

ALLERJİ - I

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarının yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2011 • Sayı: 6 • Ay: Kasım - Aralık

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97**

BASIM TARİHİ / YERİ

25 Eylül 2012 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 33 SAYI: 6 YIL: 2011

EDİTÖR

Prof. Dr. Gülsev KALE

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Ayfer TUNCER

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN
Prof. Dr. Turgay COŞKUN
Prof. Dr. Tezer KUTLUK
Prof. Dr. Hasan ÖZEN
Prof. Dr. İlhan TEZCAN
Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

YÜRÜTME KURULU

Prof. Dr. Ali DÜZOVA
Doç. Dr. Gökür HALILOĞLU
Doç. Dr. Ayşe KORKMAZ
Doç. Dr. Gülen Eda UTİNE
Dr. Ezgi Deniz BATU
Dr. Asuman KARHAN
Dr. Ömer ERTEKİN

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Ayfer TUNCER
Prof. Dr. Aysel YÜCE
Prof. Dr. Aysın BAKKALOĞLU
Prof. Dr. Aytemiz GÜRGEY
Prof. Dr. Ergül TUNÇBİLEK
Prof. Dr. Gülsev KALE
Prof. Dr. Gülsevin TEKİNALP
Prof. Dr. Gülten SEÇMEER
Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK
Prof. Dr. Münevver BÜYÜKPAMUKÇU
Prof. Dr. Nural KİPER
Prof. Dr. Nurgün KANDEMİR
Prof. Dr. Özden SANAL
Prof. Dr. Sabiha AYSUN
Prof. Dr. Süheyla ÖZKUTLU
Prof. Dr. Tezer KUTLUK
Prof. Dr. Turgay COŞKUN

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İÇİNDEKİLER

**Allerjik Hastalıkların
İmmünopatogenezi.....579**
Dr. Esra Birben
Dr. Cansın Saçkesen

**Allerjik Hastalıklarda Genetik
Faktörler ve Gen-Çevre Etkileşimi ..621**
Dr. Esra Birben
Dr. Can Ömer Kalaycı

Allerjide Tanı Yöntemleri.....621
Dr. Betül Büyüktiryaki
Dr. Ömer Kalaycı

Astımda Korunma ve Önlemler.....635
Dr. Özge Uysal Soyer
Dr. Ayfer Tuncer

Hışılı Fenotipleri, Hangisi Astım? ...647
Dr. Ebru Arık Yılmaz
Dr. Bülent E. Şekerel

**Astım Kliniği, Astımda Şiddet ve
Kontrol Kavramları.....663**
Dr. Ersoy Civelek
Dr. Ayfer Tuncer

Astımda Uzun Süreli İlaç Tedavisi ...671
Dr. Özlem Keskin
Dr. Ömer Kalaycı

**Astımda Solunum Fonksiyon
Testleri.....697**
Dr. Ersoy Civelek
Dr. Bülent Enis Şekerel

Astım Atağı Kliniği ve Tedavisi.....709
Dr. Ümit Murat Şahiner
Dr. Cansın Saçkesen

ISSN 1300 - 4336

Hepimizin mezuniyet sonrası eğitimimizde önemli bir yeri olan “KATKI DERGİSİ”nin ilk kez 1980 yılı ocak ayında yayınlanmaya başladığını dün gibi hatırlıyorum. Otuz yılı aşkın süredir ortak ve temel bilgi kaynağımız olma özelliğini koruyan, anabilim dalımız ve enstitümüzün yayın organı “KATKI”nın bu başarısını bundan sonra da sürdürmesini diliyorum.

Emekliliğime çok az bir süre kalan bu süreçte, hem de bir pediatrik allerji kitabı yazma hazırlıklarını yaparken, anabilim dalımız ve başasistanlarımız ünitemizden allerjik hastalıklar konusunda özel sayı hazırlamamızı istediler. Bu öneri hepimizi çok onurlandırdı. Bu özel sayılar için önemli ve özellikle de sizlere pratik uygulamalarınızda yararlı olacak konuları seçtik. Umarım tüm çocuk hekimleri ve allerjiye ilgi duyan meslektaşlarımıza yararlı olur.

Bilgi birikimimizi sizlere aktarma ve sizlerle paylaşma olanağını sağlayan anabilim dalımıza Sayın Prof.Dr. Gülsev Kale’nin şahsında teşekkürlerimi sunarım.

Bu özel sayıların hazırlanmasında büyük emeği olan öğretim üyesi arkadaşlarıma ve genç yan dal uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Saygılarımla.

Prof.Dr. Ayfer Tuncer

Çocuk Allerji Bilim Dalı Başkanı

ALLERJİK HASTALIKLARIN İMMÜNOPATOGENEZİ

Esra Birben*, Cansın Saçkesen**

Allerjik hastalıkların immünopatogenezi konusuna allerjen yapıdaki moleküllerin özelliklerinin anlatımıyla başlanacak, hipersensitivite reaksiyonları, allerjik immün yanıtın üç basamağı olan “duyarlanma”, “yeniden karşılaşma” ve “allerjik yanıtın ortaya çıkışı” ile nörojenik mekanizmalar anlatılacak ve sonra farklı allerjik hastalıklardaki enflamasyon özelliklerine değinilecektir.

Allerjenik Moleküller

Allerjenler, allerjik hastalıklara neden olan immünojenik yapılardır. Allerjenler çevresel, enfeksiyona neden olmayan, zararsız maddelerdir. Çoğunlukla bitkisel ve hayvansal kaynaklı proteinlerdir ve yatkınlığı olan kişilerde allerjenik cevabın oluşumuna neden olmaktadır. Allerjenlerin hemen hepsi protein yapısındadır. Protein yapısındaki antijenlerin allerjenik aktivite göstermeleri için IgE sentezini tetikleyebilmesi gerekmektedir. Aynı antijenle ikinci kez karşılaşma tip I hipersensitivite reaksiyonuna neden olmaktadır. Bir antijenin allerjenik bir molekül olarak reaksiyona neden olması, allerjenin biyokimyasal yapısına, allerjen dozuna, karşılaşma zamanına, allerjenin dokuda, sindirim sisteminde, deri veya mukozadaki stabilitesine, lenfatik organlardaki immün sistemin diğer hücreleri ile temas süresi gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir.

Allerjenlerin çoğu 10-70 kD büyüklüğündedir. 10 kD’dan küçük moleküller mast hücrelerinin yüzeyinde yan yana bulunan iki IgE molekülü arasında çapraz bağlanmaya neden olamadığı için ve 70 kD’dan büyük olanlar ise mukozal yüzeyden geçecek kadar küçük olmadığı için antijen sunan hücrelere ulaşamaz ve immün sistemi tetikleyemez.

* PhD, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı

Allerjenik proteinler tripsin (akarlar), lizozim (yumurta akı), papain (kivi, papaya), fosfolipaz (arı venomu) gibi proteaz yapısındaki enzimler, tripsin inhibitörü (soya) ve alfa amilaz inhibitörü (buğday ve mısır gevreği) gibi enzim inhibitörleri, visilin (kuruyemişler ve baklagiller), gluten (buğday ve mısır gevreği) ve glisilin (yer fıstığı ve soya fasülyesi) gibi tohum depo proteinleri, β laktoglobulin (süt) ve nonspesifik lipid transfer proteinleri (buğday) gibi lipid bağlayan moleküller ve lipokalin (memeli hayvan tüy ve salgıları) ve serum albümin (süt ve memeli eti) gibi taşıyıcı proteinler, parvalbümin (balık) ve kazein (süt) gibi kalsiyum bağlayan proteinler olabilmektedir.

Allerjenler vücuda üç ana yoldan girmektedir; gastrointestinal yol, solunum yolu ve deri yolu ile girmektedir. Bunlara ilaveten enjeksiyon yolu ile (arı sokması, aşı ve ilaçlar) de girebilmektedir. Allerjenlerin çoğu tip I hipersensitivite reaksiyonları ile hastalık oluşturmaya karşın, diğer immünolojik mekanizmaların (tip II, III ve IV) neden olduğu allerjik hastalık patolojileri de mevcuttur (Tablo I).

Allerjik Enflamasyonda Rol Alan Hücreler

Allerjik reaksiyonlarda epitel hücreler, dendritik hücreler (DC), mast hücreleri, bazofiller, T hücreler ve B hücreler görev alır. Farklı T hücre alt grupları allerjik inflamasyona katılır; Bu efektör T hücreleri: T yardımcı 1 (*helper*, Th1), Th2, Th9, Th17 ve düzenleyici etki gösteren "T regülatör" hücrelerdir. Bu hücreleri uyaran moleküller, aktive olduktan sonra salgıladıkları mediyatörler ve allerjik enflamasyondaki etkileri Tablo II'de özetlenmiştir.

Hipersensitivite Reaksiyonları

Hipersensitivite reaksiyonları dört gruba ayrılmıştır.

Tip I hipersensitivite reaksiyonları IgE aracılıklıdır. Tip I reaksiyonlar IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi Th2 tip sitokinler ve ekzojen antijenlere karşı oluşturulmuş olan IgE aracılığı ile gerçekleşmektedir. Sorumlu antikör olan IgE antijen ile bağlandığı zaman üzerinde bulunduğu mast hücrelerini aktive ederek bu hücrelerden önceden sentezlenmiş olan (histamin, triptaz ve PAF) ve yeni sentezlenen (lökotrienler ve prostaglandinler) mediyatörlerin salınmasına neden olmaktadır. Bu da dokuya kan akışında artışa, hücrelerin

Tablo 1. Hipersensitivite reaksiyonları ve etki mekanizmaları

Reaksiyon Tipi	Tip I	Tip II	Tip III	Tip IV		
				Tip IVa	Tip IVb	Tip IVc
İmmünolojik bileşen	IgE	IgG	IgG	Th1 hücre	Th2 hücre	Sitotoksik T Lenfosit (CTL)
Antijen	Çözünmüş antijenler	Hücre ya da matrisle bağlı antijenler	Çözünmüş antijenler	Çözünmüş antijenler	Çözünmüş antijenler	Hücreye tutunmuş antijenler
Efektör mekanizma	Mast hücre aktivasyonu	Kompleman Fagositik hücreler NK hücreleri	Kompleman Fagositöz	Makrofaj aktivasyonu	IgE üretimi Eozinofil aktivasyonu Mastositöz	Sitotoksikite
İlişkili hastalıklar	Astım Allerjik rinit Anafilaktik reaksiyonlar	İlaç allerjileri	Serum hastalığı Arthus reaksiyonu	Kontakt dermatit	Kronik astım Kronik allerjik rinit	Doku reddi

Tablo II. *Allerjik enflamasyonda görev alan hücreler, aktivasyon mekanizmaları ve fonksiyonları*

Hücre Adı	Epitel Hücreleri	Dendritik Hücreler	Mast Hücre, Bazofiller	Eozinofiller	Th1	Th2	Th9	Th17	Th22	Treg	B Hücre
Maturasyon ve Farklaşma Sinyalleri		GM-CSF TSLP, IFN- γ IL-10, IL-12	IL-4, IL-5 IL-9	IL-3, IL-5 GM-CSF	IL-12 IFN- γ	IL-4	IL-4 TGF- β	TGF- β , IL-6 IL-21, IL-23	TNF- α IL-6	TGF- β IL-10	IL-4 IL-9 IL-13
Salgılanan Mediyatörler	IL-8 TGF- β GM-CSF RANTES PDGF IL-33	IL-4 IL-10 IL-12 IL-1 β TNF- α IFN- α , β , γ	Histamin, Triptaz Kimaz Prostaglandinler Lökotrienler PAF TNF- α , IFN- γ , IL-3, IL-4, IL-5, IL-13,	LTC ₄ , PAF, IL-4, IL-5, GM-CSF Eotaksin-1 EPO, ECP MBP	IFN- γ TNF- α TNF- β	IL-4 IL-5 IL-9 IL-13	IL-9 IL-10	IL-17 IL-17F IL-21 IL-22 IL-8	IL-22	IL-10 TGF- β	IgE IgG IgA
Fonksiyonu	-Allergen ve mikropların dokuya geçişini engellemesi -Dendritik hücrelerin aktivasyonu -Doğal bağışıklık hücrelerinin uyarılması	-Antijenlerin T hücrelere sunumu -T hücre farklaşması -Toleransın indüklenmesi	-Allerjik enflamasyonun başlatılması -Lipid mediyatörlerin salınımı -Doku hasarı -Remodeling	-Allerjik enflamasyon -Eozinofilik inflamasyon -Lipid mediyatörlerin salınımı -Doku hasarı -Remodeling	-Hücre içi patojenlerin eliminasyonu -Hücrelerin apoptozu -Epitelin dökülmesi	-Allerjik enflamasyon -Eozinofilik inflamasyon -IgE yapımının uyarılması	-Mukus üretimi -Doku inflamasyonu	-Hücre dışı patojenlerin eliminasyonu -Kronik nötrofilik inflamasyon	-Doku enflamasyonu	-Efektör hücrelerin basklanması -IgE üretiminin basklanması -IgG ve IgA üretiminin artırılması -Mukus üretiminin basklanması	-Antikor yapımı

TSLP: thymic stromal lymphoprotein, **RANTES:** regulated and normal T cell expressed and secreted, **PDGF:** platelet derived growth factor, **MBP:** major basic protein, **ECP:** eosinophil cationic protein

damardan dokuya geçişinde artışa ve düz kasların kasılmasına neden olmaktadır. Bu mediyatörler ani hipersensitivite reaksiyonu oluşturmalarının yanı sıra sistemik olarak bölgedeki enflamasyonun artımına da katkıda bulunmaktadır. *Astım, allerjik rinit ve sistemik anafilaksi* tip I hipersensitivite reaksiyonlarına örnektir.

Tip II reaksiyonlar IgG aracılıklıdır, hücre veya matrikse bağlı bulunan antikorlar veya hücre yüzeyinde yer alan reseptörler reaksiyonu tetiklemektedir. Fagositik hücreler ve NK (*natural killer*) hücreleri görev almaktadır. Penisilin, sefalosporinler gibi bazı antibiyotikler, bazı ilaçlar eritrositlerin ve trombositlerin antikor aracılıklı yıkımına neden olmaktadır. İlaç hücre yüzeyine bağlandığında ilaca hassas olan kişilerde daha önceden oluşmuş olan IgG antikorları bu hücrelere bağlanmakta ve fagositik hücreler tarafından temizlenmesi için bu hücreler adeta işaretlenmektedir.

Tip III reaksiyonlar tip I reaksiyonlarda olduğu gibi çözülmüş antijenler tarafından tetiklenmektedir. Bu çözülmüş antijenler yine çözülmüş durumda bulunan antikorlar ile kompleks oluşturarak belirli dokularda birikmektedir. Büyük agregatlar kompleman sistemini harekete geçirmekte ve dokudan fagositik makrofajlar aracılığı ile temizlenmektedir. *Arthus reaksiyonu* ve *serum hastalığı* tip III reaksiyonlara örnektir. Pnömonokokal pnömoni tedavisinde kullanılan antikor atlar immünize edilerek oluşturulduğu için, bazı kişilerde at serumu ile yapılan tedavi sonucu seruma karşı reaksiyon gelişebilmektedir. Yılan sokmalarına karşı kullanılan antijenin de atlarda üretildiği için reaksiyona sebep olabilir. Bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlar da reaksiyona neden olabilir.

Tip IV reaksiyonlar gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonudur ve hücre aracılıklı reaksiyonlardır. Antijene özgül T hücreler aracılığıyla veya doku reddi reaksiyonlarında olduğu gibi sitotoksik T hücreler tarafından oluşturulmaktadır. Hem membrana bağlı antijenlere hem de çözülmüş antijenlere karşı gelişebilmektedir. Üç gruba ayrılmıştır:

Tip IVa: Doku hasarı makrofajların Th1 hücreler tarafından uyarılması sonucunda gelişmektedir. *Tüberkülin testi* bu tip reaksiyonlara bir örnektir. Bu test kişilerin daha önce tüberküloz enfeksiyonu geçirip geçirmediğini belirlemeye yöneliktir. Tüberkülin deri altına enjekte edildiği zaman eğer kişi daha önce tüberküloz enfeksiyonu geçirmişse veya BCG aşısı ile immünize olmuş ise enjeksiyon bölgesinde 24-72 saat sonra T hücre aracılıklı lokal bir reaksiyon

oluşmaktadır. Enjeksiyon bölgesine gelen Th1 hücreler antijen sunan hücre yüzeyindeki antijen, MHCII molekül kompleksini tanımakta ve IFN- γ ve TNF- β salgılamasına neden olmaktadır. Bu endotel hücrelerden adhezyon moleküllerin sentezini artırmakta ve damar geçirgenliğinde artışa neden olmaktadır. Damar geçirgenliğindeki artış, plazmanın ve aksesuar hücrelerin dokuya geçişine neden olarak bu bölgede ödem (endurasyon) oluşturmaktadır.

Tip IVb: Oluşan doku hasarından Th2 hücrelerden salınan kemokinler, sitokinler ve enflamatuvar mediyatörler sorumludur. Eozinofillerin aktivasyonu belirgin bir özelliğidir. *Kronik astım* ve *kronik allerjik rinitle* görülen geç faz reaksiyonları buna örnektir.

Tip IVc: Sitotoksik T hücreler tarafından oluşturulan doku hasarı reaksiyonlara neden olmaktadır. Örneğin *doku reddi reaksiyonları*.

Temas sonucu gelişen (hapttenler ve nikel gibi metal iyonları gibi) hipersensitivite reaksiyonları, çölyak hastalığı da gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonları grubunda yer almaktadır.

IgE Aracılıklı Allerji

IgE aracılıklı allerjiler tipik olarak iki faza ayrılmaktadır: erken ve geç faz. **Erken faz** reaksiyonları daha önce duyarlanma gelişmiş olan bireylerde allerjenin hedef organa girişinden hemen sonra dakikalar içerisinde ortaya çıkan semptomlardan oluşur. Mast hücre ve bazofiller yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörünün allerjen aracılığı ile çapraz bağlanması sonucunda hücreler degranüle olurlar. Bu granüllerden histamin, lökotrien ve prostaglandinler gibi mediyatörler salınır. Akut reaksiyonlar damar geçirgenliğinde artış, plazma proteinlerinin dokuya geçişi, reaksiyon bölgesinde şişlik, burunda kaşıntı, akıntı veya tıkanıklık hissi, solunum yollarında hışıltı (vizing), öksürük, nefes almakta güçlük, deride döküntü, kızarıklık ve şişlik olarak ortaya çıkmaktadır. **Geç faz**, sitokin ve kemokinler aracılığı ile reaksiyon bölgesine gelen enflamatuvar hücrelerden salınan mediyatörler aracılığı ile gerçekleşmektedir. Bu mediyatörler bölgedeki inflamasyonun artışına ve doku hasarına neden olmaktadır. Geç faz reaksiyonları allerjen ile karşılaşmadan 6-12 saat sonra gelişmektedir.

