



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**3-10 YAŞ ARASI ASTIMLI OLGULARDA OBEZİTENİN İMPULS  
OSİLEMETRE ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arzu Çalışkan Polat

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Özge Yılmaz

Manisa, 2018

## TEŐEKKÜRLER

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren değerli hocalarıma yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

“3-10 Yaş Arası Astımlı Olgularda Obezitenin İmpuls Osilemetre Üzerine Etkisi” adlı uzmanlık tezimi hazırlamamda bilgi ve deneyimleri ile beni destekleyen, projenin her aşamasında bana yardımcı olan başta tez danışmanım Doç. Dr. Özge YILMAZ’ a,

Tüm uzmanlık eğitimim süresince hem fiziksel hem manevi yorgunluklarımda yanımda yer alan sevgili eş kıdemlerim Bora Kunay, Özlem Acar ve Anne Carina Ergani’ye,

Olguların toplanmasında yardımcı olan pediatri asistan ailesine,

İmpuls osilometri ölçüm çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen poliklinikte birlikte çalıştığımız hemşire Yeliz Sökmen’e,

Olguların istatiksel verilerini hazırlarken ve yorumlarken yardımcı olan Dr. Kevser Durmuş’a,

Yoğun çalışma ortamında manevi destekleri ile her zaman yanımda olan pediatri hemşire ve yardımcı personel ekibine,

Sonsuz kereler teşekkür ederim.

Tüm uzmanlık eğitimim ve tezimi hazırlama döneminde ve her adımda her zaman yanımda olan eşim Samet Polat’a ve tüm aileme sonsuz teşekkür ederim.

## İçindekiler

1.GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Astımın Tanımlanması.....	6
2.2. Epidemiyolojisi .....	7
2.3. Etiyoloji Ve Risk Faktörleri .....	9
2.3.1. Konağa Ait Risk Faktörleri .....	10
2.3.2. Çevreye Ait Risk Faktörleri .....	13
2.3.3. Astım Prediktif indeksi .....	17
2.4. Astım Patogenezi.....	18
2.4.1. Hava Yolu İnflamasyonu.....	19
2.4.2. Bronşial Hiperreaktivite.....	22
2.4.3. Hava Yolu Obstrüksiyonu .....	23
2.4.4. Astımlı Hastaların Havayolundaki İnflamatuar Hücreler .....	24
2.4.4.1. İnflamatuar Hücreler .....	24
2.4.4.2. Hava Yollarının Yapısal Hücreleri.....	26
2.4.4.3. Hava yolu sinirleri: .....	26
2.4.4.4. Astımlı Hastaların Hava Yolundaki İnflamatuvar Medyatörler	27
2.5. Astım Kliniği.....	28
2.5.1. Astım Tanısı .....	28
2.5.1.1. Öykü .....	28
2.5.1.2. Fizik Muayene .....	30
2.5.1.3. Labarotuvuar Bulguları .....	31
2.6. Astımın Sınıflandırılması.....	37
2.7. Çocukluk Çağı Astım Kontrol Testi .....	39

2.8. Astım Tedavisi .....	39
2.8.1. Astım Atak Ve Tedavisi .....	40
2.8.2. Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar .....	42
2.8.2.1. Kontrol Edici İlaçlar .....	42
2.8.2.2. Rahatlatıcı İlaçlar .....	45
2.9 Astım Kontrolü .....	46
2.10. Obezite .....	47
2.11. Obezite Ve Astım .....	50
2.11.1. Mekanik Etki .....	51
2.11.2. İmmunolojik Etkiler .....	52
2.11.3. Genetik Etkiler .....	54
2.11.4. Cinsiyete Özel Etkiler .....	55
2.12. İmpuls osilometri .....	56
3.1. Çalışma Grubu .....	60
3.2. Çalışma Dizaynı ve Etik Kurul .....	60
3.3. Data Toplama .....	60
3.3.1. Vücut Ağırlığı ve Boy Ölçümü .....	61
3.3.2. Solunum Fonksiyon testi ölçümü .....	61
3.3.3. Astım Kontrol Değerlendirmesi .....	62
3.4. İstatistiksel Analiz .....	62
4. BULGULAR .....	63
4.1. Sosyodemografik özellikler .....	64
4.2. Olguların klinik özelliklerinin gruplar arasında dağılımı .....	68
4.3. Obezitenin IOS sonuçları üzerine etkisi .....	71
4.4. Düşük doğum ağırlığının IOS sonuçları üzerine etkisi .....	72
4.5. Ailede alerjik hastalık öyküsünün IOS sonuçları üzerine etkisi .....	73

4.6. Sigaraya maruziyetin IOS sonuçları üzerine etkisi.....	74
4.7. Profilaktik ilaç kullanımının IOS sonuçları üzerine etkisi.....	75
5. TARTIŞMA.....	76
6. SONUÇLAR.....	84
7. KAYNAKÇA .....	85



## **ŐEKİLLER**

**Şekil 1:** Astım patogenezi

**Şekil 2:** Astımda Hava Yollarındaki İnflamatuar Cevap ve Hava Yolu Yeniden Yapılanması (Remodelling)

**Şekil 3:** Astım-obezite ilişkisi

**Şekil 4:** Olguların obezite durumuna göre dağılımı

**Şekil 5:** Olguların cinsiyet ve obezite durumuna göre dağılımı

## **TABLolar**

**Tablo 1:** Astımın Ortaya Çıkış ve Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri

**Tablo 2:** İnfantil hışıldan okul çağında astıma ilerleme ile ilişkili olabilecek faktörler

**Tablo 3:** Modifiye astım prediktif indeksi

**Tablo 4:** Çocukluk çağında kronik veya rekürren hışıltı ayırıcı tanısı

**Tablo 5:** Astımın şiddetine göre sınıflanması

**Tablo 6:** Astım kontrol düzeyleri

**Tablo 7:** Çalışmaya alınan olguların sosyodemografik özellikleri (sayısal ve yüzdesel veriler)

**Tablo 8:** Çalışmaya alınan olguların sosyodemografik özellikleri (ortalama veriler)

**Tablo 9:** Olguların sigara maruziyetine göre dağılımı

**Tablo 10:** Olguların klinik özelliklerine göre özellikleri ( ortalama veriler)

**Tablo 11:** Olguların klinik özelliklerine göre özellikleri ( sayısal ve yüzdesel veriler)

**Tablo 12:** Çalışmaya alınan olgularda obezite ile IOS sonuçları ilişkisi

**Tablo 13:** Çalışmaya alınan olgularda doğum ağırlığı ile IOS sonuçları ilişkisi

**Tablo 14:** Çalışmaya alınan olgularda yakınlarında alerjik hastalık varlığı ile IOS sonuçları ilişkisi

**Tablo 15:** Çalışmaya alınan olgularda sigaraya maruziyet ile IOS sonuçları ilişkisi

**Tablo 16:** Çalışmaya alınan olgularda profilaktik tedavi kullanımı ile IOS sonuçları ilişkisi

## **KISALTMALAR ÇİZELGESİ**

ISAAC: International study of asthma and allergies in childhood

VKİ: Vücut kitle indeksi

FRC: Fonksiyonel rezisüel kapasite

FEV1: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü

FVC: Zorlu vital kapasite

GÖR: Gastroözefageal reflü

IOS: Impulse osilometri

IgE: İmmünglobülin E

Th: T helper

RSV: Respiratuar sinsisyal virüs

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

IL: İnterlökin

NO: Nitrit oksit

APİ: Astım Prediktif İndeksi

ICAM: İntrasellüler adezyon molekülü

GM-CSF: Granülosit, Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör

PGD2: Prostaglandin D2

LT: Lökotrien

MBP: Major Basic Protein

ECP: Eozinofilik Kemotaktik Faktör



EPO: Eozinofilik Peroksidaz

TGF: Transforming growth faktör

PDGF: Platelet derived growth factor

NKT: Natürel killer T hücre

IFN-gama: İnterferon-gama

FcεRI: Yüksek afiniteli IgE reseptörü

TNF: Tumor necrosis factor

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

PEF: Ekspiratuar zirve akım hızı

%FEF25-75: Zorlu vital kapasitenin %25'i ile %75'i kadarki ortalama akım

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

IU: İnternasyonal ünite

FeNO: Ekshale nitrik oksit

C-AKT: Çocukluk Çağı Astım Kontrol Testi

SFT: Solunum fonksiyon testi

SHBG: Sex hormon bağlayıcı globülin

SPT: Skin prick test

BMI: Body mass index

ÇİSAKT: Çocuklar için Solunum ve Astım Kontrol Testi

## ÖZET

### 3-10 YAŞ ARASI ASTIMLI OLGULARDA OBEZİTENİN İMPULS OSİLEMETRE ÜZERİNE ETKİSİ

**Giriş:** Astım; değişik uyaranlara karşı artmış hava yolu duyarlılığı ve geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Şişmanlık (obezite) vücuttaki yağ miktarının artması olarak tanımlanmaktadır. Yarattığı sonuçlar nedeniyle ileri yaşlar için ciddi bir sağlık sorunu olan şişmanlık, erişkinler kadar çocukları da tehdit etmektedir. Astım ve obezite tüm dünyada sık görülen önemli sağlık sorunlarıdır. Her iki patolojinin sıklığı son yıllarda artmaktadır. Bu paralel artış aralarında neden-sonuç ilişkisi olabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır. Obezite ile astım arasındaki ilişkiyi açıklamak için çeşitli teoriler öneri sürülmüştür. Bu teorilerden biri; obezitenin akciğerler üzerine mekanik etkileri ile fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), tidal völüm, 1. sn.'deki zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC)'de azalmadır. Öne sürülen teorilerle obezite, astım şiddetini ve solunum fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Bu çalışmamızda çocuklarda solunum fonksiyonlarını değerlendirme araçlarından biri olan impuls osilometri ile obezitenin astımlı çocuklarda hava yolu direnci başta olmak üzere solunum fnksiyonlarına etkisi değerlendirilmiştir.

**Yöntem:** Bu çalışmaya Mayıs 2018- Ağustos 2018 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Çocuk İmmunolojisi ve Allerjik Hastalıklar BD ve Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilimdalları tarafından izlenen 3-10 yaş arasında 110 astımlı olgu alındı. Astım tanısı alan çocukların vücut ağırlıkları ve boyları ölçüldü. Olguların boy ve vücut ağırlığı ile VKİ yüzdelerini değerlendirmek için 2-18 yaş arası Türk çocukları için cinse göre belirlenen VKİ yüzdeleri kullanıldı. VKİ 90 persentil ve üzerinde olan olgular obez kabul edildi.

Çalışmaya alınan olgulara Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Solunum ve Allerji polikliniğinde bulunan Jager MS-İOS (master screen IOS, care fusion / Germany) cihazı ile test yapıldı. Çalışmaya alınan olguların yaşı, cinsiyeti, kaç yaşında astım tanısı aldığı, yıl içindeki atak sayısı, mevcut alerji durumu (epikutan allerjen deri prik testi sonucu), doğum öyküsü (doğum haftası, doğum kilosu, doğum şekli), anne sütü alma süresi, çocukla aynı evde yaşayan bireylerde sigara içip içmeme öyküsü, yakınlarında allerji varlığı ebeveynleri ile görüşülerek kaydedildi. Olgulara, astımının kontrol düzeyini belirlemek için, ÇİSAKT(Çocuklar için Solunum ve Astım Kontrol Testi) uygulandı.

**Bulgular:** IOS X20 değeri obezite varlığında daha düşük saptandı. Düşük doğum ağırlıklı doğan grupta IOS R5, IOS R10, IOS R15 değerleri normal ağırlıklı doğan gruptan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ailede alerji olanlarda IOS X5 ve IOS X10 daha yüksek, IOS AX daha düşük bulundu. Sigaraya maruziyeti olan grupta IOS R20 değeri maruz olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. koruyucu ilaç kullanan grupta IOS X20, koruyucu ilaç kullanmayan gruptan düşük saptandı.

**Sonuç:** Obez olan grupta ve düşük doğum ağırlıklı doğum öyküsü olan, ailede alerji öyküsü olan, sigara maruziyeti olan ve koruyucu ilaç kullanmayan grupta IOS sonuçlarına göre solunum fonksiyon testlerinde kontrol grubuna göre bozulma saptandı ve bu durum obezite, ailede alerji öyküsü, sigaraya maruziyet değişkenlerinin astım için risk faktörü olduğu gerçeğini desteklemiştir. Düşük doğum ağırlığının astım için fizyopatolojisi net olmamakla birlikte çocukluk dönemi hışıltısı ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur ve çalışmamızda elde edilen sonuç da düşük düşük doğum ağırlığı ile astım arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Profilaktik ilaç kullanım durumu ise kontrolsüz astım hastalarını işaret etmekte olup çalışmamızın sonucu kontrolsüz hastalardaki SFT bozukluğunu desteklemektedir.

**Anahtar sözcükler:** Astım, obezite, impuls osilometr

## SUMMARY

### EFFECT OF OBESITY ON IMPULSE OSCILLOMETER IN ASTHMATIC CASES AGED 3-10 YEARS OLD

**Introduction:** Asthma; is a chronic inflammatory disease characterized by increased airway responsiveness to various stimuli and recurrent airway obstruction. Obesity is defined as an increase in the amount of fat in the body. Obesity, which is a serious health problem for elderly people due to the consequences, threatens children as well as adults. Asthma and obesity are serious health problems that are frequent all over the world. The frequency of both pathologies have been increasing in recent years. This parallel rise suggests a causal relationship between them. Several theories have been proposed to explain the relationship between obesity and asthma. One of these theories: Functional residual capacity due to the mechanical effects of obesity on the lungs (FRC), tidal volume, forced expiratory volume in 1st second (FEV1) and decrease in forced vital capacity (FVC). According to the suggested theories, obesity can affect asthma severity and respiratory functions. In this study, the effect of obesity on respiratory functions especially on airway resistance has been evaluated in asthmatic children via impulse oscillometer which is one of the equipment that evaluate respiratory functions.

**Method:** This study included 110 asthmatic cases aged between 3-10 years old which are tracked by Department of Pediatric Immunology and Department of Allergic Diseases and Department of Pediatric Chest Diseases in Celal Bayar University. The body weight and height of children who were diagnosed with asthma were measured. BMI percentages that determined according to sex for Turkish children aged between 2-18 years old have been used to evaluate BMI percentages in

addition to their body weight and height. Cases which are 90 and over percentile BMI assumed as obese patient. Cases are tested with Jager MS-IOS (master screen IOS, care fusion / Germany) equipment in Celal Bayar University Polyclinic of Pediatric Respiratory Diseases and Allergic Diseases. Age, sex, the age of diagnosis of asthma, number of attacks in the year, current allergic situation (epicutaneous allergen skin prick test result), birth story ( birth week, birth weight, mode of delivery), duration of breastfeeding, whether there is any family member who smoke or not in same house with the child, presence of allergy in kin members relative to kid; are registered by interviewing parents. ÇİSAKT (Respiratory and Asthma Control Test for Children) test has been applied to the cases to determine control level of their asthma.

**Results:** The IOS X20 value was found lower in obese individuals. IOS R5, IOS R10 and IOS R15 values were found to be lower in the low birth weight group than in the normal weight group which were found to be statistically significant. IOS X5 and IOS X10 was found higher as IOS AX was found lower in individuals who has allergy in their family. IOS R20 value was found to be significantly higher in the group which was exposed to smoke in comparison to the nonexposed group. IOS X20 value was found lower in the group who have used prophylactic than the group who haven't use prophylactic.

**Conclusion:** Impairment was found at respiratory function tests in comparison to control group with respect to IOS results in the group who are obese, who had low birth weight, has allergy in their family story, who were exposed to secondhand smoke and did not use prophylactic; and this situation supported the fact that variables of obesity, having allergy in family story and being exposed to secondhand smoke are risk factors for asthma. Although the physiopathology of low birth weight for asthma is unclear, there are studies that low birth weight relate to childhood wheezing and also the result of our study supports the relationship between low birth weight and asthma. Prophylactic drug use points out

uncontrolled asthma patients, and the result of our study supports the impairment of PFT in uncontrolled patients.

**Key Words:** Asthma, obesity, impulse oscillometer





## 1.GİRİŞ

Astım; değişik uyarılara karşı artmış hava yolu duyarlılığı ve geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Hava yolu obstrüksiyonunu oluşturan en önemli üç faktör, bronşların daralması, mukoza ödemi ve mukus salgısının artışıdır (2). Altta yatan temel patoloji hava yolu inflamasyonudur. Bu durum solunum yollarının çeşitli uyarılara karşı aşırı cevaplılığına, hırıltı, solunum zorluğu, göğüs sıkışıklığı, gece ve sabah erken saatlerde artan öksürük gibi klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (3) Astım, çocukluk çağı kronik hastalıklarının en sık görülenidir. Yıllar geçtikçe; prevalansı, morbiditesi, mortalitesi artan bir hastalık haline gelmiştir. Çocuklarda en sık rastlanan kronik hastalık olan astımın prevalansı, ülkelere, kullanılan yöntemlere, ırka, coğrafi bölgelere ve çevresel etkenlere göre değişmektedir. Gelişmiş toplumlarda ISAAC (International study of asthma and allergies in childhood) yöntemi ile astım prevalansı %4-23 arasında bulunmuştur (4). Ülkemizde ISAAC yöntemi ile yapılan çocukluk çağı prevalans çalışmalarında ise, kümülatif astım prevalansı %13.7-15.3 arasında değişmektedir (5). Astımın başlangıç yaşı vakaların %30'unda 1 yaş civarında olup, %80-90'ında da ilk belirtiler 4-5 yaşlarından önce ortaya çıkmaktadır. Astımın patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Yaşamın erken yıllarında alerjenlere ve sigara gibi iritan maddelere maruziyet, artmış antibiyotik kullanımı ve yaşam koşulları gibi risk faktörlerinin astım etiolojisinde rol oynadığını düşündüren çalışmalar olmakla birlikte henüz astımın etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır(6). Astım; yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilen dünya çapında bir sorundur.





göstermektedir. Obez çocukların 1/3'ü, obez adolesanların ise %80'i erişkin yaşa ulaştıklarında da obez kalmaktadırlar. Diğer yandan erişkin yaşlarda görülen obezite vakalarının %30 kadarında başlangıcın çocukluk çağlarına dayandığı bilinmektedir. Düşük ya da iri doğum ağırlıklı bebeklerin, çocukluk ve erişkin dönemde obez olma riskleri de yüksektir. Bu nedenle; çocukluk çağının en sık rastlanan beslenme bozukluğu olan obezitenin erkenden tanınması, nedenlerinin saptanması ve gerekli önlemlerin alınarak tedavilerin yapılması gelecekte çocuklarda obezite nedeniyle ortaya çıkacak olan Tip 2 diyabet, metabolik sendrom, ortopedik, psikolojik, karaciğer ve akciğer hastalıkları gibi komorbiditelerin önüne geçilmesini sağlayacaktır (11,12).

Astım ve obezite tüm dünyada sık görülen önemli sağlık sorunlarıdır. Her iki patolojinin sıklığı son yıllarda artmaktadır. Bu paralel artış aralarında neden-sonuç ilişkisi olabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır. İlk kez Camargo ve ark. tarafından erişkin başlangıçlı astım riski ile obezite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (13). Daha sonra yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, obezlerde astım benzeri semptomların ve astım riskinin arttığı gösterilmiştir (14). Obezite ile astım arasındaki ilişkiyi açıklamak için çeşitli teoriler öneri sürülmüştür. Bunlar; obezitenin akciğerler üzerine mekanik etkileri (fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), tidal völüm, 1. sn.'deki zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC)'de azalma, kronik inflamasyona neden olması (adipokinlerden leptin düzeylerinde artma, adiponektin düzeylerinde azalma, oksidatif strese artma), etiyolojideki epigenetik ve genetik benzerlikler, hormonal değişiklikler (progesteron azalması ve buna bağlı olarak beta-2 reseptör yanıtında azalma), komorbid hastalıklar (obezitenin astımı tetikleyebilen gastroözefageal reflü (GÖR), obsraktif uyku apne sendromu (OUAS), dislipidemi, tip 2 diabetes mellitus ve hipertansiyona neden olması) ve çevresel-davranışsal benzerliklerdir. Öne sürülen tüm bu teorilerle obezite, astım şiddetini ve solunum fonksiyonlarını etkileyebilmektedir (15).

Obezite ve astım ilişkisine ait epidemiyolojik verilere göre erişkinlerde ve çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda fazla kilolu veya obez (VKİ > 30 kg/m<sup>2</sup>) bireylerde astım prevalansının arttığı bildirilmiştir. Cottrell ve ark.

tarafından geniş bir çocuk populasyonunda yapılan çalışmada, astım prevalansının VKİ persantil değerlerine paralel olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (16). Bununla birlikte, okul çağı çocuklarından oluşan bir populasyonla yapılan prospektif çalışmalarda da astım sıklığının obezite varlığında artış gösterdiği bildirilmiştir (17). Epidemiyolojik çalışmalar obezitenin astım prevalansını ve insidansını artırdığını göstermiştir. Astım prevalansı ve insidansı obez çocuklarda, erişkinlerde özellikle kadınlarda giderek artmaktadır(16). Astımlı obez hastalarda, obez olmayan astımlılarla kıyaslandığında daha fazla semptom vardır. Astımlı obez hastalarda tedaviye yanıt azalmıştır. Astımlı obez hastalarda morbidite artmıştır. Bir yüzyıldan daha fazla süredir astım ve obezite arasındaki risk araştırıldığı halde altta yatan mekanizma tam belli değildir(16). Lugogo ve arkadaşları derlemelerinde obezitenin astım kontrolünün kötü olmasına, tedaviye yanıtı ve morbiditenin artmasına neden olduğuna vurgu yapmışlardır. Aynı derlemede obezitenin sistemik inflamasyonla karakterize olduğu ve sistemik inflamasyonun; hava yolu inflamasyonunun artmasına neden olduğu belirtilmiştir (18). Astım ve obezite sıklığı tüm dünyada artmaktadır. Her ikisi de önemli halk sağlığı sorunudur(15).

Impulse osilometri (IOS), Dubois tarafından 50 yıl önce tanımlanan, akciğer mekaniğinin pasif ölçümüne izin veren bir tekniktir. IOS, ses dalgalarını solunum mekaniğini ölçmek için kullanan, invaziv olmayan bir yöntemdir. Testin gerçekleştirilmesi, asgari işbirliği gerektiren pasif bir yöntem olduğundan nispeten kolaydır ve akciğerde farklı frekanslarda direnç ve reaktans ölçer ve bölgesel homojenlik hakkında önemli bilgiler verir ve akciğer çevresini tanımlar. IOS'ta, tek gereklilik ses dalgaları solunum üzerine yerleştirilirken, olgunun rahatlaması ve solunumunun sağlanmasıdır. Bu konuda herhangi bir çaba gerektirmez ve bu nedenle çocuklarda, çok yaşlı insanlarda, vantilatörler üzerinde, ameliyat geçiren veya spirometre ile ilgili bronkospazm endişe konusu olan kişilerde olduğu gibi birçok durumda yapılması uygundur. Önemlisi, IOS küçük havayolu obstrüksiyonunu büyük havayolu obstrüksiyonundan ayırdedebilir ve periferik hava yolu hastalığı için spirometriye göre daha duyarlıdır. Çeşitli solunum bozukluklarını, özellikle

astımı araştırmak için kullanılmıştır ve bronkodilatör yanıtın yanı sıra bronkoprovokasyon testi için de uygundur. IOS parametreleri, astımlı hastalarda kontrol kaybının öngörülmesinde ve muhtemelen sigara içenlerde erken hava yolu hastalığının saptanmasında spirometriye üstünlük sağlayacak şekilde akciğer fonksiyonundaki erken değişiklikleri saptayabiliyor gibi gözüküyor(19).



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Astımın Tanımlanması

Astım; değişik uyaranlara karşı artmış havayolu duyarlılığı ve geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Çocukluk çağı kronik hastalıklarının en sık görülenidir. Yıllar geçtikçe; prevalansı, morbiditesi, mortalitesi artan bir hastalık haline gelmiştir (4).

Astım hışıltı, öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi gibi semptomlarla karakterizedir. En belirgin özelliği nefes darlığının olmasıdır. Solunum sistemi muayenesinde en sık hışıltı görülür. Astım patogeneğinde genetik ve çevresel faktörler rol oynar, fakat etiyolojisi tam bilinmemektedir. Astım hava yolunun kronik inflamatuvar bir hastalığıdır ve astımlı hastalarda inflamasyona bağlı olarak hava yolu duyarlılığı artmıştır. Astımın bir diğer önemli özelliği de hava yolu obstrüksiyonunun reversibl olmasıdır. Klinikte bu durum şikayetlerin ataklar halinde olması ile karakterizedir. Astım atakları tedavi ile veya bazen tedavisiz düzelebilir ve astımlı hastalar haftalar hatta aylarca semptomsuz olabilirler. Astım atakları çoğu zaman egzersiz, alerjen veya iritan maruziyeti, hava şartları ve enfeksiyonlarla tetiklenebilmektedir (6). Astım için uluslararası kabul görmüş bir tanım henüz bulunmamaktadır. Bunda astımın heterojen bir hastalık olması ve altta yatan farklı hastalık süreçleri rol oynamaktadır. Şu ana kadar astımın patolojik özellikleri ile klinik özellikleri veya tedavi cevapları arasında güçlü bir ilişki saptanamamıştır. Ancak çeşitli astım fenotipleri tanımlanmıştır (20). Bunlardan en yaygın olarak kullanılan tanımlar aşağıda yer almaktadır:

- **Alerjik astım:** En kolay tanınan astım fenotipidir. Çocukluk çağında başlar ve hastada ya da ailede egzema, alerjik rinit, besin alerjisi veya ilaç alerjisi öyküsü vardır. Tedavi öncesi yapılan balgam yaymalarında genellikle

eozinofilik inflamasyon görülür. Bu astım fenotipine sahip hastalar inhale kortikosteroid tedavisine genellikle iyi cevap verirler.

