

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

**Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Rahmi ÖRS**

**ÇOCUKLARDA AKUT ASTIM ATAĞININ ÖZELLİKLERİ
ve
İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cüneyt KARAGÖL

Tez Danışmanı

Doç. Dr. İsmail REİSLİ

KONYA

2009

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR.....	ii
2. ŞEKİLLER ve TABLOLAR.....	iii
3. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
4. GENEL BİLGİLER.....	3
4.1. ASTIMIN TANIMI.....	3
4.2. ASTIMIN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
4.3. ASTIMIN DOĞAL SEYRİ ve PROGNOZU.....	5
4.4. ASTIMIN ORTAYA ÇIKMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	7
4.4.1. KONAK FAKTÖRLERİ.....	8
4.4.1.1. Genetik Faktörler.....	8
4.4.1.2. Obezite.....	9
4.4.1.3. Cinsiyet.....	9
4.4.2. ÇEVRESEL FAKTÖRLER.....	10
4.4.2.1. Allerjenler.....	10
4.4.2.2. Enfeksiyonlar.....	11
4.4.2.3. Sigara dumanı.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.4.2.4. Ev İçi ve Dışı Hava Kirliliği.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.4.2.5. Beslenme.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.4.2.6. Mesleki Duyarlılaştırıcılar.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.5. ASTIMDA HAVA YOLU İNFLAMASYONU ..	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.6. ASTIMDA TANI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.7. ASTIMDA TANI ve İZLEME TESTLERİ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.7.1. Solunum Fonksiyon Testleri.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.7.2. Diğer Laboratuvar İncelemeleri.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.8. TANISAL GÜÇLÜKLER VE AYIRICI TANI ..	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.8.1. Tanısal Güçlükler.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.8.2. Ayırıcı Tanı.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.9. ASTIMIN SINIFLAMASI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.9.1. Etiyolojiye Göre Sınıflama.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.9.2. Patogeneze Göre Sınıflama.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.9.3. Şiddetine Göre Sınıflama.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.10. ASTIM TEDAVİSİ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.10.1. Koruyucu Tedavi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.10.2. İlaç Tedavisi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.10.2.1. Kontrol edici ilaçlar.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.10.2.2. Semptom giderici ilaçlar.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.10.3. Kronik Astım Tedavisi (Astımda Basamak Tedavisi).....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.10.4. Astımda Atak Tedavisi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.11. İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.11.1. Albumin-Kobalt Bağlanma Testi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
5. MATERYAL ve METOD.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
6. BULGULAR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
7. TARTIŞMA.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
8. ÖZET.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
9. ABSTRACT.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
10. KAYNAKLAR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
11. TEŞEKKÜRLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

1. KISALTMALAR

IMA	: İskemi Modifiye Albumin
D-IMA	: Düzeltilmiş İskemi Modifiye Albumin
GİNA	: Global Initiative for Asthma (Küresel Astım Önleme ve Tedavi Girişimi)
ISAAC	: Uluslararası Çocukluk Çağında Astım ve Allerjik Hastalıklar Çalışması
O ₂	: Oksijen
GER	: Gastro-Özefageal Reflü
Th1	: Yardımcı T lenfosit 1
Th2	: Yardımcı T lenfosit 2
Ig E	: İmmunglobulin E
KDa	: Kilo Dalton
MHC	: Major Histocompatibility Complex
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virus
CD4+	: Yardımcı T hücre
IL	: İnterlökin
IFN	: İnterferon
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
GMCSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
VCAM	: Vascular Cell Adhesion Molecule
NO	: Nitrik Oksit
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
PEF	: Zirve Akım Hızı
FEV1	: Zorlu Ekspiratuar Hacim Birinci Saniye değeri
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
PD	: Prokovatif Doz
PC	: Prokovatif Konsantrasyon
NO	: Nitrik OKsit
İSA	: İnsan Serum Albumini
CK-MB	: Kreatin Kinaz-MB
CV	: Fark Katsayısı (Coefficient Variation)
ABSU	: Absorbans birimi
FDA	: Food and Drug Administration
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri

2. ŞEKİLLER ve TABLOLAR

Tablo 1: Astım gelişimini ve ortaya çıkışını etkileyen faktörler.....	7
Tablo 2: Astımın Klinik Özellikleri Yardımıyla Şiddetine Göre Sınıflaması.....	24
Tablo 3: Astımda kullanılan inhale steroidlerin eş değer dozları.....	27
Tablo 4: Astımda Basamak Tedavisi	29
Tablo 5: Astım atak Şiddetinin belirlenmesi.....	30
Tablo 6: Hastalarda astım atağında görülen semptomlar	36
Tablo 7: Hastaların atak Şiddeti, tedavisi, sonuç ve başvurudan önce atak nedeniyle kullanılan ilaç tedavisi.....	37
Tablo 8: Atağa neden olan risk faktörleri	38
Tablo 9: Hastaların astım hastalığı ile ilgili bilgiler	39
Tablo 10: IMA çalışılan hastaların özellikleri.....	40–41
Tablo 11: Hasta grubu IMA düzeyleri	42
Tablo 12: Kontrol grubu IMA düzeyleri	42
Şekil 1: Astım prevalansı ve mortalite oranları	4
Şekil 2: İnsan serum albumini yapısı	32
Şekil 3: Kardiyak belirteçlerin zamansal değişimi	33
Şekil 4: Hastalarda ve sağlıklı kontrollerde IMA düzeyleri	43

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk çağı kronik hastalıklarının en sık görüleni olan astım, morbiditesi, mortalitesi ve prevalansı artan bir hastalık haline gelmiştir. Yeterli tedavi almayan veya herhangi bir tetikleyici etkene maruz kalan hastada, öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, hışıltı gibi semptomların ortaya çıkmasına akut astım atağı denilmektedir. Astım ataklarının sayısı ve derecesi, astımın mortalite ve morbiditesini belirleyen en önemli faktördür. Astım ataklarının tedavisinde ilk basamak, atağın şiddetini ve hastanın solunum yetmezliği riskinin belirlenmesidir. Astım atağının şiddetinin belirlenmesinin hemen ardından, şiddetin derecesine göre tedavinin hızla planlanması, mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından oldukça önemlidir.

Akut astım atağında, düzeyi atağın ağırlığına bağlı olarak değişen oranda, hipoksi görülmekte ve hipoksiye bağlı olarak kardiyovasküler sistem de etkilenebilmektedir. Hipoksemiye kardiyovasküler sistemin yanıtı hem refleks hem de doğrudan etkilerle olur. Aort ve karotid kemoreseptörlerden çıkan nörorefleks etkiyle katekolamin ve renin anjiyotensin salınımı oluşur. Bu etkiler uyarıcı etkilerdir, daha geç dönemde ortaya çıkan lokal vasküler etkiler ise doğrudan inhibitör ve vazodilatör özellik gösterir. Hafif arteriyel hipoksemisinin görüldüğü hafif atak, (oksijen saturasyonu normalden düşük, ancak %95'den yüksek) sempatik uyarı ve bunun sonucu olarak katekolamin salınımına neden olurken, %95–91 arasındaki oksijen saturasyonunda (orta ağırlıkta atak) lokal etki önem kazanmaya başlar. Arteriyel oksijen saturasyonu %91'ün altına inerse (ağır atak) lokal depresan etki tamamen etkin duruma geçer. Ağır astım atağı sırasında bronkospazma bağlı olarak hipoksiyle birlikte hiperkapni de görülür. Hiperkapni, miyokardın oksijen gereksiniminde artışa (taşikardi ve erken dönemde hipertansiyon) ve miyokardın oksijen desteğinde düşüşe (taşikardi ve geç dönemde hipotansiyon) neden olur. Belirgin hiperkarbi ve hipoksemi asidoza yol açar ve bu durum bradikardi, hipotansiyon ve kardiyak debinin düşmesi ve iskemiyle sonuçlanabilir. Sonuç olarak astım atağı geçiren hastalarda atak şiddetine bağlı olarak hipoksi gelişmekte ve bu hipoksiye bağlı kardiyovasküler sistemde değişiklikler oluşmaktadır. Atak sırasında oluşan bu değişikliklerden miyokardın ne oranda etkilendiği ise tam olarak bilinmemektedir.

Son yıllarda iskemi durumlarında serum albumin yapısında değişikliklerin oluştuğunun belirlenmesi, yeni bir serum kardiyak iskemi belirtecinin bulunmasına olanak sağlamıştır. Albuminin yapısındaki son aminoasit terminalinin, ağır metalleri bağlama kapasitesi vardır. İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest

radikal hasarı gibi nedenler, bu metallerinin albuminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan, bu albumine “iskemi modifiye albumin” (IMA) denilmektedir. Bu protein düzeyine iskemik kalp hastalıkları, derin ven trombozu, pulmoner emboli, mezenter iskemisi, serebrovasküler olaylar gibi değişik hastalıklarda bakılmış ve normal seviyenin üzerinde bulunmuştur. Günümüzde bu sebeple miyokardiyal iskeminin erken göstergesi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Fakat IMA’in astım ataklarına bağlı hipoksi ve onun kalp üzerindeki etkisinin saptanmasında ve atakların ağırlığının belirlenmesindeki önemi bilinmemektedir.

Çalışmamızda, astım atağı ile başvuran çocuk hastalarda atak özelliklerini ve atak sırasında oluşan hipoksi sonucu IMA’nin düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. ASTIMIN TANIMI

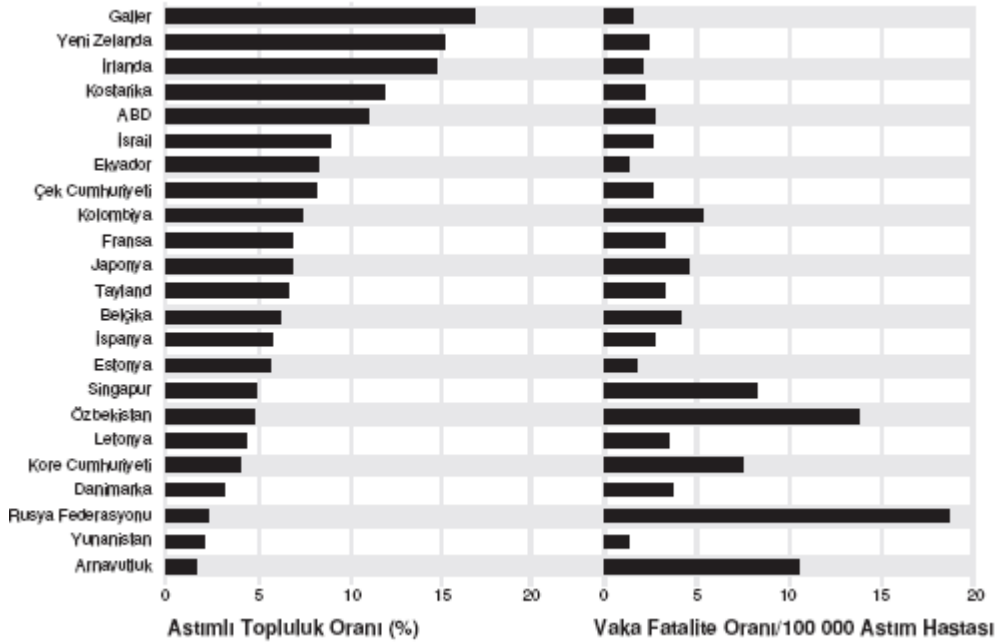
Astım birçok hücre ve hücre bileşeninin rol oynadığı kronik ve enflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Kronik enflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde meydana gelen tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı cevabıyla ilişkilidir. Bu ataklar genellikle akciğerlerde yaygın, ama değişken ve çoğunlukla kendiliğinden veya tedaviyle geri dönüşlü bir hava yolu tıkanıklığı ile ilişkilidir (1). Astım klinik, fizyolojik ve patolojik özellikleriyle tanımlanan bir hastalıktır. Klinik öyküde öne çıkan özellik, sıklıkla öksürüğün eşlik ettiği ve özellikle gece ortaya çıkan ataklarla seyreden nefes darlığı ve hışıltıdır.

Astım kelimesi Yunanca'da "zorlu üfleme" anlamına gelmektedir. İlk kez 1769 yılında John Millar çocuklarda astımı tanımlamıştır. Ondokuzuncu yüzyılda yapılan çalışmalarla astımın hava yolu düz kaslarının kasılması sonucu oluştuğu kabul edilmiş, fakat etyoloji belirlenememiştir. Son 20 yılda astımın patofizyoloji, immünoloji ve farmakolojisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen hastalık hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir (2). Astım, tekrarlayan ataklar ile kendini gösteren kronik bir solunum yolu hastalığıdır. Astımda solunum yollarının şişmesi ve tıkaçların oluşması sonucu havanın akciğerlere girip çıkması engellenir. Hastalar ataklar arasında kendilerini iyi hissederler. Ataklar sırasında öksürük, göğüste sıkışma hissi, solunumda hızlanma, hışıltı ve nefes darlığı olur. Astımlı hastalar çevredeki birçok maddeye astımlı olmayanlara göre daha duyarlıdır. Bu uyaranlar hastalarda hışıltı ve öksürüğe yol açar.

4.2. ASTIMIN EPİDEMİYOLOJİSİ

Çocukluk çağı kronik hastalıkları arasında ilk sırada görülen astım, en çok çocukluk çağında görülse de, her yaşta ortaya çıkabilir. Astım, dünyada 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilen dünya çapında bir sağlık sorunudur. Dünyada her yıl yarım milyon yeni hastanın ortaya çıkması nedeniyle astım epidemik bir hastalık olarak da kabul edilmektedir (3,4). Astım ergenlik öncesinde erkeklerde 2 kat daha sık görülürken, ergenlik ve daha ileri yaşlarda her iki cinste eşit olarak görülür (5). Hastalığın doğal seyrinin aydınlatılması, uygun tedavinin daha iyi anlaşılmasını

sağlayacak, hatta yeni vakaların ortaya çıkması önlenebilecektir. Çok farklı topluluklarda astım prevalansı ile ilgili yüzlerce bildiriye rağmen, astımın kesin ve genel kabul gören bir tanımının olmaması nedeniyle, dünyanın çeşitli bölgelerinden bildirilen prevalans değerlerinin güvenilir bir karşılaştırması yapılamamaktadır. Yıllar geçtikçe astım; prevalansı, morbiditesi ve mortalitesi artan bir hastalık haline gelmiştir (1). Mortalitenin artışının nedenleri, oral steroidin çok hızlı kesilmesi, inhale $\beta 2$ agonistlerin aşırı doz kullanımı, psikolojik sorunlar, tedavi ve kontrollerinin düzensiz yapılması olarak belirlenmiştir (5). Dünyada her yıl astıma bağlı 250 000 ölüm vakası görüldüğü tahmin edilmektedir ve görüldüğü kadarıyla mortalite prevalans ile doğru bir ilişki göstermemektedir (Şekil 1) (3).



Şekil 1: Astım prevalansı ve mortalite oranları (1).

Prevalans oranları, ılıman iklimli, ekonomik açıdan gelişmiş ülkelerde en yüksek, kırsal kesimde ve ekonomik açıdan gelişmekte olan ülkelerde düşük olma eğilimindedir ve yaşam tarzındaki refahın artmasıyla bu oranın yükseldiği görülmektedir (6).

Astım prevalans çalışmalarında sıklıkla anket yöntemi kullanılır. Bu yöntemle yapılan ve dünyanın sosyo ekonomik olarak gelişmiş, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerini içine alan ve 56 ülke ile 156 ayrı merkezde 463.801 çocuk hasta ile yapılan Uluslar Arası Çocukluk Çağında Astım ve Alerjik Hastalıklar Çalışması (ISAAC)

sonuçlarına göre astımın en sık görüldüğü ülkeler İngiltere, Avustralya, Yeni Zelanda ve İrlanda iken, en düşük prevalans Doğu Avrupa, Uzak Doğu, ve Orta Asya olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada en yüksek ve en düşük prevalansa sahip ülkeler arasındaki fark yaklaşık 20 kat (%1.6-%36.8) olarak saptanmıştır (6).

Astımın dünyadaki bu prevalans farkı ülkemizde bölgesel farklar olarak kendini gösterir. Ülkemizde ISAAC protokolü ile yapılan en geniş ve çok merkezli çocukluk dönemi astım epidemiyolojik araştırması Türkteş ve arkadaşları tarafından 27 ilin kent ve kırsal kesiminde 46.813 çocukta yapılmıştır. Astımın kümülatif prevalansı %14.7 ve doktor tanılı astım prevalansı da %0.7 bulunmuştur. Kişisel ve ailesel atopi öyküsü en önemli risk faktörü olarak belirlenmiştir (7). Ülkemizden diğer çalışmalarda 1993'de Saraçlar ve arkadaşları Ankara'da 3024 çocuk üzerinde yapılan taramada prevalansı % 6.9 bulmuşlardır (8), 1995'de Öneş ve arkadaşları İstanbul'da 2216 çocukta yapılan taramada % 8.9 (9), 1996–1997 yıllarında Akçakaya ve arkadaşları İstanbul'un 3 ayrı bölgesinde 2276 okul çağındaki çocuk üzerinde yapılan taramalarda sırasıyla prevalansı % 13.7 ve % 7.2 gibi farklı değerlerde bulmuşlardır (10). Konya'da 2003 yılında ISAAC protokolü ile yapılan çalışmada çocukluk yaş çağındaki astım prevalansı %11.2 olarak bulunmuştur (11).

4.3. ASTIMIN DOĞAL SEYRİ ve PROGNOZU

Astım herhangi bir yaşta başlayabileceği gibi, hastalığa sahip olanların %30'unda ilk semptomlar 1 yaş civarında ortaya çıkarken astımlı çocukların % 80-90'ında 4-5 yaştan önce klinik belirtiler gözlenir (12). Süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışıltılı solunumu olan çocukların % 30-50'sinde geç çocukluk döneminde de astım semptomları devam etmektedir. Hastalığın seyir ve ağırlığını önceden belirlemek mümkün olmasa da astımlı çocuklarda prognoz genellikle iyidir. Astımlı olguların yaklaşık yarısında erişkin yaşlara ulaşmadan önce semptomlar ortadan kalkmaktadır (13). Çocukluk çağındaki görülen nonatopik astımlı olguların, atopik astımlı çocuklara göre prognozu daha iyidir. Okul öncesi dönemde tekrarlayan hışıltısı olan çocukların astım semptomları olguların yarısında kaybolurken, diğer yarısının daha sonraki hayatlarında hışıltılı solunumları ısrarla devam etmektedir. Bunun nedeni tam olarak açıklanamasa da çevresel allerjenlerin önemli olduğu öne sürülmüştür. Fakat bu seyrin kişisel (genetik predispozisyon) veya çevresel etkenlere bağlı olup olmadığı açık değildir (14).

Tekrarlayan hışıltısı olan süt çocuklarında astım gelişimi veya okul döneminde atakların devam edip etmeyeceği, cevabı en çok merak edilen konulardan biridir. Bu konuda yol gösteren Tuscon çalışmasında 2 majör (doktor tanılı atopik dermatit ve ailede astım varlığı) ve 3 minör (eosinofili, doktor tanılı alerjik rinit ve üst solunum yolu enfeksiyonu olmadan vizing duyulması) ölçüt kullanılarak bir klinik indeks belirlenmiş olup, bu indekse göre ilk 3 yaşta en az 3 vizing atağı geçiren ve 2 majör kriterden biri veya 3 minör kriterden 2'sini taşıyan çocuklar yüksek riskli grup olarak tanımlanmışlardır. Yüksek riskli çocuklarda astımın okul çağında devam etme riskinin diğer çocuklara göre 4.3–9.8 kat daha fazla olduğu, 6–13 yaş arasında bu grupta olan çocukların %76'sında vizingin devam ettiği, bu grupta olmayanların %95'inde ise vizingin devam etmediği görülmüştür (15).