Viral enfeksiyonlar, iritanlar, ilaç, egzersiz gibi immünolojik olmayan etmenler de IgE aracılıklı allerjik semptomları tetikleyebilmekte veya semptomların şiddetini artırabilmektedir.

IgE aracılıklı allerjik yanıt geliştiren kişiler “*atopik*” olarak tanımlanmaktadır. *Atopi* terimi ise yatkınlığı olan kişilerde allerjenlere karşı hassasiyet geliştirilmesi ve özgül IgE antikorların üretilmesi durumunu tanımlamak için kullanılmaktadır.

IgE Aracılıklı Olmayan Allerji

Bu terim IgE antikoru olmadan gelişen hipersensitivite reaksiyonları için kullanılan yaygın bir terimdir. Çoğu hasta allerjenlere karşı IgG antikoru oluşturmakta veya hücre aracılıklı bir immün yanıt geliştirmektedir. Bazı durumlarda bu süreç IgE aracılıklı allerjide görülen ani gelişen semptomlara benzer şekilde ortaya çıkmaktadır. Çölyak hastalığı, allerjik kontakt dermatit, hipersensitivite pnömonisi IgE aracılıklı olmayan patojenik mekanizmaları içeren hastalıklara örnektir.

Allerjik Yanıtın Üç Aşaması: duyarlanma (*sensitization*), yeniden karşılaşma (*challenge*) ve allerjinin ortaya çıkışı (*elicitation*)

Duyarlanma yatkınlığı olan kişilerde allerjenin deri yolu, inhalasyon, oral yolla veya enjeksiyon yolu ile vücuda alınması ile başlamaktadır. Duyarlanmanın oluşmasında Th2 hücreler ve bu hücrelerden salınan IL-4, 5 ve 13 gibi sitokinler önemli rol üstlenmiştir. Th2 sitokinleri aćısından zengin bir ortam varlığında allerjen ile maruz kalındığında, özellikle IL-4 ve IL-13 varlığında, lenf nodunda allerjene özėü T hücresi ile karşılaşan B hücrelerinden IgE salınımı gerćekleřmektedir. IgE sentezinin başlatılması için, solunumla alınmış olan allerjenin, dendritik hücrelerle karşılaşması gerekir. Allerjenle karşılaşan dendritik hücreler, işlemiş oldukları antijeni T hücrelerine sundukları lenf düğümlerine göć ederler. Aktive T hücreleri salgıladıkları IL- 4 ve IL-13 aracılığı ve B hücreleri ile temas etmeleri sonucu IgE sentezini sağırlar.

IgE antikorları B hücreleri tarafından sentezlenip salgılandıktan sonra, dokudaki mast hücreleri veya periferel kan bazofilleri üzerinde yer alan yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (FcεRI) ve lenfosit, platelet, eozinofil, makrofaj ve diğer pek çok hücrenin yüzeyinde yer alan düşük afiniteli IgE reseptörlerine (FcεRII) bağlanır. Bu hücelere “şartlandırılmış” hücre ve allerjene özėül IgE sentezlenmesi işlemine de “duyarlanma” adı verilmektedir.

IgE'nin düşük afiniteli reseptörlere bağlanması, hücreleri aktive edip etmediği ve inflamasyona katkısı olup olmadığı açık değildir. Ancak çözünmüş düşük afinite reseptörlerinin, IgE sentezinin düzenlenmesinde önemli olduğu düşünülmektedir.

Yeniden karşılaşma ise daha önce duyarlanma gelişmiş olan bireyde aynı antijenle veya benzer yapıdaki diğer bir allerjenle karşılaşıldığında meydana gelen allerjik reaksiyonlara verilen addır. Bu aşamada allerjen aracı hücre (mast hücre ve bazofiller) yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörü FcεRI ile bağlı olan özgül IgE molekülü ile karşılaşır. Allerjen reseptöre bağlı IgE molekülü ile bağlandığı zaman oluşan FcεRI reseptörlerinin moleküler köprüleşmesi, hücrelerin aktivasyonuna sebep olur ve önceden oluşturulmuş veya yeni sentezlenen mediyatörlerin salınımına neden olur (Şekil 1). Bu granüllerden salınan mediyatörler ise allerjik reaksiyonun başlamasına (*ortaya çıkış*) neden olur. Bu aşamada ortaya çıkan klinik belirtiler lokal (örneğin allerjik rinit) ya da sistemik (örneğin anafilaksi) olabilir. Allerjik reaksiyonun şiddeti ise maruz kalınan allerjen dozuna, allerjenin vücuda alınış yoluna, allerjen ile aynı anda maruz kalınan çevresel mikroorganizmaların varlığına, kişinin genetik yapısına bağlı olarak değişebilmektedir.

Allerjik Reaksiyonlarda Karşılaşılan Erken ve Geç Faz Reaksiyonları

Allerjenin hedef organa girişinden hemen sonra dakikalar içerisinde meydana gelen semptomlar *erken faz reaksiyonları* olarak adlandırılırken, allerjen ile karşılaşmadan saatler sonra gelişen 6-12 saat içerisinde en fazla semptomun görüldüğü genelde 24 saat içinde ortadan kaybolan ancak bazen günler sonra sonlanan semptomlar *geç faz reaksiyonları* olarak adlandırılmaktadır.

Erken faz reaksiyonları

Bu aşama allerjenle maruziyetten hemen sonra mast hücrelerin degranülasyonu ve bu hücrelerden mediyatörlerin salınımı ile karakterizedir. Mast hücrelerinden iki tip mediyatör salınmaktadır: 1- Önceden sentezlenmiş olan mediyatörler ve 2- Allerjenle karşılaşma sonrası hemen sentezlenen mediyatörler.

Önceden sentezlenmiş olan mediyatörler sitoplazmik granüller içinde depo edilmiş olan ve allerjenin FcεRI ile çapraz bağlanmasından hemen sonra sa-

linan mediyatörlerdir. Bunlardan en önemlileri histamin, triptaz ve kimazdır. Histamin erken faz reaksiyonlarında görülen tipik semptomlardan sorumludur. Histamin salındıktan sonra çeşitli hücrelerin yüzeyinde bulunan histamin reseptörleri ile bağlanmaktadır. Histamin reseptörleri G protein ile bağlantılı reseptörlerdir. Bugüne kadar dört farklı histamin reseptörü tanımlanmış olup bu reseptörlerin hücre içi sinyal iletim yolları ve fonksiyonları birbirinden farklıdır. Histamin derideki düz kas ve endotel hücrelerde bulunan H1 reseptörüne bağlandığı zaman damarlarda genişlemeye, damar geçirgenliğinde artışa neden olması nedeniyle allerjik hastalıklarda görülen tipik reaksiyon olan kırmızı, düzensiz kenarlı kabarcıkların oluşumu gözlenir. H2 reseptörleri gastrik parietal hücrelerde bulunur ve mide asiti salınımını uyarır. H3 tip reseptörler ise çoğunlukla merkezi sinir sisteminde bulunur ve nörotransmisyonunda etkilidir. H4 reseptörler ise mast hücre, T hücre, eozinofil ve dendritik hücreler gibi çeşitli hemopoetik enflamatuvar hücrelerde bulunur ve kemotaktik ve immün modülatör etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Histamin aynı zamanda akciğer ve gastrointestinal sistemdeki düz kasların kasılmasını, mukus salgılanmasını ve dokudaki sinir uçlarını da etkilemektedir.

Önceden sentezlenmiş olan diğer önemli mediyatörler de nötral proteazlardır (triptaz, kimaz ve karboksipeptidaz). Bu mediyatörlerin komplemanların ve fibrinojenin proteolitik kesiminde ve fibroblastların aktivasyonunda rol aldığı gösterilmiştir. Ayrıca diğer nötral peptidazlar ve substans P gibi nöropeptidlerin kesiminde de etkilidirler. Anafilaksi vakalarında triptaz miktarının arttığı da rapor edilmiştir.

TNF- α ise mast hücrelerinden salınan önemli bir sitokindir ve enflamatuvar hücrelerin dokuya geçişi için önemli olan adezyon moleküllerin sentezini artırmaktadır.

Yeni sentezlenen mediyatörler hem erken faz reaksiyonlarında hem de geç faz reaksiyonlarında görev alırlar. Mast hücrelerden salınan ve yeni sentezlenen moleküller arasında araşidonik asit metabolizması ürünleri (lökotrienler ve prostaglandinler), sitokin ve kemokinler ve PAF vardır. Lökotrienler ve PG'ler, araşidonik asit metabolizması ile oluşan lipid mediyatörlerdir. Prostaglandinler normalde solunum yolundaki dengede rol alırlar; PGD₂ ve tromboksan A₂ hava yolunun daralmasına neden olurken, PGE₂ ve prostasiklin ise koruyucu bir rol üstlenirler. PGE₂ bronkodilatör ve antienflamatuvar etkiye

sahiptir. Bunun aksine sistenil lökotrienlerin fonksiyonu ise, daha çok proenflamatuvur karakterde olup, bunlar hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir.

Geç faz reaksiyonları

Geç faz reaksiyonları, erken faz reaksiyonlardan yaklaşık altı saat sonra ortaya çıkar ve nötrofil, bazofil, mast hücreleri ve eozinofiller gibi ana efektör hücrelerin ve makrofajlar, T hücreler ve NK hücreler gibi diğer immün hücrelerin reaksiyon bölgesine toplanması ile karakterizedir. Erken faz reaksiyonları sırasında mast hücre ve bazofillerden salınan önceden sentezlenmiş ve yeni sentezlenen kemokin ve sitokinlerin yanı sıra endotel ve epitel hücrelerden salınan mediyatörler geç faz reaksiyonlarında rol alan enflamatuvur hücrelerin dokuya geçişini sağlamaktadır. Dokuya gelen hücrelerden salınan mediyatörler de bölgedeki enflamasyonun artışına ve doku hasarına neden olmaktadır. Allerjen maruziyetinin devam etmesi durumunda kontrol edilemeyen bir enflamasyonun oluşumu birçok hücrel mekanizmayı tetikleyerek kronik enflamasyon gelişimine ve dokunun yeniden yapılanmasına (*remodeling*) neden olmaktadır.

Geç faz reaksiyonlarında sitokinlerin rolü

Hücrelerin dolaşımdan dokuya geçişi yüzeylerindeki adezyon moleküllerinin ve endotel hücre yüzeyindeki ligandlarının sentezinde artışa bağlıdır. Allerjenle karşılaşmadan hemen sonra mast hücrelerde depo edilmiş olan TNF- α 'nın salınımı eozinofillerin ve diğer enflamatuvur hücrelerin dokuya geçişinde önemli rolü olan vasküler endotelial adhezyon molekülünün (VCAM-1) ekspresyonunda artışa neden olmaktadır. TNF- α aynı zamanda eozinofiller için kemoatraktan olan RANTES ve eotaksinlerin salınımını da düzenlemektedir. Egzema gibi allerjik hastalıklarda Th1 hücrelerin dokuya göçü TNF- α 'nın ve IFN- γ , IL-1 ve IL-8 gibi diğer sitokin ve kemokinlerin sentezini artırarak daha fazla hücrenin reaksiyon bölgesine toplanmasına ve doku hasarına neden olmaktadır.

Kemokinler kemotaktik sitokinlerdir ve enflamatuvur hücrelerin dokuya göçünde önemli rolleri vardır. RANTES, MIP-1 α , MCP-3 ve MCP-4 eozinofiller ve monositler için kemoatraktan moleküllerdir. Eotaksin ise eozinofillere

özgül bir kemokindir. Bu kemokinlerin varlığı allerjik inflamasyon bölgesinde yer alan epitel hücrelerde, makrofajlarda, lenfositlerde ve eozinofillerde gösterilmiştir. Bu kemokinlerin bloke edilmesi allerjik efektör hücrelerin dokuya göçünü önemli derecede azaltmıştır. Son zamanlarda Th9 hücrelerden salınan IL-9 ve TH17 hücrelerden salınan IL-17'nin astım ve egzema gibi allerjik hastalıklardaki kronik enflamasyona katkıda bulunduğu dair kanıtlar bulunmuştur.

Allerjik Hastalıklarda Kronik Enflamasyon ve Dokunun Yeniden Yapılanması

Dokuda meydana gelen enflamasyon günlerce devam edebileceği gibi bazen yıllarca devam edebilmektedir. Tekrar eden allerjen maruziyeti ve mikrobiyal ajanlar dokudaki enflamasyonun sürekliliğini etkileyen faktörler arasında sayılabilir. Mast hücre, bazofil ve eozinofiller gibi efektör hücrelerin sürekli olarak uyarılması ve Th2 hücrelerin varlığı enflamasyonun çözünmesini engellemekte ve kronik hale getirmektedir. Ayrıca allerjik enflamasyon sırasında Th2 hücrelerden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF gibi sitokinler allerjik efektör hücrelerin yaşam sürelerini uzatarak enflamasyonun uzamasına katkıda bulunmaktadır. Hedef organda geri dönüşümü mümkün olmayan değişikliklere neden olan ve dokunun yeniden yapılanması olarak tanımlanan “*remodeling*”, kronik allerjik hastalıklarda görülen bir özelliktir. Astımda *remodeling* hava-yolu duvarında ve submukozal tabakalarda kalınlaşma, düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi ile karakterizedir ve bu akciğer fonksiyonlarında azalma ile kendini gösterir. Atopik dermatitte (egzema) ise likenifikasyon deride meydana gelen yeniden yapılanmanın bir işaretidir. Th2 hücrelerden salınan IL-4, IL-9 ve IL-13 aşırı mukus üretimine ve mukus salgılayan hücrelerin metaplasisine neden olur. IL-4 ve IL-13 aynı zamanda fibroblastların büyümesini ve hücre dışı matriks proteinlerinin sentezini artırır. IL-5, IL-9 ve eozinofil ile fibroblastlardan salınan TGF- β subepitelyal fibroziste artışa neden olur. Dokuda meydana gelen hasar proenflamatuvar sitokin salınımı, hücre dışı matriks proteinlerinin birikimi ve anjiyogenez ile doku hasarının daha da artmasına neden olur. Doku hasarı tamir mekanizmalarında genetik olarak bir bozukluk olan kişilerde allerjik immün cevap oluşumunu takiben kronik hastalık durumunun gelişmesi daha kolay olmaktadır. Kronik hastalıkta Th1 ve Th17 hücrelerin de dokuya geçişi ve salgıladıkları kemokin ve sitokinler sayesinde allerjik efektör hücrelerin enflamatuvar potansiyeli ve kronik enflamatuvar yanıt artmaktadır.

Allerjik Hastalılara Otonomik Sinir Sisteminin Etkileri

Otonomik sinir sistemi parasempatik (kolinerjik) ve sempatik (adrenerjik) sistemden oluşmaktadır ve bu iki sistem genel olarak birbirinin zıttı olarak işlev görmektedir. Bu iki sistem arasında bir denge söz konusudur ve bu denge mediyatör hücreler (mast hücre ve bazofiller gibi) ve hedef hücreler (düz kas hücreleri ve mukus salgılayan hücreler gibi) üzerinde hemostatik bir kontrol sağlamaktadır. Örneğin mast hücrelerinde histamin gibi vazoaaktif aminlerin salınımı hem adrenerjik hem de kolinerjik agonistler tarafından kontrol edilir. Benzer bir şekilde bronş düz kaslarının tonusu sempatik ve parasempatik aktiviteler arasındaki denge ile değiştirilebilmektedir.

Sempatik ve parasempatik cevapların etkileri ikincil mesaj sistemi olan siklik nükleotid sistemi tarafından ortaya çıkarılmaktadır. Dinlenme halindeki hücrelerde cAMP ve cGMP'nin hücre içi miktarları arasında bir denge söz konusudur. Bu denge sempatik ve parasempatik aktivitelerden başka histamin, prostaglandinler, lökotrienler ve sitokinler gibi çeşitli enflamatuvar mediyatörler tarafından da etkilenmektedir.

Antijenin FcεRI reseptörü ile çapraz bağlanmasının ardından hücre içi sinyal iletim yolları aktive olarak cGMP'de artışa ve cAMP'de düşüğe neden olmaktadır. Bu da hücreden daha önceden sentezlenmiş mediyatörlerin salınımıyla sonuçlanmaktadır. β-adrenerjik reseptörlerin uyarılması ise cAMP de artışa ve dolayısıyla mediyatör salınımında azalmaya neden olmaktadır.

Atopik bireylerde β-adrenerjik blokla veya β-reseptörlerin doğru olarak çalışmaması nedeni ile bu bireylerde cAMP ve cGMP hücre içi düzeyleri arasındaki dengenin bozuk olduğu, bu bireylerde cAMP miktarının düşük olduğu ileri sürülmüştür. Düşük cAMP nedeni ile hücrelerden mediyatör salınımında artışa ve hedef hücrelerde (düz kas hücreleri) aşırı cevap oluşumuna neden olmaktadır. Atopik bireylerin hava yollarında ve derilerinde atopik olmayan bireylere kıyasla hem özgül hem de özgül olmayan uyaranlara karşı daha fazla allerjik cevap olduğu gözlenmiştir. Yüksek tansiyonlarını kontrol altında tutmak için selektif olmayan β-blokör kullanan astımlılarda bronşların ileri derecede kasılmasına neden olan yan etkinin gözlemlenmesi de bu teoriyi desteklemektedir.

