

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Dr.Lütfi Kırdar Kartal
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
Klinik Şefi: Doç.Dr.GÜLNUR TOKUÇ

**HAFİF PERSİSTAN ASTIMLI ÇOCUKLARDA LÖKOTRIEN
RESEPTÖR ANTAGONİSTİ İLE İNHALE KORTİKOSTEROİD
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. ÖZLEM BOSTAN

İSTANBUL - 2005

ÖNSÖZ

Hastanemiz Başhekimi Sn. Doç. Dr. Selami Albayrak'a, uzmanlık eğitimim boyunca üstün bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım; hoşgörülü ve sevecen olmakla disiplinli olmayı aynı noktada birleştiren ve her zaman kendime örnek aldığım sayın hocam Doç. Dr. Gülnur Tokuç'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince büyük emeği geçen, bilgi ve deneyimleriyle her an desteğini gördüğüm 1. Çocuk Klinik Şefi Doç. Dr. Ayça Vitrinel'e, kısa süreli de olsa kendileriyle çalışma imkanı bulduğum Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Dr.Serdar Özer'e, Biyokimya Klinik Şefi Dr.Asuman Orçun'a, 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Doç. Dr. Orhan Ünal'a ve 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Doç. Dr. Cem Turan'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca her türlü destek ve yardımlarını gördüğüm, tezimde büyük emeği geçen Dr. Sedat Öktem'e, Dr. Turgut Ağzıkuru'ya ve Dr. Nadir Girit'e, her zaman desteklerini hissettiğim 1. Çocuk Kliniği Şef Yardımcısı Dr. Yasemin Akın'a, Dr. Kamil Esmer'e, Dr. Engin Tutar'a, Dr. Perran Boran'a, Dr. Şihmir Şimşek'e, Dr.Serdar Cömert'e ve tüm Çocuk Kliniği uzman ve başasistanlarına, asistanlığım süresince dostça çalışma ortamını paylaştığım sevgili arkadaşım Dr. Burcu Pişgin'e ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Doğduğum günden beri sevgileriyle her zaman yanımda olan, bu güne kadar gelmemi sağladıkları için minnet duyduğum annem Seda Bostan'a, babam Sami Bostan'a ve kardeşlerim Hasan ve Fahri Bostan'a, sevgisi ve şefkatiyle desteğini esirgemeyen sözlüm Namık Gayret'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özlem Bostan

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL VE METOD.....	27
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	37
ÖZET.....	41
KAYNAKLAR.....	43

GİRİŞ VE AMAÇ

Astım bir çok hücre ve hücre yapılarının rol aldığı inflamasyonla karakterize kronik bir hastalıktır. Kronik inflamasyon havayolu aşırı duyarlılığında artışa yol açarak hırıltı, solunum zorluğu, göğüs sıkışıklığı, gece ve sabah erken saatlerde artan öksürük gibi klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu bulgu nöbetleri, yaygın ama değişik derecelerde olan, tedavi ile veya kendiliğinden düzelen havayolu tıkanıklığı ile birlikte dir.

Astım dünyada en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Bütün ülkelerde rastlanan bir hastalıkken, prevalansı toplumlar ve aynı toplumun farklı kesimleri arasında değişiklik göstermektedir. Son 20 yıldır özellikle çocuklar arasında görülme sıklığının arttığını gösteren veriler vardır.

Kronik astım sonuçları ile bireyi, aileyi, toplumu, ciddi ölçüde etkiler. Gelişmiş ekonomilerde astım bakım ve tedavisi, toplam sağlık harcamalarının %1-2'sini oluşturmaktadır. Astımın akılcı kontrolü, çocuğun okul devamsızlığının azalması, aileler üzerindeki maddi ve manevi yükün hafifletilmesini sağlayacaktır. İyi tedavi edilen astımlı bir çocuk, havayolu aşırı duyarlılığı devam etse bile, normale çok yakın bir yaşam sürdürebilir ve erişkin olarak normal solunum fonksiyonları olabilir (1).

Lökotrien reseptör antagonistleri ülkemizde astım tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan ilaçlardır. Bunlar, astım patogenezinde önemli rolleri olan lökotrienlerin etkilerini, reseptör ya da sentez aşamasında bloke ederek gösterirler. Antilökotrienlerin; persistan astımlı hastalarda semptomları, bronkodilatör ihtiyacı azalttığı ve FEV1'de artışa neden olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (2).

Antilökotrienlerin hafif persistan astımda steroidlere alternatif olduğu ileri sürülmekte ise de tam yeri konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır (3,4). Bu nedenle; biz bu çalışmada kliniğimize başvuran hafif persistan astım tanısı almış hastalara, lökotrien reseptör antagonisti ve inhale kortikosteroid tedavisi vererek her iki tedavinin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ASTIMIN TARİHÇESİ

Astımın ilk olarak ne zaman ortaya çıktığı bilinmemekle birlikte bilgilerimiz bu hastalık için çok eski tarihlerden beri çeşitli ve şaşırtıcı tedavilerin denendiğini göstermektedir. Tüm ilkel uygarlıklarda olduğu gibi, astımın tedavisi de başlangıçta bitkilerden ve hayvan ürünlerinden elde edilen maddelerle ve bunların karışımı ile yapılmaya çalışılmıştır.

Sümer, Mezopotamya ve Babil uygarlıklarında milattan 3000 yıl önce yaban yasemininden elde edilen atropine benzer bir maddenin astım tedavisinde ilk kullanılan ilaçlardan olduğu sanılmaktadır.

Babiller, M.Ö. 630 yılında içinde 150 bitkinin tıbbi kullanımının tarif edildiği ilk botanik kitabını yazdılar. Eski Mısır uygarlığı göreceli olarak daha gelişmiş, ancak yine batıl inançlara ve büyülere dayalı bir tıp sistemine sahipti. Eber papirüsleri, M.Ö. 1550’de yazılmış 825 reçete içeren bir tıp metnidir.

Eski Çin uygarlığının günümüz tıbbına en önemli katkısı Kung fu, vs. gibi grup sporları şeklinde uygulanan solunum egzersizleridir. Bugün solunum egzersizleri akciğer hastalıklarının tedavisinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır.

Astım ilk olarak M.Ö. 2. yy.da iyi bir şekilde Aretaeus tarafından tanımlanmıştır. Bu terim altında bir çok solunum yolu hastağı toplanmakla birlikte Hipokrat’tan Galen’e kadar bir çok yazar tipik astım atakları tarif etmişlerdir. Bu dönemde hastalığın hava yollarındaki birikmiş yapışkan salgılara bağlı olduğu düşünülmüştür.

Astım hakkındaki ilk ayrıntılı kitap 1698’de Floyer tarafından kaleme alınmıştır. Ancak bu kitaptaki öneriler de kendisinden önceki 2000 yıllık tedavi şekillerinden çok farklı değildi. 1800’lü yıllardan itibaren Salter, Weber ve Curschmann’ın katkılarıyla astımın hava yollarındaki iltihabi durumun ortaya çıkardığı bir klinik tablo olduğu anlaşılmıştır. Astım için etkili ilaçların bulunması ancak 19. yy. ikinci yarısından sonra gerçekleşmiştir.

Anlaşıldığı üzere astımın insanoğlunun tarihi boyunca sürekli yeni çareler aranan bir hastalık olmuştur. Elimizde eğer bilgili ellerde iyi kullanılırsa çok etkili olan ilaçlar olmasına karşılık hastanın tedavisini düzenli ve etkili şekilde uygulayamaması, hekimlerin hastalara çoğu kez hastalıkların özellikleri konusunda yeterince bilgi vermemeleri gibi

nedenlerle bu hastaların tıp dışında bilimsel olmayan yöntemlerden medet ummaları günümüzde de sürmektedir (5).

ASTIM

Astım havayollarının artmış bronşial aşırı duyarlılığın eşlik ettiği, eozinofil ve mast hücrelerinin ön planda olduğu havayollarının kronik inflamatuvar hastalığıdır (6). Kronik enflamasyon havayolu aşırı duyarlılığında artışa yol açarak hırıltı, solunum zorluğu, göğüs sıkışıklığı, gece ve sabah erken saatlerde artan öksürük gibi klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu bulgu nöbetleri, yaygın ama değişik derecelerde olan tedavi ile veya kendiliğinden düzelen havayolu tıkanıklığı ile birlikte (1).

EPİDEMİYOLOJİ

Bronşial astım her yaşta görülebilen bir hastalıktır. Hastaların %30'unda başlangıç 1 yaş civarında olup, %80-90'ında ilk belirtiler 4-5 yaşlarından önce ortaya çıkmaktadır (7). Bu yaşlarda astım prevalansının erkek çocuklarda kızlardakinin 2 katı olduğu gözlenmektedir. Bu oran adölesana doğru giderek küçülmekte, erişkinde ise tersine dönmektedir (8).

Astım sıklığı ülkelere, kullanılan yöntemlere, ırka, coğrafi bölgelere ve çevresel etkenlere göre değişmekle birlikte, gelişmiş toplumlarda ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) yöntemiyle astım prevalansı % 4-23 arasında değişmektedir. Ülkemizde ISAAC yöntemiyle yapılan pediatri prevelans çalışmalarında kümülatif astım sıklığı %13.7-15.3 arasında değişmektedir (7). Dünyadaki astım epidomiyolojisiyle ilgili verilere baktığımızda ABD'nin 40 yıllık prevalans arşivi olduğu ve yıllar içinde en fazla 5 yaş altında olmak üzere tüm yaş gruplarında ve ırklarda astım prevalansının arttığı görülmektedir. Amerikan Ulusal Sağlık İstatistik Merkezinin 1998 yılı kayıtlarında 8.65 milyon çocuğun (%12.1) astım tanısı aldığı görülmüştür (7,9). Bir çok batılı ülkelerde 40 yıl boyunca astım prevalansında artış olduğu gözlenmiştir ve prevalans %20'ye kadar çıkmaktadır. En yüksek astım prevalansın İngiltere, İrlanda, Yeni Zelanda ve Avustralya'da, en düşük prevalans ise Endonezya, Romanya, Yunanistan, Çin ve Hindistan'dadır. En yüksek prevalansın İngilizce konuşan gelişmiş batılı ülkelerde olması ise Batılı yaşam şekliyle ilgili çevresel faktörlerin önemine işaret etmektedir (7,10).

Türkiye'de değişik bölgelerde farklı prevalans değerleri gözlenmiştir. Ulusal Allerji ve Klinik İmmunoloji Derneğinin başlattığı ve ortak kullanılan anketlerle yapılan prevalans çalışmalarının sonucuna göre; Adana'da % 12.9, Ankara'da % 8.1, Bursa'da % 7.9,

İstanbul'da % 9.8, İzmir'de % 4.9, Samsun'da % 8.2, Trabzon'da % 4.1 olarak bulunmuştur (8).

Astım nedeniyle hastaneye yatışlarda tüm dünyada artış olmuştur. Pek çok ülkedeki hastaneye yatış oranlarının 1960'dan itibaren değişimini inceleyen bir çalışmada 0-14 yaş grubu için hastaneye yatışlarda; Yeni Zellanda'da 10 kat, Avustralya'da 8 kat, İngiltere'de 6 kat, Kanada'da 4 kat, ABD'de 3 kat artış olduğu görülmüştür (11,12).

RİSK FAKTÖRLERİ

Astmatik hastalığın başlangıcının %80 oranında 6 yaştan önce olduğu tahmin edilmektedir. Erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışıltı atağı olan tüm çocukların az bir kısmı geç çocukluk döneminde persistan astıma ilerlemektedir. Persistan astım için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (9).

1. GENETİK

Atopi, IgE cevabı ve astımla birlikteliği olan bazı genler gösterilmiştir. Kromozom 5, 11 ve 14 üzerindeki bu genlerin astım ve diğer atopik hastalıklarla birlikte olduğuna ait çalışmalar vardır. Resesif, dominant veya poligenik bir genetik geçiş sisteminin astımda rol aldığı düşünülmektedir (13). Bazı araştırmacılar, astım veya atopiye yatkınlığın genetik olarak bağımsız olduğu ancak atopik yapının astım genetiği için risk taşıdığını ileri sürmüşlerdir (11,14).

Geçtiğimiz birkaç dekatta, çok sayıda epidemiyolojik çalışma alerjik hastalıkların gelişimi için risk faktörlerini tanımlamıştır. Anne ve babada alerji öyküsünün olması atopi riskini arttırmakla beraber, annede astım öyküsü çocukluk çağı astımı için daha büyük bir risk faktörüdür (15,16,17). Ailede astımlı birinin olması astım riskini 3-4 kat artırır (18). Eğer ebeveynlerden biri astımlı ise astım riski 1.95 kat, özellikle annede astım varsa bu risk 2.67 kat fazla olarak bulunmuştur. Anne veya babasında ekstresek astım olmayan çocuklarda astım prevalansı % 8, bir ebeveynde astım varsa % 15, her ikisinde de varsa % 28.6'dır (11).

İkizlerde yapılan çalışmalar hem hereditenin hem de çevresel faktörlerin rolünü değerlendirmiştir. Tek yumurta ikizlerinden birinde astım olduğunda diğerinde görülme riski 17.9 kat fazla iken, çift yumurta ikizlerinde 2-3 kat fazladır. Genetik yapının astım için risk faktörü taşıma bakımından çok önemli bir yeri olduğu kesindir (19).

2. ALLERJİ-ATOPI

Hayatın erken döneminde allerjene maruziyet muhtemelen hayatın ilk yılındaki immunolojik duyarlılığa bağlı olarak, daha sonra spesifik hastalık gelişimi için

kolaylaştırıcı rol oynamaktadır. Ev tozu akarı, hamam böceği ve polen hayatın erken döneminde duyarlanmaya yol açan önemli allerjen kaynaklardır. Yapılan çalışmalar hayatın erken yıllarında azalmış allerjene maruziyetin duyarlanmayı geçiktirme ve ciddi astım gelişme riskini azaltma potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir (13,18,20).

3. PRENATAL VE PERİNATAL RİSK FAKTÖRLERİ

Doğum ağırlığı ve anne yaşı gibi faktörlerin astım gelişimiyle ilişkisi bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Genç annelerin bebeklerinde, düşük doğum ağırlıklı ve preterm bebeklerde astım riskinin arttığı gösterilmiştir (13,21,22). Atmosferde polen konsantrasyonunun artmış olduğu aylarda doğan çocuklarda astım insidansı artmış bulunmuştur (23). Başka bir çalışmada yüksek riskli annelerin infantlarının atopik hastalıklarını önlemek için hamilelik süresince anne antijenlerden sakınmış; ancak çocuğun atopik hastalık gelişimi önlenemediği gibi anne ve/veya fötüsün beslenmesi olumsuz yönde etkilenmiştir (24).

4. ANNE SÜTÜ İLE BESLENME

Anne sütü vermenin allerjik hastalıkları önlemediği ancak ortaya çıkışını geciktirdiğine inanılmaktadır. Anne sütü verme ve annenin süt, yumurta, fıstık, balık gibi gıdalardan süt verme sırasında kaçınmasının atopik hastalık gelişimini geciktirebileceği, atopik dermatit, ürtiker, gastrointestinal allerji gibi hastalıklarda azalma yapıp astım ve allerjik rinit insidansını etkilemeyeceği gözlenmiştir. Anne sütü hayatın birkaç ayından solunum yolu enfeksiyonlarında azalma yapma yoluyla hışıltı insidansını azaltmakta ancak daha sonra hışıltı ya da astım gelişimini etkilememektedir (13,25,26).

5. DİYET

Yağ asitleri, antioksidanlar ve sodyum ile astım ve akciğer fonksiyonlarında azalma olduğunu gösteren bazı deliller olmakla birlikte tuz kısıtlamasının etkileri ispatlanamamıştır. Linoleik asit bir prostoglandin prekürsörüdür ve PGE₂, IL-2 ve IFN-gama'yı inhibe eder, ancak IL-4 ve IL-5 üzerinde inhibe edici etkisi yoktur. Bu nedenle diyetle linoleik asit bulunması TH2 cevaplarına yol açmaktadır. Omega yağ asitleri ise balıkta boldur ancak diyete balık eklenmesinin astımlı hastalarda yararı gözlenememiştir. Primer koruma amaçlı yağ asitleri verilmesini astımın ortaya çıkışını önlemede rolü ise bilinmemektedir (13).

