

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

129623

**YEDİ-ON DÖRT YAŞ ARASI HAFİF
PERSİSTAN VE ORTA PERSİSTAN ASTIMLI
ÇOCUKLARDA İNHALE KROMOLİN SODYUM
VE İNHALE BUDESONİD KULLANIMININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. DİLEK ORBATU

12 9623

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. DR. ÖZKAN KARAMAN

T.C. YÜREKÇİ ÇOCUK SAĞLIĞI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İZMİR 2003

TEŐEKKÖR

Tezin oluőumunun tÖm aőamalarında bilgi ve tecrÖbelerini aktarıp, katkı ve yardımlarını esirgemeyen başta değerli hocam Prof. Dr.Özkan Karaman'a, ekokardiyografik incelemelerde ve kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde büyük emek ve katkıları olan Doę .Dr.Nurettin Ünal'a, Pediatrik Allerji ve Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'nın tÖm çalıőanlarına, Pediatri Ailesi'ne, her zaman her konuda tam desteğini aldığım Sevgili Eőim'e, dÖnyaya geliőiyle hayatımızı daha da gÖzelleőtiren minik kızıma teőekkÖr ederim.



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İçindekiler	1
Şekil	2
Tablolar Dizini	3
Grafikler Dizini	4
Kısaltmalar	5
Özet	7
Summary	10
1.Giriş ve Amaç	13
2. Genel Bilgiler	14
2.1. Bronşial Astma Tanımı ve İnsidansı	14
2.2. Astımı Tetikleyen Faktörler	19
2.3. Klinik Bulgular	21
2.4. Laboratuvar Bulguları	21
2.5. Ayırıcı Tanı	23
2.6. Bronşial Astım Tedavisi	25
2.6.1. Eliminasyon	25
2.6.2. Akut Atak Tedavisi	26
2.6.3. Kronik Astım Tedavisi	30
2.6.4. Spesifik İmmünoterapi	32
2.6.5. İn hale Kortikosteroidler	35
2.6.6.Kromolin Sodyum	38
2.7. Bronşial Astımlı Çocuklarda Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi.	40
3. Hastalar ve Yöntem	41
3.1. Araştırma Türü	41
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklem	41
3.3. Veri Toplama	41
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	44
4. Bulgular	44
5. Tartışma	61
6. Sonuçlar	66
7. Kaynaklar	68

Şekil 1: Astım Patogenezi

20



TABLolar DİZİNİ**Sayfa No**

Tablo 1: Yaşa göre astımın ayırıcı tanısı	25
Tablo 2: Çocuklarda akut astım atağının derecesinin belirlenmesi	27
Tablo 3: Evde akut astma tedavisinde izlenecek yol	28
Tablo 4: Hastanede akut astma tedavisinde izlenecek yol	29
Tablo 5: Astım tedavisinde kullanılacak ilaçlar	30
Tablo 6: Tedavi grupları arasında yaş,cinsiyet,boy ve ağırlıkların karşılaştırılması	45
Tablo 7: Hastaların tedavi başında p-a akciğer grafisi, skin prick test analizleri karşılaştırılması	45
Tablo 8: Tedavi öncesi gruplar arası hematolojik parametrelerin karşılaştırılması	46
Tablo 9: Tedavi sonrası gruplar arası hematolojik parametrelerin karşılaştırılması	46
Tablo 10: Tedavi öncesi biyokimyasal ve serolojik parametrelerin karşılaştırılması	47
Tablo 11: Tedavi sonrası biyokimyasal ve serolojik parametrelerin karşılaştırılması	48
Tablo 12: Grup içi ve gruplar arası FVC parametrelerinin aylık karşılaştırılması	49
Tablo 13: Grup içi ve gruplar arası FEV ₁ parametrelerinin aylık karşılaştırılması	50
Tablo 14: Grup içi ve gruplar arası FEF ₂₅₋₇₅ parametrelerinin aylık karşılaştırılması	51
Tablo 15: Grup içi ve gruplar arası PEF parametrelerinin karşılaştırılması	52
Tablo 16: Grup 1’de yan etki değerlendirmesi	55
Tablo 17: Grup 2’de yan etki değerlendirmesi	56
Tablo 18: Grup 3’de yan etki değerlendirmesi	57
Tablo 19: Gruplar arası tedavi öncesi SVSB,SVDÇ,EF,Fs değerlerinin karşılaştırılması	58
Tablo 20: Gruplar arası tedavi sonrası SVSB,SVDÇ,EF,Fs değerlerinin karşılaştırılması	58

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1: FVC ‘de aylık değişim	49
Grafik 2: FEV ₁ ’de aylık değişim	50
Grafik 3: FEF ₂₅₋₇₅ ’de aylık değişim	51
Grafik 4: PEF’de aylık değişim	52
Grafik 5: Gruplar arası bronkodilatör gereksiniminde aylık değişim	53
Grafik 6: Grup 1’de skorlama	54
Grafik 7: Grup 2’de skorlama	54
Grafik 8: Grup 3’de skorlama	55
Grafik 9: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası SVSB'lerinin karşılaştırılması	59
Grafik 10: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası SVDÇ ‘lerinin karşılaştırılması	59
Grafik 11: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası PAB’lerinin karşılaştırılması	59
Grafik 12: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası sol ventrikül EF (%) değerlerinin karşılaştırılması	60
Grafik 13: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası sol ventrikül F _s (%) değerlerinin karşılaştırılması	60

TRT 2
DONDURMANIŞTAN 11/11/2021

KISALTMALAR

BAL: Bronkoalveolar lavaj

BUN: Kan üre azotu

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

DPI: Kuru doz inhaler

EAACI: Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi

EKG: Elektrokardiyografi

ECP: Eozinofilik katyonik protein

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EDN: Eozinofilden ortaya çıkan nörotoksin

EPO: Eozinofil peroksidaz

FEF₂₅₋₇₅: Zorlu vital kapasitenin %25-75'i arasındaki ortalama akım

FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm

FVC: Zorlu vital kapasite

F_s: Fraksiyonel kısalma

GM-CSF: Granülosit makrofaj-koloni stimulan faktör

Ig: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

IT: İmmünoterapi

IF: İnterferon

ICAM –1: İntersellüler adhezyon molekülü

Í: Kappa

LT: Lökotrien

M₂: Muskarinik reseptör 2

MBP: Mayor temel protein

MDI: Ölçülü doz inhaler

NEP: Nötral endopeptidaz enzim

PPD: Purifiye protein derivesi

PG: Prostoglandin

PSGL –1: P selektin glikoprotein ligand-1

PAF: Trombosit aktive edici faktör

PDA: Patent duktus arteriozus

PAB: Pulmoner arter basıncı

PEF: Ekspiratuvar zirve akım hızı
RSV: Respiratuvar sinsisyal virus
RAST: Radyoallergosorbent test
SFT: Solunum fonksiyon testi
SPT: Epidermal deri testi
SVSB: Sağ ventrikül sistolik basıncı
SVDÇ: Sağ ventrikül diastolik çapı
SGOT: Serum glutamik pürivik transaminaz
SGPT: Serum glutamik pürivik transaminaz
Th: Yardımcı T hücre
T IgE: Total immünglobulin E
VSD: Ventriküler septal defekt
VIP: Vazoaktif intestinal polipeptit
VCAM: Vasküler hücre adhezyon molekülü
WHO: Dünya sağlık örgütü

ÖZET

Yedi – on dört yaş arası hafif persistan ve orta persistan astımlı çocuklarda inhale kromolin sodyum ve inhale budesonid kullanımının karşılaştırılması

Dr.Dilek Orbatu

Bronşial astım tekrarlayan öksürük, hışıltı (vizing) atakları ve değişik derecelerde hava akımında azalmayla seyreden, tedavili veya tedavisiz düzelebilen ve çoğu kez bronş hiperreaktivitesinin eşlik ettiği, eozinofil ve mast hücrelerinin ön planda olduğu hava yollarının kronik inflamatuvar hastalığıdır. Astımda inflamasyon oluştuktan sonra hiperreaktivite oluşmakta, buna bağlı bronkospazm ve sonuçta semptomlar oluşmaktadır. Astım tedavisinde önceleri sadece semptomları giderici tedaviler ön planda iken, günümüzde hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması ile semptomları yaratan inflamatuvar durumu düzeltmek önem kazanmıştır.

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji Bilim Dalı'nda en az bir yıldır hafif persistan ve orta persistan astım nedeni ile izlenen 63 çocuk üzerinde yapıldı. Hastalar üç gruba ayrıldı: Grup 1'e inhale kromolin sodyum (10mg/gün), grup 2'ye inhale budesonid (400µcg/gün), grup 3'e inhale kromolin sodyum (10mg/gün) ile birlikte inhale budesonid (400µcg/gün) başlandı. Çocuklar bu tedaviye altı ay aralıksız devam ettiler.

Tedaviye başlamadan önceki iki haftalık hazırlık safhasında fizik muayeneleri, solunum fonksiyon testleri, P-A akciğer grafileri, hemogram, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, total IgE, total eozinofil ölçümleri, epidermal deri testleri (skin prick test) yapıldı. Hastaların klinik düzelme, egzersiz kapasitesinde artma, gece uykudan uyanma sıklığında azalma, eliminasyona uyum ve duygu durumlarını içeren semptom skorları oluşturuldu. Aylık β -2 agonist gereksinimleri saptandı. Tedavi başlangıcı ve sonunda kardiyak fonksiyonları ekokardiyografik olarak değerlendirildi. Aktif tedavi periyodunda hastalar altı ay boyunca her ay görülerek klinik bulguları, solunum fonksiyon testleri, semptom skorları kaydedildi.

Çalışmaya 26'sı (%41.26) kız, 37'si (%58.74) erkek toplam 63 hasta alındı. Toplam 63 hasta ile başlanan çalışma, bir hasta takipsizlikten, bir hasta da durumu kötüleştiği için 61 (%96.82) hasta ile tamamlandı. Her bir grubu oluşturan hastaların sayısı, cinsiyetleri, ortalama yaşları, ağırlıkları ve boyları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışma öncesi iki hastada (%3.17) nezle, iki hastada (%3.17) farenjit, iki hastada (%3.17) karın ağrısı mevcuttu. Yedi hastada (%11.1) klinik ve water's grafisi ile uyumlu

akut sinüzit, dört hastada (%6.3) boğaz enfeksiyonu saptanıp tedavileri yapıldıktan bir ay sonra çalışmaya dahil edildiler.

Tedavi öncesi ve sonrası grup içi ve gruplar arasında hematolojik, biyokimyasal ve serolojik parametreler açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Tedavinin başında çekilen P-A akciğer grafilerinde patolojik bulgu saptanmamış olup, epidermal deri testleri pozitif olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Her üç tedavi grubunun solunum fonksiyon testlerinin FVC, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅ ve PEF parametrelerinde yükselme saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Aylık bronkodilatör gereksinimi her üç grupta da tedavi sonunda azalmıştır. Kromolin sodyum alan grupta tedavi öncesine göre sonrasında bronkodilatör gereksiniminde azalma olmakla birlikte inhale kortikosteroidin kullanıldığı grupta istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlanmıştır ($p<0.05$). Ancak grup 3'te kullanımda azalma tedavinin erken döneminde %95'lere ulaşmaktadır.

Her üç tedavi grubunda da klinik düzelme, egzersiz kapasitesinde artma, gece uykudan uyanma sıklığında azalma belirgin olup istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$). Eliminasyona uyum açısından grup 1'de istatistiksel anlamlılık mevcut iken ($p:0.01$), grup 2 ve 3'te anlamlılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Hastaların duygu durumları tarafımızca değerlendirilerek, hiçbirşeyi yoksa "0", çok iyi ise "1", iyi ise "2", aynı ise "3", kötü ise "4", çok kötü ise "5", çok çok kötü ise "6" olarak skorlandı. Verilen cevapların tutarlılığı istatistiksel analiz ile tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldı. Buna göre duygu durum ile ilgili olarak verilen cevapların tutarlılığı açısından grup 1 ve 3'te istatistiksel anlamlı farklılık saptanmış olup ($p<0.05$), grup 2'de istatistiksel anlamlı farklılık mevcut değildir ($p>0.05$).

Takipte aylık bakılan klinik bulgular, solunum fonksiyon testleri, semptom skorlarında her üç grupta da grup içi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlanmıştır ($p<0.05$).

Hastalar yan etki açısından değerlendirildiğinde hazırlık safhasına göre aktif tedavi periyodunda hiçbir grupta belirgin yan etki artışına rastlanmamıştır ($p>0.05$).

Düzenli tedavi alan bronşial astımlı hastalarda kardiyak fonksiyonları ve tedavide kullanılan ilaçların kardiyak fonksiyonlar üzerine olan yan etkilerini değerlendirmek amacıyla tedavi başında ve sonunda yapılan elektrokardiyografik (EKG) ve ekokardiyografik incelemede, kullanılan parametrelerde ortaya çıkan değişiklikler açısından her üç grupta da istatistiksel anlamlı farklılık mevcut değildir ($p>0.05$).

Sonuç olarak; hafif ve orta persistan astımlı çocukların hastalık aktiviteleri tek başına inhale kortikosteroid ve inhale kortikosteroid ile birlikte inhale kromolin sodyum alan tedavi gruplarında daha belirgin olmak üzere, her üç tedavi rejimi ile de kontrol altına alınmıştır. Hafif persistan astımda kromolin sodyum tek başına kullanılabilir ancak semptomlar düzelmiyorsa inhale kortikosteroide geçilmesi gerekmektedir. İnhal kortikosteroid ve inhale kortikosteroid ile birlikte kromolin sodyum alan iki tedavi grubu arasında klinik düzelme, solunum fonksiyon testi parametrelerinde yükselme benzer olduğundan inhale kortikosteroid başlanması gereken olgularda kromolin sodyum ilave etmenin tedaviyi etkilemeyeceğı ortaya çıkmaktadır. Düzenli tedavi alan bronşial astımlı olgularda yapılan EKG ve ekokardiyografik incelemede, kardiyak fonksiyonlarda değışiklik ve astım tedavisinde kullanılan ilaçların uzun süreli kullanımda kardiyak yan etkileri mevcut değıildir.

Anahtar Sözcükler: Bronşial astım, inhale budesonid, inhale kromolin sodyum, ekokardiyografi.

SUMMARY

Comparison of the use of inhaled chromolin sodium and inhaled budesonid in seven to fourteen years old children with mild persistent and moderate persistent asthma

Dr. Dilek Orbatu

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease characterized by recurrent cough, wheezing, hyperreactivity of the airways to a variety of stimuli and a high degree of reversibility of the obstructive process, which may occur either spontaneously or as a result of treatment. Mast cells and eosinophils have key roles in the chronic inflammation of asthma. The hyperresponsiveness manifests itself as bronchoconstriction on natural exposures to several factors, including viral infections, genetic and environmental factors. Specific curative therapy can be realized only when basic pathologic mechanisms are understood. Then therapeutic modalities can be devised rationally to reverse the underlying pathogenic process.

This study was carried out on 63 children who have been followed up in Department of Pediatric Allergy Dokuz Eylül University Medical Faculty for at least one year with mild persistent and moderate persistent asthma. The patients were divided into three groups: Group 1st used inhaled chromolin sodium 10 mg/per day, group 2nd used inhaled budesonid 400mcg/per day, group 3th used inhaled chromolin sodium 10 mg/per day and inhaled budesonid 400 mcg/per day. All the groups were treated for six months.

Physical examinations, basal pulmonary function tests, liver-kidney function tests, serum total eosinophil count, epidermal skin tests (skin prick tests), complete blood count anteroposterior chest roentgenogram were evaluated before the study during run in period. Symptom scores were constructed including clinical well being, exercise tolerance, compliance to elimination, state of mood and the frequency of night time awakenings. Monthly β -2 agonist requirements were determined. The cardiac functions were evaluated echocardiographically both before and after treatment. The patients were seen monthly during the treatment period and pulmonary function tests, physical examinations and symptom scores were recorded.

Of the 63 patients in the study, 26 (41.26%) were girls and 37 (58.74%) were boys. The study was completed with 61 patients, since one was unavailable for follow up and one other was excluded due to worsening of asthma.. There was no statistically significant difference between the groups with respect to age, sex, weight and height ($p>0.05$).

Two patients (3.17%) had the common cold, two patients (3.17%) had pharyngitis, and two patients (3.17%) had abdominal pain before the treatment started. Eleven patients (17.46%) were included in the study after they were treated with antibiotics (seven for acute sinusitis and four for pharyngitis).

Pre and post- treatment hematological, biochemical and serological parameters were not different between the groups ($p>0.05$). All of chest roentgenograms were normal and skin prick test were positive.

Post-treatment FVC, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅ and PEF values, increased statistically significant in all three groups ($p<0.05$). Monthly bronchodilator requirement decreased significantly in all groups, but statistically significant improvement was possible in the group which using inhaled corticosteroids ($p<0.05$). However, decreased bronchodilator requirement in group three reached 95% in the early phase of the treatment.

The clinical improvement, increase in exercise capacity and decrease in the frequency of night time awakening were statistically significant in all groups ($p<0.05$). In group 1, compliance to elimination had statistical significance ($p:0.01$); but in group 2 and 3 this significance was not observed ($p>0.05$). The state of mood of our patients was evaluated and scored as below: “0” normal (there is nothing wrong), “1” very good, “2” good, “3” the same, “4” bad, “5” very bad, “6” very very bad. The validity of the answers given was compared statistically pre and post- treatment. There was no statistically significant difference with respect to mood in group 2 ($p>0.05$), but were statistically significant difference in group 1 and 3 ($p<0.05$).

A statistically significant improvement was found in all three groups, with respect to clinical findings, pulmonary function tests and symptom scores ($p<0.05$).

When the patients were evaluated for the side effects, no significant increase was noted in any of the groups during the active treatment period with respect to the run in period ($p>0.05$).

Pre and post-treatment electrocardiographic and echocardiographic parameters were evaluated in order to see the cardiac functions in patients using regular treatment and to see the cardiac side effects of the drugs used in the treatment. There was no statistically significant difference in all groups ($p>0.05$).

In conclusion, the result of this study demonstrate that disease activity of the children with mild and moderate persistent asthma could be controlled all three treatment regimens, being more prominent in the groups given inhaled corticosteroids alone and inhaled corticosteroids together with inhaled chromolin sodium. Chromolin sodium could

be used with safety in mild asthma but if the symptoms do not improve it is necessary to start inhaled corticosteroids. Since the improvement in pulmonary function tests and in the clinical course is similar between the group 2 and 3. This study shows that; adding chromolin sodium in the group which need to use inhaled corticosteroids doesn't affect the treatment. In patients using regular treatment for asthma, the electrocardiographic and echocardiographic parameters don't show any change in cardiac functions. Also, the long-term use of the drugs do not have any cardiac side effects.

Key Words: Bronchial asthma, inhale budesonid, inhale chromolin sodium, echocardiography.



1.GİRİŞ VE AMAÇ.

Bronşial astım çocuklarda okula devamsızlık nedeni olan kronik hastalıkların başında gelmektedir (1-3). Hava yollarının kronik ve inflamatuvar hastalığı olan bronşial astımda klinik semptomlardan parsiyel ve diffüz hava yolu obstrüksiyonu sorumludur. Kronik inflamasyon bronşial hiperreaktiviteye yol açarak bronkospazma neden olup klinik semptomların oluşmasına katkıda bulunur (4).

Astım prevalansı son on yılda yaklaşık iki kat artış göstermiştir. Yöreler arası astım prevalansı değişmekle birlikte kabaca çocukluk yaş grubunda %10 civarındadır (5,6). Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biri olması nedeniyle yeni tedavi seçenekleri üzerinde çalışılmaktadır. Bu çalışmada çocukluk çağı astımında benzer özellikler taşıyan gruplar arasında inhale kromolin sodyum ve budesonid gibi astım tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliklerinin klinik ve laboratuvar bulgularıyla karşılaştırılması, düzenli tedavi alan bronşial astımlı hastalarda kardiyak fonksiyonları ve tedavide kullanılan ilaçların kardiyak fonksiyonlar üzerine olan yan etkilerinin elektrokardiyografik ve ekokardiyografik inceleme ile değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER.

2.1.BRONŞİAL ASTIM TANIMI VE İNSİDANSI.

Bronşial astım kendiliğinden veya tedavi ile düzelebilen kısmi hava yolu obstrüksiyonu, hava yolu inflamasyonu ve değişik uyaranlara karşı artmış hava yolu duyarlılığı ile karakterize kronik bir hastalıktır (1). Klinik bulgular, parsiyel veya diffüz reversible hava yolu obstrüksiyonuyla ortaya çıkar. Solunum yollarının kronik inflamasyon nedeniyle çeşitli uyaranlara aşırı duyarlı oluşu, hava yolu obstrüksiyonunun tedaviyle veya tedavisiz düzelebiliyor olması önemli özelliklerindendir (2).

Gelişmekte olan ülkeler ve gelişmiş endüstriyel toplumlarda astım prevalansı değişiklik gösterebilir. Ancak her iki toplumda da, kırsal alanda ve erişkinlerde prevalans çocuklara göre daha düşüktür (5). Ülkemizde İzmir bölgesinde 6-13 yaş arası çocuklar üzerinde yapılan bir araştırmada bronşial astım toplam prevalansı %4.9 olarak bulunmuştur (6). Dünya ülkelerinde onyediyi yaş altında ve genç erişkinde astım prevalansının arttığı, çocukluk çağında prevalansın %10 civarında olduğu bilinmektedir (7).

Bronşial astım bulguları, vakaların %20'sinde bir yaştan önce, %60'ında beş yaştan önce, %10'nunda geç çocukluk döneminde başlar (8). Bu yaşlarda erkek çocuklarında %14.3 oranında astım gelişirken, kız çocuklarında bu oran %6.3'lerde (2/1) kalmaktadır. Bu oran adolesana doğru giderek küçülmekte, erişkinlerde ise tersine dönmektedir (4,9).

Astım gelişimini etkileyen faktörler:

1.Genetik yatkınlık: Astım multifaktöriyel-poligenik geçiş gösteren hastalıklar grubuna girer. Şimdiye kadar yapılan genetik araştırmalar astım ve atopinin gelişmesinde bazı genlerin rolü olduğunu göstermiştir. Kromozom 11q13 bölgesinde atopi geninin, kromozom 5q31 bölgesinde sitokin gen kümesinin kodlandığı bilinmektedir. Bunların dışında kromozom 7,14 üzerindeki bazı genlerin de astım ve atopik hastalıklarla ilişkili olduğuna ait çalışmalar vardır (10). Ailede astım olması, çocukta astım gelişimi için en kuvvetli risk faktörlerinden biridir. Anne ve babada atopik hastalık olması bebekte sadece atopik hastalık insidansını değil, hastalığın tipi ve başlangıç yaşını da etkiler. Anne veya babasında ekstremsk astım olmayan çocuklarda astım prevalansı %8, bir ebeveynde astım varsa %25, her ikisinde de astım varsa %50'dir (10). İkizlerde yapılan çalışmalarda, tek yumurta ikizlerinden birinde astım olduğunda diğerinde görülme riski %17.9 kat fazla iken, çift yumurta ikizlerinde %8.7 kat fazladır. Genetik yapının astım için risk faktörü taşıma bakımından çok önemli bir yeri olduğu kesindir (10).

2.Atopi-Allerji: Atopi, ev tozu akarı (mite), hamam böceği, polen, hayvan epitel ve döküntüleri, mantar sporları gibi bazı antijenlere karşı IgE grubundan antikor sentezlenmesi ile meydana gelmektedir (11). Allerjene duyarlanma, allerjik bir hastalık gelişimi için en kuvvetli risk faktörüdür ve astım riskini 10-20 kat artırır. Hayatın erken döneminde allerjenle temas daha sonra atopik hastalık gelişimi için kolaylaştırıcı rol oynamaktadır. İlk iki yılda atopi ile kronik ya da tekrarlayan vizing arasında doğrudan ilişki gösterilemezken, okul çağındaki çocuklarda astım şiddeti ile duyarlılık saptanan inhaler allerjen sayısı arasında doğrudan ilişki bulunmaktadır (12,13).