Kolinerjik ve Adrenerjik Olmayan Havayolu Baskılayıcı Sistemi: NANC

Sinir sistemi, endokrin sistem ve immün sistem arasında ileri derecede bir iletişim ve etkileşim mevcuttur ve bu sistem NEİ (*Nervus, Endocrine, Immu-*

ne System) olarak adlandırılmaktadır. Otonomik sinir sisteminden ayrı olarak havayollarının nöral düzenlenmesinde rol alan diğer bir sistem mevcuttur. Bu sistem NANC (*Nonadrenergic, Noncholinergic*) sinirlerden oluşmaktadır. NANC sinir sistemi inhibitör etki gösterebildiği gibi artırıcı etki de gösterebilmektedir. İnhibitör NANC (i-NANC) mekanizması nöral bronkodilatör mekanizmadır. Bu sistemde yer alan nörotransmitter maddeler vazodilatör intestinal peptid (VIP) ve nitrik oksit (NO) molekülleridir. Substans P ve nörokinin A ise artırıcı etkisi olan NANC sinir sistemine ait nörotransmitter moleküllerdir. Nörokinin-2 reseptörü hem büyük hem de küçük havayollarında bulunan düz kas hücrelerinin yüzeyinde yer alır ve taşikininlerin bronşların kasılmasına neden olan etkilerinin ortaya çıkmasına aracılık eder. Substans P proenflamatuar etkilerini nörokinin-1 reseptörü aracılığı ile göstermektedir.

ANAFİLAKSİ

Anafilaksi terimi Yunanca *ana*=olmaksızın ve *phylaxis*=korunma kelimelerinden köken almaktadır. İlk olarak 1905 yılında Richet ve Portier adlı araştırmacılar tarafından kullanılmıştır. Anafilaksi tip I hipersensitivite cevabı sonucu gelişen allerjik hastalıklar arasında en ağır ve tehlikeli semptomları olandır. Duyarlı kişilerde sorumlu antijen ile çok az miktarda bile olsa maruziyetin hemen sonrasında vücuttaki çeşitli organlarda yer alan immün sisteme ait hücrelerden aniden ve hasar yaratacak miktarlarda mediyatörler salınır. Anafilaksi reaksiyonlarında mast hücrelerinin degranülasyonu sonucu salınan mediyatörler sorumlu olarak gösterilmiştir. Bu mediyatörler arasında en önemli ve en etkili histamindir. Histaminin salınımı ve etkileri daha önce yer alan “Erken Faz Reaksiyonları” konusunda ayrıntılı olarak anlatılmıştır. FcεRI ile bağlı IgE moleküllerinin allerjen ile bağlanmasının mediyatörlerin salınımından sorumlu ana mekanizma olduğu düşünülse de antijene özgül IgG antikorları veya immün komplekslerin makrofaj ve bazofillerin yüzeyinde yer alan FcγRIII aracılığı ile sergiledikleri alternatif bir yolun varlığı da gösterilmiştir. FcγRIII reseptörü ve IgG antikorları veya immün kompleksler arasındaki bağlanma hücrelerden PAF salınımını tetikler. PAF anafilakside görülen semptomlardan sorumlu olan düz kasların kasılmasına ve damarlarda genişlemeye neden olur. Hangi mekanizmanın ortaya çıkacağı antijen-antikor miktarına bağlıdır. Daha az antijen ve özgül antikorun bulunduğu durumda IgE bağımlı anafilaksi reaksiyonları gelişirken, yüksek miktarda antijen ve antikor bulunduğu anda ise

IgG bağımlı anafilaksi tetiklenmektedir. İnsanlarda genelde düşük miktarda antijenle maruziyet söz konusu olduğundan çoğunlukla IgE bağımlı anafilaksi reaksiyonları gelişmektedir. Anafilaksi reaksiyonları mediyatörlerin salınımını tetikleyici ajanın niteliğine bağlı olarak immünolojik ve immünolojik olmayan (non immünolojik) olarak iki grupta incelenebilir. İmmünolojik olanlar ise kendi içerisinde IgE aracılıklı ve IgE aracılıklı olmayanlar olarak ikiye ayrılır. İmmünolojik olmayan mekanizmalarda ise direkt olarak mast hücre veya bazofillerden mediyatörlerin salınımının uyarılması söz konusudur. Allerjik mekanizmalar klasik olarak IgE bağımlı mediyatör salınımını içerir ve sorumlu ajan, besin maddeleri, ilaçlar, böcek venomu, lateks, immünoterapide kullanılan antijenler, karmin gibi doğal renklendiriciler olabilmektedir. Allerjik mekanizmalar ile tetiklenen anafilaksi reaksiyonlarının diğer bir grubunu ise IgE bağımlı olmayan, muhtemelen antijene özgül IgG antikorları veya immün kompleksler tarafından hücrelerden mediyatörlerin salınımı ile tetiklenen anafilaktik reaksiyonlar oluşturmaktadır. Transfüzyon ile kan veya plazma alan bazı kişilerde plazma proteinlerine karşı oluşturulan spesifik IgG ile tetiklenen anafilaktik reaksiyonlar bu grupta yer almaktadır. Aynı şekilde intravenöz olarak immünoglobülin alan kişilerde immün komplekslerin veya agregatların oluşumu ve bu agregatların hücre yüzeyinde bulunan Fc reseptörleri ile bağlanması ve kompleman sisteminin aktivasyonu ile anafilaktik reaksiyonlar ortaya çıkmaktadır.

Kompleman sisteminin ve kallikrein-kinin sisteminin uyarılması, ACE (*Angiotensin converting enzyme*) gibi bazı farmakolojik ajanlar veya hemodiyaliz hastalarında kullanılan hemodiyaliz membranları ile aktivasyonu ile oluşmaktadır. Anafilaktik reaksiyonlar C3a, C5a gibi anafilatoksinlerin oluşumu, kallikrein aktivasyonu ile bradikinin oluşumu veya koagülasyon yolağının aktivasyonu ile tetiklenmektedir. Opiatlar, süksinilkolin ve vankomisin gibi ilaçlar immünolojik olmayan mekanizmalar aracılığıyla mast hücrelerinin degranülasyonunu tetikleyebilmekte ve anafilaksiye yol açabilmektedir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde aspirin ve diğer steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçların (NSAİDs–*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) kullanımının lökotrien sentezini artırdığı ve prostaglandinleri bloke ettiği için allerjik reaksiyonlara ve anafilaksiye yol açtığı düşünülmektedir. Bunların yanı sıra radyokontrast maddelerin, egzersiz ve sıcaklık artışı gibi fiziksel faktörlerin bilinmeyen mekanizmalarla anafilaksiyi tetiklediği gösterilmiştir.

İLAÇ REAKSİYONLARI

İnsanlarda anafilaksi nedeni ile ölüme yol açan allerjik reaksiyonların başında ilaç allerjisi ile besin allerjisi yer almaktadır. İlaç allerjisi reaksiyonlarına yol açan başlıca ajanlar antibiyotikler, anti-enflamatuvar ilaçlar ve radyokontrast maddelerdir. Son zamanlarda ise antiserumlar ve aşılar gibi hastalıkları önlemede kullanılan antimikrobiyal ajanlar ve monoklonal antikora karşı gelişen reaksiyonlar da önem kazanmaya başlamıştır.

İlaç reaksiyonları çeşitli gruplara ayrılabilir: 1-Yüksek doza bağlı reaksiyonlar, 2-İlaç entoleransı, 3-İdiosenkrazi, 4-Birincil yan etkiler, 5-İkincil yan etkiler, 6-İlaç etkileşimleri ve 7-Hipersensitivite reaksiyonları (allerjik ve allerjik olmayan reaksiyonlar).

İlaç reaksiyonlarının gelişmesinde bireyin genetik yapısı, metabolik ve çevresel faktörler etkilidir. IgE yanıtı oluşturan ilaçların çoğu düşük moleküler ağırlıklı (<1000 MW) ve immünojenik karakterde olmayan moleküllerdir. Bu ilaçlar haptten özelliği gösterir ve vücutta taşıyıcı proteinlere bağlanarak haptten-protein kompleksi oluşturlar. Bu sayede immünojenik hale gelir ve IgE veya IgG antikorları tarafından tanınırlar.

Bazı vakalarda ise ilacın immünojenik hale gelebilmesi için vücutta metabolize edilmesi gerekmektedir. İlaveten bazı durumlarda ilaç, farmakolojik olarak T hücre reseptörlerine bağlanarak hücreyel yanıt oluşumunu başlatabilir. Bu mekanizma ilaçla ilk defa karşılaşan kişilerde görülen allerjik ilaç reaksiyonlarını açıklamak için öne sürülmüş bir mekanizmadır.

IgE aracılıklı ilaç reaksiyonlarının çoğunda ilk bir saat içinde ürtiker, anjiyo-ödem ve anafilaksi gibi erken faz reaksiyonları görülür. IgE aracılıklı geç faz reaksiyonları veya IgE aracılıklı olmayan ilaç reaksiyonları genelde 6-72 saat sonra ortaya çıkar.

İlaç allerjileri her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen, yenidoğan ve çocuklardaki sıklığı erişkinlere göre daha azdır. İlaç allerjileri çoğunlukla uzun süreli ve yüksek dozda maruziyet sonrası ortaya çıkmaktadır. İlacın verilış yolu da önemlidir. Örnek olarak antibiyotik içeren kremlerin cilde veya konjunktival mukozaya bölgesel olarak uygulanması allerjik duyarlanma için en yüksek kapasitesi olan yöntemdir. Buna kıyasla ilacın ağız yolu ile alınması duyarlanma için en düşük riski taşımaktadır. Atopik bireylerde ilaç allerjisi riski daha yüksek bulunmamasına rağmen daha ciddi reaksiyonların görülme riski yüksektir.

Besin Allerjisi

Besin allerjisi, belirli bir yiyecek ile karşılaşma sonrası gelişen ve tekrar eden istenmeyen bir immün yanıttır. Besin allerjisi reaksiyonları IgE aracılıklı olabildiği gibi (tip I yanıt, erken ve hızlı yanıt ve anafilaksi), IgE molekülünü içermeyen reaksiyonlar (Tip IV yanıt, hücre aracılıklı ve gecikmiş tipte yanıt) ya da her ikisinin bir arada olduğu mikst reaksiyonlar şeklinde ortaya çıkabilmektedir.

Besin maddelerinin allerjik yanıt oluşturabilmesi için alınan besin maddesinin gastrointestinal sistem tarafından işlenmiş olması gerekir. Besin allerjilerinin yenidoğan ve küçük çocuklardaki sıklığı fazladır. Nedeni tam olarak anlaşılmamış olsada mukozal immünitede oluşan bir bozukluk veya oral toleransın bozulması ile oluştuğu düşünülmektedir.

Besin Allerjisi Gelişimini Etkileyen Faktörler

Besin allerjisi gelişiminde mide-bağırsak sisteminin gelişmesini tamamlamamış olmasının rolü olduğu düşünülmektedir. Besin allerjilerinin erişkinlerden ziyade çocuklarda görülmesi bu görüşü doğrulamaktadır. Doğumdan hemen sonra bağırsak epitelleri arasındaki sıkı bağlantılar oldukça kırılmalıdır. Mukozal bütünlüğün tam olarak sağlamlaşmasında ve bağırsak mukozası ile ilişkili lenfoid dokuların (GALT) gelişiminde bağırsak florasındaki kommensal bakterilerin stimulan etkisi oldukça önemlidir. Bunun yanı sıra dengeli bir bağırsak mikrobiyotasının oluşumu için yabancı besinle karşılaşma zamanı ve karşılaşılacak doz da oldukça önemlidir. Bu zaman besin maddesine göre değişmektedir. Örneğin yumurta ile 4-6 aylıkken karşılaşma koruyucu iken, süt için aynı süre geç kabul edilmektedir.

Mide pH'sındaki değişiklikler bariyer fonksiyonunda kayba neden olduğu için besin allerjisi gelişimini etkileyen diğer bir nedendir. Midede besinlerin parçalanmasının besinlerin allerjenitesini azalttığı gösterilmiştir.

Besinlerin düzlemsel ve konformasyonel epitoplarına karşı oluşan IgE yanıtları da birbirinden farklı özelliktedir.

Epitelin Bariyer (Koruyucu Duvar) Özelliği

Erişkinlerde intestinal mukoza vücutta bulunan plazma hücrelerinin %80 gibi büyük bir bölümünü içermektedir. Bu plazma hücrelerinin çoğu dimerik

yapıdaki IgA antikoru üretirler. Bu antikolar polimerik Ig reseptörü (pIgR) aracılığı ile epitel yüzeyine taşınır. İntestinal mukozal yüzeylerdeki immün dışlanma bu IgA molekülleri aracılığı ile gerçekleştirilmektedir. Bunun sağlanmasına mukus tabakası, defensinler ve bağırsak peristaltizmi de katkıda bulunmaktadır. IgA mukus tabakası ile ilişki halindedir ve bakteriler ile antijenlerin bu tabakada hapsolunarak epitele ulaşımı engellenmektedir.

Yenidoğanlarda IgA üretimi yok denecek kadar azdır. IgA antikoru miktarının artmasında kommensal bağırsak florasının önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Prebiyotik ve probiyotik kullanımının IgA üretimi artırdığı ve allerji gelişim riskini azalttığına dair veriler mevcuttur.

Kommensal bakterilerin yararlı etkilerini epitel yüzeyinde bulunan PRR'ler (*pattern recognition receptor*) ve TLR'ler (*toll like receptor*) aracılığıyla gerçekleştirdikleri düşünülmektedir. Bu reseptörler patojenle ilişkili moleküler yapıları (PAMPs) tanıyarak bu yapılara bağlanmakta ve çeşitli sinyal iletim yollarını kullanarak hücresel yanıt oluşumunu sağlamaktadır. Bakteriyel istila sonucu bazolateral PPR sinyal yolağı ile NF- κ B aktive edilerek enfeksiyonu ortadan kaldırmak için defensinler sentezlenmektedir.

Bariyer ilişkili hemostaz epitel hücreleri ile lamina propriada yer alan dendritik hücreler, makrofajlar ve T hücreler arasındaki iletişim ve etkileşim ile sağlanmaktadır. Sistem doğru çalıştığında lamina propriaya ulaşabilen az miktarda antijen DC'ler ve makrofajlardan dengeli sitokin sentezi ve regülatör T hücrelerinin indüklenmesi ile etkisiz hale getirilebilmektedir. Ancak fazla miktarda antijenle karşılaşıldığında veya immün sistemde bir bozukluk var ise immün reaksiyon hipersensitivite reaksiyonları şeklinde gelişebilmekte ve sürekli olarak proenflamatuvar sitokinlerin salınımı ve hücre ölümü gerçekleşebilmektedir.

Besin Allerjilerinde Patogenez

Allergenlerin lamina propriaya geçişi sonucu gelişen allerjik reaksiyonları engellemek için bağırsak mukozası salgısal IgA (sIgA) antikoları gibi çeşitli anti-enflamatuvar mekanizmalar ve diyetle alınan zararsız olan proteinler ile normal kommensal bağırsak mikroorganizmalarına karşı düşük cevap oluşumu (*hyporesponsiveness*) gibi mekanizmalarla donatılmıştır. sIgA ile desteklenen ve bariyer özelliği olan bağırsak mukozasının ve immün düzenleyici

mekanizmaların sağlıklı bir şekilde işleyişi için bir adaptasyon gerekmektedir. Normalde bağırsaklardan tonlarca besin maddesi ve kilolarca protein geçmesine rağmen çoğu zaman hiçbir reaksiyon gelişmemektedir. Besin alerjisi olan bireylerde homeostazın sağlanamaması ile reaksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Homeostazın bozulması ya tam olarak gelişimini tamamlayamamış bir intestinal sistem ve bunun sonucu geri kalmış bir immün savunma sistemi veya sürekli olarak immün düzenleyici sistemlerde meydana gelen bir denge-sizlikten kaynaklanmaktadır.

Son yıllarda diğer allerjik hastalıklarda olduğu gibi besin alerjilerinin de sıklığı giderek artmaktadır. Daha hijyenik yaşam koşulları, beslenme tarzındaki değişiklikler ve antibiyotik kullanımının artmasının bağırsak florasında meydana getirdiği değişimin bu sonuçta etkili olduğu düşünülmektedir.

Mukozal İmmünregülasyon

Bağırsak İlişkili Lenfoid Doku (Gut Associated Lyphoid Tissue, GALT)

İntestinal immün hücreler üç kısımdan oluşmaktadır: GALT, lamina propria ve mukoza epiteli. GALT, peyer plakları, apendiks ve izole lenf foliküllerinden oluşmaktadır. GALT intestinal immün sistemin tetiklendiği yerdir. GALT doğumdan birkaç hafta sonra aktif hale gelmektedir. GALT yapısı lenf nodlarına benzer yapıdadır, folikül içi T zonlarını, dendritik hücre ve makrofajlar gibi antijen sunan hücreleri içerir ancak lenf nodlarının aksine kapsül ile çevrili değildirler ve afferent lenf damarlarını içermezler. Bu nedenle antijen direkt olarak mukozal yüzeylerden alınmaktadır. Mukozal immünitinin tetiklenmesi ve düzenlenmesi GALT ve drene mezenterik lenf nodlarında (MLN) olmasına rağmen B hücrelerinin terminal farklılaşması ve plazma hücrelerine dönüşümü lamina propriada olmaktadır. Antijenin dendritik hücreler tarafından sunumu ile ikincil T hücre sinyali oluşumu yine lamina propriada gerçekleşmektedir. Oral tolerans gelişiminde antijenin dendritik hücreler tarafından taşınmasının önemli rolü olduğu gösterilmiştir.

Antijen APC'ler tarafından T hücrelere sunulduğunda aktive olan T hücreleri TGF- β gibi sitokinler salgılamakta ve bu da GALT foliküllerinde yer alan B hücrelerin IgM eksprese eden hücrelerden IgA eksprese eden hücrelere dönüşümünü indüklemektedir. Hafıza ve efektör hücreler götürücü lenf damarları ile MLN'lerine göç etmekte ve B hücreler burada plazmoblastlara farklılaş-

maktadır. Farklılaşan hücreler buradan torasik kanal ile periferel kan dolaşımına ve *homing* mekanizması ile de intestinal lamina propria ulaşmaktadırlar.

Evrimsel süreçte bağırsak mukozası iki tip anti-enflamatuvar strateji geliştirmiştir. Bunlar, sIgA molekülleri aracılığı ile patojenik mikroorganizmaların kolonizasyonunun engellenmesi ve zararlı olmayan ajanlara karşı lokal ve periferel cevap gelişiminin engellenmesi için düşük cevap stratejisidir.

sIgA moleküllerini salgılayan plazma B hücrelerinin sayısı doğumdan hemen sonra oldukça azdır. Mikrobiyal stimülasyon bu sayıyı bir ay gibi kısa bir süre sonra yaklaşık 100 kat artırmaktadır.

