



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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIM HASTALARINDA
ASTIM KONTROL TESTİ ve
YOĞUNLAŞTIRILMIŞ NEFES HAVASINDAKİ
BELİRTEÇLER ile ASTIM KONTROL
DÜZEYİ ve ASTIM ŞİDDETİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sinan BALABAN
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özlem KESKİN**

ARALIK-2010

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTİM HASTALARINDA
ASTİM KONTROL TESTİ ve
YOĞUNLAŞTIRILMIŞ NEFES HAVASINDAKİ
BELİRTEÇLER ile ASTİM KONTROL
DÜZEYİ ve ASTİM ŞİDDETİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sinan BALABAN
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özlem KESKİN**

ARALIK-2010

TEZ ONAY SAYFASI

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIM HASTALARINDA ASTIM
KONTROL TESTİ ve YOĞUNLAŞTIRILMIŞ NEFES
HAVASINDAKİ MEDİYATÖRLER ile ASTIM KONTROL
DÜZEYİ ve ASTIM ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Sinan BALABAN
Aralık - 2010**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....
Prof. Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık ” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....
Prof. Dr. Ayşe BALAT
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönüyle “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....
Doç. Dr. Özlem KESKİN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ

1. Prof. Dr. Ayşe BALAT
2. Prof. Dr. Mehmet TARAĞÇIOĞLU
3. Doç. Dr.Özlem KESKİN
4. Doç. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK
5. Doç. Dr. Elif GÜLER

I. ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. M. Yavuz COŞKUN'a,

Birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sevgili hocam Prof. Dr. Ayşe BALAT'a,

Tez çalışmamda bilgi ve deneyimini esirgemeyen, asistanlık eğitimim süresince kaliteli bir şekilde yetişmem için yakın ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini bizlere aktarmak için fazlasıyla çaba ve hoşgörü sarf eden, mesleki, etik ve insani değerlerini her zaman örnek alacağım, tez hocam Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Özlem KESKİN'e Bilgi ve gayretlerini esirgemeyen Çocuk Allerji Bilim Dalı öğretim üyesi hocam Yrd. Doç. Dr. Ercan KÜÇÜKOSMANOĞLU'na

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, sürekli olarak tecrübelerinden faydalandığım ve yetişmemde büyük emeği geçen tüm hocalarıma,

Tez çalışmamda istatistik çalışmalarında desteklerini esirgemeyen sevgili kıdemlim ve arkadaşım Dr. Deniz KÖR ve sayın hocamız Seval KUL'a

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen değerli meslektaşım Dr. Orhan KILIÇ'a, Hasan GÖKMEN'e, Emine YILMAZ'a ve Sevim KANAT'a

Birlikte büyük bir uyum ve zevkle çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde emeği geçen ve sevgileriyle her zaman yanımda olan aileme, sevgisini sürekli yanı başımda hissettiğim ve sonsuz saygı duyduğum sevgili eşim Hatice Kübra BALABAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Sinan BALABAN

Gaziantep,2010

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
KISALTMALAR.....	VIII
TABLO LİSTESİ.....	IX
ŞEKİL LİSTESİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Astım Bronşiale.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	4
2.1.2.1. Konak Faktörleri.....	4
2.1.2.2. Çevresel Faktörler.....	5
2.1.3. Patogenez	7
2.1.3.1. Astımda Havayollarında Bulunan İnflamatuar Hücreler.....	7
2.1.3.2. Astımda Havayollarında Bulunan Yapısal Hücreler.....	8
2.1.3.3. Astımda İnflamasyon.....	8
2.1.3.3.1. Astımda lökotrienlerin rolü.....	9
2.1.3.3.2. Astımda sitokinlerin rolü.....	9
2.1.4. Patofizyoloji.....	10
2.1.4.1. Astımda hava yolu daralması.....	10
2.1.4.2. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının Mekanizmaları...	11
2.1.4.3. Akut Alevlenmeler.....	12
2.1.5. Klinik Tanı.....	12
2.1.5.1. Tıbbi Öykü.....	12
2.1.5.2. Fizik Muayene.....	13
2.1.5.3. Tanı ve İzleme Testleri.....	14

2.1.6. Astım Tedavisi.....	19
2.1.7. Astım Kontrol Düzeyi.....	20
2.1.8 Astım Şiddeti.....	22
2.1.9 Astım Kontrol Testi.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
3.1. Hemogram Ölçümü.....	25
3.2. Total Ig E ölçümü.....	26
3.3. Solunum Fonksiyon Testleri.....	26
3.4. Astım Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	26
3.5. Astım Kontrol Düzeyi.....	26
3.6. Astım Kontrol Testi.....	27
3.7. Deri Testlerinin Uygulanması.....	29
3.8. Yoğunlaştırılmış Nefes Havaının Elde Edilmesi ve Çalışılması.....	31
3.9. İstatistiksel Değerlendirme.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Sosyodemografik Özellikleri.....	32
4.2. Çalışmaya Alınan Hastalarda Astım İçin Risk Faktörleri.....	36
4.2.1 Çalışmaya Alınan Astımlı Hastalara Eşlik Eden Hastalık....	36
4.2.2. Çalışmaya Alınan Astımlı Hastalarda Ailede Atopi Öyküsü.....	37
4.2.3. Çalışmaya Alınan Hastaların Evinde Astım İçin Risk Faktörleri.....	37
4.3. Çalışmaya Alınan Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	38
4.3.1. Hastaların Hemogram ve IgE Sonuçları.....	38
4.3.1.1. Hastaların IgE Düzeylerinin <100 U/ml veya >100 IU/ml dağılımı.....	38
4.3.1.2. Eozinofil Düzeylerinin 400 /ml ve >400/ml Olmasına Göre Dağılımı.....	38
4.3.2. Hastaların Allerji Deri Testi Sonuçları.....	39
4.3.2.1.Hastaların Duyarlı Oldukları Allerjenlere Göre Dağılımı.....	39

4.3.2.2. Birden Fazla Duyarlı Oldukları Allerjenlere Göre Dağılımı.....	39
4.3.3. Çalışmaya Alınan Hastaların Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları.....	40
4.4. Çalışmaya Alınan Hastaların İlaç Kullanımı.....	40
4.4.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımı.....	41
4.5. Hastaların Astım Kontrol Testi Skoru (AKT), Astım Kontrol Düzeyleri ve Astım Şiddetine Göre Dağılımı.....	42
4.6. Hastaların Yoğunlaştırılmış Nefes Havasındaki 8-isoprostan ve Sisteinil Lökotrien.....	44
4.7. Hastaların AKT Skorları ile Yaşları Arasındaki İlişki	45
4.8. Hastaların AKT Skorlarıyla Atopi Durumu Arasındaki İlişki.....	45
4.9. Hastaların AKT Skorlarıyla IgE Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	45
4.10. Hastaların AKT Skorlarıyla Tam Kan Sayımı Değerleri Arasındaki İlişki.....	46
4.11. Hastaların AKT Skorlarıyla SFT Değerleri Arasındaki İlişki.....	47
4.12. Hastaların AKT Skorlarıyla Yoğunlaştırılmış Nefes Havasındaki 8-İsoprostan ve Sisteinil Lökotrien Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	49
4.13. Hastaların AKT Skorlarıyla GİNA'ya Göre Yapılan Astım Şiddeti Değerlendirmesi.....	49
4.14. Hastaların AKT Skorlarıyla Astım Kontrol Düzeyleri Arasındaki İlişki	51
4.15. Hastaların Yoğunlaştırılmış Nefes Havasındaki 8-İsoprostan ve Sisteinil Lökotrien Düzeyleri ile Serum IgE Düzeyleri Arasındaki İlişki	51
4.16. Hastaların Yoğunlaştırılmış Nefes Havasındaki Sisteinil Lökotrien Düzeyi ile Yaş, Deri Testi, Cinsiyet, Absolü Eozinofil Sayısı ve SFT Değerleri Arasındaki İlişki	52
4.17. Hastaların Yoğunlaştırılmış Nefes Havasındaki 8-isoprostan Düzeyi ile Yaş, Deri Testi, Cinsiyet, Absolü Eozinofil Sayısı ve SFT Değerleri Arasındaki İlişki	52

4.18. Hastaların Yoğunlaştırılmış Nefes Havasındaki 8-İsoprostan ve Sisteinil Lökotrien Düzeyleri ile Astım Şiddeti Arasındaki İlişki	53
4.19. Hastaların Serum IgE Düzeyleri ile Absolü Eozinofil Sayısı Arasındaki İlişki.....	54
4.20. Hastaların Serum IgE Düzeyleri ile Yaş, Deri Testi, Cinsiyet ve SFT Değerleri Arasındaki İlişki.....	55
4.21. Hastaların AKT Skorlarıyla İlaç Kullanımı Arasındaki İlişki	55
4.22. Hastaların Yoğunlaştırılmış Nefes Havasındaki 8-İsoprostan ve Sisteinil Lökotrien Düzeyleri ile İlaç Kullanımı Arasındaki İlişki	55
4.23. Hastaların Yoğunlaştırılmış Nefes Havasındaki 8-İsoprostan ve Sisteinil Lökotrien Düzeyleri ile Son Bir Yıldaki Atak Sayısı Arasındaki İlişki.....	57
4.24. Hastaların Evinde Sigara İçimi ile SFT Değerleri ve Egzersiz Dispnesi Arasındaki İlişki.....	58
4.25. AKT Skorunun Astım Kontrol Düzeyini belirlemedeki Başarısının ROC Analizi ile Değerlendirilmesi.....	61
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ.....	73
7. KAYNAKLAR.....	76
8. EKLER.....	85

III. ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIM HASTALARINDA ASTIM KONTROL TESTİ ve YOĞUNLAŞTIRILMIŞ NEFES HAVASINDAKİ BELİRTEÇLER İLE ASTIM KONTROL DÜZEYİ ve ASTIM ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Sinan BALABAN

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özlem KESKİN

Aralık 2010, 83 sayfa

Amaç: Astımda oksidatif stres belirteçlerinden olan 8-isoprostan ve havayolu düz kaslarında kasılma, vasküler permeabilitede artış, mukus sekresyonunun uyarılması ve mukosiliyer klirenste azalma etkileri olan sisteinil lökotrienler yoğunlaştırılmış nefes havasında (YNH) artmıştır. Bu çalışmada çocukluk çağı astım hastalarında astım kontrol testi (AKT) ve YNH'daki sisteinil lökotrien ve 8-isoprostan düzeyleri ile astım kontrol düzeyi (AKD) ve astım şiddeti (AŞ) arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya 173 astımlı çocuk hasta alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, atopi durumu, atak sayısı, nokturnal ve egzersiz dispnesi sayısı, evdeki rutubet, hayvan ve hamamböceği varlığı, evdeki sigara kullanımı, hastaların ilaç kullanımı öğrenildi. Hastalara AKT uygulanıp, doktor tarafından hastanın AKD ve AŞ belirlendi. Tam kan, IgE, deri testi ve SFT değerleri belirlendi. 30 hastanın YNH'da 8-isopostan ve sisteinil lökotrien düzeyleri ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

Sonuçlar: Astım kontrol testi skoru >23 iken kontrol altındaki astımı %80 duyarlılık ve %77 seçicilikle($p=0.0001$) belirleyebilirken, ≤ 20 iken kontrolsüz astımı %79 duyarlılık ve %78 seçicilikle belirleyebilmektedir($p=0.0001$). AKT skorları ile birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim(FEV1)/ zorlu vital kapasite(FVC) oranı arasında ($p=0.032$) ve zorlu ekspiratuvar akımın %25-75 arası (FEF 25-75 %) ($p=0.029$) değerleri arasında pozitif korelasyon izlendi. Koruyucu tedavi almayan hastaların YNH'da sisteinil lökotrien düzeyleri alanlara göre daha yüksek bulundu. Orta persistan astımlı hastalarda YNH'da 8-isoprostan düzeyi hafif persistan astımlı gruba göre yüksek bulundu($p=0,052$). Yılda 1-4 atak geçiren hastaların YNH'da 8-isoprostan düzeyleri 5 ve daha fazla atak geçirenlere göre daha düşüktü($p=0.048$).

Yorum: Astım kontrol testi, AKD'ni belirlemede kullanılabilecek önemli bir testtir. Astım şiddeti ve geçirilen atak sayısı arttıkça YNH'da artan oksidatif stresin belirteci olarak 8-isoprostan düzeyi artmaktadır. Koruyucu ilaç kullanımı YNH'da sisteinil lökotrien düzeyini azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Astım kontrol düzeyi, astım kontrol testi, astım şiddeti, çocuk, sisteinil lökotrien, yoğunlaştırılmış nefes havası, 8-isoprostan

IV. ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ASTHMA CONTROL TEST AND MEDIATORS OF EXHALED BREATH CONDANSATE WITH ASTHMA CONTROL SCALE AND SEVERITY OF ASTMA IN CHILDHOOD ASTHMA

Dr. Sinan BALABAN

**Resident Thesis, Department of Pediatrics
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ozlem KESKIN, MD
Section of Allergy and Immunology
December-2010, 83 Pages**

Objective: Cysteinyl leukotrienes which have affect on contraction of airway smooth muscle, increase of vascular permeability, increase of mucus secretion, decrease of mucociliary clearance, and 8-isoprostane are well known the oxidative stress mediators, and it has been shown that they are increased in exhaled breath condensate(EBC). In this study, investigation of the relation between asthma control test (ACT) and mediators of EBC with asthma control scale (ACS) and severity of asthma (SA) was aimed.

Patients and Methods: One hundred seventy three included to asthmatic children (56 female, 117 male) were this study. Information about age, sex, history of atopy, number of attack, presence of nocturnal and exercise dyspnea, medication status, presences of humidity, animal and cockroach at home, history of parental smoking were obtained. Scores of ACT, ACS and SA were determined. Complete blood count, level of Ig E, skin prick test and pulmonary function test results were obtained. Cysteinyl leukotrien and 8-isoprostane levels in EBC were studied with ELISA method.

Results: Asthma control test can define controlled astma with 80 % sensitivity and 77 % specificity if ACT score was higher than 23 ($p=0.0001$). When the score of $ACT \leq 20$, it defines uncontrolled asthma whith 79 % sensitivity and 78 % specificity ($p=0.0001$). There is a positive correlation between ACT score with forced expiratory volume in one second (FEV1)/forced vital capacity(FVC) ($p=0.032$) and with forced expiratory flow at 25-75 % (FEF % 25-75)($p=0.029$). Patients without a prophylactic medication have increased level of cysteinyl leukotrienes in EBC than the patients with prophylactic medication. Patients with moderate persistant asthma have increased level of 8-isoprostane in EBC than the patients with mild persistant asthma ($p=0.052$). Patients who have 1-4 asthma attacks per year have lower level of 8-isoprostane in EBC than the patients who have ≥ 5 asthma attacks per year($p=0.048$).

Conclusion: Asthma Control Test (ACT) is an important test that can be used to determine Asthma Control Scale (ACS). There was a positive correlation between the severity of asthma and number of asthma attacks and the level of 8-isoprostan in EBC. Prophylactic medication decreases the level of cysteinyl leukotrienes in EBC.

Key Words: Asthma Control Scale, Astma Control Test, Children, Cysteinyl leukotriene, Exhaled breath condensate, Severity of asthma, 8-Isoprostane

V. KISALTMALAR

AKT	: Astım kontrol test
AKD	: Astım kontrol düzeyi
AŞ	: Astım şiddeti
Cyst LT	: sisteinil lökörtienler
ECP	: Eozinofilik katyonik protein
FeNO	: Fraksiyonel ekshaler nitrik oksid
FEV1	: Forced expiratory volume in 1.Second (Birinci saniyedeki zorlu expiratuvar hacim)
FEF 25-75	: Zorlu ekspiratuvar akımın %25-75 arası değeri
FVC	: Forced vital capacity (Zorlu vital kapasite)
GINA	: Global Initiative for Asthma
IFN	: Interferon
IgE	: İmmunglobulin E
IL	: Interlökin
ISAAC	: International Study for Asthma and Allergies in Childhood
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LT	: Lökotrien
NANC	: Non adrenerjik non kolinergik
PAF	: Platet activating faktör (Trombosit aktive edici faktör)
PEF	: Peak ekspiratuvar flow (Tepe akım hızı)
PG	: Prostaglandin
RSV	: Respiratuvar sinsisyal virus
Th	: T helper
TX	: Tromboxan
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SRS-A	: Slow reaction substance of anaphylaxis
YNH	: Yoğunlaştırılmış nefes havası

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Yoğunlaştırılmış nefes havasında 8-isoprostan düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar.....	17
Tablo 2: Çocuk hastalarda yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar	18
Tablo 3: Astım kontrol düzeyleri.....	20
Tablo 4: Astımın stabil dönemde semptomlar ve fonksiyonel parametrelere göre sınıflaması	23
Tablo 5: Çalışmaya alınan hasta verilerinin genel dağılımı.....	33
Tablo 6: Çalışmaya alınan hasta verilerinin genel dağılımı.....	34
Tablo 7: Çalışmaya alınan hasta verilerinin astım şiddetine göre dağılımı.....	35
Tablo 8: Çalışmaya alınan hasta verilerinin astım şiddetine göre dağılımı....	36
Tablo 9: Çalışmaya alınan hastaların kullandıkları ilaçlara göre dağılımı.....	41
Tablo 10: Çalışmaya alınan hastaların AKT skorlarının astım şiddetini belirlemedeki değeri.....	50
Tablo 11: AKT skoru>23 olduğunda, AKT'nin astım kontrol düzeyi ile ilişkisinin ROC analizi.....	61
Tablo 12: AKT skoru ≤ 20 olduğunda, AKT'nin astım kontrol düzeyi ile ilişkisinin ROC analizi.....	62

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Beş yaş üstündeki çocuklar için kontrole dayalı tedaviye yaklaşım.....	22
Şekil 2. Astım kontrol testi anket formu (4 -11 yaş arası çocuklar için).....	28
Şekil 3. Astım kontrol testi (12 yaş üzeri çocuklar için).....	29
Şekil 4. Çalışmaya alınan hastaların astıma eşlik eden hastalıklarının dağılımı ...	37
Şekil 5. Çalışmaya alınan hastaların evinde bulunan astım için risk faktörleri	38
Şekil 6. Çalışmaya alınan hastaların duyarlı oldukları allerjenlere göre dağılımı..	39
Şekil 7. Çalışmaya alınan hastaların birden fazla duyarlı oldukları allerjenlere göre dağılımı	40
Şekil 8. Çalışmaya alınan hastaların ilaç kullanımı	41
Şekil 9. Hastaların kullandıkları ilaçlara göre dağılımı	42
Şekil 10. Erkek ve kızların AKT skoru değerleri.....	43
Şekil 11. Çalışmaya alınan astımlı hastaların astım kontrol düzeyleri.....	43
Şekil 12. Çalışmaya alınan astımlı hastaların astım şiddetine göre dağılımı.....	44
Şekil 13. Çalışmaya alınan hastaların AKT skorları ile hastaların yaşı arasındaki ilişki.....	45
Şekil 14. Serum IgE düzeyleri <100 ve >100 olan hastaların AKT skoru Değerleri.....	46
Şekil 15. Çalışmaya alınan hastaların AKT skorlarıyla absöü eozinofil sayısı arasındaki ilişki.....	47
Şekil 16. Çalışmaya alınan hastaların AKT skorlarıyla FEV1/FVC arasındaki ilişki.....	48
Şekil 17. Çalışmaya alınan hastaların AKT skorlarıyla FEF25-75 % arasındaki ilişki.....	48
Şekil 18. Çalışmaya alınan hastaların AKT skorlarıyla FEV1 % arasındaki ilişki.....	49
Şekil 19. İntermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan astımlı hastaların AKT skoru değerleri.....	50
Şekil 20. Astımı kontrol altında olan, kısmen kontrol altında olan ve kontrol altında olmayan hastaların AKT skoru değerleri.....	51

Şekil 21. Çalışmaya alınan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki sisteinil lökotrien düzeyi ile serum IgE düzeyi arasındaki ilişki.....	52
Şekil 22. Hafif persistan astımlı ve orta persistan astımlı hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan düzeyleri.....	53
Şekil 23. Hafif persistan astımlı ve orta persistan astımlı hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki sisteinil lökotrien düzeyleri.....	54
Şekil 24. Çalışmaya alınan hastaların serum IgE düzeyleri ile absolü eozinofil sayısı arasındaki ilişki.....	54
Şekil 25. Koruyucu ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların AKT skoru değerleri.....	55
Şekil 26. Koruyucu ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki sisteinil lökotrien düzeyleri.....	56
Şekil 27. Koruyucu ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan düzeyleri.....	56
Şekil 28. Son bir yılda 1-4 arası atak geçiren ve ≥ 5 atak geçiren hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan düzeyleri.....	57
Şekil 29. Son bir yılda 1-4 arası atak geçiren ve ≥ 5 atak geçiren hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki sisteinil lökotrien düzeyleri.....	58
Şekil 30. Evde anne sigara kullanımı olan ve olmayan hastaların FEV1 % düzeyleri.....	59
Şekil 31. Evde anne sigara kullanımı olan ve olmayan hastaların FVC % düzeyleri.....	59
Şekil 32. Evde anne sigara kullanımı olan ve olmayan hastaların son 1 aydaki egzersiz dispnesi değerleri.....	60
Şekil 33. Evde anne sigara kullanımı olan ve olmayan hastaların son 1 yıldaki egzersiz dispnesi değerleri.....	60
Şekil 34. AKT skoru > 23 olduğunda, AKT'nin astım kontrol düzeyi ile ilişkisinin ROC analizi.....	61
Şekil 35: AKT skoru ≤ 20 olduğunda, AKT'nin astım kontrol düzeyi ile ilişkisinin ROC analizi.....	62

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım nefes darlığı, hışıltı, göğüste sıkışma ve/veya öksürük gibi tekrarlayan solunum semptomları ile karakterize olan geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonunun eşlik ettiği bir hastalıktır. Bu obstrüksiyonun temelinde birçok hücre ve hücre bileşeninin rol oynadığı kronik inflamasyon vardır. Kronik inflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde meydana gelen tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolunun çeşitli uyarılara aşırı duyarlılığıyla ilişkilidir. Bu inflamasyon genellikle kendiliğinden veya tedaviyle düzelen geri dönüşümlü bir hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkilidir. Astımı olan kişilerde belirtiler ve hastalığın şiddeti değişkenlik göstermektedir. Bu, hastalığın heterojen özelliğini yansıtmaktadır. Genetik eğilim, atopi ve allerjen maruziyeti ile alevlenme olması astım için önemli risk faktörleridir(1).

Daha önceki uluslararası astım tanı ve tedavi rehberlerinde astım şiddeti klinik özellikler, solunum fonksiyonları, hastanın almakta olduğu tedavi göz önünde bulundurularak dört kategoriye ayrılmıştır; intermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan. Bu sınıflama hastanın başlangıç tedavisini planlarken yararlı olmaktadır. Ancak, astım şiddeti ve tedaviye yanıt değişkenlik göstermektedir. Ciddi belirtileri ve hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle başlangıçta ağır persistan olarak sınıflanan bir hasta uygun tedavi sonunda orta persistan basamağına ulaşabilmektedir. Ayrıca, hastanın astım şiddeti aylar ya da yıllar içinde de değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle astım kontrol düzeyi kavramı ortaya atılmıştır. Böylelikle astım kontrolü hastanın klinik bulguları ve solunum fonksiyonlarına göre tam kontrol, kısmi kontrol ve kontrolsüz olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Astım kontrol düzeyini değerlendirmek için birkaç anket geliştirilmiştir. Astım kontrol testi (AKT) bu anketlerden biridir. Gündüz belirtileri, gece belirtileri, kurtarıcı beta-2 agonist kullanım sıklığı, günlük aktivitelerde sınırlanmaların düzeyi ve hastaya göre astım kontrolünü sorgulayan beş sorudan oluşmaktadır. Anket sonucunda 20 puan ve üzeri, kısmi ya da tam kontrol olarak yorumlanmaktadır(2).

Astımda hava yolu inflamasyonunun varlığını ve derecesini belirlemek, atak nedenlerini araştırmak, uygulanan tedavilerin monitörizasyonunu sağlamak için çeşitli testler kullanılmaktadır. Bu testler; solunum fonksiyon testleri, ekspiryum zirve akımı

(PEF) ölçümü, bronş aşırı duyarlılık ve reversibilite testleri, prick deri testleri, serum immunglobulin (Ig) E düzeyi, indükte balgam tetkiki, ekshale havada fraksiyone nitrik oksit ve yoğunlaştırılmış nefes havasındaki bazı belirteçlerin düzeyinin değerlendirilmesi gibi sıralanabilir. Yoğunlaştırılmış nefes havası dışarıya verilen nefes havasının soğutulması veya dondurulması ile toplanır. 1-3 ml yoğunlaştırılmış nefes elde edilmesi için 10-15 dakikalık nefes alıp verme gereklidir. Yoğunlaştırılmış nefes havası toplanması hava yolu fonksiyonu veya inflamasyonunu değiştirmez. Küçük çocuklarda ve ağır hava yolu obstrüksiyonu olan hastalar bile kolayca uygulanabilir. Yoğunlaştırılmış nefes havası ile yapılan ilk çalışmalar Rusya'da 1980'lerde yoğunlaştırılmış nefes havasında bulunan pulmoner sürfaktanı tanımlayan çalışmalardır. Yoğunlaştırılmış nefes havasının kimyasındaki ve dışarıya verilen belirteçlerdeki anomaliler inflamasyon ve oksidatif stres tarafından oluşturulan hava yolu sınırlayıcı sıvısının intrensek anomalilerini yansıtır ve akciğer hastalıklarının kıymetli bir izlem aracı olabilir.

Artmış oksidatif stres astımdaki havayolu inflamasyonun bir özelliğidir ve eozinofil, nötrofil, makrofaj ve mast hücresi gibi tüm inflamatuvar hücreler reaktif oksijen radikalleri üretirler. Astımda oksidatif stres belirteçlerinden birisi de yoğunlaştırılmış solunum havasında çalışılan 8-isoprostandır. 8-isoprostan astım şiddetiyle orantılı olarak yoğunlaştırılmış nefes havasında yüksek bulunmuştur. Şiddetli astım hastalarında 8-isoprostan düzeyindeki yükseklik ile steroid tedavisine direnç arasında ilişki gösterilmiştir(3).

Havayolu düz kaslarında kasılma, vasküler permeabilitede artış, mukus sekresyonunun uyarılması ve mukosiliyer klirenste azalma etkileri olan sisteinil lökotrienlerden (LT) B₄ ve E₄ yoğunlaştırılmış nefes havasında artmış olarak bulunan diğer bir mediatördür. Astım şiddeti ile yoğunlaştırılmış nefes havasındaki sisteinil lökotrien düzeyi birbiriyle orantılı bulunmuştur ve bir çalışmada astım atağındaki rolü üzerinde durulmuştur. Egzersizle nefesleri daralan hastaların egzersiz öncesi yoğunlaştırılmış nefes havası lökotrien düzeyleri ile egzersiz sırasında 1. saniye zorlu ekspiratuvar hava volümü (FEV₁) değerlerindeki düşüş arasında bir korelasyon olduğu saptanmıştır(4).

Uluslararası ve ulusal literatürde AKT ve yoğunlaştırılmış nefes havasındaki mediatör düzeyleri ile astım kontrol düzeyi ve astım şiddeti arasındaki ilişkiyi konu alan

Çalışma mevcut değildir. Çalışmamızın amacı çocukluk ağı astım hastalarında AKT ve yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan ve sisteinil lökotrien düzeyleri ile astım kontrol düzeyi ve astım şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bronşial Astım

Astım nefes darlığı, hışıltı, göğüste sıkışma ve/veya öksürük gibi tekrarlayan solunum semptomları ile karakterize olan reversibl hava yolu obstrüksiyonunun eşlik ettiği bir hastalıktır. Bu obstrüksiyonun temelinde birçok hücre ve hücre bileşeninin rol oynadığı kronik inflamasyon vardır. Kronik inflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde meydana gelen tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolunun çeşitli uyaranlara aşırı duyarlılığıyla ilişkilidir. Bu inflamasyon genellikle kendiliğinden veya tedaviyle düzelen geri dönüşümlü bir hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkilidir. Astımı olan kişilerde belirtiler ve hastalığın şiddeti değişkenlik göstermektedir. Bu, hastalığın heterojen özelliğini yansıtmaktadır. Genetik eğilim, atopi ve allerjen maruziyeti ile alevlenme olması astım için önemli risk faktörleridir(1).

2.1.1 Epidemiyoloji

Çocukluk çağının en sık gözlenen kronik hastalığı astımdır. Hastalığın dağılımı ülkeler arasında ve ülke içinde bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Astım her yaşta ortaya çıkabilir, ancak insidansının en yüksek olduğu dönem çocukluk çağıdır. Çocuklukta hafif hastalığı olanlarda ilerde erişkin çağlarda ya tamamen gerilemekte veya hastalık hafif olarak devam etmektedir. Çocuklukta başlayan astım sıklıkla adölesan dönemde remisyona uğramaktadır. Ancak ağır hastalığı olanlar erişkin yaşa geldiklerinde kalıcı ağır astım hastası olmaktadır(1,5).

Astım 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilen dünya çapında bir sorundur(6,7). Çocuklarda ve erişkinlerde astım ve hışıltılı solunum hastalığının prevalansını ölçmek için uygulanan standartlaştırılmış yöntemlere dayanılarak, astımın küresel prevalansının dünyanın farklı ülkelerinde yaşayan toplumlarda %1 ile %18 arasında değiştiği tahmin edilmektedir(6). Astım prevalansının bazı ülkelerde artmakta olduğu, bazılarında ise yakın geçmişte arttığı, artık sabit bir düzeye gelmiş olabileceği yönünde kanıtlar bulunmaktadır (8,9).

Ülkemizde 27 ilden 46.813 çocuk olgu ile yapılan bir çalışmada kümülatif astım prevalansı %14,7, 12 aylık yaş grubunda astım prevalansı % 2,8 olarak saptanmıştır(10). Öneş ve arkadaşlarının 1995 ve 2004 yılında aynı yaş grubunda ISAAC (International Study for Asthma and Allergies in Childhood) yöntemi ile yapılan iki çalışmada vizingin yaşam boyu prevalansı %15,1'den %25,3'e, 12 aylık vizing prevalansının %8,2'den %11,3'e, astım prevalansının %9,8'den %17,8'e yükseldiği görülmüştür(11).