Atopi gelişmesinde genetik yatkınlık dışında rol oynayan başka risk faktörleri de vardır;

a) Allerjenler ile temas: Geçmiş yıllarda allerjene duyarlanmanın, doğumdan sonra başladığı zannediliyordu. Bugün için atopinin intrauterin dönemde başladığına dair ipuçları elde edilmiştir (14-16). Genetik yatkınlığı olan bebeklerde yaşamın ilk haftalarında çevresel allerjenlerle karşılaşma, sonradan atopik hastalık ortaya çıkmasında önemli rol oynayabilir. Doğum ayı bu konuda verilen en iyi örnektir. Atmosferde polen konsantrasyonunun artmış olduğu aylarda doğan çocuklarda astım insidansı artmış bulunmuştur (11).Yeni doğan bebeklerde, ilk haftalarda immün tolerans mekanizmalarının göreceli yetersizliği nedeniyle, yüksek oranda o allerjenleri tanıyan spesifik T memory lenfositleri (hafıza hücreleri) ortaya çıkmakta ve bunlar yaşam boyu devam etmektedir. Atopik bünyeli olmayan bebekler de, çok düşük miktarda bile olsa allerjenle karşılaştıklarında IgE antikor sentezlerler. Ancak immün tolerans mekanizmaları ile bu olay sınırlanmaktadır. Atopik bünyeli bebeklerde tekrarlayan antijen temaslarına tolerans gelişebilmesi için antijen dozu 1000-10000 kat daha fazla olmalıdır. Az miktarda antijen teması tolerans yerine sensitizasyona neden olmaktadır (11,17).

b) Anne sütü: Anne sütünün allerjik sensitizasyondan çok, viral enfeksiyonlardan korunmada önemli olduğu ileri sürülmektedir. Ancak daha sonra vizing veya astım gelişimini etkilememektedir. Bu nedenle anne sütü alan ve almayan çocuklarda atopi prevelansı arasında fark yoktur. Anne sütü bebeğin immün sisteminin maturasyonunu artırarak immünoregülatuvar bir rol oynamaktadır (18).

c) Annenin diyeti: Annenin gebelik ve laktasyon sırasındaki diyetinin gerçek önemi, günümüzde tam olarak bilinmiyorsa da, maternal beslenmenin yenidoğanın atopik durumunda belirleyici rol oynadığı düşünülmektedir (19).

d) Solunum yolu viral enfeksiyonları: Erken dönemde geçirilen solunum yolu enfeksiyonlarının, astım gelişimine etkisi tartışmalıdır. Genel görüş riski artırdığı

yönündedir. Bazı araştırmacılara göre, viral solunum yolu enfeksiyonları, allerjenlere karşı sensitizasyonu kolaylaştırmaktadır. Örneğin; RSV bronşiyoliti sırasında nazofarengeal sekresyonlardaki RSV- IgE düzeyi hem ilk hastalığın şiddeti ile, hem de dört yaşına kadar tekrarlayan vizing sayısı ile korelasyon göstermektedir (20-22).

e) Çocukluk çağı viral enfeksiyonları: Solunum yolu viral enfeksiyonları dışında geçirilen çocukluk çağı viral enfeksiyonları oranının yüksek olduğu durumlarda astım prevelansının düşük olduğuna işaret edilerek, enfeksiyonların astım ve allergene duyarlanma açısından koruyucu rolüne dikkat çekilmiştir (11).

Gebelik boyunca fötüs immünitesi Thelper- 2 (Th-2) ağırlıklıdır ve bu olay erken çocuklukta da Th-2 olarak sürmektedir. Ancak erken çocuklukta geçirilen bazı enfeksiyonlar Th-2 cevabını Th-1'e çevirir. Bu nedenle Th-1 cevabını uyaran enfeksiyonlar astım ve allerji gelişimini baskılayıcı olabilir. İnfantil dönemde geçirilen kızamık, kabakulak gibi bazı viral enfeksiyonların astım gelişimine karşı koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir (23). Japonya'da bir araştırmada pozitif tüberkülin reaktivitesi ve atopi arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada PPD (+) liği en yüksek olanların en düşük IgE düzeyine ve atopi derecesine sahip oldukları görülmüştür (24,25).

f) Hava kirliliği: Ozon, sülfür dioksit, nitrojen dioksit, karbon monoksit gibi maddelerin astımlı hastalarda semptomların ortaya çıkmasına ve hastaneye başvuru oranlarının artmasına yol açtıkları kesinleşse de astım ve atopi gelişmesindeki rolleri tartışmalıdır. Deneysel bazı çalışmalarda bu faktörlerin hava yolu permeabilitesini artırarak allerjenlerin etkilerini artırdığını göstermiştir. Bu etkenlerin genetik olarak yatkınlığın olmadığı durumlarda astıma neden olup olmayacağı tartışmalıdır.

3. Anatomik Gelişme: Solunum yollarının çapının dar ve elastik dokunun az olması, düz kas ve ana bronşlarda artmış mukus sekresyonu ve mukus bez hiperplazisi tekrarlayan solunum yolu obstrüksiyonuna predispozisyon oluşturur (26). Erken çocukluk çağında tekrarlayan solunum yolu obstrüksiyonu geçiren çocukların pek çoğunda 4 -5 yaş civarında gözlenen klinik iyileşmenin nedeni, muhtemelen solunum yolu çapının artışı ve elastik doku gelişimidir (26).

4. Prematürite: Prematürelerde vizingle birlikte görülen kronik akciğer hastalığı daha sık olmakla birlikte, atopi açısından miadında doğan bebeklerden farklı olmadıkları görülmüştür (25).

5. Düşük doğum ağırlıklı bebekler: Yapılan çalışmalar düşük doğum ağırlığının, erken dönemde ortaya çıkan epizodik alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı gelişen vizingte risk faktörü olduğunu göstermektedir (25).

YAZARLARIN
BİRLİKTE YAZDILAR

6.Cins ve Irk: Pek çok çalışmada puberteden önceki dönemlerde astım insidansı erkek çocuklarda kız çocukların iki katı bulunmuştur. Bu yüksek insidansın nedeni tam bilinmemekle birlikte erkeklerde düşük ekspiratuvar akım hızlarının olması ve daha sık üst - alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmelerinin rolü üzerinde durulmaktadır (21).

7.Diyet: Bazı çalışmalarda uzun süre anne sütü verme ve allerjiden uzaklaşmanın atopik hastalıkların ortaya çıkışını azaltabileceği belirtilmektedir. Anne sütü verme ve annenin süt, yumurta, fındık, balık gibi gıdalardan süt verme sırasında kaçınmasının atopik hastalıkların gelişimini geciktirebileceği, atopik dermatit, ürtiker, gastrointestinal allerji gibi hastalıklarda azalma yapma yoluyla vizing insidansını azaltacağı ancak daha sonra vizing veya astım gelişimini etkilemeyeceği düşünülmektedir. Bunların tersine anne sütünün gerçekte gıda allerjenlerine duyarlanma yoluyla atopik dermatit gelişme riskini artırabileceğini iddia edenler mevcuttur (27).

8. Pasif Sigara içiciliği: Gebelikte içilen sigaranın özellikle son trimestırda, annenin immün fonksiyonlarını baskıladığı, bebeğin solunum fonksiyonlarını azalttığı ve kord kanı IgE düzeylerini yükselttiği ortaya çıkmıştır. Postnatal dönemde pasif içiciliğin, özellikle annenin içtiği sigaranın hem geçici vizing hem de astım için önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir (26).

9.Coğrafi bölge: Çocukluk ve genç erişkin astımının şehirlerde daha sık olduğu ancak erişkin astım prevalansı için yerleşim yerinin önemli olmadığı gösterilmiştir. Şehirlerin ekonomik güçlükler ve yetersiz sağlık sistemleri içindeki bölgelerinde yaşayan azınlıklarda hem astım prevelansı hem de astım mortalitesi yüksek oranda bulunmuştur. Ancak, kentlerde kırsal kesimlerden allerjik hastalık prevalansının daha yüksek olmasının nedeni, batı tarzı yaşam biçimine geçmenin, yeni allerjenlerle karşılaşma olasılığını ve allerji prevalansını artırdığı düşünülmektedir (26).

Solunum yollarında hakim olan inflamasyon ve hasara uğramış bronş epiteli, iç ve dış uyaranlara karşı hava yollarını aşırı duyarlı kılar. Klinik sunumdaki heterojeniteye rağmen tüm klinik formlardaki ortak yan, solunum yollarında eozinofillerin hakim olduğu inflamasyondur (25). İnflamasyonda mast hücreleri, eozinofiller, lenfositler, makrofajlar, bazofiller, nötrofiller ve trombositlere ek olarak epitel hücreleri, nöronlar ve düz kas hücreleri rol oynamaktadır (25). Astımda inflamatuvar olayları başlatan ilk olay antijen sunumudur. Allerjik inflamasyonla ilgili olarak ekzojen allerjenleri sunabilmesi için bir hücrenin mutlaka major histocompatibility-II (MHC II) molekülü taşıması gereklidir.

IgE aracılığı ile oluşan astımda allerjen, antijen sunan hücreler tarafından üzerindeki MHC klas II molekülleri aracılığı ile T lenfositlerine iletilir. APC (antigen

presenting cell) ile iletişim sonunda $CD4^+$ yardımcı T hücreleri iki farklı fonksiyonel alt gruba farklılaşabilirler. Mikro çevrede IL-4 varlığında $CD4^+$ hücreler IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 ve IL-13 salıveren Th-2 hücrelere farklılaşırlar. Allerjik inflamasyonda başrolü oynayan hücreler Th-2 hücrelerdir. Th-2 lenfositleri, IL-4 ve diğer sitokinler aracılığıyla B lenfositlerini etkileyip antijen spesifik IgE'nin oluşmasına yol açarlar. Antijen spesifik IgE molekülleri, mast hücreleri, eozinofil, bazofil, makrofaj, ve trombositlerin yüzeyine bağlanarak onları sensitize eder. Böylece efektör mekanizmalar antijenle düşük konsantrasyonlarda karşılaşma sonucu dahi aktive olur. Bundan sonraki olaylar erken ve geç astmatik yanıt şeklinde devam eder (25,28).

Klasik olarak bilindiği gibi bu uyarılar sonucunda mast hücresinden önceden sentezlenmiş bazı mediatörler ortama salınır ve bazı mediatörler de uyarı üzerine sentezlenir. Mast hücresinden salıverilen bu mediatörler özellikle histamin ve lökotrienler, erken allerjik reaksiyondan sorumludurlar. Erken allerjik reaksiyon ilk yarım saatte başlar ve bronkospazm, vazodilatasyon, ödem, artmış mukus sekresyonuyla sonuçlanır (25,28).

Buna karşılık sitokinler geç faz allerjik yanıtı başlatan mekanizmaları harekete geçirirler. Geç astmatik yanıt dört saatte başlar ve sekiz-oniki saatte sona erer.

Th-2 lenfositleri salgıladıkları IL-3, IL-5, GM-CSF gibi sitokinler aracılığıyla eozinofiller başta olmak üzere inflamatuvar hücreleri uyarır. Bu hücreler ve salgıladıkları sitokinler inflamasyon ve epitelyal yıkımdan sorumludurlar. Eozinofiller, endotelde IL-4 ve IL-13 etkisi ile ortaya çıkan adhezyon molekülleri ile intersellüler adhezyon molekülü (ICAM-1), ICAM-2, vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-1), P selektin glikoprotein ligand-1 (PSGL-1) dokuya geçerler. Böylece astımın kronikleşmesinden sorumlu olan inflamasyon oluşur. Aktive olmuş inflamatuvar hücreler, epitel yıkımı, subepitelyal fibrozis, düz kas hipertrofisi, vaskülarizasyon ve goblet hücre hiperplazisine yol açar. Dokuya giren aktive eozinofiller, içindeki mediatörleri ortama salar. Eozinofillerden salınan platelet activating factor (PAF), vazodilatasyon, mikrovasküler sızıntı, bronkokonstrüksiyon yaparken, major basic protein (MBP), eosinofilik cationic protein (ECP), eosinofil derived nörotoksin (EDN), eosinofil peroksidaz (EPO) gibi granüler proteinler ile epitel hasarı oluşur. Eozinofil ürünleri arasında en dikkati çekenlerden birisi de sisteinil lökotrienlerdir. Bunlar glandüler sekresyonu, vasküler permeabiliteyi artırır ve bronkokonstrüksiyona neden olurlar.

Patogeneizde bir diğer etken ise hava yolu otonom sinir sistemi kontrolündeki bozukluklardır. Bu sistemle hava yollarında düz kas tonusu ayarlanması, mukus sekrete eden bezlerde sekresyonun, kan akımının, mikrovasküler permeabilitenin ve inflamatuvar

hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi gerçekleşmektedir. Ancak bu konuyla ilgili aydınlatılmayı bekleyen çok sayıda soru mevcuttur (25).

Epitel bütünlüğünün bozulması, matriks yıkımıyla birlikte, epitel, fibroblast, düz kas hücreleri gibi havayolu yapısal hücrelerinden salgılanan büyüme faktörlerinin de etkisiyle havayollarında doku rejenerasyonu ve yeniden şekillenme (remodelling) başlar. Bu süreçler havayollarında yapısal değişikliğe yol açarak zaman içinde hastalığın kronikleşmesine katkıda bulunur (28-30).

2.2 ASTIMI TETİKLEYEN FAKTÖRLER:

Astım tanısı konulduğunda, tetikleyici faktörlerden hastayı uzaklaştırmak hastalığı daha kolay kontrol altına alma olanağını sağlayacaktır.

1.Allerjenler: Polenler, ev tozu, akarlar, (Dermatophagoides pteronyssinus ve farinea) ve hamamböceğinin (cockroach) fekal partikülleri veya sekresyonları, küf (mantar) sporları (Cladiorium, Alternaria, Penicillium vb), kedi - köpek tüyü allerjenleri vs. sayılabilir (31).

2. Viral solunum yolu enfeksiyonları: Viral bronşiyolit, çocuklarda hem akciğer fonksiyonlarını bozmakta hem de uzun süre bronşial duyarlılığa yol açmaktadır. Vizingi tetikleyen viruslar yaşa göre değişmektedir. Respiratuvar sinsisyal virus (RSV), parainfluenza küçük çocuklarda, influenza ve rhinovirus ise daha büyük çocuklarda etkindir. Viral enfeksiyonlar sırasında bronş epitel hücre harabiyeti, C-liflerinin aktivasyonu, nötral endopeptidaz enzimi (NEP) kaybı, M2 reseptör sayısında azalma gibi nedenlerle solunum yollarında obstrüksiyon ve hiperreaktivite gelişir. Bakteriyel enfeksiyonlar astım semptomlarının artmasında fazla önemli değildir (31).

3. Egzersiz: Egzersizin tetiklediği bronkospazm, astımlı çocuklarda %80-90 oranında görülmektedir (31).

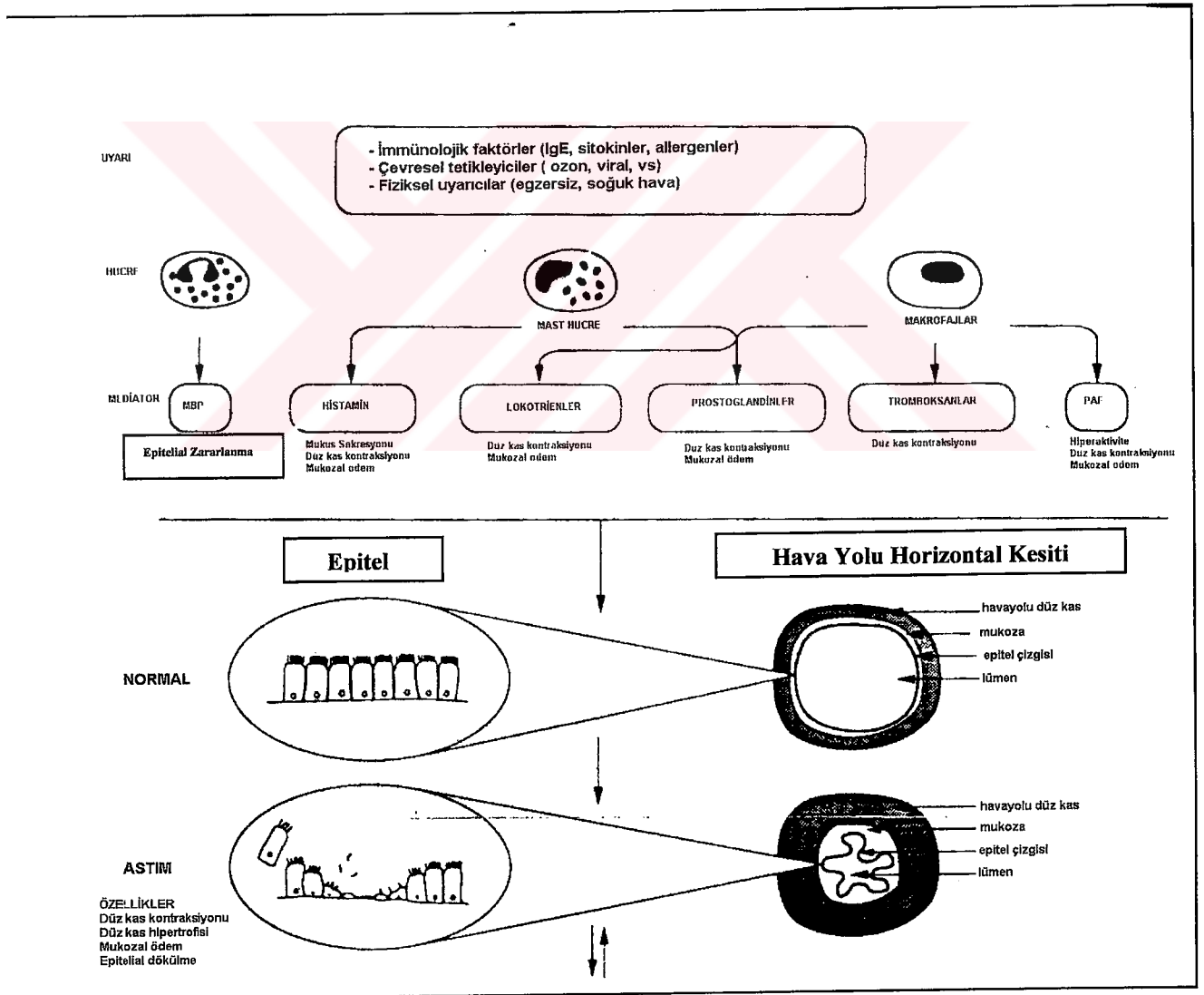
4. Allerjik rino – sinüzit: Astımla birlikte olan allerjik rinit ve sinüzit tabloları tedavi edildiğinde astım klinik bulgularının düzeldiği görülmektedir (31).

5. Gastroözefageal reflü: Öksürük mekanizması tam anlaşılamamıştır. Reflü materyalinin proksimal yolla bronşlara mikroaspirasyonu ve buna bağlı iritan reseptörlerin uyarılması ile öksürüğün tetiklendiği kabul edilmektedir. Ancak aspirasyon olmaksızın asit reflü materyalinin distal özefageal vagal reseptörleri uyarması ile başlayan uyarının refleks yolla öksürük ve / veya vizinge neden olması son yıllarda üzerinde daha çok durulan diğer bir mekanizmadır (31).

6. İlaçlar: Aspirin ve diğer non-steroid antienflamatuvar ilaçlar, indometazin, flufenamik asit, mefenamik asit, β -blokerler, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri bu gruptadır. Astımı çocukluk yaş grubunda nadiren tetiklerler (31).

7. Emosyonel faktörler: Anksiyete, öfke, üzüntü, heyecan gibi psikolojik stresler, vagal ve α -adrenerjik sempatik aktivasyonu artırarak refleks yolla astımı tetikleyebilirler (31).

Şekil 1. Astım Patogenezi (32).



2.3. KLİNİK BULGULAR:

Çocuklarda bronşial astım kliniği çok hafif tablolardan hayatı tehdit eden durumlara kadar değişiklik gösterebilir. Allerjenler, soğuk hava, iritanlar ve viral ajanların tetiklediği astım nöbeti sırasında gelişen solunum yolu obstrüksiyonunun derecesi, semptomların şiddetini ve fizik bulguları tayin eder (33).

Klinik bulgular arasında, öksürük, hışıltı, göğüste daralma hissi, nefes darlığı sayılmaktadır. Hastanın muayenesinde, akciğer oskültasyonunda sibilan ronküsler yanında atağın şiddetine göre ortopne, takipne, dispne, yardımcı solunum kaslarının katılımı, siyanoz, bilinç bulanıklığı gibi fizik muayene bulguları saptanmaktadır. Obstrüksiyonun çok şiddetli olduğu bazı hastalarda hava giriş-çıkışı tamamen durarak “sessiz akciğer” denilen tablo gelişebilmektedir. Astımlı hastalar ataklar dışında hekime başvurmuş ise fizik incelemesi tamamen normal olabilir. Ağır kronik astımlı çocukların göğüs ön- arka çapı artmış olarak saptanmakla beraber bu hastaların bazılarında istirahatte akciğerleri dinlemekle patolojik ses duyulmamaktadır, fakat zorlu ekspirasyon yaptırmak ya da toraks duvarına dışarıdan bastırmakla hastada latent vizing ortaya çıkabilir, öksürmeye başlayabilir (25,34). Fizik muayene sırasında diğer allerjik hastalıklara ait bulgular da araştırılmalıdır. Hafif şiddette de olsa karakteristik yerleşimdeki atopik dermatit lezyonlarının olup olmadığına bakılmalıdır; çünkü bu hastaların yarısında astım gelişmektedir. Seröz burun akıntısı – tıkanıklığı, burun 1/3 alt uçta horizontal çizgi, göz altında koyu renkli halkalar (allerjik shiner) olan, fizik incelemede soluk nazal mukoza, bol seröz sekresyon, hipertrofik alt konka, nazal pasajın tıkalı olması ve postnazal akıntı saptanması allerjik riniti düşündürmelidir. Astımlı hastalarda genellikle parmaklarda çomaklaşma gelişmez, eğer varsa öncelikle bronşiektazi ve kistik fibrozis akla gelmelidir. Kullandıkları tedavi ile ilgili olmaksızın puberte gecikebilmektedir (3,25,34).

2.4.LABORATUVAR BULGULARI:

Astım tanısı, detaylı öykü, dikkatli fizik inceleme ve destekleyici laboratuvar bulguları ile konulmaktadır.

1.Solunum Fonksiyon, Reversibilite ve Provakasyon testi (SFT): Astımın klinik tanısının doğrulanması, şiddetinin tayini ve tedaviye yanıtın takibinde yararlıdır (35). Hava yolu obstrüksiyonu saptanan bir çocukta, bronkodilatör ilaç uygulandıktan 10-15 dakika sonra FEV1’de % 12 veya daha fazla bir artmanın olması astım tanısı için çok önemlidir. Buna “reversibilite”denir. Bronş provakasyon testi histamin, metakolin, lökotrienler, prostoglandinler ve egzersizle yapılır. Ancak tanının büyük oranda öykü ve

solunum fonksiyon testleri ile konulduğu, provakasyon testlerinin zorluklarından dolayı tanıda güçlük çekilen hastalarda kullanılan önemli bir yöntem olduğu unutulmamalıdır.

2. Deri testleri ve Radyoallergosorbent Test (RAST): Uygun teknikle hazırlanmış taze standardize spesifik allerjenin lokal uyarısı ile yapılan erken ve geç aşırı duyarlılık testidir. Testin duyarlılığı %90'ların üstündedir (36,37). Epidermal deri testi (skin prick test = SPT) allerjik hastalıkların tanısında ve araştırma amacıyla primer test olarak Avrupa Allergoloji ve Klinik İmmünoloji Akademisi ile Amerikan Allerji Astım ve İmmünoloji Konseyi tarafından önerilmektedir. SPT, standardize edilmiş ve çok potent allerjen ekstreteleri kullanılarak yapıldığından intradermal testlerin yerini almıştır. SPT; akarlar, ot, ağaç ve tahıl polenleri, yabani otlar, tüyler, hayvan epitelleri, mantarlar, kakao, hamam böceği, latex antijenleri, pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak salin kullanılarak her iki kolun volar yüzüne epikutanöz prick yöntemle uygulanmaktadır. Sonuçlar 10-20 dakika sonra değerlendirilmektedir. Buna göre histamin kadar ödem yapan reaksiyon (3+), histaminin iki katı büyüklüğünde ödem yapan reaksiyon (4+), histaminin yarısı kadar ödem yapan reaksiyon (2+), negatif ve (2+) arasında kalan reaksiyon ise (1+) olarak kabul edilmektedir. İntradermal testler yanlış pozitif sonuç ve sistemik reaksiyonlara neden olabilir. İntradermal test yapılışı sırasında fatal olgular bildirilmiştir. İnfant ve küçük çocuklarda histamin ve allerjenlerle deri reaktivitesi düşüktür. Bu nedenle ufak çocuklarda, yaygın egzema ve dermografizmi olanlarda, aşırı duyarlılık nedeniyle anafilaksi riski taşıyanlarda serumda allerjen spesifik IgE tayini yapılabilir (RAST). Ancak RAST'ın duyarlılığı SPT'e göre çok daha düşüktür. Antihistaminikler SPT sonucunu etkilerken RAST sonucunu etkilememektedir (36-38).

3. Akciğer grafisi: Astım olduğu bilinen hastada komplikasyon şüphesi olmadıkça film çekilmemelidir. Grafi tamamen normal olabilir. Bronş obstrüksiyonunun şiddeti artıkça, havalanma fazlalığı, diyafram ve kostalarda düzleşme, ön arka çapta artma, mukus tıkaçlarına bağlı segmental atelektaziler, inflamasyona bağlı peribronşiyal kalınlaşmalar görülebilir. Akciğer grafisi yabancı cisim aspirasyonu, parankimal hastalıklar ve konjenital yapısal anomalileri astımdan ayırt etmek için gereklidir. Bronşial astımlı hastaların akciğer grafileri normal olabileceği gibi kronik değişiklikler, amfizem ve atelektazi görülebilir (36).

