

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIM KONTROLÜNÜ BELİRLEMEDE
OBJEKTİF LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Dr. Melek ERGİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Mustafa ERKOÇOĞLU

Nisan 2017

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIM KONTROLÜNÜ BELİRLEMEDE
OBJEKTİF LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Dr. Melek ERGİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Mustafa ERKOÇOĞLU

Tez Jürisi: Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ

Tez Jürisi: Doç. Dr. Hüseyin ALTUNHAN

Nisan 2017

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimin boyunca ve tez çalışmamın planlanmasından yayınlanmasına kadar geçen tüm aşamalarında yardımını, desteğini, bilgisini ve hoşgörüsünü esirgemeyen, bana rehberlik eden, üzerimde büyük emeği olan sevgili hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa ERKOCOĞLU' na sonsuz teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübesinden yararlanma fırsatı edindiğim, iyi bir hekim olmam için bana tüm imkanlarını sunan değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ'a;

Bölümümüzdeki değerli öğretim üyelerimiz Doç. Dr. Halil İbrahim ATASOY, Doç. Dr. Mustafa DİLEK, Yrd. Doç. Dr. Mervan BEKDAŞ' a, asistanlığımın ilk yılında birlikte çalıştığımız hocam Doç. Dr. Hüseyin ALTUNHAN'a ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatıma anlam katan, sevgisini, ilgisini ve desteğini her zaman hissettiren, yaşamın her anını paylaştığımız, kıymetli eşim Arş. Grv. Dr. Anıl ERGİN'e;

Yaşamım boyunca attığım her adımda desteklerini hissettiren, sorgusuz ve güvenle sırtımı yasladığım, karşılıksız emeğin en güzel örneği kıymetli babam İ.CerrahYORĞUN'a, biricik annem Nesrin YORĞUN'a, değerli kardeşim H. Sadık YORĞUN ve kendime her anlamda örnek aldığım, izinden gittiğim meslektaşım canım ablam Uz. Dr. Hülya AYDIN'a teşekkür ederim.

Dr. Melek ERGİN

Nisan 2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Astımın Tanımlanması.....	4
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. Etiyoloji.....	6
2.3.1. Konak Faktörleri.....	6
2.3.1.1. Genetik.....	6
2.3.1.2. Cinsiyet.....	7
2.3.1.3. Obezite.....	7
2.3.2. Çevresel Faktörler.....	8
2.3.2.1. Alerjenler.....	8
2.3.2.2. Solunum Yolu Enfeksiyonları.....	9
2.3.2.3. Çevresel Sigara Maruziyeti.....	9
2.3.2.4. Hava Kirliliği.....	9
2.3.3. Atopi.....	9
2.3.4. Antibiyotik Kullanımı.....	10
2.3.5. Prematürite.....	10
2.3.6. Beslenme.....	10
2.4. Astım Patogenezi.....	11
2.4.1. Astımlı Hastaların Havayolundaki İnflamatuar Hücreler.....	12
2.4.1.1. İnflamatuar Hücreler.....	12
2.4.1.1.1. T Lenfositler.....	12
2.4.1.1.2. Mast Hücreleri.....	12
2.4.1.1.3. Eozinofiller.....	13
2.4.1.1.4. Dendritik Hücreler.....	13
2.4.1.1.5. Makrofajlar.....	13
2.4.1.1.6. Nötrofiller.....	13
2.4.1.1.7. Hava Yollarının Yapısal Hücreleri.....	14

2.4.2. Astımlı Hastaların Hava Yolundaki İnflamatuvar Medyatörler.....	14
2.4.3. Hava Yollarındaki Yapısal Değişiklikler.....	15
2.4.3.1.Patofizyoloji.....	16
2.4.3.1.1.Hava Yolu Darlığı.....	16
2.4.3.1.2. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığı.....	17
2.5. Astım Kliniği.....	17
2.6. Astım Tanısı.....	17
2.7. Astım Tanısında Laboratuvar Yöntemleri.....	21
2.7.1. Solunum Fonksiyon Testleri.....	22
2.7.1.1. Spirometri.....	22
2.7.1.2. Bronş Provakasyon Testi.....	23
2.7.2. Alerjen Duyarlılığının Değerlendirilmesi	23
2.7.3. Balgam İncelemesi.....	24
2.7.4. Ekshale Nitrik Oksit.....	24
2.8. Ayırıcı Tanı.....	25
2.9. Astımın Sınıflandırılması.....	25
2.10. Astım Tedavisi.....	28
2.10.1. Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	29
2.10.1.1. Kontrol Edici İlaçlar.....	29
2.10.1.1.1. İn hale Kortikosteroidler (İKS)	29
2.10.1.1.2. İKS-LABA Kombinasyonları.....	30
2.10.1.1.3. Lökotrien Antagonistleri.....	31
2.10.1.1.4. Sodyum Kromoglikat ve Nedokromil Sodyum.....	31
2.10.1.1.5. Metilksantinler ve Teofilin.....	31
2.10.1.1.6. Sistemik Kortikosteroidler.....	32
2.10.1.1.7. Anti IgE.....	32
2.10.1.2. Semptom Giderici İlaçlar.....	33
2.10.1.2.1. Kısa Etkili Beta Agonistler.....	33
2.10.1.2.2. Kısa Etkili Antikolinergikler.....	33
2.11. Akut Astım Atağının Tedavisi.....	33

2.12. Astım Kontrolü.....	35
2.12.1. Astım Kontrol Testi (AKT) ve Çocukluk Çağı Astım Kontrol Testi (C-AKT)	36
2.13. Astımlı Çocuklarda Soluk Havasında NO Ölçümü.....	38
2.13.1. Soluk Havasında NO Ölçüm Yöntemleri.....	40
2.13.2. Nitrik Oksit Analizini Etkileyen Faktörler.....	40
2.14. Serum Periostin Düzeyi.....	41
2.15. Serum Triptaz Düzeyi.....	42
2.16. İdrarda Lökotrien E4 Düzeyi.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇLAR.....	72
7. KAYNAKLAR.....	74
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ.....	103
SİMGE VE KISALTMALAR.....	105

ÖZET

Dr. Melek Ergin, Çocukluk Çağı Astım Kontrolünü Belirlemede Objektif Laboratuvar Parametreleri, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, Nisan 2017

Giriş: Astım çocukluk çağının en sık görülen kronik havayolu hastalığıdır ve tedavisinin etkin şekilde yapılması için astımın kontrol durumunun doğru belirlenmesi önemlidir. Astım kontrolünü belirlemede Global Initiavite for Asthma (GINA 2016) yönergeleri ve pediyatrik astım kontrol testi gibi çoğunlukla hastanın ve yakınlarının beyanına dayanan ve çoğunlukla subjektif olan parametreler kullanılmaktadır. Biz çalışmamızda astım patogenezinde rol oynayan serum periostin, triptaz, idrarda lökotrien E4, ve ekshale nitrik oksit gibi objektif laboratuvar parametrelerinin astım kontrolünü belirlemedeki rolünü araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli olarak yapılan bu çalışmaya, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji İmmünoloji Kliniğinde en az bir yıldır astım tanısı ile takip edilen 7-18 yaş arası astım hastaları dahil edilmiştir. Hastaların kontrol düzeyi GINA yönergelerine göre belirlenmiş, astım kontrol testi (AKT) uygulanmış ve solunum fonksiyon testleri yapılmıştır. Tüm hastaların serum periostin, triptaz, idrarda lökotrien E4, ekshale nitrik oksit düzeyleri ölçülmüştür. GINA' ya göre kontrollü ve kontrolsüz (kısmi kontrollü+kontrolsüz) hasta grupları bu parametreler açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 133' ü alerjik 27'si alerjik olmayan toplam 160 astımlı hasta alındı. Hastaların %52.5'i kız olup katılımcıların yaş ortalaması 10.6 ± 3.7 yıl idi. Katılımcıların %31.9'unun astım kontrol düzeyi GINA'ya göre kontrollü olup ortanca pediatrik AKT skoru 20 idi. GINA' ya göre kontrollü ve kontrolsüz hastalar karşılaştırıldığında, ortanca pediatrik AKT skoru, serum periostin değeri ve ekshale nitrik oksit düzeyi anlamlı derecede farklı iken (sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.003$), bazal triptaz ve idrar lökotrien E4 düzeyleri açısından fark saptanmadı. ROC analizi sonucunda pediatrik AKT (AUC:0.914, %95GA:0.86-0.97, $p < 0.001$), serum periostin (AUC:669, %95GA:0.59-0.75, $p = 0.001$) ve ekshale NO (AUC:755,

%95GA:0.67-0.84, $p<0.001$)’ in astım kontrolsüzlüğünü öngörmeye tanınal değeri olduğu görölmüştür. En uygun cut-off değeler AKT için 21, ekshale NO için 17,5 ppm, periostin için ise 75 ng/ml olarak saptanmıştır. AKT için cut-off değeri 20 alındığında AKT ile GINA arasındaki uyumsuzluk oranı %28,7 iken; 21 olarak alındığında %13,8 olarak saptandı. GINA ve AKT’ye göre kontrollü hastaların %8,7 sinde periostin ve ekshale NO düzeyleri yüksek saptanırken, her iki yöneme göre kontrolsüz olan hastaların %25’inde periostin ve ekshale NO düzeyleri cut-off değelerinin altında idi.

Sonuç: Çocukluk Çağı Astım kontrolünü öngörmeye kullanılan GINA ve AKT arasında önemli oranda uyumsuzluk bulunmaktadır. Her iki yöneme göre kontrollü olan hastalarda periostin ve ekshale NO gibi iki inflamasyon belirtecinin yüksek olması subklinik inflamasyonun varlığından, hastaların semptomlarını yeterli ifade edememesinden veya gizlemesinden kaynaklanıyor olabilir. Bunun aksine kontrolsüz hastaların önemli bir kısmında ise her iki inflamasyon belirteci düşük bulunmuştur. GINA temel olarak hasta veya yakınlarının ifade ettiğı semptomlara dayalı klinik bir sınıflamadır. Hastalar bazen semptomlarını abartabilmekte ve bazen gizleyebilmektedir. Bu noktada ekshale NO ve serum perostin düzeyi gibi objektif laboratuvar parametrelerinin kullanılmasının aşırı veya yetersiz tedaviyi önlemeye katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: astım kontrolü, GINA, pediatrik AKT, ekshale nitrik oksit, periostin, triptaz, lökotrien E4

SUMMARY

Dr. Melek ERGİN, Objective Laboratory Parameters in Determining Childhood Asthma Control, Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, Bolu, April, 2017

Introduction: Asthma is the most frequent chronic disease in childhood and it is important that the control status of asthma is accurately determined in order for treatment to be effective. Global Initiative for Asthma (GINA 2016) guidelines and pediatric asthma control test parameters are used to determine asthma control which depends on patients and their relative's declarations and are usually subjective. In our study, we investigated the role of objective laboratory parameters such as serum periostin, tryptase, leukotriene E4 and exhaled nitric oxide, which play a role in pathogenesis of asthma, in determining asthma control.

Methods: This single-centered study included asthma patients between the ages of 7 and 18 who were followed up for at least one year in Abant İzzet Baysal University Medical Faculty Hospital Child Allergy Immunology Clinic. The control level of the patients was determined according to GINA guidelines, the asthma control test (ACT) was applied and pulmonary function test were administered. Serum periostin, tryptase, urinary leukotrien E4, exhaled nitric oxide levels were calculated for all patients. Patient groups with and without control (partially controlled+uncontrolled) according to GINA were compared in terms of these parameters.

Results: A total of 160 asthmatic patients were included in the study, which 133 were allergic and 27 were non-allergic. 52.5% of the patients were female and the mean age of the participants was 10.6 ± 3.7 years. The asthma control level of 31.9% of the participants was controlled according to GINA and the median pediatric ACT score was 20. The median pediatric ACT score, serum periostin value and exhaled nitric oxide levels were significantly different when compared to control and uncontrolled patients according to GINA (respectively; $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.003$), but no difference was found in terms of basal tryptase and urinary leukotriene E4 levels. As a result of ROC analysis, pediatric ACT (AUC:0.914, %95GA:0.86-0.97,

$p < 0.001$), serum periostin (AUC:669, %95GA:0.59-0.75, $p = 0.001$), and exhaled nitric oxide (AUC:755, %95GA:0.67-0.84, $p < 0.001$) have been shown to be diagnostic value foreseeing asthma uncontrollability. The optimal cut-off values were 21 for ACT, 17.5 ppm for exhaled NO and 75 ng/ml for periostin. When the cut-off value for ACT was taken 20, incompatibility rate between ACT and GINA was 28,7%; 21, it was found to be 13,8%. Periostin and exhaled NO levels were found to be high in 8,7% of GINA and ACT-controlled patients, whereas periostin and exhaled NO levels were below cut-off values in 25% of uncontrolled patients according to both methods.

Conclusion: There is significant disagreement between the GINA and ACT used in the prediction of childhood asthma control. The high levels of two inflammatory markers (periostin and exhaled NO) in patients who were accepted as having controlled asthma by both methods, may be due to the presence of subclinical inflammation, the inability of patients to express their symptoms, or their concealment of their symptoms. On the contrary a significant proportion of uncontrolled patients had both inflammatory markers found to be low. GINA is basically a clinical classification based on symptoms expressed by patients or their relatives. Patients sometimes exaggerate and sometimes hide their symptoms. At this point, we believe that the use of objective laboratory parameters such as exhaled NO and serum periostin levels will contribute to preventing over or under treatment.

Key words: asthma control, GINA, pediatric ACT, periostin, tryptase, urinary leukotriene E4, exhaled nitric oxide

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Astım artmış havayolu duyarlılığı ve havayolu obstrüksiyonu ile karakterize, patogeneizde; eosinofil ve mast hücrelerinin ön planda rol oynadığı, ataklar halinde seyreden kronik enflamatuvar bir hastalıktır (1). Astım etiyopatogenezinde birçok faktör rol oynamakta olup, sıklığı özellikle son birkaç dekatta artmış olup %5-10 arasında değişmektedir (2). Ülkemizde ISAAC protokolü ile yapılan çocukluk dönemi çalışmasında astımın kümülatif prevelans %14,7 olarak bulunmuştur (3).

Astım tedavisinde temel hedef astımın kontrolünü sağlamaktır ancak astım tanısı alan çocukların 2/3 ünün son 12 ayda en az 1 astım atağı geçirdiği bildirilmektedir ve bu durum çocukluk çağında astım kontrolünün yetersiz olduğunu göstermektedir (4). Astım tedavisinin yönetiminde hastanın astım kontrol durumunun saptanması en önemli etkidir. Astımı kontrolsüz olan hastada tedavi basamağı artırılırken kontrol altında olan hastada basamak düşülebilmektedir. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda, astım kontrol kararın doğru bir şekilde verilmesi büyük önem arz etmektedir. Çocukluk çağı astım kontrolünü değerlendirmede sıklıkla GINA 'Global İnitiation for Astma' uluslararası değerlendirme ölçeği ve çocukluk çağı astım kontrol testi kullanılmaktadır (1, 5).

Çocukluk çağı astım kontrolünü belirlemede yaygın olarak kullanılan GINA'da değerlendirme ölçeği semptomların sıklığına, semptom kontrolü için beta agonist kullanımına, günlük aktivitede kısıtlama durumuna ve solunum fonksiyon testleri ile akciğer fonksiyonlarını değerlendirmeye dayanan, ailenin verdiği öyküye ve hekimin yorumuna bağlı olan, çoğunluğu subjektif parametrelerden oluşan sınıflamadır (1). Sınıflamada astım kontrol durumu kontrollü, kısmi kontrollü ve kontrolsüz olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Ayrıca astım başlangıç yaşı vakaların %30'unda 1 yaş civarında olup %80-90'ında ilk belirtiler 4-5 yaşlarından önce ortaya çıkmaktadır. Bu yaş grubunda solunum fonksiyon testinin uygulanması mümkün değildir. Dolayısıyla astım kontrolünü değerlendirmede objektif laboratuvar parametrelerine ihtiyaç vardır.

Son yıllarda ekshale nitrik oksitin alerjik havayolu inflamasyonunda artış gösterdiği ve astım şiddeti ile ilişkili olduğu görülmüştür. Aynı zamanda astım atağı

sırasında arttığı gösterilmiştir (6). Astım kontrolünü saptamadaki yeri ile ilgili ise yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yakın zamanda alerjik hava yolu inflamasyonu ile ilişkisi gösterilen bir diğer laboratuvar parametresi ise ekstrasellüler matriks proteini olan serum periostin düzeyidir. Serum periostin düzeyinin astımlı hastalarda kontrollere göre yüksek saptanmış ve alerjik inflamasyonda arttığı gösterilmiştir (7). Yapılan başka bir çalışmada ise serum periostin düzeyi ve bazal membran kalınlığı arasında pozitif korelasyon saptanmış ve periostinin astımda remodellingde rol oynadığı gösterilmiştir (8). Yukarıdaki bilgiler ışığında serum perostin düzeyinin astım kontrolünü ön görmede kullanılabilecek bir parametre olduğu düşünülmektedir. Ancak literatürde periostin ile çocukluk çağı astım kontrolü arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Astımda Th2 aracılı alerjik inflamasyon rol oynamakta ve erken cevapta sistinil lökotrienler artmaktadır. İdrarda lökotrien E4 ölçümü non-invaziv bir yöntem olup yapılan çalışmalarda astımlı hastalarda idrar lökotrien E4 düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (9). Vachier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ağır astımlı hastalarda bazal lökotrien E4 düzeyi hafif astımlılara göre yüksek saptanmıştır (10). Ancak bunun tam tersi sonuç veren çalışma da bulunmaktadır (11). Literatürde, serum periostin düzeyi ile benzer şekilde, çocukluk çağı astım kontrol düzeyi ile idrar lökotrien E4 düzeyleri arasında ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

Triptaz özellikle erken tip hipersensitivite reaksiyonlarında mast hücre degranüle olması sonrası salınan bir mediatördür. Mast hücre ise astımda alerjik inflamasyonda rol oynayan önemli hücrelerden birisidir. Yapılan çalışmalarda bazal triptaz düzeyi ile besin alerjisi, anafilaksi şiddeti ve venom alerjisi ilişkisi gösterilmiştir (12, 13). Ancak astımda IgE aracılı reaksiyon olmasına rağmen şu ana kadar astım şiddeti ya da kontrolü ile bazal triptaz düzeyini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada astım kontrolünü değerlendirmede kullanılabilecek objektif laboratuvar parametrelerinin saptanması amaçlanmıştır. Bunun için kliniğimizde en az bir yıldır astım tanısı ile takip edilen hastaların astım kontrolünü belirlemede rutin pratikte kullanılan GINA ve çocukluk çağı astım kontrol testi ile birlikte ekshale nitrik oksit düzeyi, serum periostin ve bazal triptaz düzeyi ile

idrarda lökotrien E4 düzeyleri ölçülecek, kontrolü öngörmedeki etkileri araştırılacaktır. Bu çalışma sonunda elde edilecek veriler ile astım kontrolünün daha objektif parametreler ile değerlendirilmesinin sağlanacağını ve tedavinin daha etkin ve doğru uygulanmasına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astımın Tanımlanması

Astım, çocukluk çağının en sık görülen kronik hava yolu hastalığıdır ve sıklığı %1-16 arasında değişmektedir (2, 14). Astım hışıltılı solunum, öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi gibi semptomlarla karakterizedir (15). Hışıltılı solunum sistemi muayenesinde en sık görülen bulgudur. Astım etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte patogenezinde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Astımlı hastalarda kronik inflamasyona ikincil olarak hava yolu duyarlılığı artmıştır. Hava yolu obstrüksiyonun reversibl olması astımın diğer bir özelliğidir. Bu durum klinikte şikayetlerin ataklar halinde olması ile karakterizedir. Astım atakları enfeksiyon, egzersiz, alerjen veya iritan maruziyeti ve soğukla tetiklenebilmektedir (1). Astımın heterojen bir hastalık grubu olması nedeni ile kesin bir tanımlama yapmak oldukça zordur. Buna rağmen çeşitli astım fenotipleri tanımlanmıştır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılan tanımlar aşağıda yer almaktadır:

Alerjik astım: Astımın en kolay tanınan fenotipidir. Çocukluk çağında başlar. Hastanın kendisinde ya da ailesinde alerjik rinit, ekzema, besin alerjisi veya ilaç alerjisi öyküsü vardır. Balgam yayması incelendiğinde genellikle eozinofilik inflamasyon görülür. Bu hastalarda inhale kortikosteroid (İKS) tedavisine cevap genelde iyidir.

Alerjik olmayan astım: Erişkinlerde daha sık görülür. Astım alerji ile ilişkili değildir. Bu hastaların balgam yaymalarında nötrofilik inflamasyon, eozinofilik inflamasyon veya az miktarda inflamatuvar hücre görülebilir. İnhalasyon kortikosteroidlere cevap daha azdır.

Geç başlangıçlı astım: Astım bazı erişkinlerde, özellikle kadınlarda, ilk kez erişkin dönemde bulgu verebilir. Bu hastaların da genellikle alerjileri yoktur ve İKS'ye cevap vermezler ya da çok yüksek doz İKS ihtiyacı gösterirler.

Fiks havayolu darlığının eşlik ettiği astım: Bu hastaların uzun süredir devam eden astımları vardır ve havayolu remodellingine bağlı fiks hava yolu darlığı geliştiği düşünülür.

Obezitenin eşlik ettiği astım: Obezitenin eşlik ettiği bazı astımlı hastalarda solunum yolu semptomları belirgin olmasına rağmen, eozinofilik infiltrasyon çok hafif olabilmektedir.

2.2 Epidemiyoloji

Çocukluk çağında astım en sık görülen kronik hava yolu hastalığı olup, çocuklarda hastaneye en sık başvuru ve yatış nedenidir (2). Astım her yaşta ortaya çıkabilir, ancak çocukluk çağında en yüksek insidansa sahiptir. Çocuklukta başlayan astım adölesan dönemde sıklıkla remisyona uğrasa da ağır hastalığı olanlar erişkin yaşa geldiklerinde kalıcı ağır astım hastası olmaktadır(1, 16). Astımın küresel prevalansının; dünyanın farklı ülkelerinde yaşayan toplumlarda, çocuklarda ve erişkinlerde yapılan çalışmalara göre %1 ile %18 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (2) (Tablo2.1). Bazı ülkelerde astım prevelansının artmakta olduğu, bazılarında ise yakın geçmişte arttığı ve artık sabit bir düzeye gelmiş olabileceği yönünde kanıtlar bulunmaktadır(17, 18).

Tablo 2.1: 13-14 yaş arası çocuklarda 2003-2004 yılları arası astım prevalansı (%)

Ülke	Astım(%)	Ülke	Astım(%)
Man Adası	15.6	Tonga Krallığı	8.1
El Salvador	15.4	Çek Cumhuriyeti	8.0
Avusturalia	15.3	Kenya	7.9
Vietnam	14.8	Venezuela	7.7
İskoçya	13.9	Şile	7.7
Galler	13.8	Avusturalia	7.6
Kostarika	13.7	Türkiye	7.4
Yeni Zellanda	13.4	Malta	7.3
İrlanda Cumhuriyeti	13.4	Ukranya	7.3
Kanal Adaları	13.3	Tunus	7.2
İngiltere	11.5	Nikaragua	6.9
Srilanka	11.5	Kolombiya	5.9
Panama	11.5	Japonya	5.0
Romanya	11.4	Malezya	4.5
Amerika	11.1	Meksika	4.4
Honduras	11.0	Bulgaristan	4.1
ReunionAdası	10.8	Kırgızistan	3.9
Paraguay	10.5	Mısır	3.5
Barbados	10.4	Danimarka	3.0
Kongo	9.9	Endonezya	2.6
Tokelau	9.9	Yunanistan	1.9
Peru	9.8	Çin	1.8

Ülkemizden 27 ilde yürütülen 46.813 çocuk olgu ile yapılan bir çalışmada kümülatif astım prevalansı %14,7, 12 aylık yaş grubunda astım prevalansı % 2,8 olarak saptanmıştır (19). 1995 ve 2004 yılında Öneş ve arkadaşlarının 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 (20).

2.3. Etiyoloji

Etiyolojik faktörler, hastalığın gelişmesine yol açan faktörler ve astım semptomlarını tetikleyen faktörler olarak ikiye ayrılabilir. Bazı faktörler her ikisine de neden olabilir. Bunlardan birincisi, konak faktörlerini (bunlar birincil olarak genetik faktörlerdir) ve ikincisi ise çevresel faktörleri kapsar. 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 gelişir (21). Bunun yanında bağışıklık sisteminin olgunlaşması ve yaşamın ilk yıllarında enfeksiyon ile karşılaşmanın zamanlaması genetik yatkınlığı olan bireylerde astım gelişimi açısından önemlidir (21, 22).

2.3.1. Konak Faktörleri

2.3.1.1. Genetik Faktörler

Astım patogeneğinde birçok genin rolü vardır. Bazı ailelerde astımın daha sık görülmesinde genetik ve çevresel faktörlerin yarı yarıya etkili olduğunu düşündürmektedir (23). Astımın genetik geçişiyle ilgili yapılmış olan çalışmalarda, birinci derece akrabalar arasında astım riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (24, 25). Astımın ortalama görülme sıklığı %5-10 iken, anne ve babadan birisi astımlı ise oran %20-30'a, ikisi de astımlıysa bu oran %60-70'e çıkmaktadır. Ailede atopi öyküsü astım gelişimindeki en önemli etkidir. Bunun yanında alerjik hastalıkların belirli ailelerde görülmesi ve hastalığın çift yumurta ikizlerine göre tek yumurta ikizlerinde daha sık görülmesi, genetik faktörlerin alerjik hastalıklarda önemli rol oynadığını göstermektedir (26).

Astım gelişimiyle ilgili gen çalışmaları genellikle dört ana alanda gerçekleştirilmiştir: Alerjen spesifik immünglobulin E (IgE) antikorlarının yapımı; havayolu aşırı duyarlılığı; sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri gibi inflamatuvar

mediatörlerin oluşumu ile yardımcı T hücre tip 1 (Th1) ve yardımcı T hücre tip 2 (Th2) immün cevaplarının birbirine oranıdır (27). Bir metanalizde HLA-DQB1 ile yüksek serum IgE düzeyinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (28). Bunun yanı sıra, IL-33, IL-1R1, IL-18R1 ve TSLP (timik stromal lenfoprotein) genlerinin astım patogeneğinde önemli olduğu ileri sürülmüştür (29).

2.3.1.2. Cinsiyet

Erkek cinsiyet çocuklarda astım için bir risk faktörlerinden biridir. Astım prevalansı, 14 yaşından önce erkek çocuklarda kız çocuklara göre yaklaşık olarak 2 kat yüksektir. Yaş büyüdükçe cinsiyetler arasındaki farklılık azalır ve erişkinlik çağında astım prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Cinsiyete bağlı olan bu farklılıkların nedeni açık değildir. Ancak doğumda akciğerlerin boyutları, erkek çocuklarda kız çocuklardan daha küçüktür, erişkinlik çağında ise erkeklerde kızlara göre daha büyüktür (30). Bu yapısal faktörler ile birlikte hormonal faktörler de prevelanstaki bu durumdan sorumlu olabilir.

2.3.1.3. Obezite

Astım için bir risk faktörünün de obezite olduğu gösterilmiştir. Leptinler gibi bazı mediatörlerin hava yolu fonksiyonunu etkileyebildiği ve astım gelişme olasılığını yükseltebildiği düşünülmektedir (30, 31). Potansiyel faktörlerden bir tanesi de obezitenin hava yolu mekaniği üzerine etkisidir. Obezitede fazla yağ dokuna bağlı göğüs duvarına yağ infiltrasyonu, göğüs kafesine bası ve pulmoner kan akımında artış olması solunum yolu kompliyansını azaltır. Azalmış pulmoner kompliyasla solunum sırasında oksijen tüketimi artar ve bunu sonucunda nefes darlığı gelişir. Obezite zorlu ekspiryumda birinci saniye hacimde (FEV1) ve zorlu vital kapasitede (FVC) düşmeye neden olur. Obezlerin, obez olmayanlara göre tidal hacimleri daha düşüktür ve dakikadaki solunum sayıları daha fazladır. Obezite astım ilişkisinde öne sürülen diğer mekanizmalar ise obezitenin proinflamatuvar bir durum olması, komorbidetelerde artış, genetik, hormonal ve nörojenik faktörlerdir (32).

2.3.2. Çevresel Faktörler

2.3.2.1. Alerjenler

Alerji, çoğu insanda herhangi bir reaksiyon oluşturmeyen bir maddenin bazı bireylerde aşırı reaksiyon göstermesi olarak tanımlanabilir. Alerjenler konağa deri, solunum ve sindirim yoluyla girebilirler. En önemli giriş yeri ise solunum sistemi olup polenler, ev tozu akarları, küf, hayvan tüyleri ve hamamböceği en önemli alerjenler arasında yer almaktadır. Erken çocukluk yaşlarında alerjenle karşılaşmış olmak en önemli risk faktörüdür. Alerjene duyarlanmış olan kişilerde tekrarlayan alerjen maruziyeti astım klinik bulgularının ortaya çıkmasına, semptomların sürekliliğine ve astım atağına neden olabilir (33).

Ev içi ve ev dışı inhale alerjenler astım ataklarının iyi bilinen tetikleyicileri olsa da, astım oluşumundaki rolleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. İlk üç yaştaki astım benzeri semptomlar için doğum kohort çalışmaları ev tozu akarı, kedi tüyü, köpek tüyü ve *Aspergillus* mantarına duyarlanmanın birer risk faktörü olduklarını göstermiştir (34, 35). Ancak çocukluk çağında alerjen maruziyeti ve duyarlanma arasındaki ilişki doğru orantılı olmayıp, alerjen tipi, maruziyet zamanı, dozu çocuğun yaşı ve genetik faktörlere bağlıdır. Bazı alerjenlerde (ev tozu akarı ve hamam böceği gibi), duyarlanmanın direkt olarak alerjen maruziyeti ile ilişkili olduğu gösterilirken, bunun aksini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (36-38).