- **Alerjik olmayan astım:** Özellikle bazı erişkin hastalarda astım alerji ile ilişkili olmayabilir. Bu hastaların balgamları incelendiğinde nötrofilik, eozinofilik infiltrasyon veya az miktarda inflamatuvar hücre görülebilir.

- **Geç başlangıçlı astım:** Bazı erişkinlerde, özellikle kadınlarda, astım ilk kez erişkin dönemde bulgu verebilir. Bu hastaların alerjileri yoktur ve daha yüksek doz kortikosteroid ihtiyacı gösterirler veya kortikosteroide cevap vermezler

- **Fiks havayolu darlığının eşlik ettiği astım:** Bunlar daha çok uzun süreli astımı olup, havayolu remodellingine bağlı fiks hava yolu darlığı geliştiği düşünülen hastalardır.

- **Obezitenin eşlik ettiği astım:** Astımlı bazı obez hastalarda belirgin solunum yolu semptomları olmasına rağmen eozinofilik infiltrasyon çok hafiftir.

## 2.2. Epidemiyolojisi

Astım çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıktır. Astım tüm dünyada önemli problem olup, yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir (21).

Son 20 yıl içinde astım prevalansının özellikle çocuklarda önemli ölçüde arttığı ortaya çıkmıştır. Çocukluk çağında ilk yaşta hastalığın başlaması nadirdir. Genellikle başlangıç yaşı 3-8 yaşlar arasındadır (22).

Hastaların % 30' u bir yaşında semptomatik olurken, % 80-90' 4-5 yaşlarında semptomatik hale gelmektedir. Her ne kadar farklı toplumlarda yapılmış çok astım prevalans çalışması olsa da astım tanımı ile ilgili genel kabul görmüş bir tanımlama olmaması ve çalışmalarda farklı tanımlamaların kullanılması, bu sonuçların değerlendirilmesindeki en önemli problemdir (50). Bu kısıtlamaya rağmen astım sıklığı ülkeler arası farklılık göstermekte olup, %1 ile %16 arasında değişmektedir (21).

Ülkeler arasında yaklaşık 20 kata varan fark gözlenmektedir ve en yüksek prevalansın gelişmiş ülkelerde olduğu görülmektedir. Astım epidemiyolojisi araştırmaları çocukluk döneminde üç farklı yöntem kullanılarak yapılmıştır. Bunlar International Study for Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) anketi, Amerikan Toraks Derneğinin uyarlanan anketi ve Aberg anketi ve yöntemleridir. Bu araştırma sonuçlarına göre astım prevalansının çocuklarda %2-15 arasında dağılım gösterdiği görülmektedir (23).

Astım prevalansı ülkemizde de şehirler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Genelde kıyı kesimleri, şehirler, büyük metropoller ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında astımın daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. (24).

Ülkemizden yapılan ve 27 ilden toplam 46.813 çocuk olgunun dahil edildiği çalışmada kümülatif astım prevalansı %14,7, 12 aylık yaş grubunda astım prevalansı % 2,8 olarak saptanmıştır . Yapılan çalışmalarda uluslararası prevalans farkının giderek azaldığı; prevalansın yüksek olduğu bölgelerde semptom prevalansı azalırken düşük olan bölgelerde giderek arttığı görülmektedir .

İzmir ilinde, 6-13 yaş arası çocuklarda Karaman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, astım kümülatif prevalansı %4,9 olarak bulunmuştur(25). Aynı bölgede, yaklaşık on yıl sonra yapılan çalışmada ise 9-11 yaş arasındaki çocuklarda, tekrarlayan hırıltı oranı %15,9, doktor tanıli astım oranı ise %4,8 olarak bulunmuştur (26). Başka bir çalışmada ise, dokuz yıl içinde İstanbul'daki çocuklarda astım prevalansının %9,8'den %17,8'e yükseldiği gösterilmiştir (24).

Öneş ve arkadaşlarının 1995 ve 2004 yılında aynı yaş grubunda ISAAC yöntemi ile yaptığı iki çalışmada yaşam boyu hırıltı prevalansı %15,1'den %25,3'e, 12 aylık vizing prevalansının %8,2'den %11,3'e, astım prevalansının %9,8'den %17,8'e yükseldiği görülmüştür (24).

Astım puberte öncesinde erkeklerde kızlara oranla 2 kat daha fazla görülmektedir. Ancak puberte sonrasında ve erken yetişkinlikte kadınlar erkeklerden daha sık etkilenmektedir(27).

### 2.3. Etiyoloji Ve Risk Faktörleri

Astım gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini konağa ait olan ve çevresel risk faktörleri şeklinde iki gruba ayırmak mümkündür. Ancak bu faktörler arasındaki ilişki oldukça komplekstir ve özellikle çevresel faktörler ile genetik faktörlerin etkileşimi astım gelişimi açısından önemlidir (28). Bunun yanı sıra immün sistemin maturasyonu, atopi gelişimi, yaşamın ilk bir yılında enfeksiyonlara maruziyet gibi faktörler de astım açısından genetik yatkınlığı olan kişilerde astım riskini etkilemektedirler.

**Tablo 1:** Astımın Ortaya Çıkış ve Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri

<b>KONAK FAKTÖRLERİ</b>
-Genetik faktörler Atopi gelişimine yatkınlık yaratan genler Hava yolu aşırı duyarlılığının gelişmesine yatkınlık yaratan genler
-Cinsiyet
-Obezite
<b>ÇEVRESEL FAKTÖRLER</b>
-Alerjenler Ev içi: ev içi akarları, kürklü hayvanlar (köpek, kedi, fare), hamam böceği alerjeni, mantarlar, küf, mayalar Ev dışı: polenler, mantarlar, küf, mayalar
-Enfeksiyonlar (özellikle viral)
-Mesleksel duyarlılaştırıcılar
-Sigara dumanı (Pasif/ Aktif içicilik)
-Ev dışı/ ev içi hava kirliliği
-Beslenme



### 2.3.1. Konağa Ait Risk Faktörleri

#### a. Genetik

Astım kalıtsal özellik taşıyan bir hastalıktır. Astım, kompleks genetik hastalıklardan biridir. Tek gen hastalıklarından farklı olarak tek bir gendeki yapısal değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkmaz, birden fazla genin birbiri arasındaki ilişki ve bu ilişki ile çevresel faktörlerin etkileşmesi sonucu ortaya çıkar (29).

Yapılan çalışmalar astım patogeneğinde çok sayıda genin rol oynadığını ve farklı etnik gruplarda farklı genlerin sık olduğunu göstermektedir (30). Astımın kalıtsal geçişiyle ilgili çok sayıda ailesel temelli çalışma ortaya konmuş olup, birinci derece akrabalar arasında astım riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Astım ortalama %5-10 oranında görülürken, anne ve babadan birisi astımlı ise oran %20-30'a, ikisi de astımlıysa bu oran %60-70'e çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar ailede atopi öyküsü astım gelişimindeki en önemli etken olduğunu göstermektedir. Ayrıca alerjik hastalıkların belirli ailelerde görülmesi ve hastalığın çift yumurta ikizlerine göre tek yumurta ikizlerinde daha sık görülmesi, genetik faktörlerin alerjik hastalıklarda önemli rol oynadığını göstermektedir (31).

Astım gelişiminde rol oynayan genetik değişiklikler dört temel alanda toplanmaktadır (32).

- a) Allerjene spesifik IgE yapısında antikor üretimi (atopi),
- b) Bronş aşırı cevaplılığı,
- c) İnflamatuar mediatörlerin sentezi (sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri),
- d) Th1 ve Th2 immün cevap arasındaki dengenin belirlenmesinde (hijyen hipotezi ile ilişkili olarak) etkili olan genler.

Çeşitli kromozomlar üzerinde astım ile ilişkili bölgeler tayin edilmiştir.

Son yıllarda moleküler yöntemlerde olan gelişmeler sayesinde astımın genetiği ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça artmış ve yaklaşık yüz kadar genin astım ve atopi fenotipi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (33). Astım genlerinin bazıları koruyucu özellik gösterirken, büyük çoğunluğu astım patogeneze katkıda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarla bugün için astım ve fenotipleri ile ilişkili olabilecek 19 kromozom belirlenmiştir. Ancak birçok araştırma grubunun üzerinde birleştiği en önemli lokalizasyonlar 2q33, 5q23-31, 6p24-21, 11q21-13, 12q24-12, 13q14-12 ve 16p olmaktadır (34). Ancak astım veya atopi ile ilişkili spesifik bir gen henüz bulunamamıştır .

### **b. Obezite**

Obezite ve astım sıklıklarının modern toplumlarda birlikte artıyor olması, nedensellik açısından endişeleri ortaya çıkarmıştır. Bu birlikteliği açıklayacak farklı patogenetik süreçler öne sürülmüştür. Obezitede fazla yumuşak dokunun göğüs kafesine basan ağırlığı, göğüs duvarına yağ infiltrasyonu ve pulmoner kan akımında artış sonucu solunum yolu kompliyansı azalır. Pulmoner kompliyansa düşme solunum sırasında artmış oksijen tüketimine, dispnede subjektif artışa yol açar. Ayrıca obezite, hava yolu akımında azalma, hem zorlu ekspiryumda birinci saniye volümünde [Forced Expiratory Volume 1st Second (FEV1)] hem de zorlu vital kapasitede [Forced Vital Capacity (FVC)] düşmeye neden olur. Böylelikle FEV1/FVC oranı astımlılarda olduğu gibi değişmez. Obez kişiler zayıflara göre daha hızlı frekansta daha düşük tidal hacimler ile solur ve sonuçta, bu güçlü bronkodilatör mekanizma bozulur ve artmış hava yolu duyarlılığına yol açabilir (35). Astım ve obezite arasındaki ilişkinin ana mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Ancak, mekanik faktörler, enerji-düzenleyici hormonlardaki değişiklikler, obeziteye bağlı oluşan sistemik inflamasyon, obezite ile birlikte görülen hastalıkların incelenmesi ve genetik ilişki bu birlikteliğin aydınlatılmasına yardımcı olmaktadır

### **c. Cinsiyet**

Çocukluk çağında erkek cinsiyet astım için bir risk faktörüdür. Puberte öncesi astım prevalansı kız çocuklara göre erkeklerde yaklaşık iki kat

yüksektir. Fakat yaş arttıkça cinsiyetler arasındaki fark azalır. Cinsiyetler arasındaki bu farklılığın nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Fakat erkeklerde doğumda akciğer boyutlarının kızlara göre daha küçük olduğu, puberte öncesi dönemde ise ortalama havayolu çapının kızlara göre erkeklerde daha küçük olduğu bilinmektedir (36).

Alerji, çoğu kişide herhangi bir reaksiyon oluşturmayan bir maddenin bazı kişilerde aşırı reaksiyon göstermesi olarak tanımlanabilir. Alerjenler vücuda deri, solunum ve sindirim yolundan girebilirler. En önemli giriş yeri ise solunum sistemidir. Alerjenlerden önemli olanları; polenler, ev tozu akarları, küf, hayvan tüyleri ve hamamböceğidir. Duyarlanmış olan kişilerin alerjen ile maruziyeti astım semptomlarının sürekliliğine ve astım atağına neden olabilir (37).

Özellikle erken çocukluk dönemlerinde alerjenlere maruziyet, duyarlaşma için önemli bir risk etkenidir. Duyarlı kişilerde alerjen ile maruziyet, astım atağı ve/veya semptom sürekliliğinden sorumludur (37).

Allerjen teması ve çocuklardaki duyarlanma arasındaki ilişkinin allerjene, dozuna, maruziyet dönemine, çocuğun yaşına ve muhtemelen genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (38). Astıma neden olan allerjenler büyük oranda inhaler allerjenlerdir ve 5 – 50 kilo dalton ağırlığında olup protein veya glikoprotein yapısındadır. Bununla birlikte özellikle süt çocukluğu döneminde seyrek de olsa bazı besinler (süt ve süt ürünleri gibi) astıma neden olabilmektedir.

#### **d. Atopi**

Çevresel proteinlere karşı spesifik IgE üretim eğilimi atopi olarak isimlendirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda atopi ve alerjik hastalıklar arasında yakın ilişki olduğu bulunmuştur (75). Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada serum total IgE düzeyi 32 IU/ml'den düşük olanlarda astım saptanmazken, IgE değeri 1000 IU/ml'den büyük olanların %36'sında astım tespit edilmiştir (76).

### 2.3.2. Çevreye Ait Risk Faktörleri

#### a. Enfeksiyonlar

Bebeklik çağında bazı virüsler astımla ilgili fenotipin başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir. Respiratuar sinsisyal virüs (RSV) ve parainfluenza virüsü, bronşiyolit dahil olmak üzere çocukluk çağı astımının birçok özelliği ile benzerlik gösteren bir semptom kalıbının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (39). Hastaneye yatırılan ve RSV olduğu belgelenen çocuklarda yapılan, uzun süreli ileriye yönelik birkaç çalışmada, bu hastaların yaklaşık %40'ında hışıltılı solunumun devam ettiği veya geç çocukluk çağı astımının ortaya çıktığı gösterilmiştir (40).

Yapılan bir çalışmada viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının (ASYE) astım atak sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (41). Yapılan başka bir çalışmada ASYE sonrası hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda hava yolu duyarlılığının arttığı ve bunun astım gelişimine zemin hazırladığı belirtilmiştir (42). Yani ASYE sonrası hastaneye yatış öyküleri de astım için bir risk faktörü sayılabilir. Başka bir çalışmada ise akciğer enfeksiyonu geçirenlerde, geçirmeyenlere göre astım atak sıklığı iki kat arttırdığı gösterilmiştir (43).

Astımdaki “hijyen hipotezi” de erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyetin, çocuğun immün sistemini “nonallerjik” yola kanalize edeceğini ve astım ile diğer allerjik hastalık riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir. Gebelik süresince, doğumda ve yaşamın ilk aylarında Th-2 bağışıklık yanıtı baskındır. Hijyen hipotezine göre yaşamın erken döneminde mikrobiyal ajanlar, özellikle intrasellüler patojenler, bağışıklık sisteminin doğuştan var olan hücrelerinden olan makrofajlardan IL-12 üretimine neden olur. IL-12, Th-1 hücrelerin ayrışmasında gerekli en önemli faktördür. Bu sitokinin üretiminin mikroorganizmalar tarafından tetiklenmesi, başarılı bağışıklık yanıtının başlangıcında anahtar belirleyicidir. Hijyen hipotezine göre eğer IL-12 üretimi, çocukluk çağında ilk sistemik enfeksiyonun erken evresinde meydana gelmezse Th-2 hücreler baskın olacak ve genetik olarak yatkın çocuklarda atopi gelişecektir. Başka bir deyişle Th-1 yolunu

güçlendirecek enfeksiyonlara maruziyetin engellenmesi, allerjik hastalık riskini artıracaktır (44).

### **b. Sigara**

Astım gelişimini etkileyecek faktörler içinde belki de en önemlilerinden biri pasif sigara dumanı maruziyetidir. Sigara akciğerlerde mukoza geçirgenliğini arttırarak allerjenlerin penetrasyonunu kolaylaştırır, serum IgE'sini arttırır, kanda eozinofili yapar ve immun sistemi de etkileyerek astım etyopatogenezinde rol oynar. Gerek prenatal, gerekse de postnatal olarak tütün dumanına maruziyet, fetal akciğer gelişiminde bozulmaya neden olmakta ve erken çocukluk döneminde astım benzeri semptomların ortaya çıkmasına, astım semptomlarının şiddetinde artışa ve akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetlenmesine neden olmaktadır (38,45).Yapılan çalışmalarda annenin sigara içmesinin bebeğin akciğer gelişimini olumsuz etkilediği ve anneleri sigara içen infantların, hayatlarının ilk yılında hışıltı geçirme olasılıklarının 4 kat arttığı saptanmıştır (45).

### **c. Hava Kirliliği**

Hava kirliliğindeki artışın allerjik havayolu hastalıklarını da arttırdığı bilinmektedir. Astım için risk faktörü olan hava kirleticileri; araba egzoz dumanları, enerji santrallerinin yakıt atıkları, endüstriyel sanayi atıkları, kimyasal madde depo atıklarıdır. Sanayileşmiş ülkelerde astımın daha yaygın olması astımın gelişmesinde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir (45). Yapılan çalışmalarda trafiğin yoğun olduğu şehirlerde astım gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (46). Hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda hava kirliliği yapan oksidan kirleticilerin hava yolu geçirgenliğini arttırarak allerjenlerin etkilerini arttırdıkları gösterilmiştir (47). Astımlı çocuklarda yapılan bir çalışmada ozon partiküllerinin solunumsal semptomları arttırdığı gösterilmiştir (48). Avrupa ve uzak doğuda yapılan çalışmalarda hava kirliliğinin fazla olduğu bölgelerde astım prevalansının daha yüksek saptanmıştır (49,50). Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde ise trafik yoğunluğunun fazla olduğu yollara yakın

bölgelerde yaşayan veya okula giden çocuklarda astım ve hışıltı sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır (51).

Evde sigara içim öyküsü olan, sobalı evde yaşayan, rutubetli evde yaşayan çocuklarda astım riski artmıştır. Birçok çalışmada ev içi hava kirleticileri astım için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (52). Bu ev içi hava kirleticileri; odun kömür ve odun sobaları, şömineler, tütün ve sigara dumanı, ocak ve fırınlardan yayılan kimyasallar, ev içi mobilyalardan kaynaklanan böcekler, küf, akar, kemirgenler ve evcil hayvanlardan kaynaklanan alerjenlerdir. Amerika'da çocuklarda yapılan bir çalışmada ev içi nitrik oksit (NO<sub>2</sub>) ve partiküler maddelerin astım için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (53). Çeşitli çalışmalar ev içi ocak fırınlardan kaynaklanan NO<sub>2</sub> nin solunumsal semptomları ve hışıltıyı arttırdığını göstermiş fakat astım prevalansını arttırdığı konusunda yeterli kanıt elde edilememiştir (54). Birçok kesitsel çalışmada uçucu organik bileşiklere maruziyetin çocuklarda astım için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (55)

#### **d. Beslenme**

Uzun yıllardır diyet, gıda intoleransı ve duyarlılığı, mikro besin alımının astım için potansiyel bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Beslenmenin özellikle anne sütünün astım ile ilişkisi çok kez araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda mama ile beslenenlerde anne sütü ile beslenenlere göre alerjik hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Araştırmacılar, anne sütü ile beslenenlerde astım gelişme riskinin en az %30 azaldığını belirtmişlerdir (56). Beslenme ile ilgili yapılan başka çalışmalarda çinko, vitamin E ve C, omega 3 çoklu doymamış yağ asitlerinden fakirce beslenen veya omega 6 çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin beslenenlerde astım insidansında artış saptanmıştır (57).

Son yıllarda D vitamininin immünmodülatör etkisinden dolayı alerjik hastalıklar ile ilişkisi yoğun olarak araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda alerjik hastalığı olanlarda kandaki 25-OH vitamin D konsantrasyonu düşük olduğu ve 25-OH vitamin D düzeyinin atopik duyarlanmayla ilişkili olduğu bulunmuştur (58,59). Vitamin D'nin alerjik hastalık ve astım sıklığını

artırmanın yanı sıra düşük 25-OH vit D düzeyinin astım şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiş , D vitamin desteğinin astım atak sayısını azaltabileceği bildirilmiştir (60,61). Çocukluk çağında yapılan bir çalışmada astım ve alerjik hastalığı olan grupta D vitamini eksikliği oranı yüksek saptanmış ve D vitamini eksikliği ile astım, alerjik rinit ve hırıltılı solunum arasında güçlü bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (62).

#### **f. Antibiyotik Kullanımı**

Bir çalışmada yaşamın ilk altı ayında, antibiyotik kullanımının alerji ve astım gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir. (64). Benzer başka bir çalışmada solunum yolu enfeksiyonlarından dolayı antibiyotik kullanımının atopiyi ve Th2 yanıtını artırarak astım riskini arttırdığı öne sürülmüştür (65). Penders ve ark. yaptığı bir çalışmada da antibiyotik kullanımının astım riskini arttırdığı gösterilmiştir (66). Gebelikte antibiyotik kullanımı ile astım arasındaki ilişkinin araştırıldığı iki çalışmada gebelikte antibiyotik kullanımının çocuklarda astım riskini arttırdığı gösterilmiştir (67,68). Bunun yanı sıra yaşamın ilk yılında antibiyotik kullanımının da astım ve hışıltı riskini artırabileceği gösterilmiştir (69).

#### **g. Prematürite**

Prematüre doğumun astım ile ilişkisi halen tartışmalıdır. Astım, prematürite nedeniyle uygulanan ventilatör tedavisinin veya varsa bronkopulmoner displazinin bir sekeli olarak karşımıza çıkabilir (70). Almanya'da yapılan bir çalışmada ventilatör tedavisi görenlerde astım sıklığı kontrollere göre yüksek bulunmuştur (71). Prematüritenin astım riskini bir miktar arttırdığı bilinmesine karşın bunun nedeni açıklanamamıştır (72).

Okul çağı çocuklarında yapılan 5000 kişilik bir çalışmada kız çocuklarında prematürite ile astım arasında ilişki saptanmıştır (71). Dokuz çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analizde prematürite ve düşük doğum ağırlığı ile erken çocukluk dönemi (0-2 yaş) hışıltısı arasında ilişki saptanmış, 19 çalışmanın değerlendirildiği başka bir derlemede ise prematüritenin çocukluk çağı astımını artırdığı saptanmıştır (72,73).

**Tablo 2:** İnfantil hışıltıdan okul çağında astıma ilerleme ile ilişkili olabilecek faktörler

<b>Alerjik sensitizasyon</b>
-3 yaş ve altında ev içi alerjenlere duyarlılaşma -1 yaş ve öncesinde herhangi bir alerjene duyarlılaşma
<b>Aile öyküsü</b>
-Atopik ebeveyn -astımlı ebeveyn
Atopik dermatit
<b>2 yaşından sonra hışıltının başlaması</b>
<b>Hayatın ilk yılında hastaneye yatışı gerektiren RSV bronşiyoliti</b>
<b>Astım prediktif indeksi</b>
-1 majör kriter (astımlı ebeveyn, atopik dermatit birlikteliği) veya -2 minör kriter (soğuk algınlığının eşlik etmediği hışıltı atakları, eozinofili, besin duyarlılığı)
<b>RSV (respiratuar sinsitiyal virüs)</b>

### 2.3.3. Astım Prediktif indeksi

Çocukluk çağında astım gelişimi için saptanan risk faktörleri; hayatın ilk üç yılında sık tekrarlayan hışıltı atakları, ebeveyn astım öyküsü, egzema öyküsü, alerjik rinit, soğuk algınlığından bağımsız hışıltı atakları ve kanda %4 veya üzerinde eozinofili olmasıdır (77). Ayrıca, aeroalerjenlere ve bazı besinlere alerjik duyarlılaşma da risk faktörü olarak görülmektedir (78). Tucson çalışmasında, okul öncesi çağda tekrarlayan hışıltı atakları olan çocuklarda, astım riskini klinik olarak değerlendirmek üzere, bazı klinik ve kolay yapılabilen laboratuvar verilerinin kombinasyonundan oluşan Astım Prediktif İndeksi (API) kullanılmıştır (77). Buna göre çocukları sınıflandırırken güçlü ve zayıf indeks olmak üzere iki gruptan söz edilmektedir.



**Güçlü indeks:** Hayatın ilk üç yılında sık hışıltı atakları ile birlikte bir majör (ebeveyn astım öyküsü, doktor tanılı egzema) veya iki minör (eozinofili, soğuk algınlığı olmadan hışıltı atakları, alerjik rinit) kriter gerektirir.

**Zayıf indeks:** Hayatın ilk üç yılında herhangi bir hışıltı atağı ile birlikte bir majör veya iki minör kriterin varlığında geçerlidir.

İndeks, 0-4 yaş arası çocuklarda kullanılmak üzere modifiye edilmiştir(79,80)

**Tablo 3:** Modifiye astım prediktif indeksi

Son bir yılda en az dört veya daha fazla hışıltı atağı geçirmiş olmakla birlikte:
<b>Majör kriterler</b>
-Ebeveynde astım öyküsü -Doktor tanılı atopik dermatit ->1 aeroalerjene alerjik duyarlılık
<b>Minör kriterler</b>
Besin duyarlılığı Soğuk algınlığından bağımsız hışıltı atakları >%4 eozinofili sayısı

## 2.4. Astım Patogenezi

Astım çok sayıda inflamatuvar hücre ve mediatörün rol oynadığı ve birtakım karakteristik patofizyolojik değişikliklerin ortaya çıktığı havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (6,81) . Astım patogenezinde en önemli mekanizma havayolu inflamasyonudur. İnflamatuvar sürecin başlaması ile bronş duvarında hiperreaktivite, bronkokonstriksiyon, mukozal ödem ve mukus hipersekresyonu meydana gelmektedir. İnflamatuvar sürecin uzaması sonucu bronş epitel hücrelerinde hasar oluşmakta buna bağlı remodelling süreci başlamaktadır (6).

Astımın çeşitli fenotiplerinin saptanması ile birlikte, astımın genetik yatkınlığa neden olan genler ile çeşitli çevresel faktörlerin bir araya gelmesi sonucu geliştiği düşünülmektedir. Semptomlar astımda ataklar halinde

seyretmesine rağmen hava yolu inflamasyonu devamlılık gösterir. Fakat astım hastalığı ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki halen tam açıklığa kavuşmamıştır (82). Ancak bireysel farklılıklar ne olursa olsun astım patogenezinde hava yolu inflamasyonunun ve remodellingin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir.