4. Sinus grafisi: Sürekli gece öksürüğü, baş ağrısı, persistan riniti olan hastalarda, paranazal sinus grafileri gerekirse koronal BT ayırıcı tanı açısından çekilmelidir (36).

5. Eozinofil sayısı: Tam kan sayımı genellikle normaldir. Kandaki eozinofil sayısı, ilaç kullanımı, enfeksiyonlar (örn: Parazitolar) ve adrenal fonksiyonlardan

etkilendiği için güvenilirliği sınırlıdır. Beklemiş balgamda, eozinofil sitoplazmasından köken alan Charcot–leydan kristalleri veya ipliksi “Curschmann spiralleri” saptanabilir (36).

6. Total IgE düzeyi: Çocukluk çağındaki IgE düzeyleri yaş, genetik yapı, çevresel etkenler ve paraziter hastalıklar gibi bir çok faktöre bağlıdır. Alman çalışma grubunun sonuçlarına göre; atopik olanı olmayandan ayırmada total IgE ölçümlerinin kapasitesi orta derecededir ve tek bir kriter olarak ele alınmamalıdır. Yine bu çalışmada atopik grup içinde erkeklerde IgE düzeyleri kızlara göre biraz daha yüksek görünmekle beraber istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Bazı otörler allerjik hastalık düşünülen bireylerde IgE incelemesini rutin test olarak istemekle beraber, spesifik olmaması yararlılığını sınırlamaktadır (36,39).

7.Bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı incelenmesi: Bronş lümenine mukozadan dökülen inflamatuvar hücrelerin sayısı ve bu hücrelerin aktivasyonunu gösteren sitokinlerin ve mediatörlerin yoğunluğunun artması inflamasyonu gösterir ve bu sıvının incelenmesi inflamasyonun takibinde çok önemlidir (33).

8. Sitolojik inceleme: Nazal sekresyonda eozinofil, bazofil, mast hücresi ve nötrofillere bakılarak, allerjik veya enfeksiyöz rinit ayırıcı tanısı yapılmalıdır (33).

9. Diğer testler: Ayırıcı tanıda, immünglobulinler ve subgruplarının tayini, ter testi, özofagus ph monitorizasyonu, baryumlu yutma grafileri, nazal mukozadan silier biyopsi ve gerekirse bronkoskopi yapılabilir.

2.5.AYIRICI TANI:

Vizinge neden olan astım dışı patolojilerin ayrımı, tedaviye dirençli astım ve bu nedenle verilen uzun süreli steroid gibi tedavilerden korumak adına çok önemlidir.

İnfant, küçük ve büyük çocuklarda öksürük ve vizing nedeni olabilen diğer hastalıklardan ayırıcı tanı mutlaka yapılmalıdır (40). Astımlı çocuklar her tekrarlayan atakta pnömoni tanısı almaktadırlar. Pnömoniyle ayırıcı tanıda, astımda yüksek ateş olmadığı ve çok ağır ataklar dışında, halsizlik, iştahsızlık, genel düşkünlük gibi sistemik bulguların bulunmadığına dikkat çekilmelidir. Akciğer grafisinde peribronşiyal kalınlaşmalar ve atelektaziler astım lehine iken, alveolar infiltrasyon pnömoni lehinedir. Vizinge, kronik otit, sinüzit, persistan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının eşlik etmesi “immün yetmezlik sendromları” ve “silier diskinezi”yi, beraberinde malabsorbsiyon ve gelişme geriliği olması “kistik fibrozis”i düşündürmelidir (41).

İnfanlarda erken dönemde başlayan vizing, bronşa bası yapan bir vasküler halka, trakeoözefageal fistül ya da trakeobronkomalazi gibi konjenital bir anomaliyi akla getirmelidir. Bu durumlarda vizing gün boyu duyulur, daralmış bölgede mukosilier klirensin azalması nedeniyle vizinge öksürük te eşlik edebilir. Yemeklerden sonra ya da beslenip gece uyuduktan sonra ortaya çıkan vizing, gastroözefageal reflüyü düşündürmelidir. VSD, PDA gibi soldan sağa geniş şantlar ve sol ventrikül yetmezliği gibi pek çok değişik kardiyak neden bronşial obstrüksiyona yol açarak öksürük ve vizingle sonlanır. Problem genişlemiş sol atrium ve pulmoner arterlerin hava yollarına baskısı ve peribronşial ödemden kaynaklanır. Kızamık, klamidya, RSV, boğmaca, adenovirus 3,7,21'in neden olduğu enfeksiyonlara bağlı bronşial hiperreaktivite gelişebilir. Bu enfeksiyonlar nadiren bronşiolitis obliterans ve irreversibl küçük hava yolu obstrüksiyonu ile sonuçlanır.

Tamamen sağlıklı olan bir çocukta ani başlayan öksürük, vizing ve solunum güçlüğü yabancı cisim aspirasyonunu düşündürmelidir. Kronik öksürük ve vizing, mediastinumda kitle lezyonu nedeniyle oluşan hava yolu basısına bağlı olabilir. Arka mediastendeki nörojenik tümörler lezyonların 1/3'ünü oluşturur. Her yaşta astımı taklit edebilir.

Laringeal veya vokal kord disfonksiyonu astımı taklit eden fonksiyonel bir bozukluktur. Astım tedavisine refrakter, dramatik vizing ve nefes darlığı atakları ile gelirler. Hipoksi ve bronşial hiperreaktivite yoktur. Psikojenik (=Habitüel) öksürük, hastanın normal aktivitesini bölen sürekli ve rahatsız edici havlar tarzda öksürük ile karakterizedir. Semptomları nedeniyle sekonder kazanç sağlamaktadırlar, gereksiz yere tedavi almaktadırlar

Tablo 1. Yaşı göre astımın ayırıcı tanısı

İNFAANT	OYUN COCUĞU	BÜYÜK COCUK
Gastro özefageal reflü	Yabancı cisim aspirasyonu	Kistik fibrozis
Bronkopulmoner displazi	Kistik fibrozis	İmmün yetmezlik
Kronik solunum yolu infeksiyonları	İmmün yetmezlik	Silier diskinezi sendromu
Konjenital anomaliler	Silier diskinezi sendromu	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Vasküler halka	Tümörler (Nöroblastom)	Tümörler
Trakeoözefageal fistül		Lenfoma
Trakeobronkomalazi		Nöroblastom
Bronş kisti		Ganglionörom
İmmün yetmezlik		Teratom
Silier diskinezi sendromu		Bronşial adenom
Konjenital kalp hastalığı		Psikojenik öksürtük
		Vokal kord disfonksiyonu

2.6.BRONŞİAL ASTİM TEDAVİSİ:

2.6.1. Eliminasyon:

Atopi astım için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte genetik olarak yatkın bir kişide astımın ortaya çıkmasında, spesifik ve non-spesifik çevresel faktörler önemli rol oynamaktadırlar (42-44). Günümüzde hedef, allerjik hastalık gelişiminde rolü olan intrauterin ve postnatal olası risk faktörlerini saptayıp bunların eliminasyonu ile hastalığın gelişmesini önlemektir (45). Bunlar üç aşamada incelenebilir:

1. Primer Koruma: Hastalığın hiç ortaya çıkmamasını amaçlar. Genetik mühendisliğindeki ilerlemelerle gelecekte primer koruma sağlanabileceği düşünülmektedir.

2. Sekonder Koruma: Atopik bünye için genetik kodlanmış infantlarda semptomlar çıkmadan önce hastalığı saptama ve kür sağlama amaçlanmaktadır. Sensitizasyon bazı çevre koşulları altında daha kolay geliştiğinden, yüksek riskli infantların hemen perinatal dönemde saptanabilmeleri ve doğumdan sonraki allerjen eliminasyonu önem kazanmaktadır.

İnfanlarda diyet düzenlenmesi ile allerjik hastalıkların önlenebileceği konusunda bir çok araştırma yapılmıştır. Anne sütünün allejik hastalıkların gelişimini azaltıcı, ya da önleyici etkisi hakkında farklı sonuçlar bildirilmektedir. Buna rağmen riskli infanlarda en az 4-6 ay yoğun bir şekilde anne sütü verilmesi önerilmektedir. Genetik yatkınlığı olan bebeklerde solid gıdalarla beslenmeye altı aydan önce başlanması atopik dermatit gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Allerjen eliminasyonunun astım semptomları ve bronşial hiperreaktivitede azalmaya neden olduğu bilinmektedir (44-47).

3. Tersiyer Koruma: Hastalık geliştikten sonra alınması gereken önlemleri içerir. Evin tozlu olmaması, odaların sık sık havalandırılması, ortam neminin %50'nin altında olması, yün yatak ve yastık kullanılmaması, yatak odalarından yün halıların kaldırılması, tüylü oyuncakların kaldırılması, yatak, şilte ve yastıkların vinil veya plastik kılıflarla kaplanması, yatak odalarında az sayıda eşya bulundurulması gibi önlemler akar yoğunluğunu azaltacaktır (42,48,49). Diğer önemli ev içi allerjen kaynakları, kedi, köpek, kuş, hamamböceği, mantarlar (*Aspergillus* ve *penicillium*), ev dışı allerjenler; polenler, yabancı otlar ve mantarlar (*Alternaria*)'dır. Kedinin evden uzaklaştırılması ile antiijenitesinin kaybolması için en az altı ay gibi bir süre gereklidir (49,50). Tersiyer korumada en önemli yeri non-spesifik çevresel irritanlardan olan sigara eliminasyonu oluşturmaktadır. Yaşamın ilk yıllarında anne ve babanın içtiği sigaraya maruz kalan çocuklarda havayolu hastalığı oranı maruz kalmayanlara göre daha yüksektir (44).

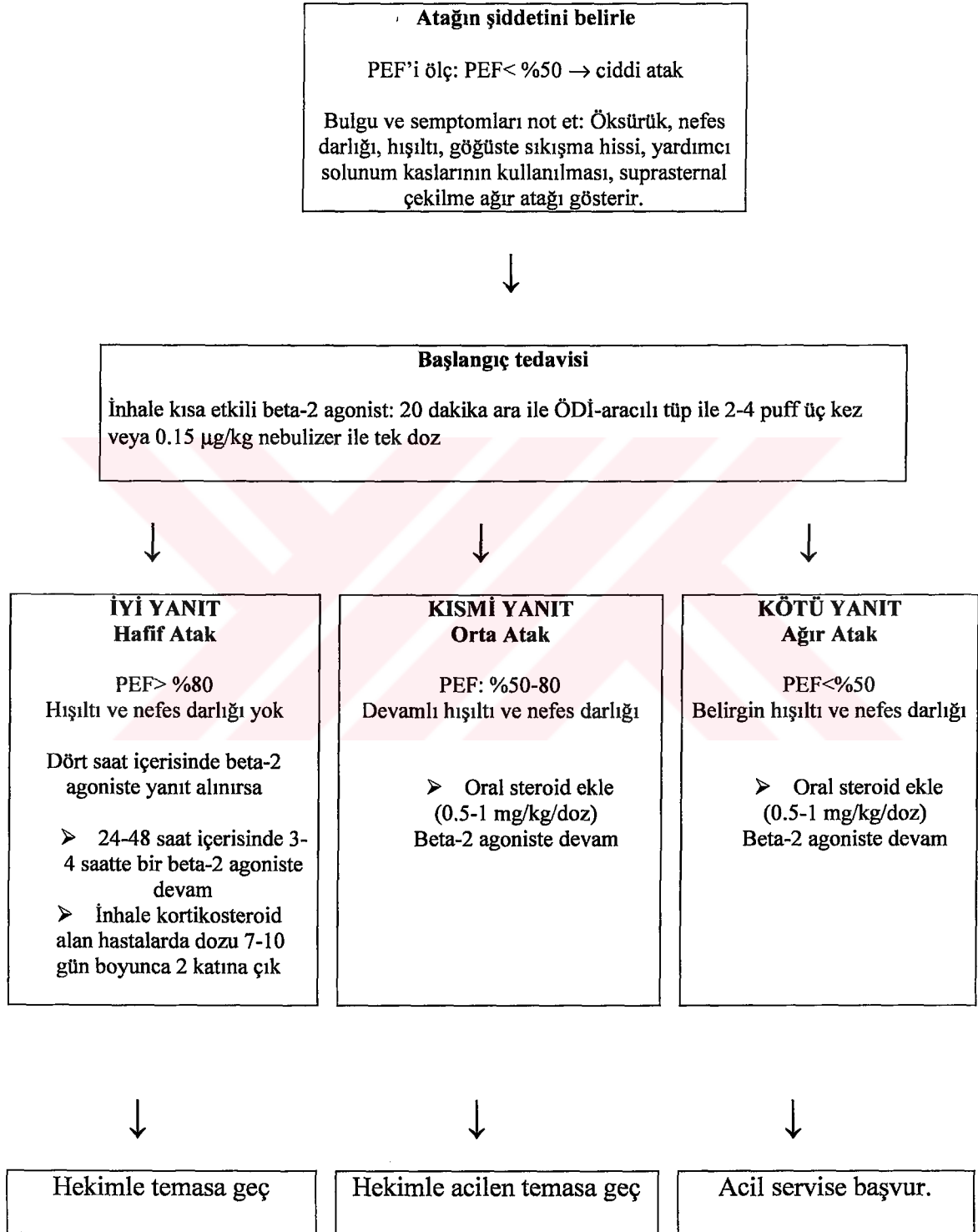
2.6.2. AKUT ATAĞI TEDAVİSİ:

Vizing ve / veya öksürük atakları ile başvuran her hastada öncelikle atağın şiddeti belirlenmelidir. Bunun için öykü ve fizik inceleme yeterli olabilir. Ancak hem atak şiddetini belirlemede, hem de tedaviye yanıtı değerlendirmek için klinik bulguların yanısıra peak flow metre ile izlem yararlı olacaktır. Çocuklarda akut astım atağının ağırlık derecesinin belirlenmesi, evde ve hastanede akut astım tedavisinde izlenecek yol sırasıyla tablo 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir.

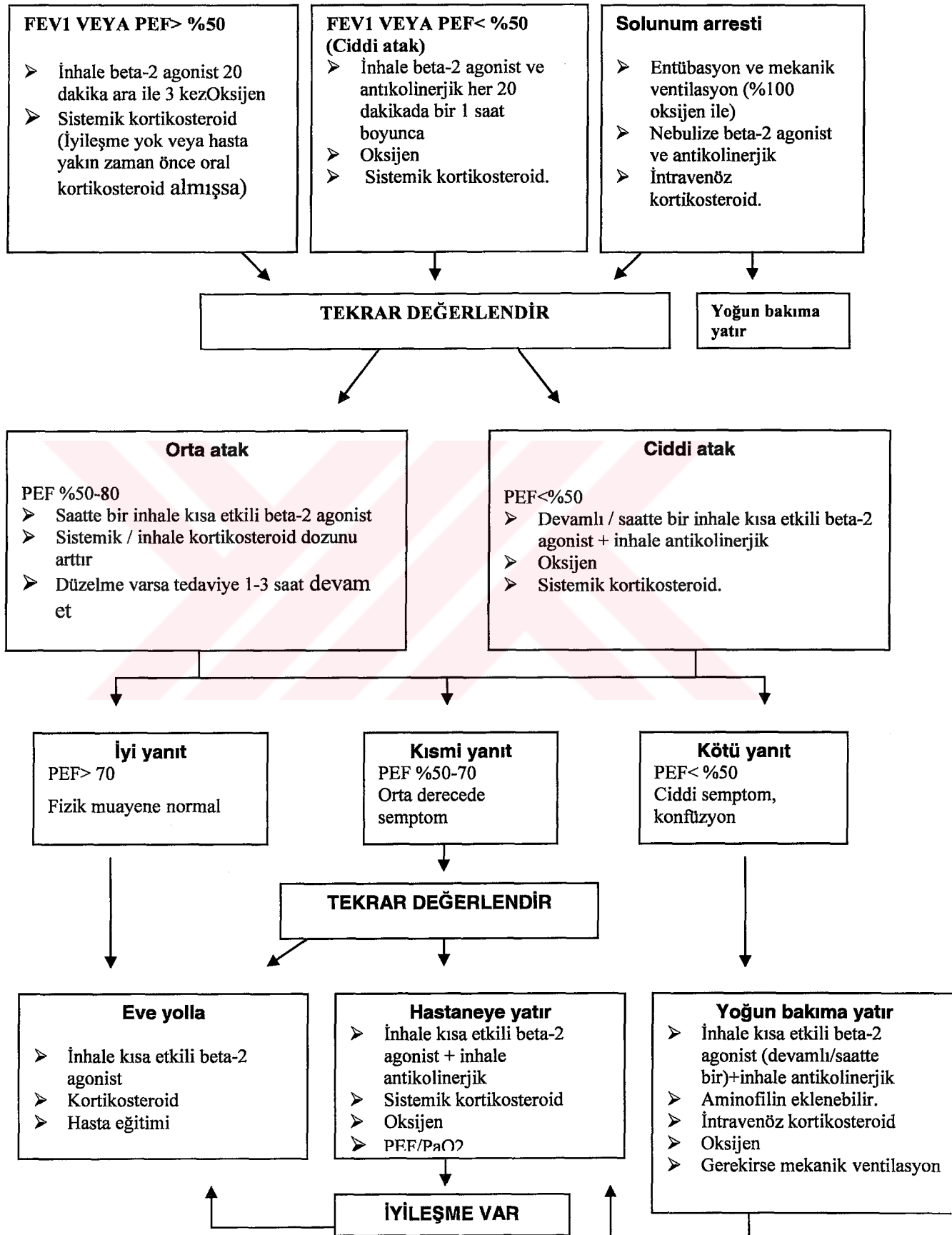
Tablo 2. Çocuklarda Akut Astım Atağının Ağırlık Derecesinin Belirlenmesi.

Bulgu / Semptom	Hafif	Orta	Ağır
Solunum hızı	Normal <-1SD	Normal-<2SD	Normal - 2SD
Bilinç	Normal,huzursuz	Açık, huzursuz	Çok huzursuz, konfü
Dispne	Yok ya da egzersizde	Konuşurken Beslenirken (infantta)	Beslenemez istirahatta da mevcut
Pulsus paradoksus	< 10 mmHg	10-20 mmHg	20-40 mmHg
Yardımcı solunum kaslarının katılımı	Yok veya yalnızca interkostal çekilme	İnterkostal ve suprasternal çekilme	interkostal suprasternal çekilme ve burun kanadı solunumu
Renk	İyi	Soluk	Soluk veya siyanotik
Oskültasyon	Eksprim sonu vizing	İnspiratuvar ve ekspiratuvar vizing	İnspiratuvar ve ekspiratuvar vizing veya sessiz akciğer
Oksijen satürasyonu	>%95	%91-95	<%91
Pa CO₂	< 42	< 42	>%42
FEV₁ veya PEFR	>Beklenenin %80'i	Beklenenin %50-80'i	<Beklenenin %50'si

Tablo 3. Evde Akut Astma Tedavisinde İzlenecek Yol.



Tablo 4. Hastanede Akut Astma Tedavisinde İzlenecek Yol



Acil serviste izleminden sonra eve gönderilecek veya hastaneden taburcu edilmesine karar verilen hastalarda bronkodilatatör tedaviye semptomlar geçene kadar, oral steroid tedavisine ise günde bir ya da ikiye bölünmüş dozlarda üç-on gün süre ile devam etmeleri önerilmektedir. Steroidin PEF'in %70'in üzerine çıkmadan kesilmemesine ve yedi günlük tedavinin steroidin azaltarak kesilmesini gerektirmediğine inanılmaktadır.

2.6.3.KRONİK ASTIM TEDAVİSİ:

Amaç, bronş aşırı duyarlılığını atakların ortaya çıkmayacağı bir düzeye indirip, solunum fonksiyonlarını normale döndürerek yaşam kalitesini yükseltmek ve astımlı çocuğu bronşlarında kalıcı yapısal değişiklikler olmadan erişkin yaşa ulaştırmaktır.

Astım, ağırlığı hastadan hastaya değişen ve aynı zaman içerisinde değişiklikler gösterebilen kronik bir hastalıktır. Bu nedenle tedavide temel kural hastalığın ağırlığına göre ilaç doz ve çeşidini ayarlamaktır. Hasta, semptomlar ve PEF ölçümleri ile izlenir, oluşabilecek değişikliklere göre tedavi yeniden düzenlenir. Bu şekilde astımın ağırlığına göre tedavinin ayarlanması yöntemine “basamak tedavisi” denir. Çevre kontrolü sağlanıp uzun süreli profilaktik tedavi planını yapmak için hastalığın şiddeti belirlenir ve buna göre basamak tedavisine başlanır.

Tablo 5. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar

Kontrol eden ilaçlar	Rahatlatıcı ilaçlar
İnhale kortikosteroidler	Kısa etkili inhale beta-2 agonistler
Sistemik kortikosteroidler	Sistemik kortikosteroidler
Sodyum kromoglikat	İnhale antikolinerjikler
Nedokromil sodyum	Kısa etkili teofilin
Yavaş salımlı teofilin	Kısa etkili oral beta-2 agonistler
Uzun etkili inhale beta-2 agonistler	
Uzun etkili oral beta-2 agonistler	
5-lipooksijenaz inhibitörleri	
Lökotrien reseptör antagonistleri	

Hafif İntermittan Astım: 1.basamak Tedavi: Bu grup hastalar viral enfeksiyonlar ya da duyarlı oldukları allerjenlerle karşılaştıkları sürelerde yakınmaları olan hastalardır. Sadece ataklar tedavi edilmelidir. Tetikleyici faktörlere maruziyetten önce β -2 agonist, kromolin sodyum veya nedokromil sodyum gibi ilaçlar önerilmektedir. Bir hafta içinde ikiden fazla bronkodilatör ihtiyacı olursa profilaksi başlanmalıdır.

Hafif İnatçı (Persistan) Astım: 2.basamak Tedavi: Semptomlar, haftada birden fazla günde birden azdır. Nokturnal yakınmalar nadirdir. Bu hastalara düzenli profilaktik tedavi başlanmalıdır. Bu sebeple kromolin sodyum, nedokromil sodyum ve düşük doz inhale steroid kullanılmaktadır. Bu basamakta çocuklarda nedokromil veya kromolin ile tedaviye başlanabilir. Ancak dört hafta içinde semptomlar düzelmeyorsa inhale kortikosteroide geçilmelidir. Düşük doz inhale kortikosteroid ile düzelmeyen çocuklarda (200-500 mikrogram/gün) doz 800 mikrogram/gün'e kadar artırılmalıdır ya da tedaviye uzun etkili bir bronkodilatör eklenmelidir. Ayrıca lökotrien antagonist ilaçların (Montelukast, Zafirlukast veya Zileuton) hafif persistan astımlılarda uzun süreli koruyucu ilaçlara alternatif olabileceği bildirilmektedir.

Orta Persistan Astım: 3.Basamak Tedavi: Semptomlar, her gün mevcuttur, nokturnal yakınmalar haftada birden fazladır. Bu grupta semptomları kontrol altına almak, akciğer fonksiyonlarını düzeltmek, β -2 agonist ihtiyacını azaltmak ve metakoline bronşial aşırı duyarlılığı düzeltmek için inhale kortikosteroidin kullanımı çok önemlidir. Günlük steroid dozu 800-2000 mikrogram/gün çıkılabilir. Yüksek doz steroidin yan etkilerinden korunmak için inhalelerin tüp yardımı ile kullanılması ve inhalasyon sonrası ağzın çalkalanması önerilmektedir. Düşük doz kortikosteroide nedokromil veya uzun etkili bronkodilatör (uzun etkili β -2 agonist) eklenebilir. Semptomları kontrol altına almak için kortikosteroidlerin dozlarının artırılması yerine tedaviye uzun etkili β -2 agonist eklenmesinin akciğer fonksiyonları ve semptom skorlarını daha iyi düzeltereceği konusunda pek çok yayın mevcuttur. Antilökotrien ilaçların bu basamakta, steroid dozunun artırılmasını önleyeceği ya da azaltılmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir. Özetle, orta persistan astımlı çocuklarda orta doz kortikosteroid veya buna ilave kromolinler ya da uzun etkili bronkodilatörler önerilmektedir.

Ağır İnatçı (Persistan) Astım: 4.Basamak Tedavi: Tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Temel prensip, yüksek doz kortikosteroid ile astım kontrol edilemezse 1- 2 mg/kg/gün aşırı oral kortikosteroid verilir ve doz azaltılarak en küçük doza inilir.

Atağı tetikleyen faktör ne olursa olsun, akut atak tedavisi sırasında söz edilen tedavi planı uygulanmalıdır. İnhal steroid tedavisi altında olan bir hastada

semptomlar arttığında hemen kısa etkili inhale β -2 agonist başlanıp, inhale kortikosteroid dozu artırılarak hasta yakından izlenmelidir. Düzelme gözlenen hastaya β -2 agonisti gereğinde kullanması önerilerek inhale kortikosteroid dozu başlangıçtaki doza düşürülmelidir. İlk kez hekime başvuran bir hastada tedaviye o basamak için geçerli maksimum bir tedaviden başlanıp hastalık en kısa zamanda kontrol altına alınmalıdır. Eğer hastalık üç ay süre ile kontrol altında ise bir alt basamağa geçmek suretiyle tedavi azaltılmalıdır. Çocuklarda inhalasyon tedavisi mutlaka spacer ile uygulanmalı, sonrasında ağız çalkalanmalıdır. Üç yaş altı çocuklarda maskeli aerochamber, üç yaş üstü çocuklarda maskesiz aerochamber (nebuhaler veya volümmatik) kullanılmalıdır. Yedi yaş üstü çocuklarda kuru toz inhaler verilebilir. Eğer kontrol sağlanamamışsa öncelikle hastanın ilaç kullanma teknikleri, tedaviye uyumu ve çevre kontrolü açısından gözden geçirilmesi ve gerekiyorsa bir basamak yukarı çıkılarak tedavinin yeniden şekillendirilmesi uygun olur. Günümüzde astım tedavisinde en önemli kural eğitimidir.