Çocukların doğumdan erişkin hayata kadar toplum içinden rasgele seçilerek izlendiği en önemli kohort çalışmalardan biri Yeni Zelanda'da yapılmıştır. Bu çalışma ile 1972 ve 1973 yılları arasındaki bir yıl içinde doğan 1139 çocuktan 1037'si 26 yaşına kadar düzenli aralıklarla izlenerek, astımın devamlılığı, remisyon ve nüks oranları araştırmıştır. Hasta grubunun %72.6'sının, hayatlarında en az 1 kez hışıltı atağı geçirdiği saptanmıştır. Yirmi altı yaşındaki son değerlendirmede bunların %21.2'sinde hışıltının geçici olduğu, %9.5'inde aralıklı özellikle devam ettiği görülmüştür. Hasta gurubunda %26.9 oranında persistan hışıltı tanımlanmış, bunların %14.5'inde hiçbir dönemde remisyon olmamış, %12.4'ünde ise remisyonun sonra nüks gelişmiştir. Tam remisyonun giren hasta oranı ise %15 bulunmuştur. Yine bu çalışmada 13 yaşında ev tozu akar duyarlılığı, 9–21 yaşında hava yolu aşırı duyarlılığı olması, sigara içimi ve erkek cinsiyet astım için risk faktörleri olarak bulunmuştur (16). Astımın prognozu üzerine yapılan diğer çalışmalar da vizingin şiddeti, solunum fonksiyonları, atopi varlığı, eosinofili, alt solunum yolu enfeksiyonu geçirilmesi, ailede atopik hastalık varlığı, sigara içimi ve cinsiyet prognoz üzerine etkili bulunmuştur. Diğer taraftan astım tedavisinde kullanılan antienflamatuar tedavilerin, semptomlarda düzelme sağladıkları halde prognoz üzerine olumlu etkileri ispatlanmamıştır (17).

4.4. ASTIMIN ORTAYA ÇIKMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Astımda risk faktörleri, hastalığın gelişmesine yol açan veya astım semptomlarını tetikleyen faktörler olarak ikiye ayrılabilir; ancak bazıları her ikisine de neden olabilir. Bunlardan birincisi konak faktörlerini, ikincisi ise genellikle çevresel faktörleri kapsar. Bununla birlikte, risk faktörlerinin astım gelişmesini ve ortaya çıkmasını sağlayan mekanizmaları karmaşıktır ve birbirleriyle etkileşim içindedir. Örneğin astıma yatkınlık, genlerin, çevresel faktörlerle olası etkileşimi sonucunda belirlenir (18, 19).

Astımın açık bir tanımının olmaması, bu karmaşık hastalığın gelişiminde rol oynayan farklı risk faktörlerinin rollerinin araştırılmasını güçleştirmektedir; çünkü astımı tanımlayan özellikler (örneğin hava yolu aşırı duyarlılığı, atopi, alerjik duyarlılaşma) karmaşık bir gen-çevre etkileşiminin sonucudur ve bu etkileşim hem astımın klinik özelliği, hem de hastalığın gelişimi için risk faktörüdür (1). Astım gelişimini ve ortaya çıkışını etkileyen faktörler Tablo 1’de verilmiştir.

KONAK FAKTÖRLERİ	Genetik faktörler
	Obezite
	Cinsiyet
ÇEVRESEL FAKTÖRLER	Alerjenler —Ev içi (akarlar, hayvanlar, hamam böceği, mantarlar) —Ev dışı (polenler, mantarlar, küf ve mayalar)
	Enfeksiyonlar (özellikle viral)
	Beslenme
	Pasif/aktif sigara dumanı
	Ev içi/dışı hava kirliliği
	Mesleksel duyarlılaştırıcılar

Tablo 1: Astım gelişimini ve ortaya çıkışını etkileyen faktörler

4.4.1. KONAK FAKTÖRLERİ

4.4.1.1 Genetik Faktörler

Astım genellikle genetik bir yatkınlıkla giden yaygın kronik hastalıklardan birisidir. Multifaktöriyel; yani birçok gen arasındaki etkileşim üzerine, çevresel etkenler gibi genetik dışı faktörlerin etkisi sonucu kendisini gösteren karmaşık bir hastalıktır. Astım ve allerjik hastalıkların yaklaşık yarısından genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Farklı genlerin ekspresyonu hastalığın fenotipini belirler (20). İnsan genomunda birçok bölgenin astım ile alakalı olduğu bildirilmiştir. Birçok genin patogeneizde rol alması astımın farklı etnik gruplarda görülme sıklığını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Astım gelişimiyle bağlantılı gen araştırmaları başlıca dört alana odaklanmaktadır. Bunlar:

- 1- Alerjene özgü IgE antikorlarının üretimi (atopi)
- 2- Hava yolu aşırı duyarlılığının ortaya çıkması
- 3- Enflamatuar medyatörlerin oluşumu
- 4- Th1 veya Th2 yönündeki yanıtı belirleyen faktörler
(astımdaki hijyen hipotezi) olarak sıralanabilir (21).

Astıma genetik yatkınlığı belirleyen en önemli genler CD14, beta-2 adrenoreseptör ile TNF- α , IL-4R ve IL-12 gibi sitokinleri kodlayan genlerdir. CD14, Th1 ve Th2 cevaplarının erken farklılaşmasında kritik role sahiptir ve atopi ile yakından ilişkilidir. Aile çalışmaları ve vaka-kontrol analizlerinde astıma yatkınlıkla ilişkili birkaç kromozom bölgesi tanımlanmıştır. Örneğin, artmış bir total serum IgE düzeyi oluşturma eğilimi ile hava yolu aşırı duyarlılığı kalıtsal olarak birlikte edinilmekte ve hava yolu aşırı duyarlılığını yöneten bir gen, kromozom 5q üzerinde serum IgE düzeylerini düzenleyen majör bir gen bölgesinin yakınında yer almaktadır (22). Ancak atopiye ve astıma yatkınlık yaratan özgül bir gen halen belli değildir. Astıma yatkınlık yaratan genlere ek olarak astım tedavisine verilen yanıtla ilişkili genler de mevcuttur. Örneğin, beta-adrenoreseptörünü kodlayan gendeki varyasyonlar, hastaların β 2-agonistlerine verdikleri yanıtlardaki farklılıklarla ilişkilendirilmiştir (23). İlgi çeken diğer genler, glukokortikosteroidlere (24) ve lökotrien modifiye edici ilaçlara verilen yanıtları düzenleyen genlerdir (25).

Genel popülasyonda astım % 5–10 oranında görülürken, ebeveynlerden biri, özellikle anne astımlı ise doğacak bebekte astım görülme olasılığı %20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisi de astımlı ise bu oran %50'nin üzerine

çıkılmaktadır (26). Monozigotik ikizlerde her iki kardeşin birden astımlı olma olasılığı, dizigotik ikizlere göre daha fazla olup, monozigotik ikizlerden biri allerjik ise diğer kardeşin allerjik olma yüzdesi % 50-60'lara kadar yükselmektedir (27).

4.4.1.2. Obezite

Obezitenin de astım için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Obezite ile astımın neden-sonuç ilişkisini açıklayabilecek çalışmalarda obezite, astım fenotipini direkt mekanik etkilerle, immun cevapları arttırarak, genetik mekanizmalarla ve hormonlar aracılığı ile etkilediği bilinmektedir (28).

Obez kişilerde karın içi basıncın artması nedeniyle akciğerde solunum kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasite düşüktür, bunun bir nedenide obezlerde azalmış fiziksel aktivite olduğu düşünülmektedir. Obez hastalarda artmış gastro-özofageal reflü (GER) sıklığı iyi bilinir zayıflama ile GER bulgularının hafiflemesi de obezite ile astım arasındaki ilişkide GER'in rol oynadığını düşündürmektedir. Yine obez kişilerde yükselmiş olan leptin, makrofajlardan TNF- α , IL-6 ve IL-12 yapımını arttırmaktadır. Bu artmış sitokinlerin astım patogenezinde de rol oynadığı ve astım da inflamasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Obezite ve astımda bazı ortak genler vardır ayrıca bazı obezite genlerinin astımla ilgili genlerle yakın kromozom bölgelerinde olduğu saptanmıştır. Obez kişilerde beslenme alışkanlığına bağlı olarak (besin değerleri düşük ve yağ oranları yüksek), bazı vitamin ve minerallerin eksikliğinde (özellikle C vitamini) astım şiddetinin arttığı bilinmektedir (29).

Sonuç olarak astım gelişimi veya şiddetlenmesinde obezitenin rolü son yıllarda oldukça dikkat çeken bir konu olmuştur obez hastalarda kilo vermenin astım şiddetini azalttığı hastalık kontrolünü kolaylaştırdığı unutulmamalıdır.

4.4.1.3. Cinsiyet

Erkek cinsiyet çocuklarda astım için bir risk faktörüdür. Astım prevalansı 14 yaşından önce erkek çocuklarda, kız çocuklara göre yaklaşık 2 kat yüksektir (30). Çocuklar büyüdükçe cinsiyetler arasındaki farklılık azalır ve erişkinde astım prevalansı kadınlarda, erkeklerden daha yüksek bir orana yükselir. Cinsiyete bağlı bu farklılığın nedeni açık değildir. Farkın nedeni, muhtemelen erkek çocukların havayollarının daha dar olması ve daha yüksek IgE değerlerine sahip olması ile ilişkili olabilir (31).

4.4.2. ÇEVRESEL FAKTÖRLER

4.4.2.1. Allerjenler

Allerjenler genelde protein ve glikoprotein yapıda olup 5–50 kDa (kilo Dalton) molekül ağırlığındadır. Bir allerjen ekstraktının içinde çok sayıda antijen bulunmaktadır. Bunların bir kısmı duyarlılığa yol açmazken az bir kısmı duyarlaşmaya sebep olabilir ve minör allerjenler olarak adlandırılır. Hastaların çoğunda duyarlanmaya neden olan allerjenler ise majör allerjenler olarak adlandırılırlar ve ekstraktın toplam ağırlığının sadece %1'ini oluşturur. Allerjenin immün duyarlılığa neden olan özel bir aminoasit dizilimi gösteren bölgesi epitop veya antijenik determinant olarak adlandırılır. Duyarlı kişilerde aynı allerjen molekülünün farklı epitoplarına karşı immün yanıt oluşabilmektedir. Bu durumun MHC-Sınıf II kontrolü altında olduğu genetik olarak belirlenmiştir (32).

Çeşitli allerjenlere karşı aşırı duyarlılık ile astım arasında sıkı bir ilişki vardır ve bu durum özellikle çocukluk yaşlarında daha belirgindir. Allerjenler organizmaya ilk kez girdiklerinde, IgE moleküllerinin sentezine yol açmaktadır. Sentezlenen IgE molekülleri, mast hücreleri veya bazofiller üzerindeki kendilerine özgü reseptörlere bağlandıklarında alerjik duyarlılaşma (sensitizasyon) meydana gelmiş olmaktadır. Organizma aynı allerjen ile yeniden karşılaştığında, bu hücrelerin yüzeylerine bağlanmış olan IgE molekülleri, allerjeni köprü şeklinde bağlayarak hücre içine bazı sinyaller gönderilmesine ve sonuçta alerjik yanıtta işlevi olan bazı mediyatörlerin salınımına yol açarlar. Tüm bu sürecin kontrolünde T lenfositlerin de rolü vardır. Hijyen hipotezine göre modern ve refah düzeyi yüksek toplumlarda büyüyen çocuklar daha az sayıda enfeksiyon ajanına maruz kalmakta, bu da bağışıklık sistemi yanıtlarının, Th1 tipi lenfosit fenotipinden, Th2'ye doğru kutuplaşmasına neden olmakta ve alerjik hastalık riskini arttırmaktadır. Küçük yaşlardan itibaren, çiftliklerde yaşayan, böylece yüksek konsantrasyonlarda enterotoksine maruz kalan, yine kalabalık ortamlarda yaşayan ve erken yaşta enfeksiyonlarla karşılaşan çocuklarda astım riski azalmaktadır (33).

Ev içi ve ev dışı alerjenlerin astım alevlenmelerine neden olabildiği iyi bilinmekle birlikte, bunların astım gelişimindeki rolleri hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. Doğum-kohort çalışmaları, ev tozu akarı alerjenlerine, kedi veya köpeklerin derilerinden kaynaklanan kepeklere ve Aspergillus küflerine duyarlılaşmanın 3 yaşına kadar çocuklarda astım benzeri semptomlar için bağımsız

risk faktörü olduğunu göstermiştir (34, 35) . Ancak alerjen maruziyeti ile çocukların duyarlılaşması arasında dolaylı bir bağlantı vardır. Bu alerjinin tipine, doza, maruziyet süresine, çocuğun yaşına ve olasılıkla genetik faktörlere de bağlıdır.

Astıma neden olan allerjenler büyük oranda inhaler allerjenler olup, protein veya glikoprotein yapısındadır. Bununla birlikte özellikle süt çocukluğu döneminde seyrek de olsa bazı besinler (süt ve yumurta gibi) astıma neden olabilmektedir. Sıcak ve yalıtımlı evlerde yaşama, yumuşak yastık ve şiltelerde yatmaya bağlı olarak karşılaşılan Dermatofagoides ailesinden ev tozu akarları, tüm dünyada çocuk yaş grubunda astımın en sık sebebi olmaktadır. Ülkemizde en sık rastlanan akarlar D. Pteronyssinus ve D. Farinae'dir. Özellikle D. Pteronyssinus teması duyarlılaşmış bireylerde ağır astım semptomları ile bağlantılıdır (36). Ev tozu akarlarının yanı sıra kedi ve köpek gibi ev hayvanlarının özellikle salgılarında bulunan allerjenler, yine son yıllarda giderek artan sıklıkla bildirilen hamam böceği allerjenleri ve mantarlar (Aspergillus, Penicillium) diğer önemli ev içi allerjenleridir. Dış ortam allerjenleri ise başlıca polenler ve mantarlardır (Alternaria, ladosperium). Antijene maruz kalındıktan hemen sonra dakikalar içinde astmatik havayolu daralması gelişir ve sonra düzelir. Bununla beraber hastaların %30 - %50'sinde 6–10 saat sonra gelişen geç reaksiyonlarda söz konusu olabilir (32).

4.4.2.2. Enfeksiyonlar

Bebeklik çağında bazı virüsler astımla ilgili fenotipin başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir. Respiratuar sinsisyal virüs (RSV) ve parainfluenza virüsü, bronşiyolit dahil olmak üzere çocukluk çağı astımının birçok özelliği ile benzerlik gösteren bir semptom kalıbının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (37, 38). Hastaneye yatırılan ve RSV olduğu belgelenen çocuklarda yapılan, uzun süreli ileriye yönelik çalışmalarda, bu hastaların yaklaşık %40'ında hışıltılı solunumun devam ettiği veya geç çocukluk çağı astımının ortaya çıktığı gösterilmiştir (37). Öte yandan yaşamın erken dönemlerinde geçirilen bazı solunum yolu enfeksiyonlarının (kızamık ve RSV gibi) astım gelişimine karşı koruyucu olabileceğine işaret eden bazı kanıtlar da vardır (39, 40). Veriler kesin sonuçlara varılması için yeterli değildir. Astımdaki hijyen hipotezinde endotoksin gibi bakteri ürünlerine maruz kalınması immün yanıtın Th1 yönünde uyarılmasına yol açmaktadır. IFN- γ , IL-2 gibi sitokinlerin salındığı ve hücrel immün yanıtın belirgin olduğu bu durumlarda allerjik hastalıkların gelişiminde rol alan Th2 tipi immün yanıtın baskılandığı düşünülmektedir (41, 42).

Hijyen hipotezi halen araştırılmaya devam edilmektedir; ancak bu mekanizma, ailenin kalabalıklığı, doğum sırası, kreşlere devam etme ile astım riski arasındaki ilişkileri açıklayabilir. Örneğin, daha büyük kardeşleri olan küçük çocuklar ve kreşe devam eden çocuklarda enfeksiyon riski daha yüksektir; ancak sonraki yaşamlarında astım ve diğer alerjik hastalıklara karşı korunma geliştirmektedir (43).

Atopi ve viral enfeksiyonlar arasındaki etkileşim, görüldüğü kadarıyla karmaşıktır; atopik durum alt solunum yollarının viral enfeksiyonlara verdiği yanıtı, viral enfeksiyonlar ise alerjik duyarlılaşma gelişimini etkileyebilir.

4.4.2.3. Sigara dumanı

Sigara dumanı maruziyeti ve sigara kullanma astımlı hastalarda akciğer fonksiyonlarının bozulmasını hızlandırmakta, astımın şiddetini artırmakta, hastaları inhale ve sistemik kortikosteroid tedavilerine daha az yanıt verir duruma getirmekte ve astımın kontrol altına alınma olasılığını azaltmaktadır (44, 45).

Doğum öncesi ve sonrasında sigara dumanına maruz kalınması, erken çocukluk döneminde astım benzeri semptomlar gelişmesi riskinin daha yüksek olmasına neden olmaktadır. Ancak alerjik hastalık riskinde artışa neden olduğu yönündeki kanıtlar kesin değildir. Annenin doğum öncesi ve sonrası dönemdeki sigara kullanımının bağımsız katkısının ayırt edilmesi zordur (46, 47). Bununla birlikte, doğumdan hemen sonra yapılan akciğer fonksiyonu çalışmalarında, annenin gebelik sırasındaki sigara kullanımının akciğer gelişimi üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sigara kullanan annelerin bebeklerinde yaşamın ilk yılında hışıltılı solunum ile seyreden hastalık gelişme riski 4 kat yüksektir. Bunun aksine, gebelik sırasında sigara kullanımının alerjik duyarlılaşma üzerinde etkisi olduğuna ilişkin çok az kanıt vardır. Çevresel sigara dumanı maruziyeti (pasif içicilik) bebeklik ve çocukluk çağında alt solunum yolu hastalığı riskini artırmaktadır (48, 49). Bu sonuçlar çevresel tütün dumanının immün sistemden ziyade, havayolları ile etkileşime girdiğini düşündürmektedir.

4.4.2.4. Ev İçi ve Dışı Hava Kirliliği

Çocuklardaki akciğer gelişiminin 7–8 yaşlarına kadar devam etmesi, dakika solunum sayısının ve fizik aktivitelerinin erişkinlere göre daha fazla olması sebebiyle, çocuklar hava kirliliğinden daha çok etkilenmektedirler; günlük yaşamlarının çoğunun ev ortamında geçtiği düşünülürse dış ortam hava kirliliği kadar, ev içi hava kirliliği de

büyük önem kazanmaktadır. Bu konuda yapılan araştırmaların çoğunluğında ev ortamının nemliliği, kalabalıklığı, çocukların evde ya da kreş gibi bakım evlerinde yaşaması, sigara dumanı maruziyeti, ev ortamında hamam böceği, çiçek, hayvan, tüylü oyuncak, halı, yün yatak gibi akarların yaşaması için elverişli olabilecek kişisel eşyaların bulunup bulunmamasına kadar birçok etkenin astım hastalığıyla olan ilişkisi araştırılmıştır (50).

Ev içi ve ev dışı hava kirliliği, özellikle kiř aylarında astım hastalarının semptomlarının artışını tetiklemektedir. Hava kirliliğinde artışla bağlantılı olarak astım alevlenmelerinin de arttığı gösterilmiştir ve bu durum, hava kirliliğine yol ačan maddelerde meydana gelen genel bir artışa ya da bireylerin duyarlı olduğu özgül alerjenlerin artmasına bağlı olabilmektedir (51) .

4.4.2.5. Beslenme

Beslenmenin, özellikle anne sütünün, astımla bağlantısı yaygın olarak araştırılmıştır ve genel olarak veriler, inek sütü ve soya proteini içeren besin alan çocuklarda erken çocuklukta hişiltılı solunum ile seyreden hastalık insidansının, anne sütü ile beslenen çocuklarla kıyaslandığında daha yüksek olduğunu göstermektedir (52). İnek sütünde asıl sorumlu tutulan alerjik protein β laktoglobulin ve kazeindir ve genellikle Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu yaparak alerjik hastalığa yol açar.

