

69097

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

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA KRONİK ÖKSÜRÜK VE ASTİM: KLİNİK, LABORATUAR BULGULARI VE TEDAVİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM YURTLARI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Dr. Refika Ersu

UZMANLIK TEZİ

İstanbul, 1998



Başta, tezimin planlanması, yapılması ve yazılması aşamalarında büyük emeği geçen değerli hocam Prof. Dr. Elif Dağlı olmak üzere eğitimime katkıları olan tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma; tezimin hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı MÜTFH Göğüs Hastalıkları ABD Başkanı ve Öğretim Üyeleri'ne teşekkür ederim.

Dr. Refika Ersu

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	i
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL VE METOT	32
BULGULAR	38
TARTIŞMA.....	55
SONUÇLAR.....	68
ÖZET	73
KAYNAKLAR	75

KISALTMALAR

ACE	: "Angiotensin converting enzyme"
Ach	: Asetilkolin
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
CGRP	: "Calcitonin gene-related peptide"
CVA	: "Cough variant asthma"
ECP	: Eozinofilik katyonik protein
EDN	: "Eosinophil derived neurotoxin"
e-NANC	: Eksitator nonadrenerjik nonkolinerjik
EPO	: "Eosinophil peroxidase"
FEF ₂₅₋₇₅	: FVC'nin %25'i ile %75'i arasındaki zorlu ekspiratuar akım
FEV ₁	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
FVC	: Zorlu vital kapasite
GM-CSF	: "Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor"
ICAM	: "Intercellular adhesion molecule"
IFN γ	: "Interferon γ "
IgE	: İmmünglobulin E
IgG	: İmmünglobulin G
IL	: İnterlökin
i-NANC	: İnhibitör nonadrenerjik nonkolinerjik
ISAAC	: "International study of asthma and allergies in childhood"
M ₁ -M ₂ -M ₃	: Muskarinik reseptör alt grupları
MBP	: "Major basic protein"
NANC	: Nonadrenerjik nonkolinerjik
NEP	: Nötral endopeptidazlar
NKA	: Nörokinin A
NO	: Nitrik oksit
PEF	: Maksimum ekspiratuar akım
PEFR	: "Peak expiratory flow rate"
PG	: Prostaglandin
RAR	: "Rapidly adapting stretch receptor"

RSV	: "Respiratory syncytial virus"
SFT	: Solunum fonksiyon testleri
SP	: "Substance P"
TNF α	: "Tumor necrosis factor α "
VCAM	: "Vascular cell adhesion molecule"
VIP	: Vazoaktif intestinal peptit



GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik öksürük her dört çocuktan birinde görülebilen, çocuk hekiminin sık karşılaştığı bir başvuru nedenidir (1).

Üç haftadan uzun süren öksürük olarak tanımlanan kronik öksürüğün nedeni, hastaların %70'den fazlasında postnazal akıntı ve astımdır (2).

Kronik öksürüğün astımın tek belirtisi olabileceği ilk kez erişkinlerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (3,4,5). 1981'de Clotier ve König çocuklarda kronik öksürük ile bulgu veren astımı –“cough variant asthma”-(CVA) tanımlamışlardır (6,7).

Son yıllarda yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalar, kronik öksürüğün “wheezing” yokluğunda astımdan farklı olduğunu öne sürmekle birlikte (8,9,10), bu çalışmalarda astım tanısı için geri dönebilen hava yolu daralması ve/veya uyaranlara karşı artmış hava yolu duyarlılığının varlığı yeterli bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda değerlendirmeye alınmayan enflamatuvar reaksiyon aslında hastalığın uzun dönemdeki sonuçlarını etkileyen ve tedaviyi belirleyen unsurdur. Hafif astım grubunda ve asemptomatik dönemde de astımlı hastalarda hava yollarındaki enflamatuvar değişiklikler gösterilmiştir (11,12). Literatürde kronik öksürükte enflamasyonun varlığını incelemiş yeterli epidemiyolojik çalışma bulunmadığından astım ile kronik öksürüğün tamamen ayrı iki klinik antite olduğunu iddia edebilmek olası görünmemektedir.

Çocukluk çağının bu önemli ve sık karşılaşılan semptomunun doğru tanı alması ve tedavi edilmesi yalnızca şikayetlerin geçmesini sağlamak, gereksiz antitussif ve antibiyotik kullanımını önlemekle kalmayacak, aynı zamanda hastalığın uzun dönemdeki sonuçlarını da etkileyecektir.

Bu çalışmada, kronik öksürüğün (CVA), klinik özelliklerini tanımlamak, bu klinik antitenin enflamasyon ile ilişkisini irdelemek, klasik astım ile öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularını inceleyerek karşılaştırmak ve etkin tedavi seçimini belirlemek amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Öksürük 70 yıl önce Chevalier Jackson tarafından “Akciğerlerin bekçi köpeği” olarak tanımlanmıştır (13) ve sık görüldüğü halde mekanizması çok iyi bilinmediği için öksürükten solunum semptomlarının “Külkedisi,” olarak söz edilmektedir (14).

Öksürük, akciğerin sekresyonları ve yabancı maddeleri temizlemek için kullandığı bir savunma yöntemidir.

Öksürüğün Anatomisi ve Fizyolojisi

Öksürük refleksinin 5 yapı taşı vardır (15) (Tablo 1) (Şekil1):

- Öksürük reseptörleri
- Afferent sinirler (Vagus, trigeminal, glossofaringeal ve frenik)
- Medullada solunum merkezinden farklı bir öksürük merkezi
- Efferent sinirler (Vagus, frenik, interkostal, lumbal, fasyal ve hipoglossal)
- Efektör organlar (Diyafraam, interkostal ve abdominal kaslar, larinks kasları, trakea ve bronşlar, üst hava yolları ve yardımcı solunum kasları)

Tablo 1

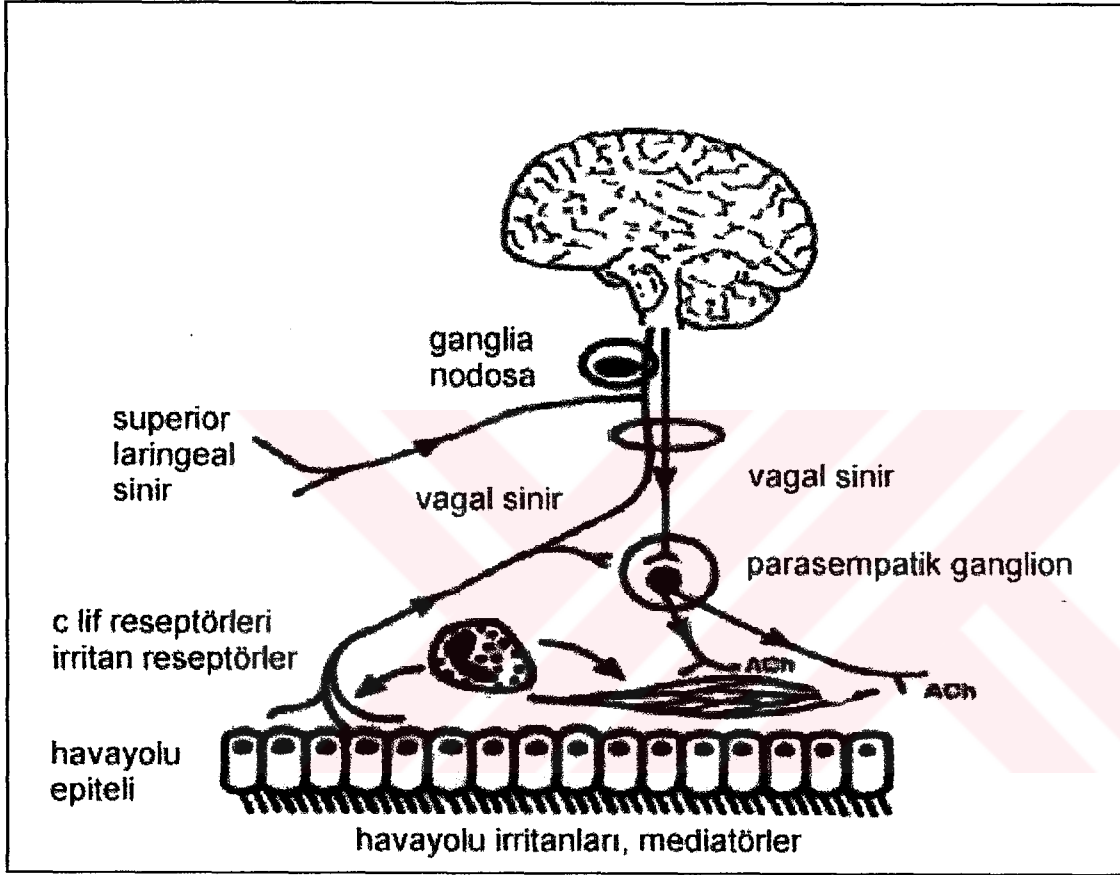
Öksürük Refleksinin Anatomisi

Reseptörler	Afferent Sinirler	Öksürük Merkezi	Efferent Sinirler	Efektör Organlar
Larinks, trakea, bronşlar, kulak kanalı, plevra ve mide	Vagus	Medullada solunum merkezinin yakınında yer alır. Daha yüksek merkezlerin kontrolündedir	Vagus, frenik, interkostal ve lumbal	Larinks ve bronş kasları; diafram; interkostal, karın ve lumbal kaslar
Burun ve paranasal sinüsler	Trigeminal			
Larinks	Glossofaringeal		Trigeminal, fasyal, hipoglossal ve aksesuar	Üst solunum yolu ve yardımcı solunum kasları
Perikardium, diyafram	Frenik			

Bu refleksin reseptör bölümü üzerinde çalışmalar yapılmış olmakla birlikte elde edilen veriler halen yeterli değildir. Yapılan hayvan ve insan çalışmaları öksürük reseptörlerinin larinks, trakea ve büyük bronşlarda bulunduğunu ve özellikle de karinada yoğunlaştığını göstermiştir.

Solunum yollarında üç tip afferent sinir ucu vardır (16):

1. Myelinli yavaş uyum sağlayan akciğer gerilim reseptörleri (slowly adapting pulmonary stretch receptors)
2. Myelinli hızlı uyum sağlayan gerilim reseptörleri veya iritan reseptörler (rapidly adapting stretch receptors) (RAR)
3. Akciğer ve bronşlardaki myelinsiz C lif reseptörleri



Şekil 1- Öksürük Refleksi

Yavaş uyum sağlayan akciğer gerilim reseptörleri, öksürüğü başlatmada direkt olarak etkin değildirler ancak ekspiratuvar kasları etkileyerek öksürük refleksini değiştirirler. İritan reseptörler en önemli reseptörlerdir ve hava yollarının gerilmesi veya kollapsı, kimyasal iritanlar ve gazlar ile uyarılırlar (Tablo 2) (16).

Tablo 2
C lif reseptörleri ve hızlı uyum sağlayan gerilim reseptörleri (RAR) uyarıları

	C lif reseptörleri		RAR
	Akciğer	Bronşiyal	
Mekanik	Akciğere hava girmesi Yabancı cisimler	Yabancı cisimler	Akciğere hava girmesi Havanın boşalması Toz Balgam Yabancı cisimler
Kimyasal	İrrite edici gazlar Sigara dumanı Kapsaisin Gaz anestetikler	İrrite edici gazlar	İrrite edici gazlar Sigara dumanı Kapsaisin Gaz anestetikler
Mediatörler	Asetilkolin Histamin Serotonin Prostaglandinler Bradikinin "Substance P"	Histamin Serotonin Prostaglandinler Bradikinin	Asetilkolin Histamin Serotonin Prostaglandinler Bradikinin "Substance P"
Hastalıklar	Mikroemboli Akciğer Ödemi Akciğer Konjesyonu Pnömoni	Akciğer Konjesyonu	Anafilaksi Mikroemboli Atelektazi Bronkokonstrüksiyon Akciğer ödemi

Trakea ve bronşlardaki reseptörlerden alınan uyarılar vagusun dalları, laringeal reseptörlerden alınan uyarılar ise superior laringeal sinir ile iletilirler. Farinkste glossofaringeal sinir ve vagusun faringeal dalları vardır.

Öksürük merkezi diffüz olarak medullada yer alır ancak öksürük istemli olarak başlatılabildiği veya baskılanabildiği için daha üst bir öksürük merkezi de olduğu düşünülmektedir. Refleksin efferent ayağını, larinks ve trakeabronşiyal ağacın sinirlenmesini sağlayan vagus ile efektör organların sinirlenmesini sağlayan frenik ve spiral motor sinirler oluştururlar.

Öksürük mekanizmasının üç aşaması vardır (17):

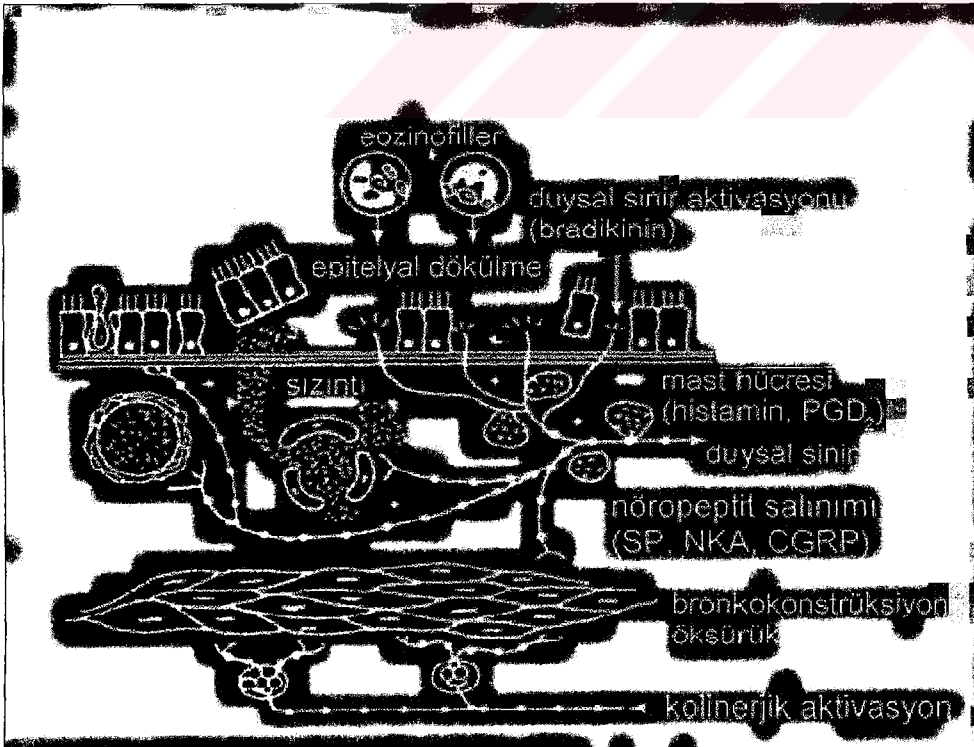
- **İnspiratuar süreç:** Başlangıçtaki inspirasyon sürecinde glotis, aritenoid kıkırdak abdüktör kaslarının kasılmasıyla açılır ve akciğerlere büyük miktarda havanın hızla girmesine izin verir. Akciğer hacminin artmasıyla torasik ve abdominal kaslar

ve diyafram kasılır ve göğüs kafesi vertikal ve lateral planda genişler. Bu birinci süreç statik akciğer elastik özelliğini artırıp hava yolu sürtünme direncini azaltarak maksimum ekspiratuar akımı sağlar.

- Kompresif süreç: Bu ikinci süreç glottik kapanmayla başlar, ekspiratuar kasların aktif kasılmasıyla devam eder ve glotisin açılmasıyla sona erer. Bu ikinci süreçte intratorasik basınç etkili bir öksürüğü sağlayacak akımı oluşturacak şekilde artar ancak etkili bir öksürük için şart değildir çünkü ekspiratuar kaslar glotis açıkken bile intratorasik basıncı arttırabilirler.
- Ekspiratuar süreç: Bu aşamada glotisin açılmasıyla hapsolunan intratorasik hava yüksek ivmeyle atılır. Ekspiratuar süreç sırasında doku ve gazların titreşimleri tipik öksürük sesini oluştururlar (15).

Astımda Nöral Mekanizmalar

Otonom sinirler, hava yollarındaki birçok fonksiyonu düzenler; hava yolu düz kaslarını, sekresyonları, kan akımını, mikrovasküler geçirgenliği ve migrasyonu, aynı zamanda da enflamatuar hücrelerin salınımını kontrol ederler (Şekil 2) (18).



Şekil 2 – Astımda nöronal refleksler

Kolinerjik mekanizmalar: İnsan ve hayvan hava yollarında esas olarak kolinerjik sinirler bulunur ve astımda aktivitelerinin artmış olduğu düşünülmektedir. Bronkospazmı indükleyen (sülfür dioksit, prostoglandinler, histamin ve soğuk hava gibi) etkenler aynı zamanda afferent reseptörleri de uyarırlar ve refleks kolinerjik bronkospazma yol açarlar. Antikolinerjik ilaçlar kronik astımda değil ama akut atakta etkilidirler ve bu durum kolinerjik mekanizmaların alevlenmelerde etkin olduğunu düşündürür. Astımda kolinerjik bronkokonstrüksiyona yol açan birkaç mekanizma vardır (18,19,20,21,22):

- ◆ Artmış vagal tonus
- ◆ Refleks bronkokonstrüksiyon: Astımda hava yollarındaki duysal reseptörlerin (irritan reseptörler ve C lif reseptörleri) enflamatuar mediatörlerle uyarılması sonucu kolinerjik refleks bronkokonstrüksiyon artmıştır. Histamin, prostoglandinler ve bradikinin, hava yollarındaki duysal reseptörleri uyarırlar ve bu uyarılma astımda epitel hasarı veya reseptörlerin enflamatuar mediatörlerle sensitizasyonu sonucunda daha kolay olur.
Refleks bronkokonstrüksiyon larinks, burun ve özofagustaki duysal sinirlerden de kaynaklanabilir. Antikolinerjik ilaçlar reflü ile oluşan bronkokonstrüksiyonu (reflux refleks) önlediği için özofagofaringeal asid reflünün astımı kolinerjik mekanizma ile alevlendirdiği düşünülmektedir.
- ◆ Artmış asetilkolin salınımı: Astımda kolinerjik gangliada nörotransmisyon, asetilkolinin (Ach) postganglionik sinir uçlarından salınımının kolaylaşması veya diğer nörotransmitter/mediatörlerin salınımı nedeniyle artmıştır. Tromboksan, prostoglandin D₂ ve taşıkininler hava yollarında postganglionik sinirlerden Ach salınımını kolaylaştırırlar.
- ◆ Muskarinik reseptörler: Hava yolu düz kaslarında muskarinik reseptör yoğunluğu ve afinitesinin veya sinyal transdüksiyon etkinliğinin artmasına bağlı olarak kolinerjik uyarının etkisi astımda normalden fazladır.
- ◆ Muskarinik reseptör alt grupları: Farmakolojik olarak üç tip muskarinik reseptör alt grubu vardır. M₁ reseptörlerinin uyarıcı etkisi vardır ve kolinerjik refleksleri kolaylaştırdıkları ve ayrıca gece artmış vagal tonun önemli olduğu nokturnal astımda rol oynadıkları düşünülmektedir.
Presinaptik inhibitör muskarinik reseptörler (otoreseptörler), Ach salınımını engelleyerek vagal bronkokonstrüksiyonu kısıtlarlar. Bu othereseptörler M₂

sınıfındandır ve atropin ve ipratropium bromid gibi hem presinaptik hem de düz kaslar üzerindeki reseptörleri eşit etkinlikte bloke eden ilaçlar Ach salınımını arttırmazlar. Bu nedenle sayılan ilaçlar vagal bronkokonstrüksiyona etkili değildirler ve hava yolu düz kaslarındaki muskarinik reseptörler (M_3) için selektif ajanlara gereksinim vardır. Büyük olasılıkla M_2 reseptörleri oksidanlara veya enflamatuar yanıtın diğer elemanlarına daha duyarlı oldukları için astmatik hava yollarında presinaptik M_2 reseptörleri yeterli fonksiyon gösteremezler.

Adrenerjik mekanizmalar: Adrenerjik mekanizmalar; sempatik sinirleri, dolaşımdaki katekolaminleri ve α - ve β -adrenoreseptörleri kapsar (18,19,20,21,22).

- ◆ Adrenerjik innervasyon: Adrenerjik sinirler insan hava yolları düz kaslarını doğrudan kontrol etmezler ancak presinaptik α - ve β -reseptörler aracılığıyla kolinerjik nörotransmisyonu etki ederler. Astımda, histamin gibi enflamatuar mediatörlerin adrenerjik sinirlerden noradrenalin salınımını engellemesi olasıdır. Bronşiyal damarların adrenerjik nöral kontrolü de özellikle egzersiz ve soğuk hava bronkoprovokasyon testlerinde önemli gözükmemektedir.
- ◆ Dolaşımdaki katekolaminler: Adrenerjik sinirler doğrudan hava yollarının düz kaslarını kontrol etmediklerinden bronkomotor tonusun düzenlenmesinde dolaşımdaki katekolaminlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Katekolaminlerden yalnızca adrenalinin fizyolojik etkileri vardır ve adrenal medulladan salgılanır. Ancak plazma adrenalini konsantrasyonları astmatik hastalarda yüksek değildir.
- ◆ β -adrenoreseptörler: Hava yolu düz kaslarında trakeadan terminal bronşiollelere kadar β -reseptörler bulunur ve β agonistler tüm spazmojenlerin yol açtığı bronkokonstrüksiyonu geri çevirebilirler. Astımda β -reseptörlerin anormal olma olasılığı araştırılmış, enflamasyon ya da adrenerjik tedavi sonucunda sekonder olarak defekt olduğu sonucuna varılmıştır. Bazı çalışmalarda astımlı hastaların isoprenaline hava yolu dilatasyonu cevabı vermedikleri görülmüş olduğundan ve fatal astımlı hastaların hava yollarında β -reseptörlerin yoğunluk ve afinitelerinin paradoksik olarak artmasından dolayı problemin “coupling”den kaynaklandığı düşünülmüştür.
- ◆ α -adrenoreseptörler: α -reseptörler hava yollarının kan akımını düzenlemekte rol oynarlar ki bu da hava yolu duyarlılığını dolaylı olarak etkiler. α -agonistlerin

egzersizle tetiklenen astımda hava yolu daralmasını azalttığını gösteren çalışmalar vardır.

Non-adrenerjik, non-kolinerjik (NANC) mekanizmalar: Hava yollarında klasik kolinerjik ve adrenerjik innervasyonun yanında kolinerjik veya adrenerjik antagonistlerle bloke olmayan nöral mekanizmalar da vardır. NANC mekanizmalar hem bronkodilatasyon hem bronkokonstrüksiyona, vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyona ve mukus sekresyonuna yol açar ve pek çok nörotransmitteri kapsar (18,19,20,21,22).

◆ İnhibitör NANC (i-NANC) sinirler: İ-NANC sinirler hava yolu düz kaslarını gevşetirler ve insan hava yolu düz kaslarında bronkodilatör etki yaparlar. İ-NANC transmitter bir nöropeptit olan vazoaktif intestinal peptittir (VIP). VIP büyük olasılıkla astımlı hava yollarında triptaz aktivitesi ile daha hızlı parçalanmaktadır. Nitrik oksit te bazı NANC cevaplarda nörotransmitter olarak rol oynar. L-arjininden nitrik oksit (NO) oluşturan "nitric oxide synthase" enzimi bazı periferik sinirlerde yer alır ve bu enzimin L-N^G nitroarjinin ile inhibisyonu insan trakeasında İ-NANC cevabı yok eder. NO'nun enflamatuar hücrelerden salınan superoksit anyonları tarafından hızla parçalanması da astımdaki kolinerjik refleks bronkokonstrüksiyona katkıda bulunur.

◆ Eksitatör NANC sinirler (e-NANC): Astımdaki başka bir olası NANC mekanizma anormalliği de e-NANC sinirlerin aktivitesinin artmasıdır. NANC bronkokonstrüksiyon, C lif duysal sinir uçlarından "substance P" (SP), nörokinin A (NKA) gibi taşıkininlerin salgılanması sonucunda oluşur. Eğer astımda bu duysal sinirler, epitelyal sinir uçlarının maruziyeti veya bradikinin ve prostoglandinler gibi mediatörlerin salınımı ile aktive olurlarsa akson refleksi tetiklenir ve bronkokonstrüksiyon, mikrovasküler sızma ve mukus hipersekresyonu oluşur. SP'nin hava yolları fonksiyonuna astımdaki enflamatuar değişikliklere benzer etkileri vardır. NKA insan bronşları üzerine konstrüktör etki yapar ve SP'den daha güçlüdür, bu da hava yolu düz kasları üzerinde NK₂-reseptörleri olduğunu gösterir. SP, hava yollarında mikrovasküler sızmanın güçlü uyarıcısıdır ve insan ve hayvan bronşlarında mukus sekresyonunu stimüle eder. SP periferik hava yollarındaki tek mukus kaynağı olan goblet hücrelerinin en güçlü uyarıcısıdır ve tüm bu enflamatuar cevaplar NK₁ reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir.

Taşıkininler, hava yolu epitelinde bulunan nötral metalloendopeptidazlarla (NEP; EC 3.4.24.11, enkefalinaz) parçalanırlar. Epitelin harabiyeti taşıkininlerin

konstrüktör etkilerini artırır, ayrıca NEP'in spesifik inhibitörleri de taşikinlere artmış yanıtı neden olurlar. Viral enfeksiyonlar ve oksidanlara maruziyet gibi durumlarda bu mekanizmalarla taşikinlerin etkileri artar. Çalışmalar SP-immunoreaktif sinirlerin astmatik hava yollarında arttığını göstermiştir. Bu olayın kronik enflamasyonun bir sonucu olabileceği ve "nerve growth factor" gibi trofik faktörlerin enflamatuar hücrelerden salınarak duysal sinirlerin proliferasyonuna yol açabileceği, alternatif olarak da enflamatuar sinyallerin duysal nöronlarda artmış taşikin sentezine neden olabileceği düşünülmektedir.

CGRP de (Calcitonin gene-related peptide) hava yollarındaki duysal sinirlerde bulunur ve bronşiyal damarlarda dilatör etki yapar. CGRP'nin astmatik hava yollarının karakteristik özelliği olan hiperemide rol oynadığı düşünülmektedir.

Astımda akson refleks mekanizma (19,23): SP, nörokininler, ve CGRP gibi duysal nöropeptitler astımın birçok patolojik özelliğini oluştururlar. İyi kontrol edilmiş astımlılarda bile hava yolu epiteli hasarı bulunmaktadır ve bu da enflamatuar mediatörlerle uyarılan sinir uçlarının açıkta kalmasına yol açar. C-lif uçları enflamatuar reaksiyonda oluşan prostaglandinler ve bradikinin ile selektif olarak uyarılırlar ve refleks kolinerjik bronkokonstrüksiyona yol açarlar. Ancak antikolinerjik ilaçlar astımda çok etkili olmadıkları için C-liflerinin uyarılması ile lokal veya akson refleksin oluşması ve hava yollarındaki kollaterallerden duysal nöropeptitlerin salınması olasıdır. Ayrıca lokal ganglion refleksler de aktive olurlar ve SP-immunoreaktif sinir uçları insan hava yolu gangliolarında görülebilir. SP, nörokininler ve CGRP'nin salınımı bronkokonstrüksiyon, mukus hipersekresyonu ve mikrovasküler sızmaya yol açarak hava yollarında ödem oluşturur ve plazma hava yolu lümenine sızar. Bu nedenlerle akson refleks astım patolojisine katkıda bulunur.

ÇOCUKLARDA KRONİK ÖKSÜRÜĞÜN NEDENLERİ

Akut veya kronik öksürük şikayeti olan çocuklar genelde "bronşit" tanısı alırlar. Ancak bu spesifik bir hastalık değil, patolojik bir tanımdır ve hava yollarında enflamatuar bir olayın varlığını gösterir (24). Spesifik tanıyı koymak hem uygun tedavinin verilmesini sağlayacak hem de gereksiz ilaç kullanımını önleyecektir. Tekrarlayan viral enfeksiyonlar, postnazal akıntı ve astım çocuklarda kronik öksürüğün en sık rastlanan nedenleridir. (Tablo 3) (25).

