

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

BRONŞİAL ASTMALI ÇOCUKLARIN PROGNOZU:
RİSK FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Ersoy CİVELEK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bülent Enis ŞEKEREL

ANKARA
2004

TEŐEKKÖR

Bu çalışmada deęerlendirilen hastalar

ocuk Allerji ve Astma Ünitesi

akademik ve idari personelinin

yıllardır devam eden disiplinli ve özverili çalışmaları

sayesinde bir araya getirilmiřtir.

Ünite Başkanı Sayın Prof. Dr. Gönöl ADALIOęLU'nun şahsında,

ocuk Allerji ve Astma Ünitesi'nde çalışan

tüm akademik ve idari personele

teőekkör eder saygılarımı sunarım.

ÖZET

Civelek E.; Bronşial astmalı çocukların prognozu: Risk faktörlerinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2004.

Çocukluk çağında astımın prognozu ve tanı dönemindeki özelliklerin prognoz üzerine etkisi kısıtlı sayıda araştırmada incelenmiş ve birbirleri ile çelişen sonuçlara ulaşılmıştır. Bu nedenle özellikle farklı toplumlardaki durumları yansıtacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Ünitimizde genç erişkin döneme kadar izlenen astımlı hastaların prognozlarının ve tanı dönemindeki özelliklerin prognoz üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla en az altı yıldır takip edilen hastalar kontrole çağrıldılar ve zorlu akım hızları, akciğer hacimleri, bronşial hiperreaktivite (BHR), kan eozinofil sayıları ve serum IgE düzeyleri ölçüldü. Ayrıca deri testleri ve semptom sorgulaması yapıldı. Çalışmaya dahil edilen 115 hastanın klinik takip süreleri $11,2 \pm 0,3$ yıl (ortalama \pm SEM) ve SF testleri ile takip süreleri $9,2 \pm 0,2$ yıldır. Hastaların %53'ünün (n=61), profilaktik ilaç kullanmadıkları halde, son bir yıl içinde semptomlarının olmadığı, %26,1'inin (n=30) düzenli profilaktik ilaç kullanmaya devam ettiği ve %7,8'inin (n=9) ağır astımlı olduğu saptandı. Genç erişkin dönemde semptomların devam etme oranının kızlarda daha yüksek olduğu ($p < 0,05$) ve kız cinsiyetin semptomatik olmak için risk faktörü olduğu bulundu (OR=3,3; CI=1,25-8,33). Tanı döneminde FEV1'in ve FEV1/FVC oranının düşük olması, genç erişkin dönemde FEV1'in %80'den düşük olması için risk faktörü olarak bulundu (sırayla OR=1,047; CI=1,007-1,090 ve OR=1,090; CI=1,019-1,209). Bronşial provokasyon testi yapılan 104 hastanın %58,7'sinde (n=61) bronşial hiperreaktivite vardı. Tanı dönemindeki yüksek eozinofil sayısının genç erişkin dönemde BHR varlığı ve semptomatik olmak için risk faktörü olduğu (sırayla OR:3,723; CI=1,13-12,28 ve OR:4,27; CI=1,08-16,89) bulundu. Sonuç olarak kızların, tanı dönemlerinde SF'leri düşük ve obstrüktif olan ve eozinofil sayıları yüksek olan hastaların prognozlarının kötü olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, bu özellikleri taşıyan astımlıların daha yakın takip edilmeleri gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Astım, çocukluk çağı, solunum fonksiyonları, prognoz, eozinofil.

ABSTRACT

Civelek E.; The prognosis of childhood asthma: Analyses of risk factors. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara,2004.

The prognosis of childhood asthma and the predictive value of certain characteristics during diagnosis are investigated in a limited number of studies with inconsistent results indicating the need for further studies especially in different populations. Patients seen in a single clinic within last 12 years with at least 6 year lung functions follow up were contacted and invited for the study to perform a final work up including spirometry, lung volumes, methacolin inhalation test, allergy skin test and symptom history. Files were also reviewed in order to obtain characteristics on initial visit and annual lung functions. 115 asthmatic with a mean of $9,2\pm 0,2$ year(mean \pm SEM) lung function follow up and mean of $11,3\pm 0,2$ year clinical follow up were included into the study. Fifty-three percent were asymptomatic during preceding year, 29,1% were on prophylactic treatment and 7,8% showed features of severe asthma. Girls were more symptomatic during early adulthood and female gender appeared to be a risk factor of persistent symptoms ($3,30[1,250-8,330]$) (OR[95%CI]). Low FEV1 and FEV1/FVC on diagnosis were risk factors for having low FEV1 in early adulthood ($1,050[1,010-1,090]$ and $1,090[1,019-1,209]$ respectively). Out of 104 patients challenged with methacoline 57 found to have BHR (PC20<8mg/ml). High eosinophil count on diagnosis was risk factor for having BHR ($3,720[1,130-12,280]$) and being symptomatic in early adulthood ($1,003[1,001-1,004]$). Female gender, low lung functions and high eosinophil count on diagnosis were risk factors for unfavourable prognosis, indicating the need of close follow up of these patients.

Key words: Asthma, childhood, lung function tests, prognosis, eosinophil.

İÇİNDEKİLER**Sayfa No**

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Tanım.....	2
2.2. Astım prevalansı.....	2
2.3. Astımın sosyal boyutları.....	4
2.4. Astımda inflamatuvar süreç ve sonuçları	
2.4.1. Sensitizasyon.....	6
2.4.2. Akut inflamasyon.....	8
2.4.3. Kronik inflamasyon.....	9
2.4.4. "Remodeling".....	10
2.5. Astım gelişmesinde risk faktörleri	
2.5.1. Kişisel risk faktörleri.....	12
2.5.2. Çevresel risk faktörleri.....	15
2.6. Astımda solunum fonksiyonları	
2.6.1. Zorlu Ekspiratuvar Akımlar.....	16
2.6.2. Zirve Akım Hızları.....	19
2.6.3. Havayolu İletkenliği.....	20
2.6.4. Akciğer Hacimleri.....	21
2.6.5. Bronşial Hiperreaktivite.....	23
2.7. Solunum fonksiyon testlerinin prognozu	24
2.8. Solunum fonksiyon testlerinin prognozunda etkili olabilecek değişkenler.....	27
2.8.1. Cinsiyet.....	27
2.8.2. Astım başlangıç yaşı.....	27

2.8.3. Başlangıçtaki solunum fonksiyon testleri.....	27
2.8.4. Hastalığın süresi.....	27
2.8.5. Atopi.....	28
2.8.6. Bronşial hiperreaktivite.....	28
2.8.7. Eozinofil sayısı.....	28
2.8.8. Hastalığın başlangıçtaki şiddeti.....	29
2.8.9. Tedavi.....	29

3. MATERYAL VE METOD

3.1.Çalışma planı.....	31
3.2.Dahil edilme kuralları.....	31
3.3. Hariç tutulma kriterleri.....	31
3.4. Aday hastaların tespit edilmesi.....	31
3.5. Son kontrolde yapılanlar	
3.5.1. Zorlu ekspiratuvar akımların ölçülmesi.....	32
3.5.2. Akciğer hacimlerinin ölçülmesi.....	32
3.5.3. Bronşial provokasyon testlerinin yapılması.....	32
3.5.4. Deri testleri.....	33
3.5.5. Serum IgE ölçümü.....	34
3.5.6. Eozinofil sayımı.....	34
3.5.7. Astım şiddetinin derecelendirilmesi.....	34
3.6. Dosyaların geriye dönük olarak incelenmesi	35
3.7. Solunum fonksiyon testlerinin seçilmesi.....	35
3.8. Veri analizi.....	36

4.BULGULAR:

4.1. Hastalar.....	38
4.2. Son kontroldeki klinik özelliklerin, FEV1'in uzun süreli seyrinin ve son SF'lerin tanı dönemindeki bazı değişkenlere göre analizi	
4.2.1. Cinsiyet.....	43
4.2.2. Atopi.....	45
4.2.3. Ek atopik hastalık.....	47
4.2.4. Ailede astım.....	49
4.2.5.Duyarlılık türü.....	51
4.2.6. Şikayetlerin başlama yaşı.....	53

4.2.7. FEV1	55
4.2.8. FEV1/FVC	57
4.3. Tanı dönemindeki bazı değişkenlerin ve FEV1'in uzun süreli seyrinin son kontroldeki SF'ye göre analizi.	
4.3.1. FEV1.....	60
4.3.2. FEV1/FVC.....	61
4.3.3. BHR.....	63
4.3.4. Semptom durumu.....	65
4.4. Tanı dönemindeki ve son kontroldeki solunum fonksiyon testi değişkenlerinin, serum IgE düzeyinin ve total eozinofil sayısının birbirleri ilişkilerinin analizi.	
4.4.1. Tanı dönemi.....	68
4.4.2. Tanı dönemi-Son kontrol.....	68
4.4.3. Son kontrol.....	70
4.5. Son kontroldeki klinik özelliklerin ve SF testlerinin analizi.	
4.5.1. Semptom durumu.....	72
4.5.2. BHR.....	73
4.5.3. FEV1.....	75
4.5.4. FEV1/FVC.....	76
4.6. Son kontroldeki klinik özelliklerin, FEV1'in uzun süreli seyrinin ve son SF testlerinin immunoterapi uygulanma durumuna göre analizi.....	77
4.7. Genç erişkin dönemdeki düşük SFT ve kötü klinik durum için tanı dönemindeki bazı değişkenlerin risk faktörü olup olmadığının analizi.	
4.7.1. FEV1<%80.....	80
4.7.2. FEV1/FVC<80.....	81
4.7.3. BHR.....	82
4.7.4. Semptomatik olmak.	83
5. TARTIŞMA.....	85
6. SONUÇLAR-ÖNERİLER.....	97
7. KAYNAKLAR.....	100
8. EK : HASTALARIN LİSTESİ.....	114

SİMGELER VE KISALTMALAR

APC	Antijen sunan hücre
BHR	Bronşial hiperreaktivite
ECP	Eozinofilik katyonik protein
EPO	Eozinofil peroksidaz
ERV	Ekspiratuvar rezidüel hacim (Expiratory residüel volüme)
FEF ₂₅₋₇₅	Zorlu ekspiriyumun %25-75 arası akım hızı (Forced expiratory flow rate %25-75)
FEV1	Zorlu ekspiriyum 1. saniye hacmi (Forced expiratory volüme in 1 second)
FRC	Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (Functional residüel capacity)
FVC	Zorlu vital kapasite (Forced vital capacity)
GM-CSF	Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
IC	İnspiratuvar Kapasite (Inspiratory capacity)
IL	İnterlökin
INF- γ	İnterferon- γ
IRV	İnspiratuvar rezidüel hacim (Inspiratory residüel volüme)
LT	Lökotrien
PAF	Trombosit aktive edici faktör (Platelet activating faktör)
PC20	FEV1'de %20 düşüğe neden olan provakatif konsantrasyon
PEF	Ekspiratuvar zirve akım hızı (Peak expiratory flow)
PG	Prostaglandin
RANTES	"Regulated by activation normal T-cell expressed and secreted"
Raw	Hava yolu direnci
RV	Rezidüel hacim (Residüel volüme)
SF	Solunum fonksiyonları
sGaw	Spesifik hava yolu iletkenliği
sVCAM-1	Soluble vasküler hücre adhezyon molekülü-1
Th	Yardımcı T hücresi ("hepler" T cell)
TLC	Total akciğer kapasitesi (Total lung capacity)

TNFα	Tümör nekrozis faktörü-α
VC	Vital kapasite (Vital capacity)
V_T	Tidal hacim (Tidal volüm)



ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 2.1. "ISAAC" çalışmasına göre farklı ülkelerdeki astım prevalansları.	3
Şekil 2.2 . Normal ve astımlı iki bronş biyopsisinin mikroskopik görünümü.	5
Şekil 2.3. T lenfositlerin farklılaşması, Th-2 lenfositlerden salınan mediyatörler ve etkileri.	7
Şekil 2.4. Th-2 lenfositler ve bazofiller tarafından IgE sentezinin düzenlenmesi.....	8
Şekil 2.5. Degranüle olan bir mast hücrenin elektron mikroskopik görünümü.....	9
Şekil 2.6. Astımda akut ve kronik inflamasyonun gelişimi ve FEV1 üzerine etkileri.....	10
Şekil 2.7. Akut ve kronik inflamasyonun ve "remodeling" in birbirleri ile ilişkileri.....	11
Şekil 2. 8. Astımın klinik fenotipleri.....	12
Şekil 2.9. Spirometre ile elde edilen hacim/zaman eğrisi.....	16
Şekil 2.10. Spirometre ile elde edilen akım/hacim eğrisi.....	17
Şekil 2.11. Spirometrede zorlu ekspirasyon manevrası ile elde edilen verilerin değerlendirmesi için pratik bir yaklaşım.....	18
Şekil 2.12. Astımlı bir hastanın 14 günlük PEF takibi.....	19
Şekil 2.13. Akciğer hacimleri.....	22
Şekil 2.14. Nonspesifik bir uyararla karşılaşan astımlı bir hastanın %FEV1'indeki düşme.....	24
Şekil 2.15. Astım hastalarının başlangıçtaki klinik şiddetlerinin 42 yıl sonraki prognozları.....	25
Şekil 2.16. Astım hastalarının ve kontrol grubunun yedi yıllık aralarla ölçülen FEV1'lerinin 42 yıllık seyri.....	26
Şekil 4.1. FEV1 ve FVC değişkenlerinin uzun dönemli seyirleri.....	43
Şekil 4.2 . Cinsiyete göre FEV1'in uzun dönem içindeki seyri.....	44
Şekil 4.3. Atopi durumuna göre FEV1'in uzun dönemli seyri.....	46
Şekil 4.4. Astıma ek atopik hastalık olması durumuna	

göre FEV1'in uzun dönem içindeki seyri.....	48
Şekil 4.5. Ailedeki astım durumuna göre FEV1'in uzun dönemli seyri.....	50
Şekil 4.6. Duyarlılık türüne göre FEV1'in uzun dönemli seyri.....	52
Şekil 4.7. Şikayetlerin başlama yaşına göre FEV1'in uzun dönemli seyri.....	54
Şekil 4.8. Tanı dönemindeki FEV1'e göre FEV1'in uzun dönemli seyri.....	56
Şekil 4.9. Tanı dönemindeki FEV1/FVC oranına göre FEV1'in uzun dönemli seyri.....	58
Şekil 4.10. Son kontroldeki FEV1'e göre FEV1'in yıllar içindeki seyri.....	60
Şekil 4.11. Son kontroldeki FEV1/FVC oranına göre FEV1'in uzun dönemli seyri.....	62
Şekil 4.12. Son kontroldeki BHR durumuna göre FEV1'in uzun dönemli seyri.....	64
Şekil 4.13. Son bir yıl içindeki semptom durumuna göre FEV1'in uzun dönemli seyri.....	66
Şekil 4.14. Bronşial hiperreaktivitesi olan hastaların son kontrollerindeki serum IgE ve PC20'leri arasındaki ilişki.....	70
Şekil 4.15. Bronşial hiperreaktivitesi olan hastaların son kontrollerindeki serum eozinofil sayısı ve PC20'leri arasındaki ilişki.....	71
Şekil 4.16. Bronşial hiperreaktivitesi olan hastaların son kontrollerindeki FEV1 ve PC20 arasındaki ilişki.....	71
Şekil 4.17. İmmunoterapi durumuna göre FEV1'in uzun dönemli seyri.....	78

TABLolar**Sayfa No**

Tablo 2.1. Astım, atopi ve IgE sentezi ile ilgili olabilecek aday genler, yerleştikleri bölgeler ve muhtemel etkileri.....	13
Tablo 2.2. FEV1'e ve PEF değişkenliğine göre astım şiddeti.....	20
Tablo 2.3. Akciğer hacimlerine göre obstrükrif ve restriktif akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısı.....	23
Tablo 2.4. SF testlerinin prognozunda etkili olabilecek bazı değişkenler ve muhtemel etkileri.....	30
Tablo 3.1. PC20 değerine göre BHR şiddetinin sınıflandırılması.....	33
Tablo 3.2. Solunum fonksiyonları ve semptom sıklığına göre astım şiddetinin belirlenmesi.....	34
Tablo 3.3. Astım şiddetine göre önerilen tedaviler.....	35
Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri.....	39
Tablo 4.2. Tanı dönemindeki ve son kontroldeki SF'lerin ve laboratuvar testlerinin ortalamaları	40
Tablo 4.3. Tanı dönemindeki ve son kontroldeki atopi durumları.....	41
Tablo 4.4. Son kontroldeki klinik özelliklerin cinsiyete göre karşılaştırması.....	44
Tablo 4.5. Son kontroldeki SF testlerinin cinsiyete göre karşılaştırması.	45
Tablo 4.6. Son kontroldeki klinik özelliklerin tanı dönemindeki atopi durumuna göre karşılaştırması.....	46
Tablo 4.7. Son kontroldeki SF'lerin tanı dönemindeki atopi durumuna göre karşılaştırması.....	47
Tablo 4.8. Son kontroldeki klinik özelliklerin astıma ek atopik hastalık olması durumuna göre karşılaştırması.....	48
Tablo 4.9. Son kontroldeki SF'lerin astıma ek atopik hastalık olması durumuna göre karşılaştırması.....	49
Tablo 4.10. Son kontroldeki klinik özelliklerin ailede astım olması durumuna göre karşılaştırması.....	50
Tablo 4.11. Son kontroldeki SF'lerin ailede astım olması durumuna göre karşılaştırması.....	51

Tablo 4.12. Son kontroldeki klinik özelliklerin duyarlılık türüne göre karşılaştırması.....	52
Tablo 4.13. Son kontroldeki SF'lerin duyarlılık türüne göre karşılaştırması.....	53
Tablo 4.14. Son kontroldeki klinik özelliklerin şikayetlerin başlama yaşına göre karşılaştırması.....	54
Tablo 4.15. Son kontroldeki SF'lerin şikayetlerin başlama yaşına göre karşılaştırması.....	55
Tablo 4.16. Son kontroldeki klinik özelliklerin tanı dönemindeki FEV1 değerine göre karşılaştırması.....	56
Tablo 4.17. Son kontroldeki SF'lerin tanı dönemindeki FEV1 değerine göre karşılaştırması.....	57
Tablo 4.18. Son kontroldeki klinik özelliklerin tanı dönemindeki FEV1/FVC oranına göre karşılaştırması.....	58
Tablo 4.19. Son kontroldeki SF'lerin tanı dönemindeki FEV1/FVC oranına göre karşılaştırması.....	59
Tablo 4.20. Tanı dönemindeki bazı değişkenlerin son kontroldeki FEV1'e göre karşılaştırması.....	61
Tablo 4.21. Tanı dönemindeki bazı değişkenlerin son kontroldeki FEV1/FVC oranına göre karşılaştırması.....	63
Tablo 4.22. Tanı dönemindeki bazı değişkenlerin son kontroldeki BHR durumuna göre karşılaştırması.....	65
Tablo 4.23. Tanı dönemindeki bazı değişkenlerin son bir yıl içindeki semptom durumuna göre karşılaştırması.....	67
Tablo 4.24. Tanı dönemindeki bazı değişkenlerin kendi aralarındaki ilişkiler.....	68
Tablo 4.25. Tanı dönemindeki ve son kontroldeki bazı değişkenler arasındaki ilişkiler.....	69
Tablo 4.26. Son kontroldeki klinik özelliklerin son bir yıl içinde semptom durumuna göre karşılaştırması.....	72
Tablo 4.27. Son kontroldeki laboratuvar testlerinin son bir yıl içindeki semptom durumuna göre karşılaştırılması.....	73
Tablo 4.28. Son kontroldeki klinik özelliklerin BHR durumuna göre karşılaştırması.....	74

Tablo 4.29. Son kontroldeki laboratuvar testlerinin BHR durumuna göre karşılaştırması.....	75
Tablo 4.30. Son kontroldeki klinik özelliklerin son kontroldeki FEV1'e göre karşılaştırması.....	76
Tablo 4.31. Son kontroldeki klinik özelliklerin son kontroldeki FEV1/FVC oranına göre karşılaştırması.....	76
Tablo 4.32. Son kontroldeki klinik özelliklerin immunoterapi uygulanma durumuna göre karşılaştırması.....	77
Tablo 4.33. Son kontroldeki SF'lerin immünoterapi uygulanma durumuna göre karşılaştırması.....	79
Tablo 4.34. Genç erişkin dönemde FEV1'in %80'den düşük olması için olası risk faktörleri ("univariate").....	80
Tablo 4.35. Genç erişkin dönemde FEV1'in %80'den düşük olması için olası risk faktörleri("multivariate").....	81
Tablo 4.36. Genç erişkin dönemde FEV1/FVC oranının 80'den düşük olması için olası risk faktörleri ("univariate").....	81
Tablo 4.37. Genç erişkin dönemde FEV1/FVC oranının 80'den düşük olması için olası risk faktörleri("multivariate").....	82
Tablo 4.38. Genç erişkin dönemde BHR olması için olası risk faktörleri("univariate").....	83
Tablo 4.39. Genç erişkin dönemde BHR olması için olası risk faktörleri ("multivariate").....	83
Tablo 4.40. Genç erişkin dönemde semptomatik olmak için olası risk faktörleri ("univariate").....	84
Tablo 4.41. Genç erişkin dönemde semptomatik olmak için olası risk faktörleri ("multivariate").....	84
Tablo 5.1. Çocukluk dönemindeki astımın prognozu konusunda yapılmış uzun süreli çalışmaların özetleri.....	87

1. GİRİŞ

Astım solunum yollarında kendiliğinden veya tedavi ile düzelebilen obstrüksiyon ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). İnflamatuvar sürecin başlangıcı, gelişimi ve sonuçları son derece karmaşıktır. Bu süreçte pek çok inflamatuvar hücre, bronşların yapısını oluşturan hücreler ve her iki hücre grubundan salınan çok sayıda mediyatör rol almaktadır (2-4). Kişisel ve çevresel bazı özellikler astım için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (5-7). Astım tanısı, özellikle çocukluk çağında, semptomların ve risk faktörlerinin sorgulanması ve fizik muayene bulgularına dayanmaktadır (8,9). Ancak gerek semptomlar gerekse fizik muayene bulguları kişiden kişiye değişebilen subjektif bulgulardır. Astım tanısında ve izleminde kullanılan en objektif yöntem solunum fonksiyon (SF) testleridir (1,10).

Astımlı çocukların büyük bölümünün semptomları genç erişkin dönemde düzelmekte ise de, bir grup hastada kalıcı ("irreversibil") hava yolu obstrüksiyonu meydana gelmektedir (11,12). Semptomların hangi hasta grubunda düzeldiği, hangi hasta grubunda devam ettiği ve bunların sebepleri tam olarak bilinmemektedir. Bu konu hem astımla ilgilenen doktorların hem de astımlı hastaların ve yakınlarının en çok merak ettikleri konular arasındadır. Literatürde astımın prognozu ve prognoz için fikir verebilecek değişkenler hakkında kısıtlı sayıda araştırmada farklı görüşlere rastlamak mümkündür.

Çalışmamızın birincil amacı, çocukluk çağı astımının prognozunu ve prognozu etkileyen risk faktörlerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

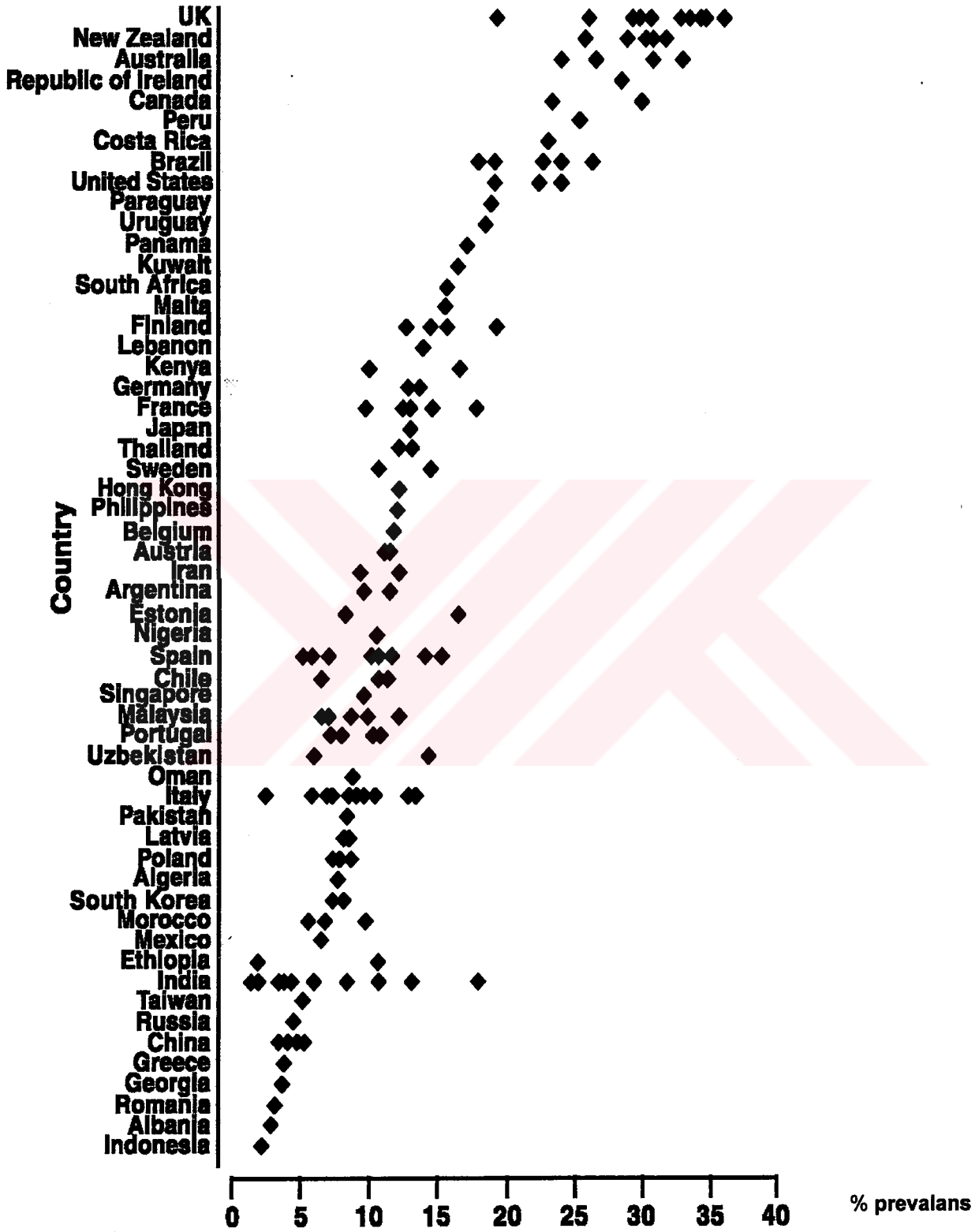
Astım hava yollarının kronik inflmatuvar bir hastalığıdır (1). Kronik inflamasyon nedeniyle havayolları nonspesifik uyaranlara karşı hassastır ve bu durum bronşial hiperreaktivite (BHR) olarak isimlendirilir (13).

Astımlı hastalar sağlık kuruluşlarına sıklıkla öksürük, nefes darlığı, vizing ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlarla başvururlar. Semptomların ataklar halinde seyretmesi, üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu, allerjenlere maruziyet veya egzersizden sonra ortaya çıkması, gece veya sabaha karşı artıyor olması hastalara astım tanısı koymak için önemli ipuçlarıdır. Infantlarda ise ateş olmadan üç defa vizing epizodu geçirilmesi ve bu kliniğe sebep olabilecek enfeksiyon, kistik fibrozis, gastroözefagial reflü gibi hastalıkların olmadığı gösterilmesi durumunda astımdan şüphelenilebilir (8,9). Baskın olan yakınma hastadan hastaya değişebilir veya aynı hastada farklı zamanlarda farklı yakınmalar ön plana çıkabilir. Ancak tüm durumlarda ortak olan özellik alt solunum yollarındaki obstrüksiyonun varlığıdır (10).

Obstrüksiyonun sebebi bronşları çevreleyen düz kasların kontraksiyonu, mukozal ödem, mukus tıkaçı veya bronş duvarındaki kalıcı yapısal değişikliklerden biri veya birkaçı olabilir (4). Astımın en önemli özelliklerinden biri solunum yollarındaki obstrüksiyonun kendiliğinden veya tedavi ile düzelebmesidir (1).

2.2. Astım prevalansı:

Astım çocukluk çağının en sık kronik hastalığıdır. Astımla ilgili epidemiyolojik çalışmalar 1990'lı yıllara kadar daha çok İngiltere, Avustralya ve İskandinav ülkelerinde yapılmıştır. 1995 yılında ISAAC ("The International Study of Asthma and Allergies in Childhood") çalışma grubu tarafından 56 ülkede 155 merkezde 13 ve 14 yaşlarındaki 463.801 çocukta son 12 ay içindeki astım semptomları prevalansı araştırılmış ve prevalansın bazı ülkelerde %40'lara kadar ulaştığı, bazı ülkelerde ise %5'lerin altında kaldığı tespit edilmiştir (Şekil 2.1) (14).



Şekil 2.1. "ISAAC" çalışmasına göre farklı ülkelerdeki astım prevalansları

(Kaynak numarası (KN): 14).

Ülkemizde astım prevalansı ile ilgili ilk çalışma 1966-1967 yıllarında Hacettepe Üniversitesi'nde Özkaragöz ve Çakın (15) tarafından yapılmış ve kümülatif astım prevalansı %18,1 olarak bulunmuştur. 1995 yılından sonra ülkemizin değişik şehirlerinde, 6-14 yaş arası çocuklarda, ISAAC anketi kullanılarak yapılan çalışmalarda kümülatif astım prevalansı İstanbul'da %9,8, Ankara'da %8,1, Samsun'da %14,5 olarak bulunmuştur. ISAAC Faz II protokolü dahilinde 1999-2000 yıllarında Ankara'da yapılan çalışmada doktor tanıli astım prevalansı %6,9, son bir yıldaki vizing sıklığı %11,5, deri testleri ile atopi %20,6 ve bronşial hiperreaktivite prevalansı %22 olarak tespit edilmiştir (16-19).

Bu çalışmalar sonucunda ülkemizde başta Karadeniz olmak üzere kıyı bölgelerinde yaşamının astım gelişmesi için risk faktörü olduğu anlaşılmıştır.

Astım prevalansının ülkeler ve bölgeler arasında farklı olmasının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, bu durumun çevresel faktörler, sanayileşme düzeyi ve genetik yapıdaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar son yıllarda astım prevalansında önemli oranda artış olduğunu göstermektedir. İngiltere'de 5-11 yaş arasındaki çocuklarda 10 yıl arayla yapılan iki çalışmada astım prevalansının %3,45'den %9,4'e çıktığı tespit edilmiştir (20). Avustralya, Yeni Zelanda ve Finlandiya'da da artışlar tespit edilmiş ve artışların nedeni de tam olarak anlaşılamamıştır. Prevalansındaki bu artışa paralel olarak hastalığa bağlı morbidite ve mortalite oranları da artmıştır.

2.3. Astımın sosyal boyutları

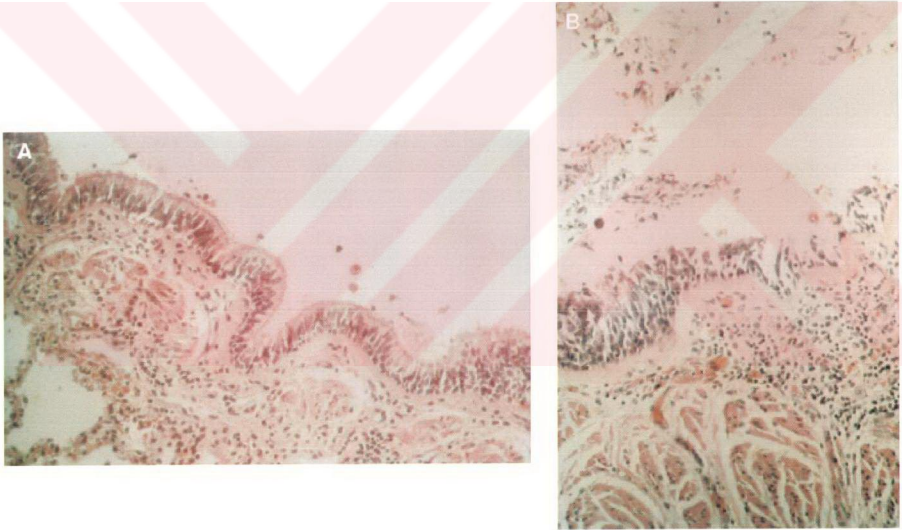
Astım çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında astıma bağlı şikayetler nedeniyle yaklaşık 12,9 milyon doktor viziti yapılmış ve bunların 200.000'i hastaneye yatışla sonuçlanmıştır. Aynı çalışmada astım nedeniyle yaklaşık 10,1 milyon okul günü kaybı olduğu, bu rakamın astımlı olmayan çocukların okul günü kayıplarının iki katı olduğu ve astımlı çocukların yaklaşık %30'unun fiziksel aktivitelerinde çeşitli derecelerde kısıtlanmalar olduğu bildirilmiştir (21).

Ülkemizde 384 çocuk ve 372 adölesan astımlıyla yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada, hastaların yarısının hayatının olumsuz etkilendiği öğrenilmiştir (22).

Diğer bir önemli nokta da hastalığın tedavi maliyetidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde çocukları astımlı olan aileler toplam gelirlerinin %5,5-14,5'ini çocuklarının sağlık giderleri için harcamaktadırlar (23).

