonuçlanır ⁽⁵¹⁾.

Wheezingli her çocukta, wheezing başlama zamanı ne kadar eski olursa olsun, uygun öykü yokluğunda bile *yabancı cisim aspirasyonu* akla gelmelidir ⁽⁶²⁾. Özellikle wheezing ile birlikte aynı lokalizasyonda tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları varsa yabancı cisim özellikle düşünülmelidir. *Mediastinal kitleler de* (lenfoma, nöroblastom, bronş adenomları vb.) her yaşta kronik öksürük ve wheezinge neden olarak astımı taklit edebilir (Tablo IV).

Büyük çocuklarda iki ayrı fonksiyonel hastalık astım ile karışabilir: *Psikojenik öksürükte*; öksürük peş peşe, çok şiddetli, havlar tarzda olup hastanın normal aktivitesini sürdürmesini engelleyebilir. Bazen de boğaz temizleme ve gıcık tarzında olabilir. Bu genellikle çok başarılı ve okul performansı yüksek çocuklarda daha sık görülür. Öksürüğün uykuda tamamen kaybolması tanı için tipiktir. *Vokal kord disfonksiyonu*; sıklıkla erişkin kadınlarda görülmesine rağmen 10-12 yaşındaki çocuklarda da bildirilmiştir. Bronşial hiperreaktivite olmayıp semptomları nedeniyle sekonder kazanç sağlamaktadırlar ⁽⁶³⁾.

VII. PROGNOZU BELİRLEYEN FAKTÖRLER

Uzun süre izlenen astımlı çocuklarda pubertede %30-80 arasında değişen oranlarda spontan remisyonlar bildirilmektedir. Ancak bu hastalarda belli oranda obstrüksiyonun devam ettiği, bronşial reaktivitelerinin artmış olduğu görülmektedir. Ayrıca bu olgularda ileriki dönemde rekürrensler saptanmaktadır. Çocukluk astımında prognozun nispeten iyi olması birçok doktorun astımlı çocuklara “büyüdükçe düzelir” şeklinde yaklaşımlarına neden olmaktadır. Halbuki bronşlarda enflamasyona sekonder kalıcı yapısal değişiklikler çocukluk yaş grubunda ortaya çıkmaya başlamaktadır. Çocuklarda prognozu etkileyen faktörler şunlardır:

Atakların sıklığı ve şiddeti: Hastalık başladıktan sonra ilk yılda sık atak geçiren ya da çocukluk çağı boyunca 10’dan daha fazla atak geçiren, atakları şiddetli ya da uzun süreli olan çocuklarda prognoz iyi değildir ^(6, 64).

Ailede atopi öyküsü: Astımlı çocukların %75-80’i inhalan allerjenlere karşı duyarlıdır ve ailede atopi öyküsü vardır. Bunun prognoza etkisi tartışmalıdır. Ancak özellikle maternal atopi öyküsü olanlarda prognoz daha kötü olduğunu ileri süren yayınlar vardır ^(4, 5, 65). Total serum IgE düzeylerinin yüksek olması da persistan astım için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Eşlik eden atopik hastalık: Egzema, allerjik rinit gibi hastalıkların astım ile birlikte bulunmasının prognoza etkisi kesin olarak bilinmemektedir. Ancak egzemanın eşlik ettiği hastalarda wheezingin daha persistan olduğu ve bunlarda prognozun iyi olmadığını gösteren çalışmalar vardır ^(65, 66). Birden fazla allerjen duyarlılığının da prognozu olumsuz etkilediği kabul edilmektedir.

Cinsiyet: Prepubertal çocuklarda erkek cinsiyet astım için bir risk faktörü iken çocukluktan erişkin döneme geçişte astım persistansı açısından kızlar risk grubunu oluşturur. Nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte genel olarak prognoz kadınlarda daha kötü ve morbitite daha yüksektir ^(58, 67).

Semptomların başlama yaşı: Hastalık erken yaşta başlayanlarda daha şiddetli olmakla birlikte erken başlama prognozu kötü yönde etkilemez, aksine wheezing ne kadar erken başlamış ise prognozun o ölçüde iyi olduğu belirtilmektedir. Çalışmaların çoğunda 2 yaşından önce şikayetleri başlayan olguların, 6-11 yaşları arasında asemptomatik olduğu bildirilmektedir ⁽⁶⁸⁾.

Allerjenler, kirli hava ve sigara dumanı ile sürekli karşılaşma: Pasif sigara içiciliğinin prognozu kötü yönde etkilediği görülmektedir ⁽³⁹⁻⁴¹⁾. İnhalan allerjenler ile sürekli karşılaşma, solunum yolu enflamasyonunun devamlılığına neden olarak prognozu kötü yönde etkiler. Yapılan çalışmalar ev tozu akar eliminasyonunun astım şiddetinde azalmayı sağlayarak prognozu olumlu etkilediğini göstermektedir ⁽⁶⁹⁾.

Süt çocukluğunda bronşiyolit: Süt çocukluğunda viral enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen wheezing genellikle erken çocukluk döneminde de devam eder ve bu ilişki yaşla birlikte azalır. 35-40 yaşlarındaki solunum fonksiyonları açısından bronşiyolit öyküsü olan ve olmayanlar arasında bir fark bulunmamıştır ⁽⁷⁰⁾.

Doğum ağırlığı ve prematürite: Prematüre doğum öyküsü olan çocuklarda wheezing daha sıktır. Ancak erişkin dönemde astım ve doğum ağırlığı arasında bir ilişki gösterilememiştir ^(71, 72).

Solunum fonksiyon testleri: Solunum fonksiyon testlerinde persistan azalması olanlarda semptomların erişkin dönemde de devam ettiği bilinmektedir ^(7, 67, 73).

Tedavi: Antienflamatuar tedavinin astımın doğal seyrine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak antienflamatuar profilaktik tedavinin hastalığın erken dönemlerinde başlanıp uzun süre düzenli kullanılması ile prognozun olumlu etkilendiğini gösteren çalışmalar vardır ⁽⁶⁷⁾.

VIII. TEDAVİ

Astım, hasta ve ailesine önemli etkileri olan ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bugün için tam kür sağlayan bir tedavi şekli yoktur, ancak uygun bir yaklaşım ile hastalığı kontrol altına almak mümkündür. Başarılı bir astım tedavisindeki amaçlar şunlardır ⁽⁷⁴⁾:

- Kronik semptomları (gece ve gündüz) önlemek veya en aza indirmek
- Normal günlük aktivitenin devamını sağlamak.
- Normal veya normale yakın akciğer fonksiyonlarını sağlamak ve bu seviyede tutmak.
- Astım ataklarını önlemek, hastaneye yatırılma ya da acil servise başvurma sıklığını en aza indirmek.
- İlaçları en az yan etkiye sahip olacak şekilde ve dozda kullanmak
- Hava yollarında kalıcı yapısal değişiklikler ve buna bağlı irreversible hava yolu obstrüksiyonunun oluşmasını engellemek
- Astım mortalitesini önlemek.

Bu amaçlara ulaşabilmek için hastaya bir tedavi programı hazırlanır. Bu program 6 bölümden oluşmaktadır ⁽⁷⁵⁾:

- 1) Hastanın eğitimi
- 2) Tetik çeken etkenlerin uzaklaştırılması
- 3) Semptomlar ve solunum fonksiyon testleri ile hastalığın ağırlığının saptanması
- 4) Hastanın kullanacağı ilaçları belirleyip uzun süreli tedavi planı yapılması
- 5) Oluşabilecek atakların tedavisi için hastaya özgü tedavi planı yapılması
- 6) Hastanın düzenli takibi.

1. Eğitim

Tedavinin başarıya ulaşması için ilk koşuldur. Hasta eğitimi devamlı bir süreçtir. Eğitim şu konularda olmalıdır:

- Hastalığın özellikleri
- Tedavide rahatlatıcı (bronkodilatatör) ve kontrol ediciler (antiinflamatuvar tedavi) arasındaki farklar

- İnhalasyon teknikleri
- Spacer kullanımı, PEF ölçümleri
- Semptomların önlenmesi için gerekli önlemleri alma (çevre koşullarının düzenlenmesi gibi.)
- Astımın kötüleşme işaretleri
- Astımın takibi
- Nasıl ve ne zaman doktora başvurulması gerektiği ⁽⁷⁵⁾.

2. Tetik Çeken Etkenlerin Uzaklaştırılması

Tetik çeken etkenlerin saptanıp ortamdan uzaklaştırılması astım tedavisinde önemli bir adımdır. Ev içi ve dış ortam allerjenleri ve hava kirliliğini azaltabilmek için alınan çevre kontrol önlemleri atakların önlenmesinde, semptomların ve ilaç kullanımının azalmasında, sonuç olarak hastalığın kontrol altına alınmasında önemli rol oynar. Astımda tetik çeken etkenler olarak allerjenler, enfeksiyonlar, iritan maddeler ve ilaçlar sayılabilir.

Allerjenler:

Çocukluk çağında %50-70, erişkin çağda %30-50 astımlı bir ya da birden fazla allerjene karşı duyarlıdır. Bu hastalar duyarlı oldukları allerjen ile karşılaştıklarında astım belirtilerinin ortaya çıktığı ya da daha da kötüleştiği görülür. Astımlı hastalarda en sık rastlanan allerjiler ev tozu akar allerjisi, polen allerjisi, mantar allerjisi, evcil hayvan allerjisi (kedi, köpek) ve hamam böceği allerjisidir. Sanıldığıının tersine besin allerjisi astmalılarda seyrek olarak sorun oluşturur.

Ev Tozu Akarları: Akarların yaşaması için gereken koşullar hemen her evde fazlasıyla olduğu için akar sayısını azaltmak oldukça güçtür. Bu amaçla yapılabilecekler şunlardır ^(51, 77):

- Evde buhar yapmayarak, dehumidifier kullanarak, evin içinde çamaşır kurutmayarak ve güneş gören evlerde oturarak yaşanan ortamda nem oranının %50'nin altına düşürülmesi
- Odaların sık sık havalandırılarak ventilasyonun sağlanması
- Yün yatak ve yastık kullanılmaması
- Yatak odalarından halı, tüylü oyuncak ve kumaş kaplı mobilyaların uzaklaştırılması
- Yatak, yorgan ve yastıkların akar geçirgen olmayan plastik veya vinil kılıflarla kaplanması

- Nevresim, çarşaf, battaniye ve perdelerin düzenli olarak haftada bir kez sıcak su ile (55°C üzeri) yıkanması
- Çocuğun yanında toz kalkmasına neden olacak temizlik işlerinin yapılmaması ve elektrik süpürgesi çalıştırılmaması
- Evde deri, ahşap ve düz sentetik eşyalar kullanılması.

Hava temizleyicilerin bu konuda bir yararı yoktur. Akar miktarını azaltmak için kimyasal maddelerin rutin kullanılması tavsiye edilmez.

Hayvansal Allerjenler: En önemlisi kedi ve köpek antijenleridir. Majör kedi allerjisi (Feld-1) küçük partiküller halinde havada bulunur ve ev tozu akarlarının aksine uzun süre havada asılı kalabilirler. Bu nedenle kedi ortamdan uzaklaştırılsa bile antijen düzeyi ancak 3 ay sonra normale gelir. Hava temizleyicileri bu allerjide yararlı olabilir. Hayvan allerjileri için tek yöntem hayvanın evden uzaklaştırılmasıdır.

Mantar Allerjileri: Ev içi mantarlara, özellikle aspergillus ve penicilliuma karşı savaşta ortamdaki nemin azaltılması en etkili önlemdir. Bu amaçla nem gidericiler kullanılabilir. Organik maddeler uzun süre evde tutulmamalı ve nemli yüzeyler çamaşır suyu ile aralıklı olarak temizlenmelidir.

Hamamböceği (Cockroach): Ev içi allerjen duyarlılığının en önemli nedenlerindendir. Su kaynaklarının kurutulması, ortamda yiyecek bırakılmaması ve eve böceklerin giriş yerlerinin kapatılması önemlidir. Kimyasal mücadele de yapılmalıdır.

Besin Allerjisi: 2 yaşın üzerindeki astımda yalnızca minör rol oynarlar. Gıda allerjilerinin deri ve/veya gastrointestinal bulgu olmaksızın izole solunum yolu bulgusu vermesi nadirdir. Bu nedenle provokasyon testleri ile astımı tetiklediği kanıtlanmadığı sürece astımda besin maddesi kısıtlaması yapılmaz.

Polen Allerjisi: Hastalara polen konsantrasyonunun yüksek olduğu dönemlerde ev dışı aktivitelerden sakınmaları, bu dönemde mümkünse maske kullanmaları tavsiye edilir. Polen mevsiminde ev havalandırılması en aza indirilmelidir ⁽⁷⁸⁾.

Enfeksiyonlar:

Çocukluk çağında astım ataklarının en önemli nedeni viral solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Başta rinovirüs olmak üzere parainfluenza, influenza, respiratuar sinsiyal virüs ve adenovirüs en çok suçlanan virüslerdir. Sonbahar astım ataklarının en sık görüldüğü mevsimdir. Her astımlı, allerjik olsun ya da olmasın, viral solunum yolu enfeksiyonları

sonucu atak geçirebilir. Orta ve ağır astmalılarda her yıl influenza aşısı önerilmelidir. Ayrıca sinüzit kontrol edilemeyen astıma sıklıkla eşlik eder ve uygun tedavisi ile astım belirtilerinde hızlı bir gerileme görülür. Mikoplazma, klamidy enfeksiyonları da astım belirtileri ve atakları ile ilişkilendirilir.

İrritanlar:

Hava kirliliğinin arttığı dönemlerde hastalar gereksiz fiziksel aktivitelerden sakınmalıdırlar. *Sigara dumanı, boya, parfüm ve toz* gibi hava yolu iritanti sakınmaları gereken faktörlerdir. Solunum yolu enfeksiyonu olan kişilerle temas etmemelidirler. Yapılan çalışmalarda sülfür dioksit ve ozonun hava yolu hiperreaktivitesini arttırdığı gözlenmiştir. Bundan dolayı hava kirliliğinin arttığı dönemlerde hasta evinde kalmalıdır ⁽⁷⁹⁾.

İlaçlar:

Çoğunlukla erişkin astımlıların sorunu olmakla birlikte duyarlı hastalarda aspirin ve nonsteroid antiinflamatuarlar astım atağını ortaya çıkarabilirler. Nonsteroid antiinflamatuarlar IgE bağımlı olmayan mekanizma üzerinden astımı alevlendirir. Bunun prostoglandin sentezinin inhibisyonu ve lökotrien sentezini kontrol eden PGE₂ sentezinin azalması, lökotrienlerin sentezinin artması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Reaksiyon öyküsü veren hastalarda bu ilaçların kesinlikle kullanılmaması gerekir. Reaksiyon çok düşük dozlar ile görülebilir de bir kısım hastada reaksiyon doz ile ilişkilidir. Genellikle en güvenilir ajan olarak kabul edilen parasetamol ile bile reaksiyon görülebilir. Beta blokörler de bronkospazm yapabileceğinden astımlı hastalarda dikkatle kullanılmalıdırlar.

3. Hastalığın Ağırlığının Saptanması (Sınıflama)

Semptomların derecesi, SFT'de oluşan azalmalar ve semptomları gidermek için gereksinim duyulan günlük bronkodilatör ilaç miktarına bakılarak hastalığın ağırlığı saptanır ve tedavi buna göre düzenlenir. Ağırlığına göre astım 4 grupta incelenir: 1. *İntermittan* 2. *Hafif Persistan* 3. *Orta Persistan* 4. *Ağır Persistan* (Tablo V).

Bu sınıflamaya göre hastanın bir gruba dahil edilmesi için bütün özellikleri taşıması gerekmez. Tek bir bulgu da yeterli olabilir. Astım oldukça değişkenlik gösteren bir hastalık olup hastanın ait olduğu grup zamanla değişebilir. Ayrıca hangi şiddette astımı olursa olsun kişi; hafif, orta veya ağır astım atağı geçirebilir ⁽¹⁵⁾.

Tablo V: Ağırliğına Göre Astım Sınıflaması.

	Semptomlar	Gece Semptomları	Solunum Fonksiyonu
Hafif İntermittan	-Semptomlar haftada 1'den az -Eksaserbasyonlar arası tamamen normal ve ataklar kısa sürüyor	-Ayda 2 veya daha az	-FEV ₁ veya PEF ≥ %80 beklenen -PEF değişkenliği < %20
Hafif Persistan	-Semptomlar haftada 1'den fazla, günde 1'den az -Eksaserbasyonlar aktivite ve uykuyu etkileyebilir	-Ayda 2'den fazla	-FEV ₁ veya PEF ≥ %80 beklenen -PEF değişkenliği %20-30
Orta Persistan	-Hergün semptom var -Eksaserbasyonlar aktivite ve uykuyu etkiliyor -Hergün β ₂ agonist kullanıyor	-Haftada 1'den fazla	- FEV ₁ veya PEF %60-80 beklenen -PEF değişkenliği > %30
Ağır Persistan	-Semptomlar sürekli -Eksaserbasyonlar sık -Aktivite kısıtlanmış	-Sık	- FEV ₁ veya PEF ≤ %60 beklenen -PEF değişkenliği > %30

4. Uzun Süreli Tedavi Planının Yapılması

Astımlı çocukların tedavi programında; eğitim, tetik çeken etkenlerin uzaklaştırılması ve hastalığın ağırlığının saptanmasından sonra uzun süreli tedavi planının yapılması yer almaktadır. Ancak bundan önce astım tedavisinde kullanılan ilaçlar ve ilaçların verilmiş yollarından bahsedilecektir.

A. TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR

İlaçlar 2 gruba ayrılır: 1. *Kontrol Edici İlaçlar* (Antienflamatuarlar-Profilaktik İlaçlar)
2. *Semptom Gideren İlaçlar* (Bronkodilatatörler).

Kontrol edici ilaçlar hasta tarafından hergün kullanılan ve uzun etki süresi olan preparatlar olup steroidler, lökotrien antagonistleri, uzun etkili β₂ agonistler, kromoglikat, nedokromil ve teofilin bu grupta yer almaktadır ⁽¹⁴⁾.

Semptom gidericiler ise bronkokonstrüksiyonu düzelterek buna bağlı ortaya çıkan semptomları kısa sürede gideren ilaçlardır. Hergün düzenli olarak kullanılmayıp yakınma olduğu dönemde kullanılırlar. Kısa etkili β₂ agonistler ve antikolinergikler bu grubu oluşturur .

1. Kontrol Edici İlaçlar:

İnhaler Steroidler: Bu grubun en etkin ve ilk seçeneğidir ⁽¹⁵⁾. Hava yolu enflamasyonunun her kademesinde etkilidir. Enflamatuvar hücrelerin bronş mukozasında birikimini, bu hücrelerin aktivasyonunu ve mediatör salınımını önler. Mikrovasküler sızıntı ve ödem engeller. Bronş düz kasında beta-2 reseptör sayısını artırır. Steroidler tüm bu etkilerini DNA düzeyinde protein sentezini etkileyerek ortaya çıkarırlar. Lokal yan etkileri şunlardır:

Orofarangeal kandidiazis; günlük toplam dozu yüksek ve 2 defa yerine 4 defa kullananlarda, aracı tüp olmadan ölçülü doz inhaler (ÖDİ) kullananlarda sık görülür. Geniş hacimli spacer veya kuru toz inhaler kullananlarda daha nadirdir. Ağız yıkama ve gargaranın koruyucu rolü yoktur.

Ses kısıklığı; steroidlerin vokal kordlarda birikip miyopati yapması sonucu meydana gelir. İlacın günlük toplam dozuna bağlıdır. Kuru toz inhalerde daha az görülür.

Öksürük; ÖDİ içinde bulunan oleik asit gibi katkı maddelerinin irritasyonu veya soğuk ilacın orofarinkse çarpması sonucunda meydana gelir. Spacer (aracı tüp) kullanımı bu yan etkiyi azaltır. Kuru toz inhalerde az görülür.

Sistemik yan etkiler dolaşıma geçen steroid dozuna bağlıdır. İnhalasyon ile alınan mikrogram düzeyindeki steroidin ancak çok küçük bir kısmı sistemik dolaşıma geçer. Bu nedenle tedavi dozlarında sistemik etki çok az veya yoktur. İnhalasyon ile alınan ilacın %10'u akciğerlere gider. %80'den fazlası orofarinkse yapışır ve yutulur. Yutulan ilacın %90'dan fazlası karaciğerden ilk geçişte inaktive olur. Dolayısıyla inhalasyon yoluyla alınan steroidin %10-15'i sistemik dolaşıma geçer ⁽⁸⁰⁾. Hasta gargara yaparsa orofarinkste biriken steroid azalır. Ayrıca büyük hacim spacer kullanırsa ilaç partikülleri spacer duvarına yapışır ve orofarinkse yapışan miktar azalır.