Tablo 3**Öksürüğün yaş gruplarına göre önemli sebepleri****Süt çocuğu**

Aspirasyon / Yutma disfonksiyonu
 Aspirasyonla veya aspirasyonsuz gastroözofajiyel reflü
 Konjenital malformasyonlar
 Kistik fibroz
 Pasif sigara dumanı maruziyeti
 Enfeksiyon, özellikle klamidya ve boğmaca
 İmmun yetmezlik

Oyun çocuğu / Okul öncesi

Astım
 Rinit, Sinüzit
 Kistik fibroz
 Yabancı cisim aspirasyonu
 Viral enfeksiyonlar

Okul Çocuğu

Astım
 Kistik fibroz
 Enfeksiyon, özellikle mikoplazma
 Psikojenik öksürük
 Aktif/pasif sigara dumanı maruziyeti

Ergenlik

Astım
 Kistik Fibroz
 Aktif/pasif sigara dumanı maruziyeti

Tekrarlayan Viral Enfeksiyonlar

Tekrarlayan viral enfeksiyonlar özellikle okul öncesi çocuklarda kronik öksürüğün en sık görülen nedenidir (24). Semptomlar birkaç günden birkaç haftaya kadar uzayabilir ve genellikle sonbahar ve kış aylarında ortaya çıkar, arada tamamen semptomsuz dönemler vardır. Aquilina ve arkadaşları üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında normal kişilerde de artmış hava yolu duyarlılığı saptamışlar ve bunun ancak 7 hafta sonra düzeldiğini göstermişlerdir (26). Klinik olarak üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının astımın alevlenmesine yol açtığı da bilinmektedir (27). Astımın virüsle indüklenmesinin ve viral enfeksiyonlarla bronşiyal reaktivite oluşmasının mekanizmaları tablo 4'te gösterilmiştir (28).

Tablo 4

Virüsle indüklenen astım ve bronşiyal reaktivitenin olası mekanizmaları

1. Alt solunum yollarına doğrudan etki
 - ◆ Epitelyal hücre hasarı
 - ◆ Enflamatuar mediatör salınımının artması
 - ◆ Adezyon moleküllerinin ekspresyonu
 - ◆ Virüse spesifik Ig E üretimi
 - ◆ β -reseptörlerin downregülasyonu
 - ◆ Kronik persiste eden virüs enfeksiyonu
2. Alt solunum yolunda dolaylı etki
 - ◆ Ağızdan nefes alma

Epitelyal hücre hasarı: Bazı virüsler hava yolu epiteline hasar verirler. Influenza A, bronşiyal ağaçta diffüz enflamasyon, epitel hücre desquamasyonu, submukozal ödem ve nötrofil granülosit infiltrasyonuna yol açar. Enfeksiyondan bir ay sonrasına kadar, siliyer fonksiyonun bozulmasına bağlı olarak oluşan mukosiliyer klirenste bozulma gözlenir. Epitelyal hasar ve siliyer fonksiyonda bozulmaya yol açan diğer virüsler RSV (Respiratory syncytial virus), adenovirüs ve parainfluenzadır. Epitelyal hücre hasarı bir kaç mekanizma ile astım atağına yol açar (28):

1-Bronşlardaki duysal sinir uçları irritan uyarılara maruz kalması sonucunda efferent vagal aktivite artar ve bronkokonstrüksiyon oluşur. Normal kişilerde de üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben artmış kolinerjik aktivite gösterilmiştir.

2-Hava yolu epitelindeki nöropeptitleri parçalayan endopeptidazlar, viral enfeksiyonlar sırasında azalır ve böylelikle SP ve diğer nöropeptitlerin artmasıyla nörojenik enflamasyonda ve bronşiyal reaktivitede artış gözlenir.

3-“Epithelial derived relaxant factor” gibi proteinlerin yapımı azalır.

4-Hasar görmüş epitelden alergen geçişinin ve mukosiliyer transportun bozulmasına bağlı alerjene maruziyetin artması sonucunda artmış alerjik enflamasyon oluşur.

Artmış enflamatuar mediatör salınımı: Virüsler doğrudan veya interferon yoluyla alveolar makrofajlardan, nötrofillerden, eozinofillerden ve mast hücrelerinden artmış mediatör salınımına yol açarlar (28).

Virüse spesifik Ig E üretimi: Virüsler antijenik yapıya sahiptirler ve antikor yapımını uyarırlar. Welliver ve arkadaşları RSV enfeksiyonlarının, dökülmüş epitel hücrelerine bağlı virüse spesifik IgE yapımını uyardıklarını göstermişlerdir (29). Bu IgE üretiminin düzeyi ile astım semptomlarının arasında ilişki saptanmıştır.

Adezyon moleküllerinin ekspresyonu: Aktif nötrofil ve eozinofillerin epitelyal hasarın olduğu bölgeye toplanmaları için vasküler endotelden ve subepitelyal dokudan geçmeleri gerekir. Bu süreçteki ilk aşama granülosit hücre membranındaki reseptör molekülleri ve vasküler endotel yüzeyindeki adezyon molekülleri tarafından yürütülür ve enflamatuar sitokinler bu adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indüklerler. İnsan hava yolları epiteli kültüründe, RSV ve parainfluenza virüs ile uyarı sonucunda ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) düzeylerinin arttığı saptanmıştır (28).

β -reseptör downregülasyonu: Viral enfeksiyonlar β -adrenerjik uyarılara cevabı azaltırlar ve astımlı hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında isoprenaline granülosit cevabı azalır (28).

Kronik persistan virüs enfeksiyonu: RSV başlangıçtaki enfeksiyon sonrasında persiste ederek yabancı protein etkisiyle kronik enflamasyona yol açar. Adenovirüs de latent enfeksiyona yol açar. Hogg ve arkadaşları konakçı hücre DNA'sına girerek virüsün persiste ettiğini göstermişlerdir (30).

Ağızdan nefes alma: Üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında oluşan burun tıkanıklığı, ağızdan nefes alınmasına yol açar ve hava, alt solunum yoluna filtrasyon, nemlenme ve ısınma olmaksızın geçer. Soğuk ve kuru havanın solunması, egzersiz ve soğukla indüklenen astımda uyarıcı faktörlerdir; viral enfeksiyonlar sırasında da bu mekanizma rol oynayabilir.

Postnazal Akıntı

Sinüzit, alerjik veya nonalerjik rinitin neden olduğu postnazal akıntı bazı erişkin serilerde hastaların % 40'ında kronik öksürük nedeni olarak bulunmuştur (31). Geniz akıntısı temizleme hareketi genellikle öksürüğe eşlik eder ve antihistaminikler veya burun ve paranazal sinüs sekresyonlarının azaltılması ile bulgular düzelme gösterir. Çocuklarda genelde postnazal akıntı ile öksürük aynı klinik durumdan kaynaklanıp birbirine eşlik eden iki semptomdur.

Rachelefsky 48 çocukta sinüzit tedavisinden sonra astım semptomlarında düzelme göstermiştir (32). Martinez ve arkadaşları sinüzit, astım ve öksürük arasında ilişki bulmuşlardır ancak alerjik rinit ve cilt testi pozitifliği ile lojistik regresyondan sonra bu ilişki gösterilememiştir (33). Wright ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 6 yaşındaki 747 çocukta alerjik rinit prevalansını %42, atopik olmayan rinit prevalansını ise %22 olarak bulmuşlardır (34). Aynı çalışmada rinit ve astım arasında ilişki gösterilmiş; doktor tarafından rinit tanısı konmuş ve pozitif cilt testi olan çocukların %32'sinde astım saptanırken, bu oran nonalerjik riniti olanlarda %14 ve riniti olmayanlarda %5 olarak bulunmuştur. Ancak sinüzit ve astım arasındaki neden-sonuç ilişkisi halen aydınlatılamamış olup rinitin erken dönemde tedavisinin astım gelişimine etkisi bilinmemektedir (35).

Gastroözofajiyel Reflü

Gastroözofajiyel reflü öksürüğe iki yolla neden olur; birincisi gastrik içeriğin hipofarinkse ulaşarak aspirasyon olasılığını arttırması ve bunun önlenmesi için öksürüğün uyarılması iken ikincisi, alt özofajiyel reseptörlerin refleks yolla öksürük veya "wheezing"e yol açmasıdır (25).

Çocuklarda gastroözofajiyel reflü ile solunum yolu semptomları arasında neden-sonuç ilişkisini belirlemek zordur ancak birçok çalışmada çocuklarda astım ile gastroözofajiyel reflü arasındaki ilişki gösterilmiştir (36,37). Öksürüğün de dahil olduğu, özellikle nokturnal astım semptomları olan hastalarda gastroözofajiyel reflü görülme olasılığı daha fazladır (38). Gustafson astımlı çocuklar ve adolesanlarda patolojik gastroözofajiyel reflünün daha sık olduğunu göstermiş ancak yalnızca az sayıda hastada astım semptomlarına yol açtığını ileri sürmüştür (39). Çocuklarda kronik öksürükte gastroözofajiyel reflü tanısının sıklığını gösteren çalışma yoktur, ancak erişkinlerde kronik öksürük nedeni olarak postnazal akıntı ve astımdan sonra üçüncü sırayı almıştır (40). Bu çalışmada araştırmacılar öncelikle ilk iki nedeni elemişler, sonrasında gerekirse reflü çalışması yapmışlardır. Hem astım hem de gastroözofajiyel reflü semptomu olan çocuklarda astım ile reflü arasındaki zamansal ilişki araştırıldığında reflü ile öksürük arasında korelasyon saptayan çalışmalar bulunmaktadır (41).

Kronik öksürükte gastroözofajiyel reflünün yeri tam olarak bilinmemekle birlikte pekçok araştırmacı sık görülen nedenlerin elenmesinden sonra reflü çalışması yapılmasını öksürük reflünün tek bulgusu olabileceği için önermişlerdir (39).

Pasif Sigara Dumanı Maruziyeti

Pasif sigara içimi çocukluk çağı solunum sistemi hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür. Bir çok çalışmada annesi sigara içen çocuklardaki etkiler babası sigara içenlere göre daha belirgin olarak bulunmuştur (42,43). 8-19 yaşındaki 15,000 çocukta yapılan bir epidemiyolojik çalışmada pasif sigara dumanına maruziyet ile öksürük arasında ilişki bulunmuş ve annenin sigara içiminin etkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (43). Martinez ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada pasif sigara dumanına maruziyet tekrarlayan öksürük grubunda yüksek bulunmuştur (8). Pasif sigara dumanına maruziyet, tanı almış astımlı çocuklarda astım semptomlarını ve bronşiyal reaktiviteyi artırır (44).

Psikojenik Öksürük

Psikojenik öksürük, çok gürültülü ve havlayıcı tarzda olması ile solunum yolu hastalıklarındaki öksürük özelliklerinden ayrılır. Öksürük genelde kuru özelliktedir, tek veya ataklar halinde olabilir ve uyku sırasında görülmez (25). Astım tedavisi ve antitussiflere cevap vermeyen bu klinik antitenin tanısı ancak diğer olası tanılar elenerek konabilir (15,25).

Astım

Astım klasik olarak nefes darlığı, öksürük ve "wheezing" triadıyla tanımlanır. "Wheezing" uzun bir süre astım için "sine qua non" sayılmıştır (45). İzole kronik öksürük astım kliniğine başvuran yeni hastaların % 5'inin şikayetidir (46). Glauser ilk kez 1970'lerde öksürükle bulgu veren astımı tanımladıktan sonra (3), önce erişkinlerde sonra da çocuklarda bu klinik tanıyı destekleyen bir çok çalışma yayınlanmıştır (4,5,6,7).

Kronik Öksürükle Bulgu Veren Astımda (CVA) Epidemiyoloji: Martinez ve arkadaşları, 6 yaşındaki 987 çocukla yaptıkları çalışmada tekrarlayan öksürüğü, üst solunum yolu enfeksiyonu olmaksızın oluşan ikiden fazla öksürük atağı olarak tanımlamışlar ve bu grup hasta ile kontrol grubu arasında serum IgE düzeyleri, cilt testleri, spirometre ve soğuk kuru hava bronkoprovokasyon testleri açısından fark saptamamışlardır (8). Çalışmada ebeveynlerin sigara içimi tekrarlayan öksürük ile ilişkili bulunmuş ve araştırmacılar kronik öksürüğe astımdan farklı bir patofizyolojinin

neden olduğunu öne sürmüşlerdir. Ancak yayınlanan başka bir çalışmada hastaların 10–20 yaşlar arasında astım tanısı almalarında, 5–9 yaşları arasındaki öksürük, “wheezing”den bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (47). Russell çocukluk çağında kronik gece öksürüğünü araştırmak için 607 semptomatik, 135 semptomsuz 8–13 yaş arası çocukta epidemiyolojik çalışma yapmış ve “wheezing” ile nefes darlığı yokluğunda öksürüğün yalnızca az sayıda çocukta astım bulgusu olduğu sonucuna varmıştır (9). Bu çalışmada öksürük grubunda prematürite daha yüksek oranda bulunmuş, pasif sigara maruziyeti açısından farklılık saptanmamıştır. Clifford ve arkadaşlarının yaptıkları epidemiyolojik çalışmalarda “wheezing” ve nefes darlığı yokluğunda öksürüğün astımın göstergesi olmadığı saptanmıştır (10,48). 5–11 yaşlar arasındaki çocuklarda 1991 ve 1993 yıllarında yapılan iki kesitsel çalışmada yalnızca öksürük, artmış hava kirliliği olan bölgede okula gitmeyle ilişkili bulunmuş ancak 1993’de yalnızca öksürük şikayeti olan çocuklarda doktor tarafından astım tanısı konma olasılığı artmıştır ($p < 0,05$) (49). 1996’da ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) anketindeki sorular kullanılarak yapılan benzer bir kesitsel çalışmada gece öksürüğü olan çocukların % 20.1’i “wheezing” geliştirmiş ve bu çocukların 1/6’sı astım tanısı almıştır (50).

Sonuçta kronik öksürük şikayeti olan hastalarda astım tanısı halen tartışma konusudur. Az sayıda hastayı içeren çalışmalar kronik öksürüğün astımın bir formu olduğunu savunurken hastaların daha az detaylı tanımlandığı epidemiyolojik çalışmalarda “wheezing” ve nefes darlığı yokluğunda kronik öksürüğün astım için iyi bir gösterge olmadığı ileri sürülmüştür.

Kronik Öksürükle Bulgu Veren Astımda (CVA) Klinik Bulgular ve Tanı: Kronik öksürükle bulgu veren astım hakkında yapılan çalışmalar toplu olarak incelendiğinde (Tablo 5) yaş grubunun 3–17 yaş arasında (ortalama 7,4 yıl) ve hastaların %53’ünün erkek olduğu görülmektedir (24). Öksürük genelde kuru, geceleri daha belirgin (% 72), egzersiz (% 78), soğuk hava (% 44) ve üst solunum yolu enfeksiyonları ile tetiklenen karakterde olup, birkaç haftadan birkaç yıla kadar uzanan bir süreyi kapsar (51). Yapılan çalışmalar CVA’lı hastalarda % 40 ile % 100 oranında kişisel ve ailesel atopi öyküsü göstermişlerdir.

Akciğer dinleme bulguları, normal spirometre ve normal akciğer filmi, çalışmaya katılma kriterleri arasındadır. Çalışmaların bir çoğunda hastalar, egzersiz veya metakolin provokasyon testleri ile solunum fonksiyonlarında “hafif” astım ile uyumlu

değişiklikler göstermişlerdir. McFadden (4) , Corrao (5), König (7) ve Clotier'in (6) grubundaki hastalar egzersiz testlerinde obstrüktif bulgu vermişler, diğer çalışmalarda ise tanı, bronkodilatör tedaviye (teofilin veya beta agonist) verdikleri pozitif yanıtla konulmuştur. Irwin'in çalışmasında pozitif metakolin testi hastaların %57'sinde reaktif hava yollarının tek göstergesidir (31). Bazı araştırmacılar provokasyon testlerinin yalnızca öksürükle bulgu veren astımın kesin tanı yöntemi olduğunu düşünmüşlerdir (5). Ancak Galvez'in çalışmasında kronik öksürüğü olan hastalardan metakolin testi pozitif veya negatif olanlar eşit oranda bronkodilatör tedaviye yanıt vermişler ve daha sonra da eşit oranda "wheezing" geliştirmişlerdir (46). Galvez'in çalışması dışında (bu çalışmada akciğer filminde havalanma artışı görülmüştür) hastaların akciğer grafileri normaldir. Diğer laboratuvar testleri, serum IgE, burun salgısında eozinofil sayısı, kan eozinofil sayısı çalışmalarda farklı sonuçlar vermiştir.

Nonastmatik nedenler, öykü, fizik muayene, temel laboratuvar testleri ve radyoloji ile elendikten sonra araştırmacılar tanı için spirometre ve egzersiz veya metakolin provokasyon testi önermektedirler ancak negatif metakolin testi astımı ekarte etmemektedir (46). Hastaların % 9–75'i 6–96 ay izlemde "wheezing" geliştirmişlerdir (51) (Tablo 5).

Tablo 5- Kronik öksürükle bulgu veren astımın (CVA) klinik özellikleri (24)

Araştırmacılar	Yaş grubu (Hasta sayısı)	Klinik özellikler	Takipte “wheezing” gelişmesi	Astım tedavisine yanıt
Hannaway ve Hopper ⁵²	3 – 17 (n=32)	Egzersizle, üst solunum yolu enfeksiyonlarıyla tetiklenen öksürük, mevsimsel semptomlar	18 / 24	32 / 32
Cloutier ve Loughlin ⁶	6 – 16 (n=15)	Kronik öksürük	2 / 15	15 / 15
König ⁷	3 – 12 (n=11)	Genellikle gece olan kronik öksürük	8 / 10	10 / 10
Galvez ⁴⁶	6 – 20 (n=74)	Kronik öksürük	8 / 74	50 / 54
De Benedictis ⁵³	7 – 16 (n=58)	Kronik öksürük	Bilinmiyor	36 / 48

Bu çalışmalardaki hastaların ortak özellikleri şöyle sıralanabilir:

1. Klinik “wheezing” olmaması
2. Tekrarlayan pnömoni, yabancı cisim veya kistik fibroz öyküsünün olmaması
3. Normal büyüme-gelişme, fizik muayene bulguları ve akciğer filmi
4. Öksürüğün 3 – 4 haftadan uzun sürmesi, özellikle gece olması; egzersiz, soğuk hava, ağlama, gülme ve iritan maddelerle tetiklenmesi

Astım ve CVA'da Metakolin Bronkoprovokasyon testi: 1859'da Sir Henry Hyde Salter astımlı hastalarda "bronşiyal duyarlılığı" tanımlamıştır (54). "Bronşiyal aşırı duyarlılık" hava yollarının bronkokonstrüktör uyarıya daha kolay ve daha fazla daralmayla cevap vermesidir (54). Akut hava yolu daralması hava yollarında enflamasyonla birlikte veya enflamasyon olmaksızın düz kasların kasılmasıyla meydana gelir. Bronkoprovokasyon testlerinde, doğrudan hava yolları düz kası üzerine etki eden maddeler (metakolin, histamin gibi) veya hücrel veya nörojenik mekanizmaları kullanarak dolaylı yoldan düz kasların kasılmasına yol açan ve büyük olasılıkla hava yollarında enflamatuar değişiklikler oluşturan uyaranlar (egzersiz, soğuk ve kuru hava, adenozin 5 monofosfat, bradikinin, lökotrienler, taşıkininler gibi) kullanılabilir. Sensitize edici maddelerin (alerjenler gibi) kullanıldığı bronkoprovokasyon testlerinde enflamasyon ön plana çıkar (54). Epidemiyolojik çalışmalar bronşiyal aşırı duyarlılığın temelinde genetik ve çevresel nedenlerin olduğunu göstermişlerdir (55). Çocuklarda hava yolu duyarlılığı ile ebeveynlerde astım, atopi öyküsü ve küçük yaştaki solunum yolu hastalıkları ile ilişki görülmektedir (56). Bronşiyal aşırı duyarlılığa genetik eğilim henüz kesinlik kazanmamıştır. Histamine aşırı duyarlılığın, serum IgE'nin aynı kromozomla ilişkisinden ayrı olarak 5. kromozomun kısa koluyla bağlantılı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (57). Solunum yollarının viral hastalıkları, alerjenler, pasif sigara maruziyeti gibi çevresel etkenler muhtemelen genetik eğilim varlığında bronşiyal aşırı cevabı tetiklerler (56,58,59). Viral enfeksiyonlardan 1–2 ay sonra bronşiyal aşırı duyarlılık normale döner (59). Tiffenau 1959'da bronşiyal aşırı cevabı astımın en önemli özelliklerinden biri olarak tanımlamıştır (60). Hargreave ve arkadaşları bronşiyal aşırı cevabı, astmatik semptomların varlığı ve ciddiyeti ile yakından ilişkili bulmuşlardır (61) ancak Pattemore ve arkadaşlarının yaptıkları toplum çalışmasında, astımı olan çocukların bir bölümünde bronşiyal aşırı cevap saptanmamış (%48) ve astımı olmayan bir kısım çocukta bronşiyal aşırı cevap gösterilmiştir (%53) (62).

Histamin ve metakolin provokasyon testleri astımlı çocuklar için duyarlı olmakla birlikte diğer akciğer hastalıklarıyla ayırıcıda spesifik değildir. Egzersiz ve soğuk kuru hava testleri ise spesifiktirler ama duyarlılıkları düşüktür (60).

Bronşiyal aşırı cevabın hava yollarındaki enflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülerek bronşiyal cevap ile enflamasyonun diğer bulguları arasındaki ilişki çalışılmıştır. Metakolin ve distile su ile ölçülen bronşiyal cevap ile bronş epitelindeki eozinofil infiltrasyonu arasında korelasyon bulunmuştur (63). Hayvanlarda IL-5

instilasyonu ile yapılan çalışmalarda, metakolin provokasyon testi ile ölçülen bronşiyal aşırı cevabın gelişmesinden önce eozinofil infiltrasyonu gösterilmiştir (64). Virchow ve arkadaşları inhale steroid almayan hasta gruplarında hava yolu duyarlılığı ile balgam ECP düzeyleri arasında ilişki olduğunu saptamışlardır (65).

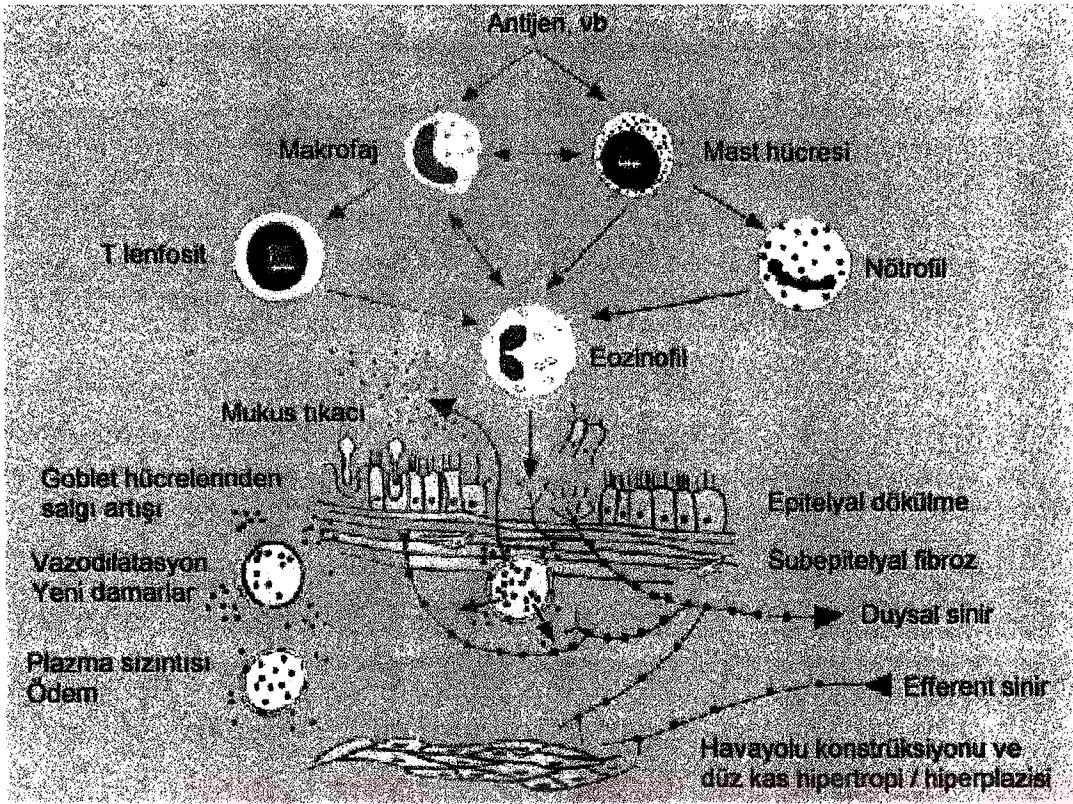
Antienflamatuar tedavi astımda bronşiyal aşırı cevapta azalmaya neden olur. Van Essen Zandlivet ve arkadaşları 22 ay süren inhale steroid tedavisi sonucunda metakolin ile ölçtükleri aşırı cevapta düzelme göstermişlerdir (66).

Kronik öksürükle bulgu veren astımda (CVA) metakolin bronkoprovokasyon testi önceleri en önemli tanı yöntemi sayılırken, Galvez çalışmasında bunun tanı yöntemlerinden sadece birisi olduğunu göstermiştir (46). Koh ve arkadaşları CVA'da klasik astımdan daha yüksek "wheezing" eşiği olduğunu bulmuşlardır (67).

Bronşiyal aşırı cevap ve bronkoprovokasyon testleri astımın tanı, tedavi ve izleminde önemini korumakla birlikte özellikle çocuklarda testlerin uygulanması ve yorumlanması halen tartışma konusudur.

Astımda ve CVA'da Enflamasyon: 19. Yüzyılın sonlarına doğru Virchow astımdan ölen hastalarda hava yollarının mukus tıkaçıyla tıklandığını ve çok sayıda eozinofil içerdiğini görmüştür. Astımda görülen patolojik özellikler genelde status astmatikustan ölenlerin otopsi çalışmalarına dayanılarak tanımlanmıştır. Bu nedenle segmental bronş ve bronşiollerde mukus tıkaçları, epitelyal hücre kaybı, mukozal bezlerin hiperplazisi, epitel bazal membranın kalınlaşması, submukozal ödem, enflamatuar hücre infiltrasyonu ve düz kas hipertrofisi astım için hastalığın en ciddi formlarında karakteristik özellik taşımaktadır (68) (Şekil 3).

Hava yolu disfonksiyonuna yol açan mediatörleri salgılayan en önemli hücreler eozinofiller ve mast hücreleridir ancak hastalığın daha ciddi formlarında monositler, makrofajlar ve trombositler de önemli rol oynar. Bu enflamasyonun orkestrasyonunda T hücreleri de çok fonksiyonlu sitokinleri salgılamalarıyla anahtar hücrelerdir.



Şekil 3 – Astımda enflamatuvar değişiklikler

Sitokinler, ekstrasellüler sinyal proteinleridir ve esas olarak yakındaki hücreler üzerinde fonksiyon gösterirler (parakrin) ancak uzaktaki hücrelere (endokrin) de etkileri vardır (69,70). Sayıları 50'nin üzerinde olan sitokinler, diğer sitokinlerin salınımına yol açarlar, kendi reseptörlerinin ve diğer sitokin reseptörlerinin ekspresyonunu belirlerler. Sitokinler IgE oluşumunda, astımdaki eozinofilik infiltrasyonda ve kronik enflamasyonun sonucu olan yapısal değişikliklerin oluşmasında önemlidirler. IL-4 (İnterlökin-4), B lenfositlerin IgG yapımından IgE yapımına dönmesinde önemli rol oynar, ayrıca IL-6 ve TNF- α 'nın "tumor necrosis factor α " da rolü önemlidir. IL-4 ayrıca, B hücreleri ve makrofajlar üzerindeki düşük afiniteli Ig E reseptörünün (CD23 veya Fc ϵ R2) indüklenebilir şeklinin ekspresyonunu artırır ve astımlı hastaların alveolar makrofajlarında artmış CD23 ekspresyonu gözlenir.