2.1.2.Etiyoloji

Etiyolojik faktörler, hastalığın gelişmesine yol açan ve astım semptomlarını tetikleyen faktörler olarak ikiye ayrılabilir; ancak bazıları her ikisine de neden olabilir. Bunlardan birincisi, konak faktörlerini (bunlar birincil olarak genetik faktörlerdir), ikincisi ise çevresel faktörleri kapsar. Bununla birlikte, risk faktörlerinin astım gelişmesini ve ortaya çıkmasını sağlayan mekanizmaları karmaşıktır ve birbirleriyle etkileşim içindedir. Örneğin astıma yatkınlık; genlerin hem diğer genlerle, hem de çevresel faktörlerle olası etkileşimi sonucunda belirlenir(12). Ayrıca bağışıklık sisteminin olgunlaşması ve yaşamın ilk yıllarında enfeksiyon ile karşılaşmanın zamanlaması genetik yatkınlığı olan bireylerde astım gelişimi açısından önemlidir(12,13).

2.1.2.1. Konak Faktörleri

Genetik faktörler; astımın kalıtsal bir bileşeni vardır ama basit değildir. Güncel veriler astım patogenezinde birden çok genin yer alabildiğini ve farklı etnik gruplarda farklı genlerin sorumlu olabileceğini göstermektedir. Astım gelişimiyle bağlantılı gen araştırmaları başlıca dört alana odaklanmaktadır; allerjene özgü Ig E antikorlarının üretimi (atopi); hava yolu aşırı duyarlılığının ortaya çıkması; sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi inflamatuvar mediatörlerin oluşumu; T helper (Th) 1 veya Th2 yönündeki yanıtı belirleyen faktörler (astımdaki hijyen hipotezi ile ilgili olarak(14).

Aile çalışmaları ve vaka-kontrol analizlerinde astıma yatkınlıkla ilişkili birkaç kromozom bölgesi tanımlanmıştır. Örneğin, artmış bir total serum IgE düzeyi oluşturma eğilimi ile hava yolu aşırı duyarlılığı kalıtsal olarak birlikte edinilmekte ve hava yolu

duyarlılığını yöneten bir gen (ya da genler), kromozom 5q üzerinde serum Ig E düzeylerini düzenleyen majör bir gen bölgesinin yakınında yer almaktadır(15). Ancak atopiye ve astıma yatkınlık yaratan özgül bir gen veya genler halen araştırılmaktadır, çünkü bugüne kadar alınan sonuçlar tutarsızdır(16).

Astıma yatkınlık yaratan genlere ek olarak astım tedavisine verilen yanıtla ilişkili genler de mevcuttur. Örneğin, beta-adrenoreseptörünü kodlayan gendeki varyasyonlar hastaların beta 2 agonistlerine verdikleri yanıtlardaki farklılıklarla bağlantılandırılmıştır(17). İlgi çeken diğer genler, kortikosteroidlere ve lökotrien modifiye edici ilaçlara verilen yanıtları düzenleyen genlerdir(18,19). Bu genetik göstergeler olasılıkla yalnızca astım patogenezinde yer alan risk faktörleri olarak değil, aynı zamanda tedaviye yanıtın belirleyicileri olarak da önemli olacaktır(20,21,22).

Obezite; obezitenin astım için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Leptinler gibi bazı mediatörler hava yolu fonksiyonunu etkileyebilmekte ve astım gelişme olasılığını yükseltebilmektedir(23,24).

Cinsiyet; erkek cinsiyet çocuklarda astım için bir risk faktörüdür. Astım prevalansı, 14 yaşından önce erkek çocuklarda kız çocuklara göre yaklaşık 2 kat yüksektir. Çocuklar büyüdükçe cinsiyetler arasındaki farklılık azalır ve erişkinlik çağında astım prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Cinsiyete bağlı bu farklılıkların nedeni açık değildir. Ancak akciğerlerin boyutları, doğumda erkek çocuklarda kız çocuklardakinden daha küçüktür ama erişkinlik çağında daha büyüktür(25).

2.1.2.2. Çevresel Faktörler

Astım gelişme riskini etkileyen faktörler ile astım semptomlarına neden olan faktörler belirli ölçüde örtüşür; örneğin, mesleksel duyarlılaştırıcılar her iki kategoriye de girer.

Allerjenler; ev içi ve ev dışı allerjenlerin astım alevlenmelerine neden olabildiği iyi bilinmekle birlikte, bunların astım gelişimindeki rolleri hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. Doğum-kohort çalışmaları, ev tozu akarı allerjenlerine, kedi veya köpeklerin derilerinden kaynaklanan kepeklere ve Aspergillus küflerine duyarlılaşmanın 3 yaşına kadar çocuklarda astım benzeri semptomlar için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir(26).

Enfeksiyonlar; bebeklik çağında bazı virüsler astımla ilgili fenotipin başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir. Respiratuar sinsisyal virüs (RSV) ve parainfluenza virüsü, bronşiyolit dahil olmak üzere çocukluk çağı astımının birçok özelliği ile benzerlik gösteren bir semptom kalıbının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hastaneye yatırılan ve RSV olduğu belgelenen çocuklarda yapılan, uzun süreli ileriye yönelik birkaç çalışmada, bu hastaların yaklaşık %40'ında hışıltılı solunumun devam ettiği veya geç çocukluk çağı astımının ortaya çıktığı gösterilmiştir(27). Öte yandan yaşamın erken dönemlerinde geçirilen bazı solunum yolu enfeksiyonlarının (kızamık ve hatta RSV gibi) astım gelişimine karşı koruyucu olabileceğine işaret eden bazı kanıtlar vardır. Ancak veriler kesin sonuçlara varılması için yeterli değildir(28).

Astımdaki “hijyen hipotezi”, yaşamın erken dönemlerinde enfeksiyonlara maruz kalınmasının, çocuğun bağışıklık sistemini, astım ve diğer allerjik hastalıkların gelişme riskinde azalmayla sonuçlanan, “allerjik olmayan” bir yola yönlendirdiğini öne sürmektedir. Hijyen hipotezi halen araştırılmaya devam edilmektedir; ancak bu mekanizma, ailenin kalabalık olması, doğum sırası, kreşlere devam etme ile astım riski arasındaki ilişkileri açıklayabilir. Örneğin, daha büyük kardeşleri olan küçük çocuklar ve kreşe devam eden çocuklarda enfeksiyon riski daha yüksektir; ancak sonraki yaşamlarında astım ve diğer allerjik hastalıklara karşı korunma geliştirmektedir(29,30).

Mesleksel duyarlılaştırıcılar; iş ortamlarında maruz kalınan etkenler nedeniyle ortaya çıkan astım olarak tanımlanan mesleksel astım, 300'den fazla madde ile ilişkilendirilmektedir(31).

Sigara; sigaranın kullanımı astımlı hastalarda akciğer fonksiyonunun azalmasını hızlandırmakta, astımın şiddetini artırmakta, hastaları inhale ve sistemik glukokortikosteroid tedavilerine daha az yanıt verir duruma getirmekte ve astımın kontrol altına alınma olasılığını azaltmaktadır(32).

Ev dışı veya ev içi hava kirliliği; ev dışı hava kirliliğinin astım gelişimi üzerindeki rolü tartışmalıdır. Hava kirliliği olan yerlerde büyüyen çocuklarda akciğer fonksiyonu azalmaktadır; ancak bu fonksiyon kaybının astım gelişimiyle ilişkisi bilinmemektedir(33).

Beslenme; Beslenmenin, özellikle anne sütünün, astımla bağlantısı yaygın olarak araştırılmıştır ve genel olarak veriler, işlenmemiş inek sütü ve soya proteini içeren besin alan çocuklarda erken çocukluk çağında hışıltılı solunum ile seyreden

hastalık insidansının anne sütü alan çocuklara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir(34).

2.1.3. Patogenez

Astım çeşitli inflamatuvar hücrelerin ve birçok mediatörün rol oynadığı karakteristik fizyopatolojik değişikliklerle seyreden, inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Halen iyi anlaşılamamış olan bu inflamatuvar yanıt, hava yolu duyarlılığı ve astım semptomlarıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Astımın klinik spektrumu çok değişkendir ve hücresel farklılıklar göstermekle birlikte, inflamasyon tipik bir özelliktir. Astımdaki hava yolu inflamasyonu, semptomlar ataklarla seyretmesine rağmen, devamlılık göstermektedir ve astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki açık bir şekilde belirlenememiştir(35,36). inflamasyon hastaların çoğunda üst solunum yolu ve burun da dahil olmak üzere tüm hava yollarında vardır; ancak fizyolojik etkilerinin en belirgin olduğu yer orta büyüklükteki bronşlardır. Hava yollarındaki inflamasyonun allerjik olup olmadığı, hastanın yaşı, aspirinle indüklenip indüklenmediğine bakılmaksızın astımın tüm klinik formlarında benzerdir. Astım patolojisi inflamatuvar ve yapısal hücrelerin uyarılması, bu hücrelerin mediatörleri ile oluşan değişimlerle karakterizedir(35,36).

2.1.3.1. Astımda Havayollarında Bulunan inflamatuvar Hücreler

Mast hücreleri; aktive olmuş mukozal mast hücreleri bronkokonstriktör etkiler gösteren mediatörleri (histamin, sisteinil lökotrienler (cyst LT) (LTC₄, LTD₄, LTE₄), prostaglandin (PG) D₂) salıverir. Bu hücreler yüksek afiniteli Ig E reseptörleri vasıtasıyla allerjenler ve ozmotik uyarılar (egzersize bağlı bronkokonstriksiyondan sorumludur) tarafından aktive edilir. Hava yolu düz kaslarında mast hücresi sayısının artması hava yolu aşırı duyarlılığıyla ilişkilidir(36).

Eozinofiller; hava yollarındaki sayıları artar, hava yolu epitelyum hücrelerine zarar veren temel proteinleri salıverir. Bu hücrelerin ayrıca büyüme faktörlerinin salıverilmesinde ve hava yolu yeniden şekillendirmesinde de rolleri olabilir(37).

T lenfositleri; hava yollarındaki sayıları artar, eozinofilik inflamasyonun oluşmasında ve B lenfositlerden Ig E sentezinde rol oynayan interlökin (IL) 2, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinleri salıverir. Th2 hücre aktivitesinde meydana gelen artış, normal

koşullarda Th2 hücrelerini inhibe eden regülatuar T hücrelerinin azalmasına bağlı olabilir. Ayrıca yüksek miktarlarda Th1 ve Th2 sitokinleri salınan doğal öldürücü hücrelerinde de bir artış meydana gelebilir(38).

Dendritik hücreler; hava yollarının yüzeyindeki allerjenleri fagosite ederek bölgesel lenf bezlerine taşır. Burada regülatuar T hücreleri ile etkileşerek uyarılmamış T hücrelerinin Th2 lenfositlere dönüşümünü sağlar(39).

Makrofajlar; hava yollarındaki sayıları artar ve düşük afiniteli IgE reseptörleri yardımıyla allerjenler tarafından aktive edilerek, inflammatuar yanıtı güçlendiren mediatörleri ve sitokinleri salıverir(40).

Nötrofiller; ağır astımı olan bireylerin ve sigara kullanan astım hastalarının hava yollarında sayıları artar; ancak bu hücrelerin fizyopatolojik rolü belirsizdir ve sayıları kortikosteroid tedavisi nedeniyle bile artabilmektedir(41).

2.1.3.2. Astımda Havayollarında Bulunan Yapısal Hücreler

Hava yolu epitel hücreleri; mekanik çevrelerini algılar, astımda birçok inflammatuar protein eksprese eder ve sitokin, kemokin ve lipid mediatörler salıverir. Virüsler ve hava kirliliğine yol açan maddeler epitel hücreleriyle etkileşir.

- **Hava yolu düz kas hücreleri;** epitel hücrelerinde oluşana benzer inflammatuar proteinler eksprese eder.
- **Endotel hücreleri;** bronşiyal dolaşımdaki endotel hücreleri, inflammatuar hücrelerin kan dolaşımından hava yollarına geçerek burada birikmesinde rol oynar.
- **Fibroblastlar ve miyofibroblastlar;** hava yolu yeniden şekillendirmesinde görev alan kollajenler ve proteoglikanlar gibi bağ dokusu bileşenlerini üretir.
- **Hava yolu sinirleri;** bu yapılar da astım patogeneze katkı sağlar. Kolinerjik sinirler hava yollarında bulunan refleks tetikleyiciler tarafından aktive edilerek bronkokonstriksiyon ve mukus sekresyonuna neden olabilir. inflammatuar uyarılarla (örn. nötrofiller) duyarlı hale gelebilen duyuşal sinirler, refleks yanıtlara ve öksürük, göğüşte sıkışma hissi gibi semptomlara yol açabilir ve inflammatuar nöropeptidler salabilir(42).

2.1.3.3. Astımda İnflamasyon

Astımlı hastaların bronş biyopsilerinde eozinofil, aktive mast hücreleri ve Th2 dominant olan T hücrelerinin infiltrasyonundan oluşana inflamasyon söz konusudur.

Epitel altında kollajen depolanması (bazal membran kalınlaşması), hipertrofi ve hiperplazi sonucunda hava yolu düz kasında artış, damar sayısında artış (anjiogenezis) ve mukus hiperplazisi ise astımda gözlenen karakteristik yapısal değişiklikleri oluşturmaktadır. Astımdaki inflamasyon ve yapısal değişikliklerden sitokinler, lökotrienler, histamin, proteazlar, prostoglandinler vb. mediatörler sorumludur(1).

2.1.3.3.1. Astımda lökotrienlerin rolü

Astımdaki havayolu daralması; bronş düz kasının kasılması, mukozal ödem ve inflamasyon ile visköz mukus salgı kombinasyonunun sonucu oluşan erken Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucunda oluşmaktadır(43). Histamin, bradikinin, lökotrienler (LT), prostoglandinler (PG), tromboksan (TX) A2 ve trombosit aktive edici faktör (PAF) bronkokonstrüksiyona neden olduğu bilinen mast hücre kaynaklı mediatörler içinde yer almaktadır(44). Daha önce anafilaksinin yavaş etkili maddesi (SRS-A) olarak adlandırılan maddelerin şimdi LT 'lerden C4, D4, E4 (sisteinil lökotrienler) olduğu bilinmektedir. Bu mediatörler araşidonik asitten siklooksijenaz yolu ile üretilmektedirler(44).

Lökotrien C4 ve D4'ün histaminden 1000 kat daha fazla havayolu kasılması yapabildiği bildirilmektedir(44). Mast hücre kaynaklı mediatörlerden histamin, PGE2, LTC4, LTD4, PAF ve bradikinin damar geçirgenliğini arttırıcı özelliğe sahiptir. Mukus salgısını arttırmada en potent olan mediatör LTC4'dür. Özetle sisteinil lökotrienler hava yolu kasılmasını, doku ödemi, eozinofil göçünü arttırma ve hava yollarındaki sekresyonu arttırma etkisi sayesinde astımın önemli mediatörlerindendir. Üstelik lökotrienlerin inhibisyonunun astım kliniğine fayda sağladığı gösterilmiştir(45).

2.1.3.3.2. Astımda sitokinlerin rolü

Sitokinler, solunum yollarındaki birçok inflamatuvar hücreyi inflamasyon alanına çağırıp, onları aktive ederek ve yaşamsallıklarını arttırarak astımdaki kronik inflamasyonun organizasyonunda anahtar rol alırlar. Ellinin üzerinde sitokin tanımlanmış olmasına rağmen bu kompleks havayolu hastalığının patofizyolojisindeki rolleri henüz tam olarak belirlenememiştir. Sitokinler bazı özelliklerine göre gruplandırılabilirler:

1-Lenfokinler: T hücreler tarafından salınan ve immun cevabı düzenleyen sitokinlerdir,

2-Proinflamatuvar sitokinler: İnflamasyonu arttıran ve daimi kılan sitokinlerdir,

3- Büyüme faktörleri: Hücrelerin yaşamsallığını arttıran ve hava yollarında yapısal değişikliklere neden olan sitokinlerdir,

4- Kemokinler: inflamatuvar hücreler için kemotaktik olan sitokinlerdir,

5- Antiinflamatuvar sitokinler: inflamatuvar cevabı negatif olarak etkileyen sitokinlerdir.

T hepler 2 lenfositler ve sitokinlerinin astım patogenezinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Astım patogenezinde immünolojik olarak temel efektör hücre eozinofildir, ancak inflamasyonunun orkestrasyonunu Th 2 hücreler gerçekleştirir. T lenfositleri saldıkları değişik sitokin profillerine göre Th 1 ve Th 2 olmak üzere iki alt gruba farklılaşabilir. Ağırlıklı olarak interferon (INF) - γ ve IL-2 salıveren Th1 hücreleri geç tip hipersensitivite ve fagosit bağımlı hücre savunmasında görev alırken, Th 2 hücreleri astım gibi allerjik hastalıklarda rol alıp, ağırlıklı olarak IL-4, IL-5, IL-13, IL-9 ve IL-10 gibi allerjik inflamasyonu yöneten sitokinleri salıverirler. IL-4 ve IL-13 farelerde Ig E ve Ig G1, insanlarda Ig E ve Ig G4 sentezini indükler; IL-5 ise eozinofil farklılaşma ve aktivasyonunu sağlar. Th2 hücrelerinden salınan sitokinler Ig E sentezini artırmalarından başka, başta eozinofiller olmak üzere inflamatuvar hücrelerin hava yollarına birikmesine ve hava yolu inflamasyonunun gelişmesine neden olan mekanizmaları harekete geçirirler. T hepler 2 lenfositler ve sitokinlerinin astım patogenezinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir(1,45).

2.1.4. Patofizyoloji

Astımda havayolu daralması semptomlara ve fizyolojik değişikliklere neden olan son ortak yoldur. Astımdaki havayolu daralmasına birçok faktör katkıda bulunur.

2.1.4.1. Astımda havayolu daralması

Havayolu düz kası; havayolu düz kaslarında birçok bronkokonstriktör etkili mediatöre ve nörotransmitere yanıt olarak meydana gelen kontraksiyon havayolu

daralmasına yol açan başlıca mekanizma olup, bronkodilatatörler tarafından büyük ölçüde geri döndürülebilmektedir.

Havayolu ödemi; inflamatuvar mediatörlere yanıt olarak meydana gelen mikrovasküler sızıntı atışına bağlıdır. Bu durum akut alevlenmelerde özellikle önemli olabilir.

Hava yolu duvarının kalınlaşması; yapısal değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan ve sıklıkla yeniden şekillenme “remodeling” adı verilen bu kalınlaşma daha şiddetli hastalıkta önemli olabilir ve tedavi ile tam olarak geri döndürülemeyebilir.

Mukus hipersekresyonu; lümen tıkanmasına neden olabilir (mukus tıkaçları) ve mukus sekresyonunda artış ve inflamatuvar eksuda nedeniyle meydana gelir.

Hava yolu aşırı duyarlılığı; astım hastasının hava yollarının normal bir birey için zararsız olan bir uyarana daralmayla cevap vermesidir. Havayollarındaki bu daralma da değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı semptomlara yol açar. Hava yolu aşırı yanıtı inflamasyon ve havayollarındaki yapısal değişiklikler ile bağlantılı olup, tedavi ile kısmen geri dönüşlüdür. Bu duruma yol açan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır(1).

2.1.4.2. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının Mekanizmaları

Hava yolu düz kaslarının aşırı kontraksiyonu; bu durum, hava yolu düz kas hücrelerinin hacminin ve/veya kontraktilitesinin artması sonucunda ortaya çıkabilir(46).

Karşılıksız kalma; hava yolu duvarındaki inflamatuvar değişiklikler sonucu ortaya çıkan havayolu kontraksiyonunun karşılıksız kalması, hava yolunun aşırı daralmasına ve bronkokonstriktör maddeler inhale edildiğinde normal hava yollarında saptanan maksimum kontraksiyon platosunun kaybına yol açabilir(47).

Hava yolu duvarının kalınlaşması; ödem ve yapısal değişikliklere bağlı olup, hava yolu düz kaslarının kontraksiyonu nedeniyle ortaya çıkan hava yolu daralmasını geometrik nedenlerle artırır(48).

Duyusal sinirler; inflamasyon nedeniyle duyarlı hale gelebilir ve uyarılara yanıt olarak abartılı bir bronkokonstriksiyona yol açabilir.

2.1.4.3. Akut Alevlenmeler

Astım semptomları açısından risk faktörlerine ya da egzersiz ve hava kirliliği gibi “tetikleyicilere” ve hatta bazı hava koşullarına maruz kalınması durumunda astımda geçici kötüleşme meydana gelebilir. Daha uzun süreli kötüleşme genellikle, üst solunum yollarının viral enfeksiyonların ya da alt solunum yollarında inflamasyonu artıran (kronik zeminde akut inflamasyon) allerjen maruziyetine bağlıdır. Günler veya haftalarca sürebilir(1).

2.1.5. Klinik Tanı

Uygun tedavinin yapılabilmesi için astıma doğru tanı konulması gereklidir. Astım semptomları aralıklı olabilir ve hasta ile hekimin gözünden kaçabilir ya da özgül olmadığından yanlış tanı konulmasına neden olabilir. Bu durum özellikle çocuklarda görülmektedir. Çocuklarda bronşit ya da krupun çeşitli şekilleri gibi yanlış tanıların konulması, uygun olmayan tedavilerin verilmesiyle sonuçlanabilir(1).

2.1.5.1. Tıbbi Öykü

Semptomlar; klinik astım tanısı ataklarla seyreden nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlar yardımıyla konulur(49). Rastlantı sonucu allerjene maruz kaldıktan sonra ataklarla seyreden semptomların ortaya çıkması, bu semptomların mevsimsel değişiklikler göstermesi, aile öyküsünde astım ve atopik hastalık bulunması da tanıya yardımcı olur. Astım tanısını kuvvetle düşündüren bu semptom kalıplarının özellikleri, değişkenlik; duman, gazlar, kuvvetli kokular gibi özgül olmayan iritan maddeler ya da egzersizle tetiklenme; geceleri kötüleşme ve uygun astım tedavisine yanıt olmamasıdır.

Astım tanısının konulması sırasında dikkate alınması gereken sorular sıralanmıştır.

- Hastada bir kez ortaya çıkan ya da tekrarlayan hışıltılı solunum atağı öyküsü var mı?
- Hastada geceleri sorun yaratan bir öksürük var mı?
- Hastada egzersiz sonrasında öksürük ya da hışıltılı solunum meydana geliyor mu?
- Hastada solunum ile alınan allerjenlere ya da hava kirliliğine maruz kalma sonrasında hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi ya da öksürük meydana geliyor mu?

- Hastanın soğuk algınlığı “göğsüne iniyor” ya da iyileşmesi 10 günden fazla sürüyor mu?

- Semptomlar uygun astım tedavisi ile düzeliyor mu?(49,50).

Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon; fiziksel aktivite birçok astım hastasında semptomların meydana gelmesinde önemli bir rol oynarken, bazı hastalarda tek nedendir. Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon tipik olarak egzersiz bittikten 5–10 dakika sonra başlar (nadiren egzersiz sırasında ortaya çıkar). Hastalarda 30–45 dakika içinde kendiliğinden kaybolan tipik astım semptomları, bazen de şiddetli bir öksürük meydana gelir. Koşma gibi bazı egzersizler daha güçlü tetikleyicilerdir. Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon her türlü iklim koşulunda ortaya çıkabilir; ancak kuru ve soğuk havada daha sık, sıcak ve nemli iklimlerde ise daha nadir görülür. Egzersiz sonrasında ortaya çıkan semptomların inhale beta 2-agonist kullanımı sonrasında hızla düzelmesi ya da egzersiz öncesinde inhale beta 2-agonisti kullanımı ile önlenmesi, astım tanısını destekler(51).

2.1.5.2. Fizik Muayene

Astım semptomları değişken olduğundan solunum sisteminin fizik muayenesi normal olabilir. En sık saptanan anormal fizik muayene bulgusu oskültasyonda duyulan hışıltılı solunumdur ve bu bulgu hava akımı kısıtlanmasının varlığını gösterir. Bununla birlikte, bazı astım hastalarında anlamlı hava akımı kısıtlanması olmasına karşın hışıltılı solunum bulunmayabilir ya da yalnızca hasta kuvvetle nefes verdiğiğinde işitilebilir. Şiddetli astım alevlenmelerinde bazen hışıltılı solunum hava akımının ve ventilasyonun ciddi ölçüde azalmasına bağlı olarak duyulmayabilir. Ancak bu durumdaki hastalarda genellikle siyanoz, uyku hali, konuşma güçlüğü, taşikardi, göğüste hiperinflasyon, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler gibi alevlenmeyi ve şiddetini yansıtan diğer fizik muayene bulguları vardır(52).

Diğer klinik belirtiler genellikle yalnızca hastada semptomlar varken yapılan muayenede saptanır. Havalanma artışı, hastaların hava yollarının dışa doğru ekspansiyonunu artırmak ve daha küçük hava yollarının (bu yapılar hava yolu düz kas kontraksiyonu, ödem ve mukus hipersekresyonu nedeniyle daralmıştır) açıklığını korumak amacıyla daha yüksek akciğer hacimlerinde solunum yapmaktan kaynaklanır.

Astım alevlenmesi sırasında ortaya çıkan havalanma artışı ve hava akımı kısıtlanması solunum işini belirgin ölçüde artırır(52).

2.1.5.3. Astımda Tanı ve İzleme Testleri

Akciğer fonksiyonu ölçümleri; astım tanısı genellikle karakteristik semptomların varlığı ile konur. Bununla birlikte, akciğer fonksiyonunun ölçülmesi ve özellikle akciğer fonksiyon anormalliklerinin geri dönüşlü olduğunun gösterilmesi, tanıyı destekler. Çünkü özellikle uzun süredir astımı olan hastalar sıklıkla semptomlarını iyi tanımlayamaz ve bunların şiddetini iyi algılayamaz(53). Dispne ve hışıltılı solunum gibi semptomlar da hekimler tarafından doğru değerlendirilemeyebilir. Akciğer fonksiyonu ölçümü hava akımı kısıtlanmasının şiddetinin, geri dönüşlülüğünün ve değişkenliğinin değerlendirilmesini ve astım tanısının doğrulanmasını sağlar. Akciğer fonksiyonu ölçümleri erişkinlerde ve çocuklarda semptomlar ve diğer hastalık kontrol ölçümleriyle güçlü bir korelasyon göstermemesine rağmen, bu ölçümler astım kontrolünün farklı yönleriyle ilgili tamamlayıcı bilgi sağlar. Hava akımı kısıtlanmasının değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli yöntemler vardır; ancak 5 yaşın üzerindeki hastalarda kullanım için yaygın kabul gören iki yöntem bulunmaktadır. Bunlar spirometri [özellikle 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (forced expiratory volume in 1 second: FEV1) ve zorlu vital kapasite (forced vital capacity: FVC)] ve PEF ölçümleridir. Yaş, cinsiyet ve boya göre beklenen FEV1, FVC ve PEF değerleri toplum çalışmalarından elde edilmiştir. Devamlı olarak gözden geçirilen bu değerler (beklenen değer aralıkları çok geniş olan PEF dışında) belirli bir değer anormal olup olmadığına karar verilebilmesi açısından yararlıdır(53).

Geri dönüşlülük (reversibilite) ve değişkenlik; terimleri ile semptomlarda, hava akımı kısıtlanmasındaki değişimler sonucu kendiliğinden ya da tedavi ile ortaya çıkan değişiklikler kastedilmektedir. Geri dönüşlülük terimi; genellikle hızlı etkili bir bronkodilatatörün (örn. 200–400 mcg salbutamol) inhale edilmesinden sonra dakikalar içinde FEV1’de ortaya çıkan hızlı düzelmedir. Ya da inhale glukokortikosteroidler gibi etkili bir kontrol edici tedavi başlatıldıktan sonraki günler haftalar içinde görülen daha sürekli bir düzelme için kullanılmaktadır(54). Değişkenlik terimi ile akciğer fonksiyonlarında ve semptomlarda zaman içinde meydana gelen düzelme ve kötüleşmeler kastedilmektedir. Değişkenlik bir gün içinde gerçekleşebileceği gibi

(günlük değişkenlik), günden güne, aydan aya ya da mevsimsel olarak da ortaya çıkabilmektedir. Değişkenlik öyküsünün varlığı, astım tanısının vazgeçilmez bir parçasıdır. Değişkenlik ayrıca astım kontrolüyle ilgili değerlendirmenin bir bölümünü oluşturur.

Spirometri; hava akımı kısıtlanmasını ve geri dönüşlülüğü ölçmek suretiyle astım tanısını belirlemek için önerilen bir yöntemdir.

Zirve ekspirasyon akımı; ölçümü bir zirve akımölçer (PEF metre) kullanılarak gerçekleştirilir ve astımın tanısında ve izlenmesinde önem taşır.

Modern PEF-metreler görece ucuz, taşınabilir, plastikten yapılmış ve hava akımı kısıtlanmasını ev ortamında nesnel biçimde ölçebilmek için ideal aygıtlardır. Hava akımı kısıtlanması kötüleştiği ve hava hapsi (air trapping) arttığı zaman PEF ölçümlerinde hava akımı kısıtlanmasının derecesi olduğundan az görünebilir. Farklı PEF-metreler ile yapılan ölçümlerde değişik değerler elde edilebileceğinden ve beklenen değer aralıklar çok geniş olduğundan, PEF ölçümünde tercihen hastanın kendi PEF metresi kullanılmalı ve önceden ölçülen en iyi değerler ile karşılaştırılmalıdır.

Yoğunlaştırılmış nefes havası; Yoğunlaştırılmış nefes havası (YNH) dışarıya verilen nefes havasının soğutulup yoğunlaştırılarak toplanmasıdır. Yoğunlaştırılmış nefes havası toplanması hava yolu fonksiyonu veya inflamasyonunu değiştirmez ve küçük çocuklarda bile kolayca uygulanabilir(55).

Verilen nefes havasının her mililitresinde 0,1-4 damla su buharı bulunur. Bu damlalar 0.09-3 cm çapındadırlar ve hava yolu yüzeyindeki sıvıdan elde edilirler. Bu damlaların analiziyle akciğerlerdeki fizyolojik ve inflamatuvar durumlar non-invaziv olarak gösterilebilir(56).