2.4. Astımda inflamatuvar süreç ve sonuçları

Astımlı hastalarda yapılan bronşial biyopsi çalışmalarında bronş epitelinde dökülme, retiküler bazal membranda kalınlaşma, bronşial düz kaslarda hipertrofi, glandüler hiperplazi ve başta eozinofiller olmak üzere belirgin hücresel infiltrasyon tespit edilmiştir (Şekil 2.2) (4).



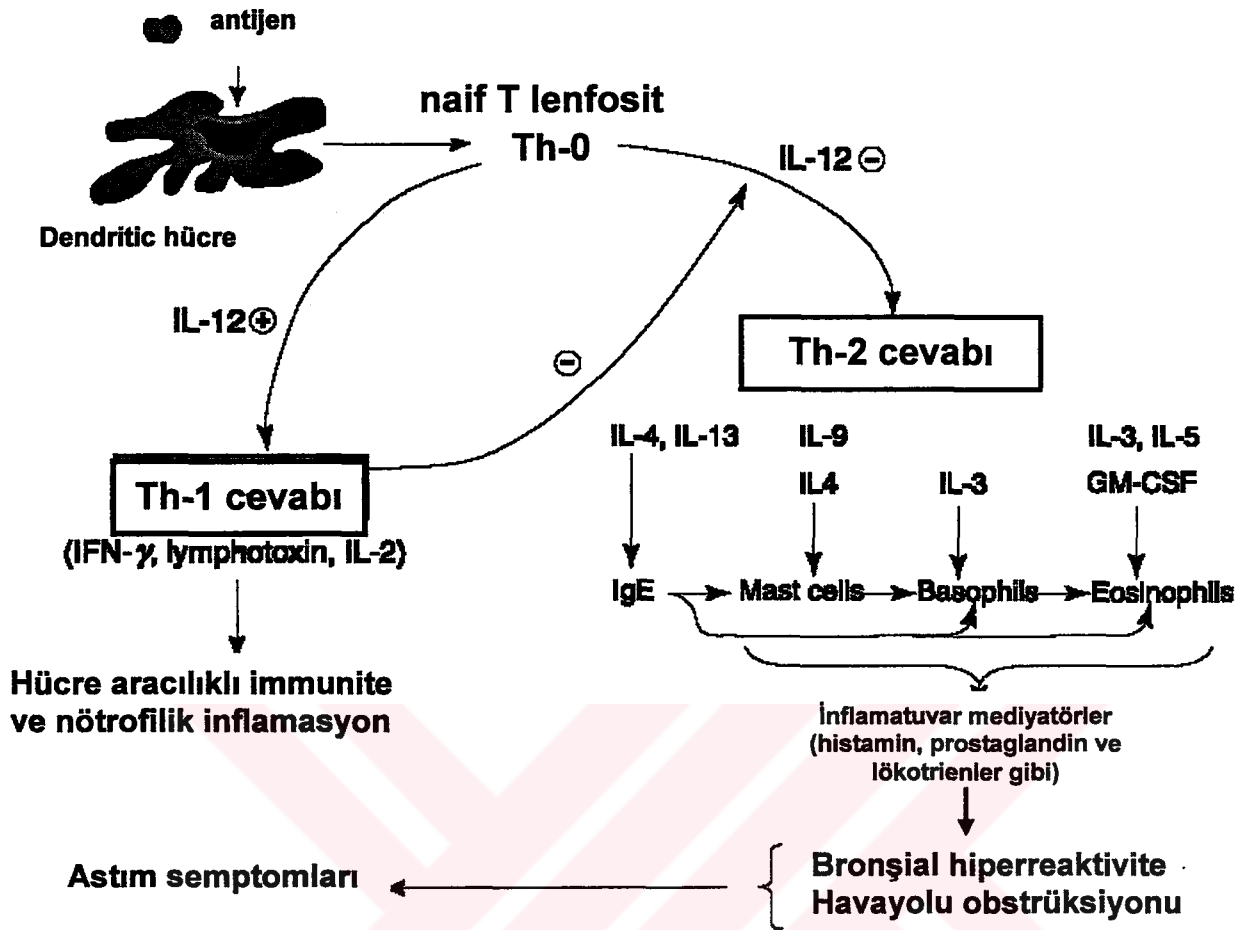
Şekil 2.2 . Normal ve astımlı iki bronş biyopsisinin mikroskopik görünümü (KN : 4) .

A. Astım öyküsü olmayan, kaza nedeniyle ölen, bir kişinin bronş biyopsisi. Yüzeyde intakt pseudostratifie squamöz kolumnar epitel, retiküler bazal membran ayrılmamış ve az miktarda bronşial düz kas görülmekte.

B. Astım atağı nedeniyle ölen bir kişinin bronş biyopsisi. Yüzey epitel dökülmüş, bazal membran kalınlaşmış ve ayrılmış, belirgin hücresel infiltrasyon ve bronşial düz kaslarda artış görülmekte.

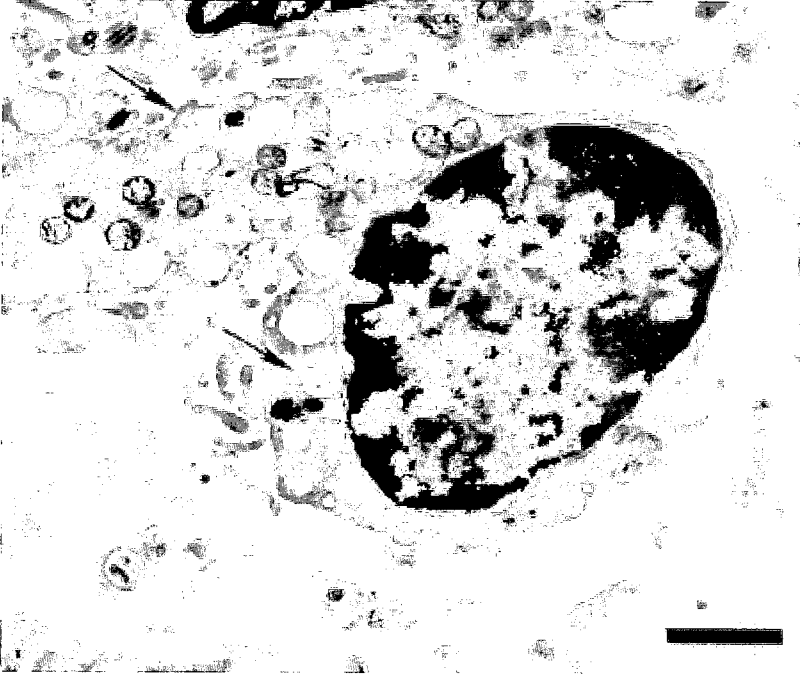
Bu yapısal değişikliklerin nedeni solunum yollarındaki kronik inflamasyondur ve astımda inflamatuvar sürecin başlaması, gidişı ve sonuçları son derece karmaşıktır. Bu süreçte pek çok inflamatuvar hücre, bronşların yapısını oluşturan hücreler ve her iki hücre grubundan salınan çok sayıda mediatör rol oynamaktadır (2-4).

2.4.1. Sensitizasyon: Bronş mukozasına ulaşan allerjenler MHC II molekülü taşıyan hücreler tarafından alınırlar. Bu hücrelere APC ("antijen presenting cell") adı verilmektedir. MHC II molekülü taşımayan hücreler APC olarak görev yapamazlar. APC'ler tarafından alınan antijenler 7-14 amino asit uzunluğunda peptidlere parçalanırlar. Aktive olan APC'ler lokal lenf nodlarına göç ederler ve bu göç sırasında naif (farklılaşmamış) T lenfositleri uyuracak özellikleri kazanırlar. Dendritik hücreler tanımlanmış en iyi APC'lerdir. Dendritik hücre ile karşılaşan naif T hücrelerinin farklılaşması T helper-1 (Th-1) yada Th-2 yönüne olabilir. Ortamda İnterlökin-12 (IL-12) düzeyi yüksekse farklılaşma Th-1 yönünde olurken, IL-4 düzeyi yüksekse Th-2 yönünde olmaktadır. T lenfositlerin farklılaşmasında etkili olan faktörler halen tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, genetik ve çevresel pek çok özelliğin bu farklılaşmayı etkilediği düşünölmektedir. Aktif Th-2 hücrelerinden astım patofizyolojisinde rol oynayan çok sayıda sitokin salınmaktadır (Şekil 2.3) (24).



Şekil 2.3. T lenfositlerin farklılaşması, Th-2 lenfositlerden salınan mediyatörler ve etkileri (KN: 1).

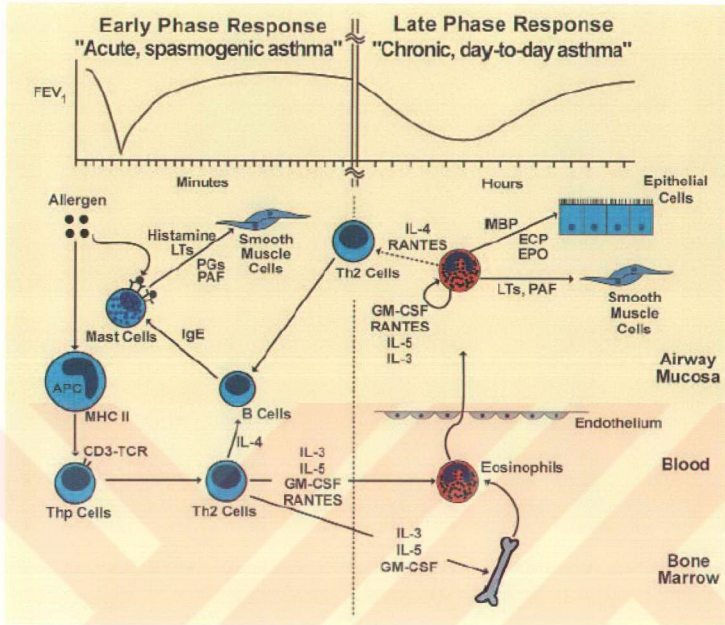
Aktive olan Th-2 lenfositler ile B lenfositler arasında meydana gelen iletişim sonucunda B lenfositler IgE sentezleme özelliği kazanırlar. IgE bir süre dolaşımda kaldıktan sonra dokularda mast hücrelerinin, kanda ise bazofillerin üzerine bağlanır. Birey artık o antijene karşı sensitize olmuştur (Şekil 2.4) (25).



Şekil 2.5. Degranüle olan bir mast hücrenin elektron mikroskopik görünümü (Açık renkli vakuoller salınan mediyatörlerdir) (KN:4).

2.4.3. Kronik inflamasyon: Allerjenler bir yandan mast hücrelerinin degranüle olmasına neden olurken, diğer yandan T lenfositlerini aktive ederler. Aktive Th-2 lenfositlerden salınan sitokinler B lenfositlerden IgE salınmasını uyarır, kemik iliğinden perifere eozinofil geçişini artırır ve eozinofillerin yaşam sürelerini uzatır. Böylece kanda eozinofil sayısı artar (26).

Eozinofiller astım patolojisinde rol oynayan önemli hücrelerdendir. Kanda sayıları artan eozinofiller, çeşitli sitokinlerin yardımıyla vasküler yataktan dokuya geçerler ve böylece astımda kronik inflamasyondan sorumlu olaylar başlamış olur (Şekil 2.6) (2-4,26). Kronik inflamasyon bronşial epitel hücrelerinde dökülmeye ve subepitelyal bölgede hücre sel infiltrasyona neden olarak semptomlarda alevlenmelere ve non spesifik BHR'ye neden olmaktadır.

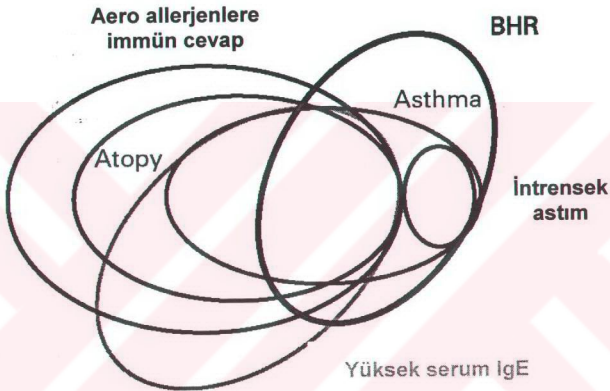


Şekil 2.6. Astımda akut ve kronik inflamasyonun gelişimi ve FEV1 üzerine etkileri (KN: 26).

2.4.4. "Remodeling": Kronik inflamasyon nedeniyle hasra gören bölgelerde eş zamanlı olarak aynı tür hücrelerle onarım, konnektif doku artışı ve skar dokusu oluşumu meydana gelmektedir. Bu olaylar bronşial düz kasların ve mukus bezlerinin sayısında artış ve solunum yollarında fibrozis gelişmesiyle sonuçlanır. "Remodeling" olarak isimlendirilen bu durum astımda kalıcı hava yolu obstrüksiyonu gelişmesine neden olur. Akut ve kronik inflamasyonun ve "remodeling" in birbirleri ile olan ilişkileri Şekil 2.7'de özetlenmiştir (4).

2.5. Astım gelişmesinde risk faktörleri:

Astım pek çok farklı klinik fenotipi olan kompleks bir hastalıktır (Şekil 2.8). Kişisel ve çevresel bazı özellikler astım gelişmesi için risk faktörü olarak rol oynayabilir. Genetik predispozisyon, atopi, BHR ve cinsiyet kişisel risk faktörleri olarak kabul edilirken, allerjenlere maruz kalma, mesleki sensitizasyon, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, sigara, sosyoekonomik düzey ve aile büyüklüğü çevresel risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (5-7,27-29).



Şekil 2. 8. Astımın klinik fenotipleri (KN: 5).

2.5.1. Kişisel Risk Faktörleri :

2.5.1.1. Cinsiyet: Astım çocukluk çağında erkeklerde, adölesan ve erişkin dönemde ise kızlarda daha fazla görülmektedir (30). Bu durumun sebebi erkek çocukların havayollarının ve akciğerler hacimlerinin aynı yaştaki kızlara göre daha küçük olması olabilir. Ayrıca erkek çocukların havayolu rezistansının kızlara göre yüksek olduğu bildirilmiştir (31).

2.5.1.2. Genetik: Aynı çevreyi paylaşan monozygotik ve dizogotik ikizlerin izlendiği çalışmalarda monozygotiklerde astım oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (32). Benzer şekilde astımlı bir kişinin birinci derece akrabalarında astım olma riski normal popülasyondan daha fazladır (33).

Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda elde edilen bu bilgilerden sonra astımla ilgili genetik çalışmalara ağırlık verilmiş ancak hastalıktan sorumlu tek bir gen yerine astım, atopi ve IgE sentezinden sorumlu olabilecek çok sayıda aday gen bulunmuştur (34). Bu genlerin bölgeleri ve muhtemel etki şekilleri Tablo 2.1'de görülmektedir.

Tablo 2.1. Astım, atopi ve IgE sentezi ile ilgili olabilecek aday genler, yerleştikleri bölgeler ve muhtemel etkileri (KN: 34)

Kromozomal Bölge	Aday Genler	Fenotip ilişkisi
5q31-35	IL-3, IL-4, IL5, IL9, IL13, GMCSF, CSF2	Total IgE, astım, BHR Total IgE, astım, BHR, astım şiddeti
6q21.3	ADRB2 LTC4S HLA TNF α	Aspirin duyarlı astım Spesifik IgE/IgG cevabı Astım
7q35	TCRB, TCRG	Total ve spesifik IgE
11q13	FC ϵ R1B, CC16	Atopi, astım
12q14.3-q24.1	INF γ , SCF, NFYB, STAT6, NOS1, PLAG2G1B	Astım, atopi, IgE
14q11.2-13	TCRA, TCRD	Spesifik IgE, total IgE
13q14.2	?	Atopi, total IgA seviyesi
16p12.1	IL-4RA	Atopi, atopik dermatit
17q11.2-q12	CC ve CXC kemokinleri	Astım

Bu bilgilere rağmen astım gelişmesinde genetik faktörlerin etkisinin % 35-70 arasında olduğu tahmin edilmektedir.

2.5.1.3. Atopi: Çevresel bir allerjenle karşılaştıktan sonra o allerjene karşı normalden daha fazla IgE yapılması durumu "atopi" olarak tanımlanmaktadır. Atopi tanısı serumda total veya spesifik IgE'nin artmış olduğunun gösterilmesi veya standart antijenler kullanılarak yapılan deri testleriyle konulur. Genel olarak astım ve atopi kelimelerini birlikte kullanma

eğilimi vardır. Ancak çocukluk çağında atopi ile ilgili çalışmalara bakıldığında astımlı çocukların yaklaşık %60'ında, astımlı olmayanların ise yaklaşık %30'unda atopi tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan son çalışmada da doktor tanılı astım prevalansı %6.9, deri testleri ile atopi prevalansı %20,6 olarak tespit edilmiştir. Çalışmalar bir arada değerlendirilince atopi prevalansının %40'larda olduğu buna karşın astım prevalansının %10'lar seviyesinde kaldığı görülmektedir. Atopinin tek başına astımdan sorumlu olmadığı, ancak astım için bir risk faktörü olduğu açıktır (19,28).

Çocuk ve erken erişkin astım hastalarının çoğunun allerjenlerle karşılaştıklarında IgE bağımlı reaksiyon verdikleri görülmüş, ancak bir grup hastada atopi tespit edilememiştir (29). Fakat hem atopik hem non atopik astım hastalarının bronş biyopsilerinde yüksek affiniteli IgE reseptörleri taşıyan hücreler gösterilmiştir (35). Yani atopik ve non atopik astımda inflamasyonun immunolojik temeli, hastalığın patolojik özellikleri ve gidişi benzerlikler göstermektedir (36).

Atopik bir hastalık aynı bireyde başka bir atopik hastalığın gelişmesi için risk faktörü olabilir. Castro-Rodriguez ve ark.(33) astım gelişmesi için atopik dermatitin majör, allerjik rinitin ise minör risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Astımlı olmayan allerjik rinitli hastalardan elde edilen indüklenmiş balgamlardaki eozinofil sayısı ve allerjik rinitlilerdeki BHR oranı normal populasyona göre yüksek bulunmuştur(37,38).

2.5.1.4. Bronşial hiperreaktivite: Bronşlar katı sert borular şeklinde oluşumlar değildirler. Bronşların çapları oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda (egzersiz, vb...) genişlerken, akciğerlere hava girmesinin sakıncalı olduğu durumlarda (irritan gazlarla karşılaşma, vb...) daralır ve bu durum "bronşial reaktivite" olarak isimlendirilir. Bronşların bazı bronkokonstrüktör uyarılara karşı normalden daha hızlı ve daha fazla daralma ile cevap vermesi "bronşial hiperreaktivite" olarak tanımlanmaktadır (13). BHR'nin nedeni tam olarak anlaşılamamış, fakat BHR görülme sıklığının ve şiddetinin havayollarındaki inflamatuvar hücrelerin sayısındaki artışa paralel olarak arttığı bildirilmiştir (39). Epidemiyolojik bir çalışmada daha önce solunum sistemi ile ilgili yakınması olmayan kişilerin yaklaşık %20'sinde BHR tespit edilmiştir (40).

Prospektif olarak yapılan bir başka epidemiyolojik çalışmada BHR'nin şiddetinin ve süresinin, çocukların SF'lerindeki değişimlerle ilişkili olduğu ve bu sonuçları farklı şekillerde etkileyebildiği gösterilmiştir (41). Asemptomatik BHR'si olan bireylerin üç yıl takip edildiği bir çalışmada, bu kişilerde astım semptomlarının gelişme sıklığının sağlıklılara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (27). Astımlı çocukların yaklaşık %80'inde BHR saptanmaktadır.

2.5.2. Çevresel risk faktörleri: Ev tozları, kedi ve köpek tüyü gibi hayvansal allerjenler, hamam böceği ve mantarlar gibi ev içi ve polenler gibi ev dışı allerjenlere maruz kalmak astım için risk faktörüdür. Bunların yanında aktif veya pasif sigara içiyor olmak, yüksek sosyoekonomik düzeye sahip olmak ve sadece bir kardeşe sahip olmak da astım için tanımlanmış çevresel risk faktörleri arasındadır (42-45).

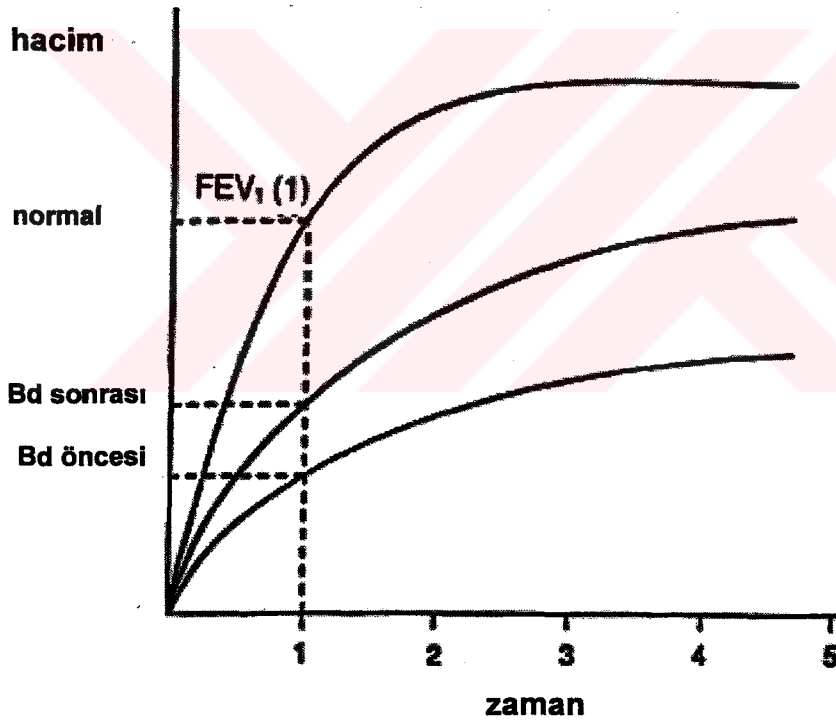
2.6. Astımda solunum fonksiyonları

Astımlı hastalar sağlık kuruluşlarına sıklıkla öksürük, nefes darlığı, vizing ve göğüste sıkışma hissi gibi yakınmalarla başvururlar. Tümünde ortak olan olay alt solunum yollarında obstrüksiyon varlığıdır. Astım episodlar halinde seyredabilen bir hastalık olduğu için doktora başvuru sırasında hiçbir pozitif bulguya rastlanmayabilir. Ayrıca gerek çocuklarda gerek erişkinlerde astımla ilgili semptomların algılanmasında farklılıklar olduğu, semptomların şiddeti ve fizik muayene bulguları ile obstrüksiyonun şiddeti arasında paralellik olmadığı bilinmektedir (10,46).

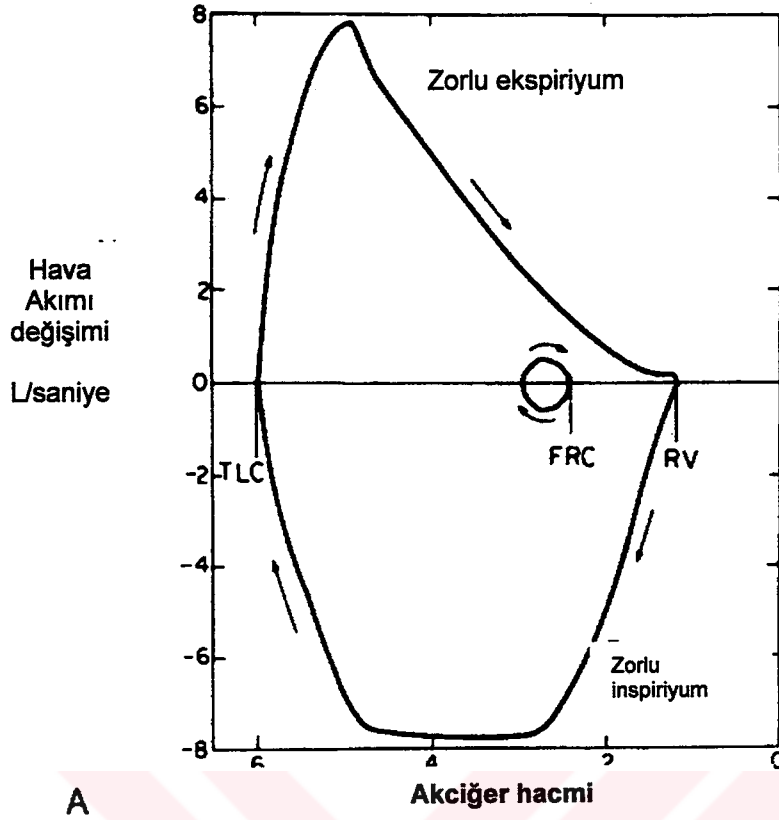
Solunum yollarındaki obstrüksiyon sonucunda hava akım hızlarında, hava yolu iletkenliğinde, akciğer hacimlerinde ve gaz alışverişinde değişiklikler meydana gelmektedir (1). Bu değişiklikler SF'lerin çeşitli aletler yardımıyla ölçülmesiyle objektif bir biçimde ortaya konmakta ve tekrarlayan ölçümlerle bu testlerdeki değişimler düzenli olarak takip edilebilmektedir. Pratik hayatta SF'lerin ölçümü için kullanılan aletler beş yaşından büyük hastalar için uygundur ve standartlar bu yaş grubundaki hastalar için geliştirilmiştir. Beş yaşından küçük hastalarda SF'lerin ölçülmesi özel ekipmanlar gerektirmektedir ve bu yaş grubu için geliştirilmiş standart değerler mevcut değildir (47).

Astımlı hastalar solunum fonksiyon testleri ile takip edilmelidirler. Bu hipertansiyon hastalarının kan basıncı ölçümleriyle, diabet hastalarının kan şekeri ölçümleriyle takip edilmesine benzetilebilir.

2.6.1. Zorlu Ekspiratuvar Akımlar: Ekspiriyum sırasında çıkarılan havanın miktarı ve hızı "spirometre" adı verilen aletler yardımıyla ölçülebilir. Çıkan hava "zaman/hacim" (Şekil 2.9) ve "hacim/akım" (Şekil 2.10) değişkenlerine göre grafik şeklinde kaydedilebilir. Tekrarlanan ölçümlerde daha kullanışlı görüntü verdiği için daha çok "hacim/akım" eğrileri tercih edilmektedir.

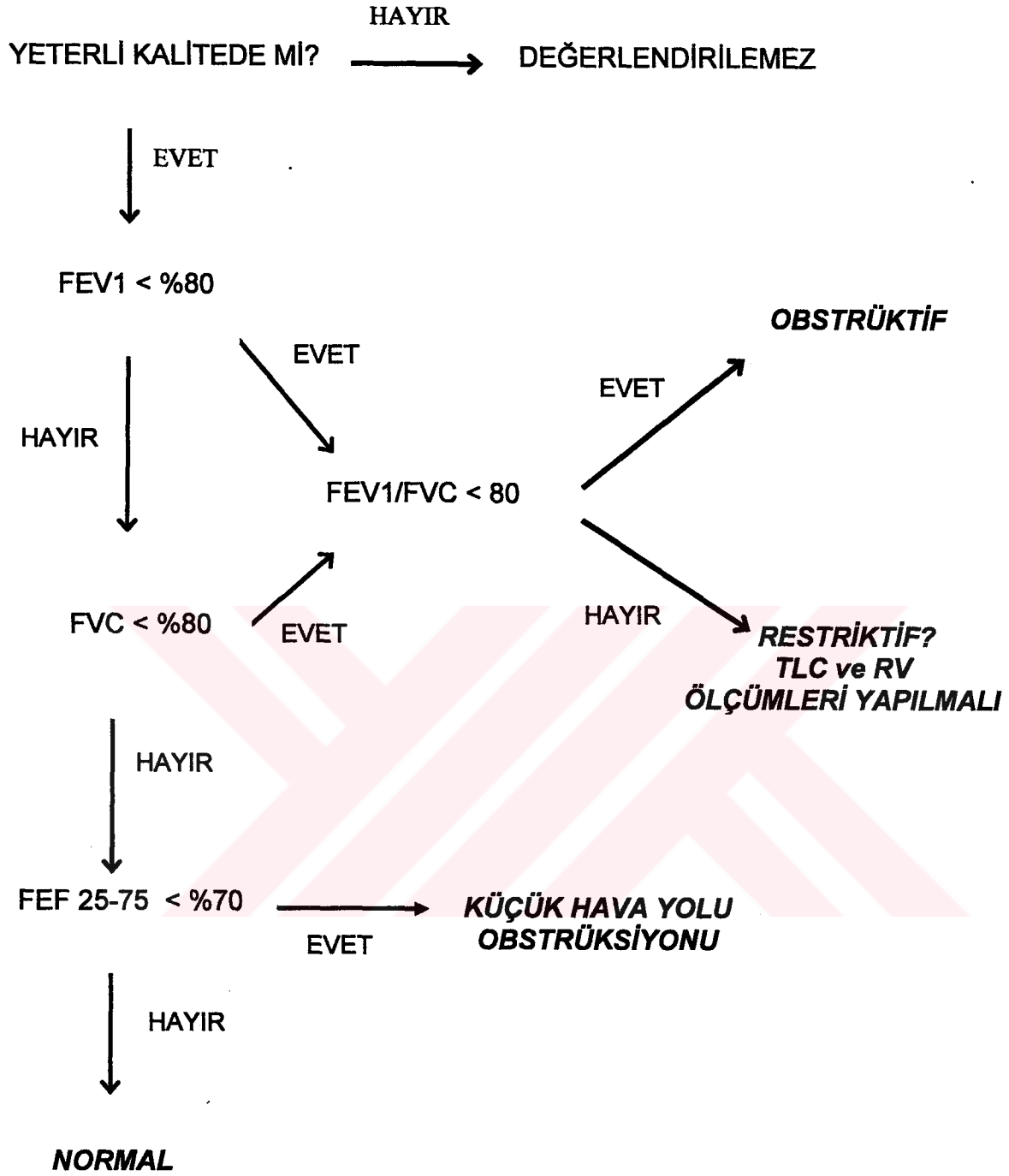


Şekil 2.9. Spirometre ile elde edilen hacim/zaman eğrisi
(Bd: bronkodilatör)



Şekil 2.10. Spirometre ile elde edilen akım/hacim eğrisi. TLC: Total akciğer kapasitesi, FRC: Zorlu residüel kapasite, RV: Rezidüel hacim

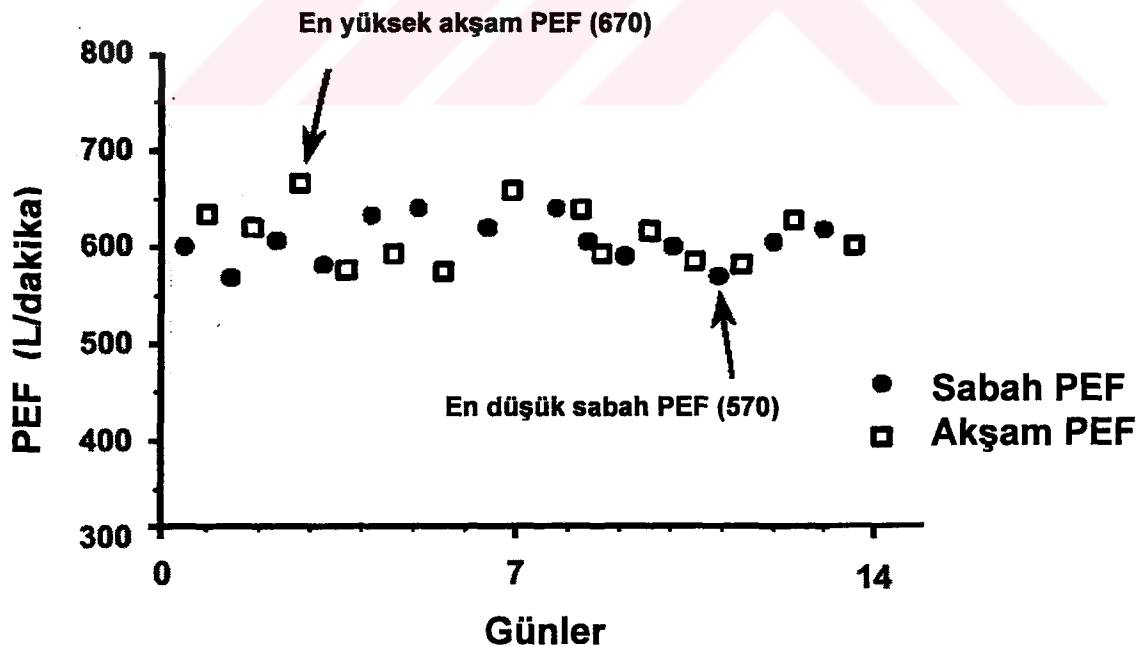
Spirometre ile pek çok parametre ölçülebilmemesine rağmen, pratikte en sık kullanılan ve testlerin duyarlılığını arttıran parametreler FVC (zorlu bir ekspirium ile akciğerlerden çıkarılan toplam hava miktarı-zorlu vital kapasite), FEV1 (zorlu ekspiriyumun birinci saniyesinde çıkarılan hava miktarı), FEV1/FVC, PEF (ekspiratuvar zirve akım hızı), FEF25-75 (zorlu vital kapasitenin %25-75'i arasındaki ortalama akım hızı)'dir. PEF büyük hava yollarındaki, FEV1 ve FVC büyük ve orta çaplı hava yollarındaki, FEF25-75 ise küçük hava yollarındaki akımı göstermektedir. Bu parametrelerde tespit edilen patolojik bir düşüklük ilgili hava yollarında obstrüksiyon olduğunu göstermektedir. Testlerin normal değerleri ve pratikte nasıl değerlendirilebileceği Şekil 2.11'de özetlenmiştir (48).