Sitokinler antijen sunumunda da rol oynarlar ve makrofajların antijen sunum fonksiyonunu arttırabilir veya baskılayabilirler. Normalde hava yollarındaki makrofajlar antijen sunumunda zayıf etki gösterirler ve T-hücre proliferatif cevabını baskırlar (IL-1ra gibi sitokinlerin salınımıyla), ancak astımda alerjene maruziyet

sonrasında baskılanma azalır. Hem GMCSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) hem de IFN- γ , makrofajların antijen sunumunu artırır. IL-1, T lenfosit aktivasyonunda önemlidir ve antijen sunumundan sonra Th2 hücrelerinin artmasında uyarıcı rol oynar.

Hava yollarındaki makrofajlar, inhale alerjenlere Fc ϵ RII reseptörleri yoluyla maruz kalınca salınan "first wave" sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın önemli kaynaklarıdır. Bu sitokinler, GMCSF ve IL-8 gibi "second wave" sitokinlerin salınımına yol açan epitel hücrelere etki ederek enflamatuar cevabı arttırırlar ve eozinofil gibi birçok sitokin salınımını sağlayan ikincil hücrelerin akımını başlatırlar. IL-1 ve TNF- α , ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin epitel hücrelerindeki ekspresyonunu arttırarak lökositlerin hava yolu yüzeyine yapışmasını sağlarlar. Sitokinler, indüklenebilir nitrik oksit sentaz geninin transkripsiyonuna da yol açarlar ve astımlı hastalarda epitel hasarı oluşturabilen nitrik oksiti arttırırlar.

Mast hücreleri, alerjenler tarafından Fc ϵ RII reseptörleri yoluyla doğrudan aktive olurlar ve enflamatuar cevabı arttıran birçok sitokin salgırlar. Dendritik hücrelerle antijen sunumu Th2 hücrelerinin çoğalması ve bu hücrelerden IL-3, IL-4 ve IL-5 salınımını sağlar, sonuçta da mast hücre aktivasyonu ve eozinofilik enflamasyon oluşur.

Sitokinler, hem bronşiyal dolaşımdaki endotel hücrelerde hem de hava yolu epitel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunda düzenleyici rol oynarlar. IL-4, endotel hücrelerde VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) ekspresyonunu arttırır ve bu, eozinofil ve lenfosit trafiğinde önemlidir. IL-1 ve TNF- α hem vasküler endotelde hem de hava yolu epitelinde ICAM-1 ekspresyonunu arttırır.

Holgate ve arkadaşları astımın en hafif formlarındaki patolojik bulguları belirleyebilmek için yaptıkları çalışmada, yalnızca aralıklı inhale beta agonist tedavisi alan hastalardan elde ettikleri bronşiyal biyopsi ve BAL (bronkoalveolar lavaj) sonuçlarını sağlıklı kişilerle karşılaştırmışlardır (11). Araştırmacılar astımlı hastalarda submukozada eozinofillerin varlığını göstermişlerdir ve bu eozinofiller aktivasyonun morfolojik özelliklerini taşımaktadırlar.

Japon çalışmacılar atopik öksürük olarak tanımladıkları bronkodilatör tedaviye yanıt vermeyen öksürüğü olan hastaların bronşiyal biyopsilerinde hafif astımdakine benzer oranda eozinofil infiltrasyonu olduğunu görmüşlerdir (71). Gibson ve arkadaşları da çalışmalarında kronik öksürükte, hava yollarında eozinofilik enflamasyonu

göstermişler ve bu enflamasyonun inhale steroidlere yanıt verdiğini saptamışlardır. Çalışmada eozinofil ve mast hücreleriyle hava yolu enflamasyonunun öksürük ve artmış hava yolu hassasiyeti ile ilişkili olabileceği ancak bu enflamasyonun astım için karakteristik özellik sayılan “wheezing” geliştirecek kadar yoğun olmadığını ileri sürülmüştür (72). Laviolette ve arkadaşları kronik öksürük şikayeti olan, astım dışında tanı almış (gastroözofajiyel reflü ve postnazal akıntı), bronşiyal hiperreaktivite saptanmamış hastalardan aldıkları bronşiyal biyopsileri normallerle karşılaştırdıklarında hasta grubunda artmış epitel hücre deskuamasyonu, silia kaybı, submukozal fibroz ve skuamöz hücre metaplazisi bulmuşlardır (73). Bu hastaların ortalama günlük öksürük skorlarında inhale steroid tedavisiyle belirgin bir düzelme saptanmamıştır. Tüm sözü geçen çalışmalar erişkinlerde yapılmıştır. Heino ve arkadaşları yenidoğan dönemi ile 7 yaş arasındaki döneme ait alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan, kronik öksürüklü 7-11 yaş arasındaki çocukların bronşiyal biyopsilerinde ödem, silialı epitel deskuamasyonu ve artmış lenfositleri göstermişlerdir (74). Ancak bu çalışmada araştırmacılar hastaların çoğunda kişisel veya ailesel atopi öyküsünün varlığı ve burun salgılarında eozinofil veya mast hücrelerinin bulunması nedeniyle astım tanısını ekarte etmediklerini belirtmişlerdir. Eozinofilik infiltrasyonun astım bulgularının başlıca nedenlerinden biri olduğu ve hastalığın en hafif şekillerinde bile bulunduğu bilinmekle birlikte yalnızca öksürükle bulgu veren astımda bu bulgu kesinlik kazanmamıştır.

Astımda ve CVA’da Nörojenik Enflamasyon: Astımın en hafif şekillerinde bile oluşan hava yolu epitelinin harabiyeti sonucu duysal sinir uçları açıkta kalır ve bunlar mediatörler tarafından sensitize edilirler (18,19,21). Astımda hava yollarının hiperalejisizliği mevcuttur ve öksürük ve nefes darlığı bu hava yolu hiperalejisizliğinin yansımasıdır. Bradikinin, sensitize duysal sinirlerin aktivasyonunda önemli rol oynar ve astımlı hastalar tarafından inhale edildiğinde belirgin nefes darlığı ve astmatik atağa yol açar. Bradikinin plazmada oluşur ve mikrovasküler sızma sonucu astmatik hava yolu lümenine geçerek, duysal sinirlerin aktivasyonu ile sinir dallarının antidromik stimülasyonuna ve akson refleksiyle nöropeptitlerinin salınımına yol açar. Hafif astımda nörojenik enflamasyonun önemli olduğuna ilişkin bulgu günümüzde yeterli değildir ancak astmatik hava yollarında SP-immunreaktif sinirlerdeki artış hastalıkta bu tür lokal reflekslerin varlığını göstermektedir. Hava yolu epitelinin nötral endopeptidazlarla birlikte kaybı sonucunda duysal sinirlerden salınan taşıyıcıların

parçalanması yeterince etkili olmadığı için nörojenik enflamasyon artar. Akson refleks mekanizmaları ve büyük olasılıkla lokal refleksler astımlı hava yollarında enflamatuvar cevabı artırır ve bu sinirler enflamatuvar cevabın epitel hasarının olduğu bölgeden yayılmasına yol açarlar.

Öksürükte taşikininlerin rolü tartışmalıdır. Taşikininler aerosol olarak verildiklerinde zayıf öksürük oluşturunucu özelliktedirler ancak bu, nötral endopeptidazlarla hızla parçalanmalarından kaynaklanabilir. Taşikinlerin öksürük refleksinin duyarlılığının artmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir. "Substance P" (SP) gibi taşikininler C-liflerinden salınırlar ve RAR uyarılması ile öksürük cevabını artırırılar. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda hava yollarında duysal sinirlerden salınan SP'nin öksürüğe yol açan madde olduğu gösterilmiş ve öksürük SP reseptör inhibitörü ile baskılanmıştır (75). Kronik öksürük şikayeti olan erişkinlerde CGRP sinir yoğunluğu artmış ve kapsaisin öksürük reseptör duyarlılığı da yüksek bulunmuştur. Çocuklarda yapılan kapsaisin öksürük reseptör duyarlılığı çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kronik öksürükte öksürük reseptör duyarlılığının arttığını, kistik fibrozda azaldığını, astımda ise değişmediğini gösteren çalışmalar (76) olduğu gibi öksürüğün belirgin olduğu akut astım atağında kapsaisin ile ölçülen öksürük eşiğini düşük bulan çalışmalar da vardır (77).

Astım Tanısında Eozinofilik Katyonik Protein (ECP): Eozinofillerin solunum yolu epitelini hasara uğratmaları astıma yol açan başlıca patojenik mekanizmadır. (78). Eozinofil, elektron yoğun çekirdek ve radyolusen matriksten oluşan sitoplazmik granüllerden zengin bir lökositir. Eozinofil granülünün büyük çoğunluğunu içindeki dört katyonik protein oluşturur. Pnömositlere zarar veren bu proteinler şunlardır: ECP, EDN (eosinophil-derived neurotoxin), EPO (eosinophil peroxidase), MBP (major basic protein). Periferik kanda ve balgamda artmış eozinofil sayısı astımın karakteristik özelliklerindendir (79). Kortikosteroid tedavisi alan astımlılarda, klinik iyileşme ile korelasyon gösteren kan ve balgam eozinofil sayısında azalma saptanmıştır (80). Biyopsi çalışmaları astmatik akciğerlerde aktif eozinofillerin varlığını ve astımın inhale steroidlerle başarılı tedavisinden sonra bu hücrelerin saptanmadığını göstermiştir (81).

BAL'daki ECP düzeyleri ile kan eozinofil sayısı ve serum ECP düzeyleri arasında ilişki gösteren çalışmalar vardır (12,82). Serum ECP düzeylerinin BAL düzeyleriyle korelasyonunu açıklayabilecek iki olasılık vardır. Bunlardan biri ECP'nin akciğerden

dolaşıma difüzyonudur. Ancak ECP ileri derecede elektron yüklü ve yapışkan bir protein olup, dolaşıma geçmeden önce doku elementlerine bağlanması bekleneneğinden bu açıklama olası görünmemektedir (83). Diğer olası neden eozinofillerin hem kan hem de akciğerde aktivasyonudur, Venge ve arkadaşları astımlılarda dolaşımdaki eozinofillerin aktive olduğunu göstermişlerdir (84). Serum ECP düzeyleri hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak artmaktadır ancak semptomsuz olan astımlı çocuklarda da yüksek bulunmuştur (85).

Astımlılarda serum ECP düzeylerinin ölçümü şu sonuçları vermiştir :

- 1) Serum ECP düzeylerinin astımın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
 - a) "Peak" ekspiratuar akım ölçümü (PEF) ile serum ECP düzeylerinin ilişkisini gösteren çalışmalar vardır.
 - b) Bronşiyal reaktivite ile ECP arasında ilişki lineer değildir ancak polen alerjisi olanlarda polen sezonu öncesi ve sonrasında histaminle ölçülen bronşiyal reaktivite ile serum ECP düzeylerinin ilişki gösterilmiştir (86).
 - c) Alerjen inhalasyonu ile bronkoprovokasyon testinin sonrasında geç astmatik yanıt gösterenlerde ECP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (87).
 - d) Egzersizle tetiklenen astımı olan hastalarda egzersiz öncesi ECP düzeyleri semptom geliştirmeyen hastalara ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir.
- 2) Serum ECP düzeyleri alerjene maruziyet ile yükselir (86).
- 3) Serum ECP düzeyleri astım tedavisinin takibinde kullanılabilir. Serum ECP düzeyleri kortikosteroid tedavisinin bitiminden sonra relapsların saptanmasını sağlamıştır (88). Başka bir çalışmada ECP düzeyleri inhale steroid tedavisi ile anlamlı düzeyde azalmış, kromolin sodyum tedavisi ile fark saptanmamıştır (89).

Ancak ECP düzeylerinin hastalığın aktivitesinin iyi bir göstergesi olmadığını ve bronşiyal enflamasyon ile nazal enflamasyonu ayıramadığını gösteren çalışmalar da vardır (90).

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada kronik öksürük ile eozinofili arasında ilişki bulunmuştur (91) ve kronik öksürükle bulgu veren astımda hastalarda eozinofili gösterilmiştir. Ancak çocuklarda kronik öksürükle bulgu veren astımda serum ECP düzeylerini gösteren çalışmaya rastlanmamıştır.

Astımda ve CVA'da Tedavi: Astım tedavisinin amaçları şöyle sıralanabilir (92) :

- Kronik ve rahatsız edici semptomları önlemek (Gece, sabah erken saatlerde veya egzersiz sonrasında öksürük veya nefes darlığı)
- Normal veya normale yakın akciğer fonksiyonu sağlamak
- Normal aktiviteyi sağlamak
- Tekrarlayan akut atakları, acil başvurularını ve hastaneye yatışları önlemek
- Tedaviyi yan etki olmaksızın veya en az yan etkiyle sağlamak
- Hasta ve ailenin beklentilerini karşılamak

1997 yılı Nisan ayında “Astım Tanı ve Tedavi İlkeleri”ni yayınlayan Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü astımı, hastalığın ciddiyetine göre yeniden sınıflandırmış ve tedavi ilkelerini bu sınıflandırmaya göre belirlemiştir (92) (Tablo 6).

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar iki genel sınıfa ayrılır :

- **Uzun dönemde kontrolü sağlayan ilaçlar**

Antienflamatuvar etkisi olan ilaçlar bu gruptaki en etkili ilaçlardır :

- Kortikosteroidler
- Kromolin sodyum ve Nedokromil sodyum
- Uzun etkili β_2 agonistler
- Metilksantinler
- Lökotrien reseptör antagonistleri / 5 lipoksijenaz inhibitörü

- **Hızlı etki eden ilaçlar**

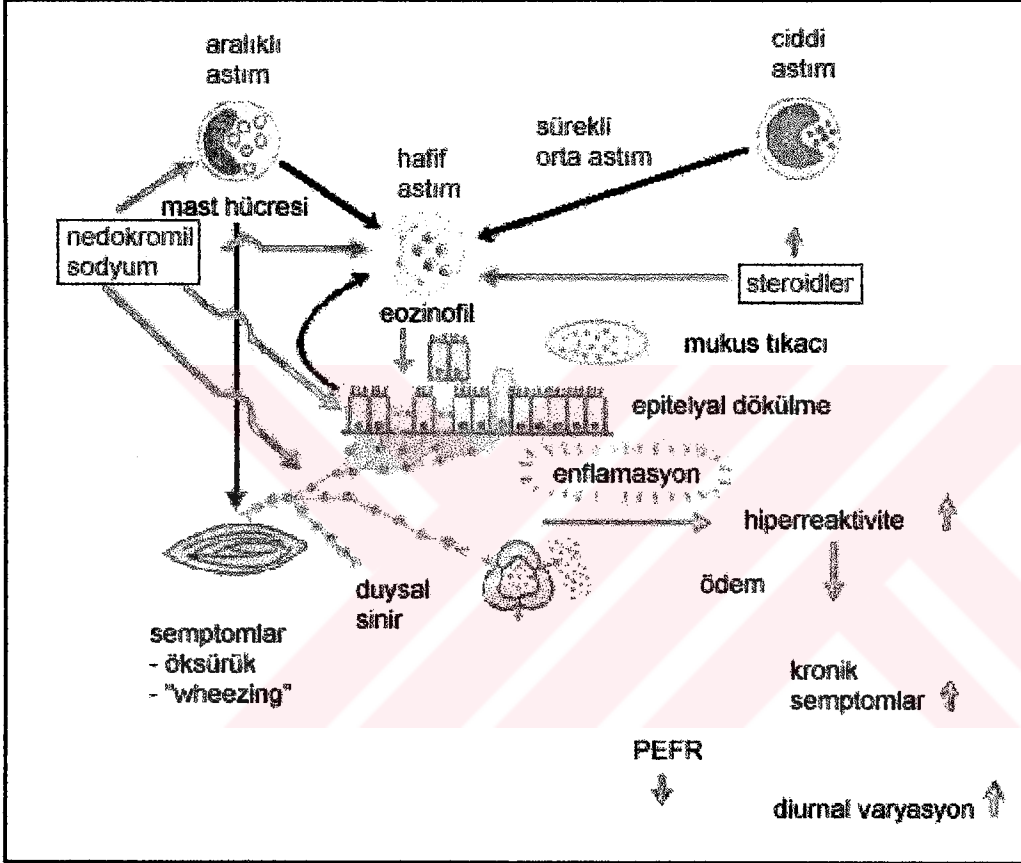
- Kısa etkili β_2 agonistler
- Antikolinerjikler
- Sistemik steroidler

Tablo 6

Astımın Semptomlarının Ciddiyetine Göre Sınıflandırılması

Semptomlar		Gece Semptomları	Akciğer Fonksiyonları
4. Basamak (Ciddi, sürekli)	- Sürekli semptom - Sınırlı fiziksel aktivite - Sık atak	Sık	- FEV₁ veya PEF normalin $\leq$ %60'ı - PEF değişkenliği > % 30
3. Basamak (Orta şiddette, sürekli)	- Günlük semptomlar - Günlük inhale β_2 agonist kullanımı - Ataklar aktiviteyi engeller	> 1 atak / hafta	- FEV₁ veya PEF normalin % 60-80'i - PEF değişkenliği > % 30
2. Basamak (Hafif, sürekli)	- Semptomlar haftada ikiden fazla fakat günde birden az - Ataklar aktiviteyi engelleyebilir.	> 2 atak / ay	- FEV₁ veya PEF normalin $\geq$ %80'i - PEF değişkenliği % 20 – 30
1. Basamak (Hafif, aralıklı)	- Semptomlar haftada ikiden az - Ataklar arasında semptomsuz ve PEF normal - Kısa ataklar	< 2 atak / ay	- FEV₁ veya PEF normalin $\geq$ %80'i - PEF değişkenliği < % 20

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün 1996 yılında Dünya Sağlık Örgütü ile ve daha sonra 1997 Nisan ayında yayınladığı astım tedavisinin ilkelerine göre yalnızca öksürük bulgu veren astım için hafif sürekli grubun tedavisi önerilmiştir. Bu ikinci basamak tedavi düzenli inhale steroid veya sodyum kromoglikat / nedokromil sodyum ile gereğinde kısa süreli etkili inhale β_2 agonistten oluşur (92, 93). Şekil 4'te steroidler ve nedokromil sodyumun astımdaki etki mekanizmaları görülmektedir.



Şekil 4 – Astımda steroid ve nedokromil sodyumun etki mekanizmaları

Inhale Steroidler

Inhale steroidler, 25 yıldır kullanılmaktadırlar ve sistemik steroidlerle karşılaştırıldığında risk/yarar oranının büyük ölçüde düzelmesini sağlamışlardır (94). Enflamasyon astım semptomlarının en önemli nedeni olduğundan tedavinin amacı bunu baskılamak olmalıdır. Kromolin sodyum ve nedokromil sodyum ile birlikte inhale steroidler antienflamatuar etkisi olan ilaçlardır.

Eozinofiller, steroidler için hedef hücrelerdir. Sitokin ağının glukokortikoidler tarafından bozulması, eozinofil oluşumunu, yaşam sürecini ve fonksiyonunu dolaylı olarak etkiler (95). İn hale steroidler birkaç haftalık kullanımdan sonra bronşiyal aşırı cevapta azalma sağlarlar (66). Ancak bazen uzun süre kullanılan yüksek doz anti-enflamatuar ilaçlar da bronşiyal aşırı duyarlılığı azaltmayabilir. Bu geri dönüşümsüz durum hava yollarının düz kaslarının hipertrofisi veya bazal membran kalınlaşması gibi yapısal değişiklikler nedeniyle ortaya çıkar ve kronik enflamasyonun sonucudur. Bu değişikliklerin hava yolları enflamasyonunun sürekli ve etkili bir şekilde erken dönemde baskılanması ile engellenebileceği düşünülmekte ve böylece astımdan olan ölümlerin gelecekte azalacağı beklenmektedir (96). İn hale steroidlerin hava yolundaki mukazal enflamasyon üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, 6 haftalık inhale steroid tedavisinin öncesinde ve sonrasında alınan endobronşiyal biyopsiler karşılaştırıldığında klinik iyileşmeyle birlikte epitelyal ve mukozal mast hücrelerinde, eozinofil ve submukozal T lenfositlerde azalma saptanmıştır (97).

Hafif astım grubunda inhale steroidlerle profilaktik tedavi, yan etkilerinden dolayı tartışma konusudur. Ancak aralıklı olarak β_2 agonist kullanımı etkili bronkodilatasyon sağlamasına karşın astımlı hastalarda bronşiyal aşırı yanıtı azaltmadığı gibi artırabilir. Bu bulgu β_2 agonistlerin altta yatan enflamasyon üzerinde etkileri olmadığını gösterir ve gerçekten de bu ilaç eozinofil ve makrofajlardan mediatör salınımını inhibe edemezler. Ayrıca β_2 agonistler astım semptomlarının akut dönemde baskılanmasıyla altta yatan enflamasyonu maskeleyerek astımın artan mortalite ve morbiditesinden sorumlu tutulmuşlardır (96).

Agertoft ve Pedersen yaptıkları çalışmada 278 astımlı çocuğa budesonid tedavisi vermişler, 62 astımlı kontrol grubu ise sodyum kromoglikat, teofilin veya inhale β_2 agonist tedavisi almışlardır. Yıllık FEV₁ değişikliği iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir; budesonid grubunda %4'lük artış saptanırken kontrol grubunda %1'lik düşüş bulunmuştur (98). FEV₁'deki yıllık artış inhale steroidler başlandığında daha kısa süreli astımı olan hastalarda daha fazladır ve bu da erken antienflamatuar tedavinin önemini göstermektedir.

Yalnızca öksürükle bulgu veren astımın tedavisinde başlangıçta β_2 agonist veya teofilin kullanılmasına karşın pek çok araştırmacı steroid tedavisi uygulamış ve astım tedavi ilkelerini yayınlayan Amerikan Ulusal Sağlık Örgütü de hastalığın bu şeklinin hafif sürekli bulgu veren grubun tedavi şemasına göre tedavi edilmesini önermiştir.

İnhale Steroidlerin Yan Etkileri (98):

1-Tüm inhale steroidlerin potansiyel olarak hipotalamo-hipofizo-adrenal zinciri baskılama olasılığı vardır ve bu etki doza bağımlıdır. İnhale steroidlerle olan 15-20 yıllık klinik deneyim bu ilaçların güvenli olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmalar hipotalamo-hipofizo-adrenal zincirin küçük değişikliklere uğradığını ancak "feedback" mekanizmasının korunduğunu ve bu değişikliklerin klinik olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir.

2- Uzun dönem inhale steroid tedavisi alan astımlı erişkin veya çocuklarda artmış osteoporoz veya kırık riski olduğunu gösteren kanıt yoktur. Ancak inhale steroidlerin kemik yoğunluğu veya kemik metabolizması ölçütleri üzerine özellikle çocukluk dönemi ve erken erişkinlikteki etkilerinin uzun dönemde çalışılması gerekmektedir, çünkü bu yaşlarda maksimum kemik dansitesine ulaşamamak daha sonraki yaşlarda kırık riskini arttırabilir. Bu tür çalışmalar için yaş, cinsiyet ve astım ciddiyeti uygun kontrol grubu bulmak problem olmaktadır, ayrıca kemik yoğunluğu veya kemik metabolizmasında anormallik saptandığında bunların inhale steroid tedavisine mi yoksa önceki sistemik steroid alımına, astımın kötü kontrolü sonucu oluşan hareket azlığına veya tedavide kullanılan diğer ilaçlara mı bağlı olduğunu belirlemek zordur.

3- Astımın kontrolü için kullanılan dozlarda inhale kortikosteroidlerin uzun dönem büyümeyi ve boy uzunluğunu etkilemediği düşünülmektedir.Yapılan çalışmalar hem büyüme hem de kemik yoğunluğu üzerine beklametazon dipropionatın aynı dozdaki budesonidden daha fazla etkisi olduğunu göstermiştir.

Nedokromil Sodyum

Nedokromil sodyum piranokinolin yapısında, hava yolundaki enflamasyonu tedavi edebilmek için sentezlenmiş ve kimyasal olarak astım tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardan farklı bir maddedir. Büyük ölçüde suda çözünen nedokromil sodyum akciğer gibi poröz dokulardan hızla ve tamamiyle emilirken hücreler arasındaki bağlantıların sıkı olduğu gastrointestinal sistem gibi dokulardan emilimi yok denecek kadar azdır. İnhale olarak kullanılan ilacın %10'u akciğere giderken %90'ı gastrointestinal sistem yoluyla atılır.

Nedokromil Sodyumun Hafif Astımdaki Enflamasyona Etkisi:

Mast hücreleri, önceden oluşturulmuş ve yeni sentezlenen sitokinlerin önemli bir kaynağıdır. Nedokromilin geç astmatik yanıtı ve alerjen provakasyon testinden sonra oluşan bronşiyal duyarlılığı baskılaması, mast hücresinden sitokin salgılanmasını engellemesine bağlı olabilir. Calhoun nedokromilin alerjenle indüklenen erken astmatik yanıtta BAL histamin artışını engellediğini ve 24 saatte eozinofil göçünü baskıladığını göstermiştir (99). İlacın, eozinofillerin dolaşımdan dokulara geçişini önlediği ve aktivasyonu engellediği düşünülmektedir. Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada hafif astımlı hastalarda nedokromil tedavisi ile bronşiyal submukozadaki aktive eozinofil yoğunluğunda plasebo grubuna göre anlamlı azalma görülmüş, BAL'daki ECP düzeylerinde de düşme saptanmıştır (100).

Büyük sayıda hasta içeren, plasebo kontrollü 3-19 yaşlar arasında hastalarda yapılan altı çalışmada nedokromilin astımın tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (101). Bronkodilatör tedavi almakta olan hafif astımlı çocuklarda nedokromil ile semptomsuz gün sayısı, öksürük skorları ve toplam semptom skorları plaseboya göre anlamlı olarak azalmıştır (102). Bu çalışmaların bir bölümünde bronşiyal duyarlılığın değişmediği bir kısmında ise hiperozmolar provokasyon testi ve metakoline duyarlılığın azaldığı gösterilmiştir (101,103,104).

Nedokromilin nörojenik mekanizmalar üzerine de etkileri vardır; duysal C liflerin aktivasyonunu ve NANC bronkokonstrüksiyonu inhibe eder. Nedokromil ayrıca preganglionik bölgede "Substance P" ile indüklenen artmış kolinerjik nöral cevabı ve güçlü bir bronkokonstrüktör olan ve öksürüğe yol açan bradikinin ile indüklenen hava yolu vazodilatasyonunu inhibe eder (21). Bu nedenlerle nedokromil sodyumun astım tedavisindeki bazı yararları duysal sinirler üzerindeki etkilerine bağlı olabilir.

Nedokromil yan etki açısından son derecede güvenli bir ilaç olup çalışmalarda çocuklar tarafından iyi tolere edildiği gösterilmiştir (101); yan etkileri arasında baş ağrısı, öksürük ve farenjit sayılabilir ancak bunlar tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir .

Nedokromilin yalnızca öksürükle bulgu veren astımda kullanımıyla ilgili çalışmaya rastlanmamıştır, ancak astımın özellikle öksürük semptomunu hızlı bir şekilde baskılayan bir ilaç olduğu bilinmektedir.

CVA'da Tedavi:

Yalnızca öksürük bulgu veren astımda tedavi ile ilgili çalışmalarda tedavinin etkinliği genellikle subjektif olarak belirtilmiş, yalnızca Cloutier (6) ve McFadden (4) solunum testlerinde tedavi öncesi ve sonrası değişikliği göstermişlerdir.