6. VİRAL ENFEKSİYONLAR

İnfantlarda hışıltılıya yol açan alt solunum yolu enfeksiyonlarının çoğu viral kaynaklıdır. Bu tür viral enfeksiyon gelişimine neden olan sosyal ve eksojen risk faktörleri

arasında; çocuğun kreşte bakılması, evde sigara içilmesi, tozlu ve kalabalık ortamda bulunma, kardeş sayısının fazlalığı ve düşük sosyoekonomik durum sayılmaktadır (23).

Viral enfeksiyonlar astım ataklarını tetiklemeyle birlikte, solunum yolu enfeksiyonu oranının yüksek olduğu durumlarda astım prevalansının düşük olduğuna işaret edilerek enfeksiyonların astım ve allerjene duyarlanma açısından koruyucu rolüne dikkat çekilmiştir (19,20). Gebelik boyunca fetus immünitesi TH2 ağırlıklıdır ve bu olay erken çocuklukta da TH2 olarak sürmektedir. Bunun sonucu ise allerjene duyarlılığın artışı olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak erken çocuklukta geçirilen bazı enfeksiyonlar TH2 cevabını TH1'e çevirir. Bu nedenle TH1 cevabını uyaran enfeksiyonlar astım ve allerji gelişimini baskılayıcı olabilirler (13,27,28). Ancak bir çalışmada anamnez, fonksiyonel testler ve allerji deri testiyle astım tanısı konmuş çocuklarda ilk bir yılda yüksek sayıda solunum yolu enfeksiyonu geçirmenin astım gelişiminde risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (29).

Viral solunum yolu enfeksiyonları hava yolu inflamasyonunun artmasına, epitel bütünlüğünün bozulmasına ve solunum sistemi otonomik inervasyonunun kolinerjik sistem lehine bozulmasına yol açarak astımlı hastalarda semptomların artmasına ve atakların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Elde edilen bulgular sonucunda genel kanı; viral solunum yolu enfeksiyonlarının astıma neden olmadığı, ancak astımı olanlarda önemli bir tetik çeken faktör olduğu yönündedir (30).

7. İRK, CİNSİYET VE SOSYOEKONOMİK DURUM

Pek çok çalışmada 14 yaşından küçük çocuklarda astım insidansı erkek çocuklarda kız çocuklara oranla daha fazla bulunmuştur. Bu yüksek insidansın nedeni tam bilinmemekle birlikte erkeklerdeki düşük ekspiratuvar akım hızlarının olması, daha sık üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmelerinin rolü üzerinde durulmaktadır (13). ABD'de yapılan son çalışmalar astım prevalansının siyah ırkta 2.5 kat fazla olduğunu ortaya koymuştur (23,31).

8. SİGARA

Farklı çalışmalarda annenin sigara içiminin astım riskini arttırdığı yönünde sonuçlar bulunmuştur (21,29,32). Günde en az bir paket sigara içen annelerin çocuklarında alt solunum yolu sistemi semptomu gelişme riski 1.4-2.8 kat, histamine bronş aşırı duyarlılığı 4 kat fazla bulunmuştur. Sigara dumanına pasif maruziyet astım ciddiyetini arttırıcı bir faktör olarak görülmektedir. Evde sigara içilmesi acil servise başvuruları, atak sayılarını, hastaneye yatışları ve kullanılan ilaç dozlarını arttırıcı görünmektedir (19,23,26). Annenin

hamileliği sırasında sigara içmesi astım riskini anlamlı derecede artırdığını gösteren çalışmalar vardır (33,34,35).

9. HAVA KİRLİLİĞİ

Dış ortam hava kirliliği, astım atakları ve hastaneye yatışla ilgili görünmektedir(S-33). Hava kirliliği, ozon, sülfür dioksit hava yolu inflamasyonunu ağreve eder ve astım ciddiyetini artırır (9). Deneysel bazı çalışmalar bu faktörlerin hava yolu permeabilitesini arttırarak allerjenlerin etkilerini arttırdığını göstermiştir (14,28,36). İç ortamda ise soba, yemek pişirmede kullanılan fırın ve ocaklar, gaz ve kerozen yakan ısıtıcılar, odun sobaları ve şöminelerden, mobilyalardan, evdeki böcek, akar, kemirici ve evcil hayvanlardan kaynaklanan kirleticiler vardır. Bu etkilerin genetik olarak yatkınlığın olmadığı durumlarda astıma neden olup olmayacağı tartışmalıdır (13). Yapılan çalışmalarda ev tozu akarı en sık ev içi allerjen olmakla birlikte hamam böceği giderek önem kazanmakta, sıcak ve ılıman iklimlerde ev içi allerjenlerin önemli kaynağı olarak tanımlanmaktadır. Hamam böceğine maruz kalmanın dünyanın birçok yerinde astıma neden olduğu bildirilmiş ve hamam böceği sıklığının yüksek bulunduğu kalabalık kentlerde hamam böceği allerjenine maruz kalma ile ilişkili olarak astım morbidite ve mortalite oranının yüksek olduğu ileri sürülmüştür (37). Başka bir çalışmada yatak odalarında diğerlerinden daha fazla hamam böceği allerjenine maruz kalan çocuklarda astımdan dolayı hastaneye yatma oranı yaklaşık 3.4 kez daha fazla bulunmuştur (38).

10. YERLEŞİM YERİ

Çocukluk ve genç erişkin astımının şehirlerde daha sık olduğu ancak erişkin astım prevalansı için yerleşim yerinin etkili olmadığı gösterilmiştir. Şehirlerin ekonomik güçlükler ve yetersiz sağlık sistemleri içindeki bölgelerinde yaşayan azınlıklarda astım prevalans ve mortalitesi yüksek oranda bulunmuştur (39,40). İsrail’de yapılan bir çalışmada kent ile köylerde yaşayan insanlar arasında astım prevalansı açısından belirgin fark gözlenmiştir (41).

11. BRONŞ AŞIRI DUYARLILIĞI

Bronş aşırı duyarlılığı, erişkin veya çocuk yaştaki intrensek ve ekstrensek astımlı hastalarının hepsinde bulunan ortak özelliktir. Astımlı çocukların tamamı metakolin veya soğuk havaya karşı aşırı hava yolu cevabı gösterirler. Ancak bir çocukta bronş aşırı duyarlılığı saptanması, onun mutlak astımlı olduğu anlamına gelmemektedir. Viral enfeksiyon geçirenlerde ve aşırı hava kirliliği nedeni ile geçici olarak oluşabilmektedir. Sürekli bronş aşırı duyarlılığının oluşmasında heredite önemli rol oynar (42).

12. EGZERSİZ

Egzersiz çocuk ve genç erişkinlerde astımın ortak bir tetikleyicisidir. Bu vakalarda astımı stimüle eden mekanizma; muhtemelen hızlı solurken çok bol miktarda havayı ağızdan alma sonucu üst havayolunun kurumasıyla meydana gelen refleks bronkospazmla ilişkilidir (43). Bu durumun astımlı çocukların % 90'ında, astımı olmayan atopik fertlerin % 40'ında ve normal fertlerin % 3'ünde olduğu tahmin edilmektedir (44).

13. DİĞER FAKTÖRLER

Kanada'da yapılan bir çalışmada kız çocuklarında tek çocuk olmanın ve maternal depresyonun astımda risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (16).

İMMUNOPATOGENEZ

İmmunopatolojik açıdan bronşial astımın allerjik (ekstresek) ve allerjik olmayan (intrensek) olmak üzere iki tip olduğu ileri sürülmüştür (6).

Ekstresek Astım: Allerjik astımda erken aşırı duyarlılık Tip 1 reaksiyonu ile oluşan bir inflamasyon mevcuttur. Tip 1 reaksiyonunda antijen allerjenlerdir. Antikor IgE ve hedef hücre ise mast hücreleridir (7). Herhangi bir yaşta başlayabilmekle birlikte en fazla 3-45 yaşlar arasında ortaya çıkar. Çocukluk çağında astımlı hastaların % 90'dan fazlası allerjik astım grubundandır (45). Allerjenler ev tozu akarları, polenler, hayvan tüy ve akarları, küf sporları gibi inhaler ajanlar yanında lateks ve nadiren gıdalardır. Diğer tetikleyici faktörler egzersiz, soğuk hava, sigara içimi, hava kirliliği ve hızlı basınç değişiklikleridir (6,46). Klinik gidiş, tedaviye yanıt ve prognozu intrensek astıma göre daha iyidir. Genellikle ataklarla seyredir. Hastaların çoğunda başta allerjik rinit ve atopik dermatit olmak üzere diğer allerjik hastalıklar birlikte bulunur. Allerjik astım tanısı aeroallerjenlerle belirtiler arasında ilişki kurulmasına ve bu ilişkinin deri testleri ile gösterilmesine bağlıdır (45). Total IgE düzeyi artmıştır. Metakolin ve histamin provakasyon testleri tanıda faydalıdır. Kan ve balgamda eozinofil yüksek bulunur. Deri testleri pozitifdir (47).

İntrensek Astım: İntrensek astımın oluşumunda IgE'lerin rolü belirgin değildir. Bu tür astım daha çok 2 yaştan önce ve 50 yaşından sonra görülür. Polenler ve diğer inhalanlar ile deri testleri negatif bulunur. Enfeksiyon ajanlarının (bakteri ve virüslerin) allerjik mekanizma ile veya nonspesifik iltihaba yol açarak hastalık belirtilerini oluşturduğu ileri sürülmektedir (6).

Astım mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler başta olmak üzere değişik hücrelerin rol oynadığı hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Duyarlı kişilerde

hava yollarındaki bu inflamasyon nöbetler şeklinde gelen öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissine neden olmaktadır. Hastanın bu semptomları diffüz havayolu obstrüksiyonuna bağlıdır. Havayolu obstrüksiyonu değişik derecelerde olup, genellikle geri dönüşümlüdür ve spontan veya tedavi ile düzelebilir. Ayrıca havayollarındaki kronik inflamasyon havayollarının değişik uyarılara karşı duyarlılığın artmasına neden olmaktadır (48). Astımın bu tanımı hastalığın üç temel özelliğini vurgulamaktadır. Bunlar; kronik havayolu inflamasyonu, bronşial hiperreaktivite, havayolu obstrüksiyonudur (49).

Kronik Havayolu İnflamasyonu: Astım heterojen bir hastalıktır. Bu heterojenite genetik ve çevresel çeşitlilikten köken alır. Klinik prezentasyondaki heterojeniteye rağmen tüm klinik formlardaki ortak yan, solunum yollarında eozinofillerin hakim olduğu inflamasyondur. Hastaların büyük çoğunluğunda (çocukların % 80'i, erişkinlerin % 50-60'ı) altta yatan bir atopi söz konusudur. Ancak astımda atopi ile ilişkili olsun veya olmasın, solunum yollarında aktive olmuş T hücrelerinin ve eozinofillerin infiltrasyonu gözlenir.

Astımda inflamatuvar olayları başlatan ilk olay antijen sunumudur. Bronşial mukozaya ulaşan antijenler, antijen sunan hücreler (antigen presenting cells, APC) tarafından alınır. Antijen sunulması ile birlikte T lenfositlerin aktive olabilmeleri için ek uyarılara gerek vardır. Burada antijen sunan hücrelerden açığa çıkan interlökin-1 (IL-1) önemli rol oynar. Ayrıca T lenfosit yüzeyinde bulunan CD28 ve CTLA-4 molekülleri ile antijen sunan hücrelerde bulunan ve bunların ligandları olan CD80 ve CD86 moleküllerinin ekspresyonunun artması ve bu moleküllerin birbirlerine bağlanması da T hücre aktivasyonunda önemlidir. Antijenin CD4+ lenfositlere sunulması ile bu hücreler aktive olur ve farklı spektrumda sitokin üreten, farklı immun yanıtın gelişmesine neden olan iki ayrı alt gruba diferansiye olur. Bunlar T helper-1 (Th-1) ve T hepler-2 (Th-2) lenfositlerdir. Th-1 lenfositlerden IL-2, INF γ ve TNF β yapılırken, Th-2 lenfositlerden IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinler sentez edilir (13,16,49).

T lenfositlerin, Th-1 ve Th-2 olarak diferansiye olmasında değişik faktörler rol oynar. Bunlardan en önemlisi mikroçevrede bulunan sitokin yoğunluğudur. Eğer ortamda IL-4 yoğun olarak bulunuyorsa T lenfositler Th-2 olarak diferansiye olurken, IL-12 ve INF γ 'nın yoğun olarak bulunması Th-1 diferansiasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca sunulan antijen bir allerjen ve antijen sunan hücrelerde CD80 yerine CD86 molekülünün ekspresyonu artmış ise T lenfosit Th-2 olarak diferansiye olmaktadır (49).

Aktive olan Th-2 hücreleri mesaj iletici molekül olarak sitokinleri salıvermeye başlarlar. Th-2 hücre tarafından salınan IL-4 ve IL-13, B lenfositlerinden IgE sentezi için 1.

sinyali sağlar. İkinci sinyal ise T ve B lenfositleri arasında gerçekleşir ve B hücre aktivasyonu ve IgE sentezi için gerekli rekombinasyonu sağlar. Böylece allerjik inflamasyondaki ilk basamak, yani sensitizasyon gerçekleşmiş olur. Herhangi bir antijene karşı IgE yapısında spesifik IgE sentezlenmiştir. Organizma tekrar aynı antijen ile karşılaştığında antijen kendine spesifik antikora bağlanır. Bu bağlanma ile mast hücresinde önceden mevcut histamin, serotonin gibi mediatörler ve antijen bağlanmasından sonra yapılan mediatörlerin (lökotrienler, prostoglandinler) de granüle olması ile periferik salınarak, erken faz reaksiyona yol açarlar. Erken faz reaksiyonu (15-30 dakika içinde) bronkokonstriksiyona neden olur (7,9). Astımdaki hava yolu obstrüksiyonu genelde geri dönüşümlüdür ancak bazı hastalarda 'remodelling' olarak isimlendirilen hava yolunun obstrüksiyonunun irreversible komponentinin gelişebileceğini gösteren kanıtlar vardır (50).

Geç faz reaksiyonu 4-12 saat arasında gelişir ve doku inflamasyonu, hava yollarının içinde immun hücre infiltrasyonu, ödem ve mukus sekresyonunda artış gelişir (9). T hücresi, mast hücresi ve aktive olmuş epitel hücresinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasına ve çoğalarak dolaşıma geçmesine yol açarlar. Dolaşıma geçen eozinofil ve lökositlerin reaksiyon bölgesinde damarda kalabilmeleri E.P Selektin, ICAM-1 (intersellüler adhezyon molekülü) ve VCAM-1 (damarsal hücre adhezyon molekülü) ile olur. Bu bölgede eozinofillerin damardan dokuya geçişi de Eotaksin 1, Eotaksin 2, Eotaksin 3, RANTES, MCP3 ve MCP3 ve MCP4 gibi maddelerle sağlanır.

Eozinofil içeriğinde bulunan toksik ürünler olayın geçtiği bölgede doku hasarına yol açar. Eozinofil içindeki MBP (Major basic protein), ECP (Eozinofilik katyonik protein), EPO (Eozinofil peroksidaz) vasküler permeabilitede artışa, düz kas kasılmasına, düz kas ve mukus bezlerinde hipertrofi gibi yapısal değişikliklere yol açarlar. Remodeling (yeniden yapılanma) diye adlandırılan bu olaylar hava yolunun dönüşümsüz değişimine yol açarlar (7).

Astımın oluşumunda allerjik reaksiyon dışında solunum yoluna etkili nöral mekanizmalar da rol oynar. Otonom sinir sistemi hava yolu düz kas tonusunu, sekresyon miktarını, kan akımını, mikrovasküler permeabiliteyi, inflamasyon hücrelerinin migrasyonunu ve inflamasyon mediatörlerinin salınımını etkileyerek solunum fonksiyonlarını bir çok yönden düzenler. Bronşial astımda kolinerjik, alfa adrenerjik, uyarıcı non-adrenerjik non-kolinerjik mekanizmaların artmış olduğu, beta adrenerjik, baskılayıcı non-adrenerjik non-kolinerjik mekanizmaların azalmış olduğu ileri sürülür (11).

Sonuç olarak ister IgE aracılığı ile olsun, ister nonatopik olsun astımlı hastalarda ortaya çıkan fizyolojik bozuklukların ve dolayısıyla semptomların altta yatan nedeni havayollarının kronik inflamasyonudur (51).