Yoğunlaştırılmış nefes havası dışarıya verilen nefes havasının soğutulması veya dondurulması ile toplanır. Yoğunlaştırılmış nefes havası ile yapılan ilk çalışmalar Rusya'da 1980'lerde yoğunlaştırılmış nefes havasında bulunan pulmoner sürfaktanı tanımlayan çalışmalardır. Günümüzde yoğunlaştırılmış nefes havasında çeşitli inflamatuvar mediatörler, oksidanlar ve iyonlar tanımlanmıştır. Yoğunlaştırılmış nefes havasının kimyasındaki ve dışarıya verilen belirteçlerdeki anomaliler inflamasyon ve oksidatif stres tarafından oluşturulan hava yolu sınırlayıcı sıvısının intrinsek anomalilerini yansıtır ve akciğer hastalıklarının kıymetli bir izlem aracı olabilir. 1-3 ml yoğunlaştırılmış nefes elde edilmesi için 10-15 dakikalık nefes alıp verme gereklidir ve

ağır hava yolu obstrüksiyonu olan hastalar ve çocuklar tarafından kolayca tolere edilebilir(57).

Astımın takibi klinik semptomlar ve solunum fonksiyon testi ile yapılır. Ancak hava yolu inflamasyonunu göstermede kullanılan yöntemlerden çok azı non-invazivdir(55). Ayrıca plazma ve idrarda ölçülen inflamatuvar mediatörler akciğerden çok sistemik inflamasyonu yansıtır. Oysaki inflamatuvar mediatörlerin yoğunlaştırılmış nefes havasında ölçülmesi tamamen non invazivdir ve solunum yollarındaki inflamasyonu yansıtır.

Yoğunlaştırılmış nefes havasındaki inflamatuvar belirteç düzeyi taylorlerinin atopik çocuklarda üst ve alt hava yollarındaki inflamasyonu, hastalık şiddetini ve yeni tedavilerin etkinliğini değerlendirmede ve izlemede kullanışlı invaziv olmayan bir yöntem olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur(58).

Yoğunlaştırılmış nefes havasında 8-isoprostan ölçümü; artmış oksidatif stres astımdaki havayolu inflamasyonun bir özelliğidir ve eozinofil, nötrofil, makrofaj ve mast hücresi gibi tüm inflamatuvar hücreler reaktif oksijen radikalleri üretirler. Astımda oksidatif stres belirteçlerinden birisi de yoğunlaştırılmış nefes havasında çalışılan 8-isoprostandır(3). Yoğunlaştırılmış nefes havasında 8-isoprostan ölçümünde genellikle kullanılan enzim immunoassay yöntemi yüksek performans sıvı kromatografisi (high performance liquid chromatography) ya da kromatografi/mass spectrometri gibi yöntemlerle teyit edilmiştir. 8-isoprostan astım şiddetiyle orantılı olarak yoğunlaştırılmış nefes havasında yüksek bulunmuştur(59). Şiddetli astım hastalarında 8-isoprostan düzeyindeki yükseklik ile steroid tedavisine direnç arasında ilişki gösterilmiştir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda inhale kortikosteroid ve montelukast tedavisinin yoğunlaştırılmış solunum havasındaki 8-isoprostan düzeylerini etkilemediği saptanmıştır. Ancak bu sonuçların doğruluğunun test edilmesi gerekmektedir(3). Yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan düzeyleriyle ilgili yapılan çalışmalar tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1: Yoğunlaştırılmış nefes havasında 8-isoprostan düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar.

Çalışmalar	Gruplar	8-isoprostan pg/ml
Zanconato ve arkadaşları(95) N:55	Kontrol grubu N:19	3,5 (2,6-7,9)*
	Stabil Astım ICS ⁺ kullanmayan N:14	16,2 (11,7-19,1)*
	Stabil Astım ICS ⁺ kullanan N:13	18,1 (14,8-20,5)*
	Stabil olmayan astım N:9	29,7(4,8-35,1)*
Samitas ve arkadaşları(59) N:62	Kontrol grubu N:19	16,4±1,6**
	Hafif persistan N:16	49,1±5,2**
	Orta persistan N:12	49,7±5,2**
	Ağır persistan N:15	77,7±7,3**

Zanconato ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre astımlı gruplarda yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan düzeylerinin yüksek olduğunu($p<0,01$), ancak astımlı gruplar arasında fark görülmediğini göstermişlerdir($p>0,05$). **Samitas** ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre hafif persistan ($p<0,001$), orta persistan($p<0,001$), ağır persistan($p<0,001$) astımlı hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan düzeylerinin yüksek olduğunu, aynı zamanda ağır persistan astımlı hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan düzeylerinin hafif ve orta persistan astımlı hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

* median and IQR

**mean and SEM

⁺ İnhal kortikosteroid

Yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien ölçümü; havayolu düz kaslarında kasılma, vasküler permeabilitede artış, mukus sekresyonunun uyarılması ve mukosiliyer klirenste azalma etkileri olan sisteinil lökotrienlerden LTB₄ ve LTE₄ yoğunlaştırılmış nefes havasında artmış olarak bulunmuştur(4). Astım şiddeti ile yoğunlaştırılmış nefes havasındaki sisteinil lökotrien düzeyi korele bulunmuştur ve bir çalışmada astım atağındaki rolü üzerinde durulmuştur(59). Egzersizle nefesleri daralan hastaların egzersiz öncesi yoğunlaştırılmış nefes havası lökotrien düzeyleri ile egzersiz sırasında FEV₁ değerlerindeki düşüş arasında korelasyon saptanmıştır(3,4).

Yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan düzeyleriyle ilgili yapılan çalışmalar tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 2: Çocuk hastalarda yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar.

Çalışmalar	Gruplar	Sisteinil lökotrien pg/ml
Carraro ve arkadaşları(96) N:33	Kontrol grubu	5,8(2-15,8)*
	N:14	
	Non-EİB# astımlı	11,7(6,1-20)*
	N:8	
Csoma ve arkadaşları(4) N:38	EİB# astımlı	42,2(19-97)*
	N:11	
	Kontrol grubu	18,5±0,5**
	N:11	
Zanconato ve arkadaşları(95) N:55	İntermitan astım	19,9±1,1**
	N:11	
	Hafif persistan astım	27,9±2,8**
	N:13	
Zanconato ve arkadaşları(95) N:55	Orta-ağır persistan astım	31,5±4,5**
	N:13	
	Kontrol grubu	4,3(2,0-8,3)*
	N:19	
Zanconato ve arkadaşları(95) N:55	Stabil Astım ICS† kullanmayan	10,8(9,3-13,1)*
	N:14	
	Stabil Astım ICS† kullanan	12,7(9,9-15,1)*
	N:13	
Zanconato ve arkadaşları(95) N:55	Stabil olmayan astım	106,0(4,2-218,0)*
	N:9	

Carraro ve arkadaşlarının(96) yaptıkları çalışmada egzersiz bağımlı bronkokonstriksiyonlu astımı olan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeylerinin egzersiz bağımlı bronkokonstriksiyonsuz astımlılardan ($p<0,05$) ve sağlıklı kontrol grubundan ($p=0,01$) daha yüksek olduğunu gösterdiler. **Csoma** ve arkadaşları(4) yaptıkları çalışmada kontrol grubuyla intermitan astımlı hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeyleri arasında fark bulunmazken, hafif persistan ($p=0,01$) ve orta-ağır persistan astımlı hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeylerinin daha yüksek olduğunu($p<0,001$) göstermişlerdir. **Zanconato** ve arkadaşları(95) yaptıkları çalışmada her üç grup astımlı hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğunu($p<0,001$), ICS kullanan ve kullanmayan stabil astımlı hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeylerinin farklı olmadığını ($p=0,66$) stabil olmayan astımlı hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeylerinin stabil astımlı hastalara göre yüksek olduğunu($p<0,001$) gösterdiler

* median and IQR

**mean and SEM

Egzersiz bağımlı bronkokonstriksiyon

† İnhal kortikosteroid

Allerjik durum ile ilgili ölçümleri; astım ile allerjik rinit arasındaki güçlü ilişki nedeniyle, solunum yoluyla ilgili semptomları olan bir bireyde allerji, allerjik hastalık ve özellikle allerjik rinit bulunması bu kişide astım tanısı olasılığını yükseltir.

2.1.6. Astım Tedavisi

Astım tedavisine ilişkin öneriler, tedavinin birbiriyle ilişkili dört bileşeninden oluşmaktadır:

1. Hasta/Hekim işbirliğinin geliştirilmesi
2. Risk faktörlerine maruziyetin tanımlanması ve azaltılması
3. Astımın değerlendirilmesi, tedavisi ve izlenmesi
4. Astım alevlenmelerinin tedavisi

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ilaçlar ve rahatlatıcı ilaçlar olarak sınıflandırılırlar. Kontrol edici ilaçlar esas olarak antiinflamatuvar etkileri ile astımın kontrolünü sağlamak üzere her gün ve uzun süreli kullanılan ilaçlardır. Bu grup; glukokortikosteroidleri, lökotrien antagonistlerini, uzun etkili inhale β_2 -agonistleri, yavaş salınan teofilini, anti-Ig E'yi ve sistemik steroid dozunun azaltılmasını sağlayan diğer tedavileri içerir. Rahatlatıcı ilaçlar ise hızlı etki ederek bronkodilatasyon yapan, semptomları gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır. Bu grup; hızlı etkili inhale β_2 -agonistleri, inhale antikolinergikleri ve kısa etkili teofilini içerir.

Her hasta, güncel tedavi rejimi, güncel rejime uyum ve astımın kontrol düzeyinin belirlenmesi açısından değerlendirilmelidir. Belirli bir haftadaki kontrol düzeyine göre tedavi planlanmaktadır(52). (Tablo 3)

Tablo 3: Astım kontrol düzeyleri(1)

Özellik	Kontrol Altında (Aşağıdakilerin tümü)	Kısmen Kontrol Altında (Herhangi bir hafta içinde aşağıdakilerden herhangi birinin bulunması)	Kontrol Altında Değil
Gündüz semptomları	Yok (haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada 2 kezden fazla	Herhangi bir hafta içinde kısmen kontrol altında olan astımın 3 ya da daha fazla özelliğinin bulunması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları/uyanmaları	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı/kurtarıcı ilaç gereksinimi	Yok (haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada iki kezden fazla	
Akciğer fonksiyonu (PEF ya da FEV ₁) [†]	Normal	Beklenen ya da en iyi kişisel değerin (biliniyorsa) <%80'i	Herhangi bir hafta içerisinde 1 kez [‡]
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez ya da daha fazla*	

* Alevlenme meydana gelmesi, yeterli olmasını sağlamak amacıyla idame tedavisini yeniden gözden geçirmeye yöneltmelidir.

[†] Herhangi bir hafta içinde alevlenme meydana gelmesi durumunda, o hafta, kontrol sağlanamamış olan bir astım haftası olarak değerlendirilir.

[‡] Beş yaş ve altındaki çocuklarda akciğer fonksiyon testi güvenilir değildir.

Daha önceleri astım tedavi basamağı astım şiddetine göre belirlenirken son yıllarda ‘astım kontrol düzeyi’ adı altında bir kavram tanımlanmıştır. Uluslararası Astım Tanı ve Tedavi Rehberi’nde başlangıçta astım tedavisinin astım şiddetine göre planlansa bile takipte astım kontrol düzeyinin kıstas olarak uzun süreli astım tedavisinin planlanmasını önermektedir.

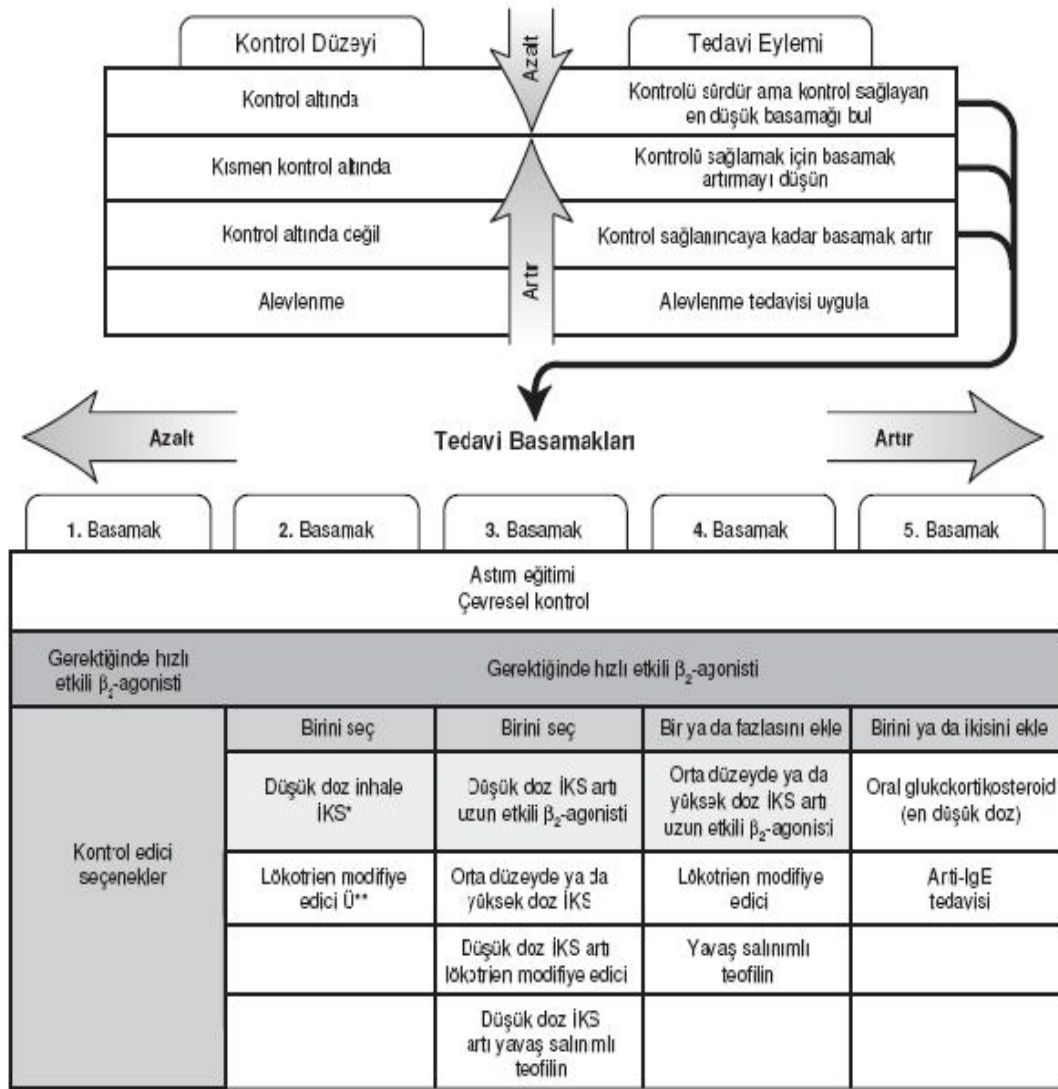
2.1.7. Astım Kontrol Düzeyi

Astım kontrolü, hastalığın belirtilerinin kontrol altına alınmasıdır. İdeal olan, bu terimin ayrıca inflamasyonu gösteren laboratuvar göstergelerine ve fizyopatolojik özelliklerine de uygulanabilmesidir. Bunun için uygulanabilecek invaziv ve noninvaziv testler ve yöntemler mevcuttur. Örneğin ekspirasyon havasında nitrik oksit ölçümleri, indükte balgamda inflamasyon belirteçleri, solunum fonksiyon testleri, bronş aşırı duyarlılık testleri ve astım kontrol anketleri ve testleri gibi.

Uluslararası kılavuzlar astım kontrolünü semptom skoru, gece uyanmaları, bronkodilatör gereksinimi, alevlenmeler, aktivite kısıtlanması ve akciğer fonksiyonları gibi parametreleri içeren tedavi hedeflerine göre tanımlarlar. Belirtilen parametreleri değerlendirip, skorlama yapan çeşitli testler geliştirilmiştir. Bu testlerle kısa sürede astım kontrol düzeyi belirlenebilir. Astımda klinik kontrolü değerlendirmek için onaylanmış ölçümler, hedefleri sürekli değişkenler olarak puanlamakta ve farklı astım kontrol düzeylerini ayırt etmeye yarayan sayısal değerler sağlamaktadır.

Hastanın güncel astım kontrol düzeyi ve halen kullandığı ilaçlar tedavi seçimini belirler. Örneğin, astım hastanın halen kullandığı ilaçlarla kontrol edilemiyorsa, kontrol sağlanıncaya kadar tedavi basamağı artırılmalıdır. Kontrolün en az üç ay sürmesi durumunda, kontrolü sağlayacak en düşük tedavi basamağı ve dozunu belirlemek amacıyla tedavi azaltılabilir. Eğer astım kısmen kontrol altındaysa, daha etkili seçeneklerin var olup olmamasına (örn. daha yüksek doz ya da ek tedavi), olası tedavi seçeneklerinin güvenliliğine ve maliyetine ve sağlanan kontrol düzeyinden hastanın memnuniyetine bağlı olarak tedavide bir artış düşünülmelidir. Şekil 1’de sunulan şema bu ilkelere dayanmaktadır(1).

Kontrole Dayalı Tedavi Yaklaşımı



* İKS = İnhalatör glukokortikosteroidler

**Ü = Reseptör antagonistleri ya da sentez inhibitörleri

Şekil 1. Beş yaş üstündeki çocuklar için kontrole dayalı tedaviye yaklaşım(1)

2.1.8. Astım Şiddeti

Daha önceki uluslararası astım tanı ve tedavi rehberlerinde astım şiddeti klinik özellikler, solunum fonksiyonları, hastanın almakta olduğu tedavi göz önünde bulundurularak intermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak dört kategoriye ayrılmıştı. Bu sınıflama hastanın başlangıç tedavisini planlarken yararlı olmaktadır. Ancak, astım şiddeti ve tedaviye yanıt değişkenlik göstermektedir. Ciddi

belirtileri ve hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle başlangıçta ağır persistan olarak sınıflanan bir hasta uygun tedavi sonunda orta persistan basamağına ulaşabilmektedir. Ayrıca, hastanın astım şiddeti aylar ya da yıllar içinde de değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenlerle 2006 yılında yeniden gözden geçirilen Uluslararası Astım Tanı ve Tedavi Rehberi'nde astımlı hastaların periyodik olarak izlenmesi sırasında tedavi değişiklikleri yapılırken“ astım kontrolünün değerlendirilmesi” önerilmiştir

Geleneksel, astımın şiddetine göre yapılan (hafif intermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan astım) sınıflama, artık yalnızca araştırma amaçlı önerilmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Astımın stabil dönemde semptomlar ve fonksiyonel parametrelere göre sınıflaması(1)

İNTERMITANT
Semptomlar: haftada bir kezden az Kısa alevlenmeler Gece semptomları ayda iki kezden fazla değil • FEV1 ya da PEF değerleri beklenenin > %80'i • FEV1 ya da PEF değişkenliği < %20
HAFİF PERSİSTAN
Semptomlar: haftada bir kezden fazla ama günde bir kezden az Alevlenmeler aktiviteyi ve uykuyu etkileyebilir Gece semptomları ayda iki kezden fazla • FEV1 ya da PEF değerleri beklenenin > %80'i • FEV1 ya da PEF değişkenliği < %20-30
ORTA PERSİSTAN
Semptomlar: her gün var Alevlenmeler aktiviteyi ve uykuyu etkileyebilir Gece semptomları haftada bir kezden fazla Her gün kısa etkili b2-agonisti kullanımı • FEV1 ya da PEF değerleri beklenenin %60-80'i • FEV1 ya da PEF değişkenliği > %30
AĞIR PERSİSTAN
Semptomlar: her gün var Sık alevlenmeler Sık gece astım semptomları Fiziksel aktivitelerin kısıtlanması • FEV1 ya da PEF değerleri beklenenin < %60 • FEV1 ya da PEF değişkenliği > %30

2.1.9. Astım Kontrol Testi

Astım kontrol testi (AKT), yetersiz kontrollü hastaları tanımlamak için kullanılan, 5 maddeli hastanın kendi kendine uygulayabileceği hasta bazlı bir ankettir. Değerlendirme aracı olarak gece ve gündüz semptom sıklığı, aktivite kısıtlanması, kurtarıcı ilaç kullanımı, kontrolün hasta tarafından kendi kendine algılanması kullanılır(2). Başvuru esnasında hasta mevcut değerlendirme araçlarını içeren AKT anketi verilerek doldurmaları istenmiştir. Minimum puan 5, maksimum puan 25 olarak alınmaktadır. Puanlar toplanarak hasta ile cevapları tartışılıp hastanın kontrol durumu belirlenmiştir. AKT puanı ≥ 20 değerleri iyi kontrol, AKT puanı ≤ 19 değerleri iyi kontrolde olmayan, AKT puanı < 15 değerleri kötü kontrol olarak kabul edilmiştir.

Son araştırmalar AKT ile solunum fonksiyon testlerinin kontrolsüz hastaları belirlemede benzer sonuç verdiğini bildirmiştir. AKT'nin 19 ve altı değerleri, kontrol altında olmayan astımlıları saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü % 71 olduğu gösterilmiştir(60).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Eylül 2009 - Mayıs 2010 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, ayaktan tedavi gören, daha önce GİNA'ya göre tanı almış astımlı hastalar alındı. Çalışmaya etik kurul onayı(Karar no: 02-2009 /62) alındıktan sonra başlandı. Helsinki Deklarasyonu uyarınca her hastaya çalışma ile ilgili aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Yoğunlaştırılmış nefes havası toplanan olguların tümü çalışmaya başlamadan önceki en az son 1 ayda solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş, sistemik steroid kullanımları olmamış, en az son bir ayda astım atağı geçirmemiş hastalardı. Akut astım atağında olan, son bir ay içinde üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren, son bir ayda akut astım atağı geçirmiş olan ve 16 yaşın üstündeki hastalar yoğunlaştırılmış nefes havası toplanan gruba alınmadı.

Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti, geldiği şehir, eşlik eden hastalık (allerjik rinit, atopik dermatit ve ikisini birlikteliği), evdeki rutubet, hayvan besleme, hamamböceği varlığı, astımın başlangıç yaşı, evde sigara alışkanlığı (anne, baba, kardeş, diğer), son bir yıldaki atak sayısı, astım atağı nedeniyle hastaneye yatış sayısı, egzersiz dispnesi ve nokturnal dispnesi (son 1 yılda, son 1 ayda) anket formu ile yüz yüze görüşülerek değerlendirildi. GINA rehberliğinde hastalara Astım Kontrol Testi (AKT) anketi uygulandı ve hastayı muayene eden doktor tarafından Astım Kontrol Düzeyleri ve Astım Şiddeti belirlendi. Hastanın astım için kullandığı ilaçlar (kısa etkili betamimetik-uzun etkili betamimetik-inhale steroid-lökotrien reseptör antagonisti-oral teofilin-inhale steroid+uzun etkili betamimetik) sorgulandı.

3.1. Hemogram Ölçümü

Hastalardan standart olarak hazırlanmış EDTA'lı tüpe 2 cc kan alınarak, merkez laboratuvarında tam kan sayım cihazında (Coultemax-M), tam kan sayımı rutin bir değerlendirme olarak yapıldı.

3.2. Total Ig E ölçümü:

Hastalardan total Ig E ölçümü için standart biyokimya tüplerine 5 cc venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler seroloji laboratuvarında fluoroimmunoassay metodu kullanılarak, Immulite 1000 İmmun Assay ile rutin değerlendirme olarak teknisyen tarafından çalışıldı.

3.3. Solunum Fonksiyon Testleri

Spirometrik değerlendirmeler Sensormedics Marka Vmax 22 tip (Yorba Linda, California) solunum fonksiyon testi cihazı ile yapıldı. Her ölçüm üç kez tekrarlanarak en iyi değerler seçildi. Spirometrik değerlendirmelerden 1. saniye zorlu ekspiryum volümü (FEV1), ekspiryum zirve akımı (PEF), ve 1. saniye zorlu ekspiryum volümü/zorlu vital kapasite (FEV1/FVC) değerleri çalışmada kullanıldı. Reversibilite testinde 400 mcg (4 puff) ölçülü doz salbutamol inhalasyonundan 15 dakika sonra FEV1'de ve/veya FVC'de bazal değere göre en az 200 ml'lik veya %12'lik artış pozitif kabul edildi.

3.4. Astım Şiddetinin Değerlendirilmesi

Uluslararası Astım Tanı ve Tedavi Rehberi'nde astım şiddeti klinik özellikler, solunum fonksiyonları, hastanın almakta olduğu tedavi göz önünde bulundurularak intermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak dört kategoriye ayrılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların gündüz ve gece semptomlarına, alevlenme sayılarına, FEV1 ve PEF değerlerine göre muayene eden doktor tarafından astım şiddeti belirlendi.

3.5. Astım Kontrol Düzeyi

Günümüzdeki astım rehberlerinde astım tedavisinin ana amacı, astıma bağlı istenmeyen sonuçları önlemek için astım kontrolünün sağlanması olarak kabul edilmektedir. Bu rehberlerde gündüz ve gece semptomlarının sıklığı, kurtarıcı ilaç kullanma sıklığı, günlük aktivitelerde sınırlama ve en iyi solunum fonksiyon testleri (SFT) dikkate alınarak astım kontrolünün değerlendirilmesi önerilmektedir. Uluslararası Astım Tanı ve Tedavi Rehberi'nde astım kontrol düzeyini kontrol altında, kısmen kontrol altında ve kontrol altında değil olarak üç sınıfa ayırmıştır. Çalışmaya dahil

edilen hastaların gündüz ve gece semptomlarına, alevlenme sayılarına, solunum fonksiyon testlerine, egzersiz kısıtlamasına ve kurtarıcı ilaç kullanımına göre muayene eden doktor tarafından astım kontrol düzeyi belirlendi.

3.6. Astım Kontrol Testi

Astım kontrol testi yetersiz kontrollü hastaları tanımlamak için kullanılan, 5 maddeli hastanın kendi kendine uygulayabileceği hasta bazlı bir ankettir. Değerlendirme aracı olarak gece ve gündüz semptom sıklığı, aktivite kısıtlanması, kurtarıcı ilaç kullanımı, kontrolün hasta tarafından kendi kendine algılanması kullanılır. Başvuru esnasında hasta mevcut değerlendirme araçlarını içeren AKT anketi verilerek doldurmaları istenmiştir. Minimum puan 5, maksimum puan 25 olarak alınmaktadır. Puanlar toplanarak hasta ile cevapları tartışılıp hastanın kontrol durumu belirlenmiştir. AKT puanı ≥ 20 değerleri iyi kontrol, AKT puanı ≤ 19 değerleri iyi kontrolde olmayan, AKT puanı < 15 değerleri kötü kontrol olarak kabul edilmiştir. Şekil 2 ve Şekil 3'te astım kontrol testi formuları gösterilmiştir. (Şekil 2,3)

Çocuğunuzun bu soruları tamamlamasını sağlayın.

1. Astımın bugün nasıl?

Çok kötü	Kötü	İyi	Çok iyi

2. Koştuğun, egzersiz yaptığın veya spor yaptığın zaman astım senin için ne kadar problem oluyo?

Çok büyük bir problem, yapmak istediklerimi yapamıyorum.	Bir problem ve ondan hoşlanmıyorum.	Biraz problem oluyor ama zararsız.	Problem değil.

3. Astımın yüzünden öksürüyor musun?

Evet, her zaman.	Evet, çoğu zaman.	Evet, bazen.	Hayır, hiçbir zaman.

4. Astımın yüzünden gece uyanıyor musun?

Evet, her zaman.	Evet, çoğu zaman.	Evet, bazen.	Hayır, hiçbir zaman.

Lütfen bu soruları kendiniz yanıtlayın.

5. Son 4 haftadır çocuğunuz ortalama olarak ayın kaç gününde gündüz astım semptomları gösterdi?

Hiç	1-3 gün/ay	4-10 gün/ay	11-18 gün/ay	19-24 gün/ay	Her gün

6. Son 4 haftadır orlama olarak ayın kaç gününde çocuğunuzda gündüz astım yüzünden hırıltı oldu?

Hiç	1-3 gün/ay	4-10 gün/ay	11-18 gün/ay	19-24 gün/ay	Her gün

7. Son 4 haftadır ortalama olarak ayın kaç gününde çocuğunuz gece astımdan dolayı uyandı?

Hiç	1-3 gün/ay	4-10 gün/ay	11-18 gün/ay	19-24 gün/ay	Her gün

Şekil 2. Astım kontrol testi anket formu(1) (4 -11 yaş arası çocuklar için)

1 Son 4 hafta içerisinde astımınız sizin işte, okulda veya evde yeterince çalışmanızı ne sıklıkta engelledi?

Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Çok az	Hiçbir zaman	Puanlar
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐

2 Son 4 hafta içerisinde ne kadar sıklıkta nefes darlığı hissettiniz?

Günde birden fazla	Günde bir kez	Haftada 3-6 kez	Haftada bir veya iki kez	Hiçbir zaman	Puanlar
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐

3 Son 4 hafta içerisinde astım şikâyetleriniz (hırıltı, öksürük, nefes darlığı, göğüs sıkışması veya ağrısı) kaç kez gece veya sabah normal kalkış saatinizden önce sizi uyandırdı?

Haftada 4 veya daha fazla gece	Haftada 2 veya 3 gece	Haftada bir kez	Bir veya iki kez	Hiçbir zaman	Puanlar
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐

4 Son 4 hafta içerisinde rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya salbutamol türü nebulizer ilacınızı kaç kez kullandınız?

Günde 3 kez veya daha fazla	Günde 1 veya 2 kez	Haftada 2 veya 3 kez	Haftada bir kez veya daha az	Hiçbir zaman	Puanlar
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐

5 Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?