Çift kör plasebo kontrollü iki erişkin çalışmasından birinde üç haftalık terbutalin tedavisi sonucunda hastaların %70'inde semptomlar tamamen geçmiştir (105). Diğer bir çalışmada ise iki haftalık beklametazon dipropionat tedavisinden hastalar yarar görmemişlerdir ancak bu çalışmada araştırmacılar hastalarda düşük oranda bronşiyal reaktivite ve eozinofili saptamışlar ve CVA grubu oluşturmak için hastaları iyi seçememiş olduklarını belirtmişlerdir (106). Başka iki erişkin çalışmasında hastalara beş ve 14 günlük sürelerle oral steroid tedavisi sonrasında ihhale steroid verilmiş ve tedavi başarılı olmuştur (107, 108). Fujimura ise çalışmasında kronik öksürüklü erişkinlere metakolin provokasyon ve kapsaisin inhalasyon testi uygulamış, bronkodilatör tedaviye cevap veren hasta grubu metakolin testine daha fazla yanıt vermiş ($p<0,05$), bronkodilatör tedaviye dirençli hasta grubunda ise kapsaisinle ölçülen öksürük eşiği anlamlı olarak düşük bulunmuştur (109). Ancak ikinci grubun bronşiyal biyopsilerinde hafif astımdakine benzer oranda eozinofil infiltrasyonu gösterilmiş ve bu gruptaki hastaların yarısı steroid tedavisine yanıt vermişlerdir. Fujimura daha sonra atopik öksürük olarak tanımladığı bu ikinci grubu yalnızca öksürük bulgu veren astımdan metakolin testinde daha yüksek PC_{20} değeri ($p<0,05$), bronkodilatör tedaviye direnç ve kapsaisin eşiğinin düşük olmasıyla ayırmış ve bu erişkin hasta grubunun balgamlarında astım ve öksürük bulgu veren astımdakine benzer eozinofil oranı bulmuştur (73). Aslında erişkinlerde eozinofilik bronşitle birlikte kronik öksürük ilk kez 1989'da Hargreave ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (72). Araştırmacılar kronik öksürüğü olan, normal spirometre ve metakolin bronkoprovokasyon testi değerleri bulunan 9 erişkin hastada inhale steroid tedavisiyle semptomların geçtiğini ve balgamdaki eozinofil oranının azaldığını göstermişler ve enflamasyonun "wheezing" oluşturacak kadar yoğun olmamasının etyolojide rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Yalnızca öksürük bulgu veren astım için sürekli hafif astım tedavisi yani inhale steroid veya kromolin/nedokromil sodyum önerilmekle birlikte gerek tanıda yaşanan sorunlar gerekse ilaçların yan etkilerinden duyulan kaygılar nedeniyle hastalık uygun şekilde tedavi edilememektedir.

MATERYAL VE METOT

Hastaların Seçimi

Çalışmadaki hastalar Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne Kasım 1996-Haziran 1997 tarihleri arasında başvuran çocuklar arasından seçilmiştir. Dokuzu kız yirmi bir kronik öksürüğü olan, on ikisi kız yirmi üç hafif sürekli astım sınıfına giren hasta çalışmaya alınmıştır. Hafif sürekli astım Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü kriterleri esas alınarak tanımlanmıştır (92). Hastaların yaşları öksürük grubunda ortalama 8.1 (± 2.3) yaş ve astım grubunda 8.4 (± 2.5) yaştır. Kronik öksürüğü olan hastaların çalışmaya alınma kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

- 1-İki ay veya daha fazla süreli öksürük şikayeti olması
- 2-Özellikle geceleri veya sabah erken saatlerde öksürüğün belirgin olması
- 3-Enfeksiyon sonrasında uzayan (iki aydan fazla) veya egzersiz, toz, duman, sigara, soğuk hava gibi iritanlarla öksürük şikayetinin ortaya çıkması
- 4-Klinik olarak "wheezing" olmaması ve daha önce astım tanısı almamış olması
- 5-Son iki ay içinde viral veya bakteriyel enfeksiyon geçirmemiş olması
- 6-Öksürüğü açıklayacak postnazal akıntı, gastroözofajiyel reflü, immun yetmezlik, kistik fibrozis gibi hastalıkları düşündürecek bulguların olmaması
- 7-Normal büyüme-gelişme, fizik muayene bulguları ve akciğer ve sinüs grafilerinin varlığı
- 8-Solunum fonksiyon ve metakolin provokasyon testlerini yapabilmeleri

Hafif-sürekli astım grubundaki hastaların çalışmaya alınma kriterleri ise şöyle sıralanabilir:

- 1-Semptomların haftada iki kezden fazla ancak günde bir kezden az, gece semptomlarının ayda iki kezden fazla olması, akut atakların aktiviteyi etkilemesi, FEV₁ veya PEF değerlerinin boya uygun normallerin %80'inden fazla olması ve "peak flow" değişkenliğinin %20-30 arasında olması
- 2-Son altı ay içinde sistemik veya inhale steroid kullanmamış olmaları
- 3-Solunum fonksiyon ve metakolin provokasyon testlerini yapabilmeleri
- 4-Büyüme-gelişmelerinin normal olması
- 5-Akciğer grafilerinde astımla uyumlu olan bulgular dışında bulgu olmaması

Çalışma Planı

İlk poliklinik görüşmesinde öykü alınmış fizik muayene ve solunum fonksiyon testleri yapılmış, "peak flow metre" kullanımı ve semptom kayıt kartı anlatılmıştır. Hastaların öksürük şikayetleri 8 haftadan daha kısa süreli ise çalışmaya alınmadan önce 8 haftalık sürenin geçmesi beklenmiştir. Yapılan laboratuvar tetkikleri sırasıyla şunlardır:

- 1- Kan tetkikleri: Tam kan sayımı ve periferik yayma (PY), eozinofil sayısı, IgE, eozinofilik katyonik protein
- 2- Gaytada parazit aranması
- 3- Cilt testleri: Skin prick test ve ppd
- 4- Radyoloji tetkikleri: Akciğer ve Waters grafileri
- 5- Solunum fonksiyon testleri (SFT)
- 6- Metakolin bronkoprovokasyon testi

Hastalar bir haftalık izlem süresi sonrasında randomize ve açık olarak inhale budesonid (Pulmicort-Astra) (2×400 mcg) veya inhale nedokromil sodyum (Tilade-Eczacıbaşı Rhone Poulenc) (3×4 mg) tedavilerine başlamışlardır ve altı haftalık tedavi süreci sonrasında üç hafta ara verilip diğer ilaca geçilmiştir. İlaçlar "spacer" aleti aracılığıyla ve uygun teknikle kullanılmıştır. Hastalar her iki tedavi süresince "peak flow" ölçümlerini yapmışlar ve semptom kartlarını tutmuşlardır. Her iki tedavinin birinci haftasında solunum fonksiyon testleri tekrarlanmış ve her iki tedavinin başlangıç ve bitiminde solunum fonksiyon testleri (SFT) ile metakolin provokasyon testleri yapılmıştır (Tablo 7).

Skin Prick Test

Pozitif (histamin) ve negatif (serum fizyolojik) kontroller ve Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, karışık ot polenleri, karışık epidermaller, mantar, 8'li ağaç karışımına cevap değerlendirilmiştir. Cilt testi cevabını değiştirebilecek ilaç alınıp alınmadığı araştırılmış ve antijen solusyonu (Almed) cilde uygulandıktan 15 dakika sonra "wheal" çapı ölçülmüştür. Çapı negatif kontrolden 3 mm daha büyük olan "wheal" pozitif cevap olarak kabul edilmiştir (33).

Tablo 7 - Çalışma Planı

KRONİK ÖKSÜRÜK: 21 HASTA
ASTİM : 23 HASTA

ÖYKÜ, FİZİK MUAYENE, "PEAK FLOW METRE",
 SEMTPOM KAYIT KARNESİ, SFT

LABORATUAR TETKİKLERİ

KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI
 RADYOLOJİ
 DERİ TESTLERİ
 BRONKOPROVOKASYON TESTİ
 GAYTADA PARAZİT ARANMASI
 BİR HAFTA İZLEM

HEMOGRAM, PY, İgE, ECP
 AKCİĞER, WATERS GRAFİLERİ
 SKİN PRİCK TEST, PPD
 METAKOLİN PROVOKASYON TESTİ

1. VİZİT

SEMPOTM SKORLARININ , PEF ÖLÇÜMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
 TEDAVİNİN BAŞLANMASI:

İNHALE NEDOKROMİL SODYUM
 3X4 mg

İNHALE BUDESONİD
 2X400mcg

1 HAFTA SONRA

2. VİZİT

ÖKSÜRÜK SEMPTOM SKORU VE
 BRONKODİLATÖR GEREKSİNİMİ
 SFT

5 HAFTA SONRA

3. VİZİT

SEMPOTM KAYIT KARNELERİNİN
 DEĞERLENDİRİLMESİ
 SFT
 METAKOLİN PROVOKASYON TESTİ

3 HAFTA (WASH-OUT)

4. VİZİT

DİĞER İLAÇ TEDAVİSİNE GEÇİLMESİ
 SFT
 METAKOLİN PROVOKASYON TESTİ

1 HAFTA SONRA

5. VİZİT

SFT

5 HAFTA SONRA

6. VİZİT

SFT
 METAKOLİN PROVOKASYON TESTİ

Kan Eozinofil Sayısı

Kan eozinofil sayısı, Wright boyası ile boyanmış periferik yaymada 100 hücre sayılarak, toplam lökosit sayısının değerine oranlanıp hesaplanmıştır. Eozinofil sayıları değerlendirilirken; 6-10 yaş arası için $400/\text{mm}^3$ ve 11-15 yaşlar arası için $350/\text{mm}^3$ değerlerinin üzerindeki sayılar yüksek kabul edilmiştir (110).

Eozinofilik Katyonik Protein

Periferal venden alınan 4 cc kan oda sıcaklığında 60 ± 10 dakika pıhtılaşmaya bırakılarak, önce 10 dakika 1000-1300 g daha sonra yine 10 dakika 1350 g'de santrifüje edildi. Örnekler test gününe dek -20°C 'de saklandı ve daha sonra "Pharmacia ECP" kiti ile radioimmunoassay yöntemi kullanılarak çalışıldı. Örnekler çalışılırken, 50 μl serum üzerine 50 μl İyot-125 ile işaretlenmiş ECP ve 50 μl ECP antiserumu (tavşanlardan elde edilen) eklenmiştir. Üç saatlik inkübasyonu takiben çözelti 2 ml ikinci bir "decanting" süspansiyon ile 30 dakika tekrar inkübe edilmiştir. Santrifüje edilerek tortusundan ayrılan çözeltideki radyoaktivite belirlenmiş ve laboratuarda belirlenen ve aynı zamanda literatürde kabul edilen 16 $\mu\text{g/l}$ 'nin üstündeki değerler yüksek kabul edilmiştir (111).

Solunum Fonksiyon Testleri ve Metakolin Bronkoprovokasyon Testi

Solunum fonksiyon testleri üç kez (Vitalograph) ölçülerek en iyi değerler kaydedilmiştir. Solunum fonksiyon test sonuçları boya göre normallerin yüzde değerleri olarak belirtilmiştir.

Metakolin provokasyon testi Avrupa Solunum Derneği'nin yayınladığı ilkelere uygun bir protokol ile dozimetre yöntemi (112) kullanılarak yapılmıştır (Mediprom FDC 88 dosimeter nebuliser). Metokolin (Sigma) için serum fizyolojik çözücü olarak kullanılmış, çözelti uygun koşullarda saklanmış (karanlıkta ve 4°C 'de) ve kullanım öncesinde oda sıcaklığında 30 dakika bekletilmiştir. Test günü hastaların FEV_1 değerlerinin beklenenin %80'inin üzerinde olması ve en az son altı saatlik sürede β_2 agonist kullanmamış olmaları koşullarına uyulmuştur. Hastalar burun tıkaçı kullanarak dozimetre ile verilen önce serum fizyolojik daha sonra ise 0.025 mg/ml'den 32 mg/ml'ye iki kat artan yoğunlukta metakolin çözeltilerini beş saniye süre ile beş kez solumuşlardır. Her konsantrasyondan üç dakika sonra solunum

fonksiyon testi yapılmış (46) ve test, FEV₁ %20 veya daha fazla düşerse veya maksimum konsantrasyona ulaşıncaya sonlandırılmıştır. Sonuçlar FEV₁'de %20 düşüşe yol açan metakolin konsantrasyonu (PC₂₀) olarak hesaplanmıştır. 16 mg/ml veya daha düşük konsantrasyonda FEV₁'de %20 düşüş kaydedilirse test sonucu pozitif olarak kabul edilmiştir (110). Pozitif cevap olan hastalara bronkodilatör ilaç verilerek FEV₁ %70'in üzerine çıkarılmıştır.

Semptom Kartları ve “Peak Flow” Ölçümleri

Çocuklar her sabah ve akşam “peak” ekspiratuar akımlarını “peak flow metre” aleti (Vitalograph) ile üç kez ölçerek en yüksek değeri kaydetmişlerdir. Ayrıca semptom kartlarına 4 puanlı alt ve üst solunum yollarına ilişkin astım semptomlarını, gece ve gündüz öksürük skorlarını ve kullandıkları ilaçları işlemişlerdir.

Kullanılan öksürük semptom skor sistemi aşağıda belirtilmiştir (113) (Tablo 8).

Tablo 8 – Gündüz ve gece öksürük skora sistemi

<u>Gündüz</u>	<u>Gece</u>
0=Hiç öksürük yok	0=Hiç öksürük yok
1=Bir kısa dönemde öksürük var	1=Sadece uyanınca öksürük var
2=İki kısa dönemden daha fazla öksürük var	2=Bir kez yada erken öksürükle uyanma
3=Günün büyük bölümünde öksürük var	3=Öksürük nedeniyle uyuyamıyor
4=Öksürük nedeniyle günlük aktivite engelleniyor	

Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Verilerin değerlendirilmesinde “SPSS” istatistik programı kullanılmıştır. Verilerin tutarlılık ve doğruluk kontrolleri yapıldıktan sonra tanımlayıcı istatistikleri (ortalama ve standart sapma gibi) ve frekans dağılımları alınmıştır.

Gruplar arasındaki farklar analiz edilirken iki grup arasındaki parametrik test varsayımlarının yerine geldiği durumlarda eşleşmemiş gruplarda (unpaired student t test) ve eşleşmiş gruplarda (paired student t test) t testleri yapılmıştır (CVA ve astım gruplarındaki hastaların yaşlarının karşılaştırılması gibi).

CVA ve astım gruplarının öksürüğün oluş zamanı, öksürüğü tetikleyen faktörler açısından karşılaştırılmalarında ise ki kare testi kullanılmıştır. Çok gözlü tablolarda ki kare testi varsayımları karşılanmadığında iki grubu karşılaştırırken Kolmogorov-Smirnov iki örnek testi uygulanmıştır (CVA ve astım gruplarında anne ve babaların sigara içme oranları gibi).

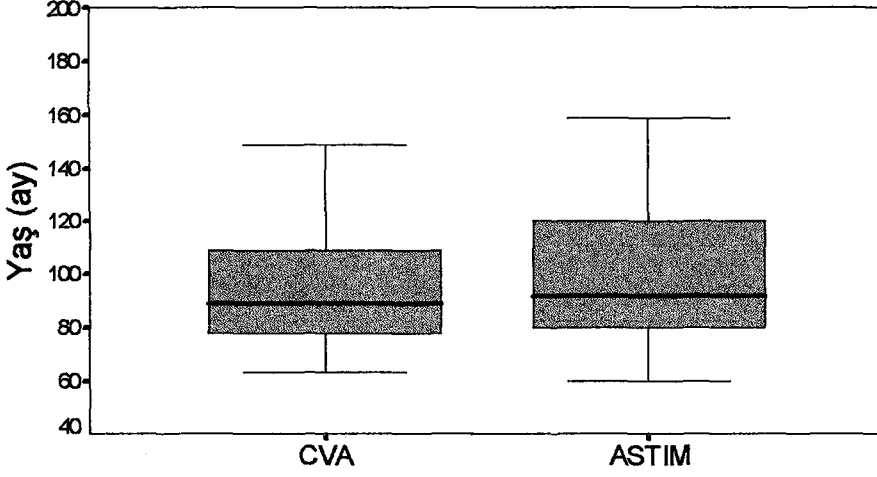
Parametrik test varsayımlarının yerine gelmediği durumlarda (dağılımın Gauss dağılımına uymadığı durumlarda) ise "Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Test" uygulanmıştır (CVA ve astım gruplarını ve tedavileri karşılaştırmada solunum fonksiyon testleri, öksürük skorları ve "peak flow" değerleri kullanıldığında).

Her iki tedavinin başlangıç, birinci hafta ve bitimindeki solunum fonksiyon testi değerleri karşılaştırılırken Friedman testi kullanılmıştır.

CVA ve astım gruplarında ilaçların etkinliğini ölçmek için solunum fonksiyon testlerini karşılaştırırken ortalama bazal değerler ile budesonid ve nedokromil tedavileri sonucunda elde edilen değerlerin farkı her bir grup için hesaplanmış ve t testi ile bu değerler arasında anlamlı fark olup olmadığı araştırılmıştır.

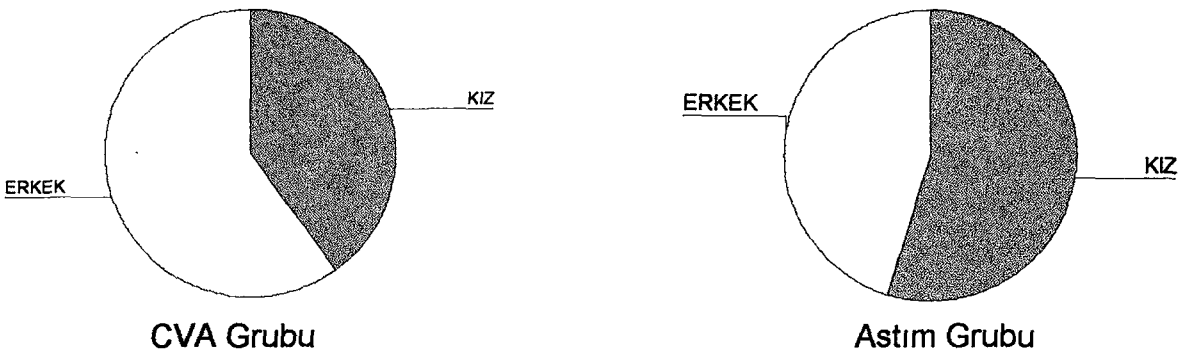
BULGULAR

Çalışmaya yaşları 5 yaş ile 15 yaş arasında değişen 44 çocuk alınmıştır. 21 CVA'lı çocuğun yaş ortalaması 97.85 ay (± 28.07), 23 astımlı çocuğun yaş ortalaması ise 101.56 ay (± 30.95) idi. İki grubun yaş ortalamaları arasında fark saptanmadı ($t=0.41$ $p=0.68$) (Şekil 5).



Şekil 5: CVA ve astım gruplarının yaş dağılımları

Hastaların cinsiyet dağılımları incelendiğinde CVA grubunda %42.9 kız, %57.1 erkek hasta; astım grubunda ise %52.2 kız, %47.8 erkek hasta vardı ve iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı ($\chi^2=0.38$ $p=0.53$) (Şekil 6).

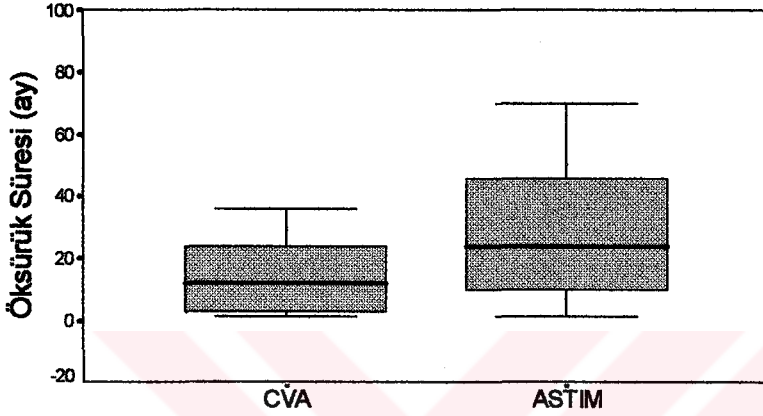


Şekil 6: CVA ve astım gruplarının cinsiyet dağılımları.

CVA ve Astım Gruplarında Öksürüğün Özellikleri

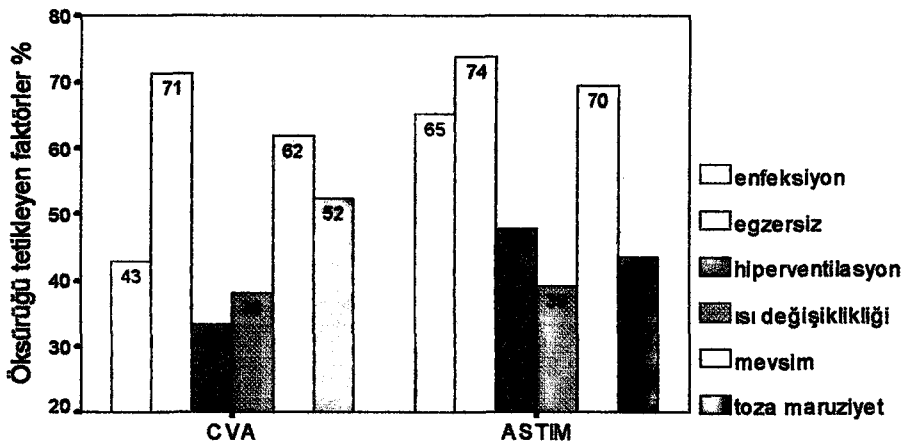
CVA ve astım hasta grupları öksürük özellikleri açısından karşılaştırıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

- ◆ Öksürüğün başlangıcından kliniğimize başvuruncaya kadar geçen süre, CVA grubunda 1 ay ile 6 yıl arasında, astım grubunda ise 1 ay ile 9 yıl 10 ay arasındadır. Ortalama öksürük süresi ise CVA grubunda 17.33 (± 20.26) ay, astım grubunda 31.28 (± 28.26) ay idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($t=1.89$ $p=0.03$) (Şekil 7).



Şekil 7: CVA ve astım gruplarında öksürük süreleri

- ◆ CVA'lı hastaların %52.3'ünde, astımlı hastaların ise %47.8'inde öksürük kuru özellikte idi ve bu iki grup arasında fark saptanmadı ($\chi^2=0.09$ $p=0.76$).
- ◆ Öksürük CVA'lı hastaların %61.90'nında, astımlı hastaların ise %73.91'inde gece daha belirgindi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($\chi^2=1.41$ $p=0.70$).
- ◆ Öksürüğü tetikleyen faktörler araştırıldığında gruplar arasında enfeksiyon, egzersiz, hiperventilasyon, ısı değişikliği, toza maruziyet ve mevsim açısından fark yoktu ($p>0.05$) (Şekil 8).

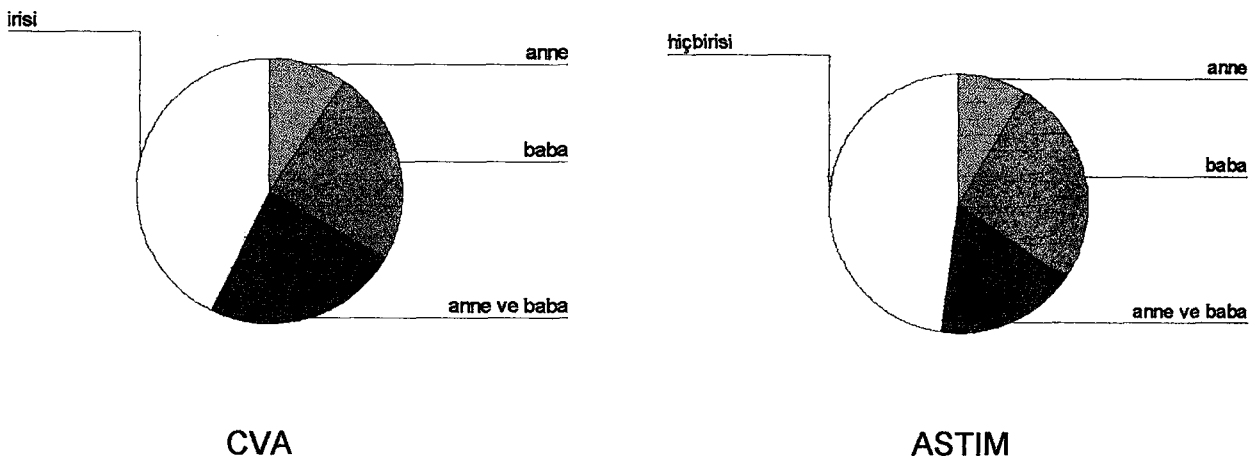


Şekil 8: CVA ve astım gruplarında öksürüğü uyaran faktörler

- ✦ CVA grubundaki hastaların %61.90'u kliniğimize gelmeden önce antibiotik tedavisi almış, astım grubundaki hastalarda ise bu oran %43.47 olarak bulunmuştur, fark istatistiksel anlamlı değildir ($\chi^2=1.49$ $p=0.22$).

CVA ve Astım Gruplarında Ev Ortamı ve Pasif Sigara Dumanı Maruziyeti

- ✦ Evde yaşayan kişilerin yoğunluğu açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır ($\chi^2=0.75$ $p=0.38$).
- ✦ CVA'lı hastaların %28.57'sinin, astımlı hastaların ise %30.43'ünün evinde hayvan beslenmektedir ve aradaki fark anlamsızdır ($\chi^2=0.01$ $p=0.89$).
- ✦ Isınmak için CVA'lı hastaların %19.4'ü kömür veya gaz kullanırken bu sayı astımlı hastalar için %43.47'dir, ancak bu veriler Kolmogorov-Smirnov yöntemiyle analiz edildiğinde fark anlamsız bulunmuştur ($\chi^2=0.70$ $p=0.70$).
- ✦ Her iki hasta grubu arasında yatak tipi açısından (yün, pamuk, kuş tüyü, sentetik) fark saptanmamıştır ($\chi^2=1.85$ $p=0.60$).
- ✦ CVA grubunda evin halı ile kaplı olma oranı %48 iken, astım grubunda bu sayı %13'tür ve arada istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($\chi^2=6.30$ $p=0.01$).
- ✦ Pasif sigara dumanına maruziyet açısından gruplar incelendiğinde evde sigara içilme oranı (anne/baba/her iki ebeveyn), CVA grubunda %58, astım grubunda ise %52 idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=10$ $p=0.94$) (CVA grubunda; anne sigara içme oranı, %9.52; baba sigara içme oranı, %23.80; anne ve baba sigara içme oranı, %23.80; evde sigara içilmeme oranı, %42.85; astım grubunda ise bu oranlar sırasıyla, %8.69, %26.08, %17.39 ve %47.82 idi)(Şekil 9).



Şekil 9: CVA ve astım gruplarında anne ve babanın sigara içme oranları.