Sistemik yan etkiler arasında *büyüme geriliği, osteoporoz, sürrenal yetmezliği* sayılabilir. Bunlar çocuklarda yüksek dozlarda ortaya çıkmaya başlar. 1000 µg/gün üzerinde *hipotalamik-pitüiter aksı bozabileceğine* ilişkin yayınlar vardır. Tablo VI'da çocuklarda kullanılan inhale steroid dozları verilmiştir.

Tablo VI: Çocuklarda Kullanılan İnhal Steroid Dozları

Etken Madde	Düşük Doz (mcg)	Orta Doz (mcg)	Yüksek Doz (mcg)
Beklometazon dipropionat	100-250	250-500	>500
Budesonid-DPI	100-200	200-600	>600
Budesonid-neb, MDI	100-250	250-500	>1000
Flutikazon	100-200	200-500	>500

Sistemik Steroidler: Akut ataklarda 7-10 gün süre ile kullanılırlar. Ağır astımda son çarelerden biridir.

Kromolin ve Nedokromil: Steroidlere göre antienflamatuar etkileri zayıftır. Mast hücrelerinden mediatör salınımını engellerler. Günde 4 doz kullanılmaları bir dezavantajdır. Öksürük semptomu ön planda olanlarda daha iyi sonuç verirler. Hafif astımlılarda 4-6 hafta denenebilir. Cevap alınamazsa inhale steroide geçilir ⁽¹⁵⁾.

Yavaş Salınan Teofilinler: Zayıf bronkodilatör ilaçlardır. İmmünomodülatör etkileri olabileceği tartışılmaktadır. Özellikle noktürnal semptomları düzeltirler. SFT üzerine olumlu etkileri var iken, bronş hiperreaktivitesine etkileri yoktur. Gastrointestinal (bulantı, kusma), kardiovasküler (taşikardi, aritmi) ve santral sinir sistemine (baş ağrısı, konvülsiyon) ait yan etkileri sıktır ⁽⁷⁹⁾.

Uzun Etkili β_2 Agonistler: Bronş düz kasını gevşetirler. Mast hücresinden mediatör salınımını inhibe ederler. Mukosilier klerensi arttırırlar iken vasküler permeabiliteyi azaltırlar. Etkileri 12 saat sürer. Bu nedenle noktürnal semptomları olanlarda iyi sonuç verirler. Huzursuzluk, tremor, çarpıntı, hipopotasemi gibi yan etkileri vardır. Orta ve ağır persistan astımda inhale steroidlerle birlikte kullanılırlar ⁽⁸¹⁾.

Lökotrien Antagonistleri: Lökotrienler, bronş mukozasında eozinofil, bazofil ve mast hücresi gibi enflamatuar hücrelerde sentez edilen ve astım patogeneğinde önemli roller üstlenen mediatörlerdir. Lökotrien antagonistleri iki gruba ayrılırlar:

1. Lökotrien sentezini inhibe eden ilaçlar. “Zileuton” buna örnektir.
2. Lökotrien reseptör antagonistleri. “Montelukast, pranlukast, zafirlukast” bu gruba örnektir.

Antilökotrien ilaçlar yan etki, inhalasyon tekniğinin reddi, kötü inhalasyon tekniği, steroid kullanma korkusu ve düşük kompliyanslı hafif astımlılarda, egzersiz ve aspirinle oluşan astımda koruyucu amaçla, inhale steroidle yeterli kontrolün sağlanamadığı yüksek

doza ihtiyaç duyan hastalarda steroid dozunu azaltmak için kullanılırlar ^(82, 83). Son bilgilere göre; montelukast 2 yaş ve üzerindeki, zafirlukast 7 yaş ve üzerindeki, zileuton ise 12 yaş ve üzerindeki çocuklarda güvenle kullanılmaktadır ⁽¹⁵⁾.

2. Semptom Gidericiler:

Kısa Etkili β_2 Agonistler: Yan etkilerinin azlığı ve bir kaç dakika içinde etkilerinin başlamasından dolayı tercih edilir. 15-30 dakikada maksimum etkiye ulaşarak etkilerini 4-6 saat sürdürürler. Hava yolu düz kasında adenilsiklazı aktive eder ve cAMP'yi arttırırlar. Böylece bronkodilatasyon meydana gelir. Ayrıca mukosilier klerensi arttırma, vasküler permeabiliteyi azaltma ve mast hücreleri ve bazofillerde mediatör salınımı değiştirme etkileri vardır. Taşikardi, bulantı, tremor ve hipokalemi gibi yan etkileri oral formlarında olur.

Antikolinergikler (*İpratropium Bromid*): Bronş mukozasındaki muskarinik reseptörleri bloke ederler. Postganglionik efferent vagal yolu bloke ederek hava yollarının intrinsek vagal tonusunu azaltıp bronkodilatasyon yaparlar.

B. İLAÇLARIN VERİLİŞ YOLLARI

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar oral, parenteral ve inhalasyon yolları ile verilebilir. Ancak verilen ilaçların doğrudan hava yollarına gitmesi, küçük dozlarda kısa sürede maksimum etkinin sağlanması ve sistemik yan etkilerinin minimum olması nedeniyle tercih edilen yol inhalasyondur ⁽¹³⁾. İnhaler ilaçlarla yaşanan en önemli sorun kullanılmasındaki zorluklar nedeniyle hastanın tedavisini aksatmasıdır. Bu nedenle hastalara ayrıntılı bilgi verilmeli, hasta eğitilmeli ve ilaçların nasıl kullanıldığı gösterilmelidir.

İnhalasyon yolu ile ilaçlar dört şekilde verilebilir:

- Ölçülü doz inhaler (Metered Dose Inhaler-MDI)
- Ölçülü doz inhaler + Spacer (Aracı Tüp)
- Kuru Toz İnhaler (Dry Powder Inhaler-DPI)
- Nebülizör

Ölçülü Doz İnhaler (ÖDİ): Her sıkışta daha önce belirlenmiş miktarda ilaç veren aerosollerdir. Doğru kullanılması için el-ağız koordinasyonu gerekir ve teknik olarak uygulanımı oldukça zordur.

Ölçülü Doz İnhaler + Spacer: Çocuklarda inhale aerosol tedavisinde kullanılan aracı tüpler ilacın büyük bir kısmının akciğerlere gitmesini sağlar ve orofarinksten emilimini azaltır. Çok küçük çocuklarda bu aletlerin yüz maskesi eklenmiş küçük hacimli (<350 ml) tipleri kullanılmaktadır. Teorik olarak çocuğun tidal volümü ile ilaç daha kolay temizleneceğinden daha etkindir (Tablo VII) ^(13, 14). İlacın çok miktarda sıkılması sonucu küçük partikülleri birleşerek büyük partiküller oluşturur, bu büyük partiküller spacer duvarına yapışır ve hava yollarına gitmezler. Bu nedenle mutlaka spacer içerisine tek bir doz ilaç sıkılmak gerekir.

Kuru Toz İnhaler: Ölçülü doz inhalere göre kullanımı daha kolaydır. Yüksek nemli ortamlarda kullanılmalarında problem çıkabilir. Bu yöntem kullanıldığında ilaç orofarinkste depolanabilir ve ağız çalkalamayla tam olarak temizlenmeyebilir. Özellikle inhale steroid kullanımında oral kandidiazis riski taşır. Ancak hastaların en çok tercih ettikleri inhalasyon yoludur.

Nebülizörler: İlaçları aerosolize eden cihazlardır. Diğer yöntemlere göre üstünlüğü yoktur. Bebeklerde ve uyum sağlanamayan akut ataktaki erişkinlerde tercih edilebilir. Hava kompresörlü nebulizörler kaba ve çok etkin olmayan aerosol sistemleridir. Nebülizöre koyulacak ilaç hacmi 4 ml veya daha fazla olmalıdır.

Tablo VII: Yaşlara Uygun Aracı Tüpler

Cihazlar	<4 Yaş	4-6 Yaş	>6 Yaş
ÖDİ + Küçük Hacimli Aracı Tüp	+		
ÖDİ + Büyük Hacimli Aracı Tüp		+	+
Kuru Toz İnhaler			+
Nebülizör*	+	+	+

*>6 Yaş'ta nebulizör maskesiz, ağızlıkla verilebilir.

C. UZUN SÜRELİ TEDAVİ PLANI

Tedavide temel kural hastalığın ağırlığına göre ilaç doz ve çeşidini ayarlamaktır. Hasta semptomlar ve PEF ölçümleri ile izlenir, bunlarda oluşacak değişikliklere göre tedavi yeniden düzenlenir. Bu şekilde astımın ağırlığına göre tedavinin ayarlanması yöntemine “**basamak tedavisi**” denir. Burada amaç en az ilaç kullanılarak en etkin tedaviyi sağlamaktır. İlk önce hastanın klinik bulgularına göre hangi basamakta olduğuna karar verilir (Tablo V). Hastaya başlangıçta o basamak için geçerli olan ve kısa süreli oral steroidleri de içeren maksimum bir tedavi başlanıp hastalık en kısa zamanda kontrol altına alınır. Hastalık 2-4 ay süre ile kontrol altına alınmışsa bir alt basamağa geçilir. Kontrol altında değil ise veya şikayetleri artmışsa bir üst basamağa geçilir. Özellikle küçük çocuklarda, tedaviye 6-8 hafta içinde yanıt iyi değilse alternatif tanı ve tedaviler gözden geçirilmelidir ⁽¹⁵⁾. Ancak çocuğun ilaçları doğru kullandığından emin olmak ve çevre kontrolünü sağlamış olmak gerekir. Tüm basamaklarda ihtiyaç oldukça ve günde dört defayı geçmeyecek şekilde inhale kısa etkili β_2 agonist kullanılır ⁽⁵¹⁾. β_2 agonist ilaçların yüksek dozda ve sürekli kullanılması bronş düz kas hücrelerinde β reseptörlerin sayısında azalmaya ve sekonder steroid rezistansına neden olabilir.

Basamak 1 (İntermittan Astım): Tetikleyici bir etken ile karşılaşma öncesi intermittan inhale β_2 agonist verilebilir. Uzun süreli profilaksiye ihtiyaç yoktur. Eğer β_2 agonistlere ihtiyaç haftada 3’ten fazla ise (egzersiz öncesi veya 4-6 haftadan sık tekrarlayan akut alevlenmeler dışında) bir üst basamağa geçilir. Ayrıca şiddetli atakları olanlar basamak 3 gibi tedavi edilir.

Basamak 2 (Hafif Persistan Astım): Düzenli profilaksiye ihtiyaç vardır. Profilakside yaş durumu gözetmeksizin bütün hafif persistan astımlılara ilk seçenek olarak düşük doz inhale steroid başlanması tavsiye edilmektedir. Kromolin, nedokromil, lökotrien antagonistleri ya da yavaş salımlı teofilin inhale steroide alternatiftir (5 yaş üzerinde) ⁽¹⁵⁾. 5 yaşın altında ise kromolin ya da lökotrien antagonistleri alternatif oluşturur.

Basamak 3 (Orta Persistan Astım): 5 yaşın altındakilere ilk seçenek orta doz inhale steroid kullanılmasıdır. Özellikle noktürnal yakınmalar için uzun etkili oral β_2 agonist, lökotrien antagonistleri (montelukast ≥ 2 yaş) veya yavaş salımlı teofilin tedaviye eklenir. Başka bir alternatif de tek başına yüksek doz inhale steroid kullanmaktır. 5 yaş üzeridekilerde ise ilk seçenek düşük-orta doz inhale steroidle birlikte uzun etkili inhale β_2 agonist kullanılmasıdır. Diğer seçenekler ise orta doz inhale steroidle birlikte yavaş salımlı

teofilin, uzun etkili oral β_2 agonist veya lökotrien antagonistleri kullanmaktır ⁽¹³⁾. Bu grupta da tek başına yüksek doz inhale steroid kullanılabilir.

Basamak 4 (Ağır Persistan Astım): Yüksek doz inhale steroid ve uzun etkili inhale β_2 agonist ile birlikte, hastanın ihtiyacına göre, yavaş salımlı teofilin, uzun etkili oral β_2 agonist, lökotrien antagonistleri ve oral steroidlerden biri veya daha fazlası tedaviye eklenir. Küçük çocuklarda tedavinin ev tipi nebulizer ile yapılması uygundur.

5. Atakların Tedavisi

Astımlı hasta iki nedenden dolayı akut atak geçirir: 1) Yetersiz veya uygun olmayan kronik tedavi. 2) Tetik çeken bir etken ile karşılaşma. Astım atağında gelen her hastada önce atağın şiddeti belirlenmelidir (Tablo VIII).

Tablo VIII: Çocuklarda Akut Astım Atağının Derecelendirilmesi

Bulgular	Hafif	Orta	Ağır
Nefes darlığı	Yürürken var	Konuşurken var	İstirahatte var
Bilinç	Ajite olabilir	Genellikle ajite	Ajite / konfüzyon
Solunum hızı	Normal / Artmış	Artmış	Çok artmış
Yardımcı Solunum Kasları	Katılmıyor	Genellikle katılır	Katılır
Wheezing	Orta derecede	Kulakla duyulabilir	Kulakla duyulur
Nabız	Normal	Normal/artmış	Taşikardi/bradikardi
PEF (%)	>%80	%50-80	<%50
PaO ₂	Normal	>60 mmHg	<60 mmHg
PaCO ₂	<42 mmHg	<42 mmHg	≥42 mmHg
SaO ₂	>%95	%91-95	<%90
Pulsus Paradoksus	Yok <10 mmHg	Olabilir 10-25 mmHg	Sıklıkla 20-40 mmHg

Not : Sınıflandırma için tüm parametrelerin bulunmasına gerek yoktur.

A. EVDE AKUT ATAĞIN TEDAVİSİ

PEF ölçümü ile birlikte öksürük, nefes darlığı, hışıltı, göğüste sıkışma hissi, yardımcı solunum kaslarının kullanılması ve suprasternal çekilme gibi bulgular not edilmelidir. Ardından başlangıç tedavisi uygulanır: İnhalasyon kısa etkili β_2 agonist, ölçülü doz inhaler (ÖDİ)

ve uygun aracı tüp (spacer) kullanarak 20 dakika ara ile 3 kez 2-4 puff uyulanır. Nebülizör ile de 0,15 mg/kg dozunda tek doz verilebilir. Üç farklı cevap alınır:

İyi Yanıt (hafif atak): PEF>%80'dir. Hışiltı, nefes darlığı yoktur. 4 saat içinde β_2 agoniste yanıt alınırsa 24-48 saat boyunca her 3-4 saatte bir β_2 agoniste devam edilir. İn hale kortikosteroid alan hastalarda doz 7-10 gün boyunca 2 katına çıkılır. Ardından hekimle temasa geçilir.

Kısmi Yanıt (orta atak): PEF %50-80 arasındadır. Devamlı hışiltı ve nefes darlığı vardır. Tedaviye oral steroid eklenir (0,5-1 mg/kg/doz). β_2 agoniste devam edilir. Hekimle acilen temasa geçilir.

Kötü Yanıt (ağır atak): PEF<%50'dir. Belirgin hışiltı ve nefes darlığı vardır. Oral steroid başlanır. β_2 agoniste devam edilir. Acil servise başvurulur ⁽⁸⁴⁾.

B. HASTANEDE AKUT ATAK TEDAVİSİ

Hasta acil servise 3 durumda gelebilir:

- FEV1 veya PEF $\geq$ %50 ise inhale β_2 agonist 20 dakika ara ile 3 defa verilir. Oksijen desteği tedaviye eklenir. Düzelme yoksa veya hasta yakın zaman önce oral kortikosteroid almışsa parenteral kortikosteroid başlanır (1-2 mg/kg/gün).
- FEV1 veya PEF <%50 ise inhale β_2 agonist ve antikolinergik her 20 dakikada bir 1 saat boyunca verilir. Oksijen desteği ve sistemik kortikosteroid başlanır.
- Hasta acil servise geldiğinde solunumu durmuş olabilir. Hemen entübe edilir. Mekanik ventilasyona bağlanır. Nebülize β_2 agonist ve antikolinergik ile birlikte intravenöz kortikosteroid tedavisi başlanır. Yoğun bakıma alınır.

Birinci ve ikinci durumda hasta ilk tedavi yaklaşımlarından sonra yeniden değerlendirilir.

Orta Atak: PEF %50-80 arasındadır. Saatte bir kısa etkili inhale β_2 agonist, sistemik kortikosteroid (veya inhale steroid dozu arttırılır) tedavileri verilir. Düzelme yoksa tedaviye 1-3 saat daha devam edilir.

Ciddi Atak: PEF<%50'dir. Devamlı veya her saat başı inhale kısa etkili β_2 agonist ve inhale antikolinergik verilir. Oksijen desteği ve sistemik kortikosteroid tedaviye eklenir.

Hasta yeniden değerlendirilir:

İyi Yanıt: PEF $\geq$ %70 ve fizik muayene normaldir. Hasta eve yollanır. Evde inhale kısa etkili β_2 agonist ve kortikosteroid tedavisine devam edilir. Hasta eğitimi yeniden gözden geçirilir.

Kısmi Yanıt: PEF %50-70 arasındadır. Orta derecede semptom vardır. Hasta yeniden değerlendirilir: Ya evine gönderilir ve evde “iyi yanıt” maddesindeki tedavi uygulanır ya da hastaneye yatırılır. Hastanede inhale kısa etkili β_2 agonist, inhale antikolinergik, sistemik kortikosteroid ve oksijen tedavisi verilir. Hasta PEF/PaO₂ monitorizasyonuna alınır.

Kötü Yanıt: PEF < %50’dir. Ciddi semptomlar ve konfüzyon vardır. Hasta yoğun bakım ünitesine yatırılır. İnhalasyon kısa etkili β_2 agonist (devamlı veya saat başı), inhale antikolinergik, intravenöz kortikosteroid ve oksijen tedavisi verilir. Gerekirse aminofilin tedaviye eklenir. Mekanik ventilasyona geçilebilir.

Hastaneye yatırma endikasyonları şunlardır:

1. Mortalite riski yüksek hastalar
2. Atak şiddetli ise (PEF < %50)
3. Bronkodilatatöre hemen cevap alınmamışsa ve 3 saatlik gecikme varsa
4. Steroid başlandıktan 2-6 saat sonra düzelme yoksa
5. Bütün tedavilere rağmen hastanın genel durumu giderek bozuluyorsa
6. Oksijen tedavisine rağmen PaO₂ < 60 mmHg ve PCO₂ > 42 mmHg ise.

Hastanede akut astım atağında kullanılan ilaç dozları şöyledir:

Salbutamol (nebülizer form): 0,15 mg/kg (minimum doz 2,5 mg) 20 dakikada bir 3 doz verilir (maksimum 10 mg). Gerektiğinde 1-4 saatte bir veya 0,5 mg/kg/saat devamlı nebülizasyon ile verilir. Optimal kullanım için 6-8 L/dakika gaz akımı sağlanmalıdır. Aerosol en az 4 ml’ye sulandırılmalıdır. *ÖDİ Formu:* 4-8 puff 20 dakikada bir 3 doz sonrasında ise gerektiğinde 1-4 saatte bir uygun aracı tüp (inhalasyon aparatı-spacer) ile verilir.

İpratropium Bromide (nebülizer form): 0,25 mg 20 dakikada bir 3 doz verilir. 2-4 saatte bir tekrarlanabilir (salbutamol ile nebülizerde karıştırılabilir). İlk seçilecek ilaç değildir. β_2 agonist tedaviye eklenmelidir.

Steroidler (prednisone, metilprednisolone, prednisolone): 1-2 mg/kg 4-6 saatte bir ilk 24-48 saatte, sonrasında 1-2 mg/kg/gün 2 dozda (maksimum 60 mg/gün) PEF > %70 olana dek 3-10 gün süre ile kullanılır.

6. Düzenli Takip

Astımlı hastaların hekim tarafından düzenli takibi teröpatik amaçlara ulaşmada çok önemlidir. Evdeki PEF ve semptom kayıtlarının, ilaç kullanım tekniğinin, risk faktörlerinin ve bunları kontrol yöntemlerinin sık aralıklarla gözden geçirilmesi iyi bir astım kontrolü için esastır.

Bazı durumlarda astım uzmanıyla konsültasyon önerilmektedir ⁽¹³⁾. Bunlar:

- Hastanın hayatı tehdit eden ciddi bir atak geçirmiş olması
- Semptom ve bulguların atipik ya da ayırıcı tanıda sorun olması
- Astımı komplike eden klinik tabloların varlığı (sinüzit, alerjik rinit, nazal polipler, aspergilloz)
- İlave tanısal testlere ihtiyaç (cilt testi, rinoskopi, tam solunum fonksiyon ve bronş provokasyon testleri)
- Hastanın astım tedavisine optimal yanıt vermemesi
- Hastanın astım kontrolü için basamak 3 veya 4 tedaviye ihtiyaç duyması (orta-ağır astım)
- Hastanın immünoterapi başlanması, tedaviye uyum, çevresel kontrolün sağlanması ve tedavi komplikasyonları yönünden yardım alması gerektiğinin düşünülmesidir.