Kontrol dışı	Çok az kontrol altında	Biraz kontrol altında	Epey kontrol altında	Tamamen kontrol altında	Puanlar
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐

İsim _____ Tarih _____ Toplam ☐

Şekil 3. Astım kontrol testi(1) (12 yaş üzeri çocuklar için)

3.7. Deri Testlerinin Uygulanması

Bu çalışmada tüm hastalara Stallergenes S.A (France) firmasının pozitif ve negatif kontrollerde dahil 20 adet allerjen ekstresi ile beraber, Allergo Pharma firmasının hamamböceği allerjen ekstresini içeren deri testi paneli uygulandı. Deri testleri Hollister Stier Laboratories LLC (England) firmasının 8920ZA modeli Multipl

Skin Test System aplikatörü ile ön kol volar yüzüne yapıldı. Deri testlerinde aşağıdaki allerjen grupları ile beraber, pozitif kontrol olarak histamin (histamin hidroklorit 10mg/mL), negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Kullanılan allerjen panelindeki başlıca allerjenler:

- 1 Polen 1(ağaç poleni karışımı)
- 2 Polen 2 (ağaç poleni karışımı)
- 3 Polen 3 (tahıl poleni karışımı)
- 4 Polen 4 (çayır poleni karışımı)
- 5 Polen 5 (çayır poleni karışımı)
- 6 Yabani ot polen karışımı (compositae)
- 7 Dermatophagoides pteronyssinus (ev tozu akarı)
- 8 Dermatophagoides farinae (ev tozu akarı)
- 9 Hamam böceği
- 10 Kedi
- 11 Köpek
- 12 Alternaria
- 13 Cladosporium
- 14 Aspergillus
- 15 Zeytin ağacı poleni
- 16 Yumurta sarısı
- 17 Yumurta beyazı
- 18 Yer fıstığı
- 19 Soya fasulyesi
- 20 Balıketi
- 21 White fish
- 22 Blue fish
- 23 İnek sütü

Deri testlerini etkilediği bilinen kısa etkili antihistaminikler test yapılmadan en az beş gün önce, uzun etkili antihistaminikler 10 gün önce kesildi. Deri testleri hemşire tarafından uygulandı ve uygulandıktan 15 dakika sonra değerlendirildi. Oluşan ödemin çapı değerlendirilerek üç milimetre ve üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

3.8. Yoğunlaştırılmış Nefes Havasının Elde Edilmesi ve Çalışması

Hastaların yoğunlaştırılmış nefes havaları Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı laboratuvarında bulunan ecoscreen adlı alet ile toplandı. Hastalar 15 dakika boyunca ağızlarında küçük bir borucuk varken normal nefes alıp verdiler. Toplanan yoğunlaştırılmış nefes havası – 80C° sıcaklıkta saklandı. Sisteinil lökotrien ve 8-isoprostan düzeyleri ELISA kitleri ile çalışıldı. Sisteinil lökotrien kitleri için detection limit 13 pg/dl, 8-isoprostan için 2,7 pg/dl idi.

3.9. İstatistiksel Değerlendirme

Bulguların istatistiksel değerlendirmesi için “SPSS for Windows© 11.0” (SPSS, Chicago, IL) programı kullanıldı. Hasta grubunda hasta parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ki-kare, independent samples, Kruskal-Wallis Test, Mann-Whitney U, Pearson Correlation testleri uygulandı, ROC analizleri yapıldı ve P değerinin 0.05’den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Allerji Bölümü'nde astım tanısı ile takip edilmekte olan 173 astımlı çocuk hasta alındı. Olguların 117'si (%67,6) erkek, 56'sı (%32,4) kız hastalardan oluşmaktaydı. Erkek/kız oranı 2/1'di. 30 hastadan yoğunlaştırılmış nefes havası toplandı. Hastaların genel yaş ortalaması $9,45 \pm 0,22$ (ortalama $\pm$ standart hata) yılı. Erkek hastaların yaş ortalaması $9,44 \pm 0,26$, kız hastaların yaş ortalaması $9,51 \pm 0,43$ yılı. Hastaların ortalama astım başlangıç yaşı $4.43 \pm 0,24$ yıl olarak bulundu. Erkek hastalarda astım başlangıç yaşı $4,2 \pm 0,29$ yıl, kızlarda astım başlama yaşı $4,7 \pm 0,44$ yılı. Astım başlangıç yaşı açısından kız ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.38$, Independent Samples Test). Hastaların 145'inin (%83,8) Gaziantep'den, 10'unun (%5,8) Şanlıurfa'dan, 7'sinin (%4) Kahramanmaraş'tan, 7'sinin (%4) Adıyaman'dan, 3'ünün (%1,7) Kilis'ten, 1'inin (%0,6) Adana'dan başvurduğu öğrenildi. Çalışmaya alınan hastaların verileri tablo 5, 6, 7 ve 8'da özetlenmiştir.

Tablo 5: Çalışmaya alınan hasta verilerinin genel dağılımı.

Yaş (N:173)	9,45±0,22*
Astım Başlama Yaşı (N:173)	4,46±0,24*
IgE IU/ml (N:173)	306±27*
Absolü Eozinofil Sayısı (N:173)	401±31*
Hemoglobin gr/dl (N:173)	13,9±0,69*
FEV1 % (N:157)	88,8±1,2*
FVC % (N:157)	98,5±1,14*
FEV1/FVC (N:157)	82,3±0,69*
FEF 25-75 % (N:157)	79,5±2,5*
Son 1 Yılda Atak Sayısı (N:173)	3,2±0,28*
Son 1 Yılda Hospitalizasyon (N:173)	0,48±0,08*
Son 1 Ayda Egzersiz Dispnesi (N:173)	1,45±0,2*
Son 1 Yılda Egzersiz Dispnesi (N:173)	7,17±1,27*
Son 1 Ayda Noktürnal Dispne (N:173)	1,33±0,27*
Son 1 Yılda Nokturnal Dispne (N:173)	6,07±1,3*
Astım Kontrol Testi (N:173)	20,2±0,32*
8-İsoprostan pg/ml (N:30)	79,4±9,9*
Sisteinil Lökotrien pg/ml (N:22)	75,5±22,5*

*ortalama±standart hata

Tablo 6: Çalışmaya alınan hasta verilerinin genel dağılımı.

Hastalar		N
Cinsiyet	erkek	117
	kız	56
Eşlik Eden Allerjik Hastalık	yok	95
	var	78
IgE	(<100 IU/ml)	66
	(>100IU/ml)	107
Deri Testi	negatif	78
	pozitif	95
Ailede Atopi	yok	101
	var	72
Evde Sigara İçimi	yok	108
	var	65
Evde Hayvan	yok	162
	var	11
Evde Küf	yok	148
	var	25
Evde Hamam Böceği	yok	131
	var	42
İlaç Kullanımı	kullanmıyor	12
	kullanıyor	161
Astım Kontrol Düzeyi	kontrol altında	15
	kısmen kontrol altında	84
	kontrol altında değil	74
Atak Sayısı	0 atak	31
	1-4 atak	101
	5 ve üzeri atak	41

Tablo 7: Çalışmaya alınan hasta verilerinin astım şiddetine göre dağılımı.

	İntermitan N:9	Hafif Persistan N:119	Orta Persistan N:43	Ağır Persistan N:2	P*
Yaş	9,5 ±1,29	8,8 ±0,25	10,8 ±0,41	13 ±2	0,001
Astım Başlama Yaşı	3,8 ±0,93	4,2 ±0,28	5,1 ±0,53	2,0 ±1,0	0,27
IgE IU/ml	453 ±165	310,9 ±34,2	275,3 ±42,4	36,0 ±12,0	0,39
Absolü Eozinofil Sayısı	390 ±73	392 ±36	427 ±73	430 ±170	0,97
Hemoglobin gr/dl	12,8 ±0,5	13,2 ±0,1	16,0 ±2,7	14,5 ±0,8	0,38
FEV1 %	91 ±3,0	92 ±1,3	78 ±2,6	71 ±22,0	0,001
FVC %	100 ±2,7	100 ±1,3	93 ±2,5	84 ±14,0	0,01
FEV1/FVC	83 ±2,9	84 ±0,7	77 ±1,4	76 ±10,5	0,001
FEF 25-75 %	81 ±7,9	86 ±3,0	63 ±4,3	61 ±32,5	0,001
Son 1 Yılda Atak Sayısı	1,3 ±0,6	2,4 ±0,2	6,1 ±0,8	1,0 ±0,0	0,001
Son 1 Yılda Hospitalizasyon	0	0,3 ±0	0,8 ±0,2	0,5 ±0,5	0,07
Son 1 Ayda Egzersiz Dispnesi	0,4 ±0,2	1 ±0,1	2,8 ±0,6	3 ±3,0	0,001
Son 1 Yılda Egzersiz Dispnesi	1,6 ±0,7	4,2 ±0,5	16,3 ±4,6	8 ±7,0	0,001
Son 1 Ayda Noktürnal Dispne	0,1 ±0,1	0,6 ±0,1	2,6 ±0,7	18,0 ±12,0	0,001
Son 1 Yılda Nokturnal Dispne	1,0 ±0,7	2,8 ±0,4	13,1 ±4,2	63,0 ±57,0	0,001
Astım Kontrol Testi	23,2 ±0,7	20,9 ±0,3	17,8 ±0,7	16,5 ±8,5	0,001
8-İsoprostan pg/ml		63,4 ±9,9 N:19	107,1 ±18,5 N:11		0,053
Sisteinil Lökotrien pg/ml		64,1 ±24,6 N:15	99,9 ±49,0 N:7		0,32

* One Way Anova
± Standart hata

Tablo 8: Çalışmaya alınan hasta verilerinin astım şiddetine göre dağılımı.

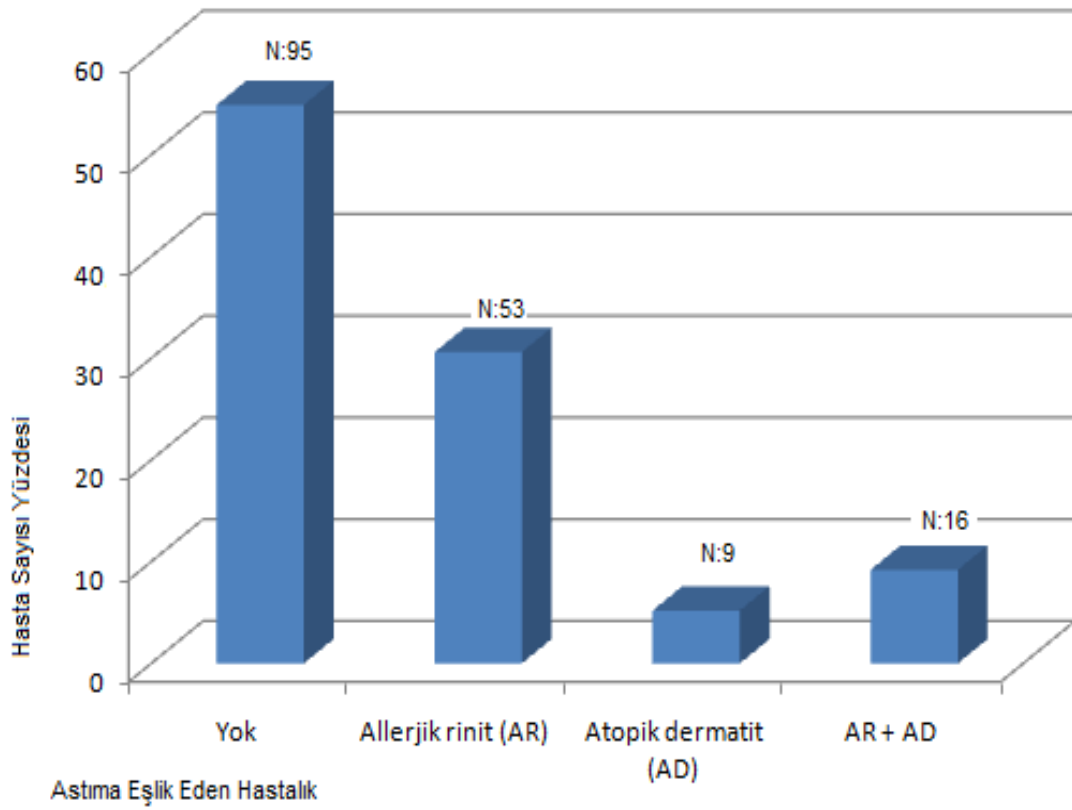
		İntermitan N:9	Hafif Persistan N:119	Orta Persistan N:43	Ağır Persistan N:2	P*
Cinsiyet	erkek	6	83	27	1	0,80
	kız	3	36	16	1	
Eşlik Eden Allerjik Hastalık	yok	6	67	21	1	0,73
	var	3	52	22	1	
IgE	(<100 IU/ml)	3	48	13	2	0,55
	(>100IU/ml)	6	71	30	0	
Deri Testi	negatif	2	55	20	1	0,54
	pozitif	7	64	23	1	
Ailede Atopi	yok	5	69	25	2	0,53
	var	4	50	18	0	
Evde Sigara İçimi	yok	8	74	25	1	0,29
	var	1	45	18	1	
Evde Hayvan	yok	9	114	37	2	0,12
	var	0	5	6	0	
Evde Küf	yok	9	97	40	2	0,06
	var	0	22	3	0	
Evde Hamam Böceği	yok	8	92	29	2	0,28
	var	1	27	14	0	
İlaç Kullanımı	kullanmıyor	1	8	3	0	0,91
	kullanıyor	8	111	40	2	
Astım Kontrol Düzeyi	kontrol altında	4	10	1	0	0,001
	kısmen kontrol altında	5	71	8	0	
	kontrol altında değil	0	38	34	2	
Atak Sayısı	0 atak	4	25	2	0	0,001
	1-4 atak	4	77	18	2	
	5 ve üzeri atak	1	17	23	0	

* ki-kare Test

4.2. Çalışmaya Alınan Hastalarda Astım İçin Risk Faktörleri

4.2.1 Çalışmaya Alınan Astımlı Hastalara Eşlik Eden Hastalık

Çalışmaya alınan astımlı hastalarda astıma en sık eşlik eden hastalık allerjik rinitti. Hastaların 53'ünde (%30,6) allerjik rinit, 9'unda (%5,2) atopik dermatit, 16'sında (%9,2) allerjik rinit+atopik dermatit birlikteliği astıma eşlik etmekteyken, 95'inde (%54,9) astıma eşlik eden hastalık yoktu (Şekil 5).



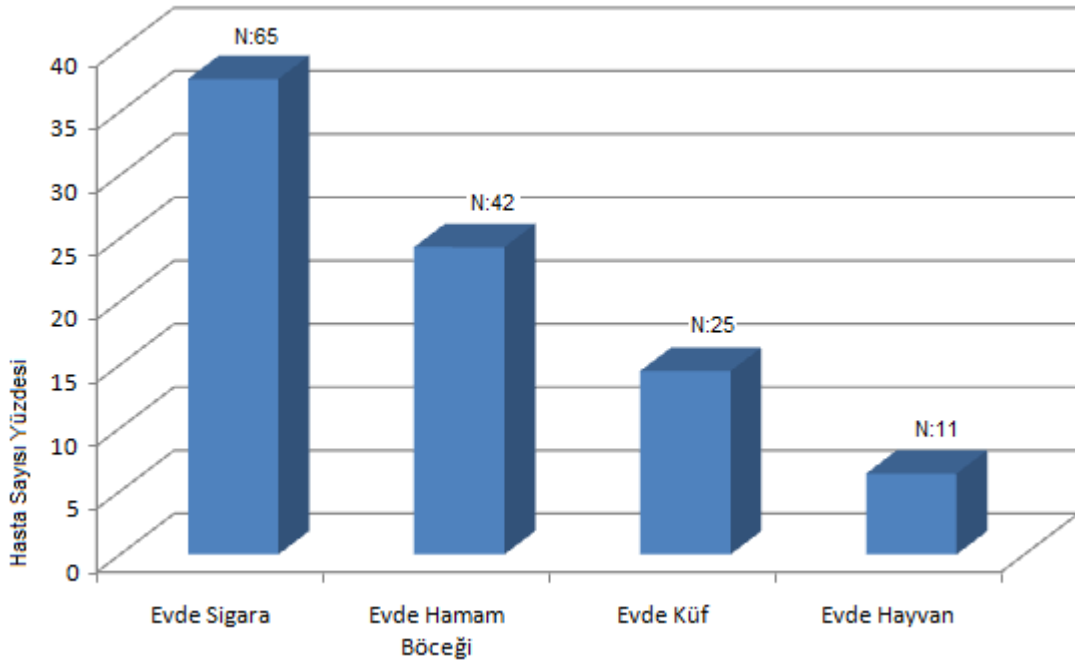
Şekil 5: Çalışmaya alınan hastaların astıma eşlik eden hastalıklarının dağılımı.

4.2.2. Çalışmaya Alınan Astımlı Hastalarda Ailede Atopi Öyküsü

Çalışmaya alınan astımlı çocuk hastaların 72'sinde(%41.6) ailede atopi öyküsü bulunmaktaydı.

4.2.3. Çalışmaya Alınan Hastaların Evinde Astım İçin Risk Faktörleri

Çalışmaya alınan hastaların 65'inin (%37.6) evinde sigara içiliyordu. 11'inin (%6.4) evinde hayvan besleniyordu. 25'inin (%14.5) evinde küf ve 42'sinin (%24.3) evinde hamam böceği vardı (Şekil 6).



Şekil 6: Çalışmaya alınan hastaların evinde bulunan astım için risk faktörleri.

4.3. Çalışmaya Alınan Hastaların Laboratuvar Bulguları

4.3.1. Hastaların Hemogram ve IgE Sonuçları

Çalışmaya alınan hastaların IgE ortalaması $305,1 \pm 27,2$ IU/ml, hemoglobin ortalaması $13,97 \pm 0,69$ gr/dl, absolü eozinofil ortalaması $396,24 \pm 31,3$ /ml olarak saptandı.

4.3.1.1. Çalışmaya Alınan Hastaların IgE Düzeylerinin 100 IU/ml'nin Altında veya Üzerinde Olmasına Göre Dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların 107'sinin (%61,3) serum IgE düzeyi 100 IU/ml'nin üzerindeydi.

4.3.1.2. Çalışmaya Alınan Hastaların Eozinofil Düzeylerinin 400 /ml'nin Altında veya Üzerinde Olmasına Göre Dağılımı

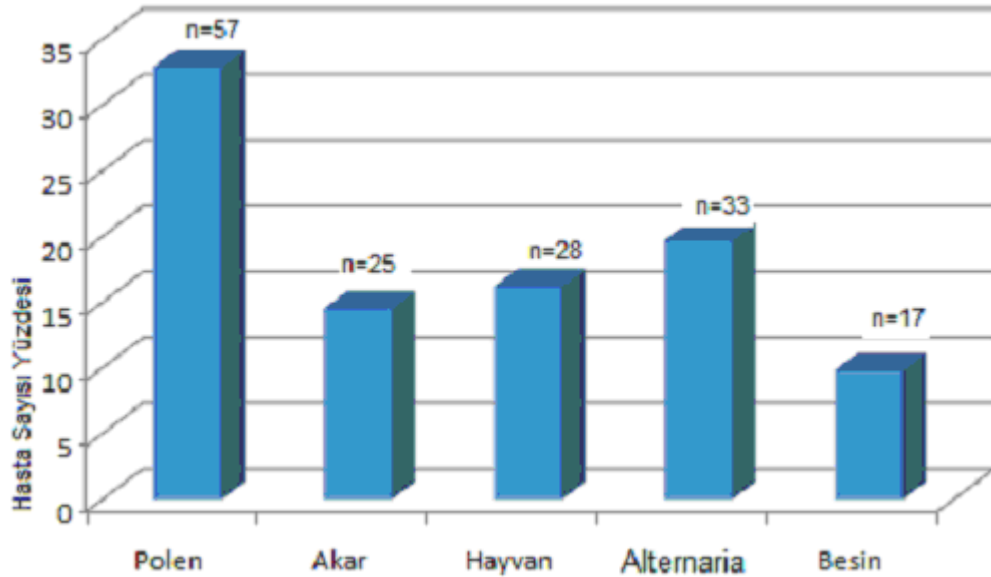
Çalışmaya alınan hastaların 114'ünde (%65,9) eozinofil düzeyi 400 /ml'nin altında, 59'unda (%34,1) 400 /ml'nin üzerindeydi.

4.3.2. Çalışmaya Alınan Hastaların Allerji Deri Testi Sonuçları

Çalışmaya alınan hastaların 95'inin (%54,9) Allerji Deri Testi en az bir allergene karşı pozitif.

4.3.2.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Duyarlı Oldukları Allerjenlere Göre Dağılımı

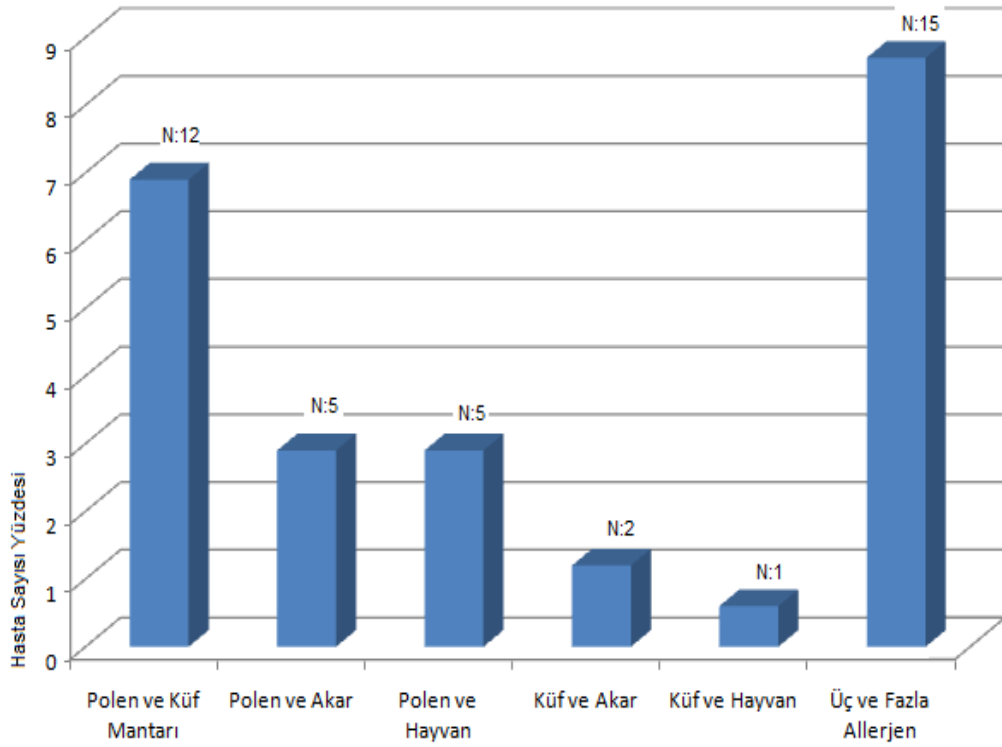
Çalışmaya alınan hastaların yapılan deri testi sonuçlarına göre en sık polen allerjisi (n=57, %32,9), polenler içinde de en sık çayır poleni allerjisi(n=36, %21,6) gözlemlendi. İkinci en sık görülen allerji tipi alternaria allerjisi (n=33, %19,1) olarak tespit edildi (Şekil 9).



Şekil 9. Çalışmaya alınan hastaların duyarlı oldukları allerjenlere göre dağılımı.

4.3.2.2. Çalışmaya Alınan Hastaların Birden Fazla Duyarlı Oldukları Allerjenlere Göre Dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların Allerjen deri testlerinin allerjen gruplarına göre değerlendirilmesi Şekil 10'da verilmiştir. En sık üç ve daha fazla allergene duyarlılık (n=15, %8,7) saptanırken, 2. sıklıkla polen+küf mantarı duyarlılığı birlikteliği (n=12, %6,9) gözlemlenmiştir.



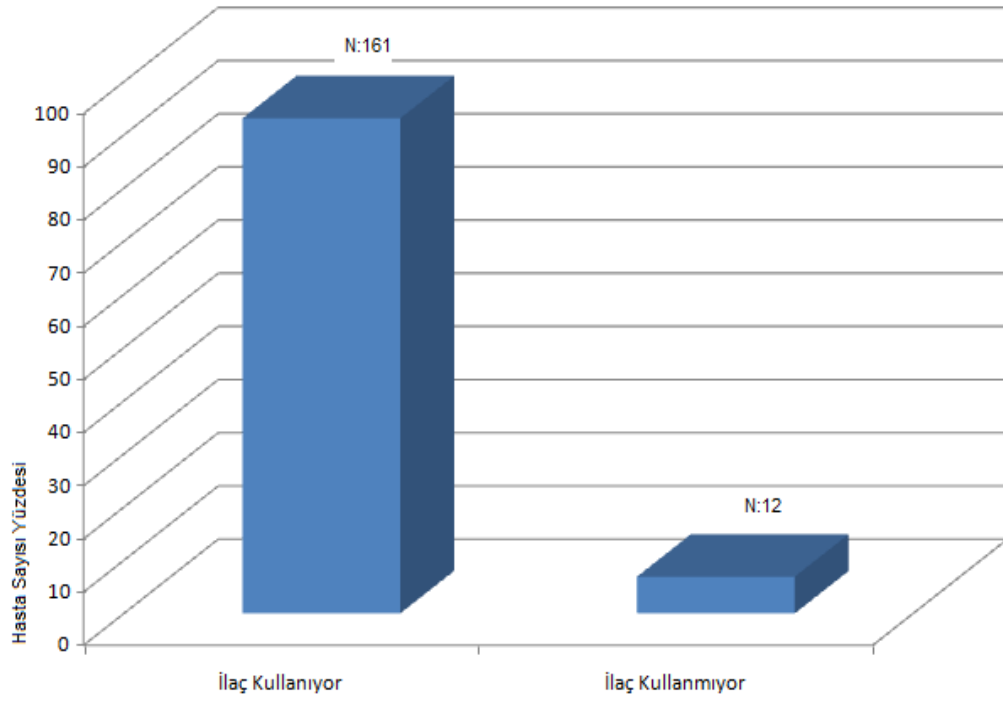
  ekil 10. Çalışmaya alınan hastaların birden fazla duyarlı oldukları allerjenlere göre dağılımı.

4.3.3. Çalışmaya Alınan Hastaların Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları

Hastaların solunum fonksiyon testi (SFT) verileri değerlendirildi. 173 hastadan 157'si SFT yapabildi. Hastaların birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1) ortalaması %80'nin üzerinde bulundu.

4.4. Çalışmaya Alınan Hastaların İlaç Kullanımı

Çalışmaya alınan hastaların 161'i (%93,1) astım nedeniyle ilaç kullanmaktaydı. 12'si (%6,9) ilaç kullanmıyordu (  ekil 11). Hastaların %72,8'i orta doz inhale kortikosteroid kullanmaktaydı.



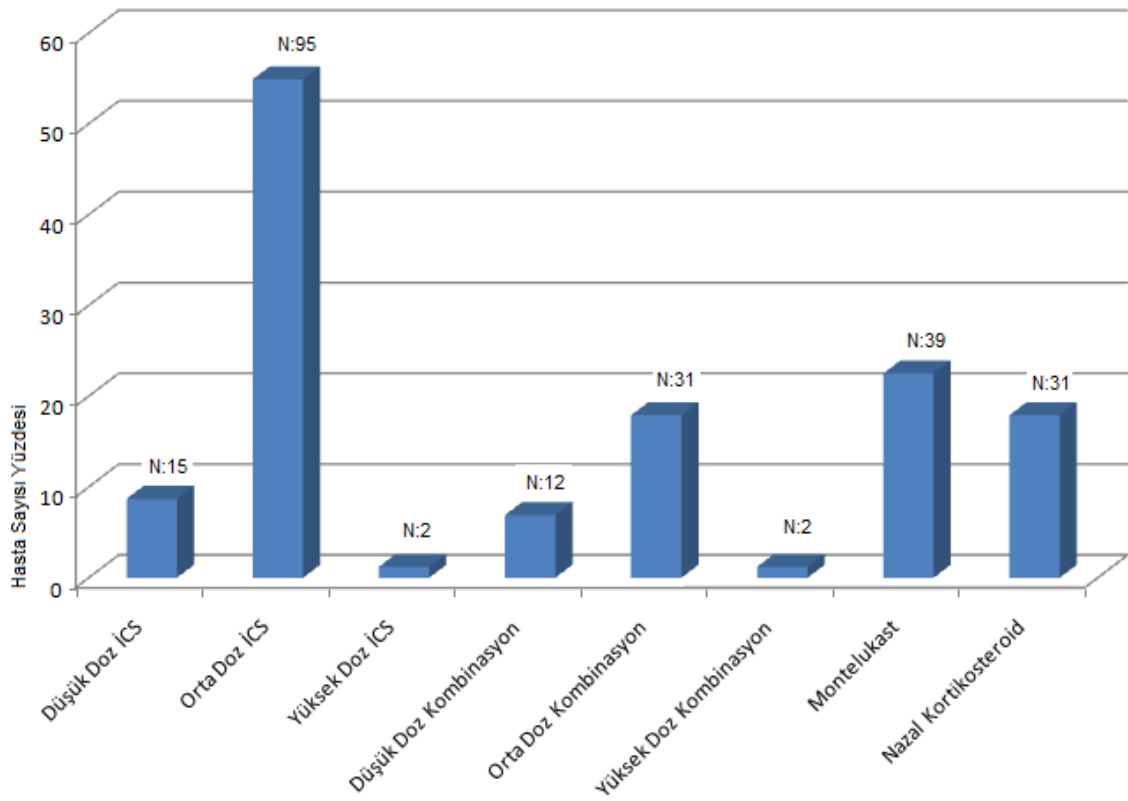
Şekil 11. Çalışmaya alınan hastaların ilaç kullanımı.

4.4.1b. Çalışmaya Alınan Hastaların Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 52'si (%30,7) inhale budesonid, 64'ü (%37,1) inhale flutikazon, 41'i (%23,7) inhale kortikosteroid ve uzun etkili β_2 agonist kombinasyonu, 39'u (%22,5) montelukast, 31'i (%17,9) nazal kortikosteroid kullanmaktaydı (Tablo 9, Şekil 12).