Bronşial Hiperreaktivite: Astımda havayolları nonspesifik uyarılara (toz, duman, soğuk hava, parfüm kokusu vb.) karşı duyarlıdır. Duyarlılığı artmış olan havayolları, sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük uyarılar karşısında bile abartılı bronkokonstrüktör yanıt verirler. Buna 'bronşial hiperreaktivite' denir. Bronşların daralmasına neden olan uyarılar iki grupta incelenebilir:

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

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

Astımda artmış havayolu duyarlılığının temel nedeni havayollarının kronik inflamasyonudur. İnflamatuar hücre kaynaklı mediatörler vasküler permeabilitenin artmasına, mukozal ödeme, bronş düz kas hipertrofisine ve subepitelyal fibrozise neden olur. Bronş epitelinin harabiyetinden ve epitel deskuamasyonundan özellikle eozinofil kaynaklı proteinler (major basic protein gibi) sorumludur. Epitel bütünlüğünün bozulması sonucu değişik mekanizmalar ile bronş duyarlılığının arttığı varsayılmaktadır.

Havayolu obstrüksiyonu: Astımlı hastalarda, bronş duvarındaki kronik inflamasyona sekonder oluşan değişiklikler havayolu obstrüksiyonuna neden olur. Bunlar; akut bronkokonstrüksiyon, ödem, müköz tıkaçlar ve kalıcı yapısal değişikliklerdir. Havayolu obstrüksiyonuna neden olan bu faktörler farklı hastalarda farklı derecelerde bulunur ve zaman içerisinde bunların ağırlığı değişebilir. Bu nedenle astımlı hastalarda solunum fonksiyon bozukluğu ve semptomların derecesi hastadan hastaya, ya da değişik zamanlarda farklılık göstermektedir (49).

Özetle astım patofizyolojisinde havayolu obstrüksiyonu, bronşial düz kas spazmı, havayolu mukozasının ödemi, bronş mukus sekresyonunda artış, havayolu inflamasyonu ve havayolu hiperreaktivitesi yer alır. Havayolu hiperreaktivitesi uyarılara karşı oluşan abartılı bronkokonstrüktör cevaptır ve astımın önemli bir fizyolojik karakteristiğidir ancak hastalığın tanı koydurucu tek özelliği değildir. Astımdaki bronşial hiperreaktivitenin derecesini belirleyen ana mekanizmanın havayolu inflamasyonu olduğu düşünülür; bununla birlikte bronşial hiperreaktivite astımı olmayan veya yıllarca hiç atak geçirmeyen astmatik hastalarda bulunabilmektedir (50).

KLİNİK BULGULAR

Astımda en önemli semptomlar nefes darlığı (derin soluk almada zorluk, tam ekspirasyon yapamamak, solunumun hissedilir duruma gelmesi ve efor gerektirmesi), hışıltı, göğüste baskı hissi ve öksürüktür. Kuru öksürük ve/veya hışıltı en yaygın semptomdur. Respiratuar semptomların geceleri kötüleşmesi karakteristiktir, özellikle uzamış bir solunum yolu enfeksiyonu veya inhalan allerjenlerin tetikleme ile olur. Kronik öksürük bazen astımlı olgularda tek başına görülebilmektedir. Bronş provokasyon testi uygulananların yaklaşık üçte birinde tek semptomun kronik öksürük olduğu bildirilmiştir (9,46,52). Kronik öksürük nedenlerini araştıran prospektif çalışmalarda vakaların % 6,5-57'sinde astımın sadece öksürükle ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu astım tipine öksürük-variant astma denilmektedir (53). Üç haftadan uzun süren öksürüklerde ayırıcı tanıda astım akla gelmelidir. Öksürük genelde non-produktiftir. Hasta koyu kıvamlı, yapışkan, az miktarda balgam çıkarınca rahatlar. Dispne ise astmatik olguların yaklaşık %15'inde tek semptom olabilmektedir (52).

Ciddi obstruksiyon geliştiğinde hışıltı duyulmayabilir, interkostal ve suprasternal çekilmeler, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, derinin nemli ve kızarmış görüntüsü, mukoz membranlarda kuruma görülebilir. Hipoksiye bağlı periferik siyanoz olabilir; taşikardi ve pulsus paradoksus, solunum yetmezliğine bağlı letarji ve ajitasyon gelişebilir (46). Özellikle küçük çocuklarda karın kasları ve diyafragmanın aşırı kullanımına bağlı olarak muayene sırasında karaciğer ve dalak ele gelebilir (42). Ataklar arasında çocuk semptomsuz olabilir ve fizik muayenede akciğer hastalığı ile ilgili bulgu olmayabilir (9).

TANI VE AYIRICI TANI

İnfant ve çocuklarda allerjik astım teşhisinde anamnez ve fizik muayenenin yeri çok önemlidir. Anamnezde astım semptomlarının varlığı, belirli faktörlerle tetiklenen epizodik hastalık öyküsü sorgulanır. Allerjik rinit, atopik dermatit varlığı, ailede allerjik hastalık öyküsü, antiastmatik ilaçlarla semptomların düzelip, antibiyotik tedavisine yanıt alınamaması tanıyı destekler. İki yaşından küçük infantların %20'si solunum yolu enfeksiyonu mevcutken hışıltı atağı geçirmişlerdir, ancak infant döneminde hışıltısı olan çocukların sadece %15'inin şikayeti 6 yaşından sonra da devam etmektedir (11,50).

Fizik muayenede hastalığın şiddeti yada atağın şiddetine göre astımın klinik semptomları görülebilir. Oskültasyonda ekspiriyum sonunda sibilan ronküsler, ekspiriyum uzunluğu duyulabilir; ağır atak sırasında ise sessiz akciğer tablosu gelişebilir. Genellikle

perküsyon ile aşırı sonarite alınır. Ancak hasta atak dışı dönemde ise genelde herhangi bir fizik muayene bulgusuna rastlanmaz (6,50,52).

Öykü ve klinik bulgular ile astım tanısı düşünülen çocuklarda tanı için yapılması gereken incelemeler mevcuttur. Solunum fonksiyon testleri semptom ve fizik muayene bulgularına oranla astımın tanı, derecelendirme ve takibinde daha objektif değerlendirme olanağı sağlar.

Astımda solunum fonksiyonlarının üç özelliği hastalık için tipiktir:

1. Havayolu obstrüksiyonunun değişken olması
2. Havayolu obstrüksiyonunun reversible olması
3. Bronşların aşırı duyarlı olması

Astımda havayolu obstrüksiyonu değişkenliğe bağlı olarak sabah en düşük düzeyde iken, akşama doğru en yüksek düzeye ulaşır. Obstrüksiyonun değerlendirilmesinde en sık akım-volüm halkası, FEV1 ve FEV1/FVC parametreleri kullanılırken, gün içi değişkenliğin değerlendirilmesinde daha pratik olduğundan ve hastanın kendisi yapılabildiğinden PEF değeri kullanılır (6,52).

Pulmoner fonksiyonlardaki anormallikler hava yolunun obstrüksiyonunun derecesi için bir ölçümdür. Pulmoner fonksiyon testleri 5 yaş altında kooperasyon iyi kurulamayacağı için uygulaması genellikle uygun değildir (50).

Spirometrik inceleme: Klinik olarak kullanılabilir ilk spirometre cihazı, 1846'da Hutchinson tarafından geliştirilmiştir. Bu cihazla, akciğerlerden ekspirasyonda çıkarılan hava miktarını ölçmek mümkün olabiliyordu. Bundan yaklaşık yüzyıl sonra 1951'de Gaensler, havayolu obstrüksiyonunun tanısı için zamanlı ekspiratuar volüm eğrisini tanımlamıştır. Bundan hemen sonra zorlu vital kapasite (FVC) manevrası geliştirilmiş, böylece bir saniyedeki zorlu ekspiratuar volümü (FEV1) ve diğer zamanla ilişkili dinamik akciğer fonksiyonlarının ölçümü olası hale gelmiştir. 1950'lerin sonunda spirometre cihazlarından motorize grafikler elde edilmeye başlanmıştır. Bu grafikleri kullanarak volüm zaman eğrilerindeki eğimleri ölçebilmek, böylece de akımları hesaplayabilmek mümkün olabilmiştir. 1960'ların başında ekspire edilen volüme karşı ekspiratuar akımı çizdirmek (akım-volüm eğrisi), böylece hava yolu obstrüksiyonunu daha kolayca değerlendirmek mümkün hale gelmiştir. Daha sonraki yıllarda transducer ve bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler solunum fizyolojisini incelemede yoğun şekilde kullanılmıştır. Sonuçta, akciğer fonksiyonlarının ölçümü için pek çok yeni tez ve cihaz geliştirilmiştir. Bu alandaki tüm gelişmelere karşın, akciğer fonksiyon testleri içinde en çok kullanılan ve her yerde uygulanabilen testler, spirometrik testlerdir.

Spirometre, değişik solunum manevraları sırasında akciğere giren ve akciğerden çıkan havanın lumüdür. Spirometrik testler için, farklı lum yöntemlerine sahip çok değişik cihazlar geliştirilmiştir. Bu cihazları iki grupta incelemek mümkündür:

- a) Volüm cihazları: Bu cihazlarda, kişinin içine soluduğu boşluktaki değişiklikler kaydedilerek spirometrik değerler ölçülmektedir. Bu cihazlar, volüm işaretlerini farklılaştırarak, akım çıktılarının alınmasını da sağlayabilmektedirler. Bu cihazlar, kullandıkları boşluklara göre; sulu spirometreler, kuru spirometreler ve körüklü spirometreler olarak üç alt grupta incelenebilirler.
- b) Akıma duyarlı cihazlar: Esas olarak hava akımını lerler. Fakat, akımın bir integrali olarak dolaylı yoldan volümleri de ölçebilmektedirler. Mikroişlemci devrelerin kullanıldığı bu cihazlar, küçük ve taşınabilir özelliklere sahiptirler.

Akciğer fonksiyon testlerini yorumlarken öncelikle dikkate alınması gereken husus testin kalitesidir. Hastaların uyguladığı eforun değişkenliği nedeniyle, akciğer fonksiyon testlerinde büyük değişkenlikler izlenebilmektedir. Bu değişkenliği azaltabilmek amacıyla, Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından yayınlanmış değişik standartlar bulunmaktadır. Bir spirometrik testi yorumlamadan önce, testte elde edilen eğrileri (volüm-zaman, akım-volüm eğrileri) incelemek, kabul edilebilir özellikte en az üç testin yapılıp yapılmadığına bakmak ve testin tekrarlanabilir özellikte olup olmadığını değerlendirmek gereklidir. Yüksek kalitede bir sonuç alabilmek için cihazın doğru ölçüm yapması, test işleminin uygun şekilde yapılması, test kalitesini değerlendiren bir programın bulunması, uygun standart değerlerinin seçilmesi ve sonuçları değerlendirmede uygun bir algoritma kullanılması gereklidir.

Bilgisayarlı bir spirometre cihazından yirmiden fazla spirometrik değişken ölçülebilmektedir. Fakat, test sonucunu değerlendirmede temel olarak değişken incelenir. Bunlar; vital kapasite (VC), FEV1, FEV1/FVC yüzdesi, ekspiratuar zirve akım hızı (PEF) ve zorlu vital kapasitenin % 25 ile % 75'i arasındaki ortalama akım (FEF 25-75)'dir. Vital kapasite, maksimal bir inspirasyondan sonra kişinin çıkarabildiği maksimal hava hacmidir. Maksimal bir inspirasyondan sonra yavaş bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi yavaş vital kapasite (SVC), zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi ise zorlu vital kapasite (FVC) olarak adlandırılır. Zorlu ekspirasyon manevrasında ilk saniye içinde çıkarılan hava miktarı FEV1 olarak tanımlanmaktadır. Havayolunun obstrüksiyonunu gösteren temel değişken ilk bir saniyede zorlu vital kapasiteden atılabilen hava yüzdesi FEV1/FVC'dir. Obstrüksiyon tanısı konulduktan sonra, şiddetini belirlemede beklenen değere göre % FEV1 kullanılır (54). PEF'in büyük bronşlar, FEV1'in büyük ve orta çaplı bronşlar, FEF

25-75'in de orta ve küçük çaplı bronşlar hakkında fikir verdiği kabul edilmektedir (55). Astımlı hastanın ilk başvurusunda mutlaka spirometrik tetkik yapıp obstrüksiyon düzeyi saptanmalıdır (7,52).

Bir hastanın testinde bronkoobstrüksiyon saptandığında, bu obstrüksiyonun bronkodilatöre yanıt verip vermediğinin diğer bir deyişle bronkodilatörle obstrüksiyonun azalıp azalmadığının test edilmesi gerekir. Bunun için hastaya standart dozda bronkodilatör inhale ettirildikten 15-20 dakika sonra test tekrarlanmalı ve obstrüksiyonda azalma olup olmadığına bakılmalıdır. Bu teste 'reverzibilite testi' denilmektedir. Bir solunum yolu obstrüksiyonlu hastada eğer reverzibilite varsa bu tanının büyük bir olasılıkla astım olabileceğini gösterir. Ancak reverzibilitenin olmaması astım tanısını ekarte ettirmez. Çocuklarda akciğer volümleri cinse ve boya göre farklılıklar gösterdikten standart bir volüm kullanılmamakta, onun yerine FEV1 veya FVC'de bronkodilatör öncesine göre % 12 veya daha fazla artış olması anlamlı kabul edilmektedir (55).

Son yıllarda portable spirometrelerin pediatrik astımın değerlendirilmesinde etkili olduğu söylenmiştir (56).

Peakflowmetre: Spirometrelerin pahalı ve her yerde bulunamamasından dolayı, oldukça ucuz olan peakflowmetreler astım tanı ve izleminde kullanılmaktadır. Ayrıca bu aletlerin basit kullanımları ile evde hastanın kendini gün içinde izlemesine olanak sağlamaktadır. Ancak uygulamada hasta uyumu çok önemli olduğundan uyumsuz hastalarda kullanımı yararsızdır. Astım tanısı konulduğundan 2-3 hafta süreyle, her gün en az bir kez, öğleden sonraları PEF (zirve akım hızı) değerleri kaydedilerek hastanın en iyi PEF değeri saptanır. İleride hastanın takiplerinde astımın ağırlık derecesi bu en iyi PEF değeri ile karşılaştırılarak yapılır.

PEF değişkenliği: Hastanın 2-3 hafta boyunca sabah uyanır uyanmaz ve 12 saat sonra akşam ilaçlarını aldıktan sonra PEF ölçümü yapması sağlanır. Her seferde yapılan 3 ölçümün en iyisi değerlendirilir.

En yüksek PEF – En düşük PEF

Değişkenlik: $\frac{\text{En yüksek PEF} - \text{En düşük PEF}}{\text{En yüksek PEF} + \text{En düşük PEF}} \times 100$

$\frac{1}{2}$ (En yüksek PEF + En düşük PEF)

Reversibilite: Hava yolu obstrüksiyonu bulunan olgularda, farmakolojik bir ajan verilerek obstrüksiyondaki değişimin incelenmesine reversibilite testi denir. Kabaca bize obstrüksiyonun ne kadarının geri döndürülebilir olduğunu gösterir (52).

Eğer spirometre normal fakat astımdan kuvvetle şüpheleniliyorsa, egzersiz veya metakolin, histamin kullanılarak bronş provokasyon testi uygulanır. Pozitif metakolin testi (FEV1'de > %15 düşüş olması) hava yolunun hiperreaktivitesini gösterir. Ancak astım için diagnostik değildir (50).

Laboratuvar bulguları: Ön planda akciğer grafisi ve Mantoux testiyle tüberküloz aranması gelir. Büyükçe çocuklarda sinüzitin dışlanması için sinüs grafisi de çekilmelidir. Kan sayımları ile eozinofillerde hafif artış (% 4-8) görülebilir. Dışkı incelemesi ile bağırsak parazitleri varlığı araştırılır. Burun, boğaz ve bronş salgıları eozinofil ve nötrofil hücre yönünden incelenir. Hansel boyası ile yapılan sayımda eozinofil saptanması allerjik durum lehinedir. Nötrofillerin daha fazla bulunuşu enfeksiyonu, hiç hücre bulunmayışı vazomotor riniti düşündürür. Balgam incelemesinde, bükülmüş iplik tarzında Curshman spiralleri görülür. Beklemiş balgamlarda Charcot-Leyden kristallerine rastlanır (6).