Çocukluk çağında atopik dermatit,alerjik rinit veastım arasında kuvvetli bir ilişki olup bu olayların art arda oluşmasına alerjik yürüyüş denir. En erken bulgu atopik dermatittir ve takiben önce alerjik rinit ve en son astım oluşur (39). Bunun yanında besin alerjisi olanlarda ileride astım gelişme riskinin arttığı bilinmektedir (40, 41).

2.3.2.2. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Süt çocukluğu döneminde, solunum yolu virüslerinin bazıları ile geçirilen alt solunum yolu enfeksiyonlarınsonraki dönemde astım gelişimi ile ilişkili olduğunu düşündüren çalışmalar bulunmaktadır. İleriye dönük çalışmalarda RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan süt çocuklarının %40'nda, hışıltı devam etmekte ya da çocukluk döneminde astım gelişmektedir (42). Hayatın erken dönemlerinde rhinovirüs ile semptomatik enfeksiyonlar da tekrarlayan hışıltı için risk faktörüdür.

Bununla birlikte viral enfeksiyonu ve hışıltısı olan çocukların büyük kısmında astım gelişmemektedir (43).

2.3.2.3. Çevresel Sigara Maruziyeti

Sigara maruziyeti 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 (44). Astım ile sigara dumanı arasındaki ilişkiyi değerlendirilen önemli bir çalışmada sigara içen toplumlarda astım riskinin arttığı gösterilmiştir (45). Ayrıca, ebeveyn sigara içiciliği olan çocuklarda, ailede astım öyküsü olanlarda hava yolu duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (46).

2.3.2.4. Hava Kirliliği

Epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmalarda, solunabilen partiküllerin inhalasyonu astımlı hastalarda solunum fonksiyonlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir (47). Hava kirliliğindeki artış nedeniyle alerjik havayolu hastalıklarının da arttırdığı bilinmektedir. Astım için risk faktörü olarak bilinen başlıca hava kirleticileri; araba egzoz dumanları, endüstriyel sanayi atıkları, enerji santrallerinin yakıt atıkları ve kimyasal madde depo atıklarıdır. Astımın özellikle sanayileşmiş ülkelerde daha sık olması astım patogenezinde genetik faktörlerin yanında çevresel faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir (48).

Dış ortam kirliliğinin yanı sıra, ev içi hava kirleticilerinin de astım için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (49-52). Bunlar arasında; kömür ve odun sobaları, şömineler, tütün ve sigara dumanı, ocak ve fırınlardan yayılan kimyasallar, ev içi mobilyalardan kaynaklanan böcekler, küf, akarlar, kemirgenler ve evcil hayvanlardan kaynaklanan alerjenlerdir.

2.3.3. Atopi

Atopi, bir alerjene karşı spesifik IgE üretilmesi durumudur. Atopi varlığı ile alerjik hastalıklar arasında güçlü ilişki olduğu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (53). Alerjik riniti olan astım hastalarında alerjik riniti olmayanlara göre atopi daha

yüksek çıkmıştır (54). Bunun yanında anne-babada atopi ve astım varlığının çocuklarda astım gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (55, 56). Serum total IgE düzeyi ile astım arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada serum total IgE değeri 1000 IU/ml'den büyük olanların %36'sında astım rastlanılırken IgE düzeyi 32 IU/ml'den düşük olanlarda astıma rastlanmamıştır (57).

2.3.4. Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotik kullanımının astım ve atopi riskini artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle hayatın erken döneminde antibiyotik kullanımının alerji ve astım gelişme riskini arttırdığı(58), antibiyotik kullanımının atopiyi ve Th2 yanıtını arttırarak astım riskini arttırdığı öne sürülmüştür (59, 60).

2.3.5. Prematürite

Prematüritenin astım riskini arttırdığı bilinmesine rağmen; nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (61, 62). Prematür doğumun astım ile ilişkisi halen tartışmalı olsa da prematüritekomplikasyonlarına bağlı bronkopulmoner displazinin (BPD), hava yolu duyarlılığı ve havayolu obstrüksiyonu gibi sekelleri görülebilmektedir (63). Okul çağı çocuklarında yapılan bir çalışmada prematüritenin kız çocuklarında astım riskini artırdığı saptanmıştır (64). Bir meta-analizde düşük doğum ağırlığı ve prematürite ile erken çocukluk dönemi hışıltısı arasında ilişki saptanmış, 19 çalışmanın değerlendirildiği başka bir derlemede ise prematüritenin çocukluk çağında astımı artırdığı sonucuna varılmıştır (61, 65). Bunun aksine prematürite ile astım arasında ilişki saptanmayan çalışmalarda bulunmaktadır (66).

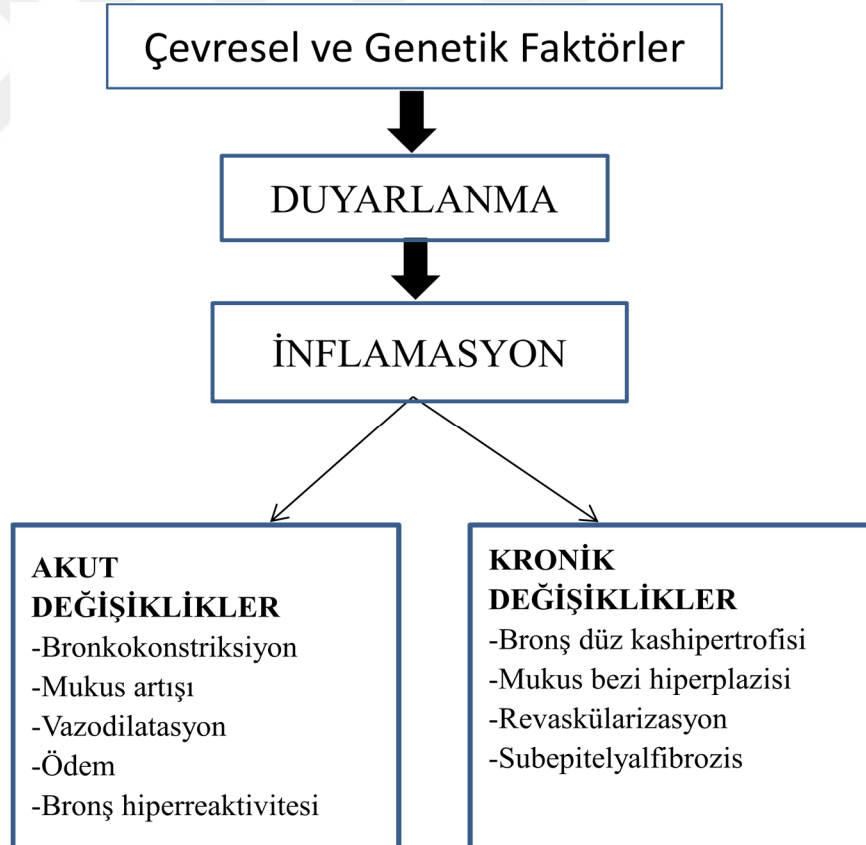
2.3.6. Beslenme

Beslenmenin, özellikle anne sütünün, astımla ilişkisi 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 (67). Beslenmeyle ilgili başka çalışmalarda çinko, vitamin E ve C, omega 3 çoklu doymamış yağ asitlerinden fakirce beslenen veya omega 6 çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin beslenenlerde astım insidansında artış saptanmıştır (68, 69).

2.4. Astım patogenezi

Astım hava yolu inflamasyonu ile giden ve fizyopatolojisinde farklı inflamatuvar hücrelerin ve mediatörlerin rol aldığı kompleks bir klinik sendromdur. Klinik olarak remisyonlarla seyretse de astımda havayolu inflamasyonu devamlıdır ve astım şiddeti ile inflamasyonun şiddeti arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır (70). Bireysel farklılıklar ne olursa olsun astım patogenezi hava yolu inflamasyonunun ve remodellingin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir.

Astım hastalarında tüm üst ve alt havayollarında inflamasyon vardır; fakat fizyolojik etkilerinin en belirgin olduğu yer bronşlardır. Hava yollarındaki inflamasyon astımın tüm klinik formlarında benzer değildir (71). Astım patogenezi genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerinin bir araya gelmesi ile oluşan inflamasyon ve bunun sonucunda gelişen akut ve kronik değişiklikler rol oynamaktadır (Şekil 2.1)



Şekil 2.1: Astım patogenezi

2.4.1. Astımlı Hastaların Havayolundaki İnflamatuvar Hücreler

Astım hastalarının havayolundaki inflamasyon birçok inflamatuvar hücre rol oynar. Bunlar arasında Th2 lenfositler, aktive eozinofiller, invaryant natürel killer T (iNKT) hücreler, mast hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller yer alır. Bu hücrelerin salgıladığı medyatörler astım semptomlarının ortaya çıkmasında önemli rol oynar (15).

2.4.1.1. İnflamatuvar Hücreler

2.4.1.1.1. T Lenfositler

T lenfositler CD4 ve CD8 antijen ekspresyonlarına göre yardımcı T hücreler ve sitotoksik T hücreler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Yardımcı CD4 T hücreler de Th1 ve Th2 hücreler olmak üzere iki gruba ayrılır. Th1 lenfositler TNF- β (tümör nekrozis faktör-beta), IL-2 ve IFN-gama (interferon-gama); Th2 lenfositler ise IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 üretirler. Astım hastalarının havayollarında Th2 lenfositler IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 salgılayarak eozinofilik inflamasyonu ve B lenfositlerden IgE salgılamasını uyarır. Regülatuar T hücreler sağlıklı kişilerde Th2 hücrelerini baskılar. Ancak astımda regülatuar T hücrelerdeki sayı azlığı veya fonksiyon bozukluğu nedeniyle Th2 hücre aktivasyonu artmıştır (72).

2.4.1.1.2. Mast Hücreleri

Mast hücreleri, antijenlerin yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (Fc ϵ RI) bağlanması ile aktive olur. Aktive mast hücreleri salgıladıkları mediatörler (histamin, proteaz, lökotrien ve prostoglandin D2) aracılığı ile bronkokonstrüksiyon, vasküler geçirgenlikte artış ve inflamasyona neden olur (72, 73). Mast hücreleri salgıladıkları IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler ile de kronik havayolu inflamasyonuna neden olurlar. Ayrıca mast hücreleri TNF- α , transforming growth faktör- β (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGF), triptaz ve kimaz ile remodelinge katkıda bulunurlar. Özetle, havayolu düz kaslarında mast hücresi sayısının artması havayolu inflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığına neden olurken, uzun vadede kronik değişikliklere katkıda bulunur (74).

2.4.1.1.3. Eozinofiller

Eozinofiller büyük ölçüde mukozal dokularda bulunurlar ve astımlı hastalarda hava yollarındaki sayıları artmıştır. Eozinofiller major temel protein (MBP; major basic protein) salgılayarak hava yolu epitel hücrelerini hasara uğratabilirler ve remodelling sürecinde rol oynarlar (75).

2.4.1.1.4. Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler doğal ve kazanılmış immünitinin ana antijen sunucu hücreleridir. Dendritik hücreler hava yollarındaki alerjenleri fagosit ederek bölgesel lenf nodlarına taşırlar ve lenf nodlarında regülatuar T hücreleri ile etkileşip naive T hücrelerinin Th2 lenfositlere dönüşmelerini uyarırlar (76). Aktive olan T hücre B hücreleri uyararak alerjen spesifik IgE yapımını artırır.

2.4.1.1.5. Makrofajlar

Hava yollarındaki makrofaj sayısı astımda artar. Makrofajlar aynı zamanda antijen sunucu hücre olarak ta görev yaparlar. Havayolundaki alerjenlerin, makrofajların üzerindeki düşük afiniteli IgE reseptörlere bağlanması ile aktive olurlar. Salgıladıkları sitokinler ve mediyatörlerle özellikle ağır astımda gözlenen artmış inflamatuvar yanıtta rol oynarlar (77).

2.4.1.1.6. Nötrofiller

Nötrofiller alerjik hastalıklarda primer rol oynamazlar; ancak çeşitli çalışmalar nötrofillerin alerjik inflamasyonun patogeneğinde rol oynadığını göstermiştir. Astım atağının ilk 1 saatinde kaybedilen hastaların hava yollarında nötrofilik inflamasyon saptanmış olması nötrofillerin astımın bazı klinik durumlarında rol oynadığını düşündürmektedir (78). Özellikle sigara içen ağır astımlı hastaların hava yollarında nötrofil sayısı artmıştır. Ancak, nötrofillerin astım fizyopatolojisindeki rolleri tam bilinmemekte ve artışlarının kortikosteroid tedavisine bağlı olabileceği düşünülmektedir (79).

2.4.1.1.7. Hava Yollarının Yapısal Hücreleri

Havayolunda bulunan yapısal hücreler inflamatuvar mediyator üreterek inflamasyona katkıda bulunurlar. Bu hücreler:

Hava yolu epitel hücreleri: Bu hücreler iritanlar ve virüsler gibi çevresel faktörlere cevap olarak çok sayıda mediyatör, sitokin, lipid vekemokin üreterek astım gelişimine katkıda bulunurlar (80).

Hava yolu düz kas hücreleri: Astımlı hastalarda hava yolu düz kas hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi görülür. Bu hücreler de diğer hücrelere benzer şekilde inflamatuvar proteinler salgılayarak etki ederler (81).

Endotel hücreleri: Endotel hücreleri, inflamatuvar hücrelerin kan dolaşımından havayoluna geçmesini ve burada birikmesini sağlarlar.

Fibroblastlar ve miyofibroblastlar: Hava yolunun yeniden şekillenmesinde (remodelling) rol oynarlar. Bunu kollojen ve proteoglikan gibi bağ dokusu bileşenlerini üreterek yaparlar.

Hava yolu sinir hücreleri: Tetikleyiciler hava yollarında bulunan kolinerjik sinirleri aktive edilebilirler. Kolinerjik sinirlerin aktive olmasıyla mukus sekresyonunda artış ve bronkokonstriksiyon meydana gelir. İnflamatuvar uyarılarla duyarlı hale gelen duyuşal sinirler, öksürük, göğüste sıkışma hissi gibi astım semptomlarına neden olabilirler (82).

2.4.2. Astımlı Hastaların Hava Yolundaki İnflamatuvar Medyatörler

Astım patogeneğinde çok sayıda medyatör rol oynamaktadır (83). Astımdaki rol oynayan medyatörlerin önemlileri şunlardır:

Kemokinler: İnflamatuvar hücrelerin hava yollarına göçünde önemli rol oynarlar (84). CCL11 (eotaksin) özellikle eozinofiller için selektif iken, CCL17 ve CCL22 ise Th2 hücrelerin hava yollarında toplanmasını sağlarlar. Bunun yanında Timus ve Aktivasyonla Düzenlenen Kemokinler (TARC) ve Makrofaj Kaynaklı Kemokinler (MDC) Th2 hücrelerinin toplanmasını sağlar.

Sisteinil lökotrienler: Temel olarak eozinofiller ve mast hücreleri tarafından üretilerek inflamasyonun başlamasına katkıda bulunurlar ve

bronkokonstriksiyon yaparak etki ederler. İnhibe edildiklerinde astım semptomlarında gerilemeye neden olan tek medyatör grubudur (84).

Sitokinler:Astımda ortaya çıkan inflamatuvar yanıtta ve hastalığın şiddetini belirlemede etkilidirler (83). Başlıca sitokinlerTNF- α , IL-1 ve GM-CSF dir. TNF- α ve IL-1 inflamatuvar yanıtı güçlendirirken, granulosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ise hava yollarındaki eozinofillerin ömrünü arttıırırlar. Th2 kökenli sitokinler ise IL-4, IL-5 ve IL-13 dür ve bunlardan IL-4 Th2 hücre farklılaşmasında, IL-5eozinofillerin farklılaşmasında ve sağ kalımında rol oynar. IL-13 ise IgE oluşumu için gereklidir.

Histamin:Mast hücrelerinden salgılanır. Bronkokonstriksiyona ve inflamatuvar yanıtta katkıda bulunur. Vasküler geçirgenliği artırarak ödem ve ürtiker oluşumuna neden olur.

Nitrik oksit (NO):Güçlü bir vazodilatatördür. NO uyarılabilir “inducible” nitrik oksit sentazın etkisiyle hava yolu epitel hücrelerinde üretilir [94]. Özellikle eozinofilik astımda oluşan inflamasyonla solunumla atılan NO’nun ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ekshale NO düzeyinin astım atak sırasında arttığı ve kontrollü astımda düştüğü gösterilmiştir. Ekshale NO ölçümü astım tanısının konulmasında ve tedavinin etkililiğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (85).

Prostaglandin D2:Başlıca mast hücrelerinde üretilir ve bronkokonstriksiyon etkisi vardır. Ayrıca Th2 hücrelerinin hava yollarına toplanmasını sağlar.

2.4.3. Hava Yollarındaki Yapısal Değişiklikler

Astım hastalarının havayollarında inflamatuvar yanıtın sonucunda havayolunun yeniden şekillenmesi (remodeling) olarak adlandırılan yapısal değişiklikler meydana gelir. Bu da, havayollarında geri dönüşsüz daralmaya sebep olabilir (86, 87). Bazal membranın altında kollajen liflerinin ve proteoglikanların depolanması sonucunda ortaya çıkan subepiteliyal fibrozis, çocuklar dahil tüm astım hastalarında görülür ve yakınmalar başlamadan önce bile saptanabilir (88). Elastin

yapımı, kollajene oranla daha azdır. Vaskülaritenin azaltılması ile daha az miktarda hiperemi olur ve doku gerginliği artar. Kollajenin yeniden şekillenmesinde; hyaluronidaz, plazminojen aktivatörleri, elastaz ve kollajenaz önemli rol oynar. Hyaluronik asit; kondritin sülfat ve dermatan sülfata dönüşür. Plazminojen ve ürokinaz fibrini yıkar. Kollojen kollojenaj ile yıkılır. İlk 48 saat içinde büyüme faktörleri olan PDGF, TGF, FGF, EGF ve trombosit kaynaklı anjiyogenez faktörü (PDAF) trombositlerden, daha sonraki dönemlerde ise makrofajlardan salgılanır (86).

İnflamatuvar mediatörlerin etkisiyle astımın şiddetiyle doğru orantılı olarak havayolu düz kas hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi meydana gelir ve hava yolu duvarı kalınlaşır (89). Bu hava yolu duvarı kalınlaşmasına ayrıca kan damarlarının büyüme faktörlerinin etkisiyle çoğalması da katkıda bulunur. Astımın tipik bulgusu olan mukus hipersekresyonu da hava yolu epitelindeki submukozal bezlerin büyümesiyle ve goblet hücrelerinin sayısının artması sonucunda gerçekleşir.

2.4.3.1. Patofizyoloji

2.4.3.1.1. Hava Yolu Darlığı

Astımda hava yolu darlığının nedenleri mukus hipersekresyonu, hava yolu ödemi, hava yolu düz kas kasılması ve hava yolu duvarının kalınlaşmasıdır. Artmış mukus sekresyonu sonucu gelişen mukus tıkaçları lümenin tıkanmasına ve hava yolu obstrüksiyonuna yol açmaktadır (90). Havayolu ödemi, inflamatuvar medyatörlerin artmasıyla meydana gelen damar geçirgenliğinin ve mikrovasküler sızıntının artışına bağlıdır. Bu durum akut alevlenmelerde önemli olabilir (88). Havayolu düz kası kalınlığı astımın ciddiyetine bağlı olarak artar ancak astımın süresine bağlı değildir (91). Yapısal değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan ve yeniden şekillenme adı verilen bu kalınlaşma tedavi ile sıklıkla tam olarak geri döndürülemez. Havayolu düz kaslarının kasılması birçok bronkokonstriktör etkili medyatöre yanıt olarak oluşur ve bu yanıt hava yolu daralmasına yol açan birincil mekanizmadır. Havayolu düz kaslarının kasılması, bronkodilatatörler tarafından büyük ölçüde geri döndürülebilmektedir (88).

2.4.3.1.2. Hava yolu aşırı duyarlılığı

Havayolu aşırı duyarlılığı astımın karakteristik özelliklerinden biri olup metakolin gibi inhale maddelerle veya soğuk hava, egzersiz, iritanlara maruz kalma ile veya hiperventilasyon sonucu ortaya çıkar(91). Havayolu aşırı duyarlılığının sadece astıma özgü olmadığına bilinmesi gerekir. Havayolu hiperreaktivitesi atopisi olan bireylerde, kistik fibroziste ve diğer bazı kronik akciğer hastalıklarında ve ayrıca viral bir enfeksiyon sonrası birkaç hafta normal kişilerde de görülebilir. Metakolin testinin pozitif olması klinik öyküsü olan hastalarda astım için tanısaldır (92). Astımda görülen aşırı duyarlılığa genetik polimorfizm, havayolu yapısı (ödem, düz kas hipertrofisi ve kollojen materyalin birikimi gibi), yaş ve gün içi zaman dilimi (gece veya gündüz) gibi birçok faktör katkıda bulunur. İnfant veya erken çocukluk döneminde hava yolu hiperreaktivitesinin gösterilebilmesi; ilerleyen dönemde klinik olarak astımın gelişmesi için bir risk faktörü olabilir(93).

2.5. Astım Kliniği

Astım ataklarla seyreden, öksürük, ekspiratuvar solunum zorluğu (dispne) ve hışıltı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Hiç atak geçirmeyen, tek yakınması öksürük olan astımlılar da vardır. Astımda göğüste sıkışma, boğulma hissi, genizde kaşınma, balgam çıkarma gibi ek belirtiler de olabilir. Nefes darlığı ve göğüs ağrısı genellikle büyük çocuk ve yetişkinlerde görülmektedir. Solunum semptomları geceleri şiddetlenmektedir ve gece şiddetlenen solunum semptomları nedeniyle iyi uyuyamayan hastalarda genel yorgunluk hali görülebilir. Egzersizle gün içi semptomları tetiklenebilmektedir ve fiziksel aktivitelerde kısıtlılık görülebilmektedir. Solunum yolu alerjenlerinin veya solunum yolu enfeksiyonlarının astımı tetiklemesiyle semptomlar belirgin hale gelmektedir. Astım atakları tedaviyle veya tedaviye kendiliğinden düzelir. Hastalığın şiddetine göre ataklar arasında hastalar semptomsuz olabilir veya klinik ve solunum fonksiyon bozukluğu gösterebilirler (94-97).

2.6. Astım Tanısı

Astım tanısı temelde hastanın anamnezine dayanmaktadır. Atakların olması ve arada yakınmasız dönemlerin olması, tetikleyici ajanlarla bulguların ortaya

çıkması, kendiliğinden veya tedaviyle düzelme olması ve gece veya sabaha karşı yakınmaların belirgin olması astımın belirleyici özelliklerindendir(27).

Birden fazla semptom (öksürük, hışıltı, nefes darlığı ve göğüs sıkışması), semptomların sabahın erken saatlerinde olması, zamanla semptomların yoğunluğunun değişmesi, viral enfeksiyon, egzersiz, alerjen maruziyeti, hava değişimi, gülme, egzoz duman maruziyeti, sigara veya keskin kokularla semptomların ortaya çıkması astım için tipiktir ve bu semptomların hastada bulunması astım olasılığını artırır. Bunun yanısıra; diğer respiratuvar semptomların eşlik etmediği izole öksürük, kronik balgam, nefes darlığı ile birlikte baş dönmesi, sersemlik veya periferik parestezi, göğüs ağrısı, egzersizle artan dispne ile gürültülü nefes alma durumlar ise astım olasılığını azaltır (1).

Astıma ait klinik bulguları olan hastalarda detaylı öykü alınıp fizik muayene yapılır. Solunum sistemi muayenesi normal olabilir ancak astımlı çocukta en sık rastlanan muayene bulgusu hava akımı kısıtlamasının varlığını gösteren hışıltılı solunumdur. Ağır astım atağı sırasında ise sessiz akciğer durumu gelişebilir. Taşikardi, siyanoz, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, konuşmada güçlük gibi bulgular yönünden dikkatli inceleme yapılmalıdır (98). Hastanın öyküsünde başka bir alerjik hastalık olması veya ailesinde alerjik hastalık varlığı tanıyı destekler. Laboratuvar tanıya yardımcıdır. Detaylı öykü ve fiziki inceleme sonrası hastanın yaşı uygunsa solunum fonksiyon testi yapılır. Klinik olarak astım düşünülen ve astımla uyumlu solunum fonksiyon testi olan hastaya tedavi başlanır. Solunum fonksiyon testine uyumu olmayan ve yaşı itibarıyla yapamayan ancak kliniği astımla uyumlu hastalara İKS başlanıp tedavi cevabı değerlendirilir. 5 yaşın üstü çocuklar ve erişkinlerdeki astım tanı kriterleri Tablo 2.2'de verilmiştir(1).

Tablo 2.2 5 yaş üstü çocuklar ve erişkinlerdeki astım tanı kriterleri

DEĞİŞKEN ÖZELLİK	ASTIM TANISI İÇİN KRİTERLER
1- Değişken respiratuar semptom öyküsü	
Hışıltı, nefes darlığı, öksürük ve göğüs sıkışması Bu semptomlar yaş ve ırk gibi özelliklere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir	-Genellikle birden fazla respiratuar semptom (Yetişkinlerde izole öksürük nadirdir.) -Semptomlar zamanla ve yoğunluğu değişmesi -Semptomların gece ve sabah uyandığında sık sık kötüleşmesi -Semptomların sık sık egzersiz, gülme, alerjenler ve soğuk hava ile tetiklenmesi -Semptomların sık sık viral enfeksiyonlarda görülmesi ve kötüleşmesi
2- Kanıtlanmış değişken ekspiratuar havayolu obstrüksiyonu	
Akciğer fonksiyonlarında aşırı değişkenlik (bir veya daha fazla test düşüklüğü) ve havayolu obstrüksiyonunun gösterilmesi*	Büyük değişimler, daha fazla varyasyonlar görülür, daha güvenli tanıdır En az bir kez FEV1'in düşük olması, FEV1/FVC'nin azalması(yetişkinlerde normal>0.75-0.80, çocuklarda>0.90)
Pozitif bronkodilatör reversibilite testi (Test öncesi BD verilirse büyük olasılıkla pozitif olur: SABA≥4 saat, LABA≥16 saat)	Yetişkin: FEV1'in %12 den fazla artması ve başlangıçta >200ml olması, 10-15 dk sonra 200-400mcg albuterol veya eşdeğeri verildiğinde eğer %15 den fazla artış olursa ve >400ml olursa Çocuk: FEV1'in %12 den fazla artması
Zirve ekspiratuar akım hızının (PEF) 2 haftanın üzerinde günde 2 kez aşırı değişimi*	Yetişkin: Ortalama günlük PEF değişimi>%10** Çocuk: Ortalama günlük PEF değişimi>%13**
Akciğer fonksiyonlarının 4 haftalık anti-inflamatuar tedavi sonrası önemli derecede artması	Yetişkin: Respiratuar enfeksiyon dışında 4 haftalık tedavi sonrası FEV1'in %12 den fazla artması ve başlangıçta >200ml olması (ya da PEF'in %20 den fazla artması)
Pozitif egzersiz testi*	Yetişkin: Başlangıçtan itibaren FEV1'in %10'dan fazla düşmesi ve >200ml Çocuk: FEV1'in %12'den veya PEF'in %15'den fazla düşmesi
Pozitif bronş provakasyon testi (Genellikle yetişkinlerde yapılır)	FEV1'de ki düşme standart metakolin ve histamin dozuyla başlangıçtan itibaren %20'den fazladır veya standart hiperventilasyon, hipertronik salin ve mannitol ile %15'den fazladır
Akciğer fonksiyonlarının ziyaretler arası aşırı değişkenliği (daha az güvenilir)	Yetişkin: Respiratuar enfeksiyon dışında, ziyaretler arası FEV1'in %12 den fazla değişimi ve >200ml olması Çocuk: Ziyaretler arası FEV1'in %12 den fazla değişimi veya PEF'in %15'den fazla artması (respiratuar enfeksiyonlar da dahil edilebilir)

Bronkodilatör (kısa etkili SABA veya hızlı etkili LABA), FEV1: birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, LABA: Uzun etkili beta2 agonist, SABA: Kısa etkili beta2 agonist, PEF: Zirve ekspiratuar akım

*Bu testler tekrarlayan semptomlar esnasında veya sabah erken saatlerde yapılır

**Günlük PEF değişimi günde 2 kez hesaplanır ve bir hafta boyunca ortalaması alınır

Beş yaş ve altındaki çocuklarda, hışıltılı solunum en sık viral solunum yolu hastalıkları sonucu ortaya çıktığı için bu yaş grubunda hışıltılı solunum her zaman astım anlamına gelmez. Beş yaş altındaki hastalarda hava yolu obstrüksiyonunun spirometrik ölçümlerle gösterilmesi de mümkün olmadığından tanı koymak zorlaşır. Detaylı öykü ve fizik muayenede astımı düşündüren semptom ve bulguların olması ve özellikle semptomların egzersizle ortaya çıkması ve gece kötüleşmesinin olması, astım gelişimi için risk faktörlerinin olması ve kontrol edici tedaviye cevabın iyi olması bu yaş grubunda tanıya yaklaştırır (32). Beş yaş altındaki hastalarda astım düşündüren özellikler Tablo2.3'te verilmiştir (1).

