

T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Astım Kontrol Testi Parametrelerinin Objektif Veriler Işığında Karşılaştırılması

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Hatice SÖZGEN ÖRENÇ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Murat SEZER

İSTANBUL

(2015)

TEŞEKKÜR

Hikemattan sayılan bu sanatın icrasını öğrenmek için çıktığım yolda; eğitim sürem boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesini aktararak hoşgörüsü ile verimli bir öğrenim ortamı oluşturan değerli hocam ve tez danışmanım Gögüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Murat Sezer'e,

Tanımak ve asistanı olmakla onur duyduğum; çalışma disiplini ve her daim yenilikçi, araştırma ruhuna sahip olma adına ilham veren, eğitimimde büyük katkısı olan kıymetli hocam Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Levent Kart'a,

Gerek tezimin yazım aşamasında gerek asistanlığım boyunca büyük bir özveri ile bilgi ve tecrübesini usanmadan aktaran hocalarım Doç. Dr. Mehmet Bayram ve Doç. Dr. Muhammed Emin Akkoyunlu'ya,

Her daim desteğini yanımda hissettiğim, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve eğitimimdeki değerli katkılarından dolayı minnettar olduğum Uzm. Dr. Fatmanur Karaköse, Uzm. Dr. Hatice Kutbay Özçelik, Uzm. Dr. Fatih Yakar, Uzm. Dr. Esat Hayat ve Uzm. Dr. Ersan Atahan'a,

Asistanlık zamanlarını güzelleştiren kıymetli arkadaşlarım Dr. Didem Özkan, Dr. Kübra Aşık ve Uzm. Dr. Abdullah Kansu'ya,

Rotasyonlarım esnasında ilgi ve tecrübesini aktarmayı eksik etmeyen değerli hocalarım ve asistan arkadaşlarım,

Eğitim sürem boyunca tanıştığım ve birlikte çalışma imkanı bulduğum tüm göğüs hastalıkları servis ve yoğun bakım; hemşire, teknisyen, sekreter ve personellerine,

Bugüne gelmemde emeği büyük olan aileme, her daim yanımda olan esim İsa Örenç'e

Şükranlarımı sunarım

Dr. Hatice Sözgen Örenç

ÖZET

Astım Kontrol Testi Parametrelerinin Objektif Veriler Işığında Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmayla; astım kontrol testi parametrelerinin klinik açıdan birbirinden farklı olup olmadığını, objektif testler olan solunum fonksiyon testleri aracılığıyla araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: 01/ 04/ 2014 – 01/ 11/ 2014 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniklerine başvuran astım tanısı ile takipli; 18-55 yaş arası, 10 paket/yıldan az sigara öyküsü olan, solunum fonksiyon testi manevralarını yapabilecek, en az 3 aydır astım tedavisi altındaki 195 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik ve demografik verileri, tedavileri, dinamik solunum fonksiyon testleri, akciğer hacimleri, difüzyon kapasitesi ve ekshale nitrik oksid (FeNO) düzeyleri belirlendi. Bu verilerin astım kontrol testi parametreleri ve astım kontrol durumu ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların 152'si kadın, 43'ü erkek idi. Yaş aralığı 39.3 ± 10.1 yıl, astım tanı süresi 48 (12-120) aydı. Hastalarda ilaç kombinasyonu olarak en sık SABA+LABA+IKS+montelukast kullanıldığı (%60) ve diğer kombinasyonlara kıyasla en yüksek astım kontrol oranının bu tedavi ile sağlandığı (%45); ancak yine de hastaların %57.6'sının kontrol dışı olduğu görüldü. Prick test kayıtları incelendiğinde en sık görülen allerjen ev tozu akarı (%48.3) idi. Astım kontrol testindeki her bir parametre FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, PEF, TLC, VC, RV, FRC, DLCO, DLCO/VA ve FeNO ile karşılaştırıldığında sadece FVC(L) ile istatistiksel anlamlılığa yakın ilişki olduğu görüldü ($p=0.04$). AKT total puanı ile solunum fonksiyon testleri arasında korelasyon saptanmadı. Yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, astım tanı süresi, solunum fonksiyon testleri ile astım kontrol testine göre belirlenen kontrol durumu arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Yine, FeNO değeri iki tür sınıflandırıldığında da (25 ppb üzeri ve altı ile <25 ppb, 25-50 ppb, >50 ppb) astım kontrol durumu ile ilişki saptanmadı ($p>0.05$). FeNO ile FVC%, FEV₁%, FEF₂₅₋₇₅, VC% arasında negatif korelasyon olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda, AKT'nin kendi içinde tutarlı olduğu ve AKT parametreleri ile solunum fonksiyon testleri arasında korelasyon bulunmadığı görülmüştür. Bu nedenle güncel rehberlerin de önerdiği gibi kontrolü değerlendirmede kişisel özellikler, kontrol anketleri ve solunum fonksiyon testlerinin birlikte değerlendirilmesi en uygun yaklaşım olacaktır.

SUMMARY

Comparison of Asthma Control Test Parameters in the Light of Objective Data

Aim: We aimed to determine the relationship between lung function tests and asthma control test parameters; and investigate the significance of asthma control test parameters compared with each other in this study.

Material and Method: 195 cases, applied to Bezmialem Vakif University between the dates 01/04/2014 and 01/11/2014 were evaluated in the study. Inclusion criteria were as 18-55 ages, had a cigarette history less than 10 package/year, able to perform pulmonary function test maneuvers, had received asthma treatment for three months at least. Clinical and demographic data of these patients, their treatments, dynamic pulmonary function tests, measurement of lung volumes, diffusion capacity and FeNO levels investigated. We aimed to determine the relationship between this tests; and asthma control test parameters and control status.

Results: 152 of the patients were female and 43 of patients were male in the study. The range of age was 39.3 ± 10.1 years and diagnosis duration of asthma was 48 (12-120) months. The most preferred drug combination in patients was SABA + LABA + ICS + montelukast combination (60%) and compared to the other combination treatments it seemed to be most effective for asthma control (45%); nevertheless it couldn't control 57.6% of patients. The skin prick test records evaluated and the most common allergen was storage mites (48.3%), respectively. Each parameter in ACT was compared with FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, PEF, TLC, VC, RV, FRC, DLCO, DLCO/VA and FeNO; just a nearly statistical significance was found with FVC (L) ($p = 0.04$). There was no correlation between ACT total score and pulmonary function tests. Also there was no correlation between age, sex, comorbidities, duration of asthma, pulmonary function tests and the control status, which determined by the asthma control test ($p > 0.05$). When the FeNO values classified in two types (first was above and below 25 ppb and second was <25 ppb, 25-50 ppb, >50 ppb) there was no correlation with asthma control status ($p > 0.05$). A negative correlation was found between FeNO and FVC%, FEV₁%, FEF₂₅₋₇₅, %VC.

Conclusion: This study shows that ACT is consistent in itself and there was no correlation between its parameters and pulmonary function tests. It is important to manage the asthma and determine control status with clinical, individual and pulmonary function test data.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
İNGİLİZCE ÖZET.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
KISALTMALAR.....	VI
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	2
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 TANIM.....	4
2.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.3 RİSK FAKTÖRLERİ.....	5
2.3.1 KİŞİSEL FAKTÖRLER.....	5
2.3.2 ÇEVRESEL FAKTÖRLER.....	6
2.4 PATOGENEZ.....	7
2.5 ASTIMDA TANI.....	9
2.5.1 ANAMNEZ.....	9
2.5.2 FİZİK MUAYENE.....	10
2.5.3 TANI VE TAKİPTE KULLANILAN TESTLER.....	10
2.5.3.1 SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ.....	11
2.5.3.2 PEF ÖLÇÜMÜ.....	11
2.5.3.3 VÜCUT PLETİSMOGRAFI.....	12
2.5.3.4 DİFÜZYON KAPASİTESİ.....	12
2.5.3.5 BRONŞ PROVOKASYON VE EGZERSİZ TESTLERİ.....	13
2.5.3.6 ALLERJENİN SAPTANMASI.....	14

2.5.4 HAVAYOLU İNFLAMASYONUNUN BELİRLENMESİ.....	15
2.5.4.1 EKSHALE NİTRİK OKSİT ÖLÇÜMÜ.....	15
2.5.4.2 İNDÜKTE BALGAM DEĞERLENDİRİLMESİ.....	17
2.6 ASTİMİN SINIFLANDIRILMASI.....	18
2.7 ASTİMİN YÖNETİMİ VE KONTROL KAVRAMI.....	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4.BULGULAR.....	28
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	39
6.EKLER.....	44
7.KAYNAKLAR.....	47

KISALTMALAR

- PEF:** Maksimal ekspiratuar akım
- ECP:** Eozinofilik katyonik protein
- GINA:** Küresel Astım Önleme ve Tedavi Girişimi, Global Initiative for Asthma
- AKT:** Astım kontrol testi, Asthma control test
- ACQ:** Astım kontrol ölçeği, Asthma control questionnaire
- ATAQ:** Astım tedavisi değerlendirme soru formu, Asthma therapy assessment questionnaire
- KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- FeNO:** Ekshale nitrik oksid
- DLCO:** Difüzyon kapasitesi
- IL 1 β :** İnterlökin 1 β
- TNF α :** Tümör nekrosis faktör α
- DALY:** Yaşam yılı kaybı, disability-adjusted life years
- GM-CSF:** Granülosit makrofaj stimüle edici faktör
- IL-4:** İnterlökin 4
- IL 5:** İnterlökin 5
- IL 13:** İnterlökin 13
- IgE:** İmmünglobulin E
- Th₂:** T helper 2 hücresi
- FEV₁:** Zorlu ekspiratuar akım 1. saniye
- FEV₁/FVC:** Tiffanue indeksi
- FVC:** Zorlu vital kapasite
- VC:** Vital kapasite
- CO:** Karbon monoksit
- PC20:** FEV₁ değerinde %20'lik düşüğe neden olan metakolin provakatif konsantrasyonu
- TLC:** Total akciğer kapasitesi
- RV:** Rezidüel volüm
- NOS:** Nitrik oksid sentetaz
- nNOS:** Nöronal nitrik oksid sentetaz
- eNOS :** Endoltelyal nitrik oksid sentetaz
- iNOS:** İndüklenebilen nitrik oksid sentetaz

INF- γ : İnterferon gama

ppb: Milyarda bir birim, parts per billion

ACSS: Astım kontrolü puanlama sistemi, Asthma control scoring system

FEF₂₅₋₇₅: Vital kapasitenin % 25-75' arasındaki zorlu ekspiratuar akım

FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite

DLCO/VA: Difüzyon kapasitesi ve alveoler ventilasyon oranı

SABA: Kısa etkili beta agonist, Short acting beta agonist

IKS: İnhale kortikosteroid

LABA: Uzun etkili beta agonist, Long acting beta agonist

SFT: Solunum fonksiyon testi

NAEPP: Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı (National Asthma Education and Prevention Program)

TABLolar VE ŞEKİLLER

TABLolar

Tablo 1: Astım gelişmesini ve ortaya çıkmasını etkileyen faktörler

Tablo 2 : FeNO ve astım yönetimi

Tablo 3: Tedavi öncesi astım ağırlık sınıflaması

Tablo 4: Kontrolün değerlendirilmesi

Tablo 5. Gelecekteki riskin değerlendirilmesi

Tablo 6: Hastaların genel demografik ve antropometrik özellikleri

Tablo 7: Hastaların ilaç kullanımları

Tablo 8: Astım kontrol testi sorularının puan ortalamaları

Tablo 9: İlaç kombinasyonlarına göre astımın kontrol durumu

Tablo 10: Solunum fonksiyon testi ortalamaları

Tablo 11: SFT ve AKT parametrelerinin korelasyon tablosu

Tablo12: Astım kontrol durumuna göre SFT parametrelerinin karşılaştırması

Tablo 13: FeNO düzeylerine göre astım kontrol durumu

ŞEKİLLER

Şekil 1: Astımda, havayolundaki hücreler arası iletişim

Şekil 2: Astımda kontrol temelli yönetim şeması

Şekil 3: Astım kontrol durumu

Şekil 4: Allerjenlerin dağılımı

Şekil 5: Astım kontrol durumu ve FeNO ilişkisi

Şekil 6: Astım kontrol durumu ve FEV₁ ilişkisi

Şekil 7: AKT 1. soru ile FVC korelasyon tablosu

Şekil 8: AKT total ile FEV₁ % korelasyon tablosu

Şekil 9: FeNO ile FVC%, FEV₁% ,FEF₂₅₋₇₅%, VC%'nin negatif korelasyon tablosu

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Astım, tüm dünyada ve her yaşta milyonlarca insanı etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Kontrol altında olmayan astım, günlük hayatta ciddi kısıtlamalara ve bazen de ölüme sebebiyet verebilir.

Klinik olarak nefes darlığı, öksürük, göğüste sıkışma hissi ve hışıltı nöbetleri ile karakterize, spontan ya da tedavi ile düzelebilen, hava yollarının kronik inflamasyonu şeklinde tanımlanan astımda tanı; genellikle bu hastalığın karakteristiği olan semptomların varlığı ile konur.

Solunum fonksiyonlarının ölçümü ve özellikle solunum fonksiyon bozukluğunun geri dönüşümlü olduğunun gösterilmesi astım tanısını büyük oranda doğrular(1). Yine astımın tanı ve takibinde kullanılan; solunum fonksiyon testleri ve reversibilite testleri, bronş provakasyon testleri, PEF (maksimal ekspiratuar akım) ölçümü, deri prick testleri, serum ECP (eozinofil katyonik protein) düzeyi ölçümü, indükte balgamın incelenmesi ve ekshale edilen havada fraksiyone nitrik oksit ölçümünün belirlenmesi; havayolundaki inflamasyon ve obstrüksiyonun derecesine ilişkin bilgi sağlar. Vücut pletismografisi ve difüzyon kapasitesi gibi testler de ayırıcı tanı ve hastalığın patofizyolojik karakteristiğiyle ilgili bilgi verir.

Daha önceki uluslararası astım tanı ve tedavi rehberlerinde astım şiddeti; klinik özellikler, solunum fonksiyonları, hastanın almakta olduğu tedavi göz önünde bulundurularak dört kategoriye ayrılmıştır: İntermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan. Bu sınıflama hastanın başlangıç tedavisini planlarken yararlı olmakla birlikte; astım şiddeti ve tedaviye yanıt, zamanla değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle en son 2014 yılında güncellenen Uluslar Arası Astım Tanı ve Tedavi Rehberi [Global Initiative for Asthma (GINA)]' rehberi ile birlikte, astımlı hastalarının periyodik olarak izlenmesi sırasında “astım kontrolünün değerlendirilmesi” önerilmiştir(1).

Astım kontrolü hastanın klinik bulguları ve solunum fonksiyonlarına göre tam kontrol, kısmi kontrol ve kontrolsüz olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Zaman sıkıntısının yaşandığı günlük klinik pratikte Astım Kontrol Testi (AKT) , Astım Kontrol Ölçeği (ACQ), Astım tedavisi değerlendirme soru formu (ATAQ) gibi sorgu formları ile kısa sürede astım kontrol düzeyleri belirlenebilmektedir(2).

Astım kontrolünü değerlendirmede kullanılan AKT, Türkçe'ye çevrilerek geçerliliği kanıtlanmış bir testtir(3). Bu kontrol anketi; gece ve gündüz semptom sıklığı, kurtarıcı ilaç gereksinimi, dispne sıklığı ve hastanın kendi astım kontrolünü değerlendirmesi esasına

dayanır. Hastadan, her bir soru için, sorudaki durumun ağırlığına göre 0 ile 5 arasında puanlama yapılması istenir(4). Literatürde, AKT'nin etkinliğini değerlendirmede bu anketin toplam puanı ile klinik bulgular, solunum fonksiyon testleri ve ekshale edilen havada nitrik oksid (FeNO) ölçümü arasındaki korelasyonun araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır(5). Ancak yine de klinik pratik; AKT'deki bazı parametrelerin, anketteki diğer parametrelerden daha önemli olabileceğini düşündürmektedir (gece semptomlarının varlığı, kısa etkili β_2 agonist kullanım sıklığı gibi). AKT'deki her bir parametrenin birbirine kıyasla anlamlılığını, objektif veriler olan solunum fonksiyon testleri ile ölçen çalışmalar literatürde bulunmamaktadır.

Çalışmamızda amaç, AKT'deki her bir parametrenin vücut pletismografisi, difüzyon kapasitesi(DLCO) ve FeNO gibi objektif verilerle korelasyonunun incelenmesiyle, her bir parametrenin kendi içinde ve birbirine kıyasla anlamlılığının anlaşılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM

Astım, kronik havayolu inflamasyonu ile seyreden heterojen bir hastalıktır. Nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hırıltılı-hışıltılı solunum ve sıklıkla bunlara eşlik eden öksürükle birlikte değişken derecede havayolu kısıtlanması; astımın klinik özellikleridir. Hem semptomların yoğunluğu hem de havayolu kısıtlanması zaman içinde değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenliğin; egzersiz, allerjen ya da iritan maruziyeti, hava değişikliği veya viral infeksiyon geçirme ile tetiklenebildiği bilinmektedir. Astımdaki kronik inflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde meydana gelen ve karakteristik semptomlara neden olan hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir (6).

Semptomlar ve havayolu kısıtlanması haftalar ya da aylar içinde kendiliğinden ya da tedavi sonrası gerileyebileceği gibi hastaya ve topluma önemli bir yük getiren, kimi zaman da hayatı tehdit edebilen ataklarla da sonlanabilir.

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Astımın dünya genelinde 300 milyondan fazla kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Farklı toplumlarda yapılmış, geniş kapsamlı yüzlerce astım prevalans çalışması olduğu halde; tüm dünyada kabul görmüş bir astım tanımının olmayışı bu prevalans bilgilerinin güvenilirliğini olumsuz etkilemektedir. Bununla beraber, çocuk ve erişkinlerde prevalans saptanmada standardize metodların kullanımı ile birlikte, bu rakamların farklı ülkelerde %1-18 arasında değiştiği bulunmuştur (7, 8).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından astımdan dolayı dünyada yılda 15 milyon sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı kaybı (DALY) olduğu bildirilmiş olup bu rakam dünyadaki tüm hastalıklara bağlı toplam kayıpların %1'ine karşılık gelmektedir. Astım nedeniyle dünyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Prevalans ve mortalite rakamları arasında net bir ilişki bulunmamıştır (7).

Ülkemizde astımın 3,5 milyon kişiyi etkilediği bilinmektedir. Astım prevalansı ülkemizde şehir ve bölgelere göre önemli farklılıklar arz etmektedir. Özellikle kıyı kesimleri, şehirler, büyük metropoller ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında astım daha sıktır. Çocuklukta erkeklerde, erişkin dönemde ise kadınlarda sıklık daha fazladır. Ülkemizde astım prevalansı çocuklarda %2-15 ve erişkinlerde ise %2-5 arasında dağılım göstermektedir. Bazı metropollerimizde yapılan araştırmalar, prevalansın bazı bölgelerde artmakta olduğunu bildirmektedir (9-14).

2.3 RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörleri; kişisel faktörler ve genetik olarak astıma eğilimli olanlarda astım gelişimine neden olan çevresel faktörler olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Astımın ortaya çıkmasına yol açan faktörlerin yanı sıra astım semptomlarını tetikleyen faktörler de bulunmaktadır. Bununla birlikte, risk faktörlerinin astım gelişmesini ve ortaya çıkmasını sağlayan mekanizmaları karmaşıktır ve birbirleri ile etkileşim içindedir. Örneğin astıma yatkınlık, genlerin hem diğer genlerle, hem de çevresel faktörlerle olası etkileşimi sonucunda belirlenir (15).