Tablo 9: Çalışmaya alınan hastaların kullandıkları ilaçlara göre dağılımı

İlaç Kullanımı	N	(%)
Düşük Doz ICS	15	(8,7)
Orta Doz ICS	95	(54,9)
Yüksek Doz ICS	2	(1,2)
Düşük Doz Kombinasyon	12	(6,9)
Orta Doz Kombinasyon	31	(17,9)
Yüksek Doz Kombinasyon	2	(1,2)
Montelukast	39	(22,5)
Nazal Kortikosteroid	31	(17,9)



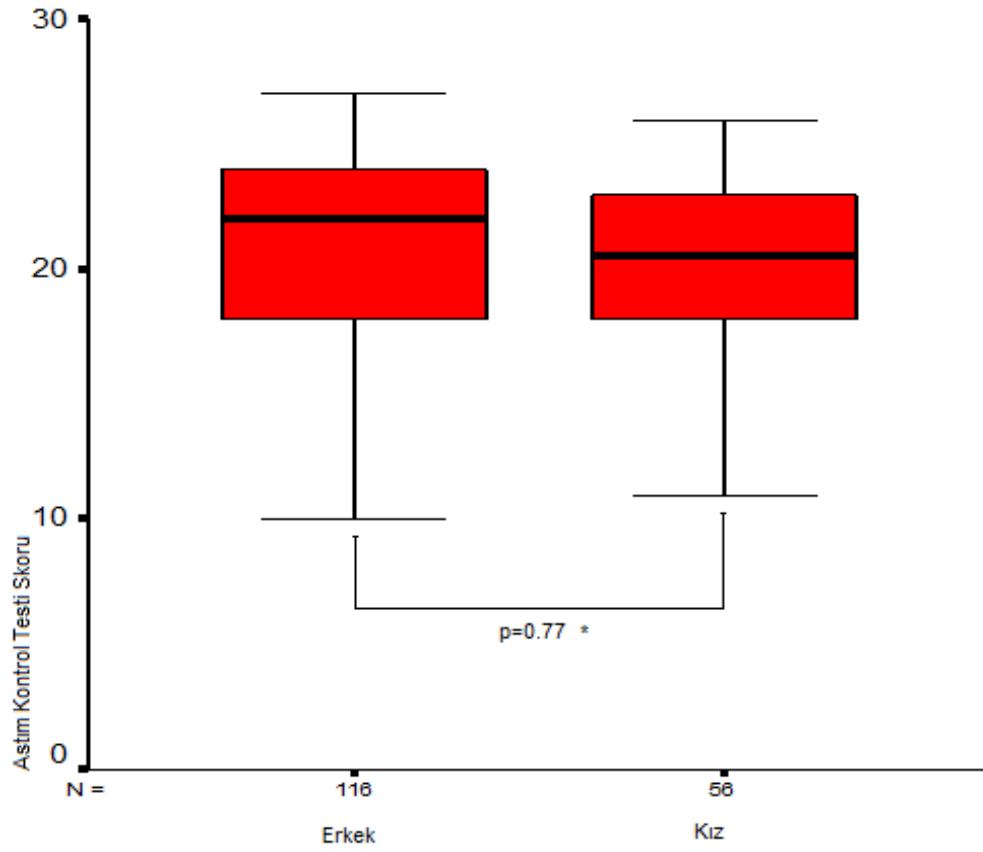
Şekil 12: Hastaların kullandıkları ilaçlara göre dağılımı.

4.5. Hastaların Astım Kontrol Testi Skoru (AKT), Astım Kontrol Düzeyleri ve Astım Şiddetine Göre Dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların AKT skorlarının ortalaması 20.19 ± 0.32 olarak bulundu. Erkek ve kız hastaların AKT ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ($p=0.77$, Independent Samples Test) (Şekil 13).

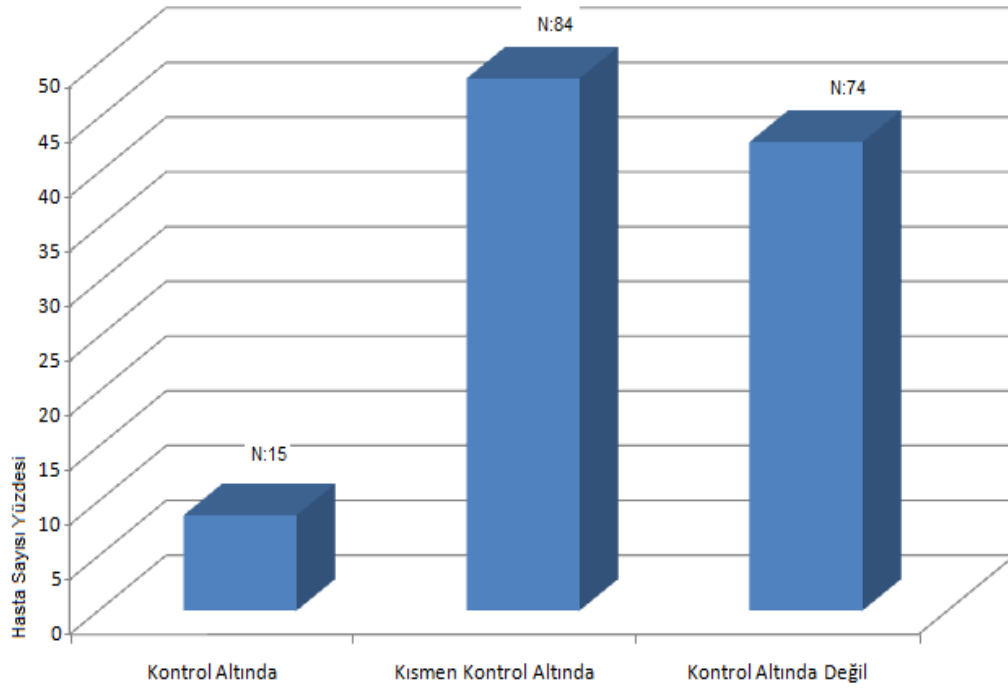
Çalışmaya alınan hastaların Astım Kontrol Düzeyleri değerlendirildiğinde hastaların sadece 15'inin (%8,7) astımı kontrol altındaydı (Şekil 14).

Çalışmaya alınan hastaların astım şiddetleri değerlendirildiğinde ise 9'u (%5,2) intermitan astım, 119'u (%68,8) hafif persistan astım, 43'ü (%24,9) orta persistan astım, 2'si (%1,2) ağır persistan astım olarak bulundu (Şekil 15).

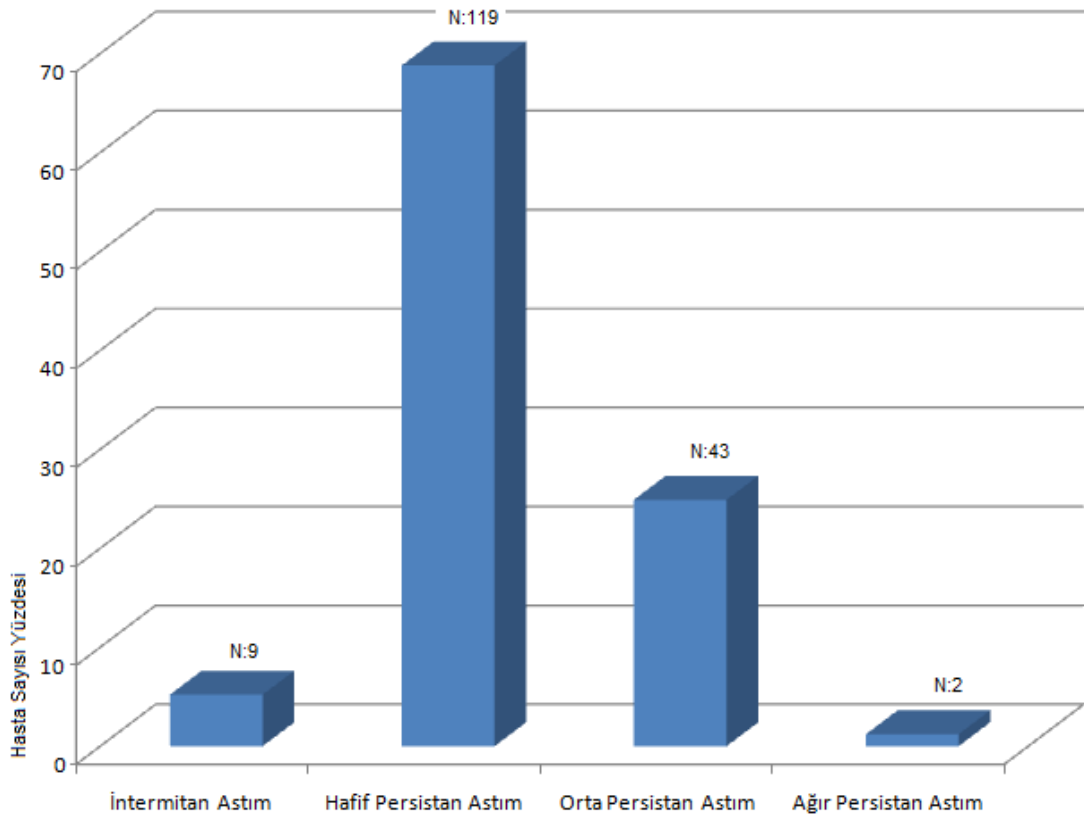


Şekil 13: Erkek ve kızların AKT skoru değerleri.

*Independent Samples Test



Şekil 14: Çalışmaya alınan astımlı hastaların astım kontrol düzeyleri.



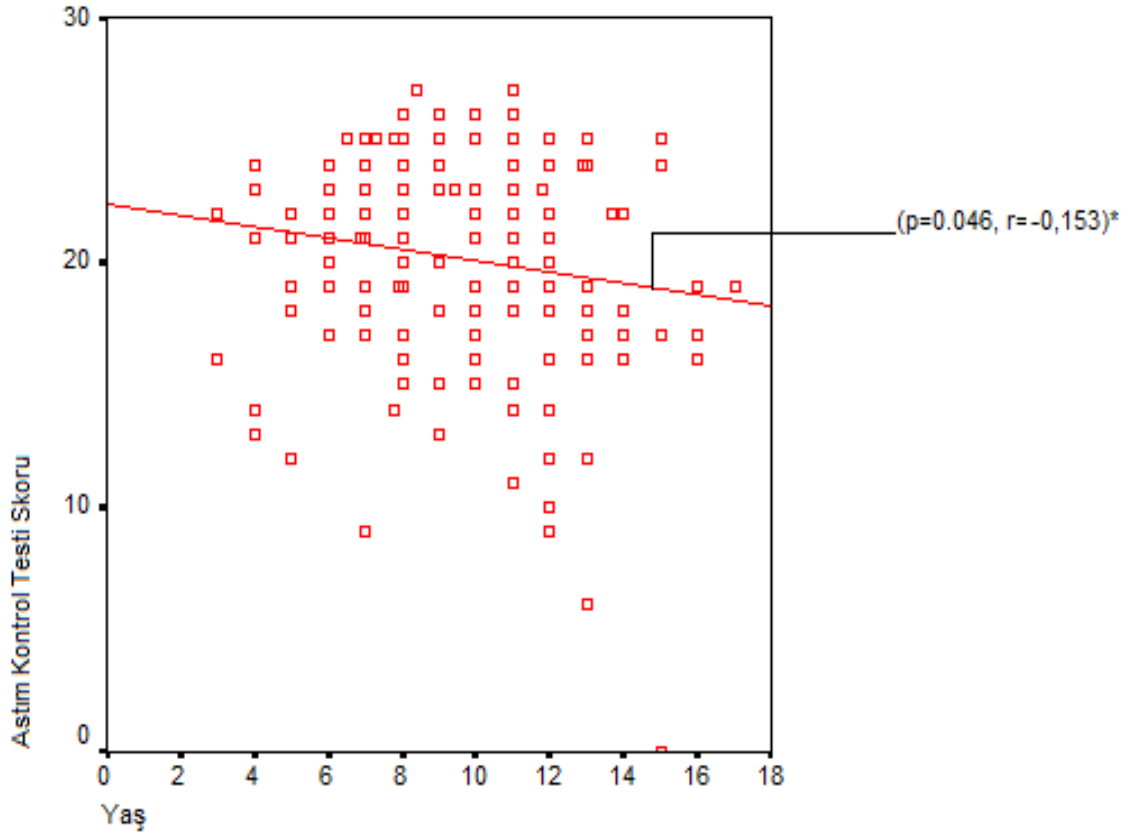
Şekil 15: Çalışmaya alınan astımlı hastaların astım şiddetine göre dağılımı.

4.6. Hastaların Yoğunlaştırılmış Nefes Havasındaki 8-isoprostan ve Sisteinil Lökotrien Düzeylerinin Dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasından ölçülen 8-isoprostan düzeyi ortalaması 79.47 ± 9.9 pg/ml, sisteinil lökotrien düzeyi ortalaması 75.5 ± 22.5 pg/ml olarak bulundu.

4.7. Hastaların AKT Skorları ile Yaşları Arasındaki İlişki

Hastaların yaş ortalaması 9.45 ± 2.96 yıl olarak saptandı. AKT skoru ile yaş arasında zayıf negatif korelasyon saptandı ($p=0.046$, $r=-0.153$, Pearson Correlation Test) (Şekil 16).



Şekil 16: Çalışmaya alınan hastaların AKT skorları ile hastaların yaşı arasındaki ilişki.

* Pearson Correlation Test

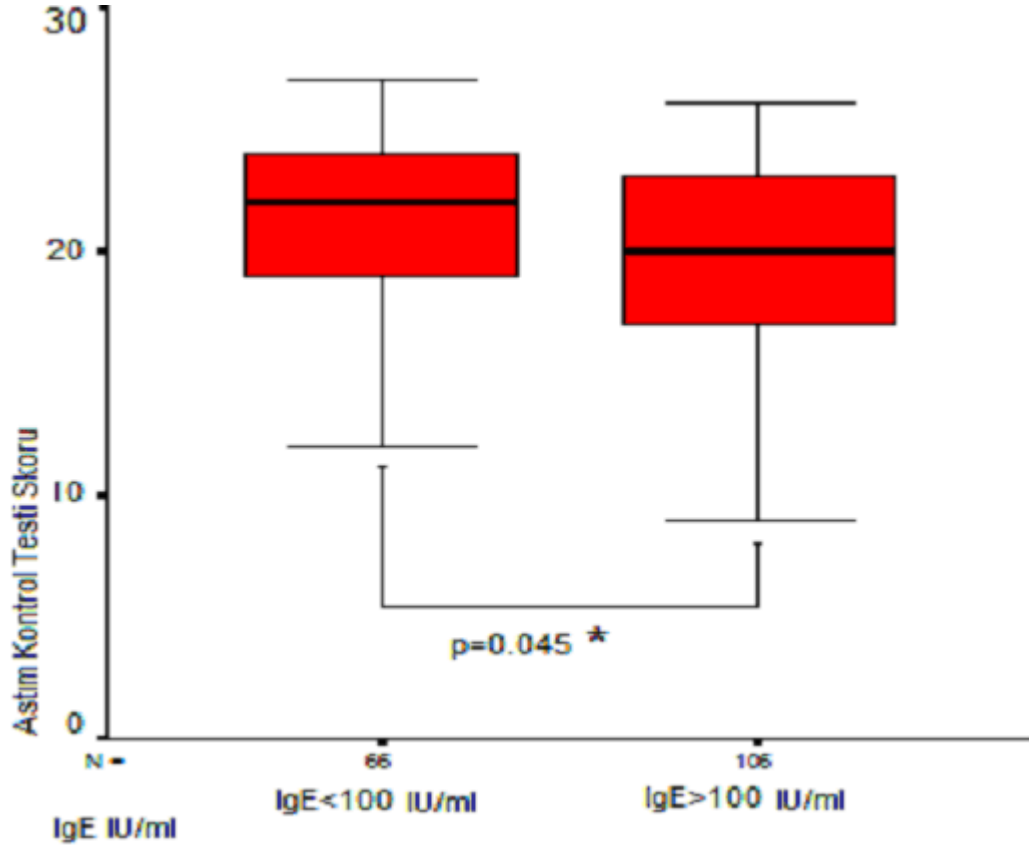
4.8. Hastaların AKT Skorlarıyla Atopi Durumu Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan hastaların 95'inin (%54,9) allerjen duyarlılığı bulunmaktaydı. AKT skoru ile deri testi pozitifliği arasında her hangi bir korelasyon tespit edilmedi ($p=0.91$, $r=0.008$, Pearson Correlation Test).

4.9. Hastaların AKT Skorlarıyla IgE Düzeyleri Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan hastalardan serum IgE düzeyi 100 IU/ml'nin üzerinde olan hastaların AKT skorlarının daha düşük olduğu görüldü ($p=0.045$, Independent Samples Test) (Şekil 17). IgE ortalaması $305,17 \pm 27,2$ IU/ml idi. IgE düzeyi arttıkça AKT

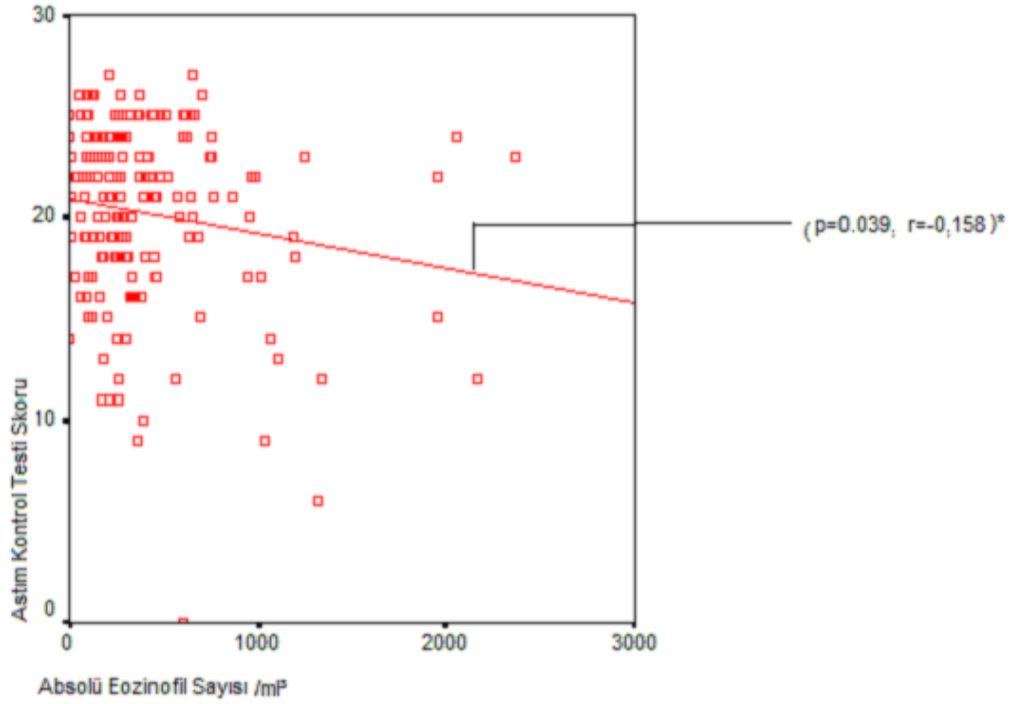
skorunun azaldığı görüldü. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.52$, $r=-0,066$, Pearson Correlation Test).



Şekil 17: Serum IgE düzeyleri <100 ve >100 olan hastaların AKT skoru değerleri.
*Independent Samples Test

4.10.Hastaların AKT Skorlarıyla Tam Kan Sayımı Değerleri Arasındaki İlişki

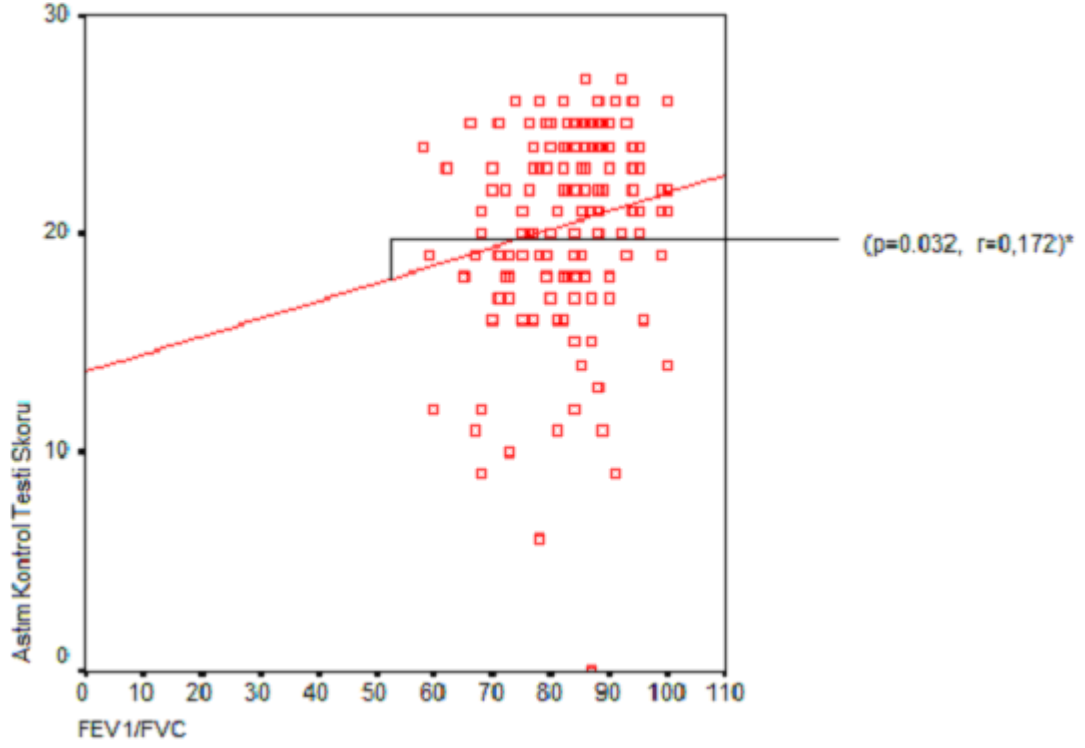
Çalışmaya alınan hastaların AKT skorlarıyla tam kan sayımı değerleri karşılaştırıldığında absölü eozinofil sayısı arttıkça AKT skorlarının düştüğü görüldü ($p=0.039$, $r=-0,158$, Pearson Correlation Test) (Şekil 18).



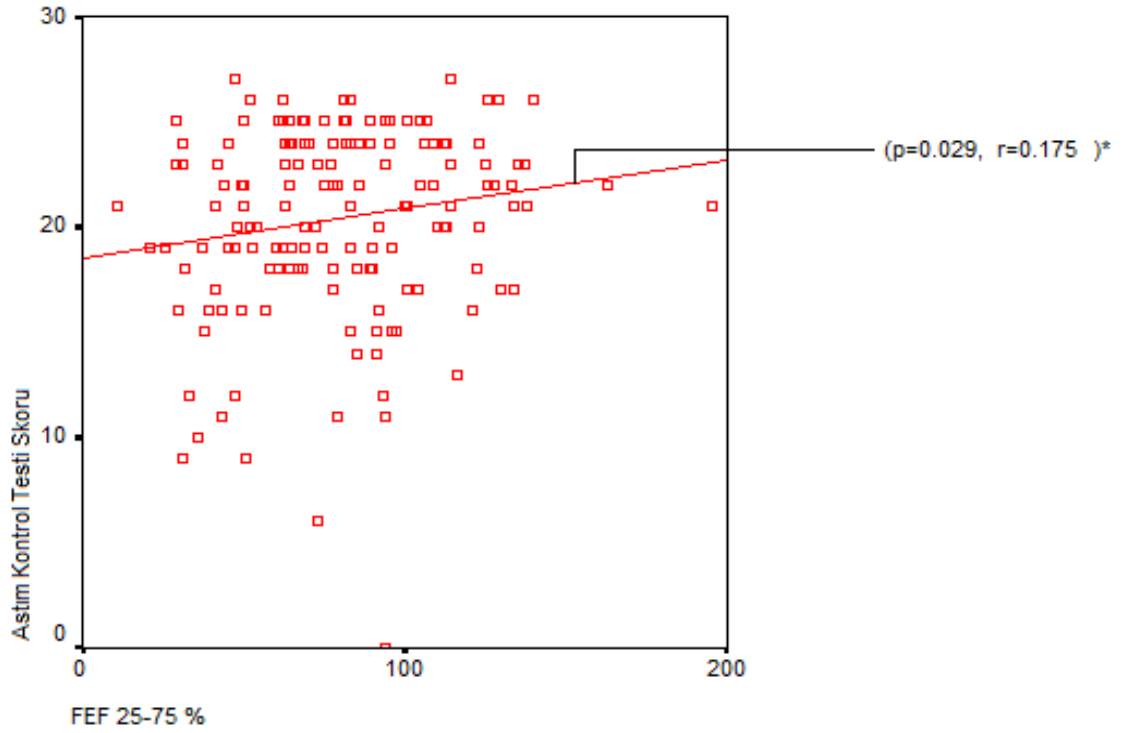
Şekil 18: Çalışmaya alınan hastaların AKT skorlarıyla absöü eozinofil sayısı arasındaki ilişki.
*Pearson Correlation Test

4.11. Hastaların AKT Skorlarıyla SFT Değerleri Arasındaki İlişki

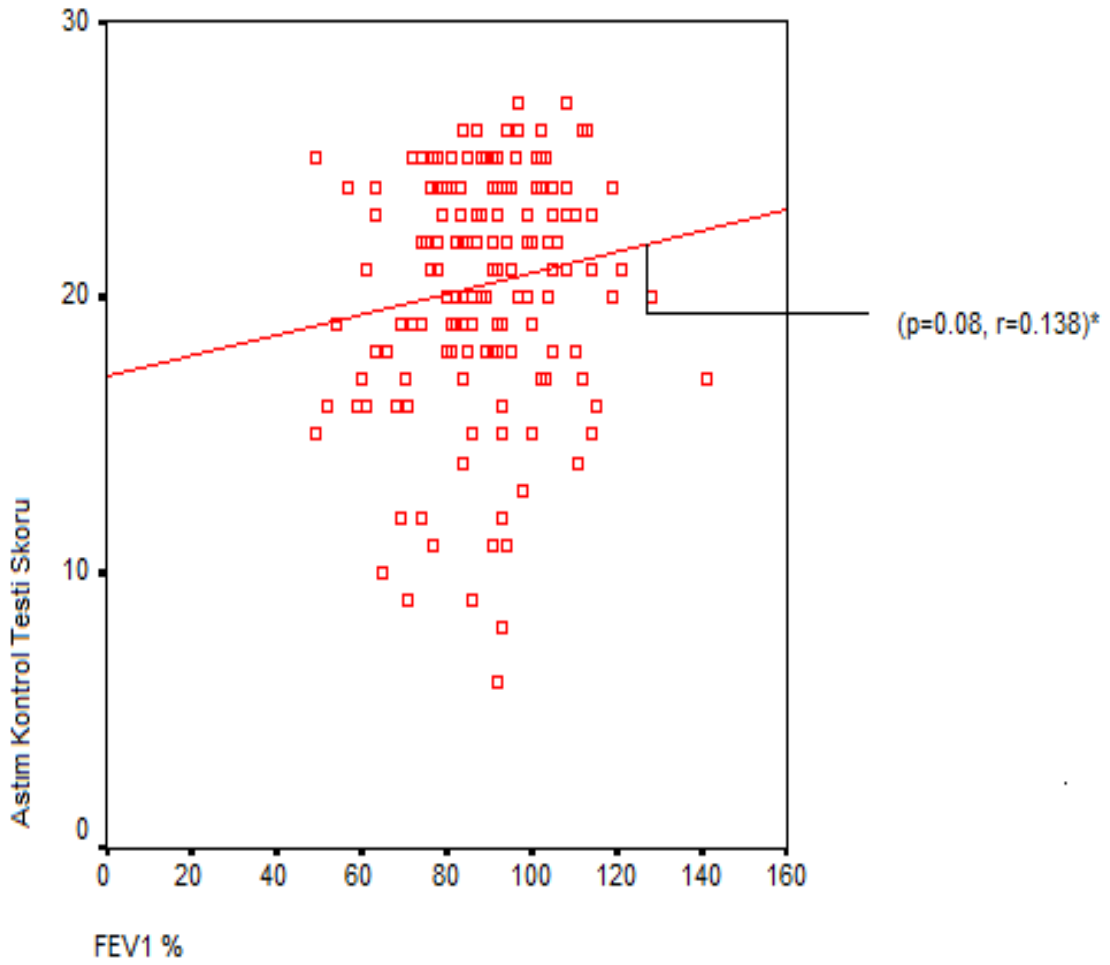
Çalışmaya alınan hastaların AKT skorlarıyla solunum fonksiyon testindeki parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde AKT skoru ile birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim(FEV1)/ zorlu vital kapasite(FVC) ($p=0.032$, $r= 0.172$, Pearson Correlation Test) (Şekil 19) ve zorlu ekspiratuvar akımın %25-75 arası değeri (FEF 25-75 %) ($p=0.029$, $r=0.175$, Pearson Correlation Test) (Şekil 20) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlendi. AKT skorundaki artışla birlikte FEV1 % düzeylerinde yükselme görülmesine rağmen bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.08$, $r=0.138$, Pearson Correlation Test) (Şekil 21). AKT skorlarıyla FEV1/L ($p=0.3$, $r=-0.081$), FVC/% ($p=0.8$, $r=0.020$), FVC/L ($p=0.078$, $r=-0.14$) ve FEF25-75/L ($p=0.3$, $r=0.08$) arasında ilişki bulunmadı.



Şekil 19: Çalışmaya alınan hastaların AKT skorlarıyla FEV1/FVC arasındaki ilişki.
*Pearson Correlation Test



Şekil 20: Çalışmaya alınan hastaların AKT skorlarıyla FEF25-75 % arasındaki ilişki.
*Pearson Correlation Test



Şekil 21: Çalışmaya alınan hastaların AKT skorlarıyla FEV1 % arasındaki ilişki.