CVA ve Astımlı Hasta Gruplarının Doğum, Anne ve İnek Sütü Alımı ve BCG Aşıları Açısından Değerlendirilmeleri

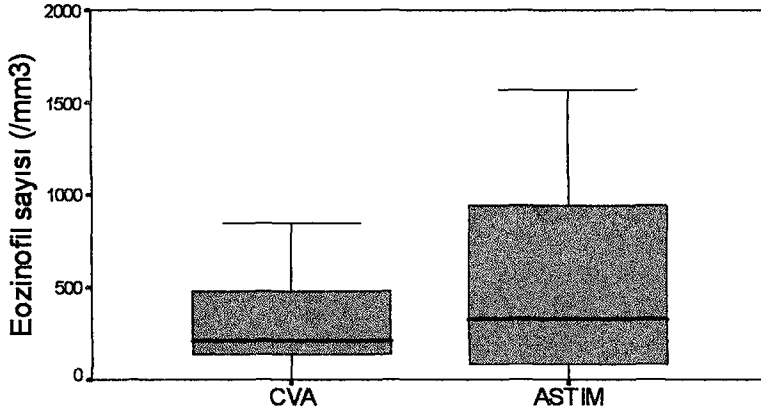
- ◆ CVA grubunda yalnızca üç, astım grubunda ise yalnızca bir hasta prematüre olarak doğmuştu ve gruplar arasında fark saptanmadı ($\chi^2=1.31$ $p=0.25$).
- ◆ Doğum şekli açısından gruplar karşılaştırıldığında normal doğum oranı CVA grubunda %71, astım grubunda ise %91 idi ve iki grup arasında fark bulunamadı ($\chi^2=2.91$ $p=0.08$).
- ◆ Her iki grubun ortalama doğum kiloları karşılaştırıldığında fark istatistiksel açıdan anlamsızdı. Ortalama doğum kilosu CVA grubunda 3479.52 ± 598.29 gram, astım grubunda ise 3245.65 ± 614.02 gram idi ($t=1.28$ $p=0.20$).
- ◆ Anne sütü alım oranı CVA grubu için %90, astım grubu için ise %87 olarak bulundu ve anlamlı farklılık saptanmadı ($\chi^2=0.13$ $p=0.71$).
Anne sütü alım süresi CVA grubunda 7.16 ± 5.75 ay, astım grubunda ise 0.90 ± 8.19 ay idi ve aralarında fark saptanmadı ($t=1.70$ $p=0.09$).
- ◆ CVA grubundaki tüm hastalar, astım grubundaki hastaların %87'si inek sütüne bir yaştan önce başlamışlardı ($\chi^2=2.93$ $p=0.86$).
- ◆ Her iki gruptaki tüm çocuklar yenidoğan döneminde BCG aşısı olmuşlardı ve tüm çocuklarda "skar" saptandı. Gruplar ikinci BCG aşıları açısından karşılaştırıldıklarında CVA grubunda %48 pozitiflik bulunurken bu oran astım grubunda %22 idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=3.27$ $p=0.035$).

Kişisel ve Ailesel Atopi Açısından CVA ve Astım Gruplarının Karşılaştırılması

- ◆ Kişisel atopi öyküsü açısından (atopik dermatit, allerjik rinit ve egzema) gruplar karşılaştırıldıklarında CVA grubunda %33, astım grubunda %43 pozitif atopi bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($\chi^2=0.82$ $p=0.66$).
- ◆ Ailesel atopi öyküsünün varlığı (anne, baba ve kardeşlerde astım, egzema ve allerjik rinit) her iki grupta karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

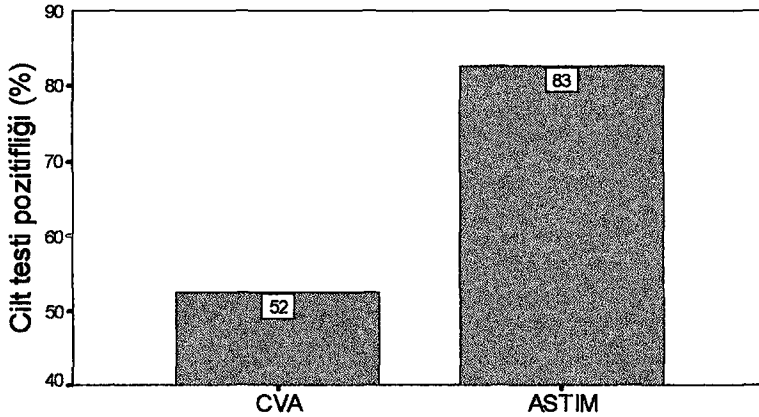
Laboratuar Sonuçlarının İki Grup Arasında Karşılaştırılması

- ◆ CVA ve astım grupları arasında periferik kan eozinofil sayıları karşılaştırıldığında iki grup arasında fark saptanmamıştır. Kan eozinofil sayısı CVA grubunda 421.57 ± 491.95 ve astım grubunda ise 578.95 ± 611.59 idi ($t=0.93$ $p=0.35$) (Şekil 10). CVA grubunda %33.3, astım grubunda ise %39 oranında eozinofili saptanmıştır.



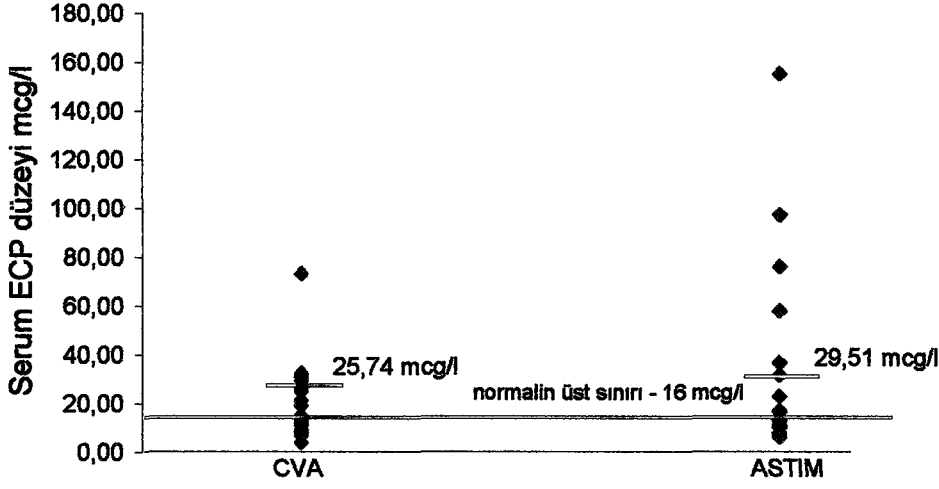
Şekil 10: CVA ve astım gruplarında kan eozinofil sayıları

- ◆ CVA ve astım grupları arasında serum lökosit sayıları açısından fark saptanmadı. Serum lökosit sayısı CVA grubunda 8852.38 ± 1999.15 iken, astım grubunda 8552.17 ± 3509.19 idi ($t=0.34$ $p=0.73$).
- ◆ Hasta gruplarında yaş gruplarına göre değerlendirilen Ig E yüksekliği açısından fark bulunmadı (CVA grubunda Ig E yüksekliği %57, astım grubunda ise %70 oranında idi ($\chi^2=0.73$ $p=0.39$).
- ◆ Cilt testi pozitifliği ile saptanan atopi astım grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. CVA grubunda %52, astım grubunda ise %83 oranında cilt testi pozitifliği ($\chi^2=4.62$ $p=0.031$) (Şekil 11).



Şekil 11: CVA ve astım gruplarında cilt testi pozitiflik oranları

- ◆ Serum ortalama ECP düzeyi CVA grubu için $25.74 \pm 18.90 \mu\text{g/l}$ ve astım grubu için $29.51 \pm 37.72 \mu\text{g/l}$ olarak bulundu ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($t=0.39$ $p=0.69$). Hastalardan birinin $853.626 \mu\text{g/l}$ olan ECP düzeyi değerlendirmenin dışında bırakıldı (Şekil 12).



Şekil 12: CVA ve astım gruplarında serum ECP (mcg/l) düzeyleri

CVA ve astım gruplarındaki hastaların ortalama ppd değerleri ölçüldüğünde iki grup arasında fark saptanmadı. Ppd değeri CVA grubunda $4.80\text{mm} \pm 5.99$, astım grubunda ise $4.26\text{mm} \pm 4.43$ idi ($t=0.35$ $p=0.73$).

CVA ve Astım Gruplarının Öksürük Skorları, PEFr Değerleri, Solunum Fonksiyon Testleri ve Metakolin Testi ile Karşılaştırılması

- ◆ Gündüz öksürük skoru CVA grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur; skor CVA grubunda 1.24 ± 0.89 ve astım grubunda 0.67 ± 0.67 'dir ($t=2.35$ $p=0.023$) (Şekil 13).



Şekil 13: CVA ve astım gruplarında gündüz öksürük skoru

- ◆ Gece öksürük skoru açısından iki grup arasında fark saptanmadı; CVA grubunda değer 0.59 ± 0.66 , astım grubunda ise 0.47 ± 0.72 idi ($t=0.55$ $p=0.58$).
- ◆ CVA ve astım gruplarında ortalama sabah ve akşam PEFR değerleri ile PEFR değişkenliği incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9-CVA ve astım gruplarında PEFR değerleri

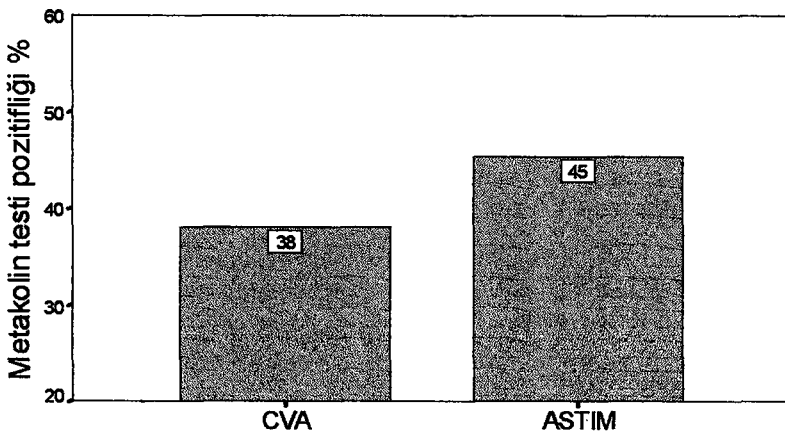
	CVA	ASTİM	P
Ortalama sabah PEFR	199.11 ± 61.82	218.51 ± 73.31	0.38
Ortalama akşam PEFR	203.98 ± 58.47	219.01 ± 71.56	0.48
PEFR Değişkenliği (%)	0.032	0.01	0.35

- ◆ Solunum fonksiyon parametreleri her iki grupta karşılaştırıldığında, astım grubunda FEV_1 normal sınırdan olmasına karşın CVA grubundan istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Diğer parametreler arasında fark saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10-CVA ve astım gruplarında solunum fonksiyon parametreleri

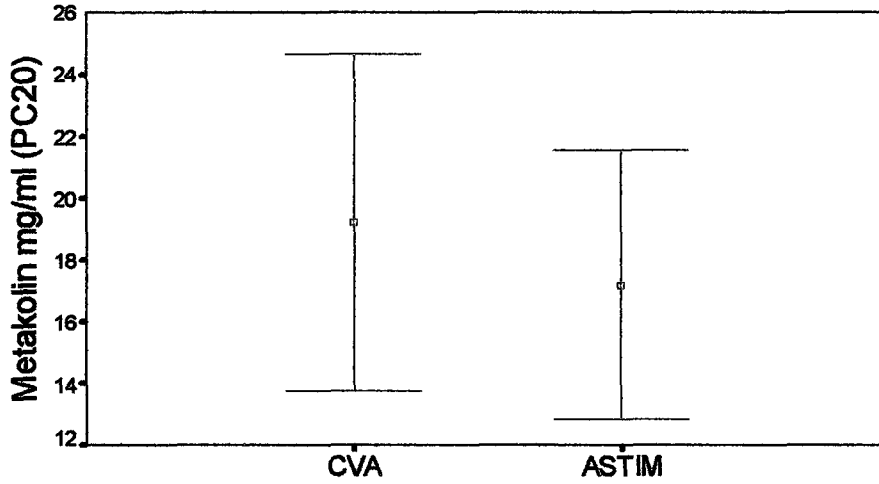
% beklenen değer	CVA	ASTİM	P
FVC	109.38 ± 20.80	99.86 ± 14.88	0.09
FEV_1	99.71 ± 11.42	93.22 ± 12.63	0.04
PEF	83.71 ± 10.86	85.13 ± 17.49	0.75
FEF ₂₅₋₇₅	89.04 ± 19.65	92.31 ± 25.77	0.64

- ◆ CVA ve astım grupları arasında metakolin testi pozitifliği açısından fark saptanmamıştır. Metakolin bronkoprovokasyon testi CVA grubunda %38 hastada, astım grubunda ise %45 hastada pozitif bulunmuştur ($p=0.93$) (Şekil 11).



Şekil 14: CVA ve astım gruplarında metakolin testi pozitifliği

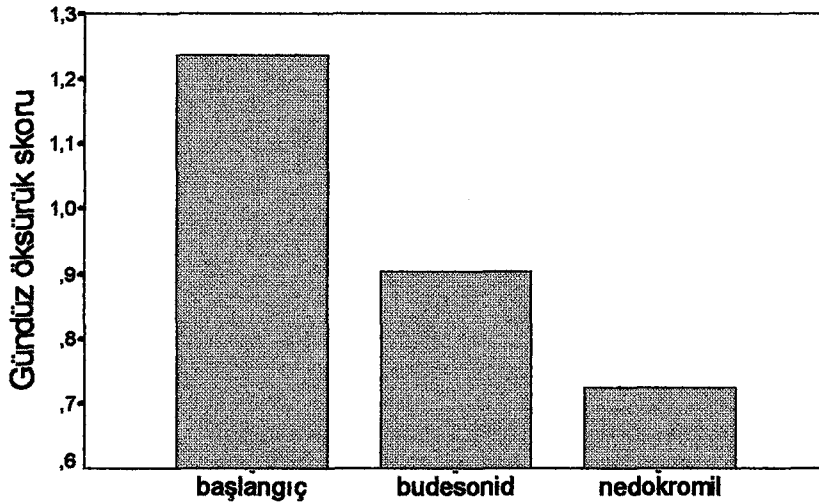
- ◆ Başlangıç metakolin bronkoprovokasyon testinde FEV₁'de %20 düşüş sağlayan metakolin dozu ortalama (PC₂₀) düzeyleri CVA grubunda 19.55±13.89 mg/ml, astım grubunda ise 18.40±11.70 mg/ml olarak bulunmuştur ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (t=0.30 p=3.86) (Şekil 15).



Şekil 15: CVA ve astım gruplarında metakolin dozları (PC₂₀)

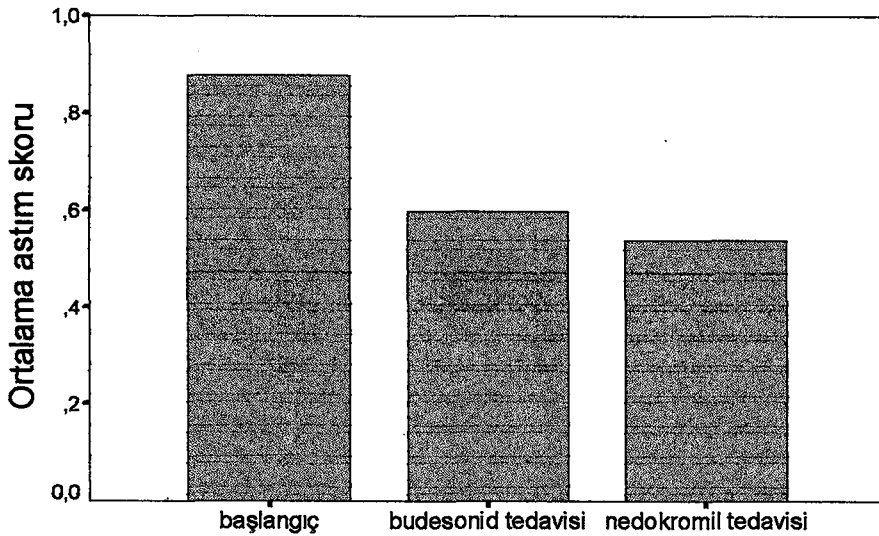
CVA Grubunda Nedokromil Sodyum ve Budesonid Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması

- ◆ CVA grubunda her iki tedavi ile gündüz öksürük skorları azalmış ancak bu fark Nedokromil grubunda anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Başlangıç öksürük skoru=1.24, budesonid tedavisi sonrası öksürük skoru=0.91, nedokromil sonrası öksürük skoru=0.67) (Şekil 16).



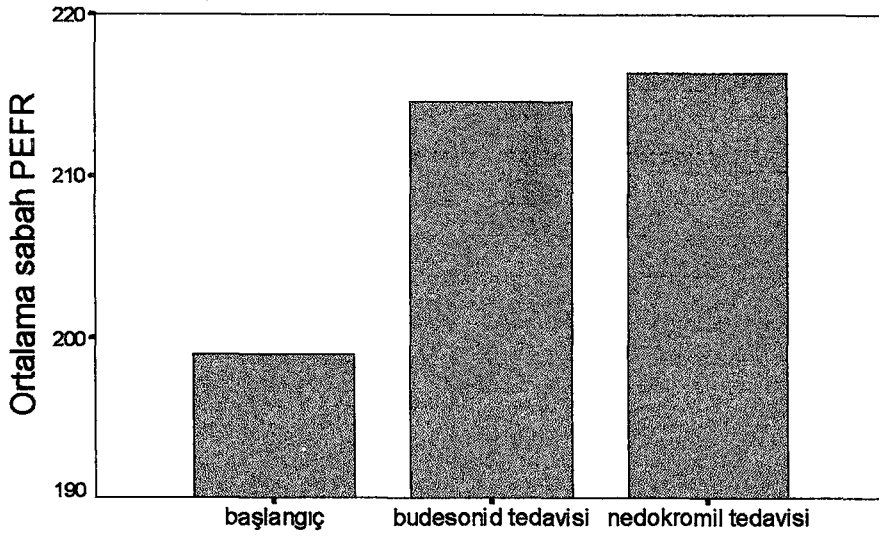
Şekil 16: CVA grubunda başlangıç ve budesonid ile nedokromil tedavileri sonu gündüz öksürük skorları

- ◆ Nedokromil sodyum tedavisi ile CVA grubundaki hastaların astım skorlarında istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0.04$) (Başlangıç astım skoru=0.9, budesonid tedavisi sonrası astım skoru=0.6, nedokromil sonrası astım skoru=0.5) (Şekil 17).



Şekil 17: CVA grubunda başlangıç ve budesonid ile nedokromil tedavileri sonu astım skorları

- ◆ CVA grubundaki hastaların gece öksürük skorları her iki tedavi grubunda da azalmakla birlikte bu istatistiksel anlamlı bir değere ulaşmamıştır ($p>0.05$).
- ◆ CVA grubundaki hastalarda budesonid ve nedokromil sodyum tedavileri arasında semptomsuz gün ve beta agonist tedavi gereksinimi açısından fark saptanmamıştır ($p>0.05$).
- ◆ Budesonid ($p=0.04$) ve nedokromil ($p=0.005$) tedavileri CVA grubunda sabah ortalama PEFr'te, bazal değerlere göre anlamlı artma sağlamışlardır ancak iki grup arasında fark saptanmamıştır (Başlangıç ortalama sabah PEFr=199.79, budesonid tedavisi sonrası ortalama sabah PEFr=213.96, nedokromil tedavisi sonrası ortalama sabah PEFr=217.97 (Şekil 18).



Şekil 18: CVA grubunda başlangıç ve budesonid ile nedokromil tedavileri sonu ortalama sabah PEFR değerleri

- ◆ Hastaların ortalama akşam PEFR değerlerinde ve PEFR değişkenliğinde, iki tedavi ile de anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).
- ◆ CVA grubunda hiçbir solunum fonksiyon testi parametresinde (FVC, FEV₁, PEF ve FEF) budesonid tedavisi ile değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11 – CVA grubunda budesonid tedavisi başlangıç, birinci hafta ve tedavi sonu solunum fonksiyon parametreleri

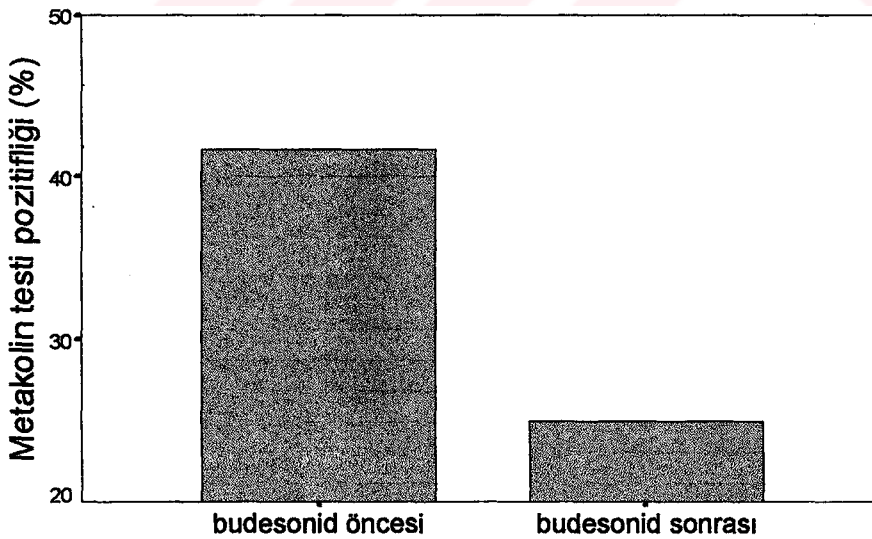
	FVC (% beklenen değer)	FEV ₁ (% beklenen değer)	PEF (% beklenen değer)	FEF ₂₅₋₇₅ (% beklenen değer)
Budesonid (başlangıç)	112.57 (±16.96)	104.42 (±13.04)	83.14 (±12.06)	94.57 (±24.26)
Budesonid (birinci hafta)	116.00 (±25.60)	97.57 (±14.71)	89.14 (±12.64)	75.85 (±12.23)
Budesonid (bitiş)	110.00 (±18.52)	98.42 (±16.00)	86.57 (±8.79)	83.28 (±10.98)

- ◆ CVA grubunda nedokromil tedavisi ile FVC'de artış saptanmıştır ($p=0.03$) ancak diğer parametrelerde fark bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 12).

Tablo 12 - CVA grubunda nedokromil tedavisi başlangıç, birinci hafta ve tedavi sonu solunum fonksiyon parametreleri

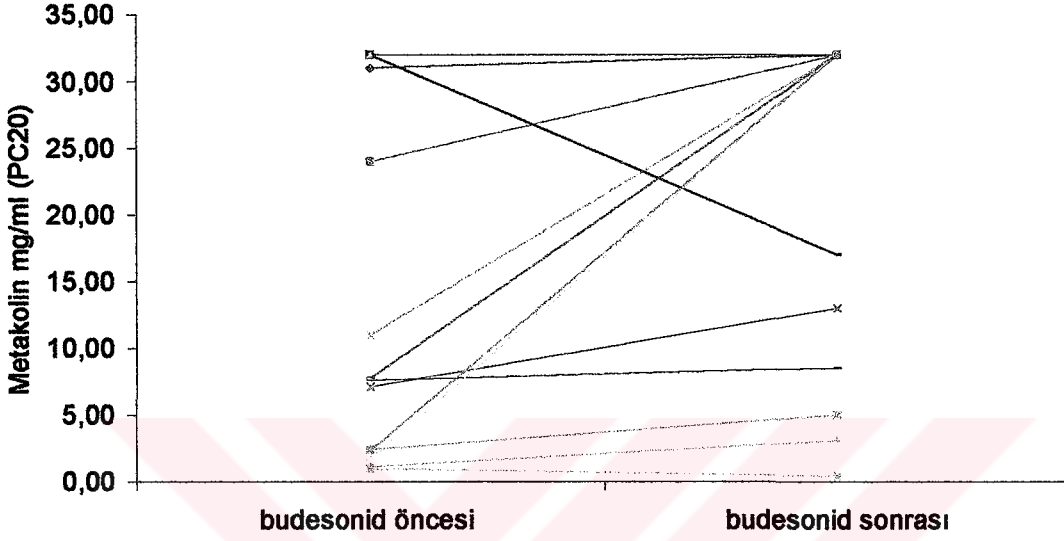
	FVC (% beklenen değer)	FEV₁ (% beklenen değer)	PEF (% beklenen değer)	FEF₂₅₋₇₅ (% beklenen değer)
Nedokromil (başlangıç)	110.71 (±20.66)	107.57 (±8.90)	94.28 (±15.74)	100.71 (±22.56)
Nedokromil (birinci hafta)	115.28 (±19.83)	101.14 (±17.15)	91.28 (±30.98)	87.71 (±29.11)
Nedokromil (bitiş)	124.57 (±22.13)	112.28 (±17.15)	102.00 (±23.91)	93.42 (±24.21)

- ◆ CVA grubunda metakolin bronkoprovokasyon testi açısından tedaviler karşılaştırıldığında; budesonid tedavisi ile başlangıçta %42 olan pozitif cevap %25'e düşerken ($p<0.05$), nedokromil tedavisi ile hiçbir hastada negatifleşme olmamıştır (Şekil 19).

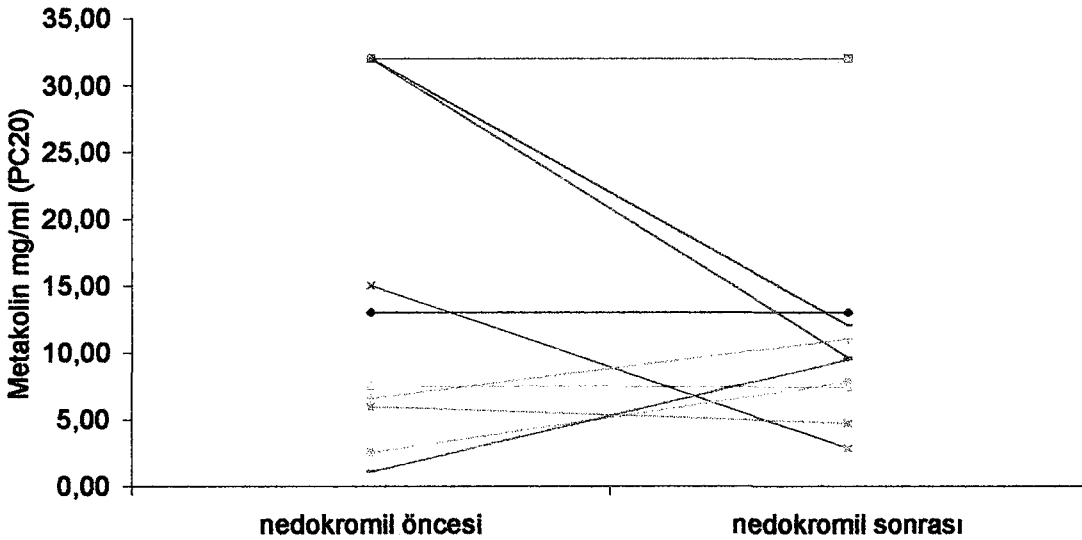


Şekil 19: CVA grubunda budesonid tedavisi öncesi ve sonrası metakolin testi pozitifliği

- ◆ Budesonid tedavisi öncesinde ve sonrasında ortalama PC_{20} değerleri sırasıyla 19.48 ± 13.55 ve 25.09 ± 11.62 mg/ml, nedokromil tedavisi öncesi ve sonrasında ortalama PC_{20} değerleri ise sırasıyla 22.36 ± 12.04 ve 21.99 ± 12.03 mg/ml'dir. Metakolin bronkoprovokasyon testinde saptanan ortalama PC_{20} değeri budesonid grubunda anlamlı şekilde artmıştır ($t=0.19$ $p=0.034$) ancak nedokromil tedavisiyle artış saptanmamıştır ($t=0.19$ $p=0.85$) (Şekil 20).