MATERYAL ve METOD

Olgular:

Çalışmaya SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde 1999-2005 yılları arasında astım tanısıyla düzenli olarak izlenen ve en az üç yıl inhaler steroid ile kontrol edici tedavi uygulanmış toplam 72 hasta dahil edildi. Hastaların 37'si inhaler steroid ile koruyucu tedavi uygulanmaya devam edilen semptomatik grubu, 35'i de inhaler steroid tedavisi en az bir yıl önce kesilmiş asemptomatik grubu oluşturmaktaydı.

Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardı:

- Astım dışında herhangi bir kronik hastalığı olmaması
- Her 2-4 ayda bir düzenli olarak takiplerine gelmiş olması
- Başvuruda 6 yaşın üzerinde olması
- Solunum fonksiyon testi yapabiliyor olması
- Atopik özellik göstermesi ve cilt testinde ev tozu allerjisi saptanması
- En az 3 yıl inhale steroid profilaksisi almış olması
- Asemptomatik grup için inhaler steroid tedavisinin en az 1 yıl önce kesilmiş olması.

Hastaların astım tanısı ve şiddeti "Astım Tanı ve Tedavisi için Uluslararası Uzlaşım Raporu"ndaki kriterlere göre tayin edildi ^(13, 15). Hastalar ve ailelerine çalışma hakkında bilgi verilip onayları alındı.

Çalışma Düzeni:

Polikliniğimizde izlenen hastaların dosya kayıtları incelenerek çalışma kriterlerine uygun 121 hasta belirlendi. Bu hastaların cinsiyet, ilk başvuru yaşı, semptomların süresi ve sıklığı, inhale steroid başlama zamanı, başvuru anında boy ve tartı, doğum tartısı, anne sütü süresi, formül mama ile beslenme süresi, ailede atopik hastalık öyküsü, çevresel risk faktörleri, serum IgE düzeyleri, başvurudaki solunum fonksiyon testi değerleri, kullandığı tedavi ve inhalasyon aparatına ilişkin bilgiler dosya kayıtlarından elde edildi. Çalışmada 121 hastanın 102'sine ulaşıldı ve görüşmeye çağrıldı. 89 hasta çağrımıza yanıt vererek görüşmeye geldi. Bu hastaların da 17'sinin, uygulanan testler ve görüşme sonucunda tam olarak çalışma kriterlerine uymadığı tespit edildi ve çalışma toplam 72 hasta ile yürütüldü. Hasta ile birlikte ebeveynlerden en az birinin, tercihen annenin görüşmeye katılması istendi. Ailelerin tamamı

sosyal güvence altında olup çıkartılan katkı payı muafiyet raporu sayesinde ilaç teminleri ücretsizdi. Görüşme esnasında hastaların anamnez bilgileri tekrar sorgulandı. Anne baba eğitim düzeyi, aylık gelir, evde yaşayan toplam insan sayısı, evin yüzölçümü, çevresel önlemler ve asemptomatik grupta rekürrens varlığı araştırıldı. Boy ve tartı ölçümü ile birlikte solunum fonksiyon testleri yapıldı. Kullandığı aparat ve inhalasyon becerileri değerlendirildi. Semptom kayıt formu ve PEFmetre verilerek bir ay sonra ikinci bir görüşmeye çağırıldı. Bu ikinci görüşmede cilt testi uygulandı ve PEFmetre değerleri kaydedildi. Olguların her birine ait bilgiler Şekil 1’deki standart form kullanılarak dokümanite edildi.

Şekil 1: Hastalara Ait Verilerin Dokümanite Edildiği Standart Form

- *Adı soyadı:*
- *Grup: 1- Tedavi kesilen (asemptomatik) 2-Tedaviye devam edilen (semtomatik)*
- *Cins: 1- kız 2-erkek*
- *İlk başvuru yaşı:*
- *Son başvuru yaşı:*
- *Takip süresi (yıl):*
- *Şikayetin başladığı yaş:*
- *Tanı aldığı yaş (inhale steroid başlandığı yaş):*
- *Toplam inhale steroid süresi:*
- *Başvuru anında boy (cm-SD):*
- *Son boy (cm-SD):*
- *Başvuru anında ağırlık (kg-SD) :*
- *Son ağırlık (kg-SD):*
- *Eşlik eden atopik hastalık: 1-yok 2-var (rinit, egzema, besin alerjisi, diğer)*
- *Serum IgE (IU/mL):*
- *Doğum tartısı (gr):*
- *Anne sütü süresi (ay):*
- *Formül mama ile beslenme: 1- yok 2- 0-6 ay 3- 6 ay <*
- *Geçirdiği hastalık ve operasyonlar: 1-yok 2-otit 3-sinüzit 4-pnömoni 5-bronşiyolit 6-tonsillektomi 7-adenoidektomi 8-döküntülü hastalık 9-tüberküloz 10-diğer*

- *Anne eğitim düzeyi:* 1-okuma yazma yok 2-okuma yazma biliyor 3-ilkokul mezunu 4-ortaokul mezunu 5-lise mezunu 6-üniversite mezunu
 - *Baba eğitim düzeyi:* 1-okuma yazma yok 2-okuma yazma biliyor 3-ilkokul mezunu 4-ortaokul mezunu 5-lise mezunu 6-üniversite mezunu
 - *Evde yaşayan toplam insan sayısı:*
 - *Aylık ortalama gelir (TL):* 1-500 milyon altı 2- 500 milyon-1 milyar 3- 1-1.5 milyar 4- 1.5 milyar ve üzeri
 - *Evin yüzölçümü (m²):* 1- 50 ve altı 2- 50-100 3- 100-150 4- 150 ve üzeri
 - *Ailede astım:* 1- yok 2- anne 3- baba 4- kardeş 5-diğer
 - *Soygeçmişte atopik hastalık:* 1- rinit 2- egzama 3- besin alerjisi 4-diğer
 - *Kendi odası:* 1-yok 2-var
 - *Evde sigara içen:* 1-yok 2-var
 - *Evde rutubet, hayvan:* 1-yok 2-rutubet 3-hayvan
 - *Uyuduğu odada halı, tüylü oyuncak, kumaş kaplı eşya:* 1-yok 2-halı 3-diğer
 - *Evin ısınma şekli:* 1-kömür sobası 2-elektrik sobası 3-doğalgaz sobası 4-kalorifer
 - *Kreşe gitme:* 1-yok 2- 3 yaş ve öncesi 3- 3 yaş sonrası
 - *Takip öncesi hastaneye yatış (sayı):*
 - *Takip sonrası hastaneye yatış (sayı):*
 - *Takip öncesi acile başvuru sayısı:*
 - *Takip sonrası acile başvuru sayısı:*
 - *Takip süresince toplam atak sayısı:*
 - *Takip sırasında yıllık ortalama okul günü kaybı:*
 - *Solunum fonksiyon testi (başvuru):* FEV₁ - FVC - FEV₁/FVC - PEF - FEF₅₀
 - *Solunum fonksiyon testi (son):* FEV₁ - FVC - FEV₁/FVC - PEF - FEF₅₀
 - *Cilt testi:* 1- ev tozu allerjisi 2- ev tozu+diğer
 - *Günlük PEF değişkenliği (% ortalama):*
 - *Kullandığı tedavi:* 1-budesonide veya fluticasone 2- 1 + montelukast 3- 1 + uzun etkili β_2 agonist 4- 1 + uzun etkili β_2 agonist + montelukast
 - *Kullandığı aparat:* 1-spacer (yüz maskesiz) 2-turbuhaler 3-discus
 - *İnhalasyon beceri puanı:*
-

İzlem ve Tedavi:

Polikliniğimizdeki astım izlem protokolüne göre tüm hastalar 2-4 aylık periyotlarla kontrole gelmekte ve bu kontrollerde tarafımızdan verilen, semptom ve β_2 agonist kullanım sıklığını gösteren çizelgeleri de beraberinde getirmektedirler. Hastaların her kontrolde çevresel risk faktörlerinin kontrolüne ilişkin önlemler konuşulmakta, inhalasyon becerileri ve bazı olgularda PEFmetre sonuçları değerlendirilip tedavi şekli belirlenmektedir. Tedavide ilk olarak yüksek doz inhale steroid başlanmakta (budesonide ≥ 800 mcg ya da fluticasone ≥ 500 mcg) ardından 1-2 ay sonraki kontrol sonucunda semptom kontrolü sağlanan olgularda düşük doza geçilmektedir. Basamak tedavisine göre gerekli olgularda uzun etkili β_2 agonist ya da lökotrien antagonistleri tedaviye eklenmektedir. Takiplerde semptomları kontrol eden en düşük inhale steroid dozuyla tedaviye devam edilmektedir. Bütün olgularda lüzum halinde kısa etkili inhale β_2 agonist verilmektedir. En düşük steroid dozunda izlenen olgularda ilk önce yaz döneminde profilaksi kesilmekte, eğer semptomlar tekrarlamazsa ve olgu son bir yıl içinde atak geçirmemişse tedavi tamamen sonlandırılmaktadır.

Solunum Fonksiyon Testi:

Hastaların asemptomatik olduğu dönemde spirometre ile (Microloop: Micro Medical Ltd, England) FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF, FEF₅₀ değerleri ölçüldü . Test öncesi çocuklara testin nasıl yapılacağı ve manevralar hakkında bilgi verildi. Üç ölçüm yapılarak elde edilen en yüksek değer Spida bilgisayar programı kullanılarak kaydedildi. Veriler cins, yaş ve boya göre beklenenin yüzdesi olarak ifade edildi. Başvurudaki ve son görüşmedeki SFT değerleri istatistiksel analizde kullanıldı.

Cilt Testi ve Total IgE:

Serum total IgE düzeyleri Immulite metoduyla hastanemiz laboratuvarında ölçüldü. Tüm olgularda 70 IU/ml üzerindeki değerler atopi sınırı kabul edildi. Cilt testi (Multitest II: Lincoln Diagnostic Inc. Coop., USA) ise tüm hastaların ön kol volar yüzüne pozitif ve negatif kontrolle birlikte (histamin ve saline) 8 adet allerjen ekstresi (karışık ağaç, karışık çimen, yabani otlar, hayvan epitel ve döküntüsü, d. farinae, d. pteronyssinus, alternaria, aspergillus mix) uygulayarak gerçekleştirildi. Histaminle elde edilenden daha geniş reaksiyon pozitif kabul edildi.

PEFmetre İzlemi:

Hastaların hepsine çalışma nedeni ile ilk görüşmeye çağrıldıklarında aynı tip PEFmetre verildi (Mini-Wright: Clement Clarke International Ltd, England). Hastalardan, eğer ilaç kullanıyorlarsa, sabah kalktıklarında henüz ilaç kullanmadan derin bir inspiryumdan sonra kuvvetli bir ekspirasyonla PEFmetreye üflemleri istendi. Görüşme esnasında hastalara bu işlem yaptırılarak uygun kullandıklarından emin olundu. Hastaların üç kez üfleme sonrası elde edilen en yüksek değeri kaydetmesi, aynı işlemi bir kez de gece yatarken ancak bu sefer ilaçlarını kullandıktan sonra tekrarlamaları gerektiği belirtildi ve bir aylık kayıt çizelgesi verildi. İkinci görüşmede getirilen çizelge aracılığıyla günlük ortalama PEF değişkenliği hesaplandı.

İnhalasyon Becerilerinin Değerlendirilmesi:

Yüz maskesiz büyük hacimli aracı tüple (spacer) ölçülü doz inhaler (MDI) ya da kuru toz inhaler (DPI) kullanan hastalarımızın, her bir parametrenin 1 puan değerinde olduğu ve tüm parametrelerin doğru bir şekilde gerçekleştirilmesi durumunda toplam skorun 8 olduğu bir skorlamaya göre inhalasyon becerileri değerlendirildi. Poliklinik izleminde hastalarımıza gösterilmiş olan inhalasyon tekniği ve literatür bilgileri ışığında bu skorlama geliştirildi (Tablo IX) ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Tablo IX: Total İnhalasyon Beceri Puanını Oluşturan Parametreler

Parametre	Maskesiz Spacer ve MDI	DPI
1	İlacı salla.	Kapağı aç.
2	İlacı spacer'a uygun şekilde yerleştir.	İlacı kur.
3	Spacer'ın diğer ucunu dişlerinin ve dudaklarının arasına sıkıca al.	İlacı içine çekmeden önce normal bir nefes ver.
4	İlacı sıkmadan önce normal bir nefes ver.	İlacın ağız kısmını dişlerinin ve dudaklarının arasına sıkıca al.
5	Spacer'ın içine tek bir doz ilaç sık.	Hızlı ve derin bir nefes al.
6	En az 5 kez derin nefes al-ver.	İlacı ağızından çıkar.
7	Spacer'ın valfinin hareket ettiğini gözle.	5 sn nefesini tut.
8	30-60 sn bekle ve 2. doz için 1-7 basamakları tekrarla.	2. doz için 1-7 basamakları tekrarla.

İstatistiksel Analiz:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler “GraphPad Prisma V.3” paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, ikili grupların karşılaştırmasında (başvuru yaşı, takip süresi, inhalasyon beceri puanı vb.) bağımsız t testi, grupların tekrarlayan ölçümlerinde (başvurudaki ve son ölçülen solunum fonksiyon testi, boy ve ağırlık SD vb) eşleştirilmiş t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında (anne-baba eğitim düzeyi, evde rutubet, hayvan varlığı vb) ki-kare (χ^2) testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



BULGULAR

Çalışmaya alınan 72 olgunun 35'ini asemptomatik grup, 37'sini ise semptomatik grup oluşturmakta idi. Tüm olguların 24'ü (%33,3) kız, 48'i (%66,7) erkek idi. Tüm çalışma grubunun genel özellikleri Tablo X'da verilmiştir.

Tablo X: Tüm Çalışma Grubunun Genel Özellikleri

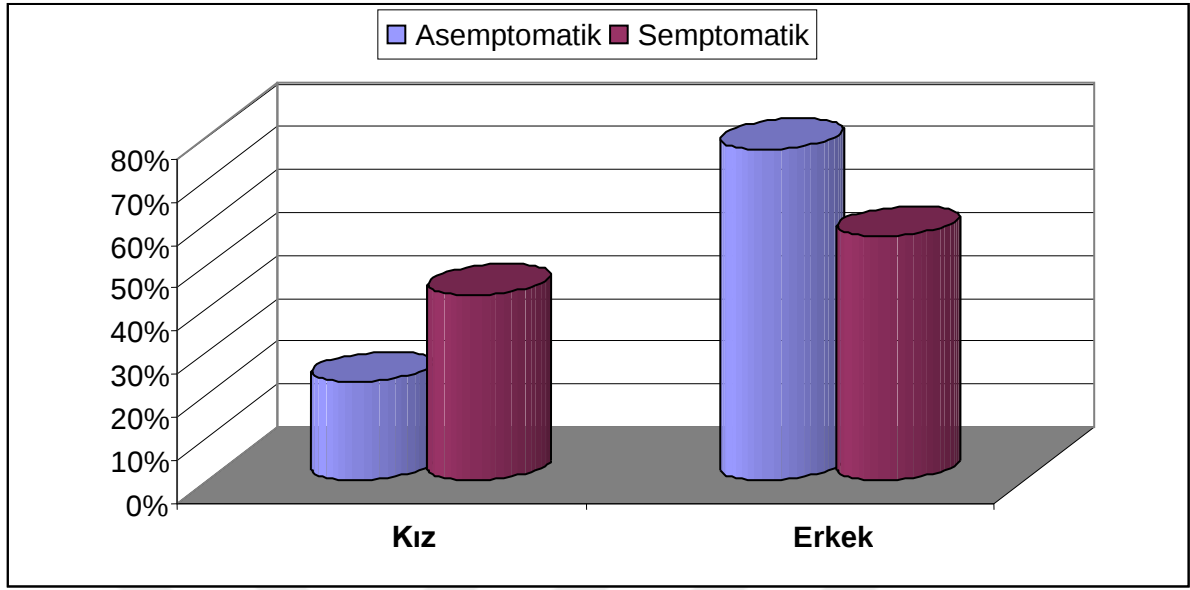
	n	Min.	Max.	Ort±SS
Başvuru Yaşı (yıl)	72	6	14	8,61±2,17
Son Yaş (yıl)	72	10	19	13,04±2,28
Takip Süresi (yıl)	72	3,8	5	4,43±0,4
Şikayetlerin Başladığı Yaş (yıl)	72	0,25	12	3,75±2,83
Tanı Yaşı (yıl)	72	1	13	6,49±2,35
İnhale Steroid Süresi (yıl)	72	3	12	5,22±2,09
Başvuruda Boy SD	72	-2,50	3,08	-0,18±0,99
Son Boy SD	72	-2,41	3,10	-0,13±0,99
Başvuruda Ağırlık SD	72	-1,61	1,94	-0,10±0,84
Son Ağırlık SD	72	-3,16	3,44	-0,13±1,14
Doğum Tartısı (kg)	72	1,5	4,80	3,32±0,67
Anne Sütü Süresi (ay)	72	0	24	11,47±7,72
Total IgE (IU/ml)	72	82	2238	360,26±332,78

Asemptomatik gruptaki 35 hastanın 8'i (%22,9) kız, 27'si (%77,1) erkek iken semptomatik gruptaki 37 hastanın 16'sı (%43,2) kız, 21'i (%56,8) erkek idi (Şekil 2). Her iki grupta da genel olarak erkekler daha fazla olmakla birlikte, **iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$; $\chi^2:3,64$)(Tablo XI).**

Tablo XI: İki Grubun Cinsiyet Dağılımı

		Asemptomatik Grup		Semptomatik Grup		$\chi^2:3,64$ $p<0,05$
Cinsiyet		n	%	n	%	
	Kadın	8	22,9	16	43,2	
	Erkek	27	77,1	21	56,8	

Şekil 2: İki Grubun Cinsiyet Dağılımı

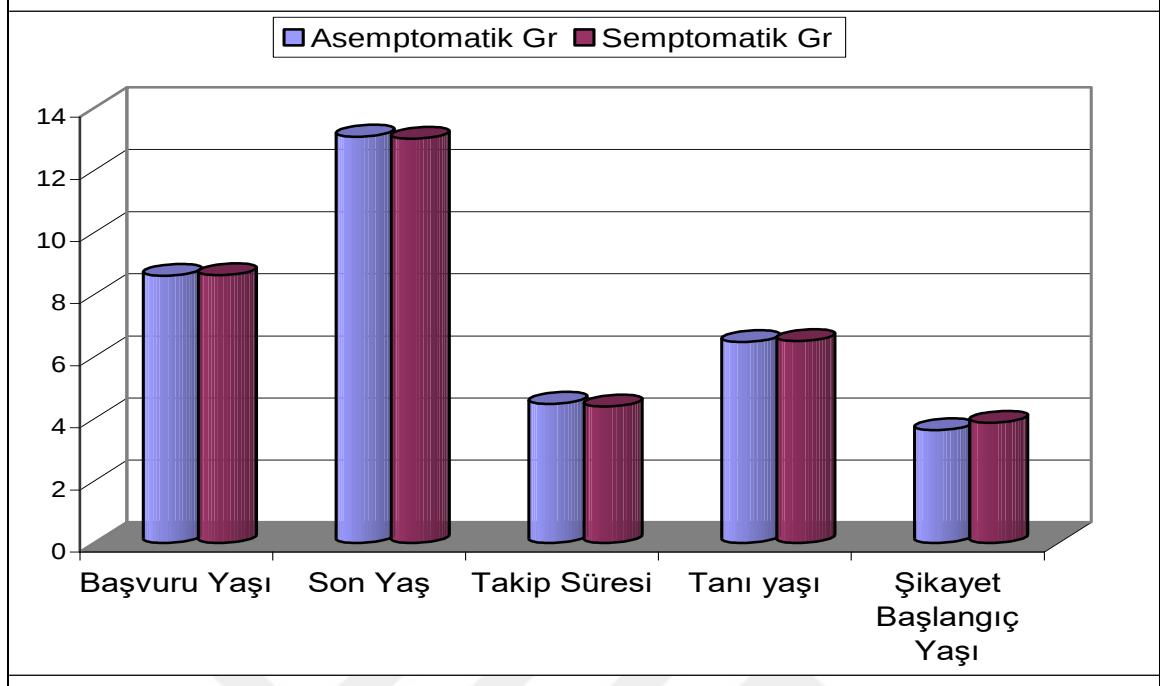


Aseptomatik grubun başvuru yaşı ve son yaşı sırasıyla $8,60 \pm 2,16$ ve $13,08 \pm 2,27$ yıl iken, semptomatik grubun $8,62 \pm 2,21$ ve $13,01 \pm 2,31$ yıl idi. Hastaların takip süreleri aseptomatik grupta $4,48 \pm 0,38$ yıl, semptomatik grupta $4,39 \pm 0,43$ yıl idi. Şikayet başlangıç yaşı ve tanı yaşı aseptomatik grupta $3,63 \pm 2,94$ ve $6,47 \pm 2,67$ yıl iken, semptomatik grupta $3,87 \pm 2,75$ ve $6,50 \pm 2,05$ idi. Aseptomatiklerin içinde 12 (%34) olgunun şikayet başlangıcı 2 yaş ve altında iken semptomatik grupta 14 (%37) hastanın şikayetleri 2 yaş ve altında başlamıştı. Bu parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo XII ve Şekil 3).