Tablo 1. Astım Gelişmesini ve Ortaya Çıkmasını Etkileyen Faktörler

KONAK FAKTÖRLERİ

1)Genetik faktörler, örn.

- Atopi gelişimine yatkınlık yaratan genler.
- Hava yolu aşırı duyarlılığının gelişmesine yatkınlık yaratan genler

2)Obezite

3)Cinsiyet

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

1)Allerjenler

- Ev içi: ev içi akarları, kürklü hayvanlar (köpek, kedi, fare), hamam böceği allerjisi, mantarlar, küf, mayalar.
- Ev dışı: polenler, mantarlar , küf, mayalar.
- Ev içi/ev dışı hava kirliliği
- Beslenme

2)Enfeksiyonlar (öncelikle viral)

3)Mesleki duyarlılaştırıcılar

4)Sigara dumanı

- Pasif içicilik
- Aktif içicilik

2.3.1 KİŞİSEL FAKTÖRLER

Genetik: Astımın genetik bir hastalık olduğuna dair birçok veri bulunmaktadır. Anne babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda bu risk %60-70'e ulaşmaktadır. Astımın patogeneğinde rol oynayan birçok gen mevcuttur (16-18). Astım veya

atopi ile ilişkili spesifik bir gen bulunmamaktadır(16). Bununla beraber bazı araştırmalarda astımlı hastalarda $\beta 2$ agonistlere, steroidlere ve lökotrien antagonistlerine cevabı düzenleyen genler bildirilmiştir(19, 20).

Obezite: Vücut kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$ olmak astım açısından risk faktörüdür. Bu hastalarda astımın daha güç kontrol edilebildiği bilinmektedir(21, 22). Obezitenin astım gelişimini nasıl arttırdığı açık değildir. Yapılan araştırmalarda obez astımlılarda; bazı pro-inflamatuar sitokinlerin ve leptinin salınımının; düşük ekspiratuar rezerv volüm ve artmış havayolu düz kas plastisitesi ile ilişkili olduğu görülmüştür(23).

Cinsiyet: Astım prevalansı 14 yaş öncesinde; erkek çocuklarında kız çocuklarının yaklaşık 2 misli olarak görülmektedir. Yetişkin dönemde ise astım, kadınlarda daha sık görülür hale gelmektedir(24). Aynı zamanda cinsiyet, hastalığın kalıcılığını ve klinik remisyonunu da etkileyebilmektedir(25).

2.3.2 ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Allerjenler: İç ve dış ortam allerjenlerinin astım alevlenmelerine yol açmaları bilinmekle birlikte astım gelişimindeki rolü net değildir(1). Bunun yanında kırsal kesimde yetişen çocuklarda astım prevalansının düşük olduğu gösterilmiş olup bu durum hijyen hipotezi ile açıklanır (26).

İnfeksiyonlar: Bazı çalışmalarda; erken yaşlarda ağır respiratuar sınısityal virüs enfeksiyonu geçirmenin, uzun dönemde hırıltı-hışıltının devamına ve sonrasında astıma yol açtığı gösterilmiştir(27, 28).

Meslek astımına neden olan faktörler: İzosiyanat, platinium tuzu gibi iritanlar ve IgE(immunglobulin E) yapımını uyaran kompleks bitki ve hayvan ürünleri gibi 300 den fazla astıma yol açtığı bilinen madde bulunmaktadır(29, 30).

Sigara: Sigara, prenatal ve postnatal dönemde astım benzeri semptomlara neden olur. Astımı olan kişilerde de akciğer fonksiyonlarında azalma ve astım semptomlarında artışa yol açar(22, 31). Aynı zamanda inhale kortikosteroidlerin (İKS) etkisini azaltarak astım kontrolünü zorlaştırır(32).

Dış ve iç ortam hava kirliliği: Dış ortam hava kirliliği ile astım arasındaki nedensel ilişki tartışmalıdır(33). Ev içi maruziyetlerin, allerjik hastalıklardaki gerçek rolü henüz tamamen aydınlatılmamış olmasına rağmen, allerjik hastalıklar ile ilişkilendirilebilecek birçok faktörün olduğu ileri sürülmektedir (34).

Diyet: Bebeklik döneminde inek sütü ile beslenme, artmış oranda hazır gıda ile beslenme, düşük antioksidandan içerikli beslenme, artmış n-6 poliansatüre yağ asidi ve

azalmış n-3 poliansatüre yağ asidi alımının astım ve atopik hastalıklarda artışa neden olduğu ileri sürülmektedir(35).

2.4 PATOGENEZ

Astım; patofizyolojisinde birçok hücre ve mediatörün rol aldığı, havayollarının inflamatuvar bir hastalığıdır (Şekil 1). Hastadaki semptomlar sürekli olmasa dahi inflamasyon devam eder. Bu inflamasyonun bronş aşırı duyarlılığı ve semptomlarla ilişkisi güçlüdür. Ancak astım şiddeti ile inflamasyon yoğunluğu arasında net bir ilişki gösterilememiştir (36).

Fizyopatolojide rol alan hücreler şu şekildedir;

1)İnflamatuvar hücreler [mast hücre, eozinofiller, dendritik hücreler, makrofaj, naturel killer hücreleri, Th₂ (T helper 2) lenfositleri, nötrofiller],

2)Havayolu yapısal hücreleri (epitelyum, düz kas, endotel hücreleri, fibroblastlar, miyofibroblastlar, hava yolu sinirleri)

3)Mediatörler [histamin, nitrik oksit, prostoglandin D₂, IL 1 β (İnterlökin 1 β), TNF- α (Tümör nekrosis faktör α), GM-CSF (Granülosit makrofaj stimüle edici faktör), IL4 (İnterlökin 4), IL5 (İnterlökin 5), IL 13 (İnterlökin 13)] (36-38).

Astımda, hava yollarında inflamatuvar cevabın yanısıra, hava yolu remodelingi olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler sonucu hava yollarında geri dönüşümsüz darlıklar gelişebilir. Subepitelyal fibrozis (bazal membran altında kollajen lifleri ve proteoglikanların birikimine bağlı), hava yolu düz kasında artış, kan damarlarında proliferasyon ve mukus sekresyonunda artış oluşur(39, 40).

Fizyopatoloji

Astımlı hastalarda havayolları pek çok endojen ve eksojen uyarana yanıt olarak kolaylıkla ve aşırı şekilde kontrakte olur. Astımın farklı klinik tablolarla seyretmesi kişinin genetik yapısına, inflamasyona neden olan çevresel faktörlerin değişkenliğine, düz kas kontraksiyonu, ödem ve remodelingin değişik oranlardaki etkisine bağlıdır.

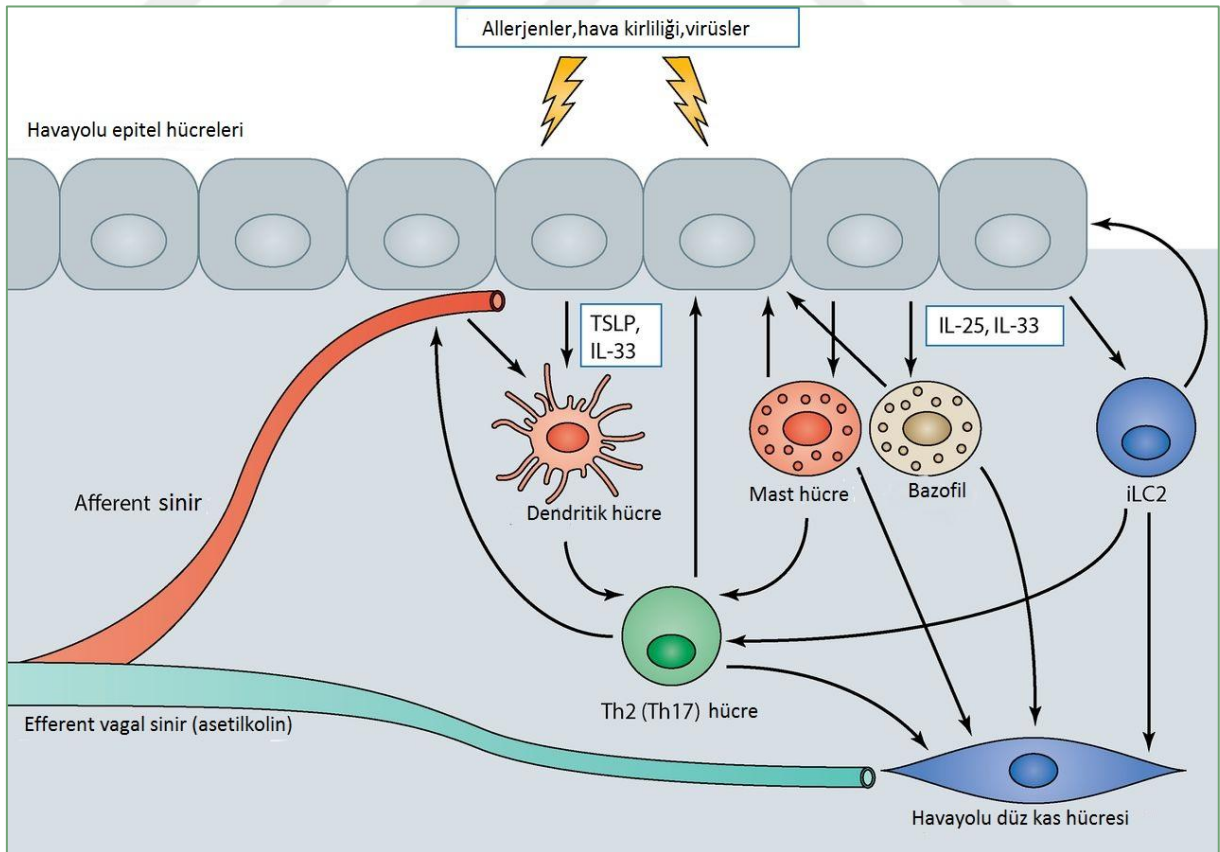
İnflamasyonda rol alan hücreler; eozinofiller, nötrofiller, CD4 T lenfositleri ve mast hücreleridir. Eozinofilik inflamasyon, patofizyolojiden sorumlu temel özelliktir. Nötrofilik inflamasyonla seyreden astımın ise daha agresif seyrettiği, doku hasarı ve remodelingi ile birlikte olduğu bilinmektedir. Nötrofilik ya da eozinofilik inflamasyonun görülmediği tip olan paucigranülositik astımın ise epitel, mezenkim ya da düz kastan kaynaklı bir patoloji nedeniyle geliştiği düşünülmektedir(41).

İnflamasyon tüm havayollarını etkiler; ancak fizyolojik etkileri orta boy bronşlarda en belirgindir. Hastalık kronikleşip, ağırlığı arttıkça inflamasyon hem proksimal hem distal

havayollarını (küçük havayolları) etkiler, bazı olgularda komşu alveollere dahi ilerleyebilir(42).

Allerjik inflamasyon; erken fazda mediatör salınımı ile, geç fazda ise başta T lenfositler ve eozinofiller olmak üzere hücre göçü ile devam eden inflamasyonla karakterizedir. Allerjik duyarlılıkla birlikte olan ekstrensek astımın temel özelliği belli çevresel antijenlerin tanınıp onlara karşı Th₂ yanıtı geliştirilmesidir. Antijen uptake'i dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan ve antijenin içeri alınmasını kolaylaştıran Ig E'ye bağlı yüksek afiniteli reseptörler aracılığı ile olur. Dendritik hücre ya da antijen sunan hücre; antijeni bağladıktan sonra, antijen sunumunun gerçekleşeceği lenfoid dokuya göç için sinyaller almaya başlar. Th₂ hücreleri salgıladıkları sitokinlerle makrofaj, bazofil ve eozinofil gibi sekonder efektör hücrelerin ortama toplanmasını ve daha sonra da mediatör salgılamaları için aktive olmalarını sağlar. Böylece antijene duyarlılık başlayarak spesifik immün yanıt gerçekleşir. Sonuç olarak bu mekanizma, astımda gelişen akut ve kronik değişikliklerin gelişmesine neden olur. Bunun yanı sıra yeni bir alt grup olan Th₁₇ hücrelerinin ise daha çok nötrofilik inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir(43).

Şekil 1 : Astımda, havayolundaki hücreler arası iletişim(44)



İntrensek astım ise geç başlangıçlı, allerjik olmayan ve inflamatuvar sürecin allerjik astımdan çok farklı olmadığı bir tür olarak astımlıların %10'unu oluşturur. Deri prick testi ve serum IgE negatif olmasına rağmen IgE sentezi gerçekleşir. Yine Th₂ lenfosit ve mast hücre aktivasyonu, eozinofil infiltrasyonu gelişir; bu hücrelerin sitokinleri ve kemokinleri ortamda bulunur.

2.5 ASTIMDA TANI

Astım tüm dünyada tanı problemlerine neden olan bir hastalıktır. Tedavinin efektif yapılabilmesi ise tanının doğru konması önceliğini gerektirmektedir. Astım tanı ve tedavi rehberlerindeki kriterler; hastalığın klinik, fizyolojik ve patolojik özelliklerini kapsamaktadır ancak hastalığa ait tanı koydurucu ve diğer hastalıklardan ayırt edici objektif bir kriter olmaması tanı açısından problem oluşturmaktadır.

Son zamanlarda klinik/fizyolojik, inflamatuvar/patolojik özelliklere ya da etkene/tetikleyicilere göre farklı astım fenotiplerinden bahsedilmektedir. Önceleri ekstresek (allerjik) ve intrensek (allerjik olmayan) astım şeklinde başlayan fenotipik yaklaşıma zamanla erken-geç başlangıçlı astım, öksürükle seyreden astım, egzersiz astımı, noktürnal astım, aspirine duyarlı astım, premenstrüel astım, steroide dirençli/ bağımlı astım, brittle astım, meslek astımı gibi fenotipler eklenmiştir(45).

2.5.1 ANAMNEZ

Astım tanısı öncelikle anamneze dayanmaktadır. Tanısal testlerin pozitif olması tanıyı destekler; ancak negatif olması tanıyı dışlamaz. Astımda başlıca yakınmalar; nöbetler halinde gelen nefes darlığı, vizing, öksürük, balgam ve göğüste baskı hissi gibi semptomlardır. Astımlı hastaların önemli bir kısmının aynı zamanda allerjik rinit ile ilgili şikayetleri vardır.

Mevcut semptomların gün içinde veya mevsimsel değişkenlik göstermesi, duman, sis, çeşitli kokular veya egzersiz ile tetiklenmesi, geceleri artış olması ve uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler. Ailede astım, allerji, rinit, sinüzit veya nazal polip öyküsünün bulunması tanıyı koymaya yardımcı özelliklerdendir(46).

Anamnezde astımı tetikleyen ve/veya şiddeti arttıran nedenler olarak;

- Viral solunum sistemi infeksiyonları
- Ev içi (mantar, ev tozu akarları, hamam böceği, evcil hayvanlar ve sekresyonları) veya ev dışı çevresel allerjenler (polen gibi)
- Mesleki kimyasallar veya allerjenler
- Çevresel değişiklik (taşınma, iş değişikliği, seyahate gitme, kullanılan malzemelerde değişiklik)

- İrritanlar (sigara dumanı, güçlü kokular, mesleksi kimyasallar, partiküller ve tozlar, buhar, gaz veya aerosoller)
- Emosyonel faktörler (korku, kızgınlık, aşırı gülme veya ağlama)
- İlaçlar (aspirin, tablet ve göz damlası şeklinde beta-blokerler, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar)
- Gıdalar, katkı maddeleri ve koruyucular (örneğin sülfidler)
- Hava koşullarında değişiklikler, soğuk havaya maruziyet
- Endokrin faktörler (menstrasyon, hamilelik, tiroid hastalıkları) saptanabilir (6).

2.5.2 FİZİK MUAYENE

Astımlı olgularda solunum sisteminin fizik muayenesi normal olabilir. Fizik muayenenin normal olması, klinik olarak astım düşünülen hastada tanıdan uzaklaştırmamalıdır. Semptomatik olgularda ronküs, vizing, zorlu ekspiryum sonu ronküs ve ekspiryum uzaması saptanabilir. Anamnez ve fizik inceleme sırasında hemen her derin inspirasyondan sonra öksürük gelişmesi, hava yolu duyarlılığının indirekt göstergesidir ve astımı düşündürür. Aynı zamanda bazı hastalarda dinleme bulguları normal olsa dahi ciddi havayolu obstrüksiyonunun olabileceği (ciddi astım atağında ‘sessiz akciğer’ olması gibi) akılda tutulmalıdır(1). Ciddi astım ataklarında siyanoz, uykuya meyil, konuşma güçlüğü, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler saptanabilir(6).

Fizik muayenede ayrıca cilt bulgularının saptanması (ürtiker, anjioödem, atopik dermatit), üst solunum yolları muayenesinde polip ya da rinosinüzite ait bulguların görülmesi astım tanısının konmasında yol gösterici olabilir(47).

2.5.3 TANI VE TAKİP İÇİN KULLANILAN TESTLER

Değişken havayolu obstrüksiyonu astıma ait bir özelliktir. Tanı için anamnez önemli olmakla beraber uzun soluklu tedavi gereksiniminden dolayı solunum fonksiyon testleri ile doğrulama önemlidir. Astımda havayolu kısıtlanması sürekli değildir. Tetkileyicilerle karşılaşma ile obstrüksiyon gelişebilir; ya da tedavi durumunda düzelmeler görülebilir (48).

Solunum fonksiyonlarının ölçümü ile havayolu kısıtlılığının geri dönüşümlü olduğunun gösterilmesi astım tanısının destekler; ancak solunum fonksiyon testlerinin normal olması tanıyı ekarte ettirmez. Semptomlar ve hastalık kontrolünü belirleyen diğer kriterler arasında güçlü bir korelasyon bulunmamaktadır(49). Bu solunum fonksiyonlarındaki değişiklik; kontrol altında olmayan astımlı hastalarda, kontrol altındaki hastalara göre daha belirgindir.

2.5.3.1 SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Spirometre vasıtasıyla FEV₁ (zorlu ekspiratuar akım 1. saniye), FVC (zorlu vital kapasite), FEV₁/FVC (Tiffanue indeksi) ve PEF (zirve ekspiratuar akım) değerleri ölçülerek bu ölçümlerin beklenen değerleri genel popülasyondan elde edilen yaş, cinsiyet ve boy parametrelerine göre belirlenir. Solunum fonksiyon testi ilk başvuruda hastalık tanısını koymak ve ağırlığını belirlemek için, semptomlar ortaya çıktığında ise tekrarlanmak için kullanılabilir. Azalmış FEV₁ değeri birçok akciğer hastalığında görülebilecekken, FEV₁/FVC'nin azalması havayolu obstrüksiyonunu gösteren bir bulgudur. Erişkinde kişilerde bu oran, normalde 0,75 den büyük olmalıdır. İstisnai olarak, ağır havayolu obstrüksiyonu durumunda FVC'nin azalmasına bağlı olarak FEV₁/FVC oranı değişmeyebilir.

Havayolu obstrüksiyonundaki geri dönüşüm erken reversibilite ya da geç reversibilite testi ile gösterilebilir.