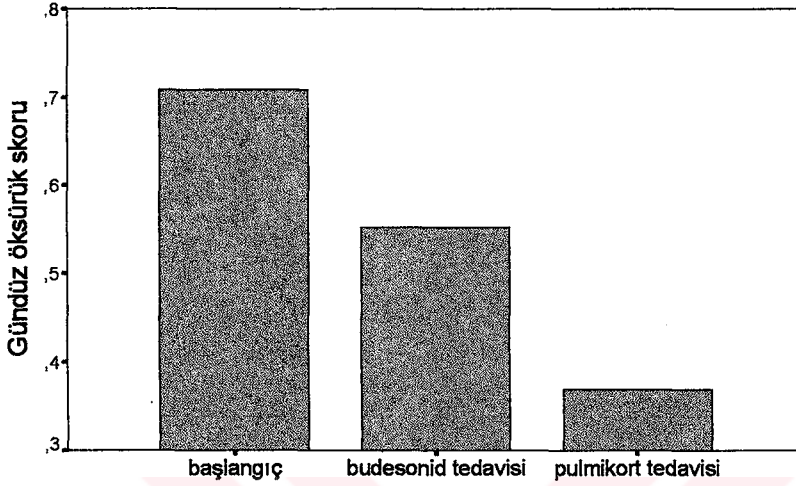
Şekil 20: CVA grubunda budesonid tedavisi öncesi ve sonrası PC_{20} değerleri



Şekil 21: CVA grubunda nedokromil öncesi ve sonrası PC_{20} değerleri

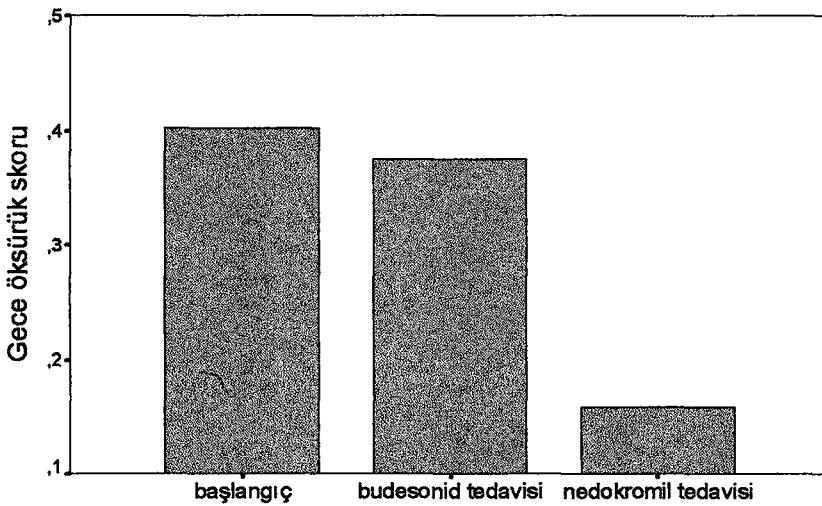
Astım Grubundaki Hastalarda Nedokromil ve Budesonid Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

- ◆ Her iki tedavi grubunda da gündüz öksürük skorları bazal skora göre azalmış ancak bu yalnızca nedokromil grubunda anlamlı değere ulaşmıştır ($p=0.01$) (Başlangıç gündüz öksürük skoru=0.7, budesonid tedavisi sonrasında öksürük skoru 0.59, nedokromil tedavisi sonrasında öksürük skoru=0.36) (Şekil 22).



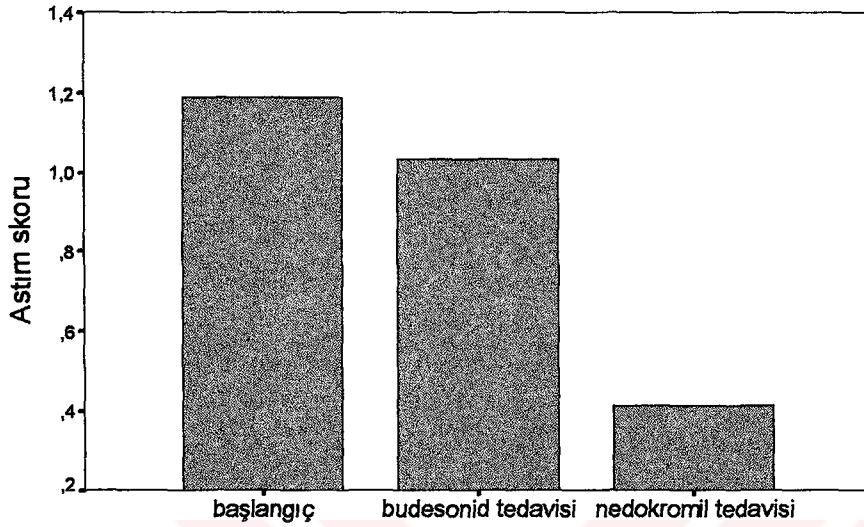
Şekil 22: Astım grubunda başlangıç ve budesonid ile nedokromil tedavileri sonu gündüz öksürük skorları

- ◆ Gece öksürük skoru da nedokromil tedavisi ile istatistiksel anlamlı oranda azalmıştır ($p=0.02$) (Başlangıç gece öksürük skoru=0.47, budesonid tedavisi sonunda öksürük skoru=0.37, nedokromil tedavisi sonunda öksürük skoru=0.15) (Şekil 23).



Şekil 23: Astım grubunda başlangıç ve budesonid ile nedokromil tedavileri sonu gece öksürük skorları

- ◆ Astım grubundaki hastaların bazal astım skoru nedokromil tedavisi ile anlamlı ölçüde azalmış ($p=0.02$), ancak budesonid tedavisi ile anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.3$) (başlangıç astım skoru=1.2, budesonid tedavisi sonunda astım skoru=1.07, nedokromil tedavisi sonunda astım skoru=0.4) (Şekil 24).



Şekil 24: Astım grubunda başlangıç ve budesonid ile nedokromil tedavileri sonu astım skorları

- ◆ Astım grubunda ortalama sabah PEFR değerlerinde budesonid tedavisi ile anlamlı artış sağlanırken ($p=0.01$), nedokromil tedavisi ile azalma gözlenmiştir ($p=0.03$). Ortalama akşam PEFR değerleri de budesonid tedavisi ile artarken ($p=0.01$), nedokromil tedavisi ile azalma görülmüştür ($p=0.015$). PEFR değişkenliği açısından iki tedavi grubu arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Astım grubunda ortalama sabah ve akşam PEFR değerleri ve PEFR değişkenliği

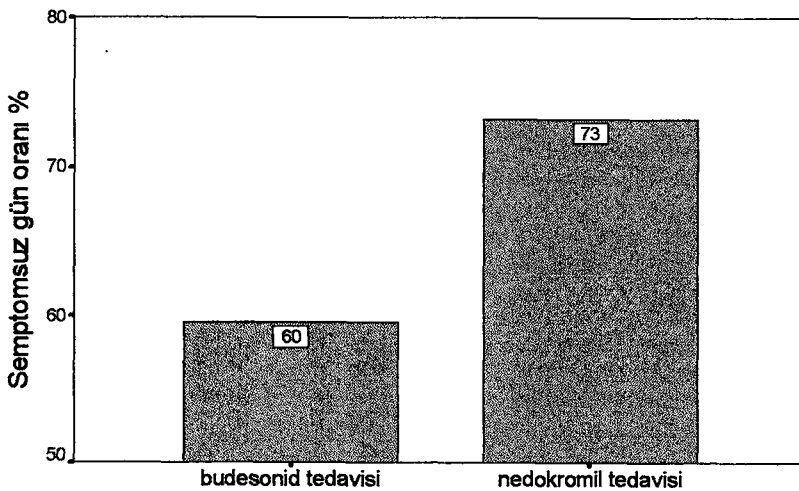
	Başlangıç	Budesonid	Nedokromil
Ortalama sabah PEFR	218.51 ± 73.31	234.17 ± 86.93	213.24 ± 67.48
Ortalama akşam PEFR	219.01 ± 71.56	236.23 ± 82.82	214.86 ± 67.22
PEFR değişkenliği	0.01	0.012	0.011

- ◆ Astım grubundaki hastalarda budesonid ve nedokromil tedavileri ile solunum fonksiyon testlerinde değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14 – Astım grubunda budesonid ve nedokromil tedavileri başlangıç, birinci hafta ve tedavi sonu solunum fonksiyon parametreleri

	FVC (% beklenen değer)	FEV₁ (% beklenen değer)	PEF (% beklenen değer)	FEF₂₅₋₇₅ (% beklenen değer)
Budesonid (başlangıç)	104.33 (± 19.49)	97.66 (± 14.42)	90.11 (± 19.69)	92.88 (± 25.43)
Budesonid (1.hafta)	106.66 (± 15.48)	98.44 (± 15.25)	87.50 (± 16.97)	86.27 (± 26.48)
Budesonid (bitiş)	105.38 (± 18.21)	93.22 (± 8.44)	90.00 (± 19.33)	88.83 (± 24.95)
Nedokromil (başlangıç)	106.75 (± 16.58)	100.43 (± 13.25)	95.56 (± 18.46)	88.37 (± 21.05)
Nedokromil (1.hafta)	108.68 (± 15.69)	95.62 (± 13.35)	85.43 (± 11.27)	83.31 (± 15.40)
Nedokromil (bitiş)	110.43 (± 18.31)	105.00 (± 14.90)	100.06 (± 16.79)	91.06 (± 30.81)

- ◆ Astım grubunda nedokromil tedavisi ile semptomsuz gün oranı budesonid tedavisinden anlamlı olarak farklıydı ($p=0.02$) (Şekil 25) (Budesonid grubunda, %60; nedokromil grubunda, %73).

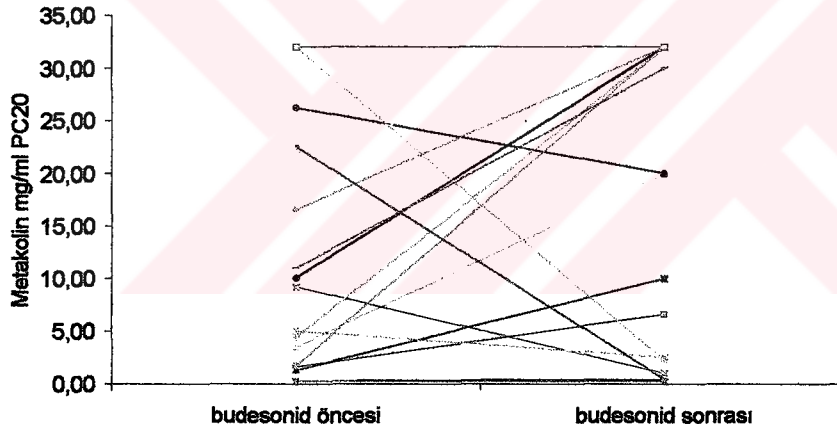


Şekil 25: Astım grubunda budesonid ve nedokromil tedavileri ile semptomsuz gün oranı

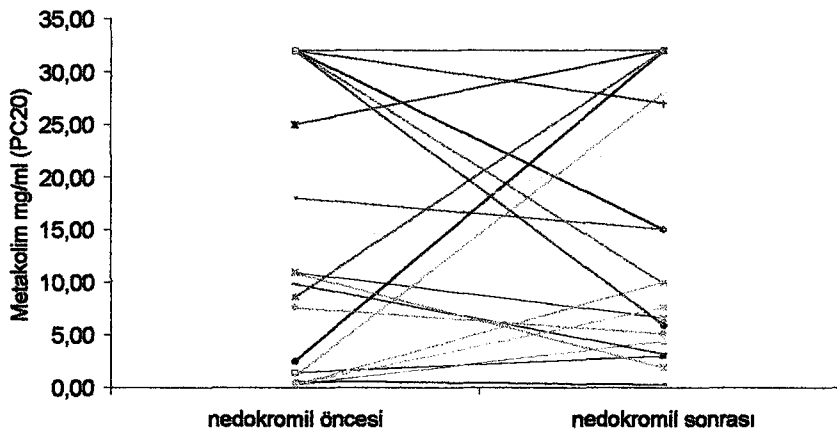
- ◆ Astım grubundaki hastalarda budesonid ve nedokromil tedavileri arasında beta-agonist gereksinimi açısından fark saptanmadı ($p=0.75$).
- ◆ Metakolin provokasyon testi açısından tedavi grupları karşılaştırıldığında budesonid tedavisi ile anlamlı iyileşme sağlanırken ($p<0.05$), nedokromil tedavisi ile fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 26, 27, 28).



Şekil 26: Astım grubunda budesonid tedavisi öncesi ve sonrası metakolin testi pozitifliği

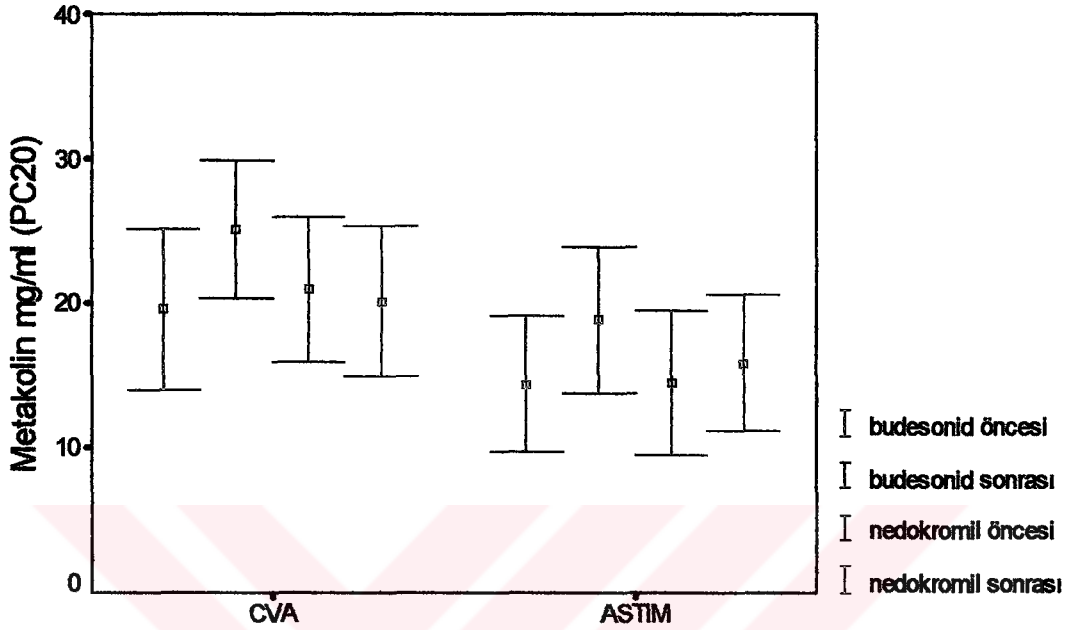


Şekil 27: Astım grubunda budesonid öncesi ve sonrası PC20 değerleri



Şekil 28: Astım grubunda nedokromil öncesi ve sonrası PC20 değerleri

- ◆ CVA ve astım gruplarında metakolin hiperreaktivitesi budesonid tedavisi ile azalmış, FEV₁'de %20 düşüş sağlayan metakolin dozu (PC20)'de artış sağlanmıştır ($p < 0.05$). Nedokromil ise bronşial reaktiviteyi azaltamamıştır ($p > 0.05$) (Şekil 29).



Şekil 29: CVA ve astım gruplarında budesonid ve nedokromil tedavilerinin öncesi ve sonrasında PC 20 değerleri

- ◆ 6 aylık izlemde CVA grubundaki 21 hastadan üç tanesi "wheezing" geliştirmiştir.
- ◆ Her iki hasta grubundan birer hasta Nedokromil sodyum tedavisi sırasında ilacın naneli tadından hoşlanmamışlardır ancak bu tedavinin tamamlanmasına engel olmamıştır.

TARTIŞMA

Öksürüğün astımın tek semptomu olduğu “cough variant asthma” (CVA), 20 yıldır üzerinde tartışılan bir konudur. 4-5. Yüzyıldan (İ.S.) bu yana bilinen astım semptomları olan “wheezing” ve nefes darlığı varlığında astım tanısı koymak daha kolay iken öksürüğün tek solunum yolu semptomu olduğu durumlarda tanı koymak ve tedaviyi planlamak çok daha zor olmaktadır.

Çalışmamızda yaşları 5 yaş ile 15 yaş arasında değişen 21 kronik öksürük şikayeti olan ve 23 hafif sürekli astım tanısı alan hasta karşılaştırılmış ve CVA’nın özellikleri ve klasik astımdan farklılıkları araştırılmıştır. Ayrıca her iki grup hastada nedokromil sodyum ve budesonid tedavilerinin etkinliklerinin değerlendirilerek karşılaştırılması da amaçlanmıştır.

Her iki hasta grubunun ortalama yaşları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır, cinsiyet dağılımı da iki grup arasında farklılık göstermemiştir. Literatürde CVA’yı inceleyen serilerde yaş dağılımı 3-17 yaştır (ortalama 7.4 yaş). Amerika Birleşik Devletleri’nde astımlı çocuklarda erkek-kız oranı, 1.4:1 olarak bulunmuştur ve bu oranın yaşla azaldığı bilinmektedir (114). CVA çalışmalarında ise erkek hasta oranı %53’tür (51). Çalışmamızda erkek/kız oranı CVA grubunda 1.3:1, astım grubunda ise 0.9:1 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızdaki astım grubunda cinsiyet dağılımı literatürde astım için belirlenen oran ile uyumlu görülmesine de bu sonucun hasta sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmüştür.

CVA ve Astım Gruplarında Öksürüğün Özellikleri

Kronik öksürük üç haftadan uzun süren öksürük olarak tanımlanmakla birlikte çocuklarda öksürüğün en sık nedeni olarak görülen üst solunum yollarının viral enfeksiyonlarını takiben de havayolu duyarlılığının 7 haftaya dek uzayabileceği gösterilmiştir (26). Kronik öksürük ile “wheezing” arasındaki farklılık ve benzerlikleri araştıran epidemiyolojik çalışmalarda kronik öksürük bir aydan fazla süren öksürük (9) ya da enfeksiyon olmaksızın iki veya daha fazla öksürük atağı (8) olarak tanımlanmıştır. Bu epidemiyolojik çalışmalar sonuç olarak “wheezing” yokluğunda öksürüğün astım tanımı için zayıf bir kriter olduğunu öne sürmekle birlikte seçtikleri

öksürük gruplarına viral üst solunum yolu enfeksiyonu tam olarak düzelmemiş bazı hastaları da dahil ettikleri için bu yoruma vardıkları düşüncesindeyiz.

Öksürüğün başlangıcından kliniğimize başvuruya kadar geçen süre CVA grubunda anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (CVA grubunda ortalama 1.4 yıl, astım grubunda 2.6 yıl). Literatürde CVA için bu süre, birkaç haftadan birkaç yıla kadar değişmektedir. Öksürüğün daha sürekli ve rahatsız edici bir problem oluşu, "wheezing" ile semptom veren hafif astım grubundaki hastaların ise kısa süreli ataklar arasında sağlıklı olabilmeleri, bu farklılığın nedeni olarak düşünülmüştür.

CVA grubunda hastaların %61.9'u, astım grubunda ise %43.7'si kliniğimize başvurudan önce bronşit tanısı almışlar ve antibiyotik tedavisi kullanmışlardır, bu oran literatürde astımlı hastalar için %45 olarak bildirilmiştir (115). Gruplar arasındaki farkın anlamlı olmamasının hasta sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmüş olup kronik öksürük şikayeti olan hastaların gerçekte daha fazla oranda gereksiz antibiyotik tedavisi almış oldukları sonucu çıkarılmıştır.

Hem CVA hem de astımlı hastaların öksürükleri genellikle kuru niteliktedir (51) ve çalışmamızda da her iki gruptaki hastaların yaklaşık yarısı (CVA grubunda %52.3, astım grubunda %47.8) öksürüklerini kuru olarak nitelendirmektedir. Öksürük her iki grupta da gece daha belirgindir ve çalışmamızda bulunan oranlar CVA için %61.9; astım için %73.91 olup literatür ile uyum göstermişlerdir (51). CVA'nın ilk tanımlandığı ve az sayıda hastayı içeren çalışmalarda öksürüğün egzersiz ile uyarılması hastalığın tanı kriterlerinden birisidir (6,7). Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar "wheezing" ve öksürük şikayeti olan çocuklarla normallerin karşılaştırılması sonucunda CVA tanısını sorgulamışlar, öksürüğün "wheezing" ve nefes darlığı yokluğunda farklı bir patogeneze ile oluşabileceğini ileri sürmüşlerdir (8,9,10,49). Oysa bu çalışmaların bir bölümünde tekrarlayan/kronik öksürük diğer çocuklardan daha sık öksürmek olarak tanımlanmış, yalnızca bir çalışmada egzersizle bağlantı araştırılmış (8) ancak bu çalışmada da diğer tetikleyici faktörler belirlenmemiştir. Bronşiyal reaktivitenin de bir göstergesi olan öksürüğü tetikleyici faktörler açısından çalışmamızda iki grup arasında fark bulunmamıştır ve öksürük her iki grupta da birer hasta dışında tüm hastalarda ekzojen etkenlerle uyarılabilir nitelikte, başka bir deyişle reaktiftir. Bu sonuçlar 7 hafta veya daha fazla süren;

geceleleri daha belirgin; kuru özelliğe; egzersiz, enfeksiyon, ısı değışikliğı, hiperventilasyon, toza maruziyet, mevsim değışiklikleri gibi faktörlerle tetiklenen öksürüğün, CVA tanısını düşündürmesi gerektiğini desteklemektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda kronik öksürüğü tanımlamadaki yetersizlik nedeniyle öksürüğün, “wheezing” yokluğunda astım bulgusu olmadığı sonucuna varıldığı düşünülmüştür.

CVA ve Astım Gruplarında Ev Ortamı ve Pasif Sigara Dumanı Maruziyeti

Evdeki ortamın çocuklarda öksürükle ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar vardır; Kelly ve arkadaşları “wheezing” yokluğunda tek başına öksürüğün tozun yoğun olduğu ortamlarla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (49). Çalışmamızda evde yaşayan kişilerin yoğunluğu, ısınmak için kömür veya gaz kullanımı ve yatak tipi açısından CVA’lı hastalarla astımlı hastalar arasında fark yoktur.

Astımlı hasta grubunda evin halı ile kaplı olma oranı daha düşük bulunmuştur ve bu sonucun ailelerin daha önce uyarılarak önlem alması nedeniyle elde edildiğı düşünülmüştür. Ancak astımın havadaki alerjenlere cevap ile ilişkili olduğu, bebeklerin ilk yaşlarında yatak odalarındaki ev tozu akar düzeyleri ile 8 yaşında astım geliştirmeleri arasında bağlantı bulunduğu bilinmektedir (116). Kesitsel olarak bugün sorgulanan evdeki halının varlığı, bu hastaların daha önceki yıllarda halı ile temaslarının olup olmadığını göstermemektedir; sensitizasyon bulgularından çok daha önce başlamış olabilir. CVA’da tanı koymaktaki tereddüt veya gecikme nedeniyle bu grup hastaların alerjen eliminasyonu konusunda uyarılmadığı ortaya konmuştur.

Koh ve arkadaşları hafif-orta astımı olan çocuklarla, CVA tanısı koydukları çocuklara metakolin bronkoprovokasyon testi uygulamışlar, FEV₁’de %20 düşüş gözlemlendikten sonra da teste devam ederek “wheezing” oluşturan metakolin dozunu araştırmışlardır (67). Araştırmacılar metakolinin “wheezing” oluşturan dozunun (PCW), FEV₁’de %20 düşüşe yol açan doza (PC₂₀) oranını CVA grubundaki hastalarda daha yüksek bulmuşlar ve CVA’da “wheezing” eşiğinin daha yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir. Gibson ve arkadaşları eozinofilik bronşit olarak tanımladıkları klinik tabloda balgamda eozinofil saptamışlar ve etyolojide enflamasyonun “wheezing” oluşturacak kadar yoğun olmamasının rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (72). Hannaway ve Hopper (52) ve König (7) CVA’lı hastaların %70 ve %80’ninin birkaç aydan 8 yıla kadar değışen izlem sürelerinde tipik “wheezing” ve nefes darlığı geliştirdiklerini

bildirmişlerdir. CVA'da "wheezing" eşiğinin düşük olmasının ve daha az yoğunlukta enflamasyon görülmesinin nedeni daha düşük dozda alerjene maruziyet olabilir ve dolayısıyla bu hastaların erken dönemde tanı almaları ve tedavi edilmeleri astımın giderek artan sıklığını ve hastalığın ciddiyetini azaltmada önemli bir faktör olabilir kanısındayız.

Çalışmada pasif sigara dumanına maruziyet her iki grupta da eşit oranda bulunmuştur. Çocukların zamanlarının %60-80'nini kapalı ortamlarda geçirdikleri ve pasif sigara içiminin çocuklarda akut ve kronik solunum semptomları ile ilişkili olduğu bilinmektedir (117). Martinez ve arkadaşları yalnızca öksürük şikayeti olan hasta grubunda pasif sigara dumanı maruziyet oranının astımlı gruptan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (8). Pasif sigara içimi ile öksürük arasında ilişki bulan başka çalışmalar da vardır (43,117,118,119). Ancak ebeveynlerin sigara içme oranlarını, öksürük ve "wheezing" şikayetleri olan gruplar arasında karşılaştıran iki epidemiyolojik çalışma gruplar arasında fark gösterememiştir (9,49). Pasif sigara içiminin metakoline bronşiyal cevabı arttırdığını bildiren çalışmalar vardır (120,121) ve annesi sigara içen çocuklarda astım gelişme olasılığının 2.5 kat arttığı da bilinmektedir (42). Pasif sigara dumanına maruziyetin çocuklarda öksürüğe neden olma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte enflamasyona katkıda bulunarak bronşiyal reaktiviteyi arttırması ve böylelikle astım ve CVA etyolojisinde rol oynaması olasıdır.

Pasif sigara dumanına maruziyet çalışmalarda genellikle anket sonuçları kullanılarak değerlendirilmiş ve yapılan çalışmalar anket sonuçlarıyla kan ve idrar kotinin düzeylerini korele bulmuşlardır (122). Ancak çalışmamızdaki sigara içme oranları, PIAR 1988 raporlarında yer alan Türkiye genelinde sigara içme oranlarından (Türkiye genelinde kadınların sigara içme oranı %24.3, erkeklerin sigara içme oranı ise %62.8) (123) ve ülkemizdeki çocukların pasif sigara dumanına maruz kalma oranlarından (%75) (124) daha düşük bulunmuştur; çocukların solunum yolu semptomlarından dolayı ailelerin önlem almış olabilecekleri ya da doğru bildiri yapmamış oldukları düşünülmüştür.

CVA ve Astımlı Hasta Gruplarının Doğum, Anne Sütü Alımı ve BCG Aşılı Açıısından Değerlendirilmeleri

Prematüre olarak veya düşük doğum ağırlıklı doğan çocuklarda öksürük ve "wheezing" gibi solunum yolu semptomlarının daha sık görüldüğü ve akciğer fonksiyonlarında azalma olduğunu gösteren çalışmalar vardır (125). Ancak prematüre olan ve zamanında doğan çocuklar arasında atopi açısından fark bulunmadığı için prematüre olarak doğan çocuklarda solunum yolu problemlerinin sık görülmesinin nedeninin havayolları veya akciğer parankiminin, doğumda akciğer fonksiyonlarının düşük olması ve neonatal dönemdeki akciğer hasarı gibi etkenlerle oluşan ve devam eden anatomik anormalliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (125). Ancak Russel ve arkadaşları kronik öksürük grubunda preterm doğum oranını "wheezing" grubundan daha yüksek bulmuştur (9). Çalışma gruplarımızda hastaların preterm doğum oranları ve doğum kiloları açısından fark bulunmamıştır.

Anne sütü yenidoğanlar için ideal besin kaynağıdır ve yabancı antijenlere maruziyeti önlemektedir. Çok az miktarda yabancı protein içermesi; yabancı protein ve patojenlere karşı pasif koruyucu etki sağlayan s-IgA içermesi; çözünür (lizozim, laktoferrin, sitokinler, superoksitler gibi) ve hücresele (makrofajlar, nötrofiller, lenfositler gibi) antimikrobial faktörler içermesi; barsak bütünlüğünün ve immün cevabın erken olgunlaşmasını sağlayan büyüme faktörlerini içermesi, anne sütünün koruyucu etkilerini sağlayan faktörlerdir (126). Anne sütü, yaşamın ilk aylarındaki "wheezing" ataklarını büyük olasılıkla alt solunum yolu enfeksiyonların oranını düşürerek azaltmakta ancak daha sonraki "wheezing" ataklarını ve astım gelişmesini önleyememektedir (127). Ancak anne sütü yoluyla bazı allerjenlere sensitizasyon da gelişebilmektedir. Dört yaşından önce besin allerjisi olan çocuklarda 7 yaşında allerjik rinit ve astım, besin allerjisi olmayanlara göre iki kat fazla sıklıkta görülmüştür (128). Süt çocuğunda belirli besinlerin erken dönemde başlanması besin allerjilerinde önemli rol oynamakta; inek sütüne altıncı aydan sonra başlandığında inek sütü allerjisi gelişme sıklığı daha küçük yaşta başlanmasıyla karşılaştırıldığında daha az bulunmaktadır (129). Çalışmamızda CVA ve astım gruplarındaki hastaların anne sütü alım oranları, anne sütü alma süreleri ve inek sütüne bir yaşından önce başlama oranları arasında farklılık saptanmadığı için gruplar arasında inek sütü antijenine maruziyet veya anne sütünün astım ve kronik öksürüğe karşı koruyuculuk etkisi açısından fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda ilk BCG aşısı ve skarı açısından iki grup arasında farklılık saptanmamıştır ancak ikinci BCG aşısı CVA grubunda istatistiksel anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Astımın, kızamık ve tüberküloz gibi enfeksiyon hastalıklarının sık görüldüğü ve BCG aşısının uygulandığı gelişmekte olan ülkelerde daha az sıklıkta olduğu ve ppd pozitifliği olan çocuklarda Th1 tipi sitokinlerin saptandığı bilinmektedir (130). İkinci BCG aşısının immunomodulasyon ile havayolu cevabını ve semptom repertuarını belirleyebileceği ve astmatik cevap yerine CVA semptomlarının oluşabileceği düşünülmüştür.