Tablo XII: Grupların Başvuru, Son, Şikayet Başlangıç ve Tanı Yaşları ile Takip Sürelerinin Karşılaştırması

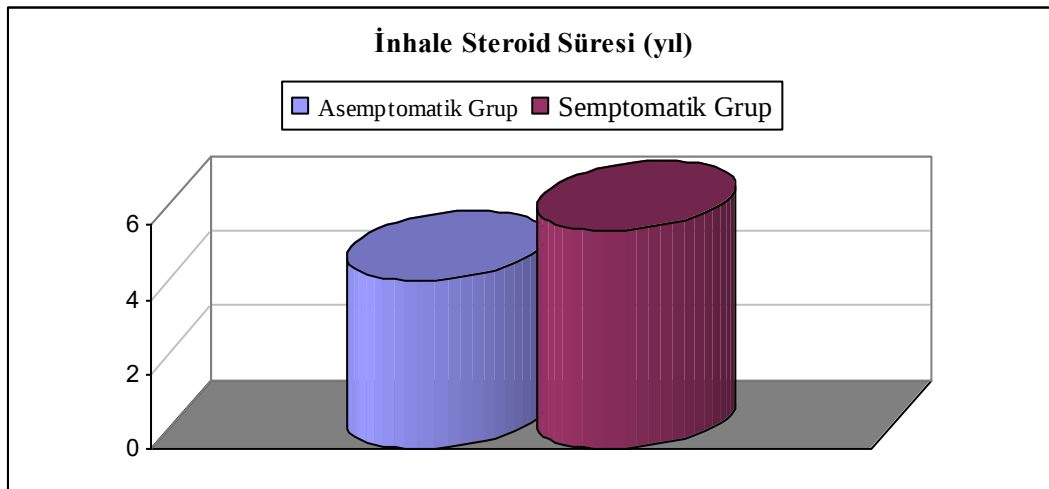
Parametre (yıl)	Aseptomatik Grup	Semptomatik Grup	t	p
	Ort±SS (n:35)	Ort±SS (n:37)		
Başvuru Yaşı	8,60±2,16	8,62±2,21	-0,05	>0,05
Son Yaş	13,08±2,27	13,01±2,31	0,14	>0,05
Takip Süresi	4,48±0,38	4,39±0,43	1,04	>0,05
Şikayet Başlangıç Yaşı	3,63±2,94	3,87±2,75	-0,36	>0,05
Tanı Yaşı	6,47±2,67	6,50±2,05	-0,05	>0,05

Şekil 3: Grupların Başvuru, Son, Şikayet Başlangıç ve Tanı Yaşları ile Takip Süreleri



Aseptomatik grupta toplam inhale steroid kullanma süresi $4,53 \pm 2,02$ yıl olarak saptanırken, semptomatik grupta bu süre $5,87 \pm 1,96$ yıl idi. Takip süresine göre bu sürenin daha uzun saptanması, bazı olgulara bize başvurmadan önce düzenli inhale steroid tedavisi başlanmış olmasından kaynaklanıyordu. **Toplam inhale steroid kullanma süresi bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($t: -2,86$; $p < 0,01$) (Şekil 4).**

Şekil 4: İki Grubun Toplam İnhal Steroid Kullanma Süreleri



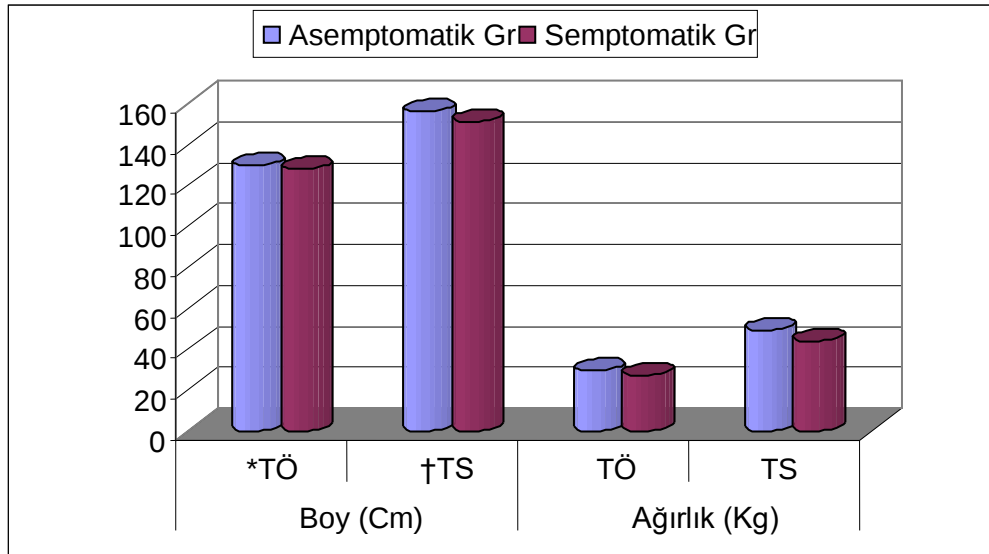
Aseptomatik gruptaki hastaların başvuruda ve son ölçülen boy ve ağırlık SD'leri arasında fark saptanmadığı gibi bu parametreler açısından semptomatik grupta da fark yoktu. Bunun yanında iki grup boy ve ağırlık SD'leri açısından birbiriyle karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo XIII, Şekil 5).

Tablo XIII: Grupların Başvuruda ve Son Ölçülen Boy ve Ağırlık SD Değerleri*

		Aseptomatik Grup	Semptomatik Grup		
		Ort±SS (n:35)	Ort±SS (n:37)	t	p
Boy (SD)	Başvuruda ölçülen	0,12±0,90	-0,06±1,04	1,36	>0,05
	Son ölçülen	-0,31±0,96	-0,35±0,78	1,83	>0,05
	Z	-1,69	0,40		
	p	>0,05	>0,05		
Ağırlık (SD)	Başvuruda ölçülen	0,07±0,92	-0,27±0,73	1,75	>0,05
	Son ölçülen	0,18±1,16	-0,30±0,88	1,85	>0,05
	Z	-1,01	0,34		
	p	>0,05	>0,05		

*Tablonun sağında gösterilen t ve p değerleri iki grubun birbiriyle karşılaştırılmasının sonuçlarıdır. Z ve p değerleri ise grupların kendi içlerindeki karşılaştırmaları göstermektedir.

Şekil 5: Grupların Boy (cm) ve Ağırlık (kg) Ortalamaları



*TÖ: Tedavi Öncesi

†TS: Tedavi Sonrası

Koruyucu tedavisi kesilmiş olan asemptomatik grubu oluşturan hastaların ortalama seum total IgE değeri 338,06±382,71 (min. 82, max. 2238) IU/ml idi. Semptomatik grupta bu değer 381,27±281,34 (min. 103, max. 1320) IU/ml olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (t:-0,55; p>0,05). İki grup arasında ortalama doğum tartıları ve anne sütü alma süreleri açısından da fark saptanmadı (Tablo XIV).

Tablo XIV: İki Grubun Ortalama Anne Sütü Alma Süreleri ve Doğum Tartıları

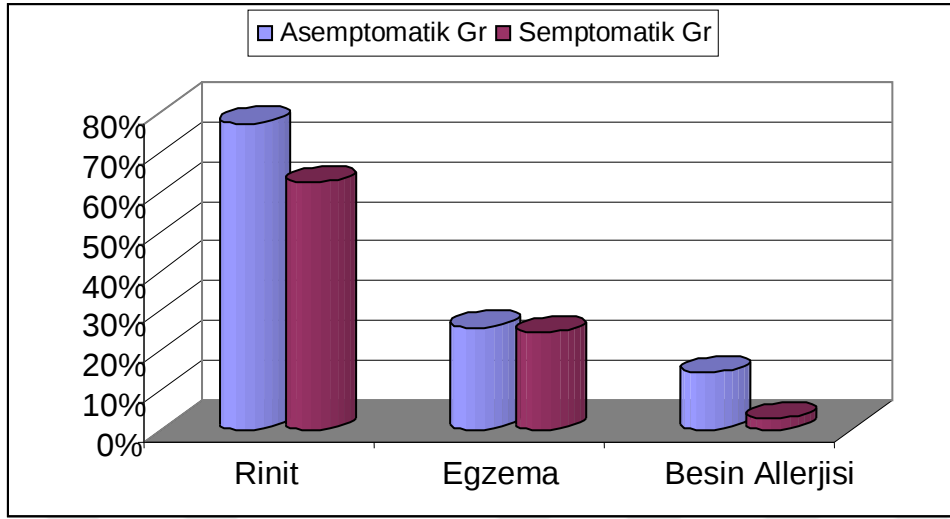
	Asemptomatik Grup	Semptomatik Grup	t	p
	Ort±SS (n:35)	Ort±SS (n:37)		
Doğum Tartısı	3,50±0,73	3,15±0,57	2,22	<0,05
Anne Sütü (Ay)	12,34±8,4	10,64±7,02	0,94	>0,05

İki grupta da eşlik eden en sık atopik hastalık allerjik rinit (asemptomatik grupta 8/35 = %22,9; semptomatik grupta 14/37 = %37,8) iken, bunu egzema ve besin allerjisi izliyordu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo XV, Şekil 6). Her iki grubun en sık tanı aldığı solunum yolu enfeksiyonu sinüzit iken, bronşiolit ve pnömoni öyküleri açısından da fark tespit edilmedi (Tablo XV, Şekil 7).

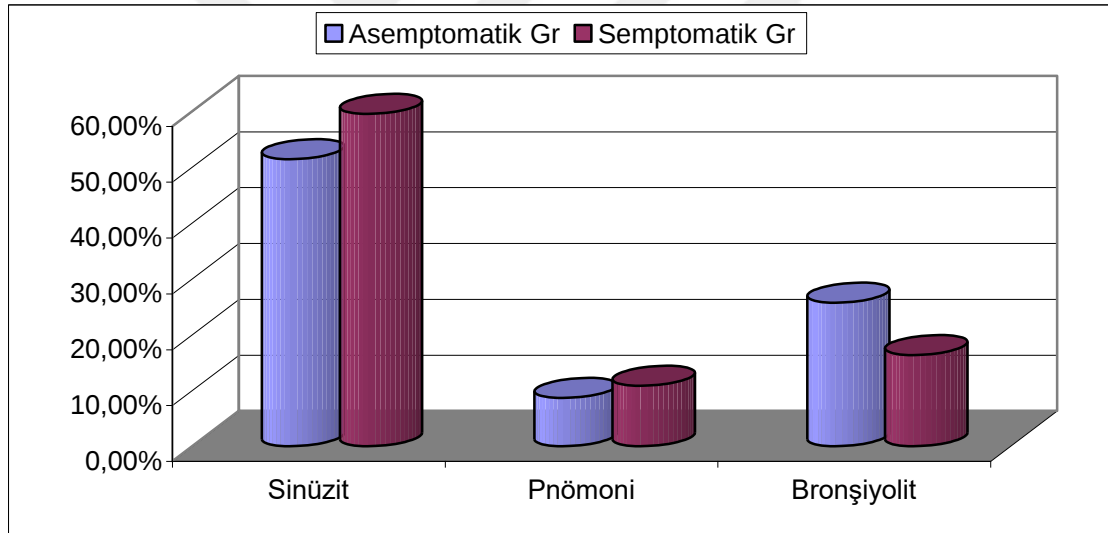
Tablo XV: Atopik Hastalık Ve Solunum Yolu Enfeksiyonu Öykülerinin Karşılaştırması

		Asemptomatik Grup		Semptomatik Grup		
		n	%	n	%	
Allerjik Rinit	Yok	8	22,9	14	37,8	χ^2 :1,90
	Var	27	77,1	23	62,2	p>0,05
Egzema	Yok	26	74,3	28	75,7	χ^2 :0,01
	Var	9	25,7	9	24,3	p>0,05
Besin Allerjisi	Yok	30	85,7	36	97,3%	χ^2 :3,15
	Var	5	14,3	1	2,7	p>0,05
Sinüzit	Yok	17	48,6	15	40,5	χ^2 :0,47
	Var	18	51,4	22	59,5	p>0,05
Pnömoni	Yok	32	91,4	33	89,2	χ^2 :0,10
	Var	3	8,6	4	10,8	p>0,05
Bronşiolit	Yok	26	74,3	31	83,7	χ^2 :0,49
	Var	9	25,7%	6	16,3%	p>0,05

Şekil 6: Eşlik Eden Atopik Hastalık Öykülerinin Karşılaştırması



Şekil 7: Solunum Yolu Enfeksiyonu Öykülerinin Karşılaştırması



Formül mama ile beslenme öyküleri incelendiğinde asemptomatik grupta 23 (%65,7) hasta hiç formül mama almamışken, semptomatik grupta hiç formül mama almayan 26 (%70,3) hasta vardı. 0-6. aylar ve 6-12. aylarda formül mama ile beslenme öyküsü sırasıyla; asemptomatik grupta 10 (%28,6) ve 2 (%5,7) hastada, semptomatik grupta ise 8 (%21,6) ve 3 (%8,1) hastada mevcuttu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$; $\chi^2:0,55$).

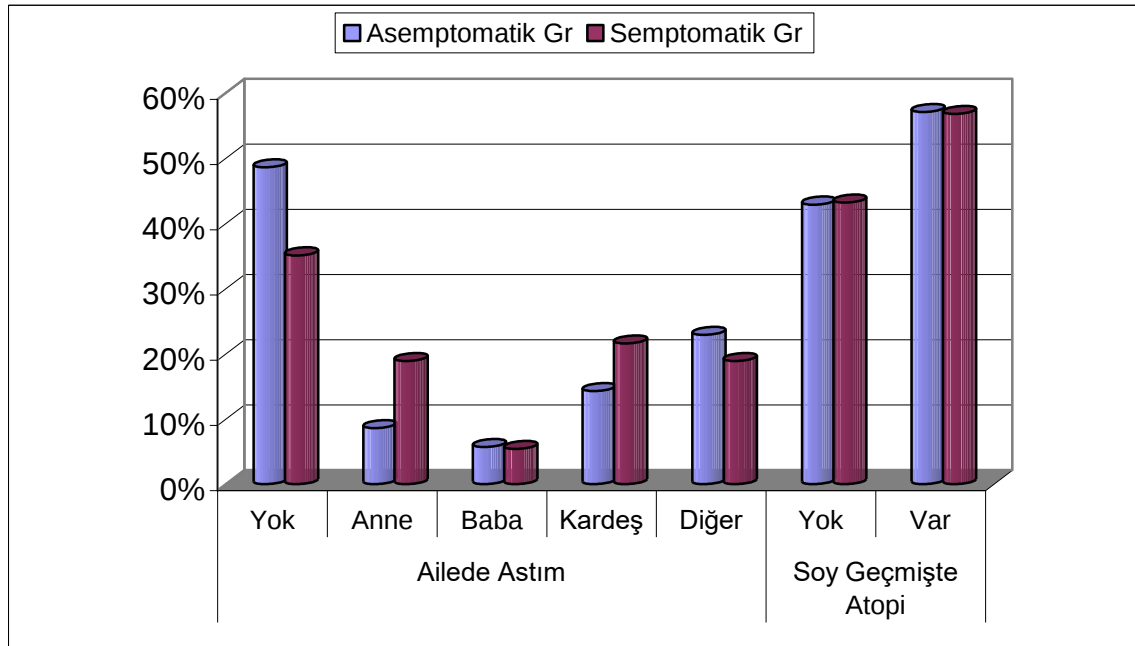
Ailede astım ve soygeçmişte astım dışı atopik hastalık (allerjik rinit, egzema, besin allerjisi) öyküsüne bakıldığında; asemptomatik grupta 3 (%8,6), semptomatik grupta 7

(%18,9) hastanın annesinde astım tanısı mevcut idi. Babada astım öyküsü, her iki grupta da 2'şer hastadan alındı. Kardeşte astım ise asemptomatik grupta 5 (%14,3), semptomatik grupta 8 (%21,6) hastada vardı. Bunun yanında 2. derece akrabalarda astım öyküsü nispeten daha yüksekti (asemptomatik grupta $8/35 = \%22,9$; semptomatik grupta $7/37 = \%18,9$). Genel olarak soygeçmişte astım ve diğer atopik hastalık öyküsü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo XVI, Şekil 8).

Tablo XVI: Soygeçmişte Astım ve Diğer Atopik Hastalıklar Açısından Karşılaştırma

		Asemptomatik Grup		Semptomatik Grup		
		n	%	n	%	
Ailede Astım	Yok	17	48,6	13	35,1	$\chi^2:2,83$ $p>0,05$
	Anne	3	8,6	7	18,9	
	Baba	2	5,7	2	5,4	
	Kardeş	5	14,3	8	21,6	
	2 ^o Akraba	8	22,9	7	18,9	
Soy Geçmiş Atopi	Yok	15	42,9	16	43,2	$\chi^2:0,01$ $p>0,05$
	Var	20	57,1	21	56,8	

Şekil 8: Soygeçmişte Astım ve Diğer Atopik Hastalıklar Açısından Karşılaştırma



Her iki grupta da anne ve baba eğitim düzeyleri ve aylık ortalama gelir bakımından benzerlik görülürken, **yaşanılan evin yüzölçümü bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,01$; $\chi^2:12,97$) (Tablo XVII, Şekil 9).**

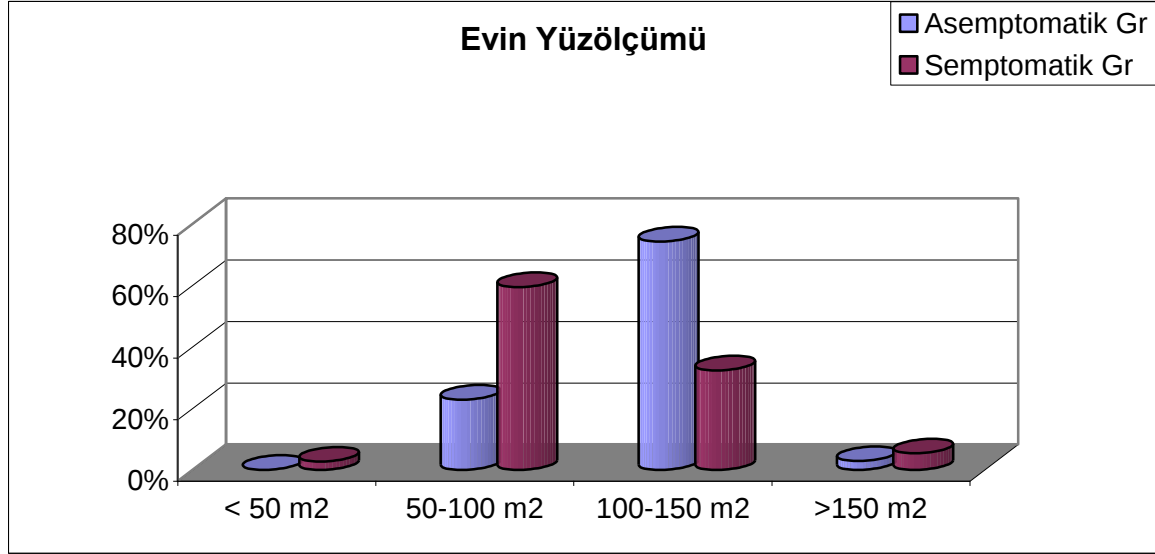
Tablo XVII: Grupların Anne-Baba Eğitim Düzeyi, Aylık Ortalama Gelir ve Yaşanılan Evin Yüzölçümü Açısından Karşılaştırılması

		Aseptomatik Grup		Semptomatik Grup		
		n	%	n	%	
Anne Eğitimi	Okuma-yazma yok	0	0	1	2,7	$\chi^2:6,75$ $p>0,05$
	Okuma-yazma biliyor	0	0	2	5,4	
	İlkokul	27	77,1	27	73	
	Ortaokul	1	2,9	4	10,8	
	Lise	6	17,1	2	5,4	
	Üniversite	1	2,9	1	2,7	
Baba Eğitimi	İlkokul	19	54,3	18	48,6	$\chi^2:4,10$ $p>0,05$
	Ortaokul	3	8,6	9	24,3	
	Lise	12	34,3	8	21,6	
	Üniversite	1	2,9	2	5,4	
Aylık Gelir	< 500 Milyon	4	11,4	1	2,7	$\chi^2:3,06$ $p>0,05$
	500 Milyon-1 Milyar	21	60	23	62,2	
	1-1,5 Milyar	8	22,9	10	27	
	>1,5 Milyar	2	5,7	3	8,1	
Evin Yüzölçümü	< 50 m ²	0	0	1	2,7	$\chi^2:12,97$ $p<0,01$
	50-100 m ²	8	22,9	22	59,5	
	100-150 m ²	26	74,3	12	32,4	
	>150 m ²	1	2,9	2	5,4	

Aseptomatik grupta yalnızca 1 (%2,9) hastada 3 yaş öncesi ve 3 (%8,6) hastada da 3 yaş sonrası kreşe gitme öyküsü varken, semptomatik grupta hiçbir olgu kreşe gitmemişti. Benzer şekilde aseptomatik gruptakilerin yalnızca 1 (%2,9)'ünün evinde hayvan (kedi) beslenirken, semptomatik gruptakilerin hiçbirinin evinde hayvan yoktu. Aseptomatik

gruptaki 15 (%42,9) çocuğun evde kendine ait odası varken, bu sayı semptomatik grupta 12 (%32,4) idi ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$; $\chi^2:0,83$).