Akciğer grafisi astımı taklit eden hastalıkları (aspirasyon pnömonisi, bronşiolitis obliterans) ayırmak açısından, ayrıca astımın kötüye gidişinde komplikasyonları (atelektazi, pnömotoraks) göstermek açısından faydalıdır (9). Diğer yapılacak laboratuvar testleri IgE düzeyi, allerjik deri testleridir. 5 yaş altındaki çocuklarda veya allerjik deri testlerinin yapılamadığı durumlarda alaton / pediatrik phadiatop ve diğer özgül IgE taramaları (mültiallerjen RAST testi) uygulanır (6).

Allerjik astımdaki inflamatuvar olaylar tüm yaş gruplarında Th-2 hücrelerce düzenlenir. Th-2 düzeyindeki artışın saptanması tanıyı destekler.

İnflamatuvar olaylarda hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi oksijen radikalleri ve uyarılabilen nitrik oksit sentaz enzimi (iNOS) artar. Bu da makrofaj, monosit, lokosit, epitel ve endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) sentezini, dolayısıyla ekspiriyumda çıkan NO düzeyini artırır. Ekspiriyum havasındaki NO düzeyi, inflamasyonun bir belirtisi olarak kullanılabilir. Astımlı çocukların ekspiriyum havasındaki NO düzeyi, sağlıklı çocukların veya kistik fibrosisli çocukların NO düzeyinden yüksektir. Ekspiriyum havasındaki NO ve H₂O₂ ölçümü, astımlı çocuklardaki inflamasyonun belirlenmesinde noninvaziv bir yöntem olarak kullanılabilir (49).

Bir diğer inflamasyon belirleyicisi eozinofil hücrelerinden salınan eozinofil katyonik protein (ECP)'dir. Wheezingli bebeklerde serum ECP düzey artışının saptanması, ileride bu bebeklerde bronşial astım gelişebileceğine ait belirti olabilir (57).

Martinez erken yaşta astımın tanımlanması için relatif risk faktörlerini değerlendirerek kriterler belirlemiştir. Buna göre; ilk iki major kriterden biri ve kalan diğer major kriterlerden biri veya ilk iki major kriterden biri ve iki minor kriter varsa bu bebekler kalıcı wheezing açısından çok yüksek riske sahiptir.

Major kriterler:

- 1-Bronşiolit ve/veya şiddetli wheezing nedeniyle hospitalasyon
- 2-Son 6 ay içinde en az 3 kez wheezingli alt solunum yolu enfeksiyonu
- 3-Ailede astım öyküsü
- 4-Atopik dermatit

Minör kriterler:

- 1-Soğuk algınlığı dışında burun akıntısı
- 2-Soğuk algınlığı dışı wheezing
- 3-Eozinofili (> %5)
- 4-Erkek cins (58).

Astımın ayırıcı tanısına giren hastalıklar viral bronşiolit, aspirasyon, laringotrakeomalazi, vasküler ring, lenfadenopati, hava yolu stenozu veya web, mediastinal kitle, yabancı cisim, bronkopulmoner displazi, obliteratif bronşiolit, kistik fibroz, vokal kord disfonksiyonu, allerjik rinit, kronik sinüzit, tüberküloz, gastroözafagial reflü, kardiovasküler hastalıklardır (9,42,46).

TEDAVİ

Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Hem her yaş grubunda en sık görülen kronik hastalıklardan biri olması hem de uygun tedavi edilmediğinde önemli mortalite ve morbiditeye neden olması açısından önemli bir halk sağlığı sorunudur (11). Çocukluk çağı astımın tedavisinde yeni yöntemler; erken tanı, çevresel kontrolle erken müdahale ve uzun dönem kontrol tedavisinin uygulanmasıdır. Başarılı astım tedavisinin hedefleri belirlenmiştir. Bunlar;

●Noktürnal semptomlar dahil minimal semptom olması veya hiç semptom olmaması

- Astım epizodlarının veya ataklarının en aza indirilmesi
- Doktorlara veya hastanelere acil başvurularının olmaması
- Kısa etkili β_2 -agoniste minimal ihtiyaç duyulması
- Egzersiz ve fiziksel aktivitelerde sınırlama olmaması
- Normale yakın pulmoner fonksiyonlar

- İlaçlardan dolayı minimal yan etki olması veya hiç yan etki olmamasıdır (59).

Başarılı bir tedavinin ilk şartı hastalara gerekli eğitimin verilmesidir. Eğitimin temel amacı hasta ve ailesinin belirlenen tedavi planına göre değişik durumlarda ilaç kullanımını ayarlayacak bilgi ve becerilerde donanımını sağlamaktır (60).

Uygun bir astım tedavisinin iki aşamalı olması gerekir. Bunlar;

1. Astımı kötüleştiren etkenlerden kaçınmak: Astımı kötüleştiren dört temel neden vardır.

- Allerjenler:** Çocukluk çağında %50-70 bir veya birden fazla allerjene karşı duyarlılık vardır. Eğer bir astımlının duyarlı olduğu allerjen varsa bundan nasıl kaçacağını bilmesi gerekir. Astımlı hastalarda en sık rastlanan allerjenler ev tozu akar allerjisi, polen allerjisi, mantar allerjisi, hayvan allerjisi (en sık kedi, sonra köpek) ve hamam böceği allerjisidir. Besin allerjileri küçük çocuklarda nadir olarak astım semptomlarından sorumlu olabilir (11,60).
- Enfeksiyonlar:** Çocukluk çağında astım ataklarının en önemli nedeni viral solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Rhinovirüsler ile gelişen respiratuar enfeksiyonlar astımlı çocuklarda öksürük ve hışıltıyı tetiklemektedir (61). Diğer suçlanan virüsler parainfluanza, RSV ve adeno viruslerdir. Orta ve ağır astımlılarda her yıl influenza aşısı önerilmelidir.
- İrritan maddeler:** Bu maddeler doz ile ilişkili olarak her astımlıyı rahatsız eder. Astımlı hastaların sigara dumanından mutlak süretille sakınmaları gereklidir. Ayrıca yoğun boya ve cila kokuları, soba dumanı, kızartma dumanı, yoğun çamaşır suyu, deterjan ve parfüm kokuları da astımlıyı rahatsız edebilir (60). Sıkışık trafiğin (egzos ile ilişkili olarak) olduğu yerlerde yaşamının çocukların solunum sağlığını bozduğu gösterilmiştir (62).
- İlaçlar:** Çoğunlukla erişkin astımlıların sorunu olmakla birlikte duyarlı hastalarda aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvarlar astım atağını ortaya çıkarabilirler (60).

2. Tıbbi Tedaviler: Astım, ağırlığı kişiden kişiye ve zaman zaman da aynı hastada değişiklik gösterebilen kronik bir hastalık olduğundan tedavinin genel prensibi hastalığın ağırlığına göre ilaç doz ve çeşidinin ayarlanmasıdır. Buna basamak tedavisi denir.

Basamak tedavisinin prensipleri:

- Medikal tedavinin başarılı olmasında ilk koşul hasta eğitim ve uyumdur. Risk faktörleri elimine edilmelidir.
- Tedavinin temelini hastalığın ağırlığına göre artırılıp azaltılan steroidler oluşturur.
- Hastanın semptomlarına göre uygun basamaktan başlanır ve tam kontrol sağlandıktan 1-3 ay sonra basamak inilir.
- Tüm basamaklarda lüzum halinde kısa etkili beta-2 agonisti verilir. Eğer haftada 2 kezden fazla beta-2 agonist gereksinimi varsa bir üst basamağa çıkılır.
- Tüm basamaklarda hastalık kontrolden çıktığında kısa süreli steroid kürü verilir (52).

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar iki ana grupta toplanmaktadır. Birinci grupta antiinflamatuvar (kontrol edici ilaçlar), ikinci grupta ise bronkodilatör (semptom giderici) ilaçlar yer almaktadır. Tablo I’de bu ilaçların etkileri özetlenmiştir (4).

Tablo I: Astım İlaçlarının Etkileri

İlaçlar	Bronkodilatasyon	↓Hİ	↓HAD	EAC’ın engellenmesi	GAC’ın engellenmesi
β ₂ -agonistler	++++	-	-	++++	-
Antikolinerjikler	+++	-	-	-	-
Kromonlar	-	+++	++	++++	+++
Kortikosteroidler	-	++++	+++	-	++++
Ksantinler	++	+	-	-	++
Antilökotrienler	-	+++	?	++++	+++

Hİ: Havayolu İnflamasyonu, HAD: Havayolu Aşırı Duyarlılığı, EAC: Erken Astmatik Cevap, GAC: Geç Astmatik Cevap

Tablo II’de astımın derecelendirilmesi ve sınıflamaya göre tedavisi gösterilmiştir (46,48,60).

Tablo II : Astımın Derecelendirilmesi Ve Sınıflamaya Göre Tedavisi

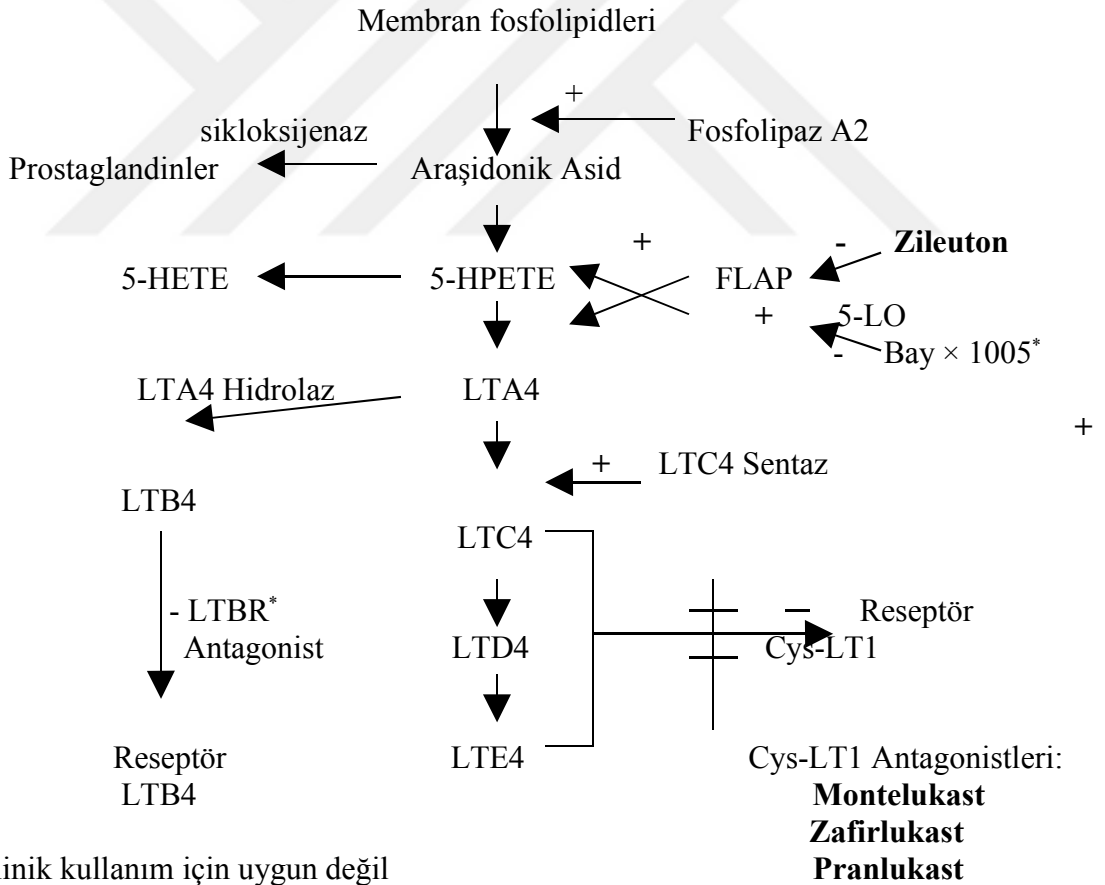
Astımın Derecesi	Rahatlatıcı Tedavi	Koruyucu Tedavi
Ağır Persistan FEV1 <%60 Semptomlar sürekli Nokturnal sık PEF değişimi > %30	Gerektikçe kısa etkili beta-2 agonist	oral steroid + inhale steroid (>800 mcg budesonid veya eşdeğeri) + uzun etkili bronkodilatör +/- antilökotrien
Orta persistan FEV1 <%60-80 Semptomlar hergün Nokturnal > haftada bir PEF değişimi > %30	Gerektikçe kısa etkili beta-2 agonist	inhale steroid (400-800 mcg budesonide) +/- uzun etkili bronkodilatör ve/veya antilökotrien
Hafif Persistan FEV1 >%80 Semptomlar haftada 2-6 Nokturnal > ayda iki PEF değişimi %20-30	Gerektikçe kısa etkili beta-2 agonist	kromolin veya nedokromil veya inhale steroid (100- 400 mcg budesonide) veya antilökotrien
Hafif İntermittan FEV1 > %80 Semptomlar haftada ≤ 1 Nokturnal < ayda iki PEF değişimi ≤ %20	Gerektikçe kısa etkili beta-2 agonist	Gerek yok

1. **Antiinflamatuvarlar:** Astım semptomlarının kontrolünü sağlamak ve devam ettirmek amacıyla uzun süreli günlük kullanılan ilaçlardır. Koruyucu, profilaktik

veya idame tedavisi olarak da adlandırılırlar. Kromonlar, kortikosteroidler, antilökotrienler, uzun etkili β_2 agonistler ve antihistaminikler bu grupta yer alır.

- a. **Kortikosteroidler:** İnhalasyon ve sistemik (oral ya da parenteral) glukokortikosteroidleri içerir (4). Kortikosteroidler hava yolunda inflamatuvar hücrelerin toplanmasını önleyerek inflamasyonu baskılar (4,52). Sitokin, lökotrien ve prostoglandinlerin sekresyonunu ve üretimini engeller. Eosinofil ve diğer inflamatuvar hücrelerin aktivasyon ve göçünü önler (4). Bronş duvarı mukozasının rejenerasyonunu kolaylaştırır ve epitel hücrelerinin salgısını kontrol eder. Küçük damarlardan sıvı sızıntısını önleyerek ödem gelişimini engeller. β_2 reseptörlerin β_2 agonistlere karşı tolerans geliştirmesini önleyerek β_2 agonistlerin etkinliğini artırır. Mukus salınımını azaltarak mukus birikimini önler (52,63). Kortikosteroidler günümüzde astım için en etkili kontrol edici tedavidir. Astım semptomlarını kontrol ettiği, ataklardan koruduğu, akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ve bronş aşırı duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca erken ve uzun süreli uygulandığında havayolu obstrüksiyonu ve remodellingden koruyabileceği belirtilmiştir. Genel olarak inhale steroidler iyi tolere edilir ve güvenilirdir (4). İnhalasyon yoluyla alındığında oral kandidiasis, disfoni, ve üst solunum yolu tahrişine bağlı öksürük gibi yan etkiler görülür. Bu etkiler ağız yıkama ve spacer cihazı kullanımı ile giderilebilir (63). İstenmeyen sistemik etkilerin görülmesi ise daha çok kullanılan kortikosteroidin dozuna, potensine, biyoyararlanımına, sindirim sisteminden emilimine, serum yarılanma süresine bağlıdır. Sistemik yan etkiler boy kısalığı, ciltte incelme, osteoporoz, adrenal supresyon, kilo alımı, hipertansiyon, miyopati, katarakt ve aknedir (2,4). Kısa süreli çalışmalar, inhaler kortikosteroidlerin astımlı çocuklarda boy uzamasını azaltabileceğini göstermiştir. Ancak çocukluk çağında kullanılan uzun süreli inhaler kortikosteroidlerin erişkin yaştaki boy uzunluğu üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Uzun süre inhaler budesonid kullanan çocukların erişkin yaşta normal boylarına ulaştığı gösterilmiştir (64). Ülkemizde inhalasyon formlarından beklametazon dipropiyonat, budesonid, flutikazon propiyonat bulunmaktadır (52).
- b. **Antilökotrienler:** Reseptör antagonistlerini ve sentez inhibitörlerini içerir. Lökotrienler araşidonik asitten, fosfolipaz A₂ enzimi yardımıyla oluşurlar. Araşidonik asitten 5 lipooksijenaz yoluyla önce lökotrien B₄ sonra sisteinil

lökotrienler; lökotrien C₄, D₄, E₄ oluşur (63). Bunlar bronkospazm, mukus sekresyonu artışı ve hava yolu ödemeine yol açan proinflamatuvar mediatörlerdir (9). Etkilerini Cys LT1 reseptörüne bağlanarak gösterirler. Zafirlukast, montelukast, pranlukast güçlü ve selektif Cys LT1 reseptör antagonistleridir. Böylece hedef hücre ve dokulardaki sistenil lökotrienlerin etkilerini bloke ederler. Zileuton 5-lipooksijenaz enzim inhibisyonu ile lökotrienlerin sentezini bloke eder (65). Antilökotrienler akciğer fonksiyonlarını düzeltir, semptomları ve β-agonist gereksinimi azaltır. Ayrıca egzersiz ve sülfür dioksit nedenli bronkospazmda etkilidir. Zileuton %10-30 oranında karaciğer enzimlerinde ve bilirubinde geçici artışa neden olur. Antilökotrienlerle ilişkili Churg-Strauss sendromu bildirilmiştir (4). Ülkemizde montelukast ve zafirlukast mevcuttur (9,52). Şekil 1’de antilökotrienlerin etki ettiği lökotrien sentez yolu gösterilmiştir (65).