Erken reversibilite: FEV₁/FVC oranı düşük saptanan hastada; kısa etkili beta-2 agonist [4 puf salbutamol (400 mcg) veya 4 puf terbutalin (1000 mcg)] inhalasyonundan 15-20 dakika sonra FEV₁'de bazal değere göre >%12 veya >200 mL, PEF değerinde %20 artış olması hava akımı kısıtlılığının geri dönüşümlü olduğunu gösterir.

Geç reversibilite: Erken reversibilite testi negatif olan hastalarda 2-3 hafta oral kortikosteroid (20-40 mg/gün prednizolon) veya 6-8 hafta uygun doz İKS tedavisi sonrası FEV₁ değerlerinde başlangıca göre %15 artış görülmesi durumunda geç reverzibilite testinin pozitifliği söz konusudur(1).

2.5.3.2 PEF ÖLÇÜMÜ

PEF metre kullanılarak evde yapılan maksimal ekspiratuar akım ölçümleri, diğer solunum fonksiyon testleri ile (FEV₁ gibi) korele olmasa da günlük hava akımı takibini kolaylaştırmanın yanı sıra hasta uyumunu arttırabilmektedir(50). PEF değerleri sabah bronkodilatör ilaç kullanılmadan önce ve akşam ise kullanıldıktan sonra ölçülür. Günlük en yüksek ve en düşük PEF değerleri arasındaki farkın %20'nin üzerinde olması astım lehine kabul edilir. Başka bir yöntemde ise bir hafta içerisinde ölçülen en düşük sabah prebronkodilatör PEF değeri, hastanın en iyi PEF değerine bölünür. Sonucu yöntem hava yolu değişkenliğini gösterebilecek en iyi PEF parametresi olarak kabul edilir, çünkü günde bir kez ölçüm yeterlidir, hesaplanması basittir ve hava yolu duyarlılığı ile daha iyi korelasyon gösterir(1). PEF ölçümü; semptom algısı düşük hastada tedavinin değerlendirilmesi ve planlanmasında, çevresel ve mesleki maruziyetin saptanmasında, şüpheli edilen risk faktörlerinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın anlaşılmasında faydalıdır.

2.5.3.3 VÜCUT PLETİSMOGRAFİSİ

Vücut pletismografları, solunum fonksiyon laboratuvarlarında kullanılan, hem intratorasik gaz volumünü, hem de havayolu rezistansını değerlendirme imkanı sunan gelişmiş cihazlardır. Bu cihazlarla; inspiratuar ve ekspiratuar hava akım hızları, toraks ekspansiyon ve kompresyonundan kaynaklanan kabin içi volüm değişiklikleri ve ağız içi basınç değişiklikleri ölçülebilir. Vücut pletismografi ile akciğer volümlerinin ölçümü; günlük pratikte astım tanı ve takibinde rutin kullanılmayan ancak klinik şüphe halinde diğer hastalıkların ayırıcı tanısında faydalı olabilen bir yöntemdir.

KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı)'nın aksine astımda, stabil dönemde akciğer volümlerinde belirgin bir değişiklik beklenmez. Astım ataklarının başında tedavi ile birlikte FEV₁ değerinde belirgin değişim olmaksızın FVC'de düzelme görülebilir. Bu durum RV(rezidüel volüm)'de azalma nedeniyledir. Bazı çalışmalarda ataklar esnasında, TLC (total akciğer kapasitesi)'de ve RV'deki artışın etkin tedavi ile gerilediği gösterilmiştir(51).

Düzenli tedavi görmeyen kronik astımlı hastalarda ise KOAH'a benzer şekilde hiperinflasyon bulguları olan TLC, RV/TLC ya da RV'de artış saptanabilir. Yapılan araştırmalarda RV/TLC oranı ve RV'nin, TLC'ye kıyasla havayolu obstrüksiyon derecesi ile daha korele olduğu gösterilmiştir (52). Bazı astım hastalarında hava hapsi nedeniyle VC (vital kapasite)'nin azalarak, FVC ve RV'de artma meydana gelir. Bu tablo, testler değerlendirilirken yalancı bir restriktif bozukluk görüntüsü oluşturabilir. Çeşitli araştırmalarda VC'de azalma olduğu halde, RV'de artış görülmeyebildiği belirtilmiştir. Bu durum restriktif bozukluk olarak görülse bile, astım tanısının ekartasyonuna neden olmamalıdır (53).

2.5.3.4 DİFÜZYON KAPASİTESİ

Difüzyon; herhangi bir maddenin yüksek konsantrasyonlu bölgeden, düşük konsantrasyonlu bölgeye geçişidir. Akciğerdeki alveolokapiller membranın fonksiyonunu gösteren DLCO ölçümlerinde, standart olarak kullanılan gaz CO (karbon monoksit) gazıdır. Pratikte difüzyon testinin en çok etkilendiği durumlar interstisyel akciğer hastalığı ile sistemik hastalıkların akciğeri tuttuğu durumlardır. Bunun dışında amfizemde de alveol harabiyetine bağlı olarak test etkilenir.

Difüzyon testinin astımda yeri olmamakla beraber, KOAH'la ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Özellikle amfizemin ön planda olduğu KOAH olgularında DLCO'da düşme saptanırken, astımda genelde normal ya da başlangıçta artmış olarak saptanır(54). Bunun nedeni olarak astımda akciğer alanlarında artmış kan akımı ve genel olarak artmış kardiyak

output gösterilmiştir. İleri astımda ise akciğer ventilasyon perfüzyon dengesinin bozulmasına bağlı olarak DLCO'da azalma görülebilir (55).

2.5.3.5 BRONŞ PROVAKASYON VE EGZERSİZ TESTLERİ

Bronş provakasyon testi: Bronş aşırı duyarlılığı astımın temel özelliklerinden biridir. Bronş provakasyon testi; astım semptomları olan, ancak solunum fonksiyon testleri normal sınırlarda bulunan hastalarda tanıya yardımcıdır. Sensitivitesi yüksek, spesifitesi düşük bir test olduğundan astım tanısı koydurmaktan çok, tanıyı ekarte etmekte kullanılabilir(56). Aynı zamanda havayolu obstrüksiyonunun nedenini ortaya koyma, astımın şiddetini belirleme, tedaviye yanıtın gösterilmesi, meslek astımının tanısının konması ve astımın ayırıcı tanısında kullanılabilir.

Havayolu uyarınları etki mekanizmasına göre direk ve indirek uyarınlara olarak sınıflandırılır. Direk uyarılmada havayolu düz kas hücreleri, bronş endotel hücreleri ve mukus yapan hücreler uyarılır. İndirek uyarılmada ise mast hücreleri ve nöronal hücrelerden salınan mediatörlerle havayolunda daralma gerçekleşir(57). Direk uyarılma mekanizması (kolinerjik agonistler, histamin, prostoglandin D2, lökotrienler ile); bronş provakasyon testlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve iyi standardize edilmiştir. Bununla beraber duyarlı olmasına karşın astıma spesifik bir test değildir. İndirek bronşial uyarınlara (adenozin, hiperventilasyon, egzersiz, hipertonic solüsyonlar gibi) havayolu inflamasyonunu doğrudan yansıtabilirler ve bu nedenle astıma daha spesifik yöntemler olarak kabul edilirler. İndirek yöntemler, antiinflamatuvar ilaçlara daha duyarlıdır. Özellikle inhale steroidlerin etkinliğini ve uygun dozunu belirlemede, direk uyarınlara göre daha hızlı yanıt verir. Aynı zamanda egzersizle tetiklenen bronkokonstriksiyon tanısı için indirek yöntemler daha duyarlı ve spesifiktir(58).

İyi standardize edilmiş uyarınlardan biri olan metakolin ile bronş provakasyon testi yapıldığında FEV₁ değerinde %20'lik düşmeye neden olan metakolin konsantrasyonuna provakatif konsantrasyon (PC₂₀) adı verilir. PC₂₀ değerinin 8 mg/ml'nin altında olduğu durumlarda bronş aşırı duyarlılığı pozitif olarak kabul edilir. 8-16 mg/ml arasında ise sınırda bronş aşırı duyarlılığı mevcuttur. 16mg/ml üzerindeki değerlerde astım tanısı dışlanabilir.

Egzersiz provakasyon testi: Astımlı hastalarında havayolu daralması egzersizle tetiklenebilir. Bu daralmayı provoke eden temel faktörler, inspire edilen havanın su içeriği ve sıcaklığıdır. Egzersiz esnasında ağızdan nefes alınması; havanın bronş mukozasında su ve ısı kaybı sonucu termal ve osmotik etkilere sebep olur. Sonuçta inflamatuvar mediatörlerin salınımı, ödem ve düz kas kasılması gelişir. Yapılan incelemeler egzersiz ile indüklenen bronkokonstriksiyonun hem çok sıcak hem de soğuk havada olabildiğini göstermiştir(59).

Bisiklet ergometrisi, koşu bandı, basamak çıkma da kullanılabilir yöntemlerdendir. Bu tür egzersizle kişinin kalp hızının %75-80'ine veya O₂ tüketiminin 30-35 ml/kg'a kadar yükseltecek bir efor yapması önerilmektedir. 220-yaş formülüne göre hedef kalp hızı hesaplanarak, bu değere 2-3 dakika içinde ulaşılmalı ve test en az 4 dakika sürmelidir. Egzersiz sonrası 1, 3, 6, 10, 15 veya 20. dakikalarda FEV₁ ölçümü yapılır. FEV₁'de %10 azalma varsa test pozitif kabul edilir.

2.5.3.6 ALLERJENİN SAPTANMASI

Allerjik hastalıklara neden olan antijenler 'allerjen' olarak nitelendirilir. Bunlar 5-100 kilodalton ağırlığında olan glikolipid yapıda bileşiklerdir. Standardize edilmiş fizyolojik tamponlarda inkübe edilen allerjen ekstraktları hastalık tanı ve tedavisinde kullanılmaktadır. Polenler ve dış ortam küfleri, primer ev dışı aeroallerjenleri, ev tozu akarları (*dermatophagoides pteronyssinus*, *dermatophagoides farinae*), kedi (*felis domesticus*), köpek (*canis familiaris*), hamam böceği (*blatella germanica*), fare (*mus musculus*), sıçan (*rattus norvegicus*) ve küfler (*alternaria*, *aspergillus*, *cladosporium* ve *penicilium*) primer ev içi aeroallerjenlerini oluşturur(60).

Astım hastalarında allerjenin saptanmasında, allerjen spesifik IgE antikor ölçümleri veya deri prick test testleri yardımcı olmaktadır(1). Özellikle deri prick testleri, doğrulatoryıcı testler arasında hızlı, güvenli, duyarlı, minimal invaziv olup sonuçlarının nazal ve bronşiyal provakasyon testleri ile korele olduğu yegane testlerdir. Aynı zamanda kantitatif IgE antikor serolojisi de kabul edilebilir alternatif bir uygulamadır.

Deri prick testleri, allerji tanısında ve klinik öykünün desteklenmesinde doğrulatoryıcı olarak kullanılmaktadır. Bu testler allerjene karşı deride gelişen IgE yanıtını göstermektedir. Gebelere, allerji testi öncesi allerji ilacını bırakamayacak derecede şikayeti olanlara, dermografizmi olanlara, son 1 hafta içinde uzun etkili, son 3 gün içinde kısa etkili antihistaminik ilaç kullananlara deri testi uygulanamaz. Oral steroid, lökotrien antagonisti veya antidepressan ilaç kullananlara ise test yapılabilir.

İntradermal testler; solunum yolu allerjenleriyle yapılan, rutin deri prick testi negatif sonuçlanan, ancak solunum yolu allerjisi düşünölen hastada uygulanabilir. Belli konsantrasyonda allerjen 45 derecelik açıyla intradermal olarak uygulanır ve 3 mm üzerinde endürasyon pozitif olarak kabul edilir.

Total serum IgE düzeyi, allerjik hastalıklarda artmış olmanın yanı sıra ayrıca eozinofilik özofajitlerde, mesleki allerji öyküsü olanlarda, allerjik bronkopulmoner aspergilloziste ve

allerjik fungal sinüzitte yüksek bulunabilir. Aynı zamanda ağır persistan allerjik astım hastalarında, total IgE seviyelerine göre anti-IgE ilaç düzeyi ayarlanabilmektedir.

Deri testleri yetersiz olduğunda provakasyon testleri allerji tanısında yardımcı testler olarak kullanılabilir. Bunların da başlıcaları nazal provakasyon testleri, besin allerjenleri ile provakasyon testleri ve bronş provakasyon testleridir(61).

2.5.4 HAVAYOLU İNFLAMASYONUNUN BELİRLENMESİ

Astımda hava yollarındaki kronik inflamasyon söz konusudur. Klinik bulgular ile inflamasyon şiddeti arasındaki ilişki olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda inflamasyonun baskılanmasının belirgin klinik düzelmeye sağladığının gösterilmesi ile astımdaki inflamasyonun önemi daha iyi anlaşılmıştır(62).

Hava yolu inflamasyonunun takibinde direkt ve indirek göstergeler kullanılabilir. İndirek göstergeler arasında; semptomlar, solunum fonksiyon testleri, bronş hiperreaktivitesi, PEF değişkenliği, kan ve idrarda inflamasyon belirteçlerinin tespiti sayılabilir. Bu yöntemler invaziv olmayan, kullanışlı yöntemlerdir; fakat doğrudan inflamasyonu göstermemeleri kullanımlarını sınırlamaktadır. İnflamasyonun direkt göstergeleri ise bronş biyopsisi, bronkoalveolar lavaj, indükte balgam ölçümü, ekspirasyon havasındaki nitrik oksid düzeyinin ölçümü olarak sıralanabilir.

2.5.4.1 EKSHALE NİTRİK OKSİD ÖLÇÜMÜ

1990'lı yıllarda yapılan bazı çalışmalarda; FeNO düzeyinin astımlı hastalarda yüksek olduğunun saptanması, sonraki yıllarda yapılacak araştırmaları tetikleyecek ilk kaynak noktası olmuştur(63).

Nitrik oksid, insan hücreleri tarafından biyokimyasal olarak sentezlenen endojen bir sinyal molekülü olmasının yanı sıra solunum yoluyla kirli çevre havasından alınan ve zararlı etkilere sahip bir ekzojen gaz molekülüdür. Vücutta nitrik oksitin üretildiği yerler başlıca; akciğer vasküler endotel hücreleri, düz kas hücreleri, solunum yolu epitel hücreleri, trombositler, nonadrenerjik nonkolinerjik nöronlar, makrofajlar, mast hücreleri, lenfositler ve nötrofillerdir.

Nitrik oksid; L-arjinin aminonasidinin L-sitrüline dönüşümü sırasında nitrik oksid sentetaz (NOS) enzimleri sayesinde meydana gelir(64). NOS enziminin üç farklı izoformu mevcuttur. Bunlardan nöronal NOS (nNOS) ve endotelial NOS (eNOS) yapısal enzimlerdir. İndüklenebilen NOS (iNOS) ise vücutta fizyolojik olarak bulunmaz. iNOS, proinflamatuvar sitokinlerin varlığında eksprese edilerek daha uzun süre ortamda kalır ve daha fazla miktarda NO üretimine neden olur. Solunum yollarında en fazla bulunan izoenzim iNOS'tur. Solunum

yolu epitelinde INF- γ (interferon gama), IL-1- β , endotoksin ve ekzotoksin gibi özgül sitokinler bu enzim grubunu indüklerken, inhale kortikosteroidler ise inhibe ederler.

İnsanlarda nitrik oksid bazal durumda damar endotelinden sürekli salıverilerek oluşturduğu vazodilatör etki ile damar rezistansının düzenlenmesine katkı sağlar. Bunun yanında trombosit aktivasyonunun önlenmesinde, endotele lökosit adezyonunun sınırlandırılmasında, mukosilier klirensin sağlanmasında, pulmoner vazodilatasyonun oluşmasında ve yabancı etkenlere karşı sitotoksik etki geliştirmede rol oynar.

Obstrüktif akciğer hastalıklarında solunum fonksiyon testleri iyi tanımlanmış olsa da, astımlı hastaların bir kısmında spirometrik inceleme normal saptanmaktadır. Bu hastalarda altta yatan inflamatuvar aktiviteinin anlaşılmasında FeNO düzeyi klinik olarak yardımcı olabilmektedir. FeNO düzeyinin klinik olarak kullanılabilceği durumlar; eozinofilik astım fenotipini belirlenmesi, başlıca inhale kortikosteroid ilaçlar olmak üzere antiinflamatuvarlara yanıtın anlaşılması ve doz ayarlanmasının sağlanması, kronik persistan astımda klinik stabilitenin değerlendirilmesi, astımlı hastada klinik kötüleşme halinde havayolu inflamasyonunu yansıtarak ayırıcı tanının sağlanması şeklinde sıralanabilir.

Sağlıklı insanlarda ekshalasyon havasında nitrik oksid düzeyi 5-10 ppb (milyarda bir birim) oranında saptanır(63). Astımlı hastalarda eozinofilik havayolu inflamasyonunun bir belirteci olarak, FeNO düzeyleri artar. Her ne kadar FeNO ile balgam eozinofilisi arasında güçlü bir korelasyon, çalışmalarla saptanamamış olsa da; eozinofilik havayolu inflamasyonunun İKS tedavisine iyi cevap verdiği bilinmektedir(65). Bu sebeple çoğu hastada, yüksek FeNO değerleri (>45 ppb) İKS tedavisine iyi yanıt açısından bir kriter olarak kabul edilebilir(66). FeNO düzeyinin düşük (<25 ppb) olması, eozinofilik inflamasyonun yokluğu açısından yüksek prediktif değer (%85) gösterir (67). Bu aynı zamanda steroide düşük cevabın da göstergesidir. FeNO değerleri astım atağında yükselir. Bununla birlikte inhale steroid tedavinin azaltılması, arttırılması ya da lökotrien reseptör antagonistlerinin tedaviye eklenmesi ile düzeyleri değişir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda FeNO ölçümünün de dahil edildiği, astım kontrol algoritmaları geliştirilmiştir(68).

Tablo 2: FeNO düzeyi ve astım yönetimi(68)

	FeNO<25 ppb	FeNO 25-50 ppb	FeNO >50 ppb
Semptom mevcut	Alternatif tanıları düşün İKS faydası olası değil	Persistan allerjen maruziyeti Yetersiz İKS dozu Yetersiz komplians Steroid direnci	Persistan allerjen maruziyeti Yetersiz komplians ya da yanlış inhaler tekniği Yetersiz İKS dozu Atak açısından risk Steroid direnci
Semptom yok	Yeterli İKS dozu İyi komplians İKS azaltmayı düşün	Yeterli İKS dozu İyi komplians FeNO monitorizasyonu ile değişimi izle	İKS azaltılması veya kesilmesi relapsa neden olabilir Yetersiz komplians ya da yanlış inhaler tekniği

2.5.6.2 İNDÜKTE BALGAM DEĞERLENDİRİLMESİ

Salin solüsyonunun inhalasyonu ile indüklenen balgam, alt solunum yollarından örnek elde etmek için kullanılan bir yöntemdir. Standardize edilmiş, kaliteli balgam örneği ile birçok hastada seri değerlendirme mümkün olabilmekte ve ağır astımlı ya da atak durumundaki hastalara dahi uygulama mümkün olabilmektedir. Astımda havayolu inflamasyonunun değerlendirilmesi, mesleki astımın tanısı, ilaç etkilerinin değerlendirilmesi ve tedavinin yönetilmesinde indükte balgamın yeri birçok çalışma ile incelenmiştir. Balgam indüksiyonu yöntemi tekrarlanabilir, güvenilir ve iyi tolere edilebilir bir yöntemdir(69).