Oral Tolerans

Sindirim sistemi tarafından antijenlere karşı mukoza tolerans geliştirebilmektedir. Sindirilmiş olan besin proteinlerinin ağızdaki özgül antijen sunan hücre grubu ile etkileşimi sonucunda hücresel ve humoral immüitenin baskılanmasına “*oral tolerans*” adı verilmektedir. Oral tolerans dendritik hücrelerin, T hücrelerin ve NKT hücrelerinin birbirleri ile olan etkileşimleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Dendritik hücreler kolları aracılığı ile lümendeki antijenleri tanımakta ve içlerine alarak işlemekte ve yüzeylerindeki MHC klas II molekülleri aracılığı ile T hücrelere sunmaktadır. Oral tolerans gelişiminde antijenle karşılaşmış olan dendritik hücrelerin mezenterik lenf noduna göçü oldukça önemli bir basamaktır.

Oral toleransın gelişebilmesi için antijene düşük dozda ve tekrar tekrar maruz kalınması ile regülatör T hücrelerinin oluşumu gerekmektedir. Regülatör T hücreler lenfoid organlara göç ederek salgıladıkları IL-10 ve TGF- β gibi sitokinler aracılığı ile immün cevabı baskılamaktadır. Yüksek dozda antijenle maruziyet ise lökositlerin anerjisine (ko-stimülatör moleküller olmaksızın T hücre ve APC’lerin bağlanması sonucu oluşan yanıtsızlık durumu) veya hücrenin apoptozuna neden olduğu için oral tolerans gelişimine yol açmaktadır.

Oral tolerans gelişiminde Foxp3+ T regülatör hücrelerin önemli rolü olduğu bilinse de, $\gamma\delta$ T hücrelerin ve NKT hücrelerinin de tolerans gelişiminde oldukça önemli oldukları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Besin allerjilerinin gelişiminde oral toleransın bozulmasının etkili olduğu düşünülmektedir. Bağırsak geçirgenliğinde artış veya T regülatör hücre fonksiyonlarında bir bozulma neticesinde oral toleransın ortadan kalktığına dair kanıtlar mevcuttur. Besin allerjisi olan çocuklarda sağlıklı çocuklarla kıyaslan-

dığında bağırsak geçirgenliğinde artış olduğu bulunmuştur. Yine solid organ nakillerinden sonra takrolimus kullanımına bağlı olarak bağırsak geçirgenliğindeki artışın bu kişilerde besin allerjisine neden olduğu birçok kez gösterilmiştir. IgE aracılıklı olmayan süt allerjilerinde dolaşımdaki CD4+CD25+ T regülatör hücrelerin sayısındaki artışın tolerans gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Oral toleransın kırılmasında bir diğer yol ise allerjenin gastrointestinal sistem dışından deri ve solunum yolu gibi bir diğer yoldan alınmasıdır. Örneğin fıstık yağı içeren bir kremin deriye uygulanması neticesinde kişiler duyarlanabilmekte ve reaksiyon geliştirebilmektedir.

ALLERJİK DERİ HASTALIKLARI

Deride meydana gelen lokal inflamasyon genel olarak dermatit olarak adlandırılmaktadır. Allerjik deri reaksiyonları iki kategoride incelenebilir: Hızlı reaksiyonlar (örneğin ürtiker ve anjiyoödem), gecikmiş tip reaksiyonlar (örneğin egzema ve allerjik kontakt dermatit). Akut ürtiker ve egzema deride görülen IgE aracılıklı tip I hipersensitise reaksiyonlarıdır. Bu hastalıklar vücudun belirli bir bölgesinde lokalize olabilmektedir ancak genelde sistemik reaksiyonlardır. Tüm ürtikerlerdeki temel mekanizma histamin gibi vazoaaktif aminlerin salınımı sonucunda bölgesel olarak damar geçirgenliğinde artış ve çevreleyen dokularda sıvı birikmesidir. Lezyonların şekli ve büyüklüğü değişiklik göstermektedir ve kaşıntılıdır.

Atopik Dermatit (Egzema)

Egzema, genelde atopik dermatit olarak adlandırılmaktadır ve ürtikere kıyasla daha karmaşık, deride bariyer bozukluğu ve gecikmiş tip kronik deri lezyonları ile karakterize bir patogeneze sahiptir. Egzema, IgE duyarlanmasını içeren yüksek IgE ile karakterize atopik egzema ve lenfositlerin rol oynadığı, hücre aracılıklı duyarlanma reaksiyonu olan tip IV reaksiyonlar şeklinde gelişebilen atopik olmayan egzema olarak iki ana katagoride incelenmektedir. Çoğu vakada hem tip I hem de tip IV reaksiyonları içeren karışık tip reaksiyonlar görülmektedir.

Atopik Dermatit İmmünopatogenezi

Antijene özgül IgE yapımı ile seyreden atopik dermatit daha çok çocukluk çağında görülmektedir. Hastalığın etyolojisi tam olarak aydınlatılmasa da çev-

resel ve genetik faktörlerin etkileşimleri sonucu gelişen karmaşık yapıda bir hastalıktır. Atopik dermatit astım ve allerjik rinit gibi diğer atopik hastalıklarla kuvvetle ilişkilidir ve çeşitli antijenik moleküllere karşı özgül IgE sentezinde artış ile karakterizedir. Hastalık patogeneğinde derinin bariyer özelliğinin bozulması ve keratinositler, dendritik hücreler gibi deride bulunan epitel hücrelerin cevabının bozulması önemli rol oynamaktadır. Atopik dermatitte görülen immünopatolojik olaylar üç aşamada incelenebilir:

1-Derinin dahil olmadığı aşama: Bu aşamada dendritik hücelere benzeyen Langerhans hücreleri (LC) baskındır. Bu hücreler yüzeylerinde bulunan FcεRI reseptörlerine bağlı IgE molekülleri aracılığı ile antijenleri yakalayarak lenf nodlarına göç etmekte ve burada allerjenik molekülleri T hücelere sunmaktadırlar. Burada özgül Th2 hücre klonal cevabı tetiklenmekte ve bu hücreler daha sonra lenf nodlarından tekrar deriye gelerek IgE bağlı yönlendirilmiş (*primed*) mast hücre ve LC popülasyonunu oluşturmaktadır.

2-Akut reaksiyon aşaması: Çevresel allerjenlerin IgE bağlı mast hücreler ve Th2 hücreler ile etkileşimi kızarıklık, kabartı ve kaşıntı ile karakterize erken faz deri reaksiyonlarının oluşumuna neden olur. Keratinosit ve dendritik hücre fonksiyonlarındaki bozukluklar ve derinin bariyer fonksiyonundaki bozukluklar allerjenlerin ve mikrobiyal ajanların daha kolay penetrasyonuna olanak vermektedir. Çevresel allerjenler, mikrobiyal toksinler, kaşıntı sonucu derinin tahriş olması sonucu keratinositler aktive olmakta ve çeşitli proenflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımı artmaktadır. Salınan kemokin ve sitokinler damar endotelinde adezyon moleküllerinin sentezini arttırarak enflamatuvar hücrelerin deriye geçişini sağlamaktadır. Keratinositlerden salınan timik stromal lenfopoietin (TSLP) ve LC'lerden salınan IL-10 Th2 hücre farklılaşmasını uyarmakta ve inflamasyonu artırmaktadır. Bu da enflamatuvar hücrelerin deriye geçişini arttırarak enflamasyonun kronikleşmesine neden olmaktadır.

3-Kronik enflamasyon: Allerjenin veya mikroorganizmanın ortamdan uzaklaştırılamaması veya sürekli maruziyet sonucunda keratinositlerden TNF-α, IL-1 gibi sitokinlerin IL-8 gibi kemokinlerin salınımı ile ve Th2 hücrelerden salınan sitokinler aracılığı ile eozinofillerin toplanması ve FcεRI eksprese eden enflamatuvar dendritik epidermal hücreler (IDEC) tarafından IL-12 ve IL-18 salınımı derideki inflamasyonun kronikleşmesine neden olmaktadır. IDEC'lerden IL-12 salınımı Th1 hücrelerin deriye göçünü sağlar. Th1 hücre-

lerinden salınan IFN- γ gibi sitokinler ise proenflamatuvar etkinin artmasına ve makrofajlar ve sitotoksik hücrelerin bölgeye göçüne neden olurlar. Th17 hücrelerinin de bu tabloya eklendiğine dair kanıtlar mevcuttur.

Kronik faz belirtileri derinin kalınlaşması ve likenifikasyon şeklinde yansımaktadır ve kaşıntı sonucu keratinositlerin sürekli aktivasyonu proenflamatuvar sitokin ve kemokin sentezini uyarak inflamasyonun uzamasına neden olmaktadır.

Çoğu vakada asıl sorunun derinin bariyer fonksiyonundaki bozukluktan kaynaklandığı belirlenmiştir. Bariyer bozukluğu genellikle filaggrin (FLG) genindeki bozukluktan kaynaklanmaktadır. Korneal tabakanın oluşumundaki bozukluk sonucu allerjenlerin ve antijenlerin dokuya geçişi artmakta ve allerjik sensitizasyon tetiklenmektedir.

Bariyer bozukluklarından başka antijen ve mikrobiyal ajanların hücrelere sunumunda ve sinyal iletim yollarındaki bozukluklarla ilişkili doğal bağışıklık sistemi defektlerinin de atopik egzema oluşumunu tetiklediği gösterilmiştir. Örneğin CD14, TLR2, NOD1 ve NOD2 gibi deri epitel hücrelerinde bulunan PRR'lerde belirlenen mutasyonların atopik egzema ile ilişkisi genetik çalışmalarda gösterilmiştir.

Kontakt dermatit, haptanlar ve iritanlar gibi düşük moleküler ağırlıklı kimyasallar ile derinin teması ile tetiklenen ve lokalize deri lezyonları ile karakterizedir. Gecikmiş tip deri reaksiyonlarını içeren bir allerjik hastalıktır. Eğer reaksiyonlar T hücre ilişkili immünolojik mekanizmalar ile geliyorsa veya metaller, zehirli sarmaşık ve parfümler gibi haptan oluturabilen yapıları içeriyorsa *allerjik kontakt dermatit* adını almaktadır.

Haptan özelliği gösteren düşük moleküler ağırlıklı allerjenler derideki LC tarafından alındıktan sonra bu hücreler lenf nodlarına göç etmektedir. Burada antijenin T hücrelere sunumu sonucunda CD4 ve CD8 T hücre klonları oluşmaktadır. Bu hücreler deriye göç ederek burada IFN- γ , TNF- α , IL-2 proenflamatuvar sitokinler ve perforin ve granzimler gibi sitotoksik molekülleri salgılayarak dokuda inflamasyona neden olmaktadır. Deride belirtiler 24-72 saat sonra ortaya çıkmaktadır, ortaya çıkışı ajanın tipine, allerjik potansiyeline, temasın olduğu deri bölgesine, temasın derecesine ve temas süresine bağlı olarak değişmektedir.

ALLERJİK RİNİT

Allerjik Rinitte İmmünpatogenez

Allerjik rinit, IgE aracılıklı reaksiyon sonucunda gelişen nazal mukozal inflamasyon ile karakterizedir. Allerjik rinitteki enflamatuvar süreç nazal mukozanın allerjenle karşılaşmasıyla başlar ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu ile devam eder. Hassas bireylerde nazal allerjen provokasyonunu takiben dakikalar içinde aksırık, burun kaşıntısı ve 15-30 dakika içinde burun akıntısı ve konjesyon ile karakterize erken faz allerjik yanıt ortaya çıkar. Enflamasyon alanına efektör hücrelerin gelmesiyle 6-12 saat içinde nazal obstruksiyonun daha ön planda olduğu geç faz allerjik yanıt gelişir.

IgE bağımlı mekanizmalar

Allerjik rinit gelişiminin temelinde çeşitli çevresel allerjenlere yanıt olarak aşırı miktarda spesifik IgE sentezlenmesi yatmaktadır. Ağaç, çayır ve ot polenlerine karşı gelişen sensitizasyon sonucunda mevsimsel yakınmalar ortaya çıkarken ev tozu akarı, hamamböceği ve evcil hayvan tüyü gibi eviçi allerjenlere karşı spesifik IgE üretimi sonucunda perenniyal (yıl boyu) semptomlar görülmektedir.

IgE üretimi B hücreleri, T hücreleri, mast hücreleri ve bazofiller arasındaki kompleks etkileşimler sonucunda gerçekleşir. Bu süreçte IL-4, IL-13 ve IL-18 gibi sitokinlerin yanı sıra T ve B hücreleri arasındaki fiziksel etkileşimi sağlayan yüzey ve adezyon molekülleri de önemli rol oynar. Th2 tip sitokinler, IL-4 ve IL-13 B hücrelerde IgE izotip kaymasına (*class-switching*) neden olarak allerjene özel IgE yapımını uyarırken eozinofil, bazofil ve mast hücresi gibi hücrelerin de maturasyon ve agregasyonuna öncülük ederler. B hücrelerinde IgE "*class-switching*"ın kemik iliği ve lenf nodlarında olduğu bilinmektedir. Ancak son yıllarda nazal mukozada Th2 ve B hücrelerinde IL-4 ile IL-13 ekspresyonunun gösterilmesi IgE sentezinin lokal olabileceği fikrini kuvvetlendirmiştir. Nitekim nazal mukozada ϵ -germline transkripsiyonu gösteren B hücrelerin varlığı gösterilmiş ve daha sonra bu görüş allerjen stimülasyonundan 24 saat sonra yine nazal mukoza biyopsilerinde IL-4 ve ϵ -germline gen transkripsiyonunun arttığı gösterilerek desteklenmiştir.

IgE'nin lokal olarak nazal mukozadaki antijen sunan hücre, T hücre ve B hücre arasında etkileşimler sonucu yapılabilmesi rutin testlerle sensitizasyon gös-

terilemeyen bazı non-allerjik rinitlerin de aslında allerjik rinit olabileceğini düşündürmektedir.

Son zamanlarda atopik olmayan bireylerde görülen lokal olarak IgE sentezlenmesi ve lokal allerji reaksiyonu gelişimine “entopi” adı verilmiştir.

Nazal mukozal enflamasyon ve enflamatuvar hücreler

Polen mevsiminde nazal mukozayı infiltre eden hücrelerle ilgili yapılan çalışmalarda çeşitli enflamatuvar hücrelerde artış meydana geldiği ve bu artışın semptomların şiddeti ve nazal nonspesifik hiperreaktivite ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Allerjik rinitli hastalarda allerjene maruziyet yıl içinde farklı zamanlarda değişik derecelerde olabilir. Örneğin Akdeniz bölgesinde yaz aylarında ev tozu akarlarına maruziyet en düşük seviyeye inebilir ve hastalar tamamen semptomsuz olabilir. Ancak altta yatan nazal inflamasyonun devam ettiği bildirilmiştir.

Nörojenik mediyatörler

Burun, fiziksel ve kimyasal uyarılara karşı savunma ve homeostaz işlevi görür. Bu nedenle sensöryel, parasempatik ve sempatik sinirlerden oluşmuş kompleks bir nöral yapıya sahiptir. Sensöryel sinirler mukozal sinyalleri ileterek burun kaşıntısı ve aksırık gibi motor reflekslerin ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca parasempatik ve sempatik refleksler glandüler ve vasküler nazal yapıları etkilerler. Sonuçta allerjik rinitin tüm semptomları nöral yollarla tetiklenebilir. Mukozal enflamasyon varlığında nörojenik mekanizmalar kronik olarak uyarılmaktadır.

Remodeling (yeniden yapılanma) süreci

Allerjik rinitteki enflamasyon bronşiyal astımdakine benzer olmakla beraber nazal *remodeling* klinik sonuçlar bakımından bronşlardakinden farklıdır. Allerjik rinitli hastaların nazal mukozasındaki epitel hasarı minimal düzeydedir. Bununla beraber, perenniyal rinitli bazı olguların nazal biyopsi materyallerinde epitelyal hücre metaplazisi gözlenmiştir. Astım ve rinit birlikteliği olan hastalarda nazal ve bronşiyal mukoza aynı zararlı çevresel etkenlere maruz kalır. Ancak bronşlardaki epitelyal dökülme burun mukozasındakinden daha şiddetlidir. Retiküler bazal membrandaki psödo-kalınlaşma daha az belirgindir. Rinitli hastaların nazal mukozasındaki kavernoöz kan damarlarında vasküler *remodeling*i düşündüren bulgulara rastlanmamıştır.

Havayolu *remodeling*inde ve IgE sentezinde infant döneminde etkili olan fetal genlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu iki organın farklı embriyolojik kökenden gelmeleri nedeniyle fetal genlerin nazal ve bronşiyal *remodeling* arasındaki farkların ortaya çıkmasına neden oldukları ileri sürülmektedir.

ASTIM

Astım İmmünopatogenezi

Astım çocuklarda ve erişkinlerde çeşitli klinik fenotiplerde kendini gösteren kompleks bir hastalıktır. Hastalığın ana karakteri hava yollarında daralma, bronşlarda aşırı cevap oluşumu ve solunum yolu inflamasyonudur. Birçok hastada hastalığın başlangıcı çocukluk yaşlara dayanır ve genetik faktörler ve çevresel faktörler (virüsler, allerjenler, mesleğe bağlı olarak maruz kalınan maddeler) hastalığın başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunurlar.

Astımın allerjik ve allerjik olmayan iki formu bulunmaktadır. Çocukluk çağı astımlarının % 80 kadarı ve erişkinlerde görülen astımın % 50 den fazlası allerjik astımdır. Çoğu vakada allerjik astım IgE antikoru ile ilişkilidir. Ancak allerjik astımın belirli bir alt tipinde IgE kaynaklı bir tetiklenmeye rastlanmamaktadır. Allerjik olmayan astım mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Astımlıların hava yollarında ayrı ayrı veya aynı anda üç olay gerçekleşmektedir. İlk olay IgE aracılıklı veya IgE aracılıklı olmayan mekanizmalarla mediyatörlerin salınımı sonucunda enflamatuvar erken ve geç faz reaksiyonlarının oluşumudur. İkinci faz ise akut enflamatuvar bileşenlerin bronş duvarındaki düz kas hücre reseptörleri ve epitel hücrelerle etkileşimini içerir. Bu etkileşim çeşitli stimulanlara karşı oluşan mevcut aşırı cevabın daha da artmasına yol açmaktadır. Üçüncü faz ise dokunun yeniden yapılandırılmasını ve doku hasarının ileri derecede tamirini içerir. Bu da akciğer hücrelerinin hiperplazisine ve bronşiyollerin sertleşmesine neden olur. Bu değişiklikler önceden var olan akciğer inflamasyonunun artmasına ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olur.