Anne sütü ile beslenen bebeklerde inek sütü ile beslenen bebeklere göre astım gelişme riskinin düşük olduğu gösterilmiştir Genel eğilim 4–6 aydan daha fazla anne sütü ile beslenen ve katı gıdalara 4. aydan sonra başlanan bebeklerde allerji oranının düşük oranda görüldüğü yönündedir (53, 54).

4.4.2.6. Mesleksel Duyarlılaştırıcılar

Özellikle erişkin dönem astım vakalarında görülen mesleksel astımın, erişkinde her 10 astım vakasından birinin nedeni olduğu tahmin edilmektedir. Yüksek mesleksel astım riski taşıyan iş kolları; çiftçilik ve ziraat işleri, boyacılık, temizleme işleri ve plastik üretimidir. Mesleksel astım çoğunlukla immünolojik kökenlidir ve maruziyet başladıktan sonra aylar veya yıllar süren bir latent dönem sonrası IgE aracılığıyla ortaya çıkan alerjik reaksiyonlar ile oluşur. Mesleksel astımı önlemenin en iyi yöntemi, mesleksel duyarlılaştırıcıların ortadan kaldırılması veya bu maddelere maruziyetin azaltılmasıdır (55).

4.5. ASTIMDA HAVA YOLU İNFLAMASYONU

Hava yolu inflamasyonunun gelişmesindeki ilk adım antijenin CD4 + (T helper-yardımcı) lenfositlere sunulmasıdır. İnhalasyon yolu ile alınan antijen, solunum yolunda epitel hücreleri arasında bol miktarda bulunan dentritik hücreler tarafından fagosite edilip parçalanır. Antijen parçacığı (epitop) dentritik hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC Sınıf II doku uyum antijeni ile CD 4 (+) lenfositlere sunulur. Aktivite kazanan CD 4(+) T lenfositler farklı sitokinler üreten ve farklı immün yanıtı sebep olan iki farklı alt gruba diferansiye olurlar. Bunlar T Helper I (Th1) ve T Helper II (Th2) lenfositlerdir. T Helper I hücrelerden IL-II, IFN- γ ve TNF- β yapılırken, T Helper II lenfositlerden IL-4, 5,10,13 gibi sitokinler sentezlenir. IL 3, GMCSF ve TNF ise her iki T hücre alt grubunca da yapılır (56).

Astımlı hastalarda mukoza biyopsisi ve lavaj incelemelerinde bronş mukozasında T hepler II lenfositlerin arttığı gösterilmiştir. Hava yolu inflamasyonunda bu lenfositler inflamasyonun düzenlenmesinden sorumlu hücrelerdir. T helper II kaynaklı sitokinlerden IL 4 ve 13 normal koşullarda Ig G ve Ig M üreten B lenfositleri uyararak bu hücreleri Ig E sentezlemeye yönlendirirler. Dolayısıyla IL 4 ve 13, atopinin ortaya çıkmasında en önemli sitokinlerdir. T helper II kaynaklı diğer sitokinlerden IL 5, 3 ve GMCSF ise eosinofillerin olgunlaşması ve inflamasyon sahasında birikmesi, aktivasyonu ve yaşam sürelerinin uzamasını sağlayarak, astımda oluşan eosinofilik inflamasyonda önemli rol oynarlar. T hepler II hücrelerin uyarısı ile B lenfositlerden aşırı miktarlarda Ig E sentezinin başlaması, artık kişinin duyarlı (sensitize) hale geldiğini gösterir. Bu kişilerde serumda total ve spesifik Ig E düzeyleri yükselmiştir. Duyarlaşmış bu kişilerin allerjenle tekrar karşılaşması mast hücrelerin degranülasyonuna neden olur. Mast hücrelerinde sentezlenip sitoplazmik granüllerde depolanan histamin, triptaz gibi mediyatörler hücre dışına çıkarken, Ig E uyarısı ile lökotrien ve prostoglandinler gibi yeni mediyatörler de sentez edilir. Bu mediyatörler bronş mukozasında vazodilatasyon ve kalınlaşma, ödem, müküs hiper sekresyonu ve bronkospazm oluşturarak astımlı hastada akut inflamatuvar atakların ortaya çıkmasına neden olurlar (57).

Bu arada IL 3, IL 5 ve GMCSF gibi sitokinlerin etkisiyle aktive olan kemik iliğinde, eosinofil yapımı ve salınışı artar. Periferik kanda artmış eosinofiller, nötrofillerde bulunmayan özel yüzey molekülünün VCAM-1 ile bağlanması sonucu inflamasyon sahasında birikir. Ortamdaki sitokinlerin etkisiyle eosinofillerin apoptozu yavaşlar, enflamatuvar mediyatör yapımı ve salınımı artar. Eosinofillerde daha

önceden yapılmış olan major basic protein, eosinofil katyonik protein ve eosinofil peroksidaz gibi sitokinlerin bronş mukozasında artmış salınımı bronş epitelinin zedelenmesine, bütünlüğünün bozulması ve deskuamasyonuna neden olur (58, 59).

Kronik astımlı hastaların bronş mukozasında oluşan diğer önemli bir değişiklik bazal membran altında bağ dokusu artışıdır. Eosinofil, mast hücre ve epitel hücrelerden açığa çıkan IL 1, triptaz, trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi sitokinlerin etkisiyle bazal membran altında kollojen tip I, III ve V birikerek subepitelyal fibrozise sebep olur. Astım patogeneğinde rol alan sitokinler dışında yüzün üzerinde enflamatuar mediyatör tanımlanmıştır (60). Bu mediyatörlerin bazıları;

Kemokinler. Enflamatuar hücrelerin hava yollarında toplanması açısından önem taşır ve esas olarak hava yolu epitel hücrelerinde eksprese edilir. Kemokinler Th2 hücrelerinin toplanmasını sağlar (61).

Lökotrienler. Mast hücreleri ile eozinofiller tarafından üretilen güçlü bronkokonstriktör ve proenflamatuar etkili mediyatörlerdir. Bu maddelerin inhibe edilmesi, akciğer fonksiyonlarında ve astım semptomlarında düzelme meydana gelmesiyle ilişkilendirilebilmiş tek mekanizmadır (62).

Histamin. Mast hücrelerinden salınır. Bronkokonstriksiyona ve enflamatuar yanıtta katkı sağlar.

Nitrik oksit (NO). Güçlü bir vazodilatatördür, öncelikle indüklenebilir nitrik oksit sentaz etkisi ile hava yolu epitel hücrelerinde üretilir. Solunumla atılan NO astım tedavisinin etkililiğinin izlenmesinde giderek daha fazla kullanılmaktadır, çünkü bu maddenin astımda enflamasyon varlığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (63).

Prostaglandin D2. Başlıca mast hücrelerinde üretilen bir bronkokonstriktördür ve Th2 hücrelerinin hava yollarında toplanmasıyla ilişkilidir.

Astımın klinik spektrumu çok değişkendir ve hücresel farklılıklar göstermekle birlikte, enflamasyon tipik bir özelliktir. Astımdaki hava yolu enflamasyonu, ataklarla seyretmesine rağmen, devamlılık göstermektedir ve astım şiddeti ile enflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki açık bir şekilde belirlenememiştir. Enflamasyon hastaların çoğunda, üst solunum yolu ve burun da dahil olmak üzere tüm hava yollarında vardır; ancak fizyolojik etkilerinin en belirgin olduğu yer orta büyüklükteki bronşlardır. Hava yollarındaki enflamasyon, hastanın alerjik olup olmadığı, hastanın yaşı, ilaç ya da enfeksiyonla tetiklendiğine bakılmaksızın astımın tüm klinik formlarında benzerdir (1).

Sonuç olarak bronş astması hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerinde etkisiyle, bronş mukozasında kronik eosinofilik bir inflamasyon oluşur. Allerjenler, viral solunum yolu enfeksiyonları ve hava kirliliği gibi tetiği çeken faktörler kronik hava yolu inflamasyonunun alevlenmesine ve akut inflamatuvar ataklara neden olur. Kronik inflamasyon ve akut inflamatuvar ataklar sonucunda bronş mukozası zedelenir. Oluşan bu zedelenmeyi onarmak amacıyla organizmanın gösterdiği çaba bronş mukozasında subepitelyal fibrozis, bronş düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi, yeni damar oluşumları ve goblet hücre hipertrofisi gibi kalıcı yapısal değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Hastalığın başlangıcında akut inflamatuvar atakların neden olduğu bronkospazm, mukus hipersekresyonu ve ödem sonucunda oluşan hava yolu obstrüksiyonu reversible özellik gösterirken, hastalığın ilerlemesi ve mukozoda yapısal değişikliklerin ortaya çıkmasıyla kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında (KOAH) olduğu gibi kalıcı hava yolu obstrüksiyonu oluşabilir. Bu nedenlerle astımlı hastalarda anti inflamatuvar tedavinin hastalığın erken dönemlerinde başlanması oldukça önemlidir (64).

4.6. ASTIMDA TANI

1980'li yıllara kadar hava yolları düz kasının bir hastalığı olarak kabul edilen astımın, fiberoptik bronkoskopinin astımlı hastalarda da kullanılmaya başlaması ve bu yolla bronş lavajı, bronş biyopsisi gibi örneklerin alınması sonucu aslında kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu ortaya çıkmıştır. Astımda, etyopatogenezinin daha iyi bilindiği günümüzde bile spesifik bir tanı yöntemi yoktur. Astım tanısında en önemli nokta anamnez olup, diğer yöntemler tanıya yardımcı olarak veya ayırıcı tanıda kullanılır (64). Klinik astım tanısı ataklarla seyreden nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlar yardımıyla konulur. Allerjene maruz kaldıktan sonra ataklarla seyreden semptomların ortaya çıkması, bu semptomların mevsimsel değişiklikler göstermesi, aile öyküsünde astım ve atopik hastalık bulunması da tanıya yardımcı olur. Astım tanısını kuvvetle düşündüren semptom kalıplarının özellikleri, değişkenlik göstermesi, iritan maddeler ya da egzersizle tetiklenmesi, geceleri kötüleşme ve uygun astım tedavisine yanıt verme olarak sayılabilir. Astım tanısı konulurken sorulması gereken en önemli sorular; (1)

1. Hastada bir kez ortaya çıkan veya tekrarlayan hışıltılı solunum atağı öyküsü var mı?
2. Hastada geceleri sorun yaratan bir öksürük var mı?
3. Hastada egzersiz sonrasında öksürük ya da hışıltılı solunum meydana geliyor mu?
4. İnhalasyon ile alınan alerjenlere ya da hava kirliliğine maruz kalma sonrasında hastada hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi ya da öksürük meydana geliyor mu?
5. Hastanın soğuk algınlığı "göğsüne iniyor" ya da iyileşmesi 10 günden uzun sürüyor mu?
6. Semptomlar uygun astım tedavisi ile düzeliyor mu? (β_2 agonistlere yanıt var mı?)

Astım semptomları değişken olduğundan solunum sisteminin fizik muayenesi normal olabilir. En sık saptanan anormal fizik muayene bulgusu oskültasyon ile ekspiryumda duyulan sibilan ronküstür ve bu bulgu ekspirasyonda hava akımı kısıtlanmasının varlığını gösterir. Bununla birlikte, bazı astım hastalarında anlamlı hava akımı kısıtlanması olmasına karşın ronküs duyulmayabilir ya da yalnızca hasta kuvvetle nefes verdiğiğinde işitilebilir. Ancak bu durumdaki hastalarda genellikle siyanoz, uyku hali, konuşma güçlüğü, taşikardi, göğüste hiperinflasyon, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler gibi alevlenmeyi ve şiddetini yansıtan diğer fizik muayene bulguları olabilir.

4.7. ASTIMDA TANI ve İZLEME TESTLERİ

4.7.1. Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri semptom ve fizik muayene bulgularına oranla astımın tanısı, derecelendirme ve takibinde daha objektif değerlendirme olanağı sağlar (64). Astımda hava yolu obstrüksiyonu, değişkenliğe bağlı olarak sabah en düşük düzeyde iken, akşama doğru en yüksek düzeye ulaşır. Obstrüksiyonun değerlendirilmesinde en sık akım-volüm halkası, FEV1 ve FEV1/FVC parametreleri kullanılırken, gün içi değişkenliğin değerlendirilmesinde daha pratik olduğundan ve hastanın kendisi tarafından evde yapılabildiğinden PEF değeri kullanılabilir.

Spirometrik inceleme: Hava yolu obstrüksiyonunun saptanması ve obstrüksiyon varlığında, bunun derecesinin belirlenmesinde en önemli tanı aracıdır. Astımlı hastanın ilk başvurusunda mutlaka spirometrik tetkik yapıp obstrüksiyonun düzeyi saptanmalıdır. Son astım uzlaşması raporunda astımlı hastaların takibinde rutin kullanımı önerilmese de ucuz ve basit bir test olmasından dolayı olanak olan her yerde yapılmasını önerilir (65). Ancak çocuklarda klasik spirometrinin kullanımı özellikle yedi yaş altında uyum zorlukları nedeniyle kısıtlıdır.

Peakflowmetre: (PEF (Zirve akım hızı) ölçümü). Spirometrelerin pahalı ve her yerde bulunmamasından dolayı, oldukça ucuz olan peakflowmetreler astım tanısı ve izleminde kullanılmaktadırlar. Ayrıca bu aletler basit kullanımları ile evde hastanın kendi kendini gün içinde izlemesine olanak sağlamaktadırlar. Ancak uygulamada hasta uyumu çok önemli olduğundan, uyumsuz hastalarda kullanımı yararsızdır. Astım tanısı konulduğunda 2–3 hafta süreyle, her gün en az bir kez, öğleden sonra PEF değerleri kaydedilerek hastanın en iyi PEF değeri saptanır. En iyi PEF değerleri genelde en yoğun tedavi ile hasta stabilize olduktan sonra, öğleden sonraları elde edilir (66). İleride hastanın takiplerinde astımın ağırlık derecesi en iyi PEF değeri ile karşılaştırılarak yapılır.

PEF değişkenliği: Hastanın 2–3 hafta boyunca sabah uyanır uyanmaz ve 12 saat sonra akşam ilaçlarını aldıktan sonra PEF ölçümü yapması sağlanır. Her seferinde yapılan 3 ölçümün en iyisi değerlendirilir. Sabah akşam değişkenliğin %20'den fazla olması astım lehine kabul edilir.

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

Reversibilite testi erken ve geç reversibilite olmak üzere iki şekilde uygulanabilir. Erken reversibilite testinde kısa etkili bir bronkodilatör (genelde salbutamol ya da terbutalin) sonrası solunum fonksiyonlarındaki değişim incelenir. İlaç verilmesinden 15–20 dakika sonra FEV1 ve/veya FVC’de bazal değere göre %15, beklenen değere göre %12’lik, PEF’te ise %15’lik artış pozitif kabul edilir (65) . Ancak ağır, kronik inflamasyonun ve ciddi obstrüksiyonun bulunduğu olgularda erken reversibilite saptanamayabilir. Bu olgularda 2–6 haftalık uygun dozda inhale ya da sistemik kortikosteroid tedavisi sonrası FEV1 ve FVC değerlerinde %15, PEF değerinde %20 artış pozitif olarak kabul edilir. Buna geç reversibilite denir. Her ne kadar reversibilitesi negatif astımlı olgular ve reversibilitesi pozitif olan KOAH’lı olguların varlığı bilinse de, reversibilite testi astım-KOAH ayrımında da yol gösterici olabilir.

Bronş provokasyon testi: Astmatik olgular bazı farmakolojik ve çevresel ajanlara karşı normal kişilerden daha fazla reaksiyon (bronkokonstriksiyon) verirler. Klinik olarak astım şüphesi bulunan, ancak rutin solunum fonksiyon testlerinde obstrüksiyonun saptanamadığı olgularda bronş provokasyon testi kullanılabilir (67). En sık kullanılan farmakolojik ajanlar histamin ve metakolindir. Artan dozlarda verilen metakolin ya da histamin ile FEV1’de %20’lik düşme oluşturan provokatif doz (PD20) ya da provokatif konsantrasyon (PC20) saptanır. Bu doz normal insanlarda 10 mg/ml’in üzerinde iken, astımlıların %95’inde 8 mg/ml’in altındadır. Ancak bronş provokasyon testi astım için spesifik değildir. Allerjik rinit, konjestif kalp yetmezliği, mitral darlığı, KOAH ve sigara içimi gibi durumlarda da bronş provokasyonu pozitif saptanabilir (65).

Hava yolu enflamasyonunun invazif olmayan göstergeleri: Astımlı hastaların balgamında eozinofilik ya da nötrofilik enflamasyon belirtileri aranarak değerlendirilebilir. Ayrıca ekspirasyon havasında bulunan nitrik oksit ve karbon monoksit düzeylerinin artışı, astımdaki hava yolu enflamasyonunun invazif olmayan göstergeleri olarak kullanılması önerilmiştir (68).

4.7.2. Diğer Laboratuvar İncelemeleri

Akciğer grafisi: Astım tanısında önemli bir katkısı olmamasına rağmen, pnömoni, pnömotoraks gibi diğer patolojileri dışlamak için yapılır. Her astım şüphesi olan olgunun ilk muayenesinde mutlaka PA akciğer grafisi çekilmelidir. Hastanın takiplerinde ise ancak şüpheli durumlarda tekrarlanmalıdır. Ağır atak durumlarında akciğer grafisinde aşırı havalanma bulguları görülebilir (64).

Eozinofili: Astım tanısında rutin olarak kullanılmaz. Yine astım için spesifik olmamasına karşın periferik kanda eozinofili ($>400/mm^3$, $>4\%$) ve balgam, bronş sıvısı ve nazal sekresyonlarda eozinofil bulunması astım tanısını destekleyici bir bulgudur (64).

Allerji testleri: Deri testleri atopik hastalarda kişinin duyarlı olduğu antijenin saptanmasında yararlı olur. Duyarlı antijenin saptanması, özellikle ortamdan uzaklaştırma olanağı bulunan antijenler açısından önemlidir. Ancak deri testlerinin pozitif bulunması kişinin mutlaka astım olduğunu veya astımın alerjik kökenli olduğunu göstermez. Spesifik IgE ölçümleri de, deri testleriyle aynı amaçla kullanılır. İlaçlardan etkilenmemesi, küçük çocuklarda da uygulanması ve güvenilir olması deri testine göre üstünlükleri, pahalı ve daha geç sonuç vermesi dezavantajlarıdır. Spesifik IgE ölçümlerinin deri testlerine belirgin bir üstünlüğü olmadığı gibi maliyeti de daha yüksektir (64).

Nazal Sekresyon ve Balgam İncelenmesi: Özellikle büyük çocuk ve erişkinlerde faydalıdır. Küçük çocuklar yeteri kadar balgam çıkaramazlar. Balgamda Charcot-Leyden kristalleri, Creola cisimcikleri ve Curshmann spiralleri tespit edilebilir. Nazal sekresyonda %6'ın üzerinde eozinofili saptanması alerjik rinit tanısını destekler. Bol nötrofil ve bakteri görülmesi bakteriyel rinit ve sinüziti düşündürür (64).

Sonuç olarak astım tanısının temelini anamnez oluşturmaktadır. Solunum fonksiyon testleri ise tanıda yardımcı en önemli laboratuvar yöntemleridir. Alerji testleri gibi testlerin ve PA Akciğer grafisinin astım tanısındaki yeri oldukça kısıtlıdır.

4.8. TANISAL GÜÇLÜKLER VE AYIRICI TANI

4.8.1. Tanısal Güçlükler

Çocukluk çağının erken dönemlerinde özellikle 5 yaş altında, astım tanısı konulması güçtür ve büyük ölçüde klinik yoruma ve semptomlarla fizik muayene bulgularının değerlendirilmesine dayandırılmalıdır. Çocuklardaki hışıltılı solunum için “astım” teriminin kullanılmasının önemli sonuçları olduğundan, bu hastalık persistan ve tekrarlayan hışıltılı solunuma neden olan diğer hastalıklardan ayırt edilmelidir.