Kişisel ve Ailesel Atopi Açısından CVA ve Astım Gruplarının Karşılaştırılması

Astımın uzun dönemdeki prognozunun belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalar ailedeki atopik hastalıkların astım semptomlarının erişkin dönemde devam etmesiyle ilişkisini göstermişlerdir (131,132). Çalışmamızda ailesel ve kişisel atopi açısından iki hasta grubu arasında fark bulunmamıştır. CVA çalışmalarında ailesel atopi öyküsü %40-100 arasında iken (51), kişisel atopi, cilt testi ile hastaların %60'ında pozitif bulunmuştur. Epidemiyolojik çalışmalarda ise "wheezing" ile atopi arasında ilişki bulunurken öksürük grubunda bu ilişki gösterilememiştir (8,48). Çalışmamız CVA'nın da etyolojisinde astıma benzer şekilde atopinin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Laboratuvar Sonuçlarının İki Grup Arasında Karşılaştırılması

Kan eozinofil sayısının yüksekliği astımın karakteristik özelliklerindendir (79), ancak akut alevlenmelerde bile hastalığın değişmez özelliği değildir ve balgamdaki eozinofil sayısı kan eozinofil sayısına göre astımın tanısı ve tedavisinin izlenmesi için, daha değerli bir kriterdir (80). Çalışmamızda her iki hasta grubunda da hastaların 1/3'ünde eozinofili saptanmıştır (CVA grubunda %33.3, astım grubunda %39). Eozinofili ve pozitif cilt testi erişkinlerde yapılan bir çalışmada kronik öksürük ile ilişkili bulunmuştur (91).

Çocuklarda balgam elde edilmesinin zorluğu ve enflamasyonu göstermek için bronkoskopinin invazif bir yöntem olması nedeniyle enflamasyonun saptanmasında dolaylı yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Serum ECP düzeylerinin astımlı çocuklarda bronşiyal enflamasyonun bir göstergesi olabileceğini, tedavinin ve astım ciddiyetinin izlenmesinde kullanılabileceğini gösteren çalışmalar (133,134) olduğu

gibi bu düzeylerin hastalığın aktivitesiyle iyi korelasyon göstermediğini ileri süren çalışmalar da vardır (90). Çalışmamızda ECP düzeylerinin ortalamaları her iki grupta da normalden yüksek bulunmuştur ancak ECP, CVA grubunun yalnızca %42.8'inde astım grubunun ise %39.1'inde normal değerin üstünde saptanmıştır. Her ne kadar serum ECP düzeylerinin astım tanısı ve tedavisindeki yeri halen tartışmalı ise de bu çalışmada CVA'da kan eozinofil ve serum ECP düzeyleri astım grubundan farklı değildir. CVA tanısını sorgulayan epidemiyolojik çalışmalarda enflamasyonun göstergeleri araştırılmamış, yalnızca bronşial reaktivite ölçümü ve atopi ile değerlendirilen hasta gruplarında "wheezing" ve öksürüğün farklı patogenetik mekanizma ile oluştuğu belirtilmiştir. Oysa biz çalışmamızda serum ECP düzeyleri ile dolaylı da olsa enflamasyon göstergesini araştırarak iki grup arasında bu açıdan farklılık olmadığını ortaya koyduk. Çalışmamızın önemli sonuçlarından biri CVA patogeneğinde enflamasyonun önemli bir rolü olabileceğinin vurgulanmasıdır. Kan eozinofil düzeyleri ve ECP diğer atopik hastalıklar ve parazitik enfeksiyonlardan da etkilenmektedir (90). Gaita tetkiklerinde parazit saptanan iki hastanın eozinofil ve ECP düzeyleri de istatistiksel değerlendirmede kullanılmamıştır.

Çalışmamızda cilt testi pozitifliği astım grubunda CVA grubundan daha sık bulunmuş, ancak serum Ig E yüksekliği açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Yüksek serum Ig E düzeylerinin astım tanısı ve bronşiyal reaktivite ile ilişkisi gösterilmiştir (135,136). Atopinin bu iki kriteri ile ilgili sonuçlarımız çelişkili görülmekle birlikte atopinin astım ve CVA patogeneğinde ve ayırıcı tanısında yerinin açıklığa kavuşması için daha çok çalışmaya gerek olduğunu ortaya koymaktadır.

CVA ve Astım Gruplarının Öksürük Skorları, PEFR Değerleri, Solunum Fonksiyon Testleri ve Metakolin Testi ile Karşılaştırılması

CVA grubunda gündüz öksürük skoru astım grubundan daha yüksektir ve bunun daha kısa sürede doktora başvurulmasını açıklayıcı nedenlerden biri olduğu düşünülmüştür. Bazı hastalarda astımın yalnızca öksürükle ortaya çıkmasını açıklayan hipotezlerden birisi Koh ve arkadaşları tarafından gösterilen "wheezing" eşliğinin yüksek olması (67), bir diğeri ise eozinofilik infiltrasyonun "wheezing" geliştirecek kadar yoğun olmamasıdır(72). Öksürük ve bronkokonstrüksiyon farklı havayolları refleksleridir ve farklı ilaçlar tarafından seçici olarak inhibe edilebilirler (137). Kobaylar sitrik asit, nikotin ve sigara dumanına maruz kaldıklarında öksürük

bronkokonstrüksiyondan önce oluşmuştur. Havayollarında deneysel olarak oluşturulan enflamasyonla trakeal öksürük reseptörlerinin duyarlı hale geldiği görülmüştür. Son yıllarda selektif C-reseptör uyarıcı olan ve "Substance P" salınımına yol açan kapsaisin ile öksürük eşiğinin ölçüldüğü çalışmalar yapılmıştır. Chang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardan birinde tekrarlayan öksürüğü olan çocuklarda öksürük reseptör duyarlılığının arttığı, kistik fibrozisli hastalarda ise duyarlılığın azaldığı gösterilmiş, astımlı çocuklarda ise kapsaisin ile ölçülen reseptör duyarlılığı normallerden farklı bulunmamıştır (76). Aynı araştırmacılar yaptıkları başka bir çalışmada ise öksürüğün belirgin olduğu astımlı bir grup çocukta akut astım atağı sırasında kapsaisin ile ölçtükleri öksürük eşiğini düşük bulmuşlardır; FEV₁ kapsaisin inhalasyonu ile değişmemiştir (77). PGE₂ inhalasyonu ile kapsaisinle indüklenen öksürüğün arttığı görülmüş, havayollarındaki enflamatuar mediatörlerin havayollarındaki afferent öksürük sinirlerinin duyarlılığını arttırdığı öne sürülmüştür (138). Astımlılarda da havayollarındaki mediatörlerin duysal sinirlerin hiperalejisine yol açarak öksürük eşiğini düşürebileceği düşünülmüştür (139). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada astım, gastroözofajiyel reflü, ACE inhibitörleri kullanımı veya idyopatik nedeni kuru öksürüğü olan hastaların kapsaisin öksürük eşiği, prodüktif öksürüğe neden olan bronşiektazi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar ile karşılaştırılmış; kuru öksürük şikayeti olan grupta eşik düşük bulunmuştur (139). Kapsaisin ile ölçülen düşük öksürük eşiği astım, gastroözofajiyel reflü, rinit gibi nedenlerin tedavisiyle düzelme göstermiştir (140). Kronik öksürüğü olan çocuklarda yapılan bir çalışma, kapsaisin öksürük eşiğinin normal olduğu, bronşiyal reaktivitenin saptandığı hasta grubunu CVA olarak değerlendirmiştir (141). Astım, "wheezing" ve öksürük gibi solunum yolu semptomları ile kapsaisin öksürük eşiği arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma herhangi bir korelasyon saptayamamıştır (142). Sonuç olarak CVA ve astımda öksürük eşiği düşük olsa bile bu büyük olasılıkla enflamasyon nedeniyle olmaktadır.

İki grubun ortalama sabah ve akşam PEFr değerleri ve PEFr değişkenliği açısından arada fark bulunmamıştır ancak hem PEFr değişkenliği hem de solunum fonksiyon testleri boya göre beklenen değerlere göre normal olarak değerlendirilmiştir. Hafif, sürekli astım grubunda PEF değişkenliği %20-30 olarak tanımlanmıştır ancak bu kriterin hafif astımlı çocuklarda tanı koymada yeterli bir gösterge olmadığı ve %24-40

yanlış negatif sonuç verdiği de bilinmektedir (143). Çalışmada astım grubunda FEV₁ değeri CVA grubundan düşük bulunmuş ancak beklenen normal sınırdaki kalmıştır. Bu çalışmada metakolin bronkoprovokasyon testine pozitif yanıt her iki grupta benzer oranda bulunmuştur (CVA grubunda %38, astım grubunda %45). Astımlı çocukların ancak %52'sinde pozitif bronşiyal reaktivite bulan toplum çalışmalarıyla bu sonuçlar uyumludur (62), ancak CVA grubundaki hastaların pozitif cevabı, toplum çalışmalarındaki asemptomatik kişilerde %53 oranında bulunabilen pozitif metakolin bronkoprovokasyon testi nedeniyle tartışılabilir. Asemptomatik havayolu hiperreaktivitesi için geçerli bir açıklama yoktur. Hipotezlerden bir tanesi alerjenlere maruziyet ve viral solunum yolu enfeksiyonları gibi etkenlerle havayolu duyarlılığının etkilenmesi ve bu nedenle bazı dönemlerde asemptomatik kişilerin de bronşiyal reaktivite göstermesidir (144). Artmış havayolu duyarlılığının, astım gelişmesi riskini arttırdığını gösteren çalışmalar (145) nedeniyle asemptomatik bronşiyal reaktivite gösteren kişilerin gelecekte semptom geliştireceği de öne sürülen ikinci hipotezdir. Üçüncü hipotezde, asemptomatik kişilerde daha az oranda bronşiyal reaktivite olduğu iddia edilmişse de bunun aksini kanıtlayan çalışma sonuçları vardır (144). Ayrıca havayolu obstrüksiyonunun, asemptomatik kişilerde dispne olarak algılanmamasının da bir neden olabileceği aynı çalışmada gösterilmektedir. Bronkoprovokasyon testlerine yanıt önceleri CVA tanısı için gerekli görülürken (6,7), Galvez hastaların ancak %49'unda pozitif yanıt bulmuştur (46). Koh ve arkadaşları CVA'da "wheezing" eşliğinin metakolin provokasyon testi ile astımdan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (67). Bizim çalışmamızdaki CVA grubundaki hastalarda da metakolin provokasyon testi sırasında FEV₁'de %20 düşme görülse dahi "wheezing" oluşmamış ama buna karşılık öksürük ve nefes darlığı semptomları ortaya çıkmıştır. Ancak bu semptomları olan hastalarda provokasyon testine devam etmek etik bulunmadığı için çalışmada "wheezing" oluşturacak metakolin dozu araştırılmamıştır. Hastaların hepsi pozitif cevap alındığında hissettikleri solunum semptomlarını daha önce de yaşadıklarını belirtmişlerdir. Pin ve arkadaşları metakolin bronkoprovokasyon testi pozitif olan ve semptomu olmayan çocuklar ile astımlı çocukları karşılaştırmışlar; asemptomatik hastalarda balgamdaki eozinofil sayısını normal sınırlarda bulmuşlar ve semptomatik grupta PC₂₀'nin iki hafta süreli inhale steroid tedavisi ile anlamlı olarak azaldığını, asemptomatik grupta ise fark saptanmadığını göstermişlerdir (146). Ancak araştırmacılar asemptomatik çocukların da bir kısmının, metakolinle ortaya çıkan semptomları daha önce yaşadıklarını

belirtmeleri nedeniyle hafif astımlı olabileceklerini söylemişler ve ancak bronşiyal biyopsi ile bu soruların cevaplanabileceği sonucuna varmışlardır. Sağlıklı kontrol grubu alınmadan yapılan çalışmamızda pozitif provokasyon testi sonuçlarının değerlendirilmesinde hastalarda eozinofilik enflamasyonun işaretlerinin bulunması ve bronşiyal reaktivite oranlarının astımlı gruba benzerlik göstermesi nedeniyle bu test pozitifliğinin rastlantısal bir yükseklik gösteren veya yanlış pozitif bir sonuçlar grubu olmadığı kanısına varılmıştır. Bunun yanısıra budesonid tedavisi ile bronşiyal reaktivitenin düzeldiğinin gösterilmesi bu bulguyu desteklemiştir.

CVA grubundaki hastaların %9-80 oranında 6-96 aylık izlemde "wheezing" geliştirmeleri nedeniyle CVA'nın astım öncesinde görülen klinik bir durum olabileceği ileri sürülmüştür (51). Ancak hastalarda "wheezing" gelişmesini belirleyen faktörler bilinmemektedir ve tedavinin bu durumu önlemedeki etkisini gösteren çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda CVA grubundaki üç hastada 6 aylık izlem sırasında "wheezing" gelişmiştir ancak hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle bu hastaları diğerlerinden ayıran özellikler analiz edilememiştir. Kronik öksürük şikayeti olan çocuklarda bu klinik durumun astım öncesi bir durum olup olmadığının belirlenmesi ve tedavinin hastalığın prognozuna etkisinin incelenmesi için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

CVA ve Astım Gruplarında Nedokromil Sodyum ve Budesonid Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması

CVA grubunda her iki ilaç da astım ve gündüz öksürük skorlarında azalma sağlarken, bu fark yalnızca nedokromil grubu için anlamlı bulunmuştur. Astımlı hastalarda da nedokromil; astım, gündüz ve gece öksürük skorlarında istatistiksel anlamlı azalma sağlamıştır. Ayrıca astımlı hastalarda semptomsuz gün oranı da nedokromil ile anlamlı olarak daha yüksektir. Nedokromil sodyumun astımlılarda öksürüğü ve astım skorunu etkin bir şekilde azalttığı çok merkezli çalışmalarda gösterilmiştir (147,148) ancak literatürde çocuklarda yapılan ve CVA'da nedokromilin etkinliğini gösteren çalışmaya rastlanamamıştır. Bizim çalışmamızda nedokromil ile CVA semptomlarının da etkin bir şekilde baskılandığı kanıtlanmıştır.

CVA grubunda nedokromil ile FVC'de istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır ancak tüm solunum fonksiyon testleri her iki tedavi öncesinde de beklenen normal değerlerdedir. Astım grubunda ise budesonid ile sabah ve akşam PEFR değerlerinde

anlamli artiş görülmüş ancak diğeri solunum fonksiyon testlerinde iki grup arasında farklılık bulunmamıştır.

Her iki hasta grubunda da metakolin provokasyon testine pozitif yanıt oranı budesonid tedavisi ile anlamli bir şekilde azalırken, nedokromil tedavisi ile bronşiyal reaktivitede iyileşme sağlanamamıştır. İnhal steroidlerin antienflamatuar etkileri ve bronşiyal reaktiviteyi azalttığı bilinmektedir (66). Çalışmamızda da bu etki hem astım hem de CVA grubunda gösterilmiştir. Nedokromil sodyumun inhal beklometazon dipropionat ile karşılaştırıldığı erişkin çalışmalarında bronşiyal reaktivitenin nedokromil ile azaldığı ancak steroidlerin daha etkin olduğu gösterilmiştir (149). Ancak ilacın metakoline cevabı değiştirmedğini gösteren çalışmalar da vardır (148). Bir nonsteroidal antienflamatuar olan nedokromil, yan etkiler açısından güvenli bir ilaç olduğu için inhal steroidlerle karşılaştırılarak etkin olduğunun gösterilmesi özellikle CVA tedavisinde önemli gelişme sağlayacaktır. Astımlı hastalarda yapılan bir çalışmada β_2 agonist ve kromoglikat alan grupta serum ECP düzeyleri steroid alan gruptan daha yüksek bulunmuştur (133). Bizim çalışmamızda her iki grupta da semptomlar nedokromil ile anlamli iyileşme gösterirken havayolu enflamasyonunun bir göstergesi olan bronşiyal reaktivitede düzelme sağlanamamıştır. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından hafif sürekli astım ve CVA tedavisine kromolinlerle başlanması önerilmiş (92) ancak Pedersen ve arkadaşları çalışmalarında steroidlere hastalığın erken dönemlerinde başlandığında solunum fonksiyon testlerinde yıllık artışın daha fazla olduğunu göstermişler (98) ve inhal steroidler, bazı araştırmacılar tarafından ilk basamak ilaç olarak seçilmiştir. König çalışmasında kromoglikatlara erken başlanmasının da astımın gidişini değiştirdiğini göstermiş ancak bronşiyal reaktivite veya enflamasyonu ölçmemiştir (150).

Astımın ciddi düzeylerinde, hem büyüme üzerine olumsuz etki olduğu (151) hem de sıklıkla büyümeyi durdurucu etkileri bilinen sistemik steroid kullanılması gerektiği için inhal steroid kullanımı, yan etki-yarar oranı değerlendirildiğinde yararlı görünmektedir. Ancak hastalığın daha hafif şekillerinde inhal steroidlerin yan etkileri halen tartışmalıdır ve hafif astımlılarda büyümeyi durdurucu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (152).

Hafif sürekli astım ve CVA tedavisinde ilaç seçimini belirlemesi gereken faktörlerden biri enflamasyon diğeri ise bu hasta gruplarındaki prognozudur. Avustralya'da yapılan bir çalışmada astımı olan 7 yaşındaki çocuklar 23 yıl sonra sağlıklı kontrolleriyle karşılaştırılmışlar ve solunum fonksiyon testlerindeki hafif obstrüktif bulgular, kadın olmak, ebeveynde astım öyküsü, egzema varlığı ve astım ciddiyeti ile 29-32 yaşlar arasında astım gelişmesi arasında ilişki bulunmuştur ve hastaların dörtte birinde semptomlar tekrarlamış veya devam etmiştir (131). Astımın çocukluktan erişkin döneme prognozunu izleyen başka bir çalışmada da solunum fonksiyon testlerindeki obstrüksiyon bulgularının ve pozitif bronkoprovokasyon testlerinin erişkin dönemde semptomların devam etmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (153). Dodge ve arkadaşları 5-9 yaşlar arasındaki "wheezing", öksürük, kronik bronşit tanısı ve pozitif cilt testini, 10-20 yaşlar arasında astım geliştirme ile ilişkili bulmuşlardır (47). Literatür ışığında hafif astım grubundaki hastalara erken dönemde steroid başlamak halen tartışmalı bir konudur. CVA çocukluk çağında kronik öksürüğün diğer olası nedenlerinden ayırt edilmesi gereken ve sıklıkla gözden kaçan bir tanıdır. Oysa yapılan çalışmalar bu grup "wheezing" geliştiğini göstermişlerdir. Ancak çok sayıda hastanın uzun dönemde izlenmesi, enflamasyonun invazif olmayan yöntemler ile etkin bir şekilde gösterilebilmesi ve nedokromil veya steroidlerin hastalığın gidişini ne yönde etkilediğinin görülmesi ve büyüme üzerine etki gibi parametrelerin takibi bu soruları cevaplayabilecektir.

Çalışmamızda iki ay veya daha uzun süreli; genelde kuru özellikte; geceleri daha belirgin olan; egzersiz, enfeksiyon, ısı değişikliği, toza maruziyet, mevsim değişikliği gibi faktörlerle tetiklenen kronik öksürüğü olan hastaların ailesel ve kişisel atopi öyküsü, kan eozinofil sayısı, serum ECP düzeyleri, serum Ig E düzeyleri açısından astımdan farklı olmadığı gösterilmiş ve epidemiyolojik çalışmalardan farklı olarak öksürüğün CVA bulgusu olabileceği sonucuna varılmıştır. Nedokromilin hem astım hem de CVA gruplarında semptomlarda belirgin düzelme sağlaması ancak bronşiyal reaktiviteyi etkilememesi nedeniyle ilacın antienflamatuar etkinliğinin sorgulanması gerektiği düşünülmektedir. Ancak budesonid her iki grupta da hem semptomların düzelmesini hem de bronşiyal reaktivitenin azalmasını sağlayarak etkili bir tedavi seçeneği oluşturmuştur. CVA'nın enflamatuar etyolojisi nedeniyle alerjiden korunma önlemleri alınarak uygun şekilde tedavi edilmesiyle astımın sıklığında

azalma sağlanabileceği gibi bu grup hastaların uygun olmayan tedavileri alıp gereksiz antibiyotik kullanmalarını da önlenecektir.

Kronik öksürük bu çalışmayla ortaya konduğu gibi önemli oranda morbiditesi olan, hastanın yaşam kalitesini bozan, uzun süre gereksiz tedaviler almasına neden olan, astım ile benzerlik gösteren enflamasyon ve bronş hiperreaktivitesi bulguları taşıyan bir klinik antitedir. Bu klinik durumun çocuk hastayı tedavi eden hekim tarafından tanınması için kronik öksürük bulgusunun öykü, laboratuvar bulguları, solunum fonksiyon testleri ve metakolin bronkoprovokasyon testi ile değerlendirilmesi gereklidir. Çalışmamızda, literatürde halen tedavi edilmesine gerek olup olmadığı tartışma konusu olan bu klinik antitenin nedokromil ile ancak semptomatik olarak düzeltilebileceği, inhale steroidler ile ise bronşiyal reaktivitenin gerilediği gösterilmiştir.

Kronik öksürüğün uzun dönem izlemde kaybolan selim bir hastalık mı ya da astım öncesi bir klinik durum mu olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Bu soruya cevap verebilecek, halen literatürde eksik olan, bu hastaların uzun dönemde solunum fonksiyon ve bronkoprovokasyon testleri ile enflamasyon göstergelerini ortaya koyacak çalışmalar yapılmalı ve tedavinin hedefinin semptomların mı yoksa enflamasyonun mu ortadan kaldırılmasına yönelik olarak planlanması gerekliliği belirlenmelidir. Eğer bu klinik durum uzun dönemde astım gelişmesiyle sonuçlanıyor ise uygun antienflamatuar tedavinin erken dönemde başlanmasıyla giderek sıklığının arttığı belirlenen astımın önlenmesinde önemli bir aşama kaydedilecektir. Diğer taraftan kronik öksürük astımdan tamamen bağımsız bir başka gelişim mekanizması gösteriyor ve bazı bireylerin havayolları bu davranış "pattern"ini seçiyorsa bu özelliği belirleyen kontrol edicinin tanımlanması hem hastalığın aydınlatılması için gerekli olacak hem de solunum yolu hastalıklarının morbiditesini azaltmaya ve erken dönemde kronik hastalık gelişiminin önlenmesine katkı sağlayacaktır.

SONUÇLAR

Bu çalışma kronik öksürüğün (CVA) klinik özelliklerini tanımlamak, bu klinik antitenin enflamasyon ile ilişkisini irdelemek, klasik astım ile öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularını inceleyerek karşılaştırmak ve etkin tedavi seçimini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmamıza yaşları 5 yaş ile 15 yaş arasında değişen 21 kronik öksürüğü ve 23 astımı olan çocuk alınmıştır. Hastaların yaş ortalamaları CVA grubunda 8 yaş 5 ay, astım grubunda 8 yaş 1 aydır ve gruplar arasında fark saptanmamıştır.

1- CVA grubunda %42.9 kız, %57.1 erkek hasta; astım grubunda ise %52.2 kız, %47.8 erkek vardır ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. CVA'da görülen 1.3:1 erkek/kız oranı astım için literatürde bildirilen 1.4:1 erkek/kız oranı ile benzerlik göstermektedir. Ancak astım grubunda bu oranın (0.9:1) farklı bulunmasının hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

2- Öksürüğün başlangıcından kliniğimize başvuruya kadar geçen süre CVA grubunda 1 ay ile 6 yıl arasında değişmektedir (ortalama 1 yıl 5 ay), astımda ise en kısa süreli öksürük yine 1 ay olmakla birlikte öksürük şikayetinin süresi 9 yıl 10 aya kadar uzamaktadır (ortalama 2 yıl 7 ay). İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ve öksürüğün daha sürekli ve rahatsız edici bir bulgu oluşu, "wheezing" ile ortaya çıkan atakların kısa süreli olup hafif hastalık grubunda genelde tedavisiz düzelmeleri, bu farklılığın nedeni olarak düşünülmüştür.

3- CVA grubundaki hastaların %61.9'u, astımlı hastaların ise %43.7'si bronşit tanısı alarak antibiyotik tedavisi kullanmışlardır ve aradaki bu fark anlamsız bulunmuştur. CVA grubundaki hastalara sıklıkla bronşit tanısını konularak gereksiz antibiyotik tedavisi uygulandığı saptanmıştır.

4- Her iki grupta da öksürük, hastaların yaklaşık yarısında kuru özellikte ve astım grubunda %73.9, CVA grubunda ise %61.9 oranında istatistiksel olarak benzer şekilde gece daha belirgin bulunmuştur. Her iki grupta da

öksürüğün ekzojen etkenlerle uyarılabilir nitelikte başka bir deyişle reaktif olduğu görülmüştür. Bu özelliğin CVA'nın tanımlanmasında önemli kriterlerden olabileceği kanısına varılmıştır.

5- Evde yaşayan kişilerin yoğunluğu, evde ısınmak için kullanılan yakıt türü ve yatak tipi açısından gruplar arasında fark bulunamamıştır. Ancak astımlı hastaların evlerinin halı kaplı olma oranının CVA grubundan anlamlı olarak az olduğu gözlenmiş ve bu farkın astımlı hastaların ailelerinin daha önce uyarılarak önlem alması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. CVA'da tanı koymadaki tereddüt veya gecikmenin hastaların alerjen eliminasyonu konusunda uyarılmamasına ve böylelikle alerjen maruziyetinin devamına yol açtığı öne sürülebilir.

6- Pasif sigara dumanına maruziyet açısından gruplar incelendiğinde evde sigara içilme oranı (anne/baba/her iki ebeveyn), CVA grubunda %58, astım grubunda ise %52 olarak bulunmuş ve iki grup arasında fark saptanmamıştır. Pasif sigara içiminin astımın etyolojisinde olduğu gibi CVA'nın etyolojisinde de bronşiyal reaktiviteyi artırarak rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki sigara içme oranlarının Türkiye genelindeki oranlara göre düşük olması ailelerin solunum yolu semptomlarına yol açtığı düşüncesiyle sigara içme konusunda önlem almaları ya da doğru bildiride bulunmamaları ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

7- Anne sütü alım oranı ve süresi her iki grupta da benzer bulunmuş ve bu nedenle anne sütünün astım üzerinde olası koruyucu etkisi açısından fark saptanmamıştır. Her iki gruptaki tüm hastalar inek sütüne bir yaştan altında başlamışlardır ve bu alerjenle erken dönemde karşılaşma açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır.

8- Her iki gruptaki tüm çocukların yenidoğan döneminde BCG aşısı oldukları öykü ve "skar" ile saptanmıştır. Ancak ikinci BCG aşısı pozitifliği, CVA grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Astıma enfeksiyon hastalıklarının sık görüldüğü ve BCG uygulanan gelişmekte

olan ülkelerde daha az sıklıkla rastlandığı bildirilmiştir. Benzer şekilde ikinci BCG aşısının immünomodulasyon etkisi ile bireyin havayolunun astmatik cevap yerine CVA bulgularını seçmesine neden olabileceği düşünülmüştür.