İnflamasyon bütün hava yollarını etkiler ama fizyolojik etkileri orta büyüklükteki bronşlarda en belirgindir. Hava yollarındaki inflamasyon paterni, allerjik, non-allerjik veya aspirinle indüklenen olmak üzere astımın bütün klinik formlarında ve bütün yaş gruplarında benzer görünmektedir. Mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar ve nötrofiller inflamasyonda rol alan inflamatuvar hücreler olup ayrıca hava yolu epitel hücreleri, hava yolu düz kas hücreleri, endotel hücreleri; fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sınırları de inflamasyonda rol alan hava yolu yapısal hücreleridir (83-86).

**Şekil 1:** Astım patogenezi (181)

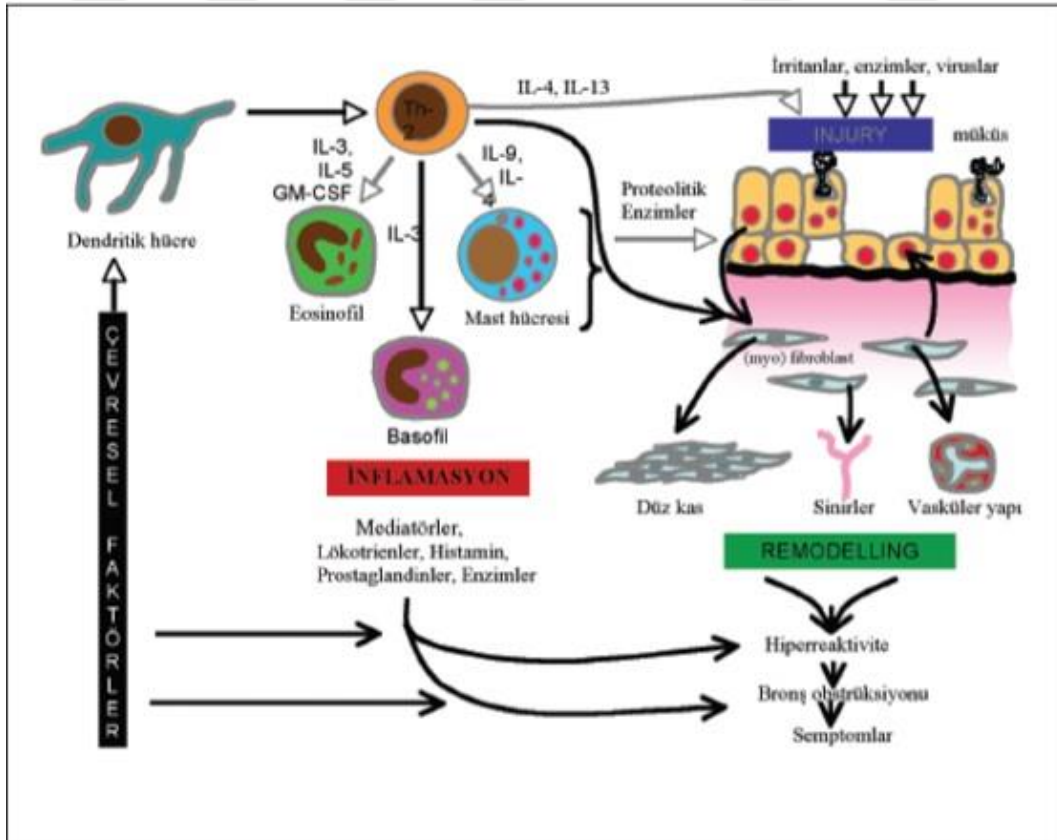


#### 2.4.1. Hava Yolu İnflamasyonu

Bronşlarda hava yolu inflamasyonu gelişiminde ilk adım inhalasyonla alınan antijenin dendritik hücreler tarafından fagosite edilip parçalandıktan

sonra dendritik hücre yüzeyinde bulunan MHC Class 2 doku uyum antijeni aracılığı ile CD4 T lenfositlere (T helper) (Th)'e sunulmasıdır . Antijen sunan hücreler ve doğal Th arasındaki adezyon intrasellüler adezyon molekülü (ICAM1) ve LFA1 ligandları (tanımlayıcı reseptör) ile sağlanır. Doğal Th hücresi, antijen sunan hücreler tarafından sunulan işlenmiş antijeni T hücre reseptörü CD3 kompleksi ve CD4 molekülü ile bağlanarak tanır (87). Aktive olan CD4 T lenfositler Th1 ve Th2 yönünde differansiye olur. Th2 dönüşümü geçiren hücreden İnterlökin-3 (IL-3), İnterlökin-4 (IL4), İnterlökin-5 (IL-5), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-10 (IL-10), İnterlökin-13 (IL-13), Granülosit, Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF) salınmaktadır. Bu sitokinler allerjik inflamasyonda önemli rol alacak mast hücre, eozinofil, makrofaj, epitelium hücresi gibi birçok hücreyi aktive ederek inflamatuvar süreci başlatırlar. Th2 lenfositlerden salgılanan IL-4 ve IL-13 aracılığı ile plazma hücresi B hücrelerine dönüşerek IgE sentezlemektedir (63,88).

**Şekil 2:** Astımda Hava Yollarındaki İnflamatuvar Cevap ve Hava Yolu Yeniden Yapılanması (Remodelling) (23)



Kana verilen IgE yüksek affiniteli IgE reseptörü taşıyan doku mast hücresi olan bazofile ve düşük affiniteli IgE reseptörü taşıyan lenfosit, eozinofil ve makrofaja bağlanır. Bu bağlanmanın neticesinde daha önceden sentezlenip depolanan mediatörler (histamin, serotonin gibi) ile antijen bağlanmasından sonra sentezlenen mediatörler (lökotrienler, prostoglandinler gibi) degranüle olup periferde salınırlar. Böylece birkaç dakika içerisinde gelişen erken faz reaksiyonuna yol açmış olurlar. Bu salınan mediatörlerin ortak etkileri düz kas kasılması, damar geçirgenliğini artırıp mukus sekresyonuna neden olmaktır (89). Bu olaylar kliniğe nefes darlığı ve hırıltılı solunum şeklinde yansımaktadır. Erken faz alerjik yanıt, IgE aracılı hipersensitivite reaksiyonu şeklindedir. Duyarlı hale gelmiş bir çocuk aynı alerjen ile tekrar karşılaştığında, alerjen dakikalar içinde mast hücre IgE kompleksine bağlanır ve oluşan transmembran sinyal iletimi sonucunda mast hücre içindeki granüller hücre membranı ile birleşir ve depo edilen mediatör içerikleri hücre dışına boşalır. Granüllerden histamin, triptaz, kimaz, kininojenaz gibi vazoaaktif ve inaktif proteinleri aktifleyici özellik içeren mediatörler salınır. Ayrıca mast hücre membranında alerjenIgE birleşimi sırasında de novo olarak membran lipidlerinden birçok araşidonik asit ürünü mediatör sentezlenir. Bu mediatörler, prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) ve sulfidopeptidil lökotrienlerdir (LTC<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>). PGD<sub>2</sub> en iyi mast hücre aktivasyon markırıdır. LTD<sub>4</sub>, bronokspazma yol açan en güçlü ajandır. Mast hücresi kaynaklı alerjik inflamasyonda rol oynayan bir çok sitokin (IL3, IL4...) de ortama salınır. Özellikle histamin, kinin ve LT'ler, vasküler permeabilite artışı mukozal ödem, düz kas spazmı ile akut ve kronik nöral innervasyona neden olurlar. Erken faz sırasında salınan mast hücre kökenli mediatörler, VCAM1 ve E-selektin ekspresyonunu da artırırlar. Sonuç olarak astımda hedef organa özgün bulgular olan bronkospazm, mukus salgılamında artış, öksürük, epitelyum hücresinde hasar, mukozal ödem, silier aktivite de azalma gibi sellüler ve klinik bulgular görülür. 6-8 saat sonra gelişen geç faz yanıt ise T hücre, mast hücre ve aktif epitel hücresinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasına, çoğalmasına ve dolaşıma geçmesine neden olurlar. Eozinofiller içerdikleri Major Basic Protein (MBP), Eozinofilik

Kemotaktik Faktör (ECP), Eozinofilik Peroksidaz (EPO) ve eozinofil kökenli nörotoksin ile solunum yolu epitelinde dökülmeye neden olur (63,88). Geç faz alerjik yanıt, erken fazın bir devamıdır. Alerjik inflamasyonun karakteristiği olan eozinofil infiltrasyonu, erken fazda salınan sitokinler aracılığı ile bu dönemde meydana gelir. Allerjen ile temasdan 48 saat sonra ortaya çıkar. Geç faz yanıt, başta eozinofiller ve lenfositler olmak üzere inflamatuvar hücrelerin bölgede toplanması ile karakterizedir. Erken fazda salgılanan sitokinlerden IL4 ve IL13, IgE sentezinin daha da artmasına yol açar. IL3 kemik iliğinden daha fazla Th lenfosit, eozinofil ve mast hücre sentezine neden olur. IL5 eozinofillerin sentezini ve bronş mukozasına kemotaksisini artırır. Aynı zamanda eozinofillerin, nötrofillerin, bazofillerin, T lenfositlerin ve makrofajların mukozayı infiltre etmesini de kolaylaştırırlar. Her bir allerjen ile temas sonucunda bu döngü bir kez daha tekrarlar ve potansiyelize olur. Bu döngü antiinflamatuvar tedaviyle kırılmadıkça alerjik hastalık ortadan kaldırılamaz (90).

Eozinofiller ve lenfositler inflamasyonun kronikleşmesinde rol oynarlar. Kronik astımlı çocukların bronş mukozasında meydana gelen önemli bir değişiklikte bazal membran altında bağ dokusu artışıdır. Astımda mast hücrelerinin ve bağ dokunun ana hedefi bronş epitelidir. Epitelyal bazal membranın proteolitik harabiyeti ve subepitelyal miyofibroblastların uyarılarak çoğalması neticesinde remodelling meydana gelir (91). 'Remodelling' in kelime anlamı yeniden (normalde) veya farklı şekilde (patolojik olarak) yapılanmadır. Bu olay inflamasyon sonucu oluşan doku hasarına yanıt olarak gelişen dinamik ve kompleks bir süreçtir. Epitel hücrelerinden, mast hücrelerinden ve eozinofillerden açığa çıkan IL-1, triptaz, transforming growth faktör-alfa ve beta (TGF- $\alpha$  ve  $\beta$ ) ile trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi bir takım büyüme faktörlerinin etkisiyle bazal membranın altında fibronektin ve tip I,III,V kollajen birikerek subendotelyal fibrozise neden olmaktadır. Bunların sonucunda subendotelyal fibrozis, duvar kalınlaşması, müköz metaplazi ve miyositlerde hiperplazi ve hipertrofi gözlenir (92).

#### **2.4.2. Bronşial Hiperreaktivite**

Hava yolları, değişik uyarılara yanıt olarak çapını değiştirebilen dinamik yapılardır. Egzersiz esnasında oksijen ihtiyacı arttığından fazla miktarda hava girişini sağlamak üzere hava yolları genişler ve iritan gazlarla karşılaştığında savunma amacıyla daralır, buna "bronşiyal reaktive" denir. Astımda ise hava yolları toz, duman, soğuk hava gibi nonspesifik uyarılara karşı aşırı duyalıdır ve sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük uyarılar karşısında bile abartılı bronkokonstruktör yanıt verirler, bu duruma "bronş hiperreaktivitesi" denir. Astımdaki bronşiyal hiperreaktivitenin patogenezinde, alerjik inflamasyonun yanında hava yolunun yapısal özellikleri de rol oynamaktadır. Astımlı çocuklarda hava yolu çapının normale göre daha küçük olması, en sık öne sürülen yapısal etkenler arasındadır. Hava yolunda normalde obstrüksiyon oluşturmayacak bir inflamasyon bu çocuklarda bronkospazma neden olabilir. Astımda bronş mukozasında interstisyel elastik yapının düşük kompliyansa sahip olması, interstisyel kollajen miktarının az olması ve vasküler permeabilite artışı olması diğer suçlanan yapısal mekanizmalardır. Çevresel etkenler de hava yolu hiperreaktivite gelişimine ve şiddetine katkıda bulunur (93).

#### **2.4.3. Hava Yolu Obstrüksiyonu**

Hava yolları düz kaslarında birçok bronkokonstruktör etkili mediatörler ve nörotransmittere yanıt olarak meydana gelen kontraksiyon, hava yolu daralmasına yol açan başlıca mekanizma olup bronkodilatörler tarafından büyük ölçüde geri döndürülebilmektedir. Akut alevlenmelerde önemi olan inflamatuvar mediatör salınımı ile mikrovasküler sızıntıya bağlı hava yolu ödemi de kısmen obstrüksiyona katkıda bulunurlar. Remodelling; bazal membran kalınlaşmasını, goblet hücre hiperplazisi, bronş düz kasında kitlesel artış ve damarlanmada artış gibi değişiklikleri kapsamaktadır. Yeniden yapılanmaya (remodeling) bağlı hava yolu duvarının kalınlaşması tedavi ile tam olarak geri döndürülemeyebilir. Mukus sekresyonunda artış ve inflamatuvar eksudaya bağlı mukus hipersekresyonu lümen tıkanmasıyla obstrüksiyona yol açabilir (63).

#### **2.4.4. Astımlı Hastaların Havayolundaki İnflamatuvar Hücreler**

Astımlı hastaların havayolunda; natürel killer T (NKT) hücreler, Th2 lenfositler, aktive mast hücreleri ve aktive eozinofiller görülür. Bu hücrelerin salgıladığı medyatörler astım semptomlarının ortaya çıkmasında rol oynar.

##### **2.4.4.1. İnflamatuvar Hücreler**

###### **a. T Lenfositler**

T lenfositler CD4 ve CD8 antijen ekspresyonlarına göre iki gruba ayrılırlar. Yardımcı CD4 T hücreler Th1 ve Th2 hücrelere olmak üzere iki gruba ayrılır. Th1 hücreler IL-2, TNF- $\beta$  (tümör nekrozis faktör-beta) ve IFN-gama (interferon-gama) üretirken, Th2 lenfositler ise alerjik inflamasyonda temel rol oynayan IL-4, IL-5, IL9, IL-13 üretirler. Astımlı hastaların havayollarında Th2 lenfositler IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 salgılayıp eozinofilik inflamasyonu ve B lenfositlerinden IgE salgılamasını düzenlerler. Regülatuar T hücreleri normalde Th2 hücrelerini baskılar. Fakat astım hastalarında regülatuar T hücreleri azaldığından veya disfonksiyon nedeniyle Th2 hücre aktivasyonu artar. Artmış Th2 hücre aktivasyonu büyük oranda Th1 ve Th2 sitokini salgılayan NKT hücre sayısında artmaya da bağlı olabilir . Astımlı hastalarda IL-4 ve IL-5 salgılayan Th2 sayısının artmasıyla havayolu aşırı duyarlılığı ve havayollarındaki eozinofil sayısı da artar (82)

###### **b. Mast Hücreleri**

Antijenlerin yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (Fc $\epsilon$ RI) bağlanması sonucu veya osmotik uyarılar sonucu mast hücreleri aktive olur. Aktive olan mast hücreleri salgıladıkları mediatörler (histamin, proteaz, lökotrien ve prostoglandin D2 (PGD2) aracılığı ile bronkokondrüksiyon, vasküler geçirgenlikte artış ve doku inflamasyonuna neden olurlar ve bunun sonucunda da dokuya eozinofil göçü olur (94). Mast hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler salgılayarak da kronik havayolu inflamasyonuna neden olurlar ve TNF- $\alpha$ , transforming growth faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), fibroblast büyüme faktörü (FGF), triptaz ve kimaz ile remodelinge katkıda bulunurlar (95). Sonuç olarak, havayolu düz kaslarında mast hücresi sayısının artması havayolu

inflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığına neden olurken, uzun vadede kronik değişikliklere katkıda bulunur (96).

### **c. Eozinofiller**

Eozinofiller özellikle alerjik hastalıkların patogeneğinde rol oynayan çok fonksiyonlu lökositlerdir. Eozinofiller temel olarak mukozal dokularda bulunurlar ve astımda hava yollarındaki sayıları artırmıştır ve major temel protein (MBP; majör basic protein) salgılayarak hava yolu epitel hücrelerine hasar verebilirler. Eozinofiller aynı zamanda sistinil lökotrienler ve büyüme faktörleri de üretirler. Ayrıca bu hücrelerin remodelingde ve büyüme faktörlerini salgılamada da etkileri olduğu bilinmektedir (84).

### **d. Dendritik Hücreler**

Dendirik hücreler doğal ve kazanılmış immünitede rol oynayan ana antijen sunucu hücrelerdir. Dendiritik hücreler hava yollarındaki alerjenleri fagosite edip bölgesel lenf nodlarına taşırlar. Lenf nodlarında reguler T hücreleri ile etkileşip naive T hücrelerinin Th2 lenfositlere dönüşmelerini uyarırlar (97).

### **e. Makrofajlar**

Astımda hava yollarındaki makrofaj sayısı artar. Havayolundaki alerjenler tarafından düşük afiniteli IgE reseptörleri yardımıyla aktive edilip, salgıladıkları medyatör ve sitokinler ile özellikle ağır astımda inflamatuvar yanıtı arttırabilirler (98).

### **f. Nötrofiller**

Her ne kadar nötrofiller alerjik hastalıklarda primer rol oynamasalar da çeşitli çalışmalar nötrofillerin alerjik inflamasyonun patogeneğinde rol oynadığını göstermiştir. Ağır astımlı ve sigara içenlerin hava yollarında nötrofil sayısı artmıştır. Fakat, bu hücrelerin astım fizyopatolojisindeki rolleri belirsizdir (86).



#### **2.4.4.2. Hava Yollarının Yapısal Hücreleri**

Yapısal hücreler de inflamatuvar medyator üreterek inflamasyona katkıda bulunurlar. Bu hücreler:

##### **a. Hava yolu epitel hücreleri**

Bu hücreler çevresel mekanik değişiklikleri fark edebilirler ve çevresel değişikliklere cevap olarak çok sayıda sitokin, lipid medyatörler ve kemokin üretilip inflamatuvar protein salgırlarlar (99). Virüsler ve çevresel iritanlar epitel hücreleri ile etkileşerek astım gelişimine katkıda bulunurlar.

##### **b. Hava yolu düz kas hücreleri:**

Astımlı hastalarda hava yolu düz kas hücreleri proliferer olurlar (hiperplazi) ve büyürler (hipertrofi). Bu hücreler de benzer inflamatuvar proteinler salgılayarak etki ederler (83).

##### **c. Endotel hücreleri:**

Bronşiyal dolaşımda bulunan endotel hücreleri, kan dolaşımından havayoluna inflamatuvar hücrelerin geçmesine ve burada birikmesine neden olurlar.

##### **d. Fibroblastlar ve miyofibroblastlar:**

Kollojen ve proteoglikan gibi bağ dokusu bileşenlerini üretilip hava yolunun yeniden şekillenmesinde (remodelling) rol oynarlar.

#### **2.4.4.3. Hava yolu sinirleri:**

Kolinerjik sinirleri hava yollarında bulunan tetikleyiciler tarafından aktive edilebilirler ve bu durum mukus sekresyonunda artış ve bronkokonstriksiyona neden olur. Ayrıca duyuşal sinirler nötrofiller gibi inflamatuvar uyanlarla duyarlı hale gelerek, göğüste sıkışma hissi ve öksürük gibi astım semptomlarına neden olabilirler ve inflamatuvar nöropeptidler salgılayabilirler (100).

#### 2.4.4.4. Astımlı Hastaların Hava Yolundaki İnflamatuvar Medyatörler

Astımda yüzlerce farklı medyatörün rol aldığı ve hava yollarında inflamatuvar yanıtı aracılık ettiği bilinmektedir. Astımdaki rol oynayan medyatörlerin önemlileri şunlardır:

- a. **Kemokinler:** İnflamatuvar hücrelerin havayoluna taşınmasında görev alırlar ve başlıca havayolu epitel hücreleri tarafından sekrete edilirler. Eotaksin, eozinofiller için relatif olarak seçicidir.
- b. **Sisteinil lökotrienler:** Başlıca eozinofillerde ve mast hücrelerinde üretilirler. İnflamasyonun başlamasına katkıda bulunarak ve bronkokonstriksiyon yaparak etki ederler. İnhibe edildiğinde astım semptomlarında gerileme olan tek medyatör grubudur (101).
- c. **Sitokinler:** Astımdaki inflamatuvar yanıtı ve ağırlığını belirlemede ana rol oynarlar. Astımda önemli rol oynayan sitokinler inflamatuvar yanıtı arttıran IL-1 $\beta$ , Tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$  ve havayolundaki eozinofil yaşamını arttıran Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör(GM-CSF)'dür. Th 2 kökenli sitokinler; eozinofil farklılaşması ve yaşamı için gerekli olan IL-5, Th 2 hücre farklılaşması için önemli olan IL-4 ve IgE yapımı için gerekli olan IL-13'tür.
- d. **Histamin:** Histamin mast hücrelerinden salınır. Bronkokonstrüksiyonun ortaya çıkmasına ve inflamatuvar yanıt oluşumuna katkıda bulunur
- e. **Nitrik oksit (NO):** Güçlü bir vazodilatatördür. NO hava yolu epitel hücrelerinde uyarılabilir "inducible" nitrik oksit sentazın etkisiyle üretilir. Solunumla atılan NO'nun özellikle eozinofilik astımda oluşan inflamasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Astım atak sırasında NO düzeyinin arttığı ve kontrollü astımda düştüğü gösterilmiştir. Eksale NO ölçümü astım tanısının konulmasında ve tedavinin etkililiğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (102).
- f. **Prostaglandin D2:** Başlıca mast hücrelerinde üretilir ve bronkokonstriktör etki gösterir.

## 2.5. Astım Kliniği

Astım hışıltı, öksürük, nefes darlığı ve/veya göğüs ağrısı ve değişken hava yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir. Astımlı hastalarda özellikle sabaha karşı olan öksürük atakları tipiktir. Astıma ait bulgular ve hava yolu obstrüksiyon şiddeti değişkenlik gösterebilir. Semptomlar ve hava yolu obstrüksiyonu spontan olarak veya medikal tedavi ile düzelir. Hastalığın şiddetine göre hastalar ataklar arasında semptomsuz olabilir (103)

### 2.5.1. Astım Tanısı

#### 2.5.1.1. Öykü

Çocukta görülen belirtilerin ayrıntılı öyküsü tanı için gerekli olan çoğu bilgiyi bize verir. Astımın sık görülen dört belirtisi, öksürük, hışıltı, göğüste rahatsızlık ve zorlu nefes almadır. Her olguda astım tanısını desteklemek için belirtilerin tekrarlayıcı ya da kalıcı olup olmadığını anlamak gerekir. Tetikleyici faktörlerin varlığını araştırmak büyük önem taşımaktadır. Böyle faktörlerin varlığı aynı zamanda hava yolu aşırı duyarlılığını destekler(104).

Aşağıdaki durumlar astım için tipiktir ve eğer varsa astım olasılığını arttırır:

- Birden fazla semptom (hışıltı, nefes darlığı, öksürük ve göğüs sıkışması)
- Semptomların geceleri veya sabahın erken saatlerinde sık sık kötüleşmesi
- Semptomların zamanla yoğunluğunun değişmesi
- Semptomların viral enfeksiyon, egzersiz, alerjen maruziyeti, hava değişimi, gülme, egzoz duman maruziyeti, sigara veya keskin kokularla ortaya çıkması

Aşağıdaki durumlar, astımın respiratuar semptom olasılığını azaltır:

- Diğer respiratuar semptomların eşlik etmediği izole öksürük
- Kronik balgam

- Nefes darlığı ile birlikte baş dönmesi, sersemlik veya periferik karıncalanma (parestezi)
- Göğüs ağrısı
- Egzersizle artan dispne ile gürültülü nefes alma

Öksürük, havayolu iritasyonuna yanıt olarak oluşan bir savunma mekanizmasıdır. Astımda ise öksürük, iltihaplı havayolu mukozasının aşırı duyarlılığını yansıtmaktadır. Öksürük, astımlı çocuklarda en sık görülen belirtidir. Kronik öksürük nedenlerini araştıran prospektif çalışmalarda vakaların %6,5-57'sinde astımın sadece öksürükle ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu astım tipine öksürük varyant astım denilmektedir (105). Fakat aynı zamanda çocuklarda nonspesifik bir belirtidir. Bu nedenle, diğer tanılarının olasılığını azaltmak için öksürüğün kronik ya da tekrarlayıcı bir öksürük mü olduğu sorgulanmalıdır (104).

Hışıltı, bronşlardaki türbülant akımdan oluşan sürekli, müzikal bir sestir. Astımda bu türbülans, parsiyel havayolu tıkanıklığından ya da daralmadan, mukoza enflamasyonundan, havayolundaki hücre atıklarından ve havayolu düz kasının kasılmasından dolayı oluşmaktadır. Soluk verirken akciğer hacmi azalır intratorasik basınç artar. Bunun sonucu olarak tüm akciğerde havayolu çapı azalmış olur. Dolayısıyla hışıltı genellikle ekspirasyon fazında duyulur. Fakat, havayolundaki daralma bazı çocuklarda inspirasyon sırasında da hışıltı duyulmasına neden olabilir. Öksürüğe benzer şekilde astımda hışıltı tekrarlayıcıdır ve tetikleyici bir faktörle karşılaştıktan sonra görülür. Çocuklarda hışıltı ataklar halindedir. Her zaman olan hışıltı parsiyel havayolu obstrüksiyonuna yol açan diğer nedenleri düşündürmelidir. Astımdan dolayı olan hışıltı, bronkodilatör veya antiinflamatuvar tedavi sonrası azalmalıdır. Eğer bu tedaviler sonrasında hışıltıda değişiklik olmazsa başka tanılar düşünülmelidir.

Zorlu soluk alıp verme kendi başına bir belirti olabildiği gibi astımı olan çocukların bakıcıları tarafından bildirilen sık gözlemlenen bir grup belirtiyi temsil etmektedir. Aileler çocuklarının zorlu soluk alıp verdiklerini hissetseler

de bunu tarif etmekte zorlanırlar. Sık nefes alma solunum güçlüğünün ilk işaretlerindedir. Fakat astımda solunum hızı zaman içinde kademeli olarak arttığından fark edilmesi zordur. Ancak aileler, çocuklarının çok hızlı nefes almaya başladıklarında bunu fark ederler.