Astımda gözlenen yoğun enflamatuvar hücre birikimi, hem hava yollarındaki mevcut hücrelerden hem de hava yollarına göç eden enflamatuvar hücrelerden kaynaklanmaktadır. Bu hücreler arasında başta eozinofiller olmak üzere nötrofiller, lenfositler ve mast hücreleri sayılabilir. Mast hücreleri hava yolunda bu-

lunan hücrelerdir ancak eozinofiller, nötrofiller ve T lenfositler hava yoluna göç eden hücrelerdir. Hava yollarında görülen makrofaj ve dendritik hücreler hem bu dokuya göç eden hücrelerden hem de dokuya ait hücrelerden oluşmaktadır.

Astımdaki enflamatuvar cevabın daha ileri bir kanıtı; pulmonar salgılarda veya bronkoalveolar lavaj sıvısında enflamasyonu ve kemotaktik kemokinleri yönlendiren sitokinlerin varlığıdır. Bu sitokinler ve kemokinler hücre aktivasyonunda rol alır ve otokrin, parakrin ve endokrin düzeyde hücreler arası sinyal iletimini sağlar. Bazı sitokinler genlerin promotor bölgelerine bağlanan protein yapısındaki transkripsiyon faktörlerini aktive etmek suretiyle enflamatuvar cevabı başlatırlar. Astıma bağlı enflamasyonda yer alan transkripsiyon faktörleri nükleer faktör kappa B, aktivator protein 1, aktive T hücrelerinin nükleer faktörü, siklik AMP cevap (*response*) element bağlanan (*binding*) protein ve STAT ailesinin çeşitli üyelerini içermektedir. Bu transkripsiyon faktörleri sitokinleri, kemokinleri, adezyon moleküllerini ve inflamasyonu artıran ve sürekliliğini sağlayan diğer proteinleri kodlayan genler üzerinde etkilidirler. Kortikosteroidler astımdaki immünoenflamatuvar cevabı, bu transkripsiyon faktörlerini inhibe etmek suretiyle düzenlerler.

Kaynaklar

1. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 780-791.
2. Anderson JA, Adkinson NF Jr. Allergic reactions to drugs and biologic agents. JAMA. 1987; 258: 2891-2899.
3. Bacharier, LB, Jabara, H, Geha RS. Molecular mechanisms of immunoglobulin E regulation. Int Arch Allergy Immunol. 1998; 115: 257-269.
4. Barnes, PJ. Pathophysiology of asthma in asthma. In: Chung F, Fabbari LM (ed.), European Respiratory Monograph. 2003; 8: 84-113.
5. Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125: 4-13.
6. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Allergen). Allergy 2008; 63: 8-160.
7. Brandenburg AH, van Beek R, Moll HA, Osterhaus AD, Claas EC. G protein variation in respiratory syncytial virus group A does not correlate with clinical severity. J Clin Microbiol. 2000; 38: 3849-3852.
8. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. N Engl J. Med 1989; 320: 271-277.

9. Busse WW, O'Bryen PM, Holgate ST. Asthma Pathogenesis. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF (eds). *Allergy Principles and Practice*. (6th ed.) St. Louis:MO Mosby, 2003; 1175-1205.
10. Cameron L. Local synthesis of ϵ germline gene transcripts, IL-4, and IL-13 in allergic nasal mucosa after ex vivo allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 46-52.
11. Chahine BG, Bahna SL. The role of the gut mucosal immunity in the development of tolerance against allergy to food. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010; 10: 220-225.
12. Chapman MD, Pomés A, Breiteneder H, Ferreira F. Nomenclature and structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 414-420.
13. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature*. 1999; 402:Suppl:B5-B11.
14. Davies DE, Wicks J, Powell RM, Puddicombe SM, Holgate ST. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 215-225.
15. Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD, Spiegelberg HL. Release of leukotrienes, prostaglandins, and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1988; 137: 847-854.
16. Finiasz M, Otero C, Bezrodnik L, Fink S. The role of cytokines in atopic asthma. *Curr Med Chem*. 2011; 18: 1476-1487.
17. Gould HJ, Beavil RL, Vercelli D. IgE isotype determination: epsilon-germline gene transcription, DNA recombination and B-cell differentiation. *Br Med Bull* 2000; 56: 908-924.
18. Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2 Suppl):S548-559.
19. Hamid QA, Minshall EM. Molecular pathology of allergic disease: I: lower airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105(1 Pt 1), 20-36.
20. Henderson WR Jr. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann. Intern. Med*. 1994; 121: 684-697.
21. Holgate ST. A look at the pathogenesis of asthma: the need for a change in direction. *Discov Med*. 2010; 9: 439-447.
22. Hyman AL, Spannake EW, Kadowitz PJ. Prostaglandins and the lung. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1978; 117: 111-136.
23. Jutel M, Akdis CA. T-cell subset regulation in atopy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 139-145.
24. Jutel M, Akdis M, Akdis CA. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39:1786-1800.
25. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39: 777-787.
26. Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med*. 1998; 338: 436-445.

27. McGrath JA, Uitto J. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease. *Trends Mol Med*. 2008; 14: 20-27.
28. Nakamura Y, Ghaffar O, Olivenstein R, et al. Gene expression of the GATA-3 transcription factor is increased in atopic asthma, *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103(2 Pt 1): 215-222.
29. Noah TL, Becker S. Chemokines in nasal secretions of normal adults experimentally infected with respiratory syncytial virus. *Clin Immunol*. 2000; 97: 43-49.
30. Orban NT, Saleh H, Durham SR. Allergic and Non-Allergic Rhinitis In: Adkinson NF, Bochner BS, Buse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy Principles & Practice* 7th ed. Vol II. Philadelphia: Elsevier Inc, 2009:973-991.
31. Oyoshi MK, He R, Kumar L, Yoon J, Geha RS. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv Immunol*. 2009; 102: 135-226.
32. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004; 24: 373-397.
33. Powe DG, Bonnín AJ, Jones NS. 'Entropy': local allergy paradigm. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40: 987-997.
34. Powe DG, Jones NS. Local mucosal immunoglobulin E production: does allergy exist in non-allergic rhinitis? *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1367-1372.
35. Sedgwick JB, Calhoun WJ, Gleich GJ, et al. Immediate and late airway response of allergic rhinitis patients to segmental antigen challenge. Characterization of eosinophil and mast cell mediators. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144: 1274-1281.
36. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2 Suppl 2):S161-181.
37. Takhar P, Smurthwaite L, Coker HA, et al. Allergen drives class switching to IgE in the nasal mucosa in allergic rhinitis. *J Immunol* 2005; 174: 5024-5032.
38. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science*. 1998; 282(5397): 2258-2261.
39. Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, et al. Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), and MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (Intrinsic) asthmatics. *J Immunol*. 1999; 163: 6321-6329.

ALLERJİK HASTALIKLARDA GENETİK FAKTÖRLER VE GEN-ÇEVRE ETKİLEŞİMİ

Esra Birben*, Can Ömer Kalaycı**

Giriş

Allerjik hastalıklar ve astım, çocuklarda ve erişkinlerde çeşitli klinik fenotiplerde kendini gösteren, genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği kompleks hastalıklardır. Birçok hastada hastalığın başlangıcı çocukluk yaşlarına dayanır. Allerji, astım ve astım benzeri semptomların ailesel geçiş gösterdiği uzun yıllardır bilinmekle beraber, allerjik hastalıkların genetiği ile ilgili çalışmalar oldukça yenidir. Toplum çalışmaları kalıtılabilirlik (*heritability*) oranının astımda %36-79, allerjik rinitde %33-91, atopik dermatitte ise %71-84 arasında değiştiğini göstermiştir. İnsan genom projesi ile beraber, gelişmiş ve hızlı genetik tekniklerin ortaya çıkmasıyla astım patogenezinde oldukça önemli yolaklar keşfedilmiştir. Son on yılda gerçekleştirilen büyük ilerlemeye rağmen hala çözüm bekleyen konular vardır. Bunların başında astımda görülen fenotipik heterojenitenin nedeninin belirlenmesi ve genetik faktörlerle etkileşen çevresel ve gelişimsel faktörlerin hastalığa olan kişisel yatkınlıkları nasıl etkilediğinin anlaşılması gelir. Astımın genetik, çevresel ve gelişimsel faktörleri içeren kompleks bir hastalık olması, fenotip-genotip ilişkilendirme çalışmalarının farklı toplumlarda tekrar edilmesini oldukça güçleştirmektedir. Bu sorunların giderilebilmesi için genlerin keşfinde yeni yöntemlerin geliştirilmesi; çevre-gen, gen-gen etkileşimlerinin ve farklı fenotiplerin incelenmesinde daha etkin analizlerin kullanılması gereklidir.

Astım ve allerjik hastalıkların genetiği ile ilgili çalışmaların hedefleri şu şekilde özetlenebilir:

* PhD, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı

1. Fizyopatolojik mekanizmaların saptanması,
2. Tedavide hedef moleküllerin belirlenmesi,
3. Özellikle tanı koymanın zor olduğu erken çocukluk çağında, pre-semptomatik veya erken semptomatik dönemde tanı konması, hastalık gelişimini engelleyecek koruyucu önlemler geliştirilmesi,
4. Hastalık şiddeti ve prognozu hakkında bilgi edinilmesi,
5. Hastaların genetik yapısına özgü tedavi yöntemlerinin saptanması (farmakogenetik).

Astım ve allerjik hastalıklarla ilişkisi gösterilen genler işlevsel olarak Vercelli tarafından dört ana grupta toplanmıştır:

1. Doğal bağışıklık ve immünregülasyon ile ilgili genler,
2. Th2 farklılaşması ve efektör fonksiyonlar ile ilgili genler,
3. Epitel hücre biyolojisi ve mukozal immünite ile ilgili genler,
4. Akciğer fonksiyonları, yeniden yapılanma (*remodelling*) ve hastalık şiddeti ile ilgili genler

Astımda ve Allerjide Genetik Yaklaşımlar

1970’li yıllarda aday gen yaklaşımı ile başlayan genetik çalışmalar, daha sonraki yıllarda teknolojinin gelişimi ile yerini genom boyu bağlantı analizlerine ve daha sonra da GWAS (*genome wide association study*) adı verilen genom boyu ilişkilendirme çalışmalarına bırakmıştır. Günümüzde ise farklı toplumlarda gerçekleştirilen küçük GWAS çalışmalarının birleştirilerek yeniden analiz edildiği “meta analizler” ve tüm genomun yeniden dizilenmesine olanak tanıyan “*next gene sequencing*” teknolojilerinin kullanıldığı yaklaşımlar önem kazanmaktadır. Bu tekniklerin avantaj ve dezavantajları Tablo I’de özetlenmiştir.

Aday Gen Yaklaşımı

Aday gen yaklaşımı hastalıklarla ilişkili genlerin belirlenmesinde kullanılan en basit yöntemdir. Bu, hipotez bağımlı bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımda işlev-

Tablo I. *Allerjik hastalıklarda kullanılan genetik yaklaşımlar*

Metod	Üstünlükleri	Yetersizlikleri
Aday gen 1(970-)	Hipotez bağımlı Değerlendirmesi kolay Orta derecede etkili genleri saptar Örneklem: Vaka-kontrol	Bildiklerimizle sınırlı Yeni gen keşfedemez
<i>Genome wide linkage</i> (GWLS) 1980-1990	Hipotez gerektirmez Tüm genomu kapsar Yeni gen keşfi mümkün Nadir görülen risk allelerini saptar	Örneklem: Aileler gerekir Orta derecede etkili genleri saptayamaz Düşük kesinlik
GWAS 2007-	Hipotez gerektirmez Tüm genomu kapsar Orta derecede etkili genleri saptar Örneklem: Vaka-kontrol	Çok büyük gruplar gerektirir Sık rastlanan genetik değişiklikleri saptayabilir
NextGen Genom boyu yeniden dizileme	Tüm değişkenlikleri (nadir ve sık) ortaya koyar	Pahalı Çok büyük gruplar gerektirir İstatistikleri çok zor Yorumlaması çok zor

sel açıdan astım ve allerjik hastalıkların patogenezinde rolü olabileceği düşünülen veya daha önceden hastalıkla olan ilişkisi gösterilmiş olan genler analiz edilir. Ayrıca sağlıklı dokuya kıyasla hastalıklı dokuda ifadesi değişen genler ve benzer patolojik mekanizmaları paylaşan tek gen hastalıkları ile ilişkilendirilmiş olan genler de aday gen olabilirler.

Bu yaklaşımda ilk olarak aday gendeki tek nükleotid polimorfizmi gibi genetik değişkenlikler belirlenir veya daha önceden belirlenmiş olan genetik değişkenlikler var ise bu değişkenliklerin allel veya genotip frekansları hasta ve kontrol örneklerinde kıyaslanarak hastalıkla veya solunum fonksiyonu, atopi, eozinofil sayısı, total ve spesifik IgE gibi hastalıkla ilgili değişkenlerle ilişkisi belirlenmeye çalışılır.

Bu yaklaşımın bazı sınırlamaları vardır. Örneğin, örneklem grubunun küçük olması, kontrol ve hasta grubunun yaş ve cinsiyet gibi özellikler yönünden farklı olması yanlış pozitif sonuçların elde edilmesine neden olabilir. Küçük örneklem grubu olan çalışmalar ancak allel frekansı % 10-15'den daha büyük olan genetik değişkenliklerin hastalıkla olan ilişkisini gösterebilecek güçtedir. Çoğunda sonuçların tekrar edilememesi diğer önemli bir problemidir. Bu

durum, çalışmalarda farklı allel setlerinin kullanılması, örneklem büyüklüklerinin farklı olması, farklı topluluklarda yapılan çalışmalarda çevresel faktörlerin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Aday gen yaklaşımının avantajı ise tüm genomu kapsayan bağlantı analizlerine kıyasla bu yaklaşımda akraba olmayan astımlı ve kontrol vakaların toplanmasının aile toplamaktan daha kolay ve daha az maliyetli olmasıdır. Aynı sayıda birey ile çalışıldığında istatistiksel gücü, bağlantı analizlerine kıyasla daha fazladır. Bugüne kadar binden fazla çalışmada astım ve allerjik hastalıklarla ilgili yüzlerce gende polimorfizmler arasında ilişki araştırılmıştır. Bu yöntem kullanılarak astımla ilişkisi gösterilen moleküller arasında kromozom 5q bölgesindeki sitokin kümesi (interlökin (IL)-3, 4, 5, 9 ve 13); 6p bölgesindeki lökosit antijenleri gen kümesi (*Human Leukocyte Antigen*-HLA) ve tümör nekroz faktör (TNF); 12p bölgesinde nitrik oksit ve 16p bölgesinde IL-4 reseptörü sayılabilir. IL-3, 4, 5, 9, 13 sitokin genleri, CD14 ve Beta 2 adrenerjik reseptör (ADRB2) genleri, HLA-G ve TNF ve kromozom 11q üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörü (FCεRB) geni ile kromozom 16p üzerindeki IL-4 reseptör (IL4R) geninin on beşten fazla çalışmada astım ve çeşitli astım fenotipleriyle ilişkisi gösterilmiştir. Tablo II’de örneklem sayısı 300’den büyük olan çalışmalarda ve en az üç farklı toplumda astımla ilişkisi gösterilen genlerin listesi verilmiştir.

Filaggrin (*filament-aggregating protein*), epidermin kornifiye tabakasının en önemli bileşenlerinden biridir ve derinin dış etkenlere karşı engel işlevinin gerçekleştirilmesinde önemli rolü vardır. Hastalık patolojisindeki rolünden ve işlevinden ötürü allerjik hastalıklar için gerçekleştirilen genetik çalışmalarda aday gen olarak seçilmiştir. Özellikle atopik dermatiti bulunan vakalarda olmak üzere, iktiyozis vulgaris ile de ilişkili bulunmuştur. Sonraki çalışmalar bu gende yer alan mutasyonların yalnızca atopik dermatitle değil aynı zamanda astım ve allerjik rinitle de ilişkili olduğunu göstermiştir.