Şekil 9: Grupların Yaşanan Evin Yüzölçümü Bakımından Karşılaştırılması



Evin ısınma şekli, evde rutubet varlığı ve evde sigara içilmesine bakıldığında; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, **uyunan odada halı varlığı açısından anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$; $\chi^2:4,63$) (Tablo XVIII).**

Tablo XVIII: Grupların Evin Isınma Şekli, Evde Sigara İçimi, Rutubet ve Sigara İçen Varlığı Açısından Karşılaştırılması

		Asemptomatik Grup		Semptomatik Grup		
		n	%	n	%	
Evde Sigara İçen	Yok	25	71,4	23	62,2	$\chi^2: 0,69$
	Var	10	28,6	14	37,8	$p>0,05$
Rutubet Varlığı	Yok	32	91,4	30	81,1	$\chi^2:1,61$
	Var	3	8,6	7	18,9	$p>0,05$
Isınma Şekli	Kömür Sobası	14	40	22	59,5	$\chi^2:4,12$ $p>0,05$
	Elektrik	0	0	1	2,7	
	Doğalgaz	21	60	14	37,8	
Uyunan Odada	Yok	11	31,4	4	10,8	$\chi^2:4,63$
Halı	Var	24	68,6	33	89,2	$p<0,05$

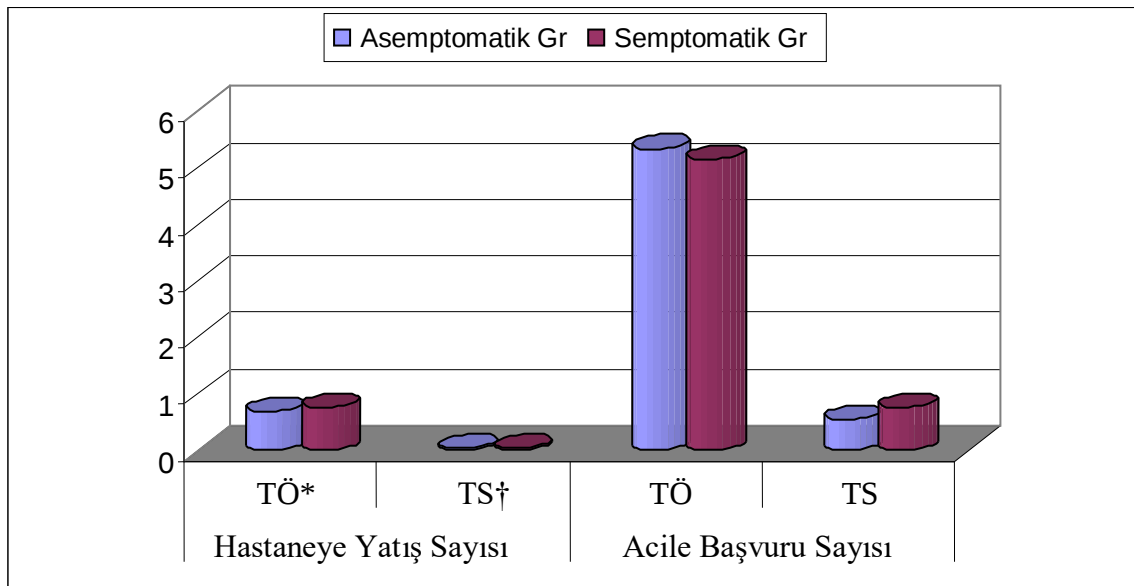
Aseptomatik gruptaki olguların tedavi öncesi ve tedaviye başlandıktan sonraki dönemlerde acile başvuru ve hastaneye yatış sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,0001$). Semptomatik grupta da bu parametreler açısından anlamlı fark saptandı. Öte yandan iki grup tedavi öncesi ve tedaviye başlandıktan sonraki dönemlerde acile başvuru ve hastaneye yatış sayıları bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$)(Tablo XIX, Şekil 10).

Tablo XIX: Grupların Tedavi Öncesi ve Sonrası Acile Başvuru ve Hastaneye Yatış Sayıları

		Aseptomatik Grup	Semptomatik Grup	t	p
		Ort±SS (n:35)	Ort±SS (n:37)		
Hastanede Yatış Sayısı	*TÖ	0,69±0,83	0,76±0,95	-0,34	>0,05
	†TS	0,03±0,17	0,03±0,16	0,04	>0,05
	Z	5,08	4,16		
	P	<0,0001	<0,0001		
Acile Başvuru Sayısı	TÖ	5,34±2,1	5,16±2,09	0,37	>0,05
	TS	0,54±0,7	0,76±0,76	-1,24	>0,05
	Z	16,28	16,68		
	p	<0,0001	<0,0001		

*TÖ: Tedavi Öncesi †TS: Tedavi Sonrası

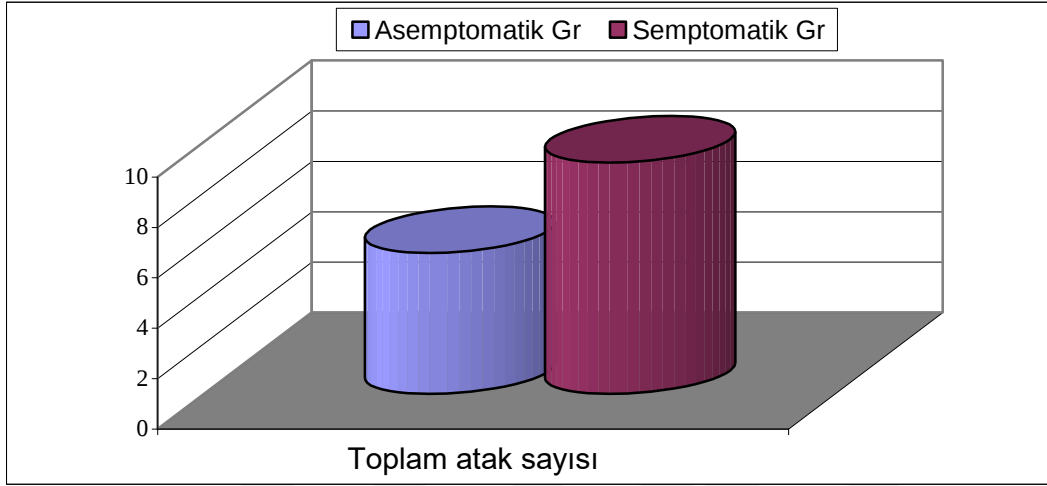
Şekil 10: Grupların Tedavi Öncesi ve Sonrası Acile Başvuru ve Hastaneye Yatış Sayıları



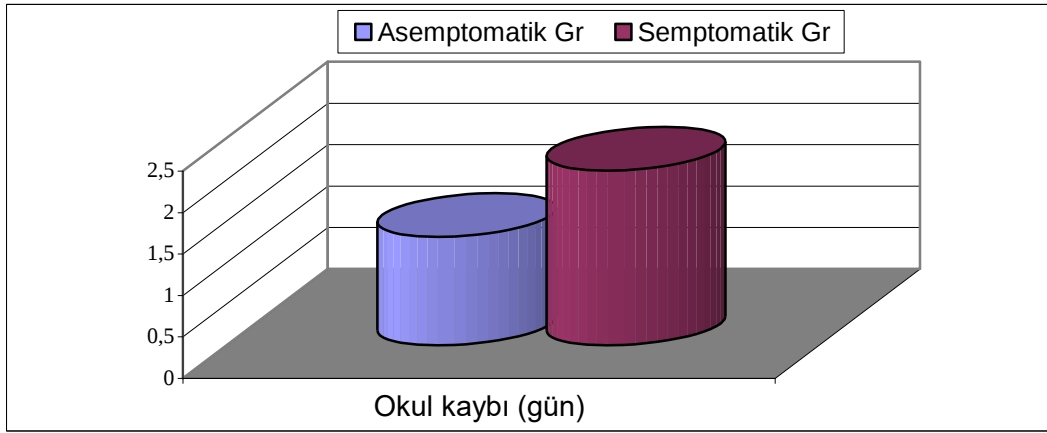
*TÖ: Tedavi Öncesi †TS: Tedavi Sonrası

Takip süresince toplam atak sayısı ve yıllık ortalama okul günü kaybı, asemptomatik grupta sırasıyla, $5,60 \pm 1,19$ ve $1,31 \pm 0,96$ iken semptomatik grupta $9,19 \pm 1,6$ ve $2,11 \pm 0,77$ olarak saptandı. Bu iki parametre açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,0001$)(Şekil 11 ve 12).

Şekil 11: İki Grubun Takip Süresince Toplam Atak Sayısı Açısından Karşılaştırılması



Şekil 12: İki Grubun Takip Süresince Yıllık Ortalama Okul Günü Kaybı

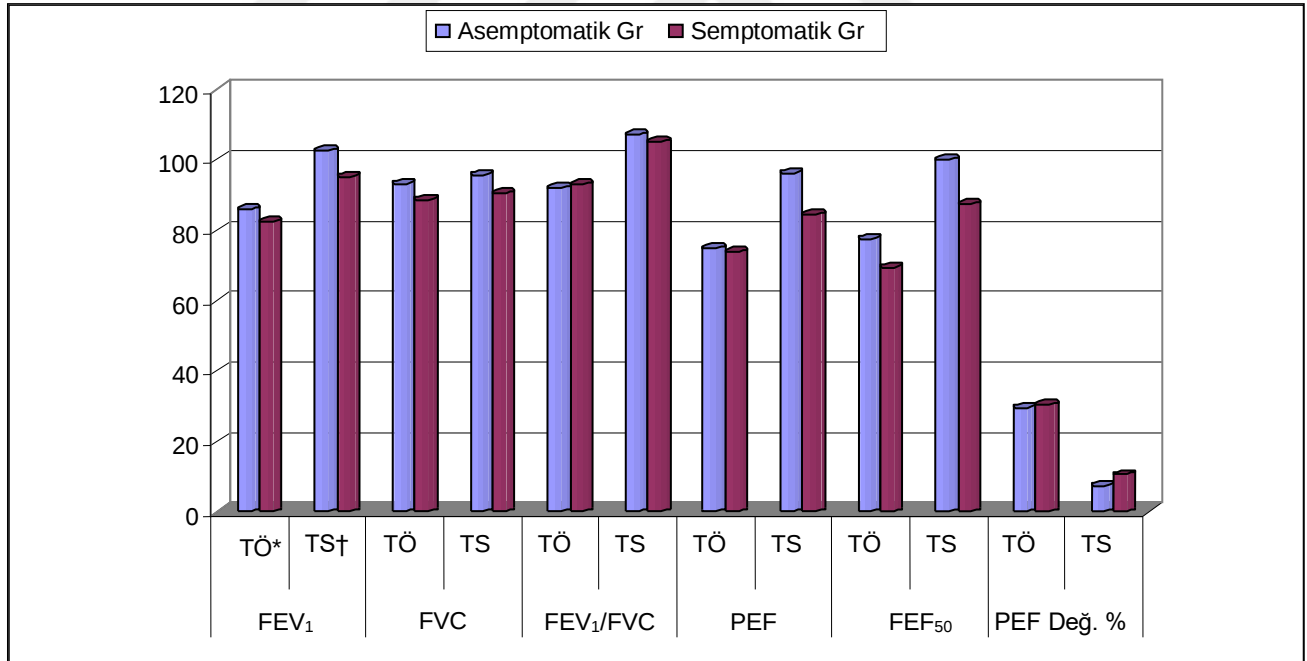


Her iki grupta da cilt testi sonucunda ev tozuyla birlikte başka allerjene duyarlanma saptananların sayısı 12 olarak tespit edildi ve dolayısıyla gruplar arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$; $\chi^2: 0,02$). Ev tozuyla birlikte sırasıyla karışık ağaç ve çimen, yabancı otlar ve mantar duyarlanması vardı. 1 olguda kedi tüyü antijenine duyarlanma mevcut di.

Hastaların başvuruda ve son ölçülen solunum fonksiyon testi (FEV₁, FEV₁/FVC, PEF, FEF₅₀) ve günlük ortalama PEF değişkenliği değerleri dikkate alındığında hem semptomatik hem de asemptomatik grupta istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,0001$). Yalnızca FVC değerindeki değişiklik anlamlı değildi ($p>0,05$).

İki grup birbiriyle karşılaştırıldığında, başvuruda ve son ölçülen FEV₁, FVC ve FEF₅₀ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Başka bir deyişle, semptomatik gruptaki çocukların hem tedavi başında hem de şu anda bu parametreler açısından solunum fonksiyonları daha bozuk idi. Ancak FEV₁/FVC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Öte yandan **iki grubun tedavi öncesi PEF ve günlük ortalama PEF değişkenliği değerleri arasında fark bulunmazken, bu parametreler açısından son ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Tablo XX, Şekil 13).**

Şekil 13: Her İki Grubun Başvuruda ve Son Ölçülen Solunum Fonksiyon Testi ve Günlük Ortalama PEF Değişkenliği Değerlerinin Karşılaştırılması



*TÖ: Tedavi Öncesi

†TS: tedavi Sonrası

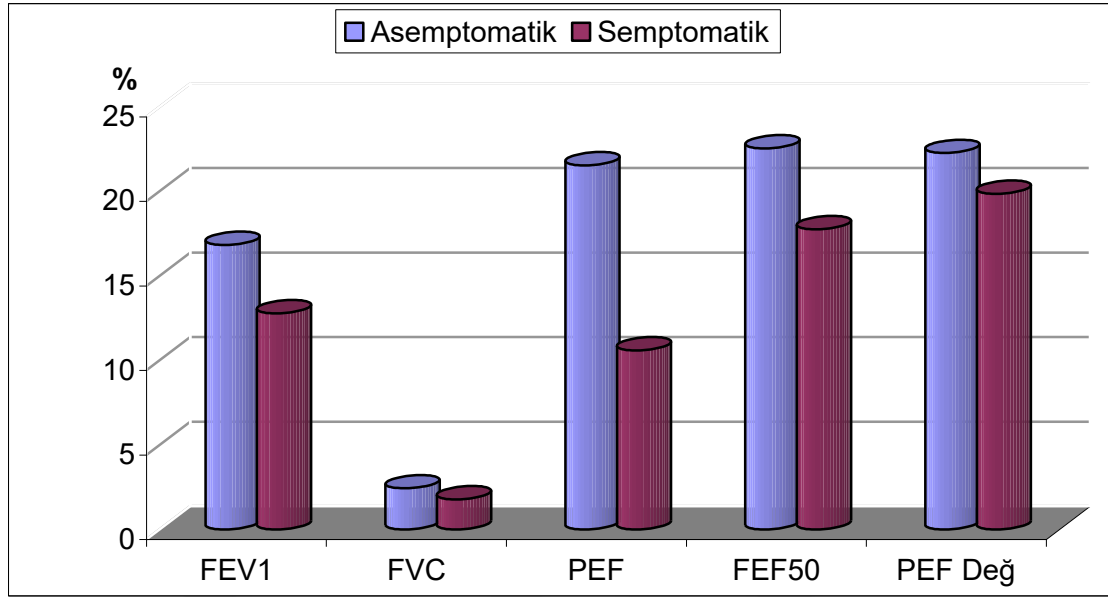
Asemptomatik ve semptomatik grubun başvurudaki ve son ölçülen SFT ve günlük ortalama PEF değişkenliği arasındaki değişim miktarları birbirleriyle karşılaştırıldığında, tüm parametrelerde asemptomatik grup lehine olumlu değişim

saptandı ve aradaki fark FEV₁, PEF ve PEF değişkenliği bakımından anlamlıydı (Tablo XXI, Şekil 14).

Tablo XX: Her İki Grubun Başvuruda ve Son Ölçülen Solunum Fonksiyon Testi ve Günlük Ortalama PEF Değişkenliği Değerlerinin Karşılaştırılması

Solunum Fonk. Testi (% beklenen)		Aseptomatik Grup Ort±SS (n:35)	Semptomatik Grup Ort±SS (n:37)	t	p
FEV ₁	Başvuru	85,80±7,08	82,41±6,38	2,14	<0,05
	Son	102,63±9,88	95,19±10,54	3,09	<0,01
	Z	-9,88	-8,78		
	p	<0,0001	<0,0001		
FVC	Başvuru	93,26±9,47	88,70±8,63	2,14	<0,05
	Son	95,69±8,27	90,49±9,04	2,54	<0,05
	Z	-1,37	-1,18		
	p	>0,05	>0,05		
FEV ₁ /FVC	Başvuru	92±8,8	93±8,7	0,99	>0,05
	Son	107±8,7	105±9,1	0,90	>0,05
	Z	6,74	5,45		
	p	<0,0001	<0,0001		
PEF	Başvuru	74,71±7,77	73,78±8,28	0,49	>0,05
	Son	96,26±7,69	84,38±9,66	5,75	<0,0001
	Z	-17	-5,64		
	p	<0,0001	<0,0001		
FEF ₅₀	Başvuru	77,54±10,6	69,54±9,94	3,31	<0,001
	Son	100,09±11,55	87,30±18,55	3,49	<0,001
	Z	-11,38	-6		
	p	<0,0001	<0,0001		
Ort. PEF Değ. %	Başvuru	29,66±3,48	30,38±3,5	-0,88	>0,05
	Son	7,39±3,16	10,51±4,34	-3,48	<0,001
	Z	32,18	25,53		
	p	<0,0001	<0,0001		

Şekil 14: Grupların Başvurudaki ve Son Ölçülen SFT ve Günlük Ortalama PEF Değişkenliği Arasındaki Değişim Miktarları



Tablo XXI: Grupların Başvurudaki ve Son Ölçülen SFT ve Günlük Ortalama PEF Değişkenliği Arasındaki Değişim Miktarları

	Aseptomatik Grup % Ort±SS (n:35)	Semptomatik Grup % Ort±SS (n:37)	t	p
FEV ₁	16,83±10,08	12,78±8,86	1,96	<0,05
FVC	2,43±10,48	1,78±9,24	0,28	>0,05
PEF	21,54±7,5	10,59±11,43	4,78	<0,0001
FEF ₅₀	22,54±11,72	17,76±18,01	1,33	>0,05
PEF Değ	22,27±4,1	19,86±4,73	2,30	<0,05

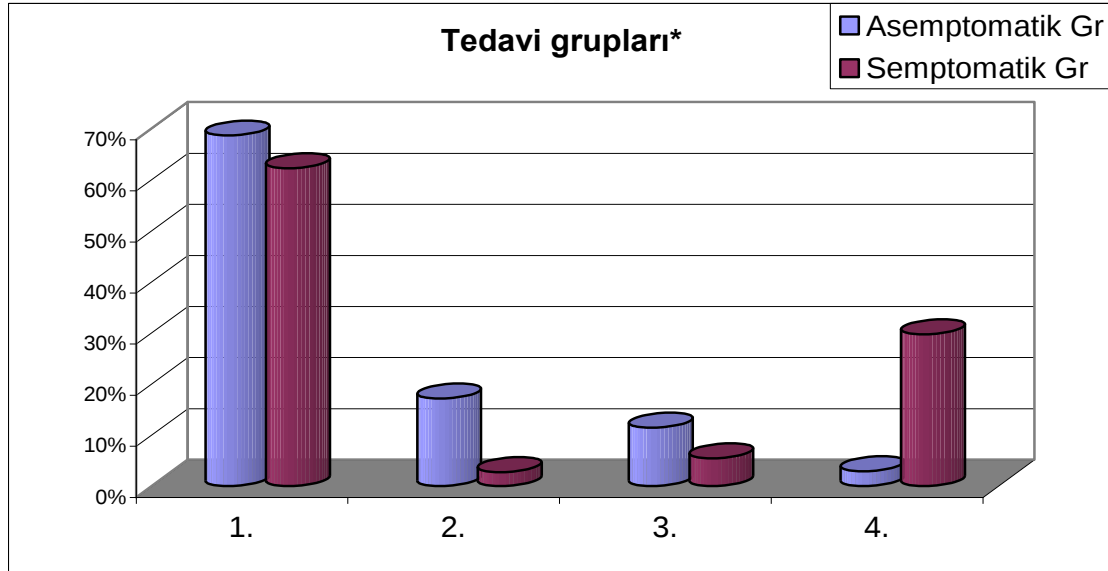
Semptomatik grubun halen almakta olduğu ve aseptomatik grubun daha önce almış olduğu tedaviler karşılaştırıldığında; inhale steroid yanısıra montelukast ve uzun etkili β_2 agonist kullanımının semptomatik grupta daha fazla olduğu görüldü. **Tek başına inhale steroid kullananların sayısı aseptomatiklerde 24 (%68) ve semptomatik grupta 23 (%62,2) olmasına rağmen; montelukast, uzun etkili β_2 agonist ya da her ikisini birden kullananlar iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamakta idi ($p < 0,01$; χ^2 :12,54) (Tablo XXII, Şekil 15).**