Klinik semptomların yanı sıra hastada eşlik eden ya da daha önceki öyküsünde mevcut başka bir alerjik hastalık varlığı, ailede alerjik hastalık öyküsünün olması tanıyı destekler. Laboratuvar bulguları ise tanıda yardımcıdır. Astıma ait klinik bulguları olan hastada detaylı öykü alımı ve fizik muayene yapılır. Eğer bulgular astımı destekliyor ise solunum fonksiyon testi yapılır ve solunum fonksiyon testi astım ile uyumlu ise tedavi başlanır.

Beş yaş ve altındaki çocuklarda astım tanısı koymak zordur. Bunun nedeni ise benzer semptomların astım olmayan çocuklarda da (özellikle 3 yaş altında) sık görülmesidir. Hışıltılı solunum çocuklarda en sık viral bir solunum yolu enfeksiyonu sonucu oluşur. Başlıca viral etkenler; özellikle iki yaşın altındakilerde RSV, okul öncesi çağıdaki çocuklarda ise diğer virüslerdir. Bu nedenle bu yaş grubunda her hışıltı astım anlamına gelmez. Ayrıca bu çocuklarda hava yolu obstrüksiyonunu göstermenin mümkün olmaması tanıyı daha da zorlaştırmaktadır. Bu nedenle bu yaş grubunda astım tanısının konulması ve tedavi kararı her çocuk bazında ayrı ayrı verilmelidir. Böylece yetersiz tedavi ya da gereksiz tedavinin önüne geçmek mümkün olacaktır. Beş yaş altındaki çocuklarda astımı düşündürebilecek bulgular arasında semptomların özellikle gece kötüleşmesi ve aktivite ile ortaya çıkması, astım gelişimi için risk faktörlerinin olması ve kontrol edici tedaviye cevap vermesi yer almaktadır.

#### **2.5.1.2. Fizik Muayene**

Astımlı çocuklarda asemptomatik dönemde solunum sistemi muayenesi normal bulunabilir, fakat fizik incelemenin normal olması astım tanısını d ışlamaz. En sık rastlanan muayene bulgusu hava yolu obstrüksiyonunu gösteren hışıltı ve ronküslerdir. Solunum sesleri normal bulunan bazı astımlı hastalarda oskültasyon sırasında zorlu ekspirasyon yaptırılırsa ronküs işitilebilir (106).Ağır atak durumlarında hastalarda atağın

ciddiyetini gösteren siyanoz, uykuya meyil, konuşma güçlüğü, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler, intratorasik basınç artışı nedeni ile boyun venlerinde dolgunlaşma ve pulsus paradoksus ortaya çıkabilir. Çok ilerlemiş bir atak durumunda ise solunum seslerinin duyulamamasına bağlı olarak sessiz akciğer ile karşılaşılabilir (106,38).

### **2.5.1.3. Labarotuvan Bulguları**

#### **a. Spirometri**

Spirometri, hava akımı kısıtlanmasını ve geri dönüşlülüğü ölçmek suretiyle astım tanısını belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. Spirometrik ölçüm derin bir inspirasyonun sonunda zorlu bir ekspirasyon ile yapıldığından ve uyum gerektirdiğinden beş yaş ve altı çocuklarda teknik olarak erişkine uygun sonuçlar elde edilemeyebilir. Bu nedenle çocuklarda tanı için spirometri zorunluluğu yoktur. Ancak özellikle reverzibilitenin gösterilebildiği durumlarda tanı açısından katkısı büyüktür. Bu testle hastanın akciğer hacimlerinin yaşa, cinsiyetine, kiloya ve boyuna uygun normallerine oranı ölçülür. Bir spirometre cihazında astım tanı ve izleminde genellikle dört parametre kullanılır. FVC (maksimal bir inspirasyondan sonra zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi), FEV1 (zorlu ekspirasyonda ilk saniye içinde çıkarılan hava miktarı), PEF (ekspiratuar zirve akım hızı), %FEF25-75 (zorlu vital kapasitenin %25'i ile %75'i kadarki ortalama akım). PEF'in büyük bronşlar, FEV1'in büyük ve orta çaplı bronşlar, FEF25-75'in ise orta ve küçük çaplı bronşlar hakkında fikir verdiği kabul edilmektedir. Havayolu darlığını göstermede en iyi ölçüm FEV1/FVC oranıdır. Bu oran sağlıklı çocuklarda genellikle >0.90, erişkinlerde ise >0.75-0.80'dir. Daha düşük değerler havayolu obstrüksiyonuna işaret eder. Bir hastanın testinde obstrüksiyon saptandığında bu obstrüksiyonun bronkodilatör ile geri dönüşümlü olup olmadığının tespiti gerekir.

Zorlu ekspirasyum 1. saniye volümünün azalması havayolu obstrüksiyonun göstergesidir. FEV1 değerinin beklenen değerin % 80'inden düşük olması halinde obstrüksiyon düşünülmektedir. Astım tanısı konulabilmesi için genel olarak FEV1 değerinin bronkodilatör kullanımı

öncesinde saptanan değere göre geri dönüşlülük derecesinin %12 ve üzerinde ve/veya küçük havayollarındaki tıkanıklığı daha iyi gösteren zorlu vital kapasitenin %25'i ile %75'i arasındaki zorlu ekspiratuvar akımın (MEF 25-75) geri dönüşlülük derecesinin %25 ve üzerinde olması önemli bulgulardır. (107).

### **b. Bronş Provakasyon Testi**

Semptomların astımı düşündürdüğü fakat solunum fonksiyonlarının normal olduğu hastalarda spesifik (ev tozu akarı, polen allerjeni), nonspesifik (metakolin, manitol) uyarılara karşı veya egzersiz ile bronş provokasyonu astım tanısının konulmasına yardımcı olabilir. Ancak çocuklarda güvenlik nedeniyle sadece egzersiz provokasyon testi uygulanmaktadır. Bu test astım için duyarlıdır fakat özgül değildir yani testin negatif olması, inhaler kortikosteroid kullanmayan bir hastada, astımın ekarte edilmesi açısından yararlıdır fakat pozitif test her zaman hastanın astım olduğu anlamına gelmez. (108).

### **c. Epikutan allerjen deri prik testleri**

İn vivo olarak spesifik IgE antikorlarını tespit eden en duyarlı yöntemdir. Perkütan ve intradermal deri testleri olarak iki gruba ayrılır. Perkütan testler, çizdirme, delme ve prik testleridir. Doğru bir testin yapılabilmesi için ortamda spesifik bir allerjene karşı IgE antikor, mast hücrelerinden mediyatörlerin salınabilmesi, hastanın cildinin histamine cevap verebilmesi ve allerjen varlığı gereklidir. Allerjen en az iki reseptöre bağlı IgE molekülü ile köprüleşince başta histamin olmak üzere birçok mediyatör salınır. Histaminin etkisi ile ciltte kızarıklık ve kabarıklık reaksiyonu ölçülür. Birbirine dik olarak milimetrik cetvelle yapılan ölçümler sonucu 3 mm ve üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilir. Prik deri testi klinikte en sık kullanılan yöntemdir. Bir seferde 20-25 allerjen ile test yapılabilir. Önkola veya sırtta uygulanır. Hastaya pek rahatsızlık vermez. Beklenmeyen reaksiyon oranı düşüktür. 15 dakika gibi kısa bir sürede tamamlanır. İntradermal testler ise perkütan testlere göre 100 ile 1000 kat daha duyarlı olduğundan daha seyreltilmiş dozlardaki antijenlerle test yapılır (109).

#### **d. Serum Total Ig E Ve Allerjen Spesifik Ig E Düzeyleri**

Allerjik reaksiyonlarda primer antikor olarak görev yapan IgE düzeyi allerjik kişilerin serumunda yüksektir. İnternasyonal ünite (IU) olarak ölçülür. Serum IgE düzeyi, hayatın birinci yılından onuncu yılına kadar giderek yükselir, Yaş, genetik faktör, ırk, cinsiyet, hastalıklar, sigara ve allerjenlere maruziyete göre düzeyi değişir(184). Yüksek düzeyler allerjik astım tanısı koydurmadığı gibi, düşük düzeylerde tanıyı ekarte ettirmez. Spesifik IgE, total IgE' den daha değerlidir. Total IgE allerjik olayların dışında paraziter hastalıklarda, hiper IgE sendromunda, bronkopulmoner aspergillozda, bazı mantar ve viral enfeksiyonlarda yüksek olabilir (110)

RAST tekniği yaygın atopik dermatiti olanlarda, ürtikeri olanlarda, deri reaktivitesi düşük olan bireylerde, dermografizmi olanlarda, 5 yaş altındaki çocuklarda veya allerjik deri testlerinin yapılamadığı durumlarda uygulanır. Astımın tanısından ziyade hastalığın etiyojisini saptamada faydalıdır. Deri testinde yalancı negatiflik yapabilecek faktörlerden bağımsızdır. İntradermal deri testleri ile karşılaştırılırsa daha düşük duyarlılık gösterir(111)

#### **f. PA (Posteroanterior) Akciger Röntgeni**

Astım tanısı için diagnostik değildir. Özellikle astım dışında (yabancı cisim, pnömoni, kalp yetersizliği, pulmoner ve vasküler anomaliler, tüberküloz) saptanmasında önemlidir. Akut atak sırasında aşırı havalanma görülebilir. Bazen atelettaziler, infiltrasyonlar veya hava kacağı sendromu gibi komplikasyonlar saptanabilir

#### **g. Diğer Yöntemler**

Ekshale nitrik oksit (FeNO) ve karbon monoksit solunum yollarında inflamasyonu gösteren belirteçlerdendir ve özellikle okul öncesi çocuklarda astım tanı ve takibinde kullanılabilir (106,111, 45). Ancak maliyetin yüksek olması, klinik belirteçler ile zayıf korelasyonu ve sensitivite ve spesifitesinin düşük olması nedeniyle klinikte rutin kullanımı henüz önerilmemektedir (38).



## 2.5.2. Ayırıcı Tanı

Astımda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar hastanın yaş grubuna göre farklılık göstermektedir. Astımla ilişkili bir semptom olan hışıltı infant ve çocukluk döneminde en sık görülen klinik bulgudur. Aşağı yukarı çocukların % 20' si 1 yaşına, % 33' ü 3 yaşına, % 50' si de 6 yaşına kadar en az bir kez hışıltı atağı geçirebilir. Beş yaş altı çocuklarda hışıltı ve öksürük en sık görülen bulgulardır. Beş yaş altı çocuklarda hışıltının karakterine göre çocuklar gruplandırılarak incelendiğinde gelecekte astım gelişmesi hakkında fikir verebilmektedir (38).

**a. Erken Geçici Hışıltı:** İlk 3 yaşta ortaya çıkıp kaybolan hışıltıdır. Çocukların kendilerinde veya ailelerinde alerjik duyarlılığın işareti olabilecek bulgular yoktur. Erken doğum ve annenin gebelikte veya doğum sonrası sigara içmesi önemli risk faktörleridir (106,38).

**b. Persistan Erken Başlangıçlı Hışıltı (Non Atopik Hışıltı):** İlk 3 yaşta şikayeti olan, 3 yaşından sonrada enfeksiyonlarla birlikte hışıltı atağı geçirmeye devam eden çocuklardan oluşur. Akut üst solunum yolları ile ilgili tekrarlayan hışıltı olup genellikle atopi veya alerjik hastalık hikayesine rastlanmaz. Semptomlar sıklıkla okul döneminde de devam eder. İki yaş altı çocuklarda sıklıkla respiratuvar sinsityal virüs, daha büyük çocuklarda ise rinovirüs başta olmak üzere diğer viral etkenler hışıltı gelişimine neden olur (106,38).

**c. Geç Başlangıçlı Hışıltı (Atopik Hışıltı):** Üç yaş sonrası başlayan semptomlar sıklıkla çocukluk ve erişkin dönemde de devam eder. Özgeçmişlerinde genellikle atopi, atopik dermatit veya ailede alerjik hastalık hikayesi vardır. Adolesan dönemde yapılan incelemelerde semptomları erken dönemlerde başlayan çocukların solunum fonksiyonlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (106,38).

Beş yaş üstü çocuklarda ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene eşliğinde solunum fonksiyon testleri ile reversibilite, değişkenlik veya hava yolu aşırı duyarlılığının gösterilmesi ile astım tanısı konulur. Kistik fibrozis, anatomik

anormallikler (vasküler ring, trakeomalazi, bronkomalazi), yabancı cisim aspirasyonu ve gastroözofagial reflü bu yaş grubunda hışıltıya neden olabilecek diğer hastalıklardır ve mutlaka ekarte edilmeleri gerekir (113, 77).

İnfanlarda erken dönemde başlayan “hışıltıya” bronşa bası yapan bir vasküler halka, trakeoözofagial fistül ya da trakeobronkomalazi gibi konjenital anomaliyi akla getirmelidir. Bu durumlarda “hışıltı” gün boyu duyulur. Yemeklerden sonra ortaya çıkan ya da genellikle nokturnal özellikte olan “hışıltı”, kusmaları olmayan bebeklerde bile gastroözofagial reflüyü düşündürmelidir. Konjenital kalp hastalığı olan infanlarda kalp yetmezliğine eşlik eden refleks bronkokonstrüksiyon ve peribronşiyal ödem nedeniyle öksürük ve “wheezing” duyulabilir. Bronkopulmoner displazi veya viral enfeksiyonlara bağlı geçici bronşiyal hiperreaktivite gelişebilir. Bu enfeksiyonlar nadiren bronşiyolitisi obliterans ve irreversibl küçük hava yolu obstrüksiyonu ile sonuçlanır (106,38).

Bir yaşından sonra ortaya çıkan hışıltıya kronik otit, sinüzit gibi sık tekrarlayan yada persistan seyirli üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının eşlik etmesi immün yetmezlik ve siliyer disfonksiyonu düşündürmelidir. Birlikte bulunan gelişme geriliği ve malabsorpsiyonda kistik fibrozis akla gelmelidir. Alfa-1 antitripsin eksikliğinde pulmoner semptomlar geç yaşlarda ortaya çıkar(106,38).

Özellikle hışıltı ” ile aynı lokalizasyonda tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları ve öykü varsa yabancı cisim aspirasyonu düşünülmelidir. Bazı bölgelerde hipersensitivite pnömonisi, pulmoner parazitik enfestasyonlar ve tüberküloz kronik öksürük ve hışıltının sık görülen nedenlerindedir (106. Büyük çocuklarda psikojenik öksürük ve vokal kord disfonksiyonu astımla karışabili

**Tablo 4:** Çocukluk çağında kronik veya rekürren hışıltı ayırıcı tanısı

<b>Reaktif havayolu hastalığı</b>	İnfanıl astım Egzersizindüklediği astım Enfeksiyonla ilişkili hava yolu reaktivitesi Hipersensitivite reaksiyonu
<b>Allerjik bronkopulmoner aspergilloz</b>	
<b>Kalp hastalıkları</b>	Mitral stenoz Sol ventrikül yetmezliği
<b>Reaktif havayolu hastalığı</b>	İnfanıl astım Egzersizindüklediği astım Enfeksiyonla ilişkili hava yolu reaktivitesi Hipersensitivite reaksiyonu
<b>Dinamik havayolu kollapsı</b>	Bronkomalazi Trakeomalazi Vokal kord disfonksiyonu
<b>Aspirasyon</b>	Yabancı cisim GÖR Akalazya Trakeoözafajiyal fistül
<b>Havayolu basısı</b>	Vasküler ring Anormal indominate arter Pulmoner arter dilatasyonu Broniyal, pulmoner kist Lenf nodu (tüberküloz vb) Tümör (timoma, karsinoid)

	tümör vb) Bronşiyal sekresyon artışı Bronşit, bronşiektazi Kistik fibröz İmmotil silia sendromu İmmün yetmezlikler (özellikle IgA eksikliği) Vaskülit (Churg-Strauss sendromu vb) Lenfanjektazi Alfa-1 antitripsin eksikliği
<b>İntrinsik havayolu lezyonları</b>	Endobronşiyal tümör Endobronşiyal granülasyon dokusu Bronşiyal, trakeal stenoz (postentübasyon sendromu vb) Bronşiolitis obliterans Bronkopulmoner displazi sekeli Sarkoidoz

## 2.6. Astımın Sınıflandırılması

Önceden astım sınıflandırması şiddeti temel alınarak yapılmış ve semptomların sıklığı, bronkospazmın derecesi ve solunum fonksiyon testlerine göre intermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflandırılmıştır. Hasta ilk kez değerlendirildiğinde tedavi planlanmasında astım şiddeti yol göstericidir. Ancak unutulmamalıdır ki uygun tedavi alan bir astımlıda semptom sıklıkları çok azalmış veya

tamamen kaybolmuş olabilir. Astım şiddet derecesi hastalarda değişmez sabit bir bulgu değildir. Şiddet aynı hastada farklı zamanlarda farklı nedenlere bağlı olarak değişkenlikler gösterebilir. Bu sebeple astım şiddeti hem altta yatan hastalığın şiddetini hem de hastanın tedaviye verdiği yanıtı kapsmalıdır (23).

**Tablo 5:** Astımın şiddetine göre sınıflandırılması

	<b>İntermitan</b>	<b>Hafif persistan</b>	<b>Orta persistan</b>	<b>Ağır persistan</b>
<b>Semptomlar</b>	Haftada 1'den az	Haftada 1'den fazla günde 1'den az	Hergün	Hergün
<b>Alevlenmeler</b>	Hafif, kısa	Günlük aktivite ve uykuyu etkileyebilir	Günlük aktivite ve uykuyu etkileyebilir	Sık
<b>Gece semptomları</b>	Ayda 2'den az	Ayda 2'den fazla	Haftada 1'den fazla	Sık
<b>Solunum fonksiyon testleri</b>	FEV1 veya PEF $\geq$ %80	FEV1 veya PEF $\geq$ %80	Günlük inhale kısa etkili beta agonist kullanımı	Fiziksel aktiviteler de kısıtlanma
	PEF veya FEV1 değişkenliği $<$ %20	PEF veya FEV1 değişkenliği $<$ %20-30	FEV1 veya PEF %60-80 PEF veya FEV1 değişkenliği $>$ %30	FEV1 veya PEF $\leq$ %60 PEF veya FEV1 değişkenliği $>$ %30

## 2.7. Çocukluk Çağı Astım Kontrol Testi

Astım kontrol testinin 12 yaşından büyük ve 4-11 yaş grubu hastalarda ; astım kontrolünü belirleme yeteneğine sahip güvenilir ve geçerli olduğu gösterilmiştir (114).

Çocukluk Çağı Astım Kontrol Testi (C-AKT), astım kontrolünü değerlendiren 7 maddelik bir anketdir. Çocukların kendisi 4 soruya cevap verirken çocukların ebeveynleri 3 soru cevaplamaktadır. Anket sırasında çocuklar soruları üzgün ve gülümseyen yüz ifadesi resimleri arasından değişen cevap skalasını kullanarak cevaplamaktadır. C-AKT her soru için 1-5 arasında bir puanla skorlanmıştır. Toplam skorun 25 olması astımın iyi kontrol edildiği, 19 ve altında bir skor tedaviye başlanmasına ihtiyaç duyulduğu ve 15'den daha az bir skor ise tedavinin güçlendirilmesi gerektiği anlamına gelmektedir (115).

## 2.8. Astım Tedavisi

Astım tedavisinde hedeflenen, uzun dönemde kullanılan ilaçların yan etkisi olmaksızın; hastaların normal yaşamlarını sürdürebilmesidir. İdeal bir kronik astım tedavisinin amaçları;

- 1.Klinik semptomları en aza indirmek,
2. Atak sıklığını azaltmak,
3. Beta-2 agonist gibi akut tedavide kullanılan ilaç gereksinimini azaltmak,
4. Normal yaşam kalitesini sağlamak,
5. Akciğer fonksiyonlarını düzeltmek ve
6. Uzun süre kullanılması gerekli olan ilaçlarla oluşabilecek yan etkilerin en az düzeyde olmasını sağlamaktır (116).

Yenilenen astım rehberlerine göre hastanın daha sonraki takibinin hastalığın kontrol düzeyine göre yapılması önerilmektedir. Son önerilen

şema, kontrol altında, kısmen kontrolde ve kontrol edilemeyen astım şeklidir. Yeni tedavi başlanan astımlılar 4 haftada bir değerlendirilerek tedavinin yeterli astım kontrolü sağlayıp sağlamadığına bakılmalı, kontrol sağlanana kadar tedavi her değerlendirmede basamak yükseltilerek tekrar düzenlenmelidir (107). Tedavi, tüm yaş gruplarında hastalığın kontrol durumuna göre ayarlanmalıdır.

Kontrol altında olmayan bir hastada kontrolü sağlamak amacıyla tedavi ayarlanmadan önce hastanın tedaviye uyumu, inhaler tekniği doğru kullanıp kullanmadığı ve tetikleyici faktörler açısından değerlendirilmelidir. Tüm bunlar değerlendirildikten sonra kontrol sağlanamıyorsa kontrol sağlanıncaya kadar tedavi basamağı artırılmalıdır. Kontrol altına alınan ve en az 3 aydır kontrolde olan hastada ise kontrolü sağlayacak en düşük tedavi basamağı ve dozu belirlemek amacıyla tedavi azaltılır. Kronik astımdaki bu tedavi 'basamak tedavisi' olarak adlandırılır (116).

### **2.8.1. Astım Atak Ve Tedavisi**

Astımlı bir hastada, tetikleyici faktörlerle karşılaşma (allerjen maruziyeti, viral enfeksiyonlar, sigara/hava kirliliğine maruziyet, stres, egzersiz, nonsteroidal antiinflamatuvar ve beta bloker ilaçlar) ve/veya astım tedavisinin yetersiz, uygunsuz kullanımı gibi nedenler sonrasında nefes darlığı, öksürük, hırıltı, göğüste tıkanıklık, solunum güçlüğü gibi semptomların aniden ortaya çıkması ve solunum fonksiyonlarının bozulması "akut astım atağı" olarak tanımlanır (116). Alevlenmeler de, PEF ya da FEV1 değerlerindeki azalmalar ekspiratuar hava akımındaki azalmayı göstermektedir (117).

Akut astım atağında öncelikli hedef; bronkospazmı ortadan kaldırmak, hipoksiyi giderip inflamasyonu baskılamak olmalıdır

Astım atak şiddeti değerlendirildikten sonra ağır yani hayati tehlikesi olan ataklar mutlaka hastanede izlenmelidir. Ancak daha hafif ataklar ilk birkaç doz inhale bronkodilatör tedavi yanıtı göre hastane dışı izlenebilir.

Aşağıdaki tedaviler, alevlenmenin en hızlı şekilde ortadan kaldırılması için genellikle eşzamanlı olarak uygulanır:

**a.Oksijen:** Arteriyel oksijen satürasyonunun %95 olması için nazal kanülle, maskeyle ya da hood ile oksijen verilmelidir. Tatmin edici bir oksijen satürasyonunu sürdürebilmek için oksijen tedavisi puls oksimetreyle izlenerek titre edilmelidir.

**b. Hızlı etkili inhale  $\beta$ 2-agonistler:** Hızlı etkili  $\beta$ 2-agonistler düzenli aralıklarda uygulanmalıdır. Ağır astım alevlenmeleri olan hastalarda intravenöz  $\beta$ 2agonistlerin rutin kullanımını destekleyen herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (118).

**c. Ipratropiyum bromür:** Nebülize  $\beta$ 2-agonistle antikolinergik (ipratropiyum bromür) kombinasyonu kullanılmasının bu ilaçların tek başına kullanılmasından daha iyi bronkodilatasyon sağlayabildiği bildirilmektedir (119).

**d. Teofilin:** Hızlı etkili  $\beta$ 2-agonistlerin etkinliği ve görece güvenliliği göz önüne alındığında, teofilinin akut astım tedavisindeki rolü azdır (120).

**e. Sistemik glukokortikosteroidler:** Sistemik glukokortikosteroidler alevlenmelerin ortadan kalkmasını hızlandırır ve en hafif olanları dışında bütün alevlenmelerde kullanılmalıdır. Oral glukokortikosteroidler genellikle intravenöz uygulananlar kadar etkilidir ve bu yoldan uygulama daha az invazif ve daha ucuz olduğundan tercih edilir. Genellikle atakta günde 0,5-2 mg/kg dozda oral kortikosteroidin 3-5 günlük kullanımı yeterlidir (121). Bazı çalışmalarda yüksek doz inhale kortikosteroid kullanımı da etkin bulunmuş olmakla beraber maliyeti de düşünüldüğünde bu stratejinin önerilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (122).

**f. Magnezyum:** İntravenöz magnezyum sülfatın (genellikle günde 2 gr'lık tek bir infüzyon, 20 dakikada) astım alevlenmelerinde rutin kullanım için önerilmez; ancak FEV1'i hastaneye başvurduğunda beklenenin %25-30'u olan erişkinler, başlangıç tedavisine yanıt vermeyen erişkin ve çocuklarda, bir saat boyunca tedavi sonrasında FEV1 değeri beklenenin %60'ının üzerine



çıkmayan çocuklar dahil bazı ağır hastalarda hastaneye yatış oranını azaltmaya yardımcı olabilir (123).

## **2.8.2. Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**

### **2.8.2.1. Kontrol Edici İlaçlar**

Bu grup ilaçlar hava yollarındaki inflamasyonu baskımlarken semptomlarda düzelme, solunum fonksiyonlarında normalleşme, bronş hiperreaktivitesinde azalma ve hastanın yaşam kalitesinde artışa neden olurlar.