2.6.4. SPESİFİK İMMÜNÖTERAPİ:

1911 yılında ilk kez İngiltere’de Leonard Noon ve ardından Freeman allerjik rinitte polen ekstraktları ile immünoterapi (IT) yapmışlardır (34). O zamandan beri inhaler allerjenlerin neden olduğu allerjik hastalıkların tedavisinde kullanılmış, mevsimsel / pereneal allerjik rinokonjonktivit ve astımlı hastalarda etkin bir tedavi olduğu bildirilmiştir. En iyi sonuçların alındığı hastalık allerjik rinokonjonktivitir. İmmünoterapi, hastanın duyarlı olduğu gösterilmiş allerjen ekstresinin giderek artan subklinik dozlarda hastaya verilmesi ve böylece hastanın immün cevabının modüle edilmesi yoluyla semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması ya da ortadan kaldırılmasını amaçlayan tedavi yöntemidir (51). Burada immünoterapi kimlere uygulanmalıdır?, sorusu önem kazanmaktadır. Endikasyon iyi belirlenmelidir (52). Hastanın klinik ve laboratuvar olarak iyi değerlendirilmesi ve tedavinin getireceği yararlar ile riskleri, maliyeti ve verdiği zaman kaybı karşılaştırılarak immünoterapiye karar verilmesi gerekmektedir. Ancak klinik etkinlik her zaman klinik endikasyon olduğu anlamına gelmemelidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI), Astım Tedavisinde Global Strateji, Uluslararası Rinit Uzlaş Raporu, Amerikan Allerji Astım ve İmmünoloji Akademisi gibi kuruluşların yayınladığı immünoterapi endikasyonları ve kılavuzu esas alınarak allerjik hastalıklarda immünoterapi endikasyonları bir başlık altında toplandığında; allerjik hastalığın IgE aracılıklı olduğunun kanıtlanması (pozitif deri testi ve/veya spesifik IgE), spesifik duyarlılığın semptomlardan sorumlu olduğunun

gösterilmesi; allerji testinde saptanan allerjenlere maruziyetin semptomların ortaya çıkması ile ilişkili olması, eğer gerekli ise ilgili allerjen ya da allerjenlerle provakasyon testinin yapılması, semptomlarda rol oynayabilen diğer tetikçilerin belirlenmesi, semptomların şiddeti ve süresi; subjektif semtomlar, objektif parametreler (işgücü kaybı, okula devamsızlık), özellikle ağır astımlı hastaların tedaviye alınmaması için akciğer fonksiyon testlerinin yapılması, PEF metre ile akciğer fonksiyonlarının izlenmesi gereklidir. Semptomların non-immünolojik tedaviye yanıtı; allerjenden uzaklaşma ve ilaç tedavisine hastanın cevabı mutlaka izlenmelidir. Allerjik hastalığa yol açan allerjenin ortamdaki tamamen uzaklaştırılmasının imkansız olması ve hastanın ilaçlarını uygun doz ve sürede kullanmasına rağmen semptomların devam etmesi ya da hastanın kullandığı ilaçlara karşı ciddi yan etkilerin varlığında immünoterapi düşünülebilir. Standart ve kaliteli allerjen ekstraktlarının mevcut olması, kullanılacak allerjen ekstraktlarının etkinliğinin objektif kanıtlarla ve kontrollü klinik çalışmalarla gösterilmiş olması gereklidir. Sosyolojik faktörler; maliyet (maliyet/yarar oranı belirlenmelidir), mesleği, yeterli ilaç tedavisine rağmen yaşam kalitesinin bozulması, hastanın uzun süreli bir tedaviyi devam ettirebilecek şekilde uyum göstermesi gibi faktörler tek tek değerlendirilip karar verilmelidir.

Kontrendikasyonlar: β -bloker tedavisi, diğer immünopatolojik hastalıkların bulunması, immün yetmezlikler, malignite, psikolojik hastalık ve tedaviye uyumsuzluk, ilaçlarla kontrol altına alınamayan ağır astım ve/veya irreversible hava yolu obstrüksiyonunun olması (venom duyarlılığı hariç), önemli kardiyovasküler sistem hastalığının bulunması, beş yaşın altındaki çocuklar (venom duyarlılığı hariç) olarak belirtilmelidir.

Gebelikte, daha önce başlamış ve idame tedaviye geçilmiş immünoterapiye devam edilebileceği düşünülmektedir. Ancak gebelik sırasında immünoterapiye başlanmamalıdır.

İmmünoterapinin etkinliğini artırmak ve riski en aza indirmek için öneriler şunlardır: IT sadece allerji uzmanı tarafından önerilerek verilmeli ve olası anafilaktik reaksiyonları tedavi edebilecek eğitimi almış hekimler tarafından tam donanımlı allerji merkezlerinde uygulanmalıdır. Birden çok allerjene karşı duyarlılığı olan hastalar, tek allerjene duyarlı hastalar kadar IT'den yararlanmayabilir. Duyarlılığın mümkün olduğu kadar sınırlı olması, mümkünse bir veya en çok iki antijene duyarlılık saptanması klinik yarar açısından önemlidir. Non-allerjik tetikleyicilerin semptomların ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı hastalar IT'den yararlanmayacaktır. IT çocuklarda ve genç erişkinlerde çok daha etkili olmaktadır. Hastanın enjeksiyonlar sırasında semptomsuz olması gereklidir. Çünkü ölümcül olabilen istenmeyen reaksiyonlar ciddi hava yolu obstrüksiyonu bulunan

astımlı hastalarda çok daha sık görülmektedir. Hem etkinlik hem de güvenlik nedenlerinden dolayı astımlı hastalarda ilaç tedavisi ile FEV1 beklenen değerlerin en az %70'ine ulaşmış olmalıdır (53,54).

IT etki mekanizmaları: İmmünoterapi alan hastalarda çeşitli immünolojik değişiklikler ortaya çıkmakla birlikte klinik etkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bugün için bilinenler; allerjen spesifik blokan IgG antikorlarında yükselme, sekresyonlarda IgA ve blokan IgG antikorlarında yükselme, allerjen spesifik IgE düzeylerinde önce artma, sonra azalma, allerjene bağlı bazofil histamin salınımında azalma, allerjen spesifik supresör T hücrelerinde artma, allerjen spesifik lenfosit-sitokin cevabında azalma, IgE'ye bağlı geç faz reaksiyonlarının gerilemesi, nötrofil kemotaksis bozukluğunun düzelmesi, Th- 2'de azalma gibi immünolojik etkilerin meydana geldiği şeklindedir.

İmmünoterapide antijen veriliş yolları olarak parenteral, oral, sublingual veya bronşial inhalasyon seçenekleri vardır. Bugün için en çok tercih edilen yol parenteral-subkutan yol olup son yıllarda oral ve sublingual terapide özellikle Avrupa'da plasebo kontrollü çalışmalarla iyi sonuçlar bildirilmiştir. İntranazal ve bronşial uygulama ise deneme safhasındadır (53,56).

İmmünoterapide; enjeksiyon yerinde hiperemi ve endurasyon gibi lokal, allerjik rinit, astım, ürtiker, ağır anafoksi, şok gibi jeneralize, daha çok hipotansiyon şeklinde vazovagal bir takım reaksiyonlar görülebilmektedir.

İmmünoterapide etkinliğin değerlendirilmesinde; klinik etkinlik, semptomlarda, ilaç ihtiyacında ve hastaneye başvuru sıklığında azalma, PEF değerlerinde normalleşme ve hayat kalitesinde yükselme gibi parametrelere bakılmaktadır. Labarotuvarda in vivo provakasyon testleri, deri testleri, biyopsiler, BAL veya nazal sıvı analizleri, in vitro olarak allerjen spesifik IgE, IgG4 ölçümleri ile değerlendirilebilir (55).

Günümüzde astımın inflamatuvar bir hastalık olduğu, inflamasyon ve kalıcı yapısal değişikliklerin her dönemde mevcut olmasına rağmen yaşla beraber arttığı bilinmektedir. Bu nedenle astımda antiinflamatuvar tedavilere öncelik verilmesi gerektiği ve erken dönemde başlanan bu tür tedavinin mukozadaki kalıcı yapısal değişiklikleri önleyebileceği anlaşılmıştır. Kortikosteroidler, kromolinler ve lökotrien antagonistleri hafif ve orta astımda bu aşamada oldukça önemlidir (55,56).

2.6.5.İNHALE KORTİKOSTEROİDLER:

Antiinflamatuvar ilaçlar, hava yolu dokusu ve sekresyonlarında inflamasyon belirleyicileri olan eozinofil, mast hücreleri, aktive lenfositler, makrofajlar ve sitokinleri azaltan böylece hava yolu aşırı yanıtının yoğunluğunu azaltan ilaçlar olarak bilinmektedir (1). Bu ilaçlardan bir tanesi kortikosteroidlerdir. Uzun süreli kullanımlarda sistemik kortikosteroidlerin adrenal supresyon, deri, kemik ve diğer konnektif dokularda belirgin yan etkilerinin görülmesi kullanımını sınırlamış ve sistemik yan etkileri az olan inhale kortikosteroidlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Başlangıçta sistemik kortikosteroidlere ek olarak kullanılırken artık astım tedavisinde inhale kortikosteroidler esas rolü üstlenmiştir (57).

Kortikosteroidlerin inflamasyondaki etkileri:

Hücrel etkiler: Lenfositler IgE bağımlı yanıtı indüklemekte ve inflamatuvar yanıtın regülasyonunda rol oynamaktadırlar. Kortikosteroidler; dolaşımdaki lenfosit sayısını (CD_4 'leri CD_8 'lerden daha fazla olmak üzere) azaltmakta; apoptozisi indüklemekte; IL-2 reseptör gelişimini, IL-2 ve IL-4 salınımını ve ayrıca antijene bağlı lenfosit proliferasyonunu suprese etmektedirler (57). Eozinofillerin periferik kan ve BAL sıvısındaki sayısı astımın ağırlığı ile koreledir. Kortikosteroidler dolaşan hücre sayısını, epitel ve mukoza eozinofilini azaltmakta (inhale kortikosteroidlerin lokal etkisidir), eozinofil migrasyonunu inhibe etmekte, IL-4 ve IL-5'e bağlı eozinofil ömrünü azaltmaktadır (57,58). Nötrofillerin inflamasyondaki etkisi açık değildir. Kortikosteroidler dolaşımdaki hücre sayısını ve geç fazda hücre migrasyonunu arttırmaktadır (57). Monosit ve makrofajlar allerjik astımlıların BAL sıvılarında fazla sayıda bulunmaktadır. Kortikosteroidler dolaşımdaki hücre sayısını azaltarak IL-1, IF- γ , GM-CSF salınımını inhibe etmektedirler (57). Bronşial astımlı hastalarda mast hücrelerinin histamin salınımı eşik düzeyi düşüktür ve spontan olarak granüllerin salınımı artmıştır. Ayrıca mast hücrelerinden salınan histamin, PGD_2 ve LTC_4 gibi mediatörlere duyarlılık artmıştır. Kortikosteroidler histamin içeriğini ve salınabilirliğini, hücre sayısını ve mediatör içeriğini azaltmaktadır (57). Bazofillerin inflamasyondaki etkisi tam olarak bilinmese de geç fazda histamin salınımını sağladığı düşünülmektedir. Kortikosteroidler dolaşımdaki bazofil sayısını azaltmakta ve geç faz yanıtta hücre migrasyonunu inhibe etmektedirler (57).

Hücre kemotaksisine etkileri: Kortikosteroidler bazofil ve eozinofillerin dokuya geçişini inhibe ederek hücre kemotaksisini engellemektedir (57).

Mediatör sentezine salınımına etkileri: Kortikosteroidler; inflamasyonda rol oynayan PG'ler, LT'ler, tromboksanlar gibi mediatörler ile IL-1, IL-2, IF- γ , histamin ve bradikinin gibi sitokinlerin sentez ve salınımını inhibe etmektedirler (57).

Vasküler permeabiliteye etkileri: Doku hasarı ve mediatör etkisine bağlı olarak damar permeabilitesinin artması ve dokuya protein kaçağı olması ile ödem gelişir. Histamin, bradikinin, sisteinil lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄), PAF, LTB₄, PGE₂, PGI₂ ve VIP vasküler permeabiliteyi arttıran mediatör ve kimyasal maddelerdir. Kortikosteroidler fosfolipaz A₂'yi inhibe ederek dolayısı ile araşidonik asit, LT, PG, PAF inhibisyonu oluşturmaktadırlar. Bazofillerden histamin salınımı ve mikrovasküler kaçağa neden olan birçok mediatörün inhibisyonu ile plazma eksüdasyonu ve mukus sekresyonu engellenmektedir (57,58).

β adrenerjik reseptör aktivitesine etkileri: Kortikosteroidler reseptör aktivitesi için gerekli uyarı eşiğini düşürmekte ve reseptör azalmasından kaynaklanan taşiflaksiyi düzeltmektedirler (57).

Bronşial hiperreaktiviteye etkileri: Özellikle inhale kortikosteroidler bronşial hiperreaktiviteyi azaltmaktadırlar. Bu etki üç haftada başlar, yirmiiki haftadan sonra plato görülmektedir (59). Doku remodelingi oluşmasına engel olmaktadır. İlaç kesildikten üç ay-bir yıl sonra hiperreaktivite tekrarlayabilir (57).

Kortikosteroidlerin etki miktarı ve süresi reseptöre bağlanma oranına, uç organ duyarlılığına, doku konsantrasyonuna, doz sıklığına, absorpsiyon, dağılım ve eliminasyonuna bağlıdır.

Kortikosteroidlerin Absorpsiyonu: Topikal kullanımda ölçülü doz inhaler (MDI) ile ağızda ve farinkste kalan kısım yutulmakta (%80) ve gastrointestinal sistemden absorbe edilerek sistemik etkiye neden olmaktadır. %10-30'u ise akciğerlere giderek lokal etki göstermektedir. Ancak akciğerler de absorpsiyon için çok iyi bir yüzey oluşturarak sistemik dolaşıma geçiş için olanak sağlamaktadır (Sistemik etki) (60,61).

İnhale kortikosteroidlerin biyoyararlılıkları sırası ile beklamatozon dipropiyonatta %20, budesonidde %11, flutikazon propiyonatta %1'dir .

İnhale kortikosteroidler ölçülü doz inhaler (MDI), kuru toz inhaler (DPI) ve büyük volümlü spacerler ile kullanılabilir. Akciğerde depolanma MDI ile %11, DPI ile %9-12, turbuhaler ile %21-32'dir (60,61).

İnhale kortikosteroidlerin ilaçlarla etkileşimine dair bilgi yoktur.

Kortikosteroidlerin Farmakodinamiği: Aşırı doz artışı aşırı etki artışı demek değildir; bir miktar etki süresini arttırmaktadır. On kat doz artımı etki süresini iki kat, etkiyi ise %50 arttırır (57).

İnhale kortikosteroidlerin özel spacerler yardımı ile kullanılması lokal etkiyi arttırır ve dolayısıyla sistemik yan etkileri azaltır (57).

İnhale kortikosteroidler ile semptomlarda iyileşme günler içerisinde, solunum fonksiyon testlerinde maksimal iyileşme birkaç hafta sonra, havayolu hiperreaktivitesindeki iyileşme ise aylar sonra olabilmektedir. Kortikosteroidlere erken başlama havayolu remodelingini engelleyebilir (1).

İnhale Kortikosteroidlerin Yan Etkileri:

Lokal yan etkiler: Oral Candidiazis en sık görülen lokal yan etkidir; %0-34 (düşük dozlarda %5) oranında görülmektedir. Önlem için spacer kullanılması, doz aralıklarının açılması, inhalasyon sonrası ağzın su ile çalkalanması gibi yöntemler kullanılmalıdır. Tedavisi oral antifungal ajanlarla yapılmaktadır (1,62).

Disfoni %5-10 sıklıkta görülmektedir. Vokal kord kaslarındaki diskineziye bağlıdır ve inhale kortikosteroid dozları ile ilişkilidir. Önlenmesi için spacer kullanımı ve doz azaltımı önerilmektedir (1,62).

Refleks öksürük ve bronkospazm diğer bir yan etkidir. Preparatın içerdiği florokarbon ve deterjan özelliği olan çözücülerden kaynaklanmaktadır. Tedavisinde aynı önlemler alınmalı, gerekirse öncelikle beta-2 agonist kullanılmalıdır (1).

Sistemik yan etkiler: Boy büyümesi kısa dönemde etkilenmektedir. Uzun dönemde prepubertal büyüme gecikmesi olmakta ancak final boy etkilenmemektedir. 400-800 µc/gün dozlarla büyümede olumsuz etki gösterilmemiştir (1,62,63).

Kemik metabolizması üzerine düşük ve orta doz inhale kortikosteroid kullanımı sırasında major etki gösterilmemiştir (1,64,65,66).

Deride incelme, morarma yaşlılarda 1 mg/gün üzerindeki inhale kortikosteroidlerle bile gelişmemektedir. Adrenal disfonksiyon düşük ve orta dozlarda görülmemektedir; ancak uzun süre yüksek dozlarda kullanıldığında oluşabilmektedir (1,60,62).

Sistemik alınan kortikosteroidlerin doz ve süresine bağlı olarak ortalama %9 oranında posterior subkapsüler katarakt bildirilmiştir, oküler kullanılan kortikosteroidlerinde bu çeşit bir yan etkiye yol açabildiği bilinmektedir. Uzun süre ve yüksek doz inhale kortikosteroid tedavisi kullanan erişkinlerde bu yan etki çocuklara kıyasla daha çok görülmektedir ve araya eklenen sistemik kortikosteroid tedavileri ile yakın ilişkilidir. İnhale kortikosteroid tedavisi alan 140 çocuk ve adölesan üzerinde yapılan

bir çalışmada yüzüç tane çocuğa akut astım atağı nedeni ile yedi gün süreyle, dört tanesine de semptomların uzaması nedeni ile dört hafta süreyle oral kortikosteroid tedavisi eklenerek tedavi sonunda oftalmoskopik bakıları yapılmış ve sadece uzamış tedavi alan bir kız hastada posterior subkapsüler katarakt gözlenmiştir. Uzun süre sistemik kortikosteroid tedavisi alan çocuklara bu açıdan tarama önerilmekle beraber yalnızca inhale kortikosteroid tedavisi alan çocuklarda oftalmolojik incelemenin gerekli olmadığı belirtilmektedir (67).

Oral ve parenteral kortikosteroidlerin nötrofil, eozinopeni ve lenfopeni yaptığı bilinmektedir. İn hale kortikosteroidlerin de benzer etkisi olduğu bilinmektedir. 100-1600 µc/gün dozunda kullanılan beklametazonun lökositoz ve nötrofil yaptığı gösterilmiştir. 1600 µc/gün dozunda kullanılan budesonidin periferel kanda 14 gün boyunca eozinofil sayısını baskılayabildiği belirtilmektedir (68).

Sistemik kortikosteroidler %3 olguda akut psikotik değışiklikler oluşturmaktadır. Bazı yayınlarda da inhale kortikosteroidlerin depresyon, öfori, insomnia ve somnolans yapabildiği belirtilmektedir (66,69).

2.6.6.KROMOLİN – SODYUM.

Erişkin ve çocukluk çağı astımı kronik tedavisinde kullanılan, pironokinolon dikarboksilik asit derivesi non-steroidal antienflamatuvar ajandır (70,71). 1967 yılında kromolin-sodyumun, inhale antijenlerin neden olduğu bronkospazmı önlemede etkin olduğu gösterilmiştir (71). Temel maddesi Doğu Akdeniz bitkilerinden olan Amnvisnaga'nın tohumlarından elde edilir. Nedokromil ve kromolin çocukluk çağı astımının kronik tedavisinde antienflamatuvar etkilerinden dolayı uzun süreli kontrol edici ilaçlar arasında ilk sırada düşünülmektedir.

Etki Mekanizması: Kromolin-sodyum ve nedokromilin etki mekanizması yeterince bilinmemekle birlikte klor kanalları ile etkileşip, mast hücrelerini stabilize ettiği, eozinofil ve epitel hücrelerinin aktivasyonunu ve mediyatör salınımını engelleyerek etkilerini gösterdikleri öne sürülmüştür (72,73). Kromolinin bronkodilatör veya antihistaminik etkisi yoktur. Kromolin, mast hücre membranlarında kalsiyum transportunu azaltarak, siklik adenzin monofosfat (cAMP) seviyesini artırır; bu da antijenin tetiklediği kalsiyum bağımlı mediatör salınımını baskılar. Kromolinin, lenfositlerde fosfodiesteraz aktivitesini baskılamasıyla, indirekt olarak cAMP yükselmektedir (73). Deneysel olarak kromolinin, antijen provakasyonu ile ortaya çıkan geç reaksiyonları inhibe ettiği gösterilmiştir. Akut astım tedavisinde yeri yoktur. Egzersiz ve soğuk havaya maruz kalma

ile ortaya çıkan FEV1'deki azalmayı histamin ve metakoline karşı gelişen bronşial hiperreaktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (73). Soğuk, inhale allerjenler ve egzersize bağlı bronkospazmı önlemede tetikleyici ajanlara maruz kalmadan 60 dk önce 2 puff alınması önerilebilir. Ayrıca nöral yolla oluşan bronkokonstrüksiyonu da inhibe etmektedirler. Nörojenik inflamasyon astımdaki kronik inflamasyonun önemli bir parçasıdır. Hava yoluna serbest sinir uçlarından nöropeptitlerin (nörokinin-A, substans-P, bradikinin...) aşırı salınımı ile karakterizedir. Bradikinin ve nörokinin-A, sisteinil-lökotrien sentez ve salınımını artırır. Kromolin ise serbest sinir uçlarında klor kanallarını bloke ederek nörojenik inflamasyonu inhibe eder (74-77).

İnhalan allejenlere karşı gelişen geç reaksiyonları bloke etmesi nedeniyle, antienflamatuvar bir ajan olarak düşünülmüştür. Ancak zayıf antienflamatuvarlardır yalnızca hafif şiddetteki astım tedavisinde kullanılırlar. Böyle vakalarda kromolin sodyuma rağmen üç dört haftalık kullanımla semptomlar kontrol altına alınamıyorsa inhale kortikosteroide geçilmelidir. Ülkemizde kromolinin basınç ölçülü doz inhaler, nebulizer solüsyonu ve kuru toz inhaler (kompoze tablet) formu bulunmaktadır. Astımlı her hastada etkinliği açık değildir, iki-dört haftalık kullanımdan sonra eş zamanlı klinik düzelmeye birlikte, beraberinde kullanılan ilaçların dozunda azalma olması etkinliğini belirler. Kromolin-sodyum, mevsimsel ve perreneal allerjik rinit, allerjik konjonktivit, mastositozis tedavisinde de etkindir. Profilaktik uygulamada düzenli kullanım esastır (78).

Emilim: Gastro-intestinal kanaldan emilimi iyi değildir. İn hale edildiğinde, sistemik olarak %8-10'u emilir. Yarılanma ömrü inhaler şeklinde 80 dakikaya kadar uzamaktadır. Biyoyararlanımı %1'dir.

İlaç etkileşimi: Kromolinin bilinen bir ilaç etkileşimi yoktur.

Doz ayarlaması: Renal yetmezlik durumlarında idrarla atılım olduğundan dikkatli olunmalıdır.

Atılım: İlaç, idrar ve safra ile değişmeden atılır (77).

Güvenirlilik: Yan etki açısından güvenilir ilaçlardır (43).

Yan etkileri: Kronik astımlı hastalarda idame tedavisi sırasında, geçici bronkospazm, vizing, öksürük, nazal konjesyon ve boğaz iritasyonuna neden olur. Bulantı hissi, baş ağrısı ve dönmesi, kötü tat, eklem ağrısı ve şişliği bildirilmiştir. Bazı yan etkilerin, kuru pudra inhalerin irritatif etkilerine bağlı olabileceği düşünülmüştür (74-76).

Tedaviden haftalar ya da aylar sonra; ürtiker, raş, akciğerin eozinofilik infiltrasyonu, dizüri ve sık idrara çıkma, anjioödem, laringeal ödem nadiren bildirilmiştir (42).

Yan etki açısından güvenilirliğinin yüksek olması, antienflamatuvar etkileri ve hava yolu aşırı duyarlılığını azaltmaları nedeniyle çocukluk çağı astımında kronik tedavide ilk seçilecek ilaçlar arasında düşünülmelidir.