Çok sık görülen bir hastalık olmasına rağmen, allerjik rinite ait genetik çalışmalar genellikle astımın gölgesinde kalmıştır. Bugüne kadar allerjik rinit fenotipi için sadece beş genom boyu bağlantı analizi ve üç adet belirli kromozomal bölgeleri kapsayan ilişki taraması gerçekleştirilmiştir. Örneğin, en az iki kardeşin allerjik rinitli olduğu ailelerin dâhil edildiği genom boyu bağlantı çalışmalarında allerjik rinit ile Danimarka’da 4q24-q27, 1p13, 20p12 bölgeleri, İsveç’te 3q13, 4q34-35, 18q12 bölgeleri ilişkili bulunurken; Avrupa erişkin

Tablo II. Aday gen yaklaşımı kullanılarak astımla ilişkisi en fazla gösterilen genler

Gen Adı	Fonksiyonu
GSTM1	Çevresel ve oksidatif stres
Gen	Epitel bariyer bütünlüğü
IL10	İmmünregülasyon
CTLA	T hücre cevabı inhibisyonu ve immünregülasyon
IL13	TH2 efektör fonksiyonları
IL4	TH2 farklılaşması ve IgE sentezi
CD14	Doğal bağışıklık-mikropların tanınması
SPINK5	Epitel serin proteaz inhibitörü
ADRB2	Bronş düz kaslarının gevşemesi
LTC4S	Sistenil lökotrien sentezi-inflamasyon
TNF	İnflamasyon
HLA-DRB1	Antijen sunumu
HLA-DQB1	Antijen sunumu
HLA-DPB1	Antijen sunumu
GPRA	Hücre büyümesi ve nöral mekanizmaların düzenlenmesi
FCERIB	Yüksek afiniteli IgE reseptörü
GSTP1	Çevresel ve oksidatif stres
IL18	IFN γ ve TNF nin indüklenmesi
STAT6	IL4 ve IL13 sinyal yolağı
NOS1	Nitrik oksit sentezi, hücreler arası iletişim
IL4R	IL4 ve IL13 reseptörlerinin α zinciri
CCL5	Monosit, eozinofil ve T hücre için kemoatraktan
TGFB1	İmmünregülasyon, hücre proliferasyonu
ADAM33	Hücreler arası ve hücre-hücre matriksi etkileşimleri
GSTT1	Çevresel ve oksidatif stres

Kısaltmalar: ADAM33;disintegrin ve metaloproteinaz domeyn 33, ADRB2; β 2adrenerjik reseptör, CC5;kemokin ligand 5, CD14;monosit farklılaşma antijeni 14, CTLA4;sitotoksik T lenfosit antijeni, FCERIB;yüksek afiniteli Fc IgE reseptörünün β zinciri, FLG;filaggrin, GRP4;G-protein ile birleşmiş reseptör, GSTM1;glutatyon S-transferaz M1, GSTP1; glutatyon S-transferaz P1, GSTT1; glutatyon S-transferaz T1, IL4; interlökin 4, IL10 interlökin 10, IL13; interlökin 13, IL18; interlökin 18, IL4R; interlökin 4 reseptörü, LTC4S; lökotrien C4 sentaz, NOS1; nitrik oksit sentaz 1, SPINK5; serin proteaz inhibitörü- kazal tip 5, STAT6; sinyal iletili ve transkripsiyon aktivatörü, TGFB1; transforme edici büyüme faktörü β 1, TNF; tümör nekroze faktör.

kohort çalışmalarında kromozom 11'in bazı bölgeleri, timik stromal lenfoprotein (TSLP) ve *toll like* reseptör (TLR) 6 genleri ile çayır poleni duyarlılığına bağlı AR arasında ilişki olabileceği öne sürülmüştür. Aday gen çalışmaları, 30'dan fazla genin allerjik rinit ile bağlantısı olabileceğini göstermiştir.

Bugüne kadar besin allerjileri ile ilgili birçok küçük ölçekli aday gen çalışması yapılmış, ancak sonuçlar tutarlı olmamıştır. En az bir çalışmada besin allerjisi veya besin allerjisinin şiddeti ile ilişkisi bulunan gen sayısı onu geçmektedir. Bunlar arasında HLA gen ailesi, CD14, Foxp3 (*forkhead box P3*), STAT6 (*signal transducer and activator of transcription 6*), SPINK5 (*serine peptidase inhibitor, Kazal type 5*), IL-10 ve IL-13 genleri sayılabilir.

İlaç allerjileri üzerine yapılan genetik çalışmalar, genellikle HLA genindeki bazı aleller ile ilaç reaksiyonları arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Ancak bu konudaki bilgiler henüz çok sınırlıdır.

Genom Boyu Bağlantı (*Linkage*) Analizi

Tüm genomu kapsayan bağlantı analizleri, ilgilenilen hastalığı taşıyan ailelerin birkaç kuşak boyunca genotipik olarak incelenmesini kapsar. Genom boyunca yayılmış olan 500 kadar genetik belirteç (marker) kullanılarak, etkilenmiş aile bireyleri arasında sıklığı beklenilenden daha fazla olan ortak bir allel bulmak amacıyla genotipleme yapılır. Bu çalışmalarda kuşaklar arasında genetik bilginin aktarılmasını takip için genomda yer alan kısa tekrar bölgeleri veya mikrosatellit adı verilen belirleyici DNA bölgeleri kullanılır. Hasta bireylerde, hastalıkla birlikte aktarıldığı düşünülen böyle bir bölge bulunduğunda, bu bölge içinde genin bulunabileceği daha dar bir alanın saptanabilmesi amacıyla daha yoğun belirteçler kullanılarak tekrar genotipleme yapılır ve bu işlem hastalıkla ilişkili olabilecek bir gen ya da gen bölgesi bulunana kadar devam eder. Bu işleme “pozisyonel klonlama” adı verilir. Bu yaklaşım ile yeni genlerin keşfi olasıdır ve önceden bir hipotez geliştirilmesine gerek yoktur. Bu yöntemle fenotipik etkisi yaygın olan yeni alleller saptanabilir.

Farklı topluluklarda gerçekleştirilen tüm genomu kapsayan bağlantı analizleri astımla ilgili birçok bölge olduğunu ve bu bölgelerde yer alan birçok genin astım patogenezi üzerine küçük etkilerini ortaya koymuştur. Pozisyonel klonlama metodu ile astımla ilişkisi belirlenen ilk gen bir disintegrin ve metalloproteinaz olan ADAM33 (*A Disintegrin And Metalloprotease 33*) genidir. ADAM33 geni bronş düz kas hücreleri ve fibroblastlar tarafından sentezlenir ve akciğer fonksiyonları ve *remodelling* ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu yöntem kullanılarak tanımlanan diğer genler arasında kromozom 13q14 üzerinde total IgE ile ilgili bir bölge (PHD finger protein 11-PHF11); kromozom 2q14 de dipeptidil peptidaz 10 (DPP10), IL-1 reseptör ilişkili kinaz M (IRAKM), kollajen geni 29 (COL29A1), kırılğan X mental retardasyon proteini ile bağlanan protein 2 (Cytoplasmic FMR1 interacting protein 2-CYF1P2) genleri sayılabilir.

Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (*Genome Wide Association Studies-GWAS*)

İnsan genom projesinin tamamlanmasından önce yeni genlerin keşfi için tüm genom boyunca yayılmış olan 500 kadar genetik belirteç kullanılırken, şimdi tüm genom boyunca yayılmış milyonlarca tek nükleotid değişimi taranabilmektedir. Bu yöntemde hasta ve sağlıklı bireyler arasında SNP (*single-nucleotide polymorphism*) sıklığı kıyaslanarak atopi ve astımla ilişkili değişkenlikler saptanır. Tüm genomu kapsayan bağlantı analizlerinde olduğu gibi hipotez gerektirmez. Ayrıca bu yöntemde ailelere gerek duyulmaması bağlantı analizlerine kıyasla bir avantajdır. Aday gen yaklaşımına olan üstünlüğü ise bu yöntemle yeni aday genlerin bulunabilmesidir. Ancak bu çalışmalarda hastalıkla ilişkili gen veya SNP'lerin belirlenmesi için aday gen yaklaşımına kıyasla oldukça fazla sayıda vaka ve kontrol örneğinin taranması gereklidir. Ancak örneklem büyüklüğünün fazla olması toplum heterojenitesini artırır ve çevresel karışılmaların çeşitlenmesine neden olur.

İlk GWAS çalışması 994 astımlı ve 1243 sağlıklı kontrolü içeren genom boyunca yayılmış olan 300.000'den fazla SNP'nin tarandığı bir çalışmadır. Bu çalışmada kromozom 17q21 bölgesi çocukluk çağı astımı ile ilişkili bulunmuştur. Bulgular daha sonra Alman çocukları ve İngiliz doğum kohortu çalışmalarında da doğrulanmıştır. İleri çalışmalar 17q21 bölgesinde yer alan ORMDL3 (*ORM1-like protein 3*) genindeki genetik değişkenliklerin çocukluk çağı astımı ile kuvvetle ilişkili olduğu göstermiştir. ORMDL3 geni endoplazmik retikulumda bulunan bir transmembran proteinini kodlar, ancak işlevi halen tam olarak bilinmemektedir.

Meta Analizler

Genom boyu ilişkilendirme analizlerinde çok sayıda genetik değişkenliğin bir arada değerlendirilmesinden dolayı istatistiksel bir anlam yakalayabilmek için örneklem sayısının oldukça büyük olmasının gerekliliği, bu yaklaşımda karşılaşılan en büyük zorluktur. Bunun üstesinden gelebilmek için son yıllarda farklı topluluklarda veya farklı zamanlarda yapılan küçük GWAS çalışmaları birleştirilerek yeniden analiz edilmektedir. Bu yöntemle "meta analiz" adı verilir.

Yakın zamanda astımla ilgili iki meta analiz çalışması sonucu yayınlanmıştır: GABRIEL ve EVE. GABRIEL konsorsiyumu Avrupa kökenli örnekleri içerir. Bu meta-analiz çalışmasında 23 küçük GWAS çalışmasında kullanılan toplam 10.365 vaka ve 16.110 kontrol örneği 500.000'den fazla SNP için analiz edilmiştir. IL-18R1, IL2RB, HLA-DQ, ORMDL3 GSDML(*Gasdermin-like protein*), IL-33 ve SMAD3 (*mothers against decapentaplegic homolog 3*) genlerindeki bazı SNP'ler astım ile ilişkili bulunmuştur.

EVE konsorsiyumu farklı etnik gruplardan örnekleri içerir. Bu çalışmada toplam 3246 vaka, 3385 kontrol örneği ve 2115 hasta-ebeveyn üçlüsü iki milyon SNP için analiz edilmiştir. Kromozom 2q12 üzerindeki IL1RL1 geni, kromozom 5q22.1 üzerindeki TSLP geni ve 17q21 üzerindeki ORMDL3 GSDML geni astımla ilişkili bulunmuştur.

GWAS çalışmalarının tümünde 17q21 bölgesindeki ORMDL3 geninin, astımla tutarlı ve anlamlı olarak bir ilişkisinin gösterilmesi dikkat çekicidir.

Genetik Çalışmalarda Karşılaşılan Zorluklar

Diğer kompleks hastalıklarda olduğu gibi allerjik hastalıkların genetik çalışmalarında karşılaşılan güçlüklerin başında ilişkilendirme çalışmalarında elde edilen verilerin farklı topluluklarda tekrar edilememesi gelir. Örneğin ADAM33'ün astım ile bağlantısını kuran ilk çalışmadan sonra bu molekülün astım ile ilişkisini araştıran çalışmalar tutarlı bulgular ortaya koymamıştır. IL-4, IL-13, CD14, ADBR2, TNF- α gibi en çok tekrar edilen genlerde çok az sayıda çalışmada bile bu ilişki gösterilememiştir. Bu durumun sebepleri arasında ilk çalışmada hatalı bulguların elde edilmesi, tekrar çalışmalarında yeterli istatistiksel gücün olmaması, çalışılan topluluklardaki etnik karışımların olması sayılabilir. Bunlardan daha da önemlisi, farklı topluluklar arasındaki genetik ve fenotipik heterojenite ve farklı çevresel etkileşimler bu sonuçlara yol açabilir.

Gen-Çevre Etkileşimleri

Genler ve çevre arasındaki etkileşimler çeşitli epidemiyolojik çalışmalar ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Çalışmalar aynı genetik değişkenliğin çevresel karşılaşmadaki farklılıklara bağlı olarak farklı klinik fenotiplerde ortaya çıktığını göstermektedir. Örneğin ORMDL3 genindeki bir SNP sadece

erken başlangıç gösteren astımda tütün dumanı ile karşılaşan bireylerde artmış astım riski ile ilişkili bulunmuştur.

Filaggrin geninde yer alan *null* mutasyonların diğer bir allerjik hastalık olan egzama riskini 2.6 kat artırdığı gösterilmiş ancak bu riskin kedi ile karşılaşmaya bağlı olarak 11.1'e yükseldiği saptanmıştır.

Gen-çevre etkileşimini çalışmak için en iyi modellerden bir tanesi endotoksin karşılaşmasıdır. Endotoksin gram-negatif bakterilerin hücre membranında yer alan önemli bir bileşendir ve her yerde yaygın olarak bulunur. Endotoksin yolağında yer alan CD14 genindeki genetik değişkenlikler birçok çalışmada çeşitli astım fenotipleri ile ilişkili bulunmuştur. Daha yakın zamanda yapılan çalışmalar ise, bu polimorfizmin IgE sentezi üzerine olan etkilerinin evcil hayvanlarla veya çiftlik hayvanları ile karşılaşmaya göre değişebileceğini ortaya koymuştur. CD14-159C allelini homozigot olarak taşıyan çocuklarda, yüksek doz endotoksin karşılaşması allerjik duyarlanmayı ve egzama riskini azaltırken, düşük doz karşılaşma riski artırmaktadır. Genetik yapıya bağlı olarak düşük ve yüksek doz çevresel karşılaşmalarda ortaya çıkan farklı etki “*flip-flop etki*” olarak adlandırılır.

Gen-Gen Etkileşimleri

Astımla ilişkili olduğu bulunan genlerin tek tek etkilerinin hastalık fenotipinin açıklanmasında çok az etkili olduğu bilinmektedir. Ancak aynı yolda yer alan ve birbirlerine etki eden genlerin bir arada değerlendirildiği çalışmalarda, bu etkinin bireysel etkiler ile kıyaslandığında 10-20 kez arttığı ortaya konmuştur. Örneğin, Alman çocuklarında yapılan geniş bir çalışmada IL-4, IL-13, IL4R ve STAT6 genlerinde yer alan polimorfizmler basamak basamak kombine edilerek analize tabi tutulduğunda herhangi bir SNP'nin maksimum etkisine kıyasla kombinasyonların yüksek serum IgE riskini 10.8 kat, astım gelişme riskini ise 16.8 kat arttırdığı gösterilmiştir.

Epigenetik

Çevresel faktörler, genetik dizide değişikliğe neden olmaksızın genlerin ifadesinde değişikliğe sebep olabilir. Belirli bir genin aktivitesi, çevresel etkenlere bağlı olarak DNA'nın metillenmesindeki değişiklikler, kromatin yapısında meydana gelen değişiklikler ve mikro RNA tarafından değişikliğe uğratıla-

bilir. Bu değişiklikler çoğunlukla sadece etkilenen bireye özgüdür, kalıcı değildir ve geri dönüştürülebilir, ancak DNA'nın metilasyonunda "genetik imprinting" adı verilen mekanizma ile nesilden nesile aktarılabilir. Epigenetik, DNA yapısında meydana gelen bu tür değişikliklerin hastalıklardaki rolünü inceleyen bilim dalıdır.

Son yıllarda astım ve allerjik fenotiplerde epigenetik mekanizmaların etkilerini ortaya çıkarmaya yönelik araştırmalar hız kazanmıştır. Örneğin, Munthe-Kaas ve arkadaşları CD14 gen metilasyonunun yaşa bağlı olarak arttığını; yaşamın ilk iki yılında üç SNP'nin serum sCD14 düzeyini etkilediğini, ancak 10 yaşında sadece tek bir SNP için bu ilişkinin devam ettiğini; 10 yaşında ise genin metilasyon oranı ile serum sCD14 seviyeleri arasında ters bir orantının olduğunu bildirmişlerdir.

Astımda farmakogenetik çalışmalar

Genel anlamda "farmakogenetik" terimi herhangi bir farmakolojik ajana olan yanıtın genetik belirteçlerini tanımlar. Astım farmakogenetiği üzerine çalışmalar ilaç hedeflerindeki değişiklikler üzerine yoğunlaşmıştır. Astım farmakogenetiği çalışmalarının amacı, genetik yapılarına bakarak hangi bireylerin tedaviye iyi veya kötü yanıt vereceğinin saptanmasıdır. ADBR2 ve lökotrien sentez genlerindeki (ALOX5- *arachidonate 5-lipoxygenase*, LTC4S- *leukotriene C4 synthase*) polimorfizmlerin tedavi yanıtını etkileyebileceği öne sürülmüştür.

Astım şiddeti ve genetik

Astımla ilgili genetik çalışmalar daha çok aday genlerin astımla olan ilişkisini belirlemeye yönelik tasarlanmıştır. Ancak yeni çalışmalar bazı genlerin astıma sebebiyet vermek yerine astımın şiddetini etkilediği göstermiştir. Örneğin, glutatyon-S-transferazlardan GSTP1 geninde yer alan İle105Val değişimi astım şiddeti ve oksidan kapasite ile ilişkili bulunmuştur.

Astım genetiğinde gelecek yaklaşımlar

Genel olarak astımla ilişkisi bildirilen genlerin her birinin hastalık patolojisine olan katkıları oldukça küçüktür. Astım ve allerji genetiğinde günümüzde kullanılan tekniklerin çoğu, ilgili genlerde ancak sık rastlanan genetik değiş-

kenleri belirleyecek kapasitededir. Sık görülen genetik değişkenliklerin hastalık fenotiplerine olan katkıları ise azdır ve nadir değişkenliklerin etkisi daha güçlüdür. Günümüzde, nadir görülen genetik değişkenliklerin, insersiyon ve delesyonların, hatta kopya sayısı değişikliklerinin belirlenmesine olanak sağlayan, tüm genomun veya protein kodlayan gen bölgelerinin tamamının yeniden dizilenmesi tekniği, astım ve allerji gibi kompleks hastalıkların genetiğinin aydınlatılmasında yeni bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu teknolojiye “*next generation sequencing*” adı verilmektedir. Bu yöntemle elde edilen sonuçların yakın bir gelecekte yayınlanması beklenmektedir.

Astım ve allerjik hastalıkların ardında yatan genetik faktörleri belirlemeye yönelik olarak yapılan tüm çalışmalar resmin tam olarak anlaşılabilmesi için çeşitli genler ve değişkenliklerin birbirleri, makro ve mikro çevre ile etkileşimlerinin ve epigenetik faktörlerin belirlenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu karmaşık etkileşimlerin saptanabilmesi için geliştirilen yeni teknikler ve biyoinformatik analiz programları sayesinde, erken tanıya yönelik biyo-belirteçlerin bulunması ve bireysel tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi mümkün olacaktır.