9- Ailesel ve kişisel atopi öyküsü CVA ve astım gruplarında benzer oranlarda bulunmuştur. Serum IgE düzeyleri de iki grup arasında benzer oranda yüksek, ancak cilt testi pozitifliği astım grubunda CVA grubuna göre anlamlı olarak daha sık bulunmuştur.

10- Her iki hasta grubumuzda da hastaların 1/3'ünde eozinofili saptanmış ve serum ECP düzeylerinde de hasta gruplarında benzer oranlarda yükseklik bulunmuştur. Bu bulgular CVA'da da enflamasyonun önemli bir patogenetik etkisi olduğunu göstermektedir.

11- Gündüz öksürük skoru CVA grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve bunun CVA'lı hastaların daha kısa sürede kliniğimize başvurmasını açıklayıcı bir neden olduğu düşünülmüştür. Bu hastalarda öksürük skorunun yüksekliğinin literatürde bildirildiği gibi enflamasyonla oluşan duysal sinir hiperaljezisi ile ilişkili olarak öksürük eşiğinin düşmesine bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

12- Her iki hasta grubunda da solunum fonksiyon testi parametreleri, sabah ve akşam PEFr değerleri ve PEFr değişkenliği normal sınırlarda bulunmuştur. Ancak astım grubunda FEV₁ değerinin CVA grubundan anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Hastalarımız hafif sürekli astım grubundan seçildikleri ve CVA da hafif astım sınıfına dahil edilmiş olduğu için FEV₁ veya PEF'in % beklenen değer ≥ 80 'i olması ve PEF değişkenliğinin %20-30 olması beklenmektedir. PEF değişkenliği hafif astımlı çocuklarda ancak %60 oranda tanı koydurucu özelliktedir ve %24-40 yanlış negatif sonuç verebileceği de göz önüne alınarak hastalarımızın solunum fonksiyon testlerinin tanı kriterlerine uyumlu olduğu düşünülmüştür.

13- CVA ve astım grupları arasında metakolin bronkoprovokasyon testine pozitif cevap ve ortalama PC₂₀ değerleri açısından fark bulunmamıştır. Astımlı çocukların ancak %52'sinde pozitif bronşiyal reaktivite bulan toplum çalışmalarıyla sonuçlarımız uyumludur ve CVA'da bronşiyal reaktivitenin rolünün astımdan farklı olmadığını göstermektedir.

14- CVA ve astım gruplarında budesonid ve nedokromil tedavilerinin etkinlikleri karşılaştırıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- a) Her iki tedavi grubunda da gündüz öksürük ve astım skorlarında nedokromil sodyum ile anlamlı düşme sağlanmıştır. Astım grubunda semptomsuz gün oranı ve gece öksürük skoru da nedokromil grubunda anlamlı olarak düşüktür. Nedokromil sodyum ile astım semptomlarında özellikle de öksürükte iyileşme sağlandığı iyi bilinmektedir ancak çocuklarda CVA'da etkin olduğunu gösteren çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda nedokromilin CVA'da da semptomları baskılamada etkinliği gösterilmiştir.
- b) Astım grubunda budesonid tedavisi ile ortalama sabah ve akşam PEFR değerlerinde artış saptanmış, nedokromil ile ise düşme gözlenmiştir.
- c) CVA grubunda nedokromil ile FVC'de istatistiksel anlamlı artış saptanmış, astım grubunda iki tedavi ile de solunum fonksiyon testlerinde değişiklik görülmemiştir.
- d) Metakolin provokasyon testleri açısından tedavi grupları karşılaştırıldığında budesonid tedavisi hem astım hem de CVA gruplarında metakolinle ölçülen bronşiyal reaktivitede anlamlı iyileşme sağlarken nedokromil tedavisiyle iyileşme görülmemiştir.
- e) Her iki tedavi grubunda da hastalarda yan etki gözlenmemiştir, iki hasta nedokromilin tadından hoşlanmamış ancak bu tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.

Bu sonuçlar değerlendirildiğinde nedokromilin semptomlarda düzelme sağlarken enflamasyonun bir göstergesi olan ve astımın uzun dönemdeki prognozunu belirleyen faktörlerden biri olduğu bilinen bronşiyal reaktiviteye etki etmediği oysa budesonid tedavisi ile her iki grupta da bu etkinin sağlandığı görülmektedir.

17-CVA grubundaki hastalarımızın üç tanesinde 6 aylık izlem döneminde “wheezing” gelişmiştir. Bu bulgu hastaların izleminde “wheezing” gelişebileceğini belirten literatür ile uyumludur.

Sonuç olarak, CVA’nın etyopatogenezinde astımda olduğu gibi atopi ve eozinofilik enflamasyonun rol oynayabileceği; kronik öksürük semptomunun her hastada öykü, eşlik eden klinik özellikler, laboratuvar bulguları, solunum fonksiyon testleri ile ayrıntılı olarak incelenmesi gerektiği; CVA’da nedokromil tedavisi ile semptomların baskılandığı, budesonid tedavisi ile de bronş hiperreaktivitesinin azaltıldığı gösterilmiştir.



ÖZET

Çalışmamızda öksürüğün astımın tek semptomu olduğu "cough variant asthma" (CVA), klasik astım ile klinik özellikler, laboratuvar bulguları, solunum fonksiyon testleri kullanılarak karşılaştırılmış; bu klinik antitenin astım ile benzerlik ve farklılıkları incelenmiş; budesonid ve nedokromil tedavilerinin etkinlikleri araştırılmıştır.

Bu amaçla yaşları 5 yaş ile 15 yaş arasında değişen 21 kronik öksürüğü, 23 hafif sürekli astımı olan çocuk çalışmaya alınmıştır. Öksürüğün enfeksiyon, egzersiz, toza maruziyet gibi etkenlerle uyarılabilir olması; ailesel ve kişisel atopi öyküsü; kan eozinofil, serum ECP ve Ig E düzeyleri; metakolin bronkoprovokasyon testi pozitifliği ve FEV₁'de %20 düşme sağlayan metakolin dozu (PC₂₀) ortalamaları açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır.

Nedokromil ve budesonid tedavileri her iki gruba da altı hafta süreyle verilmiş; her iki hasta grubunda da nedokromil ile semptomlarda belirgin düzelme sağlanırken, bronşiyal reaktivitede iyileşme görülmemiştir. Budesonid tedavisi ise her iki hasta grubunda da bronşiyal reaktivitede azalma sağlamıştır.

Sonuç olarak, 8 hafta veya daha uzun süreli, genellikle kuru, geceleri daha belirgin, enfeksiyon ve egzersiz gibi etkenlerle uyarılabilir nitelikteki öksürüğün CVA bulgusu olabileceği; CVA'nın da etyopatogenezinde astıma benzer bir şekilde eozinofilik enflamasyonun rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Nedokromil semptomları baskılamada etkin, yan etkiler açısından güvenli bir ilaçtır, ancak hastalığın uzun dönemdeki prognozunu etkileyebilecek olan bronşiyal reaktiviteyi azaltamamaktadır. Kronik öksürüğün, morbidite ve mortalitesi giderek artan astımın öncesinde ortaya çıkan klinik bir durum olabileceği düşünülürse bronşiyal reaktiviteyi baskılayan inhale steroid tedavisi önem kazanacaktır. Ancak hastalığın kendiliğinden düzelebilir selim bir durum olması halinde sadece semptomları giderici tedavi yeterli olacaktır. Bu nedenle kronik öksürüğü olan hastaların uzun dönemde, klinik özellikler, solunum fonksiyon testleri ve enflamasyon göstergeleri ile izlenmesi; hem hastaların semptomlarını iyileştirecek hem de hastalığın prognozuna etki edecek, yan etkiler açısından güvenli tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için gereklidir.

Çocuk hekimlerinin sık karşılaştıkları bir problem olan kronik öksürüğün değerlendirilmesinde öykü, klinik bulgular, laboratuvar testleri, solunum fonksiyon testlerinin kullanılması ve CVA'nın ayırıcı tanıda düşünülmesi, uygun tedavi ile semptomlarda düzelme sağlayacağı gibi gereksiz antibiyotik tedavisi kullanımını da önleyecektir. Bu klinik antitenin erken tedavisinin uzun dönemde sağlayacağı klinik yararın belirlenmesi için başka çalışmalara gereksinim vardır.



KAYNAKLAR

1. Newson T, McKenzie S. Cough and asthma in children. *Ped Annals* 1996;25:156-161.
2. Katcher ML. Cold, cough and allergy medications: uses and abuses. *Ped in Rev* 1996;17:12-17.
3. Glauser FL. Variant asthma. *Ann of Allergy* 1972;30:457-459.
4. Mc Fadden ER. Exertional dyspnea and cough as preludes to acute attacks of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1975;292:555-559.
5. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979;300:633-637.
6. Cloutier MM, Loughlin GM. Chronic cough in children: a manifestation of airway hyperreactivity. *Pediatrics* 1981;67:6-12.
7. König P. Hidden asthma in childhood. *Am J Dis Child* 1981;135:1053-1055.
8. Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM, Halonen M, Martinez FD. Recurrent cough in childhood and its relation to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1259-1265.
9. Ninan TK, Macdonald L, Russel G. Persistent nocturnal cough in childhood: a population based study. *Arch Dis Child* 1995;73:403-407.
10. Clifford RD, Radford M, Howell JB, Holgate ST. Prevalance of respiratory symptoms among 7 and 11 year old schoolchildren and association with asthma. *Arch Dis Child* 1989;64:1118-1125.
11. Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:806-817.
12. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-1039.
13. Holinger LD. Chronic cough in infants and children. *Laryngoscope* 1986;96:316-322.
14. Laloo UG, Barnes PJ, Chung KF. Pathophysiology and clinical presentations of cough. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:S91-S97.
15. Corrao WM. Chronic persistent cough: diagnosis and treatment update. *Ped Annals* 1996;25:162-168.

16. Widdicombe JG. Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Resp J* 1995;8:1193-1202.
17. Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough (A comprehensive review). *Arch Intern Med* 1997;137:1186-1191.
18. Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG. Neuropeptides in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1187-1198.
19. Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1289-1314.
20. Joos GF, Germonpre PR, Pauwels RA. Neurogenic inflammation in human airways: is it important? (Editorial). *Thorax* 1995;50:217-219.
21. Barnes PJ, Holgate ST, Laitinen LA, Pauwels R. Asthma mechanisms, determinants of severity and treatment: the role of nedocromil sodium. *Clin Exp Allergy* 1995;25:771-787.
22. Palmer JBA, Barnes PJ. Neuropeptides and airway smooth muscle function. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:S50-S54.
23. Barnes PJ. Asthma as an axon reflex. *Lancet* 1986;1:242-245.
24. Parks DP, Ahrens RC, Humpries CT, Weinberger MM. Chronic cough in childhood: approach to diagnosis and treatment. *J Pediatr* 1989;115:856-862.
25. Black P. Evaluation of chronic or recurrent cough. In: Hilman BC. *Pediatric respiratory disease: diagnosis and treatment*. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 143-154.
26. Aquilina AT, Hall WJ, Douglas RG, Utell MJ. Airway reactivity in subjects with viral upper respiratory tract infections: the effects of exercise and cold air. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:3-10.
27. Busse WW. The role of respiratory infections in airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:S77-S79.
28. Wennergren G. Impact of viral infection on bronchial hyperresponsiveness. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:10-13.
29. Welliver RC, Wong DT, Sun M, et al. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 1981;305:841-6.
30. Hogg JC. Persistent and latent viral infections in the pathology of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:S7-S9.

31. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640-647.
32. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984;73:526-529.
33. Lombardi E, Stein RT, Wright AL, Morgan WJ, Martinez FD. The relation between physician-diagnosed sinusitis, asthma, and skin test reactivity to allergens in 8-year-old children. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:141-146.
34. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, et al. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994;94:895-901.
35. Van Cauwenberge P. Diagnosis of rhinitis coexisting with asthma. *Eur Respir Rev* 1997;7:288-291.
36. Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. *Chest* 1994;106:1793-1796.
37. Tucci F, Resti M, Fontana R, Novembre E, Lami CA, Vierucci A. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: prevalence and effect of cisapride therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:265-270.
38. Orenstein SR, Orenstein DM. Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *J Pediatr* 1988;112:847-855.
39. Gustafsson PM, Kjellman NIM, Tibbling L. Bronchial asthma and acid reflux into the distal and proximal oesophagus. *Arch Dis Child* 1990;65:1255-1258.
40. Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, French CL, Hoffman PJ. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1294-1300.
41. Tomomasa T, Tabata M, Tokuyama K, Mitsuhashi M, Morikawa A. Gastroesophageal reflux is chronologically correlated with coughing but not with wheezing in children with bronchial asthma and gastroesophageal reflux symptoms (Correspondence). *Pediatr Pulmonol* 1995;20:193-194.
42. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992;89:21-25.
43. Charlton A. Children's coughs related to parental smoking. *BMJ* 1984;288:1647-1649.
44. Courel JM. Passive smoking and health of children. *Ped Respir Med* 1994;14:12-16.

45. O'Connell EJ, Rojas AR, Sachs MI. Cough-type asthma: a review. *Ann Allergy* 1991;66:278-285.
46. Galvez RA, Mc Laughlin FJ, Levison H. The role of the methacholine challenge in children with chronic cough. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:331-335.
47. Dodge R, Burrows B, Lebowitz MD, Cline MG. Antecedent features of children in whom asthma develops during the second decade of life. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:744-749.
48. Clifford RD, Howell JB, Radford M, Holgate ST. Associations between respiratory symptoms, bronchial response to methacholine, and atopy in two age groups of schoolchildren. *Arch Dis Child* 1989;64:1133-1139.
49. Kelly YJ, Brabin BJ, Milligan PJM, Reid JA, Heaf D, Pearson MG. Clinical significance of cough and wheeze in the diagnosis of asthma. *Arch Dis Child* 1996;75:489-493.
50. Powell CVE, Primhak RA. Stability of respiratory symptoms in unlabelled wheezy illness and nocturnal cough. *Arch Dis Child* 1996;75:385-391.
51. Johnson D, Osborn LM. Cough variant asthma: a review of the clinical literature. *J of Asthma* 1991;28:85-90.
52. Hannaway PJ, Hopper DK. Cough variant asthma in children. *JAMA* 1982;247:206-208.
53. De Benedictis FM, Canny GJ, Levison H. Methacholine inhalational challenge in the evaluation of chronic cough in children. *J Asthma* 1986;23:303-308.
54. Sterk PJ. Bronchial hyperresponsiveness: definition and terminology. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:7-9.
55. Paoletti P, Viegi G, Carrozzi L. Bronchial hyperresponsiveness, genetic predisposition and environmental factors: the importance of epidemiological research. *Eur Respir J* 1992;5:910-912.
56. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children. *Eur Respir J* 1992;5:921-929.
57. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, et al. Genetic susceptibility to asthma-Bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995;333:894-900.

58. Weiss ST, Tager IB, Munoz A, Speizer FE. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:573-578.
59. Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, Gold WM, Nadel JA. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:131-139.
60. Carlsen KH. Clinical relevance of bronchial hyperresponsiveness. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:34-38.
61. Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, O'Byrne PM, Latimer K, Juniper EF, Dolovich J. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:347-355.
62. Pattemore PK, Asher MI, Harrison AC, Mitchell EA, Rea HH, Steward AW.. The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma, and asthma symptoms. *Am Rev Respir* 1999;142:549-554.
63. Chetta A, Foresi A, Del Donno M, et al. Bronchial responsiveness to distilled water and methacholine and its relationship to inflammation and remodeling of the airways in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:910-917.
64. Van Oosterhout AJM, Fattah D, Van Ark I, Hofman G, Buckley TL, Nijkam FP. Eosinophil infiltration precedes development of airway hyperreactivity and mucosal exudation after intranasal administration of interleukin-5 to mice. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:104-112.
65. Virchow JC, JR. , Hölscher U, Virchow C, SR. Sputum ECP levels correlate with parameters of airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:604-606.
66. Van Essen Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF and the Dutch chronic non-specific lung disease study group. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:547-554.
67. Koh YY, Chae SA, Min KY. Cough variant asthma is associated with a higher wheezing threshold than classic asthma. *Clin Exp Allergy* 1993;23:696-701.
68. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CRW, Twentyman OP, Howarth PH, Holgate ST. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:434-457.

69. Robinson DS, Durham SR, Kay AB. Cytokines in asthma. *Thorax* 1993;48:845-853.
70. Barnes PJ. Cytokines as mediators of chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:S42-49.
71. Fujimura M, Songür N, Kamio Y, Matsuda T. Detection of eosinophils in hypertonic saline-induced sputum in patients with chronic nonproductive cough. *J of Asthma* 1997;34:119-126.
72. Gibson PG, Hargreave FE, Gabardo AG, Morris M, Denburg JA, Dolovich J. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1995;25:127-132.
73. Boulet LP, Milot J, Boutet M, Georges FST, Laviolette M. Airway inflammation in nonasthmatic subjects with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:482-489.
74. Heino M, Juntunen-Backman K, Leijala M, Rapola J, Laitinen LA. Bronchial epithelial inflammation in children with chronic cough after early lower respiratory tract illness. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:428-432.
75. Ujiie Y, Sekizawa K, Aikawa T, Sasaki H. Evidence for substance P as an endogenous substance causing cough in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1628-1632.
76. Chang AB, Phelan PD, Sawyer SM, Del Brocco S, Robertson CF. Cough sensitivity in children with asthma, recurrent cough, and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997;77:331-334.
77. Chang AB, Phelan PD, Robertson CF. Cough receptor sensitivity in children with acute and non-acute asthma. *Thorax* 1997;52:770-774.
78. Frigas E, Gleich GJ. The eosinophil and the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:527-537.
79. Durham SR, Loegerig DA, Dunnette S, Gleich GJ, Kay AB. Blood eosinophils and eosinophil-derived proteins in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:931-936.
80. Baigelman W, Chodosh S, Pizzuto D, Cupples L. Sputum and blood eosinophils during corticosteroid treatment of acute exacerbations of asthma. *Am J Med* 1983;75:929-36.

81. Laitinen LA, Laitinen A, Heino M, Haahtela T. Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled corticosteroid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:423-427.
82. Adelroth E, Rosenhall L, Johansson S-A, Linden M, Venge P. Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage: the effects of antiasthmatic treatment with budesonide or terbutaline. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:91-99.
83. Venge P. Serum measurements of eosinophil cationic protein (ECP) in bronchial asthma. *Clin and Exp Allergy* 1993;23:S3-S7.
84. Carlson M, Håkansson L, Peterson C, Stålenheim G, Venge P. Secretion of granule proteins from eosinophils and neutrophils is increased in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:27-33.
85. Hoekstra MO, Hovenga H, Gerritsen J, Kauffman HF. Eosinophils and eosinophil-derived proteins in children with moderate asthma. *Eur Respir J* 1996;6:2231-2235.
86. Rak S, Björnson A, Håkansson L, Sörenson S, Venge P. The effect of immunotherapy on eosinophil accumulation and production of eosinophil chemotactic activity in the lung of subjects with asthma during natural pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:878-888.
87. Venge P, Dahl R, Peterson CGB. Eosinophil granule proteins in serum after allergen challenge of asthmatic patients and effects of anti-asthmatic medication. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;87:306-312.
88. Zimmerman B, Lanner A, Enander E, Zimmerman RS, Peterson CGB, Ahlstedt S. Total blood eosinophils, serum eosinophil cationic protein and eosinophil protein X in childhood asthma: relation to disease status and therapy. *Clin Exp Allergy* 1993;23:564-570.
89. Juntunen-Backman K, Jarvinen P, Sorva R. Serum eosinophil cationic protein during treatment of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:34-38.
90. Ferguson AC, Vaughan R, Brown H, Curtis C. Evaluation of serum eosinophil cationic protein as a marker of disease activity in chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:23-28.
91. Mensinga TT, Schouten JP, Rijcken B, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of eosinophilia and positive skin test reactivity to respiratory

symptom prevalence in a community-based population study. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:99-107.

92. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication number 97-4051 April 1997.
93. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication number 95-3659 January 1995.
94. König P. The risks and benefits of inhaled corticosteroids. *Eur Respir Rev* 1993;3:501-510.
95. Schleimer RP, Bochner BS. The effects of glucocorticoids on human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1202-1213.
96. Barnes PJ. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:1013-1026.
97. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson ST, Walls AF, Roche Wr, Howarth PH, Holgate ST. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:669-674.
98. Petersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 39:1-34.
99. Calhoun WJ, Sedgwick JB, Jurjour N, Swenson CA, Busse WW. The effect of mast cell activation on eosinophil recruitment to the airways after antigen challenge. *Am Rev Respir Dis* 1993;147 (4,pt 2): A241.
100. Manolitsas ND, Wang J, Devalia JL, et al. Regular albuterol, nedocromil sodium and bronchial inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1925-1930.
101. Holgate ST. The efficacy and therapeutic position of nedocromil sodium. *Respir Med* 1996;90:391-394.
102. Armenio L, Baldini G, Bardare M, et al. Double blind, placebo controlled study of nedocromil sodium in asthma. *Arch Dis Child* 1993;68:193-197.
103. Rodwell LT, Anderson SD, Du Toit J, Seale P. Nedocromil sodium inhibits the airway response to hyperosmolar challenge in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1149-1155.
104. Bel EH, Timmers MC, Hermans J, Dijkman JH, Sterk PJ. The long-term effects of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate on bronchial

responsiveness to methacholine in nonatopic asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:21-28.

105. Ellul – Micallef R. Effect of terbutaline sulphate in chronic “allergic” cough. *BMJ* 1983;287:940.
106. Evald T, Munch EP, Kok-Jensen A. Chronic non-asthmatic cough is not effected by inhaled beclomethasone dipropionate. *Allergy* 1989;44:510-514.
107. Doan T, Patterson R, Greenberger PA. Cough variant asthma: usefulness of a diagnostic-therapeutic trial with prednisone. *Ann Allergy* 1992;69:505-509.
108. Cheriyan S, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids. *Ann Allergy* 1994;73:478-480.
109. Fujimura M, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T. Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in patients with only chronic nonproductive cough: in view of effect of bronchodilator therapy. *J of Asthma* 1994;31:463-472.
110. Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WMC, Knol K. Skin reactivity and eosinophil count in relation to the outcome of childhood asthma. *Eur Respir J* 1993;6:509-516.
111. Niggeman B, Ertel M, Lanner A, Wahn U. Relevance of serum ECP measurements for monitoring acute asthma in children. *J Asthma* 1996;33:327-330.
112. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PhH, et al. Airway responsiveness (standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993;6:S53-S83.
113. Hsu JY, Stone RA, Logan-Sinclair RB, Worsdell M, Busst CM, Chung KF. Coughing frequency in patients with persistent cough: assesment using a 24 hour ambulatory recorder. *Eur Respir J* 1994;7:1246-1253.
114. Gergen PJ, Mullally DI, Evans R. National survey of prevalence of asthma among children in the United States 1976-1980. *Pediatrics* 1988;81:1-7.
115. Jones KP. Cough, wheeze and asthma diagnosis in children. *Clin Exp Allergy* 1993;23:627-628.
116. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. *N Engl J Med* 1990;323:502-507.
117. Burchfiel CM, Higgins MW, Keller JB, Howatt WF, Butler WJ, Higgins ITT. Passive smoking in childhood. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:966-973.

118. Duffy DL, Mitchell CA. Lower respiratory tract symptoms in Queensland schoolchildren: risk factors for wheeze, cough and diminished ventilatory function. *Thorax* 1993;48:1021-1024.
119. Tsimoyianis GV, Jacobson MS, Feldman JG, et al. Reduction in pulmonary function and increased frequency of cough associated with passive smoking in teenage athletes. *Pediatrics* 1987;80:32-36.
120. Forastiere F, Agabiti N, Corbo GM, et al. Passive smoking as a determinant of bronchial responsiveness in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:365-370.
121. Menon P, Rando RJ, Stankus RP, Salvaggio JE, Lehrer SB. Passive cigarette smoke-challenge studies: increase in bronchial hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:560-566.
122. Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, et al. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Eng J Med* 1993;328:1605-1609.
123. Sigara alışkanlıkları ve sigara ile mücadele kampanyası. 1988 PİAR.
124. Dağlı E, Çakan N, Araman A. Urinary cotinine levels in primary schoolchildren: evidence of exposure to environmental tobacco smoke. *Eur Respir J* 1992;5:supp15 p0324 abstract.
125. von Mutius E. Progression of allergy and asthma through childhood to adolescence. *Thorax* 1995;51(suppl 1):S3-S6.
126. Sampson HA. Epidemiology of food allergy. *Ped Allergy Immunol* 1996;7:S42-S50.
127. Wright A, Holberg C, Martinez F, Morgan WJ, Taussig LM. Breast feeding and lower respiratory illness in the first year of life. *BMJ* 1989;299:946-949.
128. Zeiger R, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow up at seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1179-90.
129. Halpern SR, Sellars W, Johnson R, Anderson D, Saperstein S, Reisch J. Development of childhood allergy in infants fed breast, soy or cow milk. *J Allergy Clin Immunol* 1973;51:139-51.

130. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:5296,77-79.
131. Jenkins MA, Hopper JL, Boowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994;309:90-93.
132. Gerritsen J, Koëter GH, Postma DS, Schouten JP, Knol K. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1325-1330.
133. Koller DY, Herouy Y, Götz M, Hagel E, Urbanek R, Eilchler I. Clinical value of monitoring eosinophil activity in asthma. *Arch Dis Child* 1995;73:413-417.
134. Scher L, Berman D, Weinberg EG, Schinkel E, Peper B, Charlton O, Potter TC. Granulocyte proteins in serum in childhood asthma: relation to spirometry and therapy. *Clin Exp Allergy*. 1996;26:1131-1141.
135. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-277.
136. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1067-1071.
137. Karlsson JA, Sant'Ambrogio G, Widdicombe J. Afferent neural pathways in cough and reflex bronchoconstriction. *J Appl Physiol* 1988;65:1007-1023.
138. Choudry NB, Fuller RW, Pride NB. Sensitivity of the human cough reflex: effect of inflammatory mediators prostaglandin E₂, bradykinin, and histamine. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:137-141.
139. Choudy NB, Fuller RW. Sensitivity of the human cough reflex in patients with chronic cough. *Eur Respir J* 1992;5:296-300.
140. O'Connell F, Thomas VE, Pride NB, Fuller RW. Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:374-380.
141. Chang AB, Phelan PD, Sawyer SM, Robertson CF. Airway hyperresponsiveness and cough-receptor sensitivity in children with recurrent cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1935-1939.
142. Riordan MF, Beardsmore CS, Brooke AM, Simpson H. Relationship between respiratory symptoms and cough receptor sensitivity. *Arch Dis Child* 1994;70:299-304.

143. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997;Suppl 24: 2S-8S.
144. Brand PLP, Rijcken B, Schouten JP, Koëter GH, Weiss ST, Postma DS. Perception of airway obstruction in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:396-401.
145. Hopp RJ, Townley RG, Biven RE, Bewtra AK, Nair NM. The presence of airway reactivity before the development of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:2-8.
146. Pin I, Radford S, Kolendowicz R, et al. Airway inflammation in symptomatic and asymptomatic children with methacholine hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1993;6:1249-1256.
147. Wasserman SI, Furukawa CT, Henochoicz SI, et al. Asthma symptoms and airway hyperresponsiveness are lower during treatment with nedocromil sodium than during treatment with regular inhaled albuterol. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:541-547.
148. North American Tilade Study Group. A double-blind multicenter group comparative study of the efficiency and safety of nedocromil sodium in the management of asthma. *Chest* 1990;97:1299-1306.
149. de Jong JW, Postma DS, de Monchy JGR, Koëter GH. A review of nedocromil sodium in asthma therapy. *Eur Respir Rev* 1993;3:511-519.
150. König P. Evidence for benefits of early intervention with non steroidal drugs in asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997;15:S34-S39.
151. Ninan TK, Russell G. Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth. *Arch Dis Child* 1992;67:703-705.
152. Doull IJM, Freezer MJ, Holgate ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1715-1719.
153. Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyperresponsiveness and asthma. *Arch Dis Child* 1996;75:392-398.