2.7.BRONŞİAL ASTIMLI ÇOCUKLARDA KARDİYAK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Çocukluk çağında alveoler hipoksemiye ve pulmoner hipertansiyona yol açan nedenler arasında en sık alt ve / veya üst solunum yolu obstrüksiyonu yapan hastalıklar yer almaktadır (78,79). Astım hem küçük hem de büyük hava yollarını ilgilendirir. Hipoksi intrapulmoner damarlarda yapısal değişikliklere ve sağ ventrikül büyümesine yol açar, hipoksiye neden olan etkenin uzun süre devamı hipoksemik sol ventrikül disfonksiyonuna neden olmaktadır. Kronik hipoksi, hiperkapni ve asidoz ile seyreden obstrüktif solunum yolu hastalığı tablosu çocukluk çağında oldukça nadirdir. Ayrıca bronşial astımın çocukluk çağında pulmoner hipertansiyona neden olan geri dönüşü olmayan amfizem gibi komplikasyonları da nadir görülür. Çalışmamızda düzenli tedavi alan bronşial astımlı hastalarda kardiyak fonksiyonları ve tedavide kullanılan ilaçların kardiyak fonksiyonlar üzerine olan yan etkilerini EKG ve ekokardiyografi ile olarak değerlendirdik.

Sağ ve sol ventrikül yüklenme bulgularının ekokardiyografik kriterler göz önüne alınarak yapılan değerlendirilmesinde; iki boyutlu ekokardiyografi ile apikal dört boşluklu görüntülerden Simpson kuralına göre doppler ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner arter basınçları (PAB= N:11-36 mm/Hg), sağ ventrikül sistolik basınçları (SVSB= N:13-42 mm/Hg), sağ ventrikül diastolik çapları (SVDÇ= N:0.7-1.8 cm), M Mod sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (EF= N: % 64-83) ve fraksiyonel kısalma (Fs= N: %28-44) her üç tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildi (80,81). Hastaların EKG'leri standart 12 derivasyona V4R derivasyonu da eklenerek 25 mm/sn hızla çekildi,tüm EKG'ler aynı pediatrik kardiyolog tarafından değerlendirildi.

Son zamanlarda sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede yeni bir doppler indeksi gündemdedir . Sağ ventrikül miyokardial performans indeksi (Tei index) olarak tanımlanan bu değer pulmoner hipertansiyonun ciddiyeti ve sağ ventrikül yüklenmesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. (Tei index: izovolumetrik kontraksiyon zamanı + izovolumetrik relaksasyon zamanı / ejeksiyon zamanı) (80-86).

3.HASTALAR VE YÖNTEM:

3.1.Araştırma Türü: Bu araştırmada 7–14 yaş arası hafif persistan ve orta persistan astımlı çocuklarda, kromolin sodyum, budesonid ve kromolin sodyum ile birlikte budesonid tedavilerinin, klinik bulgular, solunum fonksiyon testleri, semptom skorları üzerine etkilerinin ve yan etkilerinin belirlenip, etkinliklerinin karşılaştırılması ayrıca astımın kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi, amaçlanmıştır. Yukarda belirtilen tetkiklere ek olarak hemogram, karaciğer–böbrek fonksiyon testleri, akciğer grafisi, total IgE, total eozinofil sayımı, epidermal deri testi gibi tetkikler de yapılmıştır.

3.2.Araştırmanın Evreni ve Örneklem: Bu çalışmaya 01.09.2000 ile 31.09.2001 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Allerji Bilim Dalı polikliniğinde hafif persistan ve orta pesistan astım tanısı ile en az bir yıldır izlenen 7–14 yaş arası 26'sı kız (%41.26), 37'si erkek (%58.74) toplam 63 çocuk alınmıştır.

3.3.Veri Toplama: Hasta popülasyonu, solunum fonksiyon testlerinin güvenli bir şekilde yapılabilmesi için 7-14 yaş arası hafif persistan ve orta persistan astımlı çocuklardan seçildi. Bir yıldan kısa süreli astım öyküsü olanlar, son bir ay içerisinde aktif üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olanlar, son bir ay içinde acil servise astım atağı nedeni ile başvurmuş olanlar, son üç ay içinde astım atağı nedeni ile hastaneye yatma öyküsü olanlar, son üç ay içerisinde astım dışında başka pulmoner rahatsızlık geçirenler, bilinen başka bir sistemik hastalığı olanlar, son bir ay içerisinde intravenöz veya oral kortikosteroid, son iki hafta içerisinde inhale kromolin sodyum veya uzun etkili β -2 agonist, metil ksantin, antikolinergik ajan ve antihistaminik, son bir hafta içerisinde teofilin kullananlar ve immunoterapi tedavisi altında olanlar, FEV₁ değeri beklenen değer $\geq$ %60'ından küçük olanlar, astım nedeni ile entübasyon öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmediler.

Ölçümden önce bir saat içerisinde inhale kortikosteroid, altı saat içerisinde inhale β -2 agonist kullanılmamış olmasına solunum parametrelerinde yaratabilecekleri değişiklikler sebebiyle dikkat edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edildikten sonraki ilk iki haftaları hazırlık safhası olarak kabul edildi ve bu dönemde hastaların β -2 agonist ihtiyaçları belirlendi. 24 haftalık aktif tedavi periyodunda ise hastalar randomize olarak üç gruba ayrıldılar:

1. İn hale kromolin sodyum tedavisi alanlar (10 mg/gün).
2. İn hale budesonid tedavisi alanlar (400µcg/gün).

3. İn hale kromolin sodyum (10 mg/gün) ve inhale budesonid (400µcg/gün) tedavisini birlikte alanlar.

1. **grup:** İn hale kromolin sodyum tedavisini alan toplam 20 hastadan (%32.78) oluşturuldu. Hastaların 12 (%60) tanesi erkek, 8 (%40) tanesi kız olup, tüm hastaların epidermal deri testlerinde pozitiflik saptandı. 2. **grup:** İn hale kortikosteroid olarak 400µcg/gün, iki dozda budesonid alan 20 hastadan (%32.78) oluşturuldu. Hastaların 14 (%70) tanesi erkek, 6 (%30) tanesi kız olup, skin prick testleri pozitif. 3. **grup:** İn hale kromolin sodyum ve inhale budesonid tedavisi alan toplam 21 hastadan (%34.42) oluşturuldu. Hastaların 10 (%47.6) tanesi erkek, 11 (%52.4) tanesi kız olup, skin prick testleri pozitif.

Her üç grupta da hastaların gerektiği dönemlerde kısa etkili β -2 agonist kullanmalarına izin verildi (0.5 mg/doz terbutalin sülfat). Çalışma periyodunda; β -2 agonist kullanım sıklığında hazırlık safhasına göre %70 artma, inhale kortikosteroid kullanım sıklığında artma, oral kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyulması, gece uykudan uyanma sıklığında %50 artma, kontrol gününden önce doktora başvurma ihtiyacı duyulması, acil servise astım atağı nedeni ile başvurma, düzensiz ilaç alımı (bir haftalık ilaç kullanılmayan dönem) kriterlerinden herhangi birisini taşıyan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara hazırlık safhasının sonunda ve aktif tedavi periyodu boyunca her ay ayrıntılı fizik muayene ve klinik sorgulama yapıldı. Bu dönemde; hastaların bazal ve tedavi sırasındaki β -2 agonist ihtiyaçları ve ek inhale kortikosteroid kullanımları kaydedildi. Hastalar her kontrolde baş ağrısı, nezle, farenjit, karın ağrısı, ishal, yorgunluk, oral aft, huzursuzluk, sinirlilik, irritatif öksürük gibi olası yan etkiler açısından sorgulandı. Haftada en az bir kez tekrarlayan ve başka bir sebebe bağlanamayan şikayetler yan etki açısından pozitif olarak kabul edildi. Hastaların gece uykudan uyanma sıklığı her kontrolde kaydedildi. Hiç uyanma yok ise "0", iki haftada bir uyanma varsa "1", haftada bir uyanıyorsa "2" ve haftada ikiden fazla uyanma varsa "3" olarak skorlandı. Hastaların her kontrolde klinik düzelmeleri, egzersiz toleransları, duygu durumları ve eliminasyona uyup uymadıkları kendilerine sorulup, tarafımızca değerlendirilerek semptom skorlaması oluşturuldu. Hiçbirşeyi yoksa "0", çok iyi ise "1", iyi ise "2", aynı ise "3", kötü ise "4", çok kötü ise "5", çok çok kötü ise "6" olarak skorlandı ve istatistiksel analizi yapılırken iyi yanıtlar "2", bir önceki tedavi periyoduna göre değişiklik yoksa "3", kötü yanıtlar ise "4" olarak değerlendirildi (86,87).

Hastaların astım tanısı öykü, aile öyküsü, fizik muayene ve labarotuvur bulguları (solunum fonksiyon parametreleri ve deri testleri) ile konuldu.

Tüm hastaların P-A akciğer grafileri (Schmatsu marka cihazla) çekildi. Mevcut atelektazi, bronşiektazi ya da başka akciğer patolojisi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara solunum fonksiyon testi (Sensor medics V max 20 series, 2130 spirometer V6200 Autobox marka cihaz ile) uygulandı. FVC (zorlu vital kapasite), FEV1 (1.saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm), FEF25-75 (zorlu ekspiratuvar akımın 25-75. saniyeleri arasındaki ortalama akım), PEF (ekspiratuvar zirve akım hızı) parametreleri ölçüldü ve beklenen (predicted) değerlerle karşılaştırılarak yorumlandı.

Atopiyi araştırmak amacı ile günlük yaşamda sıkça karşılaşılan allerjenler ile skin prick testi yapıldı. Allergopharma prick testlerinden akarlar (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), ot polenleri (*Holcus lanatus*, *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Poa pratensis*, *Festuca pratensis*), ağaç polenleri (*Alnus glutinosa*, *Corylus avellana*, *Populus alba*, *Ulmus scabra*, *Salix caprea*, *Betula verrucosa*, *Fagus silvatica*, *Quercus robur*, *Platanus orientalis*), tahıl polenleri (*Hordeum vulgare*, *Avena sativa*, *Secale cereale*, *Triticum sativa*), yabani otlar (*Artemisia vulgaris*, *Urtica dioica*, *Taraxacum vulgare*, *Rumex acetosa*, *Plantago lanceolata*), tüyler-hayvan epitelleri (hamster, köpek, tavşan, kedi, kobay), mantarlar (*Alternaria tenvis*, *Botrytis cinerea*, *Clodospor herbarum*, *Curvularia lunata*, *Fusarium moniliforme*, *Helminthosporium halodes*), kakao, hamam böceği (cockroach), latex antijenleri ile test gerçekleştirildi. Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak salin kullanılarak her iki kolun volar yüzüne epikutanöz prick yöntemle antijenler uygulandı. Sonuçlar antijen uygulanmasından 15 dakika sonra Aas ve Belin kriterlerine göre değerlendirildi (84). Buna göre histamin kadar ödem yapan reaksiyon (3+), histaminin iki katı büyüklüğünde ödem yapan reaksiyon (4+), histaminin yarısı kadar ödem yapan reaksiyon (2+), negatif ve (2+) arasında kalan reaksiyon ise (1+) olarak değerlendirildi. Çalışmamızda tedavinin deri testi üzerine olan etkisini araştırmak amaçlanmadığından test tekrarlanmadı.

Hastaların hemogram, karaciğer- böbrek fonksiyon testleri, tedavinin başlangıcında, üçüncü ayında ve sonunda, total IgE ve total eozinofil ölçümleri tedavinin başlangıcında yapıldı. Kan sayımları ve eozinofil ölçümleri hematoloji laboratuvarında Beckman Coulter firmasının Gen-S model kan sayım cihazı ile tam otomatik olarak yapıldı. Tüm biyokimyasal parametreler Hitachi 747-200 marka cihaz ile ve Sigma kit kullanılarak çalışıldı. Glukoz oksidaz yöntemi ile, BUN enzimatik kantitatif analiz ile, kreatinin Jaffe

metodu ile, SGOT ve SGPT kinetik yöntem ile, total bilirubin diazo reaksiyonu ile, direkt bilirubin kantitatif kalorimetrik ölçüm ile, total protein biüret yöntemi ile, albumin brom crezol green yöntemi ile çalışıldı. T.IgE ölçümleri ise seroloji laboratuvarında Dade Behring cihazı ile nefolometrik yöntem kullanılarak çalışıldı. EKG'ler autocardiofax marka cihaz ile çekildi. Ekokardiyografik inceleme Acuson 128XP ekokardiyografi cihazı ve iki boyutlu M-mode ve doppler ekokardiyografik incelemeler şeklinde yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirmede, American Society of Echocardiography' nin önerdiği Harvey Feigenbaum tarafından verilen değerler esas alındı. İnceleme için 3.5 ve 5 mHz' lik probalar görüntü kalitesine göre kullanıldı.

Bu çalışma tüm ebeveynlerin izni alınarak gerçekleştirildi.

3.4.İstatistiksel Değerlendirme: Tüm istatistiksel analizler SPSS 10.0 istatistik programında yapılmıştır. Çok gözlü düzenlerde ki-kare analizi, kappa analizi, bağımlı gruplarda Wilcoxon analizi ve çoklu grup ortalamalarının karşılaştırılması için non parametrik istatistik yöntemlerinden Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Bağımlı grup ortalamalarının karşılaştırılmasında ise Friedman varyans analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık Kruskal-Wallis ve Friedman varyans analizlerinde $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR:

Çalışma kapsamına 26'sı (%41.26) kız, 37'si (%58.74) erkek toplam 63 hasta alınmıştır. Her bir grubu oluşturan hastaların sayısı, cinsiyetleri, ortalama yaşları Tablo 6. da özetlenmiştir. Gruplar arası yaş, ağırlık, boy ve cinsiyet olarak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Grup 1'den bir hasta (%4.7) bronkopnömoni sonrası hastalığı kötüleştiğinden, grup 2'den bir hasta (%4.7) evden telefonla aranarak çağırılmasına rağmen kontrole gelmediği için takipsizlikten çalışmadan çıkarılmıştır. Böylece grup 1; 20 hasta (%95.3), grup 2; 20 hasta (%95.3) ve grup 3; 21 hasta (%100) ile çalışmayı tamamlamıştır

Tüm hastaların tedavi öncesi çekilen akciğer grafleri normal olarak değerlendirilmiş, epidermal deri testleri pozitif bulunmuştur.

Tedavi öncesi ve sonrası EKG değerlendirmelerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0.05$).

Tablo 6. Tedavi grupları arasında yaş, cinsiyet, boy ve ağırlıkların karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	*p
Hasta sayısı	20 (%31.7)	20 (%31.7)	21 (%33.3)	
Yaş (yıl)	9.8 ± 2.06 (7.0 – 13.0)	9.5 ± 1.7 (7.0 – 14.0)	9.9 ± 2.1 (7.0 – 14.0)	0.80
Cinsiyet (K/E)	8/12 (%40 / %60)	6/14 (%30 / %70)	11/10 (%57.4 / %47.6)	0.34
Ağırlık(kg)	31.5 ± 8.4 (20.1 – 48.8)	32.5 ± 7.7 (22.5 – 51.8)	33.7 ± 9.8 (21.0 – 51.8)	0.80
Boy(cm)	133.2 ± 11.4 (114.0 – 156.0)	133.5 ± 10.1 (120.0 – 158.5)	135.7 ± 12.7 (114.0 – 158.0)	0.82

Tabloda belirtilen değerler ortalama ± standart deviyasyon şeklinde verilmiştir. Parantez içerisindeki değerler minimum ve maksimum değerlerdir.

* p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Gruplar arası değerleri yansıtmaktadır).

Tablo 7. Hastaların tedavi başındaki p-a akciğer grafisi, skin prick test analizleri karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
<u>Akciğer grafisi</u>			
<i>Normal</i>	20 (% 100)	20(% 100)	21 (%100)
<i>Patolojik</i>	0	0	0
<u>skin prick test</u>			
<i>Pozitif</i>	20 (% 100)	20(%100)	21(%100)
<i>Negatif</i>	0	0	0

Tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası hematolojik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Ancak tedavi sonrası gruplar arası lökosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmakla birlikte, normal sınırlar içindedir (p<0.05). Çalışmanın başlangıcında yapılan total eozinofil sayımında gruplar arası anlamlı bir fark yoktur (p>0.05). Diğer parametrelerde de grup içi ve gruplar arası anlamlı değişiklik saptanmamıştır (p>0.05). Sonuçlar tablo 8 ve tablo 9 da özetlenmiştir.

Tablo 8. Tedavi öncesi gruplar arası hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup2	Grup 3	*p
Hemoglobin (g/dL)	12.5 ± 0.6 (11.7 – 13.4)	12.8 ± 0.8 (11.7 – 14.5)	12.6 ± 0.6 (11.1 – 13.7)	0.64
Hemotokrit (%)	36.9 ± 2.0 (34.0 – 40.2)	37.7 ± 2.3 (33.3 – 41.2)	37.4 ± 1.9 (34.1 – 40.2)	0.39
Eritrosit (10⁶/µL)	3.8 ± 0.5 (3.4 – 4.3)	3.9 ± 0.06 (3.3 – 5.0)	4.1 ± 0.5 (3.42 – 4.9)	0.09
Lökosit (10³/µL)	7.9 ± 0.9 (7.0 – 10.4)	7.4 ± 1.0 (5.4 – 9.5)	7.8 ± 1.3 (5.3 – 10.4)	0.18
Trombosit (10³/µL)	296.1 ± 69.0 (227.0 – 452.0)	268.6 ± 53.7 (175.0 – 375.0)	297.1 ± 63.4 (179.0 – 432.0)	0.23
Eozinofil (total)	387.5 ± 66.6 (250.0 – 500.0)	392.8 ± 49.8 (350.0 – 500.0)	395.7 ± 61.2 (350.0 – 530.0)	

Tablolarda belirtilen değerler ortalama ± standart deviyasyon şeklinde verilmiştir. Parantez içerisindeki değerler minimum ve maksimum değerleri yansıtmaktadır.

* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. (Gruplar arası değerleri yansıtmaktadır.)

Tablo 9. Tedavi sonrası gruplar arası hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	*p
Hemoglobin (g/dL)	12.8 ± 0.5 (11.9 – 14.1)	12.9 ± 0.5 (12.1 – 13.9)	12.9 ± 0.5 (12.1 – 13.8)	0.37
Hemotokrit (%)	37.7 ± 1.9 (32.4 – 40.0)	37.9 ± 1.8 (35.1 – 42.1)	38.8 ± 1.9 (36.4 – 44.3)	0.19
Eritrosit (10⁶/µL)	3.9 ± 0.4 (3.4 – 4.4)	3.9 ± 0.5 (3.42 – 4.6)	4.1 ± 0.4 (3.41 – 4.72)	0.51
Lökosit (10³/µL)	8.8 ± 1.9 (6.2 – 12.3)	10.0 ± 1.6 (8.2 – 13.2)	8.9 ± 1.8 (6.2 – 12.3)	0.03
Trombosit (10³/µL)	294.3 ± 68.5 (192.0 – 439.0)	270.4 ± 48.1 (173.0 – 372.0)	298.0 ± 56.5 (203.0 – 420.0)	0.31

Tablolarda belirtilen değerler ortalama ± standart deviyasyon şeklinde verilmiştir. Parantez içerisindeki değerler minimum ve maksimum değerleri yansıtmaktadır.

* p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Gruplar arası değerleri yansıtmaktadır.)

Tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında glukoz, BUN, kreatinin, SGOT, SGPT, total bilirubin, direk bilirubin, total protein, albumin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmemiştir ($p>0.05$). Serolojik parametrelerden çalışma başında total IgE çalışılmış olup gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcut değildir ($p>0.05$).

Biyokimyasal parametrelerin grup içi değerlendirmesinde grup 2’de direkt bilirubin ve BUN, grup 3’te kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda yükselme mevcuttur ancak bu yükselme normal sınırlar içerisinde kalmaktadır ($p<0.05$). Bulgular tablo 10 ve tablo 11 de özetlenmiştir.

Tablo 10. Tedavi öncesi gruplar arası biyokimyasal ve serolojik parametrelerin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	*p
Glukoz (mg/dL)	86.0 ± 4.8 (81.0 – 98.0)	84.8 ± 4.4 (77.0 – 93.0)	86.3 ± 6.6 (82.0 – 108.0)	0.83
BUN (mg/dL)	12.4 ± 2.4 (9.9 – 20.9)	13.3 ± 1.5 (11.0 – 17.0)	12.2 ± 2.3 (7 – 18)	0.05
Kreatinin (mg/dL)	0.8 ± 0.2 (0.3 – 1.2)	0.7 ± 0.2 (0.1 – 0.9)	0.8 ± 0.1 (0.4 – 0.8)	0.37
SGOT (U/L)	19.7 ± 5.4 (13.0 – 29.0)	21.8 ± 8.5 (11.0 – 50.0)	27.7 ± 6.5 (12.0 – 41.0)	0.31
SGPT (U/L)	17.2 ± 6.4 (11.0 – 31.0)	15.9 ± 5.9 (10.0 – 31.0)	16.8 ± 7.6 (7.0 – 33.0)	0.81
T.Bilirubin (mg/dL)	0.8 ± 0.2 (0.4 – 0.9)	0.7 ± 0.2 (0.3 – 0.9)	0.7 ± 0.2 (0.4 – 1.0)	0.21
D.Bilirubin (mg/dL)	0.4 ± 0.1 (0.2 – 0.7)	0.3 ± 0.1 (0.1 – 0.6)	0.4 ± 0.2 (0.2 – 0.9)	0.59
T.protein (g/dL)	6.9 ± 0.6 (6.3 – 8.5)	6.9 ± 0.5 (6.4 – 7.7)	7.2 ± 0.5 (6.4 – 8.1)	0.27
Albumin (g/dL)	4.3 ± 0.3 (4.0 – 5.0)	4.3 ± 0.3 (3.7 – 4.9)	4.4 ± 0.3 (4.0 – 4.9)	0.31
T.IgE (IU/mL)	316.3 ± 82.2 (227.0 – 500.0)	320.3 ± 85.2 (230.5 – 500.0)	335.1 ± 104.5 (227.0 – 565.0)	

Tabloda belirtilen değerler ortalama ± standart deviyasyon şeklinde verilmiştir. Parantez içerisindeki değerler minimum ve maksimum değerlerdir.

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Gruplar arası değerleri yansıtmaktadır).

Tablo 11. Tedavi sonrası gruplar arası biyokimyasal ve serolojik parametrelerin karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	*p
Glukoz (mg/dL)	82.2 ± 5.9 (73.0 – 93.0)	80.4 ± 6.1 (64.0 – 89.0)	82.4 ± 6.6 (71.0 – 99.0)	0.58
BUN (mg/dL)	10.8 ± 1.9 (8.0 – 14.0)	11.5 ± 1.9 (7.0 – 14.0)	11.4 ± 2.3 (8.0 – 17.0)	0.64
Kreatinin (mg/dL)	0.6 ± 0.2 (0.2 – 0.8)	0.6 ± 0.2 (0.4 – 0.9)	0.5 ± 0.2 (0.3 – 0.9)	0.22
SGOT (U/L)	19.6 ± 5.5 (11.0 – 29.0)	20.5 ± 6.0 (12.0 – 31.0)	19.6 ± 5.9 (11.0 – 31.0)	0.94
SGPT (U/L)	17.9 ± 6.1 (10.0 – 31.0)	18.5 ± 5.7 (11.0 – 31.0)	17.6 ± 6.4 (10.0 – 31.0)	0.87
T.Bilirubin (mg/dL)	0.8 ± 0.2 (0.7 – 1.0)	0.8 ± 0.1 (0.5 – 1.0)	0.8 ± 0.1 (0.6 – 0.9)	0.21
D.Bilirubin (mg/dL)	0.5 ± 0.1 (0.3 – 0.7)	0.5 ± 0.1 (0.3 – 0.9)	0.4 ± 0.1 (0.3 – 0.6)	0.03
T.protein (g/dL)	6.8 ± 0.3 (6.4 – 7.4)	6.8 ± 0.4 (6.1 – 7.2)	6.9±0.5 (6.2- 8.2)	0.26
Albumin (g/dL)	4.3 ± 0.3 (3.7 – 4.8)	4.3 ± 0.5 (4.0 – 6.4)	4.2 ± 0.2 (4.0 – 4.7)	0.61

Tabloda belirtilen değerler ortalama ± standart deviyasyon şeklinde verilmiştir. Parantez içerisindeki değerler minimum ve maksimum değerlerdir.

*p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Gruplar arası değerleri yansıtmaktadır).

Solunum fonksiyon parametrelerinin hazırlık safhasındaki ve aktif tedavi periyodundaki değişiklikleri tablo 12, tablo 13, tablo 14, tablo 15 ve grafik 1, 2, 3, 4 de gösterilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrası grup içi FVC değerlerinde her bir tedavi grubu için artış mevcut olup, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermektedir (p:0.000). Ancak gruplar arası tedavi öncesi FVC değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı olmayıp (p>0.05), tedavi sonrası gruplar arası FVC değerlerinde artış anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Tablo 12. Grup içi ve gruplar arası FVC parametrelerinin aylık karşılaştırılması.