Tablo 2.3 Beş yaş altı astım düşündüren özellikler

Özellik	Astım düşündüren özellikler
Öksürük	Rekürren veya persistan olan produktif olmayan öksürük geceleri kötüleşebilir veya öksürüğe hışıltı ve nefes darlığı eşlik edebilir. Öksürük egzersiz, gülme ağlama esnasında olur veya belirgin solunum yolu enfeksiyonu olmadığında sigara dumanı maruziyetinde olur.
Hışıltı	Rekürren hışıltı, uyku esnasında olur veya egzersizle, gülmeyle, ağlamayla ve sigara dumanı maruziyetiyle tetiklenir.
Nefes darlığı	Egzersizle, gülmeyle ve ağlamayla olur.
Aktivitede azalma	Diğer çocuklarla aynı oranda koşamaz, oyun oynayamaz, gülemez ve yürürken çabuk yorulur.
Aile öyküsü	Diğer alerjik hastalıklar (atopik dermatit ve alerjik rinit) Birinci derece yakınlarında astım olması
Tedavi edici ve düşük doz inhale steroid ve SABA	2-3 aylık koruyucu tedavi esnasında klinikte ve tedavi kesildiğinde kötüleşme

SABA: Kısa etkili beta2 agonist

Tanıda klinik pratikte majör ve minör risk faktörlerini içeren Astım Prediktif İndeksinden yararlanılabilir. Tekrarlayan hışıltısı olan üç yaş öncesi bir bebekte bir major risk veya iki minor risk varlığı bu bebekte astım semptomlarının 6 yaş sonrasında da devam edebileceğine işaret eder. 2004 yılında bu kriterler Guilbert ve arkadaşları tarafından modifiye edilerek 'modifiye astım prediktif indeksi' adı

altında tekrar yayınlanan bu indeksten yararlanılarak, küçük çocuklarda astım gelişme riski öngörülebilir. 3 yaşından küçük çocuklarda son 1 yıl içinde bir günden uzun süren üçten fazla hışıltı atağı olması ve hışıltı ataklarının gece uykusunu etkilemesi durumunda major ve minor kriterler değerlendirilir. En az bir major kriterin veya en az 2 minor kriterin varlığı durumunda hışıltılı çocukların astım olma riski artmaktadır. Modifiye Astım Prediktif İndeksi Tablo 2.4'te verilmiştir (99).

Tablo 2.4Modifiye Astım Prediktif İndeksi

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Ebeveynlerde astım öyküsü	Besin alerjisi (süt, yumurta, fındık)
Doktor tanımlı atopik dermatit	ÜSYE dışında hışıltı duyulması
İnhalelen allerjen duyarlılığı	Periferik kanda eozinofili ($\geq 4\%$)

Astım tanısının bu yaş grubunda doğrulanması için yararlı bir yöntem de kısa etkili bronkodilatatörler ve inhale glukokortikosteroidler ile yapılan deneme tedavisidir. Tedavi esnasında klinik düzelmenin olması ve tedavi kesildikten sonra semptomların kötüleşmesi astım tanısını destekler. Hava yolu duyarlılığı ölçümü ve hava yolu enflamasyonu göstergelerinin belirlenmesi gibi tanısal ölçümler bu yaşlarda güç olduğundan ve karmaşık donanımlar gerektirdiğinden rutin kullanım için uygun değildir (100). Ayrıca solunum fonksiyon testleri küçük çocuklarda güvenilir değildir. Dört-beş yaşlarındaki çocuklara PEF-metre kullanımı öğretilebilir; ancak doğru sonuçlar elde edilebilmesi için ölçümlerin ebeveynlerin gözetiminde yapılması gerekir (101).

2.7. Astım Tanısında Laboratuvar Yöntemleri

Astım tanısında kullanılan yöntemler başlıca SFT, bronş provakasyon testleri, balgam analizi ve ekshal nitrik oksit ölçümü ve alerjik durumun deri testi veya spesifik IgE ile değerlendirilmesidir.

Tanı koymada önemli olan, astım bulguları olan hastalarda solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve geri dönüşlülüğün gösterilmesidir. Solunum fonksiyon testleri havayolu darlığını, geri dönüşümlülüğünü ve değişkenliğini

belirleyerek tanıyı desteklerken, solunum fonksiyon testinin normal olması tanıyı dışlamaz.

2.7.1. Solunum Fonksiyon Testleri

2.7.1.1. Spirometri

Öykünün ve fizik muayenenin astım tanısında yeri büyüktür; ancak solunum fonksiyon testleri havayolundaki darlığı ve değişkenliği/variabiliteyi, havayolları aşırı duyarlılığını ve reversibilitateyi objektif olarak gösteren önemli bir testtir. Beş yaşın üzerindeki çocuklara uygulanabilen bu testin tekniği, uygulama öncesinde çok iyi anlatılmalı ve test üç kez yaptırılarak en yüksek değer dikkate alınmalıdır. Bir spirometre cihazında astım tanı ve izleminde çoğunlukla dört parametre kullanılır. FEV1 (zorlu ekspirasyonda ilk saniye içinde çıkarılan hava miktarı), FVC (maksimal bir inspirasyondan sonra zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi), PEF (ekspiratuar zirve akım hızı), %FEF25-75 (vital kapasitenin %25-%75'indeki zorlu ekspirasyon akımı). PEF'in büyük bronşlar, FEV1'in büyük ve orta çaplı bronşlar, FEF25-75'in ise orta ve küçük çaplı bronşlar hakkında bilgi verdiği kabul edilmektedir. Havayolu darlığını en iyi gösteren ölçüm FEV1/FVC oranıdır ve bu oran sağlıklı çocuklarda genellikle >0.90, erişkinlerde ise >0.75-0.80'dir. Bu değerlerden düşük değerler havayolu obstrüksiyonuna işaret eder. Hastanın testinde obstrüksiyon izlendiğinde bu obstrüksiyonun bronkodilatör ile geri dönüşümlü olup olmadığını tespit etmek gerekir. Bronkodilatatörlü solunum fonksiyon testinde bazal solunum fonksiyon testi yapılır, değerler alınır ve sonra hastaya 200-400 mcg salbutamol verilir. 15 dakika sonra test tekrarlanır ve bazal değerler ile karşılaştırılır. Bu test sonucunda FEV1'de %12 veya 200 ml ve üzerinde artış olması reversibilitenin olduğunu gösterir ve bu da astımın en önemli özelliklerindendir. Yaş, cinsiyet ve boya göre belirlenen beklenen FEV1, FVC ve PEF değerleri toplum çalışmalarından elde edilmiştir. Devamlı olarak gözden geçirilen bu değerler (beklenen değer aralıkları çok geniş olan PEF dışında) bir değer anormal olup olmadığına karar verilebilmesi açısından oldukça yararlıdır (1).

2.7.1.2. Bronş Provokasyon Testi

Spirometrik ölçümleri normal olan ancak semptomların astımı düşündürdüğü hastalarda spesifik uyaranlar (ev tozu akarı, polen alerjisi), nonspesifik uyaranlar (metakolin, ADP, manitol) veya egzersiz ile bronş provokasyonu yapılması astım tanısının konulmasına yardımcı olabilir. Güvenlik nedeniyle bu testi eğitimli personelin yapması gereklidir ve FEV1 beklenene göre %65'in altında ise testin yapılması tercih edilmez. Test sonucu genellikle FEV1'de başlangıca göre %20 veya daha fazla azalmayı provoke eden konsantrasyon veya doz olarak ifade edilir. Bu test astım için özgül değildir ancak duyarlıdır. Yani inhaler kortikosteroid kullanmayan bir hastada, testin negatif olması astımın ekarte edilmesi açısından yararlıdır fakat pozitif test her zaman hastanın astımı olduğunu göstermez. Çünkü alerjik rinit, kistik fibrozis, bronşiektazi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), konjestif kalp yetersizliği gibi hastalıklarda da hava yolu duyarlılığı pozitif bulunabilir (102, 103).

2.7.2. Alerjen Duyarlılığının Değerlendirilmesi

Astımdan şüphelenilen hastalarda ayrıntılı bir şekilde alerjik değerlendirme yapılmalıdır. Özellikle deri prik testi uygulanması, anamnezde alerjik hastalıkların araştırılması ve risk faktörlerinin belirlenmesinde önemlidir. Atopik hastaların belirlenmesi ve en uygun şekilde allerjiden uzaklaştırılmaları tedavinin ana basamaklarından biridir. Ülkemizde tüm dünyada olduğu gibi ev tozu akarına karşı alerji oranı yüksektir. Ayrıca ülkemizin sahil kesimlerindeki ev tozu akarı duyarlı atopik astımlıların oranı, iç ve doğu kesimlerden fazladır (104).

Deri testi uygulanması kolay, düşük maliyetli, yüksek sensitivitesi/duyarlılığı olan ve erken faz alerjen duyarlılığını gösteren önemli bir testtir. Alerjenler en az 3 cm aralıklarla, pozitif (histamin) ve negatif (salin) kontrol ile beraber epidermal olarak uygulandıktan 15-20 dakika sonra sonuç alınabilmektedir. Negatif kontrole göre > 3 mm endürasyon pozitif olarak değerlendirilir. Hastanın anamnezi test sonuçları ile uygunluk göstermiyorsa bu değerlendirme anlam taşımaz (105). Ayrıca süt çocuklarının ve küçük çocukların histamin ve alerjenlerle deri reaktivitesi düşüktür, bu nedenle prik testleri negatif bulunabilir (106).

Astımın çocukluk çağında yaklaşık %70-80'i allerjen spesifik IgE beraberliğinde gelişen alerjik/atopik astımdır. Spesifik IgE ölçümleri RAST, ELİSA, CAP sistemleri ile yapılmaktadır. Alerjen ile duyarlanmayı göstermede kullanılan güvenilir bir testtir. Maliyetinin yüksek olması nedeniyle deri testini tolere edemeyen, ağır dermografizm ve atopik dermatiti olan, anafilaksi riski olan, antihistaminik ve beta bloker tedavisi alanlarda tercih edilmelidir. Testin pozitif saptanması kişinin o alerjene duyarlı olduğunu gösterir. Ancak semptomlardan sorumlu olan alerjenin belirlenmesinde, anamnez ve diğer provakasyon testleri ile birlikte değerlendirilmesi daha anlamlıdır(105, 106).

2.7.3. Balgam İncelemesi

Astımda hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesi için balgam incelemesi yöntemi kullanılabilir. Spontan veya hipertonic tuzlu su indüklenmiş balgamda total hücre sayıları, eozinofil, nötrofil gibi inflamatuvar hücreler araştırılabilir (107, 108). Çocuklarda zor bir yöntem olduğundan pratik uygulaması yaygın değildir. Tedavi balgam incelemesine göre planlandığında orta ve ağır astımlı hastalarda atakların azaldığı gösterilmiştir (109).

2.7.4. Ekshale Nitrik Oksit

Astımlı hastaların hava yollarında NOS 2 enzim salınımı ve buna bağlı NO salımının arttığı ve steroid tedavisiyle bunun normale döndüğü gösterilmiştir (110-114). NO ölçümleri astım için özgül değilse de artmış NO oranları, astımın diğer kronik öksürük nedenlerinden ayrılmasında yararlı olabilmektedir. Ekshale NO düzeyinin astımlı hastalarda akut atakta yükseldiği ve sistemik ya da inhaler kortikosteroid tedavisi sonrası düştüğü saptanmıştır (115). Nitrik oksid ölçümü astımın subklinik formlarının (SFT normal, bronkodilatör yanıt negatif, fakat balgam eozinofilik katyonik protein yüksek) saptanıp steroidle tedavi edilmesi ve klinik olarak hastalık tablosunun ortaya çıkmasının önlenmesinde de kullanılabileceği ortaya koyulmuştur (114). Ayrıca hava yolu duyarlılığını saptamaya yönelik bronş provokasyon testi, NO ölçümüyle birlikte yapıldığında daha özgül hale gelmektedir.

Astımda NO ölçümünün diğer kullanım alanı ise tedaviye yanıtın değerlendirilmesidir. Normal koşullarda balgam eozinofil sayısı veya serumda

mediatör ve diğer enflamasyon ölçütlerinin araştırılması gibi invazif sayılabilecek yöntemler yerine bir tek NO ölçümü daha pratik görünmektedir. NO değerlerindeki artış, enflamasyon göstergelerindeki artışla paralellik göstermektedir (107).İKS tedavisi almayan eozinofilik astımlı hastalarda ekshale NO düzeyi yüksek saptanmıştır ancak alerjik rinit, eozinofilik bronşit ve hipersensitivite pnömonisi gibi durumlarda da ekshale NO düzeyi yüksek bulunduğundan astım için spesifik değildir (116).

2.8. Ayırıcı Tanı

Astımın ayırıcı tanısı yaş gruplarına göre değişmektedir. Süt çocukluğu döneminde erken başlayan geçici hışıltı prematürelilik ve sigaraya maruz kalmayla ilişkilidir. Aile hikayesi ve atopisi olmayan çocuklarda tekrarlayıcı erken başlayan hışıltı viral enfeksiyonlarla ilişkilidir (1). Tekrar eden hışıltı atakları olan çocuklarda astımın yanısıra kronik rinosinüzit, GÖRH, kistik fibrozis, alt solunum yolu enfeksiyonları, bronkopulmoner displazi, Tbc (tüberküloz), yabancı cisim aspirasyonu, solunum yolu konjenital anomalileri, primer silier diskinezi, konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik tanıları akla gelmelidir.Büyük çocuklarda dikkatli alınan anamnez ve fizik muayeneye ilaveten, havayolu darlığının tespiti (spirometrik ölçümler) yapıldıktan sonra üst havayolu obstrüksiyonu, yabancı cisim, vokal kord disfonksiyonu ve diğer obstrüktif havayolu hastalıkları (KOAH vs.), diğer parankimal akciğer hastalıkları ve solunumsal olmayan nedenler (Sol Ventrikül Yetmezliği vb.) gibi tanılar gözden geçirilmelidir(1, 117, 118).Astım ayırıcı tanısında düşünülmesi gerekli olan durumlar yaşlara göreTablo 2.5’deverilmiştir (1).

2.9. Astımın Sınıflandırılması

Astım; semptomlar,hava yolu kısıtlılığı ve solunum fonksiyon parametreleri kullanılarak şiddetine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflanmıştır. Bu sınıflama astım kontrolüne fayda sağlamaktadır ve tedavi seçeneğine yol göstermektedir. Yaş gruplarına ve tedavi alıp almama durumuna göre şiddet sınıflaması yapılır. (Tablo 2.6, Tablo 2.7)(1, 119).

Tablo 2.5Altı yaşından büyük bireylerdeastım ayırıcı tanısı

Yaş	Hastalık	Semptom
6-11 yaş	Kronik havayolu öksürük sendromu	Hapşırma, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı
	Yabancı cisim aspirasyonu	Ani başlangıçlı semptomlar, tek taraflı hışıltı
	Bronşiektazi	Rekürren enfeksiyon, produktif öksürük
	Primer siliyer diskinezi	Rekürren enfeksiyon, produktif öksürük, sinüzit
	Konjenital kalp hastalığı	Kardiyak üfürüm
	Bronkopulmoner displazi	Preterm doğum öyküsü
12-39 yaş	Kistik fibrozis	Aşırı öksürük, mukus tıkaçı, GIS semptomları
	Kronik havayolu öksürük sendromu	Hapşırma, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı
	Vokal kord disfonksiyonu	Dispne, inspiratuar hışıltı
	Hiperventilasyon, disfonksiyonel nefes alma	Baş dönmesi, parestezi
	Bronşiektazi	Rekürren enfeksiyon, produktif öksürük
	Kistik fibrozis	Aşırı öksürük, mukus tıkaçı
	Konjenital kalp hastalığı	Kardiyak üfürüm
	Alfa1-antitripsin eksikliği	Nefes darlığı, erken amfizem, aile öyküsü
	Yabancı cisim aspirasyonu	Ani başlangıçlı semptomlar

Tablo 2.6 Beş yaş altı çocuklarda astım şiddetinin ve basamak tedavisinin sınıflandırılması

TEDAVİ	ASTIM ŞİDDETİ			
	Hafif		Orta	Ağır
Tercih edilen Kontrol edici tedavi	Basamak 1	Basamak 2 Düşük doz İKS	Basamak 3 Orta doz İKS	Basamak 4 Tedaviye devam, uzmana sevk et
Diğer kontrol edici tercihleri		-LTRA -İntermittan İKS	-Düşük doz İKS+LTRA	- LTRA ekle - İKS sıklığını arttır -İntermittan İKS ekle
Kurtarıcı	Gerektiğinde kısa etkili β_2 agonist (salbutamol)			

İKS: İnkhale kortikosteroid, LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti;

Tablo 2.7 Altı yaş ve daha büyük çocuklarda astım şiddetinin ve basamak tedavisinin sınıflandırılması

TEDAVİ	ASTIM ŞİDDETİ				
	Hafif		Orta		Ağır
Tercih edilen Kontrol edici tedavi	Basamak 1	Basamak 2 Düşük doz İKS	Basamak 3* Düşük doz İKS/LABA	Basamak 4 Orta/yüksek doz İKS/LABA	Basamak 5 Anti-IgE eklenmesi açısından değerlendir
Diğer kontrol edici tercihleri	İKS verilebilir	LTRA	-Orta/yüksek doz İKS -Düşük doz İKS+LTRA	-Yüksek doz İKS+LTRA	Düşük doz OKS
Kurtarıcı	Gerektiğinde kısa etkili β_2 agonist (salbutamol)				

İKS: İnkhale kortikosteroid, LABA: Uzun etkili β_2 agonist; LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti; OKS: Oral kortikosteroid

*6-11 yaşta tercih edilen tedavi orta doz İKS ve gerektiğinde salbutamoldür

2.10. Astım Tedavisi

Astımda tedavinin amacı, klinik kontrolü sağlamak ve kontrolü sürdürmektir. İdeal bir kronik astım tedavisinin amaçları;

- Klinik astım semptomlarını en aza indirmek,
- Atakların sıklığını azaltmak,
- Akut tedavide kullanılan Beta-2 agonist gibi ilaçların gereksinimini azaltmak,
- Yaşam kalitesini arttırmak,
- Akciğer fonksiyonlarında düzelme sağlamak ve
- Uzun süre kullanılması gerekli olan ilaçlarla oluşabilecek yan etkilerin en aza indirmeyi sağlamaktır (1).

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar 2 gruba ayrılmaktadır. Bunlar akut bronkospazmı düzelten rahatlatıcılar ve uzun dönemde inflamasyonu kontrol altına alıp, astım atakları ve hastane yatışlarını azaltan kontrol edici ilaçlardır (Tablo 2.8) (1).

Tablo 2.8 Astım Tedavisinde Kullanılan ilaçlar

Semptom gidericiler	Kontrol ediciler
Hızlı etkili inhale beta-2 agonistler	İnhale kortikosteroidler
Antikolinerjikler	Uzun etkili inhale beta-2 agonistler
Metinksantinler	Uzun etkili oral beta-2 agonistler
Kısa etkili oral beta-2 agonistler	Lökotrien Reseptör Antagonistleri
Sistemik kortikosteroidler	Kromonlar
	Sistemik kortikosteroidler
	Anti-IgE

Astımın şiddeti arttıkça ilaç türü, sayısı ve dozunun artırılması önerilir. Asıl amaç mümkün olan en az ilaçla semptomları kontrol altına almaktır. Hafif astımda tedavide lüzum halinde inhale beta-2 agonist veya hastanın kliniğine göre düşük doz İKS kullanılabilir. Semptomatik olan daha önce astım tedavisi almamış

hastalara genellikle ikinci basamak tedavi verilir ancak ileri derecede kontrol dışı olduğu düşünülüyorsa üçüncü basamak tedavi verilmelidir (72). Gerekli durumda kullanılmak üzere kısa etkili bronkodilatörler tüm basamak tedavilerde verilmelidir. Hastanın takibinde semptom giderici ilaç ihtiyacında artış astımın kontrolsüz olduğunu ve kontrol edici ilaçların arttırılması gerektiğini gösterir.

Üç ay astımın kontrolü sağlandıktan sonra tedavide dikkatli bir şekilde doz azaltması yapılabilir. Bu azaltma, yeterli minimum tedaviyi belirleyebilmek için gereklidir. En az üç ay süresince astımın kontrolü sağlandıktan sonra, atağı engellemek için gereken minimum tedavi dozunu belirlemek amacıyla idame tedavisinde basamaklı azaltma yapılabilir. Basamak azaltma; yan etkilerin ortaya çıkma riski azaltılarak hastanın tedavi planına uyumu arttırılacaktır. Tedavi dozlarının azaltılması için semptomların, klinik bulguların ve mümkünse akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi gereklidir (1).

2.10.1. Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

2.10.1.1. Kontrol Edici İlaçlar

2.10.1.1.1. İnhaler Kortikosteroidler (İKS)

Kontrol edici grupta bilinen en etkin ve ilk seçenek anti-inflamatuvar ilaçlardır (120). İnhaler kortikosteroidler inhalasyon yoluyla alındıktan sonra bronş mukozasındaki hücrelerin membranından emilirler ve sitoplazmadayüksek afiniteyle intrasitoplazmik glikokortikoid reseptörlere (GKR) bağlanırlar. Glikokortikoid-glikokortikoid reseptör kompleksi nükleusa göç ederek kendisine özgü DNA'ya bağlanır. Etkilerini, hücrelerde DNA düzeyinde protein sentezini etkileyerek gösterirler. İnhaler steroidlerin; hücre membranlarının stabilizasyonunu sağlamak, bronş mukozasındaki mast hücrelerinin sayısını azaltmak, inflamatuvar hücrelerin bronş mukozasında birikimini azaltmak, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve mediatör salınımını önlemek, bronş mukozasındaki eozinofil ve T lenfosit sayılarını azaltmak, mikrovasküler sızıntı ve ödemi azaltmak, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 üretimini azaltmak, GM-CSF ve TNF- α üretimini inhibe etmek, ekspirasyon havasındaki NO miktarını azaltmak, periferik kandaki eozinofil ve T lenfosit sayısını azaltmak gibi etkileri vardır. Yapılan çalışmalar 2-3 ay gibi kısa

sürelerle inhaler steroid kullanılmasının hastanın semptomlarını ve solunum fonksiyonlarını düzelttiğini, ancak inflamasyonun kontrol altına alınabilmesi için uzun bir süre kullanılması gerektiğini göstermektedir (121). Astım tedavisinde steroid kullanımının amaçları; hastalığın altında yatan sürecin kontrolü ve remisyona sağlanması ve elde edilen remisyona yan etkileri en az düzeyde tutacak şekilde, mümkün olabildiğince uzun bir dönemde devam etmesini sağlamasıdır (122).

İKS tedavisinin havayolu aşırı duyarlılığını ve inflamasyonu, astım semptomlarını, atakların sıklığını ve şiddetini ve astım mortalitesini azalttığını, akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği, yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir(123-126). İnhal kortikosteroid tedavisi almayan hastalarda alanlara göre astıma bağlı kalıcı değişiklik olan havayolu “remodelling” riskinin arttığı ve akciğer fonksiyonlarının İKS alanlara göre azaldığı görülmüştür. Düşük doz İKS tedavisinin çocuklarda akciğer fonksiyonlarını iyileştirmede ve astım kontrolünü sağlamada etkili olduğunu gösterilmiştir (124, 127, 128).

İKS’ler lokal olarak bronkospazm, dispne, orofarengeal kandida enfeksiyonu, farenjit, refleks öksürük, boğaz ağrısı; sistemik olarak ise çocuklarda büyüme hızının baskılanması, azalmış kemik mineral dansitesi, kemik kırıkları, osteoporoz, deride incelmeye, katarakt, glokom, adrenal kriz, gibi yan etkileri nedeniyle kontrolün sağlandığı en düşük dozda kullanılmalıdır. Çocuklarda azalmış büyüme hızı ile sistemik kortikosteroid dozları arasında doğrusal olmayan bir korelasyon saptanmıştır (129).

2.10.1.1.2. İnhal Kortikosteroid ve Uzun Etkili Beta2 agonist (LABA) Kombinasyonları

Uzun etkili inhale β_2 agonistler bronş düz kasını gevşeterek bronkodilatör etki gösteren ilaçlardır. Etkisini hücre içi siklik AMP düzeyini artırarak gösterirler. Mast hücrelerinden mediatör salınımını inhibe ederler, mukosilyer aktiviteyi arttırırlar ve vasküler permeabiliteyi azaltırlar. Tek başına antiinflamatuvar etkileri yoktur. Etkileri 20-30 dk da başlar. Etki süresi 12 saatten uzundur. Bu nedenle gece semptomları olan hastalarda iyi sonuçlar alınır (130, 131).

Uzun etkili inhale $\beta 2$ agonistlerin; beş yaşı üstündeki astımlı çocuklarda düşük doz inhale kortikosteroid ile kontrol sağlanamadığında inhale tedaviye ilk seçenek olarak eklenmesi önerilmektedir. Uzun etkili inhale $\beta 2$ agonistlerin tek başına kullanılması önerilmez. İnhal kortikosteroid tedavisine uzun etkili inhale $\beta 2$ agonistlerinin eklenmesiyle astımın gece ve gündüz semptomlarında azalma, kısa etkili inhale $\beta 2$ agonisti kullanımında azalma, alevlenme sayısında azalma ve hastaların solunum fonksiyon testlerinde düzelme ile hızlı klinik kontrol sağladığını gösteren çalışmalar vardır(132-134).

2.10.1.1.3. Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Astımdaki anti-inflamatuvar tedavi seçenekleri içinde lökotrien antagonistleri alternatif tedavide yer almaktadır (135). Lökotrienler bronş mukozasında mast hücreleri, eozinofil ve bazofil gibi inflamatuvar hücrelerde sentezlenen ve astım patogeneğinde önemli rol oynayan mediyatörlerdir. Lökotrien reseptör antagonistleri beş yaş üstündeki çocuklarda belirgin klinik yarar sağlamaktadır, öksürük gibi solunum semptomlarını azalttığı ve akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığı, hava yolu inflamasyonu ile astım ataklarını azalttığı gösterilmiştir (136-138). Bununla birlikte yararı genel olarak düşük doz inhale kortikosteroidlerden daha azdır (139, 140). Lökotrien reseptör antagonistleri başlıca; sistein-lökotrien 1 (CysLT1) reseptör antagonistleri (montelukast pranlukast, zafirlukast) ve 5-lipoksijenaz inhibitörleri (zileutan) dir.

2.10.1.1.4. Sodyum Kromoglikat ve Nedokromil Sodyum (mast hücre stabilizanı)

İnhale sodyum kromoglimat kullanımı ile plasebo kullanımını çocuklarda karşılaştıran çalışmada yararlı etkileri görülmemiştir (141). Düşük doz İKS'den daha az etkili olmaları ve antienflamatuvar etkilerinin zayıf olması nedeniyle nedeniyle artık kullanılmamaktadır.

2.10.1.1.5. Metilksantinler ve Teofilin

5 yaşı üzerindeki çocuklarda tek başına teofilin veya glukokortikoidlere ek tedavi olarak verilen teofilinin etkili olduğu gösterilmiştir. Akciğer fonksiyonlarının

düzeltilmesinde, gece ve gündüz semptomlarının kontrol altına alınmasında plasebodan daha etkili bulunmuştur. Egzersize bağlı bronkokonstriksiyonda idame tedavisi olarak verildiğinde koruyucu etki sağlamaktadır (142). Toksik düzeylerde kardiyak aritmi, konvülziyon gibi ciddi yan etkileri görülmektedir (143).

2.10.1.1.6. Sistemik Kortikosteroidler

Güçlü anti-enflamatuardır ve uzun süreli tedavide görülen sistemik yan etkileri nedeniyle ağızdan glukokortikosteroid kullanımı astımlı çocuklarda; virüs ya da diğer nedenlere bağlı şiddetli akut alevlenmelerin tedavisiyle sınırlı olmalıdır (88, 144). Astım atak tedavisinde kullanılan sistemik steroidlerin hastaneye yatış sıklığını azalttığı, acil tedaviden sonra erken relapsları önlediği ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (145, 146). Bunun yanında bir çalışmada kısa süreli tekrarlayan oral kortikosteroidlerin kullanımının erkek çocuklarda kemik dansitesini azalttığı gösterilmiştir (147).

2.10.1.1.7. Anti IgE

Anti-IgE (Omalizumab), inhale glukokortikosteroid tedavisi ile kontrol altına alınamayan ağır alerjik astımı olan hastalarda kullanılabilir (148). Glukokortikoid ve uzun etkili beta2-agonist almakta olan 12-50 yaşlarındaki astım hastalarını inceleyen birkaç çalışmada, antiIgE ek tedavi olarak güvenli görünmektedir (148, 149).Altı yaş üstü çocuklarda yapılan bir çalışmada anti IgE'nin ağır alerjik (IgE mediated) astımlı çocuklarda plaseboya göre astım kontrolünü sağlamada etkili olduğu gösterilmiş ve bu tedaviyi alan hastaların hayat kalitelerinde artış olduğu görülmüştür (150). Anti IgE tedavisi pahalıdır, düzenli aralıklarla enjeksiyon gerektirir ve her enjeksiyon sonrası gözlem gerekir. Bunun yanı sıra anafilaksi gibi ciddi reaksiyon gelişme riski mevcuttur. Omelizumab tedavisi; altı yaşın üstünde kontrol altına alınamayan ağır alerjik astımlı hastalarda uzman hekimin görüşü doğrultusunda kullanılabilir (151).