Şekil 1: Antagonistlerin etki mekanizmasını içeren lökotrien sentez yolu

FLAP: 5-Lipoksijenaz-aktive eden protein 5-LO: 5-Lipoksijenaz

5-HPETE: 5-Hidroksiperoksi-eicosatetraenoic asid

LTC₄, LTD₄, LTE₄: Sisteinil lökotrienler

- c. **Kromonlar:** Sodyum kromoglikat ve nedokromili içerir. Mast hücrelerini stabilize ederek, klor iyon kanalları ile etkileşerek, eozinofil ve epitel hücrelerin aktivasyonu ve mediatör salınımını etkileyerek etkilerini gerçekleştirir (11). İnflamatuvar hücrelerden salınmış olan mediyatörlere etkisizdir. Bu nedenle allerjene maruz kalmadan önce profilaktik olarak uygulanmalıdır. Hem erken hem de geç astmatik cevabı ve ayrıca egzersizin neden olduğu bronkospazmı engeller. Nedokromil egzersiz ve soğuk hava nedenli bronkospazmda daha potent etkiye sahiptir. Her iki ajanın profilaktik olarak kullanıldığında astım semptomlarını azalttığı, akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ve β_2 agonist ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (4). Önemli yan etkileri olmadığından hafif astımlı çocuklarda ilk seçenek olarak kullanılmaktadır (2). Etkilerini değerlendirmek için 4-6 haftalık dönem gerekebilir. Yan etkileri kuru öksürük, baş ağrısı, bulantı ve ağızda hoş olmayan tattır (4).
- d. **Uzun etkili beta-2 agonistler:** Etki mekanizmalarında, β_2 adrenerjik reseptörlerin uyarılmasına bağlı adenil siklaz enziminin aktivasyonuna yol açıp cAMP konsantrasyonunu yükseltmeleri ve sonuç olarak protein kinaz A'yı aktive etmeleri rol oynar. Protein kinaz A, miyozin fosforilasyonu yoluyla intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu düşürür ve sonuçta düz kas gevşemesi olur. Uzun etkili beta-2 agonistlerin mast hücreleri ve eozinofillerin sekretuar fonksiyonlarını inhibe edici, mukosilier kontraksiyonu artırıcı, vasküler permeabiliteyi azaltıcı olduğu, allerjene bağlı erken ve geç reaksiyonu baskıladığı gösterilmiştir. Uzun etkili beta-2 agonistler en az 12 saat süre ile bronkodilatör etki sağlarlar. Bu nedenle özellikle gece semptomlarının uzun süreli kontrolünü sağlamak amacıyla antiinflamatuvar tedavi ile beraber kontrol edici ilaçlar şeklinde kullanılırlar. Astımın uzun süreli tedavisinde orta doz inhaler steroidlerle semptomların kontrol edilemediği hastalarda steroid dozu artırılmadan tedaviye beta-2 agonistlerin eklenmesi ile daha iyi astım kontrolü sağlandığı bildirilmektedir (52). Kortikosteroidlerle kombine kullanımları sonucu semptom skorunu düzelttiği, noktürnal semptomları giderdiği, akciğer fonksiyonlarını düzelttiği, kısa etkili beta-2 agonist ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (63). Tremor, anksiyete, hipokalemi ve taşikardi en sık görülen istenmeyen

etkilerdir. Bu ilaçların astım atağının tedavisinde yeri yoktur (2). Formeterol ve salmeterol başlıca preparatlardır (52).

e. **Teofilin:** Potansiyel toksiteleri nedeniyle pediatrik astımda nadiren kullanılır (9). Bronkodilatör etkinin dışında teofilinin düşük serum konsantrasyonlarında antiinflamatuvar olduğu gösterilmiştir. Teofilinin tam etki mekanizması bilinmemekle birlikte fosfodiesteraz 4 izoenzimini inhibe etmesine ve cAMP'deki artışa bağlı olarak bronkodilatör etki yaptığı ileri sürülmüştür. Ayrıca bronşial mukozaya eozinofil infiltrasyonunu önlemekte, epiteldeki T hücre sayısını azaltmakta, diafragma kontraktilitesini ve mukosilyer klirensi artırmaktadır. Özellikle yavaş salınan teofilinlerin uzun süreli tedavide akciğer fonksiyonlarını düzelttiğine, astım semptomlarını kontrol ettiğine dair çalışmalar vardır. Mevcut antiinflamatuvar tedaviye rağmen gece semptomlarını kontrol etmek amacıyla tedaviye eklenebilir. Etkili olduğu kan seviyesi 5-15 mikrogram/ml olduğundan tedavi esnasında serum konsantrasyonunun yakın takibi gerekir. Tedavi dozunda uykusuzluk, gastrointestinal rahatsızlık, reflü ve peptik ülserle ait yakınmalarda artma gibi yan etkileri vardır. Doza bağlı toksik etkiler ise, bulantı, kusma, anksiyete, baş ağrısı, konvulziyon, taşikardi, aritmi, hiperglisemi ve hipokalemidir.

f. **Antihistaminikler:** Ketotifen hariç H₁ antagonistler uzun dönem astım tedavisinde önerilmemektedir (4). Ketotifenin, mast hücre aktivasyonunu ve mediyatör salınımını inhibe ederek kronik kullanımda astım kontrolünü sağlayabileceği bildirilmiştir. İstenmeyen etkileri kilo alımı ve sedasyondur.

2. **Bronkodilatörler:** Bronş düz kasında gevşemeye neden olarak öksürük, göğüs sıkışması, hışıltı gibi semptomları hafifletirler veya giderirler. Kısa etki süreli beta-2 agonistler (salbutamol ve terbutalin), teofilin, inhaler antikolinerjikler (ipratropiyum bromid) ve oral kortikosteroidler bu grupta yer alan ilaçlardır.

■**Kısa Etkili Beta-2 Agonistler:** Salbutamol ve terbütalin ülkemizde bulunan kısa etkili beta-2 agonistlerdir. Akut bronkospazmın tedavisinde mevcut en etkili bronkodilatördürler. Bronş düz kaslarını gevşetmenin yanında, mukosilyer klirensi arttırmakta, vasküler geçirgenliği azaltmakta ve bazı hücrelerden mediyatör salınımını baskılamaktadırlar (2). Bronkodilatör etkileri 5-15 dakika içinde başlayıp 2-4 saat sürer (4). Bu nedenle astım nöbetinin tedavisinde ve egzersiz astımının önlenmesinde ilk tercih edilen ilaç grubudur. Yüksek dozda sık kullanımları bronş düz kas hücrelerinde

beta reseptör sayısında azalmaya yol açacağından ihtiyaç oldukça alınmalıdırlar. Tremor, taşikardi, QT aralığında uzama en sık yan etkileridir (63).

■**Teofilin:** Etkisinin geç başlaması, zayıf bronkodilatör olması, kısa aralıklar ile kullanılma gerekliliği, sıklıkla istenmeyen etkilere neden olması ve serum seviyelerinin kontrol edilme gerekliliği gibi nedenlerle tercih edilmemektedir (60).

■**İnhaler Antikolinergikler:** Bronş düz kasındaki muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyonu sağlarlar. Muskarinik reseptörlerin blokajı ile postganglionik efferent vagal yola bağlı kolinerjik tonus inhibe edilir. Genel olarak antikolinergikler astımda semptom giderici olarak beta-2 agonistler kadar etkili değildir. Beta-2 agonistlerden daha yavaş başlangıç etkisi gösterebilirler de aktiviteleri daha uzun sürer ve genellikle 6-8 saate varır. Yan etkileri çok nadirdir. Ağız kuruluğu, ağızda kötü tat gibi lokal yan etkilere yol açabilirler (63).

■**Oral Kortikosteroidler:** Orta ve ağır şiddetteki akut astım ataklarında semptomları hızla düzeltmek ve atağın neden olabileceği morbidite ve mortaliteye engel olmak için kısa süreli olarak kullanılır. Zayıf mineralokortikoid etkili ve kısa yarılanma ömürlü olanları (prednizon, prednizolon ve metilprednizolon gibi) tercih edilir (2).

Diğer Tedaviler: Ağır astımlı hastalarda methotrexate, siklosporin A, FK 506, altın tuzları, magnezyum sülfat, lidokain, furosemide, intravenöz immünglobin, azathioprine, anti-IgE antikor, anti-CD4 monoklonal antikorlar, troleandomycin, dapsone, hidroksiklorokin gibi ilaçlar denenmiştir. Ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlıdır (4).

İmmünoterapi: Hastanın duyarlı olduğu allerjenlerin bir sıvı halinde hazırlanıp hastaya enjeksiyon yapılması ve duyarlılığın azaltılması esasına dayanır. Beş yaş altında kullanılması önerilmez. İlk altı ayda cevap alınmışsa dört yıl uygulanmalıdır (7). İmmünoterapinin allerjik astım tedavisindeki rolü halen tartışmalıdır. Tek allerjen duyarlılığına bağlı allerjik astımda immünoterapinin allerjenlere havayolu duyarlılığını azalttığı, allerjenle doğal karşılaşma ile ortaya çıkan semptom ve bulguları azalttığı ve bazı durumlarda da havayolu bazal fonksiyonlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir. Uluslararası Astım Uzlaşma Raporu'nda İmmünoterapiyle ilgili şu öneriler sıralanmıştır:

●İmmünoterapi yalnızca allerji eğitimi almış ve anaflaktik reaksiyonların tedavisini bilen doktorlar tarafından yapılmalıdır.

●İmmünoterapi uzaklaştırılamayan antijenlere bağlı semptomları olan hastalarda ve ancak optimum farmakolojik tedaviye yeterli yanıt alınamıyorsa düşünülmelidir.

•Multiple allerjen duyarlılığı olan ve/veya nonallerjik uyarılara duyarlı olan hastalar immünoterapiden yarar görmeyebilir.

•Çocuklarda ve genç erişkinlerde immünoterapi daha etkilidir.

•İmmünoterapiye bağlı ölümcül reaksiyonlar ve diğer sistemik reaksiyonlar semptomatik hastalarda daha sıktır. Bu nedenle astımlı hastalar enjeksiyon sırasında mutlaka asemptomatik olmalıdır.

•Enjeksiyondan sonra hasta en az 30 dakika gözlenmelidir.

•Farmakolojik tedavi ile FEV1 veya PEF öngörülenin en az % 70'i olmalıdır.

•İmmünoterapi yalnızca etkinliği kanıtlanmış antiijenlerle yapılmalıdır (2).



MATERYAL VE METOD

14 Ocak 2004 ile 28 Aralık 2004 tarihleri arasında Dr. Lutfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 6-14 yaş arasındaki hastalardan yapılan muayene ve tetkikler sonucunda hafif persistan astım tanısı alan 62 hasta prospektif olarak değerlendirildi.

Hastalardan hemogram, periferik kanda eozinofil düzeyi, sedimentasyon, PPD, gaitada parazit, nazal smearde eozinofili, PA Akciğer grafisi, Water's grafi, total IgE tetkikleri istendi. Yirmi bir parametrelilik prick test uygulandı.

Total IgE'ye hastanemizin biokimya laboratuvarın'da ELISA yöntemiyle bakıldı. Kanda eozinofili, otomatik makineden alınan ayrıntılı hemogramda eozinofil oranının % 5'ten fazla olması durumunda pozitif kabul edildi. Tüm hastalarda nazal smear bir eküvyon aracılığı ile sürüntü metoduyla alınıp lama yayıldıktan sonra Giemza boyası ile boyanarak yapıldı. Mikroskopta büyük büyültmede her alanda en az bir eozinofil görülmesi pozitif olarak kabul edildi.

Prick test uygulamasında eğer hasta kullanıyorsa iki hafta öncesinde tüm antihistaminik içeren ilaçlar kesildi. Test ön kolun iç kısmına solüsyonlar aralarında en az 2 cm olacak şekilde birer damla damlatılarak uygulandı. Kola damlatılan her test solüsyonunun üstüne staller point (ucu prizmatik, disposable polymethacrylate, deri ve deri altı dokusuna zarar vermeyen, yeterli doz test solüsyonunun deri ile temasını sağlayan, özellikle prick testlerin kolay ve emniyetli uygulanması için imal edilmiş iğne) batırıldı. Test sonucu uygulamadan 20 dakika sonra okundu. Sonuçlar, test solüsyonuna verilen cevap pozitif (histamin) ve negatif kontrollere göre karşılaştırılıp değerlendirildi. Testin pozitiflik derecesi ise şu şekilde değerlendirildi:

- (+): Pozitif kontrolden küçük ancak negatif kontrolden büyük eritem-endürasyon
- (++): Pozitif kontrolün yarısı kadar eritem-endürasyon
- (+++): Pozitif kontrolle aynı derecede eritem-endürasyon
- (++++): Pozitif kontrolün iki katı kadar eritem-endürasyon

Hastalara tanı aşamasında aeroallerjenler için uygulanan prick test 21 test solüsyonu içeriyordu. Bu allerjenler sırasıyla şu şekildeydi:

1. Pozitif kontrol (histamin)
2. Negatif kontrol (serum fizyolojik)

3. Dermatophagoides Farinea
4. Dermatophagoides Pteronyssinus
5. Aspergillus Mix
6. Cladosporium
7. Penisillum
8. Hamam böceği (Blatella Germanica)
9. Kedi tüyü
10. Köpek tüyü
11. Tüy karışımı
12. Ağaç polenleri (Kızılağaç, Huş, Fındık, Gürgen)
13. Kavak-Söğüt
14. 12'li ot karışımı (Parmak otu, Delice otu, Çayır kelp kuyruğu, Çayır salkım otu, Tatlı ilkbahar otu, Yulaf, Çayır yumağı, Agrortis, Vulgaris, Holcus Lanatus, Cynoder Dactylon, Bronus)
15. 4'lü hububat karışımı (Arpa, Buğday, Yulaf, Mısır)
16. 4'lü ot polenleri
17. Zeytin
18. Çınar
19. Ihlamur
20. Çam
21. Çavdar

Hastalara tekrarlayan nefes darlığı, wheezing, öksürük yakınmalarının varlığında; mevsimsel değişiklik, ailede astım ve atopik bulguların olması gibi destekleyici bulgular eşliğinde, uygulanan spirometrik ölçümlerde bronkodilatör ilaç sonrası FEV1'de % 12 veya daha fazla artış saptanması durumunda astım tanısı konuldu. Astım tanısı alan hastalar astım şiddeti açısından değerlendirildi. Hastalardan semptomları haftada 2-6 gün olan, gece semptomları ayda 2'den fazla görülen ve PEF değişimi % 20-30 olanlar hafif persistan astım olarak kabul edildi. Allerjik rinit tanısı; hastalarda burun kaşınması, akıntı, tıkanıklık, hapşırma şikayetlerinin ataklar halinde tekrarlaması veya sürekli devam etmesi, kulak-burun-boğaz muayenesinde nasal mukozanın soluk ve ödemli olması gibi bulgularının yanında, tanıyı destekleyen IgE düzeyinin yüksekliği, ailede atopi öyküsü ve prick test sonucunun pozitifliği gibi bulgularla konuldu.