1-İnhale Steroidler

2-Lökotrien reseptör antagonistleri

3-Uzun etkili  $\beta$ 2-agonistler

4-Teofilin

5-Kromolin ve nedokromil (106,111)

#### **a.İnhale Kortikosteroidler**

İnhale kortikosteroidler persistan astım tedavisinde en etkili antiinflamatuvar ajandır. Çalışmalar inhale kortikosteroid tedavisinin astım semptomlarını azalttığını, hayat kalitesi ve akciğer fonksiyonlarını yükselttiğini, atak sıklığını-şiddetini ve astım mortalitesini azalttığını göstermiştir (124). Aynı zamanda havayolu aşırı duyarlılığını ve havayolundaki inflamasyonu azalttığı görülmüştür(125). inhale kortikosteroid tedavisi almayan hastalarda havayolu “remodelling” riskinin arttığı ve akciğer fonksiyonlarının azaldığı görülmüştür. Dolayısıyla inhale kortikosteroid tedavisinin uzun vadede astıma bağlı gelişen kalıcı değişiklikleri azalttığı söylenebilir. Çocuklarda yapılan çalışmalar düşük doz inhale kortikosteroid tedavisinin astım kontrolünü sağlamada ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirmede etkin olduğunu göstermiştir (124,126,127).

Serbest kortikosteroidler, hücre membranını geçerek sitoplazmik glukokortikosteroid reseptörleri ile birleşir. Bu aktivasyon sonucu hücre

nukleusuna gidip oradaki gen aktivasyonlarını engeller (128). Bronş mukozasında bulunan mast hücre, dendritik hücre ve lenfosit sayısını azaltır. T lenfositlerden ve makrofajlardan enflamatuar sitokin salınımını azaltır. Vazokortin isimli proteinin sentezini artırarak mikrovasküler permeabiliteyi önler. Çeşitli direkt ve indirekt etkilerle mukus sekresyonunu inhibe olur (129).

### **b. Uzun Etkili $\beta$ -agonistler**

Uzun etkili bronkodilatör ilaçlar salmeterol (parsiyel agonist) ve formoterol (tamagonist) esas olarak inhale kortikosteridlerle yeterince kontrol altına alınamayan astımda ilave ilaç olarak kullanılırlar. Her iki ilaç en az 12 saat etki süresine sahip olmakla birlikte formoterolün etkisi 5-10 dakikada, salmeterolün etkisi ise bir saat içinde başlar. Beta-2 reseptörlerini uyararak hava yolu düz kasının gevşemesine neden olurlar. Bronkodilatatör etkileri yanı sıra mast hücreleri ile bazofillerden mediatör salınımını önlerler, damar geçirgenliğini azaltırlar ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Ayrıca bronş düz kas hücre proliferasyonunu azaltır, anjiyogenezi azaltır, silia hareketlerini artırır. Ancak bu etkileri zayıf olup tek başına kullanılmalarını önlemektedir. Astımı suboptimal kontrol edilen ve inhale kortikosteroid kullanan hastalarda bu ilaçlar, steroid dozunu arttırmak yerine tedaviye eklenerek astımın kontrolü sağlanabilir (106,111).

### **c. Lökotrien Antagonistleri**

Lökotrien reseptör antagonistleri persistan astımın hafif formunda tek başına ya da daha ileri formlarında kortikosteroidlerle birlikte kullanılır. Genel olarak astım tedavisinde inhale kortikosteroidlere göre daha az etkilidirler . Lökotrien antagonistleri bronkospazm, kapiller permabilite artışı, ödem, mukus hipersekresyonu ve eozinofilik inflamasyonu azaltırlar.

Lökotrien reseptör antagonistleri astımlı hastalarda astım semptomlarını ve akciğer fonksiyonlarını düzeltir, ek  $\beta$ -agonist ihtiyacını azaltır. Yalnızca hafif astımı olanlarda monoterapi olarak etkin oldukları kabul

edilmektedir. İn hale kortikosteroidlerle birlikte kullanımı, kortikosteroidin dozunun düşülmesine olanak sağlamaktadır (106,38).

#### **d. Teofilin**

Teofilin, metilksantin grubundan, hafif antiinflamatuvar etkisi olan bronkodilatatör bir ilaçtır. Çocuklar ve erişkinlerde yavaş salınımlı teofilin preparatları kontrol edici ilaç olarak kullanılabilir. Alerjik inflamasyonda rol alan eozinofil ve T lenfositlerin sayısını azalttığı bildirilmiştir. Astımın kontrolünü sağlamak için düşük veya yüksek doz inhale steroid tedavisine eklendiğinde beklenen etki, steroidlere uzun etkili  $\beta$ 2agonist eklenmesi ile oluşan etkiden daha düşüktür. Bu nedenle inhale steroid ve  $\beta$ 2-agonist ilaçlarla kontrol altına alınamayan hastalarda tedaviye eklenebilir. Teofilin doz ile ilişkili yan etkilere neden olabilir, bu nedenle kullanımı sınırlıdır (106,110).

#### **e. Kromolin**

Sodyum kromaglikat ve nedocromil sodyum geçmiş dönemde yaygın olarak kullanılmakla birlikte antiinflamatuvar etkileri zayıf olması ve düşük doz inhale kortikosteroidten daha az etkili olmaları nedeniyle artık rutin kullanımda çok yer almamaktadır. Bir Cochrane derlemesi okul öncesi çocuklarda inhale Sodyum kromoglimat kullanımı ile plasebo kullanımı karşılaştırılmış ve yararlı etkileri görülmemiştir (130).

#### **f. Anti İg E**

İgE ye karşı geliştirilen ve insanda kullanıma uygun hale getirilen monoklonal bir antikordur. Dolaşımdaki serbest İgE' ye bağlanarak İgE' nin yüksek afiniteli reseptörüne bağlanmasını ve böylece alerjik inflamasyona neden olan medyatörlerin salınımını engeller. Anti İgE (omaliumab) orta veya ağır şiddetli astımı olan 12 yaşından büyük ağır astımlı hastalarda, ev tozu akarı gibi yıl boyu ortamda bulunan alerjenlere karşı duyarlılığı olan çocuklarda var olan tedaviler yetersiz kalıyorsa düşünülebilir. Ağır astımı olan hastalarda astım alevlenmelerini azalttığı, sistemik ve inhale steroid kullanımında azalma sağladığı ve yaşam kalitesini arttırdığı saptanmıştır

(106,131). Anti IgE tedavisinin kullanılması için total IgE düzeyinin 30-700 IU/ml arasında olması gerekir. 2-4 hafta aralıklar ile subkutan olarak uygulanır.

### **2.8.2.2. Rahatlatıcı İlaçlar**

#### **a. Kısa Etkili B2-Adrenerjik Agonistler**

Salbutamol ve terbütalin ülkemizde bulunan kısa etkili beta-2 agonistlerdir. Akut bronkospazmın tedavisinde mevcut en etkili bronkodilatatördürler. Bronş düz kasındaki beta-2 reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Bronş düz kaslarını gevşetmenin yanında, mukosilyer klirensi artırıcı, vasküler geçirgenliği azaltıcı ve hava yolu ödemi azaltıcı ve bazı hücrelerden medyatör salınımını baskılama fonksiyonları vardır . Bronkodilatatör etkileri 5-15 dakika içinde başlayıp 2-4 saat sürer. Bu nedenle astım nöbetinin tedavisinde ve egzersiz astımının önlenmesinde ilk tercih edilen ilaç grubudur. Bir astımlı hasta için az sayıda kısa etkili bronkodilatatör kullanım ihtiyacı olması başarılı bir astım tedavisinin uygulandığının değerli bir göstergesidir. Yüksek dozda sık kullanımları bronş düz kas hücrelerinde beta reseptör sayısında azalmaya yol açacağından ihtiyaç oldukça alınmalıdır. Tremor, taşikardi, QT aralığında uzama en sık yan etkileridir (106,38).

#### **a. İnhaler Antikolinergikler**

Bronkodilatatör olarak antikolinergik ajanlar  $\beta_2$  agonistlere göre daha zayıftır. Muskarinik reseptörleri bloke edip, hava yollarında kolinerjik sinirlerden asetil kolin salınımını bloke eder ve sonuç olarak bronş düz kasının vagal tonusunu azaltarak bronkodilatasyon yaparlar. Yalnızca refleks kolinerjik bronkonstriksiyonu önledikleri için astımlı hastalarda kısa etkili  $\beta_2$ -agonistlere göre bronkodilatör etkileri daha zayıftır ve daha geç ortaya çıkar (106). Ancak aktiviteleri daha uzun sürer ve genellikle 6-8 saate varır. Özellikle beta-2 agonistlere bağlı taşikardi, tremor gibi istenmeyen etkiler gösteren hastalarda kullanılmaları önerilir(132).

## **b. Oral Kortikosteroidler**

Kısa süreli sistemik glukokortikoid tedavisi orta ve ağır şiddetteki akut astım ataklarında semptomları hızla düzeltmek, belirtilerin tekrarlamasını önlemek ve atağın neden olabileceği morbidite ve mortaliteye engel olmak için kullanılmaktadır. Akut astımla hastaneye yatırılan çocuklarda yapılan çalışmalar oral yolla uygulanan glukokortikoidlerin intravenöz glukokortikoidler kadar etkili olduğunu göstermiştir (106,132).

## **2.9 Astım Kontrolü**

Astım kontrolü genel olarak hastalığın önlenmesi hatta iyileşmesi demektir. Fakat astım kontrolü denildiğinde hastalık semptomlarının kontrol altına alınması anlaşılmaktadır. Kontrol edici tedavi ile inflamasyonun azaldığı ve bu sayede klinik kontrolün sağlanabildiği düşünülmektedir. Astım kontrolünü değerlendirmede aktivite kısıtlamasının varlığı, gündüz ve gece semptomları, SABA ihtiyacı, atak sayısı ve yapabilen hastalarda SFT kullanılmaktadır. Kontrollü hastada tedaviyi azaltmaya gidilebilirken, kontrolsüz veya kısmi kontrollü hastalarda tedaviye uyum veya alerjik rinit, sinüzit ve GÖR gibi komorbid durumlar değerlendirildikten sonra tedavi basamağı artırılabilir.

**Tablo 6:** Astım kontrol düzeyleri

<b>Özellikler</b>	<b>Kontrol altında (aşağıdakilerin tümü olmalı )</b>	<b>Kısmen kontrol altında (bulgulardan birinin olması yeterli)</b>	<b>Kontrol altında değil</b>
<b>Gündüz semptomları</b>	≤2/hafta	>2/hafta	Kısmen veya kontrol altındaki bulgulardan 3 veya daha fazlasının bulunması
<b>Aktivitelerin kısıtlanması</b>	Yok	Var	
<b>Gece semptomları</b>	Yok	Var	
<b>Kurtarıcı ilaç kullanımı</b>	Yok	>2/hafta	
<b>Solunum fonksiyon testleri</b>	Normal	Beklenen veya kişisel değerin <%80i	
<b>Alevlenme</b>	Yok	Yılda 1 veya daha fazla	Herhangi bir haftada bir kez

## 2.10. Obezite

Obezite; vücudun kabul edilebilir ölçülerin üzerinde aşırı yağlanması durumudur. Obezite taramasında dünyada en çok kabul gören metod vücut

kitle indeksi (VKİ) hesaplamasıdır. Anormal VKİ yaş ve cinsiyete göre spesifik persentil eğrilerinde değerlendirilir. İki yaş üzeri çocuklarda VKİ, 85. persentilin üzerinde ise aşırı kilolu, 95. persentilin üzerinde ise obez veya aşırı kilolu, 99. persentilin üzerinde ise morbid obez olarak değerlendirilir (133). İki yaş altı çocuklarda ayına göre olması gereken kilonun  $> \% 85$ 'i fazla kilolu olarak adlandırılmakta, obez denilmemektedir (134). Nadiren primer bir hastalığa bağlı olarak gelişir, vakaların çoğunda belirlenmiş bir hastalık nedeni yoktur .

Son yıllarda obezitenin görülme sıklığı her yaş grubunda artmaktadır. Modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıklarında yağların ve karbonhidratların fazla miktarda tüketilmesi ve çocukların fiziksel aktiviteden uzaklaşarak televizyon ve bilgisayar oyunlarına yönelmeleri obeziteye yatkınlık oluşturmaktadır (135).

Dünya'da genel olarak toplam nüfusun  $\% 7$ 'sinin obez (yaklaşık 300 milyon kişi), bunun 2-3 katı nüfusun ise fazla tartılı olduğu tahmin edilmektedir. İngiltere de 2006 yılında 2-16 yaş çocuklarda obezite sıklığı  $\% 16$  olarak bildirildi. Bu veri ile birlikte 1987-2006 yılları arasında obezite sıklığının 2.5 kat arttığı görülmektedir ( 136). Benzer sonuçlar Amerika verilerinde de görülmektedir.

Ülkemizde yapılan saha çalışmalarında çocuklarda obezite prevalansı  $\% 9,7-12,8$  saptanmıştır. İstanbul ilinde yapılan bir çalışmada fazla tartılı olma prevalansının kızlarda 12-13 yaşlarında  $\% 21$ , erkeklerde 11-12 yaşlarında  $\% 27$  ile en yüksek düzeye çıktığı görülmüştür (137). Cinaz ve arkadaşları Ankara il merkezinde 614 yaş arası 12.589 okul çocuğunda yapmış oldukları çalışmada obezite prevalansını  $\% 7,5$ , fazla tartılı çocuk prevalansını ise  $\% 6,3$  olarak saptamıştır (138).

Çocuklukta obezite en sık yaşamın ilk yılı, 5-6 yaş arası ve puberte döneminde artış göstermektedir. Obez çocukların 1/3'ü, obez adolesanların ise  $\% 80$ 'i erişkin yaşa ulaştıklarında da obez kalmaktadır. Diğer yandan erişkin yaşlarda görülen obezite olgularının  $\% 30$  kadarında başlangıcın çocukluk çağlarına dayandığı bilinmektedir (139).

Çocuklarda obezite çok faktörlüdür. Genetik eğilim, kültürel, çevresel ve davranışsal farklılıklar enerji alımı ile enerji harcaması arasındaki dengeyi bozarak obezitenin oluşumuna neden olur.

Obezite patogenezinde pek çok gen bozukluğunun rol aldığı bilinmektedir. Bazı ailelerde obezitenin daha sık görülmesi ve ikizlerde yapılan çalışmalar genetik faktörlerin obezite etyopatogenezinde rolü olduğunun göstergesidir. Yine de kalıtımın etkisini aile içi ortam faktöründen arındırmak güçtür. Çocuğun obez olma şansı; her iki ebeveyn obez ise %80, sadece biri obez ise %40, her ikisinde obez değilse %14'dür (139).

Obezite gelişiminde ailenin eğitim ve gelir düzeyi, çocuğun aktivasyon derecesi ve televizyon seyredilmesine ayrılan süre önemli risk faktörleridir. Televizyon izlemenin hem enerji harcamayı azaltmak hem de enerji alımını artırmak (atıştırmak ve diğer olumsuz yeme alışkanlıkları) gibi ikili olumsuz etkisi vardır(139). Araştırmalar annenin eğitim düzeyi düştükçe çocuklarında obezite görülme sıklığının arttığını göstermektedir .Gelişmiş ülkelerde obezitenin düşük sosyoekonomik gruplarda daha sık olması bu kesimde beslenme ve sağlıkla ilgili bilgi eksikliğinin daha yaygın oluşuna, aktivite azlığına ve yüksek kalorili gıdaların ucuzluğuna bağlanmaktadır (140).

Anne sütü ile beslenmenin obezite oluşumunu önleyici etkisi iyi bilinmektedir . Süt çocukluğu döneminde mama ile beslenme, zamanından önce ek gıdalara ve yapay beslenmeye geçilmesi obeziteyi kolaylaştırır (139).

Süt çocukluğu dönemindeki hızlı ağırlık artışı çocukluk obezitesi riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. VKİ'nin erken çocukluk döneminde (24-54 ay arası) 85. persentilin üzerinde olması 12 yaşında fazla kilolu olabilme olasılığını 5 kattan fazla artırır (141).

Epidemiyolojik çalışmalar, süt çocukları, çocuklar ve ergenlerdeki kısa uyku süresinin obezite gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (142).

Çok yaygın olarak kabul edilen vücut yağı hesaplama metodu; kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine



bölümü ile elde edilen VKİ'dir. Hesaplanan VKİ; yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş persentil eğrilerinde 95. persentil ve üzerinde ise obezite, 99. persentilin üzerinde ise morbit obezite olarak değerlendirilir. İki yaş altı çocuklar için VKİ kullanılamaz.

Deri kıvrım kalınlığı ölçümü hızlı, basit ve ucuz bir yöntemdir. Vücut yağı ile korelasyon gösterir. VKİ ile birlikte kullanıldığında etkinliği artar (143).

Bel/kalça oranı vücut yağını değerlendirmede indirekt bir metod olup özellikle kardiovasküler ve metabolik risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (144).

Vücut yağının ölçümü bioelektrik empedans, DEXA, tomografi ve dansitometre gibi yöntemler ile de yapılabilir. Ancak bu yöntemler pratikte çok fazla kullanım alanı bulamamıştır (145).

Çocukluk yaş grubunda kullanılabilen başlıca ilaçlar orlistat, metformin ve octreotittir. Orlistat; gastrik ve pankreatik lipaz enzim inhibitörüdür, yağların emilimini inhibe ederek kalori alımını engeller. Gastrointestinal sisteme ait yan etkiler bildirilmiştir. Tedavi süresince 25-(OH) vitamin D düzeylerinin izlemi ve multivitamin kullanımı önerilmektedir. Metformin; biguanid grubundan insülin duyarlılığını arttıran, hiperinsülinemiyi azaltan bir ilaçtır. İnsülin direnci olan ergenlerde 6 ay süre ile 0,5 ile 1,5 g/gün bölünmüş dozlarda kullanımı önerilmektedir. Gastrointestinal sisteme ait yan etkileri, laktik asidoz, hipoglisemi tariflenmiştir. Octreotid; somatostatin analogudur, insülin sekresyonunu baskılar, hiperinsülinemiyi önler. Hipotalamik obezite tedavisinde önerilmektedir. Kolelitiazis, diyare, karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkileri tariflenmiştir (146).

## **2.11. Obezite Ve Astım**

Obezite ve astım halk sağlığı üzerine önemli etkileri olan yaygın hastalıklardır. Son dönemlerde her iki hastalığın prevalansında paralellik gösteren artışların görülmesi, epidemiyolojik olarak aralarında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür (43). Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme incelemesinde, Amerika Birleşik Devletleri' nde 20 yaş ve üzeri erişkinlerin

%65' inin şişman veya obez olduğu, 1988-1994 ile 1999-2000 yılları arasında ise %10'luk bir artış olduğu gösterilmiştir(147). Öte yandan, 1980 ile 1996 yılları arasında bireylerin kendi bildirdiği astım prevalansı %73,9 artmıştır. Bazı araştırmacılar obezitenin astım riskini artırdığını ve zor kontrol altına alınan astım hastalığına yol açtığını öne sürmüştür, bazıları ise bu duruma kuşkuyla yaklaşmıştır .Chen ve arkadaşları Kanada'da, 1994- 1995 ve 1995-1996 yıllarında iki siklus halinde toplam 9149 kişiye anket uygulamıştır. Çalışmanın başlangıcında kadınlarda VKİ artışı ile astım insidansındaki artış arasında ilişki saptanırken erkeklerde saptanmamıştır.Obezitenin erişkinlerde astım gelişiminde risk faktörü olduğu çalışmalarla desteklenmektedir. Bu konu ile ilgili 1990'dan bu yana otuzu aşkın kesitsel ve vaka-kontrol çalışma yayınlanmıştır. Bunlardan üçü hariç diğerlerinde obez ve kilolularda astım prevalansında artış görüldüğü vurgulanmıştır (13, 148,149,150).

Bu çalışmalar içinde en büyük seride, Nystad ve arkadaşları tarafından 1963- 2002 arasında 135.000 Norveçli bireye sağlık taraması yapılmıştır. Astım riskinin erkeklerde VKİ >20, kadınlarda VKİ>22 olduğunda arttığı saptanmıştır.  $25 < VKİ < 30$  olduğunda erkeklerde her bir birim artış astım riskini % 10 artırırken kadınlarda % 7 artırmaktadır. Sonuç olarak her iki cinsiyette de artmış risk saptanmıştır (151).

Obezite astım fenotipini direkt olarak çeşitli yollarla etkileyebilir:

- 1- Direkt mekanik etki ile
- 2- İmmün yanıtı artırarak
- 3- Genetik mekanizmalarla
- 4- Cinsiyete özel etkilerle (hormonal etkiler) .

### **2.11.1. Mekanik Etki**

Obezitede fazla yağ dokusunun göğüs kafesi üzerine bası yapması, göğüs duvarına yağ infiltrasyonu ve pulmoner kan akımının artması solunum yolu kompliyansında azalmaya neden olur. Pulmoner kompliyansa azalma olması solunum sırasında oksijen tüketiminin artmasına ve dispne artışı

yol açar. Obez kişiler zayıflara göre daha hızlı ve daha düşük tidal hacimlerle solurlar. Sonuç olarak güçlü bronkodilatatör mekanizma bozulur, bu durum artmış hava yolu duyarlılığına ve hava yolu akımında azalmaya neden olur (152). göğüs duvarındaki elastikiyetin değişmesine bağlı fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalır. Düşük fonksiyonel rezidüel kapasite ve düşük akciğer volümü havayollarındaki düz kasların normal parasempatik tonusta bile aktive olmasına neden olmaktadır. Obez insan ve farelerde izlenen diğer bir mekanik değişiklik ise özellikle spontan solunumda, tidal volümün azalmış olmasıdır. Obeziteye bağlı bu azalma, hava yolu düz kaslarında kasılma ve daralma ile hem FVC'nin hem de FEV1'in azalmasına neden olmaktadır. Astımın aksine, obezlerde FEV1/FVC oranı korunur ya da artar. Önemli olarak pek çok obez kişide sırtüstü yatar pozisyonda normal solunum sırasında havayollarında daralma izlenir ve bu durum arteriyel parsiyel oksijen basıncını düşürür. Bu hipoksemik dönemler, yağlı dokuda lokal hipoksiye neden olarak sistemik inflamasyonun oluşmasına katkıda bulunur (153). Lazarus ve ark., çocuklarda FVC ve FEV1'in yağsız vücut ağırlığı ile paralel olarak arttığını not etmiştir(154)

### 2.11.2. İmmunolojik Etkiler

Obezitede yağ dokusunun artması sistemik proinflamatuvar mekanizma yollarının aktivasyonu ile sonuçlanır. Obez bireylerin yağ dokuları leptin, tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6), transforming growth faktör- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) ve C-reaktif protein gibi birçok proinflamatuvar molekülü ekspresyon eder. Adipoz doku, dolaşımdaki IL-6'nın %30'unun yapımından sorumludur (152,155). Adipoz doku tarafından salınan majör sitokinlerden biri olan TNF- $\alpha$ , bronş epitel hücreleri tarafından Th2 tip sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-6, IL-12) yapımını artırır. TNF- $\alpha$  inflamasyon yolağı astım ve obezite için ortaktır ve her iki durumun birarada olduğu durumlarda daha aktif olması beklenebilir. Ayrıca, TNF- $\alpha$  adipoz dokudaki diğer genlerin ekspresyonunda da değişikliğe neden olabilir, adipoz kültürlerinde leptin, adiponektin ekspresyonunu artırabilir (152,155). Hayvanlar

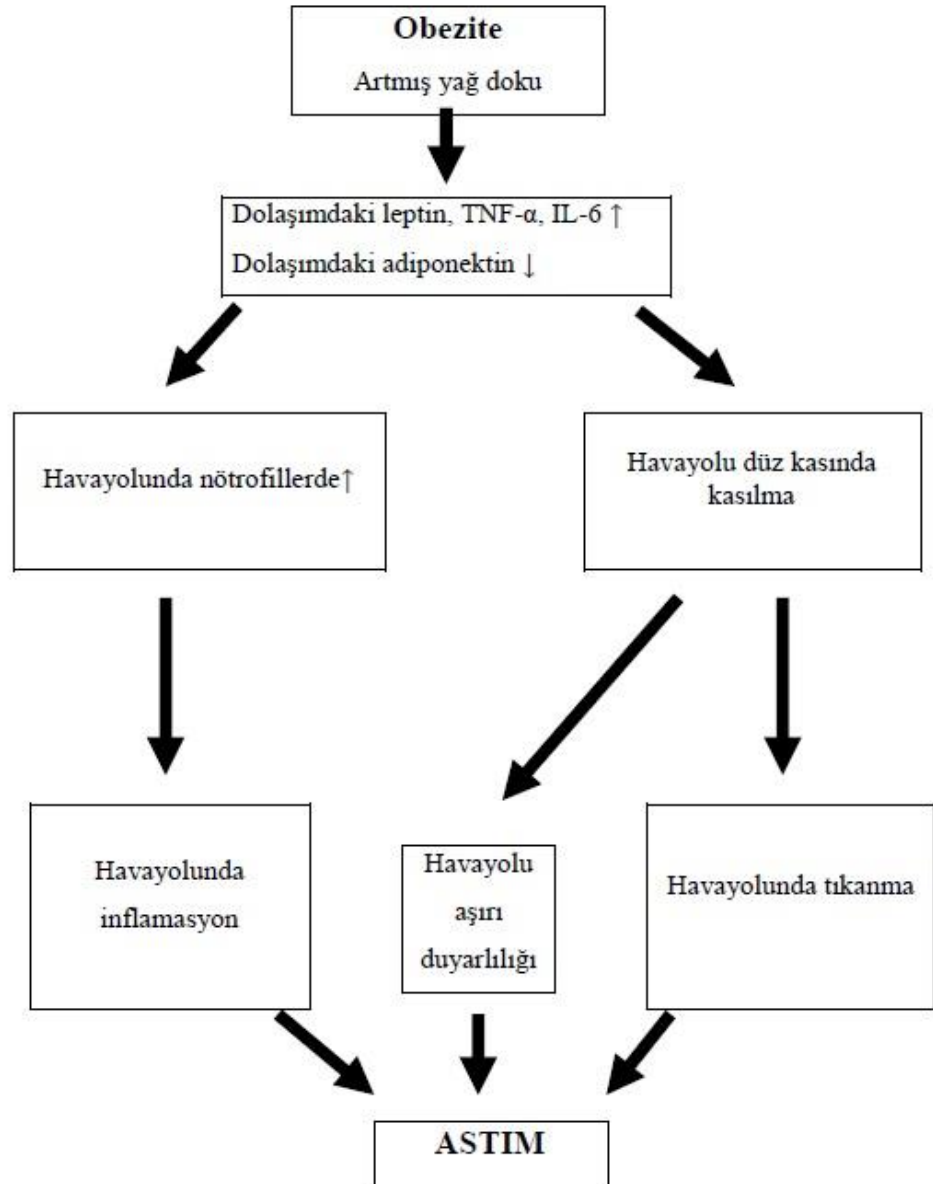
ve insanlarda yapılan araştırmalarda obezitenin eotaksinekspresyonuna etkisi de gösterilmiştir. Obez farelerde adipoz dokununstromal/vasküler kısmında eotaksin mRNA düzeylerinin zayıf farelere gredaha yüksek olduğu saptanmıştır. Obez insanlarda da eotaksin dzeylerininzayıflara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ve kilo kaybetmeleriyle plazma eotaksin düzeylerinde düşme grlmştir. Obezite ile ilişkili olarak eotaksinde meydana gelen bu artış astım riskinde veya astım şiddetindeartmada rol oynayabilir (152,155).