Şekil 2.11. Spirometrede zorlu ekspirasyon manevrası ile elde edilen verilerin değerlendirmesi için pratik bir yaklaşım.

Astımdaki obstrüksiyonun en önemli özelliklerinden biri reverzibilite göstermesidir. Hastaların 200 mikrogram salbutamol veya 500 mikrogram terbutalin inhalasyonundan sonra ölçülen FEV1 veya FVC değerlerinde başlangıçta elde edilenlere göre %12 veya üzerinde bir artış tespit edilmesi solunum yollarında reverzibil bir obstrüksiyon olduğunu gösterir ki bu astım tanısı için son derece önemli bir testtir. Bu test "erken reverzibilite testi" olarak isimlendirilmektedir.

2.6.2. Zirve Akım Hızları : Gelişen teknoloji sayesinde oldukça küçük ve nispeten ucuz spirometreler üretilmesine rağmen, bu aletler maalesef pratik hayatta yaygın olarak kullanılamamaktadır. Basit ve ucuz bir alet olan Peak Flow Meter (PEF metre, zirve akım hızı ölçeri) ile büyük havayollarındaki akım hızı hastaların evleri dahil pek çok yerde kolaylıkla ölçülebilir. Düzenli yapılan PEF ölçümleri ile bronşlardaki inflamasyonun derecesini yansıtan bronş "labilitesi" tespit edilebilir. Ayrıca hastalar PEF değerlerinde meydana gelen değişikliklerle atak durumlarını kendi kendilerine bile objektif olarak belgeleyebilirler (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Astımlı bir hastanın 14 günlük PEF takibi.

PEF ölçümleri sabah ve akşam üçer kez yapılabilir ve en yüksek değerler kaydedilir. Sağlıklı kişilerde sabah ve akşam ölçülen PEF değerleri arasındaki fark %20'den azken, astımlılarda %20'den fazladır. Değişimin %20'den fazla olması solunum yollarında inflamasyon olduğunu göstermektedir. Bu durumun tespit edilmesi astım tanısında ve derecelendirilmesinde oldukça önemlidir. PEF değişimi aşağıdaki formüle göre hesaplanır (1).

$$\text{PEF değişkenliği} = \frac{\text{PEF (maksimum)} - \text{PEF (minimum)}}{[\text{PEF (maksimum)} + \text{PEF (minimum)}] / 2} \times 100$$

Tablo 2.2'de astım şiddetinin zorlu ekspiratuvar akım hızları ve PEF değişkenliğine göre sınıflandırması görülmektedir.

Tablo 2.2. FEV1'e ve PEF değişkenliğine göre astım şiddeti (KN 1)

Astım Şiddeti	SF Testleri
Hafif intermitan	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1 veya PEF \geq %80 • PEF değişkenliği $<$ %20
Hafif persistan	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1 veya PEF $>$ %80 • PEF değişkenliği %20-30
Orta persistan	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1 veya PEF $>$ %60 ve $<$ %80 • PEF değişkenliği $>$ %30
Ağır persistan	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1 veya PEF \leq %60 • PEF değişkenliği $>$ %30

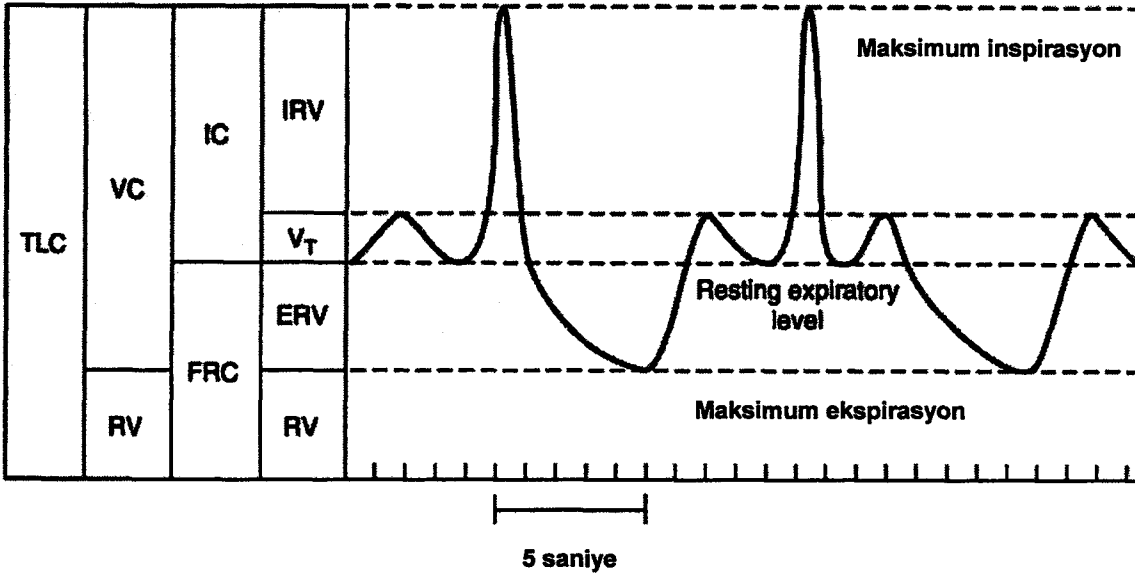
2.6.3. Havayolu İletkenliği : Ağız ile alveoller arasında birim hava akımı oluşturmak için gerekli olan basınç "rezistans (R)" olarak isimlendirilir. Rezistans ile akciğer hacimleri arasında doğrusal olmayan bir ilişki vardır. Hava yollarında birim basınç farkı ile oluşan akım "hava yolu iletkenliği (Gaw)" olarak isimlendirilir ve $1/R$ formülü ile hesaplanır. İletkenlik ile akciğer

hacimleri arasındaki ilişki doğrusaldır. Bu durum akciğer hacmi arttıkça iletkenliğin artmasına ve aynı hastada farklı akciğer hacimlerinde farklı iletkenlik değerleri elde edilmesine neden olacaktır. İletkenliğin hacim değişimlerinden etkilemesini önlemek için "birim akciğer volümünün iletkenliği" (sGaw = spesifik Gaw) değeri kullanılmaktadır. Spesifik Gaw daha çok üst solunum yolları ve büyük hava yollarındaki değişikliklerden etkilenmektedir. Çünkü akciğerler bir bütün olarak değerlendirildiğinde küçük hava yollarının kesitsel alanlarının toplamı büyük hava yollarının kesitsel alanlarının toplamından daha büyüktür. Bu sebeple küçük hava yollarındaki bir değişikliğin sGaw'da değişim meydana getirebilmesi için oldukça büyük boyutlarda olması gerekirken, büyük hava yollarındaki ufak ölçekli değişiklikler bile sGaw'da değişime sebep olabilmektedir .

Zorlu ekspiratuvar akım hızları ve sGaw'ın birlikte ölçülmesi obstrüksiyonun yeri hakkında daha iyi fikir vermektedir. Örneğin havayolu rezistansı normal veya normale yakınken zorlu ekspiratuvar akımlar düşük bulunursa sebep amfizem gibi parankimi etkileyen bir hastalık veya küçük hava yollarındaki obstrüksiyon olabilir (48).

2.6.4. Akciğer Hacimleri : Dinlenme sırasında normal bir solunumda inspire ve ekspire edilen hava hacmi "tidal volüm" olarak isimlendirilmektedir. Normal bir ispiyumdan sonra zorlu bir ispiyumla bir miktar daha hava alınabilir. Benzer şekilde normal bir ekspiryumdan sonra zorlu bir ekspiryumla bir miktar daha hava çıkarılabilir. Bu hacimlerin çeşitli kombinasyonları akciğer kapasiteleri olarak isimlendirilmektedir (Şekil 2.13).

Spirometre ile FRC (Fonksiyonel rezidüel kapasite) ve TLC (Total akciğer kapasitesi) ölçümü yapılamamaktadır. Bu ölçümler pletismograflar veya gaz dilüsyon yöntemi ile çalışan aletler kullanılarak yapılabilir. Pletismograf ile FRC ölçülmekte ve bu değere VC (Vital kapasite)'nin alt kompartımanlarının eklenmesi ile akciğer hacimleri hesaplanabilmektedir.



Şekil 2.13. Akciğer hacimleri

- TLC** : Total Akciğer Kapasitesi (Derin inspiryum sonrasında akciğerdeki toplam hava hacmi)
- VC** : Vital Kapasite (Derin inspiryum sonrası ekspire edilebilen maksimum hava hacmi)
- RV** : Rezidüel Volüm (Maksimal ekspiryum sonrası akciğerde kalan havanın hacmi)
- IC** : Inspiratuvar Kapasite (Zorlu inspiryumla alınabilecek maksimum hava hacmi)
- FRC** : Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (Normal solunum sırasında ekspiryumdan sonra akciğerlerde kalan hava hacmi)
- IRV** : Inspiratuvar Rezidüel Volüm (Normal solunum sırasındaki inspiryumdan sonra akciğerlere alınabilecek hava hacmi)
- V_T** : Tidal Volüm (Normal solunum sırasında inspire ve ekspire edilen hava miktarı)
- ERV** : Ekspiratuvar Rezidüel Volüm (Normal solunum sırasındaki ekspiryumdan sonra akciğerlerden çıkarılabilecek hava hacmi)

Akciğer hacimleri büyük hava yollarındaki değişimlerden çok küçük hava yollarındaki değişimlerden etkilenirler. Küçük hava yollarında obstrüksiyon olması durumunda akciğer hacimlerinde artma tespit edilir. Tedavi ile bazen zorlu ekspiratuvar akımlarda düzelme olmamasına rağmen akciğer hacimlerinde düzelme tespit edilebilir. Bu küçük hava yollarında obstrüksiyonun düzelmesi ile ilişkilidir.

Astımda RV (rezidüel volüm) ve FRC artarken, TLC hafifçe artmakta veya değişmemekte, VC ise hafifçe azalmakta ya da değişmemektedir. Obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıklarında, akciğer hacimlerinin ve havayolu iletkenliğinin nasıl etkilendiği Tablo 2.3'de özetlenmiştir (48).

Tablo 2.3. Akciğer hacimlerine göre obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısı.

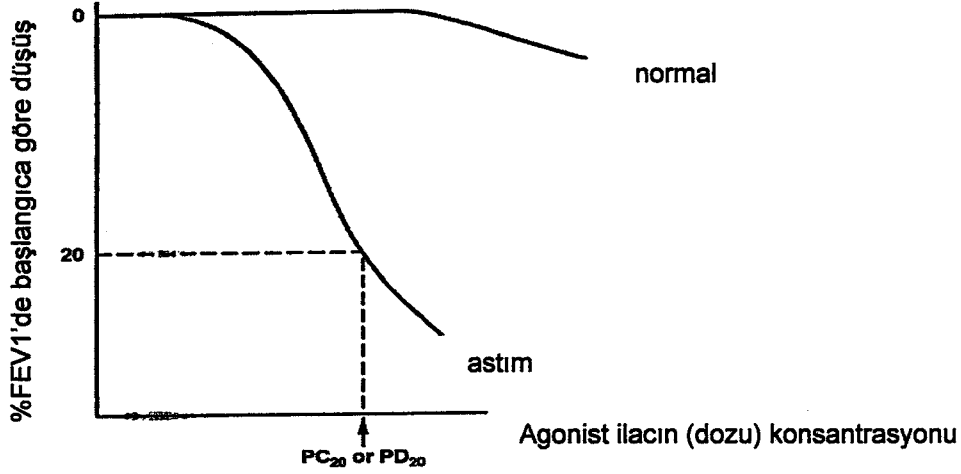
	OBSTRÜKTİF	RESTRIKTİF
TLC	N veya hafif artmış	Azalmış
RV/TLC	Artmış	N, artmış, azalmış
RV	Artmış	N, azalmış
FEV1/FVC	Azalmış	N veya hafif artmış
Raw, sRaw	Artmış	N
Gaw, sGaw	Azalmış	N

2.6.5. Bronşial Hiperreaktivite: BHR metakolin, histamin, adenosin, prostaglandin gibi farmakolojik ajanların veya egzersiz, soğuk hava, hipertonic veya hipotonik aerosol inhalasyonu gibi fiziksel uyaranların kullanıldığı testlerle ölçülebilir. Genel olarak farmakolojik ajanlar kendi reseptörleri üzerinden, fiziksel uyaranlar ise hava yollarındaki hücrelerden çeşitli bronkokonstrüktör maddelerin salınımına neden olarak etki gösterirler. Testlerin amacı başlangıca göre FEV1'de %20 veya sGaw'da %35 azalmaya sebep olacak bronkokonstrüktör uyaran miktarını tespit etmektir (Şekil 2.14). Bu değer PC20 olarak isimlendirilmektedir.

Astımlı çocukların yaklaşık %80'ininde BHR vardır. Aynı hastada farklı tekniklerle farklı bronşial hiperreaktivite ölçümleri yapılabilir ve her yöntem ancak kendi içinde değerlendirilmelidir. Bu sebeple farklı ölçüm teknikleri ile elde edilen sonuçlar karşılaştırma amacıyla kullanılmamalıdır (49).

Astım hastalarının tanısında ve takibinde zorlu ekspiratuvar akım hızları ve PEF ölçümleri yeterli olmakta; hava yolu iletkenliği, akciğer

hacimleri ve bronşial hiperreaktivite ölçümleri tanı sorunu olan hastalarda veya araştırma amacıyla kullanılmaktadır.



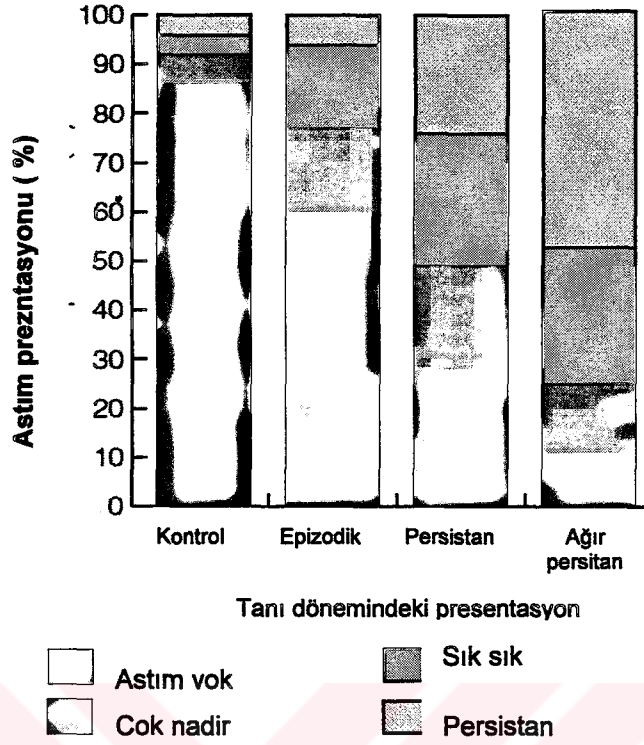
Şekil 2.14. Nonspesifik bir uyararla karşılaşan astımlı bir hastanın %FEV1'indeki düşme.

2.7. Solunum Fonksiyon Testlerinin Prognuzu

Astımlı hastaların solunum fonksiyon testlerinin prognuzu aslında hastalığın prognuzu ile eşdeğer olarak kabul edilebilir. Çünkü solunum fonksiyon testleri bu hastaların değerlendirilmesinde kullanılan tek objektif yöntemdir.

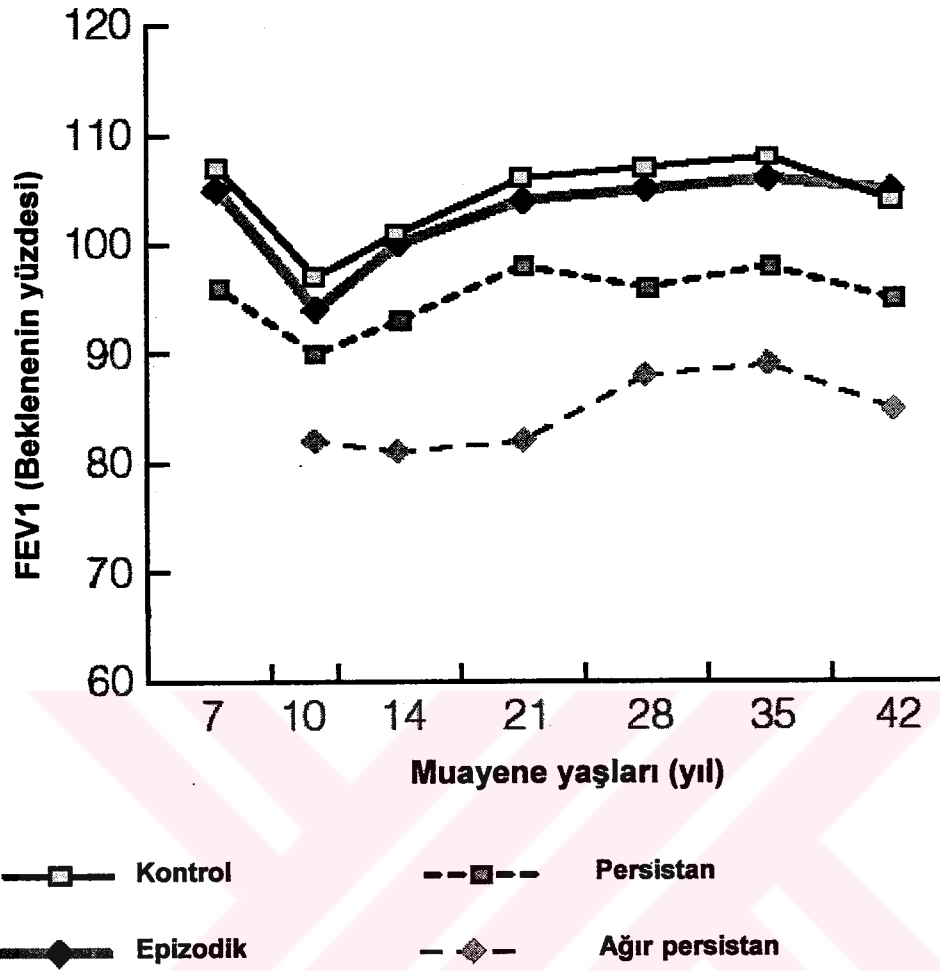
Astımda havayolu obstruksiyonu geri dönüşlüdür. Ancak uzun süreli çalışmalarda bazı astımlılarda obstrüksiyonun geri dönmediği görülmüştür. Bu durumun muhtemel sebebi "remodeling"dir.

Çocuk çağı astımı ile ilgilenenlerin en çok merak ettikleri konulardan biri uzun dönemde hastalığın prognozunun ne olacağıdır. Bu konu ile ilgili üç büyük epidemiyolojik çalışmada iki benzer sonuca ulaşılmıştır: 1) Astımlı çocukların yaklaşık % 50'sinin semptomları erken erişkin dönemde düzelmektedir. 2) Hastalık nisbeten stabil seyretmektedir. Çünkü çocukluklarında orta ve ağır astımlı olan hastalar, erişkin dönemlerinde de orta ve ağır astımlı hastalar olarak kalmaktadırlar (Şekil 13) (50-52).



Şekil 2.15. Astım hastalarının başlangıçtaki klinik şiddetlerinin 42 yıl sonraki prognozları (sütunlar başlangıçtaki astım şiddetini, sütunların içindeki bölmeler ise şimdiki astım şiddetini temsil etmektedir). (KN: 54)

Aynı çalışmalarda hastaların klinik durumlarının prognozları yanında solunum fonksiyon testlerinin prognozları da incelenmiştir. Orta ve ağır astımlı hastaların FEV1 ve FEV1/FVC oranlarının zaman içindeki seyirlerinin sağlıklıların veya hafif astımlı kişilerin seyrine paralel fakat onlardan daha düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir (11,53). Yani orta ve ağır astımlı çocukların solunum fonksiyonlarındaki kayıp sağlıklılardan daha fazla değildir (Şekil 14).



Şekil 2.16. Astım hastalarının ve kontrol grubunun yedi yıllık aralarla ölçülen FEV 1 değerlerinin 42 yıllık seyri (KN: 54).

Erişkin astımlı hastaların prognozlarının incelendiği çalışmaların sonuçları, çocukların sonuçlarından farklıdır. Erişkin astımlı hastaların FEV1 değerlerindeki yıllık kayıp sağlıklıların kayıplarından daha fazladır (54,55).

Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda elde edilen bu bilgilere rağmen semptomların hangi hasta grubunda kaybolduğu, hangi hasta grubunda devam ettiği ve bunun nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Astım gelişmesinde rol oynadığına inanılan kişisel ve çevresel risk faktörleri, hastalığın başlama yaşı, tedavisiz dönemin süresi, hastalığın başlangıçtaki şiddeti ve solunum fonksiyon testlerinin sonuçları ve uygulanan tedaviler gibi

pek çok faktörün solunum fonksiyon testlerinin prognozu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konularda literatürde birbirleri ile çelişen sonuçlara rastlamak mümkündür.

2.8. Solunum fonksiyon testlerinin prognozunda etkili olabilecek değişkenler.

2.8.1. Cinsiyet: Astım çocukluk çağında erkeklerde, adölesan ve erişkin dönemde ise kızlarda daha fazla görülmektedir. Pek çok çalışmada kızlarda astım prognozunun daha kötü olduğu tespit edilmiş olmasına karşın cinsiyetin astım prognozunda etkili olmadığı sonucuna ulaşan çalışmalar da mevcuttur (30, 56-58). Sadece bir çalışmada kızlarda astım prognozunun daha iyi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (59).

2.8.2. Astım başlangıç yaşı: Astımlı çocukların %80'inde hastalık beş yaşından önce başlar. Ulrik ve ark.(60) astım başlama yaşı büyük olan hastaların SF'lerinin prognozunun, küçük olanlardan daha iyi olduğunu bildirmişlerdir . Aksine başlangıç yaşının küçük olmasının iyi prognozla ilişkili olduğunu savunan çalışmalar da vardır (61). Fakat pek çok çalışmada hastalığı erken yaşta başlayanların prognozunun kötü olduğu bulunmuştur (51,52,57,62).

2.8.3. Başlangıçtaki solunum fonksiyon testleri: Çocukluk döneminde SF'leri düşük olan astımlıların erişkin dönemlerindeki SF'lerinde düşük bulunmuştur (58,63,64). Merak edilen nokta erişkin dönem için hangi değişkenlerin belirleyici olduğudur.

Rodara ve ark.(65) erişkin dönemdeki SF'ler için fikir verebilecek tek değişkenin FEV1 olduğunu, Gritsen ve ark.(66) FEV1'in yanında histamin duyarlılığının ve semptom skorunun da belirleyici değişken olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Halen cevaplanamamış olan soru şudur: Solunum fonksiyonlarındaki düşüklük persistant astımın işareti mi, yoksa sonucu mudur? Kalıcı yapısal değişiklikler belki de semptomların fark edilmesinden çok daha önce başlamaktadır.

2.8.4. Hastalığın süresi: Zeiger ve ark.(67) yapmış oldukları kesitsel çalışmada SF'deki düşüklük, BHR'nin ve astım semptomlarının şiddeti ile hastalığın süresi arasında paralel bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca

şikayetleri kısa sürede kontrol altına alınan hastaların SF testlerinin prognozu, tedavisi geç başlayanlara göre daha iyi bulunmuştur (68,69).

2.8.5. Atopi: Astımlı çocukların çoğunda atopi mevcuttur (70). Atopik astımlı hastaların klinikleri non atopiklere göre daha şiddetli seyretmektedir (71,72) . Atopinin SF'lerin prognozunda etkili olmadığını bildiren çalışmalar olduğu gibi, kötü yönde etkilediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (59,60,73,74).

2.8.6. Bronşial hiperreaktivite: Bronşial hiperreaktivite astmada kardinal özelliklerden biridir. Orta ve ağır astımlıların hastalıklarının şiddeti ile BHR'lerinin şiddeti arasında korelasyon olduğu, ayrıca BHR'nin havayolu inflamasyonu ve remodelingle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (75,39).

Astımlı çocukların yaklaşık %80'inde BHR mevcuttur (66,76) ve bu çocukların erken erişkin dönemlerindeki FEV1 değerleri BHR'si olmayan çocuklardan daha düşük bulunmuştur (66,75,76). Çocukluk dönemindeki bronşial hiperreaktivite ile solunum fonksiyonlarının prognozu arasında ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (65).

Genel olarak BHR'nin yaşla beraber azaldığı, ancak semptomatik olanlarda devam etme oranının asemptomatiklere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (66,77). BHR'si devam eden hastalarda BHR'nin şiddetinin değişimi ile ilgili olarak farklı sonuçlara ulaşılmıştır (65,66,77). Bahçeciler ve ark. (78) tanı dönemindeki FEV1'in son kontroldeki PC20 için belirleyici olduğunu bulmuşlardır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda BHR'si olanların SF'lerinin daha hızlı bozulduğu gösterilmiştir (79).

2.8.7. Eozinofil sayısı: Bronşial astımda solunum yollarındaki kronik inflamasyondan sorumlu olan hücreler içinde eozinofillerin önemli bir yeri vardır (80,81). Aktif astımlı hastaların pek çoğunun periferik kanlarındaki eozinofil sayısı normalden yüksek bulunmuştur (82,83). Eozinofil aktivasyonu ile hastalığın ve bronşial hiperreaktivitenin şiddeti arasında doğrusal bir ilişkili olduğu tespit edilmiştir (84,85). Eozinofillerden salınan çeşitli proinflamatuvar ve sitotoksik mediyatörlerin bronşial epitel hasarına neden olduğu ayrıca fatal astımlı hastaların dokularındaki eozinofil sayısının, kronik astımlılardan daha fazla olduğu tespit edilmiştir (86,87).

Eozinofil sayısı yüksek olan astmalı çocukların erken erişkin dönemlerinde ki %FEV1'lerinin eozinofil sayısı normal olanlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (88).

2.8.8. Hastalığın başlangıçtaki şiddeti: Çocukluk çağında orta ve ağır astımlı olan ve semptomsuz erişkinlerin FEV1'leri normalden düşük bulunmuştur (66,89). Buna karşın çocuklukta sadece vizing olan ve son üç yıl içinde semptomu olmayan erişkinlerin FEV1'leri ile sağlıklı kontrollerin FEV1'leri arasında fark bulunmamıştır (64). Bu bulgular hastalığın başlangıçtaki şiddetinin SF testlerinin prognozu üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

2.8.9. Tedavi: Antiinflamatuvar ve bronkodilatör tedavi astım hastalarının semptomlarında azalma ve solunum fonksiyonlarında düzelmeye sağlamaktadır (90). Ancak özellikle antiinflamatuvar tedavinin astım prognozuna katkısı tartışmalıdır. Astımlı çocuklarda antiinflamatuvar tedaviye erken dönemde başlamanın prognozu olumlu yönde etkileyeceğini ve irreversibl havayolu obstrüksiyonunu azaltacağını bildiren çalışmalar vardır (68,69). Ancak bu konuda prospektif olarak uzun dönem yapılan bir çalışmada ilginç sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmada budenosid, nedokromil ve plasebo karşılaştırılmış ve uzun dönemde solunum fonksiyonlarının sonuçlarına bakıldığında gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür. Ancak budenosid alan grupta hastaneye başvuru sayısı, atak sayısı ve BHR şiddeti diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (91). Bu bulgular, astımda yapısal değişikliklerin çok erken dönemde başladığı ve geri dönüşsüz olduğu hipotezini desteklemektedir.

Çocuklardaki bu çelişkili sonuçlara karşılık, yeni tanı konulan hafif ve orta astımlı erişkinlerde yapılan çalışmalarda tedaviye erken dönemde başlamanın hastalığın gidişini olumlu yönde değiştirebileceği ve remodelingi yavaşlatabileceğine dair sonuçlar bildirilmiştir (92-94).

Sonuç olarak astımın solunum fonksiyonlarının gelişimi üzerine etkileri kabaca şu şekilde özetlenebilir: 1) Astımlı hastaların solunum fonksiyonlarının (gelişmesi) büyümesi sağlıklılardan daha yavaştır 2) Astımlıların solunum fonksiyonlarının ulaştığı en üst nokta normalden daha

düşüktür 3) Erişkin dönemde solunum fonksiyonlarındaki bozulma daha erken yaşta başlamakta ve daha hızlı seyretmektedir.

Astımdaki risk faktörlerinin solunum fonksiyon testleri üzerine muhtemel etkileri Tablo 3'de özetlenmiştir (80).

Tablo 2.4. SF testlerinin prognozunda etkili olabilecek bazı değişkenler ve muhtemel etkileri (KN: 80).

Değişkenler	Muhtemel Etkileri
Astımın başlangıç yaşı	-
Cinsiyetin kız olması	↓
Semptomların çok şiddetli olması	↓↓↓
Yeni tanı konulmuş astım	↓
Astımın uzun süre devam etmesi	↓↓
Bronşial hiperreaktivite	↓
Kanda eozinofil sayısının yüksek olması	↓
Atopi	-
FEV 1 değerindeki düşüklük	↓
Antienflamatuvar tedavi	↑↑

3. MATERYAL VE METOD:

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve Astma Ünitesi'nde 1 Ocak – 30 Ekim 2003 tarihleri arasında yapıldı.

3.1.Çalışma Planı:

Çalışma, aday hastaların kesitsel olarak ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmeleri ve dosya bilgilerinin geriye dönük olarak incelenmesini kapsayacak şekilde planlandı.

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Proje no: FON 03/2 Karar no: FON 03/2-13).

3.2. Dahil edilme kuralları:

- Bronşial astım hastası olmak
- En az altı yıldır kabul edilebilir kriterlere uygun SF testi yapıyor olmak.

3.3. Hariç tutulma kriterleri:

Solunum sistemini etkileyecek kronik sistemik bir hastalığı (astım ve allerjik rinit dışında) olmak.

- Son dört hafta içinde üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olmak.
- Solunum fonksiyon testlerinden önceki altı saat içinde kısa etkili bronkodilatör, 12 saat içinde uzun etkili bronkodilatör veya inhale kortikosteroid almış olmak.
- Son altı ay içinde sistemik kortikosteroid tedavisi almış olmak.
- Deri testlerinin sonuçlarını etkileyecek süre içinde antihistaminik ilaç almış olmak.

Geçirdikleri enfeksiyonlar veya kullandıkları ilaçlar nedeniyle çalışmaya alınamayan hastalar, şartları uygun hale geldiğinde çalışmaya dahil edildiler.

3.4. Aday hastaların tespit edilmesi: Hastaneler Bilgi İşlem Müdürlüğü'nden son üç yıl içinde Çocuk Allerji ve Astma Ünitesi'nde 14 yaşından büyük 1480 hastanın muayene edildiği öğrenildi. Bu hastaların dosyaları İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Arşiv Müdürlüğü'nden istendi ve takip süresi kriterlerine uyan 370 astım hastası belirlendi. Bu hastalardan 270'inin telefon ve adres bilgilerine ulaşıldı. Diğer hastaların adres ve telefon bilgilerinin değiştiği öğrenildi. Aday hastalar telefonla kliniğe davet edildiler. Ayrıca araştırmamanın yapıldığı 10 ay içinde ulaşılamayan hastalardan randevu

alıp gelen ve çalışma koşullarını karşılayan aday hastalarda çalışmaya davet edildiler.

Hastaların öyküleri alınıp fizik muayeneleri yapıldıktan sonra kendilerine ve ailelerine çalışma hakkında bilgi verildi ve katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onam formu alındı.

3.5. Son kontrolde yapılanlar

3.5.1. Zorlu ekspiratuvar akımların ölçülmesi: Bu ölçümler Çocuk Allerji ve Astma Ünitesi'nde bulunan ve bilgisayara entegre edilmiş tüm vücut pletismograf (6200 DL Body Box, SensorMedics, CA, ABD) kullanılarak yapıldı. Hastalar derin bir inspiyum yaptıktan sonra kuvvetli bir ekspiryum yaptılar ve sistem yardımıyla FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF₂₅₋₇₅ ve PEF değerleri ölçüldü. Ölçümler üç kez tekrarlandı ve FEV1 değeri en yüksek olan ölçüm geçerli olarak kabul edildi. Elde edilen hacimlerin beklenen değere oranına dönüştürülmesi için Moris-Polgar formülleri kullanıldı (95,96).

3.5.2. Akciğer hacimlerinin ölçülmesi: Bu ölçümler için tüm vücut pletismograf (6200 DL Body Box, SensorMedics, CA, ABD) sistemi kullanıldı. Hastalardan özel bazı solunum manevraları yapılması istendi ve TLC, RV, FRC, VC, spesifik iletkenlik (sGaw) değerleri ölçüldü.

3.5.3. Bronşial provokasyon testlerinin yapılması: Bronşial provokasyon testleri FEV1 değerleri beklenen değerlerin %70'inden yüksek olan hastalara yapıldı. Testlerin yapılmasında Çocuk Allerji Astma Ünitesi'nde bulunan bilgisayara entegre edilmiş kuru tip spirometre (2130 PFT System, SensorMedics, CA, ABD) kullanıldı. Bronkokonstrüktör ajan olarak metakolin klorid (Mch) kullanıldı. Metakolin solüsyonu ünite araştırma laboratuvarında hazırlandı.