*Pearson Correlation Test

4.12. Hastaların AKT Skorlarıyla Yoğunlaştırılmış Nefes Havasındaki 8-İsoprostan ve Sisteinil Lökotrien Düzeyleri Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan hastaların AKT skorlarıyla yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan ($p=0.57$, $r=0.10$, Pearson Correlation Test) ve sisteinil lökotrien düzeyi ($p=0.24$, $r=0.26$, Pearson Correlation Test) arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

4.13. Hastaların AKT Skorlarıyla GİNA'ya Göre Yapılan Astım Şiddeti Değerlendirmesi

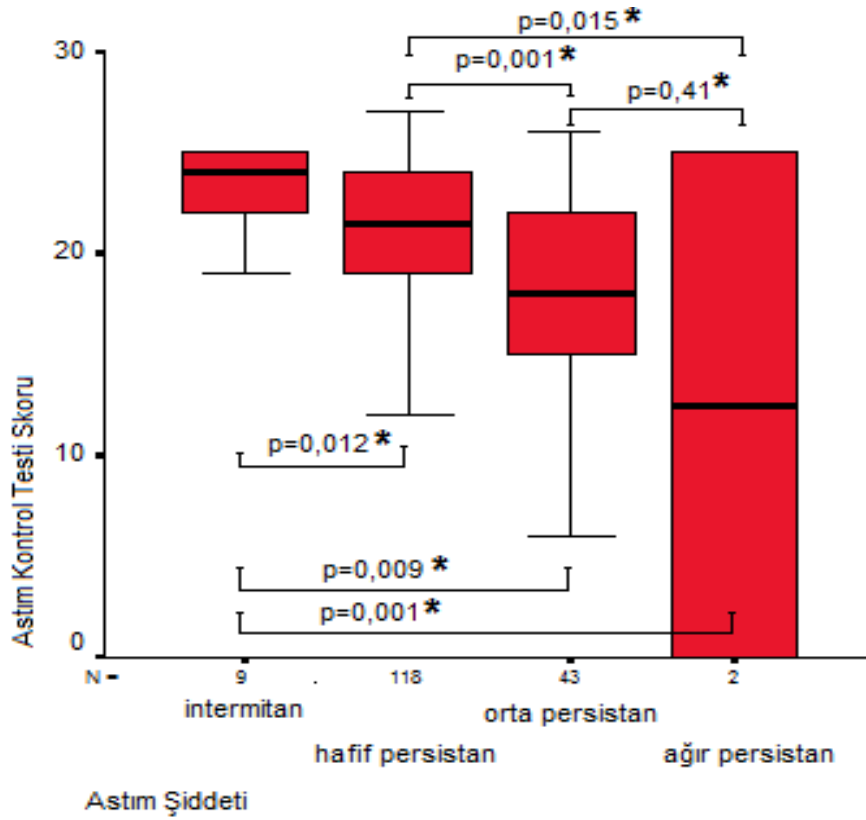
Çalışmaya alınan hastaların AKT skorlarıyla astım şiddeti arasındaki ilişki araştırıldı. AKT'nin astım şiddetini belirlemede başarılı olduğu görüldü (Tablo 10, Şekil 24).

Tablo 10: Çalışmaya alınan hastaların AKT skorlarının astım şiddetini belirlemedeki değeri

	AKT	Astım şiddeti	P †
İntermitan astım N=9	23,2±2,3*	hafif persistan orta persistan ağır persistan	0,012 0,009 0,001
Hafif persistan astım N=118	20,9±3,7*	İntermitan orta persistan ağır persistan	0,012 0,001 0,015
Orta persistan astım N=43	17,8±4,7*	İntermitan hafif persistan ağır persistan	0,009 0,001 0,411
Ağır persistan astım N=2	12,5±17,6*	İntermitan hafif persistan orta persistan	0,001 0,015 0,411

*Ortalama ± Standart Deviasyon

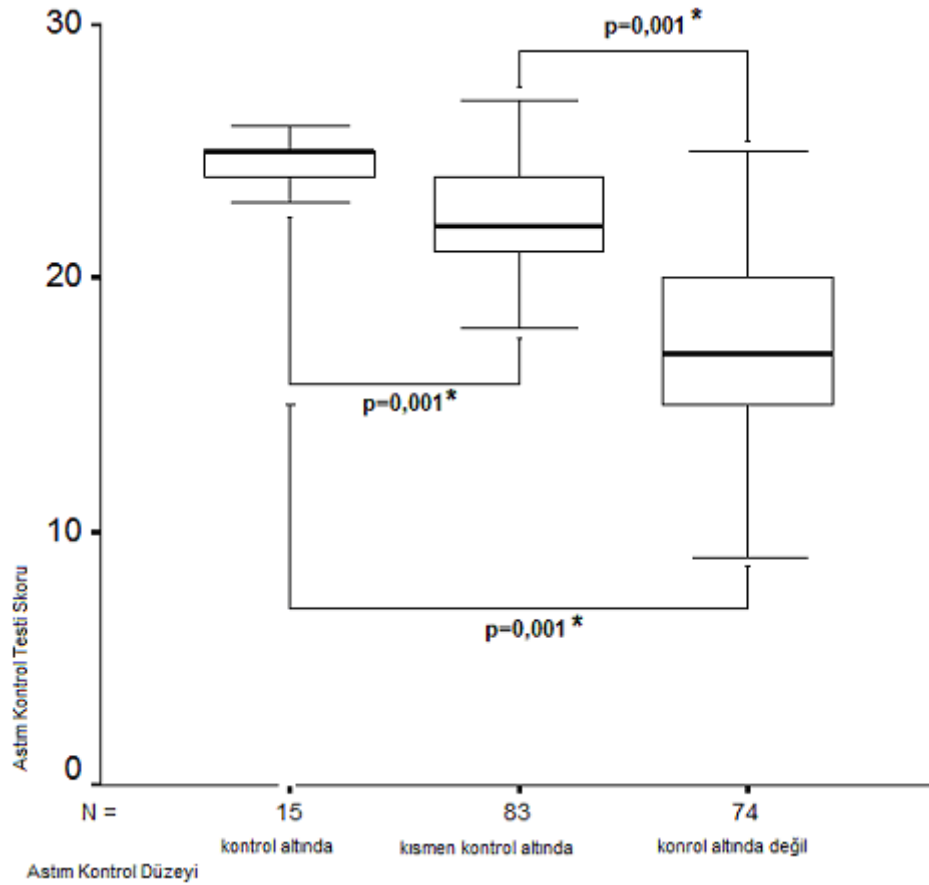
† One Way Anova

**Şekil 24:** İntermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan astımlı hastaların AKT skoru değerleri.

*One Way Anova

4.14. Hastaların AKT Skorlarıyla Astım Kontrol Düzeyleri Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan hastaların AKT skorlarıyla astım düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. AKT skoru ile astım kontrol düzeyinin belirlenmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. AKT skoru arttıkça hastaların astım kontrol düzeyinin arttığı görüldü (Şekil 25).

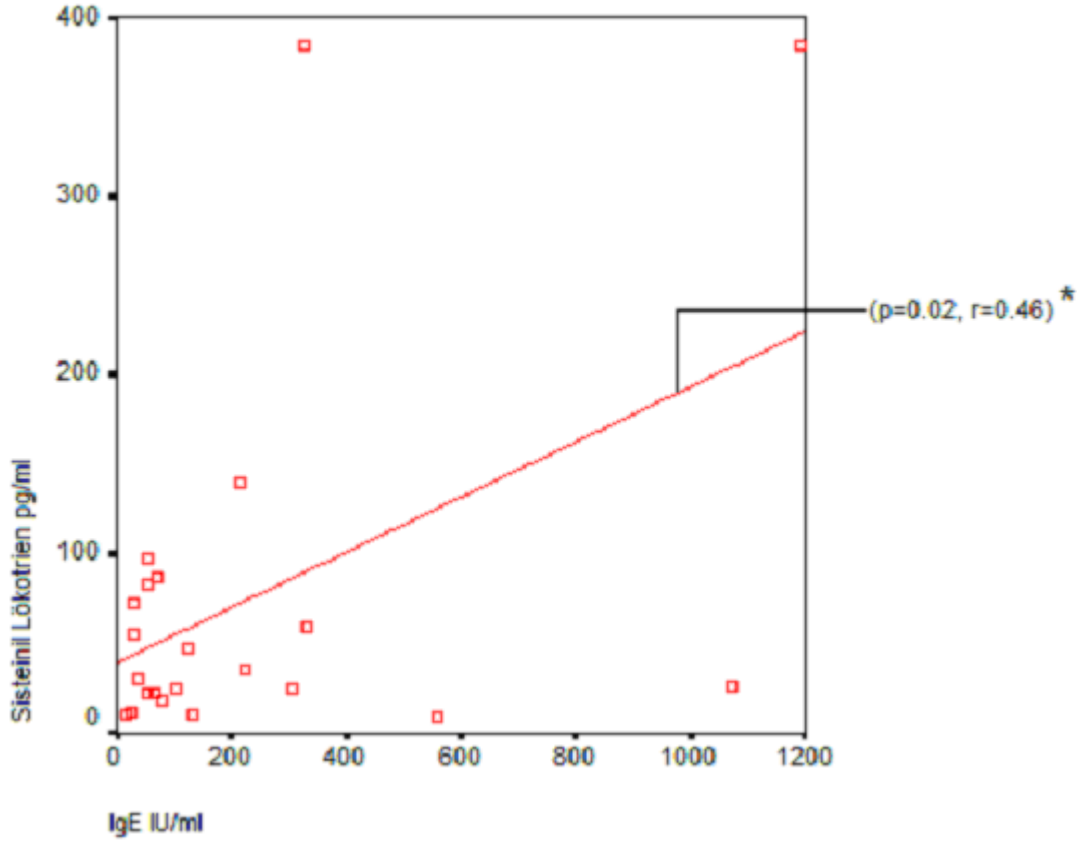


Şekil 25: Astımı kontrol altında olan, kısmen kontrol altında olan ve kontrol altında olmayan hastaların AKT skoru değerleri.

*One Way Anova

4.15. Hastaların Yoğunlaştırılmış Nefes Havasındaki 8-İsoprostan ve Sisteinil Lökotrien Düzeyleri ile Serum IgE Düzeyleri Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki sisteinil lökotrien düzeyleriyle serum IgE düzeyi arasında pozitif korelasyon bulundu ($p=0.02$, $r=0.46$, Pearson Correlation Test) (Şekil 26). Ancak serum IgE düzeyleriyle yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan düzeyleri arasında ilişki bulunmadı ($p=0.54$, $r=-0.11$).



Şekil 26: Çalışmaya alınan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki sisteinil lökotrien düzeyi ile serum IgE düzeyi arasındaki ilişki.

*Pearson Correlation Test

4.16. Hastaların Yoğunlaştırılmış Nefes Havasındaki Sisteinil Lökotrien Düzeyi ile Yaş, Deri Testi, Cinsiyet, Absolü Eozinofil Sayısı ve SFT Değerleri Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki sisteinil lökotrien düzeyi ile yaş ($p=0.59$, $r=-0,12$), FEV1 % ($p=0.50$, $r=-0,15$), FVC % ($p=0.60$, $r=-0,11$), FEV1/FVC ($p=0.98$, $r=-0,01$), FEF 25-75 % ($p=0.77$, $r=-0,06$), absolü eozinofil sayısı ($p=0.99$, $r=-0,04$), deri testi ($p=0.86$), cinsiyet ($p=0.08$) arasında herhangi bir ilişki bulunmadı.

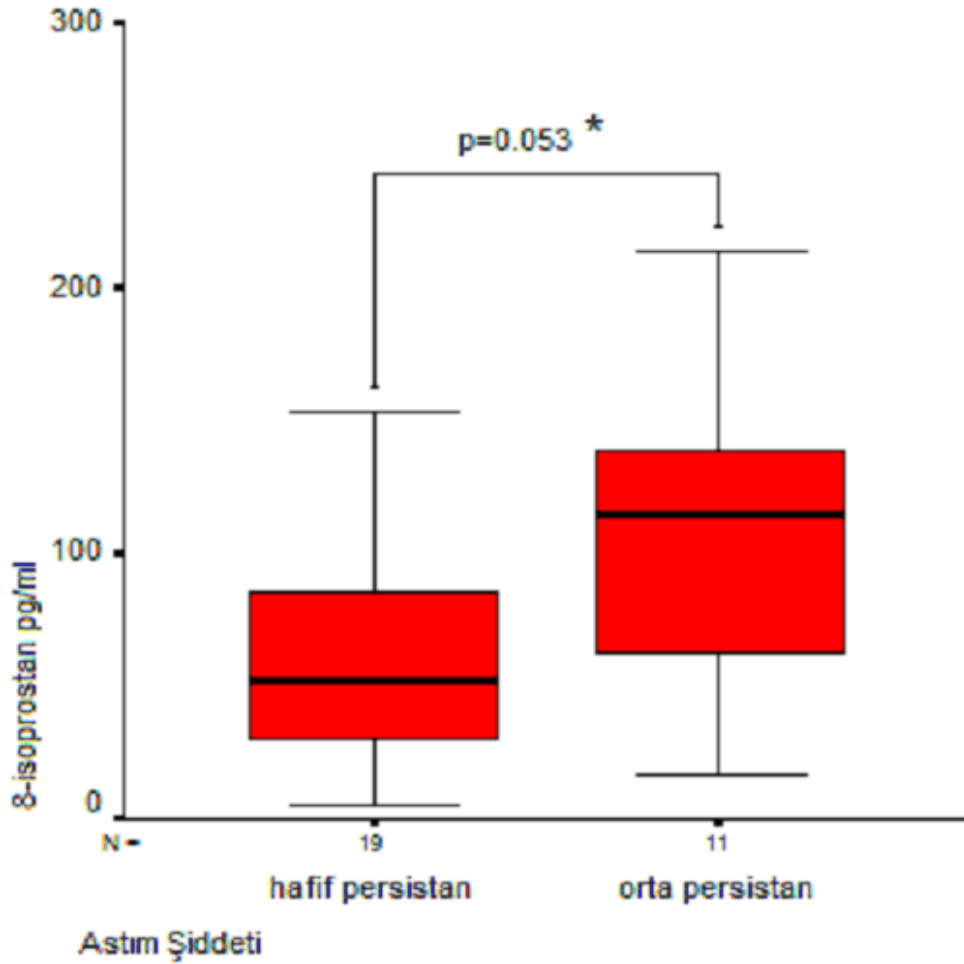
4.17. Hastaların Yoğunlaştırılmış Nefes Havasındaki 8-isoprostan Düzeyi ile Yaş, Deri Testi, Cinsiyet, Absolü Eozinofil Sayısı ve SFT Değerleri Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan düzeyi ile yaş ($p=0.23$, $r=0,22$), FEV1 % ($p=0.47$, $r=0,13$), FVC % ($p=0.87$, $r=0,03$),

FEV1/FVC ($p=0.21$, $r=0.23$), FEF 25-75 % ($p=0.28$, $r=0.20$), absolü eozinofil sayısı ($p=0.88$, $r=-0.06$), allerjen duyarlılığı ($p=0.99$), cinsiyet ($p=0.14$) arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

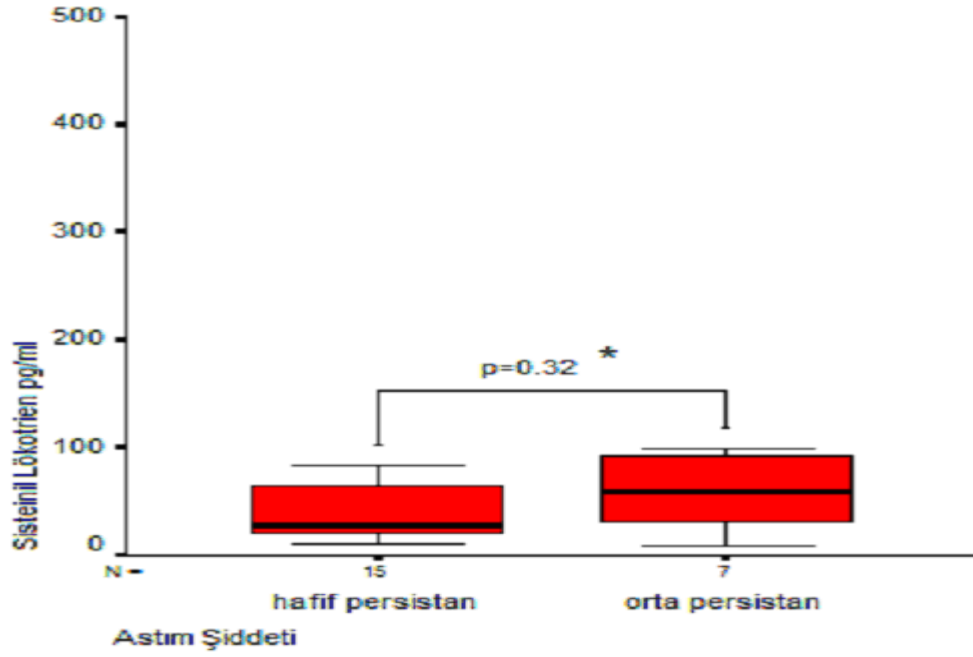
4.18. Hastaların Yoğunlaştırılmış Nefes Havasındaki 8-İsoprostan ve Sisteinil Lökotrien Düzeyleri ile Astım Şiddeti Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan ve sisteinil lökotrien düzeyleri ile astım şiddeti arasındaki ilişki araştırıldı. Orta persistan astımlı hastalarda hafif persistan astımlı hastalara göre yoğunlaştırılmış nefes havasında 8-isoprostan ($p=0.053$, Mann-Whitney Test) (Şekil 27) ve sisteinil lökotrien ($p=0.32$, Mann-Whitney Test) (Şekil 28) atılımının daha fazla olduğu görüldü.



Şekil 27: Hafif persistan astımlı ve orta persistan astımlı hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan düzeyleri.

*Mann-Whitney Test

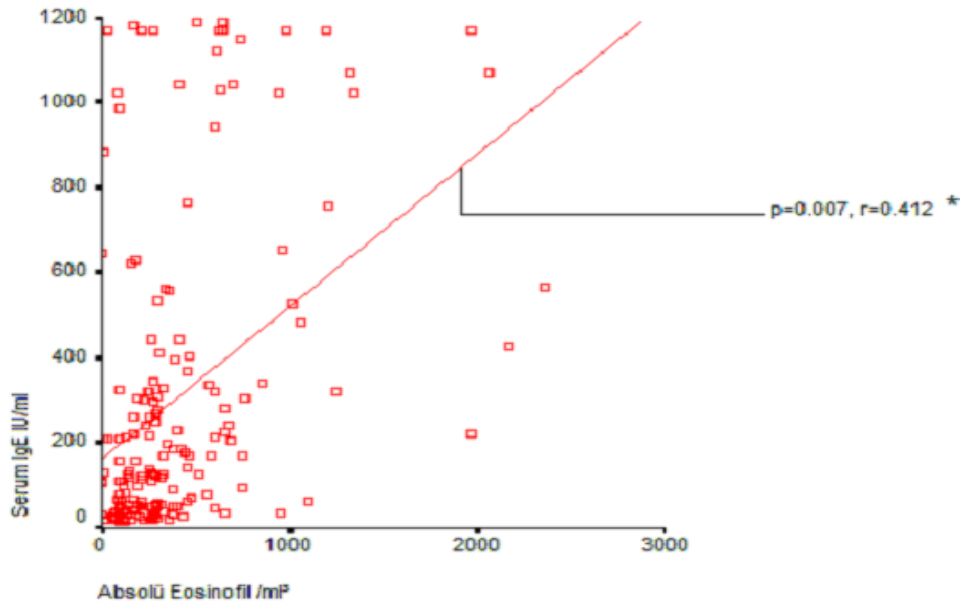


Şekil 28: Hafif persistan astımlı ve orta persistan astımlı hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki sisteinil lökotrien düzeyleri.

*Mann-Whitney Test

4.19. Hastaların Serum IgE Düzeyleri ile Absolü Eozinofil Sayısı Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan hastaların serum IgE düzeyleri arttıkça absolü eozinofil sayısının paralel olarak arttığı görüldü. ($p=0.007$, $r=0.42$) (Şekil 29).



Şekil 29: Çalışmaya alınan hastaların serum IgE düzeyleri ile absolü eozinofil sayısı arasındaki ilişki.

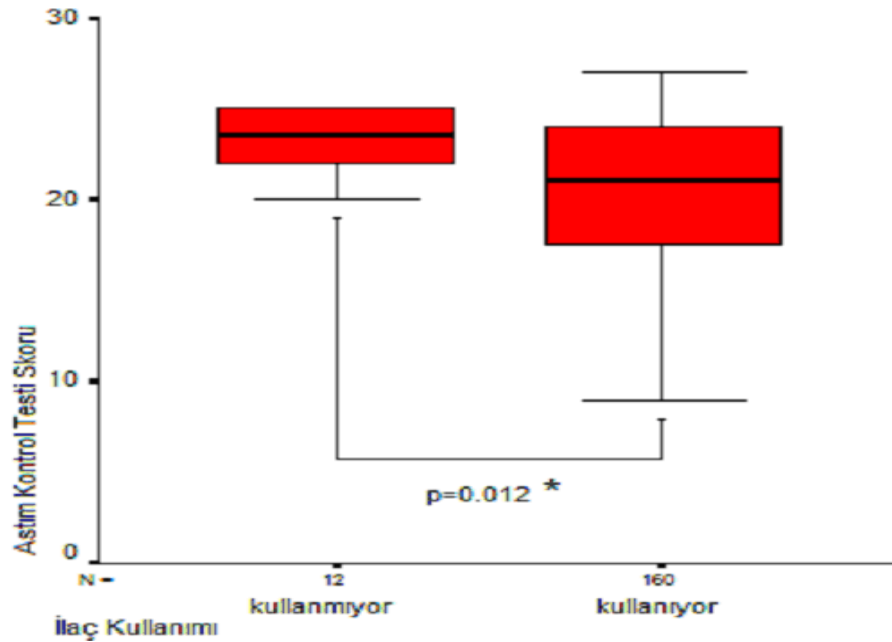
*Pearson Correlation Test

4.20. Hastaların Serum IgE Düzeyleri ile Yaş, Deri Testi, Cinsiyet ve SFT Değerleri Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan hastaların serum IgE düzeyleri ile yaş ($p=0.44$, $r=-0,06$), FEV1 % ($p=0.74$, $r=-0,02$), FVC % ($p=0.68$, $r=-0,03$), FEV1/FVC ($p=0.85$, $r=0,009$), FEF 25-75 % ($p=0.30$, $r=0,07$), allerjen duyarlılığı ($p=0.99$) ve cinsiyet ($p=0.14$) arasında herhangi bir ilişki bulunmadı.

4.23. Hastaların AKT Skorlarıyla İlaç Kullanımı Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan hastalardan ilaç kullananların AKT skorlarının kullanmayanlara göre daha düşük olduğu görüldü ($p=0.012$, Independent Samples Test) (Şekil 30).

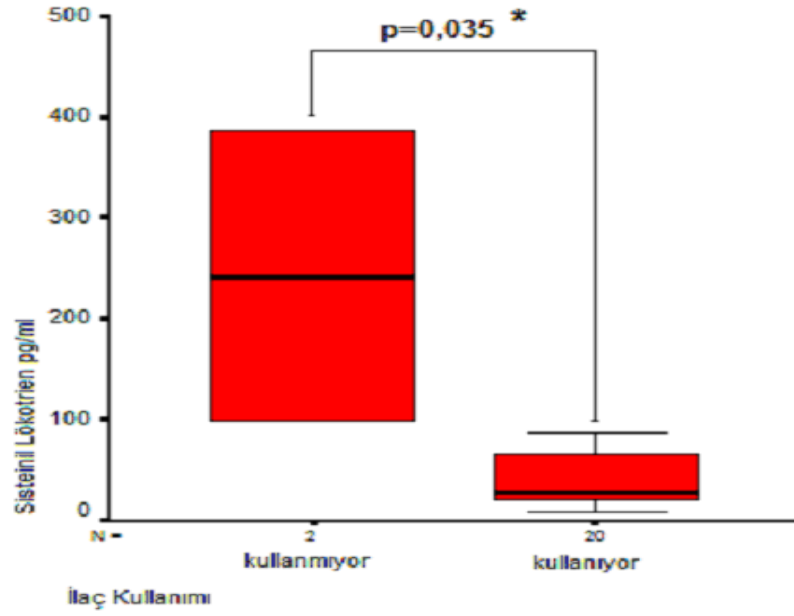


Şekil 30: Koruyucu ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların AKT skoru değerleri.

*Independent Samples Test

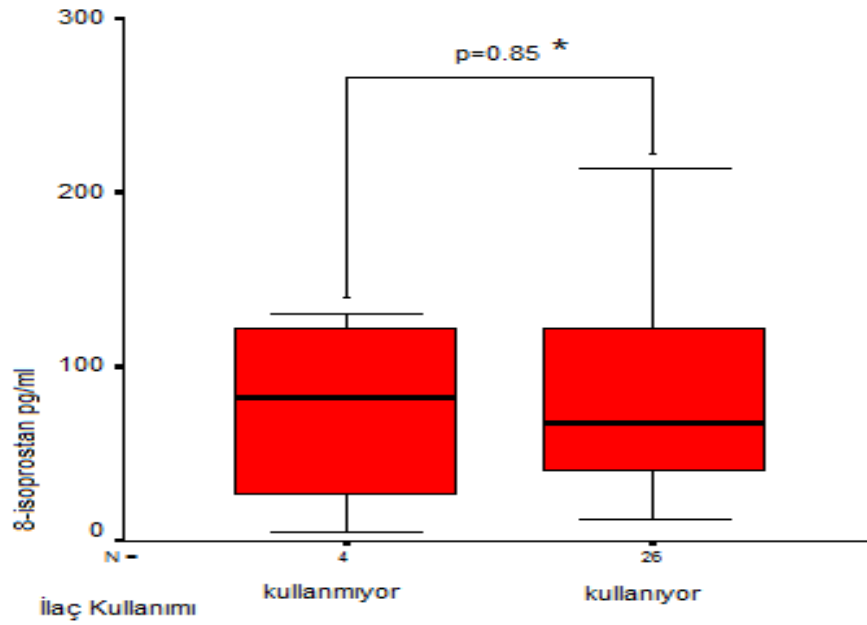
4.24. Hastaların Yoğunlaştırılmış Nefes Havasındaki 8-İsoprostan ve Sisteinil Lökotrien Düzeyleri ile İlaç Kullanımı Arasındaki İlişki

İlaç kullanmayan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan ($p=0.85$, Independent Samples Test) (Şekil 31) ve sisteinil lökotrien düzeyleri ($p=0.035$, Independent Samples Test) kullananlara göre yüksek bulundu (Şekil 32).



Şekil 32: Koruyucu ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki sisteinil lökotrien düzeyleri.

* Independent Samples Test

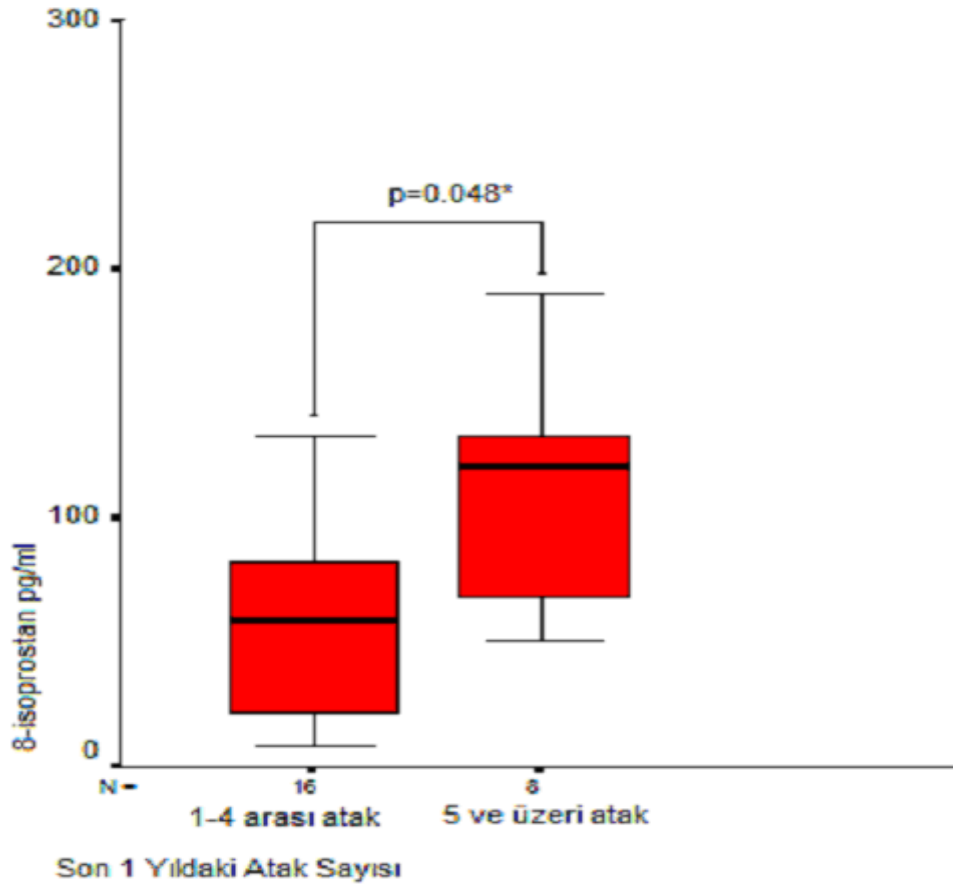


Şekil 31: Koruyucu ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan düzeyleri.