Özet

1. Astım ve allerjik hastalıklar genetik faktörler ve çevresel faktörlerin birbirleri ile etkileşimleri sonucu ortaya çıkan kompleks hastalıklardır. Hastalık oluşumunun ve patolojisinin tam olarak anlaşılabilmesi için genlerin birbirleri ve çevre ile olan etkileşimlerinin iyi analiz edilmesi gereklidir.
2. Kromozom 5 üzerinde yer alan CD14, ADBR2 ve IL-3, 4, 5, 9, 13 sitokin genleri, kromozom 6 üzerinde yer alan HLA-G ve TNF genleri, kromozom 11 üzerinde yer alan yüksek afiniteli IgE reseptörü, FCεRB ve kromozom 16 üzerinde yer alan IL-4 reseptörü birçok çalışmada astım veya astımla ilgili fenotiplerle ilişkili bulunmuştur.
3. 17q21 bölgesinde bulunan ve endoplazmik retikulumda yer alan bir proteini kodlayan ORMDL3 geni birçok çalışmada anlamlı ve tutarlı olarak çocukluk çağı astımı ile ilişkili bulunmuştur.
4. Hayvan deneyleri ve epidemiyolojik çalışmalar genler ve çevre arasında önemli derecede etkileşimlerin olduğunu, aynı genetik değişkenliğin çevresel karşılaşmaya bağlı olarak farklı klinik fenotiplerde ortaya çıkabildi-

ğini göstermiştir. Gen-çevre etkileşimlerine en güzel örneklerden biri de CD14 genindeki değişkenlikler ve endotoksin arasındaki ilişkidir.

5. Çevresel faktörler genetik şifreyi değiştirmeksizin genlerin ifade oranında değişikliklere yol açabilir. Çevresel karşılaşmaya bağlı olarak genlerin aktivitesinde oluşan değişiklikler epigenetik olarak adlandırılır. DNA'nın metillenmesi, kromatin yapısının yeniden düzenlenmesi ve mikro-RNA'lar aracılığı ile genlerin ifadesinin düzenlenmesi başlıca epigenetik mekanizmalardır.
6. Yeni teknikler ve biyoinformatik analiz programlarının keşfiyle astım ve allerjik hastalıkların erken tanısı, bireysel tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve hatta önlenmesine yönelik yaklaşımların geliştirilmesi mümkün olabilecektir.

Kaynaklar

1. Allen M, Heinzmann A, Noguchi E, et al. Positional cloning of a novel gene influencing asthma from chromosome 2q14. *Nat Genet* 2003; 35: 258-263.
2. Birben E, Sackesen C, Kazani S, et al. The effects of an insertion in the 5'UTR of the AM-Case on gene expression and pulmonary functions. *Respir Med.* 2011;105: 1160-1169.
3. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN, et al. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med.* 2008; 5:e131.
4. Bottema RW, Kerkhof M, Reijmerink NE, et al. Gene-gene interaction in regulatory T-cell function in atopy and asthma development in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 338-346, 346.e1-10.
5. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, et al. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1985-1994.
6. Bouzigon E, et al. Meta-analysis of 20 genome- wide linkage studies evidenced new regions linked to asthma and atopy. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 700-706.
7. Brown SJ, McLean WH. Eczema genetics: current state of knowledge and future goals. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 543-552.
8. Bu LM, Bradley M, Soderball C, et al. Genome wide linkage analysis of allergic rhinoconjunctivitis in a Swedish population. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 204-210.
9. Colhoun HM, McKeigue PM, Davey Smith G. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet* 2003; 361: 865-872.

10. Denham S, et al. Meta-analysis of genomewide linkage studies of asthma and related traits. *Respir Res* 2008; 9: 38.
11. Dut R, Dizdar EA, Birben E, et al. Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma. *Allergy*. 2008; 63: 1605-1609.
12. Eder W, Klimecki W, Yu L, et al. Opposite effects of CD 14/-260 on serum IgE levels in children raised in different environments. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 601-607.
13. Ercan H, Birben E, Dizdar EA, et al. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 1097-1104.
14. Fagnani C, Annesi-Maesano I, Brescianinis, et al. Heritability and shared genetic effects of asthma and hay fever: an Italian study of young twins. *Twin Res Hum Genet* 2008; 11: 121-131.
15. Halapi E, Gudbjartsson DF, Jonsdottir Gm, et al. A sequence variant on 17q21 is associated with age at onset and severity of asthma. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 902-908.
16. Himes BE, Hunninghake GM, Baurley JW, et al. Genome-wide association analysis identifies PDE4D as an asthma-susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 581-593.
17. Howard TD, Postma DS, Jongepier H, et al. Association of a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene with asthma in ethnically diverse populations. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 717-722.
18. Kabesch M, Schedel M, Carr D, et al. IL-4/IL-13 pathway genetics strongly influence serum IgE levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 269-274.
19. Kalayci O, Birben E, Sackesen C, et al. ALOX5 promoter genotype, asthma severity and LTC production by eosinophils. *Allergy*. 2006; 61: 97-103.
20. Keskin O, Birben E, Sackesen C, et al. The effect of CD14-C159T genotype on the cytokine response to endotoxin by PBMC from asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 321-328.
21. Kruse LV, Nyegaard M, Christensen U, et al. A genome-wide search for linkage to allergic rhinitis in Danish sib-pair families. *Eur J Hum Genet*. 2012; 20: 965-972.
22. Leynaert B, Guilleud-Bataille M, Soussan D, et al. Association between farm exposure and atopy, according to the CD14 C-159T polymorphism. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 658-665.
23. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1211-1221.
24. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*. 2007; 448: 470-473.
25. Munthe-Kaas MC, Torjussen TM, Gervin K, et al. CD14 polymorphisms and serum CD14 levels through childhood: a role for gene methylation? *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 1361-1368.

26. Ober C, Tan Z, Sun Y, et al. Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function. *N Engl J Med* 2008; 358: 1682-1691.
27. Ramasamy A, Curjuric I, Coin LJ, et al. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 996-1005.
28. Sackesen C, Birben E, Soyer OU, et al. The effect of CD14 C159T polymorphism on in vitro IgE synthesis and cytokine production by PBMC from children with asthma. *Allergy*. 2011; 66: 48-57.
29. Sackesen C, Karaaslan C, Keskin O, et al. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. *Allergy* 2005; 60: 1485-1492.
30. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002; 418: 426-430.
31. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8: 169-182.
32. Vercelli D. Genetics, epigenetics, and the environment: switching, buffering, releasing. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 381-386.
33. von Mutius E. Influences in allergy: epidemiology and the environment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 373-379.
34. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1203-1209, e1.

ALLERJİDE TANI YÖNTEMLERİ

Betül Büyüktiryaki*, Ömer Kalaycı**

Allerjik hastalıklar duyarlı bireylerin allerjenle karşılaşması sonucu ortaya çıkar. Ayrıntılı bir öykü ve fizik inceleme ile birlikte kullanılan laboratuvar testleri ile tanı konulur. Bu yazıda genel olarak allerjik hastalıkların tanısında kullanılan laboratuvar yöntemleri özetlenecektir.

Tanısal testler

1. Eozinofil sayımı
 - a. Kan
 - b. Nazal
 - c. İndüklenmiş balgam
2. İmmünglobulin E (IgE)
 - a. Total
 - b. Spesifik
 - Kan
 - Deri testi
3. Yama Testi
4. Bazofil Aktivasyon Testi
5. Provokasyon testleri: Bronşiyal, nazal, oral ve konjunktival olarak uygulanır

Eozinofil sayımı

Eozinofiller allerjik hastalıkların temel efektör hücrelerindendir. Bu nedenle sıklıkla kanda ve dokuda artmış olarak bulunurlar.

* Pediatri Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı

** Pediatri profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı

Kan: Periferik kanda eozinofillerin $>450/\mu\text{l}$ veya $>\%4$ olması eozinofili olarak tanımlanır. Ancak allerjik hastalıkların varlığında her zaman eozinofili gözlenmediği gibi, eozinofili varlığı da her zaman allerjik hastalığa işaret etmez (Tablo I). Bazen de ilaç allerjileri ve eozinofilik pnömoni gibi durumlarda periferik kanda artış olmaksızın hedef organlarda bulunabilirler. Bu nedenle tanısız değeri yüksek değildir.

Nazal: Nazal yaymada eozinofillerin toplam hücre sayısının küçük çocuklarda $>\%4$, adolesan ve erişkinlerde ise $>\%10$ 'dan fazlasını oluşturması nazal eozinofili olarak adlandırılır. Topikal steroidlere yanıtın iyi bir göstergesidir. Ancak tekniğindeki ve değerlendirmedeki zorluklar ve yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip olmaması nedeniyle kullanımı çok azalmıştır.

Balgam: İndüklenmiş balgam incelemesi havayolu enflamasyonunu ölçmede kullanılan direkt, non-invaziv ve değerli bir yöntemdir. Hipertonik salin solüsyonu beş dakika ara ile üç dönemde inhale ettirilir. Her inhalasyon sonrası hasta öksürtülerek bir kaba balgam çıkarması söylenir. Salin inhalasyonuna bağlı bronkokonstriksiyonu önlemek için işlem öncesi hastaya salbutamol (genellikle 200-400 μg) inhalasyon yolu ile verilir. Her indüksiyon öncesi ve sonrası birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV_1) ölçülür, eğer $\%20$ 'den fazla düşüş olursa indüksiyon işlemi durdurulur ve bronkodilatör verilir. Bu işlem, spontan balgam elde edilemeyen erişkinlerin ve yedi yaşından büyük çocukların $\%80$ 'inden fazlasında başarılıdır. Doğru analiz için örnek iki saat içerisinde değerlendirilmelidir. Hücreleri ayırmak için öncesinde $\%0.1$ ditiotreitol uygulanır. Sağlıklı bireylerde balgamda hücre incelemesinde makrofaj ($\% 69.2 \pm 13$ [ortalama $\pm$ standart sapma]) ve nötrofil ($\% 27.3 \pm 13$) hakimiyeti görülürken eozinofil ($\%0.6 \pm 0.8$) ve lenfositlerin ($\%1 \pm 1.2$) sayısı azdır, epitelyal hücreler ise $\%1.5 \pm 1.8$ olarak görülür. Balgamdaki eozinofiller kandaki eozinofillere göre astım varlığı için daha duyarlı ve özgündür. Eozinofillerdeki artış kontrolsüz astım, eozinofilik bronşit, duyarlı kişilerde allerjen ve kimyasallarla karşılaşma, steroidle yanıtı kronik hava akımı kısıtlanması ile ilişkili olabilir. Diğer sebeplerin ekarte edildiği ağır astımı olan çocukların hemen tümünün havayollarında eozinofilik bir inflamasyon olduğu gösterilmiştir.

Eozinofillerden salgılanan dört bazik proteinden en iyi bilineni olan *Eozinofilik Katyonik Protein (ECP)* düzeyi serum, bronkoalveolar lavaj ve nazal sekresyonlarda ölçülebilir. Sitotoksik bir ajan olan ECP allerjik ve enflamatuvar

Tablo I. Eozinofili Ayırıcı Tanısı

Fizyolojik	– Prematürite – Hiperalimentasyon alan süt çocuğu – Aileesel
Enfeksiyonlar	– Paraziter (dokuyu invaze eden helmintler, ör: trişinozis, strongyloidiozis, pneumosistozis, filariazis, sistiserkozis, kütanöz ve viseral larva migrans, ekinokokkozis) – Bakteriyel (brusellozis, tularemi, kedi-tırmığı hastalığı, klamidya) – Fungal (histoplazmozis, blastomikozis, koksidiomikozis, allerjik bronkopulmoner aspergillozis) – Mikobakteriyel (tüberküloz, lepra) – Viral (hepatit A, hepatit B, hepatit C, Epstein-Barr virus)
Pulmoner	– Allerjik (rinit, astım) – Löeffler sendromu – Hipersensitivite pnömonisi – Eozinofilik pnömoni – Pulmoner intersitisyel eozinofili
Dermatolojik	– Atopik dermatit – Pemphigus – Dermatitis herpetiformis – Infantil eozinofilik püstüler follikülit – Epizodik anjiödem ve ürtiker – Eozinofilik fasiitis (Schulman sendromu) – Eozinofilik sellülit (Well sendromu) – Kimura hastalığı
Onkolojik	– Neoplazm (akciğer, gastrointestinal) – Hodgkin hastalığı, lösemi – Myelofibrizis
İmmünolojik	– T hücre immun yetmezlikleri – Hiper IgE (Job) sendromu – Wiskott-Aldrich sendromu – Graft versus host hastalığı – İlaç allerjisi – Post-radyasyon, post-splenektomi
Endokrin	– Post-adrenalektomi – Addison hastalığı – Panhipopituitarizm
Kardiyovasküler	– Löeffler hastalığı (fibroplastik endokardit) – Konjenital kalp hastalığı – Hipersensitivite vasküliti
Gastrointestinal	– İnek sütü allerjisi – İnflamatuvar barsak hastalığı – Eozinofilik özefajit – Eozinofilik gastroenterit

süreç sırasında aktif eozinofillerden salgılanır. Astım, allerjik rinit ve atopik dermatitte yüksek ECP seviyeleri saptanmış ancak ECP ölçümünün eozinofil sayıları ile kıyaslandığında tanısal üstünlüğü gösterilmemiştir. Bu nedenle klinik kullanımı önerilmez.

IgE

Total IgE

IgE ilk olarak 1967 yılında erken-tip (tip I) hipersensitivite yanıtın hümmoral denetçisi olarak işlev gören bir immünglobulin olarak tanımlanmıştır. Yüz-doksan kDa ağırlığındaki IgE, kanda dört-zincirli monomerik protein şeklinde bulunur. Serumdaki miktarını belirlerken litre başına kilo-birim (kU/l) olarak rapor edilir ya da 1 IU= 2.42 ng protein olacak şekilde dönüşüm katsayısı kullanılarak çevrilir.

Serum IgE düzeyleri yaşa bağılı olarak değişim gösterir. Kord serum IgE seviyeleri plasental bariyeri geçmemesi nedeniyle sıklıkla 2 kIU/l'nin altındadır. Ortalama IgE seviyelerinde 10-15 yaşa kadar giderek bir artış olurken yirmili yaşlardan sonra azalma saptanır. Atopik süt çocuklarında serum seviyelerinde daha erken ve fazla bir artış olmakla birlikte, bu yüksek IgE seviyeleri erişkin hayattaki atopiyi öngörmez. Allerjik hastalığı olan bireylerde serum IgE seviyeleri karşılaştırıldığında en yüksek değerler atopik dermatitli çocuklarda saptanırken, allerjik astımlı çocuklarda allerjik rinitlilere göre daha yüksek seviyeler görülür. Allerjik hastaların yaklaşık dörtte birinde ise normal seviyede saptanır. Bununla birlikte, allerjik bireyler ve non-allerjik bireylerde serum IgE seviyelerinde örtüşme olması nedeniyle tanısal değeri yoktur. Bu nedenle allerjik hastalıkların tanısı ve izlemi için bakılması önerilmez. Ancak, "allerjik bronkopulmoner aspergillozis"de total IgE'nin >1000 kU/l olması bir tanı kriteri olduğu için ölçülmesi gereklidir. Yukarda değinildiği gibi atopik dermatitli hastalarda çok yüksek değerlere ulaşabilir. Sırf bu nedenle serumda ölçülen spesifik IgE değerleri ELISA sisteminin teknik özelliklerinden dolayı *yanlış pozitif sonuçlar* verip hatalı olarak besin allerjisi tanısına yol açabilir. Bu nedenle, spesifik IgE ölçülen ve çok sayıda pozitif sonuç alınan hastalarda bu durum akılda tutularak total IgE ölçülmelidir Diğer bir önemli nokta ise allerjik hastalıklar dışında da birçok hastalıkta total IgE seviyelerinin yükselmesidir (Tablo II).

Tablo II. Artmış Serum IgE Seviyeleri ile İlişkili Non-allerjik Hastalıklar

Paraziter infestasyonlar	Askariasis, Ekinokokkozis, Fasioliazis, Filariasis, Kancalıkurt, Şiztozomiazis, Strongiloidiazis, Trişinozis, Visceral larva migrans
Enfeksiyonlar	Allerjik bronkopulmoner asperjillozis, Kandidiazis, Koksidiomikozis, Sitomegalovirüs, Ebstein-Barr virüs, Lepra
İmmün yetmezlikler	Hiper IgE sendromu, selektif IgA eksikliği, Nezelof sendromu, Timik hipoplazi, Wiscott-Aldrich sendromu
Neoplastik hastalıklar	Hodgkin hastalığı, IgE myelom
Diğer nedenler	Yanıklar, Kistik fibrozis, Eritema nodozum, Streptokokal enfeksiyon, Gullain-Barre sendromu, Hemosiderozis, İntestinal nefrit, Kawasaki hastalığı, Karaciğer hastalığı, Büllöz pemfigus, infantil poliartritis nodoza, romatoid artrit

Allerjene özgü IgE

Allerjene özgü IgE iki yöntemle saptanır: kanda spesifik IgE ölçümü ve deri testleri:

a. Kanda Spesifik IgE Ölçümü

ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) temeline dayalı bir yöntemdir. Antijene özgü IgE'nin kanda kantitatif olarak ölçümünü sağlar. Deri testleri ile aynı şeyi ölçer. Aşağıda belirtilen bazı özel koşullarda öncelikle tercih edilir:

- Daha önceden allerjen ile karşılaşma sonrası hayatı tehdit edici reaksiyon olması
- Aktif dermatit veya şiddetli dermografizm gibi derinin anormal durumları
- Şiddetli ani tip allerjik reaksiyondan sonra tipik olarak iki haftalık dönemi kapsayan mast hücre mediyatör boşalmasının refraktör dönemi
- Deri testlerinin doğru sonuç vermesini engelleyecek uzun etkili antihistaminler veya trisiklik antidepressanlar gibi ilaçların kesilememesi
- Mental veya fiziksel bozukluk nedeniyle hasta kooperasyonun olmaması

Yakın zamanda allerjen-spesifik IgE'nin tanısal değerini artıracak iki yaklaşım öne çıkmaktadır: örtüşen peptid mikroarrayleri kullanan epitop haritalaması ve *component-resolved diagnosis* (CRD). CRD, örtüşen peptidler yerine purifiye veya rekombinant allerjenlerin intakt moleküllerine IgE bağlanması- nı saptamaya dayalıdır.

b. Deri Testleri

Spesifik IgE ölçümünün bir başka yöntemidir. Deri testleri spesifik bir allergene karşı duyarlılık için kanıt elde etmede faydalıdır. Test sırasında kullanılacak allerjenlerin seçimi ve toplam sayısı hastanın klinik öyküsüne göre belirlenmelidir. Ancak uygun şekilde uygulanmazsa yanlış pozitif ve negatif sonuçlar elde edilebilir. Pozitif reaksiyonlar ancak klinik bulgularla uyumluluk gösterdiği zaman önemlidir. Deri testleri ile spesifik IgE karşılaştırması Tablo III'te verilmiştir.