Beş yaş ve altındaki çocuklarda 3 hışıltılı solunum kategorisi tanımlanmıştır:

1. *Geçici erken hışıltılı solunum*: Sıklıkla yaşamın ilk 3 yılında rastlanır ve genellikle prematürite ve anne-babanın sigara kullanmasıyla ilişkilidir.

2. *Persistan erken başlangıçlı hışıltılı solunum (3 yaşından önce)*: Bu çocuklarda tipik olarak akut viral solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili tekrarlayan hışıltılı solunum ortaya çıkarken, atopiye yönelik kanıtlara rastlanmaz ve sonraki kategori olan geç başlangıçlı hışıltılı solunum/astım olan çocuklardan farklı olarak ailede atopi öyküsü bulunmaz. Semptomlar normal olarak okul çağı boyunca ve çocukların büyük bir bölümünde 12 yaşına ulaşıldığında da devam etmektedir. İki yaşından küçük çocuklarda hışıltılı solunum ataklarının nedeni genellikle respiratuar sinsisyal virüstür. Okul öncesi çağıdaki daha büyük çocuklarda ise diğer virüsler ön plana çıkar.

3. *Geç başlangıçlı hışıltılı solunum/astım*: Bu çocuklarda sıklıkla okul çağı boyunca süren ve erişkin çağa kadar uzanan astım bulunur. Hastalarda tipik olarak atopik bir zemin vardır (sıklıkla egzema) ve astım için karakteristik olan hava yolu patolojisi saptanır (15, 16).

Aşağıdaki semptom kategorileri kuvvetle astım tanısını düşündürür:

- Sık ortaya çıkan hışıltılı solunum atakları (ayda birden fazla),
- Aktivite ile indüklenen öksürük yada hışıltılı,
- Viral enfeksiyon olmaksızın belirli aralıklarla gece öksürüğü,
- Hışıltıda mevsimsel değişkenliklerin olmaması
- Semptomların 3 yaşından sonra devam etmesi.

Üç yaşından önce hışıltılı solunumu olan bebekte majör bir risk faktörü (annebabada astım ya da çocukta atopik egzema öyküsü) ya da üç minör risk faktöründen ikisinin bulunmasına (eozinofili, soğuk algınlığı olmaksızın hışıltılı solunum, alerjik rinit) dayanan basit bir klinik indeksin geç çocukluk döneminde astımın ortaya çıkıp çıkmayacağını öngörebildiği bildirilmiştir (15).

4.8.2. Ayırıcı Tanı

- *Akut bronşit ve bronşiolitler:* Astıma benzer şekilde öksürük, hırıltılı solunum ve vizing oluşturabilirler. En sık virüsler ve atipik patojenlerle meydana gelir. Konjenital kalp hastalıkları ve immün yetmezliklerde artmış hışıltı sıklığı görülmektedir.
- *Kronik öksürükler:* Özellikle kronik sinüzit, postnazal akıntı, gastroözofageal reflü, ACE inhibitörü kullanımı gibi nedenlerle oluşan kronik öksürükler sayılabilir.
- *Lokal hava yolu obstrüksiyonları:* Vokal kord paralizi, larenks, trakea ve ana karinada bronş tümörleri, lenfoma, yabancı cisim aspirasyonları, bronkopulmoner displazi ve bronş tüberkülozu gibi durumlar da astıma benzer semptomlar görülebilir.
- *Yaygın hava yolu obstrüksiyonları:* Astım ile en sık karışan hastalıklardan birisi KOAH'tır. Sigara anamnezinin olmaması, hastanın genç olması, reversibilitenin pozitif olması ya da atopinin varlığı daha çok astım lehine kabul edilir. Yine bronşektazi, obliteratif bronşiolit, kistik fibroz, reaktif hava yolu disfonksiyon sendromu gibi durumlar astımla karışabilir (65).

4.9. ASTIMIN SINIFLAMASI

Astımda birden çok sınıflama yöntemi kullanılmıştır. Hangi yöntemin kullanılacağı konusu hala tartışmalı olup GINA rehberlerine giren ve tedavide yol gösterici bulunan hastalığın şiddetine göre sınıflama yöntemi önerilmektedir. Bu yöntemin hangi tedavinin gerekli olacağı ve hastanın tedaviye vereceği yanıtın öngörülebilmesi açısından değeri düşüktür. Yine de bu yöntem kullanılarak başlanan tedavilerin ve astım kontrolünün belirli aralıklarla değerlendirilmesi daha uygun ve yararlı olacaktır (1). Astımın değişik sınıflama yöntemleri aşağıda verilmiştir.

4.9.1. Etyolojiye Göre Sınıflama: Astımın nedenine yönelik yapılmış bir sınıflama yöntemidir, nedenin net belirlenemediği olguların varlığı da göz önüne alınırsa kullanımında zorluklar vardır.

1. İlaçlara bağlı astım: Aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar,
Beta blokerler, ACE inhibitörleri
2. Egzersiz ile oluşan astım
3. Mesleki etkenlerle oluşan astım
4. Emosyonel (duygusal) nedenlerle oluşan astım
5. Latent (gizli) astım
6. Solunumsal enfeksiyonlarla oluşan astım

4.9.2. Patogeneze Göre Sınıflama

1. Ig E'ye bağlı yol (allerjik astım): Vakaların çoğunluğu bu gruptandır. Daha çok 30 yaş altında olmak üzere, intrensek astmaya göre daha genç yaşta başlar. Dispne nöbetleri aniden gelen şiddetli nöbetler tarzındadır ve bu nöbetler haricinde hasta solunum sıkıntısından şikâyet etmez. Serumda Ig E düzeyi artmıştır. Diğer allerjik hastalıklarla birlikte bulunabilir. Ailede benzer allerjik hastalık sıklıkla vardır.

2. Ig E'ye bağlı olmayan yol (non allerjik astım): Nöbetlerin ortaya çıkışında solunum yolu enfeksiyonları rol oynar. Eksojen bir allerjen tespit edilemez. Ekstrensek astmaya göre daha ileri yaşlarda genellikle orta yaşta başlar. Serum Ig E düzeyi normaldir. Nefes darlığı nöbetleri daha uzun sürelidir ve nöbetler arasında hasta kendini sağlıklı hissetmez. Öz ve soygeçmişinde allerjik hastalık hikâyesi genellikle yoktur.

4.9.3. Şiddetine Göre Sınıflama

Hastanın ilk kez görüldüğünde değerlendirilmesi ve ileride anlatılacak olan basamak tedavisi seçiminde yol göstericidir. Hastanın belli aralıklarla tekrar değerlendirilip tedavisinin yeniden düzenlenmesi gereklidir.

HAFİF İNTERMİTTAN	HAFİF PERSİSTAN	ORTA PERSİSTAN	AĞIR PERSİSTAN
<ul style="list-style-type: none">• Gündüz semptomu haftada 2'den az• Gece semptomu ayda 2'den az• PEF>%80,• Değişkenlik<%20	<ul style="list-style-type: none">• Gündüz semptomu haftada 3-6 kez• Gece semptomu ayda 3-4 kez• PEF>%80,• Değişkenlik %20-30	<ul style="list-style-type: none">• Gündüz semptomu hergün var• Gece semptomu ayda 5 ten fazla oluyor• PEF %60-80,• Değişkenlik >%30	<ul style="list-style-type: none">• Sürekli semptomatik• Gece semptomu çok sık• PEF <%60,• Değişkenlik >%30

Tablo 2: Astımın Klinik Özellikleri Yardımıyla Şiddetine Göre Sınıflaması (1).

4.10. ASTIM TEDAVİSİ

Hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olan astımın tedavisinde amaç, hastanın yakınmalarını düzeltip normal veya normale yakın solunum fonksiyonlarını sağlamak, hastanın günlük aktivitelerini rahat yapabilmesini sağlamak, astım ataklarını önlemek, tedavide yan etkisi en az olan ilaçları kullanmak, hastaların beklentisini anlayıp bunu tama yakın olarak karşılamaktır. Günümüzde astım semptomları uygun tedavi ile kaybolmakta ve hastalık kontrol altına alınabilmektedir. Astımlı hastaya tetik çeken faktörlerden korunma ile birlikte ilaç tedavisi önerilmektedir (65).

4.10.1. Koruyucu Tedavi

Astımlı bir hastanın tedavisinin başında hasta eğitimi gelmektedir. Öncelikle hastalara astımın nasıl bir hastalık olduğu, ne gibi durumların astım kontrolünü bozduğu, ne gibi belirtilerin astımın kontrolünün bozulduğunu gösteren ön belirtiler olduğu, ne gibi faktörlere dikkat etmeleri gerektiği ve tedaviyi kapsayan bilgiler verilerek hastanın, hastalığına ve tedaviye uyumunun artırılması gerekmektedir. Tedavinin başarısında hasta hekim işbirliği büyük önem taşır. Hastanın özellikle astımı tetikleyen faktörlerden uzak durması ve korunması sağlanmalıdır. Viral enfeksiyonlar, astımı tetiklediğinden her yıl Eylül veya Ekim ayında hastalara grip aşısı yapılması önerilir. Astımlı hastanın aktif ve pasif sigara içiciliğinden ve iç ortam ile dış ortam kirliliğinden kesinlikle kaçınması gerekir. Eğer hastada gastroösofageal reflü tanısı konulmuşsa, baharatlı yiyecekler ile çay, kahve gibi içeceklerden uzak kalması, öğünleri sık aralıklar ile yemesi, akşam yemeğini geç yememesi, yatarken yatak başının yüksek tutulması önerilir. Proton pompa inhibitörleri ile tedaviye başlanır, ağır olgularda cerrahi müdahale düşünülebilir.

Eğer allerjik astım söz konusu ise duyarlı olunan allerjene karşı koruyucu tedbirlerin alınması gereklidir. Allerjik astımda özellikle iç ortam allerjenlere olan maruziyetin azaltılması önem taşımaktadır. İç ortam allerjenlerinden ev tozu akarından korunmak için aşağıdaki tedbirlere dikkat edilmesi gerekmektedir. Ev tozu akarı insan deri döküntüsü ile beslendiğinden, özellikle en uzun süre geçirilen yer olan yatak odasında alınacak tedbirler önemlidir.

- Nemden arındırılmış, güneş gören, havalandırması iyi yapılmış bir ortam yaratılmalıdır. Akar allerjenini geçirmeyecek sıklıkta dokunmuş olan nevresim, çarşaf

ve yastık kılıfı kullanılmalıdır. Günümüzde akar maruziyetini azaltan en önemli koruyucu yöntem budur. Yatak takımları haftada bir 55 °C'nin üzerinde yıkanmalıdır. Başta yatak odası olmak üzere mümkün olduğunca halı ve kumaş kaplı mobilyalar kaldırılmalıdır. Eğer kaldırılamıyorsa; etkin filtreli ve çift katlı torbalı elektrik süpürgesi ile haftada bir defa süpürülmelidir.

Diğer bir iç ortam allerjeni olan hamamböceğine karşı korunmak için eve giriş noktalarının kapatılması, özellikle mutfakta veya depo türü yerlerde yemek kırıntılarının bulunmaması ve hamamböceğini öldürücü kimyasal maddelerin kullanılması gereklidir. İç ortam allerjenlerinden kedi, köpeğe karşı korunmak için başlıca önerilen yöntem hayvanın evden uzaklaştırılmasıdır. Bunun dışında hava filtrelerinin kullanılması, yerlerin silinmesi, hayvanı haftada bir yıkamak, halıları azaltmak, zeminleri cilalamak ve duvarların silinmesi diğer daha az etkili yöntemlerdir.

Dış ortam allerjenlerinden korunmak iç ortam allerjenlerinden korunmak kadar kolay değildir. Ancak bunun için önerilen dışarıdan eve gelindiğinde kişinin üzerindeki kıyafeti değiştirmesi, mümkünse saçını yıkaması, camları kapaması ve polen miktarının atmosferde yoğun bulunduğu saatler olan saat 10 ile 16 arasında dışarıya çıkmaması gibi uyarılardır. Dış allerjen tedbirlerinin pratik geçerliliği uygulama zorluğu nedeniyle tartışmalıdır (64, 65).

4.10.2. İlaç Tedavisi

Astımda kullanılan ilaçların çoğu inhalasyon yolu ile uygulanan ilaçlardır. Bunun amacı kullanılan ilaçların doğrudan akciğerlere ulaşması ve ilaç yan etkisinden korunmaktır. İnhalasyon yolu ile verilen ilaçlar nebülizatörler, ölçülü doz içeren sprey, kuru toz inhaler, turbohaler, diskhaler, diskus, inhalasyon kapsülü şeklinde olmak üzere çeşitli şekildedirler ve hastanın uyumu ve yaşına göre seçilmesi oldukça önemlidir.

Astımda ilaç tedavisi, tedavinin çok önemli bir noktasını oluşturmaktadır. Hastalığın ilaç tedavisi iki ana esas üzerine kurulmuştur. Astımda tedavide kullanılan iki grup ilaç bulunmaktadır. Kontrol edici ilaçlar sürekli kullanılan antienflamatuar ilaçlardır, semptom giderici ilaçlar ise lüzum halinde geçici olarak kullanılır.

4.10.2.1. Kontrol edici ilaçlar

Hastalığın uzun süreli kontrolünü sağlarlar. Uzun etkili kontrol edicilerden inhale steroidler, kromonlar, lökotrien reseptör antagonistleri tedaviye yanıt olduğu müddetçe düzenli kullanılması gerekirken, uzun etkili β 2 agonistler ile sistemik steroidler hastalık şiddeti arttığında hastalığı kontrol altında tutmak için belli bir süre ile kullanılırlar. Kontrol edici ilaçlar ve ülkemizdeki örnekleri şu şekildedir.

a) İn hale steroidler: Astımın kronik tedavisinde en etkili koruyucu ilaçlardır. İlk kez 1972 yılında astım tedavisinde inhaler kortikosteroidler kullanılmaya başlanmıştır. Düşük dozlarda yan etkisi yok denecek kadar az görülür. Doz arttıkça lokal ve sistemik yan etkileride artar (65).

İnhaler steroidler	Düşük doz (μ g)	Orta doz (μ g)	Yüksek doz (μ g)
Beclamethasone	250–500	500–1000	>1000
Budesonide	200–400	400–800	>800
Fluticasone propionat	125–250	250–500	>500

Tablo 3: Astımda kullanılan inhale steroidlerin eş değer dozları

b) Sistemik Steroidler: Hava yolu inflamasyonunu tedavi eden en güçlü ilaçlardır.

Metil Prednizolon, prednizolon, deflazokart kullanılabilir

c) Kromonlar: Allerjenler, egzersiz, adenozin ve sülfür dioksidin uyardığı bronkospazmı önleyici etkileri vardır. Hafif astımda etkilidirler. Önemli yan etkileri yoktur. Kromolin sodyum, nedokromil sodyum bu grupta kullanılabilen ilaçlardır.

d) Lökotrien Antagonistleri: Oral kullanılabilen lökotrien reseptör antagonistleri büyük ve küçük hava yolları üzerine de etki ettikleri gibi nazal şikâyetler üzerinde de olumlu etkileri gösterilmiştir. Egzersiz ve aspirinin uyardığı astımda da etkilidir. Montelukast, zafirlukast sıklıkla kullanılır.

e) Uzun Etkili Beta2 Agonistler: Bronkodilatör etkileri yanında astımda koruyucu etkilerinden ve inhaler steroidlerin etkilerini artırıcı özelliklerinden dolayı kullanılabilirler. Koruyucu olarak tek başına verilmemelidir. Formoterol ve salmeterol bu grubun örnekleridir.

f) Uzun Etkili Teofilin: Düşük dozlarda anti inflamatuvar etkileri vardır. Steroidler gibi inflamatuvar genler üzerinden etkileri nedeniyle steroidlerle birlikte verildiğinde sinerjik etkileri gösterilmiştir (65).

4.10.2.2. Semptom giderici ilaçlar

Semptom giderici ilaçlar ise düzenli kullanımları önerilmeyip sadece nefes darlığı, hırıltılı solunum durumunda veya egzersiz öncesi gibi ihtiyaç duyulduğunda kullanılması önerilen ilaçlardır. Bu gruba aşağıdaki ilaç grupları dâhildir.

a) Kısa Etkili B2 Agonistler: En etkin bronkodilatörlerdir. Salbutamol ve terbutalin en sık kullanılan kısa etkili β_2 agonistleridir.

b) Teofilinler: Beta 2 agonistlere göre daha az etkili bronkodilatör ilaçlardır. İlaç etkileşimleri ve yan etkileri nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Genellikle ağır astım ve nokturnal astımda kullanılırlar.

c) Antikolinergikler: Sadece kolinerjik sinirin uyardığı bronkokonstrüksiyonu inhibe ederler. Daha az etkin bronkodilatör ilaçlardır. İpratropium bromür bu grupta yer alır.

d) Sistemik Steroidler: Akut astım atağında kullanılan en etkin ilaçlardır. Kısa süre (örn: prednisolon 1–2 mg/kg/günde 5–7 gün) verilerek kesilir. Oral kortikosteroidin avantajı küçük hava yollarına kadar ilacın ulaşmasıdır. Fakat kronik uzun süre kullanmak gerektiğinde yan etkileri görülebilir.

Yeni Bronkodilatörler: Tek izomer β_2 agonistler ve selektif antikolinergikler (tiotropium bromid), astımdan çok KOAH' da etkin bulunmuştur (64,65).

4.10.3. Kronik Astım Tedavisi (Astımda Basamak Tedavisi)

Astımda ilaçlar hastalığın şiddet derecesine göre seçilerek verilir. Hastalığın şiddeti ise kişinin semptomlarına ve solunum fonksiyon testlerine göre belirlenir. Hastalığın şiddeti arttıkça kullanılan ilaçlar ve dozları artarken hastalığın kontrol altına alınması ile ilaçlar ve dozları azalır. Kronik astım tedavisinin, hastalığın şiddetine göre ayarlanmasına, 'basamak tedavisi' denir. Bu tedavide amaç en uygun ilaç kullanarak optimal hastalık kontrolünün sağlanmasıdır. Hastanın hekim tarafından değerlendirilmesinde hasta hangi astım şiddetine uyuyorsa, bu basamağın tedavisinden başlanır. Hastalık 1–3 ay süre ile kontrol altındaysa bir basamak inilir. Önerilen tedaviye rağmen haftada 2'den fazla kısa etkili inhale beta–2 agonist ihtiyacı varsa, bu durumda bir basamak yukarı çıkarılır. Astımlı bir hastada kontrol sağlanamadığında şu faktörlerin gözden geçirilmesi gereklidir (64, 65).

a)Çevre faktörü: Hastanın tetikleyici faktörlerden kaçınma için yeterli önlemleri alması

b)İlaç uyumu: Hastanın kendisine önerilen ilaçları uygun dozlarda ve uygun süre ile kullanıp kullanmadığı

c)Teknik uyum: Hastanın inhaler ilaçlarını doğru teknikle kullanıp kullanmadığı

İhtiyaç halinde inhale kısa etkili beta2 agonist	Düşük doz inhale steroid Veya Kromolin sodyum Veya Nedokromil sodyum Alternatifler: Uzun etkili teofilin veya Lökotrien antagonistler	Orta veya yüksek doz inhale steroid Veya Orta doz inhale steroid+ Uzun etkili bronkodilatör (teofilin veya uzun etkili beta2 agonistler) Alternatif: Orta veya yüksek doz inhale steroid+ Lökotrien antagonistleri	Yüksek doz inhale steroid+ Uzun etkili bronkodilatör (teofilin veya uzun etkili beta 2 agonistler) Ek olarak: Oral steroid kürü (5-10gün 0.5–1 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri) Bu kür gerekirse hastanın yanıtına göre uzatılabilir.
Hafif intermittan astım	Hafif persistan astım	Orta persistan astım	Ağır persistan astım

Tablo 4: Astımda Basamak Tedavisi (1)

4.10.4. Astımda Atak Tedavisi

Astımlı bir hastada hızlı ve ilerleyici olarak nefes darlığı, öksürük, hışıltılı solunum, göğüste tıkanıklık hissi gibi semptomların ortaya çıkmasına ve semptomlara paralel olarak solunum fonksiyonlarında bozulma olmasına akut astım atağı denir. Astım atak tedavisinin ilk basamağı atak şiddetinin belirlenmesidir. Solunum fonksiyonlarındaki bozulma (PEF veya FEV1'de) hava akımında gelişen sınırlamayı belirlemede semptomlardan daha duyarlıdır. Hastanın atak şiddeti hızla değerlendirilerek tedavisi başlanır, astımlı bir hastada atağın şiddetini belirlemede klinik ve laboratuvar bulgularından yararlanılır (Tablo 5). Astım atağı değerlendirilirken, bulgusu saptanan en ileri basamak tercih edilmelidir. Tedavi tamamlandıktan sonra hastada atağa neden olan risk faktörü belirlenmeye çalışılmalıdır (1,69).