Hastalara sabit hava üfleyen bir kompresöre (Pulmo-Aide Nebulizer, DeVilbiss, Somerset, PA, USA) bağlı jet nebülizer (DeVilbiss Model 644, Somerset, PA, USA) ile metakolin inhale ettirilerek başlangıç FEV1 değerinde %20 düşmeye neden olan metakolin konsantrasyonu bulunmaya çalışıldı. Test yöntemi olarak Çocuk Allerji Astma Ünitesi'nde astım ve bronşial hiperrektivite tanısı için uygulanmakta olan standardize yöntem kullanıldı (97). Kısaca : metakolin 0.06, 0.12, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 ve 8 mg/ml olacak şekilde sulandırıldı. Testin başlangıcında solunum fonksiyonları ölçüldü ve FEV1 beklenenin yüzdesi olarak kaydedildi. Testin devamında

önce 0.09'luk serum fizyolojik nebulize olarak inhale ettirildi. Daha sonra sırası ile en düşük metakolin konsantrasyonundan başlanarak FEV₁'de \geq %20 düşme (PC₂₀) oluşuncaya dek giderek artan konsantrasyonlarda metakolin inhale ettirildi. İşlem sırasında her konsantrasyonun inhalasyonundan 30 ve 90 saniye sonra FEV₁ ölçüldü. PC₂₀ konsantrasyonu 8 mg/ml ile de oluşmaz ise provakasyon testi sonlandırıldı. Ancak PC₂₀ değeri daha düşük konsantrasyonlarda oluşursa provakasyon testi sonlandırıldı ve hastalara 200 mcg. salbutamol inhale ettirilerek SF'leri en az testin başlangıcındaki değerine ulaşıncaya kadar gözlem altında tutuldu. Sekiz mg/ml konsantrasyonunda metakolin inhalasyonuna karşın FEV₁'de %20 düşme olmayan hastaların PC₂₀'si 16 mg/ml, serum fizyolojik inhalasyonundan sonra FEV₁'de %20'den fazla düşme olan hastaların PC₂₀'si ise 0,03 mg/ml olarak kabul edildi. Hastalar BHR şiddetlerine göre (PC₂₀ değerlerine göre) dört kategoriye ayrıldılar (Tablo 3.1) (98).

Tablo 3.1. PC₂₀ değerine göre BHR şiddetinin sınıflandırılması. (KN: 98)

BHR Şiddeti	PC ₂₀ değeri (mg/ml)
Normal	>8
Hafif	2-8
Orta	0,25-2
Ağır	<0,25

Solunum fonksiyonlarının ölçüldüğü aletlerin standardizasyonları ve temizlikleri ATS "American Thoracic Society" tarafından 1995 yılında önerilen kriterlere uygun olarak yapıldı (99).

3.5.4. Deri testleri : Deri testleri epidermal olarak önkolun volar yüzüne veya sırtta testler için özel hazırlanmış plastik iğneler (AllerSharp®, Derby, England) kullanılarak yapıldı. Allerjen ajanlar olarak genel inhalan allerjenler (ev tozu akarı, hamam böceği, mantarlar, kedi tüyü, köpek tüyü, at tüyü, çayır, ağaç ve ot pollenleri) ve besin allerjenleri (süt, yumurta, fıstık, soya, ceviz, fındık) kullanıldı. Sonuçlar test konulmasından 20 dakikada sonra değerlendirildi ve endürasyonun en büyük çapı ile negatif kontrolün en

büyük çapı arasındaki fark 3 mm ve üstünde ise reaksiyon pozitif olarak kabul edildi.

3.5.5. Serum IgE ölçümü: Test yaklaşık 5 ml periferik venöz kan kullanılarak ünite araştırma laboratuvarında yapıldı. Ölçüm, serum ayrıldıktan sonra ticari kitler kullanılarak (Pharmacia & Upjohn Diagnostics. AB. Uppsala, Sweden) "floro enzyomo immunoassay" yöntemi ile yapıldı.

3.5.6. Eozinofil sayısı: Test için yaklaşık 2 ml tam kan kullanıldı. Değerlendirme Ihsan Doğramacı Çocuk Hastanesi biyokimya ve hematoloji laboratuvarlarındaki aletler (Beckman Coulter analyzer LH 750, Florida, Californiya, ABD) kullanılarak yapıldı.

3.5.7. Astım şiddetinin derecelendirilmesi: Astım şiddetinin derecelendirilmesinde GINA ("Global Initiative for Asthma") tarafından 2002 yılında önerilen derecelendirme sistemi esas alındı (1). Hastalarımızın büyük bölümü il dışından geldiği için derecelendirmede PEF değişkenliği kullanılmadı. Derecelendirmede Tablo 3.2. esas alındı.

Tablo 3.2. Solunum fonksiyonları ve semptom sıklığına göre astım şiddetinin belirlenmesi (KN: 1).

ASTIM ŞİDDETİ		I	II	III	IV
GÜNDÜZ SEMPOMLARI	Öksürük	Haftada ikiden az	Haftada iki-altı arası	Her gün	Devamlı
	"Vizing"	Haftada ikiden az	Haftada iki-altı arası	Her gün	Devamlı
	Göğüste sıkışma hissi	Haftada ikiden az	Haftada iki-altı arası	Her gün	Devamlı
GECE SEMPOMLARI	Öksürük	Ayda ikiden az	Ayda iki-dört arası	Haftada birden fazla	Çok sık
	Wheezing	Ayda ikiden az	Ayda iki-dört arası	Haftada birden fazla	Çok sık
	Göğüste sıkışma hissi	Ayda ikiden az	Ayda iki-dört arası	Haftada birden fazla	Çok sık
SF	PEF veya FEV 1	≥ %80	≥ %80	<%80 , >%60	≤ %60
	PEF variabilitesi	< %20	% 20 – 30	> % 30	> % 30

Astım şiddeti derecelendirmesinde semptomların sıklığı ve SF'lerin yanında halen devam eden tedavi de dikkate alındı. Yani semptomu olmayan ve SF'leri iyi olan hastalar kullandıkları ilaç dozuna karşılık gelen gruba dahil edildiler. Derecelendirmede Tablo 3.3 esas alındı (1).

Tablo 3.3. Astım şiddetine göre önerilen tedaviler (KN:1).

ASTIM ŞİDDETİ	I	II	III	IV
Beclamethasone *		100 - 400	400 – 800	>800
Budesonide *		100 - 200	200 – 400	>400
Fluticasone *		100 - 200	200 – 500	>500
Flunisolide *		500-750	1000-1250	>1250
Formeterol			+	±
Salmeterol			+	±
Albuterol			+	±
Monteluksat		+	+	±
Formeterol+Budesonide			+	±
Salmeterol+Flutikazon			+	±

* ilaçların günlük toplam dozu (mikrogram/gün)

3.6. Dosyaların geriye dönük olarak incelenmesi: Dosyalardan hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Daha sonra :

- Astım şikayetlerinin başlama yaşı
- Tanı konulan yaş
- Şikayetlerin başlaması ile tanı arasında geçen tedavisiz süre
- Tedavi başlanma yaşı
- Hastada astıma ek başka atopik hastalık olup olmadığı
- Anne, baba ve kardeşlerinde astım olup olmadığı
- İmmunoterapi uygulanıp uygulanmadığı
- Tanı konulan dönemdeki eozinofil sayısı ve serum IgE düzeyi
- Tanı konulan dönemdeki deri testleri sonuçları kaydedildi.

3.7. Solunum fonksiyon testlerinin seçilmesi: Çocuk Allerji ve Astma Ünitesi'nde takip edilen hastalar normal şartlarda yılda 2-4 kez kontrole çağrılmakta ve her kontrollerinde SF testleri yapılmakta ve sonuçlar

ünitenin solunum fonksiyonları laboratuvarında elektronik ortamda kaydedilmektedir. Çalışmada sırasında bu kayıtlar kullanıldı. Bir takvim yılı içinde yapılan bütün SF testleri içinden FEV1 değeri litre olarak en yüksek olan test, o yılı temsil eden SF testi olarak seçildi. Bu şekilde saptanan SF'lerin FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF₂₅₋₇₅ ve PEF değişkenleri beklenenin yüzdesi olacak şekilde kaydedildi. Beklenenin yüzdesinin hesaplanmasında Moris-Polgar formülleri kullanıldı (95,96). Değerlendirme sırasında sonuçlar testlerin yapıldığı yaşa denk gelecek şekilde kaydedildi.

3.8. Veri analizi : Sonuçların değerlendirmesinde "Statistical Package for Social Sciences- SPSS 11.5" (Chicago, ABD) programı kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları kontrol edildi. Normal dağılıma uymayanlara çeşitli dönüştürme işlemleri (logaritma alma, karekök alma gibi) uygulandı. Karşılaştırmalarda aksi gerekmedikçe normal dağılımlar için geçerli olan parametrik testler (Student T test ve Pearson Korelasyon testi gibi) kullanıldı. Parametrik olmayan testler kullanıldıkları yerlerde belirtildi. Sonuçları değerlendirmede kullanılan istatistiksel yöntemler ve kullanıldıkları durumlar aşağıda özetlendi:

1. "Kolmogorow-Smirnow": Vaka sayısının 50'den fazla olduğu durumlarda sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıklarını incelemek için kullanıldı.
2. "Shapiro-Wilk" testi: Vaka sayısının 50 veya daha az olduğu durumlarda sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıklarını incelemek için kullanıldı.
3. "Student T test" : İki grubun olduğu durumlarda (kız-erkek, atopik-atopik değil, ailede astım var-ailede astım yok gibi) normal dağılan sayısal değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında kullanıldı.
4. "Mann-Whitney U test": İki grubun olduğu durumlarda (kız-erkek, atopik-atopik değil, ailede astım var-ailede astım yok gibi) normal dağılmayan sayısal değişkenlerin karşılaştırmalarında kullanıldı..
5. "Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA)": İkiden fazla grubun olduğu durumlara (hafif, orta, ağır gibi) normal ve varyansları homojen olan sayısal değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında kullanıldı.

6. "Kruskall-Wallis H Test": İki'den fazla grubun olduğu durumlarda (hafif, orta, ağır gibi) normal dağılmayan ve varyansları homojen olmayan sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında kullanıldı.
7. "Pearson korelasyon Katsayısı": Normal dağılan sayısal değişkenlerin arasındaki ilişkinin araştırılmasında kullanıldı.
8. "Spearman korelasyon katsayısı": Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin arasındaki ilişkinin araştırılmasında kullanıldı.
9. "Logistic regresyon" : Bu yöntemle tanı dönemindeki bazı değişkenlerin uzun dönemde SF testlerindeki bozukluklar ve BHR için risk faktörü olup olmadığı araştırıldı. Risk faktörü olarak rol oynayabileceği düşünülen değişkenlerin (cinsiyet, şikayetlerin başlama yaşı, hastada astıma ek başka bir atopik hastalık varlığı, birinci derece akrabalarda astım varlığı, tanı dönemindeki SF testi, eozinofil sayısı ve serum IgE düzeyi) her biri için tek değişkenli analizler ("univariate") yapıldı. Daha sonra tek değişkenli analizde $p < 0,25$ olan değişkenler çok değişkenli analizle ("multivariate") incelendi. Böylece sonuca etkisi olabilecek bütün değişkenler bir arada değerlendirilirken modeli bozabilecek değişkenler analiz dışı tutulmuş oldu. Son kontroldeki SF testlerinin sonuçları normal dağılmadıkları için gruplara ayrıldı (FEV1 \geq 80, FEV1 $<$ 80 gibi) ve incelemeler bu gruplar için "binary logistic regresyon" tekniği kullanılarak yapıldı.

4.BULGULAR:

4.1. Hastalar

Çalışma kapsamında aday olarak belirlenen 370 hastadan 270'inin telefon ve adres bilgilerine ulaşıldı ancak 100 hastanın adres bilgileri değiştiği için kendileri ile bağlantı kurulamadı. İletişim sağlanan 170 hastadan 119'u ayrıntılı olarak incelendi. Toplam 51 hasta kendilerine birkaç kez not bırakılmasına karşın bizimle bağlantı kurmadığı, yeterli zamanları olmadığı veya çalışmaya katılmayı kabul etmediği için çalışmaya dahil edilemedi. Hastaların tümünün zorlu ekspiratuvar akımları ölçüldü, deri testleri yapıldı, serum IgE düzeyleri ölçüldü ve eozinofil sayımı yapıldı. Yüz sekiz hastaya bronşial provakasyon testi yapıldı. Test yapılamayan 11 hastadan dokuzunun FEV1'i %70'in altındaydı, iki hasta test yapılmasını reddetti. Değerlendirme aşamasında 115 hastanın verileri kullanıldı. Dört hasta dosya verilerinin eksik olması nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı. Dosyalardan hastaların hemen hepsinin tanı döneminde astıma bağlı şikayetler nedeniyle pek çok kez acil servise başvurduğu ve bazı hastaların hastaneye yatırıldığı öğrenildi.

İnceleme yapılan hastaların %60,9'u(n=70) erkekti ve takip süreleri $11,4 \pm 0,2$ (ortalama \pm SEM) yıld. Hastaların %53'ünün(n=61), düzenli antiinflamatuvar ilaç kullanmamalarına karşın, son bir yıl içinde semptomları yoktu. Tanı döneminde hastaların %78,3'nün (n=90) atopik olduğu, bu oranın son kontrolde %67,8'e (n=78) düştüğü, atopik hastaların %56,7'sine (n=50) immünoterapi uygulandığı saptandı Hastaların genel özellikleri Tablo 4.1'de özetlendi.

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri.

Genel Özellikler	
Cinsiyet(E/K)	70/45
Şikayetlerinin başlama yaşı, yıl*	2,8±0,2
Tanı yaşı, yıl*	5,8±0,2
Şikayet-tanı arası geçen süre, yıl*	2,9±0,2
Takip süresi, yıl*	11,4±0,2
SF testleri takip süresi, yıl*	9,2±0,2
Son kontroldeki yaş, yıl*	17,1±0,2
Atopik hasta, n(%)	
Başlangıç	90 (78,3)
Son kontrol	78 (67,8)
Astıma ilave atopik hastalık, n(%)	52 (45,2)
Ailede atopik hastalık, n(%)	30 (26,1)
Son kontrol astım şiddeti, n(%)	
İntermittan	67 (63,5)
Hafif	12 (10,4)
Orta	27 (23,5)
Ağır	9 (7,8)
Son kontrol BHR, n(%)	
Normal	43 (41,3)
Hafif	26 (25,0)
Orta	29 (27,9)
Ağır	6 (5,8)
Düzenli profilaktik ilaç kullanımı n(%)	30 (26,1)
Son bir yıl içinde n(%)	
Semptomatik olmak	35 (30,4)
Kısa etkili bronkodilatör kullanımı	32 (27,8)
Acil başvurusu	4 (3,5)
Hastaneye yatış	-

* ortalama ±SEM

Tablo 4.2. Tanı dönemindeki ve son kontroldeki SF ve laboratuvar testleri.

	Tanı dönemi (Ortalama±SEM)	Son kontrol (Ortalama±SEM)
FVC % §	97,2±1,7	113,3±1,6
FEV1 % §	98,0±2,0	100,2±1,6
FEV1/FVC	87,3±0,7	80,3±0,9
FEF ₂₅₋₇₅ % §	79,9±2,5	87,4±2,6
PEF % §	123,3±3,7	97,2±1,6
VC % §	-	113,8±1,6
TLC % §	-	139,5±4,2
RV % §	-	118,5±1,8
RV/TLC	-	0,25±0,00
sGaw % §	-	94,6±3,7
PC20 (mg/ml)	-	7,9± 0,6
IgE	362,4±43,6*	450,7±66,8**
Eozinofil(/mm ³)	403,6±35,3	255,0±20,0

§ beklenenin yüzdesi * IU/ml **ku/L

Hastaların son kontrollerindeki FEV1'leri %100,2±1,6 ve TLC'leri %139,5±4,2 idi. FEV1'i %80'den düşük olan hastaların oranı tanı döneminde %21,9 (n=25), son kontrolde %11,3'tü (n=13). Tanı döneminde FEV1'i %80'den yüksek olan 90 hastadan 5'inin FEV1'inin %80'in altına düştüğü, buna karşın FEV1'i %80'den düşük olan 25 hastadan 17'sinin FEV1'inin %80'in üstüne çıkarktığı tespit edildi. Tanı konulan dönemde ve son kontroldeki SF ve laboratuvar testleri sonuçları Tablo 4.2'de özetlendi.

Tablo 4.3. Tanı dönemindeki ve son kontroldeki atopi durumları.

	Tanı dönemi (n=115)	Son kontrol (n=115)
Atopik değil, n(%)	25(21,7)	37(32,2)
Bir ajana duyarlı, n(%)	57(49,6)	44(38,3)
Birden fazla ajana duyarlı, n(%)	33(28,7)	34(29,6)
Atopi türü, n(%)		
Ev tozu	48(41,7)	42(36,5)
Polen	66(57,4)	50(43,5)
Kedi tüyü	2(1,7)	8(7,0)
Köpek tüyü	2(1,7)	1(0,9)
At tüyü	1(0,9)	5(4,3)
Hamam böceği	-	3(2,6)
Mantar	12(10,4)	10(8,7)
Besin	1(0,9)	3(2,6)

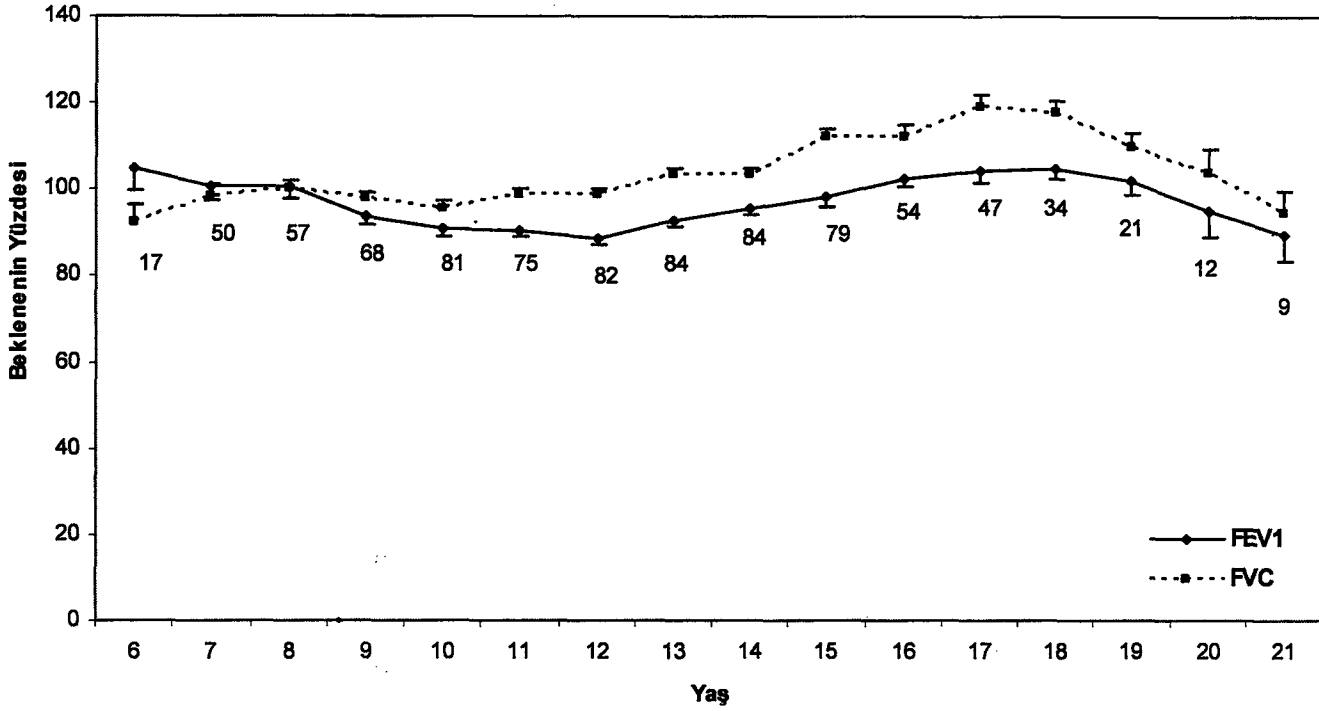
Tanı döneminde polen duyarlılığı olan 66 hastadan %39,4'ünün (n=26) son kontrolde polen duyarlılığı olmadığı, buna karşın son kontrolde polen duyarlılığı olan 50 hastanın %20'sinin (n=10) tanı döneminde polenlere karşı duyarlılığı olmadığı tespit edildi.

Ev tozu allerjisine bakıldığında ise son kontrolde duyarlı olan 42 hastanın %23'ünün (n=10) tanı döneminde duyarlı olmadığı, buna karşın tanı döneminde duyarlı olan 48 hastanın %21,9'unun (n=16) son kontrolde duyarlı olmadığı tespit edildi. Tanı dönemindeki ve son kontroldeki deri testleri sonuçları Tablo 4.3'de özetlendi.

Çalışmanın birincil amacı hastalara astım tanısı konulduğu dönemde uzun dönemdeki SF'ler hakkında öngörüle bulanmamıza yardımcı olacak belirleyici değişkenler olup olmadığını belirlemektir. Bu noktadan hareketle hastaların SF'leri aşağıda belirtilen alt başlıklar altında incelendi:

1. Son kontroldeki klinik özelliklerin, FEV1'in uzun süreli seyri ve son SF'lerin tanı dönemindeki bazı değişkenlere göre analizi.
2. Tanı dönemindeki bazı değişkenlerin ve FEV1'in uzun süreli seyri ve son kontroldeki SF'ye göre analizi.
3. Tanı dönemindeki ve son kontroldeki SF değişkenlerinin, serum IgE düzeyinin ve total eozinofil sayısının birbirleri ilişkilerinin analizi.
4. Son kontroldeki klinik özelliklerin ve SF'lerin analizi.
5. Son kontroldeki klinik özelliklerin, FEV1'in uzun süreli seyri ve son SF testlerinin immunoterapi uygulanma durumuna göre analizi
6. Genç erişkin dönemdeki düşük ve obstrüktif SF ve kötü klinik durum için tanı dönemindeki bazı değişkenlerin risk faktörü olup olmadığının analizi.

4.2. Son kontroldeki klinik özelliklerin, FEV1'in uzun süreli seyri ve son SF'lerin tanı dönemindeki bazı değişkenlere göre analizi: Bu başlık altında hastalar önce bir bütün olarak ele alınarak FEV1 ve FVC değişkenlerinin yaşlara göre seyri saptandı. Altıncı, yedinci ve sekizinci yaşlardaki FVC'nin FEV1'den daha düşük olduğu ancak daha sonraki yaşlarda FEV1'den daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. FEV1 ve FVC değişkenlerinin uzun dönemli seyirleri (Rakamlar o yaş grubunda SFT verisi bulunan hasta sayısını göstermektedir).

Daha sonra hastalar tanı dönemlerindeki bazı demografik, laboratuvar ve klinik özelliklerine göre kendi içlerinde gruplara ayrıldı (Kız-erkek, atopik-non atopik, astıma ek atopik hastalık var-yok, ailede astım var-yok gibi) ve bu grupların son SFT'sinin farklı olup olmadığı, ayrıca FEV1'lerinin yıllara göre seyri analiz edildi.

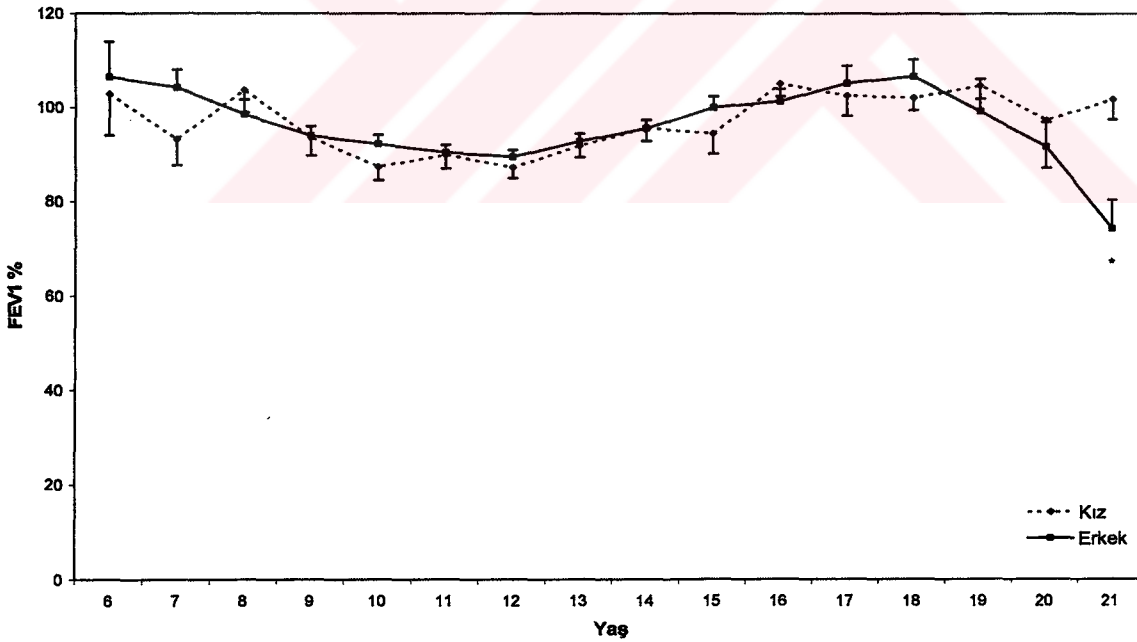
4.2.1. Cinsiyet: Hastaların %60,9'u(n=70) erkekti. Cinsiyete son kontroldeki klinik durumlarına bakıldığında, kızların daha semptomatik olduğu ve daha fazla bronkodilatör kullandıkları görüldü ($p < 0,05$). Sonuçlar Tablo 4.4 özetlendi.

Tablo 4. 4. Son kontroldeki klinik özelliklerin cinsiyete göre karşılaştırması.

	Kız (n=45)	Erkek (n=70)	p
Düzenli ilaç kullanımı *	14 (31,1)	16 (22,9)	0,325
Semptom *	19(42,2)	16(22,9)	0,028
Bronkodilatör kullanımı*	18(40,0)	14(20,0)	0,020
Acil servis başvurusu *	3(6,7)	1(0,9)	0,298**
Hastaneye yatış *	-	-	-

* n(%); ** Fisher's Exact Test

Kızlarda ve erkeklerde FEV1'in yıllar içindeki seyri incelendiğinde sadece 21'inci yaştaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, diğer yaşlarda gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Şekil 4.2).

**Şekil 4.2 .** Cinsiyete göre FEV1'in uzun dönem içindeki seyri.

Son SF testlerine bakıldığında ise kızların TLC'lerinin erkeklerden daha düşük, FEV1/FVC'lerinin ise daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$). Sonuçlar Tablo 4.5'de özetlendi.

Tablo 4.5. Son kontroldeki SF'lerin cinsiyete göre karşılaştırması.

SF	Kız (n=45)	Erkek (n=70)	p
FVC % *	110,4±2,5	115,2±2,1	0,142
FEV1 % *	100,7±2,5	100,2 2,1	0,920 §
FEV1/FVC *	83,3±1,2	78,4±1,2	0,005 §
FEF ₂₅₋₇₅ % *	91,0±4,0	85,8±3,5	0,333
PEF % *	98,6±2,5	96,3±2,1	0,492
PC20 *	7,02±1,11	8,44±0,87	0,290 §
VC % *	111,4±2,5	115,6±2,0	0,184
TLC % *	116,1±2,3	121,4±1,9	0,028 §
RV % *	130,4±6,0	145,6±5,6	0,069
RV/TLC *	0,26±0,10	0,24±0,00	0,255 §
sGaw % *	90,9±6,3	96,8±4,5	0,192 §

* ortalama±SEM, § Mann Whitney U test

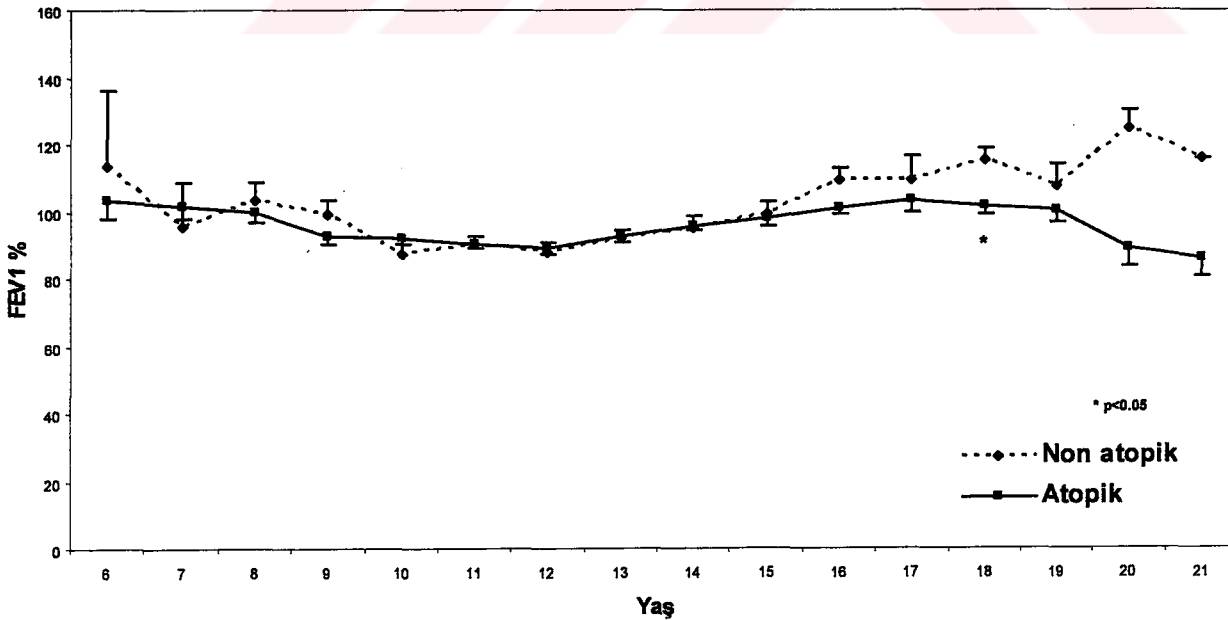
4.2.2. Atopi: Tanı döneminde hastaların %88,3'ü (n=90) atopikti. Atopi durumlarına göre hastaların son kontroldeki klinik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Sonuçlar Tablo 4.6'da özetlendi.

Tablo 4.6. Son kontroldeki klinik özelliklerin tanı dönemindeki atopi durumuna göre karşılaştırması.

	Non atopik (n=25)	Atopik (n=90)	p
Düzenli ilaç kullanımı *	5 (20)	16 (22,9)	0,433
Semptom *	6 (24)	29 (32,2)	0,429
Bronkodilatör kullanımı*	5 (20)	27(30)	0,324
Acil servis başvurusu *	-	4 (4,4)	0,575**
Hastaneye yatış *	-	-	-

n(%); ** Fisher's Exact Test

Atopi durumuna göre FEV1'in yıllar içindeki seyri incelendiğinde sadece 18'inci yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, diğer yaşlarda gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Atopi durumuna göre FEV1'in uzun dönemli seyri.

Son SF'lere bakıldığında da atopik ve non atopik hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Sonuçlar Tablo 4.7'de özetlendi.

Tablo 4.7. Son kontroldeki SF'lerin tanı dönemindeki atopi durumuna göre karşılaştırması.

SF	Non atopik (n=25)	Atopi var (n=90)	p
FVC % *	115,4±2,9	112,7±1,9	0,486
FEV1 % *	103,1±3,4	99,6±1,8	0,637 §
FEV1/FVC *	81,1±1,7	80,1±1,1	0,281
FEF ₂₅₋₇₅ % *	93,2±6,3	86,3±2,8	0,281
PEF % *	96,8±2,9	97,3±1,9	0,901
PC20 *	9,49±1,50	7,43±0,68	0,327 §
VC % *	116,2±2,7	113,3±1,8	0,599 §
TLC % *	119,8±2,6	119,2±1,7	0,854
RV % *	135,6±8,1	140,6±4,9	0,620
RV/TLC *	0,24±0,01	0,25±0,00	0,445 §
sGaw % *	87,4±6,9	96,5±4,3	0,177 §

* ortalama±SEM, § Mann Whitney U test

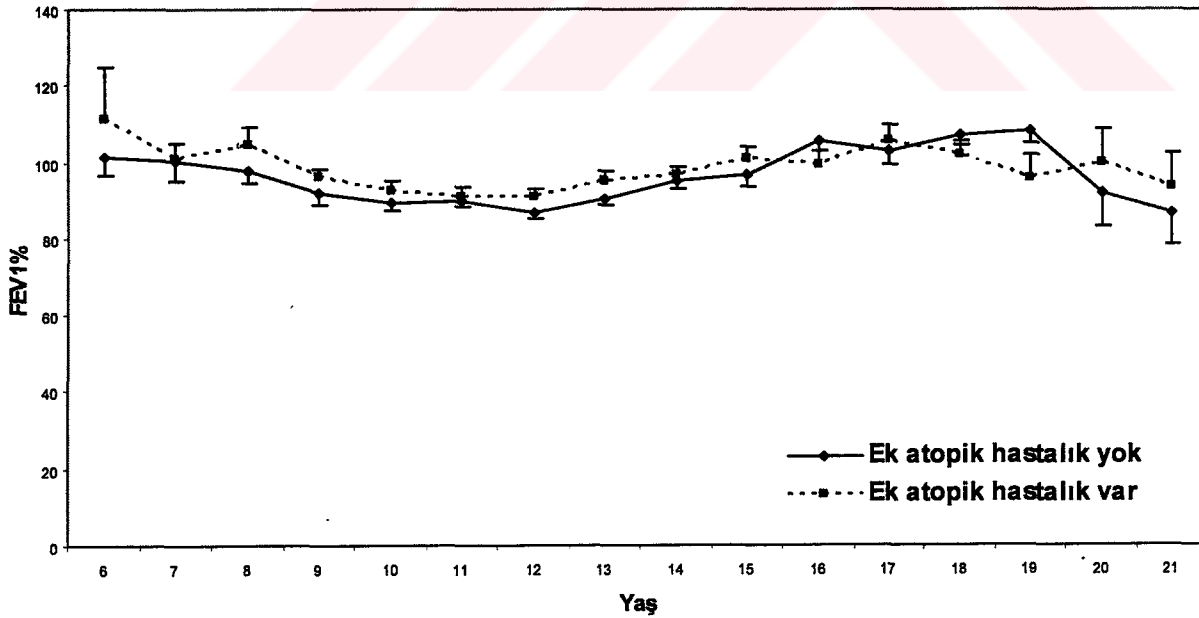
4.2.3. Astımla birlikte başka atopik hastalık: Tanı döneminde hastaların %45,2'sinde (n=52) astımın yanında başka bir atopik hastalık daha vardı. Bu 52 hastanın tamamında allerjik rinit, bir hastada da besin alerjisi vardı. İki grubun son kontroldeki klinik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Sonuçlar Tablo 4.8'de özetlendi.