Hafif persistan astım tanısı alan hastalar randomize iki gruba ayrılarak birinci gruba montelukast gece yatmadan önce 5 mg, ikinci gruba inhale kortikosteroid (budesonide)

spacer yardımıyla 400 mcg/gün 2 doza bölünerek verildi. Hastalar en az 6 ay süreyle aylık kontrollere çağrılarak takip edildi. Hastalar, tedavi öncesi ve sonrası günlük kısa etkili β_2 agonist kullanımı, haftalık sıkışma, aylık gece uyanma, acile başvuru, hastaneye yatış, okula devamsızlık, egzersizle atak ve FEV1, FVC, FEV1/FVC, FER ve PEF değerleri ile karşılaştırıldı.

Hastaların solunum fonksiyon testleri Micro Plus Spirometer M503 aleti ile ayakta ve gün içinde herhangi bir saatte tek bir kişi tarafından uygulandı. Test sırasında yumuşak mandalla hastaların burun delikleri kapatıldı. FEV1, FVC, FEV1/FVC, FER ve PEF değerleri en az üç kez tekrarlanarak en iyi sonuç değerlendirmeye alındı.

İstatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, grupların tekrarlayan ölçümlerinde eşlendirilmiş t testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 62 hastanın 31'i (%50) montelukast ile tedavi edilen grup 1, 31'i (%50) inhale kortikosteroid ile tedavi edilen grup 2 idi.

Çalışmamızdaki hastaların yaşları 6 ile 14 yaş arasında değişmekteydi. Grup 1'in yaş ortalaması $7,65 \pm 2,08$ yıl, grup 2'nin yaş ortalaması $7,69 \pm 2$ yıl idi. Grup 1 ve grup 2'nin yaş ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,926$) (Tablo III).

IgE düzeyi grup 1'de ortalama 517 ± 611 IU/ml, grup 2'de 579 ± 660 IU/ml idi. Gruplar arasında IgE düzeyleri arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,563$) (Tablo III).

Kan eozinofil oranı grup 1'de $5,28 \pm 3,32$, grup 2'de $5,56 \pm 3$ idi. Grup 1 ve grup 2'nin kan eozinofil oranları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,728$) (Tablo III).

Tablo III: Grup 1 ve Grup 2'nin yaş, IgE düzeyi ve eozinofil oranının karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	t	p
Yaş (yıl)	$7,65 \pm 2,08$	$7,69 \pm 2$	-0,09	0,926
IgE düzeyi IU/ml	$517,48 \pm 611,66$	$579,25 \pm 660,4$	-0,58	0,563
Eozinofil oranı %	$5,28 \pm 3,32$	$5,56 \pm 3$	-0,35	0,728

Grup 1'in 12'si kız (%38,7), 19'u erkek (%61,3), grup 2'nin 16'sı kız (%51,6), 15'i erkek (%48,4) idi. Grup 1 ve grup 2'nin cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,307$) (Tablo IV).

Kilolarına göre grup 1'de 75 persentil ve üstü 13 (%41,9), 25 persentil ve altı 4 (%12,9), grup 2'de 75 persentil ve üstü 8 (%25,8), 25 persentil ve altı 11 (%35,5) çocuk gözlenirken grup 1 ve grup 2 arasında kilo (persentil) dağılımları açısından istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,103$) (Tablo IV).

Boylarına göre grup 1'de 75 persentil ve üstü 18 (%58,1), 25 persentil ve altı 2 (%6,5), grup 2'de 75 persentil ve üstü 13 (%41,9), 25 persentil ve altı 5 (%16,1) çocuk gözlenirken grup 1 ve grup 2 arasında boy (persentil) dağılımları açısından istatistiksel farklılık gözlendi ($p=0,037$) (Tablo IV).

Ailede atopi anamnezi grup 1'in 25 (%80,6), grup 2'nin 26 (83,9) hastasında mevcuttu. Grup 1 ve grup 2 arasında ailede atopi anamnezi varlığı açısından istatistiksel farklılık gözlenmedi (p=0,740) (Tablo IV).

Nazal eozinofili grup 1'deki 4 (%12,9), grup 2'deki 1 (%3,2) çocukta mevcutken grup 1 ve grup 2'nin nazal eozinofili sonuçları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi (p=0,162)(Tablo IV).

Prick test grup 1'de 23 (%74,2), grup 2'de 24 (%77,4) hastada pozitif idi. Dermatophagoides farinea pozitifliği grup 1'de 20 (%64,5), grup 2'de 18 (%58,1) hastada, Dermatophagoides pteronyssinus pozitifliği grup 1'de 20 (%64,5), grup 2'de 22 (%71) hastada saptandı (Tablo IV). Grup 1 ve grup 2'nin Prick test sonuçları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi (p=0,767) (Tablo IV).

Allerjik rinit grup 1'de 27 (%87,1), grup 2'de 21 (%67,7) olguda mevcut idi. Grup 1 ve grup 2 arasında allerjik rinit varlığı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel farklılık gözlenmedi (p=0,06) (Tablo V).

Tablo IV: Grup 1 ve grup 2'nin cinsiyet, kilo/boy persentil, atopi varlığı, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, prick test pozitifliği açısından karşılaştırılması

	Grup 1		Grup 2			
	Kısa	Oran (%)	Kısa	Oran (%)		
Cinsiyet	Kız	12	38,7%	16	51,6%	χ^2 .1,04 p=0,307
	Erkek	19	61,3%	15	48,4%	
Kilo (Persentil)	75 p ve üstü	13	41,9%	8	25,8%	χ^2 .6,18 p=0,103
	25 p ve altı	4	12,9%	11	35,5%	
	26-50	13	41,9%	9	29,0%	
	51-75	1	3,2%	3	9,7%	
Boy (Persentil)	75 p ve üstü	18	58,1%	13	41,9%	χ^2 .8,47 p=0,037
	25 p ve altı	2	6,5%	5	16,1%	
	26-50	2	6,5%	9	29,0%	
	51-75	9	29,0%	4	12,9%	
Atopi	Var	25	80,6%	26	83,9%	χ^2 .0,11 p=0,740
	Yok	6	19,4%	5	16,1%	
Geçirilmiş Enfeksiyon	ÜSYE	17	54,8%	10	32,3%	χ^2 .6,41 p=0,09
	Bronşiolit	0	0,0%	1	3,2%	
	ASYE	2	6,5%	8	25,8%	
Nasal Eozinofili	Var	12	38,7%	12	38,7%	χ^2 .1,95 p=0,162
	Yok	4	12,9%	1	3,2%	
Prick Test	Pozitif	23	74,2%	24	77,4%	χ^2 .0,08 p=0,767
	Negatif	8	25,8%	7	22,6%	

D. Farinea	Pozitif	20	64,5%	18	58,1%	χ^2 :0,272
	Negatif	11	35,5%	13	41,9%	p=0,602
D. Pteronyssinus	Pozitif	20	64,5%	22	71,0%	χ^2 :0,295
	Negatif	11	35,5%	9	29,0%	p=0,587

Tablo V: Grup 1 ve 2'nin prick test sonuçlarının ve allerjik rinit varlığının karşılaştırılması

		Grup 1		Grup 2		
Mantar	Pozitif	1	3,2%	4	12,9%	χ^2 :1,95
	Negatif	30	96,8%	27	87,1%	p=0,162
Hamam böceği	Pozitif	0	0,0%	3	9,7%	χ^2 :3,15
	Negatif	31	100,0%	28	90,3%	p=0,076
Kedi tüyü	Pozitif	0	0,0%	4	12,9%	χ^2 :4,27
	Negatif	31	100,0%	27	87,1%	p=0,039
Köpek tüyü	Pozitif	3	9,7%	3	9,7%	
	Negatif	28	90,3%	28	90,3%	
Tüy karışımı	Pozitif	2	6,5%	0	0,0%	χ^2 :2,06
	Negatif	29	93,5%	31	100,0%	p=0,151
Ağaç polenleri	Pozitif	2	6,5%	2	6,5%	
	Negatif	29	93,5%	29	93,5%	
Kavak-Söğüt	Pozitif	0	0,0%	1	3,2%	χ^2 :1,01
	Negatif	31	100,0%	30	96,8%	p=0,313
12'li Ot karışımı	Pozitif	3	9,7%	2	6,5%	χ^2 :2,18
	Negatif	28	90,3%	29	93,5%	p=0,641
Hububat	Pozitif	2	6,5%	1	3,2%	χ^2 :0,350
	Negatif	29	93,5%	30	96,8%	p=0,554
4'lü Ot polenleri	Pozitif	2	6,5%	0	0,0%	χ^2 :2,06
	Negatif	29	93,5%	31	100,0%	p=0,151
Zeytin	Pozitif	2	6,5%	2	6,5%	
	Negatif	29	93,5%	29	93,5%	
Çınar	Pozitif	1	3,2%	3	9,7%	χ^2 :1,06
	Negatif	30	96,8%	28	90,3%	p=0,301
İhlamur	Pozitif	1	3,2%	3	9,7%	χ^2 :1,06
	Negatif	30	96,8%	28	90,3%	p=0,301
Çam	Pozitif	2	6,5%	3	9,7%	χ^2 :0,218
	Negatif	29	93,5%	28	90,3%	p=0,641
Çavdar	Pozitif	3	9,7%	0	0,0%	χ^2 :3,15
	Negatif	28	90,3%	31	100,0%	p=0,07
Allerjik rinit	Var	27	87,1%	21	67,7%	χ^2 :3,32
	Yok	4	12,9%	10	32,3%	p=0,06

Grup 2'nin tedavi öncesi günlük kısa etkili β_2 agonist kullanımı ortalaması grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,032) (Tablo VI).

Grup 1 ve grup 2'nin tedavi sonrası günlük kısa etkili β_2 agonist kullanımı ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,108$) (Tablo VI).

Grup 1 ve 2'nin günlük kısa etkili β_2 agonist kullanımında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu gözlemlendi ($p=0,0001$) (Grafik 1).

Grup 1 ve 2'nin gece uyanma/ay ortalamasında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu gözlemlendi ($t:20,96$ $p=0,0001$) (Grafik 1).

Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi ve sonrası gece uyanma/ay ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,21$, $p=0,058$) (Tablo VI).

Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi ve sonrası sıkışma/hafta ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,21$, $p=0,098$) (Tablo VI).

Grup 1 ve 2'nin sıkışma/hafta ortalamasında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu gözlemlendi ($p=0,0001$) (Grafik 1).

Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi ve sonrası acile başvuru ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,932$, $p=0,879$) (Tablo VI).

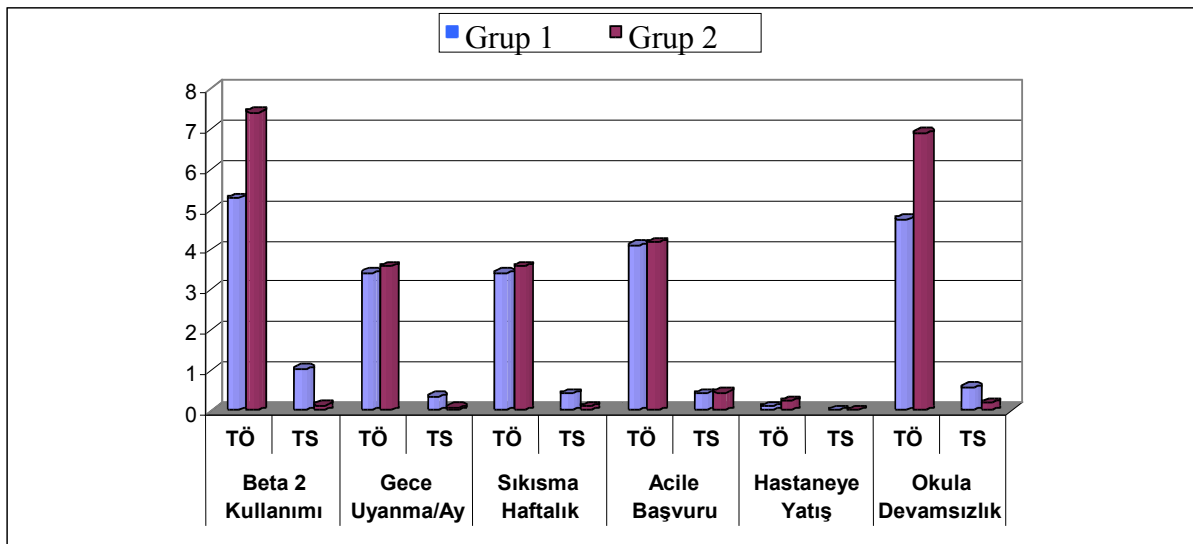
Grup 1 ve 2'nin acile başvuru ortalamasında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu gözlemlendi ($p=0,0001$) (Grafik 1).

Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi ve sonrası hastaneye yatış ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,444$) (Tablo VI).

Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi ve sonrası hastaneye yatış ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Grafik 1).

Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi ve sonrası okula devamsızlık ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,685$, $p=0,140$) (Tablo VI).

Grup 1 ve 2'nin okula devamsızlık ortalamasında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (Grafik 1)



Grafik 1: Grup 1 ve grup 2'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası semptomlarının karşılaştırılması

Tablo VI: Grup 1 ve grup 2'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası semptomlarının karşılaştırılması

		Grup 1	Grup 2	t	p
β_2 Agonist Kullanımı	Tedavi Öncesi	5,29±3,37	7,42±4,2	-2,20	0,032
	Tedavi Sonrası	1,03±3,04	0,13±0,5	1,63	0,108
	t	8,18	9,94		
	p	0,0001	0,0001		
Gece Uyanma/Ay	Tedavi Öncesi	3,42±0,5	3,58±0,5	-1,27	0,21
	Tedavi Sonrası	0,35±0,8	0,06±0,25	1,93	0,058
	t	20,96	38,54		
	p	0,0001	0,0001		
Sıkışma/Hafta	Tedavi Öncesi	3,42±0,5	3,58±0,5	-1,27	0,21
	Tedavi Sonrası	0,42±0,99	0,1±0,4	1,68	0,098
	t	17,29	34,04		
	p	0,0001	0,0001		
Acile Başvuru	Tedavi Öncesi	4,1±4,59	4,19±4,27	-0,09	0,932
	Tedavi Sonrası	0,42±0,85	0,45±0,81	-0,15	0,879
	t	4,97	5,29		
	p	0,0001	0,0001		
Hastaneye Yatış	Tedavi Öncesi	0,1±0,54	0,23±0,76	-0,77	0,444
	Tedavi Sonrası	0±0	0±0	-	-
	t	1	1,65		
	p	0,325	0,109		
Okula Devamsızlık	Tedavi Öncesi	4,77±6,23	6,9±6,98	-1,06	0,296
	Tedavi Sonrası	0,57±1,2	0,19±0,68	1,26	0,215
	t	3,12	4,39		
	p	0,005	0,0001		

Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi ve sonrası FEV1 ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,296$, $p=0,215$) (Tablo VII).

Grup 1 ve 2'nin FEV1 ortalamasında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlemlendi ($p=0,0001$) (Grafik 2).

Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi ve sonrası FVC ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,912$, $p=0,208$) (Tablo VII).

Grup 1 ve 2'nin FVC ortalamasında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlemlendi ($p=0,0001$) (Grafik 2).

Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi ve sonrası FEV1/FVC ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlemlenmedi ($p=0,155$, $p=0,682$) (Tablo VII).

Grup 1'in tedavi öncesi ve sonrası FEV1/FVC ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlemlenmedi ($p=0,678$) (Grafik 2).