2.10.1.2. Semptom giderici İlaçlar

2.10.1.2.1. Kısa Etkili Beta Agonistler (KEBA)

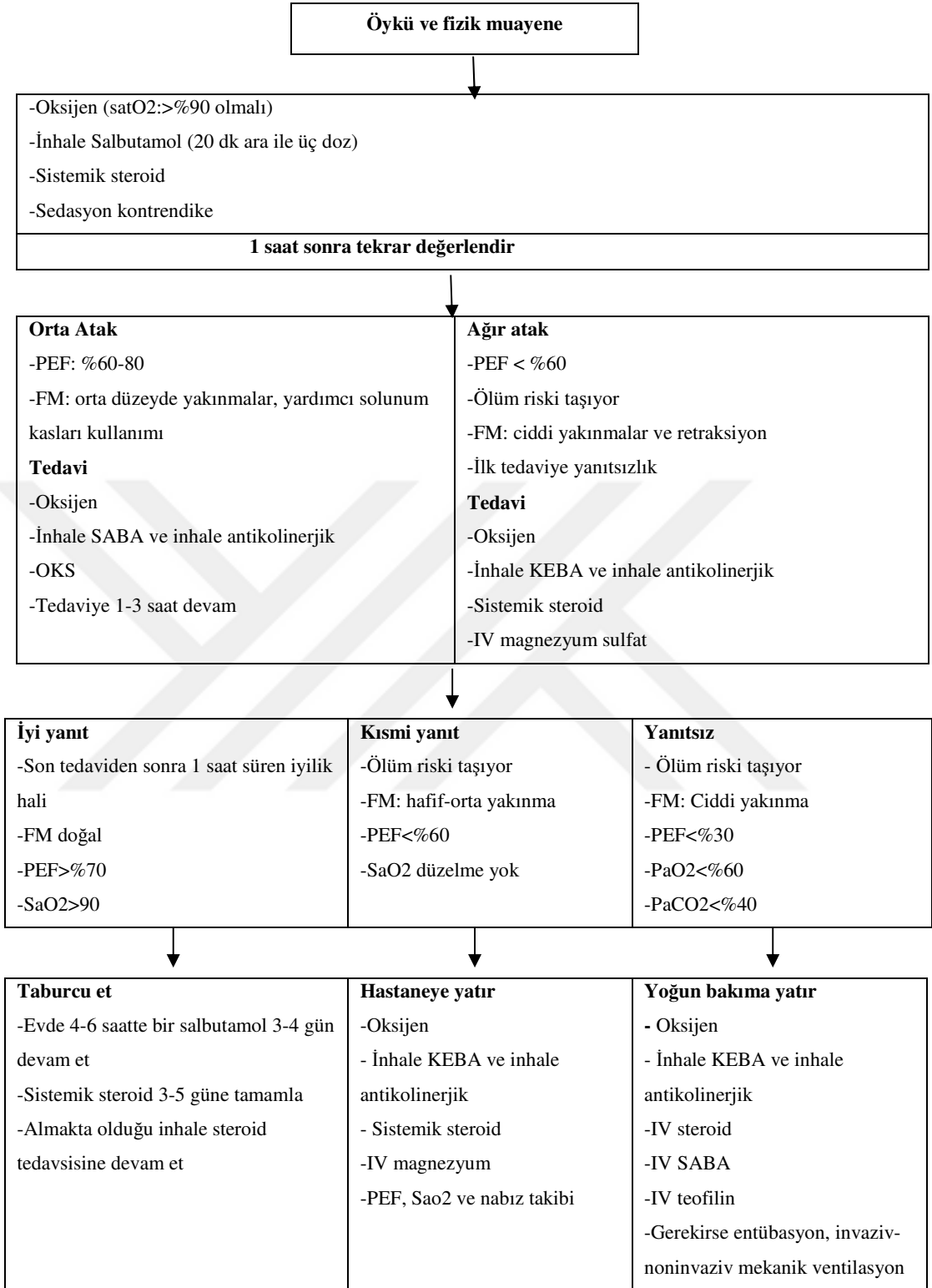
Kısa etkili inhaler β_2 -agonistler en etkili bronkodilatörlerdir ve bu nedenle çocuklarda tüm yaş gruplarında için akut astımın tedavisinde tercih edilen ilk tedavi yöntemidir. Kullanım sıklığının artması astım kontrolsüzlüğünü gösterir. İnhaler yolla, oral veya intravenöz alıma göre daha düşük dozlarda daha hızlı etkisi vardır (152). Ayrıca inhaler yolla egzersize bağlı bronkokonstriksiyona karşı 0.5-2 saat koruyuculuğu varken, sistemik yolla bu etki görülmez (96). Bu ilaçlar başlıca; salbutamol, terbutalin, reproterol ve pirbuteroldur.

2.10.1.2.2. Kısa Etkili Antikolinerjikler

İnhaler kısa etkili antikolinerjikler çocukluk çağı astımında uzun süreli tedavide önerilmemektedir (153). Astımda kullanılan kısa etkili antikolinerjikler ipratropium bromide ve oksitropium bromide'dir. Akut astım tedavisinde kullanılırlar. KEBA'dan daha az etkilidir ancak KEBA ile birlikte kullanılabilir.

2.11. Akut Astım Atağının Tedavisi

Akut astım atağının tedavisinde öncelikli olarak astım atak şiddeti değerlendirildikten sonra ağır yani hayati tehlikesi olan ataklar mutlaka hastanede izlenmelidir. Daha hafif ataklar ilk birkaç doz inhale bronkodilatör tedavi yanıtı göre ayaktan tedavi verilerek izlenebilir. Akut astım atağı tedavisinde öncelikli hedef bronkospazmı ortadan kaldırmak ve hipoksiyi giderip inflamasyonu baskılamaktır. Kısa etkili β_2 -agonistler düzenli aralıklarda uygulanmalıdır, gerekli hastaya oksijen desteği verilmeli ve sistemik kortikosteroidler 6 yaşından büyük çocuklarda en hafif ataklar dışında bütün alevlenmelerde, 6 yaşından küçük çocuklarda ağır ataklarda kullanılmalıdır(154, 155). Hızlı etkili β_2 -agonistle antikolinerjik (ipratropium bromür) kombinasyonu kullanılmasının bu ilaçların tek başına kullanılmasından daha iyi bronkodilatasyon sağlayabildiği bildirilmektedir (156). İntravenöz magnezyum tedavisi akut astım atak tedavisinde rutin olarak önerilmez; ancak bir saatlik tedavi sonrasında FEV1 değeri beklenenin %60'ının üzerine çıkmayan çocuklar dahil bazı ağır hastalarda hastaneye yatış oranını azaltmaya yardımcı olabilir (157). Akut astım atağı tedavisinde hastanede izlenecek akış şeması şekil 2.2' de verilmiştir



Şekil 2.2: Hastanede akut atak tedavisi

2.12. Astım Kontrolü

Güncel astım rehberlerine göre astım tedavisinin ana amacı, astıma bağlı istenmeyen sonuçları önlemek için astım kontrolünün sağlanmasıdır. Bu rehberlerde, gece ve gündüz semptomlarının sıklığı, kurtarıcı ilaç kullanma sıklığı, günlük aktivitelerde kısıtlama ve en iyi solunum fonksiyon testleri (SFT) dikkate alınarak astım kontrolünün değerlendirilmesi önerilmektedir. Uluslararası Astım Tanı ve Tedavi Rehberi'nde (GINA) astım kontrol düzeylerini üç sınıfa ayırmıştır. Bunlar; kontrol altında, kısmen kontrol altında ve kontrol altında değil olarak sınıflanmıştır. (Tablo 2.9). Bu sınıflamaya göre değerlendirilen hastaların tedavilerinin bir üst basamak veya alt basamak tedaviye geçilebileceği önerilmiştir (1). Kontrol edici ilaçlarla klinik olarak iyi bir astım kontrolü sağlanması alevlenme riskinin azalmasına yol açmaktadır (4).

Tablo 2.9 Astım kontrol düzeyleri

Özellik	Kontrol altında (Aşağıdakilerin tümü)	Kısmi kontrollü (Herhangi bir hafta içinde aşağıdakilerin herhangi birinin olması)	Kontrolsüz
Gündüz semptomları	Yok (Haftada ≤ 2)	Haftada >2	Herhangi bir hafta içinde kısmen kontrol altında olan astımın 3 ya da daha fazla özelliğinin bulunması
Aktivite kısıtlanması	Yok	Var	
Gece semptomları/ uyanmaları	Yok	Var	
Rahatlatıcı / kurtarıcı ilaç gereksinimi	Yok (Haftada ≤ 2)	Haftada >2	

Aslında astımın kontrol altında olduğunun en iyi göstergesi solunum yollarındaki inflamasyonun azaldığının gösterilebilmesidir. Ancak solunum yollarındaki inflamasyonun belirlenmesinde kullanılan balgamda eozinofil, bronkoalveolar lavaj (BAL) ve endobronşiyal biyopsi gibi yöntemlerin uygulaması zor ve invazif yöntemler olması nedeniyle her hastada kullanılması önerilmez (158, 159).

Astım kontrol düzeyini belirlemede günlük pratikte uygulaması basit ve hekimlere yardımcı olacak yöntemler ve testler de geliştirilmiştir. Astım kontrol düzeyini ve hastaların yaşam kalitesini ölçmek için geliştirilen anketlerden bazıları; astım kontrol testi (AKT)/çocukluk çağı astım kontrol testi (C-AKT) ve astım kontrol ölçeği (AKÖ)'dir.

2.12.1. Astım Kontrol Testi (AKT) ve Çocukluk Çağı Astım Kontrol Testi (C-AKT)

Bu anketlerde hastaların gündüz ve gece semptomları, aktivite kısıtlanması, uyku düzeni, kurtarıcı ilaç kullanımı, okul ve iş gücü kaybı, hastaların algı düzeyi, tetikleyicilere maruziyetleri sorgulanmaktadır. Astım kontrol testinin, 4-11 yaş grubu hastalarda (Şekil 2.3) ve 11 yaşından büyük hastalarda (Şekil 2.4) uygulanmak üzere iki çeşit formu vardır. AKT, Nathan ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, astım kontrolünü hastaların kendi bakış açılarına göre değerlendiren, aynı zamanda hekimlerin bakış açısını da katkı sağlayan bir testtir (160, 161).

Astım Kontrol Testi (AKT); 11 yaşından büyük çocuklar için, 5 maddeden oluşan, yetersiz kontrollü hastaları tanımlamak için kullanılan, hastanın kendi kendine uygulayabileceği hasta bazlı bir ankettir. Minimum 5 puan, maksimum 25 puan alınmaktadır. AKT puanı ≥ 20 değerleri iyi kontrol, AKT puanı ≤ 19 değerleri iyi kontrolde olmayan, AKT puanı < 15 değerler ise kötü kontrol olarak kabul edilir (16). Yapılan araştırmalarda AKT ile solunum fonksiyon testlerinin kontrolsüz hastaları belirlemede benzer sonuçlar verdiği görülmüştür. AKT'nin 19 puan ve altı değerlerde kontrol altında olmayan astımlıların saptamadaki duyarlılığının % 69,2, özgüllüğünün % 76,2 olduğu gösterilmiştir. 15 puan ve altı değerlerde ise duyarlılığının % 44, özgüllüğünün % 92 olduğu ortaya koyulmuştur (16).

Çocukluk Çağı Astım Kontrol Testi (C-AKT), 4-11 yaş grubu hastalarda uygulanan ve astım kontrolünü değerlendiren 7 maddelik bir anketdir. 4 soruya hasta kendi cevap verirken 3 soruya ebeveynlerden cevap alınır. Anket sırasında çocuklar soruları cevaplarken üzgün ve gülümseyen yüz ifadesi resimleri arasından değişen cevap skalasını kullanırlar. Bu testte, her soru için 1-5 arasında bir puan skorlanmış olup, maksimum puan 27'dir. Toplam skorun 20'den yüksek olması astımın iyi kontrolde olduğunu, 19 ve altında olması iyi kontrolde olmadığını ve 15'in altında bir

skor ise kötü kontrolde olduğu anlamına gelmektedir (162). C-AKT'nin 19 ve altı değerleri; kontrol altında olmayan astımlıları saptamada duyarlılığı %85,3, özgüllüğü %40,3 olduğu ve 12 ve altı değerlerde ise duyarlılığın %32,7, özgüllüğün %89,7 olduğu gösterilmiştir (161).

Çocuğunuzun bu soruları yanıtlamasını sağlayın

1. Astımın bugün nasıl?

 0 Çok kötü	 1 Kötü	 2 İyi	 3 Çok iyi
--	--	---	---

2. Koştüğün, egzersiz yaptığın veya spor yaptığın zaman astım senin için ne kadar problem oluyor?

 0 Çok büyük problemi yapmak istediklerimi yapamıyorum	 1 Bir problem ve ondan hoşlanmıyorum	 2 Biraz problem oluyor ama zararsız	 3 Problem değil
---	--	---	---

3. Astım yüzünden öksürüyor musun?

 0 Evet, Her zaman	 1 Evet, Çoğu zaman	 2 Evet, Bazen	 3 Hayır, Hiçbir zaman
---	--	---	---

4. Astım yüzünden gece uyanıyor musun?

 0 Evet Her zaman	 1 Evet Çoğu zaman	 2 Evet, Bazen	 3 Hayır, Hiçbir zaman
--	---	---	---

Lütfen bu soruları kendiniz yanıtlayın.

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

5 Hiç	4 1-3 gün/ay	3 4-10 gün/ay	2 11-18 gün/ay	1 19-24 gün/ay	0 Her gün
----------	-----------------	------------------	-------------------	-------------------	--------------

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

5 Hiç	4 1-3 gün/ay	3 4-10 gün/ay	2 11-18 gün/ay	1 19-24 gün/ay	0 Her gün
----------	-----------------	------------------	-------------------	-------------------	--------------

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

5 Hiç	4 1-3 gün/ay	3 4-10 gün/ay	2 11-18 gün/ay	1 19-24 gün/ay	0 Her gün
----------	-----------------	------------------	-------------------	-------------------	--------------

SKOR

TOPLAM SKOR

Şekil 2.3: 4-11 Yaş Arası Çocuklar İçin Astım Kontrol Testi

1	Son 4 hafta içerisinde astımınız sizin işte, okulda veya evde yeterince çalışmanızı ne sıklıkta engelledi?	Her zaman 1	Çoğu zaman 2	Bazen 3	Çok az 4	Hiçbir zaman 5	Puanlar
2	Son 4 hafta içerisinde ne kadar sıklıkta nefes darlığı hissettiniz?	Günde birden fazla 1	Günde bir kez 2	Haftada 3-6 kez 3	Haftada bir veya iki kez 4	Hiçbir zaman 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 1	Haftada 2 veya 3 gece 2	Haftada bir kez 3	Bir veya iki kez 4	Hiçbir zaman 5	
4	Son 4 hafta içerisinde rahatlatıcı inhale cihazınızı veya salbutamol türü nebulizer ilacınızı kaç kez kullandınız?	Günde 3 kez veya daha fazla 1	Günde 1 veya 2 kez 2	Haftada 2 veya 3 kez 3	Haftada bir kez veya daha az 4	Hiçbir zaman 5	
5	Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?	Kontrol dışı 1	Çok az kontrol altında 2	Biraz kontrol altında 3	Epey kontrol altında 4	Tamamen kontrol altında 5	
İsim _____ Tarih _____							Toplam

Şekil 2.4: 11 Yaşından Büyük Çocuklar İçin Astım Kontrol Testi

2.13. Astımlı Çocuklarda Soluk Havasında NO ölçümü

Soluk havasında Nitrik Oksit ölçümü ilk olarak 1991 yılında Gustafsson L.E. ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (163). Alving K. ve arkadaşları tarafından 1993 yılında astım hastalarında soluk havasında nitrik oksidin arttığı tespit edilmiştir (164). O zamandan günümüze kadar birçok çalışma nefeste nitrik oksit ölçümlerinin klinik yararını doğrulamıştır.

Nitrik oksit; NO sentaz (NOS) enziminin katalize ettiği bir dizi reaksiyon sonucunda L-Arginin'in L-Sitrullin'e oksidatif konversiyonu sırasında havayolu epitel hücrelerinde sentezlenen membranları kolayca geçebilme özelliği olan, oldukça lipofilik endojen reaktif bir moleküldür(84, 165).

Nitrik oksit sentezleyen enzimin (NOS); endotelial NOS (eNOS/NOS-III), nöral NOS (nNOS/ NOS-I) ve indüklenabilen NOS (iNOS/ NOSII) olmak üzere üç farklı izoformu vardır. Nitrik oksit sentezleyen enzim-I ya da nNOS ve İNOS sürekli olarak az miktarda ve kalsiyuma bağımlı olarak (enzimin aktif hale gelebilmesi için hücre içi kalsiyumun artması gerekir) salgınır. Nöral dokularda NOS-I, vasküler endotelde ise NOS-III bulunur. Solunum yolu epitelinde ve çeşitli diğer hücrelerde NOS-II ya da iNOS bulunur ve bunlar kalsiyuma bağımlı değildir (165, 166)

nNOS ve eNOS genellikle fizyolojik koşullarda eksprese olmaktadır ancak iNOS aktivasyonu ise proinflatuvar uyaran ve sitokinlerle (IL-1, TNF α , IFN γ , TNF β ve IL-13 gibi) regüle olmaktadır (165).

Nitrik oksitin akciğerlerdeki hücresel kaynakları başlıca; epitel hücreleri, pulmoner arter ve venlerin endotel hücreleri, inhibitör nöronlar, düz kas hücreleri, mast hücreleri, mezotel hücreleri, fibroblastlar, lenfositler, nötrofiller ve makrofajlardır (165).

NO'nun hava yollarında sentezlendiğini gösteren bulgular; solunum havasında NO ve bronkoskopik lavaj ve indüklenmiş balgam örneklerinde NO metabolitlerinin saptanmasıdır. Üst solunum yollarında ve paranazal sinüslerde yüksek konsantrasyonlarda NO sentezlendiği bilinmektedir. Astımlı hastalarda hava yollarında NOS II enziminin ve buna bağılı eNO salgınının arttığı ve steroid tedavisiyle bu salgınların normale döndüğü çalışmalarda gösterilmiştir. Astımda NO, NOSII aktivasyonundaki artışla oluşmaktadır ve alt solunum yollarından kaynaklanmaktadır. Nitrik oksit ölçümleri astım için özgül değildir ancak artmış NO oranları, astımın diğer kronik öksürük nedenlerinden ayrılmasında yararlı olabilmektedir (167).

Astımda NO ölçümü tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde NO ölçümü kullanılması, balgamda eozinofil sayısı veya serumda medyatör ve diğer inflamasyon ölçütlerinin araştırılması gibi invazif sayılabilecek yöntemlere göre daha pratik görünmektedir. eNO değerlerindeki artış, inflamasyon belirteçlerindeki artışla paralellik göstermektedir. Bu yol kullanılarak gereksiz yüksek dozda steroid kullanımının önlenmesi büyük bir avantajdır (167).

2.13.1. Soluk Havasında NO Ölçüm Yöntemleri

Günümüzde NO'nın standart ölçüm teknikleri ile ilgili yayınlanmış rehber ve öneriler mevcuttur. Ekspirasyon havasındaki NO (eNO) ölçümünde en sık “kemilüminisans” analiz yöntemi kullanılır. Bu yöntemle ölçülen NO düzeyi ppb (parts per billion) birimi ile ifade edilir. NO ölçümünde kullanılan diğer bir yöntem ise elektrokimyasal ölçümdür. Bu NO ölçüm cihazları ile ekshale edilen NO'nın fraksiyonel konsantrasyonu (FeNO) saptanmaktadır. Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği' nin 2005 uzlaşısı raporu ile ekshale NO ve nazal NO ölçüm yöntemleri standardize edilmiştir.

Vital kapasite manevrası ile ekspirasyon basıncı ve akımı sabitlenerek FeNO ölçümü yapılır. Önerilen FeNO ölçümü tekniğinde, ölçüm yapılacak hastaya öncelikle bir ağızlık yoluyla total akciğer kapasitesine kadar “NO-içermeyen hava” inhalasyonu yaptırılmalı, ardından nefes tutulmadan hemen sabit akım hızında (50 mL/sn) ve basınca karşı (>5 cmH₂O) ölçüm cihazının içine tam ekshalasyon yaptırılmalıdır. Ekspirasyonun rezistansa karşı (>5cmH₂O) yapılmasıyla, yumuşak damak kapanarak burun ve sinüslerden gelen yüksek konsantrasyonda NO içeren havanın alt solunum yollarından gelen soluk havası ile karışması önlenmiş olur (168).

Son yıllarda geliştirilen taşınabilir elektrokimyasal yöntemle çalışan FeNO ölçüm analizörleriyle uluslararası rehberlerce standardize edilmiş yöntemlere uygun şekilde FeNO ölçümü yapılabilir. Bu elektrokimyasal yöntemle çalışan taşınabilir FeNO ölçüm analizörleri kemilüminisans analizörlerle karşılaştırıldığında sonuçların birbiri ile uyumlu olduğu ve ölçümlerin tekrar edilebilir olduğu gösterilmiştir (169).

2.13.2. Nitrik Oksit Analizini Etkileyen Faktörler

FeNO düzeyleri cinsiyet, yaş ve kilodan bağımsızdır (170). Ancak ölçümden en az 1 saat önce hastanın herhangi birşey yememiş ve içmemiş olması ve ölçüm öncesi ağzını çalkalaması önerilmektedir. Çünkü ölçümden hemen önce kafeinli, alkollü içeceklerin kullanımının ve yeşil salata gibi nitrat içeren yiyeceklerin tüketilmesinin geçici olarak NO ölçümünü etkileyebileceği gösterilmiştir. Üst ve alt

solunum yolu infeksiyonlarının FeNO düzeyini arttırdığı, sigara içilmesi veya dumanına maruz kalınması FeNO düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (171).

2.14. Serum Periostin Düzeyi

Astımda hastalarda fenotipik ve genotipik olarak belirgin farklılıklar bulunmuştur, bu durum her hastanın tedaviye olan yanıtını değiştirmektedir ve bu anlayış astımı özel tek bir hastalık olmak yerine farklı hastalık gruplarını barındıran bir sendrom olarak göstermektedir. Bu farklılıklar nedeniyle her hastaya uygun tedavi yaklaşımı açısından tanı koymada biyobelirteçlere son zamanlarda ilgi artmıştır. Böylelikle klinik araştırma ve klinik uygulamalarda biyobelirteçler rutin uygulamalarda yerini almaya başlamıştır. Yapılan son çalışmalara göre astımlı hastaların yaklaşık yarısının T helper 2 aracılıklı fenotipe sahip olduğu gösterilmiştir ve periostin de Th2 aracılıklı havayolu inflamasyonunda potansiyel biyobelirteç olarak keşfedilmiş yeni bir belirteçtir.

Periostin ilk olarak osteoblast hücrelerinde tespit edilen fakat diğer organların mezenkimal dokularında da bulunan ekstraselüler olarak sekrete edilen, yapısal olarak adhezyon molekülü olan fasciclin I (FAS I) benzeyen, 90 kDA ağırlığında bir moleküldür.

Periostinin adhezyon molekülü gibi davrandığı ve fibronectin, kollajen V, tenascin-c gibi ekstraselüler matriks proteinleriyle subepitelyal fibroze katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. İnsan akciğer fibroblastlarında bronş epitelinde IL-4 ve IL-13 tarafından uyarılabildiği ve TGF-beta aktivasyonu ile kollajen sentezi ve fibrojenizeye yol açtığı gösterilmiştir (172). Bir başka çalışmada periostinin IL-13'e cevap olarak havayolu epitel bazal membranından salgılandığı ve bunun da tıpkı TGF-beta'nın havayolu epitel hücrelerini etkilediği gibi havayolu epitel hücrelerini etkilediği gösterilmiştir (8).

Bir hayvan çalışmasında ise periostinden yoksun ve normal farelerde, aspergillus fumigatus antijeni uygulanması sonrasında bronkoalveoler lavajda eosinofil düzeyi incelenmiş ve periostinden yoksun farelerde anlamlı derecede eosinofil düşük bulunarak akciğerde periostinin eosinofilik inflamasyonda rol oynadığını tespit etmiştir (173). Daha sonra Sehra ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada periostinden yoksun farelerde eosinofil, IL-4, IL-5, interferon-gama,

düzeylerinde anlamlı fark saptanmamış ancak periostin yoksun olmayan farelerde havayolu aşırı duyarlılığında ve mukus sekresyonunda anlamlı oranda artış tespit edilmiştir (174).

Son yıllarda yapılan genetik çalışmalarda astımlı hastalarda periostin düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre 4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak periostinin alerjik inflamasyonun devamında ve kronik Th2 aracılı inflamasyonda rol aldığı düşünülmektedir.

Periostinin ilk defa T helper 2'ye bağlı inflamasyonda biyobelirteç olarak kullanılabileceğini vurgulayan Woodruff ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada; periostinin gen ekspresyon microarray analiziyle astımlı hastaların havayolu epitel hücrelerinde arttığı, kortikosteroid tedavisine yanıt verdiği ve sonuçta tedavi sonrası azaldığı tespit edilmiştir (175).

Kontrol altında olmayan ciddi astımlı hastalarda serum periostin düzeyinin bir biyobelirteç olarak tanımlandığı Jia ve ark. yaptığı çalışmada ise hastalardan serum, balgam örneği alınmış ve bronkoskopi uygulanmıştır ve sonuç olarak serum periostin düzeyi; doku eosinofilisi, serum IgE, serum eosinofil düzeyi ve FENO'ya göre en iyi belirteç olarak saptanmıştır. Bunu yanında çalışmada serum periostin düzeyinin balgam ve serum nötrofil düzeyleriyle korele olmadığı izlenmiştir ve böylelikle periostinin eosinofilik inflamasyonda biyobelirteç olarak anlamını arttırmıştır (176).

2.15. Serum Triptaz Düzeyi

Triptaz mast hücre aktivasyonunun spesifik bir markeri ve alerjik inflamasyonun proinflamatuvar bir mediyatörü olarak tanınır. Triptaz invivo inflamatuvar hücre birikimini ve vasküler sızıntıyı indükleyebilir (177, 178). Ayrıca triptaz periferik mononükleer hücrelerden TNF- α , IL-6, ve IL-1 β salınımını; p815 hücrelerinden IL-13 salınımını provake eder (179, 180).

Bir serin proteaz olan triptaz astım ve alerjide anahtar bir mediyatör olma potansiyelinde sahiptir ve astımlı hastaların hava yollarına artan düzeylerde bulunmuştur (181). Yapılan çalışmalarda; alerjik astımlı hastaların serumunda ve bronkoalveoler lavaj sıvısında triptaz seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir (182, 183).

Triptazın epitelyal endotelyal ve hava yolu düz kas hücrelerinde sitokin salınımını uyarmak, mast hücre degranülasyonunu provake etmek, fibroblastlar tarafından kollojen sekresyonunu indüklemek ve fibroblastlar, hava yolu düz kas ve epitel hücreleri için büyüme faktörü gibi davranmak gibi bir dizi fonksiyonu ortaya konulmuştur. Bu fonksiyonları sayesinde inflamasyon ve doku remodellingine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (184-191).

Hayvan modellerine insan triptazı enjeksiyonu yapılmasının mikrovasküler sızıntıya neden olduğu gösterilirken, hem hayvan astım modelinde hem de insanlarda triptaz inhibitörü uygulanmasının ardından klinik iyileşme olduğu bildirilmiştir (177, 192-195). Mast hücre triptazının seçici bir inhibitörü olan APC 366 ‘nın alerjik astım hastalarına kısa süreli tekrarlayan uygulanmasını takiben, antijen kaynaklı geç alerjik reaksiyonun (LAR) şiddetinin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (195).

Tüm bu gözlemler, triptazın atopik astım patogenezinde rol oynayan önemli bir proinflamatuvar mediatör olduğunu kuvvetle göstermektedir.

Benzersiz bir mast hücre degranülasyon markeri olan triptazın orta ve ağır yetişkin alerjik astımın tanı evresinde yüksek olduğu ve bu molekülün alerjik astımın ilerlemesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (196).

2.16. İdrarda Lökotrien E4

Üriner lökotrien E4 (LTE4), sisteinil lökotrien aktivitesinin bir belirtecidir. Sisteinil lökotrienler, eozinofiller, mast hücreleri ve bazofiller de dahil olmak üzere alerjik inflamasyon ile ilişkili çeşitli hücreler tarafından üretilen eikozanoidlerdir. Sisteinil lökotrienlerin (LTE4) son metabolitleri genellikle rasgele idrar örneklerinde ölçülebilir. Ölçüm metodu olarak kütle spektroskopisi önerilir (197, 198).

Üriner LTE4 akciğer sisteinil lökotrien aktivitesinin indirekt bir belirtecidir. İdrarda lökotrien E4’ün; astımda alevlenmelerde, alerjen ve aspirin maruziyetinde, noktürnal astımda gece arttığı gösterilmiştir (199-202). Sisteinil lökotrien sentezini bloke eden ilaçlar üriner LTE4 seviyelerini önemli ölçüde düşürürken (203, 204); kortikosteroidler üriner LTE4 seviyelerine etki etmezler (200, 205).

12 yaşından sonra ortaya çıkan astımda, bazı eozinofilik özelliklerinden dolayı yetişkin başlangıçlı astımda ve aspirinle şiddetlenen solunum sistemi hastalıklarında erken başlangıçlı astıma kıyasla üriner LTE4 düzeylerinin daha

yüksek olduğu gösterilmiştir (206). Astımın kontrollü olması durumunda idrarda LTE4 seviyeleri de dengeli olma eğilimindedir (207). Düzeyler; alevlenmelerle, alerjen maruziyetiyle ve hassas kişilerde aspirine ve diğer NSAİ (Nonsteroid antiinflamatuvar) ilaçlara maruz kaldıkça artar. 5-lipooksijenaz (5-LO) inhibitörlerinin varlığında ise seviyeler azalır. Genel olarak, 5-LO inhibitörleri üriner LTE4 seviyelerini% 40 ila% 75 oranında azaltır(203, 204). İdrardaki LTE4 düzeylerinin astım atak sırasındaki hava yolu obstrüksiyonunun derecesi ve aspirin maruziyetiyle ortaya çıkan FEV1’ deki düşüş gibi akciğer fonksiyonlarıyla ilişkisi gösterilmiştir (199, 202, 208).