Leptin adipositler tarafından yapılan bir proteohormondur. Hipotalamusdaki zel reseptörlere bağlanarak iştaha azaltarak, enerjikttimini ise arttırarak etki gösterir. Serum leptin düzeyleri BKİ ile pozitifkorelasyon gösterir ve vücudun yağ kitlesini yansıtır. Leptinin primer grevivcut yağ dokusunun regülasyonu olmasına rağmen aynı zamanda birproinflamatuvardır. Leptin T lenfositleri apopitozdan korur ve T hcreproliferasyonunu ve aktivasyonunu ayarlar; aynı zamanda T hücre profilinegenellikle Th1 fenotipine kaydırır(253,256)Yapılan çalışmalarda leptinin yağ dokusundan TNF- $\alpha$  ve İL-6 gibiproinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyardığı tespit edilmiştir. İL-6 hava yoluremodellingi ve fibrogenezis üzerinde lokal etkilidir. TNF- $\alpha$  ise hava yoluduarına inflamatuvar hücrelerin gücünü kolaylaştırır ve endotelialhcrelerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırır. Hayvanmodellerinde leptinin bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısındaki makrofaj kkenliinflamatuvar proteinleri modüle ettiği ve böylece leptinin İL-6, İL-12 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler aracılığı ile obez bireylerde astım gelişimine katkıda bulunduğubelirtilmiştir (152,155).

Adiponektin, dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda bulunan biradipokindir. Adipositler adiponektinin en önemli kaynağıdır fakat leptindeolduğu gibi obezite ile birlikte serum düzeyleri artmaz. Antiinflamatuvarzellikleri vardır. Obezitede düşük, anoreksia nevrozada ise yksekadiponektin seviyelerine eğilim vardır. Adiponektin TNF- $\alpha$ , IL-6 yapımınıazaltır, antiinflamatuvar özellikteki IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti gibisitokinlerin yapımını uyarır (156).Ayrıca adiponektin, endotelial adezyon

molekölü ICAM-1 ve vasküler hücre adezyon molekülü 1'in indüksiyonunu TNF- $\alpha$  veya resistin yoluyla azaltabilir. Adiponektinin akciğerlerdeki allerjik inflamasyonu azaltma potansiyeli vardır (155)

**Şekil 3:** Astım-obeziye ilişkisi (156)



### 2.11.3. Genetik Etkiler

Epidemiyolojik çalışmalar astım ve obezite arasında genetik ilişki saptamıştır. Obezite ile ilişkili genlerin bazıları astım ile ilgili genlerin bulunduğu kromozom bölgelerinde yer almaktadır. Genom çalışmaları, 5q, 6p, 11q ve 12q kromozom bölgelerinin astım kalıtımında etkili olduğunu göstermektedir. Obezite genleri de aynı bölgelerde yer almaktadır. Hem astım, hem de obezitede  $\beta$ 2-adrenerjik reseptör ve TNF- $\alpha$  genleri önemli rol oynamaktadır. Kromozom 5q31-q32 lokalizasyonundaki  $\beta$ 2-adrenerjik reseptör genindeki bir polimorfizm, astımlılarda havayolu duyarlılığı, serum IgE yüksekliği ve obezite ile ilişkili bulunmuştur. Glukokortikoid reseptör geni de yine bu lokalizasyonda yer almaktadır. TNF- $\alpha$  geni ise kromozom 6p21.3'de yer alır ve bu genin 308-G/A polimorfizmi çocukluk çağı hışıltı, astım ve bronş hiperreaktivitesiyle ilişkilendirilmiştir (153)

### 2.11.4. Cinsiyete Özel Etkiler

Astım, obezite ve cinsiyet ilişkisinde; kadınlarda astım ve obezite ilişkisi saptanıp erkeklerde saptanmayan, kadınlarda erkeklerden daha güçlü ilişki saptanan birçok kesitsel ve longitudinal çalışma mevcuttur (157). Yalnızca üç çalışmada ise erkeklerde kadınlardan daha güçlü bir ilişki saptanmıştır (158).

Astım ve obezite ilişkisi erişkin kadınlar ve postpubertal kızlarda daha belirgin bulunmuştur. 19126 erişkin kadında obez olgularda nonobez kadınlara göre astım riskinin 1,8 kat arttığı saptanmıştır. Bayanlarda daha yüksek izlenen leptin düzeylerinin inflamasyonu artırabileceği düşünülmüştür (159).

Patogeneizde; obezitede artmış androjen düzeylerine rağmen periferik aromatisasyon ile adipoz doku stromasında androstenedion östron'a; testosteron östrojen'e dönüşmektedir. Obez bireylerde Seks Hormon Bağlayan Globülin (SHBG) düşüşü duyarlı dokularda östrojen artışı ile sonuçlanmaktadır. Menstruel siklus esnasındaki tepe östrojen düzeyleri astmatik kadınlarda pulmoner fonksiyonlarda düşüş ve semptomlarda artış ile sonuçlanmaktadır. Son çalışmalarda gösterildiğine göre östrojen uygulaması Th1 hücrelerin Th2 hücrelere dönüşümüne yol açmaktadır (160). Diğer çalışmalarda gösterildiğine göre östrojen IL-4 ve IL-13 yapımını, eozinofillerin

ortama çağrılmasını ve degranülasyonunu artırmaktadır (161). Bu bulgular astım için tipik değişikliklerdir.

Astım obezite ilişkisini açıklayabilecek diğer bir olasılık da; hormonların etkisine bağlı astım insidansında artış olabileceğidir. Obez bireylerde artmış olan androjenler yağ dokusu stromasında aromatoz enzim aracılığı ile östrojene dönüşmektedir. Obez bireylerde sex hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerinde azalma olması duyarlı dokularda östrojen artışına neden olmaktadır. Çalışma sonuçlarına göre östrojen Th1 hücrelerinin Th2 hücrelerine dönüşümüne neden olmakta, IL-4 ve IL-13 yapımını, eozinofillerin ortama çağrılmasını ve degranülasyonunu arttırmaktadır. Yine obez bireylerde progesteron düzeylerinde azalma olması beta-2 reseptör fonksiyonunu etkileyerek bronş düz kas hücrelerinin gevşemesinde azalmaya neden olmaktadır. Tüm bu bulgular astım gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (152,155).

Obezite ve astım ilişkisine ait epidemiyolojik verilere göre erişkinlerde ve çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda fazla kilolu veya obez ( $VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ ) bireylerde astım prevalansının arttığı bildirilmiştir. Cottrell ve ark. (33) tarafından geniş bir çocuk popülasyonunda yapılan çalışmada, astım prevalansının VKİ persantil değerlerine paralel olarak artış gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, okul çağı çocuklarından oluşan bir popülasyonla yapılan prospektif çalışmalarda da astım sıklığının obezite varlığında artış gösterdiği bildirilmiştir (17,18). Epidemiyolojik çalışmalar obezitenin astım prevalansını ve insidansını artırdığını göstermiştir. Astım prevalansı ve insidansı obez çocuklarda, erişkinlerde özellikle kadınlarda giderek artmaktadır (16). Astımlı obez hastalarda, obez olmayan astımlılarla kıyaslandığında daha fazla semptom vardır. Astımlı obez hastalarda tedaviye yanıt azalmıştır. Astımlı obez hastalarda morbidite artmıştır. Bir yüzyıldan daha fazla süredir astım ve obezite arasındaki risk araştırıldığı halde altta yatan mekanizma tam belli değildir (16,17) Lugogo ve arkadaşları derlemelerinde obezitenin astım kontrolünün kötü olmasına, tedaviye yanıtı ve morbiditenin artmasına neden olduğuna vurgu yapmışlardır. Aynı derlemede obezitenin sistemik inflamasyonla karakterize olduğu ve sistemik

inflamasyonun; hava yolu inflamasyonunun artmasına neden olduğu belirtilmiştir(18)Astım ve obezite sıklığı tüm dünyada artmaktadır. Her ikisi de önemli halk sağlığı sorunudur.

## 2.12. İmpuls osilometri

İmpuls osilometri, osilasyon tekniklerinin bir çeşididir. Akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan kolay, noninvaziv bir yöntemdir. İşlem hasta kooperasyonu gerektirmediğinden küçük çocuklarda ve erişkinlerde kullanılabilir. Farklı frekanslarda ölçüm olarak spirometriden daha ayrıntılı bilgi sağlar. Spontan ve sakin solunumda solunum sisteminin impedansı, rezistansı ve elastikiyet kapasitesi ölçülebilir. Santral ve periferik havayolları arasındaki farkı göstermeye ve küçük havayollarındaki erken değişiklikleri göstermeye olanak sağlar.

Ölçüm sırasında, hastanın pnömotakografa bağlanmış ağız parçasından normal nefes alıp vermesi istenir. Burnu klips ile kapanır. Üst solunum yolu şantından kurtulmak için ellerini yanaklarına bastırması istenir. Solunum rahatsa kayıda başlanır. En az 30 sn ölçümden sonra manuel olarak veya 90 sn de otomatik olarak durdurulabilir.

IOS cihazının çalışma şekli, cihazının baş kısmından, küçük basınç dalgaları sn de 5 kez olacak şekilde yayılır, bu şekilde örneklem sayısı artar. Basınç dalgaları, ağız, orofarenks, larenks, trakea, büyük ve küçük havayollarına doğru ilerler. Akciğer dokularında gerilme ve elastik genişleme ortaya çıkar. Gerilme sonucu ters basınç oluşur ve geri dönüşte solunum sisteminin impedansını (Zrs) belirler. Basınç sinyalleri değişik frekanslarda, kare dalgalanmalar şeklinde gider.(5- 30 Hz) Düşük frekanslı dalgalar (5Hz) akciğerin periferine kadar giderken, yüksek frekanslı sinyaller (20Hz) üst hava yollarına ilerler. Bunun sebebi, insan göğüs kafesinin şekli, büyüklüğü ve doku dağılımından dolayıdır.

İmpuls osilometride ölçümde kullanılan empedans (Z), solunum sistemi boyunca bir basınç dalgası oluşturmak için gereken güçlerin toplamıdır. Empedansı oluşturan iki ana etmen direnç (Rezistans-R) ve



genişleyebilme gücüdür (Reaktans-X). Belirli frekanslar arasında (5-20 Hz) ölçülür ve adlandırılır. Örneğin; R ve X, 5 Hz de ölçüldükleri zaman R5 ve X5 olarak belirtilir. Ölçüm sırasında bu değerler her solunumda eş zamanlı olarak kaydedilir.

Direnç (R), basınç dalgasının havayolu içine iletilmesi için gerekli enerjidir. Tüm havayolları, akciğer ve göğüs dokusunun direncinden oluşur. Düşük frekanslı dalgalar akciğerin periferine ilerlediğinden tüm pulmoner sistem özellikle de distal hava yolları hakkında bilgi verir. Yüksek frekanstaki dalgalar ise üst hava yollarında kalır ve ana hava yolları ile ilgili bilgi verir. Distal hava yolu hastalıklarında R5'deki artış R20'den fazladır. Ana hava yolu tıkanıklıklarında ise R5 ve R20 eşit oranda artar.

Genişleyebilme (X), basınca karşı oluşturulan genişleyebilme miktarıdır. Basınç dalgalarının iletimini sağlayan havayollarının hareketi ve akciğer dokusunun genişleyebilme (elastik recoil) durumudur. Düşük frekanslarda akciğer pasif olarak genişler, esnekliği yüksektir ve genişleyebilme gücü düşüktür. Frekans arttıkça akciğerlere dağıtılan enerji miktarı artar ve akciğerler pasif genişlemeden aktif gerilmeye geçer. Bu olay balon şişirmeye benzer. İlk başta verilen az miktardaki hava, balonun rahat genişlemesini sağlar. Devam eden hava akımına karşılık verilen genişleyebilme gücünün artmasıyla beraber gerilme görülür. Ancak zamanla verilen hava, dirence ve sonrasında da geri tepmeye neden olur. Akciğerler pasif genişlemeden aktif gerilmeye geçtiği frekansta bu olay için gerekli basınç ile elastik genişleyebilme gücü bir noktada birbirine eşitlenir. Genişleyebilme gücünün sıfırlandığı bu frekansa rezonans frekansı (Fres) denir. Göğüs kafesinin büyüklüğü ve doku yapısıyla ilişkilidir .

Reaktans alanı (AX) ; 5 Hz ve rezonans frekansı arasında reaktans eğrisini altında kalan alandır. Reaktan değerlerinin toplanması ile elde edilir.

“Coherence” yani uygunluk, hava akımı ile basınç arasındaki uyumdur. Bu değer İOS ölçümlerinin güvenilirliğini yansıtır. Eğer akciğerlere giren hava akımı ile refleks olarak oluşan basınç dalgası arasında uygunsuzluk varsa “Coherence” düşük olacaktır. Okul öncesi çocuklar için belirlenmiş değerler

bulunmamakla beraber, standart olarak 120 örneklem alınan 30 saniyelik bir test için; 5 Hz de 0,6 veya daha fazla, 10 Hz de 0,8 ve daha fazlası uygunluk için kabul edilen değerlerdir (162).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. Çalışma Grubu**

Bu araştırmaya, Mayıs- Ağustos 2018 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları ve Çocuk İmmunolojisi ve Allerjik Hastalıklar Bilimdalı polikliniklerine astım tanısı ile başvuran üç ila 10 yaş arasındaki 110 çocuk başvuru sırasına göre dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) 3-10 yaş arasında yeni astım tanısı almak ya da astım tanısıyla izlemde olmak.
- 2) Son 1 hafta içinde bronkodilatör tedavi kullanmamış olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1) Son 1 hafta içinde bronkodilatör tedavi kullanmış olması,
- 2) Son bir hafta içinde astım atak tanısı ile tedavi görmüş olmak
- 3) Astım yanında gastroözofageal reflü hastalığı, kistik fibrozis, immünyetmezlik gibi solunum fonksiyonlarını etkileyebilecek tanıların bulunması

#### **3.2. Çalışma Dizaynı ve Etik Kurul**

Bu kesitsel bir araştırmadır. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve onaylanmıştır (karar no:20.478.486-050). Her olgunun ebeveynine çalışma ile ilgili aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır

### 3.3. Data Toplama

Çalışmaya alınan olguların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet), doğum kilosu, gestasyonel yaşı, doğum şekli, anne sütü alma zamanı, ne zamandan beri astım nedeni ile takipli olduğu, alerji öyküsü (SPT sonucu), yıl içinde kaç atak öyküsü olduğu, profilaktik tedavi alıp almadığı, ailede sigara içen birey varlığı, ailede alerji öyküsü olup olmadığı ve vücut ağırlığı, boyu, BMI verileri kayıt edilmiştir. Hastanın astım kontrol durumunu değerlendirebilmek için her çocuğa astım kontrol testi yapılmıştır.

#### 3.3.1. Vücut Ağırlığı ve Boy Ölçümü

Astım tanısı alan çocukların vücut ağırlıkları dijital, kalibrasyonu çabuk bozulmayan çocuk servisinde kullanılan terazi (Biasys marka) ile; boyları ise 80-200 cm arasında ölçüm yapabilen, çocuk servisinde kullanılan boy ölçüm cihazı (Seca marka) ile ölçüldü.

Ağırlık ölçümü sırasında kalın giysiler ve ayakkabılar, boy ölçümü sırasında da ayakkabılar çıkartıldı.

Olguların boy ve vücut ağırlığı ile VKİ yüzdelerini değerlendirmek için 2-18 yaş arası Türk çocukları için cinse göre belirlenen VKİ yüzdeleri kullanıldı. VKİ %90 persentil ve üzerinde olan olgular obez kabul edildi.

#### 3.3.2. Solunum Fonksiyon testi ölçümü

Çalışmaya alınan olgulara Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Solunum ve Allerji polikliniğinde bulunan IOS cihazı (Jager MS-IOS (master screen IOS, care fusion / Germany)) ile test yapıldı. Ölçüm olgular otururken yapıldı, olguların burnu bir mandal ile kapatıldı ve olgulara cihaza takılı ağızlık ile ağızdan nefes alıp verilmesi anlatıldı. Üst solunum yolu şantından kurtulmak için yaşı küçük çocuklarda ailesinden yaşı büyük çocuklarda kendisinden ellerini yanaklarına bastırması istendi. Testin birkaç solunum siklusunu kapsamasına ve en az 30sn kadar sürmesine dikkat edildi. Olgular testten önce oturtularak dinlendirildi ve olgulara test sırasında ağızlığı tüm ağızı ile

boşluk kalmayacak şekilde kavraması ve sakin bir şekilde nefes alıp vermesi gerektiği anlatıldı. Ölçümde, pnömotografa bağlı ağız parçasından normal nefes alıp veren hastaya 5-30 Hz frekanslar arasında basınç dalgaları uygulanır, bu dalgalar küçük ve büyük hava yollarına ilerler. Hastadan yansıyan basınçlar ile havayolu direnci (R/rezistans) ve elastikiyet kapasitesi (X/reakstans) elde edilir. Hasta eforu gerektirmeden bu yöntemde, 5,10,20 Hz frekansta da rezistans (R5,R10,R15,R20) ve reaktans (X5, X10, X15,X20) değerleri kaydedildi.

### **3.3.3. Astım Kontrol Değerlendirmesi**

Olgulara, astımının kontrol düzeyini belirlemek için, ÇİSAKT(Çocuklar için Solunum ve Astım Kontrol Testi) uygulandı. Anket son dört haftadaki semptom sıklığı, semptomlara bağlı gece uyanmaları ve aktivite kısıtlılığı, son üç ayda hangi sıklıkta bronkodilatör ilaç kullanıldığı ve son bir yıl içerisinde oral kortikosteroid kullanımına yönelik beş madde içerir. Her bir maddenin puanı 0-20 arasında, toplamda alınan puan ise 0-100 arasında değişir. Yüksek puanlar hastalık kontrolünün iyi olduğunu gösterirken, 80 puanın altı olası solunum problemlerine işaret ederek hekim için uyarıcı olur.

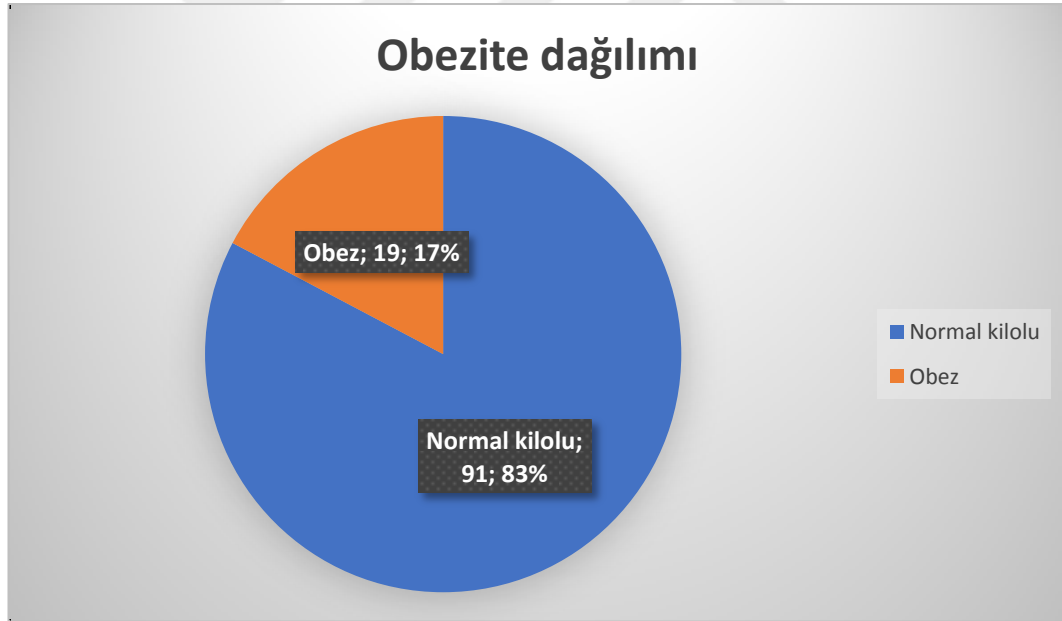
### **3.4. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz SPSS 24,0 programı ile yapıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sayım tipi değişkenler için Ki-kare, ölçüm tipi değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yaş ve cinsiyete uyarlanmış değerler Lojistik Regresyon analizi ile elde edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Solunum ve Alerji Anabilim dalınca daha önce takipli veya yeni tanı alıp takibe giren 3-10 yaş arasında 110 olgu alındı. 110 astımlı hastanın 91'i (%82,7) obez olmayan, 19'unun (%17,3) ise obez olduğu belirlendi

**Şekil 4:** Olguların obezite durumuna göre dağılımı



**Şekil 5:** Olguların cinsiyet ve obezite durumuna göre dağılımı



#### 4.1. Sosyodemografik özellikler

Obez olmayan gruptaki olguların yaş ortalaması 79,4 ay, obez gruptaki olguların yaş ortalaması 93 ay olarak saptandı. Yaş ortalamaları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,034$ ). Tüm olguların 72'si (%65,5) erkek, 38'i (%34,5) kız hastalardan; obez olmayan grubun 57'si (%62,6) erkek, 34'ü (%37,4) kız, obez gruptaki olguların ise 15'i (%78,9) erkek, 4'ü (%21,1) kız hastalardan oluşmaktaydı. Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p=0,17$ )

**Tablo 7:** Çalışmaya alınan olguların sosyodemografik özellikleri (sayısal ve yüzdesel veriler)

	Normal kilolu (n=91)	Obez (n=19)	P
Cinsiyet (Erkek)*	57 (62,6)	15 (78,9)	0,17**
Gestasyonel yaş (Preterm)*	11 (12,1)	3 (%15,8)	0,450**
Doğum şekli (NSVY)*	58 (63,7)	12 (63,2)	0,962**
Doğum ağırlığı (Düşük doğum ağırlığı)*	9 (9,9)	2 (10,5)	0,603***
Ailede alerji öyküsü (var)*	47 (51,6)	12 (63,2)	0,360**
Sigaraya maruziyet (var)*	56 (61,5)	9 (47,4)	0,25**

\*Sayı (%)

\*\*Pearson Chi-square

\*\*\*Fisher's exact test



**Tablo 8:** Çalışmaya alınan olguların sosyodemografik özellikleri (ortalama veriler)

	Normal kilolu (n=91)	Obez (n=19)
Yaş (ay)*	79,4 ±19,4	93,0±29,5
Doğum ağırlığı (g)	3200,8±603,7	3353,9±540,3
Gestasyon yaşı (ay)	38,7±2	38,5±2,3
Kaç ay anne sütü aldığı	15,2±8,1	19,9±10,6
Vücut ağırlığı (kg)	22,1±5,7	31,3±11,3
Boy (cm)	117,4±20,1	123,8±17,2
VKİ	15,2±1,5	21,0±3,0

\*Değerler ortalama ± standart deviasyon olarak bildirilmiştir

Obez olmayan gruptaki olguların 9 (%9,9)'unda 2500gr altı doğum öyküsü mevcutken, 82 (%90,1 )'inde 2500gr üstü doğum öyküsü mevcuttu; obez olan gruptaki olguların ise 2 (%10,5)'inde 2500gr altı doğum öyküsü mevcutken, 17(%89,5)'inde 2500gr üstü doğum öyküsü mevcuttu. Düşük doğum ağırlıklı ya da normal doğum ağırlıklı doğum açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,603).

Obez olmayan gruptaki olguların 11 (%12,1)'ünde prematüre doğum öyküsü mevcutken, 80 (%87,9 )'inde miad doğum öyküsü mevcuttu; obez olan gruptaki olguların ise 3 (%15,8)'ünde prematüre doğum öyküsü mevcutken, 16 (%84,2 )'ında miad doğum öyküsü mevcuttu. Prematüre ya da

miad doğum açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,450).

Obez olmayan gruptaki olguların 33 (%36,3)'ünde C/S doğum öyküsü mevcutken, 58(%63,7)'inde NSVY doğum öyküsü mevcuttu; obez olan gruptaki olguların ise 7 (%36,8)'inde C/S doğum öyküsü mevcutken, 12 (%63,2)'inde NSVY doğum öyküsü mevcuttu. C/S ya da NSVY doğum açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,962).

Obez olmayan gruptaki olguların anne sütü alma süresi ortalama  $15,2 \pm 8,1$  ay; obez olan gruptaki olguların anne sütü alma süresi ortalama  $19,9 \pm 10,6$  ay saptandı. Anne sütü alma açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,110).