Balgam indüksiyon yöntemi, temelde izotonik ya da hipertonic salin (sodyum klorür) solüsyonlarının nebulizasyonla inhalasyonundan oluşur. İşlem için ultrasonik nebulizerlerin kullanılması önerilmektedir. Balgam indüksiyonunda kişiye spirometrik inceleme yapıldıktan sonra, işlemin yol açabileceği bronkokonstriksiyon riskinin azaltılması amacıyla salbutamol 200 µg ölçülü doz inhaler ile verilir. Genellikle 15-20 dakika (örneğin 3 kez 7'şer dakika)

kümülatif nebülasyon süresi önerilmektedir. Örnek 2 saat içerisinde incelemeye alınmalıdır. Canlı hücrelerin oranı %50'den az ya da skuamöz hücre kontaminasyonu %20'den fazla ise örneğin kalitesi ve sonuçların tekrarlanabilirliği düşüktür(70).

İndükte balgamda eozinofil oranı hafif astımlı hastalarda % 5 iken, ağır astımlılarda bu oran % 29 olarak bildirilmiştir(71). İndükte balgamdaki eozinofil yüzdeleri ile astım semptom ve ağırlık skorları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır(72). İndükte balgamda eozinofil oranının dışında astım patogeneğinde rol oynayan inflamasyon göstergelerinden; ECP, IL-5, eotaksin, albümin, fibrinojen, majör bazik protein, eozinofil peroksidaz, TNF- α ve nitrik oksit metabolitleri de ölçülebilmektedir(73).

Balgamdaki predominant hücre tipinin belirlenmesi ve astım hastalarının buna göre sınıflamasını içeren çalışmalar literatürde mevcuttur. Özellikle astım fenotiplerinin belirlenmesi, altta yatan patofizyolojinin anlaşılması ve tedaviye buna göre yön verilmesi son yıllarda önem kazanmıştır(74). Örneğin, bazı çalışmalarda balgam eozinofilisi olan hastalarda inhale steroid tedavisine yanıtın daha iyi olduğu ve balgam eozinofilisini baskılamaya yönelik tedavinin klasik tedavi protokolüne göre atak sayısında azalma sağladığı saptanmıştır(75). Non-eozinofilik astım grubunda ise inhale steroide yanıtın daha az olduğu görülmüştür. Makrolid antibiyotiklerin antinötrofilik özelliklerinden faydalanılarak yapılan bir çalışmada 8 haftalık klaritromisin tedavisinin; astımlı hastalarda yaşam kalitesinde düzelleme sağladığı belirlenmiştir(76). Bu yönüyle astımın klinikopatolojik sınıflamasının yapılması astım hastalarında tedaviyi yönlendirmesi açısından önemli katkılar sağlayabilmektedir.

2.6 ASTIMIN SINIFLANDIRILMASI

Başlangıçta allerjik ve non-allerjik olarak sınıflandırılan astım; zamanla semptomlar, hava yolu kısıtlılığı ve solunum parametreleri kullanılarak tanımlanmaya başlanmıştır. Bu ağırlık tanımının altında astım; intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflanmıştır (Tablo 3) (6).

Tablo 3: Tedavi öncesi astım ağırlık sınıflaması

İntermittan

Haftada birden az semptomlar

Kısa ataklar

Gece semptomları ayda ikiden az

*FEV₁ veya PEF \geq beklenenin %80'i

*PEF veya FEV₁ değişkenliği <%20

Hafif persistan

Semptomlar haftada birden fazla, günde birden az

Ataklar aktivite ve gece semptomlarını etkileyebilir

Gece semptomları ayda ikiden fazla

*FEV₁ veya PEF \geq beklenenin %80'i

*PEF veya FEV₁ değişkenliği <%20-%30

Orta persistan

Semptomlar günlük

Ataklar aktivite ve uykuyu etkileyebilir

Gece semptomları haftada birden fazla

Günlük kısa etkili inhale beta agonist kullanımı

*FEV₁ veya PEF beklenenin %60-%80'i

*PEF veya FEV₁ değişkenliği >%30

Ağır persistan

Günlük semptomlar

Sık eksezerbasyon

Sık gece semptomları

Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma

*FEV₁ veya PEF \leq beklenenin %60'ı

*PEF veya FEV₁ değişkenliği >%30

Son zamanlarda güncel çalışmaların da etkisiyle fenotipik özellikler ve kontrol kavramları öne çıkmaktadır. Astımda demografik, klinik ya da patofizyolojik karakteristik özellikler göz önüne alınarak fenotipik sınıflama yapmak mümkündür. Ağır astımlı hastalarda fenotipik özellikler ışığında tedavi ve takip yönlendirilebilmektedir. Günümüzde tanımlanan birçok astım fenotipi mevcuttur(76). Bunlardan bazıları:

Allerjik astım: Bu astım fenotipi genellikle klinik olarak en kolay tanınan astım tipidir. Genellikle çocukluk çağlarından başlayan allerji, ailede astım ya da atopik hastalıklar, egzema, allerjik rinit, besin ya da ilaç allerjisi öyküsü bulunmaktadır. Tedavi öncesi indükte balgam incelemesinde eozinofilik inflamasyon söz konusudur. İn hale steroid tedavisine iyi cevap alınır.

Non-allerjik astım: Bazı erişkin hastalarda allerji zemini bulunmaz. Balgam hücre profili nötrofilik, eozinofilik ya da paucigranülositik olabilir. Non-allerjik astım hastaları genellikle inhale steroid tedavisine daha az cevap verir.

Geç başlangıçlı astım: Bazı erişkinlerde, özellikle genç bayanlarda erişkin çağda başlayan astım türüdür. Genelde non-allerjik özellikte olup, daha yüksek doz inhale steroid tedaviye gereksinim gösterir.

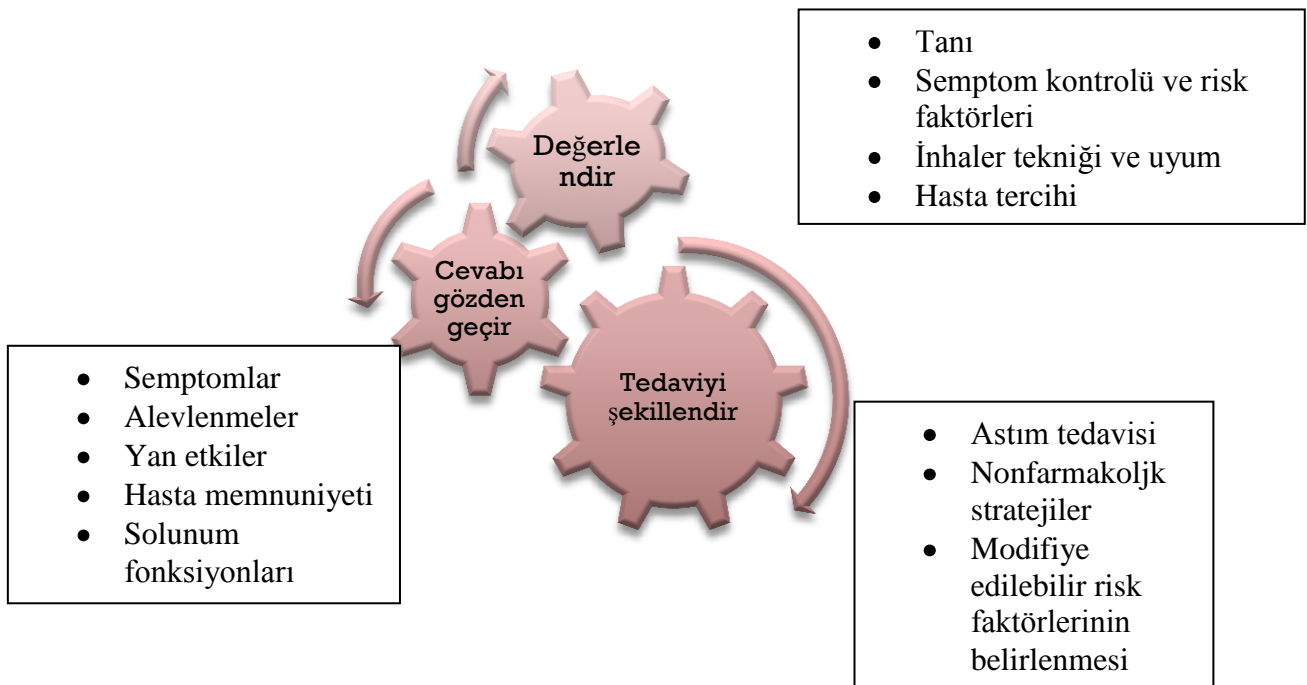
Sabit havayolu kısıtlaması ile seyreden astım: Uzun süredir tanılı astım hastalarında havayolu yeniden yapılanmasına bağlı olarak geliştiği düşünülen astım türüdür.

Obezite ile birlikte olan astım: Bu grupta solunumsal semptomlar yoğundur ve eozinofilik inflamasyona daha az rastlanır.

2.7 ASTIMIN YÖNETİMİ VE KONTROL KAVRAMI

Her hasta için astımın yönetimi; astım kontrolünün değerlendirilmesi (hem semptom kontrolü hem de gelişebilecek risklerin belirlenmesi) , tedaviye uyum düzeyi ve semptomları ağırlaştırabilecek ya da yaşam kalitesini azaltabilecek komorbiditelerin saptanması süreçlerini içermelidir. Bunun yanında solunum fonksiyonlarının belirlenmesi gelecek risklerin öngörülmesi açısından önem taşır. Tedavi başlangıcında ve tedaviden 3-6 hafta sonra (hastanın en iyi değerlerini belirlemek için) solunum fonksiyonları kontrol edilmeli ve gelecek risk durumunu belirlemek için periyodik olarak tekrar edilmelidir.

Şekil 2: Astımda kontrol temelli yönetim şeması(1)



GINA 2014 rehberinde, astımın kontrolünün değerlendirilmesinde vurgulanan basamaklar şu şekildedir:

A) Astım kontrolünün değerlendirilmesi (semptomlar ve gelecek risklerin belirlenmesi)

- Son 4 haftalık semptom kontrolü

- Alevlenme riski açısından diğer risk faktörlerini tanımlama (sabit havayolu obstrüksiyonu, ilaç yan etkileri gibi)

- Solunum fonksiyonlarının ölçümü

B) Tedavi sorunlarının yönetim

- Hastanın güncel tedavi basamağının değerlendirilmesi

- İnhaler tekniğinin izlenmesi, uyum ve yan etkiler açısından değerlendirme

- Yazılı bir astım atak planı belirlenmesi

- Hastanın astım tedavisine karşı amaç ve beklentilerinin değerlendirilmesi

C) Komorbiditelerin yönetimi

- Rinit, rinosinüzit, gastroözefageal reflü, obezite, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon, anksiyete.

Astım semptom kontrolünde anlaşılmasında kullanılan test ve anketler şu şekilde sınıflandırılabilir.

Kategorize semptom kontrol araçları: Semptom kontrolü belirlemede belirli sorular ve cevapların kategorizasyonu ile oluşur (Tablo 4). Risk değerlendirme ölçütleri ile birlikte de kullanılabilir (Tablo 5).

Numerik astım kontrol araçları: Bu tür testler astım kontrolünü değerlendirmede belirli cut-off değerler sunar. Birçok dile çevrilmiş ve valide edilmişlerdir. Bu skora sistemleri aynı zamanda hastanın klinik seyrini anlamada yararlıdır. Araştırmalar esnasında sıklıkla kullanılır. Semptomların zaman içerisindeki değişiminin gözlenmesinde, kategorize araçlara göre daha sensitiflerdir (77). Bunlardan bazıları; ATAQ, ACQ, Astım Kontrolü Puanlama Sistemi (ACSS) ve Astım Kontrol Testi'dir.

Astım Tedavi Değerlendirme Soru Formu (ATAQ): ATAQ, astım tedavisi yetersiz olan bireylerin saptanması amacıyla geliştirilmiştir. Kontrol skoru puanı 3 ile 4 olanlar, 0 ile 2 arasında olanlara göre daha yüksek astım atak riski olanlardır. Anket kapsamında gece uykudan uyanma, günlük aktivitelerde sınırlanma, ilaç kullanımı, hastanın doktoruyla ilişkisi, almakta olduğu tedaviyle ilgili yaklaşımı, kontrol algılaması ve sağlık kaynaklarını kullanımı

ile ilgili sorular mevcuttur. Bu anketin astım hastalarının gelecekteki sağlık kuruluşu başvurularını öngörmeye yararlı olduğu bildirilmiştir(78).

Tablo 4: Kontrolün değerlendirilmesi

Özellik	Kontrol altında (aşağıdakilerin tümünün karşılanması)	Kısmen kontrol altında (herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz Semptomları	Haftada ≤ 2 kez yada yok	Haftada 2 kezden fazla	Bir haftada kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden 3 ya da daha fazlasının bulunması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Yok	
Gece semptomları/uyanmaları	Varsa	Varsa	
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Haftada ≤ 2 kez yada yok	Haftada 2 kezden fazla	
Solunum fonksiyonları	Normal	Beklenen yada biliniyorsa (PEF ya da FEV ₁) en iyi kişisel değerin (<%80'i)	

Tablo 5. Gelecekteki riskin değerlendirilmesi

1)Alevlenme riski, insitablite, akciğer fonksiyonlarında hızlı azalma, yan etkiler

2)İleride istenmeyen olayların risk artışı ile ilişkili olan özellikler:

- Kötü klinik kontrol
- Bir önceki yıl sık alevlenme görülmesi*
- Astım için hastaneye yatış
- Düşük FEV₁
- Sigara dumanına maruziyet
- Yüksek dozda ilaç kullanımı

*Her alevlenmede; verilen kontrol edici tedavinin uygun olduğu gözden geçirilmelidir.

Astım Kontrolü Soru Formu (ACQ): Anket altı soru ve ek olarak FEV₁ değerinden oluşmaktadır. Hastaya son bir haftada astımdan dolayı kaç kez uykudan uyandığı, kaç kez sabah uyandığında astım belirtilerinin bulunduğu, astımdan dolayı günlük aktivitelerde ne sıklıkta engellenme olduğu, kaç kez nefes darlığı olduğu, ne kadar hırıltılı solunum olduğu, bir günde kaç puf kısa etkili bronkodilatatöre ihtiyaç duyduğu sorulmaktadır. Her bir sorunun yanıtlarına 0 ile 6 arasında puan verilmektedir. Yedinci soruda FEV₁ değeri de 0 ile 6 arasında puanlanmıştır. Anket skoru 7 soru puanının ortalamasıdır ve bu nedenle “0” tam kontrol, “6” kontrolsüz olarak kabul edilmektedir. Stabil ve kontrolsüz astım gruplarında ACQ’nun tabloda ortaya çıkan değişiklikleri (düzelme ya da bozulma) anlamlı oranda ayırt edebildiği gösterilmiştir(79).

Astım Kontrolü Puanlama Sistemi (ACSS) : Hastalara farklı bir astım kontrol anketi, solunum fonksiyon testi ve balgam indüksiyonu uygulanarak elde edilen toplam skor astım kontrolünün değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Bu üç parametre:

1. Semptomların (gündüz belirtileri, gece belirtileri, beta-2 agonist ihtiyacı, fiziksel aktivite) sıklığına göre hesaplanan yüzde skoru (kötüden iyiye doğru %5-10-15-20-25)
2. Solunum fonksiyon testinde ölçülen en iyi FEV₁ değerinin yüzdesi olarak kabul edilen fizyolojik parametreler
3. İndükte balgam örneğindeki eozinofil sayısının yüzde olarak hesaplanmasıyla değerlendirilen hava yolu inflamasyonundan oluşmaktadır.

Her bir alt grup için toplam skor %100 olarak kabul edilmiştir. Sonuç skoru parametrelerin ağırlıklarına göre elde edilen ortalamanın hesaplanmasıyla belirlenmiştir. Bu

yöntemin esnek ve kullanıcının tercihiine göre astım kontrol kriterlerinin değeriendirilmesine izin veren bir yöntem olduğu belirtilmiştir(80).

Astım Kontrol Testi (AKT): Astımın değeriendirilmesinde kontrolsüz hastaları saptayabilecek, hem hastalar hem de doktorlar tarafından kolayca uygulanabilecek basit bir yöntem bulmak amacıyla geliştirilmiştir(4). Astım kontrolünün değeriendirmesinde astım rehberlerinde yer alan astım semptomları, kurtarıcı ilaç gereksinimi ve astımın günlük yaşama etkisi gibi kriterler göz önüne alınarak oluşturulan beş soruluk bir ankettir(6) (Ek 1). Her bir soru için 0'dan 5'e kadar puanlama yapılır. En yüksek puan 25, en düşük puanı 5 olarak alınır. $AKT \geq 20$ iyi kontrol, AKT 15-19 arası değeri kısmi kontrol, AKT skoru < 15 kötü kontrol anlamına gelir. Düşük "sınır değeri" skorlarında, düşük sensitivite ve yüksek spesifisiteye sahiptir. Aksine yüksek "sınır değeri" skorlarında göreceli olarak daha yüksek sensitivite ve daha düşük spesifisiteye sahiptir. Yüksek sensitivite özelliği nedeni ile kontrolsüz vakaları, düşük spesifisite özelliği nedeni ile tam kontrolde olan olguları tespit etmede daha başarılı bulunmuştur. AKT daha önce geliştirilmiş olan ACQ ve $ATAQ$ ile benzer soruları içermektedir. Ancak AKT 'de astım kontrol düzeyini belirleyen "sınır değeri" hastanın kendi astım kontrolünü değeriendirebilmesini sağlamaktadır. Ayrıca, solunum fonksiyon testinin yapılamadığı durumlarda astım kontrolünün değeriendirilebilmesini sağlamaktadır. Daha önce bir uzman tarafından değeriendirilmemiş olan astımlı hastalarda da AKT 'nin güvenilirliği gösterilmiş ve validasyonu yapılmıştır(81). Anketin Türkçe'ye çevirilmiş şekli de valide edilmiştir(3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

01/ 04/ 2014 – 01/ 11/ 2014 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran; GINA 2014 kriterlerine uygun olarak astım tanısı alan, tedavi altındaki 195 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma kesitsel olarak planlandı. Etik kurul izni Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alındı. Araştırma protokolü etik kurulun 27.11.2013 tarih ve 46/9 sayılı kararı ile onaylandı. Hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirilerek gönüllü onam formları alındı.

Araştırmaya alınma kriterleri: GINA 2014 rehberindeki astım tanı kriterlerine uygun, 18-55 yaş arası, 10 paket/yıldan az sigara öyküsü olan, solunum fonksiyon testi manevralarını yapabilecek, en az 3 aydır astım tedavisi altındaki hastalar çalışmaya alındı.

Araştırmadan dışlanma kriterleri: 20 yaş altı 55 yaş üstü olma, astım dışında aktif akciğer hastalığı, çalışmaya alınmadan önceki 1 aylık sürede akut üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme, gebelik, kardiyovasküler, nörolojik, psikiyatrik hastalık öyküsü, obstrüktif uyku apne sendromunun olması çalışmadan dışlanma kriterleri olarak belirlendi.