Birçok astım hastasında astım alevlenmeleri sırasında LTE4 düzeyi artarken, astımlı tüm hastalarda bu ölçümün duyarlılığı ve özgüllüğü sınırlıdır. Çocuklarda yapılan bir çalışmada üriner LTE4 seviyelerinin LTRA tedavisine cevabı öngördüğü ileri sürülmesine rağmen yetişkinlerde yapılan önceki çalışmalarda böyle bir prediktif değer gösterilmemiştir (209). Artmış bazal üriner LTE4 düzeyleri, aspirine duyarlı astım, erişkin başlangıçlı astım, akciğer fonksiyonu ve kan eozinofilleriyle ilişkilendirilmiştir (206, 208-211). Ancak, bu ilişki çok güçlü değildir, bu nedenle LTE4’ ün diğer ölçümlerin yerine kullanılması kabul edilemez.

Lökotrien modifiye edici ilaçlarla ilgili ilk dönemlerde yapılan çalışmaların çoğunda üriner LTE4 düzeylerinden faydalanılmıştır. Bununla birlikte idrar lökotrienlerinin aspirin duyarlılığının dışında belli astım fenotipleriyle ilişkisi hiçbir zaman ele alınmamıştır. Astımda fenotiplendirme üzerinde durulmasının LTE4 ölçümünün önemini arttıracakı düşünülmektedir. Eikosanoid biyolojinin diğer yönlerini (örn; COX) etkileyen müdahalelerle, bu yolun doğrudan veya dolaylı olarak etkilenip etkilenmediğini belirlemek için yapılan çalışmalarda LTE4 ölçümü kullanılmalıdır (212).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tek merkezli olarak yapılan bu çalışmada Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğine başvuran en az bir yıldır astım tanısıyla takip edilmekte olan 7-18 yaşları arasında toplam 160 hasta (133 alerjik astım hastası, 27 alerjik olmayan astım hastası) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların öncelikle astım öyküsü, atak öyküsü, kullanmakta olduğu ilaçlar, astım şiddeti, Global Initiative for Asthma (GINA 2016)'ya göre astım kontrol düzeyi, risk faktörleri, özgeçmiş; postnatal izlem, su anki yaşam koşulları, ailede alerjik hastalık öyküsüne ait bilgiler anket formu aracılığıyla; hastane kayıtları ve ebeveynlerden elde edilmiştir. 4-11 yaş arası hastalara çocukluk çağı astım kontrol testi, 11 yaş ve üstüne astım kontrol testi uygulanarak Pediatrik AKT skoru elde edilmiştir.

Çalışma öncesi Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Karar no: 2015/154) alınmıştır. Çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2016.8.10.991).

Astımlı hastaların alerjen duyarlanma durumu hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Deri testine ait sonuçlar hastanede kayıtlarında bulunmayan hastalara ise solunum yolu alerjenleri olan; ev tozu akarları (*D pteronyssinus*, *D farinae*), kedi, köpek, hamam böceği, mantarlar (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*) ve polen karışımlarından (yabani ot, hububat, çimen ve ağaç) deri prik testleri uygulanmıştır.

Deri prik testleri pozitif kontrol, negatif kontrol ve alerjenler ön kola epidermal olarak uygulandıktan 15-20 dakika sonra değerlendirilmiştir. Endürasyon çapı negatif kontrolden 3 mm veya daha büyük olan değerler pozitif kabul edilmiştir.

Hastaların spirometrik testleri, Çocuk Alerji İmmünoloji polikliniğinde Minispir MIR 125 marka spirometre cihazı ile yapılmıştır. Zorlu spirometrik trase, hastalar dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda, spirometre cihazına sakın solunum yaparken, hızlı ve zorlu inspirasyonu takiben yine hızlı ve zorlu ekspirasyon sonrası, tekrar hızlı ve zorlu inspirasyonu yaptırılarak elde edilmiştir.

Hastaların ekshale nitrik oksit düzeyleri Çocuk Alerji İmmünoloji polikliniğinde; NObreath, Maidstone, England cihazıyla 3 kez ölçülerek, edilen 3 sonucun ortalama değeri kaydedilmiştir.

Hastaların başvuru anında kan ve idrar örnekleri alınmış; kan örneklerinden tam kan sayımı, total IgE çalışılmıştır. Hastaların eosinofil sayı ve yüzdeleri, MPV(ortalama trombosit hacmi), total beyaz küre sayıları, absolu lenfosit ve nötrofil sayıları ve total IgE düzeyleri kaydedilmiştir.

Hastaların idrar numuneleri ve rutin tetkikleri için alınan kanlarından arta kalan santrifüj edilmiş serumları -80 derecede saklanmıştır ve tüm hastaların numuneleri toplandıktan sonra mikrobiyoloji laboratuvarında toplu olarak serum örneklerinden triptaz ve periostin, idrar örneklerinden lökotrien E4 çalışılmıştır.

Hastaların triptaz düzeyleri ImmunoCAP, Upsala, Sweden kitleri kullanılarak Unicap 100, İsveç cihazında fluoroimmunoassay metodu ile çalışılmıştır.

Hastaların serum periostin düzeyleri Cusabio, Baltimore, USA elisa kiti ile mikroelisa (Mikro Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışılmıştır.

Hastaların idrar lökotrien E4 düzeyleri Cayman, Michigan, USA elisa kiti ile mikroelisa (Mikro Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışılmıştır.

3.1. Dahil Olma ve Dışında Tutulma Kriterleri

Çocuk alerji kliniğinde en az bir yıldır astım tanısı ile izlenen hastalar çalışma grubuna dahil edildi.

Kistik fibrozis, Bronşiektazi, BPD, Bronşiolitis Obliterans gibi kronik akciğer hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. İstatistiksel Metod

Katılımcılar GINA'ya göre kontrollü, kısmi kontrollü ve kontrolsüz olmak üzere üç gruba ayrıldı. Gruplar arasındaki kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki sürekli değişkenler normal dağılım gösteriyor ise "One Way ANOVA" testi ile tek yönlü varyans analizi uygulandı. Normal dağılmayan değişkenler Kruskal-Wallis ile karşılaştırıldı. P değeri 0.05'den küçük

olan parametreler için Post-Hoc çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılarak, ikili karşılaştırmalarda $p < 0.016$ olan P değerleri anlamlı kabul edildi.

İlk analizler sonrası GINA'ya göre kontrolsüz ve kısmi kontrollü hastalar tek bir grupta toplanarak (kontrolsüz), hastalar kontrollü ve kontrolsüz olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup arasındaki kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki sürekli değişkenler normal dağılım gösteriyor ise Student t testi ile normal dağılmayan değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. P değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan ve astım kontrolünü öngörmede kullanılabilecek sürekli değişkenler ile ROC analizi yapıldı ve cut-off değerleri belirlendi.

Sürekli değişkenler arasında iki-yönlü bağıntı analizi yapıldı. Normal dağılım göstermesi durumunda Pearson bağıntı katsayısı, normal dağılmaması durumunda ise Spearman bağıntı katsayısı kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi. Astım kontrolünde risk faktörlerini belirlemek amacı ile çok değişkenli analiz yapıldı. Çok değişkenli analizde önceki belirlenen olası faktörler kullanılarak astım kontrolünü öngörmedeki bağımsız prediktörleri, lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. P değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya astım tanısı ile izlenen toplam 160 hasta dahil edildi. Hastaların %52.5'i kız olup katılımcıların yaş ortalaması 10.6 ± 3.7 yıl idi. Ortalama izlem süreleri 6.5 ± 4.4 yıl olup, %40'ı hafif astım, %40.6'sı orta, %19.4'ü ise ağır astım grubunda idi. Atak ve hastaneye yatış durumları değerlendirildiğinde hastaların %78.1'inin son bir yılda en az bir atak geçirdiği görüldü, ancak hastaneye yatış gerektiren atak sayısı son bir yılda %15.6 idi. Sadece bir vakanın yoğun bakıma yatış öyküsü mevcuttu. Vakaların %54.4'ünde eşlik eden alerjik rinit tanısı olup klinik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1 Çalışmaya dahil edilen astımlı hastaların demografik ve klinik özellikleri (N=160)

Yaş, yıl, ort $\pm$ SS	10.6 $\pm$ 3.7
Cinsiyet, Erkek, n(%)	76(47.5)
İzlem süresi, yıl, ort $\pm$ SS	4.3 $\pm$ 3.5
Astım şiddeti, n(%)	
Hafif	64(40)
Orta	65(40.6)
Ağır	31(19.4)
Atak durumu, n(%)	
Son 3 ayda atak, var	75(46.9)
Son 6 ayda atak, var	114(71.3)
Son 1 yılda atak, var	125(78.1)
Hastaneye yatış, n(%)	
Son 3 ayda hastaneye yatış, var	11(6.9)
Son 6 ayda hastaneye yatış, var	19(11.9)
Son 1 yılda hastaneye yatış, var	25(15.6)
Yoğun bakım yatış ihtiyacı, son 1 yıl, n(%)	1(0.6)
Ek alerjik hastalık, n(%)	
Alerjik Rinit	87(54.4)
Atopik Dermatit	5(3.1)
Besin alerjisi	2(1.3)
İlaç Alerjisi	2(1.3)

ort $\pm$ SS: ortalama $\pm$ standart sapma

Çalışmaya dahil edilen hastaların prenatal, natal ve postnatal özellikleri değerlendirildi. Katılımcıların %8.1'inde prematür doğum öyküsü mevcut olup, sezeryanla doğum oranı %45 idi. Katılımcıların %97.5'i anne sütü almıştı ve ortalama anne sütü alım süresi 13.4±8.3 ay idi. Çalışma sırasında hastaların %25.6'sı kırsal kesimde yaşamakta olup, evde yaşayan ortanca kişi sayısı 4 idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların prenatal, natal ve postnatal özellikleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2 Çalışma dahil edilen hastaların prenatal, natal ve postnatal özellikler (N=160)

Doğum zamanı, n(%)	
Prematür	13(8.1)
Matür	146(91.3)
Postmatür	1(0.6)
Doğum şekli, n(%)	
NSVY	88(55.0)
C&S	72(45.0)
Anne sütü aldı mı? (Evet), n(%)	156(97.5)
Anne sütü süresi, ay, ort±SS	13.4±8.3
İlk 1 yaş D-vitamini alım süresi, ay, ort±SS	11.5±2.4
Ek gıdaya başlangıç yaşı, ay, ort±SS	5.7±1.9
Kreşe gitti mi? (Evet) , n(%)	48(30)
Şu anki yaşam koşulları, n(%)	
Yaşam yeri, Kırsal alan	41(25.6)
Soba ile ısınma, (Evet)	68(42.5)
Evde yaşayan kişi sayısı, median (min-maks)	4(2-8)
Anne/Babada astım, var, n(%)	37(23.1)
Anne/Babada alerjik rinit, var, n(%)	22(13.8)
Kardeşlerde astım, var, n(%)	27(16.9)
Kardeşlerde alerjik rinit, var, n(%)	16(10)

C&S : Sezeryan ile doğum; NSVY: Normal spontan vajinal yol ile doğum; ort±SS: ortalama ± standart sapma

Çalışmaya dahil edilen hastalar, astım kontrol durumları, astım atağı için risk faktörlerinin varlığı ve laboratuvar incelemeler açısından değerlendirildi. Katılımcıların %31.9'unun astım kontrol düzeyi GINA'ya göre kontrollü olup ortanca pediatrik AKT skoru 20 idi. Atak risk faktörleri değerlendirildiğinde katılımcıların %14.4'ünde yetersiz İKS kullanımı, %73.1'inde pasif sigara maruziyeti, %16.9'unda obezite mevcut olup düşük FEV-1 ve entübasyon öyküsü sadece 1(%0.6) vakada mevcuttu. Vakaların laboratuvar sonuçları ve solunum fonksiyon testi sonuçları Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.3 Hastaların astım kontrolü için risk faktörleri açısından değerlendirme sonuçları (N=160)

Risk faktörleri, n(%)	
Kontrolsüz astım	51(31.9)
Yetersiz İKS kullanımı	23(14.4)
Yüksek doz KEBA kullanımı	1(0.6)
Sigara maruziyeti	117(73.1)
Alerjen maruziyeti	113(70.6)
Obezite	27(16.9)
Besin alerjisi	1(0.6)
Rinosinüzit	72(45)
Eozinofili	89(55.6)
Son 1 yılda ≥ 1 ağır atak	25(15.6)
Entübasyon / Çocuk yoğun bakım yatışı	1(0.6)
Düşük FEV-1*	1(0.6)

*:FEV-1<%60;

Tablo 4.4 Hastaların astım kontrol durumu ve laboratuvar değerlendirme sonuçları (N=160)

GINA sınıflaması, n(%)	
Kontrollü	51(31.9)
Kısmi kontrollü	58(36.3)
Kontrolsüz	51(31.9)
Pediyatrik AKT skoru, median(IQR)	20(6)
Eksale NO, median(IQR)	30(39)
Periostin, ort±SS	73.0±27.0
Triptaz, median(IQR)	5.0(2.3)
Lökotrien E4, median(IQR)	83.3(3.5)
Total eozinofil sayısı, ort±SS	465±421
Total IgE, ort±SS	237±194
ANS, ort±SS	3922±2133
ALS, ort±SS	2547±794
NLO, ort±SS	1.9±2.1
MPV, median(IQR)	7.2(1.2)
FEV-1 (%), ort±SS	99.4±16.1
FEV-1/FVC (%),ort±SS	115±45

ALS:Absolü lenfosit sayısı; ANS:Absolü nötrofil sayısı; NLO:Nötrofil lenfosit oranı; Eksale NO:Eksale nitrik oksit; GINA:"Global Initiative for Asthma"; MPV: Ortalama platelet hacmi; IgE: İmmünoglobulin E; IQR: Çeyrekler arası aralık; FEV-1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim; FVC:Zorlu vital kapasite; *:FEV-1<%60;

Çalışmaya dahil edilen hastalar GINA'ya göre astım kontrol durumuna göre üç gruba ayrıldı: 1)Kontrollü, 2) Kısmi Kontrollü, 3) Kontrolsüz. Üç grup klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı. Üç grup arasında yapılan tek yönlü varyans analizi sonucunda ortalanca pediatrik AKT skoru, ekshale nitrik oksit düzeyi ve periostin düzeyi anlamlı derece farklı idi ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.003$, sırasıyla). Post hoc analiz sonucunda: 1- Ortanca pediatrik AKT skoru her üç grup arasında ikiyeşerli karşılaştırıldığı da anlamlı derecede farklı idi ($p<0.001$); 2- Ekshale nitrik oksit düzeyi kontrolsüz ve kısmi kontrollü grupta, kontrollü gruba göre anlamlı derecede yüksek iken ($p<0.001$) kontrolsüz ve kısmi kontrollü grup arasında fark saptanmadı ($p=0.846$); 3- Periostin düzeyi kontrolsüz ve kısmi kontrollü grupta, kontrollü gruba göre anlamlı derecede yüksek iken ($p=0.004$ ve $p=0.002$,

sırasıyla)kontROLSÜZ ve kısmi kontrollü grup arasında fark saptanmadı (p=0.576). Üç grup arasında yaş, cinsiyet, VKİ, triptaz, idrarda lökotrien E4, total IgE, total eozinofil sayısı, ANS, ALS, NLO ve solunum fonksiyon testleri açısından fark saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının astım kontrol durumlarına göre karşılaştırılması

Özellik	Kontrollü N=51	Kısmi Kontrollü N=58	KontROLSÜZ N=51	P değeri
Cinsiyet (Erkek), n(%)	27(52.9)	28(48.3)	21(41.2)	0.487
Yaş, yıl, ort±SS	10.1±4.0	11.3±3.6	10.4±3.4	0.176
VKİ, ort±SS	19.6±4.4	19.6±4.4	19.4±4.0	0.695
Pediyatrik AKT skoru, median(IQR)	24(2)	20(3)	16(6)	<0.001
Eksale NO, median(IQR)	9.5(26)	36(52)	37.5(46)	<0.001
Periostin, median(IQR)	62.9(20.5)	70.6(40.7)	73.5(29.7)	0.003
Triptaz, median(IQR)	5.0(2.2)	5.2(2.1)	4.6(2.4)	0.533
Lökotrien E4, median(IQR)	83.3(4.0)	83.3(2.8)	84.0(3.8)	0.804
Total eozinofil sayısı, median(IQR)	402.5(409.7)	380.5(413)	278.0(543.5)	0.409
Total IgE, median(IQR)	200.2(370)	169.4(372.1)	129.8(414.5)	0.765
ANS, median(IQR)	3305(1653)	3325(2100)	3640(2310)	0.279
ALS, ort±SS	2644±634	2404±746	2615±966	0.222
NLO, median(IQR)	1.3(1.0)	1.5(1.0)	1.4(1.0)	0.272
MPV, median(IQR)	7.2(1.2)	7.3(0.8)	7.1(1.5)	0.928
FEV-1 %, ort±SS	99.5±14.5	100.3±16.3	98.3±17.6	0.809
FEV-1/FVC %, median(IQR)	114(15)	111(31)	105(24)	0.284

ALS:Absolü lenfosit sayısı; ANS:Absolü nötrofil sayısı; NLO:Nötrofil lenfosit oranı; Eksale NO:Eksale nitrik oksit; GINA:"Global Initiative for Asthma"; MPV: Ortalama platelet hacmi; IgE: İmmünoglobulin E; IQR: Çeyrekler arası aralık; FEV-1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmi; FVC:Zorlu vital kapasite; *:FEV-1<%60

GINA sınıflamasında, kısmi kontrollü hastalar da kontrolsüz gruba dahil edilerek, tüm hastalar kontrollü ve kontrolsüz olarak iki grupta toplanarak gruplar arasında laboratuvar parametreler tekrar karşılaştırıldı. Sonuçlar üçlü grup karşılaştırması ile benzer olup pediatrik AKT, periostin ve eksale NO düzeyleri iki grup arasında anlamlı derecede farklı idi ($p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$, sırasıyla). Diğer parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Hastaların GINA'ya göre iki gruba ayrılması sonrası klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Özellik	Kontrollü N=51	Kontrolsüz N=109	P değeri
Cinsiyet (Erkek), n(%)	27(52.9)	49(45.0)	0.346
Yaş, yıl, ort $\pm$ SS	10.1 $\pm$ 4.0	10.9 $\pm$ 3.5	0.393
VKİ, ort $\pm$ SS	19.6 $\pm$ 4.4	19.6 $\pm$ 4.6	0.993
Pediatrik AKT skoru, median(IQR)	24(2)	18(6)	<0.001
Eksale NO, median(IQR)	9.5(26)	36.5(45)	<0.001
Periostin, median(IQR)	62.9(20.5)	72.0(33.8)	0.001
Triptaz, median(IQR)	5.0(2.2)	5.0(2.3)	0.806
Lökotrien E4, median(IQR)	83.3(4.0)	82.3(3.3)	0.662
Total eozinofil sayısı, median(IQR)	402.5(409.7)	33.5(448.8)	0.990
Total IgE, median(IQR)	200.2(370)	150.2(399)	0.495
ANS, median(IQR)	3305(1653)	3475(1998)	0.206
ALS, ort $\pm$ SS	2644 $\pm$ 634	2400(1010)	0.298
NLO, median(IQR)	1.3(1.0)	1.5(1.0)	0.108
MPV, median(IQR)	7.2(1.2)	7.2(1.1)	0.868
FEV-1 %, ort $\pm$ SS	99.5 $\pm$ 14.5	101(25)	0.059
FEV-1/FVC %, median(IQR)	114(15)	107.3(28)	0.135

ALS:Absolü lenfosit sayısı; ANS:Absolü nötrofil sayısı; NLO:Nötrofil lenfosit oranı; Eksale NO:Eksale nitrik oksit; GINA:"Global Initiative for Asthma"; MPV: Ortalama platelet hacmi; IgE: İmmünoglobulin E; IQR: Çeyrekler arası aralık; FEV-1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim; FVC:Zorlu vital kapasite; *:FEV-1<%60

Hastalar GINA'ya göre kontrollü ve kontrolsüz (kısmi kontrollü ve kontrolsüz hastalar) olmak üzere iki grupta toplanıp astım kontrol düzeyini etkileyen parametreler ile multipl lojistik regresyon analizi yapıldı. Analiz sonucunda sadece pediatrik AKT skorundaki düşüklüğünün GINA'ya göre kontrol için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı (Tablo 4.7).

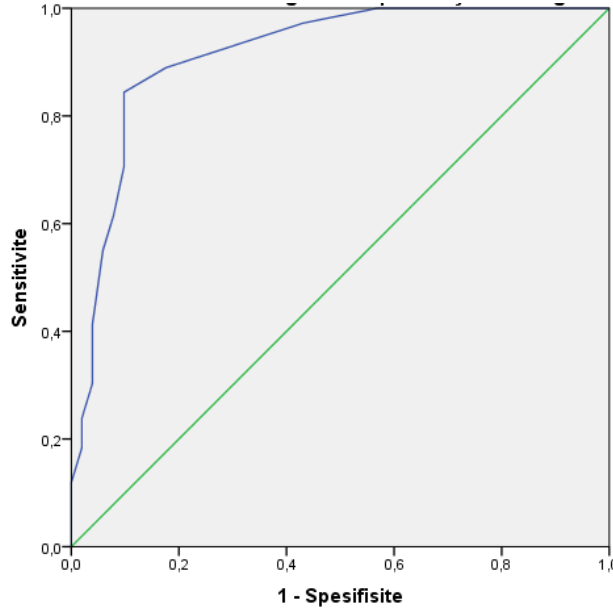
Tablo 4.7 Astım kontrolünde rol oynayan bağımsız risk faktörlerini belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları

	RR(%95 GA)	P
P-AKT skoru	0.51(0.40-0.65)	<0.001
Eksale NO	1.02(1.0-1.05)	0.069
Periostin	1.02(1.0-1.05)	0.117
Lökotrien E4	1.04(0.89-1.22)	0.648
Triptaz	1.08(0.89-1.31)	0.456
Total Eozinofil Sayısı	1.00(0.99-1.00)	0.741
MPV	0.80(0.44-.1.45)	0.797
NLO	1.16(0.72-1.86)	0.538
FEV-1	1.0(0.96-1.04)	0.986

NLO:Nötrofil lenfosit oranı; Eksale NO:Eksale nitrik oksit; MPV: Ortalama platelet hacmi; FEV-1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim

Çalışmada GINA ile AKT skoru arasındaki uyum değerlendirildi. GINA sınıflamasındaki kısmi kontrollü hastalar da kontrolsüz gruba dahil edilerek, tüm hastalar kontrollü ve kontrolsüz olarak iki grupta toplandı. AKT'nin GINA'ya göre astım kontrolsüzlüğü öngörmedeki etkisini değerlendirmek amacı ile ROC analizi yapıldı. ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda pediatrik AKT değerlerinin astım kontrolsüzlüğünde öngörmede tanısal değeri olduğu görülmüştür (AUC:0.914, %95GA:0.86-0.97, $p<0.001$) (Şekil 4.1). Bu değer için önerilen sınır

değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo 4.8). Pediatrik AKT için 21 cut-off değerinin kontrolü öngörmede 20 değerine göre sensitivitesi daha yüksek saptanmıştır. AKT için cut-off değeri 20 alınarak karşılaştırma yapıldığında AKT ve GINA arasındaki uyumsuzluk % 28.7iken; AKT cut-off değeri 21 alınarak iki grup arasında karşılaştırma yapıldığında toplam uyumsuzluk %13.8 olarak saptandı. (Tablo 4.9)



Şekil-4.1: Astım kontrolünü öngörmede pAKT-GINA ROC eğrisi

Tablo 4.8 Pediatrik AKT cut-off değerleri için sensitivite-spesifisite değerleri

pAKT Cut-off değerleri	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)	Kappa
18	55	94.1	95.2	49.5	0.396
19	61.5	92.2	94.4	52.8	0.448
20	70.6	90.2	93.9	59.0	0.533
21	84.4	90.2	94.8	73.0	0.702
22	89.0	82.4	91.5	77.8	0.702

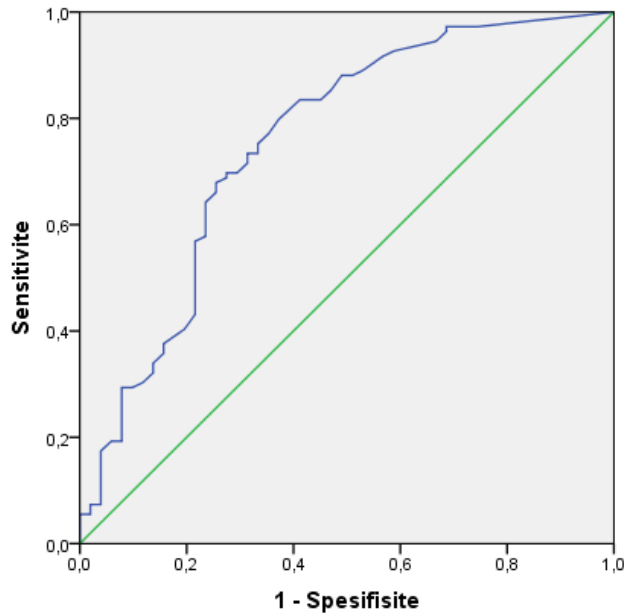
NPD: Negatif prediktif değer; PPD: Pozitif prediktif değer

Tablo 4.9 GINA ve AKT 20 ve 21 cut-off değerlerine AKT ve GINA arasındaki uyumun değerlendirilmesi

GINA kontrol durumu	AKT (cut-off 20)		Uyumsuzluk (Toplam)
	Kontrollü (n=78)	Kontrolsüz (n=82)	
Kontrollü (n=51)	46	5	%23.1
Kontrolsüz(n=109)	32	77	

GINA kontrol durumu	AKT (cut-off 21)		Uyumsuzluk (Toplam)
	Kontrollü (n=63)	Kontrolsüz (n=97)	
Kontrollü (n=51)	46	5	%13.8
Kontrolsüz(n=109)	17	92	

Periostin ve ekshale NO düzeylerinin kontrolsüz grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanması üzerine her iki belirtecin GINA'ya göre astım kontrolsüzlüğü öngörmedeki etkisini değerlendirmek amacı ile ROC analizi yapıldı. ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda Ekshale NO değerlerinin astım kontrolsüzlüğünü öngörmede tanısal değeri olduğu görülmüştür (AUC:0.755, %95GA:0.67-0.84, $p<0.001$) (Şekil 4.2). Bu değer için önerilen sınır değerleri aşağıda verilmiştir. Ekshale NO düzeyi için en uygun değer 17.5 ppm olarak saptanmıştır (Tablo 4.10).



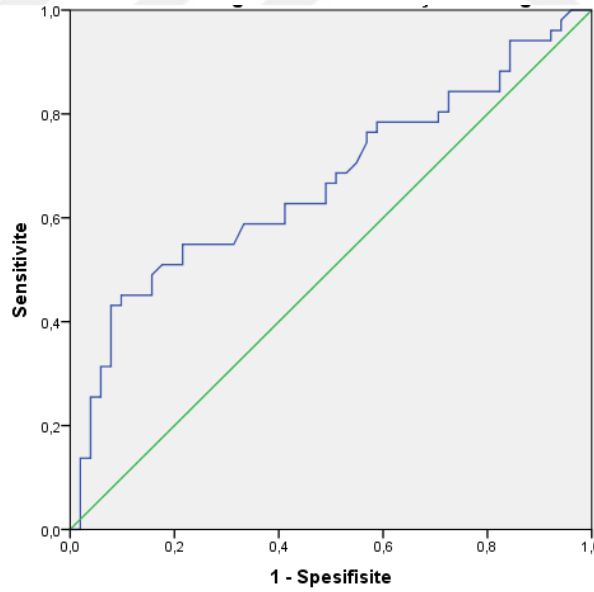
Şekil 4.2: Astım kontrolünü öngörmede Ekshale NO-GINA ROC eğrisi

Tablo 4.10 NO cut-off değerleri için sensitivite-spesifisite değerleri

Cut-off değerleri (ppm)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)	Kappa
17.5	73.4	68.6	83.3	54.7	0.394
20	69.7	70.6	83.5	52.2	0.369
22.5	69.7	72.5	84.4	52.9	0.385
25	67.9	74.5	85.1	52.1	0.380

NPD: Negatif prediktif değer; PPD: Pozitif prediktif değer

Periostin için yapılan ROC analizi sonucunda serum periostin değerlerinin astım kontrolsüzlüğünde öngörmede tanısal değeri olduğu görülmüştür (AUC:0.669, %95GA:0.59-0.75, $p=0.001$) (Şekil 4.3). Bu değer için önerilen sınır değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo 4.11). Periostin düzeyi için en uygun değer 75 ng/ml olarak saptanmıştır.

**Şekil 4.3:** Astım kontrolünü öngörmede Periostin-GINA ROC eğrisi

Tablo 4.11 Periostin cut-off değerleri için sensitivite-spesifisite değerleri

Periostin (ng/ml)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)	Kappa
60	74.3	43.1	73.6	44.0	0.175
65	63.3	56.9	75.8	42.0	0.184
70	53.2	74.5	81.7	42.7	0.231
75	49.5	84.3	97.1	43.9	0.272
80	41.3	92.2	91.8	42.3	0.255
85	35.8	92.2	90.7	40.2	0.208

NPD: Negatif prediktif değer; PPD: Pozitif prediktif değer

Subklinik inflamasyon varlığını değerlendirmek amacı ile GINA ve AKT'ye göre kontrollü olan hastaların ne kadarında serum periostin ve NO düzeyinin yüksek olduğunu değerlendirdiğimizde GINA'ya göre kontrollü olan hastaların (n=51) %7.8'inde (n=4) NO ve periostin düzeyi cut-off değerinden yüksek iken, kontrolsüz hastaların %24.8'sinde NO ve periostin düzeyi cut-off değerlerinin altında idi. Sadece GINA ile Pediatrik AKT'nin uyumlu olduğu hastalar değerlendirildiğinde; her iki yönetime göre de kontrollü olan 46 hastanın %8.7'inde NO ve periostin düzeyi cut-off değerinden yüksek iken, kontrolsüz olan 92 hastanın %25'inde NO ve periostin düzeyi cut-off değerlerinin altında idi(AKT için kontrol sınırı 20 ve 21 alındığında bu rakamlarda değişiklik olmadı).