Obez olmayan gruptaki olguların 47 (%51,6)'inde yakınlarında alerjik hastalık varken, 44 (%48,4)'ünde saptanmadı; obez olan gruptaki olguların ise 12 (%63,2)'inde yakınlarında alerjik hastalık varken, 7 (%36,8)'sinde saptanmadı. Yakınlarında alerjik hastalık görülmesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,360)

Obez olmayan gruptaki olguların 35 (%38,5)'inde sigaraya maruziyeti yokken, 47 (%51,6)'sinde annenin ya da babanın sigara içtiği, 9 (%9,9)'unda hem annenin ve hem de babanın sigara içtiği; obez olan gruptaki olguların ise 10 (%52,6)'unda sigaraya maruziyeti yokken, 4 (%21,1)'ünde annenin ya da babanın sigara içtiği, 5 (%26,3)'inde hem annenin ve hem de babanın sigara içtiği saptandı. Sigaraya maruziyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,026)

**Tablo 9:** Olguların sigara maruziyetine göre dağılımı

	Normal kilolu (n=91)	Obez (n=19)	p
sigaraya maruziyeti yok	35 (38,5)	10 (52,6)	0,026**
anne ya da baba sigara içiyor	47 (51,6)	4 (21,1)	
anne ve baba sigara içiyor	9 (9,9)	5 (26,3)	

#### 4.2. Olguların klinik özelliklerinin gruplar arasında dağılımı

**Tablo 10:** Olguların klinik özelliklerine göre özellikleri ( ortalama veriler)

	Normal kilolu (n=91)	Obez (n=19)
Astım tanısı aldığı yaş	5,2±1,6	5,4±2,1
Son 1 yıl içinde kaç kere astım atak nedeniyle plansız hastane başvurusu olduğu	3,1±2,5	2,8±2,4
ÇİSAKT puanı	91,7±13,5	90±13,1

\*Değerler ortalama ± standart deviasyon olarak bildirilmiştir

**Tablo 11:** Olguların klinik özelliklerine göre özellikleri ( sayısal ve yüzdesel veriler)

	Normal kilolu (n=91)	Obez (n=19)	p
alerji testi (pozitif)*	17 (28,3)	6 (42,9)	0,227**
Astım kontrolü yok (ÇİASAKT<80)*	17 (18,7)	4 (21,1)	0,514**
Astım profilaktik tedavi (evet)*	78 (85,7)	19 (100)	0,072**
Son 1 yıl içinde planlanmayan poliklinik başvurusu (var)*	75 (82,4)	16 (84,2)	0,577**

\*Değerler sayı(%) olarak ifade bildirilmiştir

\*\* Fisher's Exact Test

Obez olmayan gruptaki olguların astım tanısı aldığı yaş ortalama  $5,2 \pm 1,6$  yıl; obez olan gruptaki olguların astım tanısı aldığı yaş ortalama  $5,4 \pm 2,1$  ay saptandı. Astım tanısı alma yaşları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,763$ ).

Obez olmayan grupta obez olan grup alerjik duyarlılık (SPT ile) açısından karşılaştırıldı. Obez olmayan grupta olguların 11 (%18,3)'inde polene duyarlılık, 5( %8,3)'inde ev tozu akarı duyarlılık, 1 (%1,7)'inde çoklu duyarlılık varken, 43(%71,7)'ünde alerjik duyarlılığın olmadığı; obez olan gruptaki olguların ise 2 (%14,3)'sinde polene duyarlılık, 2 ( %14,3)'sinde ev tozu akarı duyarlılık, 2 (%14,3)'sinde çoklu duyarlılık varken, 8 (%57,1)'inde olmadığı saptandı. Bu değerler ile yapılan analizde çapraz tablonun %50'sinde beklenen değer 5'in altında olduğundan Ki-Kare geçersiz kabul

edilip gruplama daraltılmıştır. (Alerji var/yok şeklinde) Obez olmayan grupta olguların 17 (%28,3)'sinde alerjik duyarlılık varken, 43(%71,7)'ünde alerjik duyarlılığın olmadığı; obez olan gruptaki olguların ise 6 (%42,9)'sında alerjik duyarlılığın olduğu, 8(%57,1)'inde olmadığı saptandı. Gruplar arasında alerjik duyarlılık açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,227).

Obez olmayan gruptaki olguların bir önceki yıl içinde astım atak nedeniyle plansız hastane başvurusu ortalama  $3,1\pm 2,5$  kez; obez olan gruptaki olguların bir önceki yıl içinde astım atak nedeniyle plansız hastane başvurusu ortalama  $2,8\pm 2,4$  kez saptandı. bir önceki yıl içinde astım atak nedeniyle plansız hastane başvurusu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,656).

Obez olmayan gruptaki olguların ÇİSAKT puanı ortalama  $91,7\pm 13,5$  yıl; obez olan gruptaki olguların ÇİSAKT puanı ortalama  $90\pm 13,1$  ay saptandı. ÇİSAKT puanı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,423).

Obez olmayan grupla obez olan grupta ÇİSAKT skoruna göre astımın kontrol altında olma durumu (ÇİSAKT >80) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0,514)

Obez olmayan grupla obez olan grup; koruyucu ilaç kullanımı açısından karşılaştırıldı. Obez olmayan grupta olguların 78 (% 85,7)'inin koruyucu ilaç kullandığı, 13 (% 14,3)'ünün kullanmadığı saptanırken; obez olan grupta ise olguların 19 (%100)'ünün koruyucu ilaç kullandığı saptandı. Gruplar arasında koruyucu ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,072).

### 4.3. Obezitenin IOS sonuçları üzerine etkisi

IOS X20 değeri obezite varlığında daha düşük saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. ( $p=0,029$ ) Ancak, Lojistik Regresyon modeline yaş ve cinsiyet ile birlikte eklendiğinde istatistiksel anlamlılığını kaybetti. ( $p=0,052$ )

**Tablo 12:** Çalışmaya alınan olgularda obezite ile IOS sonuçları ilişkisi\*

	Normal kilolu (n:91)	Obez (n:19)	p**
IOS X5	55,83	47,83	0,323
IOS X10	56,97	42,14	0,067
IOS X15	56,74	43,31	0,097
IOS X20	41,89	26,33	0,029
IOS R5	54,44	54,78	0,967
IOS R10	54,97	52,14	0,726
IOS R15	55,67	48,64	0,384
IOS R20	31,46	40,96	0,181
IOS AX	51,55	66,11	0,069
IOS Z5	54,38	55,08	0,931

\*Değerler ortalama sıralama (mean rank) olarak bildirilmiştir

\*\* Mann-Whitney U testi

#### 4.4. Düşük doğum ağırlığının IOS sonuçları üzerine etkisi

IOS sonuçları doğum ağırlıkları açısından karşılaştırıldığında düşük doğum ağırlıklı doğan grupta IOS R5 ( $p=0,026$ ), IOS R10 ( $p=,025$ ), IOS R15 ( $p=,028$ ), IOS Z5 ( $p=,021$ ) değerleri normal ağırlıklı doğan gruptan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük saptandı.

**Tablo 13:** Çalışmaya alınan olgularda doğum ağırlığı ile IOS sonuçları ilişkisi\*

	Normal Doğum Ağırlığı (n=99)	Düşük Doğum Ağırlığı (n=11)	p**	%95***
IOS X5	56,12	40,23	0,111	0,109-0,122
IOS X10	55,87	42,41	0,177	0,171-0,185
IOS X15	55,46	46,05	0,345	0,340-0,359
IOS X20	39,55	39,00	0,951	0,954-0,961
IOS R5	52,24	74,45	0,026	0,022-0,028
IOS R10	52,23	74,50	0,025	0,022-0,029
IOS R15	52,27	74,14	0,028	0,027-0,033
IOS R20	39,12	43,36	0,637	0,636-0,655
IOS AX	52,83	64,23	0,248	0,246-0,263
IOS Z5	52,16	75,14	0,021	0,018-0,024

\*Değerler ortalama sıralama (mean rank) olarak bildirilmiştir

\*\* Mann-Whitney U testi

\*\*\*%95 Güven aralığı

#### 4.5. Ailede alerjik hastalık öyküsünün IOS sonuçları üzerine etkisi

IOS sonuçları yakınlarında alerjik hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında yakınlarında alerjik hastalık görülmesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ailede alerji olanlarda IOS X5 ( $p=0,035$ ) ve IOS X10 ( $p=0,033$ ) daha yüksek, IOS AX ( $p=0,040$ ) ve IOS Z5 ( $p=0,046$ ) daha düşük bulundu.

**Tablo 14:** Çalışmaya alınan olgularda yakınlarında alerjik hastalık varlığı ile IOS sonuçları ilişkisi\*

	Ailede alerjik hastalık yok (n=51)	Ailede alerjik hastalık var (n=59)	p**	%95***
IOS X5	61,34	48,60	0,035	0,031-0,039
IOS X10	61,42	48,53	0,033	0,028-0,035
IOS X15	60,45	49,37	0,067	0,059-0,069
IOS X20	43,69	35,90	0,130	0,120-0,133
IOS R5	48,26	59,88	0,055	0,050-0,059
IOS R10	49,86	58,50	0,153	0,148-0,162
IOS R15	51,14	57,40	0,301	0,299-0,317
IOS R20	34,14	44,10	0,053	0,051-0,060
IOS AX	47,31	59,66	0,040	0,035-0,043
IOS Z5	48,02	60,09	0,046	0,043-0,051

\*Değerler ortalama sıralama (mean rank) olarak bildirilmiştir

\*\* Mann-Whitney U testi

\*\*\*%95 Güven aralığı



#### 4.6. Sigaraya maruziyetin IOS sonuçları üzerine etkisi

IOS sonuçları sigaraya maruziyet açısından karşılaştırıldığında sigaraya maruziyeti olan grupta IOS R20 değeri maruz olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. (p=0,025)

**Tablo 15:** Çalışmaya alınan olgularda sigaraya maruziyet ile IOS sonuçları ilişkisi\*

	Sigaraya maruziyet var (n:65)	Sigaraya maruziyet yok (n:45)	p**	%95***
IOS X5	48,06	46,86	0,832	0,816-0,836
IOS X10	43,67	51,85	0,147	0,137-0,155
IOS X15	43,61	51,92	0,141	0,136-0,154
IOS X20	30,34	38,00	0,108	0,099-0,115
IOS R5	51,72	42,70	0,110	0,104-0,120
IOS R10	52,55	41,76	0,056	0,050-0,062
IOS R15	51,87	42,53	0,098	0,093-0,109
IOS R20	37,93	29,70	0,077	0,077-0,092
IOS AX	50,11	43,53	0,234	0,234-0,256
IOS Z5	52,01	42,38	0,085	0,086-0,102

\*Değerler ortalama sıralama (mean rank) olarak bildirilmiştir

\*\* Mann-Whitney U testi

\*\*\*%95 Güven aralığı

#### 4.7. Profilaktik ilaç kullanımının IOS sonuçları üzerine etkisi

IOS sonuçları koruyucu ilaç kullanım açısından karşılaştırıldığında koruyucu ilaç kullanan grupta IOS X20, koruyucu ilaç kullanmayan gruptan düşük saptandı. Sonuçlarda gruplar arasında koruyucu ilaç kullanımını açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ( $p > 0,002$ ).

**Tablo 16:** Çalışmaya alınan olgularda profilaktik tedavi kullanımı ile IOS sonuçları ilişkisi\*

	Profilaktik tedavi alıyor (n:97)	Profilaktik tedavi almıyor (n:13)	p**	%95***
IOS X5	17,31	14,19	0,347	0,353-0,378
IOS X10	14,89	17,54	0,423	0,418-0,444
IOS X15	14,50	18,08	0,280	0,287-0,311
IOS X20	10,03	17,44	0,016	0,011-0,017
IOS R5	15,56	16,62	0,749	0,746-0,768
IOS R10	15,00	17,38	0,471	0,481-0,507
IOS R15	14,39	18,23	0,246	0,240-0,263
IOS R20	12,44	12,63	0,951	0,969-0,977
IOS AX	17,42	14,04	0,307	0,301-0,325
IOS Z5	15,69	16,42	0,826	0,830-0,848

\*Değerler ortalama sıralama (mean rank) olarak bildirilmiştir

\*\* Mann-Whitney U testi

\*\*\*%95 Güven aralığı

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda obez gruba kontrol grubuna göre IOS sonuçlarında anlamlı farklılık saptandı. Ayrıca pasif sigara maruziyeti olan, ailesinde atopi öyküsü olan, düşük doğum ağırlıklı doğum öyküsü olan ve profilaktik ilaç kullanım öyküsü olan gruplarda da IOS sonuçlarında anlamlı farklılıklar saptandı. IOS sonuçları obstruktif durumu destekler veriler ile uyumlu idi. IOS sonuçlarını etkileyen faktörlerden obezite, pasif sigara maruziyeti, ailede atopi öyküsü ve düşük doğum ağırlık öyküsü astım için risk faktörleridir ve çalışmamızın sonucu bu veriyi desteklemektedir, bu risk faktörlerine sahip grupta solunum fonksiyon testlerinde bozulma saptanmıştır. Profilaktik ilaç kullanım durumu ise kontrolsüz astım hastalarını işaret etmekte olup çalışmamız sonucu kontrolsüz hastalardaki SFT bozukluğunu desteklemektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar obezitenin kendisinin solunum fonksiyonu üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir ve bazı çalışmalar obezitenin astım gelişimi için bir risk faktörü olduğunu önermektedir (163). Vücut kütle indeksinin (BKİ), spirometri sonuçlarında çok az etkili olduğu gösterilmişken, ekspiratuar rezerv hacmi ve fonksiyonel kapasite obez kişilerde normal kilolu kişilerle karşılaştırıldığında azalmıştır. Vücut kütle indeksinin (BMI), çeşitli akciğer volüm ölçümleri ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir ve obezite, astımlı hastalar arasında daha düşük akciğer fonksiyonu ve daha fazla komorbidite ile ilişkilendirilmiştir (164).

Erişkinlerde aşırı kilolu / obezite ile pulmoner fonksiyon arasındaki ilişki iyi tespit edilmiş gibi görünmekte ve çoğu çalışma aşırı kilolu ve obezite hastalarında FVC ve FEV1'de bir azalma tespit etmiştir (165). Bununla birlikte, çocuklarda aşırı kilolu ve akciğer fonksiyonu arasındaki ilişki daha az açıktır. Sistematik incelemeler, akciğer volümlerinde önemli bir azalma ve

kilolu ve obez çocuklarda artmış FVC ve FEV1'i göstermiştir (166). Birkaç çalışma düşük akışları bildirmediği halde, bazı çalışmalar çocuklardaki vücut kütle indeksi (BMI) artışı ile akciğer volümleri ve akışları üzerinde olumsuz bir etki tespit etmiştir (167). Daha yakın zamanlarda, sağlıklı ve astımlı çocuklardan ve ergenlerden çeşitli kohortların bir araya toplanması, kilolu veya obezitenin başlangıçtaki FVC, TLC ve FEV1'e göre daha yüksek ve azalan maksimum akışlara ve FEV1 / FVC'ye bağlandığını doğrulamıştır (168).

Biz çalışmamızda 3-10 yaş arası astım tanılı hastalarda IOS tekniğini kullanarak obezitenin solunum fonksiyon testlerine etkisini göstermek istedik. Obezitenin astımda solunum fonksiyon testleri üzerine etkisini araştıran birçok çalışma olmakla birlikte mevcut çalışmalarda genelde spirometri kullanılmıştır ancak bu işlem, hasta performansını gerektirdiğinden yapımında ve yorumlanmasında zorluklar yaratmaktadır. Ayrıca spirometri belli bir yaş üstüne uygulanabilir ve bu çalışmalar için kısıtlılık yaratan faktörlerden biridir. Çocuklarda akciğer fonksiyonlarını ölçebilmek için noninvaziv yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu amaçla biz de araştırmamızda IOS tekniğini kullanarak daha küçük olguları da çalışmaya dahil ederek daha kapsamlı bir analiz yapmayı amaçladık.

Obezitede fazla yumuşak dokunun göğüs kafesine basan ağırlığı, göğüs duvarına yağ infiltrasyonu ve pulmoner kan akımında artış sonucu solunum yolu kompliyansı azalır. Pulmoner kompliyansa düşme solunum sırasında artmış oksijen tüketimine, dispnede subjektif artışa yol açar. Ayrıca obezite, hava yolu akımında azalma, hem zorlu ekspiryumda birinci saniye volümünde [Forced Expiratory Volume 1st Second (FEV1)] hem de zorlu vital kapasitede [Forced Vital Capacity (FVC)] düşmeye neden olur. Böylelikle FEV1/FVC oranı astımlılarda olduğu gibi değişmez. Obez kişiler zayıflara göre daha hızlı frekansta daha düşük tidal hacimler ile solur ve sonuçta, bu güçlü bronkodilatör mekanizma bozulur ve artmış hava yolu duyarlılığına yol açabilir (76). Çalışmamızda obez olan grupta IOS X20 değeri kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük saptandı ( $p=0,029$ ). Reaktans (X), solunum sistemin elastikiyetini gösterir. Reaktans hem periferik havayolu

tıkanıklığı olduğunda hem de intersitisyel fibrozis gibi akciğerin sertliğine neden olan durumlarda azalır. Çalışmamızda obez olgularda X20 değerinin düşük olması obezitede fazla yumuşak dokunun göğüs kafesine basan ağırlığı, göğüs duvarına yağ infiltrasyonu ile açıklanabilir.

Çalışmamızda IOS sonuçları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum cinsiyetin SFT üzerine negatif bir etkisi olmaması ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Pasif sigara maruziyetinin solunum yolu morbiditesini arttırdığı daha önce başka çalışmalarca da defalarca gösterilmiştir. Murin S ve arkadaşlarının yaptığı, sigara dumanına maruz kalma ve astım ilişkisi, 0-5 yaşları arasında 4331 çocukta değerlendirildiği bir çalışmada incelenmiş, anneleri en az yarım paket sigara içen çocuklarda toplam 2,1 kat daha fazla astım görülme riskinin olduğu; ilk yaşta ise bu riskin 2.6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (169) Astımlı çocuklarda pasif sigara maruziyeti semptomların sıklığını artırmaktadır. Birçok longitudinal çalışmada pasif sigara maruziyeti; astımın başlaması, prevalansı ve şiddeti için önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Kulig ve ark., postnatal sigara dumanına maruz kalmanın yaşamın ilk üç yılında hışıltı gelişimi, yedi yaşından sonra ise astım gelişimi için risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir (170). Bakırtaş ve ark., yedi-on altı yaş arasındaki çocuklarda obezite ve alerjik solunum yolu hastalığı ilişkisini inceledikleri araştırmada obez olan grupla kontrol grubu astım risk faktörleri açısından değerlendirilmiş; iki grup arasında evde sigaraya maruziyet açısından anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir (171). Türkiye’de yapılan bir çalışmada astımlı olgularda obez olan grup ile obez olmayan grup arasında pasif sigara maruziyeti açısından karşılaştırılmış olup astımlı obez grupta maruziyet daha yüksek bulunmuştur. Bizim Çalışmamızda astımlı olguların pasif sigaraya maruziyeti sorgulanmıştır. Obes olan grupta %47,4’ünde pasif sigara maruziyeti ve obez olmayan grupta %61,5’inde sigara maruziyeti saptandı. Detaylı analiz yapıldığında obez olan grupta anne ve babanın birlikte sigara kullanım öyküsü %26,3 olup normal grupta bu durum % 9,9 olarak saptandı ve obez grupta anlamlı yüksek olarak saptandı. Pasif sigara

maruziyeti açısından evet-hayır şeklinde sınıflandırıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. IOS sonuçları sigaraya maruziyet açısından karşılaştırıldığında sigaraya maruziyeti olan grupta IOS R20 değeri maruz olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,025$ ). Üst havayollarında meydana gelen direnç artışı kendini rezistans değerinde artış ile gösterir. Santral hava yolu tıkanıklığı R20'deki artış ile karakterizedir. Çalışmamızda sigara maruziyetine kalan olgularda R20 değerindeki artış, pasif sigara maruziyeti olan astımlı olguların daha sık, şiddetli atak geçirme öyküleri olması şeklinde yorumlandı.

Literatürde yapılan birçok çalışmada ailede atopi öyküsünün olmasının, çocukta astım gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Ailede atopi öyküsü olmayan çocuklarda aeroalerjenlere karşı duyarlaşma riski %16 iken, ailede atopi öyküsü olanlarda bu risk %39'a (%50-%70'e kadar artabilir) çıkmaktadır. Akçay ve ark., Denizli ilinde 2009 yılında 3000 çocukla yaptığı çalışmada ailelerinde atopi öyküsü olan çocuklarda, ailelerinde atopi öyküsü olmayan çocuklardan anlamlı olarak daha yüksek astım sıklığı tespit etmişlerdir (172). London ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ailede astım ve allerji bulunan çocuklarda astım riskinin arttığı, ayrıca bu çocuklarda astımın daha erken başladığı ve daha şiddetli seyrettiği görülmüştür (173). Bakırtaş ve ark.'ın, yedi-on altı yaş arasındaki çocuklarda obezite ve astım ilişkisini inceledikleri araştırmada obez olan grupla kontrol grubu astım risk faktörleri açısından değerlendirmeye alınmış; iki grup arasında ailede astım açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir(171). Yine Türkiye'de yapılan bir çalışmada obez olan ve olmayan astımlı olgular arasında ailede atopi öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda obez olan grupta %63,2'sinde ailede atopi saptanırken, obez olmayan grupta %51,6'sında ailede atopi saptandı. Yakınlarında allerjik hastalık görülmesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. IOS sonuçları yakınlarında allerjik hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ailede allerji olanlarda IOS X5 ( $p=0,035$ ) ve IOS X10 ( $p=0,033$ ) daha yüksek, IOS AX ( $p=0,040$ ) daha düşük bulundu. Bu durum küçük

havayollarında obstrüksiyon ile uyumlu bulundu. Bu sonuç ailesinde atopi öyküsü olan olgularda astımın daha erken başlaması ve astım ataklarının daha şiddetli seyretmesine bağlandı.

Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda atopi ve alerjik hastalıklar arasında yakın ilişki olduğu bulunmuştur (75). Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada serum total IgE düzeyi 32 IU/ml'den düşük olanlarda astım saptanmazken, IgE değeri 1000 IU/ml'den büyük olanların %36'sında astım tespit edilmiştir (76).

Batılı ülkelerde özellikle okul çağındaki astımlı çocuklarda atopik duyarlaşma oranı oldukça yüksektir. Ancak obezite ile atopi arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların bir kısmında obezite ya da VKİ artışı ile astım arasında ilişki olmasına karşın atopik duyarlaşma ile ilişki saptanamamıştır (150). Bazı çalışmalarda ise özellikle kız çocuklarda VKİ yüksekliği ile atopik duyarlaşma birlikteliği bulunmuştur (174). Bakırtaş ve ark. , 1-17 arasındaki çocuklarda obezite ve astım ilişkisini inceledikleri araştırmada obez olan grupla kontrol grubunu astım risk faktörleri açısından değerlendirmeye almış; obez olan grupta atopi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır(171). Çalışmamızda obez olan grupta %42,9'unda atopi, obez olmayan grupta %28,3'ünde atopi saptanmıştır. Obez olan olan grupta atopi kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. IOS sonuçları alerjik duyarlılık (SPT ile) açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum astım gelişmesinde atopi her ne kadar predispozan bir faktör olsa da seyrinde ve prognozunda profilaktik önlemler ön plandadır ve kontrollü astım hastalarında atopi öyküsü mevcut olsa bile SFT bozulması için bir predispozan olmadığı şeklinde yorumlandı.

Prematüritenin astım riskini arttırdığı bilinmesine karşın nedeni tam olarak anlaşılammıştır (72,175). Astım ile prematür doğumun ilişkisi tartışmalı olsa da prematürite nedeniyle mekanik ventilatör tedavisi veya prematürite sonucu oluşan bronkopulmoner displazinin (BPD) hava yolu duyarlılığı ve havayolu obstrüksiyonu gibi neden olduğu sekellerle karşımıza çıkabilmektedir. Okul çağı çocuklarında yapılan 5000 kişilik bir çalışmada kız

çocuklarında prematürite ile astım arasında ilişki anlamlı olarak saptanmıştır (71). Dokuz çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analizde prematürite ve düşük doğum ağırlığı ile erken çocukluk dönemi (0-2 yaş) hışıltısı arasında ilişki saptanmış, 19 çalışmanın değerlendirildiği başka bir derlemede ise prematüritenin çocukluk çağı astımını artırdığı gösterilmiştir (73). Buna karşılık başka bir çalışmada ise astım ile prematürite arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (176). BPD ile astım arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Northway ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BPD'nin astım gelişim riskini artırdığı gözlenirken, başka bir çalışmada ilişki saptanamamıştır (177). Obezite ve astım arasındaki ilişki incelenirken gestasyonel yaş, doğum kilosu ya da doğum şeklinin risk faktörü olarak incelendiği detaylı bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda obez olan grupta %15,8'inde prematüre doğum, %84,2'sinde miad doğum, %10,5'inde düşük doğum ağırlıklı doğum, %89,5'inde normal ağırlıklı doğum, %63,2'sinde NSVY ile doğum, %36,8'inde C/S ile doğum saptandı. Obez olmayan grupta %12,1'inde prematüre doğum, %87,9'unda miad doğum, %9,9'unda düşük doğum ağırlıklı doğum, %90,1'inde normal ağırlıklı doğum, %63,7'sinde NSVY ile doğum, %36,3'ünde C/S ile doğum saptandı. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. IOS sonuçları doğum tipi ve gestasyonel yaş açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. IOS sonuçları doğum ağırlıkları açısından karşılaştırıldığında düşük doğum ağırlıklı doğan grupta IOS R5 ( $p=0,026$ ), IOS R10 ( $p=,025$ ), IOS R15 ( $p=,028$ ) değerleri normal ağırlıklı doğan gruptan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük saptandı. Proksimal obstruksiyonlarda tüm R değerleri eşit oranda artar. Buna göre düşük doğum ağırlıklı doğan grupra R değerlerinin düşüklüğü doğuma sekonder kronik akciğer problemlerinden ziyade kontrol grubuna göre daha sık ve şiddetli astım atak geçirmelerine bağlandı ve düşük doğum ağırlıklı doğum astım için bir risk faktörü olarak değerlendirildi.