Tablo XXII: Grupların Uygulanan Tedavi Açısından Karşılaştırılması

Uygulanan Tedavi*	Aseptomatik Grup		Semptomatik Grup		
	n	%	n	%	
1	24	68,6	23	62,2	$\chi^2:12,54$ $p<0,01$
2	6	17,1	1	2,7	
3	4	11,4	2	5,4	
4	1	2,9	11	29,7	

*1. Yalnız inhale steroid 2. İn hale steroid ve montelukast 3. İn hale steroid ve uzun etkili β_2 agonist 4. İn hale steroid + montelukast + uzun etkili β_2 agonist

Şekil 15: Grupların Uygulanan Tedavi Açısından Karşılaştırılması



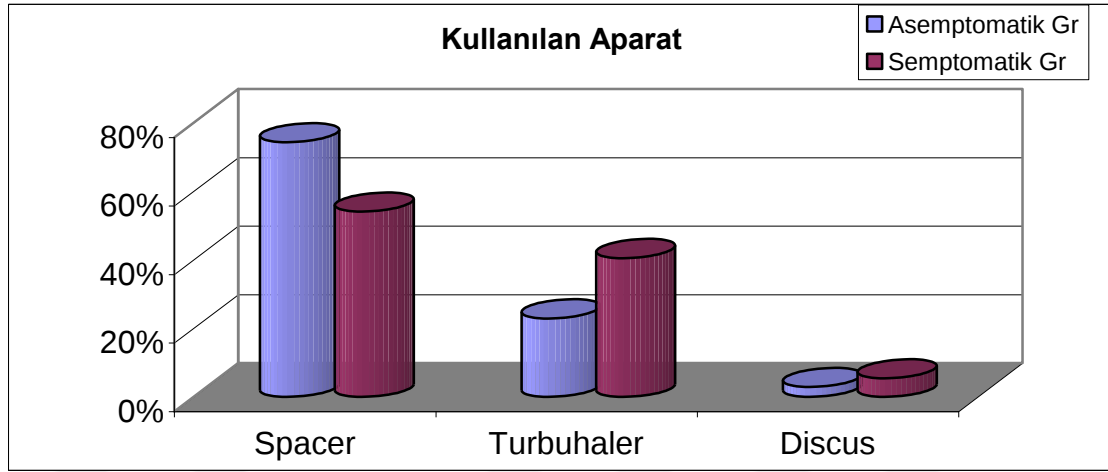
*1. Yalnız inhale steroid 2. İn hale steroid ve montelukast 3. İn hale steroid ve uzun etkili β_2 agonist 4. İn hale steroid + montelukast + uzun etkili β_2 agonist

İnhale steroid veriliş şekli (MDI + Maskesiz Spacer veya DPI) açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$; $\chi^2: 3,19$)(Tablo XXIII)(Şekil 16).

Tablo XXIII: Grupların İn hale Steroid Veriliş Şekli Açısından Karşılaştırılması

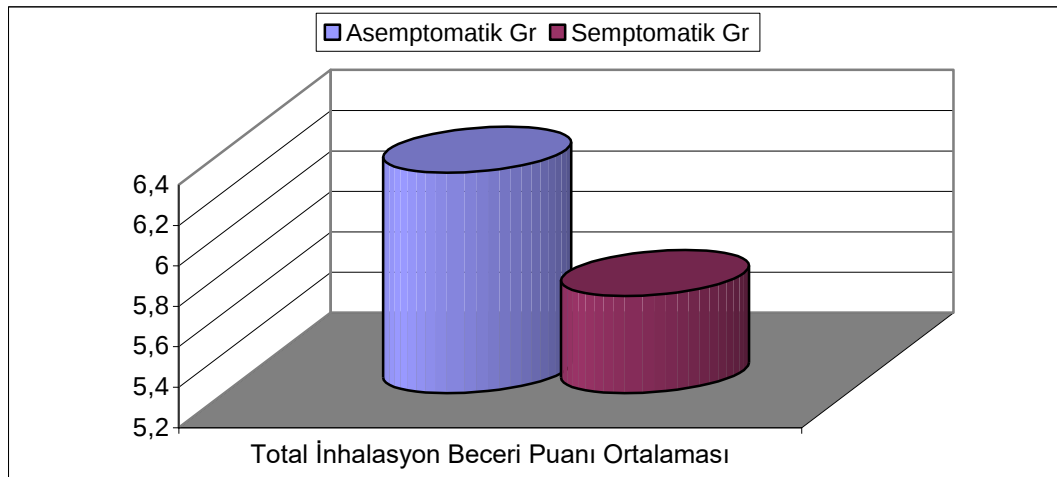
İnhale Steroid Veriliş Şekli	Aseptomatik Grup		Semptomatik Grup		
	n	%	n	%	
MDI + Maskesiz Spacer	26	74,3	20	54,1	$\chi^2:3,19$ $p>0,05$
DPI (Turbuhaler)	8	22,9	15	40,5	
DPI (Discus)	1	2,9	2	5,4	

Şekil 16: Grupların İnhal Steroid Veriliş Şekli Açısından Karşılaştırılması



İki grup inhalasyon becerileri açısından karşılaştırıldığında asemptomatik gruptaki çocukların toplam inhalasyon beceri puanı ortalaması $6,29 \pm 1,67$ iken, semptomatik gruptakilerin ortalaması $5,68 \pm 1,92$ olarak saptandı ve iki grup arasında toplam inhalasyon beceri puanı ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($t:1,44$; $p>0,05$)(Şekil 17).

Şekil 17: İki Grubun Toplam İnhalasyon Beceri Puanı Ortalaması



TARTIŞMA

Astım, kendiliğinden veya tedavi ile düzelen solunum yolu obstrüksiyonu, enflamasyonu ve solunum yolunun değişik uyarılara karşı artmış cevaplılığı ile karakterize kronik bir akciğer hastalığıdır. Tüm dünyada genel olarak astım prevalansında artış gözlenmekte, bu da hastalığa yol açan etkenlerin, semptomların persiste etmesini ve hastaların tedaviye yanıtını etkileyen faktörlerin tekrar irdelenmesini gündeme getirmiştir. Çocukluk çağından erişkin döneme kadar olan süreçte astımın doğal seyrini inceleyen pek çok çalışmada görülmüştür ki, astımlı çocukların %30-80'inde hastalık şiddetinde azalma ile birlikte erişkin dönemde de solunum semptomları devam etmektedir ⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾. Semptomların persiste etmesinden çeşitli faktörler sorumlu tutulmuş olup, ne var ki bunu inceleyen uzun süreli çalışmaların çoğunda hastalar, bugünkü öneriler doğrultusunda antiinflamatuvar tedavi kullanmamakta idiler. Özellikle inhale steroid tedavisinin uzun dönemde astım prognozu üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalar sürmektedir. Son dönemde yayınlanan bazı çalışmalar, steroidlerin astım prognozuna etkisinin olumlu olduğunu ve akciğer fonksiyonlarının korunmasına yardımcı olduğunu göstermektedir ^(89, 90).

Astımın oluşmasında genetik ve çevresel faktörlerin birlikteliği önemlidir. Akciğer transplantasyonu uygulanmış dört hastanın izleminden ilginç gözlemler elde edilmiştir. Yaşam boyu ciddi astım ve atopisi olan iki hastaya, astım hikayesi olmayanlardan alınan akciğerler transplante edilmiştir. Bu hastaların takibinde üç yıl süresince hiç hava yolu obstrüksiyonu bulgusu ya da hiperreaktivitesi gözlenmemiş ve bu da astmatik fenotipin büyük ölçüde akciğerlere lokalize olduğunu düşündürmüştür. İki hastanın steroid tedavileri başarı ile kesilmiş olmasına rağmen operatif vagotomi ve sürekli immünosüpresif tedavi uygulanması astmatik semptomların eliminasyonuna katkı sağlamış olabilir. Öte yandan non-astmatik iki hastaya ise (kistik fibrozisli ve pulmoner hipertansiyonlu) hafif astımlılardan alınan akciğerler transplante edilmiş ve ikisinde de semptomatik solunum yolu obstrüksiyonu ve bronkodilatöre yanıt veren PEF değişkenliği saptanmıştır ⁽⁹¹⁾. Bu gözlemleri genellemek ve yeni bulgular elde etmek için transplantasyon yapılmış daha geniş gruplara ihtiyaç vardır.

Son dönemde tekrarlayan wheezing atakları olan infantların bir kısmında “gerçek” astım olmayabileceği belirtilmiştir ⁽⁵⁶⁾. Bronşioliti takiben rekürren wheezing gözlenen bazı infantlar 3-6 yaş arasında asemptomatik olmaktadır. Bunların daha küçük hava yollarına ve

daha düşük akciğer fonksiyonlarına sahip olduğu, ancak bronşiyal duyarlılıklarının doğumdan itibaren artmış olmadığı ve altı yaş civarında asemptomatik olma ihtimallerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte “gerçek” astımlı çocuklarda (altı yaşında devam eden tekrarlayıcı semptomlar) yüksek IgE ile birlikte hava yollarında reaktivite gözlenmekte ve “klasik” astım fenotipini oluşturmaktadırlar ⁽¹⁾. Bizim de çalışmaya aldığımız tüm olgular altı yaş üzerinde atopik (IgE’si yüksek ve cilt testi pozitif) çocuklardı (Tablo X).

Çocukluk çağı astımı püberte öncesi erkeklerde kızlara oranla daha sık görülmektedir ve erkek cinsiyet astım gelişimi için risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Püberte ile birlikte kız/erkek oranı eşitlenmeye başlamakta, erişkin dönemde ise kız cinsiyet astım için risk faktörü oluşturmaktadır ^(4, 9, 32, 34, 58, 67). Ayrıca pek çok prospektif çalışmada da kızlarda astımın daha persistan seyrettiği, dolayısıyla da kız cinsiyetin kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmektedir ^(86, 87, 92, 93). Çalışmamıza dahil edilen 72 olgunun 24’ü (%33,3) kız, 48’i (%66,7) erkekti. Her iki grupta da erkekler çoğunluğu oluşturmakla birlikte (asemptomatiklerin %22,9’u kız, %77,1’i erkek; semptomatiklerin %43,2’si kız, %56,8’i erkek) semptomatik grupta kız oranının arttığı ve cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmekte idi ($p<0,05$; χ^2 : 3,64)(Tablo XI, Şekil 2). Bu da literatürle uyumlu olarak çocukluk çağı astımında prognoz açısından kız cinsiyetin olumsuz bir faktör olduğunu doğrulamakta idi.

Astımda şikayetlerin başlama yaşının prognoz üzerine etkisi açık değildir. Pek çok çalışmada iki yaş sınır kabul edilmekte ve prognoz buna göre belirlenmektedir ^(68, 94). Jenkins ve arkadaşlarının Avustralya’da gerçekleştirdikleri 25 yıllık prospektif bir çalışmada, ilk atağı iki yaşından sonra ortaya çıkanlarda prognozun daha kötü olduğu belirtilirken; Sears ve arkadaşlarının Yeni Zellanda’da yürüttükleri ve yakın zamanda sonuçları açıklanan longitudinal, kohort çalışmada, şikayetler ne kadar erken başlarsa erişkin dönemde relaps riskinin o ölçüde fazla olduğu bildirilmektedir ^(86, 93). Çalışmamıza alınan her iki grubun da şikayet başlangıç yaşları benzer bulundu (asemptomatiklerde $3,63 \pm 2,94$; semptomatiklerde $3,87 \pm 2,75$ yaş). Aseptomatiklerin içinde 12 (%34) olgunun şikayet başlangıcı 2 yaş ve altında iken semptomatik grupta 14 (%37) hastanın şikayetleri 2 yaş ve altında başlamıştı.

Marua ve arkadaşlarının Japonya’da gerçekleştirdikleri 1.592 hastayı içeren 12 yıllık çalışmada, astım şikayetleri başlangıcı ile tanı yaşı arasında 10 yıl ve üzerinde süre olanlarda prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir ⁽⁹⁴⁾. Aslında bu kadar uzun süre tedavisiz kalan olguların persistan seyir göstermeleri beklenen bir durumdur. Bizim çalışmamızda ise iki

grupta da tanı yaşı ve dolayısıyla şikayet başlangıcı-tanı zamanı arasında geçen süre yaklaşık 3 yıl idi (Tablo XII, Şekil 3).

İnhale steroid tedavisinin yüksek dozlarda yan etkilerinin olabileceği, özellikle çocuklarda kemik gelişimi ve büyüme üzerine olumsuz etkilerinin görülebileceği belirtilmektedir. Ancak fluticasone ve budesonide ile bu etkilerin diğer (beclametason, triamcinolone) steroidlere göre daha az olduğu ve spacer kullanımının ilacın sistemik yan etki riskini daha da azalttığı bilinmektedir. Bunun yanında doza-bağımlı olarak büyümenin inhibisyonu geçici olup hedef boyda azalmaya yol açmamaktadır ⁽⁹⁵⁾. Son çalışmalar da göstermektedir ki uygun şekilde kullanılan inhale steroidlerin yararlı etkileri ve iyi kontrol edilmemiş astımın yol açacağı sonuçlar göz önüne alındığında, inhale steroidlerin yan etkileri ihmal edilebilir düzeydedir. Olgularımızın ortalama 5 yıllık inhale steroid tedavisi sonunda boy ve ağırlık SD'lerinde tedavi öncesine göre değişiklik saptanmamış, dolayısıyla tedavinin büyüme üzerine olumsuz etkisi gözlenmemiştir. (Tablo XIII, Şekil 4-5). Tedavi sonunda -2 SD altında bir olgu (asemptomatik grupta) ile karşılaşmış olup bu çocuğun başvuru boyunun da -2 SD altında olduğu görülmüştür.

Astım için bilinen en önemli risk faktörü olan atopi ve allerjen duyarlanmasının semptomların persiste etmesinde de etkili olduğunu belirten çok sayıda çalışma vardır ^(7, 37, 38, 69, 86, 87, 93, 96, 97). Serum IgE düzeyinin yüksekliği ile de astımın persiste etmesi arasında ilişki kurulmuştur ⁽⁹⁸⁾. Ancak allerjinin infant ve küçük çocuklarda persistan astım gelişiminde risk faktörü olduğunu, çocukta bir kez astım geliştikten sonra allerjinin bağımsız bir prognostik faktör olmadığını, hava yollarındaki enflamatuar sürecin kişinin atopik olup olmamasına bakmadan devam ettiğini bildirenler de vardır ⁽⁶⁷⁾. Bahçeciler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada serum IgE düzeyi yüksek olan ve RAST/Prick testinde allerjik duyarlanması saptananlarda semptomların persiste ettiği belirtilmiştir. Ancak burada hem atopik hem de nonatopik astımlılar çalışmaya alınmış ve RAST/Prick'de herhangi bir duyarlanma pozitif kabul edilmiştir ⁽⁷⁾. Bizim çalışmamızda ise sadece atopik olanların çalışmaya alınmasının yanı sıra cilt testinde yalnızca ev tozu allerjisi olanlar ve ev tozuyla birlikte başka allerjik duyarlanması olanlar karşılaştırıldı. Böylelikle iki grup arasında IgE yükseklik derecesinin ve eşlik eden allerjik hastalık varlığının etkileri araştırıldı. İki grubun da serum IgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Astımlı olgularda allerjik rinitin etkisi tartışmalıdır. Jenkins ve arkadaşları astıma eşlik eden egzemanın prognozu olumsuz etkilediğini belirtirken, Klennert ve arkadaşları prenatal dönemden itibaren izledikleri

olgularda egzemanın prognoza etkisi olmadığını göstermişlerdir. Öte yandan Marua ve arkadaşları besin allerjisinin kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmiştir ^(94, 99). Robert ve arkadaşları ise hayatı tehdit eden ciddi astım için besin allerjisini risk faktörü olarak göstermiştir ⁽¹⁰⁰⁾. Çalışmamızda iki grup arasında allerjik rinit, egzema ve besin allerjisi yönünden fark saptanmamıştır (Tablo XV, Şekil 6).

Hastalarımızın ailede astım ve soygeçmişte diğer atopik hastalık öyküleri açısından karşılaştırılmasında iki grup arasında fark tespit edilmedi (Tablo XVI, Şekil 8). Literatürde özellikle annede atopi varlığının astım persistansı için risk faktörü olduğu belirtilmekle birlikte, popülasyona dayalı prospektif çalışmaların bir kısmında da prognoza etkisinden tam olarak bahsedilmemektedir ^(4, 5, 65, 87, 93, 101).

Doğum tartısı, anne sütü süresi ve formül mama ile beslenmenin de astım gelişimi ve prognozu üzerine etkili olabileceğine dair yayınlar mevcuttur ^(30, 37, 49, 71, 72, 87, 89, 102-105). Anne sütünün erken çocuklukta atopik hastalık ve astım gelişimini önlediği bilinmekle birlikte uzun dönemde ve erişkinlikte astım riskini etkilemediği hatta arttırabileceği belirtilmektedir ^(49, 103). Formül mama ile beslenmenin ise astım riski ve prognozuna etkisi bilinmemektedir. Tariq ve arkadaşlarının İngiltere’de doğumdan itibaren 1.218 çocuğu izledikleri kohort çalışmada, 3. aydan önce formül mama ile beslenenlerin 4 yaşında iken astım açısından artmış bir risk sergiledikleri gösterilmiştir ⁽¹⁰⁵⁾. Düşük doğum ağırlığının ise astım riskini arttırdığı daha iyi bilinmektedir ⁽¹⁰⁴⁾. İngilterede 15.712 çocuğun incelendiği ve astım riskinin araştırıldığı çalışmada düşük doğum ağırlığı astım gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuş, fakat olgular 16 yaşında iken tekrar değerlendirildiğinde persistansı etkilemediği saptanmıştır ⁽¹⁰²⁾. Öte yandan, Withers ve arkadaşlarının 6-8 yaşında astım tanısı almış 2.289 çocuğu 14-16 yaşlarında tekrar inceledikleri kohort çalışmada düşük doğum ağırlığı astım için kötü prognoz faktörleri arasında belirtilmiştir ⁽⁸⁷⁾. Bizim çalışmamızda ise semptomatik ve asemptomatik gruptaki olgularda doğum ağırlığı, anne sütü süresi ve formül mama ile beslenme öyküsü açısından farklılık tespit edilmemiştir (Tablo XIV).

Çeşitli enfeksiyöz ve enflamatuar mekanizmalar ile ortaya çıkan sinüzitin astımı direkt olarak etkilediğine ilişkin genel bir kanı mevcuttur. Ayrıca son dönemde giderek ilgi toplayan bir görüş de aynı hastalığın farklı tabloları olarak rino-sinüzitin astım ile birlikteliğidir. Sonuçta açık olan bir şey varsa o da ciddi ya da tedaviye dirençli astımda sinüzitin de göz önüne alınması gerektiğidir ⁽¹⁰⁶⁾. Çalışmamızdaki tüm hasta grubunda % 55,6 oranında sinüzit tanısı vardı ve iki grup arasında bu açıdan anlamlı bir fark yoktu (Tablo XV, Şekil 7).