Araştırmada incelenen parametreler

Hastaların yaşı, cinsiyeti, astım tanı süresi, kullanmakta olduğu astım tedavisi, ek hastalık öyküsü (hipertansiyon, diyabetes mellitus, tiroid patolojisi, gastroözefageal reflü, allerjik rinit, allerjik konjoktivit), sigara kullanım bilgileri alındı. Daha önce deri prick test yapılmış olan hastalardaki allerjen maddeler tespit edildi. Solunum fonksiyon testi parametrelerinden; FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅(Vital kapasitenin % 25-75' arasındaki zorlu ekspiratuar akım), PEF, TLC, VC, RV, FRC (Fonksiyonel rezidüel kapasite), DLCO, DLCO/VA (Difüzyon kapasitesi ve alveoler ventilasyon oranı), FeNO ölçümleri alındı.

Astım kontrol testi: Astım kontrol testi; kontrol altında olmayan hastaları tanımlamak için kullanılan, 5 maddelik ve hastanın kendi kendine uygulayabileceği bir ankettir. Başvuru esnasında hasta mevcut değerlendirme araçlarını içeren AKT formu verilerek doldurmaları istenmiştir. Minimum puan 5, maksimum puan 25 olarak alınmaktadır. Puanlar toplanarak hasta ile cevapları tartışılıp hastanın kontrol durumu belirlenmiştir. AKT'ye göre 25 puan alan astımlı hastalar tam kontrolde, 20–24 puan arasında olanlar kısmi kontrol altında, 19 puan ve altındaki astımlı hastalar kontrol dışı olarak kabul edildi.

Solunum fonksiyon testi ve vücut pletismografisi: Solunum fonksiyon testleri; tüm hastalara FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, PEF, TLC, VC, RV, FRC, DLCO, DLCO/VA değerlerini içerecek şekilde yapıldı. Vücut pletismograf olarak Vmax Encore(Sensormedics, Carefusion, USA) kullanıldı. Ölçülen değerler hastanın yaş, cinsiyet, boy ve kilosuna göre

beklenen değerleri ile kıyaslanarak elde edildi. Test standardizasyonu ATS/ERS kriterleri baz alınarak yapıldı(82). Hasta pletismografa oturduktan sonra kapı kapatılarak normal soluk alıp verirken kabin içi ısının sabitlenmesi için 30 saniye beklendi. 4 kez normal soluk alıp verilmesi sağlandı, shutter normal ekspirasyonun sonunda kapatıldı. Panting manevrası başlatıldı (2/sn). Ağız basıncı (Pm) ve akciğer volüm değişmesi (ΔVL) arasındaki eğri gözlenerek 4-5 kabul edilebilir eğri alındı. Normal solunuma geçilerek yavaş vital kapasite manevrası yaptırıldı. Birkaç normal soluktan sonra 2-3/saniye olacak şekilde panting yaptırıldı. Panting sırasında yüzeyel ve hep sabit hacimle soluk alıp vermesi sağlanarak sonuçların ortalaması verildi. Testin sonunda zorlu ekspirasyon manevrası yapılarak dinamik test limleri yapıldı.

DLCO lümü: DLCO lümünde tek nefes CO yöntemi kullanıldı. Gaz konsantrasyonları, başlangıç ve 10. saniye sonunda ölçüldü. Hastaya rezidüel volüm düzeyine kadar nefesini boşalttıktan sonra, sistemde bulunan gaz karışımından (%0.3 CO, %10 He, %21 O₂ ve kalanı N₂) inhale ettirildi. Total akciğer kapasitesine kadar bu gaz karışımını inspire edildikten sonra bu düzeyde soluğunu 10 saniye tutturularak maksimum ekspirasyon manevrası yapıldı. Test standardizasyonu ATS/ERS kriterleri baz alınarak yapıldı(83).

FeNO lümü: Spirometrik incelemelerden önce, FeNO portabl nitrik oksit analizör (NIOX MINO Airway Inflammation Monitor; Aerocrine AB; Solna, Sweden) cihazı ile tek soluk verme esnasında 0,05 L/sn ekshalasyon akım hızında ölçüldü. lüm birimi milyardaki parça miktarı (parts per billion: ppb) olarak değerlendirildi. Hastalara rahat oturur pozisyonda ağız parçasından 2-3 saniye boyunca TLC'ye kadar, ağızlık aracılığıyla nitrik oksit inhalasyonu yaptırıldı. Nefesini tutmadan 0,05 L/sn'lik akım hızı ile ağız paracacığı tarafından oluşturulan 5cmH₂O'luk basına karşı nefesini vermesi istendi. Serbest havanın inspirasyonunu takiben, hemen sonra aparat içine ağızlık aracılığıyla tam bir ekshalasyon yaptırıldı. Plato konsantrasyonuna ulaşmak için ekshalasyon süresi 6 sn üzerinde tutulmuştur. ATS/ERS rehberlerine göre sağlıklı erişkin için ekshale NO değerleri 5-35 ppb olarak belirlenmiştir. Çalışmada FeNO < 5 ppb düşük, 5-25 ppb normal, 25-50 ppb arası hafif yüksek, 50 < ppb değerleri yüksek olarak değerlendirildi(84).

İstatistik yöntem

Elde edilen veriler SPSS for Windows V 20. 0 (SPSS Inc, Chicago, USA) paket programında değerlendirildi. Tüm istatistiksel hesaplamalarda anlamlılık düzeyi olarak 0.05 kabul edildi.

Araştırma sonucunda elde edilen verilerin değerlendirmesinde; kategorik yapıdaki demografik özelliklerle ilişkiler için tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirmesinde Ki-kare testi kullanıldı. AKT'deki her bir sorunun; solunum fonksiyon testleri ile korelasyonu Spearman korelasyon testi ortaya kondu. Solunum fonksiyon testlerinin kendi içindeki korelasyonu için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Astım kontrol durumu ile solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişki ANOVA testi ile anlaşıldı.



4.BULGULAR

Çalışmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniklerine başvuran, çalışma kriterlerine uygun hastalar alındı. 43 erkek (%22.1) ve 152 kadın (%77.9) olmak üzere toplam 195 hasta dahil edildi. Olguların yaşları 18-55 arası olup ortalama değer 39.3 ± 10.1 yıl idi. Astım tanı süresinin 3-420 ay arası olduğu görülmüş olup median değer 48 (12-120) ay olarak bulunmuştur. Sigara sorgulamasında; önceden sigara içen hasta oranı %22.1 iken, hiç sigara içmemiş hasta oranı %77.9 idi. Sigara kullanmış hastalarda sigara kullanma süresi ortalama 4.5 paket/yıl olarak görüldü. Ek hastalıklar değerlendirildiğinde; allerjik riniti olan hasta oranı %66, allerjik konjonktiviti olan hasta oranı %36, esansiyel hipertansiyon oranı %14, diyabetes mellitus oranı %6, tiroid patolojisi oranı %9, gastroözofageal reflü tanı oranı %26, kronik sinüzit oranı %11, atopi öyküsü %79 olarak saptandı (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların genel demografik ve antropometrik özellikleri		
		Hastalar (n:195)
Yaş(yıl)		39.3±10.1
Cinsiyet	Erkek	43 %(22.1)
	Kadın	152 (%77.9)
Astım tanı süresi (ay)		48 (12-120)
Sigara kullanımı		42 (%22.1)
Hipertansiyon		29 (%14)
Diyabetes Mellitus		13 (%6)
Tiroid patolojisi		19 (%9)
Gastroözefageal reflü		52 (%26)
Allerjik rinit		129 (%66)
Allerjik konjunktivit		71 (%36)
Kronik sinüzit		22 (%11)
Atopi öyküsü		155 (%79)

Hastaların kullandıkları tedaviler değerlendirildiğinde en fazla SABA+LABA+IKS+montelukast tedavi kombinasyonunun [116 olgu (%60)] kullanıldığı görüldü (Tablo 7). Diğer kombinasyonlara kıyasla en yüksek astım kontrol oranının bu tedavi ile sağlandığı (%45); ancak yine de hastaların %57.6'sının kontrol dışı olduğu görüldü (Tablo 9).

Tablo 7: Hastaların ilaç kullanımları

	Hastalar (n:195)
SABA	4 (%2.1)
SABA+IKS	8 (%4.1)
SABA+LABA+IKS	47 (%24.1)
SABA+LABA+IKS+Montelukast	116 (%60)
SABA+IKS+Montelukast	14 (%7.2)
SABA+Montelukast	5 (%2.6)

SABA: Kısa etkili beta agonist, Short acting beta agonist, IKS: İn hale kortikosteroid,
LABA : Uzun etkili beta agonist, Long acting beta agonist

Hastaların astım kontrol testindeki sorular için verdiği cevaplar değerlendirildi(Tablo 8).

Tablo 8: Astım kontrol testi sorularının puan ortalamaları

	Puan
AKT 1	3.6 ± 1.1
AKT 2	3.7 ± 1.1
AKT 3	4.1 ± 1.3
AKT 4	3.8 ± 1.2
AKT 5	3.6 ± 1.1
AKT total	19± 4.7

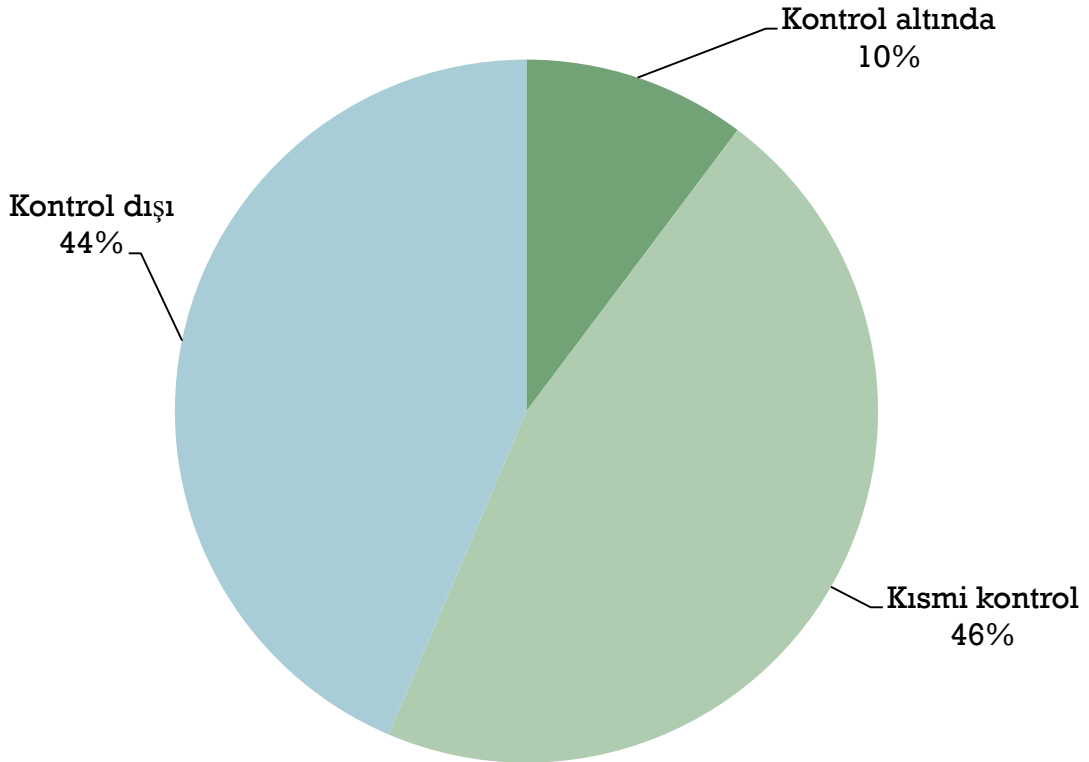
Tablo 9: İlaç kombinasyonlarına göre astımın kontrol durumu

	Kontrol dışı	Kısmi kontrol	Kontrol altında
SABA	%3.5	%1.1	%0
SABA+IKS	%4.7	%3.3	1
SABA+LABA+IKS	%28.2	%17.8	%35
SABA+LABA+IKS+Montelukast	%57.6	%65.6	%45
SABA+IKS+Montelukast	%4.7	%7.8	%15
SABA+Montelukast	%1.2	%4.4	%0

SABA: Kısa etkili beta agonist, Short acting beta agonist, IKS: İn hale kortikosteroid,
LABA : Uzun etkili beta agonist, Long acting beta agonist

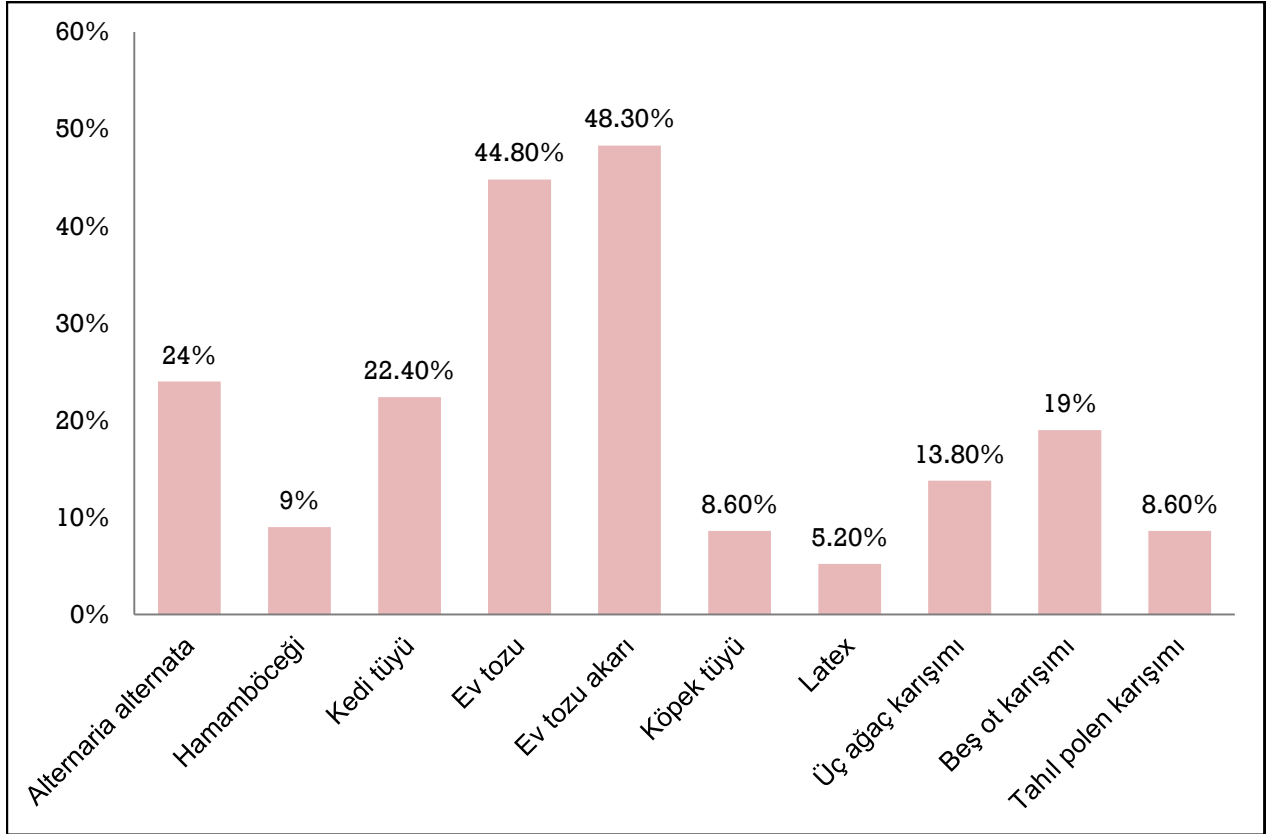
Astım kontrol durumunun değerlendirilmesinde; 20 hastanın kontrol altında (%10.3), 90 hastanın kısmi kontrol altında (%46.2), 85 hastanın ise kontrol dışı (%43.6) olduğu görüldü (Şekil 4).

Şekil 3: Astım kontrol durumu



195 hastanın 58'inin (%29.7) daha önceki prick test kayıtları değerlendirildi. 14 hastada *alternaria alternata* (%24), 11 hastada hamamböceği (%9), 13 hastada kedi tüyü (%22.4), 26 hastada ev tozu (%44.8), 28 hastada ev tozu akarı (%48.3), 5 hastada köpek tüyü (%8.6), 3 hastada latex (%5.2), 8 hastada üç ağaç karışımı (%13.8), 11 hastada beş ot karışımı (%19), 5 hastada tahıl polen karışımı (8.6) allerjen olarak saptandı (Şekil 5).

Şekil 4: Allerjenlerin dağılımı



Astım kontrol durumunun; yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, tiroid disfonksiyonu, gastroözefageal reflü, allerjik rinit, alerjik konjonktivit, kronik sinüzit, atopi öyküsü ile ilişkisi olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Yine astım tanı süresi ile astım kontrolü arasında ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Olguların dinamik solunum fonksiyon testleri, vücut pletismografisi, difüzyon kapasitesi ve FeNO ölçümlerinin ortanca değerleri tablo 10'da belirtilmiştir. FEV₁ ortanca değeri %95 (81-106) olup hastaların 149'unda (%76) FEV₁% değerinin %80'in üzerinde olduğu görülmüştür.

Tablo 10: Solunum fonksiyon testi ortalamaları

	Minimum	Maksimum	Ortanca değer
FVC (L)	1.72	6.12	2.9 (3.3-3.8)
FVC (beklenenin yüzdesi)	54	155	104 (93-113)
FEV ₁ (L)	1.08	7.2	2.6 (2.1-3)
FEV ₁ (beklenenin yüzdesi)	36	150	95 (81-106)
FEV/FVC	43	97	78 (72-83)
FEF ₂₅₋₇₅ (beklenenin yüzdesi)	13	152	66 (47-87)
PEF (beklenenin yüzdesi)	34	144	90 (76-102)
TLC (beklenenin yüzdesi)	76	198	105 (96-117)
VC (beklenenin yüzdesi)	55	159	106 (95-118)
RV (beklenenin yüzdesi)	21	389	109 (87-139)
FRC (beklenenin yüzdesi)	49	253	115 (94-135)
DLCO (beklenenin yüzdesi)	54	141	91 (81-100)
DLCO/VA (beklenenin yüzdesi)	68	133	92 (84-103)
FeNO (ppb)	5	134	22 (14-42)

Astım kontrol testi parametreleri ile solunum fonksiyon testleri arasındaki korelasyonu saptamada Spearman testi kullanıldı. Buna göre FVC(L)'de istatistiksel anlamlılığa yakın sonuç dışında diğer SFT parametreleri ile AKT soruları arasında korelasyon saptanmadı. (Tablo 11). Aynı analiz kadın ve erkek gruplar arasında yapıldığında yine anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 11: SFT ve AKT parametrelerinin korelasyon tablosu

		AKT1	AKT2	AKT3	AKT4	AKT5	AKT total
FVC (L)	r:	0.14	0.05	0.01	0.13	0.10	0.10
	p:	0.04	0.48	0.85	0.07	0.15	0.15
FVC (yüzde)	r:	0.03	0.01	-0.02	0.07	0.04	0.04
	p:	0.67	0.83	0.73	0.32	0.55	0.54
FEV ₁ (L)	r:	0.12	0.01	0.004	0.09	0.10	0.07
	p:	0.08	0.86	0.95	0.20	0.14	0.27
FEV ₁ (yüzde)	r:	0.06	0.042	-0.02	0.04	0.103	0.067
	p:	0.36	0.55	0.73	0.55	0.153	0.35
FEV/FVC	r:	-0.002	-0.20	-0.60	-0.59	0.057	-0.29
	p:	0.98	0.78	0.40	0.41	0.42	0.68
FEF ₂₅₋₇₅ (yüzde)	r:	0.051	0.020	-0.031	0.014	0.089	0.032
	p:	0.47	0.78	0.67	0.84	0.21	0.65
PEF (yüzde)	r:	0.073	0.058	0.05	0.061	0.10	0.10
	p:	0.30	0.42	0.48	0.39	0.14	0.15
TLC (yüzde)	r:	-0.063	-0.003	-0.78	0.011	-0.057	-0.020
	p:	0.37	0.96	0.27	0.87	0.42	0.77
VC (yüzde)	r:	0.023	0.02	-0.036	0.04	0.04	0.03
	p:	0.748	0.75	0.61	0.51	0.55	0.65
RV	r:	-0.08	-0.03	-0.07	-0.01	-0.09	-0.05
	p:	0.21	0.62	0.27	0.85	0.20	0.44
FRC (yüzde)	r:	-0.08	-0.03	-0.03	-0.02	-0.053	-0.04
	p:	0.22	0.67	0.64	0.76	0.46	0.54
DLCO (yüzde)	r:	0.06	0.04	-0.07	0.02	0.003	0.025
	p:	0.35	0.54	0.31	0.69	0.97	0.72
DLCO/VA (yüzde)	r:	0.06	0.02	-0.04	-0.16	-0.14	0.002
	p:	0.4	0.69	0.51	0.82	0.84	0.97
FeNO (ppb)	r:	-0.042	-0.05	-0.034	0.02	-0.05	-0.04
	p:	0.56	0.94	0.64	0.7	0.47	0.52

Olguların SFT sonuçları; AKT'ye göre belirlenmiş tam kontrol, kısmi kontrol ve kontrol dışı gruplarına göre karşılaştırıldığında, astımın kontrol durumuna göre SFT değerlerinde anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 12).