SEMPTOM VE BULGULAR	HAFİF ATAK	ORTA ATAK	AĞIR ATAK	HAYATI TEHDİT EDEN ATAK
Dispne	Yürürken var Yatabilir	Konuşurken Oturmayı tercih ediyor	Dinlenirken dik oturmak zorundadır	
Konuşma	Cümlelerle	Bir kaç sözcükle	Heceleyerek	
Genel durum	Huzursuz olabilir	Genellikle huzursuz	Genellikle huzursuz	İrrite veya konfüzyona eğilimli
Solunum hızı	Artmış	Artmış	Genellikle >30/dk	
Yardımcı solunum Kaslarının kullanımı	Genellikle yok	Sık	Genellikle var	Toraks ve abdomenin zıt, paradoksal solunum
Oskültasyon Bulgusu (ronküs)	Hafif, genelde ekspirasyon sonunda	Yaygın, uzaktan duyulabilir, ekspirasyon boyunca	Genellikle yaygın ve uzaktan, inspirasyon ve ekspirasyon boyunca duyulabilir	Wheezing kaybolur, sessiz toraks gelişir
Nabız/dk	<100	100–120	>120	Bradikardi
Pulsus paradoksus	Yok (<10 mmHg)	Olabilir (10-25 mmHg)	Genellikle vardır (>25 mmHg)	Olması solunum kaslarının yorgunluğunu gösterir
PEF (Beklenenin)	%80	%60–80	<%60	
SaO2 (%)	>%95	%91–95	<%91	
PaO2	Normal >60 mmHg	<60 mmHg,	Siyanoz gelişebilir	
PaCO2	<42 mmHg	<42 mmHg	>42 mmHg	

Tablo 5: Astım atak şiddetinin belirlenmesi

I. Hafif Atak Tedavisi:

İlk 1 saatte 20 dakikada bir 2–4 puf veya 3 doz nebulizatör ile kısa etkili inhale β_2 agonist verilir. Gerek duyulursa 1. saatin sonunda 1–4 saatte bir 2–4 puf kısa etkili β_2 agonist verilir ve hasta rahatladıktan sonra 3 saat kadar gözlenir

- İyileşmezse: Orta atak tedavisi uygulanılır
- Kronik tedavi: Kronik astım basamak tedavisinde bir üst basamağa çıkılır.

II. Orta Atak Tedavisi:

Çocuklarda saturasyon, O₂ ile %95'in üstünde tutulmaya çalışılır. Kısa etkili β 2 agonistler ilk 1 saatte 20 dakikada bir olmak üzere ölçülü doz inhaler ve hazne ile 4–8 puf veya nebülizatörle 2,5 mg salbutamol verilir. Gerek duyulursa 1. saatin sonunda 1–4 saatte bir kısa etkili β 2 agonist inhalasyonuna devam edilir. Prednizolon 0.5-1mg/kg/gün eşdeğeri oral veya intravenöz 2 veya 4 doza bölünerek verilir. Hasta rahatladıktan sonra 3 saat süre ile gözlenir.

- İyileşmezse: Ağır atak tedavisi uygulanır.
- Kronik tedavi: Kronik astım basamak tedavisinde bir üst basamağa çıkılır.

III. Ağır Atak Tedavisi:

Çocuklarda saturasyon, O₂ ile %95'in üstünde tutulmaya çalışılır. Kısa etkili β 2 agonistler, nebülizatör ile ilk 1 saatte 20 dakika ara ile 2.5 mg salbutamol veya 0.15–0.3 mg/kg sürekli olarak uygulanır. Gerek duyulursa 1. saatin sonunda 1–4 saatte bir 2.5–5 mg salbutamol nebülizasyon ile hasta rahatlayana kadar devam edilir. Prednizolon, çocukta maksimum 60 mg/gün, 48 saat boyunca 3–4 doza bölünerek verilir. PEF beklenenin %70'ine ulaşıncaya 3–10 gün süre ile 1 mg/kg/gün devam edilir. Gerek duyulursa ek olarak; IV teofilin: 3–6 mg/kg bolus, 0.5 mg/kg/saat devam dozu, İpratropium bromür, 0.5 mg nebülizatör ile 30 dakika ara ile 3 kez, sonra gerek duyulursa 1–4 saatte bir tekrarlanır.

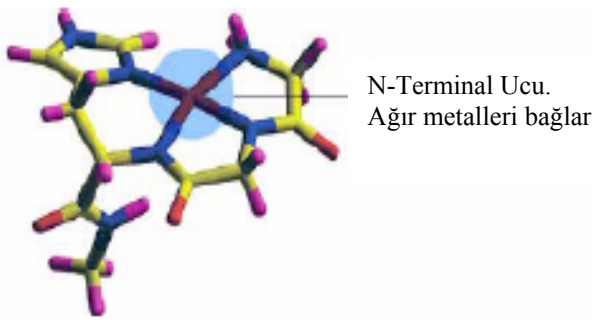
- Ağır ataktaki hastaların hastaneye yatma endikasyonu vardır.

IV. Hayatı Tehdit Edici Atak:

Hasta yoğun bakım ünitesine yatırılır. Adrenalin 1/1000 mg/ml'den 0.3–0.5 ml verilir, gerekirse noninvaziv mekanik ventilasyon ya da entübe edilerek mekanik ventilasyona bağlanarak yoğun bakımda izlenmelidir.

4.11. İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN

İnsan serum albumini (İSA) 585 aminoasit içeren ve 66,500 Dalton ağırlığındadır ve peptid yapısındadır. İnsan serum albuminin vücuttaki görevleri ozmotik basıncı sağlamak, bir takım metabolitlerin kanda taşınmasının sağlamak, lipid metabolizmasını düzenlemek ve serbest oksijen radikallerini düzenlemek olarak açıklanabilir (70). Albumin sadece insanlarda bulunan amino grup terminaline sahiptir (Şekil 2). Birçok çalışmada primer olarak kobalt, bakır ve nikel gibi ağır metallerin bu amino grup terminali tarafından doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (71).

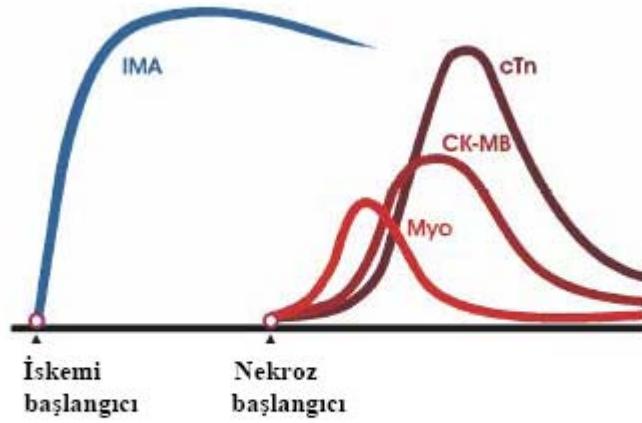


Şekil 2: İnsan serum albumini yapısı

İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı, membran bozulması gibi nedenler, bu metallerinin albuminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albumine “iskemi modifiye albumin” (IMA) denilmektedir. Bu protein düzeyine iskemik kalp hastalıkları, derin ven trombozu, pulmoner emboli, mezenter iskemisi, serebrovasküler olaylar gibi değişik hastalıklarda bakılmış ve normal seviyenin üzerinde bulunmuştur. Günümüzde bu sebeple miyokardiyal iskeminin erken göstergesi olarak kullanılmaya başlanmıştır (72). N-terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış IMA’ nin normal insan serum albuminin aksine serbest metalleri bağlama kapasitesi çok daha düşüktür. Bu durum IMA’ nin serumda tespiti için yeni bir tanı yönteminin geliştirilmesine yol açmıştır.

Hipoksik iskemik bölgede kanlanmanın azalması sonucunda anaerobik metabolizma, serbest metallerin indirgenmesi ve süperoksid dismutaz enziminin katalizör etkisiyle serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Bu da kanda IMA düzeyinin artışıyla sonuçlanır. Çocukluk çağında IMA ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışma olmadığı gibi bu yaş grubunda normal değeri bilinmemektedir.

Kardiyak biyokimyasal markerler olan CK-MB, troponin veya miyoglobin daha çok hücrel nekroz göstergeleridir, fakat miyokardial iskemi göstergesi değildir. İskemi modifiye albumin son yıllarda kardiyak iskemi belirteci olarak değerlendirilen ve sürekli üzerinde araştırmalar yapılan protein yapıda bir moleküldür ve İMA akut koroner sendromlarda miyokardiyal iskemi tanısında acil servislerde kullanılabileceği konusunda Food and Drug Administration (FDA) lisansı almıştır. (73, 74)



Şekil 3: Kardiyak belirteçlerin zamansal değişimi (75).

4.11.1. ALBUMİN-KOBALT BAĞLANMA TESTİ

Albumin kobalt bağlanma testi invitro ortamda yapılır. Alınan serum örneğine kobalt eklenir. Eklenen kobalt normal albumine ve daha az olmak üzere İMA'ya N-terminal amino grup bölgesinden bağlanır. Serumdaki bağlanamayan İMA spektrofotometrik yöntemle ölçülür. Bu ölçümü yapabilmek için serbest kobaltla reaksiyona giren ve renk değişikliğine yol açan Dithiothreitol (DTT) isimli protein ortama eklenir, DTT albumine bağlanmış kobaltla reaksiyona giremez. Ortamdaki bağlanamayan serbest kobalt miktarı İMA değerini yansıtır.

Alınan kan örneği en çok iki saat içinde santrifüj edilip -20 ile -70 santigrat derecede saklanmalıdır. Bekletilen serum örnekleri uygun şekilde saklandığı sürece farklı sonuçlara neden olmaz. Ayrıca çok fazla tekrar edilmediği sürece yeniden dondurulmaya uygundur ve herhangi bir bozulma meydana gelmez. Çalışma esnasında numunenin dilüsyonundan kaçınılmalıdır (76, 77).

5. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya üniversitemiz etik kurulu kararı alınarak, Ocak 2008 ve Ocak 2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji - Allerji Bilim Dalı'nda astım tanısıyla takip edilen ve astım atağı ile acil servise başvuran 40 hasta alındı. Alerjik rinit dışında kronik başka bir hastalığı olanlar (bronşektazi, pnömoni, kistik fibroz, konjenital kalp hastalığı gibi) ve semptomları 24 saatten daha kısa süredir başlayanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların astım sınıflaması, atak şiddeti ve tedavisi GINA rehberine göre yapıldı.

Hastaların poliklinik dosya kayıtları geriye dönük incelenerek takip süresi, astımın şiddeti, düzenli önerilen ilaç tedavisi, atopi varlığı ve allerjen duyarlılığı ile hastalığın kontrol altında olup olmadığı saptandı. Her hastanın şikayet, belirti ve bulguları ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile belirlendi; yaş, cins, atak semptomları (ateş, hırıltı-hışıltı, öksürük, nefes darlığı, kusma, boğaz ağrısı, alerjik rinit ve konjonktivit semptomları), atak öncesi ve atakta kullanılan ilaç tedavisi, atağa neden olan risk faktörleri (enfeksiyon, allerjen maruziyeti, sigara, ağır spor yapma, toz, duman, keskin koku maruziyeti, tedavi uyumsuzluğu ve tedaviyi plansız kesme) ve atak tedavisi sonrasında acil servisten taburcu veya servise ya da yoğun bakım ünitesine yatıp yatmadığı her hasta için belirlendi.

Hastalardan akut astım atağı başvurusunda ve astım atağı tedavisinden 14 gün sonraki kontrollerinde, yani semptomsuz dönemde 5 ml kan örneği alınarak serumları ayrıldı ve derin dondurucuda -20 °C'de saklandı. Çocuklarda IMA'nın normal değerlerini belirlemek için, herhangi bir hastalığı olmayan ve kontrol amaçlı genel polikliniğimize başvuran 20 sağlıklı, yaş ve cins uyumlu çocuk, ailelerinin izni ile kontrol grubu olarak alındı.

İskemi modifiye albumin düzeyleri spektrofotometrik yöntemle albumin kobalt bağlama testi kullanılarak değerlendirildi. İskemi modifiye albumin düzeylerinin ölçümünde Sigma-Aldrich (Almanya) marka kimyasallar ve Spekol marka spektrofotometre (Jena, Almanya) kullanıldı. IMA ölçümünün çalışma içi ve çalışma arası CV değerleri sırasıyla %7,3 ve %6,1 idi. Albümin ölçümleri SIEMENS Dimension Expand (Dade Behring, ABD) marka analizörde ve cihaz ile tam uyumlu SIEMENS marka albumin kiti kullanılarak gerçekleştirildi.

Her hastanın ve sağlıklı kontrollerin IMA ve albümine göre düzeltilmiş D-IMA düzeyleri [D-IMA = IMA x (Albumin / Grubun Albumin Ortancası)] formülü ile hesaplanarak, ABSU (absorbans birimi) olarak verildi (78).

İstatistiksel analiz, veriler SPSS–13 paket programına kaydedilerek, grupların (hasta gurubu ile sağlıklı kontrol gurubu) karşılaştırılmasında nonparametrik testlerden Mann Whitney U testi, grup içi (hastaların atak ve sağlıklı dönemleri) karşılaştırmada ise Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı.

6. BULGULAR

Çalışma gurubunu oluşturan 40 çocuk hastanın 23'ü erkek (%57.5), 17'si kız (%42.5) idi. Yaşları 5–12 yıl arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 7.8 ± 1.9 yıl olarak bulundu. Astım atak semptomlarının süresi alınan anamnezle en az 2 ve en çok 20 gün, ortalama 4.5 ± 3.5 gün olarak belirlendi. Semptomlar içerisinde en sık görülen semptom öksürüktü ve tüm hastalarda mevcuttu. Öksürüğün niteliği yönünden değerlendirildiğinde en sık eforla öksürük (37 hastada, %92.5) saptandı. Ayrıca kuru öksürük 31 hastada (%77.5), balgamlı öksürük 23 hastada (%57.5) ve gece öksürüğü 27 hastada (%72.5) mevcuttu. Öksürükle birlikte kusma 11 hastada (%27.5) eşlik ediyordu. Öksürük dışında en sık görülen semptom hışıltı, 29 hastada (%72.5) bulunurken, nefes darlığı 23 hastada (%57.5), boğaz ağrısı 11 hastada (%27.5), ateş ise sadece 7 hastada (%17.5) mevcuttu. Eşlik eden alerjik rinit semptomları (burun kaşınması, tıkanıklığı, akıntısı, hapşırık) hastaların yarısında (%50) bulunurken, alerjik konjunktivit semptomları (gözde kızarıklık, kaşıntı, sulanma) 9 hastada (%22.5) saptandı. Hastaların semptomları Tablo 6' da verilmiştir.

SEMPTOMLAR	SAYI	%
Eforla öksürük	37	92.5
Kuru öksürük	31	77.5
Gece öksürüğü	29	72.5
Hışıltı	29	72.5
Balgamlı öksürük	23	57.5
Nefes darlığı	23	57.5
Allerjik rinit semptomları	20	50.0
Öksürükle birlikte kusma	11	27.5
Boğaz ağrısı	11	27.5
Alerjik konjunktivit semptomları	9	22.5
Ateş	7	17.5

Tablo 6: Hastalarda astım atağında görülen semptomlar

Hastaların atak şiddetleri GINA rehberine göre yapıldığında hafif şiddette atak 20 hastada (%50), orta şiddette atak 18 hastada (%45) ve ağır şiddetteki atak 2 hastada (%5) mevcuttu. Bu hastaların atak tedavisinde tüm hastalara oksijen ile birlikte inhale kısa etkili bronkodilatör (salbutamol 0.15 mg/kg) verildi. Atak şiddeti ve başlangıç tedavisine cevabına göre, 24 hasta (%60) sadece O₂ ve kısa etkili bronkodilatör ile düzeldi, 16 hastanın (%40) başlangıç ya da idame tedavisinde parenteral steroid (metil prednisolon 2 mg/kg) ihtiyacı oldu. Hiçbir hastanın damar içi magnezyum, teofilin veya mekanik ventilasyon gibi daha ileri tedaviye ihtiyacı olmadı. Acil serviste uygulanan tedavi sonrası, astım atağı tedavisinin devamı planlanarak 34 hasta (%85) taburcu edilirken, 4 hasta (%10) tedavi için yataklı çocuk servisine, 2 hasta (%5) yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Astımlı hastaların %82.5'i, akut atak semptomlarının başlamasının ardından, doktor tavsiyesiyle ya da kendi istekleriyle, başvurudan önce ilaç kullanmıştı. Bu grupta en sık kullanılan ilaç %67.5 ile inhale salbutamol iken, diğer ilaçlar sırasıyla %10 inhale steroid, %5 antibiyotik idi. Yedi hasta (%17.5) ise kliniğimize başvurmadan önce atak nedeniyle herhangi ilaç tedavisi almamıştı (Tablo 7).

Hasta özellikleri		Sayı	%
Atak şiddeti	Hafif atak	20	50.0
	Orta atak	18	45.0
	Ağır atak	2	5.0
Atak tedavisi	İnhale salbutamol	24	60.0
	İnhale salbutamol + Parenteral steroid	16	40.0
Sonuç	Taburcu edilen	34	85.0
	Servise yatırılan	4	10.0
	YBÜ'ne yatırılan	2	5.0
Başvurudan önce atak nedeniyle evde kullanılan ilaç tedavisi	İnhale salbutamol	27	67.5
	İnhale steroid	4	10.0
	Antibiyotik	2	5.0
	İlaç kullanmayan	7	17.5

Tablo 7: Hastaların astım atağı şiddeti, tedavisi ve sonucu ile başvurudan önce atak nedeniyle kullandıkları ilaç tedavisi

Atağa neden olan risk faktörleri değerlendirildiğinde en sık neden, 24 hastada enfeksiyon (%60) ve 20 hastada sigara dumanı (%50) ile temas olarak saptandı. Daha az görülen diğer nedenler ise toz, yoğun duman ve keskin koku ile temas 14 hastada (%35), ağır spor ya da egzersiz yapma 10 hastada (%25), tedaviye uyumsuzluk ve tedaviyi plansız kesme 8 hastada (%20), allerjenle karşılaşma ise 7 hastada (%17.5) görüldü (Tablo 8). Hastaların %35'inde tek bir risk faktörü belirlenebilirken, %65 inde astım atağı için birden çok risk faktörü birlikteliği mevcuttu.