Hastalarda çalışılan sürekli değişkenler (ekshale NO, periostin, lökotrien E4, triptaz, pediatrik AKT, total eozinofil sayısı, MPV, NLO ve FEV-1 %) arasında bağıntı analizi yapıldı. Eksale NO düzeyi ile periostin, total eozinofil sayısı ve NLO arasında pozitif lineer korelasyon saptanırken (r^2 :0.649 p <0.001; r^2 :0.198 p =0.012; r^2 :0.164 p =0.039 sırasıyla), pediatrik AKT skoru ile negatif lineer korelasyon saptandı (r^2 :-0.266, p =0.001). İdrarda lökotrien E4 düzeyi ile diğer değişkenler arasında bağıntı saptanmazken, periostin ile eksale NO ve triptaz arasında pozitif lineer korelasyon saptandı (r^2 :0.649 p <0.001; r^2 :0.161 p =0.042). Total eozinofil sayısı ile triptaz ve eksale NO düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken (r^2 :0.226 p =0.004; r^2 :0.198 p =0.012 sırasıyla), NLO oranı ile pediatrik AKT negatif

lineer korelasyon (r^2 :-0.217 p =0.006), eksale NO pozitif korelasyon (r^2 :0.164 p =0.039) saptandı. Bağntı analizi sonuçları Tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.12 Sürekli değişkenler arasındaki iki-yönlü bağntı analizi sonuçları										
		Ex NO	Periostin	Lök E4	Triptaz	P-AKT	Eozinofil	MPV	NLO	FEV-1
Ex NO	r²		0.649	-0.015	0.142	-0.266	0.198	0.037	0.164	0.086
	p		<0.001	0.855	0.074	0.001	0.012	0.642	0.039	0.282
Periostin	r²	0.649		0.070	0.161	-0.125	0.107	-0.041	0.099	-0.067
	p	<0.001		0.378	0.042	0.115	0.177	0.603	0.213	0.405
Lök E4	r²	-0.015	0.070		-0.015	-0.012	0.058	-0.047	-0.96	0.050
	p	0.855	0.378		0.847	0.885	0.469	0.556	0.227	0.531
Triptaz	r²	0.142	0.161	-0.015		0.103	0.226	0.001	-0.100	-0.088
	p	0.074	0.042	0.847		0.196	0.004	0.999	0.208	0.270
P-AKT	r²	-0.266	-0.125	-0.012	0.103		0.083	-0.050	-0.217	-0.024
	p	0.001	0.115	0.885	0.196		0.296	0.527	0.006	0.768
Eozinofil	r²	0.198	0.107	0.058	0.226	0.083		-0.037	-0.067	-0.098
	p	0.012	0.177	0.469	0.004	0.296		0.645	0.400	0.223
MPV	r²	0.037	-0.041	-0.047	0.001	-0.050	-0.037		0.111	0.510
	p	0.642	0.603	0.556	0.999	0.527	0.645		0.164	0.059
NLO	r²	0.164	0.099	-0.96	-0.100	-0.217	-0.067	0.111		-0.011
	p	0.039	0.213	0.227	0.208	0.006	0.400	0.164		0.893
FEV-1	r²	0.086	-0.067	0.050	-0.088	-0.024	-0.098	0.510	-0.011	
	p	0.282	0.405	0.531	0.270	0.768	0.223	0.059	0.893	

5. TARTIŞMA

Astım kontrol düzeyi GINA'ya göre 1)Kontrollü, 2) Kısmi Kontrollü, 3) Kontrolsüz olarak üç gruba ayrılan hastalar klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldığında bu üç grup arasında pediatrik AKT skoru, ekshale nitrik oksit düzeyi ve periostin düzeyi anlamlı derece farklı idi. Pediatrik AKT skoru her üç grup arasında ikişerli karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı idi. Ekshale nitrik oksit düzeyi ve serum periostin düzeyi kontrolsüz ve kısmi kontrollü grupta, kontrollü gruba göre anlamlı derecede yüksek iken, kontrolsüz ve kısmi kontrollü grup arasında fark saptanmadı. GINA sınıflamasında, kısmi kontrollü hastalar da kontrolsüz gruba dahil edilerek, tüm hastalar kontrollü ve kontrolsüz olarak iki grupta toplanarak, gruplar arasında laboratuvar parametreler tekrar karşılaştırıldığında sonuçlar üçlü grup karşılaştırması ile benzer olup pediatrik AKT, periostin ve eksale NO düzeyleri iki grup arasında anlamlı derecede farklı idi. AKT için cut-off değeri 20 alınarak yapılan karşılaştırmadaki uyumsuzluk oranı AKT cut-off değeri 21 alınarak yapılan karşılaştırmaya göre daha yüksek çıkmıştır. Ekshale NO için cut-off değeri 17.5 ppm, periostin için ise 75 ng/ml olarak saptandı. GINA ve pAKT'ye göre de kontrollü olan 46 hastanın %8.7'inde NO ve periostin düzeyi cut-off değerinden yüksek iken, kontrolsüz olan 92 hastanın %25'inde NO ve periostin düzeyi cut-off değerlerinin altında idi.

Çocukluk çağı astım kontrolünü belirlemede Avrupa ülkelerinde yaygın olarak GINA sınıflaması yapılmaktadır. GINA'da değerlendirme ölçeği semptomların sıklığına, semptom kontrolü için beta agonist kullanımına, günlük aktivitede kısıtlama durumuna dayanan, ailenin verdiği öyküye ve hekimin yorumuna bağlı olan, çoğunluğu subjektif parametrelerden oluşan sınıflamadır (1). Dolayısıyla astım kontrolünü değerlendirmede objektif laboratuvar parametrelerine ihtiyaç vardır. Astım kontrolünü değerlendirmede kullanılan diğer bir yöntem ise Astım Kontrol Testi (AKT) ve Çocukluk Çağı Astım Kontrol Testi (CAKT)' dir. Bu anketlerde hastaların gündüz ve gece semptomları, aktivite kısıtlanması, uyku düzeni, kurtarıcı ilaç kullanımı, okul ve iş gücü kaybı, hastaların algı düzeyi, tetikleyicilere maruziyetleri sorgulanmaktadır. Astım kontrol testinin, 4-11 yaş grubu hastalarda (Şekil 2.6) ve 11 yaşından büyük hastalarda (Şekil 2.7) uygulanmak

üzere iki çeşit formu vardır. AKT, Nathan ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, astım kontrolünü hastaların kendi bakış açılarına göre değerlendiren, aynı zamanda hekimlerin bakış açısını da katan bir testtir (160, 161). Biz çalışmamızda çocuklarda astım kontrolünü değerlendirmede GINA kriterleri ve pediatrik AKT gibi subjektif ölçeklerin yanında ekshale NO, serum periostin ve triptaz, idrar lökotrien E4 düzeylerini çalışarak bu objektif laboratuvar parametrelerinin astım kontrolünü değerlendirmede anlamlı olup olmadığını araştırdık.

Çocukluk çağı astım kontrol testi (C-AKT), astım kontrolünün seviyesinin belirlenmesinde GINA kılavuzları ile birlikte yaygın olarak kullanılan tamamlayıcı bir testtir. Astım kontrol seviyelerini değerlendirmek için AKT ve C-AKT skorları ile GINA genel olarak birbirleri ile uyumlu görünüyor. Ancak, hastalar tek tek değerlendirildiğinde, hekimin GINA kılavuzuna dayalı belirlediği kontrol düzeyi ile hastaların AKT veya C-AKT'ye dayalı kontrolünün değerlendirilmesi arasında tutarsızlıklar vardır (213-217). Çocuklarda astım kontrolünün seviyesini belirlemek için C-AKT ve GINA kriterlerini karşılaştıran birkaç çalışma yapılmıştır. Yu Hong-Ren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada C-AKT puanları ve GINA kılavuzuna göre astım kontrol düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmış ve ikisinin de çocukluk çağı astım kontrolünü izlemede güvenilir araçlar olduğu ortaya konulmuştur (218). 12 yaşın altında 84 hastayı kapsayan bir başka prospektif çalışmada kontrolsüz astımı öngörmede C-AKT ve AKT sonuçları GINA kriterleri ile karşılaştırılmış ve C-AKT ve AKT'nin GINA kriterleri ile karşılaştırılmasında, sırasıyla 0.89 ve 0.92 AUC değerlerine sahip mükemmel prediktif değerleri bulunmuş. Kontrolsüz astımı öngörmede her iki testte cutof noktası ≤ 19 kullanarak, her iki test için özgüllük % 100, ancak duyarlılık %33 bulunmuş (219). Düşük duyarlılığın nedeni de diğer çalışmalarda olduğu gibi hastaların ve ailelerin hastanın kontrol durumunu olduğundan abartılı yansıtmamasından kaynaklandığı öne sürülmüş (214, 215, 217, 220, 221). 314 hastanın dahil edildiği daha geniş çaplı bir çalışmada ise C-AKT ve GINA kontrol seviyesi arasındaki çalışma grubunun % 26.7'sinde (84/314) tutarsızlık tespit edilmiş ve bu uyumsuzluğu etkileyebilecek herhangi bir risk faktörü bulunamamış (222). Biz çalışmamızda GINA ve AKT karşılaştırmasını GINA sınıflamasındaki kısmi kontrollü hastaları da kontrolsüz gruba dahil ederek, tüm hastalar kontrollü ve kontrolsüz olarak iki grupta toplayarak yaptık ve sonucunda

pediatrik AKT değerlerinin astım kontrolsüzlüğünde öngörmede tanısal değeri olduğunu gördük. Pediatrik AKT için 21 cut-off değerininin kontrolü öngörmede 20 değerine göre sensitivitesini daha yüksek saptadık. AKT için cut-off değerini 20 olarak karşılaştırma yaptığımızda AKT ve GINA arasındaki uyumsuzluk % 28.7iken; AKT cut-off değeri 21 olarak iki grup arasında karşılaştırma yaptığımızda toplam uyumsuzluğu %13.8 olarak saptadık. Bu bulgular GINA ve AKT arasında kontrol düzeyini öngörmede uyumsuzluk olduğunu ve uyumsuzluğun özellikle GINA'ya göre kısmi kontrollü grupta daha belirgin olduğunu göstermektedir. AKT kontrol sınırının 20'den 21'e çıkarılmasıyla uyumsuzluğun azaldığı gözlenmekle birlikte özellikle kontrolsüz grupta dikkate değer oranda devam etmektedir.

Hava yolu inflamasyonunun indirek bir kanıtı olan fraksiyone ekshale nitrik oksitin; yakın zamanda astımın rutin tedavisine yol göstermede bir yardımcı olarak kullanılması önerilmiştir (116). Astım tedavisinin hedefi hava yolu inflamasyonunun kontrolüdür ve FeNO hava yolu inflamasyonunun bir göstergesi olduğundan astım kontrolüyle zorunlu bir ilişkisi vardır. FeNO ölçümü basit, invaziv olmayan bir testtir ve pediatri poliklinik koşullarında kolayca ölçülebilir. FeNO ölçümleri inhale kortikosteroidlerle yapılan tedaviye yanıt olarak doz bağımlı biçimde azalır (223, 224). FeNO 'in solunum yolu aşırı duyarlılığı derecesi ile indüklenen balgamdaki eozinofiller arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (225). GINA yönergelerine ve FeNO ölçümlerine göre astım kontrolü arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır. Hindistanda 5-15 yaş arasındaki 207 astımlı hastada yapılan bir çalışmada; GINA yönergeleri ve FeNO düzeylerine göre hastaların astım kontrol durumları karşılaştırılmış ve 5-15 yaş arasındaki çocuklarda kontrollü ve kontrolsüz astımın değerlendirilmesinde FeNO ölçümünün iyi bir ayırt edici değere sahip olmadığı anlaşılmıştır. FeNO ölçümünün havayolu inflamasyonu ile ilgili yararlı bilgiler verdiği ancak astım kontrolü için bir vekil olarak kullanılamayacağı ortaya konulmuştur (226). 7 yaş ve daha büyük 140 atopik astımlı çocuk hastada GINA yönergeleri ile kontrol durumu belirlenen kesitsel bir araştırmada ise FeNO düzeyleri; inhale kortikosteroid tedavisi alan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasada kontrol düzeyi düşük olan hastalarda iyi kontrollü hastalara göre artmış olarak bulunmuş. Bunun yanında inhale kortikosteroid almayan vakalarda ise FeNO düzeyleri GINA 'ya göre kötü astım kontrolü ile korelasyon göstermiştir (227). ABD

Louisiana Eyaletinde yapılan 6 ile 86 yaşları arasında 100 çocuk ve erişkin astım hastasının dahil edildiği çalışmada ise GINA'ya dayanan astım kontrolü ile FeNO düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış (228). Astım kontrolünü değerlendirmede semptom skorlaması, GINA yönergeleri, solunum fonksiyon testi ve FeNO düzeylerini değerlendiren, 6 yaş ve daha büyük 107 çocuk hastada yapılan çalışmada C-AKT ile GINA ve solunum fonksiyonları (FEV1) arasındaki ilişki anlamlı bulunmuş ancak FeNO arasında ilişki saptanmamış (229). Biz çalışmamızda FeNO düzeylerini GINA'ya göre kontrolsüz grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptadık. FeNO düzeyinin GINA'ya göre astım kontrolsüzlüğünü öngörmedeki etkisini değerlendirmek için yaptığımız ROC analizinde FeNO değerinin astım kontrolsüzlüğünü ön görmede tanısal değeri olduğunu gördük ve ekshale nitrit oksit için en uygun değeri 17,5 ppm olarak saptadık. Bu bulgular FeNO'nun astım kontrolünü değerlendirmede kullanılabilecek yardımcı bir laboratuvar parametresi olduğu düşündürmektedir.

Periostin 1993 yılında fare peridontal ligamentinde tanımlanan bir matriks proteindir. Bronşial fibroblastlar ve epitel hücreleri tarafından salgılanır, immünmodülatör olarak görev yapar, bağ dokusunu onarır ve fibrojeneze katkıda bulunur. Bu protein, fibroblastların ve epitel hücrelerin yüzeyinde bulunan integrinlere bağlanır. Başlıca işlevi; fibronektin, tenascin-c ve kollojen V'ye bağlanarak doku yapısını ifade eder. Periostin geninin ekspresyonunu, bronşial epitelyal hücrelerde, IL13, IL4 tarafından düzenlenir (172). Serum periostin düzeyleri çok düşük değişkenlik ve yüksek tekrarlanabilirlik sergiler. Bazı yazarlara göre bu proteinkronik inflamasyonun ve erişkinlerde ağır astımın altında yatan Th2 mekanizmasının güvenli ve stabil bir belirteçidir (176). Periostin ile bronşial obstrüksiyon, yüksek FeNO düzeyleri ve erişkinlerdeki eozinofili arasında bağlantı kurulmuştur (230-232). Periostinin etkilerinden biri nötrofil ve eozinofil gibi hücreleri hava yoluna çekmektir. Enflamasyon hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller TGF- β ve sitokin ekspresyonunun indüksiyonu yoluyla periostinin ve diğer hücre matris proteinlerinin sentezlenmesini uyarır (233). Farelerde yapılan bir çalışmada periostinin atopik dermatitte cildin kronik enflamasyonuna katkıda bulunduğu ve tıpkı hava yolu inflamasyonuna benzer bir Th2 ve Th1cevabını ortaya çıkarttığı belirtilmiştir (234). Yapılan son çalışmalara göre astımlı hastaların yaklaşık yarısının

T helper 2 aracılıklı fenotipe sahip olduğu gösterilmiştir ve periostin de Th2 aracılıklı havayolu inflamasyonunda potansiyel biyobelirteç olarak keşfedilmiş yeni bir belirteçtir. Periferik kandaki periostin proteinleri havayolu eozinofilik inflamasyonu ile korelasyon gösterir ve bu nedenle Th2 inflamasyonunu hedefleyen astım tedavileri için hastaları seçmek için bir biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeline sahiptir. Bu bağlamda, serum periostin düzeyinin; periferik kanda ve indükte balgamda eozinofil sayısının artışıyla ve astım kontrolünde ciddi ve kontrolsüz astımlılarda astım kontrolü ile ilişkili olduğu bulunmuştur (176). İspanyada yapılan GINA'ya ve FEV1 değerlerine göre kontrolsüz astımı olan 5-14 yaş arasındaki çocuklarda yapılan araştırmada; serum periostin düzeyleri diğer çalışmalara göre çok yüksek çıkmıştır. Ancak bu çalışmada kontrollü ve doğru tedavi alan hasta olmadığından kontrollü ve kontrolsüz astım arasındaki klinik önem ortaya konulamamıştır (235). Kenemitsu ve arkadaşları periostinin yüksek serum seviyelerinin astımlı hastalarda akciğer fonksiyonunda daha fazla düşüş ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır(236). 50 orta dereceli astımlı erişkin hastada yapılan bir çalışmanın ana bulgusu olarak; kontrolsüz orta dereceli astımlılarda serum periostin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. 20 yaşından büyük 11 sağlıklı, 190 astımlı hastayı kapsayan Japonya'da yapılan bir çalışmada serum periostin konsantrasyonlarının yüksek olduğu hastalarda astım süresi kısa olmasına rağmen FEV1 ve FEV1/FVC düşük olarak gözlemlenmiş ve periostinin solunum fonksiyonlarındaki hızlı düşüşün biyolojik belirteci olduğu doğrulanmıştır (231). Literatürde çocuklarda GINA'ya göre astım kontrol durumunun periostin düzeyleriyle ilişkisini inceleyen bir çalışma henüz yapılmamıştır. Biz çalışmamızda serum periostin düzeyleriniGINA'ya göre kontrolsüz grupta kontrollü gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptadık ve bu belirtecin GINA'ya göre astım kontrolsüzlüğü öngörmedeki etkisini değerlendirmek amacıyla yaptığımız ROC analizi sonucunda serum periostin değerlerinin astım kontrolsüzlüğünde öngörmede tanısal değeri olduğu görülmüştür. Periostin düzeyi için en uygun değeri çalışmamızda 75 ng/ml olarak saptadık.

GINA ve AKT'de kullanılan ölçeklendirme parametreleri daha çok hasta ve ebeveynlerin ifadesine dayanmaktadır. Dolayısıyla bir ölçüde hastaya bağlıdır. Hastaların ve yakınlarının hastalık ve semptomları ile ilgili algı ve tutumları değişkenlik gösterebilir. Semptomlar abartılabileceği gibi gizleniyor de olabilir. Bu

açından bu yöntemlere ek olarak objektif parametrelerin de kullanılabilmesi daha sağlıklı ve doğru kontrol kararı vermemizi sağlayacaktır. Biz hastalarımızda bu durumu değerlendirmek amacıyla GINA ve AKT'ye göre kontrollü olan vakaların ne kadarında periostin ve ekshale NO düzeylerinin yüksek olduğuna baktık. GINA'ya göre kontrollü olan hastaların (n=51) %7.8'inde (n=4) NO ve periostin düzeyi cut-off değerinden yüksek iken, kontrolsüz hastaların %24.8'sinde NO ve periostin düzeyi cut-off değerlerinin altında idi. Sadece GINA ile pediatrik AKT'nin uyumlu olduğu hastalar değerlendirildiğinde; her iki yönetime göre de kontrollü olan 46 hastanın %8.7'inde NO ve periostin düzeyi cut-off değerinden yüksek iken, kontrolsüz olan 92 hastanın %25'inde NO ve periostin düzeyi cut-off değerlerinin altında idi. GINA'ya göre kontrollü hastaların bir kısmında iki inflamasyon belirtecinin birlikte yüksek olması hastaların astım semptomlarını yeterli ifade edemediğini veya gizlediğini düşündürmektedir. Bunun aksine GINA'ya göre kontrolsüz hastaların önemli bir kısmında (%25.7) ise her iki inflamasyon belirteci cut-off değerlerinin altında saptanmıştır. Bu durum her iki belirtecin yeterli prediktif değerinin olmadığını gösterebileceği gibi, hastaların semptomlarını olduğundan fazla algılamasından ve ifade etmesinden kaynaklanıyor olabilir. Dolayısıyla hasta kontrol durumunu değerlendirmede GINA dışında eksale NO ve periostin gibi belirteçlerin kullanılmasının over-undertreatment'ı önlemeye katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Triptaz, insan mast hücrelerinde üretilen ve depolanan temel proteazlardan biridir (237). Salgı granüllerinde yüksek konsantrasyonda bulunur ve mast hücreleri alerjik (IgE aracılıklı) veya alerjik olmayan uyanlarla aktive edilince triptaz diğer vazoaktif aminler ve sitokinler ile birlikte kan dolaşımına inflamatuvar ve immün yanıtı aktive etmek için salınır(238). Bu nedenle, özellikle anafilaksi durumunda ve şiddetli hipersensitivite reaksiyonlarında yüksek serum triptaz seviyeleri daha sık tespit edilmektedir. Ayrıca serum triptaz düzeyleri, hipersensitivite reaksiyonlarının ciddiyet dereceleri ile anlamlı korelasyon göstermektedir(239). Öte yandan, triptaz, uyarıların yokluğunda bile pro-triptaz olarak Mast hücrelerinden sürekli salınmaktadır. Bu temelde triptaz düzeylerini oluşturur ve bireyin mast hücre yükünün bir göstergesidir(238). Yapılan çalışmalarda bazal triptaz düzeyi ile besin alerjisi, anafilaksi şiddeti ve venom alerjisi ile ilişkisi gösterilmiştir (12, 13). Hymenoptera alerjisi olan yetişkin ve çocuklarda yapılan çalışmalar yüksek bazal

triptaz düzeyini şiddetli sistemik reaksiyonlar için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (240, 241). Buna ek olarak, besin alerjisi olan çocuklarda anafilaksi olan grupta olmayanlara göre triptaz düzeyi daha yüksek saptanmıştır (13). Ayrıca kronik ürtikerde de serum triptaz düzeylerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır (242, 243). Triptaz özellikle erken tip hipersensitivite reaksiyonlarında mast hücre degranüle olması sonrası salınan bir mediatördür, mast hücre ise astımda alerjik inflamasyonda rol oynayan önemli hücrelerden birisidir. Astımda IgE aracılı reaksiyon olmasına rağmen şu ana kadar astım şiddeti ya da kontrolü ile bazal triptaz düzeyini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak literatürde triptaz ile astım ilişkisini ortaya koyan çalışmalar vardır. Bir serin proteaz olan triptaz astım ve alerjide anahtar bir mediyatör olma potansiyelinde sahiptir ve astımlı hastaların hava yollarına artan düzeylerde bulunmuştur (181). Yapılan çalışmalarda; alerjik astımlı hastaların serumunda ve bronkoalveoler lavaj sıvısında triptaz seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir (182, 183). Hayvan modellerine insan triptazı enjeksiyonu yapılmasının mikrovasküler sızıntıya neden olduğu gösterilirken, hem hayvan hem insan model astım hastalarına triptaz inhibitörü uygulanmasının ardından klinik iyileşme olduğu bildirilmiştir (177, 192-196). Mast hücre triptazının seçici bir inhibitörü olan APC366'nın alerjik astım hastalarına kısa süreli tekrarlayan uygulamalarını takiben hastalarda gözlenen antijen kaynaklı geç alerjik reaksiyonun (LAR) şiddetini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (195). Tüm bu gözlemler, triptazın atopik astım patogeneğinde rol oynayan önemli bir proinflamatuvar mediatör olduğunu kuvvetle göstermektedir. Benzersiz bir mast hücre degranulasyon markeri olan triptazın orta ve ağır yetişkin alerjik astımın tanı evresinde yüksek olduğu ve bu molekülün alerjik astımın ilerlemesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (194). Biz çalışmamızda ise serum triptaz düzeyi ile astım kontrol durumu arasında ilişki olup olmadığını inceledik. Biz kontrollü kısmı kontrollü ve kontrolsüz gruplar arasında fark saptamadık ancak triptaz ile periostin düzeyi ve total eozinofil sayısı arasında zayıf korelasyon saptanması bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

LTE₄, LTC₄ ve LTD₄ ile birlikte sisteinil lökotrienler olarak kabul edilir. Bunlar, araşidonik asit metabolizmasının sikloksijenaz 1/2 yollarla oluşturduğu ürünlerdir. LTE₄, bu yolağın ölçülebilir kararlı son ürünüdür. HE Mei-Juan ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut astımlı çocuklarda idrar LTE4 düzeyinin önemli derecede arttığı gösterilmiş ve üriner LTE4'ün astımın teşhisi için yararlı bir belirteç olduğugösterilmiştir (244). Vachier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ağır astımlı hastalarda bazal lökotrien E4 düzeyi hafif astımlılara göre yüksek saptanmıştır (10). Ancak bunun tam tersi sonuç veren çalışma da bulunmaktadır (11). Rabinovitch ve arkadaşları, inhale kortikosteroid ve uzun etkili β_2 agonisti ile tedavi edilen çocuklarda günlük üriner LTE4 üretimi ile akciğer fonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve üriner LTE4 artışının FEV-1'deki azalmalar ile korelasyon gösterdiğini bulmuştur. Rabinovitch ve arkadaşları aynı zamanda lökotrien reseptör antagonistlerinin günlük FEV1 azalmalarına karşı koruduğunu da göstermiştir (208). 63 astımlı çocuk hastanın ve 25 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada üriner LTE4 düzeylerinin çocuklarda akut astım atakları sırasında belirgin olarak yükseldiği ve atakların şiddeti ile üriner LTE4 düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu ortaya konulmuştur. Başka bir çalışmada hafif-orta şiddetli astımı olan çocuklarda, üriner LTE4/ FeNO oranı yükseldikçe montelukasta olan cevabın (IKS'e göre) daha yüksek olduğu görülmüştür (245).Egzersizle tetiklenen astımlı çocuklarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla egzersiz testi sonrası üriner LTE4 konsantrasyonlarında belirgin olarak daha yüksek değişiklikler saptanmış ve böylelikle üriner LTE4' ün çocuklarda egzersizle tetiklenen astım kontrolünü değerlendirmede invaziv olmayan bir seçenek olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (246). Literatürde yukarıda bahsettiğimiz gibi çocukluk çağı astımında idrarda LTE4 ün birçok açıdan değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur Ancak çocukluk çağı astım kontrol düzeyi ile idrar lökotrien E4 düzeyleri arasında ilişkiyi doğrudan değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda GINA' ya göre kontrol durumunu belirlediğimiz hastalarımızda idrarda lökotrien E4 düzeylerinde anlamlı bir fark saptamadık. Bu bilgiler; üriner lökotrien E4 astım tanısı koymada ve astımda solunum fonksiyonlarını ve tedaviye cevabı öngörmeye iyi bir yönlendirici seçenek olabileceğini, ancak astım kontrolünü öngörmeye iyi bir belirteç olmadığını düşündürmektedir.

Solunum fonksiyon testleri pediatrik astımlı hastalarda hava yolu obstrüksiyonunun derecesini belirlemek için zorlu inspirasyon ve ekspirasyon sırasında akciğer hacminde ve hava akımındaki değişiklikleri incelemek için

kullanılır. Pediyatrik hastalar solunum fonksiyon testine tabi tutulması için 5 yaşından büyük olmalıdır. Mitra ve arkadaşları solunum fonksiyon testleri normal olan pediyatrik hastalarda astım semptomlarının devam edebileceğini ve solunum fonksiyon test sonuçlarının çocuklarda semptomlar ile iyi korele olmadığını göstermiştir (247). 2013 yılında Tayvan’da yapılan 5-11 yaşlarında 172 astımlı çocuğun dahil edildiği bir çalışmada da aynı şekilde pediatrik AKT skoru ile solunum fonksiyon testlerinin korele olmadığı görülmüştür (248). Bunun tam tersi olarak Japonyada 2008 ve 2009 yılları arasında yine 5-11 yaş arasındaki 258 astımlı hastayı kapsayan bir çalışmada ise pediatrik AKT skorları ile FEV1 değerlerinin korele olduğu görülmüştür (249). Çocukluk çağı astımında solunum fonksiyon testleri genellikle normal sınırlarda olduğundan semptomlarla çoğunlukla korele değildir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kontrollü kısmi kontrollü ve kontrolsüz grupta FEV 1 yüzdesi açısından anlamlı bir fark saptanmadı. FEV1 astım takibinde faydalı bir parametredir ancak çocuklarda genelde normal sınırlarda olması kullanılabilirliğini ve prediktif değerini azaltmaktadır.

Obeziteyi astım için bir risk faktörü olarak destekleyen çok sayıda epidemiyolojik kanıtlar vardır(250-252). Obezite ve astım bazı çocuklarda birlikte görülse de, çocukluk çağında obezitenin astım fenotipini etkilediği ve modifiye ettiği bir ‘obez astım’ fenotipinin varlığına dair kanıtlar giderek artmaktadır(253, 254). Astımlı çocuklarda obezitenin; artmış semptomlara, kötü kontrol durumuna daha sık ve/veya şiddetli alevlenmelere inhale kortikosteroidlere yanıtın azalmasına ve hayat kalitesinde düşüşe neden olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur(255-261). Ayrıca 100.000’ den fazla yatan astım hastasının değerlendirildiği bir analizde ise, obezite mekanik ventilasyon olasılıkları ve daha uzun süreli kalış oranı ile ilişkilendirilmiştir (258). Obezite ile astım kontrolü arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların birinde 5-18 yaş arası 400 astım hastası ve 200 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınmış ve ağır persistan kontrolsüz astım ile obezite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş. Obez ve kontrolü zor olan astımı olan hastalarda hem astım kontrolü hem de kilo kontrolüne yönelik tedavi yaklaşımlarının gerekliliği öne sürülmüştür (262). 2015 yılında Portekizde 98 astımlı çocuk üzerinde yapılan çalışmada da obezite GINA kriterlerine göre kontrolsüzlük için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (263). Yine aynı şekilde 3066 astımlı çocuk hastanın dahil edildiği çalışmada da

obezitenin kontrolsüz astım için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçların aksine çocukluk çağında yapılan çalışmalarda obezite ve astım kontrol düzeyi arasında ilişki saptamayan çalışmalarda bulunmaktadır (264, 265). Biz çalışmamızda astım kontrol durumu ile vücut kitle indeksi ve obezite arasında herhangi bir ilişki saptamadık ancak bizim çalışmamızda 160 hastanın 27 sinde (%16,9) obezite mevcuttu. İlişki saptayamamamızın nedeni obez hasta sayımızın yetersiz olması olabilir.