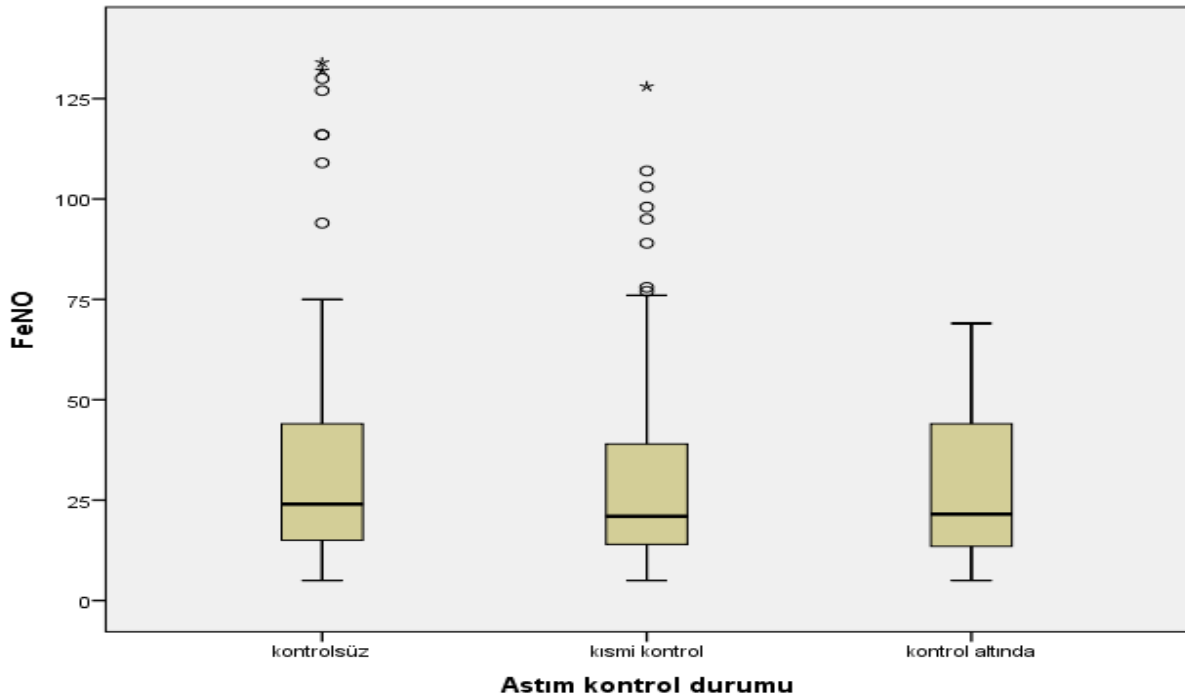
Tablo 12: Astım kontrol durumuna göre SFT parametrelerinin karşılaştırması				
	Tam kontrol n:20	Kısmi Kontrol n:90	Kontrol dışı n:85	p
FVC (L)	3.62 (2.2-3.6)	3.43 (2.9-3.9)	3.3 (2.8-3.6)	0.39
FVC (yüzde)	95 (87-115)	106 (94-113)	103 (92-113)	0.37
FEV₁ (L)	2.52 (2-2.9)	2.71 (2.2-3.1)	2.59 (2.1-2.9)	0.4
FEV₁ (yüzde)	83(78-106)	98 (83-109)	94 (79-103)	0.29
FEV₁/FVC	76 (69-82)	78 (74-83)	79 (71-82)	0.48
FEF₂₅₋₇₅ (yüzde)	52 (46-86)	69 (48-91)	65 (44-86)	0.39
PEF (yüzde)	93 (76-100)	91 (79-102)	85 (71-102)	0.28
TLC (yüzde)	98 (92-119)	107 (99-118)	103 (94-117)	0.17
VC (yüzde)	100 (90-122)	107 (96-119)	106 (94-117)	0.51
RV (yüzde)	97 (77-134)	113 (90-141)	108 (89-142)	0.25
FRC (yüzde)	101 (93-133)	115 (98-135)	115 (92-132)	0.75
DLCO (yüzde)	96 (80-102)	90 (80-99)	91 (82-100)	0.69
DLCO/VA (yüzde)	90 (86-110)	91(81-103)	93 (85-102)	0.74
FeNO	22 (15-46)	21 (13-39)	24 (15-44)	0.67

Olguların FeNO düzeylerine göre astım kontrol durumu değerlendirildi. FeNO değerleri 25 ppb altı, 25-50 ppb arası ve 50 ppb üzeri olmak üzere üç gruba ayrıldı. Pearson ki kare testi yapıldığında FeNO grupları arasında, kontrol durumu açısından anlamlı fark saptanmadı

($p=0.87$) (Tablo 13). Olgular FeNO değerine göre 25 ppb ve 25 ppb üzeri şeklinde sınıflandırıldığında yine astım kontrolü açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.54$).

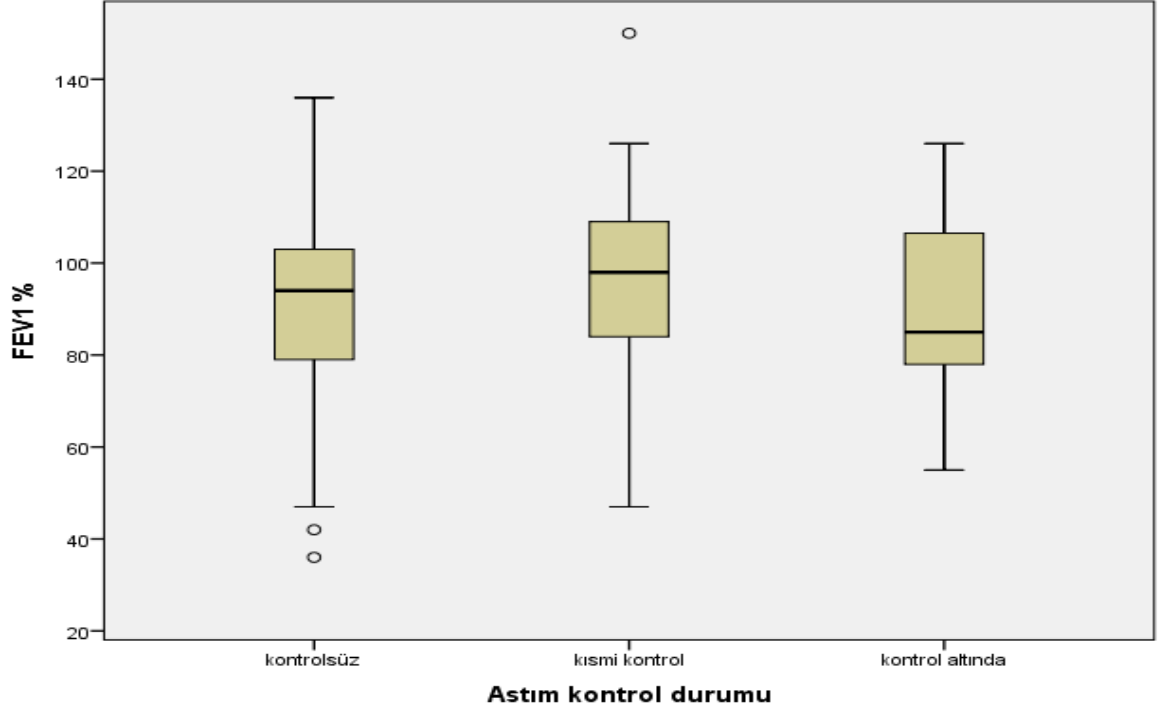
Tablo 13: FeNO düzeylerine göre astım kontrol durumu			
	Tam kontrol	Kısmi kontrol	Kontrol dışı
	n:20	n:90	n:95
FeNO <25 ppb (n:107)	11 (%10.3)	52 (%48.6)	44 (%41.1)
FeNO 25-50 ppb (n:50)	5 (%10)	22 (%44)	23 (%46)
FeNO >50 ppb (n:38)	4 (%10.5)	16 (%42.1)	18 (%47.4)

Şekil 5: Astım kontrol durumu ve FeNO ilişkisi ($p>0.05$)

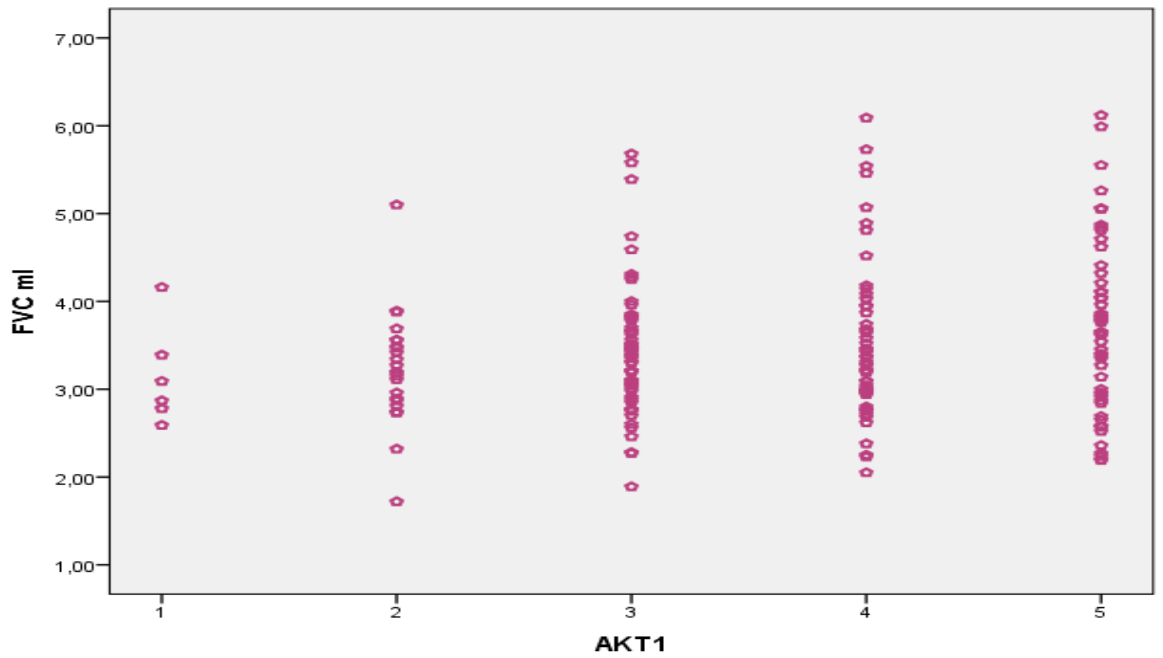


Olguların FEV₁ düzeylerine göre astım kontrol durumu değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.87$) (Şekil 6).

Şekil 6: Astım kontrol durumu ve FEV₁ ilişkisi ($p>0.05$)

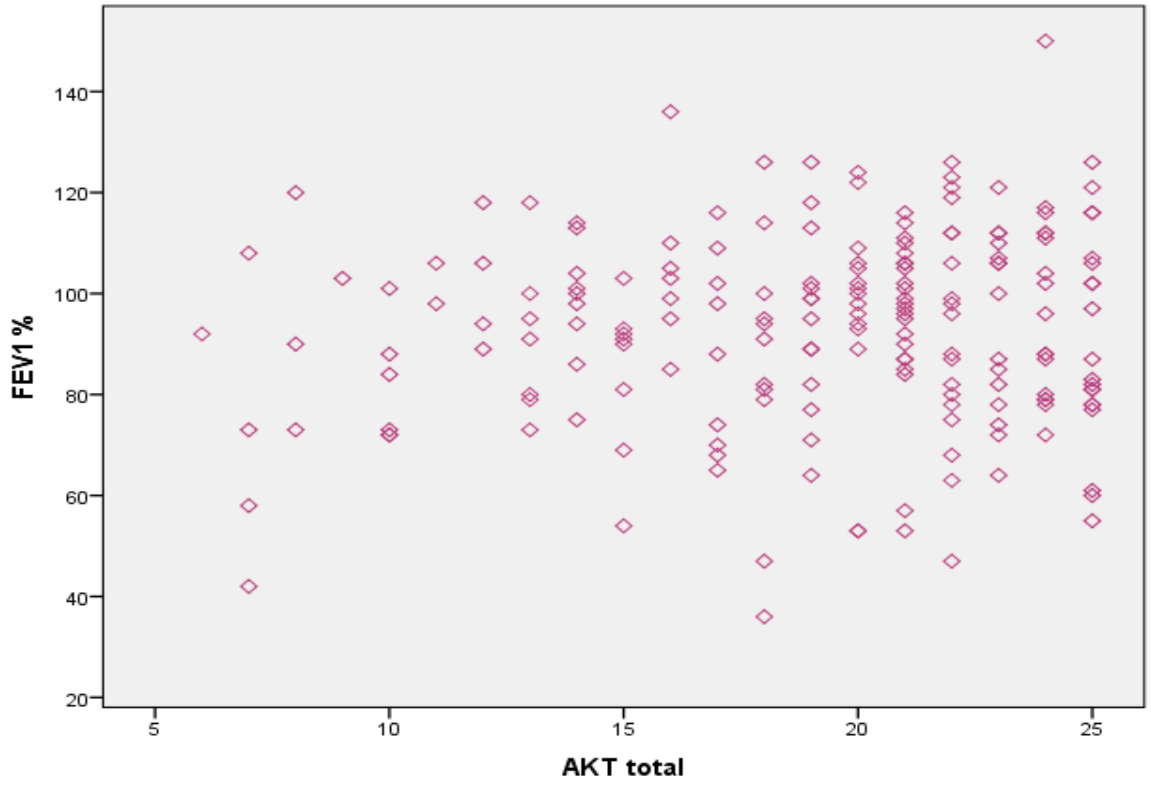


Şekil 7: AKT 1 ile FVC korelasyon tablosu ($p =0.04$)



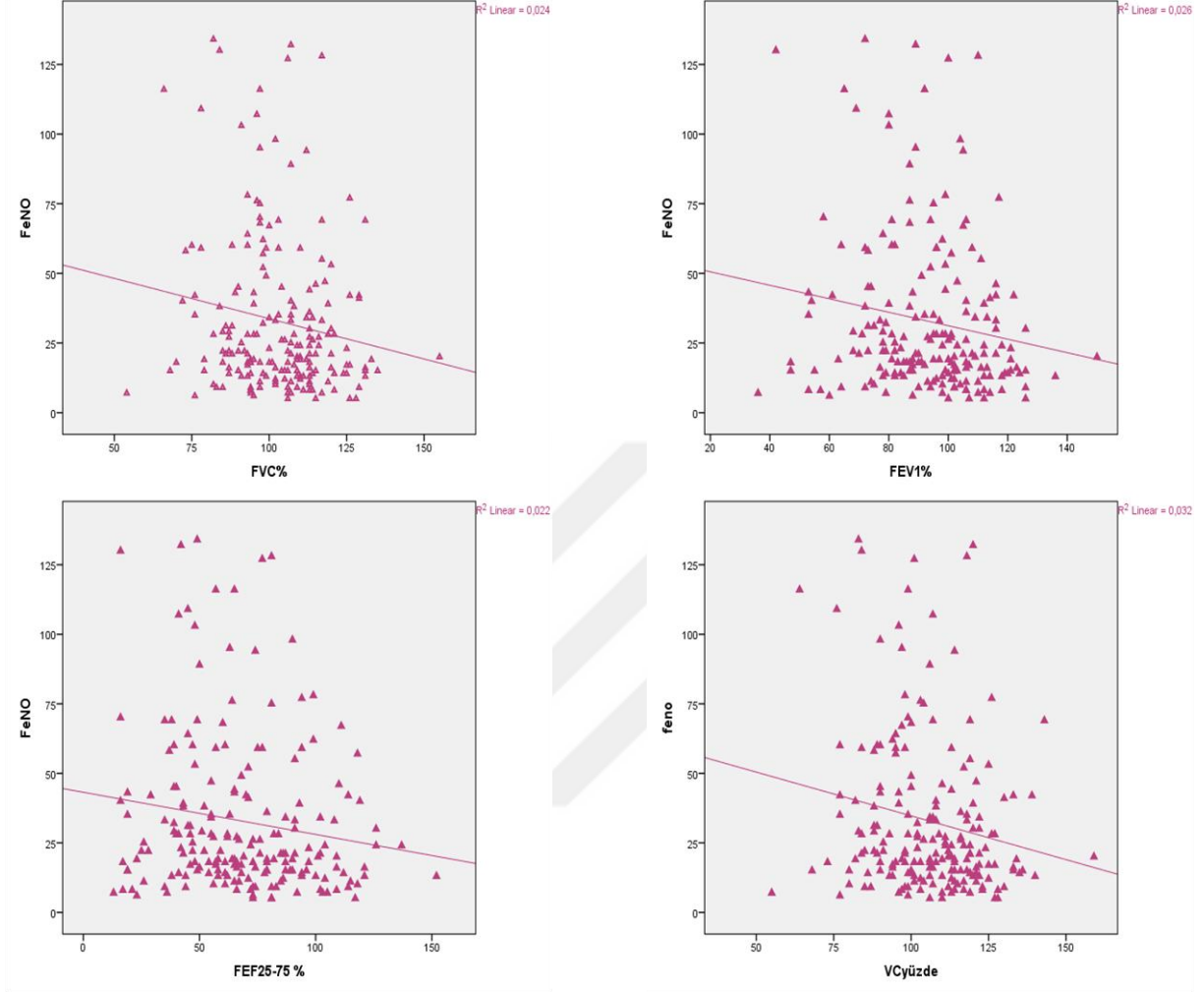
Astım kontrol testi ilk sorusu ile FVC arasında istatistiksel anlamlılığa yakın ilişki olduğu görüldü ($p=0.04$) (Şekil 7). AKT total puanı ile FEV₁ ya da diğer solunum fonksiyon parametreleri arasında anlamlı korelasyon görülmedi ($p>0.05$) (Şekil 8).