Tablo 4.8. Son kontroldeki klinik özelliklerin astıma ek atopik hastalık olması durumuna göre karşılaştırması.

	Ek atopik hastalık(-) (n=63)	Ek atopik hastalık (+) (n=52)	p
Düzenli ilaç kullanımı (+) *	19 (30,2)	11 (22,2)	0,274
Semptom (+)*	20 (31,7)	15 (28,8)	0,737
Bronkodilatör kullanımı (+)*	21 (33,3)	11(21,2)	0,147
Acil servis başvurusu (+)*	3 (2,6)	1(0,9)	0,627**
Hastaneye yatış (+)*	-	-	-

*n(%); ** Fisher's Exact Test

Astıma ek atopik hastalık durumuna göre FEV1'in yıllar içindeki seyri incelendiğinde hiçbir yaşta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Astıma ek atopik hastalık durumuna göre FEV1'in seyri.

Sadece astımı olan hastalarla astıma ek başka atopik hastalığı olan hastaların son SF testlerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Sonuçlar Tablo 4.9'da özetlendi.

Tablo 4.9. Son kontroldeki SF'lerin astıma ek atopik hastalık olması durumuna göre karşılaştırması.

SF	Ek atopik hastalık (-)	Ek atopik hastalık (+)	p
	(n=63)	(n=52)	
FVC % *	113,6±1,9	113,0±2,7	0,851
FEV1 % *	99,6±2,4	101,2±2,3	0,732 §
FEV1/FVC *	79,1±1,2	81,8±1,4	0,053 §
FEF ₂₅₋₇₅ % *	85,1±3,8	90,2±3,6	0,258
PEF % *	97,3±2,2	97,5±2,4	0,620 §
PC20 *	9,00±0,94	6,53±0,97	0,182 §
VC % *	114,6±1,7	113,,23±2,6	0,638
TLC % *	120,5±1,9	117,9±2,3	0,364
RV % *	142,3±6,0	136,1±5,7	0,495 §
RV/TLC *	0,25±0,00	0,24±0,00	0,392 §
sGaw % *	95,9±4,9	92,6±5,6	0,687

* ortalama±SEM, § Mann Whitney U test

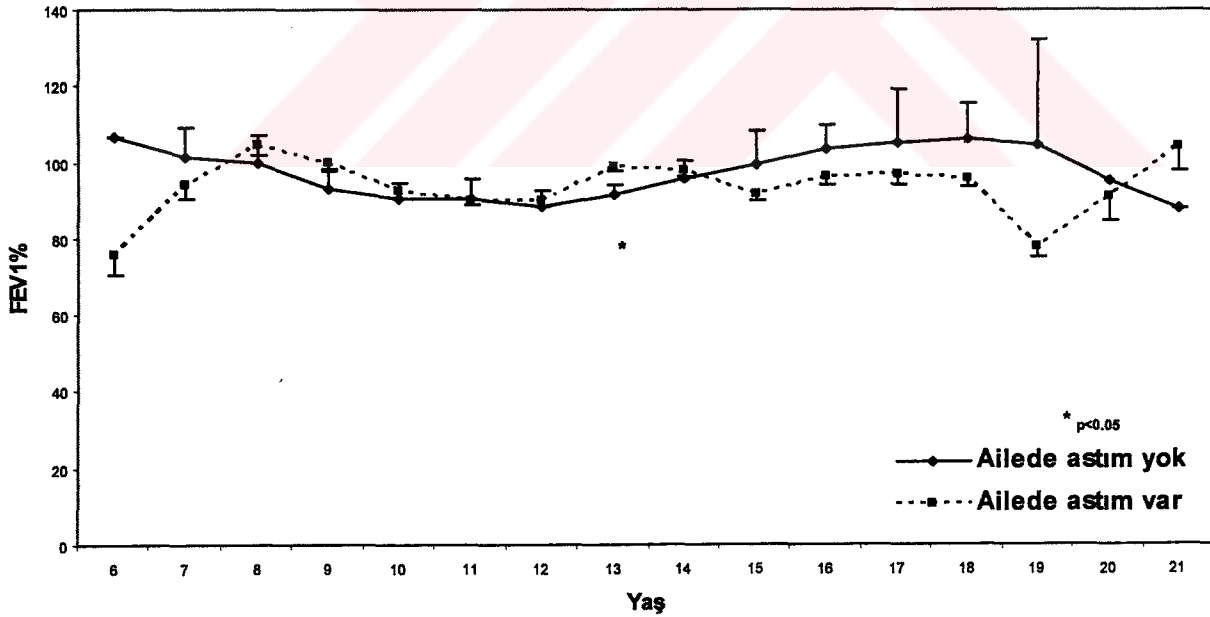
4.2.4. Ailede astım: Hastaların %14,8'sinin (n=17) birinci derece akrabalarında (anne, baba ve kardeş) astım vardı. Ailesinde astım olan ve olmayan hastaların son klinik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Sonuçlar Tablo 4.10'da özetlendi.

Tablo 4.10. Son kontroldeki klinik özelliklerin ailede astım olması durumuna göre karşılaştırması.

	Ailede astım (-) (n=98)	Ailede astım (+) (n=17)	p
Düzenli ilaç kullanımı (+) *	24 (24,5)	6 (35,3)	0,376**
Semptom (+) *	28 (28,6)	7 (41,2)	0,392
Bronkodilatör kullanımı(+)*	26 (26,5)	6 (35,3)	0,558
Acil servis başvurusu (+) *	3 (3,1)	1 (0,9)	0,477**
Hastaneye yatış (+) *	-	-	-

*n(%); ** Fisher's Exact Test

Ailedeki astım durumuna göre FEV1'in yıllar içindeki seyrine bakıldığında sadece 13'üncü yaştaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu, diğer yaşlardaki farkların anlamsız olduğu görüldü (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Ailedeki astım durumuna göre FEV1'in uzun dönemli seyri.

Birinci derece akrabalarında astım olan ve olmayan hastaların son SF testleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Sonuçlar Tablo 4.11'de özetlendi.

Tablo 4.11. Son kontroldeki SF'lerin ailede astım olması durumuna göre karşılaştırması.

SF	Ailede astım (-) (n=98)	Ailede astım (+) (n=17)	p
FVC % *	112,4±1,7	118,2±3,7	0,150
FEV1 % *	99,9±1,6	102,9±5,2	0,536 §
FEV1/FVC *	80,7±1,0	78,0±2,4	0,358 §
FEF ₂₅₋₇₅ % *	88,5±2,9	83,9±6,2	0,537
PEF % *	96,1±1,7	103,7±5,3	0,099
PC20 *	7,80±0,73	8,64±2,04	0,689 §
VC % *	112,9±1,6	119,7±3,9	0,077 §
TLC % *	118,4±1,6	124,6±3,5	0,136
RV % *	139,4±4,6	140,4±10,6	0,877 §
RV/TLC *	0,25±0,00	0,24±0,01	0,580 §
sGaw % *	95,6±4,1	88,2±7,4	0,478

* ortalama±SEM, § Mann Whitney U test

4.2.5. Duyarlık türü: Hastaların son klinik durumları ve SF testleri tanı dönemindeki duyarlılık türlerine göre de incelendi. Bu bölümde özellikle dikkate alınan hasta grubu sadece polenlere duyarlı olanlar ile ev tozuna duyarlı olan hastalardı. Ev tozuna duyarlı olan 48 hastanın 27'sinde aynı zamanda polen duyarlılığı da vardı.

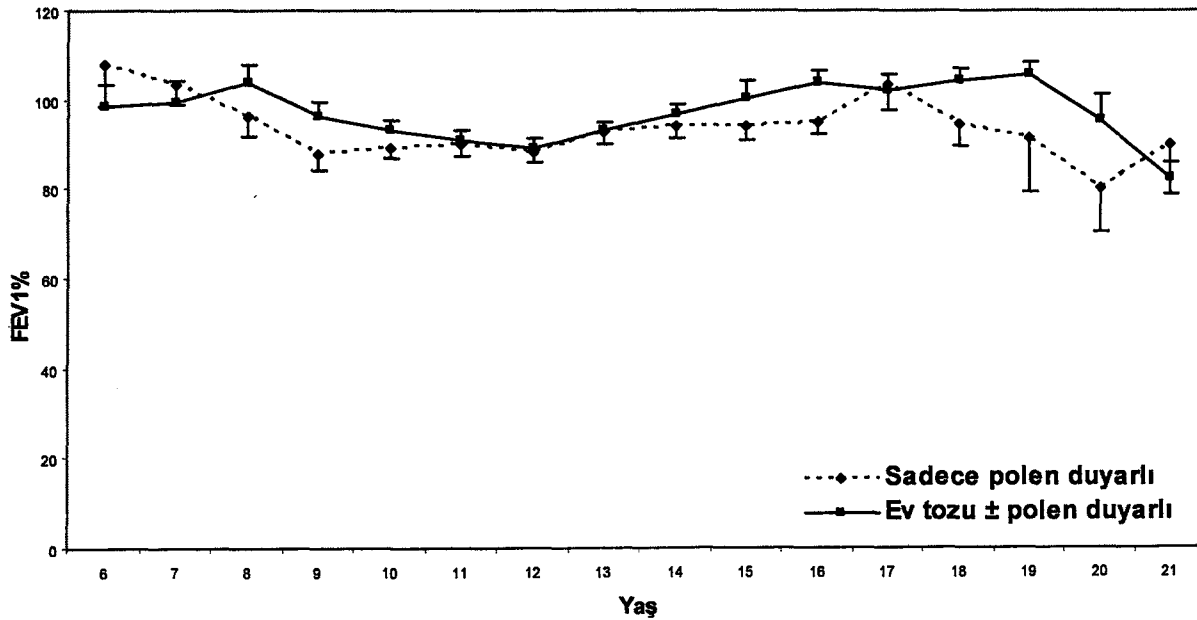
Duyarlılık türüne göre hastaların son klinik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Sonuçlar Tablo 4.12'de özetlendi.

Tablo 4.12. Son kontroldeki klinik özelliklerin duyarlılık türüne göre karşılaştırması.

	Sadece polen	Ev tozu ± polen	p
	duyarlı (n=39)	duyarlı (n=48)	
Düzenli ilaç kullanımı (+) *	12 (30,8)	13 (27,1)	0,706
Semptom (+)*	14 (35,9)	14 (31,3)	0,647
Bronkodilatör kullanımı(+)*	12 (30,8)	15 (31,3)	0,962
Acil servis başvurusu (+)*	2 (5,1)	2 (4,2)	0,831**
Hastaneye yatış (+)*	-	-	-

*n(%); ** Fisher's Exact Test

Duyarlılık türüne göre FEV1'in yıllar içindeki seyrine bakıldığında herhangi bir yaşta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Duyarlılık türüne göre FEV1'in uzun dönemli seyri.

Son SF testlerinin duyarlılık türüne göre karşılaştırılmasının sonuçları da FEV1 seyrinin sonuçlarına benzerdi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Sonuçlar Tablo 4.13'de özetlendi.

Tablo 4.13. Son kontroldeki SF'lerin duyarlılık türüne göre karşılaştırması.

SF	Sadece polen	Ev tozu± polen	p
	duyarlı (n=39)	duyarlı (n=48)	
FVC % *	95,5±2,5	98,0±2,0	0,458
FEV1 % *	97,2±3,3	99,5±2,5	0,578
FEV1/FVC *	86,1±1,3	87,6±1,0	0,390
FEF ₂₅₋₇₅ % *	76,1±4,9	79,4±3,2	0,559
PEF % *	123,6±5,7	120,1±5,4	0,597 §
PC20 *	6,78±1,19	7,93±1,05	0,352 §
VC % *	113,0±2,3	113,9±2,8	0,803
TLC % *	119,8±1,9	119,3±2,7	0,882
RV % *	144,5±5,6	139,1±7,8	0,357 §
RV/TLC *	0,26±0,01	0,25±0,01	0,710 §
sGaw % *	90,3±5,1	101,1±6,7	0,396 §

* ortalama±SEM, § Mann Whitney U test

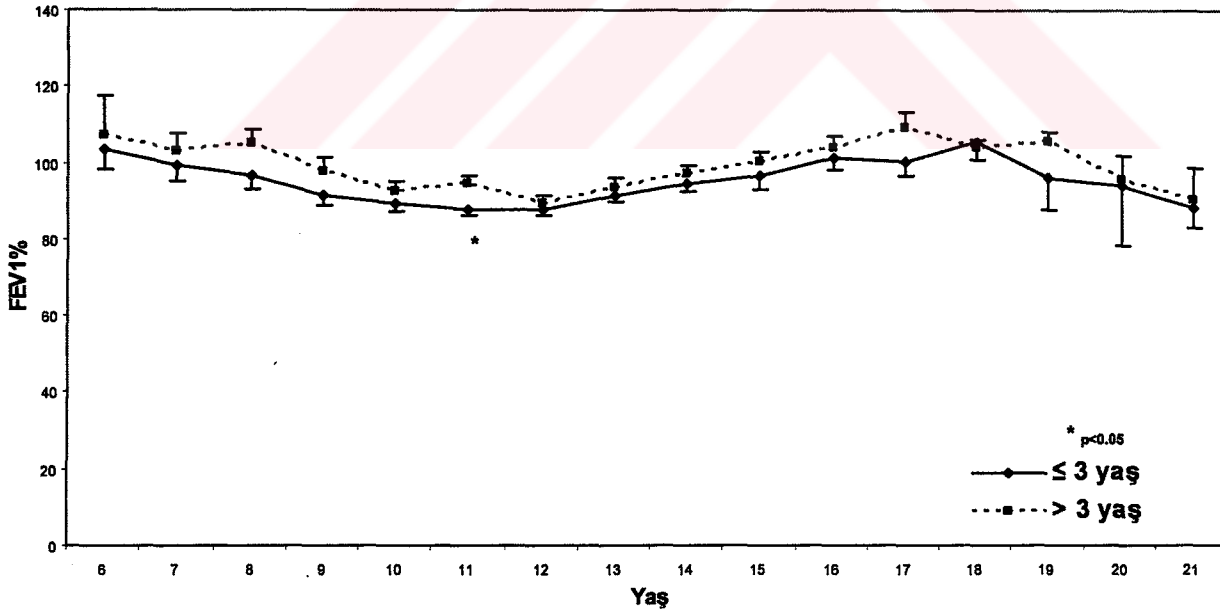
4.2.6. Şikayetlerinin başlama yaşı: Hastalar şikayetlerinin üç yaşından önce veya sonra başlamasına göre iki gruba ayrıldı ve %56,5'inin (n=65) şikayetlerinin üç yaşından önce başladığı görüldü. Grupların son kontroldeki klinik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Sonuçlar Tablo 4.14'de özetlendi.

Tablo 4.14. Son kontroldeki klinik özelliklerin şikayetlerin başlama yaşına göre karşılaştırması.

	≤3 yaş (n=65)	>3 yaş (n=50)	p
Düzenli ilaç kullanımı (+) *	17 (26,2)	13 (26,0)	0,985
Semptom (+)*	17 (26,2)	18 (36,0)	0,255
Bronkodilatör kullanımı (+)*	16 (24,6)	16 (32,0)	0,381
Acil servis başvurusu (+) *	2 (3,1)	2 (4,0)	0,789**
Hastaneye yatış (+)*	-	-	-

*n(%); ** Fisher's Exact Test

Şikayetlerin başlama yaşına göre FEV1'in yıllar içindeki seyrine bakıldığında sadece 11'inci yaşta gruplar arasında anlamlı fark olduğu, diğer yaşlardaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Şikayetlerin başlama yaşına göre FEV1'in yıllar içindeki seyri.

Şikayetlerin başlama yaşının son kontrol SF'leri üzerine etkisi analiz edildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Sonuçlar Tablo 4.15'de özetlendi.

Tablo 4.15. Son kontroldeki SF'lerin şikayetlerin başlama yaşına göre karşılaştırması.

SF	≤3 yaş (n=65)	>3 yaş (n=50)	p
FVC % *	114,9±2,0	112,2±2,5	0,249
FEV1 % *	99,1±2,1	102,1±2,4	0,256
FEV1/FVC *	78,8±1,2	82,3±1,3	0,056
FEF ₂₅₋₇₅ % *	85,3±3,5	91,0±4,1	0,268
PEF % *	95,6±2,2	99,4±2,4	0,246
PC20 *	8,37±1,19	7,33±1,02	0,451 §
VC % *	115,4±1,9	112,1±2,5	0,125 §
TLC % *	121,5±1,9	116,4±2,2	0,110 §
RV % *	145,1±5,7	132,3±6,0	0,153 §
RV/TLC *	0,25±0,00	0,25±0,00	0,994 §
sGaw % *	92,5±4,4	97,2±6,2	0,244 §

* ortalama±SEM, § Mann Whitney U test

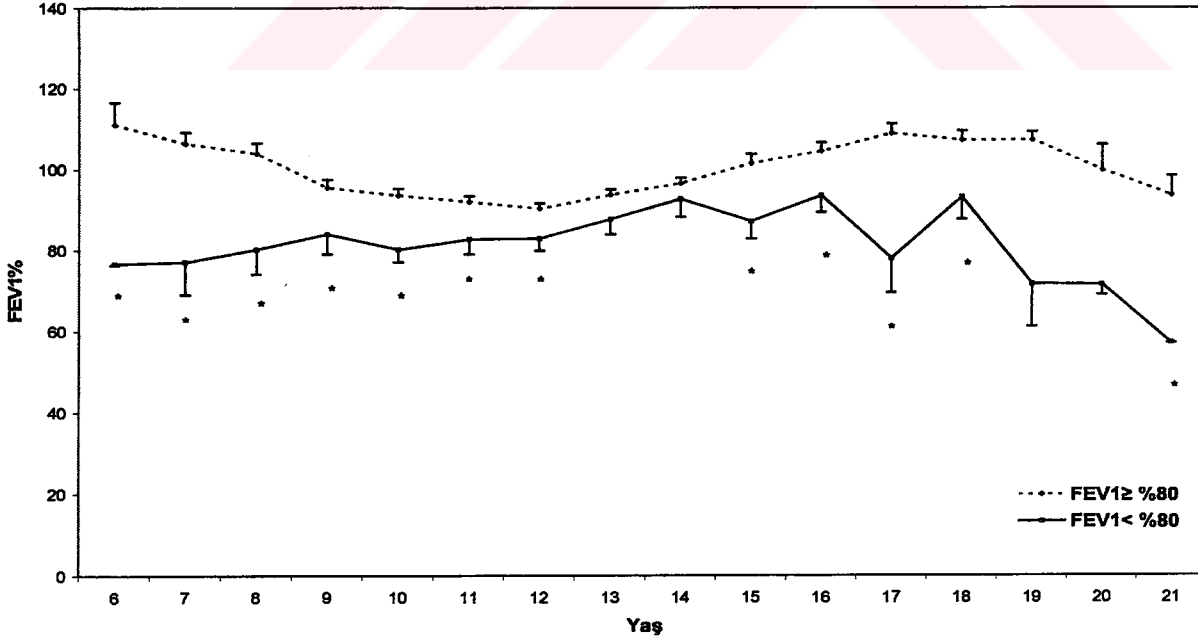
4.2.7. Tanı dönemindeki FEV1: Hastalar tanı dönemlerindeki FEV1'leri ≥%80 ve <%80 olacak şekilde iki gruba ayrıldı ve %78,3'ünün (n=90) FEV1≥%80 grubunda olduğu görüldü. İki grubun son kontroldeki klinik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Sonuçlar Tablo 4.16'da özetlendi.

Tablo 4.16. Son kontroldeki klinik özelliklerin tanı dönemindeki FEV1 değerine göre karşılaştırması.

	FEV1 \geq %80 (n=90)	FEV1 < % 80 (n=25)	p
Düzenli ilaç kullanımı(+)*	21 (23,6)	9 (36,0)	0,213
Semptom (+)*	24 (27,0)	11 (44,0)	0,103
Bronkodilatör kullanımı(+)*	24 (27)	8 (32,0)	0,621
Acil servis başvurusu (+)*	3 (3,4)	1 (4,0)	0,880**
Hastaneye yatış (+)*	-	-	-

* n(%); ** Fisher's Exact Test

Tanı dönemindeki FEV1'e göre FEV1'in seyri incelendiğinde neredeyse bütün yaş gruplarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Tanı dönemindeki FEV1'e göre FEV1'in yıllar içindeki seyri.

Tanı dönemindeki FEV1'in son SF'ler üzerinde etkili olup olmadığı araştırıldı ve ilk FEV1'leri %80 ve üzerinde olanların son FVC, FEV1, PEF ve VC değişkenlerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Sonuçlar Tablo 4.17'de özetlendi.

Tablo 4.17. Son kontroldeki SF'lerin tanı dönemindeki FEV1 değerine göre karşılaştırması.

SF	FEV1 \geq %80 (n=90)	FEV1< % 80 (n=25)	p
FVC % *	115,0 \pm 1,7	107,1 \pm 3,8	0,041
FEV1 % *	103,3 \pm 1,5	89,6 \pm 4,2	0,001
FEV1/FVC *	81,2 \pm 0,9	77,0 \pm 2,5	0,062
FEF ₂₅₋₇₅ % *	90,3 \pm 2,8	78,2 \pm 6,3	0,058
PEF % *	98,7 \pm 1,7	90,8 \pm 3,9	0,042
PC20 *	8,0 \pm 0,7	7,6 \pm 1,5	0,986 §
VC % *	115,6 \pm 1,6	107,8 \pm 3,8	0,040
TLC % *	120,0 \pm 1,6	116,6 \pm 3,5	0,340
RV % *	134,8 \pm 3,9	156,6 \pm 12,9	0,176 §
RV/TLC *	0,24 \pm 0,00	0,27 \pm 0,01	0,084 §
sGaw % *	97,9 \pm 4,3	83,5 \pm 6,4	0,110

* ortalama \pm SEM, § Mann Whitney U test

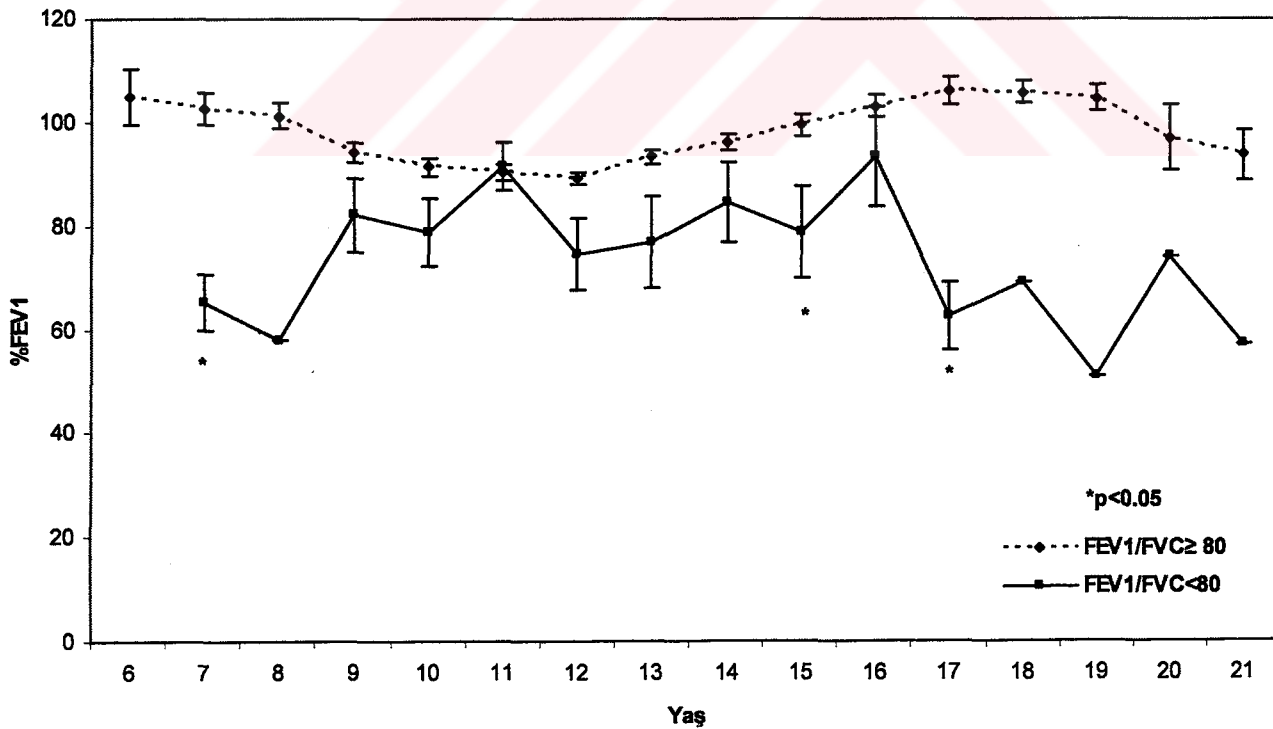
4.2.8. Tanı dönemindeki FEV1/FVC : Hastalar tanı dönemlerindeki FEV1/FVC'leri \geq 80 ve <80 olacak şekilde iki gruba ayrıldı ve %95,7'sinin (n=110) FEV1/FVC \geq 80 grubunda olduğu görüldü. İki grubun son kontroldeki klinik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Sonuçlar Tablo 4.18'de özetlendi.

Tablo 4.18. Son kontroldeki klinik özelliklerin tanı dönemindeki FEV1/FVC oranına göre karşılaştırması.

	FEV1/FVC≥80 (n=110)	FEV1/FVC<80 (n=5)	p
Düzenli ilaç kullanımı (+)*	27 (24,5)	3 (60)	0,111**
Semptom (+)*	32 (29,1)	3 (60)	0,164**
Bronkodilatör kullanımı (+)*	29 (26,4)	3 (60)	0,131**
Acil servis başvurusu (+)*	3 (2,7)	1 (20)	0,165**
Hastaneye yatış (+)*	-	-	-

* n(%) ; ** Fisher's Exact Test

Tanı dönemindeki FEV1/FVC oranına göre FEV1'in seyri incelendiğinde tanı döneminde obstrüksiyonu olan hastaların FEV1'leri her yaşta diğer gruptan düşüktü. Yedi, 15 ve 17'inci yaşlardaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Tanı dönemindeki FEV1/FVC oranına göre FEV1'in uzun dönemli seyri.

Tanı dönemindeki FEV1/FVC'nin son SF'ler üzerinde etkili olup olmadığı araştırıldı ve ilk SF'lerinde obstrüksiyon olan hastaların son FEV1, FEV1/FVC ve FEF₂₅₋₇₅'lerin daha düşük olduğu saptandı (p<0,05). Sonuçlar Tablo 4.19'da özetlendi.

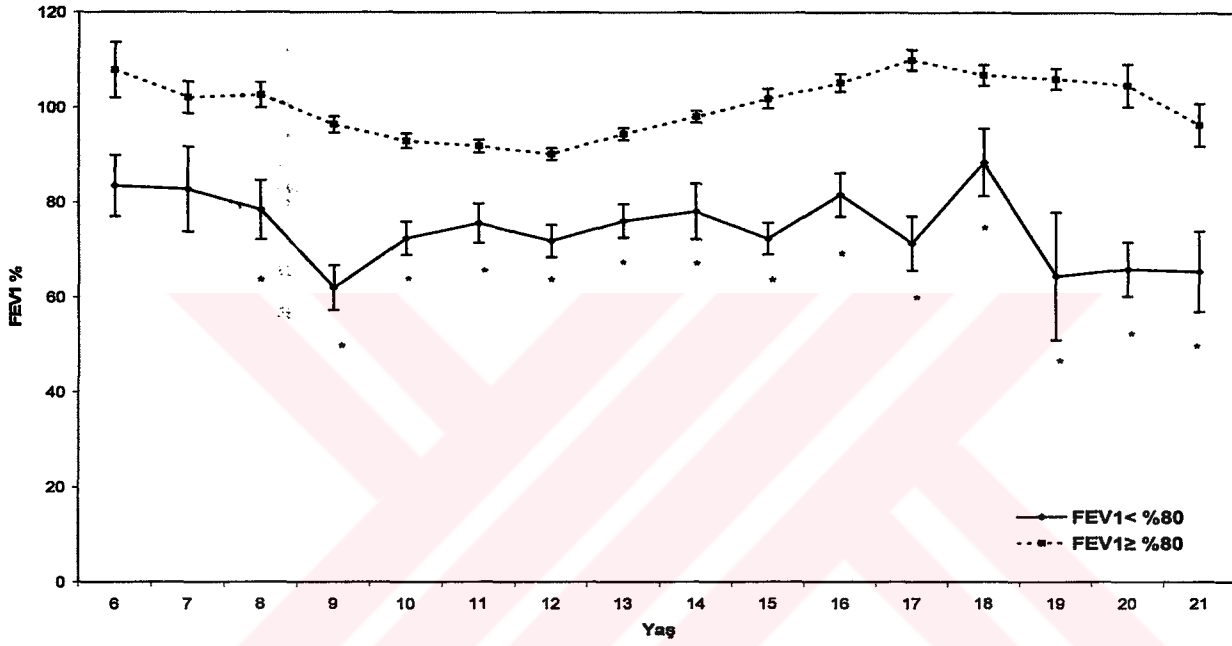
Tablo 4.19. Son kontroldeki SF'lerin tanı dönemindeki FEV1/FVC oranına göre karşılaştırması.

SF	FEV1/FVC≥80 (n=110)	FEV1/FVC< 80 (n=5)	p
FVC % *	113,6±1,6	107,4±11,3	0,480 [§]
FEV1 % *	101,5±1,5	74,8±10,2	0,015[§]
FEV1/FVC *	81,1±0,9	63,6±5,2	0,002[§]
FEF ₂₅₋₇₅ % *	89,8±2,6	43,4±11,1	0,002[§]
PEF % *	97,9±1,6	83,4±8,0	0,097 [§]
PC20 *	7,8±0,7	11,9±4,0	0,255 [§]
VC % *	114,2±1,6	110,0±10,7	0,716 [§]
TLC % *	119,2±1,5	122,6±9,6	0,442 [§]
RV % *	137,9±4,0	176,0±33,7	0,602 [§]
RV/TLC *	0,25±0,06	0,30±0,05	0,329 [§]
sGaw % *	95,9±3,8	65,2±13,4	0,084 [§]

* ortalama±SEM, § Mann Whitney U test

4.3. Tanı dönemindeki bazı değişkenlerin ve FEV1'in uzun süreli seyirinin son kontroldeki SF'lere göre analizi: Hastalar bu başlık altında son kontrollerindeki SF testleri sonuçlarına göre gruplara ayrıldılar (FEV1≥ %80 - <%80; FVC≥80 - <80; BHR var-yok gibi). Bu grupların tanı dönemlerindeki özellikleri ve FEV1'lerinin uzun dönemli seyri arasında fark olup olmadığı analiz edildi.

4.3.1. FEV1: Son kontrolde hastaların % 88,7'sinin (n=103) FEV1'inin %80'in üzerinde olduğu görüldü. Son kontroldeki FEV1 değerine göre FEV1'in seyrine bakıldığında hemen hemen bütün yaşlarda gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve son kontrolde FEV1'i %80'den yüksek olanların FEV1'lerinin tanı döneminden itibaren yüksek seyrettiği görüldü (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Son kontroldeki FEV1'e göre FEV1'in yıllar içindeki seyri.