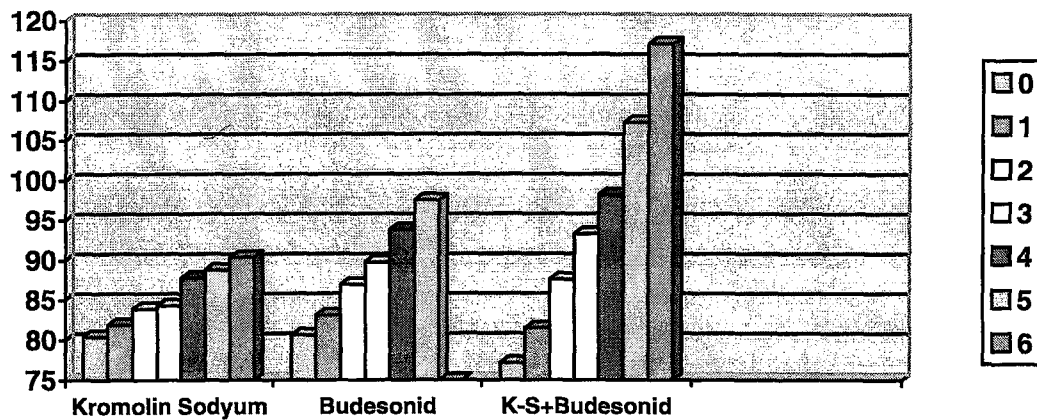
	Grup 1	Grup2	Grup 3	*p
FVC- Hazırlık safhası	80.4 ± 1.8 (75 – 83.0)	80.6 ± 2.0 (77.0 – 82.0)	77.1 ± 5.3 (69.0 – 85.0)	0.075
FVC – 1. ay	81.9 ± 2.6 (75.0 – 87.0)	83.0 ± 1.9 (79.0 – 87.0)	81.5 ± 4.3 (70.0 – 89.0)	0.11
FVC – 2. ay	83.9 ± 3.0 (80.0 – 92.0)	86.9 ± 3.1 (82.0 – 94.0)	87.6 ± 4.5 (79.0 – 94.0)	0.005
FVC – 3. ay	84.3 ± 3.9 (80.0 – 93.0)	89.7 ± 4.1 (84.0 – 101.0)	93.3 ± 6.3 (82.0 – 107.0)	0.000
FVC – 4. ay	87.8 ± 5.2 (81.0 – 97.0)	93.8 ± 5.4 (84.0 – 107.0)	98.2 ± 7.22 (84.0 – 111.0)	0.000
FVC – 5. ay	88.8 ± 4.7 (81.0 – 98.0)	97.5 ± 6.4 (89.0 – 111.0)	107.2 ± 11.8 (90.0 – 138.0)	0.000
FVC – 6. ay	90.3 ± 5.3 (82.0 – 100.0)	104.3 ± 10.3 (94.0 – 138.0)	117.1 ± 13.5 (89.0 – 138.0)	0.000
** p	0.000	0.000	0.000	

Tabloda belirtilen değerler ortalama ± standart deviyasyon şeklinde verilmiştir. Parantez içerisindeki değerler minimum ve maksimum değerlerdir.

* p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.(Gruplar arası değerleri yansıtmaktadır.)

**p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.(Grup içi değerleri yansıtmaktadır.)

Grafik 1.FVC’de aylık değişim.



FEV₁, her bir tedavi grubunda hazırlık safhasına göre artmıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası grup içi FEV₁ değerlerinde her bir tedavi grubu için artış mevcut olup istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05). Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası FEV₁ değerlerinde de artış olup istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir (p<0.05).

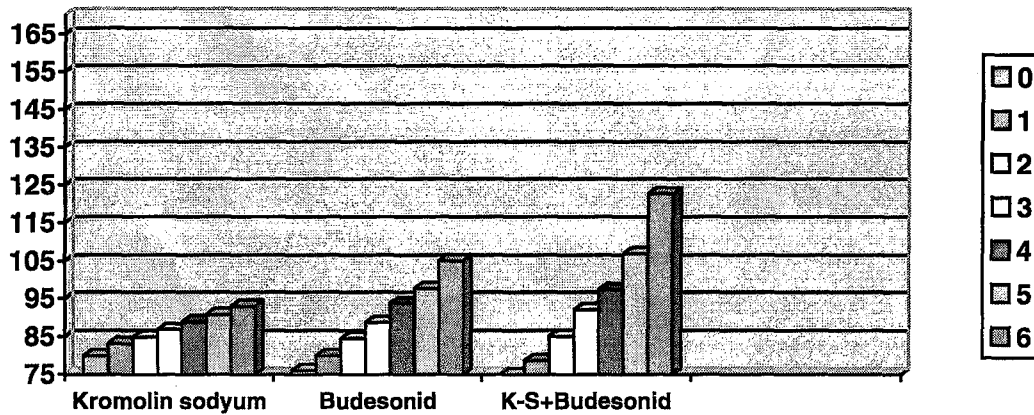
Tablo 13. Grup içi ve gruplar arası FEV₁ parametrelerinin aylık karşılaştırılması

	Grup 1	Grup2	Grup 3	*p
FEV₁ –Hazırlık safhası	79.9 ± 5.9 (65.0 – 89.0)	75.9 ± 1.8 (71.0 – 79.0)	72.8 ± 3.5 (67.0 – 78.0)	0.000
FEV₁ – 1. ay	83.1 ± 3.9 (77.0 – 88.0)	79.9 ± 2.2 (74.0 – 84.0)	78.6 ± 3.0 (73.0 – 87.0)	0.01
FEV₁ – 2. Ay	84.8 ± 4.1 (77.0 – 89.0)	84.5 ± 3.0 (81.0 – 93.0)	85.1 ± 4.6 (79.0 – 93.0)	0.86
FEV₁ – 3. ay	86.9 ± 3.1 (80.0 – 92.0)	88.8 ± 3.4 (84.0 – 97.0)	92.2 ± 5.2 (84.0 – 101.0)	0.02
FEV₁ – 4. ay	88.9 ± 3.5 (82.0 – 94.0)	93.9 ± 4.3 (85.0 – 104.0)	97.5 ± 5.2 (88.0 – 107.0)	0.000
FEV₁ – 5. Ay	90.8 ± 3.7 (84.0 – 99.0)	97.7 ± 4.4 (90.0 – 107.0)	107.0 ± 9.2 (93.0 – 128.0)	0.000
FEV₁ – 6. ay	93.0 ± 8.68 (86.0 – 128.0)	105.1 ± 8.5 (92.0 – 128.0)	122.8 ± 12.2 (95.0 – 138.0)	0.000
*p	0.000	0.000	0.000	

Tabloda belirtilen değerler ortalama ± standart deviyasyon şeklinde verilmiştir. Parantez içerisindeki değerler minimum ve maksimum değerlerdir.

p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Grup içi ve gruplar arasındaki değerleri yansıtmaktadır).

Grafik 2. FEV₁'de aylık değişim



Tedavi öncesi ve sonrası grup içi FEF₂₅₋₇₅ parametrelerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). Gruplar arası tedavi öncesi değerlerde fark olmayıp (p> 0.05), tedavi sonrası istatistiksel anlamlı farklılık elde edilmiştir (p< 0.05).

Tablo 14. Grup içi ve gruplar arası FEF₂₅₋₇₅ parametrelerinin aylık karşılaştırılması.

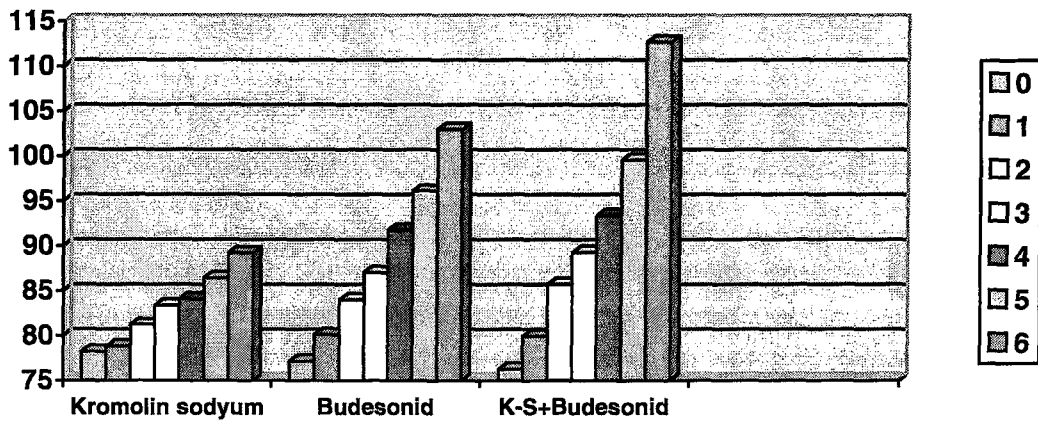
	Grup 1	Grup2	Grup 3	*p
FEF₂₅₋₇₅ – Hazırlık safhası	78.2 ± 4.9 (69.0 – 93.0)	77.1 ± 3.6 (68.0 – 82.0)	76.2 ± 5.3 (67.0 – 89.0)	0.51
FEF₂₅₋₇₅ - 1.ay	78.8 ± 2.9 (72.0 – 83.0)	80.1 ± 3.7 (71.0 – 87.0)	79.9 ± 4.8 (72.0 – 92.0)	0.39
FEF₂₅₋₇₅ - 2.ay	81.2 ± 3.2 (74.0 – 87.0)	84.0 ± 3.3 (79.0 – 88.0)	85.7 ± 5.1 (77.0 – 94.0)	0.007
FEF₂₅₋₇₅ - 3.ay	83.4 ± 3.8 (77.0 – 92.0)	87.0 ± 2.93 (82.0 – 94.0)	89.3 ± 5.9 (77.0 – 99.0)	0.003
FEF₂₅₋₇₅ - 4.ay	84.1 ± 4.5 (77.0 – 94.0)	91.8 ± 3.4 (87.0 – 99.0)	93.4 ± 5.9 (79.0 – 104.0)	0.000
FEF₂₅₋₇₅ - 5.ay	86.4 ± 5.3 (73.0 – 99.0)	96.1 ± 3.4 (89.0 – 104.0)	99.6 ± 5.5 (88.0 – 109.0)	0.000
FEF₂₅₋₇₅ - 6.ay	89.2 ± 5.9 (82.0 – 108.0)	103.0 ± 6.1 (94.0 – 115.0)	112.7 ± 8.6 (97.0 – 131.0)	0.000
**p	0.000	0.000	0.000	

Tabloda belirtilen değerler ortalama ± standart deviyasyon şeklinde verilmiştir. Parantez içerisindeki değerler minimum ve maksimum değerlerdir.

* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Gruplar arasındaki değerleri yansıtmaktadır).

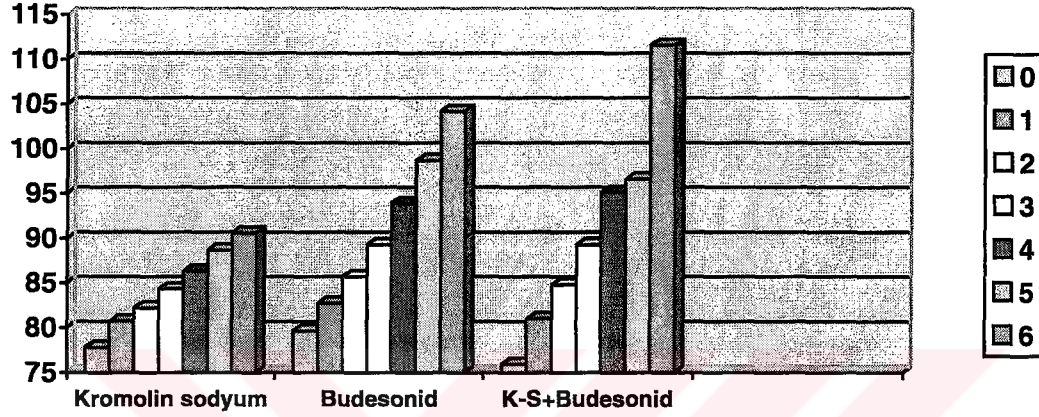
**p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Grup içi değerleri yansıtmaktadır).

Grafik 3. FEF₂₅₋₇₅' de aylık değişim



PEF parametresinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi değerlendirilmesinde artış olup anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak gruplar arası tedavi öncesi değerlerde anlamlı farklılık olmayıp ($p:0.11$), tedavi sonrası değerlerde istatistiksel anlamlılık bulunmuştur ($p<0.05$).

Grafik 4. PEF’de aylık değişim.



Tablo 15. Grup içi ve gruplar arası PEF parametrelerinin aylık karşılaştırılması.

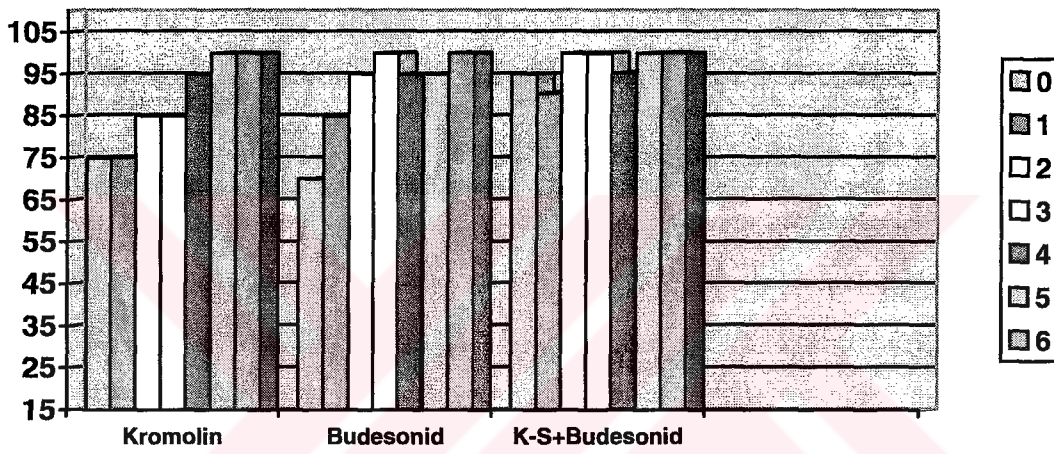
	Grup 1	Grup2	Grup 3	*P
PEF – Hazırlık safhası	77.8 ± 5.5 (65.0 – 89.0)	79.6 ± 3.4 (72.0 – 87.0)	75.9 ± 5.6 (67.0 – 85.0)	0.11
PEF – 1.ay	80.7 ± 4.2 (74.0 – 92.0)	82.7 ± 3.2 (75.0 – 89.0)	81.0 ± 4.5 (70.0 – 88.0)	0.22
PEF – 2.ay	82.2 ± 3.4 (77.0 – 89.0)	85.7 ± 3.4 (79.0 – 94.0)	84.8 ± 5.2 (73.0 – 93.0)	0.009
PEF – 3.ay	84.3 ± 3.7 (78.0 – 92.0)	89.8 ± 3.5 (84.0 – 99.0)	89.3 ± 5.4 (73.0 – 99.0)	0.000
PEF – 4.ay	86.3 ± 3.9 (79.0 – 94.0)	93.9 ± 3.1 (89.0 – 102.0)	95.1 ± 7.9 (77.0 – 117.0)	0.000
PEF – 5.ay	88.7 ± 4.4 (82.0 – 98.0)	98.7 ± 4.4 (92.0 – 110.0)	96.6 ± 22.4 (7.0 – 121.0)	0.000
PEF – 6.ay	90.6 ± 4.5 (85.0 – 101.0)	104.2 ± 7.2 (93.0 – 117.0)	111.6 ± 14.3 (84.0 – 138.0)	0.000
** p	0.000	0.000	0.000	

Tabloda belirtilen değerler ortalama ± standart deviyasyon şeklinde verilmiştir. Parantez içerisindeki değerler minimum ve maksimum değerlerdir.

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Gruplar arasındaki değerleri yansıtmaktadır).

Aylık bronkodilatör gereksinimi kromolin sodyum alan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında azalmakla birlikte inhale kortikosteroidin kullanıldığı grupta istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlanmıştır ($p<0.05$). Gruplar arası değerlendirmede ise gereksinimde istatistiksel olarak anlamlı azalma ikinci ayda sağlanmış olup, en belirgin azalma grup 2’de gözlenmiştir ($p:0.04$).

Grafik 5. Gruplar arası bronkodilatör gereksiniminde aylık değişim.

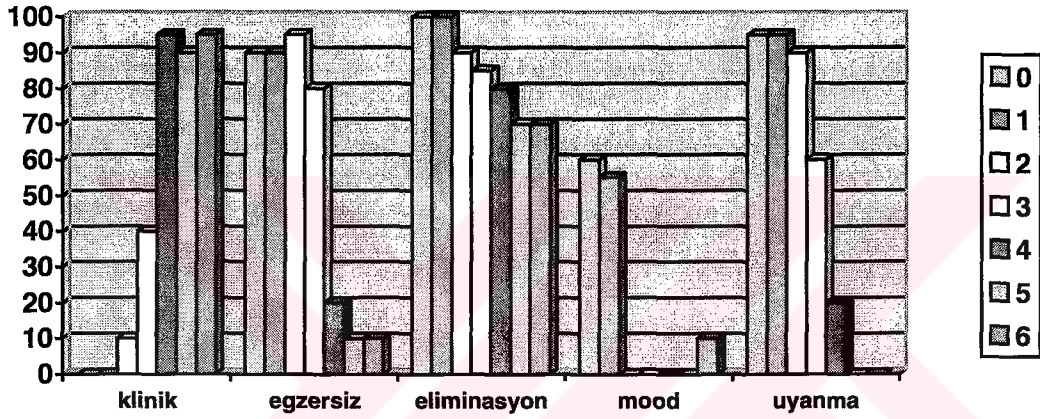


Solunum fonksiyon testi parametrelerinde ikinci aydan sonra grup içi ve gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı bir artış mevcuttur ($p<0.05$). Bu durum büyük oranda grup 2 ve 3’ ten kaynaklanmaktadır.

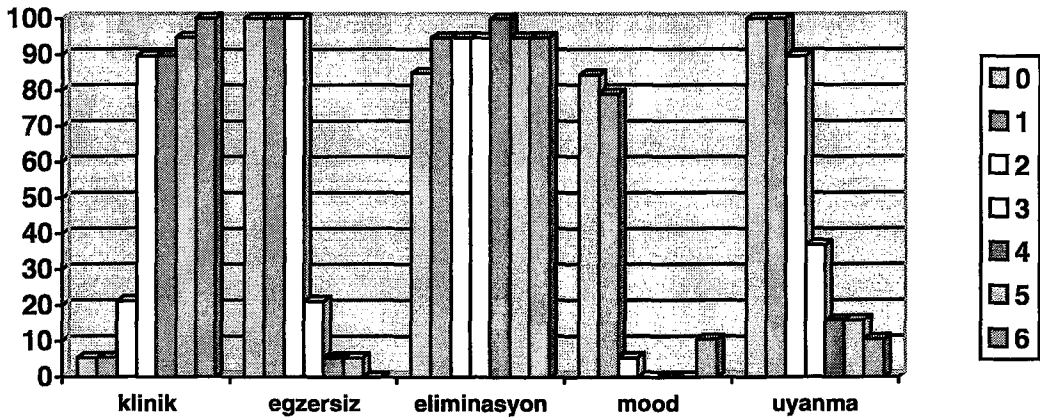
Semptom skorlaması; klinik düzelme, egzersiz toleransı, gece uykudan uyanma, eliminasyona uyum ve duygu durum açısından hastaların verdikleri cevaplar tarafımızca değerlendirilerek oluşturuldu. Bu cevapların tutarlılığı tedavi öncesi ve sonrasında kappa analizi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Kappa analizi ile yapılan değerlendirmede 0.40-0.75 orta derecede, 0.75: mükemmel, 0.40’ın altı zayıf, 0.75’in üstü çok güçlü tutarlılık olarak kabul edildi. Klinik düzelme değerlendirildiğinde, tedavi öncesinde tüm grupların verdikleri cevaplar orta derecede tutarlıdır ($\kappa:0.65$), tedavi sonunda ise, her üç tedavi grubunun da klinik düzelmeye ilgili verdikleri cevaplarda çok güçlü tutarlılık mevcuttur ($\kappa:1.00$). Egzersiz kapasitesinde artma ile ilgili tedavi öncesi ve sonrası her üç tedavi grubunun verdikleri cevaplarda istatistiksel olarak çok güçlü tutarlılık bulunmuştur ($\kappa:1.00$, $\kappa:0.84$). Gece uykudan uyanma sıklığı ile ilgili tedavi öncesi ve sonrasında tüm

grupların verdikleri cevaplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak çok güçlü tutarlılık mevcuttur ($\bar{K}$:1.00, $\bar{K}$:1.00). Eliminasyona uyum ile ilgili olarak tüm tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası verdikleri cevaplar karşılaştırıldığında tedavi öncesinde çok güçlü tutarlılık mevcut iken ($\bar{K}$:1.00), tedavi sonrasında orta derecede tutarlılık bulunmuştur ($\bar{K}$:0.47). Tedavi gruplarındaki hastaların duygu durum açısından tedavi öncesi ve sonrası verdikleri cevaplar karşılaştırıldığında zayıf tutarlılık saptanmıştır ($\bar{K}$:0.08, $\bar{K}$:0.13).

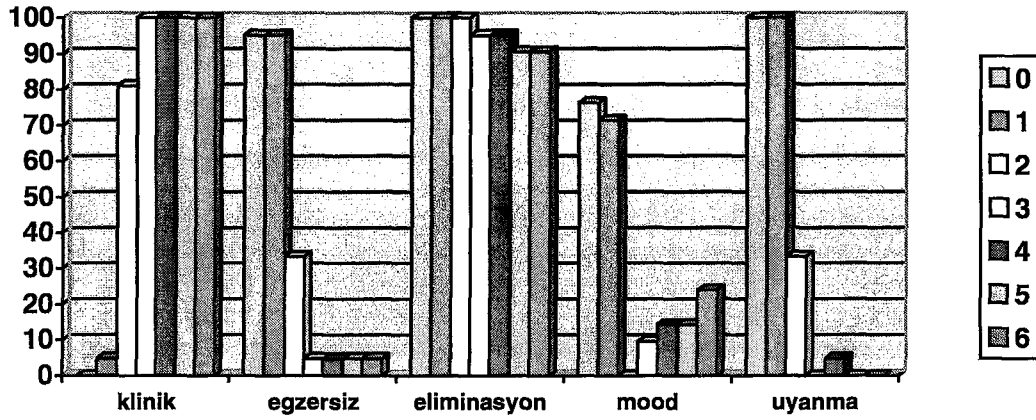
Grafik 6. Grup 1’de skorelama



Grafik 7. Grup 2’ de skorelama



Grafik 8. Grup 3' de skarlama



Hastalar yan etki açısından karşılaştırıldığında; Grup 1'de, 1.ayda 4(%20), 2.ay, 3.ay ve 4.ay'da birer hastada (%5) oral aft izlenmiştir. Huzursuzluk, 3.ayda 4(%20), 2.ayda 2(%10), 1.ay, 4.ay ve 5.ay'da birer hasta da (%5), yorgunluk; 4.ay'da 2(%10), 3.ayda 1 (%5), hastada, sinirlilik; 5.ayda 2(%10), 2., 3.,4. aylarda birer hastada (%5), irritatif öksürük; 2.,5.,6. aylarda birer hastada (%5), baş ağrısı; 3 ve 4. aylarda birer hastada (%5), nezle; 2.ayda 2 hastada (%10), farenjit; 3 ve 5. aylarda birer hastada (%5) görülmüştür.

Tablo 16. Grup 1'de yan etki değerlendirmesi

	0.ay	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay
Yok	20(%100)	15(%75)	15(%75)	11(%55)	14(%70)	15(%75)	19(%95)
Oral aft	-	4(%20)	1(%5)	1(%5)	1(%5)	-	-
Huzursuzluk	-	1(%5)	2(%10)	4(%5)	1(%5)	1(%5)	-
Yorgunluk	-	-	-	1(%5)	2(%10)	-	-
Sinirlilik	-	-	1(%5)	1(%5)	1(%5)	2(%10)	-
İrritatif öksürük	-	-	1(%5)	-	-	1(%5)	1(%5)
Baş ağrısı	-	-	-	1(%5)	1(%5)	-	-
Nezle	-	-	2(%10)	-	-	-	-
Farenjit	-	-	-	1(%5)	-	1(%5)	-
Karın ağrısı	-	-	-	-	-	-	-
İshal	-	-	-	-	-	-	-

Grup 2’de, oral aft, tedavinin ilk 1. ve 2. aylarında, 2 hastada (%10) ve 3 hastada (%15) görülürken, 3., 4., 5. aylarda birer hastaya (%5)’e düşmüştür. Huzursuzluk, 2. ve 5. aylarda 4 hastada (%20), 1. ayda ise 5 (%25) hastada görülmüştür, yorgunluk, 3. ve 4. aylarda 4 (%20), 2. ayda 1 (%5), sinirlilik, 2. ayda 2 (%10), 3. ayda 3 (%15), 4. ve 5. aylarda birer hastada (%5) ortaya çıkmıştır. İrritatif öksürük, tedavinin 1. ayında 1 (%5), 2. ayında 2 (%10), 3.ayda 4 (%20), 4. ayda 3 (%15), 5. ayda 3 (%15) ve 6.ayda 1 (%5) hastada, başağrısı, 5. ayda 1 (%5), 6. ayda 2 (%10), nezle, 0.ayda 2 (%10) hastada, 1. ve 6. aylarda birer hastada (%5), karınağrısı, 0. ayda 2 (%10) hastada görülmüştür.