Şekil 8: AKT total ile FEV₁ % korelasyon tablosu ($p >0.05$)



FeNO ile diğer solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldığında FVC% ile ($r=-0.15$, $p=0.03$), FEV₁% ile ($r=-0.16$, $p=0.024$), FEF₂₅₋₇₅% ile ($r=-0.14$, $p=0.03$) ve VC% ile ($r=-0.17$, $p=0.01$) ile korelasyon saptandı (Şekil 9).

Şekil 9: FeNO ile FVC%, FEV₁%, FEF₂₅₋₇₅%, VC%'nin negatif korelasyon tablosu ($p < 0.05$)



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma ile klinik pratikte astım kontrolünü değerlendirmede sıklıkla kullanılan astım kontrol testi parametrelerinin; dinamik solunum fonksiyon testleri, vücut pletismografisi, DLCO ve FeNO ölçümleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda AKT 1.soru ile FVC (L) arasında istatistiksel anlamlılığa yakın sonuç olduğu görülmüştür ($p=0.04$). Bu sonucun kliniğe anlamlı yansımalarının bulunmadığı düşünülmüştür. Bir diğer sonuç olarak FeNO düzeylerinin FVC%, FEV₁%, FEF₂₅₋₇₅%, VC% ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur ($p<0.05$). Astımda havayollarındaki inflamasyon ve daralmanın birlikte olması bu sonucun nedeni olarak düşünülmüştür.

Literatürde astım tanı ve takibinde kullanılan kontrol anketleri, solunum fonksiyon testleri, inflamasyonu gösteren belirteçler üzerine birçok araştırma mevcuttur. Bu araştırmalar son yıllarda güncel kılavuzlar rehberliğinde astımda kontrol kavramını değerlendirme, astım fenotiplerinin belirlenmesi, astımda inflamasyonun baskılanması gibi konuların gündeme gelmesini beraberinde getirmiştir. Astım kontrol testindeki her bir parametrenin ayrı ayrı incelenmesi ve objektif veriler olan solunum fonksiyon testleri ile kıyaslaması nedeniyle literatürden farklı olan bu çalışmada subjektif ve objektif verilerin kliniğe yansımaları irdelenmiştir.

Astım kontrolünün değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan AKT, 2004 yılında Nathan ve arkadaşları(4) tarafından 471 hastanın dahil edildiği bir klinik çalışma ile oluşturulmuştur. Bu kontrol anketi, bugüne kadar birçok araştırmada kullanılmış ve astımda kontrole dayalı değerlendirmenin önemini göstermiştir. AKT, hastanın kendi değerlendirmesine dayanan bir test olmakla beraber, farklı kültürel ve dil yapılarından etkilenmediği çalışmalarca gösterilerek birçok dilde validasyonu yapılmıştır (85-87). AKT'nin Türkçe versiyonunun validasyonu 2013 yılında yapılmıştır (3).

Nathan ve arkadaşlarının(4) astım kontrol testini geliştirdiği 471 olguluk çalışmasında; uzman görüşüne göre kontrol durumu belirlenmiş, anket için kullanılabilecek 5 soruluk taslak oluşturulmuş ve solunum fonksiyon testi yapılmıştır. Anketin, klinisyen hekimin kontrol sınıflandırması ile korele olduğu, aynı zamanda total anket skorunun; FEV₁% değerleri ile (%30-59, %60-79, %80-100, %101-140 şeklinde gruplandırıldığında) korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur ($F=3.8$, $p=0.0099$). Çalışmada FEV₁ ortanca değeri %84.9 (30-140) bulunmuş ve hastaların %60'ının FEV₁ değerinin %80'in üzerinde olduğu görülmüştür.

Schatz ve arkadaşlarının(81) yaptığı 313 hastayı kapsayan bir çalışmada 19 ve altı AKT puanının %71 sensitivite ve %71 spesifite ile kötü kontrolü yansıttığı gösterilmiştir. Bu

çalışmada 4-12 hafta ara ile yapılan 2 vizitte; AKT, klinisyenin kontrol değerlendirmesi ve FEV₁ ölçümleri sonucunda; AKT puanı ile klinisyenin belirlediği kontrol durumu arasında korelasyon görülmüştür ($r=0.44$ $p<0.05$), yine AKT puanı ile %FEV₁ arasında korelasyon görülmüştür ($r=0.29$, $p < 0.001$).

Uysal ve arkadaşlarının (3) yaptığı validasyon çalışmasında 220 hasta değerlendirilmiş ve total skor 19 olarak alındığında, kontrolsüz astımı değerlendirmede sensitivite %89 spesifite %78.2 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada, GINA kriterlerine göre belirlenen kontrol düzeyleri ile AKT arasında güçlü korelasyon görülmüştür ($r=0.68$, $p<0.001$). Aynı zamanda FEV₁ düzeyleri ile AKT kontrol durumu arasındaki korelasyonun düşük olduğu bildirilmiştir. Yunanistan'da yapılan AKT validasyon çalışmasında kesitsel olarak alınan AKT skoru ile %FEV₁ arasında ılımlı bir korelasyon olduğu görülmüştür ($r = 0.57$, $p < 0.001$).

441 hastanın dahil edildiği bir çalışmada eşik değerler, $AKT \geq 21$ tam kontrol, $AKT \leq 18$ kontrol dışı ve AKT 19-20 kısmi kontrol altında olarak belirlendiğinde bazal FEV₁ ile korelasyon ($r = 0.19$, $p < 0.01$) saptanmıştır(88).

Çalışmamızda AKT ile FEV₁ arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Her kadar literatürdeki çalışmalardan bazıları AKT ile FEV₁ arasında ılımlı bir korelasyondan söz etse de solunum fonksiyon testleri ile astım semptomları arasındaki korelasyonun güçlü olmadığı bilinmektedir (89). AKT'nin daha çok semptomların sorgulandığı bir anket olması bu sonucun üzerinde etkilidir. Diğer yandan AKT ile FEV₁ arasında anlamlı korelasyonun saptandığı Nathan ve arkadaşlarının(4) yaptığı çalışmada FEV₁ ortanca değeri %84.9 (30-140) iken hastaların %60'ının FEV₁ değerinin %80'in üzerinde olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise FEV₁ ortanca değeri %95 (81-106) ve hastaların %76'sının FEV₁ değeri %80'in üzerindedir. Hasta popülasyonundaki %FEV₁ düzeyindeki yüksekliğin bu sonucu oluşturabileceği düşünülmüştür.

Literatürde belirtilen astım kontrol durumuna bakıldığında; ülkemizde 2014 yılında yapılan bir çalışmada astımlı hastaların %48.9'unun tam ve kısmi kontrol altında, %51.1'inin ise kontrol dışı olduğu belirlenmiştir (90). 2006 yılında yapılan AIRET çalışmasında Türkiye'deki hastaların %1.3'ünün GINA kriterlerine göre tam kontrol altında olduğu; bununla beraber hastaların %45'inin kendisini kontrol altında hissettiği bildirilmiştir.(91). İspanya'da yapılan bir çalışmada hastaların %27.4'ü kontrol altında, %34.2'si kısmi kontrol altında, %38.3'ü ise kontrol dışı olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ise bu oranlar; tam kontrol için %10, kısmi kontrol grubu için %46, kontrol dışı grup için % 44 olarak tespit edilmiştir.

Ekshale edilen havadaki nitrik oksid miktarı, astım hastalarında balgam ve bronkoalveoler lavaj eozinofilisi ile korelasyon gösteren; havayolundaki eozinofilik inflamasyonu yansıtan noninvaziv, güvenilir bir prosedürdür(92). Bununla beraber FeNO'yu arttıran ya da azaltan durumlar, bu testin klinik değerlendirmesinde sorun oluşturabilmektedir. Örneğin astım ile sıklıkla birlikte olabilen alerjik rinit varlığı, nitrattan zengin beslenme, erkek cinsiyet, menstrual dönem, farklı etnik gruplar ve bronkodilatör tedavi kullanımı ile FeNO düzeyinde artış görülmektedir. Sigara kullanımı, alkol alımı, inhale kortikosteroid tedavisi, silier diskinezi varlığı, astım dışı pulmoner hastalıklar, spirometrik manevra ve egzersiz ile FeNO düzeyinin azaldığı gösterilmiştir(93).

Khalili ve arkadaşlarının(5) yaptığı 100 olgu içeren (6-86 yaş arası, ortanca yaş 42) bir çalışmada FeNO düzeyleri ile 5 astım kontrol belirteci [ACQ, AKT, GINA, Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı (NAEPP) rehberi] ilişkisi araştırılmıştır. Yüksek FeNO düzeyi olarak; 12 yaş altı çocuklarda >25 ppb, 12 yaş üzeri hastalarda >35 ppb baz alındığında kontrol altındaki astımlıların %26 -%35.3'ünün, kontrol dışındaki astımlıların ise %34.8 - %40.7'sinin yüksek FeNO düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. 5 kontrol belirteci ile FeNO arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir.

Ferrer ve arkadaşlarının(94) 6-14 yaş arası iyi kontrol altında astımı olan 28 çocuk hasta ile yaptığı çalışmasında; asemptomatik dönemde, tedavi gereksiniminin olmadığı ve normal FEV₁ değerine sahipken ölçülen FeNO değerinin, 12-144 ppb (median 48 ppb) arasında değiştiği görülmüştür. Takip eden 6 ay içerisinde astım atak geçiren çocukların çoğunda bazal FeNO değerinin; median değer veya bu değerinin altında olduğu bulunmuştur.

416 hastanın dahil edildiği bir çalışmada astımın farklı fenotiplerinde FeNO düzeyi araştırılmış ve kontrol edici tedavi altındaki bu hastalara AKT, FeNO ve spirometrik inceleme uygulanmıştır. Çalışmada AKT ile FeNO arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($r = -0.31$, $p < 0.02$). Hastaların %63'ünde AKT değeri 20'nin üzerinde olmasına rağmen FeNO düzeyi 35 ppb'nin altında bulunmuştur. Yine hastaların %37'sinde AKT 20'nin altında iken FeNO değeri düşük saptanmıştır. Alerjik rinit, alerjik konjonktivit ve pozitif deri prick test varlığında FeNO düzeyinin yüksek olduğu bulunmuş ve farklı astım fenotiplerinde FeNO düzeylerinin değişebileceği belirtilmiştir (95).

Pisi ve arkadaşlarının(96) 348 olgu ile yaptığı bir çalışmada vücut kitle indeksi 25-30 arası olan astımlı hastalarda AKT, FeNO ve spirometrik ölçümler yapılmıştır. Bu hastalarda astım kontrol durumunun ve %FEV₁, %FVC, FEV₁/FVC değerlerinin normal vücut kitle

indeksine sahip kişilere göre daha kötü olduğu saptanmış ancak FeNO düzeylerinde anlamlı farklılık görülmemiştir.

Shirai ve arkadaşlarının(97) yaptığı 105 olguluk bir çalışmada AKT ile FeNO ilişkisi araştırılmıştır. AKT değeri 8-25 arasında (median 24) ve astım kontrol oranı %42.8 olarak saptanan bu çalışmada AKT skoru ile FeNO değerinin zayıf korele olduğu belirtilmiştir ($r = -0.310$). AKT ile objektif solunum fonksiyon testlerinin, kontrolü değerlendirmede birlikte kullanılması gerektiği vurgulanmıştır.

Çalışmamızda AKT ile FeNO arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$). Birçok çalışmada astım kontrolünün yalnızca tek bir parametre ile, özellikle de hastanın semptom algısı ile değerlendirilemeyeceği belirtilmiştir (98). Bununla beraber literatürde AKT ile FeNO arasında korelasyon olduğunu saptayan çalışmalar da mevcuttur (99). Son yıllarda özellikle farklı astım fenotiplerinin vurgulanması ile astıma yaklaşım da farklılaşmıştır. Bu fenotipik etkenler ve FeNO'nun, özellikle astım ile sık rastlanan bazı durumlarda (özellikle alerjik hastalıklarda) farklı sonuçlar vermesi düşünüldüğünde literatürdeki farklı bulguların elde edilmesi doğaldır.

Solunum fonksiyon testlerinden difüzyon kapasitesinin artışı daha çok, akciğer hacimlerinin artış durumu, obezite ve astımda görülebilir (100). İleri astımda ise akciğer ventilasyon perfüzyon dengesinin bozulmasına bağlı olarak DLCO'da azalma görülebilir (55). Çalışmamızda astım kontrol durumu ile DLCO arasında bir korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Akciğer hacimleri ile ilgili yapılan araştırmalarda RV/TLC ve RV'nin, havayolu obstrüksiyon derecesi ile korele olduğu gösterilmiştir(52). Her ne kadar havayolu obstrüksiyonunun olduğu durumlarda RV, TLC, RV/TLC oranı artsa da bu değerler astım, KOAH ya da diğer obstrüktif akciğer hastalıklarını ayırt etmede katkı sağlamaz. Yine de klinik olarak tedavi kararına katkı sağlaması beklenen durumlarda; FEV₁ normal limitlere yakın ise RV değişkenliğinin kullanılabileceği bildirilmektedir (101). Çalışmamızda astım kontrol durumu ile akciğer hacimleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Çalışmamızda, FeNO düzeylerinin FVC%, FEV₁%, FEF₂₅₋₇₅%, VC% ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur ($p < 0.05$). 2012 yılında Wang ve arkadaşlarının(102) yaptığı bir çalışmada hafif ve orta ağırlıktaki 65 astımlı hasta çalışmaya alınmış ve 1 yıl boyunca olgular izlenerek AKT skoru, FEV₁ ve FeNO takipleri (bazal değer, 3. ay, 6. ay ve 12. ay) yapılmıştır. Bu çalışmada takipler esnasında ölçülen tüm FeNO ve FEV₁ değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. 2004 yılında 37 çocuk hasta ile (yaş aralığı 7.2-14.4,

median= 10.9) yapılan bir çalışmada FeNO ile FEV₁ arasında ($p<0.0059$, $r=0.468$) ve FeNO ile FEF₂₅₋₇₅ ($p<0.0098$, $r=0.439$) anlamlı korelasyon saptanmıştır(103). Bununla birlikte literatürde FeNO ile FEV₁ arasında ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da bulunmaktadır(104). Astımda havayolu daralması ve inflamasyonun, hastalığın patofizyolojisindeki birlikteliği göz önünde bulundurulduğunda FeNO ile dinamik solunum fonksiyon testlerinin obstrüksiyonu gösteren parametreleri arasındaki ilişki tabiidir.

Sonuç olarak astım kontrolünde kullanılan AKT'nin; astım patofizyolojisinde önemli rol oynayan, havayolu obstrüksiyonu ve inflamasyonunu değerlendirebilen solunum fonksiyon testleri ile kıyaslandığında kendi içinde tutarlı olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber güncel rehberlerin de önerdiği gibi kontrolü değerlendirmede; kişisel özellikler, kontrol anketleri ve solunum fonksiyon testlerinin birlikte değerlendirilmesi en uygun yaklaşım olacaktır.

6. EKLER

EK 1:

TEZ VERİ FORMU

“Astım kontrol testi parametrelerinin objektif veriler ışığında karşılaştırılması”

AD SOYAD:

YAŞ:

CİNSİYET:

TELEFON NO:

DOSYA NUMARASI:

MESLEK:

ASTIM TANI SÜRESİ (AY):

KULLANILAN İLAÇLAR: İKS , İKS+LABA , LTA , İKS+LABA+LTA

İKS+LTA , İKS+LABA+LTA+TEOFİLİN ,

OKSİJEN TEDAVİSİ

DİĞER (.....)

EK HASTALIKLAR:

HT , DM , TİROİD BOZUKLUĞU , GÖR

ALLERJİK RİNİT , ALLERJİK KONJONKTİVİT

KRONİK SİNÜZİT

DİĞER (.....)

SİGARA ÖYKÜSÜ:

HİÇ İÇMEMİŞ

ESKİDEN İÇMİŞ

(10 paket/yıldan az)

PAKET/YIL:.....

ATOPI ÖYKÜSÜ :

VAR

YOK

PRICK TEST + İSE ALLERJEN:.....

Astım kontrol testi

1) Son 4 hafta içerisinde astımınız sizin işte, okulda veya evde yapmak istediklerinizi ne sıklıkta engelledi?

Her zaman O Çoğu zaman O Bazen O Çok az O Hiçbir zaman O

2) Son 4 hafta içinde ne kadar sıklıkta nefes darlığı hissettiniz?

Her zaman O Çoğu zaman O Bazen O Çok az O Hiçbir zaman O

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

Her zaman O Çoğu zaman O Bazen O Çok az O Hiçbir zaman O

4) Son 4 hafta içerisinde rahatlatıcı inhaler cihazınızı ya da salbutamol türü nebülizer ilacınızı kaç kez kullandınız?

Her zaman O Çoğu zaman O Bazen O Çok az O Hiçbir zaman O

5) Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?

Her zaman O Çoğu zaman O Bazen O Çok az O Hiçbir zaman O

SOLUNUM FONKSİYON TESTİ PARAMETRELERİ

FENO (ppb):

TLC(%):

VC(%):

RV(%):

FRC(%):

DLCO/VA(%)

DLCO(adj%)

PEF(%):

FEV1/FVC:

FEV1 (%):

FEV1(L):

FVC (%):

FVC(L):

FEF 25-75(%)



7. KAYNAKLAR

1. GINA(Global Initiative for asthma: Küresel Astım Önleme ve Tedavi Girişimi) 2014.
2. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013 Mar;131(3):695-703. PubMed PMID: 23058645. Epub 2012/10/13. eng.
3. Uysal MA, Mungan D, Yorgancioglu A, Yildiz F, Akgun M, Gemicioglu B, et al. The validation of the Turkish version of Asthma Control Test. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2013 Sep;22(7):1773-9. PubMed PMID: 23143589. Epub 2012/11/13. eng.
4. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004 Jan;113(1):59-65. PubMed PMID: 14713908. Epub 2004/01/10. eng.
5. Khalili B, Boggs PB, Shi R, Bahna SL. Discrepancy between clinical asthma control assessment tools and fractional exhaled nitric oxide. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2008 Aug;101(2):124-9. PubMed PMID: 18727466. Epub 2008/08/30. eng.
6. Türk Toraks Derneği Avaçg. Astım tanı ve tedavi rehberi 2014 (Tanım ve genel bakış):1.
7. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma P. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
8. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13- to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2005 Dec;95(6):579-85. PubMed PMID: 16400899. Epub 2006/01/13. eng.
9. Ones U, Akcay A, Tamay Z, Guler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy*. 2006 Dec;61(12):1448-53. PubMed PMID: 17073876. Epub 2006/11/01. eng.
10. Demir E, Tanac R, Can D, Gulen F, Yenigun A, Aksakal K. Is there an increase in the prevalence of allergic diseases among schoolchildren from the Aegean region of Turkey? *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 2005 Sep-Oct;26(5):410-4. PubMed PMID: 16450577. Epub 2006/02/03. eng.
11. Bayram I, Guneser-Kendirli S, Yilmaz M, Altintas DU, Alparslan N, Bingol-Karakoc G. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *The Turkish journal of pediatrics*. 2004 Jul-Sep;46(3):221-5. PubMed PMID: 15503474. Epub 2004/10/27. eng.
12. Saraclar Y, Kuyucu S, Tuncer A, Sekerel B, Sackesen C, Kocabas C. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2003 Nov;91(5):477-84. PubMed PMID: 14692432.
13. Duksal F, Becerir T, Ergin A, Akcay A, Guler N. The prevalence of asthma diagnosis and symptoms is still increasing in early adolescents in Turkey. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2014 Jun;63(2):189-97. PubMed PMID: 24561770. Epub 2014/02/25. eng.
14. Talay F, Kurt B, Tug T, Kurt OK, Goksugur N, Yasar Z. The prevalence of asthma

and allergic diseases among adults 30-49 years of age in Bolu, Western Black Sea Region of Turkey. *La Clinica terapeutica*. 2014;165(1):e59-63. PubMed PMID: 24589962. Epub 2014/03/05. eng.