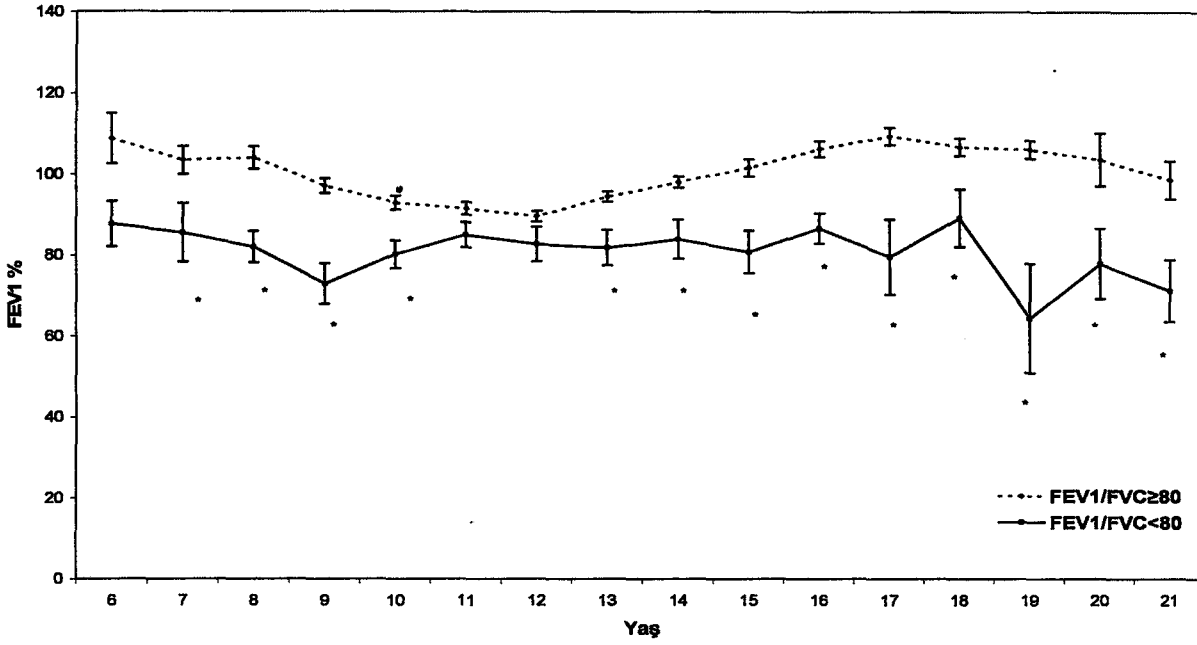
İki grubun tanı dönemindeki değişkenleri arasında fark olup olmadığı analiz edildi. Son kontrolde FEV1≥%80 olanların tanı dönemlerindeki SF'lerinin diğer hastalardan daha yüksek olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Sonuçlar Tablo 2.20'de özetlendi.

Tablo 4.20. Tanı dönemindeki bazı değişkenlerin son kontroldeki FEV1'e göre karşılaştırması.

	FEV1 \geq %80 (n=102)	FEV1<%80 (n=13)	P
Şikayetlerin başlama yaşı *	2,7 \pm 0,2	3,5 \pm 0,8	0,394 §
İlk IgE *	371 \pm 47	283 \pm 106	0,200 §
İlk Eozinofil	391 \pm 30	500 \pm 201	0,784 §
FVC % *	98,8 \pm 1,7	84,5 \pm 3,8	0,006
FEV1 % *	100,5 \pm 2,1	77,6 \pm 3,7	0,001
FEV1/FVC	88,0 \pm 0,7	79,2 \pm 2,4	0,001
FEF ₂₅₋₇₅ % *	83,5 \pm 2,5	52,2 \pm 5,8	0,001
PEF % *	126,4 \pm 4,0	99,9 \pm 4,3	0,001

* ortalama \pm SEM, § Mann Whitney U test

4.3.2. FEV1/FVC: Hastalar son FEV1/FVC oranları \geq 80 ve $<$ 80 olacak şekilde iki gruba ayrıldılar. Tüm grubun %84,3'ünün (n=97) FEV1/FVC oranı 80 veya üzerindedir. Son kontroldeki FEV1/FVC oranına göre FEV1'in zaman içindeki seyri incelendi ve hemen hemen bütün yaşlarda gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Son kontroldeki FEV1/FVC oranına göre FEV1'in uzun dönemli seyri.

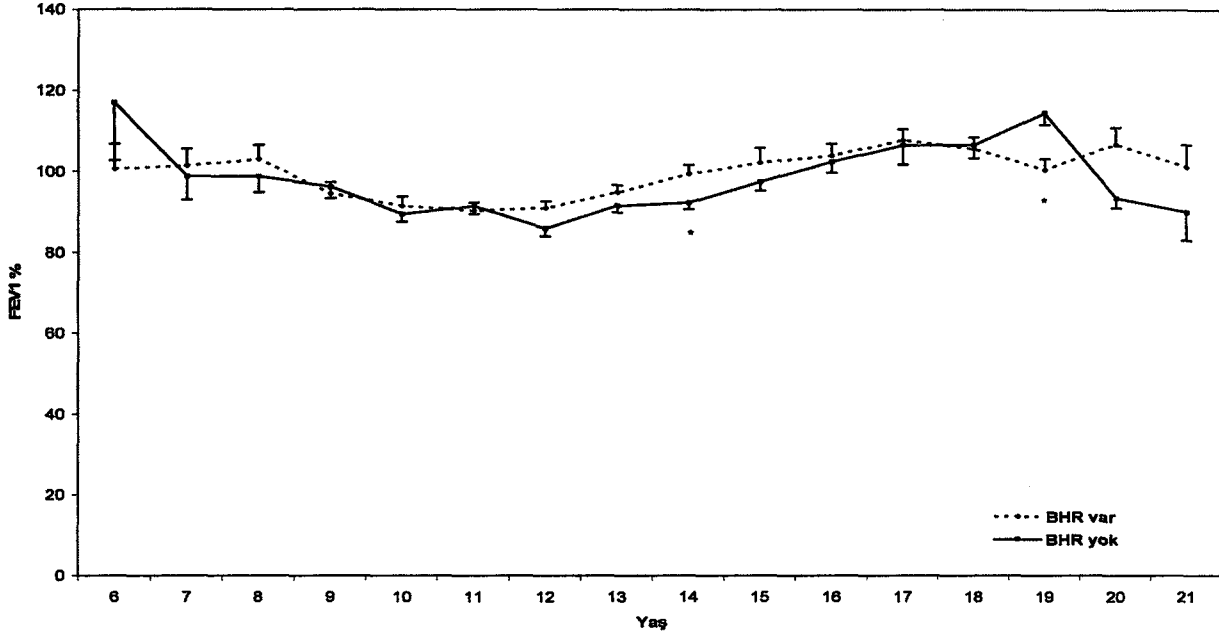
İki grubun tanı dönemlerindeki değişkenleri arasında fark olup olmadığı analiz edildi. Son kontrolde FEV1/FVC ≥ 80 olan hastaların tanı dönemlerindeki FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF₂₅₋₇₅ ve PEF değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Sonuçlar Tablo 4.21'de özetlendi.

Tablo 4.21. Tanı dönemindeki bazı değişkenlerin son kontroldeki FEV1/FVC oranına göre karşılaştırması.

	FEV1/FVC≥80 (n=97)	FEV1/FVC<80 (n=18)	p
Şikayetlerin başlama yaşı *	2,8±0,2	2,8±0,6	0,985 §
İlk IgE *	379±49	258±69	0,208 §
İlk Eozinofil	402±31	411±155	0,166 §
FVC % *	98,4±1,8	90,6±3,8	0,085
FEV1 % *	100,4±2,1	84,6±4,3	0,004
FEV1/FVC	88,8±0,7	79,2±2,2	0,001
FEF ₂₅₋₇₅ % *	84,6±2,6	54,9±5,3	0,001
PEF % *	126,9±4,1	104,2±2,6	0,036

* ortalama±SEM, § Mann Whitney U test

4.3.3. BHR: Son kontrolde hastaların %53(n=43)'ünde BHR saptandı. Hastaların FEV1'lerinin uzun dönemli seyri son kontrolde BHR olup olmamasına göre incelendi. İki grup arasında sadece 14. ve 19. yaşlarda istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, diğer yaşlarda gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (Şekil 4.12)



Şekil 4.12. Son kontroldeki BHR durumuna göre FEV1'in uzun dönemli seyri.

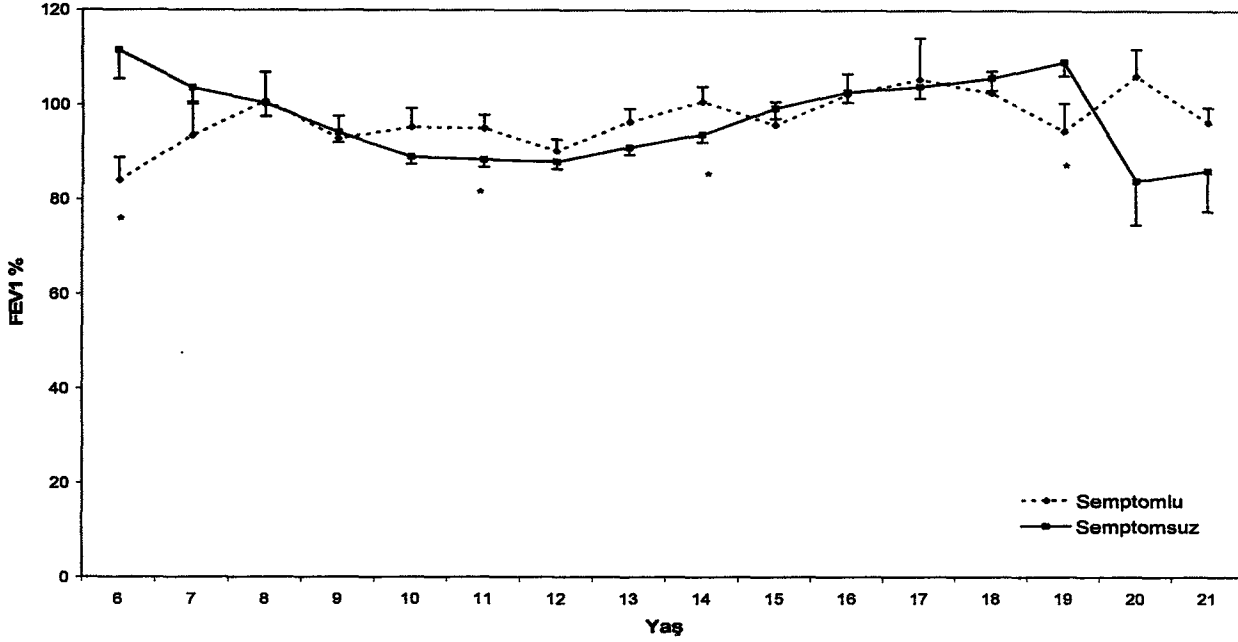
Son kontrollerinde BHR'si olan ve olmayan hastaların tanı dönemlerindeki değişkenleri arasında fark olup olmadığı analiz edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sonuçlar Tablo 4.22'de özetlendi.

Tablo 4.22. Tanı dönemindeki bazı değişkenlerin son kontroldeki BHR durumuna göre karşılaştırması.

	BHR yok (n=42)	BHR var (n=61)	p
Şikayetlerin başlama yaşı *	2,3±0,3	3,0±0,3	0,286 §
İlk IgE *	259±36	426±73	0,070 §
İlk Eozinofil	288±33	479±61	0,051 §
FVC % *	95,2±2,3	99±2,5	0,221 §
FEV1 % *	96±3,1	110±2,8	0,399
FEV1/FVC	87,3±1,2	88,3±0,9	0,502
FEF₂₅₋₇₅ % *	82,9±4,1	80,5±3,5	0,650
PEF % *	122,7±7,2	124±4,4	0,794 §

* ortalama±SEM, § Mann Whitney U test

4.3.4. Semptom durumu: Hastalar son kontrollerinde, son bir yıl içindeki semptom durumlarına göre iki gruba ayrıldılar. Yüzde 69,9'unun (n=80) son bir yıl içinde semptomu yoktu. Her iki grubun FEV1'lerinin yıllar içindeki seyrine bakıldığında 6, 11, 14, 19'uncu yaşlardaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu, diğer yaşlarda gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Şekil 4.13)



Şekil 4.13. Son bir yıl içindeki semptom durumuna göre FEV1'in uzun dönemli seyri.

Semptomatik olan ve olmayan hastaların tanı dönemindeki değişkenleri arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Semptomu olan hastaların şikayetlerinin daha geç başladığı ve tanı dönemindeki eozinofil sayılarının daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$). Sonuçlar Tablo 4.23'de özetlendi.

Tanı dönemindeki değişkenler son kontroldeki astım şiddetlerine göre de ("intermittan", hafif, orta ve ağır) incelendiler. "İntermittan" ve hafif astımlıların FEV1/FVC'lerinin orta ve ağır astımlılardan daha yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Bu incelemenin tablosu verilmemiştir.

Tablo 4.23. Tanı dönemindeki bazı değişkenlerin son bir yıl içindeki semptom durumuna göre karşılaştırması.

	Semptom yok (n=80)	Semptom var (n=35)	P
Şikayetlerin başlama yaşı *	2,6±0,2	3,3±0,3	0,031 §
İlk IgE *	356±58	376±47	0,165 §
İlk eozinofil	326±25	598±99	0,013 §
FVC % *	97±1,8	95±3,5	0,632
FEV1 % *	98±2,3	97±4,0	0,814
FEV1/FVC	87±0,9	86,9±1,3	0,831 §
FEF ₂₅₋₇₅ % *	81±2,9	77±5,0	0,436
PEF % *	128±4,4	113±6,6	0,058

* ortalama±SEM, § Mann Whitney U test

4.4. Tanı dönemindeki ve son kontroldeki SF değişkenlerinin, serum IgE düzeylerinin ve total eozinofil sayılarının birbirleri ilişkilerinin analizi: Bu bölümde regresyon analizinde oluşturulacak modelde kullanmak için SF'lerdeki farklı değişkenlerin, eozinofil sayılarının ve IgE düzeylerinin birbirleri ile ilişkileri incelendi. İnceleme üç grupta yapıldı:

1. Tanı dönemindeki değişkenlerin kendi aralarındaki ilişkiler incelendi.
2. Tanı dönemindeki değişkenler ile son kontroldeki değişkenler arasındaki ilişkiler incelendi.
3. Son kontroldeki değişkenlerin kendi aralarındaki ilişkiler incelendi.

4.4.1. Tanı dönemi: Bu bölümde tanı dönemindeki FEV1%, FVC%, FEV1/FVC, FEF₂₅₋₇₅%, PEF%, eozinofil sayısı ve IgE için korelasyon analizi yapıldı. FVC-FEV1, FEV1/FVC-PEF ve FEV1-PEF arasındaki ilişkiler diğerlerine göre daha anlamlı bulundu ($r>0,5$; $p<0,05$). Sonuçlar Tablo 4.24'de özetlendi.

Tablo 4.24. Tanı dönemindeki bazı değişkenlerin kendi aralarındaki ilişkiler (Aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmayan kareler boş bırakılmıştır)

	FVC						
FEV1	$r=0,797$ $p<0,001$	FEV1					
FEV1/FVC			FEV1/ FVC				
FEF₂₅₋₇₅		$r=0,451$ $p<0,001$	$r=0,774$ $p<0,001$	FEF₂₅₋₇₅			
PEF	$R=0,486^{\S}$ $p<0,001$	$r=0,698^{\S}$ $p<0,001$	$r=0,394^{\S}$ $p<0,001$	$R=0,412^{\S}$ $p<0,001$	PEF		
IgE						IgE	
Eozinofil						$r=0,218^{\S}$ $p<0,001$	Eozinofil

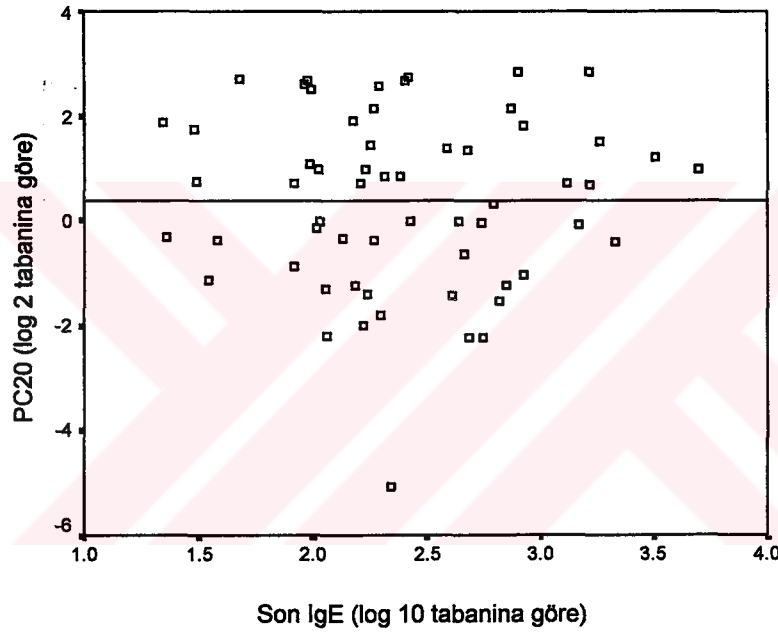
[§] Spearman's korelasyon testi.

4.4..2. Tanı dönemi-son kontrol: Bu bölümde tanı dönemindeki FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF₂₅₋₇₅, PEF, eozinofil sayısı ve IgE düzeyi ile son kontroldeki FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF₂₅₋₇₅, PEF, VC, TLC, RV, RV/TLC, sGaw için korelasyon analizi yapıldı. FEV1/FVC-FEV1/FVC, FEV1/FVC-FEF₂₅₋₇₅, FEF₂₅₋₇₅- FEF₂₅₋₇₅ ve tanı dönemindeki IgE ile son kontroldeki IgE arasındaki ilişkiler anlamlı bulundu ($r>0,5$; $p<0,05$) . Sonuçlar Tablo 2.25'de özetlendi.

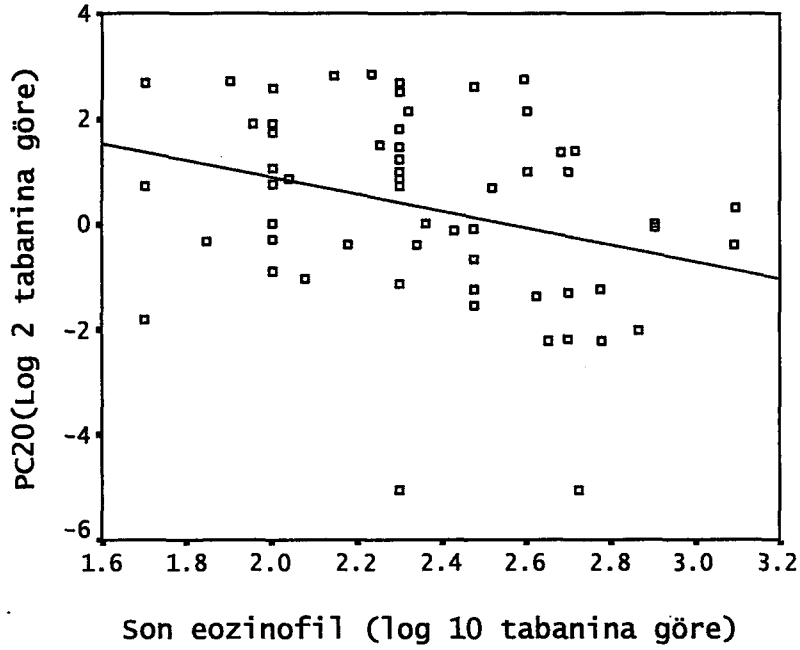
Tablo 4.25. Tanı dönemindeki ve son kontroldeki bazı değişkenler arasındaki ilişkiler (Aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmayan kareler boş bırakılmıştır).

		Tanı dönemindeki değişkenler							
		FVC	FEV1	FEV1/ FVC	FEF 25-75	PEF	IgE	Eozinofil sayısı	
Son kontroldeki değişkenler	FVC								
	FEV 1	p<0,01 r=0,297	p<0,01 r=0,403	p<0,01 r=0,361	P<0,01 r=0,398				
	FEV1/ FVC			p<0,01 r=0,550	P<0,01 r=0,515				
	FEF 25-75			p<0,01 r=0,543	P<0,01 r=0,501				
	PEF		p<0,01 r=0,299		P<0,01 r=0,315				
	PC ₂₀								
	VC								
	TLC	p<0,05 r=0,207							
	RV			p<0,05 r=-0,233	P<0,01 r= -0,194				
	RV/ TLC				P<0,01 r= -0,196				
	sGaw			p<0,01 r=0,399 ^s	P<0,01 r= -0,360	P<0,01 R=0,192			
	IgE						P<0,001 r=0,640	P<0,001 r=0,346	
	Eozinofil sayısı						P<0,001 r=0,344	P<0,005 r=0,297	

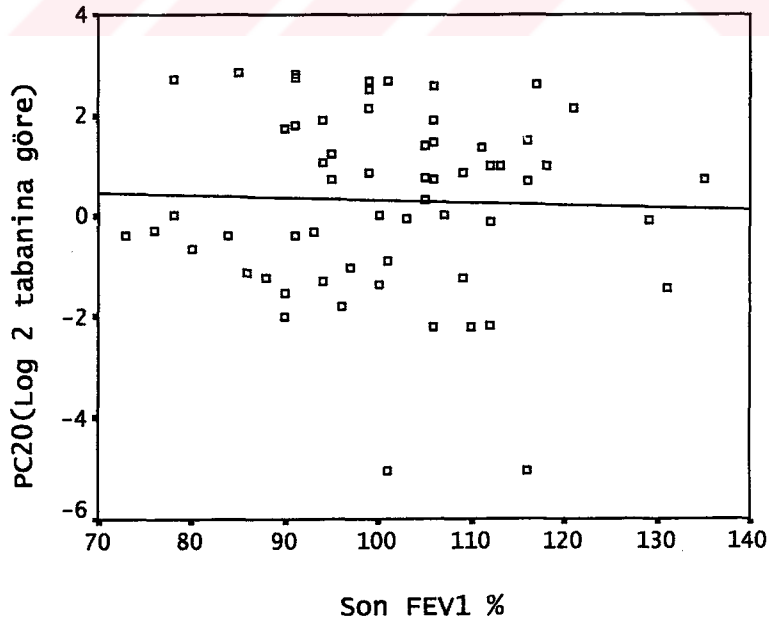
4.4.3. Son kontrol : Bu bölümde son kontroldeki değişkenlerin kendi aralarındaki ilişkiler araştırıldı. FEV1-FVC, FVC-TLC, FEV1-FEV1/FVC, FEV1-VC, FEV1/FVC-FEF₂₅₋₇₅, FEF₂₅₋₇₅-PEF, FEF₂₅₋₇₅-sGaw, VC-TLC, VC-RV/TLC, TLC-RV, RV-RV/TLC arasındaki ilişkiler anlamlı bulundu ($r>0,5$; $p<0,05$). Aşağıda son kontrolde yapılan korelasyon analizleri ile ilgili birkaç grafik bulunmaktadır.



Şekil 4.14. Bronşial hiperreaktivitesi olan hastaların son kontrollerindeki serum IgE ve PC20'leri arasındaki ilişki ($r = -0,022$; $p = 0,867$).



Şekil 4.15. Bronşial hiperreaktivitesi olan hastaların son kontrollerindeki serum eozinofil sayısı ve PC20'leri arasındaki ilişki ($r=-0,354$, $p<0,001$).



Şekil 4.16. Bronşial hiperreaktivitesi olan hastaların son kontrollerindeki FEV1 ve PC20 arasındaki ilişki ($r= -0,004$, $p=0,977$).

4.5. Son kontroldeki klinik özelliklerin ve SF'lerin analizi: Bu bölümde hastaların son kontrollerindeki klinik özellikleri, IgE düzeyleri, eozinofil sayıları ve SFT'leri değerlendirildi.

4.5.1 Semptom durumu: Semptomatik olan hastalarda tedavilerine ek olarak kısa etkili bronkodilatör kullananların ve acil servise başvuranların oranı yüksekti (Tablo 4.26)

Tablo 4.26. Son kontroldeki klinik özelliklerin son bir yıl içinde semptom durumuna göre karşılaştırması.

	Semptom yok (n=80)	Semptom var (n=35)	p
Düzenli ilaç kullanımı (+)*	19 (23,8)	11 (31,4)	0,388
BHR (+)* §	36 (48,6)	25 (83,3)	0,001
Bronkodilatör kullanımı(+)*	2 (2,5)	30 (93,8)	0,001
Acil servis başvurusu (+)*	-	4 (11)	0,008**
Hastaneye yatış (+)*	-	-	-

*n(%); §(n=104); ** Fisher's Exact Test

Ayrıca semptomu olan hastaların PC20 değerleri daha düşük ve total eozinofil sayıları daha yüksekti ($p<0,05$). Sonuçlar Tablo 4.27'de özetlendi.

Tablo 4.27. Son kontroldeki laboratuvar testlerinin son bir yıl içindeki semptom durumuna göre karşılaştırılması.

	Semptom yok (n=80)	Semptom var (n=35)	p
FVC % *	113,7±1,9	112,3±2,9	0,682
FEV1 % *	100,3±1,8	100,4±3,4	0,966
FEV1/FVC *	80,4±1,0	80,1±1,9	0,693 [§]
FEF ₂₅₋₇₅ % *	87,5±3,1	88,4±5,0	0,885
PEF % *	97,2±1,8	97,2±3,2	0,981
PC20 *	9,35±0,80	4,35±1,00	0,002[§]
VC % *	114,3±1,8	113,3±2,9	0,756
TLC % *	119,1±1,8	119,8±2,4	0,513
RV % *	1140,1±4,5	138,2±9,1	0,185 [§]
RV/TLC *	0,25±0,00	0,25±0,00	1,000 [§]
sGaw % *	98,4±4,6	86,6±6,0	0,313 [§]
IgE *	451±86	448±90	0,247 [§]
Eozinofil *	214±18	345±46	0,002[§]

* ortalama±SEM, § Mann Whitney U test

4.5.2. BHR: Hastaların klinik özellikleri BHR durumlarına göre de incelendi. BHR'si olan hastaların semptomatik olma ve tedaviye ek bronkodilatör kullanma oranı yüksekti (p<0,005). Sonuçlar Tablo 4.28'de özetlendi.

Tablo 4.28. Son kontroldeki klinik özelliklerin BHR durumuna göre karşılaştırması.

	BHR yok (n=43)	BHR var (n=61)	p
Düzenli ilaç kullanımı (+)*	8 (18,6)	17 (27,9)	0,276
Semptom (+)*	5 (11,6)	25 (41,0)	0,001
Bronkodilatör kullanımı(+)*	4 (9,3)	22 (36,1)	0,002
Acil servis başvurusu (+)*	1 (2,3)	3 (4,9)	0,641**
Hastaneye yatış (+)*	-	-	-

n(%); ** Fisher's Exact Test

Ayrıca BHR'si olan hastaların iletkenlikleri (sGaw) düşük, RV/TLC oranları yüksek bulundu ($p<0,05$). Sonuçlar Tablo 4.29'da özetlendi.

Tablo 4.29. Son kontroldeki laboratuvar testlerinin BHR durumuna göre karşılaştırması.

	BHR yok (n=43)	BHR var (n=61)	p
FVC % *	116,0±2,2	114,1±2,1	0,545
FEV1 % *	104,0±2,3	101,1±1,2	0,183
FEV1/FVC *	82,7±1,4	80,6±0,9	0,228
FEF₂₅₋₇₅ % *	96,4±4,5	87,2±2,8	0,076
PEF % *	101,6±2,5	96,7±2,8	0,134s
VC % *	117,2±2,3	114,4±2,0	0,358
TLC % *	119,5±2,2	120,7±1,9	0,719
RV % *	133,4±6,4	141,7±4,4	0,267
RV/TLC *	0,23±0,00	0,25±0,00	0,046
sGaw % *	111,0±6,8	89,8±3,8	0,013[§]
IgE *	272±68	537±107	0,070 [§]
Eozinofil *	180±17	305±33	0,051 [§]

* ortalama±SEM, § Mann Whitney U test

4.5.3. FEV1: Hastaların son kontroldeki klinik özellikleri son FEV1 durumlarına göre incelendiğinde FEV1'i %80'den düşük olan hastalarda düzenli ilaç kullanma oranının daha yüksek olduğu görüldü (p<0,05). Sonuçlar Tablo 4.30'da özetlendi.

Tablo 4.30. Son kontroldeki klinik özelliklerin son kontroldeki FEV1'e göre karşılaştırması.

	FEV1 \geq %80 (n=102)	FEV1<%80 (n=13)	p
Düzenli ilaç kullanımı (+) *	22 (21,6)	8 (61,5)	0,005
Semptom (+) *	31 (30,4)	4 (30,8)	1,0**
Bronkodilatör kullanımı(+)*	28 (27,5)	4 (30,8)	0,753**
Acil servis başvurusu (+) *	3 (2,9)	1 (7,7)	0,385**
Hastaneye yatış (+) *	-	-	-

*n(%); ** Fisher's Exact Test

4.5.4. FEV1/FVC: Son kontroldeki klinik özellikler son olarak FEV1/FVC oranlarına göre incelendi. Obstrüksiyonu olan hastalarda ilaç kullanma oranının daha yüksek olduğu ($p<0,001$) görüldü. Obstrüksiyonu olan 18 hastanın 11'inin semptomunun olmadığı buna karşın obstrüksiyonu olmayan 97 hastanın 28'inin ise semptomunun olduğu tespit edildi. Sonuçlar Tablo 4.31'de özetlendi.

Tablo 4.31. Son kontroldeki klinik özelliklerin son kontroldeki FEV1/FVC oranına göre karşılaştırması.

	FEV1/FVC \geq 80 (n=97)	FEV1/FVC<80 (n=18)	p
Düzenli ilaç kullanımı (+)*	19 (19,6)	11 (36,7)	0,001**
Semptom (+)*	28 (28,9)	7 (38,9)	0,396
Bronkodilatör kullanımı(+)*	25 (25,8)	7 (38,9)	0,254
Acil servis başvurusu (+)*	2 (2,1)	1 (11,1)	0,115**
Hastaneye yatış (+)*	-	-	-

n(%); ** Fisher's Exact Test

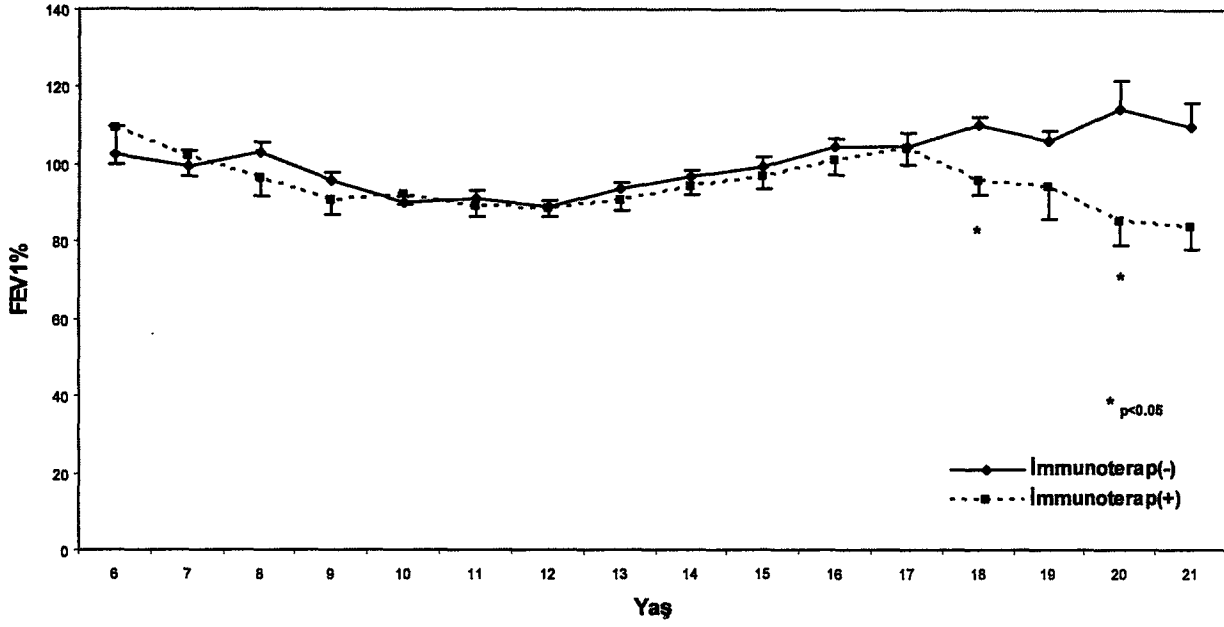
4.6. Son kontroldeki klinik özelliklerin, FEV1'in uzun süreli seyirinin ve son SF testlerinin immunoterapi uygulanma durumuna göre analizi: Atopisi olan hastalar immunoterapi alanlar %56 (n=50) ve almayanlar olarak iki gruba ayrıldılar. Immunoterapi alan ve almayan atopik hastaların son kontroldeki klinik özellikleri karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sonuçlar Tablo 4.32'de özetlendi.

Tablo 4.32. .Son kontroldeki klinik özelliklerin immunoterapi uygulanma durumuna göre karşılaştırması.

	İmmünoterapi (-) (n=40)	İmmunoterapi (+) (n=50)	p
Düzenli ilaç kullanımı (+)*	10 (25,0)	15 (30,0)	0,559
Semptom *	11 (27,5)	18 (36,0)	0,391
Bronkodilatör kullanımı*	9 (22,5)	18 (36,0)	0,165
Acil servis başvurusu *	1 (2,5)	3 (6,0)	0,626**
Hastaneye yatış *	-	-	-

n(%); ** Fisher's Exact Test

İmmunoterapi alan ve almayan atopik hastaların FEV1'lerinin uzun süreli seyri incelendiğinde 18 ve 20'inci yaşlardaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu, diğer yaşlardaki farkın anlamlı olmadığı görüldü (Şekil 4.16)



Şekil 4.17. Immunoterapi uygulanma durumuna göre FEV1'in uzun dönemli seyri.

Immunoterapinin son SF'ler üzerindeki etkisine bakıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Sonuçlar Tablo 4.33'de özetlendi.

Tablo 4.33. Son kontroldeki SF'lerin immünoterapi uygulanma durumuna göre karşılaştırması.