Tablo 17. Grup 2’de yan etki değerlendirilmesi

	0.ay	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay
Yok	14(%70)	11(%55)	8(%40)	8(%40)	10(%50)	10(%50)	16(%80)
Oral aft	-	2(%10)	3(%15)	1(%5)	1(%5)	1(%5)	-
Huzursuzluk	-	5(%25)	4(%20)	-	1(%5)	4(%20)	-
Yorgunluk	1(%5)	-	1(%5)	4(%20)	4(%20)	-	-
Sinirlilik	1(%5)	-	2(%10)	3(%15)	1(%5)	1(%5)	-
İrritatif öksürük	-	1(%5)	2(%10)	4(%20)	3(%15)	3(%15)	1(%5)
Baş ağrısı	-	-	-	-	-	1(%5)	2(%10)
Nezle	2(%10)	1(%5)	-	-	-	-	1(%5)
Farenjit	-	-	-	-	-	-	-
Karın ağrısı	2(%10)	-	-	-	-	-	-
İshal	-	-	-	-	-	-	-

Grup 3’de, oral aft, 1. ayda 4 hastada (%19), 2. ve 3. aylarda üçer hastada (%14), 5. ve 6. aylarda birer hastada (%4.8), huzursuzluk, 1. ve 2. aylarda üçer hastada (%14), 3. ayda 6 (%28), 4. ayda 2 hastada (%9.6), yorgunluk, 1., 2. ve 6. aylarda birer hastada (%4.8), 3. ve 5. aylarda 2 hastada (%9.6), 4. ayda 3 hastada (%14), sinirlilik, 3. ve 5. aylarda 2 hastada (%9.6), 4. ayda 4 hastada (%19), 6. ayda 1 hastada (%4.8) görülmüştür. İrritatif öksürük, 0. ve 1. ayda 1 (%4.8), 4. ve 6. ayda üçer hastada (%14), 5. ayda 2 (%9.6) ve 2.ayda 4 hastada (%19), başağrısı, 0. ve 4. ayda birer hastada (%4.8), 5. ayda 2 hastada

(%9.6), nezle, 1.ve 5.ayda birer hastada (%4.8), farenjit, 0. ayda 2 (%9.6) hastada, 3. ayda 1 hastada (%4.8), yorgunluk, 6. ayda 1 hastada (%4.8) görülmüştür.

Tablo 18. Grup 3’de yan etki değerlendirmesi.

	0.ay	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay
Yok	17(%80)	12(%51)	11(%52)	7(%33)	8(%38)	10(%47)	15(%71)
Oral aft	-	4(%19)	3(%14)	3(%14)	-	1(%4.8)	1(%4.8)
Huzursuzluk	-	3(%14)	3(%14)	6(%28)	2(%9.6)	-	-
Yorgunluk	-	1(%4.8)	1(%4.8)	2(%9.6)	3(%14)	2(%9.6)	1(%4.8)
Sinirlilik	-	-	-	2(%9.6)	4(%19)	2(%9.6)	1(%4.8)
İrritatif	1(%4.8)	1(%4.8)	4(%19)	-	3(%14)	2(%9.6)	3(%14)
öksürük							
Baş ağrısı	1(%4.8)	-	-	-	1(%4.8)	2(%9.6)	-
Nezle	-	1(%4.8)	-	-	-	1(%4.8)	-
Farenjit	2(%9.6)	-	-	1(%4.8)	-	-	-
Karın ağrısı	-	-	-	-	-	-	-
İshal	-	-	-	-	-	-	-

Astımlı çocuklarda sağ ve sol ventrikül fonksiyonları esas alınarak yapılan ekokardiyografik incelemede ; çalışma gruplarının yaş, cins, boy ve ağırlık dağılımları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup 1 ve 2’de sağ ventrikül sistolik basınçları (SVSB), sağ ventrikül diyastolik çapları (SVDÇ), pulmoner arter basınçları (PAB), M Mod sol ventrikül EF ve Fs değerleri açısından tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel anlamlılık mevcut değildi ($p>0.05$). Grup 3’de sağ ventrikül sistolik basınçları arasında tedavi öncesi ve sonrası fark mevcuttu, ancak bu fark normal sınırlar içindedir ($p>0.05$), sağ ventrikül diastolik çapları, pulmoner arter basınçları, M Mod sol ventrikül EF ve Fs değerleri arasında tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Yapılan ekokardiyografik incelemede; tedavi öncesi ve sonrasında gruplar içi ve gruplar arası sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılan parametreler açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 19. Gruplar arası tedavi öncesi SVSB, SVDC, PAB, EF ve Fs değerlerinin karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	*p
SVSB(0)ay	26.7±4.80 (22.0-35.0)	25.6±4.2 (21.0-35.0)	25.3±4.6 (19.0-35.0)	0.80
SVDC(0)ay	1.01±0.3 (0.8-1.7)	0.9±0.3 (0.1-1.5)	0.9±0.4 (0.1-1.6)	0.10
PAB(0)ay	9.8±1.1 (10.5-11.2)	8.1±2.3 (6.3-10.2)	6.5±0.3 (4.7-8.3)	0.57
EF(0) ay(%)	66.7±5.4	68.2±4.3	67.2±4.7	0.74
Fs(0) ay(%)	36.8±4.2	38.6±4.7	37.2±2.9	0.22

Tabloda belirtilen değerler ortalama ± standart deviyasyon şeklinde verilmiştir. Parantez içerisindeki değerler minimum ve maksimum değerlerdir.

* p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Gruplar arasındaki değerleri yansıtmaktadır).

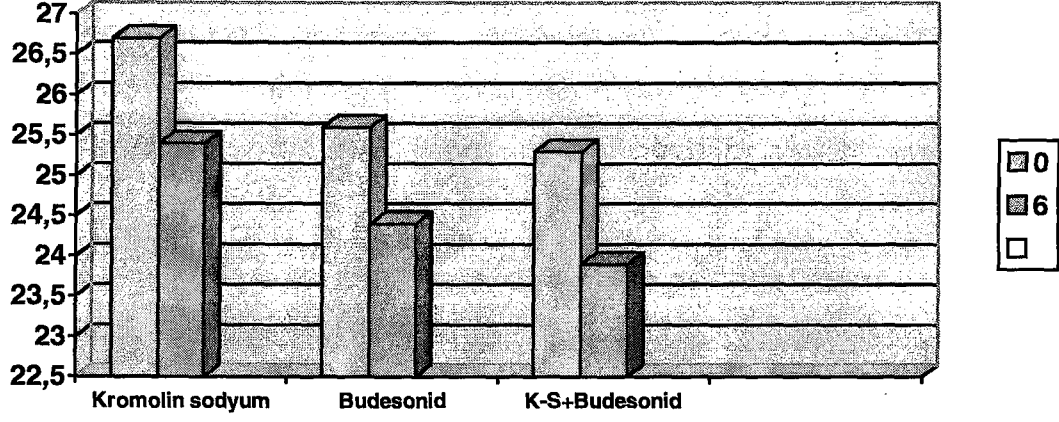
Tablo 20. Gruplar arası tedavi sonrası SVSB, SVDC, PAB, EF ve Fs değerlerinin karşılaştırması.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	*P
SVSB (6)ay	25.4±4.7 (20.0-34.0)	24.4±4.3 (19.0-32.0)	23.9±4.4 (16.0-32.0)	0.79
SVDC (6)ay	0.9±0.3 (0.6-1.6)	1.1±0.3 (0.7-1.8)	1.8±2.9 (0.1-2.0)	0.23
PAB (6)ay	8.6±1.0 (9.4-10.3)	7.2±2.2 (6.1-9.8)	5.5±0.2 (4.3-7.4)	0.09
EF (6)ay	70.0±7.2	69.7±7.4	72.0±4.3	0.80
Fs (6)ay	38.4±3.9	39.2±2.7	40.0±2.1	0.57

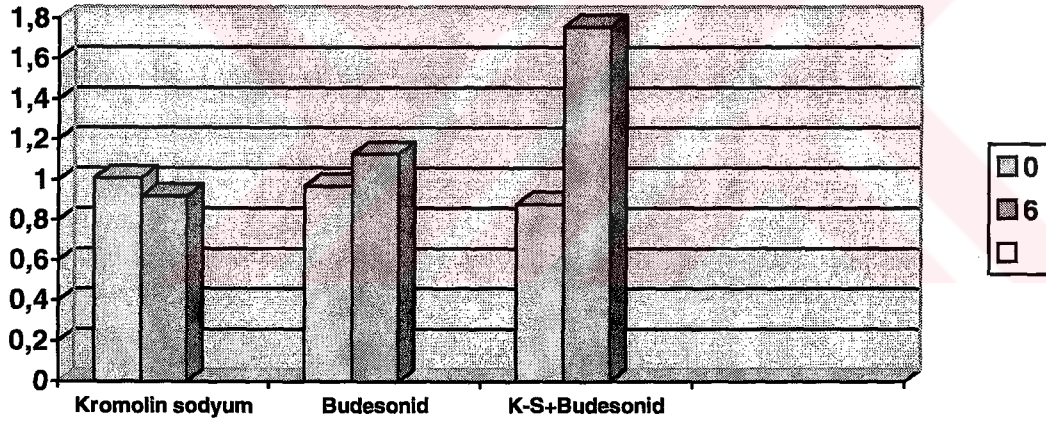
Tabloda belirtilen değerler ortalama ± standart deviyasyon şeklinde verilmiştir. Parantez içerisindeki değerler minimum ve maksimum değerlerdir.

* p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Gruplar arasındaki değerleri yansıtmaktadır).

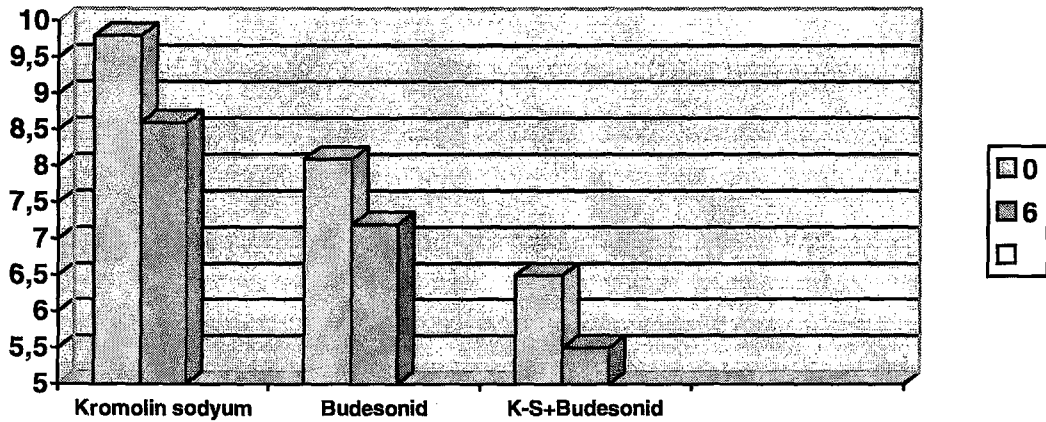
Grafik 9. Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası sağ ventrikül sistolik basınçlarının karşılaştırılması.



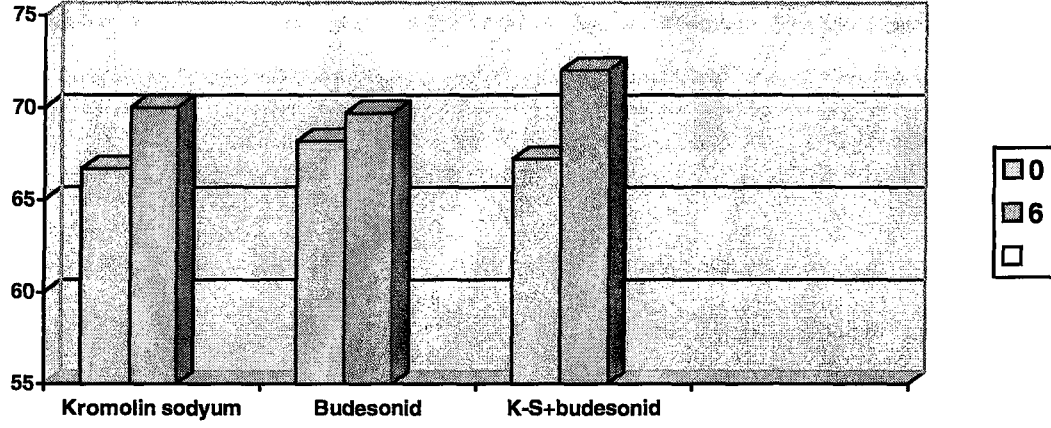
Grafik 10. Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası sağ ventrikül diastolik çaplarının karşılaştırılması.



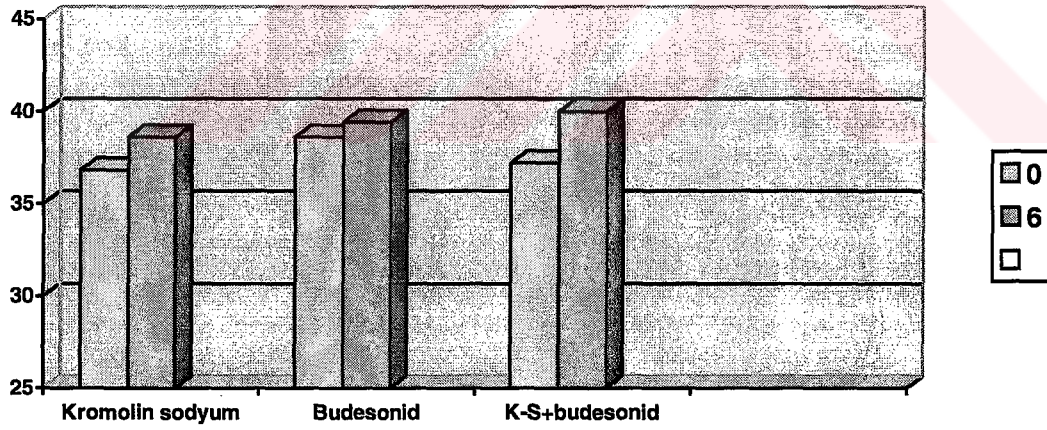
Grafik 11. Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası pulmoner arter basınçlarının karşılaştırılması.



Grafik 12. Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası sol ventrikül EF (%) değerlerinin karşılaştırılması.



Grafik 13. Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası sol ventrikül Fs (%) değerlerinin karşılaştırılması.



TARTIŞMA

Astım tedavili veya tedavisiz düzelebilen solunum yolu obstruksiyonu, solunum yolu inflamasyonu ve solunum yolunun değişik uyaranlara karşı artmış hiperreaktivitesi ile karakterize kronik hava yolu hastalığı olarak tanımlanabilir. Klinik bulgulardan parsiyel veya diffüz hava yolu obstruksiyonu sorumludur. Astımda inflamasyon oluşuktan sonra hiperreaktivite oluşmakta, buna bağlı bronkospazm ve sonuçta semptomlar ortaya çıkmaktadır (1). Hava yolunda oluşan inflamasyonda mast hücreleri, eozinofiller, lenfositler, makrofajlar, bazofiller ve trombositlere ek olarak epitel hücreleri, nöronlar ve düz kas hücreleri rol oynamaktadır (33).

Astım ataklarla karakterize kronik bir hastalıktır. Hastalığın bu iki özelliği nedeniyle uzun süreli kontrol edici ilaçlarla (antienflamatuvarlar) tedavi büyük önem kazanmaktadır. Bu ilaçlar, astımın kontrolünün sağlanması ve sürdürülmesi amacıyla hergün düzenli alınan ilaçlardır. Kromolin sodyum ve kortikosteroidler bu gruptandır. Kromolin sodyum, mast hücrelerinden kimyasal madde salınımını, eozinofil birikimini, ayrıca nöral yolla oluşan bronkokonstriksiyonu inhibe etmektedir. Çocukluk çağı astımında 1970'lerden beri ilk seçenek ilaçlar arasındadır. Yan etki açısından güvenilirlikleri yüksektir (72,73). Kortikosteroidler kontrol edici ilaçlar arasında en etkin gruptur. Klinik etkinlik antienflamatuvar etkisine bağlansa da etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Öne sürülen mekanizmalar arasında lökotrien, prostoglandin sentezini etkilemesi, mikrovasküler sızıntıyı önlemesi, sitokin üretimi ve salınımını inhibe etmesi, inflamatuvar hücrelerin aktivasyon ve göçünü önlemesi, hava yolu düz kaslarında β -2 reseptör cevaplılığını arttırması sayılabilir. Her iki ilaç için de ideal kullanım şekli inhalasyondur. İnhalasyonla, çok daha düşük miktarlarda, aynı ilacın oral veya parenteral olarak kullanılan yüksek dozları ile sağlanan etkiyi elde etmek mümkündür. Böylece etkin bir tedavi sağlanırken daha az yan etki görülür.

Kronik tedavide kullanılan güçlü antienflamatuvar etkiye sahip inhale kortikosteroidlerle, daha hafif vakalarda tercih edilen kromolin sodyumun etkinliği, güvenilirliği, yan etkileri, tedavi alan bronşial astımlı çocuklarda ortaya çıkabilecek kardiyak disfonksiyon bulgularıyla birlikte bu ilaçların kardiyak yan etkilerinin ekokardiyografik olarak değerlendirilmesini amaçladık.

Astımlı hastalarda hava yolu inflamasyonu ve obstrüksiyonunun en önemli labarotuar göstergelerinden birisi solunum fonksiyon testleridir. Hastalarda inflamasyon ve obstrüksiyonun şiddetine bağlı olarak solunum fonksiyon testleri de değişik derecelerde bozulma göstermektedir. Price ve Weller tarafından yapılan bir çalışmada; inhale

kortikosteroid (fluticasone propionate) ile sodyum kromoglikat tedavileri karşılaştırılmış ve her iki tedavinin de solunum fonksiyon testi parametrelerinde önemli düzeltilmeler yaptığı gösterilmiştir (87). Ayrıca fluticasone propionate'nin astımlı hastalarda hastaneye başvuru sıklığını azaltmada sodyum kromoglikattan daha efektif olduğu belirtilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda da; nebulize kromolin veya budesonid ile erken antienflamatuvar tedavi sonucu vizing epizodları ve bronşiolit sonrası hastane başvurularının benzer olduğu (88), ayrıca inhale budesonidin hafif-orta tüm persistan astımlı olgularda plasebodan anlamlı biçimde akciğer fonksiyonlarını düzelttiği bildirilmektedir (89).

Hafif persistan astım grubunda tedaviye kromolin sodyum ile başlanabileceği, ancak dört-altı hafta içinde semptomlar düzelmiyorsa inhale kortikosteroide geçilmesi, orta persistan astımlı çocuklarda ise orta doz kortikosteroid veya buna ilave kromolin sodyum ya da uzun etkili bronkodilatörlerin kullanılması önerilmektedir (90,91). Ancak kromolin sodyum ve inhale kortikosteroid verilerek izlenen çalışma grubu bulunmamaktadır. Çalışmamızda her üç grupta da hazırlık safhasına göre solunum fonksiyon testlerinde tedavinin ikinci ve üçüncü aylarından itibaren düzelme görülmüştür. Her iki ilacı birlikte alan grupta, solunum fonksiyon parametrelerindeki yükselme fazla olup, tek başına inhale kortikosteroid alan grupla birbirine oldukça benzer sonuçlar elde edilmiştir. İnkhale kortikosteroid ve inhale kortikosteroid ile birlikte kromolin sodyum alan iki grup arasında klinik düzelme, solunum fonksiyon parametrelerinde yükselme benzer olduğundan, inhale kortikosteroid başlanan hafif persistan ve orta persistan astımlı olgularda tedaviye kromolin sodyum ilave etmenin tedavi sonuçlarını etkilemeyeceği ortaya çıkmaktadır.

Hastaların astımın ağırlığına bağlı olarak β -2 agonist kullanma gereksinimi gösterdikleri bilinmektedir. Hafif persistan ve orta persistan astımlı hastalarda yapılan bir çalışmada; inhale kortikosteroid kullanan hastalar plasebo kullanan grup ile karşılaştırıldığında, inhale kortikosteroid kullanan grupta yirmi dört saatin sonunda bronkodilatör ihtiyacında belirgin azalmanın olduğu ve tedavi sonunda günlük bronkodilatör ihtiyacının da plaseboya göre anlamlı oranda düştüğü gösterilmiştir. Ayrıca inhale kortikosteroid kullanımı ile PEF'deki düzelmenin, semptomlardaki azalmanın, histamin duyarlılığındaki değişimin daha önemli olduğu; inhale kortikosteroidler kesilince bu bulgularda kötüleşme olduğu gösterilmiştir (92).

Çalışmamızda kromolin sodyum alan grupta, tedavi öncesine göre sonrasında bronkodilatör gereksiniminde azalma olmakla birlikte, inhale kortikosteroidin kullanıldığı grupta istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlanmıştır ($p<0.05$). Bu sonuçlar üç ayrı tedavi rejiminin de bronkodilatör ihtiyacını azaltmada etkin olduğunu, ancak inhale

kortikosteroidin kromolin sodyuma göre daha belirgin azaltma yaptığını ve böylece hastalığın takibinde daha etkili olduğunu göstermektedir.

Bu çalışma sürecinde hastalar klinik düzelme, egzersiz kapasitesinde artma, gece uykudan uyanma sıklığında azalma, eliminasyona uyum ve duygu durum değişiklikleri açısından değerlendirilerek semptom skorlaması oluşturulmuştur. Bugüne kadar çocuklar üzerinde yapılmış çalışmalarda, kortikosteroidlerin tedaviden çıkarılması ile egzersiz kapasitesinde azalma, klinik düzelmede gerileme, gece uykudan uyanma sıklığında artma olduğu bildirilmiştir (88,89). Plasebo kontrollü yapılan bu çalışmalarda, her iki ilaçla da plaseboya göre semptom skorlamasında anlamlı bir düzelme sağlanmış olup, bu düzelmenin inhale kortikosteroid kullanan grupta daha belirgin olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda hastaların tümünde klinik düzelme ve egzersiz kapasitesinde artma bakımından belirgin düzelme sağlanmıştır. En belirgin düzelme inhale budesonid ile birlikte kromolin sodyum alan grupta gözlenmekle birlikte, tek başına inhale kortikosteroid alan grupla arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamaktadır.. Gözlemlerimize göre, inhale budesonid ve inhale budesonid ile birlikte kromolin sodyum alan iki grupta da eliminasyona uyum daha erken dönemde sağlanmış olup, grup içi ve gruplar arasında tedaviyi etkileyebilecek anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Çocukluk çağında IgE düzeyleri yaş, genetik yapı, çevresel etkenler ve paraziter hastalıklar gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Kandaki eozinofil sayısı da ilaç kullanımı, enfeksiyonlardan etkilenmektedir. Steroidler, kromolin sodyum tedavi sırasında IgE düzeyini düşürürler, rutin test olarak istenmekle birlikte spesifik olmamaları yaralılıklarını sınırlamaktadır (93,94). Bu nedenle tedavi sonunda total eozinofil ve IgE ölçümleri tekrarlanmadı.

Kromolin sodyum yan etki açısından güvenirliliğinin yüksek olması antienflamatuvar etkileri ve hava yolu aşırı duyarlılığını azaltması nedeniyle çocukluk çağı astımında kronik tedavide ilk seçilecek ilaçlar arasında düşünülmelidir. Kortikosteroidler ise uzun süreli kontrol edici ilaçlar arasında en etkin gruptur. İnhalasyon yoluyla ve sistemik yolla alınırlar. Yan etki açısından değerlendirildiğinde, plasebo kontrollü çalışmalarda, kromolin sodyum ile plasebo grubu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık elde edilmemiştir. Bu çalışmalar ile çok iyi tolere edilebildiği gösterilmiştir. İnhalasyon kortikosteroidlerin sistemik yan etkileri için kesin veri yoktur. Plasebo, inhale kortikosteroid, montelukast sodyum ve inhale kortikosteroidle montelukast sodyumu beraber alan grupların yer aldığı 642 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada; gruplar

arasında labarotuvuar anormallikleri ve yan etkiler açısından fark saptanmamış olup yalnızca geçici enzim değişiklikleri görülmüştür (95).

Çalışmamızda tedavinin başlangıcında ve sonunda gruplar arasında hematolojik , biyokimyasal ve serolojik parametrelerin analizlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak gruplar arası karşılaştırmada, inhale kortikosteroid ve kromolin sodyum alan gruplarda lökosit ve direkt bilirubin değerlerinde normal sınırlar içinde olan istatistiksel olarak anlamlı yükselmeler kaydedilmiştir (sırasıyla, $p:0.03$, $p:0.03$).