ATAĞA NEDEN OLAN RİSK FAKTÖRLERİ	SAYI	%
Enfeksiyon geçirme	24	60.0
Sigara dumanı maruziyeti	20	50.0
Toz, duman, keskin koku maruziyeti	14	35.0
Ağır spor ya da egzersiz yapma	10	25.0
Tedavi uyumsuzluğu ve tedaviyi plansız kesme	8	20.0
Allerjenle maruziyet	7	17.5

Tablo 8: Astım atağına neden olan risk faktörleri

Astım tanılı hastaların poliklinik dosya kayıtları incelendiğinde takip süreleri 12–80 ay arasında değişmekteydi ve ortalama takip süresi 30.1 ± 18.4 ay olarak bulundu. Çalışma gurubundaki hastalar GINA rehberinde belirtilen, astımın şiddetine göre sınıflandığında, en sık hafif persistan astım 21 hastada (%52.5) görülürken, 16 hasta (%40) orta persistan astım ve 3 hasta (%7.5) ise hafif intermitan astım olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalar arasında ağır persistan astım tanılı hasta bulunmuyordu. Hastalardan 32'si (%80) düzenli ilaç tedavisi alan hastalardı. En sık kullanılan ilaç 26 hastada (%65) inhale steroid ve montelukast idi. Sadece montelukast kullanan 3 hasta (%7.5), sadece inhale steroid alan 2 hasta (%5), lüzum halinde inhale kısa etkili $\beta 2$ agonist kullanan 1 hasta (%2.5) vardı. Düzenli kullanılan ilaç tedavisi alan 32 hastadan, tam astım kontrolü sağlanan 17 hasta (%53.1) mevcuttu. Bunun dışında çalışma gurubunda son bir yılda astıma bağlı herhangi bir şikayetle, plansız acil kliniğine başvuran 23 hasta (%57.5) bulunmaktaydı.

Hastaların hepsinin prick testi ve/veya spesifik Ig E ölçümleriyle atopileri değerlendirilmişti. Hastaların 19'unda (%47.5) atopi saptanırken, 21 hastada (%52.5) herhangi bir allerjen duyarlılığı yoktu. Allerjenler değerlendirildiğinde ise en sık

saptanan polen alerjisi idi ve 10 hastada (%25) mevcuttu. Ev tozu akarları alerjisi 4 hastada (%10), gıda alerjisi 3 hastada (%7.5), küf-mantar alerjisi ise 2 hastada (%5) saptandı. Tablo 9’da hastaların dosya kayıtlarından astım hastalıkları ile ilgili edinilen bilgiler verilmiştir.

Hasta özellikleri		Sayı	%
Astımın şiddetine göre Sınıflaması	Hafif intermitan	21	52.5
	Hafif persistan	16	40.0
	Orta persistan	3	7.5
	Ağır persistan	0	0
Düzenli kullanılan ilaç tedavisi	İnhale steroid ve Montelukast	26	65.0
	Montelukast	3	7.5
	İnhale steroid	2	5.0
	Lüzum halinde Kısa etkili β 2 agonist	1	2.5
	Düzenli tedavi almayan	8	20.0
Astım nedeniyle son 1 yılda plansız acil başvuru	Yok	17	42.5
	Var	23	57.5
Atopi varlığı	Var	19	47.5
	Yok	21	52.5
Allerjen duyarlılığı	Polen	10	25.0
	Ev tozu-Akar	4	10.0
	Gıda alerjisi	3	7.5
	Küf-Mantar	2	5.0

Tablo 9: Hastaların astım hastalığı ile ilgili özellikler

Çalışma grubundaki 40 astımlı hastadan, serum alınamayan 8 hasta, albumin düzeyi normal sınırlarda olmayan 2 hasta çalışma dışı bırakıldığında ancak 30 hastanın atakta ve kontrolde (semptomsuz dönemde) IMA değerleri elde edilebildi. Bu hastaların 17'si (%56.7) erkek, 13'ü (%43.3) kızdı. Yaşları 5-11 yaş arası değişmekteydi ve yaş ortalaması 7.87 ± 1.81 yıl olarak bulundu. Bu hastaların astım hastalığı ve astım atağıyla ilgili diğer özellikleri Tablo 10'da verilmiştir.

Hasta Özellikleri		Sayı	%
Atak Semptomları	Eforla öksürük	28	93.3
	Kuru öksürük	22	73.3
	Gece öksürüğü	20	66.7
	Hışıltı	21	70.0
	Balgamlı öksürük	17	56.7
	Nefes darlığı	17	56.7
	Allerjik rinit semptomları	15	50.0
	Öksürükle birlikte kusma	7	23.3
	Boğaz ağrısı	9	30.0
	Alerjik konjonktivit semptomları	7	23.3
	Ateş	5	16.7
Atak Şiddeti	Hafif atak	16	53.0
	Orta atak	13	43.3
	Ağır atak	1	3.3
Atak Tedavisi	İnhale salbutamol	19	66.3
	İnhale salbutamol + Parenteral steroid	11	36.7
Sonuç	Taburcu edilen	25	83.3
	Servise yatırılan	2	6.7
	YBÜ'ne yatırılan	3	10.0
Başvurudan Önce Atak Nedeniyle Kullanılan İlaç Tedavisi	İnhale salbutamol	20	66.7
	İnhale steroid	3	10.0
	Antibiyotik	1	3.3
	İlaç kullanmayan	6	20

Atağa Neden Olan Risk Faktörleri	Enfeksiyon geçirme	17	56.7
	Sigara dumanı maruziyeti	14	46.7
	Toz, duman, keskin koku maruziyeti	13	43.3
	Ağır spor ya da egzersiz yapma	7	23.3
	Allerjenle maruziyet	5	16.7
	Tedavi uyumsuzluğu ve tedaviyi plansız kesme	6	20.0
Astımın Şiddetine Göre Sınıflaması	Hafif intermitan	16	53.3
	Hafif persistan	12	40.0
	Orta persistan	2	6.7
	Ağır persistan	0	0
Düzenli Kullanılan İlaç Tedavisi	İnhale steroid ve Montelukast	20	66.7
	Montelukast	2	6.7
	İnhale steroid	1	3.3
	Lüzum halinde kısa etkili β 2 agonist	1	3.3
	Düzenli tedavi almayan	6	20.0
Astım Nedeniyle Son 1 Yılda Plansız Acil Başvuru	Yok	14	46.7
	Var	16	53.3
Atopi Varlığı	Var	14	46.7
	Yok	16	53.3
Allerjen Duyarlılığı	Polen	9	30.0
	Ev tozu-Akar	4	13.3
	Gıda alerjisi	1	3.3
	Küf-Mantar	0	0

Tablo 10: İMA çalışılan hastaların özellikleri

Astım atağında bakılan IMA düzeyleri 0.29–0.92 ABSU arasında değişmekte olup ortalama 0.51 ± 0.16 ABSU bulundu. Hastaların sağlıklı dönemlerinde bakılan kontrol IMA düzeyi ise 0.16–0.52 ABSU arasında değişmekteydi ve ortalama 0.33 ± 0.08 ABSU bulundu. Yaş ve cinsiyet uyumlu olarak oluşturulan kontrol grubunun IMA düzeyi 0.16–0.61 ABSU arasında ortalama 0.39 ± 0.12 ABSU bulundu. Tablo 11’de hasta grubunun ve Tablo 12’de ise kontrol grubunun IMA değerleri absorbans birimi (ABSU) cinsinden verilmiştir.

HASTA GURUBU	CİNS	YAŞ	ATAKTA IMA	KONTROLDE IMA
Hasta 1	E	6	0.440	0.160
Hasta 2	E	11	0.732	0.234
Hasta 3	E	5	0.404	0.248
Hasta 4	K	10	0.364	0.251
Hasta 5	E	7	0.657	0.256
Hasta 6	E	10	0.290	0.272
Hasta 7	E	9	0.563	0.275
Hasta 8	E	9	0.360	0.278
Hasta 9	E	6	0.437	0.283
Hasta 10	K	7	0.337	0.290
Hasta 11	E	6	0.443	0.307
Hasta 12	E	7	0.416	0.308
Hasta 13	K	8	0.808	0.317
Hasta 14	K	11	0.575	0.323
Hasta 15	K	9	0.431	0.324
Hasta 16	K	10	0.497	0.324
Hasta 17	E	9	0.397	0.325
Hasta 18	E	6	0.344	0.330
Hasta 19	K	7	0.396	0.336
Hasta 20	K	9	0.378	0.345
Hasta 21	E	5	0.807	0.351
Hasta 22	E	5	0.505	0.374
Hasta 23	K	6	0.440	0.380
Hasta 24	E	9	0.591	0.395
Hasta 25	K	10	0.607	0.428
Hasta 26	K	8	0.480	0.445
Hasta 27	E	8	0.462	0.446
Hasta 28	K	9	0.522	0.452
Hasta 29	K	8	0.920	0.492
Hasta 30	E	6	0.771	0.521

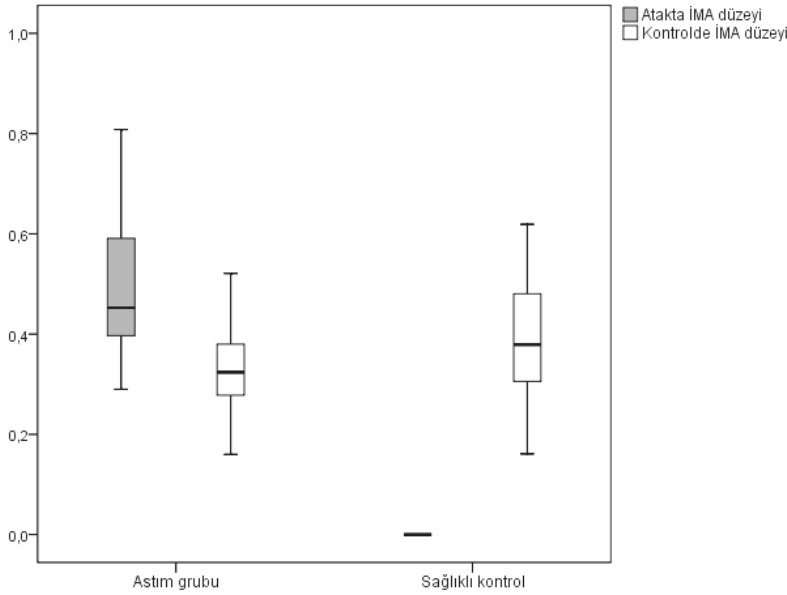
Tablo 11: Hasta grubu IMA düzeyleri

KONTROL GURUBU	CİNS	YAŞ	IMA
Kontrol 1	E	8	0.438
Kontrol 2	E	7	0.582
Kontrol 3	K	10	0.269
Kontrol 4	K	6	0.413
Kontrol 5	E	9	0.585
Kontrol 6	E	9	0.505
Kontrol 7	E	10	0.362
Kontrol 8	K	11	0.310
Kontrol 9	K	7	0.161
Kontrol 10	E	8	0.619
Kontrol 11	E	9	0.278
Kontrol 12	K	9	0.414
Kontrol 13	K	6	0.379
Kontrol 14	K	6	0.338
Kontrol 15	E	11	0.569
Kontrol 16	K	9	0.236
Kontrol 17	K	9	0.456
Kontrol 18	K	7	0.375
Kontrol 19	E	5	0.301
Kontrol 20	E	9	0.385

Tablo 12: Kontrol grubu IMA düzeyleri

İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde astımlı hastaların atak sırasında bakılan IMA düzeyleri, kontrol grubunun IMA düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,03$). Hastaların astım atağı kontrol altına alındıktan sonra ve semptomsuz dönemde bakılan IMA düzeyleri ise sağlıklı kontrolden farklı değildi ($p=0,076$). Astımlı hastaları kendi içinde karşılaştırdığımızda, atak sırasında ölçülen IMA düzeylerinin, semptomsuz döneme göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p=0,000$). Hastaların astım atak şiddeti ile IMA düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastalardaki IMA düzeylerinin yaş, cinsiyet, astım şiddeti, öksürük, hırıltı, nefes darlığı ve diğer atak semptomları, atopi varlığı, atak nedeni, düzenli steroid tedavisi ve atak öncesi tedavi alma durumu ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Şekil 4’de astım atağında, semptomsuz dönemde ve sağlıklı kontrollerde ölçülen IMA düzeyleri verilmiştir.



Şekil 4: Hastalarda ve sağlıklı kontrollerde IMA düzeyleri

7. TARTIŞMA

Çocukluk çağı kronik hastalıklarının en sık görüleni olan astım morbiditesi, mortalitesi ve prevalansı giderek artan bir hastalık haline gelmiştir. Hastaların uzun dönemli tedavisinin yetersiz olması, ilaçlarını uygun teknikte ve önerilen dozda kullanmaması ve tetiği çeken bir faktörle karşılaşması; öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, hırıltı, hışıltı gibi semptomların ortaya çıkmasına neden olur ki bu duruma akut astım atağı denir.

Akut astım atağında neden; bir grup etkene aşırı duyarlı olan hava yollarının bu etkenlerle karşılaşma durumunda; inflamatuvar hücrelerden mediatör salınması ve bunlarla lokal ve merkezi nöral reflekslerin uyarılması ile solunum yollarının daralmasıdır. Hava yolları; düz kasın kasılmasına ek olarak mikrovasküler permeabilite artışı ile oluşan ödem sonucunda da daralmaktadır. Bu ise hava yolu direncinde ve sekresyonlarda artmaya, bronşlarda daralmaya ve akciğer kapasitesinde azalmaya neden olur ki, astımda görülen ana semptomların sebebinin oluşturur (59,60). Astım tanılı tüm hastalarda atak gelişme riski vardır ve astımın mortalite ve morbiditesini belirleyen en önemli faktör atak geçirme olarak bilinir ve astım tedavisindeki en önemli amaçlardan birisi astım atağı gelişiminin önlenmesidir.

Özellikle acil hekimleri siddetli solunum sıkıntısı çeken ve hayatı tehdit edebilen bu durum ile çok sık karşılaşmaktadırlar. Amerika Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi'nin topladığı verilere göre 1998 yılında 8.65 milyon (%12.1) çocuğa astım tanısı konduğu ve bu hastaların 3.8 milyonunun (%5.3) son 1 yılda astım atağına bağlı acil servise başvurdukları bulunmuştur. ABD'de astım ile ilişkili semptomlar ve klinik tablolar, acil servise başvuruların, hastaneye yatış ve okula devamsızlığın en önemli nedenlerindedir. Yılda 867.000 acil servis ziyareti, 166.000 hastane yatışı ve 10.1 milyon okul günü kaybından sorumludur. Astımdan ölüm oranları göreceli olarak düşük (100.000 kişide 0.3 ölüm) bulunmuş olup ABD'de 1998 yılında 164 astıma bağlı ölüm bildirilmiştir (79). Gelişmiş ülkelerde tüm sağlık giderlerinin yaklaşık %2'sini astıma bağlı giderler oluşturmaktadır. Kanada, İsveç, İngiltere ve ABD gibi ülkelerde astımlı bir hastanın yıllık maliyeti 300–1300 ABD doları olarak hesaplanmıştır. Astımlı çocuğa sahip aileler, yıllık gelirlerinin yaklaşık %6.4'ünü çocuklarının astımı için harcarlar (80,81). Ülkemizde bu konuda Çelik ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada astım tanılı 118 hastanın maliyet analizi yapılmış ve yıllık doğrudan tıbbi giderlerin kişi başına ortalama 1500 dolar düzeyinde olduğu

bulunmuştur. Bu çalışmaya göre hastalık şiddeti arttıkça maliyet artmaktadır. Doğrudan tıbbi giderlerin büyük kısmını ilaç giderleri (%81) oluşturmuştur (82). Sonuç olarak oldukça sık görülen ve maliyeti yüksek bir hastalık olan astımda hastalığın kontrol altına alınmasının yani astım atağının önlenmesinin önemi açıktır. Astım atağıyla gelen bir hastada hızla atak şiddetinin belirlenmesi ve astım atağı tedavisinin başlanması gerekmektedir. Atak tedavisinin hemen ardından atağa neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi ve hastanın bunlardan korunması için gerekli eğitimin verilmesi tedavide en önemli noktayı oluşturmaktadır, astımda ölümcül olabilecek atakların çoğunun önlenilebilir olduğu unutulmamalıdır.

Çalışmamıza astım tanısı klinik ve laboratuvar bulguları ile konmuş ve takipli 40 astımlı çocuk hasta alındı. Astım için tanısız güçlükler nedeniyle 5 yaş altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalarımızın %57.5'i erkek, %42.5'i ise kız hastalardan oluşmaktaydı. Literatürde astımda, çocukluk yaş çağıında erkek cinsiyet hâkimiyeti varken erişkin yaşta bu oran kız hastalar lehine değiştiği bildirilmektedir. Cinsiyete bağlı bu farklılığın nedeni açık değildir. Bu farkın erkeklerde daha fazla görülmesinin nedeni muhtemelen erkek çocukların havayollarının daha dar olması ve daha yüksek IgE değerlerine sahip olması olabilir (29,31). Çalışmaya alınan astımlı hastalarımızın cinsiyet ile ilgili verileri literatürle uyumlu görünmektedir.

Astım atağında görülen başlıca semptom ve bulgular arasında öksürük, hışıltı (vizing), dispne, takipne, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, terleme, pulsus paradoksus, siyanoz ve şuur değişiklikleri sayılabilir. Astım ataklarında sadece öksürük ve dispne görülebileceği gibi genelde bir çok semptom, değişik derecelerde bir arada görülür. Literatürde astım ataklarının %17-18'inin nefes darlığı olmadan ve %5'inde de vizing olmadan görülebileceği, ayrıca yardımcı solunum kasları kullanımının %30, pulsus paradoksusun %15-20 ve siyanozun ise %1'den az olarak görüldüğü bildirilmiştir (83,84). Hastalarımızda en sık görülen semptom öksürük, hışıltı ve nefes darlığı idi. Literatürde astım ataklarında öksürük sıklığı ile ilgili bir çalışma bulunmamasına rağmen, astım atağının en önemli ve en sık görülen semptomu olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmamıza katılan tüm hastalarda öksürük mevcuttu ve 37 hastada (%92.5) öksürük eforla artmaktaydı. Astımda görülen öksürüğün asıl nedeni inflamatuvar sitokinlerin doğrudan veya bunların yol açtığı ödem ve mukusa neden olarak bronşlardaki öksürük reseptörlerini dolaylı uyarmasıdır. Bu enflamasyonun eforla tetiklendiği veya arttığı da göz önünde bulundurulursa astıma bağlı öksürüklerin eforla artması şaşırtıcı değildir (85).

Çalışmamızda hışıltı (vizing) değişik derecelerde, hastaların %72.5'inde mevcut olup 11 hastada (%27.5) vizing duyulmamıştır. Vizing astım atağının en spesifik bulgularından biri olup daralmış hava yollarına bağlı ekspiryumda duyulan hışıltı sesidir ve atak tedavisi başladıktan sonra artabilir. Bu nedenle fonksiyonel düzelmenin veya tedavi cevabının değerlendirilmesinde iyi bir gösterge değildir (83). Literatürde vizing olmadan görülebilen astım atağı sıklığı %5 olarak verilmektedir (86). Çalışmamızda oluşan bu farkın nedeninin hastalarımızdan %67.5'inin (27 hasta) başvurmadan önce bronkodilatatör tedaviyi kullanmış olmaları ile açıklayabiliriz. Vizing duyulmadan görülen astım ataklarında sessiz akciğer olarak da adlandırılan hayatı tehdit edici atak unutulmamalıdır. Çalışma grubumuzda bu derecede ağır bir atağa rastlanmamıştır.