SF	İmmünoterapi (-) (n=40)	İmmünoterapi (+) (n=50)	p
FVC % *	114,5±2,6	111,4±2,6	0,403
FEV1 % *	101,3±2,4	98,3±2,6	0,420 §
FEV1/FVC *	81,6±1,4	78,9±1,5	0,204 §
FEF ₂₅₋₇₅ % *	89,2±3,6	84,1±4,3	0,392
PEF % *	99,2±3,1	95,9±2,4	0,403
PC20 *	8,31±0,90	7,35±1,05	0,563 §
VC % *	115,1±2,7	112,0±2,5	0,412
TLC % *	122,2±2,4	116,8±2,4	0,131
RV % *	149,5±8,0	133,8±5,8	0,083 §
RV/TLC *	0,26±0,01	0,25±0,00	0,410 §
sGaw % *	90,8±5,1	100,9±6,5	0,244

* ortalama±SEM, § Mann Whitney U test

4.7. Genç erişkin dönemdeki düşük SF ve olumsuz klinik durum için tanı dönemindeki bazı değişkenlerin risk faktörü olup olmadığının analizi: Bu bölümde hastalar son kontroldeki FEV1, FEV1/FVC ve BHR ve semptom durumlarına göre gruplara ayrılarak SF'lerin ve klinik durumun kötü olmasına neden olan risk faktörleri araştırıldı. Risk faktörü olabileceği düşünülen değişkenler: cinsiyet, şikayetlerin başlama yaşı, tanı dönemindeki IgE düzeyi ve eozinofil sayısı, atopi durumu, ailedeki astım öyküsü, hastada astıma ilave allerjik rinit olup olmaması, tanı dönemindeki FVC, FEV1 ve

FEV1/FVC oranıydı. İstatistiksel değerlendirme regresyon analizi ile yapıldı. Şüpheli risk faktörlerinin sonuca etkileri önce teker teker incelendi (“univariate”). Daha sonra p değeri 0,25’den küçük olan değişkenler bir arada değerlendirildi (“multivariate”). Sonuçlar aşağıdaki tablolarda özetlendi.

4.7.1. FEV1 : Bu bölümde yukarıda anlatılan sıra takip edilerek genç erişkin dönemde FEV1’in %80’den düşük olmasına neden olabilecek olası risk faktörleri araştırıldı. Tablo 4.34’de “univariate” incelemenin sonuçları özetlendi.

Tablo 4.34. Genç erişkin dönemde FEV1’in %80’den düşük olması için olası risk faktörleri (“univariate”).

	β	p	OR	CI (%95)
Cinsiyet*	-0,325	0,589	0,722	0,226-2,307
Şikayetlerin başlama yaşı	0,139	0,233	1,150	0,914-1,445
Atopi olması	0,471	0,558	1,601	0,331-7,748
Ailede astım(+)	0,053	0,948	1,055	0,212-5,240
İlave allerjik rinit(+)	-0,313	0,604	0,731	0,224-2,388
İlk FVC	-0,048	0,008	0,953	0,920-0,988
İlk FEV1	-0,059	0,001	0,942	0,910-0,976
İlk FEV1/FVC	-0,151	0,001	0,860	0,790-0,936
IgE(log)	-0,762	0,130	0,467	0,174-1,252
Eozinofil(log)	-0,529	0,474	0,589	0,139-2,504

* kız=1, erkek=2

Bu “univariate” incelemenden sonra yukarıdaki tabloda koyu renkle yazılan p değerleri 0,25’den küçük dört değişken “multivariate” olarak değerlendirilecekti. Ancak FVC ve FEV1 arasındaki korelasyonun yüksek olmasından dolayı ($r=0,797$) bu iki değişkenin birbirlerini istatistiksel olarak olumsuz etkileyeceği düşünüldü ve değerlendirmeye obstrüksiyon için daha spesifik olan FEV1 dahil edildi. “Multivariate” analizin sonuçları Tablo 4.35’de özetlendi.

Tablo 4.35. Genç erişkin dönemde FEV1'in %80'den düşük olması için olası risk faktörleri("multivariate").

	β	p	OR	CI (%95)
İlk FEV1	-0,047	0,021	0,955	0,917-0,993
İlk FEV1/FVC	-0,105	0,017	0,901	0,827-0,981

Sonuç olarak tanı döneminde FEV1'in düşük olmasının (OR=1,047; CI=1,007-1,090) ve FEV1/FVC oranının düşük olmasının (OR=1,090; CI=1,019-1,209) genç erişkin dönemde FEV1'in %80'den düşük olması için risk faktörü olduğu saptandı.

4.7.2. FEV1/FVC: Son kontroldeki FEV1/FVC oranının 80'den düşük olması için olası risk faktörü hesaplanırken de benzer adımlar takip edildi. Değişkenlerin risk faktörü önce teker teker ("univariate") hesaplandı. Sonuçlar Tablo 4.36'da özetlendi.

Tablo 4.36. Genç erişkin dönemde FEV1/FVC oranının 80'den düşük olması için olası risk faktörleri ("univariate").

	β	p	OR	CI (%95)
Cinsiyet	0,941	0,119	2,562	0,786-8,356
Şikayetlerin başlama yaşı	0,005	0,962	1,005	0,810-1,247
Atopi olması	0,383	0,572	1,467	0,389-5,532
Ailede astım(+)	-1,211	0,255	0,298	0,037-2,400
İlave alerjik rinit(+)	-0,307	0,558	0,735	0,263-2,056
İlk FVC	-0,226	0,088	0,975	0,946-1,004
İlk FEV1	-0,038	0,006	0,963	0,937-0,989
İlk FEV1/FVC	-0,173	0,001	0,841	0,774-0,914
IgE(log)	-0,415	0,366	0,660	0,268-1,624
Eozinofil(log)	-1,062	0,108	0,346	0,095-1,264

* kız=1, erkek=2

Bu “univariate” incelemeden sonra yukarıdaki tabloda koyu renkle yazılan p değerleri 0,25'den küçük altı değişken “multivariate” olarak değerlendirilecekti. Ancak yukarıda anlatılan nedenden dolayı FVC değerlendirmeye alınmadı.

Tablo 4.37. Genç erişkin dönemde FEV1/FVC oranının 80'den düşük olması için olası risk faktörleri(“multivariate”).

	β	p	OR	CI (%95)
İlk FEV1	-0,044	0,044	0,957	0,917-0,999
İlk FEV1/FVC	-0,145	0,002	0,865	0,789-0,948

Sonuç olarak tanı döneminde FEV1'in düşük olmasının (OR=1,044; CI=1,001-1,090) ve FEV1/FVC oranının düşük olmasının (OR=1,156; CI=1,054-1,267) genç erişkin dönemde FEV1/FVC'nin 80'den düşük olması için risk faktörü olduğu saptandı.

4.7.3. Bronşial hiperreaktivite: Son kontroldeki BHR için risk faktörlerinin hesaplanması da benzer adımlarda yapıldı. Olası risk faktörleri önce teker teker değerlendirildi. “Univariate” incelemenin sonuçları Tablo 4.38'de özetlendi

Tablo 4.38. Genç erişkin dönemde BHR olması için olası risk faktörleri("univariate).

	β	p	OR	CI (%95)
Cinsiyet	-0,364	0,383	0,695	0,307-1,573
Şikayetlerin başlama yaşı	0,115	0,218	1,122	0,935-1,346
Atopi olması	0,678	0,149	1,970	0,784-4,951
Ailede astım(+)	-0,405	0,482	0,667	0,215-2,062
İlave alerjik rinit(+)	0,827	0,046	0,286	1,015-5,148
İlk FVC	0,009	0,413	1,009	0,987-1,032
İlk FEV1	0,008	0,425	1,008	0,989-1,027
İlk FEV1/FVC	0,016	0,534	1,017	0,965-1,070
IgE(log)	0,504	0,173	1,665	0,802-3,415
Eozinofil(log)	1,137	0,039	3,166	1,056-9,191

* kız=1, erkek=2

Daha sonra p değeri 0,25'den küçük olanlar bir arada "multivariate" olarak değerlendirildi. "Multivariate" değerlendirmenin sonuçları Tablo 4.39'da özetlendi.

Tablo 4.39. Genç erişkin dönemde BHR olması için olası risk faktörleri ("multivariate).

	β	p	OR	CI (%95)
İlk Eozinofil sayısı (log)	1,315	0,031	3,723	1,129-12,278

Sonuç olarak tanı döneminde eozinofil sayısının yüksek olmasının genç erişkin dönemde BHR varlığı için risk faktörü (OR=3,72; CI=1,13-12,28) olduğu tespit edildi

4.7.4. Semptom durumu: Son kontrolde semptomu olan hastalar için risk faktörleri de benzer şekilde hesaplandı. Olası risk faktörleri önce teker teker ("univariate") değerlendirildi (Tablo 4.40).

Tablo 4.40. Genç erişkin dönemde semptomatik olmak için olası risk faktörleri ("univariate").

	β	p	OR	CI (%95)
Cinsiyet	-0,903	0,030	0,405	0,180-0,914
Şikayetlerin başlama yaşı	-1,243	0,102	1,150	0,972-1,360
Atopi olması	0,409	0,431	1,505	0,544-4,170
Ailede astım(+)	0,560	0,301	1,750	0,606-5,054
İlave alerjik rinit(+)	-0,137	0,737	0,872	0,391-1,941
İlk FVC	-0,006	0,592	0,994	0,972-1,017
İlk FEV1	-0,002	0,812	0,998	0,979-1,017
İlk FEV1/FVC	-0,009	0,726	0,991	0,943-1,042
IgE (log)	0,602	0,147	1,826	0,810-4,120
Eozinofil (log)	-1,591	0,014	4,911	1,372-17,572

* kız=1, erkek=2

Daha sonra p değeri 0,25'den küçük olanlar bir arada ("multivariate") değerlendirildi (Tablo 4.41).

Tablo 4.41. Genç erişkin dönemde semptomatik olmak için olası risk faktörleri ("multivariate").

	β	p	OR	CI (%95)
Cinsiyet	-1,182	0,015	0,343	0,131-0,898
Eozinofil sayısı	1,452	0,038	4,271	1,080-16,889

kız=1, erkek=2

Sonuçta olarak kız cinsiyetin (OR=3,30; CI=1,25-8,33) ve tanı döneminde eozinofil sayısının yüksek olmasının (OR=4,27; CI=1,08-1,16,90) genç erişkin dönemde semptomatik olmak için risk faktörü olduğu saptandı.

Astım şiddeti ve BHR şiddeti için risk faktörleri gruplardaki vaka sayılarının az olması nedeniyle ayrı ayrı incelenemedi.

5.TARTIŞMA:

Bronşial astımlı çocukların SF testleri yapmaya başladıkları dönemlerinden genç erişkin dönemlerine kadar olan SF testlerinin ve genç erişkin dönemdeki klinik özelliklerinin incelendiği bu çalışmada, hastaların %53'ünün -ilaç kullanmadıkları halde- semptomlarının olmadığı, tanı dönemindeki düşük SF ve obstrüktif SF'lerin, genç erişkin dönemdeki düşük SF ve obstrüktif SF'yi işaret ettiği, kız cinsiyetin genç erişkin dönemde semptomatik olmak için, tanı dönemindeki yüksek eozinofil sayısının ise hem semptomatik olmak ve hem BHR olması için risk faktörü olduğu bulunmuştur.

Yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan astım çocukluk çağının en sık kronik hastalığıdır (14,21,22) . Geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda çocukluk dönemlerinde astım tanısı alan hastaların yaklaşık yarısının semptomlarının genç erişkin dönemde düzeldiği saptanmıştır (11,50-53). Elde edilen bu bilgilere rağmen semptomların hangi hasta grubunda düzeldiği, hangi hasta grubunda devam ettiği tam olarak bilinmemektedir. Literatürde bu konuda birbirleri ile çelişen sonuçlara rastlamak mümkündür.

Astımda baskın olan yakınma hastadan hastaya veya aynı hastada farklı zamanlarda değişebilir. Ancak tüm durumlarda ortak olan durum alt solunum yollarında obstrüksiyon varlığıdır. Obstrüksiyon sonucunda hava akım hızlarında, hava yolu iletkenliğinde, akciğer hacimlerinde ve gaz alışverişinde değişiklikler meydana gelmektedir (1). Bu değişiklikler SF'lerin ölçüldüğü testlerle objektif bir biçimde ortaya konmakta ve tekrarlayan ölçümlerle SF'lerin değişimi düzenli olarak takip edilebilmektedir. SF'lerin ölçülmesi astım tanısında kullanılan en objektif yöntem olduğu için astımın prognozu SF'lerin prognozu ile eş anlamlı tutulur. Testler ile pek çok SF değişkeni ölçülebilmesine karşın en sık kullanılan değişkenler FEV1, FVC, FEV1/FVC , FEF₂₅₋₇₅ ve PEF'dir.

Genetik ve çevresel faktörlerin astım etiyojisinde önemli rolleri vardır. Bu sebeple astım prevalansı ve klinik fenotipi farklı coğrafyalarda ve toplumlarda değişiklikler göstermektedir (14). Farklı coğrafi bölgelerde ve farklı toplumlarda yapılacak epidemiyolojik çalışmalar astımla ilgili yeni

bilgiler elde edilmesini sağlayacak bu da hastalığın etiyopatogenezi ile ilgili yeni cevapları beraberinde getirecektir.

Çocukluk çağında tanı konulan astımlı çocukların prognozları ile ilgili çalışmalar daha çok Avustralya, İngiltere, Hollanda, İskandinav ülkeleri ve ABD'de bulunan 10-15 çalışma grubu tarafından yapılmıştır. Bu çalışmalar sadece astımlı hastaları içeren vaka veya sağlıklı bireyleri de içeren vaka kontrollü çalışmalar şeklindedir. Çalışmalardan bazılarının sonuçları Tablo 5.1'de özetlenmiştir.

Çalışmamızda genç erişkin dönemde kızların ve erkeklerin SF'leri arasında önemli bir fark olmadığı, fakat kızlarda semptomatik olma oranının daha yüksek olduğu, ayrıca kız cinsiyetin semptomatik olmak için risk faktörü olduğu bulunmuştur.

Cinsiyetin astımın prognozunda önemli olmadığını savunan çalışmalar vardır (57,58). Ancak pek çok çalışmada astımlı kızların prognozlarının erkeklerden daha kötü olduğu, semptomların devam etme, SF'nin düşük ve SFT'nin obstrüktif olma oranının kızlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (30,56). İsveç'te astımlı çocuklarda yapılan bir çalışmada çocukluktan adölesan döneme kadar erkeklerin FEV1'lerinin düşük gittiği, daha sonra ise kızların FEV1'lerinin düşük gittiği bulunmuştur (100).

Bizim çalışmamızda genç erişkin dönemdeki kızların ve erkeklerin FEV1/FVC ve TLC'leri dışında anlamlı fark yoktu. FEV1'ler arasında önemli bir fark olmamasına karşın kızların FEV1/FVC oranının yüksek olması FVC'lerinin erkeklerden düşük olmasına bağlanabilir. FEV1/FVC obstrüksiyonu göstermek için önemli bir değişken olmakla birlikte diğer değişkenlerde fark olmadığı için astım prognozunun kızlarda daha iyi olduğunu söylemek kolay değildir. Çünkü son kontrolde kızların %42'sinin, erkeklerin ise %22'sinin semptomatik olduğu, ayrıca kızların %40'ının, erkeklerin ise %20'sinin kısa etkili bronkodilatör kullanmak zorunda kaldıkları öğrenilmiştir ($p < 0,05$). Bu klinik durumlara bakıldığında kızların prognozunun daha kötü olduğu söylenebilir. Ayrıca kız cinsiyet genç erişkin dönemde semptomatik olmak için risk faktörü (OR=3,25; CI=1,254-8,474) olarak bulunmuştur. Son iki bulgu literatürle uyumludur .

Tablo 5.1. Çocukluk dönemindeki astımın prognozu konusunda yapılmış uzun süreli çalışmaların özetleri.

Kay. no	sayı (n)	Yaş (yıl)	Takip Süresi (yıl)	Prediktif Değişken	Prognoz
65	408 h	8-12	14,8	Cinsiyet, semptom şiddeti, BHR, FEV1	Hastalardan %76'sının semptomu devam ediyor
50	374 h 106 k	7	25	Semptom şiddeti, FEV1	Ota ve ağır astımlıların semptomu devam ediyor
51	1060 h 275 k	0	35	Yaş, semptom şiddeti	Vizingi 16 yaşına kadar başlayan 302 hastanın %40'ının semptomu 35 yaşında devam ediyor
64	121 h 167 k	9-15	25	Semptom şiddeti, FEV1	Astımlı olanların semptomları daha fazla, SF'ları daha düşük, BHR'leri daha yüksek
103	67	0	11	Semptom şiddeti, atopi	Vizingi <2 y başlayanların %76'sının semptomu yok, >2 y sonra başlayanların %80'inde semptom ve BHR var.
104	131 h 29 k	<15	>6	Semptom şiddeti, yaş, FEV1/FVC, atopik dermatit	%28'sinin aralıklı, %22'sinin devamlı semptomu, %48 BHR'si var, %25'i ilaç kullanıyor

h: hasta; k: kontrol

Devamı;

Kay. no	Sayı (n)	Yaş (yıl)	Takip Süresi (yıl)	Prediktif Değişken	Prognoz
105	613	0	26	Yaş, cinsiyet, atopi, BHR	%14,5 persistan viizng, %12 relaps, %21'i transient, %15'i remisyon, %9,5'i intermittan, %27,4 vizing yok
100	55 h	9,4	20	Cinsiyet, FEV1, semptom şiddeti, atopi	Astım skoru giderek azalmış, 46 hastanın semptomu var ve/vaya ilaç kullanıyor
106	119 h	6-14	16	Semptom şiddeti, FEV1, BHR	Hastanın %43'ünün semptomu devam ediyor.
107	378 h 160 k	7-10	21	Semptom şiddeti, FEV1/FVC	28 yaşındaki hastaların %57'sinde semptom var
52	741 h 753 k	7	25	Yaş, cinsiyet, egzema aile öyküsü, semptom şiddeti, PEF	Hastaların %25 son bir yıl içinde semptom tarif etmiş

Değişik çalışmalardaki farklı sonuçlardan gruplardaki kız ve erkek sayılarının farklı olması veya cinsiyete göre orta ve ağır astımlı hasta sayılarının farklı olması sorumlu olabilir. Ancak erişkinlerde yapılan bir çalışmada astım patogenezinde östrojenin rolü olduğu iddia edilmiştir (101). Bu çalışmada premenapozal kadınlarda astım görülme oranının daha yüksek olduğu, postmenapozal östrojen kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre astım riskinin arttığı ve kullanılan hormon dozu ile astım gelişme oranı

arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur. Fakat bu iddia başka çalışmalarca desteklenmemiştir. Ayrıca kızlarda astımın daha çok non atopik olduğunu ve non atopik astımlıların prognozlarının atopiklerden daha kötü olduğunu savunan yazarlar vardır (102). Bizim çalışmamızda kızların ve erkeklerin atopi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Astımlı kızların ve erkeklerin prognozlarının neden farklı olduğunu bugünkü bilgilerle net olarak açıklanamamaktadır.

Çalışmamızda tanı dönemindeki düşük ve obstrüktif SF'nin, genç erişkin dönemdeki düşük ve obstrüktif SF'yi işaret ettiği bulunmuştur.

Astımla ilgili yapılmış hemen bütün çalışmalarda tanı dönemindeki SF ile son kontroldeki SF arasında ilişki olduğu bulunmuştur (64,100,103,104,106,107). Çocukluklarında semptomları şiddetli olan hastaların erişkin dönemdeki SF'leri, semptomları hafif olanlardan daha düşük bulunmuştur. Uzun süre takip edilen astımlı ve sağlıklı çocukların SF'leri karşılaştırıldığında astımlıların SF'lerinin sağlıklılardan, ağır astımlıların SF'lerinin hafif astımlılardan daha düşük olduğu saptanmıştır (11,53). Fakat ilginç olan nokta, gruplarının SF'lerinin birbirine paralel olması, yani astımlıların SF'lerindeki yıllık kaybın sağlıklılardan daha fazla olmamasıdır. Bu sonuç çocuklarda hastalığın nispeten stabil seyrettiğini düşündürmektedir. Oysa erişkinlerde yapılan çalışmalarda astımlıların SF'lerindeki yıllık kaybın sağlıklıların kaybindan daha fazla olduğu söylenmektedir (55,56). Çocukluk dönemlerinde astımlı olan hastaların, erişkin dönemdeki SF'lerinin (semptomları olmasa bile), sağlıklılardan daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır (66,89).

Bizim çalışmamızda da tanı dönemindeki FEV1'in düşük olması genç erişkin dönemde FEV1'in %80'den düşük olması için risk faktörü (OR=1,047; CI=1,007-1,090) olarak bulunmuş ve ayrıca tanı dönemindeki FEV1 ile son kontroldeki FEV1 arasında korelasyon olduğu ($r=0,403$; $p<0,05$) saptanmıştır.

Yanıtlanması gereken soru şudur: Tanı döneminde SF'nin düşük ve obstrüktif olması astımın "persistan" olacağına işareti midir? Yoksa persistan astım daha çocukluk döneminde düşük ve obstrüktif SF'ye neden olmaktadır?

Astımda havayollarında var olan obstrüksiyonun geri dönüşlü olduğu bilinmektedir (1). Buna karşın uzun süre takip edilen hastaların bir bölümünde obstrüksiyonun geri dönüşlü olmadığı saptanmıştır (77). Astımda solunum yollarındaki inflamatuvar hücreler çeşitli nedenlerle aktive olmakta ve aktivasyon sonucunda salınan inflamatuvar mediyatörler ve sitokinler bir yandan akut bronkokonstrüksiyona neden olurken diğer yandan inflamatuvar hücrelerin apoptozisinde azalmaya, düz kasların ve mukus salgılayan bezlerin proliferasyonuna ve epitelyal hücrelerin dökülmesine neden olmaktadır. Bu olaylar nedeniyle tetikleyici olay ortadan kalksa bile inflamatuvar süreç devam etmekte, solunum yollarının hasarı ve yenilenmesi ve hasarlı bölgede konnektif doku artışı bir arada olmaktadır. Bu süreç devam ettikçe solunum yollarında fibrozis meydana gelmekte ve bu da "irreverzibl obstrüksiyona" neden olmaktadır (4). Bu olaylar, belkide, bizim hastaların semptomlarını fark etmemizden veya SF'lerini ölçmeye başlamamızdan çok önce başlamakta ve SF'nin çok küçük yaşlarda bozulmasına neden olmaktadır. Bu görüşü destekleyen çalışmalar vardır:

Amerika Birleşik Devletleri'nin Arizona kenti ve çevresinde 1980'li yılların başından bu yana devam eden çalışmada ("Tuscon Children's Respiratory Study") vizingi olan infanların etiyolojileri, klinik özellikleri, solunum fonksiyonları ve prognozları hakkında pek çok bilgiye ulaşılmıştır (108): Vizingi 0-3 yaş arasında başlayan çocuklarda ailede astım, atopik dermatit, eozinofili ve IgE yüksekliği gibi durumlar yoksa vizing büyük ihtimalle üç yaşından sonra düzelmektedir. Buna karşın astım tanısı konulan ve sık karşılaşılan aeroallerjenlere karşı duyarlılığı olan çocukların altı ve 11'inci yaşlardaki SF'lerine bakıldığında şikayetleri üç yaştan önce başlayanların SF'lerinin daha düşük ve IgE'lerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın erişkin dönem sonuçları henüz yayınlanmamıştır. Sears ve arkadaşlarının(105) 26 yıl boyunca takip ettikleri hastalarda da benzer sonuçlara ulaşılmış, şikayetlerin erken yaşta başlamasının semptomların devam etmesi için risk faktörü olduğu bulunmuştur.

Tedavi ile ilgili yapılan uzun süreli çalışmaların sonuçlarına bakıldığında “remodeling”in erken yaşlarda başladığı düşünülebilir. Çünkü kronik inflamatuvar bir hastalık olan astımda antinflatuvar tedavi prognozu değiştirmemektedir. Çocukluk çağında, özellikle erken dönemde, inhale kortikosteroid kullanılmasının SF’lerde düzelme sağladığını savunan bazı çalışmalar vardır (68,109,110). Buna karşın geniş ölçekli ve uzun süreli iki çalışmada inhale kortikosteroidlerin SF’leri düzeltme konusunda plasebodan daha üstün olmadıkları bulunmuştur (90,91). Buradan “remodeling”in çok erken dönemlerde başladığı sonucu çıkarılabilir. Inhale kortikosteroidler semptomları, atak sayısını ve hastaneye başvuru sayısını azaltarak yaşam kalitesini olumlu etkilemektedirler. Ancak “remodeling” üzerine etkileri ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda tedavinin prognoz üzerine etkisi araştırılmamıştır. Çünkü Çocuk Allerji ve Astma Ünitesi’nde her hastaya aynı, katı standart tedavi protokolü uygulanmamakta, hastalar yakın takip edilerek ihtiyaca göre esnek tedavi planları benimsenmektedir. Üstelik çalışmadaki hastaların takip edilmeye başlandığı yıllarda hastalara o dönemdeki literatüre uygun olarak basamak tedavisi protokolü uygulanmıştır. Ayrıca dosyalarda hastaların tedavilere uyumları ile ilgili detaylı bilgilere rastlanamamıştır. Bu sebeplerden dolayı tedavinin prognoza etkisi incelenememiştir.

Çalışmamızda tanı dönemindeki yüksek eozinofil sayısı genç erişkin dönemde semptomatik olmak için ve BHR olması için risk faktörü olarak bulunmuştur.

Çeşitli çalışmalarda asemptomatik BHR’si olan kişilerde astım gelişme riskinin sağlıklılardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (27,111). Kesitsel çalışmalarda IgE düzeyi, eozinofil sayısı, astım şiddeti ve atopi ile BHR arasında ilişki olduğu bulunmuştur (112-114). Ancak uzun süreli populasyon çalışmalarında genç erişkin dönmedeki BHR ile çocukluk dönemindeki SFT ve atopinin ilişkili olduğu bulunmuştur (78,115). Çocuklularında astımlı olup genç erişkin dönemlerinde semptomu olmayan hastaların BHR şiddetlerinin azaldığını, semptomu devam edenlerde ise aynen devam ettiği ya da artığının bildiren çalışmalar vardır (116,117).

Bronşial hiperreaktivite asemptomatik hastaların dahi solunum fonksiyonlarının düşmesine neden olmakta ve bu "remodeling" ile ilişkisine bağlanmaktadır. Nitekim Laprise ve arkadaşları (39) 20 sağlıklı (non atopik, non astmatik), 20 astımlı ve 20 asemptomatik BHR'si olan hastaya iki yıl arayla bronkoskopi yapmışlar ve asemptomatik BHR'si olanların ilk bronkoskopilerinde fokal fibrozis odakları tespit edilirken ikinci bronkoskopilerinde fibrozisde ve inflamatuvar hücrelerde artış tespit etmişlerdir.

Bizim hastalarımızda BHR tespit edilme oranının nispeten düşük (%58,7) olması hastalarımızın büyük bölümünün "intermitttan" astımlı (%63,5) ve asemptomatik olmasına (%69,9) bağlanabilir. Kesitsel olarak bakıldığında hastaların %11,6'sında semptom olduğu halde BHR olmadığı, %51,4'ünde ise semptom olmadığı halde BHR olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Astımın önemli özelliklerinden biri solunum yollarında eozinofillerin birikmesidir (118,119). Atopik ve non atopik pek çok hafif astımlı hastanın solunum yollarında eozinofili olduğu, eozinofil sayısı ile astım şiddeti ve BHR arasında ilişki olduğu bulunmuştur(35,81). Fatal astımlı hastaların dokularındaki eozinofil sayısının kronik astımlılardan daha fazla olduğu saptanmıştır (86). Segmental provakayon çalışmalarında provakasyonun eozinofil sayısında artışa neden olduğu, bununda sVCAM-1 ("soluble Vascular Cell Adhesion Molecule"), IL-4 ve IL-5 üretiminin artmasına neden olduğu bildirilmiştir (120,121).

Eozinofillerden salınan pek çok sitokin ve toksik madde bronşial düz kaslarda kasılmaya, vasküler permeabilitede artışa, bronşial epitelde dökülmeye ve bronşial hiperreaktiviteye neden olmaktadır. "Remodeling"den sorumlu bazı maddelerinde eozinofil kaynaklı olduğu düşünülmektedir (122-124).

Bizim çalışmamızda da son bir yıl içinde semptomu olan hastaların tanı dönemlerindeki eozinofil sayıları yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca tanı dönemindeki eozinofil sayısı yüksekliğinin genç erişkin dönemde hem semptomatik olmak için hem de BHR olması için risk faktörü olduğu

bulunmuştur. Bu bulgular astımda eozinofil sayının yüksekliğinin önemli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda tanı dönemindeki atopi durumu ve atopi şiddeti ile genç erişkin dönemdeki SF, semptom durumu ve BHR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Atopinin astım prognozunu olumsuz etkilediğini bildiren çalışmalar olduğu gibi, prognoza etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (58,59,73,74). Duyarlılık türünün önemini araştırdığı çalışmaların bazılarında ev. tozlarının bazılarında ise aeroallerjenlerin kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (105, 125).

Astımlıların yaklaşık %30'u non atopiktir. Atopik ve nonatopik astımda inflamasyonun temel patofizyolojik mekanizmaları ve hava yollarındaki morfolojik değişiklikler benzerdir. Ancak non atopik astımlıların bronkoalveoler sıvılarındaki RANTES miktarının atopik astımlılardan daha fazla olduğu bildirilmiştir. Eozinofillerin dokuya geçişinde rol oynayan RANTES'in yüksek olması non atopik astımlılardaki eozinofilik infiltrasyonu açıklayabilir. Non atopik astım atopik astımdan daha geç yaşlarda başladığı, daha çok kızları etkilediği ve atopik astıma göre daha şiddetli seyrettiği bildirilmektedir (36).

Bizim çalışmamızda tanı döneminde hastaların %78,5'inin atopik olduğu saptandı. Atopik ve non atopik hastaların son SF'leri, klinik durumları ve PC20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Ayrıca atopi türüne göre de prognozlar arasında anlamlı fark bulunamadı.

Çalışmamızda sadece astımı olanlarla astımın yanında başka atopik hastalığı olanların ve ailesinde astım öyküsü olan ve olmayan hastaların prognozları arasında fark bulunamamıştır.

Bir kişide atopik bir hastalık varsa diğer atopik hastalıkların da görülme riski sağlıklı kişilerden daha yüksektir (126,127). Son yıllarda özellikle astım ve allerjik rinit birlikteliği üzerinde durulmaktadır. Tek hava yolu tek hastalık olarak özetlenebilecek bu yaklaşımlarda yazarlar astımla allerjik rinit arasında çok kuvvetli bir ilişki olduğunu ve allerjik riniti olanlarda astım gelişme ve semptomlarının devam etme riskinin daha yüksek olduğunu belirtmektedirler

(128). Atopik hastalıkların temelinde genetiğin önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Ailesinde astım öyküsü olanlarda astım gelişme riskinin yüksek olduğu bulunmuştur (33).

Ancak astıma ek atopik hastalık ve aile öyküsünün prognoza etkisinin araştırıldığı bir çalışmada her iki durumunda çocukların prognozlarını olumsuz etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır (129).

Çalışmamız kohort çalışması olmadığından astım gelişmesi için risk faktörleri belirlenememiş, fakat hastalarımızın %45,2'sinde astımla birlikte başka bir atopik hastalık olduğu, %14,7'sinin ise birinci derece akrabalarında astım öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Her iki gruptaki hastaların prognozları ile diğer gruptaki hastaların prognozları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu sonuçlara bakarak hastalığın prognozunun hastalığın şiddetine ve hastanın kişisel özelliklerine bağlı olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda immunoterapi uygulanan ve uygulanmayan atopik hastaların prognozları arasında fark bulunamamıştır.

İmmunoterapi günümüzde kullanılmakta olan tedavi yöntemleri arasında atopik hastalıkların dolayısıyla astımın doğal seyrini değiştirme potansiyeline sahip tek tedavi şeklidir. Etki mekanizması halen tam olarak bilinmemekle beraber immünoterapinin blokan antikor olarak rol oynayan IgG yapımını arttırdığı, eozinofillerden ve lökositlerden bazı mediyatörlerin salınımını azalttığı, allerjik inflamasyonda dengeyi Th-2 yönüne çevirdiği düşünülmektedir (130). 1995 yılında yayınlanan bir meta analizde immünoterapinin astımda semptomlarda, ilaç ihtiyacında ve BHR'de azalma ve solunum fonksiyonlarında düzelmeye sağladığı bildirilmiştir (131). İmmunoterapinin monosensitif hastalarda yeni duyarlılıklar gelişmesini önlediğini bildiren çalışmalarda vardır (132).

Bizim çalışmamızda tanı döneminde atopisi olan 90 hastanın %55,5'ine (n=50) immünoterapi uygulanmış olduğu saptandı. İmmunoterapi yapılan hastalarla yapılamayan hastaların tanı dönemlerindeki SF'leri arasında fark bulunamadı. Dosya bilgilerindeki eksiklikler nedeniyle semptom derecelendirmeleri yapılamadı. Derecelendirme yapılamadığı için immünoterapinin semptomlar üzerine olan etkisi konusunda bilgi

verilememektedir. Fakat immunoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastaların genç erişkin dönemlerindeki SF'leri ve klinik durumları arasında fark bulunamamıştır. Bu çalışmada immunoterapinin mevcut duyarlılıklara olan etkisi veya yeni duyarlılıkları önlemesi ile ilgili değerlendirmeler yapılmamıştır.