Erken çocukluktaki pek çok hışıltılı atağa özellikle RSV'nin yol açtığı viral enfeksiyonlar yol açmaktadır. Uzun süreli çalışmalar, RSV'nin küçük çocuklarda yol açtığı başlıca klinik tablo olan bronşiyolit sonrakı dönemde de devam eden bir hava yolu morbidite ve aşırı duyarlılığına neden olduğunu göstermiştir ⁽¹⁰⁷⁾. Dahası Sigurs ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hospitalizasyon gerektiren ağır RSV bronşiyolitinin, 7 yaşında astım ve allerjik reaksiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir ⁽¹⁰⁸⁾. İtalya'da de Marco ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen retrospektif çalışmada, 0-44 yaş arası 18.156 astımlı hasta incelenmiş ve erken yaşta geçirilen akut respiratuar virüs enfeksiyonunun tüm yaş gruplarında astım riskini arttırdığı ortaya konmuştur ⁽¹⁰¹⁾. RSV'nin astım eğilimi arttırmasının altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, RSV'nin indüklediği bir Th1-Th2 switch gösterilmiştir ⁽¹⁰⁹⁾. Nekahet döneminde IL-10 yanıtının, RSV broşiyolitinden sonra rekürren wheezing gelişiminde prediktif rolünün olduğu gösterilmiştir (in vitro)⁽¹¹⁰⁾. Virüslerle indüklenen astımı olan küçük çocukların (okul öncesi) çoğunun 5-7 yaşlarında hastalığı atlatacakları belirtilmişse de astımın persiste etmesinde diğer respiratuar virüslerin etkisi açık değildir ^(45, 70, 111). Clamidia pneumonia ve Mycoplasma pneumonia astım semptomlarının eksaserbasyonlarında identifiye edilmişlerse de solunum sisteminin bakteriyel enfeksiyonlarının genelde astımla ilişkisinin olmadığı gözükmeğdir ve astım prognozuna ilişkin etkilerini içeren bir çalışma yoktur ⁽⁶⁷⁾. Çalışmamızda hasta gruplarının daha önce aldıkları bronşiyolit tanısı açısından karşılaştırılmalarında fark bulunmamıştır (Tablo XV, Şekil 7).

Astım prognozu ile ilgili çalışmaların bir kısmında düşük sosyoekonomik düzey (SED), astım riski ve semptomların persiste etmesi açısından etkili bir faktör olarak gösterilmiştir ^(35, 87, 99, 112). Lewis ve arkadaşlarının çalışmasında, 5 yaşında iken çocukların astım riskleri saptanmış ve bu olguların 16 yaşında da wheezingi olanlarda yüksek SED risk faktörü olarak bulunmuştur (102). Ancak yine de çalışmaların çoğunda düşük SED'in astım persistansında daha etkili olduğu düşünülmektedir. Çünkü düşük eğitim düzeyindeki annelerin, bebeklerin emzirilme süresi ve semptomların takibi gibi faktörler açısından başarısız oldukları bir gerçektir. Ayrıca ekonomik yönden yoksunluk da doktora ve ilaçlara ulaşmayı engellemekte ve bu da prognozu olumsuz etkilemektedir. Olgularımızın anne-baba eğitim düzeyleri ve aylık ortalama gelir düzeyleri karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır (Tablo XVII). Ancak bizim olgularımızın tümü sosyal sigortalar kurumuna bağlı işçi ailelerin çocuklarıydı ve bu nedenle SED açısından homojen bir grup oluşturunyorlardı.

Nitrojen dioksit ve ozonun muhtemelen hava yolu geçirgenliğini arttırarak allerjenlerin etkisini güçlendirdikleri gösterilmişse de hava kirliliğinin çocukluk çağı astımının prognozunda etkisine ilişkin bilgiler sınırlıdır ⁽¹¹³⁾. Ancak eldeki veriler ışığında hava kirliliğinin astım gelişimi için bir risk faktörü olmayabileceği fakat astımlı olgularda semptomların persiste etmesinde etkili olduğu sonucuna varılabilir. Olgularımızın hepsi İstanbul'un Anadolu yakasında ve hava kirliliği açısından aynı derecede risk altındaki bölgelerde ikamet etmekteydi.

Ev içi şartlara bakıldığında evin genişliği ve evde yaşayan insan sayısının astım gelişim riskini etkileyebileceği yönünde yayınlar mevcuttur ^(37, 87). Sıy ve arkadaşları küçük evlerde oturmanın ve geniş aile yapısının astım riskini arttırdığını belirtirken, Weitzman ve arkadaşlarının epidemiyolojik çalışmasında da geniş aile yapısı ve evin küçük olması astım açısından risk faktörü olarak saptanmıştır ^(104, 112). Öte yandan bunların ayrı ayrı prognoza etkisinin ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Ancak düşük SED'in genel olarak astım üzerinde olumsuz etkisinden söz edildiği göz önüne alınırsa, evin küçük olması ve geniş aile yapısı da bununla ilişkilendirilebilir. Withers ve arkadaşlarının kohort çalışmasında persistansı etkileyen faktörler incelenmiş ve evdeki kardeş sayısının artmasının persistan wheezingi azaltırken geç başlangıçlı öksürük riskini arttırdığı belirtilmiştir ⁽⁸⁷⁾. Çalışmamızda evde yaşayan insan sayısı ve çocuğun kendine ait odasının olup olmadığı bakımından fark saptanmazken, evin yüzölçümü bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,01$; χ^2 : 12,97). Asemptomatik grupta 8 olgu (%22,9) 50-100 m² lik evlerde yaşarken semptomatik grupta 22 olgu (%59,5) bu büyüklükte bir evde ikamet ediyordu (Tablo XVII, Şekil 9).

Çocukların kreşe gitmesinin ve dolayısıyla çocukluk çağı enfeksiyonlarına daha sık maruz kalmalarının astım gelişim riskini azaltabileceği öne sürülmüştür. Böyle olsa bile bunun prognoza etkisi bilinmemektedir. Celedon ve arkadaşlarının çalışmasında ailesinde atopi öyküsü olan ve kreşe giden çocuklar irdelenmiş kreşe gitmenin 4 yaşına kadar koruyucu olabileceği bildirilmiştir ⁽¹¹⁴⁾. Hijyen hipotezine dayanan bu görüş, son dönemde yapılan çalışmalarda bu hipotezin de astım insidansındaki artışı açıklamada yetersiz kaldığı dikkate alınırsa, şüphe ile karşılanmaktadır ⁽¹¹⁵⁾. Bizim olgu grubumuzda, muhtemelen annelerin çoğunun ev hanımı olması ve SED düşüklüğü nedeni ile semptomatik grupta hiçbir olgu kreşe gitmezken asemptomatik grupta da 3 yaş öncesi 1, 3 yaş sonrası 3 çocuk kreşe gönderilmişti.

Özellikle şehirlerde yaşayan insanlar hayatlarının önemli kısmını kapalı ortamlarda geçirmektedirler. Ev içi allerjik ortam genetik açıdan duyarlı bireylerde astım şiddeti ve riskini arttırmaktadır. İnhalan allerjenlerle sürekli karşılaşma, solunum yolu enflamasyonunun devamlılığına neden olarak prognozu kötü yönde etkilemektedir ⁽³⁷⁾. Evin ısınmasında kullanılan aracın (odun-kömür sobası, elektrik, doğalgaz) da solunum yollarında irritasyon yaparak semptomların şiddetlenmesine yol açabileceği belirtilse de ⁽³⁰⁾ çalışmamızda bu açıdan iki grup arasında bir fark saptanmamıştır (Tablo XVIII). Ev içinde özellikle ev tozu akarları, mantar, hamam böceği, evcil hayvanlar gibi allerjen kaynakları önemli yer tutmaktadır ^(37, 38, 51, 77). Ev tozu allerjisinin eliminasyonunun astım şiddetinde azalma sağlayarak prognozu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir ⁽⁶⁹⁾. Evde rutubet varlığı, hem ev tozu hem de mantar için uygun ortam oluşturur. Bu nedenle ev içinde nemin azaltılması allerjenlere karşı önemli bir yöntemdir. Evde rutubet varlığı açısından sorgulandığında çalışma gruplarımız arasında fark saptanmamıştır. Mazon ve arkadaşlarının İspanya’da 200 astımlı çocukta gerçekleştirdikleri çalışmada ev tozu, küf, polen ve süt proteinine karşı allerji varlığının astım semptomlarının persistansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur ⁽⁹⁶⁾. Çalışmamızda olgularımızın hepsi atopik ve cilt testinde ev tozuna karşı duyarlanması olan hastalardı. Bunun yanında, birlikte olan diğer duyarlanmalar açısından iki grup arasında fark yoktu. Olgularımız, ev tozuna ilişkin önlemlerin başında gelen uyunan odada halı, tüylü oyuncak, kumaş kaplı mobilya ya da kumaş perde varlığı açısından sorgulandıklarında; semptomatik grupta önlemler yetersiz olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$; χ^2 : 4,63)(Tablo XVIII). Bir başka allerjen olan hayvan tüyünün de prognoza etkisi tartışmalıdır. İsveç’ten Braback ve arkadaşları, evlerinde kedi-köpek besleyenlerde bunlara karşı allerjik sensitizasyonun fazla olduğunu ancak bu durumun astım semptomlarını etkilemediğini belirtirken ⁽¹¹⁶⁾, aynı ülkeden Kjellman ve arkadaşlarının çalışmasında hayvan tüyüne karşı duyarlanmanın persistansta etkili olduğu belirtilmiştir ⁽⁹²⁾. Bizim çalışmamızda ise yalnızca bir olgu evinde kedi beslemekte idi, cilt testinde buna karşı duyarlanma saptandı ancak olgu asemptomatik grupta idi.

Pasif ve aktif sigara içiciliğinin astım prognozunu kötü yönde etkilediği görülmektedir ^(39-43, 67). Withers ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, aktif-pasif sigara dumanına maruz kalmanın, 6-8 yaşında iken astımlı olan ve 14-16 yaşında halen semptomları persiste eden hastalarda risk faktörü olduğu saptanmıştır ⁽⁸⁷⁾. Strachan ve Cook’un yaptıkları bir derlemede; hamilelikte annenin sigara içmesinin çocuğun ilk altı yaşına kadar wheezing atağı geçirme

riskini arttırdığı, atopik olmayan bebeklerin ev içinde düzenli olarak sigara dumanına maruz kalmalarının wheezing insidansını arttırdığı fakat bu durumun genelde iyi prognoz gösterdiği, atopik ve/veya astım tanısı almış çocuklarda pasif sigara içiminin semptom skorlarını belirgin olarak kötüleştirerek akut atak, acil servise başvuru ve hastaneye yatışlarda artışa neden olduğu belirtilmiştir ⁽¹¹⁷⁾. Çalışmamızdaki hasta grubunda adölesan dönemde olgular olduğundan, bu yönde sorguladığımızda hiç birinde aktif sigara içimi öyküsü alınmadı. Ayrıca her iki grubun da evde sigara içilmesi yolu ile pasif sigara dumanına maruziyetleri sorgulandığında fark saptanmadı (Tablo XVIII).

Astımlı çocuklarda hastalık şiddeti arttıkça prognoz da o ölçüde kötüleşmektedir ^(6, 7, 64, 67, 73). Çalışmamızda olgularımız astım şiddeti bakımından orta-persistan astım grubundan seçilmişlerdi ve bu açıdan iki grup arasında fark yoktu. Bununla birlikte astım şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan solunum fonksiyon testlerindeki düşüklüğün astım persistansını predikte edebileceği ve erişkin dönemde de semptomatik olgularda FEV₁'in düşük olduğu gösterilmiştir ^(7, 8, 67, 86). Gerritsen ve arkadaşları, 6-14 yaşlarında iken astımlı olan 119 çocuğu erişkin dönemde de incelediklerinde, şu an semptomlu olan erişkinlerin hem çocukluktaki hem de erişkin dönemdeki FEV₁ değerlerini semptomu olmayanlara göre düşük bulmuşlardır ⁽⁸⁾. Jenkins ve arkadaşlarının çocukları 7 yaşında ve erişkin dönemde iken inceledikleri prospektif çalışmasında, FEF₅₀ değeri düşüklüğünün erişkin dönemde devam eden astımı predikte edebileceği belirtilmiştir ⁽⁸⁶⁾. Sears ve arkadaşlarının Yeni Zellanda'daki kohort çalışmasında da 9 yaşında iken düşük bulunan akciğer fonksiyonlarının astımın persiste etmesinde önemli olduğu ifade edilmiştir ⁽⁹³⁾. Ancak inhale steroid tedavisinin etkinliği ve bu çalışmalarda çocukların bu açıdan yetersiz tedavi aldıkları bir gerçektir. Bahçeciler ve arkadaşlarının ortalama 3 yıllık düzenli antienflamatuar tedavi ile takip edilmiş hastaları inceledikleri çalışmasında şu anda semptomatik olgularla asemptomatik olanların arasında, başlangıçtaki FEV₁, FEF₂₅₋₇₅ ve FEV₁/FVC değerleri bakımından fark saptanmış ancak takip sonunda iki grup arasında fark bulunmamıştır ⁽⁷⁾. Bizim çalışmamızda ise, başvurudaki SFT'lere bakıldığında; FEV₁, FVC ve FEF₅₀ değerleri semptomatik grupta daha düşüktü ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı. FEV₁/FVC ve PEF değerleri açısından ise fark yoktu. Her iki gruptaki hastaların da başvuru ve son ölçülen tüm SFT parametreleri karşılaştırıldığında, son SFT'lerde anlamlı ölçüde düzelme vardı (p<0,0001) ancak yine de asemptomatik grubun FEV₁, FVC, PEF ve FEF₅₀ değerleri daha iyi idi (Tablo XX, Şekil 13). Başvuruda ve son ölçülen SFT arasındaki değişim miktarı karşılaştırıldığında ise

asemptomatiklerin FEV1 ve PEF'indeki olumlu artış seмптомatiklerdeki artışa göre daha fazla idi (Tablo XXI, Şekil 14). Olgularımızın genel olarak inhale steroid tedavisi ile solunum fonksiyonlarında belirgin düzelme sağlanmış olup bu da König ve Ageltoft'un steroid tedavisinin akciğer fonksiyonlarında sağlamış olduğu iyileşmeye ilişkin çalışmaları ile uyumlu idi ^(89, 90). Çalışmamızdan, genel kanı olarak tüm otoriteler tarafından benimsenen, 'başlangıçtaki SFT ne kadar bozuk ise persistans riski de o ölçüde yüksek olduğu' sonucu çıkarılabilir. Ancak bizim olgu grubumuz SFT'lerin prognoza etkisini predikte etmek için regresyon analizi yönünden küçük bir gruptu. Yine de seмптомatik grupta SFT değerleri başvuru döneminde anlamlı ölçüde daha düşük olarak saptanmıştır.

Astımlı çocukların hayat kaliteleri akut atağa bağlı olarak acil servise başvurular, hastaneye yatışlar ve okul devamsızlığı nedeni ile düşmektedir ^(16-18, 118). Aseptomatik ve seмптомatik olgular arasında bize başvurudan önceki dönemde acil servise başvuru ve hastaneye yatış sayıları açısından fark olmadığı gibi başvurudan sonraki izlem döneminde de fark yoktu. Öte yandan her iki gruptaki hastaların da takip öncesi ve sonrası acil servise başvuru ve hastaneye yatış sayılarında belirgin düzelme vardı ($p<0,0001$). Bu da düzenli takip ve antienflamatuvar tedavinin etkinliğini göstermekte idi. Takip süresince toplam atak ve okul günü kaybı açısından aseptomatik grup lehine farklılık tespit edildi, yani seмптомatikler daha fazla atak geçirmişlerdi ($p<0,0001$)(Tablo XIX, Şekil 10-12). Ancak acile başvuru ve hastaneye yatış açısından iki grup arasında fark olmadığı göz önüne alınacak olursa bu ataklar hafif şiddette olup evde tedavi edilmişti. SFT'deki düzelme de dikkate alınırsa antienflamatuvar tedavi sayesinde, şikayetleri devam ediyor olsa bile, seмптомatik grupta hastalık şiddetinin azaldığı gözükmemektedir..

İnhale steroidin yanı sıra uzlaşa raporları doğrultusunda septomların kontrol altına alınamadığı çocuklarda 5 yaş altında dahi tedaviye lökotrien antagonist ve/veya β_2 agonist ilave edilmektedir ^(13-15, 119). Bizim çalışmamızda tüm hastalar inhale steroid almakta idi. Bunun yanında β_2 agonist ve/veya lökotrien antagonist kullanımı açısından fark vardı ($p<0,01$; $\chi^2:12,54$). Aseptomatikler ya yalnızca inhale steroid ya da yanında montelukast veya β_2 agonisti daha fazla kullanırken, seмптомatikler inhale steroid yanında montelukast ve β_2 agonisti daha sık kullanıyorlardı (Tablo XXII, Şekil 15). Bu da zaten seмптомatik grup olduğu ve hastalığın tam olarak kontrol altında olmadığı düşünülecek olursa beklenen bir durumdur.

PEFmetre ile evde izlem özellikle orta şiddette astımlıların optimal takip ve tedavisi için tavsiye edilmektedir. Bu küçük, portable aletin kullanımı akciğer fonksiyonlarının objektif ölçümünü sağlamaktadır. Hastanın ve ailesinin PEFmetre'yi nasıl ve ne zaman kullanacağını, sonucu nasıl yorumlayacağını ve hekimle ne zaman iletişime geçeceğini bilmesi gerekmektedir ^(14, 61). Son dönemlerde PEFmetrenin unstabil hastalığı olan ağır astımlılarda ve devamlı değil de aralıklı olarak kullanımı tavsiye edilmektedir ⁽¹²⁰⁾. Uyumun bir sorun olmasının yanı sıra, PEFmetre yalnızca büyük-santral hava yollarındaki obstrüksiyonu ölçmektedir; pek çok astımlının ise normal ya da normale yakın PEF hızları varken, küçük hava yollarında önemli obstrüksiyonları olduğu ve bu bağlamda PEFmetrenin yanıltıcı bilgi verdiği iddia edilmektedir ^(121, 122). Bunun ötesinde uzun süreli PEFmetre kullanımının ve tedaviyi buna göre belirlemenin prognoz üzerinde daha iyi sonuçlar doğurup doğurmayacağı açık değildir. Nitekim çok kısa süre önce yayınlanan ve 90 çocuğu inceleyen bir çalışmada PEFmetre kullanımının evde akut alevlenmelerin tedavisinde bile bir iyileşmeye yol açmadığı gösterilmiştir ⁽¹²³⁾. Acil serviste gerçekleştirilen ve 6 yaş üzerinde 456 çocuğun PEFmetre kullanım becerilerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada da çocukların aleti uygun bir şekilde kullanamadıkları saptanmıştır ⁽¹²⁴⁾. Bizim çalışmamızda ise hem başvuruda hem de son ölçülen PEFmetre değerleri SFT ile paralel bir şekilde seyretmiş ve hastalığın şiddetini ve tedaviye yanıtı gözlemlenmede faydalı olmuştur (Tablo XX, Şekil 13). Bu nedenle hastaların düzenli takibi sırasında aletin kullanımı ve faydaları konusunda bilgilendirilmeleri ve en azından aralıklı olarak PEF değişkenliğine bakarak hasta izleminin tavsiye edilmesi gerektiği kanısındayız.

Çocukluk çağı astımında inhalasyon cihazlarının doğru şekilde kullanımı başarılı bir ilaç tedavisi için ön koşuldur. Pek çok çalışmada inhaler kullanım tekniğinin yetersiz olduğu gösterilmiş ve hastaların %15-60'ında yanlış kullanıldığı bildirilmiştir. Dahası pek çok hekim ve sağlık çalışanının da bu konuda yetersiz bilgiye sahip oldukları gösterilmiştir ⁽¹⁰⁻¹²⁾. Kuru toz inhaler ya da spacer kullanan hastaların bu araçları kullanabilme becerilerinin kontrol edilmeleri esastır ancak günümüzde bu değerlendirmeyi yapabilecek kriterler belirlenmemiş olup her hastaya uygulanmamaktadır. Yine de bu değerlendirmeyi yapmada kullanılan parametreler genel hatlarıyla bazı çalışmalarda ifade edilmiştir. Biz de çalışmamızda her bir parametrenin 1 puan olduğu ve hem MDI+spacer hem de DPI kullanan hastalarda 8 parametreden oluşan bir skorlamaya göre (Tablo IX) gerçekleştirdiğimiz incelemede; asemptomatik gruptakiler ortalama 6,29±1,67, semptomatik gruptakiler ise 5,68±1,92 puan

aldı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 17). Ancak genel olarak bizim hastalarımızın da bu konuda arzulanan noktada olmadığı bir gerçektir. Hastaların hem PEFmetre hem de inhaler kullanımlarının her vizitte ısrarla kontrol edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak astım tedavisine devam edilen semptomatik grup ile tedavinin kesilebildiği asemptomatik grubu incelediğimiz bu çalışmada; semptomatik gruptaki olguların yüzölçümü bakımından daha küçük evlerde yaşadıkları, ev tozuna karşı önlemlerinin yetersiz olduğu, başvuruındaki solunum fonksiyon testlerinin daha düşük olduğu ve asemptomatiklere kıyasla kızların oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Pek çok faktör (yaş, astım şiddeti, atopi durumu, sosyoekonomik düzey, uygulanan tedavi, takip süresi vb.) açısından homojen iki grubun karşılaştırıldığı düşünülürse varılan sonuçlar önemlidir ancak daha geniş hasta gruplarının, daha uzun süre izlendiği benzer çalışmalara ihtiyaç vardır. Astımdan kurtulduğu düşünülen çocukların belirli bir oranının hayatının ileriki dönemlerinde tekrar semptomları ortaya çıkmaktadır. Altta yatan mekanizma halen tam olarak bilinmese de hava yollarında devam eden enflamasyonun relaps riskini belirlediği düşünülmektedir. Eğer kronik hava yolu enflamasyonu ve/veya remodelling, atopik astım hikayesi olan asemptomatik olgularda bile mevcut ise, “Antienflamatuar tedaviyi uzatmak suretiyle acaba bu doğal seyri değiştirebilir miyiz?” sorusu akla gelmektedir. İnhaler steroid tedavisinin uzun dönemde prognoza etkisi henüz net bir şekilde gösterilmemiştir. Pek çok epidemiyolojik çalışmadan da görüldüğü gibi astımı atlatmış bir kısım hasta da hayatlarının geri kalan bölümünde tedaviye gerek duymadan asemptomatik kaldığına göre, “Astımda remisyon vardır!” denebilir. Ancak merak edilen, bu remisyonda olanların sayısını düzenli kontrol ve uzamış antienflamatuar tedavi ile arttırılıp arttırılamayacağıdır. Anne babaların bilmek istediği çocuklarının astımdan kurtulup kurtulamayacakları ve eğer hastalığı atlatacaklarsa bunun kaç yaşında olacağıdır. Hekim için her bireyde prognozu tam olarak tahmin edebilmek ve bu sorunun yanıtını kesin olarak vermek çok zordur. Bugün için çocuğun astım prognozunu önceden belirleyebilmek açısından eldeki bilgiler yetersiz olup daha pek çok faktörün incelenmesine ihtiyaç vardır. Bu anlamda prognozu öngörebilmek için bronşiyal astımın değişik fenotiplerinin immünolojik (enflamatuar) ve/veya genetik belirteçlerinin araştırılması gerekmektedir.