*Independent Samples Test

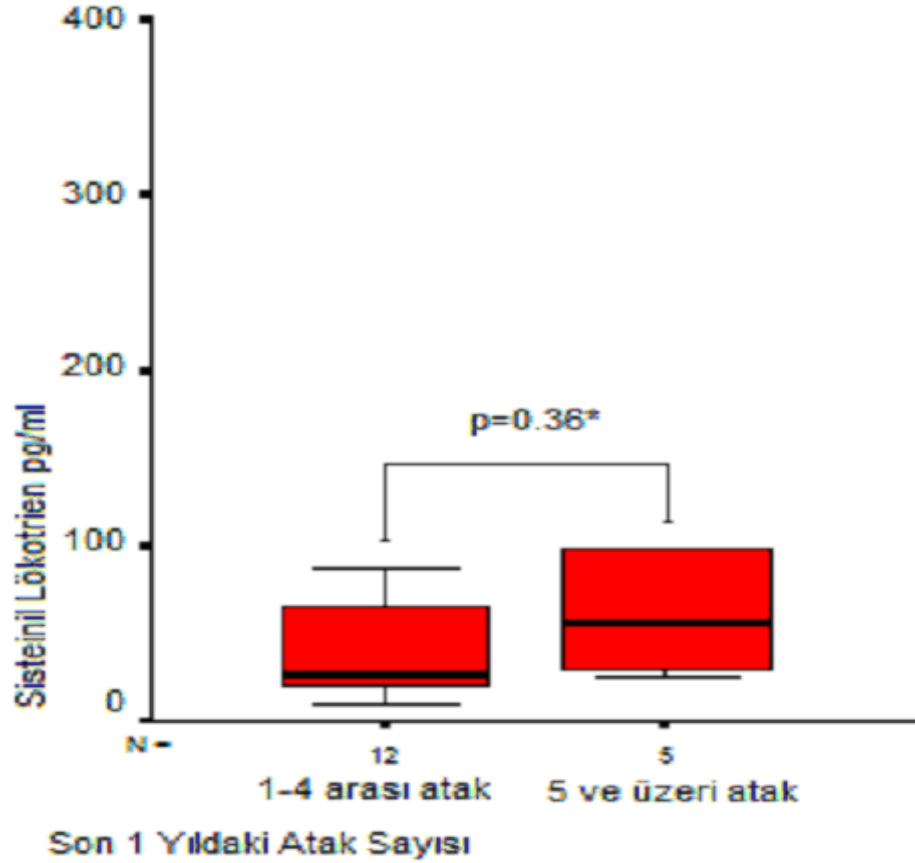
4.25. Hastaların Yoğunlaştırılmış Nefes Havasındaki 8-İsoprostan ve Sisteinil Lökotrien Düzeyleri ile Son Bir Yıldaki Atak Sayısı Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan hastaların son 1 aydaki nokturnal dispne ve egzersiz dispne sayılarıyla yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan ve sisteinil lökotrien düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. 1 yıl içinde geçirdikleri atak sayısı ile yoğunlaştırılmış nefes havasındaki mediatörler arasındaki ilişki araştırıldı. Son 1 yılda 5 ve daha fazla atak geçiren hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasında 8-isoprostan ($p=0.048$, Mann Whitney Test) (Şekil 33) ve sisteinil lökotrien ($p=0.36$, Mann Whitney Test) (Şekil 34) atılımının 1 ile 4 arası atak geçiren hastalara göre daha fazla olduğu görüldü.



Şekil 33: Son bir yılda 1-4 arası atak geçiren ve ≥ 5 atak geçiren hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan düzeyleri.

*Mann Whitney Test

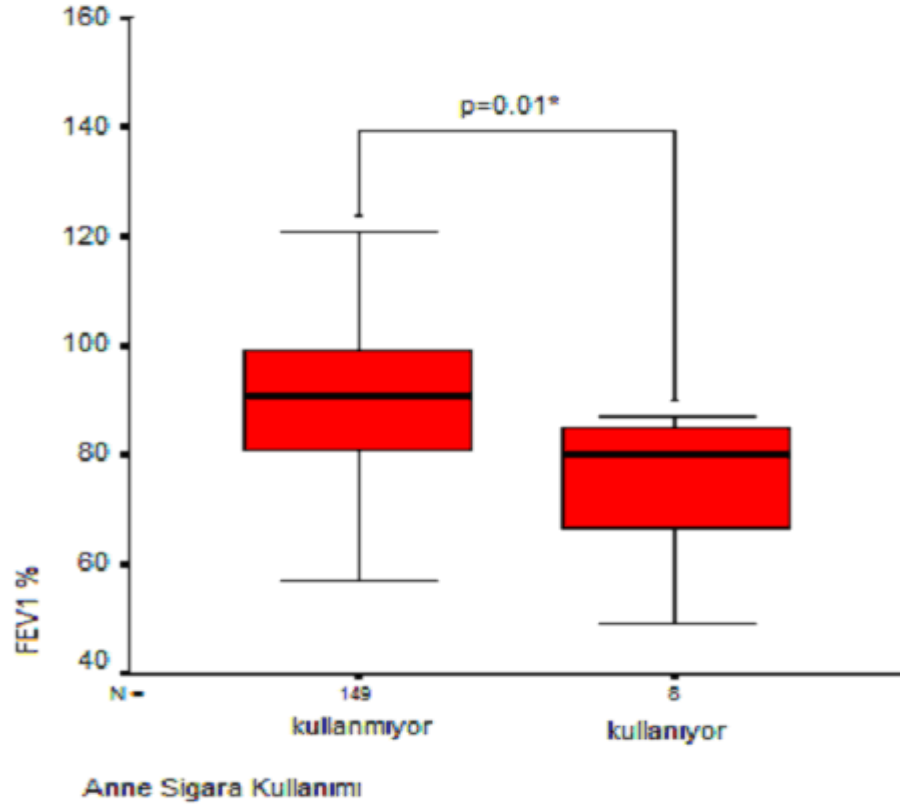


Şekil 34: Son bir yılda 1-4 arası atak geçiren ve ≥ 5 atak geçiren hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki sisteinil lökotrien düzeyleri.

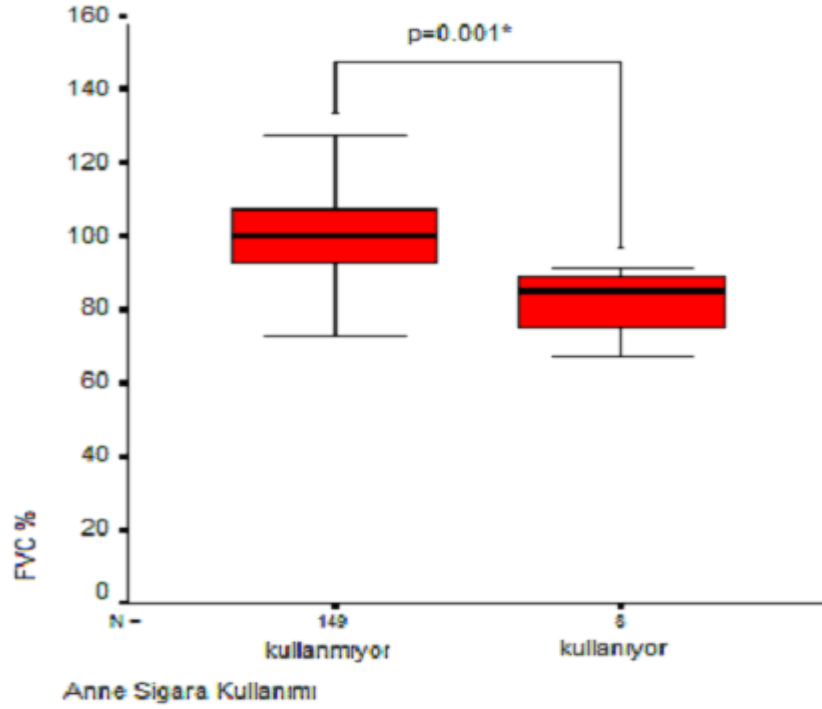
*Mann Whitney Test

4.26. Hastaların Evinde Sigara İçimi ile SFT Değerleri ve Egzersiz Dispnesi Arasındaki İlişki

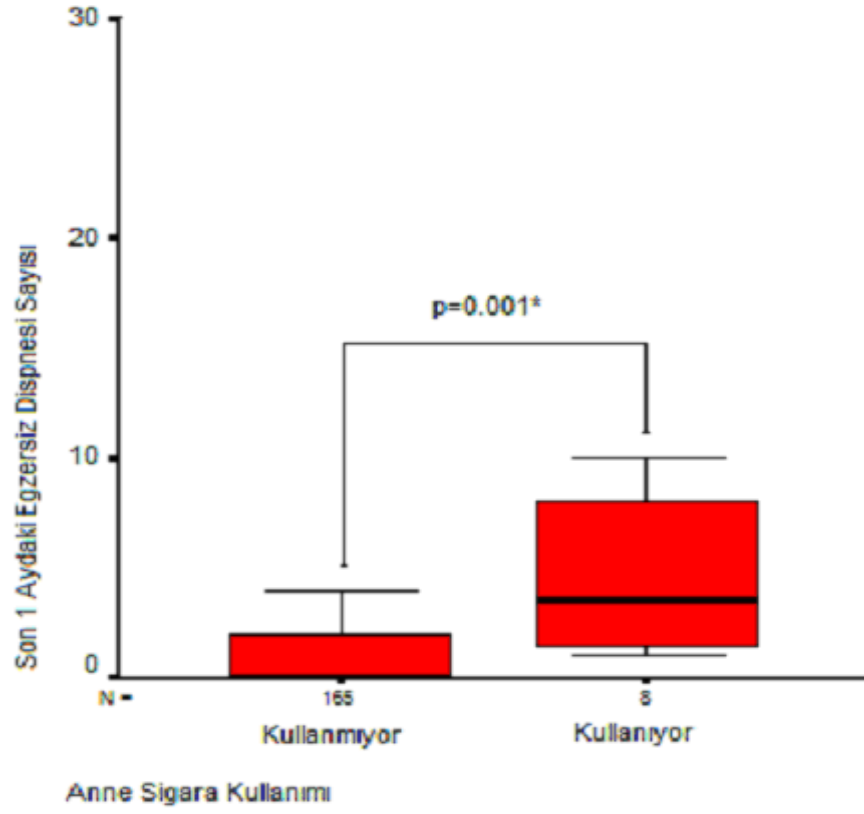
Çalışmaya alınan hastaların evde sigara içimi ile SFT parametreleri, son 1 aydaki egzersiz dispnesi, son 1 yıldaki egzersiz dispnesi, son 1 aydaki nokturnal dispne, son 1 yıldaki atak sayısı karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmezken sadece anne sigara içimi değerlendirildiğinde FEV1 ($p=0.010$, Kruskal-Wallis Test) (Şekil 35) ve FVC ($p=0.001$, Kruskal-Wallis Test) (Şekil 36) değerlerinde düşüş, son 1 ayda ($p=0.001$, Kruskal-Wallis Test) (Şekil 37) ve son 1 yıldaki ($p=0.013$, Kruskal-Wallis Test) (Şekil 38) egzersiz dispnesinde artış olduğu izlendi.



Şekil 35: Evde anne sigara kullanımı olan ve olmayan hastaların FEV1 % düzeyleri .
* Kruskal-Wallis Test

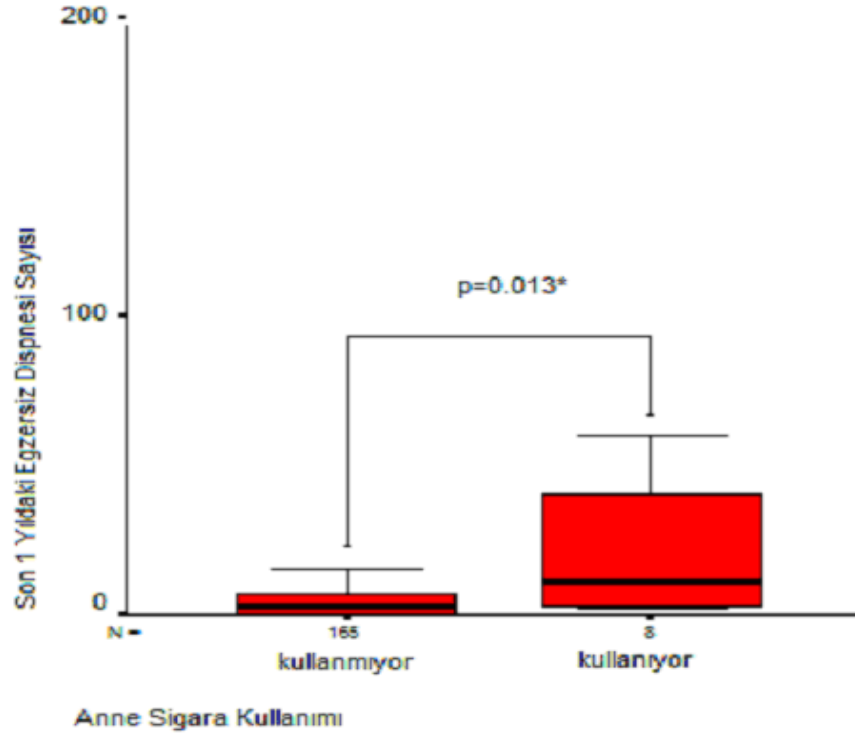


Şekil 36: Evde anne sigara kullanımı olan ve olmayan hastaların FVC % düzeyleri.
* Kruskal-Wallis Test



Şekil 37: Evde anne sigara kullanımı olan ve olmayan hastaların son 1 aydaki egzersiz dispnesi değerleri.

* Kruskal-Wallis Test



Şekil 38: : Evde anne sigara kullanımı olan ve olmayan hastaların son 1 yıldaki egzersiz dispnesi değerleri.

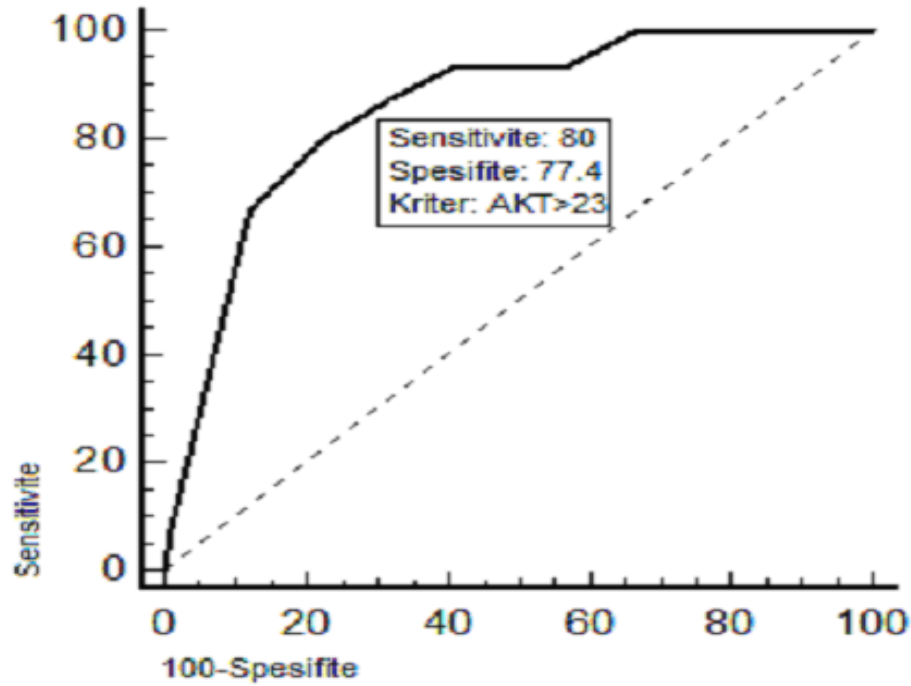
* Kruskal-Wallis Test

4.27. AKT Skorunun Astım Kontrol Düzeyini belirlemedeki Başarısının ROC Analizi ile Değerlendirilmesi

Çalışmamızda AKT skoru >23 olduğu durumda AKT'nin kontrol altında olan astımı %80 duyarlılık ve %77 seçicilikle belirleyebildiği görülmüştür (p=0,001) (Tablo 11, Şekil 39). AKT skoru ≤13 olduğunda ise AKT %100 seçicilikle kontrolsüz astımı belirleyebilmekteyken (p=0,001), AKT skoru ≤20 olduğu durumda ise AKT kontrolsüz astımı %79 duyarlılık ve %78 seçicilikle belirleyebilmektedir (p=0,001) (Tablo 12, Şekil 40).

Tablo 11: AKT skoru >23 olduğunda, AKT'nin astım kontrol düzeyi ile ilişkisinin ROC analizi.

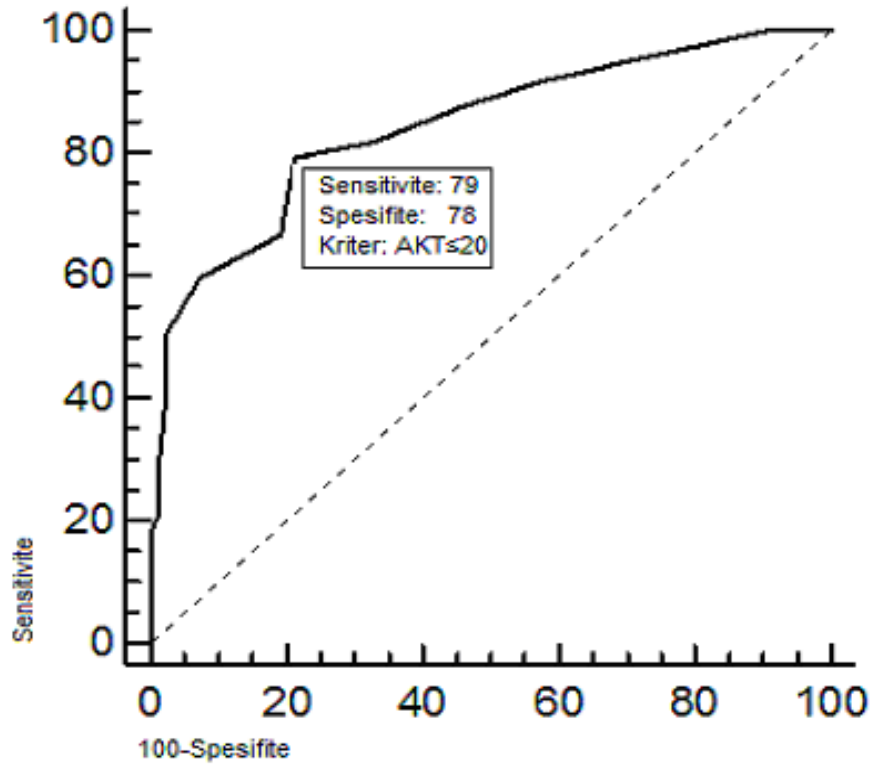
Kriter	Sensitivite	95% CI	Spesifite	95% CI	+LR	-LR
≥0	100,00	78,2 - 100,0	0,00	0,0 - 2,4	1,00	
>18	100,00	78,2 - 100,0	33,11	25,7 - 41,2	1,50	0,00
>19	93,33	68,1 - 99,8	43,05	35,0 - 51,3	1,64	0,15
>21	93,33	68,1 - 99,8	58,94	50,7 - 66,9	2,27	0,11
>22	86,67	59,5 - 98,3	68,87	60,8 - 76,2	2,78	0,19
>23 *	80,00	51,9 - 95,7	77,48	70,0 - 83,9	3,55	0,26
>24	66,67	38,4 - 88,2	88,08	81,8 - 92,8	5,59	0,38
>25	20,00	4,3 - 48,1	96,69	92,4 - 98,9	6,04	0,83



Şekil 39: AKT skoru > 23 olduğunda, AKT'nin astım kontrol düzeyi ile ilişkisinin ROC analizi.

Tablo 12: AKT skoru ≤ 20 olduğunda, AKT'nin astım kontrol düzeyi ile ilişkisinin ROC analizi.

Kriter	Sensitivite	95% CI	Spesifite	95% CI	+LR	-LR
< 0	0,00	0,0 - 5,0	100,00	96,2 - 100,0		1,00
≤ 13	18,06	10,0 - 28,9	100,00	96,2 - 100,0		0,82
≤ 16	38,89	27,6 - 51,1	97,87	92,5 - 99,7	18,28	0,62
≤ 18	59,72	47,5 - 71,1	92,55	85,3 - 97,0	8,02	0,44
≤ 19	66,67	54,6 - 77,3	80,85	71,4 - 88,2	3,48	0,41
≤ 20 *	79,17	68,0 - 87,8	78,72	69,1 - 86,5	3,72	0,26
≤ 21	81,94	71,1 - 90,0	67,02	56,6 - 76,4	2,48	0,27
≤ 23	91,67	82,7 - 96,9	42,55	32,4 - 53,2	1,60	0,20
≤ 24	95,83	88,3 - 99,1	26,60	18,0 - 36,7	1,31	0,16
≤ 25	100,00	95,0 - 100,0	8,51	3,7 - 16,1	1,09	0,00



Şekil 40: AKT skoru ≤ 20 olduğunda, AKT'nin astım kontrol düzeyi ile ilişkisinin ROC analizi.

5. TARTIŞMA

Astım solunum yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Çevresel ve genetik risk faktörlerinin etkisi sonucunda oluşan bu inflamasyon bronş hiperreaktivitesine ve difüz reverzibl hava yolu obstrüksiyonuna yol açar. Astım tanısı, takibi, tedavi monitorizasyonunda, astımın bu özelliklerini değerlendiren çeşitli testler ve yöntemler mevcuttur. Gerek inflamasyonun takibinde gerekse de hastalığın tedavisinin takibinde ve kontrolünün değerlendirilmesinde, geleneksel yöntemlerin çoğu invaziv, zor, zaman alıcı ve maliyeti yüksek olan yöntemlerdir. Bundan dolayı daha basit, hızlı, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir noninvaziv yöntemler geliştirilmiştir. Yoğunlaştırılmış nefes havası dışarıya verilen nefes havasının soğutulup yoğunlaştırılarak toplanmasıdır. Yoğunlaştırılmış nefes havası toplanması hava yolu fonksiyonu veya inflamasyonunu değiştirmez ve küçük çocuklarda bile kolayca uygulanabilir(55). Verilen nefes havasının her mililitresinde 0,1-4 damla su buharı bulunur. Bu damlalar 0,09-3 cm çapındadırlar ve hava yolu yüzeyindeki sıvıdan elde edilirler. Bu damlaların analiziyle akciğerlerdeki fizyolojik ve inflamatuvar durumlar non-invaziv olarak gösterilebilir(56). Yoğunlaştırılmış nefes havası ile yapılan ilk çalışmalar Rusya'da 1980'lerde yoğunlaştırılmış nefes havasında bulunan pulmoner sürfaktanı tanımlayan çalışmalardır. Günümüzde yoğunlaştırılmış nefes havasında çeşitli inflamatuvar mediatörler, oksidanlar ve iyonlar tanımlanmıştır. Yoğunlaştırılmış nefes havasının kimyasındaki ve dışarıya verilen belirteçlerdeki anomaliler inflamasyon ve oksidatif stres tarafından oluşturulan hava yolu sınırlayıcı sıvısının intrinsek anomalilerini yansıtır ve akciğer hastalıklarının kıymetli bir izlem aracı olabilir. 1-3 ml yoğunlaştırılmış nefes elde edilmesi için 10-15 dakikalık nefes alıp verme gereklidir ve ağır hava yolu obstrüksiyonu olan hastalar ve çocuklar tarafından kolayca tolere edilebilir(57).

Erkek cinsiyet çocuklarda astım için önemli bir risk faktörüdür. Astım prevalansı, 14 yaşından önce erkek çocuklarda kız çocuklara göre yaklaşık 2 kat yüksektir. Literatürde yapılan birçok çalışmada bronşiyal astım sıklığının çocukluk

çağında erkeklerde kızlara göre daha fazla olduğu bildirilmektedir. Bu fark erkeklerde erken çocukluk döneminde hava yolu çaplarının kızlara oranla daha küçük olması ve inhalan allerjen duyarlılığının erkek çocuklarda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır(25). Çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi astım erkek çocuklarda kız çocuklarından daha yüksek oranda gözlenmiştir. Çocukluk çağı astım gelişiminde ailede atopi öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Bayram ve arkadaşları(61) tarafından Adana ilinde % 61 ve Cengizlier ve arkadaşları(62) tarafından Ankara ilinde % 57,6 olarak bildirilmiştir. Yurt dışında yapılan çalışmalarda ise bronşiyal astımlı hastaların ailelerinde allerjik hastalık bulunma oranları; Ezeamuzie ve arkadaşları(63) tarafından Kuveyt'te % 32,7 ve Melen ve arkadaşları(64) tarafından İsveç'te % 74 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların % 41,6'sında ailede atopi öyküsü mevcuttu. Hem ülkemizde hem de yurt dışında yapılmış sonuçlarla karşılaştırdığımızda bronşiyal astımlı hastalarımızın birinci derece akrabalarında allerjik hastalık görülme oranı değişiklik göstermektedir. Bronşiyal astım gelişiminde genetik yatkınlığında rolü olduğu düşünüldüğünde bu oranın daha yüksek olması beklenmektedir. Hastalarımızın birinci derece akrabalarında allerjik hastalık görülme oranlarının beklenenden düşük olması birçok faktöre bağlı olabilir. Ailelerin allerjik hastalıklar ve belirtileri konusunda yeterince bilgi sahibi olmamaları, var olan bazı allerjik şikayetlerini (burun kaşınması, sık hapşırma gibi) önemsememeleri veya başka hastalıklara bağlı olduğunu düşünmeleri neden olmuş olabilir. Belki de hastaların ilk başvuruları sırasında hasta yanında ailenin de allerjik şikayetler yönünden daha ayrıntılı sorgulanmasıyla elde ettiğimiz bu oranlar artış gösterebilir.

Üst ve alt solunum yollarının birbiri ile ilişkili olduğu birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Astımlı hastaların yaklaşık % 80'inde rinit semptomlarının olduğu ve genellikle rinitin astım gelişmeden ortaya çıktığı bildirilmiştir(65). Allerjik rinit astım şiddetini arttırabilen bir faktördür. Astım için risk faktörü olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur(66). Astımlı hastaların % 30-94'ünde allerjik rinit bulunduğu bildirilmektedir(67) Erel ve arkadaşları(68) ile Kendirli ve arkadaşlarının(69) yaptıkları çalışmalarda astıma eşlik eden en sık hastalığın allerjik rinit olduğunu ve allerjik rinitin astımla % 60 oranında birliktelik gösterdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise astımlı hastalarda % 40 oranında allerjik rinit birlikteliği gözlenmiştir. Allerjik rinit oranı literatürle uyumludur.

Sigara dumanı ev içinde hava kirliliğinin esas nedenidir. Evde sigara içilmesi astım için önlenabilir önemli bir risk faktörüdür. Pasif sigara içimi erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışıltı ve pnömoniye yol açarak astım gelişimi için bir risk faktörü olmaktadır(70). Strachan ve arkadaşlarının(71) yaptığı çalışmada sigara içen ebeveynlerin çocuklarında 6 yaşına kadar astım gelişme riskinin %37 oranında arttığı gözlemlenmiştir. Anneleri günde 10 adetten fazla sigara içen çocuklarda ekspratuvar tepe akım hızının azaldığı ve astmatik semptomların geliştiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda evde sigaraya maruziyet solunum fonksiyon testlerini etkilemezken sadece anne sigara içimi baz alındığında solunum fonksiyon testlerini olumsuz etkilediği ve egzersiz dispne sıklığını arttırdığı görülmüştür. Bu değişiklikte sigaraya maruziyetten daha çok intrauterin sigara maruziyetinin önemli olduğunu düşündürmektedir. Nitekim ABD Sağlık Bakanlığı'nın 2006 Raporu'nda yer alan bu konuda yapılmış 15 vaka kontrol çalışmasını birlikte değerlendiren bir metaanalizde çocukluk astımının başlamasında evdeki sigara değil daha çok annenin sigara içiminin önemli bir faktör olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda da intrauterin maruziyet ayrı bir değişken olarak ele alınmamıştır. Ancak annenin sigara içmesi intrauterin maruziyeti de yansıtmaktadır(72).

Total serum IgE düzeyi yüksekliği ile astım arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Nursoy ve arkadaşlarının(73) yaptığı bir çalışmada astımlı hastaların % 72,4'ünde total serum IgE düzeyi yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda astımlı hastaların % 61,8'inde serum IgE düzeyleri yüksek bulunmuştur. Farklı olarak bizim çalışmamızda AKT ile serum IgE değerleri karşılaştırıldı. Serum IgE düzeyleri ile AKT skoru arasında negatif korelasyon bulundu. Bu durum serum IgE değerleri yüksek olan hastaların astımlarının da kötü gittiğini göstermektedir. Son dönemde çıkan bir literatürde ağır astımlı hastaların daha çok IgE düzeyleri yüksek olan grupta yer aldığı saptanmıştır(74). Yine Mariam Naqvi ve arkadaşları 2007 yılında Afrika'lı, Amerika'lı, Meksika'lı ve Porto Riko'lu 739 hastayla yaptıkları çalışmada yüksek serum IgE düzeyleri tespit edilen hastaların akciğer fonksiyonlarının daha kötü ve astımının daha şiddetli olduğunu tespit etmişlerdir(75).

Allergen duyarlılığı (atopi) bronşiyal astımın ortaya çıkmasında önemli risk faktörlerinden biridir (76). Çalışmamızda bronşiyal astımlı hastalarda prick testi ile en az bir allergene karşı duyarlılık saptanma oranı % 54,9 olarak bulunmuştur. Dünyada ve

Ülkemizde bronşiyal astımlı çocuklarda allerjen duyarlılığını araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Yurt içinde yapılmış çeşitli çalışmalarda bronşiyal astımlı çocuklarda en az bir allerjene karşı duyarlılık oranının % 42-61 arasında değiştiği bildirilmiştir (77-79). Yurt dışında yapılan çalışmalarda ise bu oranın % 28-83 arasında bulunduğu bildirilmiştir (80-82). Literatürde hem ocuk hem de erişkin bronşiyal astımlı hastalarda allerjen duyarlılığını araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların büyük bir kısmında bronşiyal astımlı hastalarda en sık duyarlılık saptanan allerjenlerin ev tozu akarları olduğu bildirilmektedir. Bizim alımamızda ise en sık duyarlılık saptanan allerjen %32,9 ile polenler, ikinci sıklıkta kf mantarı, üçüncü sıklıkta ise ev tozu akarıydı. Ev tozu akarlarının yoğunluğu bölgelerin nem oranı ve iklim özelliklerine göre değişim göstermektedir. Ülkemizde ev tozu akarı yoğunluğu üzerine yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Gülbahar ve arkadaşları(83) yüksek nem oranına sahip İzmir ilinde evlerin % 53,8’inde ev tozu akarı bulunduğunu bildirirken, ifti ve arkadaşları (84) ise daha kurak, nem oranı daha düşük olan Afyon ilinde evlerin % 27’sinde ev tozu akarı saptandığını bildirmişlerdir. Bulunduğumuz bölge nem oranı düşük bir bölge olduğundan akar allerjisi daha önce yapılmış çalışmalara paralel olarak düşük bulundu.