Astımın diğer alerjik hastalıklarla birlikteliği iyi bilinmektedir. Atopik yürüyüş olarakta bilinen ve atopinin genetik yükünü taşıyan bebekte, atopik dermatitten başlayarak yıllar içerisinde astım, alerjik rinit, konjonktivit gibi diğer alerjik hastalıklar görülebilir. Bugün astım ve rinit, solunum yollarının tek bir hastalığının farklı evrelerdeki belirtileri olarak kabul edilmekte ve astım ile alerjik rinit birlikteliği "tek (ortak) hava yolu hastalığı" olarak tanımlanmaktadır. Tetiği çeken mekanizmaların da ortak olduğu bu iki hastalıkta semptomlar çoğu zaman birliktelik gösterir. Astım hastalarının %78'e yakını alerjik rinit, alerjik rinitlilerin de %38'i astım hastasıdır (87). Çalışmamızda astımlı hastalarımızda alerjik rinit birlikteliği %50 oranında bulunmuştur. Alerjik rinit birlikteliği oranındaki düşüklüğün nedeni, henüz çocuk yaş grubunda alerjik rinit semptomlarının ön planda görülmemesi ve ilave olarak hasta ve ailesi tarafından yeterince ifade edilememesi olabilir.

Astım tanılı tüm hastalarda atak gelişme riski olduğu gibi astım atağını başlatan faktör ve atağın şiddeti değişken olabilir. Astım atağı bazen yavaş seyirli ve günler içerisinde oluşurken, bazen ani ve şiddetli başlangıç gösterebilir. Ani ortaya çıkan ataklardan çoğunlukla viral infeksiyon veya allerjen gibi bir tetikleyiciye maruz kalma sorumlu iken, düzenli kullanılan antiinflamatuvar tedavinin yetersiz kaldığı durumlar, çoğunlukla yavaş ilerleyen ataklardan sorumlu tutulur (1). Daha önce hayatı tehdit edici ağır atak geçiren hastalar, son 1 yıl içerisinde astım atağı nedeni ile hastaneye yatan veya acil servise başvuran hastalar, sistemik (oral) steroid kullanan veya yeni kesmiş olanlar, ayda bir kutudan fazla kısa etkili $\beta 2$ agonist gereksinimi olanlar, psikiyatrik hastalıkları veya psikososyal problemleri nedeni ile sedatif ilaç kullananlar, ek kardiyovasküler hastalığı veya kronik akciğer hastalığı

olanlar, astım tedavi planına uyum göstermeyen veya gösteremeyen ve astımla ilgili yetersiz eğitim almış hastaların tekrar atak geçirme riski ve atak mortalitesi yüksektir (88). Çalışmaya alınan hastalardaki astım atağı şiddeti, genelde hafif (%50) ve orta (%45) şiddette astım atağı şeklindeydi, hiçbir hastada hayatı tehdit edici şiddette astım atağı görülmedi. Hastalarımızın %85'i acil serviste atak tedavileri düzenlendikten sonra taburcu edildiler. Sadece 2 hasta (%5) yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Bu hastalarda da mekanik ventilasyon ihtiyacı olmadı ve hasta gurubumuzda astım atağı nedeniyle ölüm görülmedi. Çalışmamızda astım atağı ile başvuran hastalarda servise yatış oranı %15 bulunmuştur. Benzer şekilde bu oran Yıldız ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada %9 bulunmuştur (89). Hastalarımızın %67'si atak nedeniyle acil servisimize başvurmadan önce evde kısa etkili β 2 agonist kullanmışlardı. Bu veriler kliniğimizde takip edilen ve düzenli eğitimleri verilen astım hastalarında, atak şiddetinin hafif olmasını ve hastanede kalış süresinin kısalığını açıklamaktadır.

Hasta eğitim programlarının astım atağı sıklığı ve şiddeti üzerine olumlu etkileri iyi bilinmektedir. Watari ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, bir yıl içerisinde 198 hastada meydana gelen 591 atak retrospektif olarak değerlendirilmiş ve düzenli takip edilen hastalarda atak sıklığı %7.1 iken, düzenli takip edilmeyen hastalarda %21.6 olarak bulunmuştur. Yazarlar hasta eğitimi ve standart tedavi uyumunun atak sıklığını ve mortaliteyi azalttığını belirtmişlerdir (90). Najada ve arkadaşları ise klinikte verilen eğitim programından bir yıl sonra akut atak ile acile başvuru sayısının 735'ten 47'ye, hastaneye yatışın ise 99'dan 10'a düştüğünü rapor etmişlerdir (91). Yine ülkemizde Yıldız ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada astım polikliniğinde düzenli takip ve tedavi edilen 199 astımlı çocuktan oluşan hasta grubunda, hiç atak geçirmeme oranı %62, bir atak geçiren hasta oranı %28, iki atak geçiren hasta oranı %8, üç atak geçiren hasta oranı %1 ve dört atak geçiren hasta oranı %1 olarak tespit edilmiş ve tüm atakların %72'si hafif, %22'si orta, %6'sı ise ağır atak olarak bulmuşlardır. Hastaneye yatış oranı ise %9 olarak saptanmış. Bu sonuçlar ile astım hastalığı takip ve tedavisinde eğitimin önemini vurgulamışlardır (89). Bizim çalışmamızdaki astım şiddeti ve hastaneye yatış oranları bu çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda astım atağına neden olan risk faktörleri değerlendirildiğinde, en sık neden enfeksiyon (n=24, %60) olarak bulunmasına rağmen enfeksiyonun tek başına astım atağından sorumlu olduğu sadece 7 hasta (%17.5) mevcuttu. Literatürde astım ataklarının en sık sebebi enfeksiyon olarak bildirilmektedir, Johnston ve arkadaşları yaptıkları toplum kökenli bir çalışmada 9–11 yaş arası, hastaneye astım atağı nedeniyle başvurmuş hastaların %80-85'inde viral enfeksiyon saptanmıştır (92). Aslında pek çok atağın altında viral enfeksiyonlar, özellikle çocuklarda respiratuar sinsityal virüs, erişkin hastalarda rinovirüs grubu enfeksiyonlar yatmaktadır (93, 94). Virüsler, hava yollarında eozinofil ve nötrofil ağırlıklı inflamasyon yaratarak veya var olan inflamasyonu arttırarak hava yolu duyarlılığını arttırıp bronş obstrüksiyonuna neden olurlar. Astımda duyarlı olunan allerjenle karşılaşmayı takiben astım atağı gelişmesi bir diğer önemli neden olarak sıklıkla karşımıza çıkar. Green ve arkadaşları antijen maruziyeti ve viral enfeksiyonların sinerjik hareket ettikleri ve birlikteliklerinin atak riskini önemli oranda arttırdıklarını saptamışlardır (95). Benzer şekilde çalışmamızda hiçbir hastada antijen maruziyeti tek başına bir risk faktörü olarak bulunmamış olup %17.5 oranında görüldü ve sıklıkla enfeksiyonla birlikte olduğu saptandı.

Çalışmamızda enfeksiyondan sonra ikinci sıklıkta saptanan astım atağı nedeni sigara dumanı temasıdır (n=20, %50). Sigara sadece 3 (%7.5) hastada astım atağı için, tek başına bir risk faktörü olarak belirlendi. Sigaranın atak için risk faktörü olduğu 20 hastanın 15'inin (%75) evinde sigara içen bir birey vardı. Sigara dumanı özellikle ev içi hava kirliliğinin en önemli nedenidir (1). Sigara dumanı maruziyeti astımda çeşitli yollarla hastalığın kontrol altına alınmasını zorlaştırır. Sigara kullanımı astım kontrolünü güçleştirir, alevlenme ve hastaneye yatışı sıklığını arttırır, akciğer fonksiyonu kaybını hızlandırır ve ölüm riskini yükseltir. Sigara kullanan astım hastalarının hava yollarında nötrofillerin ön planda olduğu bir inflamasyon bulunabilir ayrıca bu hastalar kortikosteroid tedavisine de yeterli yanıt vermezler (1, 44, 46).

Astım atağında sebebin belirlenmesi ve koruyucu önlemlerin alınması oldukça önemlidir. Çünkü astıma neden olan faktörlerin birçoğu önlenemez veya düzeltilemez faktörlerdir. Robertson ve arkadaşlarının Avustralya'dan yaptıkları bir çalışmada astım tanılı ve 20 yaş altı hastalar incelenmiş ve 3 yıl süresince 51 astım atağına bağlı ölüm olgusu bildirilmiştir. Ayrıca bu atakların %39'unun sebebinin önlenemez olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada astım atağı için en önemli risk

faktörleri yetersiz tedavi (%68) ve tedavi uyumsuzluğu (%53) olarak bulmuşlardır (96). Biz çalışmamızda tedavi uyumsuzluğu veya tedaviyi plansız kesmeyi % 20 oranında bulduk. Bizim oranımızın düşük olmasının sebebinin hastalarımızın düzenli takip edilen, uygun tedavi ve yeterli eğitim almış hastalar olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Hastalarda görülen astım atağı şiddetine göre sınıflandırıldığında en sık hafif intermitan ve hafif persistan astım görülmekteydi ki bunlar hasta gurubumuzun %92.5'ini oluşturuyordu. Hastalarımızda en sık kullanılan tedavi ise inhale steroid ve montelukast (%65) idi. Aslında GINA rehberlerinde de belirtildiği gibi hastalık şiddetine dayalı astım sınıflamasının, tedavi kararlarına temel oluşturması artık önerilmemektedir; ancak bu sınıflamanın, inhale steroid tedavisi kullanmayan hasta grubunda ağırlığın tanımlanması ya da astımla ilgili bir çalışmaya alınacak hastaların seçilmesinde kullanılabileceği belirtilmektedir (1).

Çalışmamızda astım tanılı hastalarımızın %47.5'inde deri prick testi ve/veya spesifik Ig E ölçümleri ile allerjen duyarlılığı saptanmıştır. Eriksson ve Holmen'in 7099 erişkin astım ve allerjik riniti olan hasta ile yaptıkları bir çalışmada %44 hastada deri testi pozitif bulunmuştur (97). Yurdumuzda bu konuda yapılmış çalışmalarda ise, İzmir ili ve çevresinde bu oran %48 (98), Trabzon ilinde 135 hastalık bir çalışmada %35.9 (99), İstanbul ilinde %75.8 olarak bulunmuştur (99). Görüldüğü gibi "allerjik" astım oranı ülkemizde bölgesel olarak ve ayrıca çalışmadan çalışmaya değişiklik göstermektedir. Kliniğimizde 2003 yılında yapılan bir çalışmada allerjik astım oranı %51.2 bulunmuştur, aynı klinikte takip edilen hastalardaki oranın yıllar içinde değişmediği ve benzerliği dikkat çekicidir (100).

Çalışmaya alınan hastalarda en sık polen allerjisi (%25) ve ikinci sıklıkta ev tozu-akar (%10) allerjisi saptanmıştır. Her ne kadar çalışma gurubu hastalarımız rastgele seçilmiş ve küçük bir grup olsa da, oranlarımız allerjen duyarlılığı ile ilgili yurdumuzda yapılmış diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Aslında literatürde astımda en sık saptanan ve ataktan sorumlu tutulan allerjen ev tozu-akar allerjisi olarak bildirilse de, yurdumuzdan yapılmış bir çok çalışmada bölgesel farklılıklara dikkat çekilmiştir. Bu bağlamda havası daha nemli olan Akdeniz ve Karadeniz bölgelerinde ev tozu-akar allerjisi hâkimken, kuru bir iklimin hâkim olduğu İç ve Doğu Anadolu bölgesinde polen allerjisi, daha sık bulunmuştur. Kliniğimizde 2003 yılında yapılmış olan çalışmada polen allerjisi ile ev tozu-akar allerjisi benzer oranlarda bulunmuştur. Bu çalışmada 486 astımlı çocuk hasta değerlendirilmiş ve ev tozu

akarı (%51,4), polen (%50,01), hayvan tüyü (%14,3), küf (%6,9), inek sütü, (%3,5) yumurta, (%3,1) ve kakao (%1,9) alerjisi saptanmıştır (101).

İskemi modifiye albumin özellikle acil servislerde akut koroner sendrom tanısında üzerinde son dönemde önemle durulan belirteçlerden biridir. Şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda IMA'nın erişkinlerde akut koroner sendromlarda, özellikle acil servislerde tanı aşamasında kullanılabileceği tespit edilmiştir ve bu konuda FDA onayı da almıştır (102). İskemi modifiye albumin özellikle kardiyak iskemi durumunda 6-10 dakika içerisinde hızla serumda yükselir. Diğer kardiyak iskemi belirteçlerinden (CK-MB, troponi-I, myoglobin) en önemli farkı henüz nekroz oluşmadan serumda yükselmesi, yani nekroz değil iskemi göstergesi olmasıdır (76). Literatürde çocukluk yaş çağıında IMA ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda IMA düzeyleri değerlendirildiğinde, en yüksek IMA değerleri astım atağı geçiren çocuklarda saptandı ve ortalaması 0.51 ABSU bulundu. Astımlı çocuk hastaların astım atağı sonrasında, semptomsuz dönemde bakılan IMA değeri ortalaması 0.33 ABSU, kontrol grubunun IMA düzeyleri ortalaması ise 0.39 ABSU bulunmuştur. Bu değerler değerlendirildiğinde astım atağı sırasında ölçülen IMA düzeyleri, aynı hastaların atak sonrası semptomsuz dönemdeki değerlerinden ve sağlıklı kontrol grubu değerlerinden yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0.05$). Hastaların semptomsuz dönemde bakılan IMA değerleri ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Bu değerlerle IMA'nın çocukluk çağı astım atağı sırasında belirgin yükseldiği ve tedaviden sonra normal düzeylere indiği görülmüştür.

Kalp için spesifik bir belirteç olmayan IMA'nın son dönem böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu, bazı ileri dönem kanserler, mezenter iskemisi, beyin iskemisi, infeksiyon, intra uterin hipoksi ve ağır egzersiz durumlarında yükseldiği de saptanmıştır. Tüm bu durumların ortak özelliği serbest oksijen radikalleri oluşturmalarıdır (103,76). Astımda gözlenen inflamatuvar değişikliklerin yanı sıra astımlı hastalarda inflamatuvar hücrelerden (nötrofil, lenfosit, eosinofil, mast hücre) serbest oksijen radikalleri salınımının arttığı ve antioksidan düzeyinin azaldığının gösterilmesi, astım patogenezinde ve atak oluşumunda oksidan-antioksidan dengesizliğinin rol oynadığını düşündürmektedir (104). Öztop ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu dengesizliğe vurgu yaparak, antioksidan kapasitesi düşük astım hastalarının atak şiddeti ve sıklığının fazla olduğunu bildirmişlerdir (105).

Astım atağında saptadığımız yüksek IMA düzeyinin en önemli nedenlerinden biri atakta artmış oksijen radikallerinin etkisiyle albuminde oluşan değişiklik olabilir.

Solunum sisteminin asıl işi organizmada enerji üretimi için gerekli olan oksijeni sağlamak ve enerji oluşumu sırasında ortaya çıkan karbondioksitin atılımını sağlamaktır. Kanın yeterli oksijenlenememesi ve/veya karbondioksitin kandan yeterli olarak elimine edilememesi solunum yetmezliği olarak tanımlanabilir. Astım atağında atağın şiddetine bağlı olarak solunum yetmezliği ve sistemik hipoksemi beklenen bir durumdur. Bu durumdan en çok etkilenen organların başında kalp gelir. Akut astım atağında hipoksemiye kardiyovasküler sistemin yanıtı hem refleks hem de doğrudan etkilerle olur. Aort ve karotid kemoreseptörlerden çıkan nörorefleks etkiyle katekolamin ve renin anjiyotensin salınımı oluşur. Bu etkiler uyarıcı etkilerdir, daha geç dönemde ortaya çıkan lokal vasküler etkiler ise doğrudan inhibitör ve vazodilatör özellik gösterir. Hafif arteriyel hipokseminin görüldüğü hafif atak (oksijen satürasyonu normalden düşük, ancak %95'den yüksek), sempatik uyarı ve bunun sonucu olarak katekolamin salınımına neden olurken, %95–91 arasındaki oksijen satürasyonunda (orta ağırlıkta atak) lokal etki önem kazanmaya başlar. Arteriyel oksijen satürasyonu %91'in altına inerse (ağır atak) lokal depresan etki tamamen etkin duruma geçer. Astım atağı sırasında bronkospazma bağlı olarak hipoksiyle birlikte hiperkapni de görülür. Hiperkapni miyokardın oksijen gereksiniminde artışa (taşikardi ve erken dönemde hipertansiyon) ve miyokardın oksijen desteğinde düşüşe (taşikardi ve geç dönemde hipotansiyon) neden olur. Belirgin hiperkarbi ve hipoksemi asidoza yol açar ve bu durum bradikardi, hipotansiyon ve kardiyak debinin düşmesi ve iskemiyle sonuçlanabilir. Sonuç olarak astım atağı geçiren hastalarda atak şiddetine bağlı olarak hipoksi gelişmekte ve bu hipoksiye bağlı kardiyovasküler sistemde bir takım değişiklikler oluşmaktadır. Atak sırasında oluşan bu değişikliklerden miyokardın ne oranda etkilediği ise bilinmemektedir (106,107). Oluşan kardiyak iskeminin tek nedeni kanda azalmış oksijen konsantrasyonu değildir, aynı zamanda kalbin iş yükü ve enerji ihtiyacı da astım atağında artar. Oluşan kardiyak iskeminin bir sonucu olarak kanda IMA düzeyinin artması beklenen bir durum olabilir. Öte yandan doku iskemisi nedeniyle diğer organlardan ve belki de akciğerde oluşan serbest oksijen radikalleri kanda IMA düzeylerini yükseltmiş olabilir. Bunun ayrımı için akciğer doku düzeyinde çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Reisli ve arkadaşları astım atağında kardiyak etkilenmeyi değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, astım atağı ile başvuran 30 çocuk hastanın CK-MB ve troponin-I düzeylerini değerlendirilmişler. Bu çalışmada tüm hastalarda atak esnasında kanda CK-MB düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş, fakat bu yüksekliğin saptandığı hastaların tümünde troponin-I düzeyleri normal bulunmuş ve bu artmış CK-MB düzeyinin nedeninin kardiyak iskemi değil, artmış solunum kasları iş yükü ve zorlanması olarak değerlendirmişlerdir (108). Bizim çalışmamızda da akut astım atağında IMA düzeyinin yüksek bulunmasını, benzer şekilde artmış solunum kasları iş yükü ile de açıklayabiliriz. Daha öncede bahsettiğimiz gibi IMA miyokard nekrozu olmadan serumda yükselebilen bir belirteçtir. Gerçekten daha önce yapılmış çalışmalarda efor ve artmış kas aktivitesi ile IMA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Lippi ve arkadaşları IMA düzeylerini profesyonel bisiklet sporcuları ve sedanter yaşam süren kontrol grubu ile karşılaştırmış ve aralarında anlamlı derecede fark bulmuştur (109). Benzer şekilde Falkensammer'in yaptığı çalışmada 12 gönüllü hastada egzersiz sonrası, kas iskemisine bağlı yüksek IMA düzeyleri saptanmıştır (110). İskemi modifiye albumin sıkça akut koroner sendromda çalışılmış ve negatif prediktif değeri oldukça yüksek bulunan bir belirteçtir fakat kalp için spesifik değildir. Beyin, mezenter, kas iskemisinde, böbrek, karaciğer yetmezliğinde ve bazı kanserlerde yükseldiği saptanmıştır (76,103). Kalp dışı hastalıklarda IMA ile ilgili bilgiler oldukça azdır. Akciğer hastalıkları yönünden sadece Türedi ve arkadaşlarının yaptıkları, 30 hastanın katıldığı ve IMA'nın vakaların %97'sinde, anlamlı düzeyde artmış bulunduğu pulmoner emboli çalışması vardır. Türedi ve arkadaşları bu çalışmada, pulmoner emboli tanısında IMA'nın kullanılabileceğini vurgulamışlardır (111). Çalışmamız akut astım atağında yapılmış litratürdeki ilk çalışmadır.

Çalışmamızda IMA düzeyleri akut astım atağında anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen, atak şiddeti ile korelasyonu istatistiksel olarak saptanmamıştır. Bunun muhtemel nedeni atak şiddetinin hastalarımızın büyük çoğunluğunda hafif (%50) ve orta (%45) şiddette olması olabilir.