Eozinofiller özellikle alerjik hastalıkların patogenezinde önemli rolü olan çok fonksiyonlu lökositlerdir. Eozinofiller büyük ölçüde mukozal dokularda bulunurlar ve astımlı hastalarda hava yollarındaki sayıları artmıştır. Eozinofiller major temel protein (MBP; major basic protein) salgılayarak hava yolu epitel hücrelerini hasta uğratabilirler ve aynı zamanda sistinil lökotrienler ve büyüme faktörleri de üretirler. Bununla birlikte eozinofillerin remodelingde ve büyüme faktörlerini salgılamada da etkileri olduğu bilinmektedir (75). Yüksek kan eozinofil sayısının astım alevlenmesi için bir risk faktörü olduğunu ve eozinofil sayısının astım alevlenmelerinde yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (266-268). Ayrıca periferik eozinofil sayılarının astımda semptomların ciddiyetiyle, hava akımı kısıtlılığı derecesi ile korele olduğu da gösterilmiştir (269, 270). Oomen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada okul öncesi çocuklarda akut alevlenmelerde sistemik eozinofil aktivasyonu olduğu görülmüştür (271). Bazı longitudinal epidemiyolojik çalışmalarda okul öncesi yaş grubundaki çocuklarda yüksek kan eozinofili varlığı, alerjik duyarlanmadan bağımsız olarak okul çağında astımın devam etmesi ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (272-274). Julian ve arkadaşlarının ABD’ de yaptığı 2701 astım hastasının dahil edildiği geniş çaplı bir retrospektif çalışmada yüksek kan eozinofil değerlerinin astım kontrolünden bağımsız olarak, hem kontrollü hem de kontrolsüz hastalarda hastanede yatış sayısını ve maliyeti arttığı bulunmuştur (275). 40’ ı atakta 15’i semptomsuz toplam 55 astımlı ve 15 sağlıklı çocuğun dahil edildiği başka bir araştırmada ise semptomsuz astım tanılı hastalarda sağlıklı gruba göre eozinofil sayısının daha fazla olduğu ve atak durumunda da eozinofil aktivasyonunda ek bir artış olduğu gösterilmiştir (276). Vedel-Krogh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yüksek eosinofil düzeyleri ile şiddetli ve orta şiddetli astım alevlenmeleri ile ilişkili bulunmuş (277). Siroux ve

arkadaşlarının yaptığı 16 yaşının altında 216 astımlı çocuğun katıldığı çalışmada ise kan eozinofil düzeyiyle astım şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır (278). Biz çalışmamızda ise hastaların kontrol durumu ile total eozinofil sayıları ile anlamlı bir ilişki saptamadık ancak serum eozinofil sayısı ile ekshalasyon NO ve serum triptaz düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), sistemik inflamasyonu değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Nötrofil / lenfosit oranı (NLO) gibi inflamasyon hücresi oranları çeşitli kanserlerde, kalp hastalıklarında, kronik böbrek hastalığında kötü klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (279-282). NLO, astımda görülebilen sistemik bir inflamatuvar yanıtı yansıttığı düşünülmektedir (283). Astım ve NLO ilişkisini ortaya koyan literatürde çok az sayıda çalışma vardır. 2016 yılında Türkiye’de Doğru ve arkadaşlarının yaptığı 469 astımlı çocuk hastayı 170 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmada NLO astımlı çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmış ve ortalama NLO ile hastaneye yatış sayısı arasında zayıf korelasyon gösterilmiştir (284). 2017 yılında Çin’de yapılan bir erişkin astım çalışmasında da astım hastalarında kontrol grubuna göre NLO anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(285). Biz çalışmamızda kontrollü kontrolsüz ve kısmi kontrollü 3 grup arasında NLO’nda fark olup olmadığına baktık ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. NLO oranının astımlı hastalarda yüksek olduğunu bildiren veriler olmakla birlikte astım kontrol düzeyini öngörmede etkin bir belirteç olmadığı görülmektedir.

Ortalama trombosit hacmi (MPV) ölçümü ucuz, etkili, kolay ve yararlı olması nedeniyle platelet aktivasyonunu dolaylı olarak gösteren iyi bir yöntemdir (286). Ortalama trombosit hacmi trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir ve platelet fonksiyonu ve aktivasyonu ile korelasyon gösterir (287). Son yıllarda yapılan çalışmalarda trombositlerin de inflamasyonda rol oynadıkları ve astım da dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar akciğer hastalıklarında aktive oldukları gösterilmiştir (288-292). Nacaroglu ve arkadaşlarının 95 astımlı çocuk hasta ve 100 sağlıklı çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada astımlı çocukların alevlenme ve semptomsuz dönemlerdeki MPV düzeylerini sağlıklı kontrole göre karşılaştırmışlar ve her iki karşılaştırmada anlamlı fark bulunamamış. Ancak hasta çocuklarda hem asemptomatik hem de alevlenme durumunda trombosit sayıları anlamlı olarak

yüksek saptanmış (293). Yine Tuncel ve arkadaşlarının 2012 yılında 100 astımlı çocuk 49 sağlıklı kontrol grubunu dahil ettikleri çalışmada aynı şekilde akut astım atağı, asemptomatik grup ve sağlıklı kontrol arasında MPV düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamış ve atopi, enfeksiyon, eozinofili, artmış immünglobulin E ve akut astım atağı şiddetinin; ortalama trombosit hacim değerlerini etkilemediği görülmüş (294). Daha önce yapılmış bir çalışmada bilinen 60'dan fazla genetik polimorfizminin kümülatif etkilerinin sonucunda MPV değerinde %9,9' a kadar oynamalar olabileceği görülmüştür (295). Çalışmamızda biz astım kontrol düzeyi ile MPV arasında anlamlı değişiklik saptamadık, bu durum MPV'nin astım kontrol düzeyini öngörmeye etkin bir belirteç olmadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda GINA'ya göre astım kontrol düzeyi ile p-AKT, ekshale NO ve periostin arasında anlamlı ilişki saptadık. Astım kontrolünü öngörmeye kullanılan GINA ve AKT büyük oranda hasta beyanına dayanmaktadır. Bu nedenle bu yöntemlerin yanında ekshale NO ve periostin gibi objektif parametrelerin kullanılması astımda aşırı veya yetersiz tedavinin önlenmesine katkı sağlayacaktır.

SONUÇLAR

- Çocukluk çağı astımında pediatrik AKT skorunun astım kontrolsüzlüğünü öngörmeye tanınal değeri olduğu saptanmıştır ve cut-off olarak 21 değerin 20 ye göre kontrolsüzlüğü öngörmeye duyarlılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- Ekshale nitrik oksit değerin astım kontrolsüzlüğünü öngörmeye tanınal değeri olduğu ve FeNO düzeyi için en uygun cut-off değeri 17,5 ppm olarak saptanmıştır. Bu laboratuvar parametresinin astım kontrol durumunu objektif olarak öngörmeye kullanılabileceğini ve böylelikle semptomlarını gizleyen hastalarda doğru eksiksiz tedavi uygulamada, semptomlarını abartan hastalarda gereksiz fazla ilaç kullanmayı engellemede yardımcı olacaktır.
- Serum periostin değerin astım kontrolsüzlüğünü öngörmeye tanınal değeri olduğu ve serum periostin düzeyi için en uygun cut-off değeri 75 ng/ml olarak saptanmıştır. Bu laboratuvar parametresinin astım kontrol durumunu objektif olarak öngörmeye kullanılabileceğini ve böylelikle semptomlarını gizleyen hastalarda doğru eksiksiz tedavi uygulamada, semptomlarını abartan hastalarda gereksiz fazla ilaç kullanmayı engellemede yardımcı olacaktır.
- Çocukluk çağı astımında solunum fonksiyon testleri genellikle normal sınırlarda olduğu için astım kontrolünü değlendirmede tek başına yeterli bir parametre değildir
- İdrarda lökotrien E4 düzeyi astım kontrolünü belirlemede etkili bir parametre olarak saptanmamıştır
- Serum triptaz düzeyi astım kontrolünü belirlemede etkili bir parametre olarak saptanmamıştır. Bunda astımın özellikle solunum yollarında lokalize bir hastalık olmasından kaynaklanıyor olabilir
- Obezitenin astım sıklığı ve şiddetini artırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda obezite ile astım kontrol düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup bunda obez hasta sayısının az olmasının rol oynadığını düşünmekteyiz.
- Total eozinofil sayısı astımlı hastalarda kontrollere göre yüksektir. Astımlı hastalarda alt grup analiz yapıldığında ise hastaların kontrol durumu ile total eozinofil sayıları ile anlamlı bir ilişki saptamadık ancak serum eozinofil

sayısı ile ekshale NO ve serum triptaz düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

- NLO’nda fark olup olmadığına baktık ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. NLO oranın astımlı hastalarda yüksek olduğunu bildiren veriler olmakla birlikte astım kontrol düzeyini öngörmeye etkin bir belirteç olmadığı görülmektedir.
- Çalışmamızda biz astım kontrol düzeyi ile MPV arasında anlamlı değişiklik saptamadık, bu durum MPV’nin astım kontrol düzeyini öngörmeye etkin bir belirteç olmadığını düşündürmektedir.



7.KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma.Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016. Available from: www.ginasthma.org.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma P. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
3. Civelek E, Cakir B, Boz AB, Yuksel H, Orhan F, Uner A, et al. Extent and burden of allergic diseases in elementary schoolchildren: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(4):280-8.
4. Bateman E, Bousquet J, Keech M, Busse W, Clark T, Pedersen S. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *European respiratory journal*. 2007;29(1):56-62.
5. Schatz M, Kosinski M, Yaras AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124(4):719-23. e1.
6. Calhoun KH. The role of fractional exhaled nitric oxide in asthma management. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2014;47(1):87-96.
7. Matsumoto H. Serum periostin: a novel biomarker for asthma management. *Allergology International*. 2014;63(2):153-60.
8. Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, Kerr S, Woodruff PG, Hou L, et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- β activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2010;107(32):14170-5.
9. Suzuki N, Hishinuma T, Abe F, Omata K, Ito S, Sugiyama M, et al. Difference in urinary LTE₄ and 11-dehydro-TXB₂ excretion in asthmatic patients. *Prostaglandins & other lipid mediators*. 2000;62(4):395-403.
10. Vachier I, Kumlin M, Dahlén SE, Bousquet J, Godard P, Chanez P. High levels of urinary leukotriene E₄ excretion in steroid treated patients with severe asthma. *Respiratory medicine*. 2003;97(11):1225-9.
11. Misso N, Aggarwal S, Phelps S, Beard R, Thompson P. Urinary leukotriene E₄ and 9 α , 11 β -prostaglandin F₂ concentrations in mild, moderate and severe

- asthma, and in healthy subjects. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004;34(4):624-31.
12. Fellerger C, Hemmer W, Wöhrl S, Sesztak-Greinecker G, Jarisch R, Wantke F. Clinical characteristics and risk profile of patients with elevated baseline serum tryptase. *Allergologia et immunopathologia*. 2014;42(6):544-52.
 13. Sahiner U, Yavuz S, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Yilmaz E, Tuncer A, et al. Serum basal tryptase may be a good marker for predicting the risk of anaphylaxis in children with food allergy. *Allergy*. 2014;69(2):265-8.
 14. Lai C, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009.
 15. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Becker A, Zar HJ, Sly PD, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatric pulmonology*. 2011;46(1):1-17.
 16. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;117(3):549-56.
 17. 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 Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2004;22(4):175.
 18. García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Ureña IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004;59(12):1301-7.
 19. Ni Chroinin, M., et al., Addition of long-acting beta₂-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *The Cochrane Library*, 2009.
 20. Ones U, Akcay A, Tamay Z, Guler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy*. 2006;61(12):1448-53.

21. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;116(2):274-8.
22. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;104(6):1139-46.
23. Palmer LJ, Cookson WO. Genomic approaches to understanding asthma. *Genome research*. 2000;10(9):1280-7.
24. Holberg CJ, Elston RC, Halonen M, Wright AL, Taussig LM, Morgan WJ, et al. Segregation analysis of physician-diagnosed asthma in Hispanic and non-Hispanic white families. A recessive component? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(1):144-50.
25. Longo G, Strinati R, Poli F, Fumi F. Genetic factors in nonspecific bronchial hyperreactivity: an epidemiologic study. *American Journal of Diseases of Children*. 1987;141(3):331-4.
26. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;104(5):895-901.
27. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2013;13(1):70-7.
28. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(13):1211-21.
29. Daley D, Park JE, He J-Q, Yan J, Akhabir L, Stefanowicz D, et al. Associations and interactions of genetic polymorphisms in innate immunity genes with early viral infections and susceptibility to asthma and asthma-related phenotypes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(6):1284-93.
30. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics*. 1985;75(5):859-68.
31. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(2):112-9.
32. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clinical & Experimental Allergy*. 2013;43(1):8-21.
33. DEMİR E, MİDYAT L. Astım Patogenezi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrival Sciences*. 2009;5(3):6-16.

34. 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. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1997;99(6):763-9.
35. Hogaboam C, Carpenter K, Schuh J, Buckland K. *Aspergillus* and asthma—any link? *Medical mycology*. 2005;43(sup1):197-202.
36. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(15):1414-22.
37. Charpin D, Birnbaum J, Haddi E, Genard G, Lanteaume A, Toumi M, et al. Altitude and allergy to house-dust mites. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(983):6.
38. Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills T. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(5):1388-92.
39. Barker JN, Palmer CN, Zhao Y, Liao H, Hull PR, Lee SP, et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007;127(3):564-7.
40. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;108(5):720-5.
41. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *The Lancet*. 2008;372(9643):1049-57.
42. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(5):1501-7.
43. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nature Reviews Immunology*. 2002;2(2):132-8.
44. 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. American journal of respiratory and critical care medicine. 2004;170(8):836-44.
45. McLeish AC, Zvolensky MJ. Asthma and cigarette smoking: a review of the empirical literature. Journal of Asthma. 2010;47(4):345-61.
 46. Young S, Le Souëf PN, Geelhoed GC, Stick SM, Turner KJ, Landau LI. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. New England Journal of Medicine. 1991;324(17):1168-73.
 47. 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. New England Journal of Medicine. 2004;351(11):1057-67.
 48. D'amato G, Liccardi G, D'amato M, Holgate S. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. Clinical & Experimental Allergy. 2005;35(9):1113-24.
 49. Nicolai T. Epidemiology of pollution-induced airway disease: urban/rural differences in East and West Germany. Allergy. 1997;52(s38):26-9.
 50. Hirsch T, Weiland S, Von Mutius E, Safeca A, Gräfe H, Csaplovics E, et al. Inner city air pollution and respiratory health and atopy in children. European respiratory journal. 1999;14(3):669-77.
 51. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Gehring U, Koletzko S, et al. Respiratory health and individual estimated exposure to traffic-related air pollutants in a cohort of young children. Occupational and environmental medicine. 2007;64(1):8-16.
 52. Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell WF, Lebowitz MD, Enright PL. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. American journal of respiratory and critical care medicine. 1998;158(1):289-98.
 53. Oryszczyn M-P, Bouzigon E, Maccario J, Siroux V, Nadif R, Wright A, et al. Interrelationships of quantitative asthma-related phenotypes in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness, and Atopy. Journal of allergy and clinical immunology. 2007;119(1):57-63.

54. Schenker M, Samet J, Speizer F. Risk Factors for Childhood Respiratory Disease: The Effect of Host Factors and Home Environmental Exposures 1–3. *American Review of Respiratory Disease*. 1983;128(6):1038-43.
55. Davis JB, Bulpitt CJ. Atopy and wheeze in children according to parental atopy and family size. *Thorax*. 1981;36(3):185-9.
56. Fergusson D, Horwood L, Shannon F. Parental asthma, parental eczema and asthma and eczema in early childhood. *Journal of chronic diseases*. 1983;36(7):517-24.
57. Sears M, Burrows B, Flannery E, Herbison G, Hewitt C, Holdaway M. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(15):1067-71.
58. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,401 US children. *American journal of epidemiology*. 2011;173(3):310-8.
59. Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, Legal M, FitzGerald JM, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest Journal*. 2006;129(3):610-8.
60. Von Mutius E. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *European Respiratory Journal*. 2001;18(5):872-81.
61. Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, Goepfert P, Laiou E, Quansah R, et al. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;118(4):823-30.
62. Steffensen FH, Sørensen HT, Gillman MW, Rothman KJ, Sabroe S, Fischer P, et al. Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males. *Epidemiology*. 2000;11(2):185-8.
63. Northway Jr WH, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*. 1990;323(26):1793-9.
64. von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *The Journal of pediatrics*. 1993;123(2):223-9.

65. Patelarou E, Chochlidaki M, Vivilaki V, Brokalaki H. Is there a link between wheezing in early childhood and adverse birth outcomes? A systematic review. *International journal of environmental research and public health*. 2009;6(11):2752-61.
66. Evans M, Palta M, Sadek M, Weinstein MR, Peters ME. Associations between family history of asthma, bronchopulmonary dysplasia, and childhood asthma in very low birth weight children. *American journal of epidemiology*. 1998;148(5):460-6.
67. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(6):1238-48.
68. Fogarty A, Britton J. The role of diet in the aetiology of asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2000;30(5):615-27.
69. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(6):1109-17.
70. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(5):1720-45.
71. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:789-815.
72. Education NA, Program P, Lung, Asthma BISEPotMo. Expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma: DIANE Publishing; 1997.
73. Shakoory B, Fitzgerald SM, Lee SA, Chi DS, Krishnaswamy G. The role of human mast cell-derived cytokines in eosinophil biology. *Journal of interferon & cytokine research*. 2004;24(5):271-81.
74. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(1):58-65.
75. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends in immunology*. 2004;25(9):477-82.

76. Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Current opinion in immunology*. 2004;16(6):702-8.
77. Peters-Golden M. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2004;31(1):3-7.
78. Kotiranta-Ainamo A, Rautonen J, Rautonen N. Interleukin-10 production by cord blood mononuclear cells. *Pediatric research*. 1997;41(1):110-3.
79. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2003;33(12):1622-8.
80. Nyenhuis SM, Schwantes EA, Evans MD, Mathur SK. Airway Neutrophil Inflammatory Phenotype In Older Asthma Subjects. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(5):1163.
81. Chung K. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *European Respiratory Journal*. 2000;15(5):961-8.
82. Groneberg D, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy*. 2004;59(11):1139-52.
83. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacological reviews*. 1998;50(4):515-96.
84. R. Leff A. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annual review of medicine*. 2001;52(1):1-14.
85. Smith AD, Taylor DR. Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma? *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2005;5(1):49-56.
86. Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. The Strudure of Large and Small Airways in Nonfatal and Fatal Asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:405-10.
87. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V, et al. Airway remodeling in asthma. *CHEST Journal*. 2003;123(3_suppl):417S-22S.
88. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy*. 1997;52(s39):1-34.
89. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, Chan V, Fixman ED, Hamid QA, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114(2):S2-S17.

90. Evans CM, Kim K, Tuvim MJ, Dickey BF. Mucus hypersecretion in asthma: causes and effects. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2009;15(1):4.
91. Cockcroft DW. How best to measure airway responsiveness. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(7):1514-5.
92. James AL, Paré PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(1):242-6.
93. Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, LeSOUËF PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163(1):37-42.
94. Boran P, Tokuç G, Pisgin B, Öktem S. Assessment of quality of life in asthmatic Turkish children. *The Turkish journal of pediatrics*. 2008;50(1):18.
95. Bossley C, Saglani S, Kavanagh C, Payne D, Wilson N, Tsartsali L, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *European Respiratory Journal*. 2009;34(5):1052-9.
96. Xuan AD, Lebeau C, Roche R, Ferriere A, Chaussain M. Inhaled terbutaline administered via a spacer fully prevents exercise-induced asthma in young asthmatic subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of international medical research*. 1989;17(6):506-13.
97. Liu AH., Covar RA., Spahn JD., and Leung DYM. Childhood asthma. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Nelson Textbook of Pediatrics, 2007, 18th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, pp.953-70.
98. Szeffler SJ. Advances in pediatric asthma in 2010: addressing the major issues. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(1):102-15.
99. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF, Sorkness C, Szeffler SJ, et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Controlled clinical trials*. 2004;25(3):286-310.
100. Frey U, Stocks J, Sly P, Bates J. Specification for signal processing and data handling used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. *European Respiratory*

- Society/American Thoracic Society. *European Respiratory Journal*. 2000;16(5):1016-22.
- 101.Sly PD, Cahill P, Willet K, Burton P. Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. *Bmj*. 1994;308(6928):572-4.
- 102.Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax*. 1997;52(11):946-52.
- 103.Van Wonderen KE, Van Der Mark LB, Mohrs J, Bindels PJ, Van Aalderen WM, Ter Riet G. Different definitions in childhood asthma: how dependable is the dependent variable? *European Respiratory Journal*. 2010;36(1):48-56.
- 104.Kalyoncu A, Çöplü L, Selcuk Z, Emri A, Kolacan B, Kocabaş A, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy*. 1995;50(5):451-5.
- 105.Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos N, Bousquet P, Burney P, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18-24.
- 106.Menardo, J. and J. Bousquet, Early diagnosis of allergy in infancy. *Allergy Clin Immunol International*, 1996. 8: p. 155-7.
- 107.National Heart L, Institute B. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Full Report 2007. August 28, 2007. 2007.
- 108.Yildiz F, Baflyit I, Ilgazli A. Comparison of induced sputum cell counts in COPD and asthma. *Turkish Respiratory Journal*. 2003;4(2):324-9.
- 109.Pizzichini M, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(4):866-9.
- 110.Oğuzülgen İ, Türктаş H, Levent E, Erbaş D. Akut astma atağındaki hastalarda ekshale nitrik oksid ölçümü. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1999;47(3):259-64.

- 111.Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, Cole PJ, Hansell DM, Logan-Sinclair R, et al. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(6):1889-93.
- 112.Vos TA, Gouw A, Klok PA, Havinga R, van Goor H, Huitema S, et al. Differential effects of nitric oxide synthase inhibitors on endotoxin-induced liver damage in rats. *Gastroenterology*. 1997;113(4):1323-33.
- 113.Lundberg J, Rinder J, Weitzberg E, Lundberg J, Alving K. Nasally exhaled nitric oxide in humans originates mainly in the paranasal sinuses. *Acta Physiologica*. 1994;152(4):431-2.
- 114.Barnes PJ, Liew F. Nitric oxide and asthmatic inflammation. *Immunology today*. 1995;16(3):128-30.
- 115.Lang DM, Polansky M. Patterns of asthma mortality in Philadelphia from 1969 to 1991. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(23):1542-6.
- 116.Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012.
- 117.Chernick, V. and T. Boat, *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 1998. WB Saunders Co., Philadelphia: p. 806-807.
- 118.Elder, J.S., et al., *Nelson textbook of pediatrics*. 2007, Saunders.
- 119.Braun-Fahrländer C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2003;3(5):325-9.
- 120.Jarjour NN. Asthma in Adults: Evaluation and Management. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW (eds). *Allergy. Volume II*. 6th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 2003;1257-81.
- 121.Lemanske RF, Busse WW. Astma. *J Allergy Clin Immunol*, 2003;111:502-19.
- 122.Travers J, Marsh S, Williams M, Weatherall M, Caldwell B, Shirtcliffe P, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax*. 2007;62(3):219-23.

123. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000;2000(343):332-6.
124. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(1):59-99.
125. Adams N, Bestall J, Jones P, Lasserson T, Griffiths B, Cates C. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *The Cochrane Library*. 2005.
126. Jeffery P, Godfrey R, Ädelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson S-A. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma: a quantitative light and electron microscopic study. *American Review of Respiratory Disease*. 1992;145(4_pt_1):890-9.
127. Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *The Cochrane Library*. 2003.
128. Adams N, Jones P. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respiratory medicine*. 2006;100(8):1297-306.
129. Meibohm B, Hochhaus G, Rohatagi S, Möllmann H, Barth J, Wagner M, et al. Dependency of cortisol suppression on the administration time of inhaled corticosteroids. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1997;37(8):704-10.
130. Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Toraks Dergisi 2009.
131. Astım Tedavisi, Yeni hedefler, Yeni tedaviler Bıvbek S. Başak matbaacılık 2006.
132. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *CHEST Journal*. 2006;129(1):15-26.

133. Ducharme, F.M., et al., Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010.
134. Gappa M, Zachgo W, von Berg A, Kamin W, Stern-Sträter C, Steinkamp G. Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma: A double-blind, randomized trial (VIAPAED). *Pediatric pulmonology*. 2009;44(11):1132-42.
135. Bateman E, Hurd S, Barnes P, Bousquet J, Drazen J, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *European Respiratory Journal*. 2008;31(1):143-78.
136. Dicipinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *Journal of Asthma*. 2002;39(4):291-7.
137. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax*. 2000;55(6):478-83.
138. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *The Lancet*. 1999;353(9146):57-62.
139. Ostrom NK, Decotiis BA, Lincourt WR, Edwards LD, Hanson KM, Rosenzweig JRC, et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *The Journal of pediatrics*. 2005;147(2):213-20.
140. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Archives of disease in childhood*. 2010;95(5):365-70.
141. Wouden J, Tasche M, Bernsen R, Uijen J, Jongste J, Ducharme F. Sodium cromoglycate for asthma in children. *The Cochrane Library*. 2003.
142. Magnussen H, Reuss G, Jo R. Methylxanthines inhibit exercise-induced bronchoconstriction at low serum theophylline concentration and in a dose-dependent fashion. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1988;81(3):531-7.
143. Louis, M. B. (2007). Astım, Çocuk Göğüs Hastalıkları. (N. Güler, Çev). 95-115.

- 144.Güler, N., Ertuğrul, T. (2007). Alerjik Hastalıklar. *Pediatric El Kitabı*. 1, 117-141.
- 145.Rowe B, Spooner C, Ducharme F, Bretzlaff J, Bota G. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *The Cochrane Library*. 2001.
- 146.Lederle FA, Pluhar RE, Joseph AM, Niewoehner DE. Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of internal medicine*. 1987;147(12):2201-3.
- 147.Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, Tonascia J, Green RP, Strunk RC. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics*. 2008;122(1):e53-e61.
- 148.Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309-16.
- 149.Holgate S, Chuchalin A, Hebert J, Lötvall J, Persson G, Chung K, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004;34(4):632-8.
- 150.Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001;108(2):e36-e.
- 151.Lemanske RF, Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics*. 2002;110(5):e55-e.
- 152.Williams S, Winner S, Clark T. Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. *Thorax*. 1981;36(8):629-31.
- 153.McDonald N, Bara A, McKean MC. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. *The Cochrane Library*. 2003.
- 154.Rudnitsky GS, Eberlein RS, Schoffstall JM, Mazur JE, Spivey WH. Comparison of intermittent and continuously nebulized albuterol for treatment of asthma in an urban emergency department. *Annals of emergency medicine*. 1993;22(12):1842-6.

- 155.Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *Jama*. 1988;260(4):527-9.
- 156.Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *The American journal of medicine*. 1999;107(4):363-70.
- 157.Rowe BH, Bretzlaff J, Bourdon C, Bota G, Blitz S, Camargo CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *The Cochrane Library*. 2000.
- 158.Lemanske RF, Busse WW. 6. Asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;111(2):S502-S19.
- 159.Soyer O, Beyhun N, Demir E, Yıldırım S, Bingöl Boz A, Altınel N, et al. A multicenter survey of childhood asthma in Turkey–II: Utilization of asthma drugs, control levels and their determinants. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2009;20(2):172-9.
- 160.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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;113(1):59-65.
- 161.Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119(4):817-25.
- 162.Liu AH, Zeiger RS, Sorkness CA, Ostrom NK, Chipps BE, 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(2):267-73. e1.
- 163.Gustafsson LE, Leone A, Persson M, Wiklund N, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochemical and biophysical research communications*. 1991;181(2):852-7.
- 164.Alving K, Janson C, Nordvall L. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respiratory research*. 2006;7(1):67.
- 165.Lim KG, Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *CHEST Journal*. 2008;133(5):1232-42.

166. Donnelly LE, Barnes PJ. Expression and regulation of inducible nitric oxide synthase from human primary airway epithelial cells. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2002;26(1):144-51.
167. Taylor D, Pavord I. Biomarkers in the assessment and management of airways diseases. *Postgraduate medical journal*. 2008;84(998):628-34.
168. Condorelli P, Shin H-W, Aledia AS, Silkoff PE, George SC. A simple technique to characterize proximal and peripheral nitric oxide exchange using constant flow exhalations and an axial diffusion model. *Journal of Applied Physiology*. 2007;102(1):417-25.
169. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(3):231-7.
170. Ergenekon E, Gücüyener K, Dursun H, Erbaş D, Öztürk G, Koç E, et al. Nitric oxide production in newborns under phototherapy. *Nitric Oxide*. 2002;6(1):69-72.
171. Paraskakis E, Brindicci C, Fleming L, Krol R, Kharitonov SA, Wilson NM, et al. Measurement of bronchial and alveolar nitric oxide production in normal children and children with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(3):260-7.
172. Takayama G, Arima K, Kanaji T, Toda S, Tanaka H, Shoji S, et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;118(1):98-104.
173. Blanchard C, Mingler M, McBride M, Putnam P, Collins M, Chang G, et al. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal immunology*. 2008;1(4):289-96.
174. Sehra S, Yao W, Nguyen ET, Ahyi A-NN, Tuana FMB, Ahlfeld SK, et al. Periostin regulates goblet cell metaplasia in a model of allergic airway inflammation. *The Journal of Immunology*. 2011;186(8):4959-66.

175. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(5):388-95.
176. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(3):647-54. e10.
177. He S, Peng Q, Walls AF. Potent induction of a neutrophil and eosinophil-rich infiltrate in vivo by human mast cell tryptase: selective enhancement of eosinophil recruitment by histamine. *The Journal of Immunology*. 1997;159(12):6216-25.
178. He S, Walls AF. Human mast cell tryptase: a stimulus of microvascular leakage and mast cell activation. *European journal of pharmacology*. 1997;328(1):89-97.
179. Zhang H, Yang H, Ma W, He S. Induction of IL-13 production and upregulated expression of protease activated receptor-1 by RANTES in a mast cell line. *Cytokine*. 2011;53(2):231-8.
180. Malamud V, Vaaknin A, Abramsky O, Mor M, Burgess LE, Ben-Yehudah A, et al. Tryptase activates peripheral blood mononuclear cells causing the synthesis and release of TNF- α , IL-6 and IL-1 β : possible relevance to multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 2003;138(1):115-22.
181. Bradding P, Walls AF, Holgate ST. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;117(6):1277-84.
182. Taira M, Tamaoki J, Kondo M, Kawatani K, Nagai A. Serum B12 tryptase level as a marker of allergic airway inflammation in asthma. *Journal of Asthma*. 2002;39(4):315-22.
183. Wenzel SE, Fowler III AA, Schwartz LB. Activation of pulmonary mast cells by bronchoalveolar allergen challenge: in vivo release of histamine and tryptase in atopic subjects with and without asthma. *American Review of Respiratory Disease*. 1988;137(5):1002-8.

- 184.Cairns JA, Walls AF. Mast cell tryptase is a mitogen for epithelial cells. Stimulation of IL-8 production and intercellular adhesion molecule-1 expression. *The Journal of Immunology*. 1996;156(1):275-83.
- 185.Compton SJ, Cairns JA, Holgate ST, Walls AF. The role of mast cell tryptase in regulating endothelial cell proliferation, cytokine release, and adhesion molecule expression: tryptase induces expression of mRNA for IL-1 β and IL-8 and stimulates the selective release of IL-8 from human umbilical vein endothelial cells. *The Journal of Immunology*. 1998;161(4):1939-46.
- 186.Compton S, Cairns J, Holgate S, Walls A. Human mast cell tryptase stimulates the release of an IL-8-dependent neutrophil chemotactic activity from human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). *Clinical & Experimental Immunology*. 2000;121(1):31-6.
- 187.Berger P, Perng D-W, Thabrew H, Compton SJ, Cairns JA, McEuen AR, et al. Tryptase and agonists of PAR-2 induce the proliferation of human airway smooth muscle cells. *Journal of Applied Physiology*. 2001;91(3):1372-9.
- 188.He S, Gaça MD, Walls AF. A role for tryptase in the activation of human mast cells: modulation of histamine release by tryptase and inhibitors of tryptase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1998;286(1):289-97.
- 189.He S, Aslam A, Gaça MD, He Y, Buckley MG, Hollenberg MD, et al. Inhibitors of tryptase as mast cell-stabilizing agents in the human airways: effects of tryptase and other agonists of proteinase-activated receptor 2 on histamine release. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2004;309(1):119-26.
- 190.Cairns JA, Walls AF. Mast cell tryptase stimulates the synthesis of type I collagen in human lung fibroblasts. *Journal of Clinical Investigation*. 1997;99(6):1313.
- 191.Berger P, Girodet P-O, Begueret H, Ousova O, Perng D-W, Marthan R, et al. Tryptase-stimulated human airway smooth muscle cells induce cytokine synthesis and mast cell chemotaxis. *The FASEB Journal*. 2003;17(14):2139-41.
- 192.Clark JM, Abraham WM, Fishman CE, Forteza R, Ahmed A, Cortes A, et al. Tryptase inhibitors block allergen-induced airway and inflammatory responses

- in allergic sheep. American journal of respiratory and critical care medicine. 1995;152(6):2076-83.
193. Wright CD, Havill AM, Middleton SC, Kashem MA, Dripps DJ, Abraham WM, et al. Inhibition of allergen-induced pulmonary responses by the selective tryptase inhibitor 1, 5-bis-{4-[(3-carbamimidoyl-benzenesulfonylamino)-methyl]-phenoxy}-pentane (AMG-126737). Biochemical pharmacology. 1999;58(12):1989-96.
 194. Oh S-W, Pae CI, Lee D-K, Jones F, Chiang GK, Kim H-O, et al. Tryptase inhibition blocks airway inflammation in a mouse asthma model. The Journal of Immunology. 2002;168(4):1992-2000.
 195. Krishna MT, Chauhan A, Little L, Sampson K, Hawksworth R, Mant T, et al. Inhibition of mast cell tryptase by inhaled APC 366 attenuates allergen-induced late-phase airway obstruction in asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2001;107(6):1039-45.
 196. Wang J, Zhang H, Zheng W, Xie H, Yan H, Lin X, et al. Correlation of IL-18 with Tryptase in Atopic Asthma and Induction of Mast Cell Accumulation by IL-18. Mediators of inflammation. 2016;2016.
 197. Duffield-Lillico AJ, Boyle JO, Zhou XK, Ghosh A, Butala GS, Subbaramaiah K, et al. Levels of prostaglandin E metabolite and leukotriene E4 are increased in the urine of smokers: evidence that celecoxib shunts arachidonic acid into the 5-lipoxygenase pathway. Cancer Prevention Research. 2009;2(4):322-9.
 198. Westcott JY, Maxey KM, MacDonald J, Wenzel SE. Immunoaffinity resin for purification of urinary leukotriene E 4. Prostaglandins & other lipid mediators. 1998;55(5):301-21.
 199. Daffern PJ, Muilenburg D, Hugli TE, Stevenson DD. Association of urinary leukotriene E 4 excretion during aspirin challenges with severity of respiratory responses. Journal of allergy and clinical immunology. 1999;104(3):559-64.
 200. O'shaughnessy KM, Wellings R, Gillies B, Fuller RW. Differential effects of fluticasone propionate on allergen-evoked bronchoconstriction and increased urinary leukotriene E4 excretion. American Review of Respiratory Disease. 1993;147(6_pt_1):1472-6.

- 201.O'sullivan S, Roquet A, Dahlen B, Dahlén S, Kumlin M. Urinary excretion of inflammatory mediators during allergen-induced early and late phase asthmatic reactions. *Clinical and Experimental Allergy*. 1998;28:1332-9.
- 202.Green S, Malice M, Tanaka W, Tozzi C, Reiss T. Increase in urinary leukotriene LTE4 levels in acute asthma: correlation with airflow limitation. *Thorax*. 2004;59(2):100-4.
- 203.Liu MC, Dubé LM, Lancaster J, Group ZS. Acute and chronic effects of a 5-lipoxygenase inhibitor in asthma: a 6-month randomized multicenter trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1996;98(5):859-71.
- 204.Wenzel SE, Trudeau JB, Kaminsky DA, Cohn J, Martin RJ, Westcott JY. Effect of 5-lipoxygenase inhibition on bronchoconstriction and airway inflammation in nocturnal asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(3):897-905.
- 205.Pavord ID, Ward R, Woltmann G, Wardlaw AJ, Sheller JR, Dworski R. Induced sputum eicosanoid concentrations in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(6):1905-9.
- 206.Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;113(1):101-8.
- 207.Asano K, Lilly CM, O'Donnell WJ, Israel E, Fischer A, Ransil BJ, et al. Diurnal variation of urinary leukotriene E 4 and histamine excretion rates in normal subjects and patients with mild-to-moderate asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1995;96(5):643-51.
- 208.Rabinovitch N, Zhang L, Gelfand EW. Urine leukotriene E 4 levels are associated with decreased pulmonary function in children with persistent airway obstruction. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(3):635-40.
- 209.Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(2):233-42.
- 210.Micheletto C, Visconti M, Tognella S, Facchini F, Dal Negro R. Aspirin induced asthma (AIA) with nasal polyps has the highest basal LTE4 excretion: a study vs

- AIA without polyps, mild topic asthma, and normal controls. *European annals of allergy and clinical immunology*. 2006;38(1):20-3.
211. Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, Zeiger RS, Chinchilli VM, Larsen G, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;112(5):883-92.
 212. Szeffler SJ, Wenzel S, Brown R, Erzurum SC, Fahy JV, Hamilton RG, et al. Asthma outcomes: biomarkers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(3):S9-S23.
 213. Graham, L.M., Classifying asthma. *CHEST Journal*, 2006. 130(1_suppl): p. 13S-20S.
 214. FitzGerald JM, Boulet L-P, McIvor RA, Zimmerman S, Chapman KR. Asthma control in Canada remains suboptimal: the Reality of Asthma Control (TRAC) study. *Canadian respiratory journal*. 2006;13(5):253-9.
 215. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114(1):40-7.
 216. Raheerison C, Abouelfath A, Gros VL, Taytard A, Molimard M. Underdiagnosis of nocturnal symptoms in asthma in general practice. *Journal of Asthma*. 2006;43(3):199-202.
 217. Rabe K, Vermeire P, Soriano J, Maier W. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *European Respiratory Journal*. 2000;16(5):802-7.
 218. Yu H-R, Niu C-K, Kuo H-C, Tsui K-Y, Wu C-C, Ko C-H, et al. Comparison of the Global Initiative for Asthma Guideline-based Asthma Control Measure and the Childhood Asthma Control Test in Evaluating Asthma Control in Children. *Pediatrics & Neonatology*. 2010;51(5):273-8.
 219. Voorend-van Bergen S, Vaessen-Verberne AA, Landstra AM, Brackel HJ, van den Berg NJ, Caudri D, et al. Monitoring childhood asthma: web-based diaries and the asthma control test. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(6):1599-605. e2.

- 220.Sawyer SM, John Fardy H. Bridging the gap between doctors' and patients' expectations of asthma management. *Journal of Asthma*. 2003;40(2):131-8.
- 221.Boulet L-P, Phillips R, O'Byrne P, Becker A. Evaluation of asthma control by physicians and patients: comparison with current guidelines. *Canadian Respiratory Journal*. 2002;9(6):417-23.
- 222.Erkoçoğlu M, Akan A, Civelek E, Kan R, Azkur D, Kocabaş CN. Consistency of GINA criteria and childhood asthma control test on the determination of asthma control. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2012;23(1):34-9.
- 223.Kharitonov S, Donnelly L, Montuschi P, Corradi M, Collins J, Barnes P. Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. *Thorax*. 2002;57(10):889-96.
- 224.Jones S, Herbison P, Cowan J, Flannery E, Hancox R, McLachlan C, et al. Exhaled NO and assessment of anti-inflammatory effects of inhaled steroid: dose-response relationship. *European respiratory journal*. 2002;20(3):601-8.
- 225.Jatakanon A, Lim S, Kharitonov S, Chung K, Barnes P. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*. 1998;53(2):91-5.
- 226.Meena RK, Raj D, Lodha R, Kabra S. Fractional exhaled nitric oxide for identification of uncontrolled asthma in children. *Indian pediatrics*. 2016;53(4):307-10.
- 227.Visitsunthorn N, Prottasan P, Jirapongsananuruk O, Maneechotesuwan K. Is fractional exhaled nitric oxide (FeNO) associated with asthma control in children? *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 2014;32(3):218.
- 228.Khalili B, Boggs PB, Shi R, Bahna SL. Discrepancy between clinical asthma control assessment tools and fractional exhaled nitric oxide. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008;101(2):124-9.
- 229.Waibel V, Ulmer H, Horak E. Assessing asthma control: symptom scores, GINA levels of asthma control, lung function, and exhaled nitric oxide. *Pediatric pulmonology*. 2012;47(2):113-8.
- 230.Boholea I, Barranco P, Del Pozo V, Romero D, Sanz V, López-Carrasco V, et al. Sputum periostin in patients with different severe asthma phenotypes. *Allergy*. 2015;70(5):540-6.

- 231.Matsusaka M, Kabata H, Fukunaga K, Suzuki Y, Masaki K, Mochimaru T, et al. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. *Allergy International*. 2015;64(2):175-80.
- 232.Kim M-A, Izuhara K, Ohta S, Ono J, Yoon MK, Ban GY, et al. Association of serum periostin with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014;113(3):314-20.
- 233.Kudo A. Periostin in fibrillogenesis for tissue regeneration: periostin actions inside and outside the cell. *Cellular and molecular life sciences*. 2011;68(19):3201.
- 234.Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, Suzuki S, Arima K, Aoki S, et al. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(7):2590-600.
- 235.Habernau Mena A, Del Pozo Abejón V, Rodríguez Vidigal F, Bobadilla González P, de Enfermedades Respiratorias C. Role of periostin in uncontrolled asthma in children.(DADO study). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(5).
- 236.Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, et al. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(2):305-12. e3.
- 237.Ribatti D, Ranieri G. Tryptase, a novel angiogenic factor stored in mast cell granules. *Experimental cell research*. 2015;332(2):157-62.
- 238.Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Molecular immunology*. 2015;63(1):18-24.
- 239.Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Esteso O, Garriga T, et al. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *International archives of allergy and immunology*. 2012;160(2):192-9.
- 240.Rüeff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect

- Venom Hypersensitivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124(5):1047-54.
- 241.Yavuz S, Sackesen C, Sahiner U, Buyuktiryaki B, Arik Yilmaz E, Sekerel B, et al. Importance of serum basal tryptase levels in children with insect venom allergy. *Allergy*. 2013;68(3):386-91.
 - 242.Siles R, Xu M, Hsieh FH. The utility of serum tryptase as a marker in chronic spontaneous urticaria. *Acta dermato-venereologica*. 2013;93(3):354-5.
 - 243.Ferrer M, Nuñez□Córdoba J, Luquin E, Grattan C, De la Borbolla J, Sanz M, et al. Serum total tryptase levels are increased in patients with active chronic urticaria. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010;40(12):1760-6.
 - 244.He M, Chen Q, Liu J. Urinary leukotriene E (4) level in children with asthma. *Zhongguo dang dai er ke za zhi= Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2009;11(11):909-12.
 - 245.Rabinovitch N, Graber NJ, Chinchilli VM, Sorkness CA, Zeiger RS, Strunk RC, et al. Urinary leukotriene E 4/exhaled nitric oxide ratio and montelukast response in childhood asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(3):545-51. e4.
 - 246.Brockmann P, Castro-Rodriguez J, Holmgren N, Cerda J, Contreras AM, Moya A, et al. Urinary leukotriene excretion profile in children with exercise-induced asthma compared with controls: a preliminary study. *Allergologia et immunopathologia*. 2012;40(3):181-6.
 - 247.Mitra A, Ogston S, Crighton A, Mukhopadhyay S. Lung function and asthma symptoms in children: relationships and response to treatment. *Acta Paediatrica*. 2002;91(7):789-92.
 - 248.Lee M-S, Kao J-K, Lee C-H, Tsao L-Y, Chiu H-Y, Tseng Y-C, et al. Correlations between pulmonary function and childhood asthma control test results in 5–11-year-old children with asthma. *Pediatrics & Neonatology*. 2014;55(3):218-24.
 - 249.Ito Y, Adachi Y, Itazawa T, Okabe Y, Adachi YS, Higuchi O, et al. Association between the results of the childhood asthma control test and objective parameters in asthmatic children. *Journal of Asthma*. 2011;48(10):1076-80.

250. Weinmayr G, Forastiere F, Büchele G, Jaensch A, Strachan DP, Nagel G, et al. Overweight/obesity and respiratory and allergic disease in children: international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase two. *PloS one*. 2014;9(12):e113996.
251. Mebrahtu TF, Feltbower RG, Greenwood DC, Parslow RC. Childhood body mass index and wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(1):62-72.
252. Granell R, Henderson AJ, Evans DM, Smith GD, Ness AR, Lewis S, et al. Effects of BMI, fat mass, and lean mass on asthma in childhood: a Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001669.
253. Wood LG. Metabolic dysregulation. Driving the obese asthma phenotype in adolescents? : *Am Thoracic Soc*; 2015.
254. Lang JE, Hossain J, Dixon AE, Shade D, Wise RA, Peters SP, et al. Does age impact the obese asthma phenotype?: longitudinal asthma control, airway function, and airflow perception among mild persistent asthmatics. *CHEST Journal*. 2011;140(6):1524-33.
255. Borrell LN, Nguyen EA, Roth LA, Oh SS, Tcheurekdjian H, Sen S, et al. Childhood obesity and asthma control in the GALA II and SAGE II studies. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(7):697-702.
256. Ahmadizar F, Vijverberg SJ, Arets HG, de Boer A, Lang JE, Kattan M, et al. Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: a meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2016:ERJ-00766-2016.
257. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, Ross K, Bhakta NR, Cardet JC, et al. Inflammatory and co-morbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016(ja).
258. Okubo Y, Nochioka K, Hataya H, Sakakibara H, Terakawa T, Testa M. Burden of Obesity on Pediatric Inpatients with Acute Asthma Exacerbation in the United States. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016;4(6):1227-31.

259. Aragona E, El-Magbri E, Wang J, Scheckelhoff T, Scheckelhoff T, Hyacinthe A, et al. Impact of obesity on clinical outcomes in urban children hospitalized for status asthmaticus. *Hospital pediatrics*. 2016;6(4):211-8.
260. Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedón JC, et al. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(3):741-9.
261. van Gent R, van der Ent CK, Rovers MM, Kimpen JL, van Essen-Zandvliet LE, de Meer G. Excessive body weight is associated with additional loss of quality of life in children with asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(3):591-6.
262. Hamzavi Abedi Y, Perkins AM, Morales MB, editors. Childhood obesity in pediatric patients with difficult-to-control asthma in a tertiary pediatric subspecialty clinic. *Allergy and Asthma Proceedings*; 2017: OceanSide Publications, Inc.
263. Ferreira Magalhães M, Pereira AM, Sá Sousa A, Morais Almeida M, Azevedo I, Azevedo LF, et al. Asthma control in children is associated with nasal symptoms, obesity, and health insurance: a nationwide survey. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(5):466-73.
264. Yaşar A, Akın Y, Karadağ B, Yaşar B, Karacı M. Relationship Between Obesity and Asthma Control in Children Aged 4–18 years. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2016;83(6):505-9.
265. ÇALIŞ İ. Is obesity related to worse control in children with asthma? *Tuberk Toraks*. 2014;62(1):39-44.
266. Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khatry DB, Gossage D, et al. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014;2(6):741-50. e4.
267. Tran TN, Khatry DB, Ke X, Ward CK, Gossage D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014;113(1):19-24.

- 268.Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(11):849-58.
- 269.Ulrik C. Peripheral eosinophil counts as a marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 1995;25(9):820-7.
- 270.Horn BR, Robin ED, Theodore J, Van Kessel A. Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma. *New England Journal of Medicine*. 1975;292(22):1152-5.
- 271.Oommen A, McNally T, Grigg J. Eosinophil activation and preschool viral wheeze. *Thorax*. 2003;58(10):876-9.
- 272.Just J, Nicoloyanis N, Chauvin M, Pribil C, Grimfeld A, Duru G. Lack of eosinophilia can predict remission in wheezy infants? *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(5):767-73.
- 273.Hyvärinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Piippo-Savolainen E, Korppi M. Eosinophil activity in infants hospitalized for wheezing and risk of persistent childhood asthma. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010;21(1-Part I):96-103.
- 274.Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi M. Wheezing requiring hospitalization in early childhood: predictive factors for asthma in a six-year follow-up. *Pediatric allergy and immunology*. 2002;13(6):418-25.
- 275.Casciano J, Krishnan J, Dotiwala Z, Li C, Sun SX. Clinical and Economic Burden of Elevated Blood Eosinophils in Patients With and Without Uncontrolled Asthma. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2017;23(1):85-91.
- 276.Muniz-Junqueira M, Barbosa-Marques S, Junqueira L. Morphological changes in eosinophils are reliable markers of the severity of an acute asthma exacerbation in children. *Allergy*. 2013;68(7):911-20.
- 277.Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P. Association of Blood Eosinophil and Blood Neutrophil Counts with Asthma Exacerbations in the Copenhagen General Population Study. *Clinical Chemistry*. 2017:clinchem. 2016.267450.
- 278.Siroux V, Oryszczyn MP, Paty E, Kauffmann F, Pison C, Vervloet D, et al. Relationships of allergic sensitization, total immunoglobulin E and blood

- eosinophils to asthma severity in children of the EGEA Study. *Clinical & Experimental Allergy*. 2003;33(6):746-51.
- 279.Donskov F, editor Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials. *Seminars in cancer biology*; 2013: Elsevier.
- 280.He W, Yin C, Guo G, Jiang C, Wang F, Qiu H, et al. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. *Medical Oncology*. 2013;30(1):439.
- 281.Park JJ, Jang H-J, Oh I-Y, Yoon C-H, Suh J-W, Cho Y-S, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*. 2013;111(5):636-42.
- 282.Okyay GU, İnal S, Öneç K, Er RE, Paşaoğlu Ö, Paşaoğlu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Renal failure*. 2013;35(1):29-36.
- 283.Fu J-j, Baines KJ, Wood LG, Gibson PG. Systemic inflammation is associated with differential gene expression and airway neutrophilia in asthma. *Omics: a journal of integrative biology*. 2013;17(4):187-99.
- 284.Dogru M, Mutlu RY. The evaluation of neutrophil–lymphocyte ratio in children with asthma. *Allergologia et immunopathologia*. 2016;44(4):292-6.
- 285.Shi, G., J.W. Zhao, and L. Ming, [Clinical significance of peripheral blood neutrophil-lymphocyte ratio and platelet- lymphocyte ratio in patients with asthma]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2017. 37(1): p. 84-88.
- 286.Bath P, Butterworth R, editors. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood coagulation & fibrinolysis*; 1996: LWW.
- 287.Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2004;10(2):175-8.
- 288.Sullivan P, Jafar Z, Harbinson P, Restrict L, Costello J, Page C. Platelet dynamics following allergen challenge in allergic asthmatics. *Respiration*. 2000;67(5):514-7.

289. Tutluoglu B, Gurel CB, Ozdas SB, Musellim B, Erturan S, Anakkaya AN, et al. Platelet function and fibrinolytic activity in patients with bronchial asthma. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2005;11(1):77-81.
290. Pitchford S. Defining a role for platelets in allergic inflammation. Portland Press Limited; 2007.
291. Kemonia-Chętnik I, Bodzenta-Łukaszyk A, Butkiewicz A, Dymnicka-Piekarska V, Kemonia H. Thrombocytopoiesis in allergic asthma. *Pol Arch Med Wewn*. 2007;117(1-2):9-13.
292. Pitchford SC, Riffo-Vasquez Y, Sousa A, Momi S, Gresele P, Spina D, et al. Platelets are necessary for airway wall remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Blood*. 2004;103(2):639-47.
293. Nacaroglu HT, Isguder R, Bahceci SE, Ceylan G, Korkmaz HA, Karaman S, et al. Can mean platelet volume be used as a biomarker for asthma? *Advances in Dermatology and Allergology*. 2016:182.
294. Tuncel T, Uysal P, Hocaoglu AB, Erge DO, Karaman O, Uzuner N. Change of mean platelet volume values in asthmatic children as an inflammatory marker. *Allergologia et immunopathologia*. 2012;40(2):104-7.
295. Gieger C, Radhakrishnan A, Cvejic A, Tang W, Porcu E, Pistis G, et al. New gene functions in megakaryopoiesis and platelet formation. *Nature*. 2011;480(7376):201-8.

TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1: 13-14 yaş arası çocuklarda 2003-2004 yılları arası astım prevalansı (%)	5
Tablo 2.2: 5 yaş üstü çocuklar ve erişkinlerdeki astım tanı kriterleri	19
Tablo 2.3: Beş yaş altı astım düşündürülen özellikler	20
Tablo 2.4: Modifiye Astım Prediktif İndeksi	21
Tablo 2.5: Altı yaşından büyük bireylerde astım ayırıcı tanısı	26
Tablo 2.6: Beş yaş altı çocuklarda astım şiddetinin ve basamak tedavisinin sınıflandırılması	27
Tablo 2.7: Altı yaş ve daha büyük çocuklarda astım şiddetinin ve basamak tedavisinin sınıflandırılması	27
Tablo 2.8: Astım Tedavisinde Kullanılan ilaçlar	28
Tablo 2.9: Astım kontrol düzeyleri	35
Tablo 4.1: Çalışmaya dahil edilen astımlı hastaların demografik ve klinik özellikleri (N=160)	48
Tablo 4.2: Çalışma dahil edilen hastaların prenatal, natal ve postnatal özellikler (N=160)	49
Tablo 4.3 Hastaların astım kontrolü için risk faktörleri açısından değerlendirme sonuçları (N=160)	50
Tablo 4.4 Hastaların astım kontrol durumu ve laboratuvar değerlendirme sonuçları (N=160)	51
Tablo 4.5 Hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının astım kontrol durumlarına göre karşılaştırılması	52
Tablo 4.6 Hastaların GINA'ya göre iki gruba ayrılması sonrası klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	53
Tablo 4.7 Astım kontrolünde rol oynayan bağımsız risk faktörlerini belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları	54
Tablo 4.8 Pediatrik AKT cut-off değerleri için sensitivite-spesifisite değerleri	55
Tablo 4.9 GINA ve AKT 20 ve 21 cut-off değerlerine AKT ve GINA arasındaki uyumun değerlendirilmesi	56
Tablo 4.10 NO cut-off değerleri için sensitivite-spesifisite değerleri	57
Tablo 4.11 Periostin cut-off değerleri için sensitivite-spesifisite değerleri	58
Tablo 4.12 Sürekli değişkenler arasındaki iki-yönlü bağıntı analizi sonuçları	59

ŞEKİL DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1: Astım patogenezi	11
Şekil 2.2: Hastanede akut atak tedavisi	34
Şekil 2.3: 4-11 Yaş Arası Çocuklar İçin Astım Kontrol Testi	37
Şekil 2.4: 11 Yaşından Büyük Çocuklar İçin Astım Kontrol Testi	38
Şekil-4.1: Astım kontrolünü öngörmeye pAKT-GINA ROC eğrisi	55
Şekil 4.2: Astım kontrolünü öngörmeye Eksale NO-GINA ROC eğrisi	56
Şekil 4.3: Astım kontrolünü öngörmeye Periostin-GINA ROC eğrisi	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	Adenozin di fosfat
AKT	Astım Kontrol Testi
ALS	Absolu lenfosit sayısı
ANS	Absolu nötrofil sayısı
API	Astım Prediktif İndeks
C-AKT	Çocukluk Çağı Astım Kontrol Testi
C&S	Sezeryan ile doğum
BAL	Bronkoalveolar lavaj
BPD	Bronkopulmoner displazi
CysLT1	Sistenil-lökotrien 1
GINA	Global İnitiativ for Asthma
GKR	Glukokortikoid reseptör
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GÖRH	Gastroözefagial Reflü Hastalığı
Gp IIb	Glukoprotein 2b
Gp IIIa	Glukoprotein 3a
EGF	Epidermal büyüme faktörü
ELİSA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
eNO	Eksale NO
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit sentetaz
FAS 1	Fasciclin 1
FcεRI	Yüksek afiniteli immünglobulin E reseptörü
FEF25-75	Vital kapasitenin %25-%75'indeki zorlu ekspirasyon akımı
FeNO	Fraksiyone eksale nitrik oksit
FEV1	Zorlu ekspiryumun 1. saniye volümü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
FVC	Zorlu vital kapasite
ISAAC	İnternational Study for Asthma and Allergies in Childhood

SİMGELER VE KISALTMALAR

IgE	İmmünglobulin E
IFN-gamma	İnterferon-gama
İKS	İnhale kortikosteroid
IL-1β	İnterlökin 1 beta
IL1RL1	İnterlökin 1 Reseptör like 1
IL18R1	İnterlökin 18 reseptör 1
IL-1	İnterlökin 1
IL-2	İnterlökin 2
IL-4	İnterlökin 4”
IL-5	İnterlökin 5
IL-9	İnterlökin 9
IL-13	İnterlökin 13
IL33	İnterlökin 33
INKT	İnvaryant Natürel Killer T hücre
iNOS	İndüklenebilen Nitrik Oksit Sentetaz
KEBA	Kısa etkili beta agonist
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LABA	Uzun etkili beta agonist
LAR	Antijen kaynaklı geç alerjik reaksiyon
LH	Lüzum hali
5-LO5	Lipooksijenaz
LTC4S	Lökotrien C4 sentaz
LTE4	Lökotrien E4
LTRA	Lökotrien reseptör agonisti
MBP	Majör temel protein
MDC	Makrofaj kaynaklı kemokinler
MPV	Ortalama platelet hacmi
NLO	Nötrofil lenfosit oranı

SİMGELER VE KISALTMALAR

nNOS	Nötral Nitrik Oksit Sentaz
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik oksit sentetaz
NSAİ	Nonsteroid antiinflamatuvar
NSVY	Normal spontan vajinal yol ile doğum
PEF	Zirve ekspiratuvar akım hızı
PDGF	Trombositlerce salınan büyüme faktörü
PDAF	Trombosit kaynaklı anjiyogenez faktörü
PMNL	Polimorf nükleer lökosit
RAST	Radioallergosorbent test
RSV	Respiratuvar sinsitisyal virüs
SABA	Kısa etkili beta 2 agonist
SFT	Solunum fonksiyon testi
TARC	Timus ve aktivasyonla düzenlenen kemokin
Tbc	Tüberküloz
TGF-β	Transforming growth faktör- β
Th1	Yardımcı T hücre 1
Th2	Yardımcı T hücre 2
TNF-α	Tümör nekrozis faktör-alfa
TNF-β	Tümör nekrozis faktör-beta
TSLP	Timik stromal lenfoprotein
VKİ	Vücut Kitle İndeksi