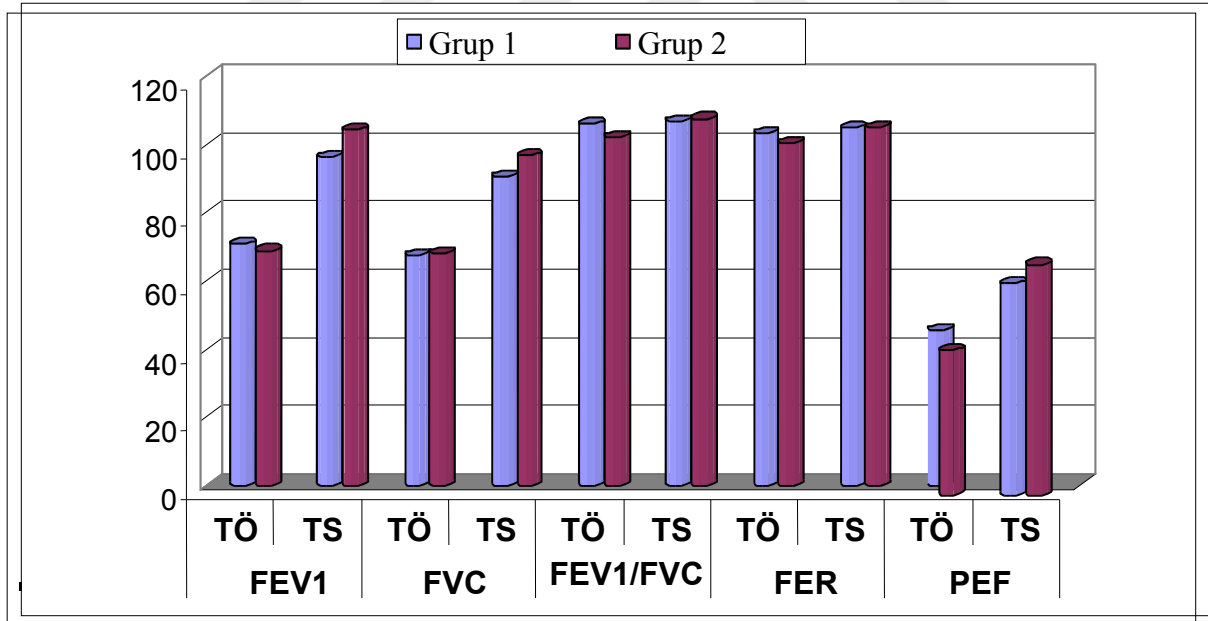
Grup 2'nin FEV1/FVC ortalamasında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlemlendi ($p=0,006$) (Grafik 2)

Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi ve sonrası FER ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlemlenmedi ($p=0,353$ $p=0,917$) (Tablo VII).

Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi ve sonrası FER ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$) (Grafik 2).

Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi ve sonrası PEF ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlemlenmedi ($p=0,438$, $p=0,311$) (Tablo VII).

Grup 1 ve 2'nin PEF ortalamasında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlemlendi ($p=0,0001$) (Grafik 2).



Grafik 2: Grup 1 ve grup 2'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası solunum fonksiyon testleri

Tablo VII: Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

		Grup 1	Grup 2	t	p
FEV1	Tedavi Öncesi	70,58±16,64	68,69±19,69	0,41	0,685
	Tedavi Sonrası	96,19±20,69	103,97±20,22	-1,50	0,14
	t	-7,11	-11,07		
	p	0,0001	0,0001		
FVC	Tedavi Öncesi	67,31±18,52	67,85±20,23	-0,11	0,912
	Tedavi Sonrası	90,43±19,32	96,58±18,7	-1,27	0,208
	t	-6,05	-8,85		
	p	0,0001	0,0001		
FEV1/FVC	Tedavi Öncesi	105,77±9,99	101,9±11,15	1,44	0,155
	Tedavi Sonrası	106,61±8,59	107,35±5,21	-0,41	0,682
	t	-0,42	-2,94		
	p	0,678	0,006		
FER	Tedavi Öncesi	103,19±10,02	100,26±14,3	0,94	0,353
	Tedavi Sonrası	104,71±8,34	104,9±6,04	-0,11	0,917
	t	-0,795	-1,746		
	p	0,433	0,091		
PEF	Tedavi Öncesi	45,4±15,72	42,32±15,31	0,78	0,438
	Tedavi Sonrası	61,9±20,29	67,55±23,13	-1,02	0,311
	t	-5,2	-6,014		
	p	0,0001	0,0001		

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Astım çocukların yaklaşık % 10'unu etkileyen ve çocuklukta en sık rastlanan kronik hastalıktır (66). Tüm dünyada çocukluk astımının yaygınlığı ve bu nedenle hastaneye yatış oranları artmaktadır (67). Çocuklardaki astım tedavisinin klinik yararları dar terapötik indeks, uzun dönemde tolerabilite ve uygulama sıklığı ve/veya zorluğu nedeniyle sınırlıdır (68). Bu nedenle etkili, iyi tolere edilebilen, kolayca alınabilen yeni tedaviler kronik astım tedavisinde avantajlar sağlayacaktır (69).

Çalışmaların çoğunda çocuklarda astımın erkek/kız oranının 1,2-2/1 olarak rapor edilmektedir (70,71). Bizim çalışmamızda 62 hafif persistan astımlı çocuğun 34'ü erkek, 28'i kız olup erkek/kız oranı 1,21/1 olarak bulundu.

Anne ve babanın her ikisinde birden veya sadece birinde astım var olması çocuklarda astım gelişimi için önemli risk faktörüdür (18). Gürkan F. ve arkadaşlarının Diyarbakır'da yaptığı bir çalışmada 140 astımlı hastada ailede atopi öyküsü % 66 olarak bulunmuştur (72). Bizim çalışmamızda ailede atopi öyküsü hastaların % 82,3'ünde mevcuttu. Bu sonuçlar ailede atopi öyküsünün olmasının önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

Ev içi allerjenleri astımlı bir çok vakada önemli bir rol oynamaktadır. Bu allerjenler ev tozu akarları, hayvan tüyü, hamam böceği ve mantarları içermektedir. Dünyada prick test sonuçlarına göre ev tozu akarlarına cilt testi pozitifliği % 30,9 ile 79,5 arasında değişmektedir (73). İtalya'da yapılan bir çalışmada *Dermatophagoides pteronyssinus*'a karşı % 54, polenlere karşı % 19 oranında prick test ile pozitiflik saptanmıştır (74). Bizim çalışmamızda hastaların % 75,8'inde prick test pozitif olarak bulundu. Vakalarımızın % 67,8'inde *Dermatophagoides pteronyssinus*'a karşı, % 61,3'ünde *Dermatophagoides farinea*'ya karşı allerji saptandı. Bu sonuçlar ev tozu akarlarının astımlı hastalarda ne denli önemli bir yeri olduğunu vurgulamaktadır.

Astımlı çocukların çoğu normal ağırlık, boy ve büyüme hızına sahiptirler. Ancak çok küçük bir kısmı düşük sosyoekonomik seviye ve bazı astım ile ilişkili nedenlerden dolayı daha kısa ve daha az kiloludurlar (75). Bizim çalışmamızda hastalarımızın boy persentilleri % 50'sinde 75 ve üstü, % 11,3'ünde 25 ve altında, kilo persentilleri % 33,8'nde 75 ve üstü, %24'ünde 25 ve altı idi.

Astım çocuklarda okul devamsızlığının en önemli nedenlerinden biridir. Astım çocukların akademik başarılarını ve sosyal iletişimlerini olumsuz yönde etkilemektedir

(76). Bizim çalışmamızda okula giden hastalarda tedavi öncesi ortalama devamsızlık montelukast ile tedavi edilen grupta $4,77\pm 6,23$, inhale kortikosteroid ile tedavi edilen grupta $6,9\pm 6,98$ olarak bulundu.

Astım acil servislere başvuru nedenlerinin önde gelen sebeplerindedir. Astım nedeni hastaneye yatışlarda tüm dünyada artış olmuştur. Bir çalışmada 0-14 yaş grubu için hastaneye yatışlarda Yeni Zelanda'da 10 kat, Avustralya'da 8 kat, İngiltere ve Galler'de 6 kat, Kanada'da 4 kat, Amerika'da 3 kat artış olduğu görülmüştür (11,12). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ortalama acile başvuru montelukast ile tedavi edilen grupta $4,1\pm 4,59$, inhale kortikosteroid ile tedavi edilen grupta $4,19\pm 4,27$ olarak saptandı.

Lökötrienler astım patogeneğinde önemli mediatörlerdir. Mast hücresi, eozinofil gibi inflamatuvar hücrelerden salınan lökötrienler; bronkokonstrüksiyona, mukus sekresyonuna ve vasküler permeabilite artışına neden olurlar (11,77). Lökötrienleri bloke eden, reseptör antagonistleri ve 5-lipooksijenaz inhibitörlerini inceleyen araştırmalar; 12 yaş ve daha büyük çocuklarda astım kontrolünde düzelme olduğunu göstermiştir (9). Son yıllarda artan çalışmalarda 2 yaş ve üzerindeki çocuklarda da olumlu sonuçlar alındığı gösterilmiştir (68). Çalışmamızda 6-14 yaş arası hafif persistan astımlı hastalarda lökötrien reseptör antagonisti montelukastın ve inhale kortikosteroid budesonidenin etkinliği karşılaştırıldı.

Knoor ve arkadaşlarının kronik astımlı 6-14 yaş arası 336 çocuk üzerinde 8 hafta süreyle yaptığı çok merkezli, çift kör, randomize çalışmada montelukast plasebo ile karşılaştırılmış, total günlük ihtiyaç duyulan β_2 agonist kullamındaki azalma, astım atağı sayısında azalma, sabah ölçülen PEF'de artış gibi parametrelerde montelukast plaseboya göre daha anlamlı sonuçlar vermiştir (78). Bizim çalışmamızda hem montelukast ile tedavi edilen grupta hem de inhale kortikosteroid ile tedavi edilen grupta tedavi sonrası total günlük ihtiyaç duyulan β_2 agonist kullamında anlamlı azalma saptanırken her iki grup arasında tedavi sonrası β_2 agonist kullanımı ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi.

Karaman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada montelukastın inhale steroidler ile karşılaştırmalı olarak çocukluk astımındaki klinik etkinliği, tolerabilitesi ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. 8-14 yaş arası klinik olarak stabil 63 hafif persistan astımlı çocuk iki haftalık 'run-in' dönemini takiben iki paralel grup olarak 12 hafta süre ile 'inhale steroid' ya da 'montelukast' grubuna dahil edilmişlerdir. Sonuçlarında montelukastın havayolu obstrüksiyonunda ve günlük semptom skorlarında düzelmeye, gece uyanmalarda, astım atağı oranında ve total günlük ihtiyaç duyulan β_2 agonist kullamında azalmaya yol açtığı,

bu etkinin inhale steroidleri ile elde edilen etkiye benzer olduğu saptanmıştır. Tedavi sonlandırılmasına neden olan herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Bu veriler doğrultusunda, montelukastın 8-14 yaş grubu hafif persistan astımlı çocuklarda iyi tolere edilebilen ve etkili bir seçenek olduğu sonucuna varılmıştır (79). Bizim çalışmamızda da montelukast tedavisi ile gece uyanmalarda ve astım atak sayısında anlamlı azalma olduğu bulundu ve benzer sonuçlar inhale kortikosteroid tedavisi ile de elde edildi.

Reiss ve arkadaşlarının çok merkezli plasebo kontrollü çalışmasında hastalara 3 ay boyunca montelukast ve plasebo uygulanmış, aktif tedavi alanlarda astım ataklarında % 31 azalma, semptomsuz gün sayısında % 37 artış saptanmıştır. Plaseboya kıyasla montelukast alımından 12-24 saat sonra PEF ölçümlerinde anlamlı artışlar görülmüştür. Plasebo grubundaki hastalara göre montelukast kullanan hastalarda gerektiğinde β_2 agonist kullanımında % 22'lik bir azalma bildirilmiştir (80). Bizim çalışmamızda hem montelukast ile tedavi edilen grupta hem de inhale kortikosteroid ile tedavi edilen grupta tedavi sonrası acile başvuru sıklığında anlamlı azalma saptanırken her iki grup arasında tedavi sonrası acile başvuru sıklığı arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi.

Knoor ve arkadaşlarının 2-5 yaş arası persistan astımlı 689 çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada 12 hafta süreyle verilen 4 mg montelukastın plaseboya göre gündüz astım skorları, gece boyunca astım semptomları, astım semptomlarıyla geçen günlerin yüzdesi, β_2 agonist veya oral kortikosteroid için ihtiyaç ve periferik kan eozinofili gibi birçok astım kontrol parametresinde anlamlı düzelme sağladığı saptanmıştır (68). Bizim çalışmamızda 6-14 yaş arası hafif persistan astımlı çocuklarda 5 mg montelukast tedavisi ile gündüz astım semptomlarında, gece uyanmalarında, astım atağı nedeniyle acile başvurularında ve okula devamsızlık sayılarında anlamlı azalma olduğu ve bu sonuçların inhale kortikosteroidler ile elde edilen sonuçlara benzer olduğu bulundu.

Jung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6-18 yaş arası 31 persistan astımlı çocuğa uygulanan montelukast tedavisi ile spirometre kullanılarak ölçülen solunum fonksiyon testlerinde anlamlı düzelme olduğu saptanmıştır (81).

Persistan astımlı 6-14 yaş arası çocuklarda 8 hafta süre ile yapılan çok merkezli randomize, çift kör bir çalışmada montelukast tedavisi ile FEV1 ve PEF değerlerinde belirgin artış olduğu bildirilmiştir (82).

Muijsers ve arkadaşlarının 2-14 yaş arası persistan astımlı çocuklarda 8 hafta süreli randomize, çift kör çalışmasında montelukast tedavisi ile FEV1 değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır (83).

Willams ve arkadaşlarının çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında 6-14 yaş arası kronik astımlı çocuk grubunda hem montelukast hem de inhale kortikosteroid tedavisi ile FEV1 değerlerinde yükselme gözlenmiştir (84). Bizim çalışmamızda hem montelukast hem de inhale kortikosteroid tedavisi sonrası FEV1 ve PEF değerlerinde anlamlı artış olduğu görüldü. İn hale kortikosteroid tedavisi ile FEV1/FVC değerinde anlamlı artış saptanırken, montelukast tedavisi ile FEV1/FVC değerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Her iki grupta tedavi sonrası FER değerinde istatistiksel farklılık gözlenmedi.

Sonuç olarak; astım patogenezinde sisteinil lokötrienlerin önemli bir rol üstlendiklerine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Lokötrien sentez inhibitörleri ve reseptör antagonistlerinin; fizyolojik, çevresel ve alerjik uyarılar ile tetiklenen astım semptomlarını azalttıkları birçok çalışmada gösterilmiştir. Astımlı hastalarda tedavi boyunca elde edilen klinik iyiliğin devam etmesi ve steroid gereksinimini azaltıcı etkileri hastalığın doğal seyri üzerinde de olumlu etkileri olabileceğini desteklemektedir. Tüm bu nedenlerle; antilokötrienler hafif persistan astımda ilk seçenek olarak önerilmekte, daha ileri basamaklarda kortikosteroidlere eklenmelerinin astım seyrinde olumlu etki yaratacağı öne sürülmektedir. Oral uygulamaları nedeniyle inhaler ilaçlara uyum sağlayamayan hastalarda, özellikle çocuk yaş grubunda tercih edilebilecekleri belirtilmektedir (85).

Çalışmamız sonucunda hafif persistan astımlı çocuklarda tek başına monlelukast tedavisinin kolay uygulanabilir, güvenilir ve inhale kortikosteroidler kadar etkili bir seçenek olduğunu saptadık. Antilokötrien ilaçların astım tedavisindeki yerlerinin tam olarak belirlenmesi için daha fazla klinik deneyim elde edilmesi gerektiği kanısındayız.

ÖZET

Hafif persistan astım tanısı almış çocuklarda lökotrien reseptör antagonisti ile inhale kortikosteroid tedavisinin etkinliğini karşılaştırmak için bu çalışma planladı. 14 Ocak 2004 ile 28 Aralık 2004 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 6-14 yaş arasındaki hastalardan yapılan muayene ve tetkikler sonucunda hafif persistan astım tanısı alan 62 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalarımızın 34'ü erkek, 28'i kız olup erkek/kız oranı 1,21/1 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda astımın erkeklerde daha yüksek oranda olduğu görüldü.

Ailede atopi öyküsü hastalarımızın % 82,3'ünde mevcuttu. Astım gelişimi açısından ailede atopi öyküsünün olmasının önemli bir risk faktörü olduğu görüldü.

Hastalarımızın % 67,8'inde Dermatophagoides pteronyssinus'a karşı, % 61,3'ünde Dermatophagoides farinea'ya karşı allerji bulunarak ev tozu akarlarının astımlı hastalarda en önemli aeroallerjenler olduğu görüldü.

Hastalarımızın boy persentilleri % 50'sinde 75 ve üstü, % 11,3'ünde 25 ve altında, kilo persentilleri % 33,8'nde 75 ve üstü, %24'ünde 25 ve altı idi.

Okula giden hastalarımızda tedavi öncesi ortalama devamsızlık montelukast ile tedavi edilen grupta 4,77±6,23, inhale kortikosteroid ile tedavi edilen grupta 6,9±6,98 olarak bulundu.