Sonuç olarak, astım atağı sık görülen ve ayrıntılı değerlendirilmesi gereken acil bir klinik tablodur. Astımda; medikal tedavinin yanı sıra hastanın düzenli takibi ve hastalığı ile ilgili eğitimi de hastalık semptomlarının kontrol altına alınmasında ve atak sıklığının azaltılmasında önemli rol oynar. Bu bakımdan astım atağına neden olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi ve atak sıklığının ve Şiddetinin azaltılması oldukça önemlidir. İskemi modifiye albumin son yıllarda üzerinde oldukça fazla araştırma yapılan ve hipoksemi göstergesi olarak, ileriye dönük umut veren bir belirteçtir. Biz alışmamızda astım atağında IMA düzeylerini değerlendirdik ve atakta oldukça yüksek bulduk. Astım atağı ve astım atağında oluşan iskeminin varlığını göstermek amacıyla IMA kullanılabilir fakat atak Şiddetinin belirlenmesinde faydası saptanmamıştır.

8. ÖZET

Amaç: Çocukluk çağı kronik hastalıklarının en sık görüleni olan astım morbiditesi, mortalitesi ve prevalansı artan bir hastalık haline gelmiştir. Yeterli tedavi almayan veya herhangi bir tetikleyici etkene maruz kalan hastada, öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, hışıltı gibi semptomların ortaya çıkmasına akut astım atağı denilmektedir. Akut astım atakları, astımın mortalite ve morbiditesini belirleyen en önemli faktördür. İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı gibi nedenler albumin yapısında değişikliğe yol açar değişikliğe uğramış bu albumine “iskemi modifiye albumin” (IMA) denilmektedir. Bu çalışmanın amacı, akut astım atağı ile başvuran çocukların özelliklerinin belirlenmesi ve astım atağı sırasında IMA düzeylerinin değerlendirilmesidir.

Hastalar ve Yöntem: Ocak 2008 - Ocak 2009 tarihleri arasında kliniğimizde astım tanısıyla takipli ve astım atağı nedeniyle başvurmuş 40 çocuk hastanın atak özellikleri belirlendi. Bu hastalardan 30'unda atak esnasında ilk başvuruda ve ataktan 14 gün sonra semptomsuz dönemde IMA düzeyleri belirlenerek istatistiksel olarak değerlendirildi.

Sonuçlar: Çalışma gurubunu oluşturan 40 çocuk hastanın 23'ü erkek, 17'si kız idi ve yaş ortalaması 7.8 ± 1.9 yıl olarak bulundu. Atağa neden olan en önemli risk faktörleri enfeksiyon ve sigara dumanı maruziyeti olarak bulunurken, en sık atak semptomu ise öksürük olarak saptandı. Atak şiddetleri değerlendirildiğinde hafif atak 20 hastada, orta atak 18 hastada ve ağır atak 2 hastada mevcuttu. Atak şiddeti ve başlangıç tedavisine cevabına göre, 24 hasta sadece O₂ ve kısa etkili bronkodilatatör ile düzeliirken, 16 hastanın tedavisinde parenteral steroid ihtiyacı oldu. Acil serviste uygulanan tedavi sonrası, 34 hasta taburcu edilirken, 4 hasta tedavi için yataklı çocuk servisine, 2 hasta yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Astım atağında IMA düzeyleri değerlendirildiğinde ise atakta bakılan IMA değerleri (ortalama 0.51 ± 0.16 ABSU) hem kontrol gurubundan (ortalama 0.39 ± 0.12 ABSU) hemde aynı hastaların tedavi sonrası semptomsuz döneminden (ortalama 0.33 ± 0.08 ABSU) istatistikî olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Hastaların IMA düzeylerinin yaş, cinsiyet, astım şiddeti, atak semptomları, atopi varlığı, atak nedeni, düzenli steroid tedavisi ve atak öncesi tedavi alma durumu ile değerlendirildiğinde istatistikî olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bu çalışma akut astım atağı sırasında IMA düzeylerinin belirgin olarak arttığını göstermiştir. Ancak IMA, astım atağında yükselmesine rağmen atak şiddetinin değerlendirilmesi için uygun bir belirteç değildir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, astım atağı, iskemi modifiye albumin

9. ABSTRACT

Objective: Asthma is the most commonly chronic diseases in childhood and has a high prevalence, morbidity and mortality. In a patient taking unsatisfactory treatment and exposed to any triggering effect, such symptoms as coughing, shortness of breath, chest squeezing and wheezing are called acute asthma attack. Acute asthma attacks are the most significant factor in the determination of the mortality and morbidity of asthma. Effects, such as hypoxia, acidosis and free radical injury witnessed in the case of ischemia, lead to changes in the nature of albumin. The altered albumin is called "ischemia modified albumin" (IMA). The objective of this study is to determine the features of acute asthma attacks in children and evaluate IMA levels upon attacks.

Patients and Method: Between January 2008 and January 2009, 40 children who were diagnosed and followed-up with the complaint of asthma, were evaluated in terms of the features of their attacks. In 30 of the patients, IMA levels were determined and evaluated during the attacks on admission and symptom-free period 14 days after the attacks.

Results: Of 40 children consisting of the study group, 23 were boys, and 17 were girls. Mean age level was found to be 7.8 ± 1.9 years. While the most significant risk factors causing attacks were determined as infections and exposure to cigarette smoking, coughing was found as the most frequent symptom during attacks. When we assessed the severity of the attacks, mild attacks existed in 20 patients, moderate attacks existed in 18, and severe ones existed in 2 patient. According to the severity of the attacks and response to the initial treatment, while 24 patients improved only with O₂ and short-acting bronchodilator, parenteral steroid was required in the treatment of 16 patients. After the treatment given in the emergency unit, while 34 patients were discharged, 4 were hospitalized in the department of pediatrics and 2 into the intensive care unit. Upon the assessment of IMA levels during asthma attacks, however, IMA values during attacks (average 0.51 ± 0.16 ABSU) were found to be higher ($p < 0.05$) than both those of controls (average 0.39 ± 0.12 ABSU) and those of the patients (average 0.33 ± 0.08 ABSU) during symptom-free period after the treatment. When we compared IMA levels of the patients with age, sex, severity of asthma, symptoms of the attacks, presence of atopy, cause of the attacks, regular steroid treatment, and the treatment administered prior to attacks, no statistically significant association could be determined.

Consequently, although IMA is definitely an increasing marker in asthma attacks it is inappropriate for the evaluation of the severity of the attacks.

Key Words: children, asthma attacks, ischemia modified albumin

10. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). 2006
2. McFadden E.R., American J Res Cri Care Med. 2004, Vol 170. 215–221
3. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA).
4. Weiss ST. Epidemiology and heterogeneity of asthma. Ann Allergy Asthma Immunology 2001;87:5–8
5. Neyzi O, Ertuğrul T. Bronşiyal Astım. Pediatri. 2002;616–626.
6. The International Study of Asthma and Allergies In Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. Lancet 1998; 351: 1225-1232
7. Turktas I, Selcuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalance of asthma-associated symptoms in Turkish children. Turk J Pediatr 2001;43:1-11
8. Saraclar Y, Sekerel BE, Kalayci O, Cetinkaya F, Adalioglu G, Tuncer A, Tezcan S. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. Respir Med. 1998;92:203–209
9. Ones U, Sapan N, Somer A, Disci R, Salman N, Guler N, et al. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey. Allergy. 1997;52:570–575
10. Akcakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcioglu Y, Cokugras H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children. Eur J. Epidemiol. 2000; 16 (8): 693–699
11. Reisli İ, Keser M, Köksal Y, Yüksekaya HA, Kara F. Konya il merkezinde yaşayan 6-16 yaş gurubu okul çocuklarında alerjik hastalıklar sıklığı. 47. Milli Pediatri Kongresi, 21-23 Ekim 2003. İstanbul.
12. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995;332:133–138
13. Host A, Halcken S. The role of allergy in childhood asthma. Allergy 2000; 55: 600–608
14. Robert A Wood: Pediatric asthma JAMA; Aug 14, 2002; 288:6, 745–747

15. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Wright AL, Fernando D, Martinez FD. Clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1403–1406
16. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor R, Flannery EM. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414–1422.
17. Civelek E, Şekerel BE. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007;3(9):32–37
18. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(2):274–278
19. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(6):1139–1146
20. Mazzarella G, Bianco A, Catena E. Th1/Th2 lymphocyte polarization in asthma. *Allergy* 2000; 55: Suppl 61: 6–9
21. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299(6710):1259–1260
22. Postma DS, Bleeker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, et al. Genetic susceptibility to asthma bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995;333(14):894–900
23. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004;364(9444):1505–1512
24. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(3):522–543
25. In KH, Asano K, Beier D, Grobholz J, Finn PW, Silverman EK, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 1997;99(5):1130–1137
26. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;104:895–901
27. Barnes KC, Marsh DG. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol Today* 1998;19: 325–332
28. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(2):112–119.

29. Bakırtaş A, Demirsoy MS, Bideci A, Cinaz P. 7-16 yaş çocuklarda obezite ve alerjik solunum yolu hastalığı ilişkisi. *Tür. Çocuk Hast. Dergisi* 2007; Cilt 1. Sayı 1.
30. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985;75(5):859–868
31. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993;23:941–948
32. Mygind N, Dahl R, Pederson S, Pedersen KT. Allergens: Characteristics and determination. Second Edition Blackwell Science Limited in *Essential Allergy* 1996;81–89
33. *Toraks Dergisi*, Astım ve Atopi Gelişiminde Hijyen Hipotezi, Aralık 2003;4(3):269–278
34. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):763–769
35. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323(8):502–507
36. Peat JK, Tovey E, Toelle BG, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A, et al. House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am. J. Respir Crit Care Med.* 1996 Jan; 153 (1):141–146
37. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1501–1507
38. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol* 2002;2(2):132–138
39. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354(9178):541–545
40. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347(9018):1792–1796
41. Holt PG, Sly PD, Bjorksten B. Atopic versus infectious disease in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:53–58

42. Keleş N, Ilıcalı OC, Değer K. Impact of air pollution on prevalence of rhinitis in İstanbul. *Arch Environ Health* 1999;54:48–51
43. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322(7283):390–395
44. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57(3):226–230
45. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(11):1308–1311
46. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking and Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and casecontrol studies. *Thorax* 1998;53(3):204–212
47. Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, et al. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999;54(3):220–228
48. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):403–410
49. Nafstad P, Kongerud J, Botten G, Hagen JA, Jaakkola JJ. The role of passive smoking in the development of bronchial obstruction during the first 2 years of life. *Epidemiology* 1997;8(3):293–297
50. Anto JM, Soriano JB, Sunyer J, Rodrigo MJ, Morell F, Roca J, et al. Long term outcome of soybean epidemic asthma after an allergen reduction intervention. *Thorax* 1999;54(8):670–674
51. Marks GB, Colquhoun JR, Girgis ST, Koski MH, Treloar AB, Hansen P, et al. Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer. *Thorax* 2001;56(6):468–471
52. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1238–1248
53. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. The natural history of milk allergy-clinical outcome. *J Pediatr* 1990;116:762–767

54. Grulee CG, Sanford HN. The influence of breast and artificial feeding on infantile egzema. *J. Pediatr* 1936;9:223-225
55. Sastre J, Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22(2):364–373
56. Holgate ST. The cellular and mediatorbasis of asthma in relation to naturel history. *Lancet* 1997;350. 5–9
57. Jones A.C., Miles EA, Warner J. O, Colwell B. M, Bryant T. N, Warner J. A. Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. *Pediatric Allergy & Immunology*. August 1996, 7(3):109–116
58. Shirakawa T, Enomoto T, Shimaru S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responce and atopid disorders. *Science* 1997;275:77–79
59. Türkteş H. Asthma patogenezi 2. Baskı, Bozkır Matbaacılık, Ankara 1996.
60. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998;50(4):515–596
61. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(4):667–683
62. Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med* 2001;52:1–14
63. Smith AD, Taylor DR. Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(1):49–56
64. Türkteş H, Türkteş İ. Bozkır Matbaacılık, Ankara 1998
65. Toraks Derneği, Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000;1(Ek1);4–31
66. National Institutes of Health Practical Guide for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication No.97-4053,1997
67. Ruppel GL *Manuel of Pulmonary Function Testing*. Mosby Inc. 7. Ed. 1998: 205–244
68. Horvath I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999;29(9):1276–1280
69. British guideline on the management of asthma. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Thorax*, 58: Suppl.1, 2003
70. Robert K. Plasma proteins. In: John Dolan (eds), *Harper' s Biochemistry*. Middle East Edition, California 1993. pp 665–687

71. Gallisteo ML, Mateo PL, Sanchez-Ruiz J.M. Kinetic study on the irreversible denaturation of yeast phosphoglycerate kinase. *Biochemistry*. 1991;30:2061–2066.
72. Bhagavan NV, Lai EM, Rios P, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, et al. Evaluation of Human Serum Albumin Cobalt Binding Assay for the Assessment of Myocardial Ischemia and myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2003; 49:4, 581–585
73. Pollack CV, Peacock WF, Summers RW, Fesmire FM, Holroyd BR, Kirk JD, et al. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. *Acad Emerg Med*. 2003;10:555–556.
74. Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R, Joseph S., Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann. Clin. Biochem*. 2003;40:156–160
75. Pollack CV. *Acad Emerg Med*. 2003;10:555-556
76. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Haris L, Lau E, Hetzel F., Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: A preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J*. 2001;141:985–991
77. Christenson RL, Duh SH, Sanhai WR, Wu AHB, Holtman V, Painter P, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001;47:464–470
78. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? *Int J Cardiol* 2006, 108:410–411
79. Andrew HL, Joseph DS, Donald YML. Asthma. Robert MK, Richard EB, Hal BJ, Bonita F ST, editors. 18th ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Saunders Elsevier 2008. p.949-992
80. Grol MH, Gerritsen J, Postma DS, et al. Asthma: from childhood to adulthood. *Allergy* 1996; 51: 855–869
81. National Heart Lung Blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication Number 95–3659

82. Çelik GE, Bavbek S, Paşaoğlu G, Mungan D, Abadoğlu O, Harmancı E ve ark. Direct medical cost of asthma in Ankara, Turkey. *Respiration*, 2004; 71(6):587-93
83. McFadden ER. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003. Vol 168. 740–759
84. Centor R, Yarbrough B, Wood JP. Inability to predict relapse in acute asthma. *N Engl J Med* 1984;310:577–580
85. Fischl MA, Pitchenik A, Gardner LB. An index predicting relapse and need for hospitalization in patients with acute bronchial asthma. *N Engl J Med* 1981;305:783–789
86. Grazzini M, Scano G, Foglio K, Duranti R, Bianchi L, Gigliotti E, et al. Relevance of dyspnoea and respiratory function measurements in monitoring of asthma: a factor analysis. *Respir Med* 2001;95:246–250
87. Henry M, Donald YML. Allergic Rhinitis. Robert MK, Richard EB, Hal BJ, Bonita F ST, editors. 18nd ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Saunders Elsevier 2008. p.949–992
88. Bavbek S. Astım atağı tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53(1): 79–93
89. Yıldız F, Başığit İ, Boyacı H, Ilgazlı A, Büyükgöze B, Yücesoy L, ve ark. *Solunum Hastalıkları* 2003; 14: 1–4
90. Watari M, Ohe M, Komagata H, Tsukamoto R. Emergency room visits by patients with exacerbations of asthma. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1998;36:438–443
91. Najada A, Abu-Hasan M, Weinberger M. Outcome of asthma in children and adolescents at a specialty-based care programme. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:335–343
92. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995;310:1225-1229
93. Bavbek S, Celik G, Demirel YS, Misirligil Z. Risk factors associated with hospitalizations for asthma attacks in Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24: 437–442

94. Folkerts G, Buse WW, Nijkamp FP, Sorkness R, Gern JE. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1708–1720
95. Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002; 321: 1–5
96. Robertson CF, Rubinfeld AR, Bowes G. Pediatric asthma deaths in Victoria: The mild are at risk. *Pediatr Pulmonol.* 1992 Jun;13(2):95–100
97. Eriksson NE, Holmen A. Skin prick tests with standardized extracts of inhalant allergens in 7099 adult patients with asthma or rhinitis: cross-sensitizations and relationships to age, sex, month of birth and year of testing. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996;6:36–46
98. Turgut CŞ, Tezcan D, Uzuner N, Köse S, Karaman Ö. İzmir ili ve çevresinde allerjen duyarlılık oranları. *İzmir SSK Tepecik Hastanesi Dergisi* 2003;13:19-24.
99. Ayvaz A, Baki A, Gedik Y. Doğu Karadeniz bölgesindeki Çocuklarda Allerji Deri Testi (Skin Prick Test) Sonuçları. *T Klin Allerji-Astım* 2003, 5:80–84
100. Bostan Ö, Hafif persistan astımlı çocuklarda lökotrien reseptör antagonisti ile inhale kortikosteroid etkinliğinin karşılaştırılması (Uzmanlık tezi). İstanbul: Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğ. Ar. Hastanesi. 2005
101. Yüksekaya HA, Astımlı Hastalarımızın Klinik Ve Laboratuvar Özellikleri Ve Bunları Etkileyen Faktörler (Uzmanlık tezi). Konya: Selçuk Üni. Meram Tıp Fak. 2003
102. Ceylan E, Gencer M, Şan İ, İyinen İ. Allerjik Rinitli Olgularımızda Prick Testlerde Saptanan Aeroallerjen Dağılımı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006, 26:370–374
103. Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastinos D, Voudris V. Ischemia Modified Albumin: Is This Marker of Ischemia Ready for Prime Time Use?. *Hellenic J Cardiol* 2008; 49: 260–266
104. Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radic Biol Med* 1990;9:235–243
105. Öztop A, Demir A, Saydam N, Öztop İ, Çelikten E. Astım Bronşiyale Olgularında Serum Glutasyon Peroksidaz, Süperoksid Dismutaz ve Malonil Dialdehid Düzeyleri ve Astım Şiddeti ile İlişkisi. *Sol Hast.* 2002; 13: 239–245

106. Rothe CF, Flanagan AD, Maass-Moreno R. Reflex control of vascular capacitance during hypoxia, hypercapnia, or hypoxic hypercapnia. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:384-91.
107. Serebrovskaya TV. Comparison of respiratory and circulatory human responses to progressive hypoxia and hypercapnia. *Respiration* 1992;59: 34-41.
108. Reisli İ, Artaç H, Keleş S, Keser M, Oran B, Gürbilek M. Astımlı çocuklarda CK-MB ve kardiyak troponin-I seviyeleri. *Selçuk Tıp Derg* 2005; 21:50–54
109. Lippi G, Brocco G, Salvagno GL, Montagnana M, Dima F, Guidi GC. High-workload endurance training may increase serum ischemia-modified albumin concentrations. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43;741–744
110. Falkensammer J, Stojakovic T, Huber K, Hammerer-Lercher A, Gruber I, Scharnagl H. et al. Serum levels of ischemia-modified albumin in healthy volunteers after exercise induced calf-muscle ischemia. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45: 535–540
111. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Karahan SC, Yilmaz SE, Eroglu O. Et al. The value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2007, 25(7):770–773

11. TEŞEKKÜRLER

Tezimin her aşamasında titizlikle ilgilenen, bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam sayın Doç. Dr. İsmail REİSLİ'ye çok teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Bu çalışmanın hazırlanmasında büyük emekleri olan Dr. Aysel KIYICI, Dr. Sevgi KELEŞ, Dr. Hasibe ARTAÇ, Dr. Sevgi PEKCAN'a ve yetişmemde emekleri olan anabilim dalımız öğretim üyelerine, çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizin değerli asistanlarına, hemşire, personel ve sekreterlerine çok teşekkür ediyorum.

Öğrenim ve meslek hayatımda yanımda olan aileme, bana her zaman destek olan değerli eşim Dr.H.İlbiçe ERTÖY KARAGÖL'e ve sevgili oğluma teşekkür ederim.