Astımlı hastaların havayollarında eozinofillerin sayısı artmaktadır ve eozinofillerden salgılanan proteinler havayolu epitel hücrelerine zarar vermektedir. Bu hücrelerin ayrıca büyüme faktörlerinin salıverilmesinde ve hava yolunun yeniden şekillendirilmesinde de rolleri olduğu düşünülmektedir(37). Yapılan çalışmalarda serum eozinofil düzeylerinin şiddetli astımda daha yüksek olduğu gösterilmiştir(85). Astımlı hastalarda antiinflamatuvar tedavi balama kararı, astım semptomlarının şiddeti ve sıklığı ile solunum fonksiyon test sonuçları ve aynı kriterlere göre yapılan izleme sonucunda verilmektedir. Ancak bu kriterler genellikle objektif bir indikatör olmamaktadır(86). Halen kullanılmakta olan izleme ve tedavi etkinliğini değerlendirme kriterlerinin bazı eksiklik ve olumsuzlukları vardır. Bazen bu ölçümler altta yatan hava yolu inflamasyonunun şiddetini yansıtmada yetersiz kalabilmektedir(87). Astım semptomları ile solunum fonksiyonları arasında her zaman uyumlu bir korelasyon görülmeyebilmektedir(86). Vatrella ve arkadaşları(88) tarafından yapılan bir çalışmada polen allerjisi saptanan allerjik astımlı hastalarda polen mevsimi boyunca semptom, periferik eozinofil sayısı, PEF ve serum eozinofil katyonik protein (ECP) düzeyinde

artış görülmesine rağmen FEV1 düzeyinde değişme görülmemiştir. İnflamasyonu kontrol etmeksizin, hastanın semptomlarını iyileştirmeye çalışmak hastalık morbidite ve mortalitesinde artışa neden olmaktadır. Astımda günümüzdeki problem; astmatik havayollarındaki inflamatuvar sürecin, tam olarak nasıl monitörize edileceğidir. Yine bazı çalışmalarda verilen tedavinin izleminde serum eozinofil düzeylerinin kullanılabileceği söylenilmektedir(89). Daha önce serum absolü eozinofil sayısı ile AKT arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda astımlı hastaların % 35'inde absolü eozinofil sayısı 400 /ml'nin üzerinde saptandı. Astım kontrol testi skoru ile serum eozinofil düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı. Serum eozinofil düzeyleri doku eozinofilisini tam olarak yansıtamamakla beraber astım patogeneğinde önemli bir risk faktörü olup astım kontrolünün değerlendirilmesinde belirleyici bir parametre olabileceğini düşünmekteyiz.

Astım kontrol testi (AKT), yetersiz kontrollü hastaları tanımlamak için kullanılan, 5 maddeli hastanın kendi kendine uygulayabileceği hasta bazlı bir ankettir. Değerlendirme aracı olarak gece ve gündüz semptom sıklığı, aktivite kısıtlanması, kurtarıcı ilaç kullanımı, kontrolün hasta tarafından kendi kendine algılanması kullanılır. AKT skoru ≥ 20 değerleri iyi kontrol, AKT skoru ≤ 19 değerleri iyi kontrolde olmayan, AKT skoru < 15 değerleri kötü kontrol olarak kabul edilmiştir. Son araştırmalar AKT ile solunum fonksiyon testlerinin kontrolsüz hastaları belirlemede benzer sonuç verdiğini bildirmiştir. Nathan ve arkadaşları(60) AKT skorunun 19 ve altında olmasının, kontrol altında olmayan astımlıları saptamada duyarlılığı ve özgüllüğünün %71 olduğunu göstermişlerdir. Andrew ve arkadaşları(90) yaptıkları çalışmada AKT skorunun 19 ve altında olmasının, kontrol altında olmayan astımlıları saptamadaki duyarlılığının %69 ve özgüllüğünün %89 olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise AKT skoru >23 olduğu durumda AKT'nin kontrol altında olan astımı %80 duyarlılık ve %77 seçicilikle belirleyebildiği görülmüştür. AKT skoru ≤ 13 olduğunda ise AKT %100 seçicilikle kontrolsüz astımı belirleyebilmekteyken, AKT skoru ≤ 20 olduğu durumda ise AKT kontrolsüz astımı %79 duyarlılık ve %78 seçicilikle belirleyebilmektedir.

Nathan ve arkadaşları(60) yaptıkları çalışmada AKT skoru ile FEV1 arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Andrew ve arkadaşları (91) çocukluk çağı AKT skoru ile FEV1 ve FEV1/FVC arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bizim

çalışmamızda ise FEV1 ile AKT skoru arasında pozitif bir korelasyon görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. Ancak çalışmaya alınan hastalarımızın AKT skorlarıyla FEV1/FVC ve FEF 25-75 % arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Daha önce de belirtildiği üzere bronşial astımlı hastalarda FEV1 değeri her zaman inflamasyonu ve bronş reaktivasyonunu gösteremeyebilmektedir. Son çalışmalar FEV1/FVC'nin hava yolu obstrüksiyonunu ve inflamasyonu göstermede, astım şiddetini ve kontrolünü belirlemede önemli bir parametre olduğunu göstermektedir(92)

Uluslararası astım tanı ve tedavi rehberlerinde astım şiddeti klinik özellikler, solunum fonksiyonları, hastanın almakta olduğu tedavi göz önünde bulundurularak intermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak dört kategoriye ayrılmıştır. Bu sınıflama hastanın başlangıç tedavisini planlarken yararlı olmaktadır. Ancak, astım şiddeti ve tedaviye yanıt değişkenlik göstermektedir. Ciddi belirtileri ve hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle başlangıçta ağır persistan olarak sınıflanan bir hasta uygun tedavi sonunda orta persistan basamağına ulaşabilmektedir. Ayrıca, hastanın astım şiddeti aylar ya da yıllar içinde de değişkenlik gösterebilmektedir. Çalışmamızda AKT skoru ile astım şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildi. AKT skoru, intermitan astım, hafif persistan astım, orta ve ağır persistan astımlı hastaları belirlemede anlamlı bulundu. Ancak orta persistan astım ile ağır persistan astım ayırımının yapılmasında anlamlı bulunmadı. Bu sonucun ağır astımlı hastaların sayısının az olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Astımın takibi klinik semptomlar ve solunum fonksiyon testi ile yapılır. Ancak hava yolu inflamasyonunu göstermede kullanılan yöntemlerden çok azı non-invazivdir(55). Ayrıca plazma ve idrarda ölçülen inflamatuvar mediatörler akciğerden çok sistemik inflamasyonu yansıtır. Oysaki inflamatuvar mediatörlerin yoğunlaştırılmış nefes havasında ölçülmesi tamamen non-invazivdir ve solunum yollarındaki inflamasyonu yansıtır. Yoğunlaştırılmış nefes havasındaki inflamatuvar belirteç düzeyi tayinlerinin atopik çocuklarda üst ve alt hava yollarındaki inflamasyonu, hastalık şiddetini ve yeni tedavilerin etkinliğini değerlendirmede ve izlemede kullanışlı invaziv olmayan bir yöntem olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur(58).

Astımdaki havayolu daralması; bronş düz kasının kasılması, mukozal ödem ve inflamasyon ile visköz mukus salgı kombinasyonunun sonucu oluşan erken Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucunda oluşmaktadır(43). Daha önce anaflaksinin yavaş etkili

maddesi (SRS-A) olarak adlandırılan maddelerin şimdi lökotrienlerden (LT) C4, D4, E4 (sisteinil lökotrienler) olduğu bilinmektedir. Bu mediatörler araşidonik asitten siklooksijenaz yolu ile üretilmektedirler(44). Lökotrien C4 ve D4'ün histaminden 1000 kat daha fazla havayolu kasılması yapabildiği bildirilmektedir(44). Mast hücre kaynaklı mediatörlerden histamin, PGE2, LTC4, LTD4, PAF ve bradikinin damar geçirgenliğini arttırıcı özelliğe sahiptir. Mukus salgısını arttırmada en potent olan mediatör LTC4'dür. Özetle sisteinil lökotrienler hava yolu kasılmasını, doku ödemi, eozinofil göçünü arttırma ve hava yollarındaki sekresyonu arttırma etkisi sayesinde astımın önemli mediatörlerindendir. Üstelik lökotrienlerin inhibisyonunun astım kliniğine fayda sağladığı gösterilmiştir(45).

Hem IgE hem de yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrienler astım patogenezinde rol oynamaktadır(4). Çalışmamızda da serum IgE düzeylerindeki artışa paralel olarak yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeylerinin arttığı görüldü. Bizim IgE-sisteinil lökotrien bulgumuz YNH'daki sisteinil lökotrien düzeyinin atopi ile ilişkisi olmasıyla açıklanabilir.(93)

Çalışmamızda koruyucu tedavi kullanmayan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeyleri tedavi alanlara göre daha yüksek bulundu. İn hale kortikosteroid almayan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeyleri orta dozda inhale kortikosteroid alan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeylerinden daha yüksekti. İn hale kortikosteroid tedavi kullanımının yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeylerini düşürdüğü görüldü. Kortikosteroidlerin sisteinil lökotrienlere etkisini araştıran, birbiriyle çelişen bazı çalışmalar vardır. Peers SH ve arkadaşları(94) kortikosteroidlerin invitro fosfolipaz A2'yi inhibe ederek sisteinil lökotrienleri azalttığını göstermişlerdir.

Zanconato ve arkadaşlarının(95) İtalya'da 2003 yılında 19'u sağlıklı kontrol grubu, 14'ü inhale kortikosteroid kullanmayan stabil astımlı, 13'ü inhale kortikosteroid kullanan stabil astımlı, 9'u stabil olmayan astımlı 55 hasta ile yaptıkları çalışmada astım hastalarının yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien atılımının sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin arttığı görülmüştür.

Carraro ve arkadaşları(96) 2004 yılında 14'ü sağlıklı kontrol grubu, 8'i egzersiz bağımlı bronkokonstriksiyonsuz, 11'i Egzersiz bağımlı bronkokonstriksiyonlu 33 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien

düzeylerinin astımlı çocuklarda yüksek oranda bulunduğunu, egzersiz sonrasında da arttığını rapor etmişlerdir.

Csoma ve arkadaşları(4) 11'i sağlıklı kontrol grubu, 11'i intermitan astımlı, 13'ü hafif persistan astımlı, 13'ü orta-ağır persistan astımlı 38 çocuk hastada yaptıkları çalışmada kontrol grubuyla intermitan astımlı hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeyleri arasında fark bulunmazken, hafif pesistan ve orta-ağır persistan astımlı hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Hanazawa ve arkadaşları(97) yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien ve lökotrien B4 (LTB4) seviyelerinin yetişkin astımlı hastalarda yüksek olduğunu ve astımın şiddeti ile korele olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda orta persistan astımlı hastalarda yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeyi hafif persistan astımlı gruba göre yüksek bulunmakla birlikte bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların kullandıkları inhale kortikosteroid tedavisi ile yoğunlaştırılmış nefes havasındaki sisteinil lökotrien düzeyinin baskılanması sonucunda hafif persistan astımlı orta persistan astımlı hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki sisteinil lökotrien düzeyleri arasındaki farkın gösterilememiş olabileceği düşünüldü. Çalışma grubunda ağır astımlı hastalar olsaydı bu farkın gösterilmesi daha kolay olabilirdi.

Astımda oksidatif stres belirteçlerinden birisi de yoğunlaştırılmış nefes havasında 8-isoprostan düzeyidir(3). Yoğunlaştırılmış nefes havasında 8-isoprostan ölçümünde genellikle kullanılan enzim immunoassay yöntemi yüksek performans sıvı kromatografisi (high performance liquid chromatography) ya da kromatografi/mass spectrometri gibi yöntemlerle teyit edilmiştir. 8-isoprostan astım şiddetiyle orantılı olarak yoğunlaştırılmış nefes havasında yüksek bulunmuştur.

Montuschi ve arkadaşları(98) yaptıkları çalışmada şiddetli astım hastalarında 8-isoprostan düzeyindeki yükseklik ile steroid tedavisine direnç arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Zanconato ve arkadaşlarının(95) İtalya'da 2003 yılında 19'u sağlıklı kontrol grubu, 14'ü inhale kortikosteroid kullanmayan stabil astımlı, 13'ü inhale kortikosteroid kullanan stabil astımlı, 9'u stabil olmayan astımlı 55 hasta ile yaptıkları

çalışmada astım hastalarının yoğunlaştırılmış nefes havasında 8-isoprostan atılımının sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin arttığı görülmüştür.

Samitas ve arkadaşları(59) 19'u sağlıklı kontrol grubu, 16'sı hafif persistan astımlı, 12'si orta persistan astımlı, 15'i ağır persistan astımlı 63 yetişkin hastayla yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre hafif persistan, orta persistan, ağır persistan astımlı yetişkin hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan düzeylerinin yüksek olduğunu, aynı zamanda ağır persitan astımlı hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan düzeylerinin hafif ve orta persistan astımlı hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda orta persistan astımlı hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan düzeylerinin hafif persistan astımlı hastalardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasında 8-isoprostan ve sisteinil lökotrien düzeyleri ile astım kontrol düzeyleri ve astım kontrol testi skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Literatürde bu konuyla ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Çocukluk çağıının en sık görülen kronik hastalığı bronşiyal astımdır. Yeterli tedavi alamayan veya herhangi bir tetikleyici etkene maruz kalan astımlı bir hastada, öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, hırıltı ve vizing gibi semptomların ortaya çıkması ya da bu semptomların artması ve bu bulgulara solunum fonksiyon bozukluklarının eşlik etmesine astım atağı denir. Hastalığın morbidite, mortalite ve maddi yükünü atak sayısı belirlemektedir. Tedavinin devamı konusunda en önemli gösterge de atak sayısıdır. Astım atağının iyi bir şekilde tedavi edilmesi hastaların akciğer fonksiyonlarının korunması ve hayat kalitelerinin yüksek tutulması açısından önemlidir(1). Bizim çalışmamızda hastaların son bir yılda geçirdikleri astım atak sayısına göre karşılaştırma yapıldığında yılda 5 veya daha fazla sayıda atak geçirenlerin oksidatif stres belirteçlerinden olan yoğunlaştırılmış nefes havasında 8-isoprostan düzeyleri yılda 1-4 atak geçirenlere göre daha yüksekti. Bu durum astımlı hastaların ne kadar çok atak geçiriyorlarsa o oranda oksidatif strese maruz kaldıklarını düşündürmektedir. Yeni çalışmamızda hastaların bir yıl içinde geçirdikleri atak sayısı, nokturnal dispne ve egzersiz dispnesi sayısındaki artışla beraber astım şiddetinin kötüleştiği görülmüştür.

Çalışmamızda ilaç kullanmayan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeyleri ilaç kullananlara göre daha yüksek bulunmuştur. Yoğunlaştırılmış nefes havasındaki sisteinil lökotrien düzeylerinin ilaç kullanımından çok etkilendiği ve bu sebepten ilaç kullanan hastaların yoğunlaştırılmış nefes havasındaki sisteinil lökotrien düzeyinin düşük çıktığı düşünülmüştür. Hastaların çoğunun ilaç kullanıyor olması nedeni ile yoğunlaştırılmış nefes havasında sisteinil lökotrien düzeyleri ile astım şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- 1) Astım erkek cinsiyette kızlara göre iki kat fazla görülmektedir. Bu nedenle hırıltıyla başvuran erkek hastaları daha yakın takip etmek ve astım yönünden detaylı incelemek gerekebilir.
- 2) Ortalama astım başlama yaşı kızlarda $4,7\pm3,3$ yaş, erkeklerde $4,2\pm3,2$ yaş olarak tespit edildi. Kız hastalarla erkek hastalar arasında astım başlama yaşı açısından fark görülmedi.
- 3) Çalışma grubumuzdaki astımlı hastaların ailesinde atopi bulunma öyküsü %41,6'dır.
- 4) Astımlı hastalarda astıma en sık eşlik eden hastalık allerjik rinittir (%40). Bu oran göz önüne alındığında allerjik rinit semptomları bulunan hastaların astım yönünden detaylı değerlendirilmesi gerekmektedir.
- 5) Astımlı hastalarda annenin sigara kullanımı akciğer fonksiyonlarında gerilemeye ve egzersiz dispne sıklığında artışa neden olmaktadır. Annede sigara kullanımının bu etkilerinin maternal sigara kullanımına mı yoksa sigara kullanan annelerin çocuklarla daha fazla zaman geçiremesine mi bağlı olduğunun anlaşılması için daha detaylı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- 6) Çalışma grubumuzdaki astımlı hastalarda en az bir allerjene duyarlılık %54,9'dur.
- 7) Çalışma grubumuzdaki astımlı hastalarda en sık gözlenen allerjen duyarlılığı polen allerjisidir(%32,9). Hastalarımızda ikinci sıklıkla alternaria alerjisi (%19,1) saptanmıştır.
- 8) Astımlı hastalarımızın %93,1'i astım nedeniyle ilaç kullanmaktadır. En sık orta doz inhale kortikosteroid tedavisi (%54,9) kullanılmaktadır.

- 9) Astımlı hastaların %61,8'inin serum IgE düzeyleri yüksek (>100 IU/ml) bulunmuştur. Astımlı hastaların IgE düzeyi yükseldikçe AKT skoru düşmektedir.
- 10) Astımlı hastalarda serum eozinofil düzeyleri yüksek saptanmaktadır ve serum eozinofil düzeyi ile AKT skoru arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Astım kontrolünün sağlanamadığı ancak SFT parametrelerinin normal olduğu durumlarda inflamasyonu göstermek için serum eozinofil düzeyleri yardımcı olabilir.
- 11) Hastaların AKT skorlarıyla allerjen duyarlılığı arasında ilişki saptanmamıştır.
- 12) Hastaların serum IgE düzeyleri ile absolü eozinofil sayısı arasında pozitif korelasyon izlenmiştir.
- 13) AKT, astım kontrol düzeylerinin ve astım şiddetinin belirlenmesinde kullanılabilecek, kolay uygulanabilir, non-invaziv bir testtir.
- 14) AKT skorlarıyla FEV1 değerleri arasında sınırda anlamlı, FEV1/FVC ve FEF 25-75 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunmaktadır. SFT yapılamayan, kooperasyon sağlanamayan durumlarda astım şiddetini ve astım düzeyini belirlemede ve tedaviye yön vermede kolay uygulanabilir, non-invaziv bir test olan AKT kullanılabilir.
- 15) AKT skorlarıyla yoğunlaştırılmış nefes havasındaki 8-isoprostan ve sisteinil lökotrien düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır.
- 16) Orta persistan astımlı hastaların YNH'daki 8-isoprostan düzeyleri hafif persistan astımlı hastalara göre daha yüksektir.
- 17) Astımlı hastaların geçirdikleri astım atağı sayısı arttıkça YNH'daki 8-isoprostan düzeyi de artmaktadır. Astımda inflamasyon belirteçlerinden birisinin de YNH'de 8-isoprostan düzeyi olduğu düşünüldüğünde astım ataklarının sıkı kontrolü hava yolu inflamasyonunu ve dolayısıyla astımın kötüleşmesini engelleyebilir.
- 18) İCS kullanan hastaların YNH'daki sisteinil lökotrien düzeylerinin kullanmayanlara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.
- 19) Hastaların YNH'daki sisteinil lökotrien düzeyleriyle serum IgE düzeyi arasında pozitif korelasyon izlenmektedir.

- 20)** YNH'daki belirteçlerin astım takip ve tedavisinde rutin olarak kullanılabilmesi için hasta sayısının daha fazla olduğu, tüm astım gruplarını içine alan (intermitan astım, hafif persistan astım, orta persistan astım, ağır persistan astım) çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Global Initiative For Asthma (GINA) web site [homepage on the internet] <http://www.ginasthma.com/>
2. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:549-556.
3. Baraldi E, Carrora S, Alinovi R, Pesci A, Zanconato S, Coradi M, et al. Cysteinyl-leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbation. *Thorax.* 2003;58:505-509.
4. Csoma ZS, Kharitonov SA, Balint B, Bush A, Wilson NM, Barnes PJ. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1345-1349.
5. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics.* 2002;109:362-367.
6. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 2004;59:469-478.
7. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org> 2004.
8. Teeratakulpisarn J, Wiangnon S, Kosalaraksa P, Heng S. Surveying the prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in school-children in Khon Kaen, Northeastern Thailand using the ISAAC questionnaire: phase III. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2004;22:175-181.
9. Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG, Guillen-Grima F, Diaz CG, Urena IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy.* 2004;59:1301-1307.
10. Türktaş H, Türktaş İ. Çocuklarda bronşial astma (1998). Birinci baskı. Bozkır matbaacılık, Ankara. S:99-142.

11. Önes U, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zincir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish school children (ISAAC phases I and III). *Allergy*. 2006;61:1448–1453
12. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:274–278.
13. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:1139–1146.
14. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259–60.
15. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:1023–1032.
16. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:895–901.
17. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma:genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet*. 2004;364:1505-1512.
18. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:522-543.
19. In KH, Asano K, Beier D, Grobholz J, Finn PW, Silverman EK, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest*. 1997;99:1130-1137.
20. Drazen JM, Weiss ST. Genetics: inherit the wheeze. *Nature*. 2002;418:383-384.
21. Lane SJ, Arm JP, Staynov DZ, Lee TH. Chemical mutational analysis of the human glucocorticoid receptor cDNA in glucocorticoid-resistant bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1994;11:42-48.
22. Tattersfield AE, Hall IP. Are beta-2 adrenoceptor polymorphisms important in asthma-an unravelling story. *Lancet*. 2004;364:1464-1466.

23. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:925–927.
24. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:112–119.
25. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics*. 1985;75:859–868.
26. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:763–769.
27. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354:541–545.
28. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet*. 1996;347:1792–1796.
29. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ*. 2001;322:390–395.
30. De Meer G, Janssen NA, Brunekreef B. Early childhood environment related to microbial exposure and the occurrence of atopic disease at school age. *Allergy*. 2005;60:619–625.
31. Malo JL, Lemiere C, Gautrin D, Labrecque M. Occupational asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10:57–61.
32. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:836–844.
33. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med*. 2004;351:1057–67.

34. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1238–1248.
35. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:789–815.
36. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:58–65.
37. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol*. 2004;25:477–482.
38. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, Berry GJ, Wahlstrom J, Kronenberg M, et al. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med*. 2006;354:1117–1129.
39. Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol*. 2004;16:702–708.
40. Peters-Golden M. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004;31:3–7.
41. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1622–1628.
42. Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy*. 2004;59:1139–1152.
43. Kaliner MA. Pathogenesis of asthma. In: Rich RR eds. *Clinical immunology and practice*. Mosby-Yearbook. 1996;909–923.
44. Molet S, Qutaybo H. Effects of corticosteroids on asthma pathology. *Allergy Clin N Am*. 1999;19:638–708.
45. Failla M, Crimi N, Vancheri C. Exhaled bronchial cysteinyl leukotrienes in allergic patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:25–31.

46. Black JL. Asthma-more muscle cells or more muscular cells? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:980-981.
47. McParland BE, Macklem PT, Pare PD. Airway wall remodeling: friend or foe? *J Appl Physiol.* 2003;95:426-434.
48. Wang L, McParland BE, Pare PD. the functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest.* 2003;123:356-362.
49. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J.* 2006;15:20-34.
50. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med.* 1979;300:633-637.
51. Anderson SD. Exercise-induced asthma in children: a marker of airway inflammation. *Med J Aust.* 2002;177:61-63.
52. Highlights of the Expert Panel Report 2. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute Publication. October 2007. pp 46-58.
53. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:490-496.
54. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26:948-968.
55. Clinical and Technical Factors Affecting Ph and Other Biomarkers in Exhaled Breath Condensate. *Pediatric Pulmonology.* 2006; 41:87-94.
56. Fairchild C, Stampfer J: Particle concentration in exhaled breath. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1987;48:948-949.

57. Sergei A, Kharitonov and Peter J Barnes: Exhaled markers of inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1;217-224.
58. Profita M, La Grutta S, Carpagnano E, Riccobono L, Di Giorgi R, Bonanno A, et al. Noninvasive methods for the detection of upper and lower airway inflammation in atopic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1068-1074.
59. Samitas K, Chorianopoulos D, Vittorakis S, Zervas E, Economidou E, Papatheodorou G, et al. Exhaled cysteinyl-leukotriens and 8-isoprostane in patient with asthma and their relation to clinical severity. *Respir Med*. 2009;103:750-756.
60. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:59-65.
61. Bayram İ, Kendirli SG, Yılmaz M, Altıntaş DU, Alparslan N, Karakoç GB. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in Southern Turkey. *Turk. J. Pediat*. 2004;46:221-225.
62. Cengizlier MR, Mısırlıoğlu ED. Evaluation of risk factors in patients diagnosed as bronchial asthma. *Allergologia et Immunopathologia*. 2006;34:4-9.
63. Ezeamuzie CI, Thomson MS, Ali S, Dowaisan A, Khan M, Hijazi Z. Asthma in desert: spectrum of the sensitizing aeroallergens. *Allergy*. 2000;55:157-162.
64. Melen E, Wickman M, Nordvall SL, Hamsten MH, Lindfors A. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy*. 2001;56:646-652.
65. Annesi-Maesano I. Epidemiological evidence of the occurrence of sinusitis in asthmatics. *Allergy*. 1999;54:7-13.
66. Pauwells R. Influence of treatment on the nose and/or the lungs. *Clin Exp Allergy*. 1998;28:37-40.
67. Silverman M. Asthma in childhood. London. Current Medical Literature. 1985:5-6.

68. Erel F, Karaayvaz M, Çalışkaner Z, Ozonguç N. The allergen spectrum in Turkey and relationship between allergens and age, sex, birth month, birth place, blood groups and family history of allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1998;8:226-233.
69. Kendirli SG, Altıntaş DU, Alparslan N. Prevalence of childhood allergic disease in Adana, Southern Turkey. *Eur J Epidemiol*. 1998;14:347-350.
70. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics*. 1992;89:21-26.
71. Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax*. 1998;53:117-123.
72. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006;257-420.
73. Nursoy MA, Yiğit Ö, Özkaya E. Astım bronşitli 253 olguda epidemiyolojik özelliklerin değerlendirilmesi. Dokuzuncu Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, Özet Kitabı, Poster Sunumu. 2000;50.
74. Borish L, Chipps B, Deniz Y, Gujrathi S, Zheng B, Dolan CM. Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult to treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:247-53.
75. Naqvi N, Choudhry S, Tsai HJ, Thyne S, Navarro D. Association between IgE levels and asthma severity among African American, Mexican and Puerto Rican patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;20:137-143.
76. Mutius EV. Epidemiology of allergic diseases, in Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szefer SJ (ed): *Pediatric Allergy*. St. Louis: Mosby-Year Book Inc. 2003;1-9.
77. Davutoğlu M, Bilici M, Dağlı A, Haspolat K, Ece A. Analysis of factors related to total serum IgE levels in children with bronchial asthma. *Dicle Tıp Derg*. 2000;27:21-29.

78. Akçakaya N, Çokuğraş H, Camcıoğlu Y, Özdemir M. Skin test hypersensitivity for childhood asthma in İstanbul during a period of 16 years. *Allergologia et Immunopathologia*.2005;33:15-19.
79. Yılmaz A, Tuncer A, Şekerel BE, Adaloğlu G, Saraçlar Y. Cockroach allergy in a group of Turkish children with respiratory allergies. *Tur J Pediatrics*. 2004;46:344-349.
80. Leung TF, Li AM, Ha G. Allergen sensitisation in asthmatic children: consecutive case series. *Hong Kong Medical Journal*. 2000;6:355-360.
81. Penny ME, Murad S, Madrid SS, Herrera TS, Pineiro A, Caceres DE, Lanata CF. Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry, and atopy in school children from a Lima shanty town. *Thorax*. 2001;56:607-612.
82. Riedinger F, Kuehr J, Strauch E, Schulz H, Ihorst G, Forster J. Natural history of hay fever and pollen asthma in German school children. *Allergy*. 2002;57:488-492.
83. Gülbahar O, Mete N, Kokuludağ A, San A, Sebik F. House dust mite allergens in Turkish homes. *Allergy*. 2004;59:231-241.
84. Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Kıyıldı N, Aycan ÖM, Atambay M, Altındış M. Ev tozu allerjenleri ve spesifik IgE arasındaki ilişki. *Med J Kocatepe*. 2004;5:29-32.
85. Griffin E, Hakansson L, Formgren H, ve ark. Blood eosinophil number and activity in relation to lung function in patients with asthma and with eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87:548-557.
86. Türктаş I, Demirsoy S, Koç E. Effects of inhaled steroid treatment on serum Eosinophilic Cationic Protein (ECP) and low affinity receptor for IgE (FcRII/sCD23) in childhood bronchial asthma. *Arch Dis Child*. 1996;75:314-318.
87. Nıımı A, Amıtanı R, Suzuki K. Serum Eosinophilic Cationic Protein as a marker of eosinophilic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy*. 1998;28:233-240.
88. Vatrella A, Ponticello A, Parrella R. Serum Eosinophil Cationic Protein (ECP) as a marker of disease activity and treatment efficacy in seasonal asthma. *Allergy*. 1996;51:547-555.

89. Silvana Balzar, MD,^a Hong Wei Chu, MD,^a Phillip Silkoff, MD,^a Meghan Cundall. Increased TGF- β 2 in severe asthma with eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:110-117.
90. Andrew HL, Robert SZ, Christine AS, Nancy KO, Bradley EC, Rosa K et al. The Childhood Asthma Control Test: Retrospective determination and clinical validation of a cut point to identify children with very poorly controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:267-73.
91. Andrew HL, Robert SZ, Christine AS, Nancy KO, Mahr T, Rosenzweig JR, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:817-825.
92. Galant SP, Nickerson B. Lung Function Measurement in The Assessment Of Childhood Asthma: Recent Important Developments *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:149-154.
93. O'Byrne PM. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. *Chest*. 1997;111:27-34.
94. Peers SH, Flowers RJ. The role of lipocortin in corticosteroids actions. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:18-21.
95. Zanconato S, Carraro S, Corradi M, Alinovi R, Pasquale MF et al. Leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with stable and unstable asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:257-263.
96. Carraro S, Corradi M, Zanconato S, Alinovi R, Pasquale MF et al. Exhaled breath condensate cysteinyl leukotrienes are increased in children with exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:764-770.
97. Hanazawa T, Kharitono SA, Barnes PJ. Increased nitrogliserin in exhaled breath condensate of patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1273-1276.
98. Montuschi P, Corradi M, Ciabattoni G. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:216-220.