Yine plasebo kontrollü kromolin sodyum veya inhale kortikosteroidlerle yapılan çalışmalarda da; gruplar arasında yan etki açısından plaseboya göre anlamlı farklılık kaydedilmemiştir (95,96). Çalışmamızda en sık rastlanan yan etkiler; irritatif öksürük, huzursuzluk ve oral aft olmuştur. İritatif öksürük ölçülü-doza inhaler (MDI) içindeki itici gazı, oral aft ise inhaler steroid uygulanması sonrası ağzın çalkalanması önerimize uyulmamasına bağlı olabilir. Ardından baş ağrısı ve sinirlilik gelmektedir. Diğer yan etkiler açısından hazırlık safhasına göre grup içinde ve yine gruplar arasında farklılık bulunmamıştır.

Çocukluk çağında alveolar hipoksemiye ve pulmoner hipertansiyona yol açan en sık nedenler; alt ve / veya üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olan hastalıklardır. Bronşial astım, çocukluk çağında uygun tedavi edilmezse hipoksiye yol açarak intrapulmoner damarlarda yapısal değişikliklere, sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulmasına, pulmoner hipertansiyona ve sonunda hipoksemik sol ventrikül disfonksiyonuna neden olmaktadır (83-85). Bu nedenle çalışmamızda, düzenli tedavi alan astımlı olgularda sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarını, tedavide kullanılan ilaçların kardiyak yan etkilerinin olup olmadığını tedavi öncesi ve sonunda yapılan EKG ve ekokardiyografik inceleme ile değerlendirdik. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası elektrokardiyografik değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0.05$).

Her üç tedavi grubunda da, tedavi öncesi ve sonrası grup içi ve gruplar arası sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan kriterler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu çalışmada ve yapılan benzer çalışmalarda da gösterildiği gibi, düzenli tedavi alan bronşial astımlı çocuklarda kardiyak fonksiyonlarda ekokardiyografik olarak saptanabilen değişiklikler bulunmamaktadır (84). Kardiyak fonksiyonlarda bozulma saptasaydı, tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri olarak değerlendirecektik. Yaptığımız çalışmayla, bronşial astım tedavisinde kullanılan inhale budesonid ve kromolin sodyumun uzun süreli kullanımda

kardiyak fonksiyonlar üzerine ekokardiyografik inceleme ile gösterilebilen yan etkileri mevcut değildir. Ancak bu konuyla ilgili daha fazla sayıda hastaya ait veriye ihtiyaç vardır.

Hastalarımızın hiçbirinde, sistemik kortikosteroid dozunun azaltılmasını takiben nadiren görülen, eozinofili, vaskülitik döküntü, pulmoner semptomlarda kötüleşmeye neden olan "Churg-Strauss Sendromu" 'na rastlanmamıştır.

Günümüzde astım tedavisinde en önemli kural eğitimidir. Bu nedenle hastalar düzenli takiplere çağrılmalı ve her seferinde eğitim üzerinde durulmalı ve hastanın tedaviye uyumu sağlanmalıdır. Mevcut ilaçlarla elde edilen sonuçlar umut vermekte ancak daha ileri çalışmaların gerekliliğini de ortaya çıkarmaktadır. Çalışmamızda her gün düzenli alınan inhale budesonid ve kromolin sodyum ile klinik bulgulara gerileme, solunum fonksiyonlarında düzelme, egzersiz kapasitesinde artma, gece uykudan uyanma sıklığında ve bronkodilatör ihtiyacında belirgin azalma sağlanmıştır. Hafif persistan ve orta persistan astımlı çocukların hastalık aktiviteleri tek başına inhale budesonid ve inhale budesonid ile birlikte inhale kromolin sodyum alan tedavi gruplarında daha belirgin olmak üzere her üç tedavi rejimi ile de kontrol altına alınmıştır. Hafif persistan astımda kromolin sodyum ile tedaviye başlanabilir ancak semptomlar kontrol altına alınamıyorsa inhale kortikosteroide geçilmesi gerekmektedir. İn hale kortiksteroid ile birlikte kromolin sodyum alan iki tedavi grubu arasında klinik düzelme, solunum fonksiyon testi parametrelerinde yükselme benzer olduğundan inhale kortikosteroid başlanması gereken olgularda tedaviye kromolin sodyum ilave etmenin tedavi sonuçlarını etkilemeyeceği ortaya çıkmaktadır. Her iki ilaç ta yan etkiler açısından yüksek güvenirliliğe sahiptirler. Tedavi alan hastalarda kardiyak fonksiyonlar etkilenmemekte ve kardiyak yan etkiler de ortaya çıkmamaktadır.

Çalışmamızın sonuçları bu ilaçların emniyetle kullanılabileceğini göstermektedir.

SONUÇLAR :

1. İn hale kromolin sodyum, inhale budesonid ve iki ilacı birlikte kullanan grupların her birinde tedavi sonunda fizik muayene bulgularında ve solunum fonksiyon testlerinde düzelme sağlanmıştır. En belirgin ve en erken düzelme inhale budesonid ve inhale budesonid ile birlikte kromolin sodyum kullanan gruplarda gözlenmiştir.

2. Çalışmamızda inhale budesonid alan gruplarda daha fazla olmak üzere her üç grupta da bronkodilatör kullanımında azalma görülmüştür. Aylık bronkodilatör gereksinimi inhale kromolin sodyum ve inhale budesonid alan gruplarda tedavi öncesine göre tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır ($p<0.05$). Gruplar arası değerlendirmede ise kullanımda istatistiksel açıdan azalma ikinci ayda sağlanmış olup, en belirgin azalma inhale budesonid alan grupta gözlenmiştir. Bu da inhale budesonid ve inhale budesonid ile birlikte kromolin sodyum alan her iki grupta da, inhale kromolin sodyum kullanan gruba göre bronkodilatör ihtiyacında daha belirgin azalma olduğunu göstermektedir. İn hale budesonid ve inhale budesonid ile birlikte kromolin sodyum alan tedavi gruplarında bronkodilatör kullanımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Bu durumda inhale steroid başlanması gereken hastalara kromolin sodyum eklenmesi bronkodilatör ihtiyacını azaltmada etkili olmamaktadır.

3. İn hale budesonid ve inhale budesonid ile birlikte kromolin sodyum alan gruplarda daha fazla olmak üzere her üç grupta da klinik düzelme, egzersiz kapasitesinde artma ve gece uykudan uyanma sıklığında azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Düzelme ikinci ve beşinci aylar arasında belirginleşmektedir. Duygu durum değişikliği ve eliminasyona uyum açısından tedaviyi etkileyebilecek anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$). Sonuçlara göre, semptom skorlamasının üç tedavi rejimiyle de düzelme gösterdiği görülmektedir ki; bu da uygun tedaviyle bronşial astımlı hastaların yaşam kalitelerinin arttığının oldukça önemli bir göstergesidir.

4. Her üç tedavi grubunda da hematolojik, biyokimyasal ve serolojik parametreler açısından tedavi öncesi ve bitiminde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). İn hale budesonid alan grupta direkt bilirubin ve BUN, inhale budesonid ile birlikte kromolin sodyum alan grupta ise kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme mevcuttur ($p:0.01$) ancak bu yükselme normal sınırlar içerisinde kalmaktadır. Bu nedenle bu tedavileri alan hastaların takibinde karaciğer-böbrek fonksiyon testlerinin monitorizasyonunun yapılması önerilerimiz arasındadır.

5. Çalışma sürecinde hiçbir tedavi grubunda, hazırlık safhasına göre yan etkilerde anlamlı sayıda artma saptanmamıştır. Çalışmamızda en sık rastlanan yan etkiler, irritatif

öksürük, huzursuzluk ve oral aft olmuştur. İrritatif öksürük MDI içinde bulunan itici gazı bağı gelişebilir. İnhal steroid kullanımı sonrası ağzın çalkalanmaması sonucu oral aft oluşabilir.

7. Çalışmamızın sonuçlarına göre; kromolin sodyum hafif persistan astımda etkili bir ilaçtır. Ancak dört-altı hafta içerisinde semptomlar düzelmiyorsa inhale kortikosteroide geçilebilir, orta persistan astımlı çocuklarda ise orta doz kortikosteroid önerilmelidir. Ancak inhale kortikosteroid ve inhale kortikosteroid ile birlikte kromolin sodyum alan iki grup arasında klinik iyileşme, solunum fonksiyon parametrelerinde yükselme benzer olduğundan, inhale kortikosteroid başlanması gereken hafif persistan ve orta persistan astımlı olgularda inhale kortikosteroide kromolin sodyum ilave etmenin tedavinin sonuçlarını etkilemeyeceği ortaya çıkmaktadır. Ayrıca düzenli tedavi alan bronşial astımlı çocuklarda kardiyak fonksiyonlar bozulmamaktadır. Bununla birlikte tedavide kullanılan inhale budesonid ve kromolin sodyumun saptanabilen kardiyak yan etkileri mevcut değildir. Bu nedenle astım tedavisinde güvenle kullanılacak ilaçlardır.

KAYNAKLAR

1. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Expert panel rapor 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH, NHLBI. No: 97-4051, February 1997.
2. Tinkelman D, Conner B. Diagnosis and management of asthma in the young child. J Asthma 1994;314:19-25.
3. Weis ST. Asthma epidemiology, risk factors and natural history. In: (Bierman CW, Perlman DS (Eds)). Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood . (3rd edition). WB Saunders Company, Philadelphia. 1996:472-483.
4. Leung DYM. Allergic Immune Response. In:(Biermann CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW (Eds)). Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood. (3rd edition). WB Saunders Company, Philadelphia. 1996:68-79.
5. Weiss ST. Asthma Epidemiology. In: (Fishman AP (Ed)). Fishman's pulmonary diseases and disorders. (3rd edition). Mc Graw-Hill, New York. 1998;735-755.
6. Karaman Ö,Türkmen M, Uzuner N. Allergic disease prevalence in İzmir. Allergy 1997;52:689-690.
7. Fraenkel DJ, Holgate ST. Etiology of asthma: Pathology and mediators. In: Biermann CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW (Eds). Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood. (3rd edition). WB Saunders Company, Philadelphia. 1996;443-472.
8. Balfour-Lyn IM. Why do viruses make infants wheezy? Arch Dis Child 1996;74;251-259.
9. Sly RM. Allergic Disorder. In:(Behrman PE, Kliegman RM, Arvin AM (Eds)). Nelson Textbook of Pediatrics (15rd edition). WB Saunders Company, Philadelphia.1996;610-656.
10. Bellasta F. Genetics and allergy. Allergol Immunopathol (Madr) 1998 ;26(3):83-86.
11. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. Childhood environment and adult atopy: Results from the European Community Respiratory Health Survey. J Allergy Clin Immunol 1999;103:415-420.

12. Becklake M, Ernst P. Environmental factors in asthma. *Lancet* 1997;350(Supp-2):10-13.
13. Kaufman HS, Frick OL. The development of allergy in infants of allergic patients: A prospective study concerning the role of heredity. *Ann Allergy* 1976;37: 410-415.
14. Middleton E, Reed CE, Ellis EF. *Allergy Principles and Practice*. (4rd edition) . St.Louis: Mosby-Yearbook Inc. 1993.
15. Biermann CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW. *Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood*. (3rd edition). WB Saunders Company, Philadelphia.1996.
16. Tinkelman DG, Naspitz CK. *Childhood Asthma:Pathophysiology and Treatment* (second edition). New York, Marcel Dekker Inc.1993.
17. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA. The Prevalence of and Risk Factors for Atopy in Early Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1998 May;101(5):587-593.
18. Hoppu U, Kalliomaki M, Laiho K et al. Breast milk-immunomodulatory Signals Against Allergic Diseases. *Allergy* 2001 Apr;56 Suppl 67:23-26.
19. Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B. Maternal Avoidance of Eggs, Cow's Milk, and Fish During Lactation: Effect on Allergic Manifestations, Skin Prick Tests and Specific IgE Antibodies in Children at age 4 years. *Pediatrics* 1992 Apr;89:735-739.
20. Welliver RC. Immunologic Mechanism of Virus-Induced Wheezing and Asthma. *J Pediatr* 1999 Aug;135:14-20.
21. Lewis S, Richards D, Bynner J. Prospective Study of Risk Factors for Early and Persistent Wheezing in Childhood. *Eur Respir J* 1995;8: 349-356.
22. Van Asperan PP, Kemp AS. The Natural History of IgE Sensitization and Atopic Disease in Early Childhood. *Acta Pediatr Scand* 1987;78:239-245.
23. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ. Measles and Atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-1796.
24. Shirakawa T, Enomoto T, Shimaru S. The Inverse Association Between Tuberculin Response and Atopic Disorders. *Science* 1997;275:77-79.

25. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE. Risk Factors for Acute Wheezing in Infants and Children. Viruses, Passive Smoke and IgE Antibody in Inhalant Allergens. *Pediatrics* 1993;92:535-540.
26. Robert H, Schwart MD. Pediatric Asthma, Immunology and Clinics of North America. 1998;18:(1):1-235.
27. Peat JK, L IJ. Reversing The Trend Reducing the Prevalence of Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1-10.
28. Holgate ST. The Cellular and Mediator Basis of Asthma in Relation to Natural History. *Lancet* 1997;350:(1):4-9.
29. Borish L, Rosenwasser LJ. Update on Cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:719-734.
30. Postma DS, Renkema TEJ, Noordhoek JA. Association Between Nonspecific Bronchial Hyperreactivity and Superoxide Anion Production by Polymorphonuclear Leukocytes in Chronic Air-Flow Obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1998; 137:57-61.
31. Warner JO. Childhood asthma. In: Kay AB (Ed). *Allergy and Allergic Diseases*. Blackwell Science, London, 1997;1451-1464.
32. Robert H, Schwart MD. Pediatric Asthma, Immunology and Clinics of North America. 1998;18:(1):1-236.
33. Weiss ST, Tager IB, Munoz A, Speizer FE. The Relationship of Respiratory Infections in Early Childhood to The Occurrence of Increased Levels of Bronchial Responsiveness and Atopy. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:573-578.
34. Robert H, Schwart MD. Pediatric Asthma, Immunology and Clinics of North America. 1998;18:(1):1-240.
35. Fish JE, Peters SP. Asthma Clinical Presentation and Management. In: (Fishman AP (Ed)). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. (3rd edition). McGraw-Hill, Newyork 1998;757-776.
36. Wenzel SE, Larsen GL. Assesment of Lung Function: Pulmonary Function Testing. In: Biermann CW, Pearlman DS, Shapiro GG (Eds). *Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood*. (3th ed). WB Saunders Company, Philadelphia. 1996; 157-173.

37. Boner AL, Martinati LC. Diagnosis of Asthma in Children and Adolescents. *Eur Respir Rev* 1997;7:3-7.
38. Ownby DR. Tests for IgE antibody. In: Biermann CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW (Eds). *Allergy Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood*. (3rd edition). WB Saunders Company, Philadelphia. 1996;144-157.
39. Lockey R, Lichtenstein I, Bloch K. The Use of In vitro Tests for IgE Antibody In The Specific Diagnosis of IgE Mediated Disorders and In The Formulation of Allergen Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:263-267.
40. Clinic M, Clinic MG, Halonen M. Problems In Defining Normal Limits For Serum IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1990;(7):85-90.
41. Spector SL, Nicklas RA. Practice Parameters For The Diagnosis and Treatment of Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96 (Suppl): 707-711.
42. Hilman BC, Lewiston NJ. Clinical Manifestation of Cystic Fibrosis. In: Hilman BC (Ed). *Pediatric Respiratory Disease*. WB Saunders Company, Philadelphia. 1993;661-674.
43. Tovey E, Marks G. Methods and Effectiveness of Environmental Control. *J Allergy Clin Immunol* 1999;179-191.
44. Ad Hoc Working Group On Environmental Allergens and Asthma. Environmental Allergens Avoidance In Allergic Asthma. Position Statement. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:203-205.
45. Björkstén B, Kjellman B.N-IM, Zeiger RS. Development and Prevention of Allergic Disease in Childhood. In: Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse W (Eds). *Allergy Principles and Practice*. (5th edition). Mosby Year Book, St Louis 1998:816-837.
46. Hide D, Warner JA. Prevention of Allergy In The Fetus And Newborn. In: Kay AB (Eds). *Allergy and Allergic Diseases*. Blackwell Science, London 1997;1715-1726.
47. Slusser W, Powers NG. Breastfeeding Update 1: Immunology Nutrition and Advocacy. *Pediatr in rev* 1997;18(4):111-119.
48. Cushing AH, Samet JM, Lambert WE. Breastfeeding Reduces Risk Of Respiratory Illness In Infants. *Am J Epidemiol* 1998;147(9):863-870.

49. Ehnert B, Lau S, Weber A. Reducing Domestic Exposure to Dust Mite Allergen Reduces Bronchial Hyperreactivity In Sensitive Children With Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:135-138.
50. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased Incidence of Asthma in Children of Smoking Mothers. *Pediatrics* 1992;89:21-26.
51. De Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TA. Environmental Control With The Cat In Situ. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1334-1339.
52. Krug N, Frew AJ. The Th-2 Cell In Asthma: Initial Expectations Yet to Realised. *Clin Exp Allergy* 1997;27:142-150.
53. Till S. Immunotherapy: Readdressing The Balance Between Th-2 And Th-1 Cells. *Clin Exp Allergy* 1997;27:981-985.
54. Durham SR. Basic Mechanism of Immunotherapy. In: (Monchy JR (Ed)). Allergy School 1993 Postgraduate Educational Course of European Academy of ACCI . 1993;57-67.
55. Bousquet J, Michel FB. Spesific Immunotherapy In Asthma. Is It Effective? *J Allergy Clin Immunol* 1994;(94):1-11.
56. Rogala B. EAACI/PTA. Risk and Safety of Immunotherapy. Symposium Reviews. *Allergy* 1998;(53):473-476.
57. Leung KB. Effects of Sodium Cromoglycate and Nedocromyl Sodium On Histamine Secretion From Human Lung Mast Cells. *Thorax* 1998;(76):653-659.
58. Kamada AK, Szeffler SJ. Mechanism of Action of Glucocorticoids in Asthma and Rhinitis. In: (Busse WW, Holgate ST (Eds)). *Asthma and Rhinitis*. Blackwell Science, Massachusetts. 1995;1255-1266.
59. Wallen N, Kita H, Weller D. Glucocorticoids Inhibit Cytokine-Mediated Eosinophil Survival. *J Immunol* 1991;(147):3490-3495.
60. Wathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A. Time Course of Change in Bronchial Reactivity With An Inhaled Corticosteroid in Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; (143):1317-1321.
61. Pedersen S, O'Byrne P. A Comparasion of The Efficacy and Safety of Inhaled Corticosteroids In Asthma. *Eur J Allergy Clin Immunol* 1997;52 (39 Suppl):1-34.

62. Pedersen S. Inhalers and Nebulisers: Which to Choose And Why? *Respir Med* 1996;(90):69-77.
63. Woolcock AJ. Treatment of Asthma. In:(Busse WW, Holgate ST (Eds)). *Asthma and Rhinitis*. Blackwell Science, Massachusetts. 1995;1364-1379.
64. Kleim R, Waldman D, Kershner H. Treatment of Chronic Childhood Asthma With Beclomethasone Dipropionate Aerosols. A Double Blind Crossover Trial in Nonsteroid-Dependent Patients. *Pediatrics* 1997;(60):7-11.
65. Greenberger PA, Hendrix RW, Patterson R. Bone Studies in Patients On Prolonged Systemic Corticosteroid Therapy For Asthma. *Clinical Allergy* 1982;12:363.
66. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-Induced osteoporosis:Pathogenesis and Management .*Ann Intern Med* 1990;112:352.
67. Axelrod L. Glucocorticoid Therapy. *Medicine* 1976;55:39.
68. Abuekteish F, Kirkpatrick JN, Russell G. Posterior Subcapsular Cataract and Inhaled Corticosteroid Therapy. *Thorax* 1995 Jun;50(6):674-676.
69. Evans PM, O'Conner BJ, Fuller RW. Effects of Inhaled Corticoids On Peripheral Eosinophil Counts and Density Profiles in Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:643-650.
70. Connett G, Lenney W. Inhaled Budesonide and Behavioral Disturbances. *Lancet* 1991;338:634-635.
71. Şekerel B, Saraçlar Y, Etikan I, Kalaycı O: Comparison of Two Different Dose Regimes of Nedocromil Sodium With Placebo in The Management Of Childhood Asthma. *J Invest Allergy Clin Immunol* 1999;9:293-298.
72. Bruijnzeel PLB, Warringa RAS, Kok PTM, Hamelink ML, Kreukniet H, Koenderman L. Effect Of Nedocromil Sodium On in Vitro Induced Migration, Activation And Mediator Release From Human Granulocytes. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:159-164.
73. Barnes PJ. Asthma As An Axon Reflex. *Lancet* 1986;(1):242-245.
74. Dixon M. The Effects of Sodium Cromoglycate On Lung Irritant Receptors and Left Ventricular Cardiac Receptors in The Anesthetized Dog. *Br J Pharmacol* 1979; 67:569-574.

75. Chin TW, Nussbaum E. Detrimental Effect of Hypotonic Cromolyn Sodium. *J Pediatr* 1992;120:641-643.
76. Rachelefsky GS. Detrimental Effects of Hypotonic Cromolyn Sodium. *J Pediatr* 1992;121:992.
77. J Brandstetter RD. Lactose Intolerance Associated With İntal Capsules. *N Engl J Med* 1986;315:1613-1614.
78. Prodinfo İntal (R) İnhaler, 199.
79. Kamada AK. Pathogenesis of Asthma: Implications for Therapy. *Drug Intell Clinical Pharmacy* 1991;25:993-1005.
80. Ishii M, Eto G, Tei C. Quantitation of the Global Right Ventricular Function in Children with Normal Heart and Congenital Heart Disease: A Right Ventricular Myocardial Performance Index, *Pediatr Cardiol* 2000; 21:416-421.
81. Pongpanich B, Ritter DG, Ongley PA. Hemodynamic Finding in Children Without Significant Heart Disease. *Mayo Clin Proc* 1968; 44:13-24.
82. Turkistani SZ, Rhodes J, Banerjee A. Echocardiographic Assessment of the Right Ventricular Response to Exercise. *Pediatr Cardiol* 2001; 22:107-109.
83. Feigenbaum H. Echocardiography (5rd edition). Lea & Febiger, Pennsylvania 1994;134-180.
84. Ünal N, Meşe T, Karaman Ö. Bronşial Astmalı Çocuklarda Kardiyak Fonksiyonların Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi, *DEÜTF Dergisi* 1996; 10: 56-60.
85. Nootens M, Wakfiel CJ, Chamka E, Rich S. Understanding Right and Left Ventricular Systolic Function and Interactions At Rest and With Exercise in Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:374-377.
86. Server GA, Gougle AG, Eckend JM, Amstrong BE. Factors Affecting Use Of The Doppler Determined Time From Flow On Set to Maximal Pulmonary Artery Velocity For Measurement Of Pulmonary Arter Pressure in Children. *Am J Cardiol* 1986;58:352-356.
87. Volovitz B, Mezo E, Szewczyk DC. Comparison Of Oral Montelukast and İnhaled Cromolin With Respect To Preference, Satisfaction And Adherence. A

Multicenter, Randomized, Open-Label, Crossover Study in Children With Mild To Moderate Persistent Asthma. *Current Therapeutic Research* 2000;61:490-506.

88. Price JF, Weller PH. Comparison Of Fluticasone Propionate and Sodium Cromoglycate For The Treatment Of Childhood Asthma. *Rep.Med* 1995;89 :363-368.

89. Martinez FD. Present And Future Treatment Of Asthma in Infants And Young Children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:169-174.

90. Mellon M. Efficacy of Budesonid Inhalation Suspension in Infants And Young Children With Persistent Asthma . *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:191-199.

91. National Heart, Lung and Blood Institute 1997. Expert Panel Report 2:Guidelines For The Diagnosis And Management Of Asthma. National Institutes Of Health, Bethesda MD.

92. Smerk PJ, Woolcock AJ, Marks GB. The Message From The World Asthma Meeting. *Eur Respir J* 1999; 14:1435-1453.

93. Leff JA, Busse WW, Pearlman D. Treatment Of Mild Asthma and Exercise-Induced Bronchoconstriction With Montelukast, A Leukotriene Receptor Antagonist. *N Engl J Med* 1998;339:147-152.

94. Jeffry PK, Wardlaw AJ, Nelson FC. Bronchial Biopsies in Astma:An Ultrastructural, Quantitative Study and Correlation With Hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1745-1753.

95. Wempe JB, Tammeling EP, Koeter GH. Blood Eosinophil Numbers and Activity During 24 hHurs:Effect Of Treatment With Budesonid and Salmeterol. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:757-765.

96. Laviolette M, Malmström K, Lu S. Montelukast Added To Inhaled Beclomethasone In Treatment Of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1862-1868.

96. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M. .Montelukast a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose related improvements in chronic asthma. *Eur Respir J* 1998;11(6):1232-1239

T.C. YATAGIRI KÜLTÜR VE TURİZM BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON BİRLİĞİ