Tedavi öncesi ortalama acile başvuru montelukast ile tedavi edilen grupta 4,1±4,59, inhale kortikosteroid ile tedavi edilen grupta 4,19±4,27 olarak saptandı.

Hem montelukast ile tedavi edilen grupta hem de inhale kortikosteroid ile tedavi edilen grupta tedavi sonrası total günlük ihtiyaç duyulan β_2 agonist kullanımda anlamlı azalma saptanırken her iki grup arasında tedavi sonrası β_2 agonist kullanımı ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi.

Hastalarımızda montelukast tedavisi ile gece uyanmalarda ve astım atak sayısında anlamlı azalma olduğu bulundu ve benzer sonuçlar inhale kortikosteroid tedavisi ile de elde edildi.

Hem montelukast ile tedavi edilen grupta hem de inhale kortikosteroid ile tedavi edilen grupta tedavi sonrası acile başvuru sıklığında anlamlı azalma saptanırken her iki grup arasında tedavi sonrası acile başvuru sıklığı arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi.

Hafif persistan astımlı 6-14 yaş arası çocuklarda 5 mg montelukast tedavisi ile gündüz astım septomlarında, gece uyanmalarında, astım atağı nedeniyle acile başvurularında ve okula devamsızlık sayılarında anlamlı azalma olduğu ve bu sonuçların inhale kortikosteroidler ile elde edilen sonuçlara benzer olduğu bulundu.

Hastaların hem montelukast hem de inhale kortikosteroid tedavisi sonrası FEV1 ve PEF değerlerinde anlamlı artış olduğu görüldü. İn hale kortikosteroid tedavisi ile FEV1/FVC değerinde anlamlı artış saptanırken, montelukast tedavisi ile FEV1/FVC değerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Her iki grupta tedavi sonrası FER değerinde istatistiksel farklılık gözlenmedi.

Sonuç olarak; bu çalışmada hafif persistan astımlı çocuklarda tek başına monlelukast tedavisinin kolay uygulanabilir, güvenilir ve inhale kortikosteroidler kadar etkili bir seçenek olduğunu saptadık. Antilokötrien ilaçların astım tedavisindeki yerlerinin tam olarak belirlenmesi için daha fazla klinik deneyim elde edilmesi gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Dağlı E. Astım. Klinik Çocuk Forumu Çocuk Göğüs Hastalıkları Özel Sayısı 2003; 3 (1): 4-12.
2. Şekerel B.E, Kalaycı Ö. Çocukluk çağında Kronik astma tedavisi. In: Kalyoncu A.F, editör. Bronş Astması ve Allerji Hastalıkları, 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 42-55.
3. Busse W.W, McGill K.A, Horwitz R.J. Leukotriene pathway inhibitors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Clin Exp Allergy 1999; 29 (2): 110-5.
4. Amin N. Childhood asthma: management and prevention. In: Dozor A.J, editor. Primary Pediatric Pulmonology. New York: Futura Publishing Company, 2001; 8: 137-162.
5. Barış İ, Şahin A, Çöplü L, Emri S, Selçuk Z.T, Savcı S. Astmaya karşı 5000 yıllık çare arayışı. In: Kalyoncu A.F, editör. Bronş Astması, 2. Baskı. Ankara: Kent Matbaacılık, 1996: 9-13.
6. Öneş Ü, Güler N, Tamay Z. Allerji ve allerjik hastalıklar. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. Pediatri Cilt 1, 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2002; 10: 609-647.
7. Tomaç N, Saraçlar Y. Astım epidemiyolojisi. Klinik Çocuk Forumu Pediatrik Allerji Özel Sayısı 2, 2003; 3 (4): 6-16.
8. Tuncer A. Çocukluk çağında bronşial astım tanısı ve ayırıcı tanısı. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18 (6): 712-23.
9. Leung Y.M. Allergic disorders. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 17 th edition. Philadelphia: WB Saunders Comp, 2004; 130: 743-792.
10. Perzanowski M.S, Luay W. Ng'ang'a, Melody C. Corter, Joseph Odhiambo. Atopi, asthma and antibodies to ascaris among rural and urban children in Kenya. The Journal of Pediatrics 2002; 140: 582-88.
11. Georgen P.J, Weiss K.B. Epidemiology of asthma. In Busse W.W, Holgate S.T. eds. Asthma and Rhinitis. USA: Blackwell Scientific Publication, 1995: 15-28.
12. Von Mutius E. The rising trend in asthma and allerjik disease. Clin Exp Allerji 1998; 28 (5): 45-9.
13. Bavbek S. Astım epidemiyolojisi ve risk faktörleri, Anlar Y.F, Kalaycı Ö. Astımda immunopatolojik mekanizmalar. T Klin Allerji-Astım 2000; 2: 57-72.

14. Wiesch D.G, Samet J.M. Epidemiology and natural history of asthma. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson Faktörleri, Yunginger JW, Busse WW eds. *Allerji Principles and Practice*. USA: Mosby-Year Book 1998: 799-815.
15. Wright AL. The epidemiology of the atopic child: Who is at risk factor what? *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113 (Suppl): 52-7.
16. To T, Vydykhan TN, Dell S, Taasoudji M, Haris JK. Is obesity associated with asthma in young children? *J. Pediatr* 2004; 144 (2): 162-8.
17. Camelo Nunes IC, Sole D, Naspitz CK. Risk factors and clinical evolution of asthma in children. *J Pediatr (Rio J)*. 1997; 73 (3): 151-160.
18. Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (2): 3-10.
19. Sly R.M. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 233-52.
20. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. Childhood environment and adult atopy: Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 415-20.
21. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development and childhood asthma. *Am J Public Health*. 2004; 94 (1): 136-40.
22. Kelly Y.J, Brabin B.J, Milligan P.I, Heaf D.P, Reid J, Pearson M.G. Maternal asthma, premature birth and the risk of respiratory morbidity insidans schoolchildren insidans merseyside. *Thorax* 1995; 50 (5): 525-30.
23. Nimmagadda S.R, Evans R. *Allerji: Etiology and epidemiology*. *Pediatr Rev* 1999; 20 (4): 111-5.
24. Kramer M.S. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of woman at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: 133.
25. Scrinho ES, Scrinho S, Ferreira OS, Brito WP. Risk factors for childhood asthma in Fernando de Noronha: a case control study. *J Pediatr (Rio J)*. 1995; 71 (5): 270-2.
26. Peat J.K, Li J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1-10.
27. Holt P.G, MacabuasC, Prescott S.L, Sly P.D. Microbial stimulation as an etiologic factor in atopic disease. *Allergy* 1999; 54: 12-6.
28. Streerenberg P.A, Van Amsterdam G.C, Vandebriel RJ, Vos J.G, Van Bree L, Van Loveren H. Environmental and lifestyle factors may act in concert to increase the

- prevalence of respiratory allergy including asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1304-30.
29. Chererhes-Panta P, Popa M, Iacob D, Mureson M. In Process Citation. *Pneumologia* 2003; 52 (2):134-40.
 30. Türктаş H, Türктаş İ. Astma, 1. Baskı. Ankara: Bozkır Matbaacılık, 1998: 185-9.
 31. Nelson D.A, Johnson C.C, Divine G.W, Strauchman C, Joseph G.L.M, Ownby D.R. Ethnic Differences insidans the prevalence of asthma insidans middle class children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 21-6.
 32. Child F, Lenney W, Clayton S, Daviess. The association of maternal but not paternal genetic variation in GSTP1 with asthma phenotypes in children. *Respir Med.* 2003; 97 (12): 1247-56.
 33. Ehrlich R.I, Du Toit D, Jordaan E, Zwarenstein M, Potter P, Volmink J.A, Weinberg E. Risk factors for childhood asthma and wheezing: Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (3 Pt 1): 681-8.
 34. Hu F.B, Persky V, Flay B.R, Zelli A, Cooksey J, Richardson J. Prevalence of asthma and wheezing in public schoolchildren: association with maternal smoking during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79 (1):80-4.
 35. Sears M.R, Holdaway M.D, Flannery E.M, Herbison G.P, Silva P.A. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyperresponsiveness and asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75 (5): 392-8.
 36. Salvi S, Frew A, Holgate S.T. Is diesel exhaust asthma cause of increasing allergies? *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 4-8.
 37. Sarpong S.B, Hamilton R.G, Eggleston P.A. Socioeconomic status and race as risk factors for cockroach allergen exposure and sensitization insidans children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97 (6): 1393-1401.
 38. Rosentreich D.L. The role of Cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *New England Journal of Medicine* 1997; 336 (19): 1356-63.
 39. Hijazi N, Abalkhail B, Seaton A. Asthma and respiratory symptoms insidans urban and rural Saudi Arabia. *Eur Respir J* 1998; 12: 41-4.
 40. Lang D.M. Asthma and urban environment. *Practical Allergy Immunol* 1995; 10 (6): 225-30.

41. Hasan M.M, Gofin R, Bar-Yishay E. Urbanization and the risk of asthma among schoolchildren in the Palestinian Authority. *J Asthma* 2000; 37 (4): 353-60.
42. Erkan L. Çocuklarda astma. In Barış İ (ed). *Bronş Astması*, Ankara; 1991: 87-97.
43. Anderson SD, Daviskas E, Smith CM. Exercise induced asthma: Asthma difference insidans opinion regarding the stimulus. *Allergy Proc* 1989; 10: 215-26.
44. Pierson W.E, Voy R.O. Exercise induced bronchospasm in the XXIII Summer Olympic Games. *Ner Allergy Proc.* 1988; 9: 209-213.
45. Erkan L. Çocuklarda astma. In Barış İ (ed). *Bronş Astması*, Ankara; 1991: 50-62.
46. William W. Hay, Jr. Anthony R. Hayward, Myron J. Levin, Judith M. Sondheimer. *Current Pediatric Diagnosis & Treatment* 16 th edition, 2003: 1051-1079.
47. Murray R.K, Panettieri R.A. Management of asthma: The changing Aproach; Fishman A.P. (ed): *Update: Pulmonary diseases and disorders*. Chapter 5, Mc Gray-Hill Inc. USA; 1992: 67-82.
48. National Instutes of Health Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. Publication No: 95-3659. National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1995.
49. Türктаş H, Türктаş İ. *Astma*, 1. Baskı. Ankara: Bozkır Matbaacılık, 1998: 27-47.
50. Rudolph C.D, Rudolph A.M, Hostetter M.K, Lister G, Siegel N.J. Rudolph's *Pediatrics* 21 st edition 2002; 23: 1950-1963.
51. Bosquet J. Asthma a disease remodelling the airways. *Allergy* 1992; 47: 3-11.
52. Yıldırım N, Akçakaya N, Aydemir E.H, Öz F. Bronş astımı ve allerjik rinit. *Allerjiler* 2001: 9-53, 91-104.
53. Güler N. Kronik öksürüğü olan çocuğa yaklaşım. *Çocuk Dergisi* 2002; 2 (3): 161-169.
54. Crapo R.O. Pulmonary function testing. *N Eng J Med* 1994; 331:25-30.
55. Şekerel B.E, Akpınarlı A. Bronşial astmada solunum fonksiyon testleri. *Katki Pediatri Dergisi* 1997; 18 (6): 724-733.
56. Mortimer K.M. Portable spirometers effective in pediatric asthma evaluation. *Chest* 2003; 123: 1899-1907.
57. Van Aldren W.M.C, Sprikkelman A.B, Hoekstra M.O. Is childhood asthma an inflammatory disease? *Allergy* 1999; 54: 62-7.
58. Martinez F.D. Recognizing early asthma. *Allergy* 1999; 54: 24-8.
59. Kelly H.W. The assessment of childhood asthma. *Pediatr Clin N Am* 2003; 50 (3): 593-608.

60. Şekerel B.E. Çocukluk çağı astımının uzun süreli tedavisi. Çocuk Forumu 1999; 2 (3): 39-42.
61. Gern J.E, Vrtis R, Kristine A, Swenson C. Relationship of upper and lower airway cytokines to outcome of experimental rhinovirus infection. Am J Respir Crit Care Med 2000: 2226-2231.
62. Janssen NA, Brunekreef B, Van Vliet P, Aarts F. The relationship between air pollution from heavy traffic and allergic sensitization, bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in Dutch schoolchildren. Environ Health Perspect 2003; 111 (12): 1512-18.
63. Canbakan S, Çapan N. Astımda kronik tedavi. T Klin Allerji-Astım 2000; 2: 90-96.
64. Agerhoft L, Pederson S. Effect of long term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J med 2000; 343: 1364-9.
65. Warner J.O, Naspitz C.K, Maria C.R. Management of chronic asthma in children between 5 and 18 years of age. In: Naspitz C.K, Szeffler S.J, Tinkelman D.G, Warner J.O, editors. Textbook of Pediatric Asthma: An International Perspective. United Kingdom: Martin Dunitz. 2001: 149-188.
66. Leung D.Y.M. Allergic immune response. In: Biermann C.W, Pearlman D.S, Shapiro G.G, Buse W.W, eds. Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood. Philadelphia: WB Saunders Comp, 1996:68-69.
67. Wasserman S.I. Biochemical mediators of allergic reactions. In: Patterson R, Grammer L.C, Greenberger P.A, eds. Allergic Diseases. Philadelphia: Lippincott-Raven Co, 1997: 49-57.
68. Knorr B, Franchi L, Bisgaard M, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment persistent asthma in children aged 2 to 5 years. Pediatrics 2001; 180: 48.
69. Gülle S, Can D, Atlıhan F, Altınöz S. Astım tedavisinde lökotrien reseptör antagonistlerin yeri. Ege Pediatri Bülteni 2005; 12 (1): 1-6.
70. Falede A.G, Olawuyi F, Osinusi K, Onadeka B.O. Prevalance and severity of symptoms of asthma, allergic rhino-conjunctivitis and atopic eczema in secondary school children in Ibadan, Nigeria. East Afr Med J 1998; 75 (12): 695-8.
71. Woolcock A.J, Peat J.K. Evidence for the increase in asthma worldwide. Ciba Found Symp 1997; 206: 122-34.

72. Gürkan F, Davudoğlu M, Bilici M, Dagli A, Haspolat K. Asthmatic children and risk factors at a province in the Southeast of Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002; 30 (1): 25-9.
73. Kongpanichkul A, Vichyanond P, Tuchinda M. Allergen skin test reactivities among asthmatic Thai children. *J Med Assoc Thai* 1997; 80 (2): 69-75.
74. Cantani A, Micera M. Epidemiology of atopy in 220 children. Diagnostic reliability of skin prick tests and total and spesifik IgE levels. *Minerva Pediatr*. 2003; 55: 129-42.
75. McCowan C, Neville R.G, Thomas G.E, Crombie K. Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland. *BMJ* 1998; 316: 668-672.
76. Von Mutis E. The burden of childhood asthma. *Arch Dis Child* 2000; 82 (2):112-5.
77. Weiss S.T, Asthma Epidemiology. In: Fishman A.P. eds. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw-Hill, 1998: 735-755.
78. Knorr B, Matz J, Berstein J.A, et al. Montelukast for choronic asthma in 6-14-year-old children: a randomized, double-blind trial . *JAMA* 1998; 279 :1181-1187.
79. Karaman O, Sunneli L, Uzuner N, et al. Evaluation of montelukast in 8 to 14 year old children with mild persistent asthma and compared with inhaled corticosteroids. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004; 32 (1): 21-7.
80. Reis T.F, Chervinsky P, Dochorn R, et al. Montelukast, a once daily leukotrien receptor antagonist in the treatment of chronic asthma. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1213-1233.
81. Jung A, Kalicki B, Zuber J, Dadas E, Straz- Zebrowska E. Spirometry evaluation of montelukast treatment in children with bronchial asthma. *Pol Merkuriusz Lek* 2002; 12 (68) : 92-4.
82. Jarvis B, Markham A. A review of its therapeutic potential in persistent asthma. *Drugs* 2000; 59 (4): 891-928.
83. Muijsers R.B, Noble S. Montelukast : a review of its therapeutic potential in asthma in children 2 to 14 years of age. *Paediatr Drugs* 2002; 4 (2): 123-39.
84. Willams B, Noonan G, Reiss F, et al. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. *Clinical and Experimental Allergy* 2001; 31: 845-854.
85. Mungan D. Astma tedavisinde lokötrien sentez inhibitörleri ve reseptör antagonistleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: Ek 1: 5-15.