Beslenmenin özellikle anne sütünün astım ile ilişkisi çok kez araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda mama ile beslenenlerde anne sütü ile beslenenlere göre alerjik hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmiştir.



Araştırmacılar, anne sütü ile beslenenlerde astım gelişme riskinin en az %30 azaldığını belirtmişlerdir (56). Çalışmamızda Obez olmayan gruptaki olguların anne sütü alma süresi ortalama  $15,2 \pm 8,1$  ay; obez olan gruptaki olguların anne sütü alma süresi ortalama  $19,9 \pm 10,6$  ay saptandı. Anne sütü alma süresi açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Obezite, yakın zamanda kötü astım kontrolünün faktörlerinden biri olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, obezdeki astım için patofizyoloji henüz yeterli netleşmemiştir. Obezitenin, kronik inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve mitokondriyal disfonksiyon gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla sistemik oksidatif stres oluşturduğu bilinmektedir.(178) Oksidatif stres, hava yolu inflamasyonunun çoğalmasını ve steroid tedavisine direnci indüklemektedir(179). Obezite bulunan ve olmayan astımlı hastalar semptom şiddeti, hava yolu inflamasyonu, astım yaşı ve tedavi yanıtında farklılıklar gösterir. Aşırı kilolu veya obeziteye sahip astımlı hastalarda astım kontrolü daha kötüdür ve normal kilolu astımlı bireylere göre kortikosteroid tedavisine daha az yanıt verir. Astımlı obez çocuklar, obez olmayan astımlı çocuklara göre daha fazla ilaç kullanır, daha çok atak geçiri ve planlanmamış acil servis ziyaretleri yapar (180). Çalışmamızda obez olmayan grupta son bir yılda 75 (%82,4)'ünün planlanmayan poliklinik başvurusunda bulunduğu, 16 (%17,6)'sının poliklinik başvurusunda bulunmadığı; obez olan grupta ise olguların 16 (%84,2)'inin planlanmayan poliklinik başvurusunda bulunduğu, 3 (%15,8)'sinin poliklinik başvurusunda bulunmadığı saptandı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Aynı zamanda astım kontrol durumunu yansıtan ÇİSAKT açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu durum olguların yaz mevsiminde toplanmasından dolayı astım ataklarının çok olmaması ve ÇİSAKT anket puanının genellikle yüksek saptanmasına bağlandı. ÇİSAKT özellikle son 1 aydaki astım kontrol durumunu değerlendirmekte olup olgular kış ve ilkbahar mevsimi gibi astım ataklarının yoğun olduğu dönemde toplansaydı sonuçlarda anlamlı farklılık olabileceği düşünüldü. IOS sonuçları her iki parametre için değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda Obez olmayan grupla obez olan grup; koruyucu ilaç kullanımı

açısından karşılaştırıldı. Obez olmayan grupta olguların 78 (% 85,7)'inin koruyucu ilaç kullandığı, 13 (% 14,3)'ünün kullanmadığı saptanırken; obez olan grupta ise olguların 19 (%100)'unun koruyucu ilaç kullandığı saptandı. Gruplar arasında koruyucu ilaç kullanımını açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. IOS sonuçları koruyucu ilaç kullanım açısından karşılaştırıldığında koruyucu ilaç kullanan grupta IOS X20, koruyucu ilaç kullanmayan gruptan düşük saptandı. Bu durum koruyucu ilaç kullanmayan olguların kontrol altında astım oldukları için ilaç kullanmadıkları doğrulanarak değerlendirildi ve ilaç kullanan grubun kontrolsüz astım hastaları olması ve daha sık atak geçirmelerine bağlandı.

Çalışmanın kısıtlılıkları, yeni tanı ve eski tanı astım hastalarını ve aynı zamanda bu hastaların obez/obez olmama durumunu sayısal olarak eşitleyememe, olgu sayısının az olması, obezite durumunun ne zamandır mevcut olduğunun ve mevcut olma süresinin astım ve IOS üzerine etkisini çalışmaya dahil edememe olarak ele alındı. Yapılacak çalışmalarda daha fazla olgu ve daha detaylı veriler ile obezitenin ve astımın başlangıç anından itibaren belirli aralıklarla yapılan IOS ve SFT ile astım ve obezite ilişkisi daha net aydınlatılabilir.

## 6. SONUÇLAR

1-İOS X20 değeri obezite varlığında daha düşük saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.

2-İOS sonuçları doğum ağırlıkları açısından karşılaştırıldığında düşük doğum ağırlıklı doğan grupta İOS R5, İOS R10, İOS R15 değerleri normal ağırlıklı doğan gruptan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük saptandı.

3-İOS sonuçları yakınlarında alerjik hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ailede alerji olanlarda İOS X5 ve İOS X10 daha yüksek, İOS AX daha düşük bulundu.

4-İOS sonuçları sigaraya maruziyet açısından karşılaştırıldığında sigaraya maruziyeti olan grupta İOS R20 değeri maruz olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

5-İOS sonuçları koruyucu ilaç kullanım açısından karşılaştırıldığında koruyucu ilaç kullanan grupta İOS X20, koruyucu ilaç kullanmayan gruptan düşük saptandı.

## 7. KAYNAKÇA

1. Karaman Ö. Astım: Klinik ve tedavi. 50. Milli Pediatri Kongresi Fin-Türk Pediatri Günleri. 6. Milli Çocuk Hemşireliği Günleri Kongre CD. 2006.
2. Karaman Ö, Babayiğit A, Ölmez D. Çocukluk çağında astım. Güncel Pediatri. 2006; 3: 56-62
3. Güler N. Akut astım atağı ve tedavisi. III. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi Kitabı. İstanbul. 2006, p. 40-52.
4. Guilbert T., Krawiec M. Natural history of asthma. *Pediatr Clin N Am* 2003; 50:523-38.
5. Akcakaya N, Kulak K, Hassanzade A, Camcioğlu Y. Et al. Prevalance of bronchial asthma and allergic rhinitis in İstanbul school children. *Eur J of Epidemiol* 2000; 16:693-9.
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014.
7. Akgün S, Bakar C, Kut A, Kınık ST. Başkent üniversitesi hastanesi pediatri polikliniklerine başvuran beş yaş altı çocuklarda obezite görülme sıklığı ve etkileyen faktörler. *STED* 2006;15:60-7.
8. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweigh and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1;11-25.
9. Güler N. Obezite ve astım. *Güncel Pediatri Dergisi* 2007;5(3):73-4.
10. Klish WJ. Defination; epidemiology; and etiology of obesity in children and adolescents. Uptodate (serial online). 2011. <http://www.uptodate.com/home/index.htm>.

11. Gürel S, İnan G. Çocukluk Çağı Obezitesi Tanı Yöntemleri, Prevalansı ve Etyolojisi. ADU Tıp Fakültesi Dergisi 2001 ; 2(3) : 39 – 46.
12. Salbe AD, Weyer C, Lindsay RS, et al. Assessing risk factors of obesity between childhood and adolescence: I. Birthweight, childhood adiposity, parental obesity, insulin, leptin. Pediatrics 2002; 110: 299-306
13. Camargo cA Jr, Weiss st, zhang S, et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. Arch Intern Med 1999;159:2582-8.
14. Beuther DA, sutherland Er. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:661-6.
15. Ali z, ulrik cs. Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review. Respir Med 2013;107(9):1287-300.
16. Cottrell I, neal WA, ice C, perez Mk, piedimonte G. Metabolic abnormalities in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:441-8.
17. Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. Am J Epidemiol 2003;158:406-15.
18. Lugogo NL, Bappanad D, Kraft M. Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma. Biochim Biophys Acta. 2011;1810:1120
19. Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse oscillometry: Interpretation and practical applications. Chest. 2014;146:841–7. [PubMed
20. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Blood Institute's Severe Asthma Research P. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med, 2010; 181: 315-23.

21. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma P. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 2004; 59: 469-78
22. Tomaç N, Saraçlar Y. Astım epidemiyolojisi. *Klinik Çocuk Forumu*. 2003; 3(4): 14-17.
23. Türk toraks derneği astım tanı ve tedavi rehberi. *Türk Toraks Dergisi*. 2014.
24. Ones U, Akcay A, Tamay Z, et al. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006;61:1448-53.
25. Karaman O, Türkmen M, Uzuner N. Allergic disease prevalence in Izmir. *Allergy*. 1997;52:689-90.
26. Karaman O, Turgut CS, Uzuner N, et al. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9 to 11 year old children in the city of Izmir. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27:319-24.
27. Weis ST: Asthma Epidemiology risk factors and natural history in: Bierman CW, Peartman DS (eds). *Allergy, asthma and immunology from infancy adulthood*. W. B. Saunders. Company, Philadelphia., 6th ed. 472-484, 1995
28. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1999; 104: 1139-46
29. Dağlı E. , Karakoç F. Çocukluk Çağı Astım Hastalığı. *Çocuk Göğüs Hastalıkları*, Nobel Tıp Kitabevi; 2007. 61-115
30. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev*, 2011; 242: 10-30.
31. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1999; 104: 895-901.

32. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1139-46.
33. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun* 2006;7(2):95-100.
34. Wills-Karp M, Ewart SL. Time to draw breath: asthma susceptibility genes are identified. *Nat Rev Genet* 2004;5(5):376-87
35. Soyer UÖ, Kalaycı Ö. Astım ve obezite. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007; 38:194-8
36. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*, 1995; 332: 133-8.
37. Demir E, Midyat L. Astım Patogenezi. *Türkiye Klinikleri* 2009;5(3):6-16.
38. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2010
39. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol* 2002;2:132-8.
40. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1501-7.
41. Glezen P, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *The New England journal of medicine*, 1973; 288: 498-505.
42. Pullan C, Hey E. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *BMJ*, 1982; 284: 1665-1669.
43. Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, WEISS ST. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1999; 160: 227236.

44. Zeynep Aytemur Solak. Astım ve Atopi Gelişiminde Hijyen Hipotezi. Türk Toraks Dergisi Aralık 2003; 3: 269-78
45. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2007. 92. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Holgate S. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. Clin Exp Allergy, 2005; 35: 1113-24. f
46. Jerrett M, Shankardass K, Berhane K, et al. Traffic-related air pollution and asthma onset in children: a prospective cohort study with individual exposure measurement. Environ Health Perspect, 2008; 116: 1433-1438.
47. Devalia J, Rusznak C, Herdman M, Trigg C, et al. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. The Lancet, 1994; 344: 1668-1671.
48. Gent JF, Triche EW, Holford TR, et al. Association of low-level ozone and fine particles with respiratory symptoms in children with asthma. Jama, 2003; 290: 1859-1867.
49. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. American journal of respiratory and critical care medicine, 1994; 149: 3583-3584.
50. Yu T-si, Wong TW, Wang XR, et al. Adverse effects of low-level air pollution on the respiratory health of schoolchildren in Hong Kong. Journal of occupational and environmental medicine, 2001; 43: 310-316.
51. Gasana J, Dillikar D, Mendy A, et al. Motor vehicle air pollution and asthma in children: a meta-analysis. Environ Res, 2012; 117: 36-45.
52. Hirsch T, Weiland S, Von Mutius E, et al. Inner city air pollution and respiratory health and atopy in children. European respiratory journal, 1999; 14: 669-677.
53. McCormack MC, Breyse PN, Matsui et al. Indoor particulate matter increases asthma morbidity in children with nonatopic and atopic asthma. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2011; 106: 308-315.



54. Basu R, Samet J. A review of the epidemiological evidence on health effects of nitrogen dioxide exposure from gas stoves. *Journal of environmental medicine*, 1999; 1: 173-187.
55. Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, et al. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax*, 2004; 59: 746-751.
56. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 115: 1238-48.
57. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1109-17.
58. Arshi S, Ghalehbaghi B, Kamrava S-K, Aminlou M. Vitamin D serum levels in allergic rhinitis: any difference from normal population? *Asia Pacific Allergy*, 2012; 2: 45.
59. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, et al. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011; 127: 1195-1202.
60. Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2009; 179: 765-771.
61. Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, et al. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy*, 2015;
62. Bener A, Ehlayel MS, Bener HZ, Hamid Q. The impact of Vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem. *J Family Community Med*, 2014; 21: 154-61.
63. Global Initiative for Asthma: Küresel Astım Önleme ve Tedavi Girişimi (Gözden geçirilmiş baskı) 2006

64. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,401 US children. *American journal of epidemiology*, 2010; kwq400.
65. Marra F, Lynd L, Coombes M, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest Journal*, 2006; 129: 610618.
66. Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, 2011; 38: 295-302.
67. Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, et al. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J Pediatr*, 2013; 162: 832-838 e3.
68. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics*, 2011; 127: 1125-38.
69. Sun W, Svendsen ER, Karmaus WJ, et al. Early-life antibiotic use is associated with wheezing among children with high atopic risk: a prospective European study. *J Asthma*, 2014; 1-21.
70. Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1793-9.
71. Von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr* 1993;123:223-9.
72. Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, et al. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:823-30.
73. Patelarou E, Chochlidaki M, Vivilaki V, Brokalaki H. Is there a link between wheezing in early childhood and adverse birth outcomes? A systematic review. *International journal of environmental research and public health*, 2009; 6: 2752-2761.

74. Karadağ B. Astım ve Spor. Türkiye Klinikleri 2009;150:55-60.
75. Oryszczyn MP, Bouzigon E, Maccario J, et al. Interrelationships of quantitative asthma-related phenotypes in the epidemiological study on the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness, and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:57-63.
76. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, et al. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1067-71.
77. 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.
78. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105-10.
79. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1282-7.
80. Morosco G, Kiley J. Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Asthma Education and Prevention Program; 2007 August. Report No: NIH-07-4051.
81. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003;123:417-22.
82. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu. Rev. Immunol.*, 2004; 22: 789-815.
83. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J.* 2000;15:961-968.
84. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol.* 2004;25:477-482.

85. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:450-463.
86. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:1622-1628.
87. Olin AC, Alving K, Toren L. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. *Clin Esp Allergy*, 34:221-6, 2004.
88. Türктаş H. Astım Patogenezi. Bozkır matbaası, Ankara, 95-106, 1996
89. Karaman Ö, Babayiğit A, Ölmez D. Çocukluk çağında astım. *Güncel Pediatri.* 2006; 3: 56-62
90. Costa JJ, Weller PF, Galli SJ. The cells of the allergic response: mastcells, basophils, and eosinophils. *JAMA.*,278:1815–1822, 1997.
91. Walsh GM. Advances in the immunobiology of eosinophils and their role in disease. *Crit Rev Clin Lab Sci.*, 36:453-496, 1999.
92. Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma to natural history. *Lancet*, 350:5-9, 1997.
93. Dujukanovic R. Airway inflammation and its consequences: Implications for treatments for children and adults. *Allergy Clin Immunol.*,109: 539-548, 2003
94. Shakoory B, Fitzgerald SM, Lee SA, et al. The role of human mast cell-derived cytokines in eosinophil biology. *Journal of interferon & cytokine research*, 2004; 24: 271-281
95. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *Journal of allergy and clinical immunology*, 2004; 114: 58-65.
96. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, et al. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med*, 2002; 346: 1699-705.
97. Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol.* 2004;16:702-708.

98. Peters-Golden M. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004; 31: 3-7.
99. Macdowell AL, Peters SP. Neutrophils in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2007; 7: 464-8.
100. Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy*, 2004; 59: 1139-52.
101. Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med*, 2001; 52: 1-14.
102. Smith AD, Taylor DR. Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005; 5: 49-56.
103. Elder JS, Kliegman R, Behrman R, et al. *Nelson textbook of pediatrics*. 2007;
104. Veler H, Clayton RG. Astım. Güler N (Çeviri editörü). *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. İstanbul: Medikal Yayıncılık: 2007. s.95-115.
105. Güler N. Kronik öksürüğü olan çocuğa yaklaşım. *Çocuk Derg* 2002;2(3): 161- 9.
106. Şekerel B. Çocukluk Çağında Astım. İçinde: Prof. Dr. Hasanoğlu E. , prof. Dr. Düşünsel R. ,Prof. Dr. Bideci A. (editör). *Temel Pediatri*. İstanbul: Güneş yayınevi; 2010. 1430-46.
107. Bateman ED. Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2011. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Erişim tarihi:10-05-2012.
108. Vater KZ, McBride JT. Pulmonary function testing in childhood asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1998;18:133-48.
109. Ozdemir C. How to evaluate skin prick testing and total serum IgE levels in asthma? *Astım-Allerji-İmmunoloji*, 1:1-2, 2003.
110. Türkiye klinikleri. *J Pediatri Sci* 2005 ; 1: 59-66.

111. Öneş Ü. Çocuklarda Bronşial Astım. İçinde:Neyzi O, Ertuğrul T (editör). *Pediatric Cilt1,3. Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2002. 616-25*
112. Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 154: 866-9
113. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Early childhood infectious diseases and the development of Asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ*. 2001; 322: 390-5.
114. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:59-65.
115. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. The Childhood Asthma Control Test: Retrospective determination and clinical validation of a cut point to identify children with very poorly controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:267-273.
116. Global Initiative For Asthma (GINA) web site [homepage on the internet]
117. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, et al. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:889–93
118. Rudnitsky GS, Eberlein RS, Schoffstall JM, et al. Comparison of intermittent and continuously nebulized albuterol for treatment of asthma in an urban emergency department. *Ann Emerg Med*. 1993;22(12):1842–6.
119. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med*. 1999;107(4):363-70.
120. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4

121. Ratto D, Alfaro C, Sipse J, et al. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA*. 1988;260(4):527–9.
122. Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD, et al. Inhaled corticosteroids in acute asthma following emergency department discharge (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3.
123. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, et al. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:8–16.
124. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2003; 361: 1071-6.
- 125 . Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, et al. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroiddependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis*, 1990; 142: 832-6.
126. Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; CD004109.
127. Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med*, 2006; 100: 1297-306.
128. Barnes, P. J. & Adcock, I. M. How do corticosteroids work in asthma ? *Ann. Intern.Med.*, 139: 359-370, 2003.
129. Guilbert, T. W. et al. Long-term inhaled corticosteroids preschool children at high risk for asthma. *N. Engl. J. Med.*, 354, 2006
130. Van der Wouden JC, Uijen JH, Bernsen RM, et al. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008; CD002173.

131. Davis LA. Omalizumab: A novel Therapy for allergic asthma. Ann Pharmacother 2004; 38: 1236-42.
132. Bülent Enis Şekerel. Clinic Pediatri. Nisan 2009; :4: 20-5
133. Canoy D, Bundred P. Obesity in children. BMJ Clin Evid. April 2011. <http://clinicalevidence.bmj.com/> (last accessed 21 May 2013).
134. National Institute for Health and Clinical Excellence: Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. NICE Clinical Guideline 2006, 43.
135. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ. Overweight prevalence and trends for children and adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149: 1085-91.
136. Health and Social Care Information Centre. Statistics on obesity, physical activity and diet: England, January 2008. <http://www.hscic.nhs.uk>
137. Günöz H. Çocuk ve Adolesanlarda Obezite. Aktüel tıp Dergisi 2001; 6: 5862
138. Cinaz P, Çamurdan O, Maral I. 6-16 yaşarası 12.589 çocukta obezite sıklığı ve risk faktörleri. VIII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kitabı, 2003;230.
139. Günöz H. Şişmanlık. Neyzi O., Ertuğrul T. (edit). Pediatri cilt 1. 3. Baskı 2002; 5: 221-6
140. Durukan P. Fiziksel Aktivite ve Psikososyal Faktörlerin Obezite Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi ( Uzmanlık Tezi) . Ankara: Ankara Üniversitesi; 2001.
141. Nader PR, O'Brien M, Houts R, et al. Identifying risk for obesity in early childhood. Pediatrics 2006;118:e594e601.
142. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Oken E, et al. Short sleep duration in infancy and risk of childhood overweight. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162:305-311.



143. Sardinha LB, Going SB, Teixeira PJ, et al. Receiver operating characteristic analysis of body mass index, triceps skinfold thickness, and arm girth for obesity screening in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999;70:1090-1095.
144. Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, et al. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res* 2001;9:179-187.
145. Thompson DL, Thompson WR, Prestridge TJ, et al. Effects of hydration and dehydration on body composition analysis: a comparative study of bioelectric impedance analysis and hydrodensitometry. *J Sports Med Phys Fitness* 1991;31:565-570.
146. Petkar R, Wright N. Pharmacological management of obese child. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013;98(3): 108-112.
147. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291: 2847-50.
148. Huang SL, Shiao G, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Expect Allergy*. 1999;29:323-9.
149. Joung A, Son M, Choi I, Koh Y. High body mass index is associated with wheezing among older adults living in high-altitude in Korea. *J Korean Med Sci*. 2002; 17: 479-82.
150. Von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, et al. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: The National Health and Nutrition Examination Study 3. *Thorax*. 2001;56:835-8.
151. Nystad W, Meyer HE, Nafsted P, Tverdal A, Engeland A. BMI in relation to adult asthma among 135.000 Norwegian men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;160:969-76.
152. David A. Beuther, Scott T. Weiss, and E. Rand Sutherland. Obesity and

asthma Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 112–9.

153. Özbek YÖ. Astım ve obezite. Türkiye Klinikleri 2009;5(3):50-4.

154. Lazarus R, Colditz G, Berkey CS, Speizer FE. Effects of body fat on ventilatory function in children and adolescents: cross-sectional findings from a random population sample of school children. *Pediatric Pulmonology* 1997;24:187-94.

155. S.A. Shore, R.A. Johnston. obesity and asthma, *Pharmacology & Therapeutics* 2006; 110: 83–102.

156. M.E. Jensen, C.E. Collins, P.G. Gibson, L.G. Wood. The Obesity Phenotype in Children with Asthma. *Pediatric Respiratory Reviews* 2011; 12: 152-9.

157. Chen Y, Rennie D, Cornier Y, Dosman J. Sex specificity of asthma associated with objectively measured body mass index and waist circumference. *Chest*. 2005;128:3048-54.

158. Dockery DW, Ware JH, Ferris BG. Distribution of forced expiratory volume in one second and forced vital capacity in health, white, never-smokers in six U.S. Cities. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131:511-20.

159. Tanitisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: Obesity and asthma. *Thorax*. 2001;56:64-74.

160. Salem MI, Matsuzaki G, Kishihara K.  $\beta$ -Estradiol suppresses T cell-mediated delayed-type hypersensitivity through suppression of antigen-presenting cell function and Th1 induction. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;121:161-9.

161. Hamano N, Terada N, Maesako K. Effect of sex hormones on eosinophilic inflammation in nasal mucosa. *Allergy Asthma Proc*. 1998;19:263-9.

162. Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Metcalfe DD. Impulse oscillometry in the evaluation of disease of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106: 191-9.

163. Van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM. Dynamics of obesity and chronic health conditions among children and youth. *JAMA*. 2010;303(7):623–30.
164. Brazzale DJ, Pretto JJ, Schachter LM. Optimizing respiratory function assessments to elucidate the impact of obesity on respiratory health. *Respirology*. 2015;20(5):715–21
165. Jones RL, Nzekwu M-MU. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* (2006) 130:827–33. doi:10.1378/chest.130.3.827
166. Winck AD, Heinzmann-Filho JP, Soares RB, et al. Effects of obesity on lung volume and capacity in children and adolescents: a systematic review. *Rev Paul Pediatr* (2016) 34:510–7. doi:10.1016/j.rpped.2016.02.008
167. Ulger Z, Demir E, Tanaç R, et al. The effect of childhood obesity on respiratory function tests and airway hyperresponsiveness. *Turk J Pediatr* (2006) 48:43–50.
168. Forno E, Weiner DJ, Mullen J, et al. Obesity and airway dysanapsis in children with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* (2017) 195:314–23. doi:10.1164/rccm.201605-1039OC
169. Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 2000;21:121-37.
170. Kulig M, Luck W, Lau S, et al. Effect of pre and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999;54: 220-8.
171. Bakırtaş A, Demirsoy MS, Bideci A, Cinaz P. 7-16 yaş çocuklarda obezite ve allerjik solunum yolu hastalığı ilişkisi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Derg* 2007;1(1):1-6.
172. Akçay A, Önes U, Tamay Z, et al. Denizli'deki 6-7 yaş okul çocuklarında allerjik hastalıkların prevalansları. *Ege Tıp Derg*;2007;46(3):145-50.

173. London SJ, James Gaunderman W, Avol E, et al. Family history and the risk of early-onset persistent, early-onset transient and late-onset asthma. *Epidemiology* 2001 Sep;12(5):577-83
174. Schachter LM, Peat JK, Salome CM. Asthma and atopy in overweight children. *Thorax* 2003;58:1031–5.
175. Brooks A-M, Byrd RS, Weitzman M, et al. Impact of low birth weight on early childhood asthma in the United States. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2001; 155: 401-406
176. Wjst M, Popescu M, Trepka MJ, et al. Pulmonary function in children with initial low birth weight. *Pediatric allergy and immunology*, 1998; 9: 80-90.
177. Evans M, Palta M, Sadek M, et al. Associations between family history of asthma, bronchopulmonary dysplasia, and childhood asthma in very low birth weight children. *American journal of epidemiology*, 1998; 148: 460-466.
178. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord* 2015;13:423e44.
179. Adcock IM, Cosio B, Tsaprouni L, et al. Redox regulation of histone deacetylases and glucocorticoid-mediated inhibition of the inflammatory response. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:144e52.
180. Sivapalan P, Diamant Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: current knowledge and future needs. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(1):80–5.
181. Serpen. A, Okul çağı çocuklarında astım risk faktörlerinin değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, 2015, Bolu (Danışman: Doç. Dr. M. Erkoçoğlu).