ÖZET

Çocukluk çağı astımında tedaviye yanıtı etkileyen faktörler

Özet

Amaç: Bu çalışmada; astım nedeniyle en az 3 yıl antienflamatuar tedavi ile izlenen, benzer klinik özellikleri olan, ancak koruyucu tedavinin sonlandırılabilirdiği asemptomatik çocuklarla, tedaviye devam edilmesi gereken semptomatik hastalarda, tedaviye yanıtı ve hastalık prognozunu etkileyen faktörler araştırılmıştır.

Metot: SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde 1999-2005 yılları arasında orta persistan astım tanısıyla düzenli olarak izlenen ve en az üç yıl inhaler steroid ile kontrol edici tedavi uygulanmış, başvuruda 6 yaş ve üzerinde olan, solunum fonksiyon testi yapabilen ve atopik özellik gösteren, toplam 72 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 37'si semptomatik grubu, 35'i de asemptomatik grubu oluşturmaktaydı. Hastaların dosya kayıtları ve yüz yüze görüşme ile veriler toplandı. Boy ve tartı ölçümü ile birlikte solunum fonksiyon testleri yapıldı. Kullandığı aparat ve inhalasyon becerileri değerlendirildi. Semptom kayıt formu ve PEFmetre verilerek cilt testi uygulandı.

Bulgular: Her iki grupta da erkekler çoğunluğu oluşturmakla birlikte asemptomatiklerin %22,9'u kız, %77,1'i erkek; semptomatiklerin %43,2'si kız, %56,8'i erkek idi. Evin yüzölçümü ve uyunan odada halı varlığı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Başvurudaki SFT değerleri semptomatik grupta daha düşüktü ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Her iki gruptaki hastaların da başvuru ve son ölçülen tüm SFT parametreleri karşılaştırıldığında, son SFT'lerde anlamlı ölçüde düzelme vardı. Her iki gruptaki hastaların da takip öncesi ve sonrası acil servise başvuru ve hastaneye yatış sayılarında belirgin düzelme vardı. Takip süresince toplam atak ve okul günü kaybı açısından asemptomatik grup lehine farklılık tespit edildi.

Sonuç: Pek çok faktör (yaş, astım şiddeti, atopi durumu, sosyoekonomik düzey, uygulanan tedavi, takip süresi vb.) açısından homojen iki grubun karşılaştırıldığı düşünülürse varılan sonuçlar önemli olmakla birlikte astımın değişik fenotiplerinin immünolojik ve/veya genetik belirteçlerinin saptanmasıyla çocukluk çağı astımının prognozu hakkında daha cesur öngörülerde bulunulabilir.

Anahtar kelimeler: Astım, çocukluk, prognoz

Factors Affecting Prognosis and Response to the Treatment of Childhood Asthma

Summary

Aim: Factors influencing treatment response and disease prognosis were investigated in this study in asymptomatic children with similar clinical features who were followed up with anti-inflammatory treatment for at least 3 years due to asthma but could discontinue preventive treatment, and in symptomatic patients who needed to continue treatment.

Methods: Between 1999 and 2005, respiratory function tests were performed at SSK Göztepe Training Hospital Child Health and Diseases Clinic, Pediatric Chest Diseases Polyclinic on patients with moderate persistent asthma who were regularly monitored and received controller treatment with inhaler steroids for at least three years and were 6 years of age or older at the time of application. The study comprised 72 patients who were able to do so and had atopic characteristics. The symptomatic group had 37 patients, while the asymptomatic group included 35. Patients' file records and face-to-face interviews were used to obtain data. In addition to height and weight data, respiratory function tests were performed. The equipment used as well as the inhaling skills were assessed. A symptom tracking sheet and a PEF meter were provided, as well as a skin test.

Results: Despite the fact that males outnumber females in both groups, 22.9% of asymptomatics are female and 77.1% are male; 43.2% of symptomatics are girls and 56.8% are boys. In terms of the surface area of the house and the existence of carpet in the sleeping room, there was a statistically significant difference between the two groups. The symptomatic group had lower PFT readings at admission, and the difference was statistically significant. When all PFT parameters assessed upon admission and last measured in patients in both groups were compared, the final PFTs showed a significant improvement. The number of emergency department visits and hospitalizations of patients in both groups decreased significantly before and after follow-up). During the follow-up period, there was a difference in total attacks and school day loss in favor of the asymptomatic group.

Conclusion: Although the findings are significant in light of the fact that two homogeneous groups were compared in terms of many factors (age, asthma severity, atopy status, socioeconomic level, applied treatment, follow-up period, and so on), we can learn more about the prognosis of childhood asthma by identifying immunological and/or genetic markers of different phenotypes of asthma. It is possible to make bold predictions.

Key Words: Asthma, childhood, prognosis.

KAYNAKLAR

1. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Respir Rev* 2004; 5: 155-61.
2. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood: a birth cohort study. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1050-3.
3. Weitzman M, Gortmaker SL, Sobol AM, et al. Recent trends in the prevalence and severity of childhood asthma. *JAMA* 1992; 268: 2673-7.
4. Sears MR. Evolution of asthma through childhood. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 82-9.
5. Gerritsen J. Follow-up studies of asthma from childhood to adulthood. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 184-92.
6. Robertson CF. Long-term outcome of childhood asthma. *Med J Aust* 2002; 177: 42-4.
7. Bahçeciler NN, Barlan IB, Nuhoglu Y, et al. Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 449-55.
8. Gerritsen J, Koeter GH, Postma DS, et al. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1325-30.
9. Nowak D, Wiebicke W, Magnussen H. The prognosis of bronchial asthma in childhood. *Monatsschr Kinderheilkd* 1989; 137: 8-12.
10. Child F, Davies S, Clayton S, et al. Inhaler devices for asthma: do we follow the guidelines? *Arch Dis Child* 2002; 86: 176-9.
11. Kamps AW, Brand PL, Roorda RJ. Determinants of correct inhalation technique in children attending a hospital-based asthma clinic. *Acta Paediatr* 2002; 91: 159-63.
12. Boccuti L, Celano M, Geller RJ, et al. Development of a scale to measure children's metered dose inhaler and spacer technique. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 217-21.
13. Global Initiative For Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI / WHO Workshop Report (Updated 2004). National Heart, Lung and Blood Institute Publication NIH 02-3659, 2004.
14. Türktaş H, Türktaş İ. Astma. Ankara: Bozkır Matbaacılık, 1998: 1-45.

15. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report: Guidelines for the diagnosis and management of asthma -- update on selected topics -- 2002. J Allergy Clin Immunol 2002; 110: 141-219.
16. Tuncer A. Çocukluk çağında bronşial astma tanı ve ayırıcı tanısı. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18: 712-23.
17. The International Study Of Asthma and Allergies In Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998; 351: 1225-32.
18. Von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche G. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. Lancet 1998; 351: 862-6.
19. Kabesch M, Schaal W, Nicolai T. Lower prevalence of asthma and atopy in Turkish children in Germany. Eur Respir J 1999; 13: 577-82.
20. Kalyoncu AF. Epidemiyoloji. In: Kalyoncu AF, Türkteş H. Ulusal Verilerle Astma. Ankara: Kent Matbaa, 1999: 8-38.
21. Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, et al. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. Eur Respir J 2004; 24: 406-12.
22. Saraclar Y, Kuyucu S, Tuncer A, et al. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91: 477-84.
23. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 895-901.
24. Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. Allergy Clin Immunol 2000; 106: 192-200.
25. Türkteş H. Etiyoloji ve Patogenez. In: Kalyoncu AF, Türkteş H. Ulusal Verilerle Astma. Ankara: Kent Matbaa, 1999: 39-89.
26. Malerba G, Trabetti E, Patuzzo C, et al. Candidate genes and a genome-wide search in Italian families with atopic asthmatic children. Clin Exp Allergy 1999; 29: 27-30.
27. Gemicioğlu B. Allerji Tanımı ve İmmün Patogenez. In: Yıldırım N, Akçakaya N, Aydemir EH, Öz F. Allerjiler. İstanbul: Kaya Basım, 2001: 9-19.

28. Çokuğraş H, Akçakaya N. Kordon kanı immünglobulin değerleri. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi 1991; 22: 539-42.
29. Gemicioğlu B, Yıldırım N, Gürel N, et al. Lymphocyte subsets and activation markers at the children of asthmatics. Annual Meeting of the IUATLD, Paris 1996.
30. Bavbek S. Astım epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Allerji-Astım. Astım Özel Sayısı 2000; 2: 57-66.
31. Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 403-9.
32. deMarco R, Locatelli F, Sunyer J, et al. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 68-74.
33. Xuan W, Marks GB, Toelle BG, et al. Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze, and airway hyperresponsiveness. Thorax 2002; 57: 104-9.
34. Ernst P, Ghezzo H, Becklake MR. Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in late childhood and early adolescence. Eur Respir J 2002; 20: 635-9.
35. Litonjua AA, Carey VJ, Weiss ST, et al. Race, socioeconomic factors, and area of residence are associated with asthma prevalence. Pediatr Pulmonol 1999; 28: 394-401.
36. Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH, Nafstad P, et al. Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life. Pediatr Allergy Immunol 1999; 10: 89-95.
37. Öneş Ü. Astma Epidemiyolojisi. In: Aydılek R. Allerjik Hastalıklar ve Bronşial Astma. İstanbul: Özlem Grafik Mabaacılık, 1998: 311-6.
38. Nelson HS. The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 628-32.
39. Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, et al. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. Thorax 2000; 55: 271-6.
40. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 1308-11.
41. Ehrlich R, Jordaan E, Du Toit D, et al. Household smoking and bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. J Asthma 2001; 38: 239-51.

42. Adler A, Ngo L, Tosta P, et al. Association of tobacco smoke exposure and respiratory syncytial virus infection with airways reactivity in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 418-27.
43. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Does environment mediate earlier onset of the persistent childhood asthma phenotype? *Pediatrics* 2004; 113: 345-50.
44. Johnston SL. Viruses and asthma. *Allergy* 1998; 53: 922-32.
45. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 76-82.
46. Matricardi PM, Rosmini F, Riandino S, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320: 412-7.
47. Shirikawa T, Enomoto T, Shimaru S, et al. The Inverse Association Between Tuberculin Response and Atopic Disorders. *Science* 1997; 275: 77-9.
48. Keil U, Weiland SK, Duhme H, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): objectives and methods; results from German ISAAC centres concerning traffic density and wheezing and allergic rhinitis. *Toxicol Lett* 1996; 86: 99-103.
49. Kemp A, Kakakios A. Asthma prevention: breast is best? *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 337-9.
50. Woods RK, Thien FC, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4.
51. Türkteş H, Türkteş İ. Astma. Ankara: Bozkır Matbaacılık, 1998: 99-140.
52. Jarjour NN, Kelly EA. Pathogenesis of asthma. *Med Clin North Am*. 2002; 86: 925-36.
53. Kips JC, Pauwels RA. Airway wall remodelling: does it occur and what does it mean? *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1457-66.
54. Warke TJ, Mairs V, Fitch PS, et al. Exhaled nitric oxide in relation to the clinical features of childhood asthma. *J Asthma* 2004; 41: 751-7.
55. British Guideline on the Management of Asthma. A national guideline. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Network. Revised edition. April 2004; 6-10.
56. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Eng J Med* 1995; 332: 133-8.

57. Yazıcıoğlu M. Astımda Erken Tanı Yöntemleri. 1. Ulusal Çocuk Solunum Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı. İstanbul, 10-12 Mayıs 2000: 53-54.
58. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-6.
59. Lung function testing, selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-18.
60. O'Byrne P. Bronchial challenges by pharmacologic agents. In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, Thomson NC, eds. *Asthma*, 4th edition: London, Arnold 2000: 92-103.
61. Aggarwal AN, Gupta D, Kumar V, et al. Assessment of diurnal variability of peak expiratory flow in stable asthmatics. *J Asthma* 2002; 39: 487-91.
62. Mok Q, Plesowicz AT. Foreign body aspiration mimicking asthma. *Intensive Care Med* 1993; 19: 240-1.
63. Place R, Morrison A, Arce E. Vocal cord dysfunction. *J Adolesc Health* 2000; 27: 125-9.
64. Wolfe R, Carlin JB, Oswald H, et al. Association between allergy and asthma from childhood to middle adulthood in an Australian cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2177-81.
65. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, et al. Risk factors for early, persistent and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1617-22.
66. Austin JB, Kaur B, Anderson HR, et al. Hay fever, eczema and wheeze: a nationwide UK study (ISAAC, international study of asthma and allergies in childhood). *Arch Dis Child* 1999; 81: 225-30.
67. Van Bever HP, Desager KN, Hagendorens M. Critical evaluation of prognostic factors in childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 77-83.
68. Clough JB, Keeping KA, Edwards LC, et al. Can we predict which wheezy infants will continue to wheeze? *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1473-80.
69. Custovic A, Woodcock A. Clinical effects of allergen avoidance. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000; 18: 397-419.
70. Kneyber MCJ, Steyeberg EW, de Groot R, et al. Long-term effects of RSV bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000; 89: 654-60.

71. Gross SJ, Ianuzzi DM, Kveselis DA, et al. Effects of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J Pediatr* 1998; 133: 188-92.
72. Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, et al. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999; 54: 396-402.
73. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999; 13: 904-18.
74. Mutlu B. Stabil Dönemde Astım Tedavisi. In: Yıldırım N, Akçakaya N, Aydemir EH. (eds). *Alerjiler*. İstanbul: Kaya Basım, 2001: 37-44.
75. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and self management. 1998 World Asthma Meeting Education and Delivery of Care Working Group. *Eur Respir J* 2000; 16: 333-48.
76. Gotzsche PC, Johansen HK, Hammarquist C, et al. House dust mite control measures for asthma (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2.
77. Warner JA. Controlling indoor allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 208-19.
78. Kalaycı CÖ. 1. Ulusal Çocuk Solunum Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı. İstanbul: 10-12 Mayıs, 2000: 58-59.
79. Şekerel BE, Kalaycı CÖ. Çocukluk Çağında Kronik Astma tedavisi. In: Kalyoncu AF. *Bronş Astması ve Allerji Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Şti., 1999: 42-55.
80. OJ JA, Thorsson L, Bisgaard H. Lung deposition of inhaled drugs increases with age. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1819-22.
81. Wallin A, Sue-Chu M, Biermer L, et al. Effect of inhaled fluticasone with and without salmeterol on airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 72-8.
82. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotrien receptor antagonists as single agent asthma treatment: systemic review of current evidence. *BMJ* 2003; 326: 621.
83. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58: 204-10.
84. Öneş Ü, Akçakaya N, Sapan N, et al. Çocukluk Çağı Astımında Tanı ve Tedavi Önerileri. *Çocuk Solunum Yolu hastalıkları Derneği*, 1999: 10-19.
85. Abramson MJ, Puy RM, Veiner JM. Allergen immunotherapy for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
86. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, et al. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994; 309: 90-3.

87. Withers NJ, Low L, Holgate ST, et al. Natural history of respiratory symptoms in a cohort of adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 352-7.
88. Godden DJ, Ross S, Abdalla M, et al. Outcome of wheeze in childhood. Symptoms and pulmonary function 25 years later. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 106-12.
89. König P, Shaffer J. The effect of drug therapy on long-term outcome of childhood asthma: a possible preview of the international guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1103-11.
90. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88: 373-81.
91. Corris PA, Dark JH. Aetiology of asthma: lessons from lung transplantation. *Lancet* 1993; 341: 1369-71.
92. Kjellman B, Gustafsson PM. Children with asthma followed up for 21 years. Reduced severity, but patients seldom grow out of asthma by adulthood. *Lakartidningen* 2000; 97: 4572-7.
93. Sears MR, Grene JM, Willan AR. A longitudinal population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-22.
94. Maruo H, Hashimoto K, Shimoda K, et al. Long-term follow-up studies of bronchial asthma in children: prognosis and risk factors. *Arerugi* 1990; 39: 621-30.
95. Allen DB. Systemic effects of inhaled corticosteroids in children. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 440-4.
96. Mazon A, Nieto A, Nieto FJ, et al. Prognostic factors in childhood asthma: a logistic regression analysis. *Ann Allergy* 1994; 72: 455-61.
97. Warner JO. Bronchial hyperresponsiveness, atopy, airway inflammation, and asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 56-60.
98. Zeiger RS, Heller S. Clinical aspects of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1179-83.
99. Klinnert MD, Nelson HS, Price MR, et al. Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy. *Pediatrics* 2001; 108: E69.
100. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, et al. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 168-74.

101. de Marco R, Pattaro C, Locatelli F, et al. Influence of early life exposures on incidence and remission of asthma throughout life. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 845-52.
102. Lewis S, Richards D, Bynner J, et al. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J* 1995; 8: 349-56.
103. Oddy WH. A review of the effects of breastfeeding on respiratory infections, atopy, and childhood asthma. *J Asthma* 2004; 41: 605-21.
104. Weitzman M, Gortmaker S, Sobol A. Racial, social, and environmental risks for childhood asthma. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1189-94.
105. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, et al. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 587-93.
106. Smart BA, Slavin RG. Rhinosinusitis and pediatric asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 67-82.
107. Murray M, Webb MS, O'Callaghan C, et al. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 482-7.
108. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. 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: 1501-7.
109. Stein RT, Sherril D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-5.
110. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, et al. Monocyte IL-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501-7.
111. Martinez FD, Helms PJ. Types of asthma and wheezing. *Eur Respir J* 1998; 12: 3-8.
112. Sly RM, O'Donnell R. Stabilization of asthma mortality. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 347-54.
113. Barbee RA, Murphy S. The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 65-72.
114. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, et al. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet* 2002; 360: 781-2.
115. Ramsey CD, Celedon JC. The hygiene hypothesis and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 14-20.

116. Braback L, Kjellman NI, Sandin A, et al. Atopy among schoolchildren in northern and southern Sweden in relation to pet ownership and early life events. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 4-10.
117. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking, parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-controlled studies. *Thorax* 1998; 53: 204-12.
118. Stokes JR, Schroth MK, Lemanske RF. Asthma in infants and children. In: Kaplan AD. *Allergy* (2nd ed) Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: WB Saunders Company, 1997: 459-80.
119. Sekhsaria S, Alam M, Sait T, et al. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in combination with a long-acting beta2-agonist in asthmatic children under age 5. *J Asthma* 2004; 41: 575-82.
120. Uwytyed K, Springer J, Avital A, et al. Home recording of PEF in young asthmatics: does it contribute to management? *Eur Respir J* 1996; 9: 872-9.
121. Redline S, Wright EC, Kattan M, et al. Short-term compliance with peak flow monitoring: results from a study of inner city children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 203-10.
122. Sly PD, Cahill P, Willet K, et al. Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. *BMJ* 1994; 308: 572-4.
123. Wensley D, Silverman M. Peak flow monitoring for guided self-management in childhood asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 606-12.
124. Gorelick MH, Stevens MW, Schultz T, et al. Difficulty in obtaining peak expiratory flow measurements in children with acute asthma. *Pediatr Emerg Care* 2004; 20: 22-6.