15. Rico-Rosillo G, Vega-Robledo GB, Silva-Garcia R, Oliva-Rico D. [Epigenetics, environment and asthma]. *Revista alergía Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico : 1993)*. 2014 Apr-Jun;61(2):99-109. PubMed PMID: 24915622. Epub 2014/06/11. *Epigenetica, medio ambiente y asma*. spa.

16. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999 Dec;104(6):1139-46. PubMed PMID: 10588993. Epub 1999/12/10. eng.

17. Sackesen C, Karaaslan C, Keskin O, Tokol N, Tahan F, Civelek E, et al. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. *Allergy*. 2005 Dec;60(12):1485-92. PubMed PMID: 16266379. Epub 2005/11/04. eng.

18. Lovinsky-Desir S, Miller RL. Epigenetics, asthma, and allergic diseases: a review of the latest advancements. *Current allergy and asthma reports*. 2012 Jun;12(3):211-20. PubMed PMID: 22451193. Pubmed Central PMCID: PMC3358775. Epub 2012/03/28. eng.

19. 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 Oct 23-29;364(9444):1505-12. PubMed PMID: 15500895. Epub 2004/10/27. eng.

20. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006 Mar;117(3):522-43. PubMed PMID: 16522450. Epub 2006/03/09. eng.

21. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 1;175(7):661-6. PubMed PMID: 17234901. Pubmed Central PMCID: PMC1899288. Epub 2007/01/20. eng.

22. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy*. 2006 Jan;61(1):79-84. PubMed PMID: 16364160. Epub 2005/12/21. eng.

23. Rasmussen F, Hancox RJ. Mechanisms of obesity in asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2014 Feb;14(1):35-43. PubMed PMID: 24300417. Epub 2013/12/05. eng.

24. Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004 Aug;114(2):254-9. PubMed PMID: 15316499. Epub 2004/08/19. eng.

25. Sekerel BE, Civelek E, Karabulut E, Yildirim S, Tuncer A, Adalioglu G. Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world? *Allergy*. 2006 Jul;61(7):869-77. PubMed PMID: 16792587. Epub 2006/06/24. eng.

26. Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2003 Oct;3(5):325-9. PubMed PMID: 14501429. Epub 2003/09/23. eng.

27. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010 Dec;65(12):1045-52. PubMed PMID: 20581410. Epub 2010/06/29. eng.

28. 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 May;161(5):1501-7. PubMed PMID: 10806145. Epub 2000/05/12. eng.
29. Baur X. A compendium of causative agents of occupational asthma. *Journal of occupational medicine and toxicology (London, England)*. 2013;8(1):15. PubMed PMID: 23706060. Pubmed Central PMCID: PMC3665602. Epub 2013/05/28. eng.
 30. Baur X, Bakehe P. Allergens causing occupational asthma: an evidence-based evaluation of the literature. *International archives of occupational and environmental health*. 2014 May;87(4):339-63. PubMed PMID: 23595938. Epub 2013/04/19. eng.
 31. Alper Z, Sapan N, Ercan I, Canitez Y, Bilgel N. Risk factors for wheezing in primary school children in Bursa, Turkey. *American journal of rhinology*. 2006 Jan-Feb;20(1):53-63. PubMed PMID: 16539296. Epub 2006/03/17. eng.
 32. 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 Dec 1;168(11):1308-11. PubMed PMID: 12893649. Epub 2003/08/02. eng.
 33. Nicolussi FH, Santos AP, Andre SC, Veiga TB, Takayanagui AM. Air pollution and respiratory allergic diseases in schoolchildren. *Revista de saude publica*. 2014 Apr;48(2):326-30. PubMed PMID: 24897055. Epub 2014/06/05. Poluicao do ar e doencas respiratorias alergicas em escolares. Eng
Por.
 34. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, et al. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *The European respiratory journal*. 2009 Apr;33(4):724-33. PubMed PMID: 19129285. Epub 2009/01/09. eng.
 35. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005 Jun;115(6):1109-17; quiz 18. PubMed PMID: 15940119. Epub 2005/06/09. eng.
 36. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *The New England journal of medicine*. 2011 May 26;364(21):2006-15. PubMed PMID: 21612469. Epub 2011/05/27. eng.
 37. Erle DJ, Sheppard D. The cell biology of asthma. *The Journal of cell biology*. 2014 Jun 9;205(5):621-31. PubMed PMID: 24914235. Pubmed Central PMCID: PMC4050726. Epub 2014/06/11. Eng.
 38. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May;161(5):1720-45. PubMed PMID: 10806180. Epub 2000/05/12. eng.
 39. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest*. 2003 Mar;123(3 Suppl):417S-22S. PubMed PMID: 12629009. Epub 2003/03/12. eng.
 40. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, Chan V, Fixman ED, Hamid QA, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004 Aug;114(2 Suppl):S2-17. PubMed PMID: 15309015. Epub 2004/08/17. eng.
 41. Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2008 Jun;38(6):872-97. PubMed PMID: 18498538. Epub 2008/05/24. eng.
 42. Kraft M, Martin RJ, Wilson S, Djukanovic R, Holgate ST. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jan;159(1):228-34. PubMed PMID: 9872843. Epub 1999/01/05. eng.
 43. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature reviews Immunology*. 2008 Mar;8(3):183-92. PubMed PMID: 18274560. Epub 2008/02/16.

eng.

44. Erle DJ, Sheppard D. The cell biology of asthma. *The Journal of cell biology*. 2014 Jun 9;205(5):621-31. PubMed PMID: 24914235. Pubmed Central PMCID: PMC4050726. Epub 2014/06/11. eng.
45. Hargreave FE, Nair P. The definition and diagnosis of asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2009 Nov;39(11):1652-8. PubMed PMID: 19622089. Epub 2009/07/23. eng.
46. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax*. 2008 May;63 Suppl 4:iv1-121. PubMed PMID: 18463203. Epub 2008/05/28. eng.
47. Kaplan AG, Balter MS, Bell AD, Kim H, McIvor RA. Diagnosis of asthma in adults. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2009 Nov 10;181(10):E210-20. PubMed PMID: 19770241. Pubmed Central PMCID: PMC2774375. Epub 2009/09/23. eng.
48. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet*. 1999 Jan 30;353(9150):364-9. PubMed PMID: 9950442. Epub 1999/02/09. eng.
49. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax*. 1994 Nov;49(11):1109-15. PubMed PMID: 7831626. Pubmed Central PMCID: PMC475271. Epub 1994/11/01. eng.
50. The National Asthma Council Australia. *Asthma Management Handbook*. Revised Updated 2006.
51. Woolcock AJ, Read J. Lung volumes in exacerbations of asthma. *The American journal of medicine*. 1966 Aug;41(2):259-73. PubMed PMID: 5912303. Epub 1966/08/01. eng.
52. Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, Beck KC, Enright PL. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest*. 1999 Jan;115(1):68-74. PubMed PMID: 9925064. Epub 1999/01/30. eng.
53. Miller A, Palecki A. Restrictive impairment in patients with asthma. *Respiratory medicine*. 2007 Feb;101(2):272-6. PubMed PMID: 16797172. Epub 2006/06/27. eng.
54. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. [Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Work Group on Standardization of Respiratory Function Tests. European Community for Coal and Steel. Official position of the European Respiratory Society]. *Revue des maladies respiratoires*. 1994;11 Suppl 3:41-52. PubMed PMID: 7973050. Epub 1994/01/01. Standardisation de la mesure du facteur de transfert (capacite de diffusion). Groupe de travail sur la standardisation des epreuves fonctionnelles respiratoires. Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier. Position officielle de l'European Respiratory Society. fre.
55. N. Yıldırım TD. Klinik Solunum Fonksiyon testleri. İstanbul2011. 111 p.
56. Cockcroft DW, Hargreave FE. Airway hyperresponsiveness. Relevance of random population data to clinical usefulness. *The American review of respiratory disease*. 1990 Sep;142(3):497-500. PubMed PMID: 2202243. Epub 1990/09/01. eng.
57. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlen B, et al. Indirect airway challenges. *The European respiratory journal*. 2003 Jun;21(6):1050-68. PubMed PMID: 12797503. Epub 2003/06/12. eng.
58. Leuppi JD, Brannan JD, Anderson SD. Bronchial provocation tests: the rationale for using inhaled mannitol as a test for airway hyperresponsiveness. *Swiss medical weekly*. 2002 Apr 6;132(13-14):151-8. PubMed PMID: 12070787. Epub 2002/06/19. eng.
59. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of

- the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jan;161(1):309-29. PubMed PMID: 10619836. Epub 2000/01/05. eng.
60. Kalyoncu AF, Coplu L, Selcuk ZT, Emri AS, Kolacan B, Kocabas A, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy.* 1995 May;50(5):451-5. PubMed PMID: 7573836. Epub 1995/05/01. eng.
 61. Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Walter Canonica G, Cruz AA, Kaliner MA, et al. State of World Allergy Report 2008: Allergy and Chronic Respiratory Diseases. *The World Allergy Organization journal.* 2008 Jun;1(Suppl 1 State of World Allergy Report 2008: Allergy and Chronic Respiratory Diseases):S1. PubMed PMID: 24764497. Pubmed Central PMCID: PMC3666143. Epub 2008/06/01. Eng.
 62. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jan;161(1):9-16. PubMed PMID: 10619791. Epub 2000/01/05. eng.
 63. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *The European respiratory journal.* 1993 Oct;6(9):1368-70. PubMed PMID: 7507065. Epub 1993/10/01. eng.
 64. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *The New England journal of medicine.* 1993 Dec 30;329(27):2002-12. PubMed PMID: 7504210. Epub 1993/12/30. eng.
 65. Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2005 Sep;35(9):1175-9. PubMed PMID: 16164444. Epub 2005/09/17. eng.
 66. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Aug 15;172(4):453-9. PubMed PMID: 15901605. Epub 2005/05/20. eng.
 67. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Aug 1;176(3):231-7. PubMed PMID: 17496226. Epub 2007/05/15. eng.
 68. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest.* 2010 Sep;138(3):682-92. PubMed PMID: 20822990. Epub 2010/09/09. eng.
 69. Wark PA, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG. Safety of sputum induction with isotonic saline in adults with acute severe asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2001 Nov;31(11):1745-53. PubMed PMID: 11696051. Epub 2001/11/07. eng.
 70. Popov T, Gottschalk R, Kolendowicz R, Dolovich J, Powers P, Hargreave FE. The evaluation of a cell dispersion method of sputum examination. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 1994 Aug;24(8):778-83. PubMed PMID: 7982128. Epub 1994/08/01. eng.
 71. Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest.* 2002 Apr;121(4):1051-7. PubMed PMID: 11948032. Epub 2002/04/12. eng.
 72. Duncan CJ, Lawrie A, Blaylock MG, Douglas JG, Walsh GM. Reduced eosinophil apoptosis in induced sputum correlates with asthma severity. *The European respiratory journal.* 2003 Sep;22(3):484-90. PubMed PMID: 14516139. Epub 2003/10/01. eng.
 73. Kips JC, Peleman RA, Pauwels RA. Methods of examining induced sputum: do differences matter? *The European respiratory journal.* 1998 Mar;11(3):529-33. PubMed

PMID: 9596097. Epub 1998/05/22. eng.

74. Bradding P, Green RH. Subclinical phenotypes of asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2010 Feb;10(1):54-9. PubMed PMID: 19907311. Epub 2009/11/13. eng.

75. Petsky HL, Kynaston JA, Turner C, Li AM, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007 (2):CD005603. PubMed PMID: 17443604. Epub 2007/04/20. eng.

76. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jan 15;177(2):148-55. PubMed PMID: 17947611. Epub 2007/10/20. eng.

77. O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, Ostlund O, Peterson S, Sears MR, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *The European respiratory journal*. 2010 Aug;36(2):269-76. PubMed PMID: 20110397. Epub 2010/01/30. eng.

78. Peters D, Chen C, Markson LE, Allen-Ramey FC, Vollmer WM. Using an asthma control questionnaire and administrative data to predict health-care utilization. *Chest*. 2006 Apr;129(4):918-24. PubMed PMID: 16608939. Epub 2006/04/13. eng.

79. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *The European respiratory journal*. 1999 Oct;14(4):902-7. PubMed PMID: 10573240. Epub 1999/11/26. eng.

80. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest*. 2002 Dec;122(6):2217-23. PubMed PMID: 12475866. Epub 2002/12/12. eng.

81. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006 Mar;117(3):549-56. PubMed PMID: 16522452. Epub 2006/03/09. eng.

82. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *The European respiratory journal*. 2005 Sep;26(3):511-22. PubMed PMID: 16135736. Epub 2005/09/02. eng.

83. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *The European respiratory journal*. 2013 Mar;41(3):507-22. PubMed PMID: 23397305. Epub 2013/02/12. eng.

84. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Apr 15;171(8):912-30. PubMed PMID: 15817806. Epub 2005/04/09. eng.

85. Vega JM, Badia X, Badiola C, Lopez-Vina A, Olaguibel JM, Picado C, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2007 Dec;44(10):867-72. PubMed PMID: 18097865. Epub 2007/12/22. eng.

86. Zhou X, Ding FM, Lin JT, Yin KS, Chen P, He QY, et al. Validity of Asthma Control Test in Chinese patients. *Chinese medical journal*. 2007 Jun 20;120(12):1037-41. PubMed PMID: 17637218. Epub 2007/07/20. eng.

87. Lababidi H, Hijaoui A, Zarzour M. Validation of the Arabic version of the asthma control test. *Annals of thoracic medicine*. 2008 Apr;3(2):44-7. PubMed PMID: 19561904. Pubmed Central PMCID: PMC2700459. Epub 2008/04/01. eng.

88. Alvarez-Gutierrez FJ, Medina-Gallardo JF, Perez-Navarro P, Martin-Villasclaras JJ, Martin Etchegoren B, Romero-Romero B, et al. [Comparison of the Asthma Control Test

(ACT) with lung function, levels of exhaled nitric oxide and control according to the Global Initiative for Asthma (GINA)]. *Archivos de bronconeumologia*. 2010 Jul;46(7):370-7. PubMed PMID: 20605310. Epub 2010/07/08. Relacion del test de control del asma (ACT) con la funcion pulmonar, niveles de oxido nitrico exhalado y grados de control segun la Iniciativa Global para el Asma (GINA). spa.

89. Shah S, Peat JK, Mazurski EJ, Wang H, Sindhusake D, Bruce C, et al. Effect of peer led programme for asthma education in adolescents: cluster randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2001 Mar 10;322(7286):583-5. PubMed PMID: 11238152. Pubmed Central PMCID: PMC26550. Epub 2001/03/10. eng.

90. Coban H, Aydemir Y. The relationship between allergy and asthma control, quality of life, and emotional status in patients with asthma: a cross-sectional study. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;10(1):67. PubMed PMID: 25642249. Pubmed Central PMCID: PMC4311476. Epub 2015/02/03. eng.

91. Sekerel BE, Gemicioglu B, Soriano JB. Asthma insights and reality in Turkey (AIRET) study. *Respiratory medicine*. 2006 Oct;100(10):1850-4. PubMed PMID: 16564685. Epub 2006/03/28. eng.

92. Grob NM, Dweik RA. Exhaled nitric oxide in asthma. From diagnosis, to monitoring, to screening: are we there yet? *Chest*. 2008 Apr;133(4):837-9. PubMed PMID: 18398112. Epub 2008/04/10. eng.

93. Bahna SL. Should exhaled nitric oxide measurement be part of routine asthma management? *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2012 Nov;109(5):289-91. PubMed PMID: 23062380. Epub 2012/10/16. eng.

94. Ferrer M, Jarque A, Tosca R, Michavila A. Is it necessary to treat all asthmatic children with raised levels of exhaled nitric oxide?: treating the patient or the data. *Allergologia et immunopathologia*. 2011 Sep-Oct;39(5):280-3. PubMed PMID: 21236551. Epub 2011/01/18. eng.

95. Gemicioglu B, Musellim B, Dogan I, Guven K. Fractional exhaled nitric oxide (FeNo) in different asthma phenotypes. *Allergy & rhinology (Providence, RI)*. 2014 Jan;5(3):157-61. PubMed PMID: 25565052. Pubmed Central PMCID: PMC4275462. Epub 2015/01/08. eng.

96. Pisi R, Aiello M, Tzani P, Marangio E, Olivieri D, Pisi G, et al. Overweight is associated with airflow obstruction and poor disease control but not with exhaled nitric oxide change in an asthmatic population. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2012;84(5):416-22. PubMed PMID: 22986286. Epub 2012/09/19. eng.

97. Shirai T, Furuhashi K, Suda T, Chida K. Relationship of the asthma control test with pulmonary function and exhaled nitric oxide. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2008 Dec;101(6):608-13. PubMed PMID: 19119704. Epub 2009/01/06. eng.

98. Veen JC, Smits HH, Ravensberg AJ, Hiemstra PS, Sterk PJ, Bel EH. Impaired perception of dyspnea in patients with severe asthma. Relation to sputum eosinophils. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Oct;158(4):1134-41. PubMed PMID: 9769272. Epub 1998/10/14. eng.

99. Papakosta D, Latsios D, Manika K, Porpodis K, Kontakioti E, Gioulekas D. Asthma control test is correlated to FEV1 and nitric oxide in Greek asthmatic patients: influence of treatment. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2011 Nov;48(9):901-6. PubMed PMID: 21923284. Epub 2011/09/20. eng.

100. Saydain G, Beck KC, Decker PA, Cowl CT, Scanlon PD. Clinical significance of elevated diffusing capacity. *Chest*. 2004 Feb;125(2):446-52. PubMed PMID: 14769723. Epub 2004/02/11. eng.

101. Ruppel GL. What is the clinical value of lung volumes? *Respiratory care*. 2012 Jan;57(1):26-35; discussion -8. PubMed PMID: 22222123. Epub 2012/01/10. eng.
102. Wang W, Huang KW, Wu BM, Wang YJ, Wang C. Correlation of eosinophil counts in induced sputum and fractional concentration of exhaled nitric oxide and lung functions in patients with mild to moderate asthma. *Chinese medical journal*. 2012 Sep;125(17):3157-60. PubMed PMID: 22932198. Epub 2012/08/31. eng.
103. del Giudice MM, Brunese FP, Piacentini GL, Pedulla M, Capristo C, Decimo F, et al. Fractional exhaled nitric oxide (FENO), lung function and airway hyperresponsiveness in naive atopic asthmatic children. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2004 Oct;41(7):759-65. PubMed PMID: 15584636. Epub 2004/12/09. eng.
104. Steerenberg PA, Janssen NA, de Meer G, Fischer PH, Nierkens S, van Loveren H, et al. Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial hyperresponsiveness, and blood eosinophilia in school children. *Thorax*. 2003 Mar;58(3):242-5. PubMed PMID: 12612304. Pubmed Central PMCID: PMC1746591. Epub 2003/03/04. eng.