Çalışmamızda hastaların akciğer hacimleri de ölçülmüştür. Astımda total akciğer kapasitesinin ve residüel volümün arttığı bilinmektedir. Hollanda'da yapılan bir çalışmada astımlı çocukların yaklaşık %7'sinin TLC'leri sağlıklıların TLC'lerinden yüksek bulunmuştur (133). Bizim hastalarımızda TLC %139±4, RV %118±2 olarak bulunmuştur. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırma yapılmadığı için hastalarımızın akciğerlerinin yaşitlarinkinden daha büyük olduğunu söylemek mümkün değildir. Çalışmamızda ayrıca BHR'si olan hastaların RV/TLC oranları BHR'si olmayanlardan daha yüksek, iletkenlikleri daha düşük olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Buradan inflamasyonun obstrüksiyonu arttırdığı sonucu çıkarılabilir.

Sonuç olarak, literatürde birbirleri ile çelişen sonuçlar olmasına karşın şikayetleri erken yaşlarda ve şiddetli başlayanların, SF'leri tanı döneminde düşük ve obstrüktif olanların, tanı döneminde eozinofil sayıları yüksek olanların ve kızların prognozunun diğer gruplara göre daha olumsuz olacağı söylenebilir.

Hastaların genç erişkin dönemdeki SF'leri tanı dönemine göre yüksek saptanmıştır. Bu sonuç beklenen değerlerin hesaplanmasında kullanılan formüllerin ülkemiz için hesaplanmamış olmasına bağlanabilir. Ancak her ülkenin kendisi için beklenen değerler hesaplaması önerilmemekte, mevcut formüllerin sağlıklı bir popülasyonda denenmesinden sonra normale en yakın sonuçları veren formüllerin kullanılması önerilmektedir. Bizim çalışmamız sırasında beklenen değerler üç farklı formüle göre hesaplanmış, Polgar ve Moris formüllerinin sonuçlarının daha uygun olduğu düşünülmüştür. Bu konuda ülkemizin değişik bölgelerinde yapılacak çalışmalar sonucunda ülkemiz çocuklarının beklenen değerlerinin daha sağlıklı hesaplanacağı düşünülmektedir.

Astım görölme sıklığı bütün dünyada artmaktadır ve bunun nedeni bilinmemektedir. Doğumdan hatta prenatal dönemden başlayarak eş zamanlı devam ettirilecek klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmaları ile hastalığın etiyojisi, doğal gidişi ve tedavisi ile ilgili çok kıymetli bilgiler elde edilebilir. Bizim ölkemizde de bu tür çalışmalar ileriye dönük olarak planlanmalı ve çalışmaların sürekliliğini sağlayacak idari ve mali organizasyonlar sağlanmalıdır.

Bu çalışmanın geriye dönük olarak yapılmasından kaynaklanan –geriye dönük olarak yapılan hemen her çalışmada olduğu gibi- bazı eksiklikleri vardır. Tanı dönemindeki semptom derecelendirmesi yapılamamış, uygulanan tedaviler, tedaviye uyum, atak sayıları, atakları tetikleyen nedenler tam olarak belirlenememiştir. Bu eksikliklere karşın elektronik ortama kaydedilen bilgilere (SF testleri sonuçları) çok kolay ulaşılmış, standart formlar kullanıldığı zaman (Çocuk Allerji ve Astma Ünitesi'nde kullanılan ilk muayene formu) bilgilerin daha sistematik kaydedildiği tespit edilmiştir. Bilgilerinin bu yöntemlerle kaydedilmesinin hasta takip kalitesini daha yukarılara çıkaracağı ve daha çok araştırma yapılarak geri besleme alınacağı düşünölmelidir.

Literatüre bakıldığında çalışmamızdaki hasta sayısının ve takip süresinin bir çok çalışmadan iyi olduğu görölmektedir. Buna karşın ağır astımlıların oranı literatürde belirtilen oranların altındadır (%7,8). Çocuk Allerji ve Astma Ünitesinin ölkemiz için önemli bir referans kliniği olduğu göz önüne alındığında ağır astımlı hasta oranının düşük olması ölkemizde astımın daha hafif olduğu yönünde bir işaret olabilir. Ancak bu sadece bir öngörüdür. Çünkü ölkemizde ve bölgemizde bu ölçekte yapılmış başka çalışma yoktur. Çalışmamızın ölkemizde astım prognozu için yapılacak çalışmalar için başlangıç olması ümit edilmektedir. Bu konuda yapılacak çalışmalarla astımlı Türk çocuklarının prognozu ve prognozu belirleyen değişkenler hakkında daha çok bilgi elde edilecek, bu sayede korunma ve tedavi konusunda yeni yaklaşımlar geliştirilebilecektir.

6. SONUÇLAR

1. Genç erişkin dönemde hastaların %69,9'unun (n=80) son bir yıl içinde semptomunun olmadığı (bu hastaların %76,3'ü [n=61] antiinflamatuvar tedavi kullanmıyordu), %26,1 (n=30) hastanın düzenli olarak antiinflamatuvar ilaç kullandığı öğrenildi.
2. Genç erişkin dönemde hastaların %3,5'nin son bir yıl içinde acil servise başvurduğu öğrenildi.
3. Genç erişkin dönemde kızların daha semptomatik olduğu ve daha fazla ek bronkodilatör kullandıkları saptandı (p<0,05)
4. Bronşial provokasyon testi yapılan 104 hastanın %47'sinde BHR olmadığı saptandı.
5. Kız hastaların TLC'leri erkek hastalardan daha düşük, FEV1/FVC'leri daha yüksek olarak bulundu (p<0,05). Diğer SF değişkenleri arasında istatistiksel fark bulunmadı.
6. Tanı döneminde FEV1'leri %80'den düşük olan hastaların son kontrollerindeki FEV1, FVC, PEF ve VC değerleri düşük bulundu (p<0,05).
7. Son kontrollerinde FEV1/FVC'leri 80'den düşük olan hastaların tanı dönemlerinde ki FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF₂₅₋₇₅ ve PEF değerleri düşük bulundu (p<0,05).
8. Genç erişkin dönemde FEV1'leri %80'den düşük olan hastaların tanı dönemlerindeki FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF₂₅₋₇₅ ve PEF değerleri daha düşük bulundu (p<0,05).
9. Son kontrollerinde son bir yıl içinde semptomu olan hastaların şikayetlerinin başlama yaşı ve tanı dönemindeki eozinofil sayıları semptomu olmayan hastalardan daha yüksek bulundu (p<0,05).
10. Son bir yıl içinde semptomatik olan hastaların PC20 değerlerinin daha düşük, eozinofil sayılarının daha yüksek olduğu saptandı (p<0,05).
11. Son kontrollerinde BHR'si olan hastaların RV/TLC oranlarının daha yüksek, iletkenliklerinin daha düşük olduğu saptandı (p<0,05).

12. Tanı döneminde FEV1'in ve FEV1/FVC'nin düşük olmasının genç erişkin dönemde FEV1'in %80'den düşük olması riskini arttırdığı tespit edildi (sırayla OR=1,047; CI=1,007-1,090 ve OR=1,090; CI=1,019-1,209).
13. Tanı döneminde FEV1'in ve FEV1/FVC'nin düşük olmasının genç erişkin dönemde FEV1/FVC'nin 80'den düşük olması riskini arttırdığı saptandı(sırayla OR=1,044; CI=1,001-1,090 ve OR=1,156; CI=1,054-1,267).
14. Genç erişkin dönemde BHR olması için tanı dönemindeki eozinofil sayısının yüksek olmasının risk faktörü olduğu (OR=3,72; CI=1,13-12,28) saptandı.
15. Kız cinsiyetin ve tanı dönemindeki yüksek eozinofil sayısının genç erişkin dönemde semptomatik olmak için risk faktörü olduğu saptandı (sırayla OR=3,30; CI=1,25-8,33 ve OR=4,27; CI=1,08-16,89).

ÖNERİLER:

1. Kız cinsiyet semptomlarının devam etmesi için risk faktörü olarak bulunduğu için bu hastaların daha yakından takip edilmesi uygun olacaktır.
2. Tanı dönemindeki eozinofil sayısı yüksekliği genç erişkin dönemde semptomların devam etmesi ve BHR olması için risk faktörü olarak bulunduğu için bu hastaların daha yakın takip edilmesi uygun olacaktır.
3. Tanı döneminde SF testlerinin düşük ve obstrüktif olması genç erişkin dönemde SF'lerin düşük ve obstrüktif olması için risk faktörü olarak bulunduğu için bu tür hastaların yakın takip edilmesi uygun olacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. National Heart, Lung and Blood Institute:Global Initiative for Asthma Management and Prevention Revised 2002:1-143.
2. Vignola AM, Chanez P, Bonsignore G, Godard P, Bousquet J. Structural consequences of airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S514-7.
3. Davies DE, Wicks J, Powell RM, Puddicombe SM, Holgate ST. Airway remodeling in asthma:new insights. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:215-25.
4. 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;161:1720-45.
5. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1023-32.
6. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-7.
7. von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109 (6 Suppl):525-32.
8. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-7.
9. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J* 1999;14:32-8.
10. Mitra AD, Ogston S, Crighton A, Mukhopadhyay S. Lung function and asthma symptoms in children:relationships and response to treatment. *Acta Paediatr* 2002;91:789-92.
11. Martinez FD. Links between pediatric and adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(5 Suppl):449-55.

12. Gerritsen J. Follow-up studies of asthma from childhood to adulthood. *Paediatr Respir Rev* 2002;3:184-92.
13. Grol MH, Postma DS, Vonk JM, Schouten JP, Rijcken B, Koeter GH, Gerritsen J. Risk factors from childhood to adulthood for bronchial responsiveness at age 32-42 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:150-6.
14. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema:ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
15. Özkaragöz K, Çakın F. Atopic children in Turkey. *Ann Allergy* 1969;27:13-17.
16. Ones U, Sapan N, Somer A, Disci R, Salman N, Guler N, Yalcin I. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey. *Allergy* 1997;52:570-5.
17. Saraclar Y, Sekerel BE, Kalayci O, Cetinkaya F, Adalioglu G, Tuncer A, Tezcan S. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. *Respir Med* 1998;92:203-7.
18. Çakır M, Çetinkaya F, Öztürk F, Küçükhöyük Ş, Saraçlar Y. Samsun ilindeki çocuklarda astma bronşiale ve allerjik hastalıkların sıklığı. VII. Ulusal Allerji ve klinik İmmunoloji Kongresi. Bursa, 2-5 Kasım 1997. *Özet Kitabı*. 15,1997.
19. Kuyucu S, Saraclar Y, Adalioglu G, Tuncer A, Sekerel B. Uluslararası çocukluk çağı astma ve allerjileri (ISAAC) Faz-II çalışması esaslarına göre Ankara ili 9-11 yaş çocuklarda astma prevalansının belirlenmesi. IX. Ulusal Allerji ve klinik İmmunoloji Kongresi. Antalya, 8-11 Ekim 2000. *Özet Kitabı*;80.
20. Rona RJ, Chinn S, Burney PG. Trends in the prevalence of asthma in Scottish and English primary school children 1982-92. *Thorax* 1995;50:992-3.
21. Taylor WR, Newacheck PW. Impact of childhood asthma on health. *Pediatrics* 1992;90:657-62.

22. Sekerel BE, Saraclar Y, Ones U, Guneser S, Akcakaya N, Tanac R, Anlar Y; Turkish National Allergy and Clinical Immunology Society. Childhood asthma perception in Turkey under real-life environment (CAPTURE) study. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:266-73.
23. Marion RJ, Creer TL, Reynolds RV. Direct and indirect costs associated with the management of childhood asthma. *Ann Allergy* 1985;54:31-4.
24. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:450-63.
25. Yssel H, Abbal C, Pene J, Bousquet J. The role of IgE in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998 S 5:104-9.
26. Hamid Q, Tulic' MK, Liu MC, Moqbel R. Inflammatory cells in asthma: mechanisms and implications for therapy. *Allergy Clin Immunol* 2003;111(1 Suppl):5-12.
27. Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:403-9.
28. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54:268-72.
29. Platts-Mills T, and L. Wheatley. The role of allergy and atopy in asthma. *Curr Opin Pulmon Med* 1996;2:29-34.
30. Weis T.S, Tosteson D. T et al, Effects of asthma on pulmonary function in children: A longitudinal population-based study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:58-64.
31. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Wright A, Taussig LM. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:513-9.
32. Hopp RJ, Bewtra AK, Watt GD, Nair NM, Townley RG. Genetic analysis of allergic disease in twins. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:265-70.
33. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.

34. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *Allergy Clin Immunol* 1999;104:1139-46
35. Humbert, M., J. A. Grant, L. Taborda-Barata, S. R. Durham, R. Pfister, G. Menz, J. Barkans, S. Ying and A. B. Kay. High-affinity IgE receptor (Fc ϵ RI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1931-7.
36. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:252-62.
37. Townley R, Ryo U, Kolotin B, Kang B. Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:429-437.
38. Polosa R, Ciamarra I, Mangano G, Prosperini G, Pistorio MP, Vancheri C, Crimi N. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation markers in nonasthmatics with allergic rhinitis. *Eur Respir J* 2000;15:30-5
39. Laprise C, Laviolette M, Boutet M, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflammation and remodelling. *Eur Respir J* 1999;14:63-73.
40. Cockcroft DW, Berscheid BA, Murdock KY. Unimodal distribution of bronchial responsiveness to inhaled histamine in a random human population. *Chest* 1983;83:751-4.
41. Xuan W, Marks GB, Toelle BG, Belousova E, Peat JK, Berry G, Woolcock AJ. Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze, and airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2002;57:104-9.
42. Custovic A, Simpson A, Woodcock A. Importance of indoor allergens in the induction of allergy and elicitation of allergic disease. *Allergy* 1998;53:115-20.
43. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323:502-7.

44. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma:a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000;356:1392-7.
45. Gold DR. Environmental tobacco smoke, indoor allergens, and childhood asthma. *Environ Health Perspect* 2000;108 Suppl 4:643-51.
46. Teeter JG, Bleecker ER. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest* 1998;113:272-7.
47. Davis SD. Neonatal and pediatric respiratory diagnostics: *Respir Care* 2003;48:367-84
48. Şekerel B.E., Akpınarlı A. Bronşial astmada solunum fonksiyon testleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997;18:724-33
49. Sekerel BE, Saraclar Y, Kalayci O, Cetinkaya F, Tuncer A, Adalioglu G. Comparison of four different measures of bronchial responsiveness in asthmatic children. *Allergy* 1997;52:1106-9.
50. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Bowes G, Olinsky A. Outcome of childhood asthma in mid-adult life. *BMJ* 1994;309:95-6
51. Strachan DP, Griffiths JM, Johnston ID, Anderson HR. Ventilatory function in British adults after asthma or wheezing illness at ages 0-35. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1629-35
52. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994; 309:90-3.
53. Robertson CF. Long-term outcome of childhood asthma. *Med J Aust* 2002;177 Suppl:S42-4.
54. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987;70:171-9.
55. Ulrik CS, Lange P. Decline of lung function in adults with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:629-34
56. Borsboom GJ, van Pelt W, Quanjer PH. Pubertal growth curves of ventilatory function: relationship with childhood respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:372-378.

57. Kjellman B, Hesselmar B. Prognosis of asthma in children:a cohort study into adulthood. *Acta Paediatr* 1994;83:854-61.
58. Panhyusen CIM, Vonk JM, Koeter GH, et al. Adult patients may outgrow their asthma. A 25 year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1267-72.
59. Kelly WJW, Hudson I, Phelan PD, Pain MCF, Olinsky A. Atopy in subjects with asthma followed to the age of 28 years. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:548-57.
60. Ulrik CS, Backer V, Dirksen A, Pedersen M, Koch C. Extrinsic and intrinsic asthma from childhood to adult age:a ten-year follow-up. *Respir Med* 1995;89:547-54.
61. Croner S, Kjellman NIM. Natural history of bronchial asthma in childhood. A prospective study from birth up to 12-14 years of age. *Allergy* 1992;47:150-7
62. Martinez FD, Wright AI, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, and the Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
63. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, et al. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:14-20.
64. Godden DJ, Ross S, Abdalla M, et al. Outcome of wheeze in childhood. Symptoms and pulmonary function 25 years later. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:106-12.
65. Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WMC, et al. Follow-up of asthma from childhood to adulthood:influence of potential childhood risk factors on the outcome of pulmonary function and bronchial responsiveness in adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:575-84.
66. Gerritsen J, Koeter GH, Postma DS, Schouten JP, Knol K. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1325-30
67. Zeiger RS, Dawson C, Weiss S. Relationships between duration of asthma and asthma severity among children in the Childhood Asthma

- Management Program (CAMP). *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:376-87.
68. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994;88:373-381.
 69. Konig P, Shaffer J. The effect of drug therapy on long-term outcome of childhood asthma:a possible preview of the international guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1103-11
 70. de Gooijer A, Brand PLP, Gerritsen J, Koeter GH, Postma DS, Knol K. Changes in respiratory symptoms and airway hyperresponsiveness after 27 years in a population-based sample of school children. *Eur Respir J* 1993;6:848- 54.
 71. éstergaard PAA. A prospective study on non-IgE-mediated asthma in children. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:112-7.
 72. Ulrik CS, Backer V, Dirksen A. A ten-year follow-up of 180 adults with bronchial asthma:factors of importance for the decline in lung function. *Thorax* 1992;47:14-8.
 73. Gerritsen J, Koeter GH, de Monchy JGR, Knol K. Allergy in subjects with asthma from childhood to adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:116-25.
 74. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period:relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:65-74.
 75. Weiss ST, Van Natta ML, Zeiger RS. Relationship between increased airway responsiveness and asthma severity in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:50-6.
 76. Hudon C, Turcotte H, Laviolette M, Carrier G, Boulet LP. Characteristics of bronchial asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:195-202.
 77. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible

- airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58:322-7.
78. Bahçeciler NN, Arıkan C, Akkoç T, Barlan IB. Predictors for the severity of bronchial hyperreactivity in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1150-3.
 79. van Schayck CP, Dompeling E, van der Waarden CLA, Wever AMJ, van Weel C. Interacting effect of atopy and bronchial hyperresponsiveness on the annual decline in lung function and the exacerbation rate in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1297-1301.
 80. Ulric C.S. Outcome of asthma :longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999;13:904-18.
 81. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-39.
 82. McNichol KN, Williams HB. Spectrum of asthma in children - II. Allergic components. *BMJ* 1973;4:12-6.
 83. Knol K. Allergy in subjects with asthma from childhood to adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:116-125.
 84. Bousquet, J., P. Chanez, J. Y. Lacoste, G. Barneon, N. Ghavanian, I. Enander, P. Venge, S. Ahlstedt, J. Simony-Lafontaine, P. Godard, and F. B. Michel. 1990. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 323:1033–39.
 85. Bradley, B. L., M. Azzawi, M. Jacobson, B. Assoufi, J. V. Collins, A. M.Irani, L. B. Schwartz, S. R. Durham, P. K. Jeffery, and A. B. Kay. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma:comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:661–74.
 86. Azzawi, M., P. W. Johnston, S. Majumdar, A. B. Kay, and P. K. Jeffery. T lymphocytes and activated eosinophils in airway mucosa in

- fatal asthma and cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1477–82.
87. Azzawi, M., B. Bradley, P. K. Jeffery, A. J. Frew, A. J. Wardlaw, G. Knowles, B. Assoufi, J. V. Collins, S. Durham, and A. B. Kay. Identification of activated T lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1407–13.
88. Ulric C.S. Outcome of asthma :longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999;13:904-18.
89. Friberg S, Bevegard S, Graff-Lonnevig V. Asthma from childhood to adult age. A prospective study of twenty subjects with special reference to the clinical course and pulmonary function. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:424-31.
90. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, Ullman A, Lamm CJ, O'Byrne PM;START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma:a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
91. No authors listed. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000;343:54-63.
92. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, Nikander K, Persson T, Reinikainen K, Selroos O, et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325:388-92
93. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, Nikander K, Persson T, Selroos O, Sovijarvi A, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994 15;331:700-5.
94. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos A, Riska H. Effect of early vs. late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.

95. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary Function Testing in Children: Techniques and Standards. Philadelphia. W.B.Saunders Co. 1971.
96. Morris JF. Spirometry in the Evaluation of pulmonary Function. Medical Progress. West J Med 1976;125:110-11.
97. Sekerel BE, Saraclar Y, Tuncer A, Adalioglu G, Cetinkaya F. Standardization of methacholine inhalation challenge. Turk J Pediatr 1997;39:165-72
98. Juniper EF, Frith PA, Dunnett C, Cockcroft DW, Hargreave FE. Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and methacholine. Thorax 1978;33:705-10.
99. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:107-36.
100. Gustafsson PM, Kjellman B. Asthma from childhood to adulthood: course and outcome of lung function. Respir Med 2000;94:466-74.
101. Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, Trichopoulos D, Rosner B. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. Am J Respir Crit Care Med 1995;52:1183-8.
102. Ulrik CS, Backer V, Dirksen A. A ten-year follow-up of 180 adults with bronchial asthma: factors of importance for the decline in lung function. Thorax 1992;47:14-8.
103. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood—a birth cohort study. Arch Dis Child 1991;66:1050-3.
104. Kokkonen J, Linna O. The state of childhood asthma in young adulthood. Eur Respir J 1993;6:657-61.
105. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N Engl J Med 2003;349:1414-22.

106. Gerritsen J, Koeter GH, Postma DS, Schouten JP, Knol K. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1325-30.
107. Kelly WJW, Hudson I, Raven J, Phelan PD, Pain MCF, Olinsky A. Childhood asthma and adult lung function. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:26-30.
108. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study:1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
109. van Essen Zandvliet, E. E., M. D. Hughes, H. J. Waalkens, E. J. Duiverman, S. J. Pocock, and K. F. Kerrebijn. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma:The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:547-54.
110. Benoist, M. R., J. J. Brouard, P. Rufin, S. Waernessyckle, J. de Blic, J. Paupe, and P. Scheinmann. Dissociation of symptom scores and bronchial hyperreactivity:study in asthmatic children on longterm treatment with inhaled beclomethasone dipropionate. *Pediatr Pulmonol* 1992;13:71-7.
111. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, Sears MR. Outcome in adulthood of asymptomatic airway hyperresponsiveness in childhood:a longitudinal population study. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:164-71.
112. Ulrik CS, Backer V. Longitudinal determinants of bronchial responsiveness to inhaled histamine. *Chest* 1998;113:973-9.
113. Jansen DF, Rijcken B, Schouten JP, Kraan J, Weiss ST, Timens W, Postma DS. The relationship of skin test positivity, high serum total IgE levels, and peripheral blood eosinophilia to symptomatic and asymptomatic airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:924-31

114. Determinants of bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey in Italy:evidence of an independent role of atopy, total serum IgE levels, and asthma symptoms. *Allergy* 1998;53:673-81
115. Ernst P, Ghezzi H, Becklake MR. Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in late childhood and early adolescence. *Eur Respir J* 2002;20:635-9.
116. Obase Y, Shimoda T, Kawano T, Saeki S, Tomari S, Izaki K, Fukushima C, Matsuse H, Kohno S. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in adolescents with asymptomatic childhood asthma. *Allergy* 2003;58:213-20.
117. Roorda RJ, Gerritsen J, Van Aalderen WM, Schouten JP, Veltman JC, Weiss ST, Knol K. Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1490-5.
118. Lacoste, J. Y., J. Bousquet, P. Chanez, T. Van Vyve, J. Simony-Lafontaine, N. Lequeu, P. Vic, I. Enander, P. Godard, and F. B. Michel. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:537-48.
119. Laitinen, L.A., A.Laitinen, M.Heino, and T. Haahtela. Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled corticosteroid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:423-27.
120. Kroegel, C., M. C. Liu, W. C. Hubbard, L. M. Lichtenstein, and B. S. Bochner. Blood and bronchoalveolar eosinophils in allergic subjects after segmental antigen challenge:surface phenotype, density heterogeneity, and prostanoid production. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:725-34.
121. Zangrilli, J. G., J. R. Shaver, R. A. Cirelli, S. K. Cho, C. G. Garlisi, A. Falcone, F. M. Cuss, J. E. Fish, and S. P. Peters. 1995. sVCAM-1 levels after segmental antigen challenge correlate with eosinophil influx, IL-4 and IL-5 production, and the late-phase response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1995;151:1346-53.

122. Collins, D. S., R. Dupuis, G. J. Gleich, K. R. Bartemes, Y. Y. Koh, M. Pollice, K. H. Albertine, J. E. Fish, and S. P. Peters. Immunoglobulin E-mediated increase in vascular permeability correlates with eosinophilic inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:677–83.
123. Leff, A. R. Inflammatory mediation of airway hyperresponsiveness by peripheral blood granulocytes: the case for the eosinophil. *Chest* 1994;106:1202–8.
124. Ohno, I., R. G. Lea, K. C. Flanders, D. A. Clark, D. Banwatt, J. Dolovich, J. Denburg, C. B. Harley, J. Gauldie, and M. Jordana. Eosinophils in chronically inflamed human upper airway tissues Express transforming growth factor beta 1 gene (TGF beta 1). *J Clin Invest* 1992;89:1662–8.
125. Kjellman B, Gustafsson PM. Asthma from childhood to adulthood: asthma severity, allergies, sensitization, living conditions, gender influence and social consequences. *Respir Med* 2000;94:454-65.
126. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske RF Jr, Sampson HA, Weiss ST, Leung DY. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003;111:608-16.
127. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis—a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000;55:240-5.
128. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(5Suppl):201-5.
129. Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WM, Knol K. Influence of a positive family history and associated allergic diseases on the natural course of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992;22:627-34.
130. C. Ömer Kalaycı. Allerjen Immunoterapisi. “Bronş Astması ve Allerjik Hastalıklar” Modern Tıp Seminerleri:4 Güneş Kitabevi.1999

131. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-74.
132. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to housedust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7.
133. Merkus PJ, van Essen-Zandvliet EE, Kouwenberg JM, Duiverman EJ, Van Houwelingen, HC, Kerrebijn KF, Quanjer PH. Large lungs after childhood asthma. A case-control study. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1484-9.



H No	Dosya No	Cins	T. Yaş	Ş.Yaş	İ. FEV1	S. FEV1	İ. IgE	S. IgE	İ. Eoz	S. Eoz
1	2203801	2	5,2	16,5	108	111	419	477	450	480
2	2409805	2	6,7	14,8	118	145	600	548	200	260
3	2018943	2	4,4	18,2	84	113	.	12	375	110
4	1467735	1	4,5	20,7	99	99	285	739	850	400
5	1656784	2	4,5	18	90	111	28	39	375	100
6	2425725	1	8,5	16,8	138	142	241	.	100	140
7	1898570	2	4,5	16,1	80	84	.	2113	650	1230
8	1837685	2	2,4	16	61	103	274	74	100	200
9	1621670	2	4	19,1	105	110	178	.	100	70
10	2043122	2	5	18,1	103	114	25	20	100	100
11	2024918	1	6,1	14,2	88	100	90	35	175	40
12	2208240	1	7,2	17,8	94	99	370	98	175	200
13	2299188	2	7	16,2	102	119	.	68	375	130
14	894876	2	6,5	14,4	88	85	775	1643	200	170
15	1889695	2	7	14,5	106	95	139	25	.	160
16	2211227	2	5,2	16,7	111	131	471	1507	725	300
17	1805626	1	10	18,3	71	99	260	253	75	50
18	2282489	1	6,6	15,1	96	116	452	1641	1040	330
19	2035094	2	2	14	94	91	395	185	150	220
20	885998	1	8,4	15,8	109	112	211	104	300	270
21	2274915	2	6,7	16,1	120	91	182	261	.	390
22	858474	2	6,6	14,7	90	110	1000	490	50	450
23	256023	1	6,5	15	99	80	427	463	.	300
24	1858877	2	8,2	15,5	77	93	52	23	110	30
25	1699904	2	8	21,3	72	57	61	.	650	.
27	2287462	2	7,5	16,9	78	105	463	390	1125	520
28	2400767	2	7,5	17,4	89	109	225	65	125	160
29	2060877	1	3	15,1	76	94	69	22	700	90
30	2038591	2	6	19,3	122	99	738	241	800	110
31	2222773	2	7	18,5	121	101	168	82	.	100
32	1050046	1	6,5	13,4	.	103	512	548	900	800
33	1839032	2	2	16,1	96	106	.	178	175	200
35	1844122	1	6,5	19,3	111	93	149	136	52	70
36	2008889	2	5	14,7	77	129	573	1460	1150	300
37	1075086	2	1,5	14,9	89	91	522	792	425	140
38	2048652	1	3,5	17,2	112	116	557	1833	600	180
40	2083939	1	4	15,8	79	105	372	624	100	1240
41	1613759	2	12	19	101	101	24	.	350	200
42	1810470	2	7	17,8	104	90	36	53	375	220
43	2220775	1	6	16,5	145	109	29	153	100	300
44	2209263	2	8	18,9	59	51	1000	217	625	500
45	1802912	2	2,5	17	111	101	118	95	700	200
46	846418	2	6,5	14,8	91	93	63	61	150	100
47	1837919	1	5	16	95	97	533	841	.	120
48	1854531	1	3	18,6	107	113	50	215	300	110
49	1852958	2	4	16,4	94	73	27	38	100	150
50	1841357	2	2	16	120	107	53	268	400	230
51	2239358	2	6,5	17,4	132	121	567	185	.	210
52	2039142	2	7	21,4	85	83	517	269	100	.
53	2214289	1	8	17	64	69	67	5	6	90
54	898545	1	7,5	14,9	71	96	192	321	325	100
55	868257	1	7,5	15,2	54	90	525	115	450	160
56	1667425	2	1	18,9	101	126	30	12	350	260
57	1817390	1	8	21,4	142	90	796	166	700	730

H No	Dosya No	Cins	T. Yaş	Ş.Yaş	İ. FEV1	S. FEV1	İ. IgE	S. IgE	İ. Eoz	S. Eoz
58	1820089	2	10	17,7	107	117	75	91	425	300
59	1064059	1	6	13,4	89	111	163	260	250	400
60	2247854	2	4	14,7	92	90	816	1375	586	300
61	807788	2	7	14,5	97	109	38	206	150	200
62	2078598	2	3	16,6	83	106	833	555	600	600
63	1809859	2	3,5	20,5	123	106	260	151	1700	100
64	2425901	2	8	16,9	104	118	4000	4932	375	500
65	2404962	1	5	14,2	76	135	945	82	.	200
66	2257824	2	6	16,1	105	99	703	824	250	100
67	1845034	1	2	18,1	114	99	370	92	300	100
68	1636284	1	6,5	20	131	130	403	232	175	400
69	1860767	2	2,5	16,6	87	110	210	213	400	100
70	2402224	1	9	18,7	94	100	220	108	200	100
71	2058756	2	3	15,2	108	105	2	31	400	100
72	1898150	2	8	14,7	113	112	258	215	875	200
73	2238773	2	7	18,6	119	113	360	466	50	200
74	2242626	1	7	18	127	95	569	1291	625	200
75	879337	2	9	17,6	80	98	366	571	687	100
76	2090708	2	2	14,2	79	90	86	30	100	100
77	1896154	1	5	19,8	119	96	550	198	850	50
78	1800147	1	5	20,6	101	116	630	221	400	530
79	1881820	1	5	20,1	93	55	145	97	250	300
80	2036131	2	4,5	15,3	90	90	702	654	200	300
81	2214970	2	6,5	18	104	112	847	106	400	400
82	858332	2	5	13,3	108	91	81	839	300	200
83	2032771	2	10,5	24,5	85	74	.	1587	350	100
84	2001291	2	5	15,4	109	95	360	56	75	100
85	2007075	1	4	15	68	79	12	23	175	100
86	2415604	2	5,5	14,6	77	76	51	23	100	100
87	2212222	1	6	17,2	90	78	15	48	125	80
88	2225853	2	4	15,2	133	94	257	97	350	100
89	2566422	1	8	19,1	91	105	338	388	325	200
90	2050748	1	5,5	15,4	97	100	603	2060	525	300
91	2078624	2	4	16,8	84	94	56	114	550	500
92	1093096	2	8,5	14,9	77	100	114	304	450	500
94	1850532	2	5,5	17,2	133	106	186	196	275	100
95	2241503	2	3,2	14,2	96	88	130	699	200	590
96	2069743	1	4	16,9	110	96	562	1651	275	200
97	1844757	2	2	17,9	104	124	5	32	200	200
98	1866128	1	3	18,5	50	86	9	35	200	200
99	2204415	1	5,5	17,5	86	97	108	62	200	200
100	1691376	2	3,5	16,8	76	46	500	1196	600	400
101	2071051	2	7	19,9	103	96	50	392	750	180
102	2037389	1	4	17,6	35	106	594	160	100	50
103	1884145	1	6,5	15,1	109	122	.	571	725	300
104	2270020	2	7,5	17,2	122	112	144	116	550	500
106	2019874	1	6,5	15,1	72	102	535	82	75	400
107	2008409	1	9	21	119	104	682	236	100	500
108	2005382	1	4	16,2	89	96	379	63	250	200
110	2068050	1	4	16	116	118	201	146	100	100
111	2225722	2	4,5	15,3	84	100	214	83	100	300
114	2292786	2	10	19,9	119	92	.	318	525	300
115	839796	1	11	19,3	114	113	642	169	.	200
117	2094063	2	4	16,7	155	96	63	29	475	100

H No	Dosya No	Cins	T. Yaş	Ş.Yaş	İ. FEV1	S. FEV1	İ. IgE	S. IgE	İ. Eoz	S. Eoz
118	2059266	2	6	19,3	134	95	.	3173	100	200
120	2219381	2	6	17,7	120	119	14	51	.	125
129	1848613	2	3	19,4	60	78	.	434	2600	800
139	2060511	1	9	21,4	92	100	218	173	700	420
140	2076331	1	11	19,7	72	69	808	706	425	100
145	2088668	2	6,5	17,9	127	131	669	406	375	.
146	1872677	2	6	21	82	83	.	100	800	20