1. Deri testleri metodları

Rutin olarak kullanılan yöntemler *prik/puncture* ve intradermal testlerdir. Birincisinde deriye antijen yerleştirilir ve epidermise sunulur, intradermal testte ise antijen hipodermik iğne ile dermise enjekte edilir. Testi yapmaya başlamadan önce bazı önlemler alınmış olmalıdır (Tablo IV).

2. Epidermal testler

Prik/puncture testler aeroallerjenler, besinler, bazı ilaçlar ve birkaç kimyasal madde nedeniyle oluşan klinik reaktiviteyi doğrulamada sıklıkla kullanılır. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)* ve *US Joint Council of Allergy Asthma and Immunology* tarafından IgE-aracılı allerjik hastalıkların tanısında primer tanı testi olarak önerilir.

Tablo III. *İn Vivo ve İn Vitro Testlerin Karşılaştırılması*

	Deri testi	Spesifik IgE
Allerji riski	Evet	Hayır
Sensitivite (rölatif)	Yüksek	Düşük
Antihistaminlerden etkilenme	Evet	Hayır
Kortikosteroidlerden etkilenme	Genellikle hayır	Hayır
Şiddetli dermatit ve dermografizmden etkilenme	Evet	Hayır
Kolaylık, düşük hasta anksiyetesi	Hayır	Evet
Çabuk sonuç	Evet	Hayır
Pahalı	Hayır	Evet
Semikantitatif	Hayır	Evet
Antijen labilesi	Evet	Hayır
Hasta tarafından görülebilde	Evet	Hayır
Uzmanlık gerektirir	Evet	Hayır
Kalite kontrolü yapılabilir	Hayır	Evet

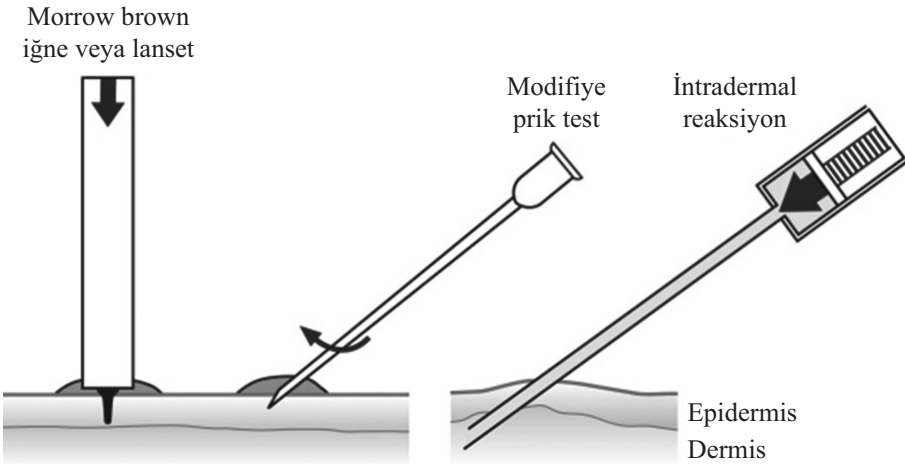
Tablo IV. Deri testi önlemleri

Ani sistemik reaksiyonlara müdahale edecek bir hekim bulunmadan test yapılmamalıdır.
Acil müdahale seti (epinefrin içeren) hazır bulundurulmalıdır.
Test yapıldığı dönemde allerjik semptomları olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
Allerjenik ekstrelerin stabilitesi değerlendirilmelidir.
Test konsantrasyonlarının uygun olduğundan emin olunmalıdır.
Testler normal olan deri bölgesine uygulanmalıdır.
Dermografizm varlığı değerlendirilmelidir.
Pozitif ve negatif kontrol kullanılmalıdır.
Hastanın kullandığı ilaçlar ve son dozdan sonra geçen süre gözden geçirilmelidir.
Reaksiyonlar uygun zamanda kaydedilmelidir.

Prik test yaparken bir damla allerjen özütü deri üzerine konur, keskin bir alet (hipodermik iğne, lanset) ile 45°-60° açı ile damlanın içinden geçilir ve kanatmadan epidermis hafifçe kaldırılır. Alternatif olarak, test aleti damlayı 90° ile geçebilir ve buna *puncture* test denilir. Test sırasında aletlerin tek kullanımlık olması önerilir (Şekil 1).

Test uygulanırken sık yapılan hatalar şunlardır:

- Testleri iki cm'den yakın yerleştirerek reaksiyonların bulaşmasına neden olmak
- Kanamaya neden olarak yanlış pozitif reaksiyon elde etmek
- Deriye yetersiz penetrasyon nedeniyle yanlış-negatif sonuç elde etmek
- Test sırasında allerjen solüsyonlarının dağılmasına neden olmak



Copyright© 2008 Mosby, Inc. All rights reserved.

Şekil 1. Prik/Puncture testin yapılışı

Deri testleri reaksiyonlar zirve noktasında ulaştığında standart şekilde okunmalıdır. Histamin için bu süre 8-10 dakika ve allerjenler için ise 15 dakikadır. Reaksiyonun büyüklüğünü hesaplarken oluşan endurasyon ve hiperemiye ait uzun ve kısa çaplar milimetrik olarak ölçülerek değerler toplanır ve ikiye bölünür. Oluşan şekiller bazen oval veya düzensiz olabileceğinden birbirine dik açılardan çapları alınır. Negatif kontrolde reaksiyon yok iken, endurasyon çapının >3 mm olması klinik allerjinin belirteci olarak kabul edilmektedir. Önemli olarak, bu değerlendirmeler allerjik duyarlılığı göstermekle birlikte her zaman allerjik hastalığın var olduğunu göstermez. Sonuçlar mutlaka klinik öykü göz önüne alınarak yorumlanmalıdır çünkü sağlıklı bireylerde de deri testi pozitifliğine rastlanır. Bu, Türk çocuklarında %10-12 civarındadır. Örneğin çayır poleni allerjenleri ile deri testi pozitifliği ancak çayır poleni mevsiminde allerjik rinit veya astım bulguları olan hasta için anlamlıdır.

Test sırasında uygulanacak allerjen sayısı hastanın yaşı, yaşanılan coğrafik bölge ve hastalığın öyküsüne göre değişmelidir. Örneğin, süt çocuğuna yapılacak deri testi paneli polenlerden çok besinler, ev tozu akarı, ev içi küf mantarı, hamamböceği ve hayvan tüylerini içermelidir.

Oldukça güvenli olmakla birlikte nadir de olsa epidermal testlerde de anafilaksi bildirilmiştir.

3. İntradermal testler

Bu testte allerjen özütü 26 veya 27 çaplı iğne ucu ve 0.5 veya 1.0 ml tuberkülin enjektörü ile intrakütanöz olarak uygulanır. Yaklaşık 0.05-0.1 ml allerjen 2-4 mm'lik kabarcık oluşturacak şekilde 45°'lik açı ile uygulanır.

Testi uygularken sık yapılan hatalar:

- Test bölgelerinin çok yakın olması nedeniyle yanlış-pozitif reaksiyon gözlenmesi
- Enjektörde edilen hacmin çok fazla olması (>0.1 ml)
- Yüksek konsantrasyon nedeniyle yanlış pozitif sonuç elde edilmesi
- Enjektör içinde hava kalması nedeniyle sıçrama reaksiyonu gözlenmesi
- İntrakütanöz kanamaya neden olma
- Aynı anda çok fazla sayıda test yaparak sistemik reaksiyona neden olma

İntradermal testlerin sensitivitesi yüksek spesifitesi düşüktür. Yani yanlış

pozitif sonuçlar vardır. Bu nedenle değerlendirilirken klinik bulgular özenle dikkate alınmalıdır. İntradermal testler tüm antijenlerle uygulanamaz ve genel olarak Kuzey Amerika’da yaygın olarak kullanılmakla beraber Avrupa’da kullanımı terk edilmiştir. İlaç ve venom anafilaksilerinde durum farklıdır ve mutlaka yapılmalıdır. Bugüne kadar altı vakada mortalite bildirilmesi nedeniyle mutlaka hekim gözetiminde yapılmalı ve en az 20 dakika boyunca hasta gözlenmelidir. Genel kural olarak, başlangıç dozları epidermal test sırasındaki konsantrasyonların 100-1000 kat seyreltilmiş hali olmalıdır. Epidermal testler ile intradermal testlerin karşılaştırılması Tablo V’te verilmiştir.

4. Negatif ve pozitif kontrol

Kutanöz reksiyonların doğru yorumlanabilmesi için tüm testler negatif ve pozitif kontrolleri içermelidir. Negatif kontrol solüsyonları, allerjen özütlerini korumada kullanılan çözücülerdir. Testteki negatif kontrollerde reaksiyon oluşmaması gerekir. Dermografizmi olan hastalarda negatif kontrolde endurasyon ve hiperemi gözlenebilir. Test aletine veya uygulayan teknisyene bağlı oluşan travmatik reaksiyonu saptamada faydalıdır.

Pozitif kontrol solüsyonları; ilaç/hastalık nedeniyle oluşan baskılanmayı, histamine yetersiz yanıtı olan hastaları ve teknisyenler arası testi uygulama değişkenliğini saptamayı sağlar.

Tablo V. Prik ve intradermal testlerin karşılaştırılması

	Prik	İntradermal
Kolay uygulama	+++	++
Hız	++++	++
Pozitif ve negatif sonuçların yorumlanması	++++	++
Ağrı	+	+++
Yalancı-pozitif reaksiyonlar	Nadir	Muhtemel
Yalancı-negatif reaksiyonlar	Muhtemel	Nadir
Tekrarlanabilirlik	+++	++++
Duyarlılık	+++	++++
Özgünlük	++++	++
IgE antikorlarının gösterilebilmesi	Evet	Evet
Güvenlik	++++	++
Süt çocuğunda uygulanabilme	Evet	Zor

*+: en düşük, ++++:en yüksek

5. Deri testlerini etkileyen faktörler

a. Allerjen özütleri

Kullanılan allerjen özütlerinin kalitesi büyük önem taşır çünkü standardize edilmemiş özütlerde bulunacak yetersiz miktardaki allerjen yanlış negatif sonuçlara neden olacaktır. Bu nedenle biyolojik yöntemler ile hazırlanıp biyolojik birimlerle etiketlenmiş, gücü, bileşimi ve stabilitesi gözden geçirilmiş *standardize* allerjen özütlerini kullanmak gereklidir.

b. Test Yapılan Vücut Alanı

Vücudun test yapılan bölgesi sonuçları etkileyebilir. Test için geniş bir alan sağlaması nedeniyle sıkça kullanılan sırt bölgesinde alt sırt bölgesi, üst sırt bölgesinden daha reaktif bunun yanında tüm sırt bölgesi de önkol bölgesinden daha reaktif kabul edilir. Önkola test koyulurken antekübital bölgeden üç cm bilekten ise beş cm uzaklık olması önerilir.

c. Yaş

Deri testleri her yaşta yapılır. Beş yaşından önce deri testlerinin yapılmayacağı veya negatif olacağı yönündeki genel kanı *yanlıştır*. Ancak, solunumsal (inhalan) allerjenlerle erken çocukluk çağında pozitif yanıt alınmadığı halde ilerleyen yaşlarda pozitif yanıt elde edilebilir. Deri reaksiyonları yaşla birlikte değişebilir. Süt çocukluğu döneminde genelde hiperemi çapları büyük, endurasyon çapları ise küçük saptanır. Deri testleri bir ayını doldurmuş bebeklere bile yapılabilir ancak endurasyon büyüklüğü küçük olabildiğinden pozitif kontrol ile karşılaştırarak değerlendirilmelidir. Genel olarak endurasyon çapları erişkin döneme kadar büyüme gösterirken 50 yaşından sonra azalma eğilimindedir.

d. Patolojik durumlar

Atopik dermatit, kronik böbrek yetmezliği ve/veya hemodiyaliz hastaları, kanser hastaları, spinal kord hasarı veya periferik sinir anormallikleri olan hastaların deri reaktivitelerinde azalma görülür.

e. Cins, ırk, testin yapıldığı günün zamanı deri testi sonuçlarını etkilemez ancak polen allerjisi olan kişilerde deri duyarlılığı polen mevsiminden sonra en yüksektir.

f. İlaçlar

Bazı ilaçlar, deri testine yanıtları etkileyerek yorum yapmayı güçleştirebilir:

Antihistaminler: H₁ antihistaminler allerjen, mast hücre salgılatıcı ve histamine endurasyon ve hiperemi yanıtını inhibe ederler. Birinci-jenerasyon antihis-

taminler deri reaktivitesini 24 saat veya biraz daha uzun süre azaltır. Yine bir H_1 antihistamin olan ketotifen ise beş günden uzun süre baskılar. İkinci jenerasyon H_1 antihistaminler olan azelastin, setirizin, desloratadin, feksofenadine, ebastin, levosetirizin ve loratidin deri yanıtlarını 3-7 gün süre ile baskırlar. H_2 antihistaminler tek başına kullanıldıklarında inhibitör etkileri yoktur. H_1 antihistaminler ile birlikte kullanıldıklarında görülecek etkileri amacıyla yapılan çalışma sonuçları çelişkilidir. Test günü H_2 antihistamin alınmamış olması yeterlidir.

Kortikosteroidler: Bir haftadan kısa süre ile kullanılan terapötik dozlarda kortikosteroidler deri reaktivitesini etkilemez. Uzun dönem kortikosteroid kullanan astımlı hastalarda da deri testleri başarılı bir şekilde yapılmış ve etkilenmemiştir. Ancak topikal kortikosteroidleri bir hafta kullanma sonucu hem erken hem geç faz deri yanıtı azalır.

İmipramin, Fenotiyazin ve Tranklizanlar: Trisiklik antidepresanların deri reaktivitesini azaltıcı etkisi birkaç hafta sürebilir. H_1 antihistamin aktivitesi bulunan tranklizanlar ve fenotiyazinin de deri yanıtını etkiler.

Diğer ilaçlar: Deri reaktivitesi üzerine dopamin ve klonidinin azaltıcı, anjiotensin-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin ise orta derecede artıcı etkisi varken topikal pimekrolimus ve montelukastın etkisi yoktur.

İmmünoterapi: İnhalan allerjenler ve arı allerjenleri ile immünoterapi yapılan hastalarda reaksiyon boyutlarında azalma olur.

Yama testi

Yama testleri, tip IV gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu olan allerjik kontakt dermatit tanısında altın standarttır. Duyarlanmış allerjenle yeniden karşılaşma halinde çok sayıda proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımı ile effektor faz aktive olur ve karşılaşmadan yaklaşık 48 saat sonra maksimuma ulaşan egzematöz reaksiyon meydana gelir.

Vazelin veya sıvı taşıyıcılar içinde bulunan test materyalleri yama testi üniteleri (“Finn chamber” veya “IQ chamber”) yardımıyla sırt bölgesine uygulanır ve hipoallerjenik bant ile sabitlenir. Diğer bir yöntem de kullanıma hazır bantları kullanmaktır. Ülkemizde de bulunan T.R.U.E. test (*Thin layer rapid use epicutaneous test*) 23 ortak kontakt allerjeni içerir. Yamaların sırtın orta hattına veya skapulalar üzerine uygulanmaması gerekir.

Test sonucunun okuması 48. saatte yapılır. İlave okumalar 72-96. saatte, bazı vakalarda ise yedinci günde yapılır (Tablo VI). Bu süre içerisinde test bölgeleri ıslatılmamalıdır.

Besin alerjisine bağlı geç reaksiyonlardan şüphelenilen atopik dermatitli çocuklarda ve ilaç alerjilerinin tanısında da yama testlerinden faydalanılır. Yamalar 48. saatte kaldırıp 72. saatte okunur.

Bazofil aktivasyon testi

Histamin salınımı, sisteinil lökotrien (sLT) salınımı ve CD63/CD203c ekspresyonu bazofil aktivasyonu için kullanılan üç ana yöntemdir. İlk olarak geliştirilen histamin salınım testi ve IL-3 varlığında spesifik allerjen ile uyarılma sonrası bazofillerden salgılanan sLT salınımının ölçüldüğü *Cellular Antigen Stimulation Test* (CAST) klinik kullanıma girmemiştir.

Çalışmaların çoğunda Bazofil Aktivasyon Testinde (BAT) yüzey belirteçlerinden en sık CD63 ve CD203 ekspresyonunun kullanıldığı görülür. Düşük miktarlarda bulunan hücreler de dahil farklı hücre tiplerinin analizi sağlayan akım sitometriye dayalı bir yöntemdir. CD203 antikorları aktivasyon sonrası yüzeyde artan tip-II transmembran proteinini tanıır. Bazofiller antijenik uyarı sonrası aktive olarak granül içeriklerini salarlar. Granül membranındaki CD63 gibi moleküller aktivasyonu takiben eksprese olurlar. Allerjenle in vitro stimülasyon için, periferik kan hücreleri allerjenle 37°'de 15-40 dakika boyunca inkübe edilir. Sonuçları değerlendirilmek için her allerjen için *receiver-operating curve* (ROC) yardımıyla pozitif eşik değeri belirlenmelidir.

BAT tekniği inhalanlar, *hymenoptera* venomları, lateks, kas gevşeticiler, β -laktam antibiyotikler, pirazolonlar ve NSAID'lere bağlı alerjileri saptamada faydalıdır. Halen çoğunlukla araştırma amaçlı kullanılmaktadır.

Tablo VI. Yama Testinin değerlendirilmesi

	Değerlendirme	Klinik Yorum
0	Reaksiyon yok	Kontakt allerji yok
+/-	Hafif eritem	Kuşkulu reaksiyon
+	Eritem, infiltrasyon ve ödem	Olası kontakt allerji
++	Eritem, infiltrasyon, vezikül	Allerjik kontakt dermatit
+++	Vezikülobüllöz ve/veya ülseratif reaksiyon	Allerjik kontakt dermatit (kesin)

Provokasyon testleri

Bronş provokasyon testleri, nazal provokasyon testleri ve oral provokasyon testleri ayrı başlıklar halinde ele alınacağı için burada bahsedilmeyecektir.

Konjunktival testler her ne kadar kuşkulu lokalize göz allerjileri tanısı için kullanılsa da bazı araştırmacılar nazal allerjinin doğrulanmasında da faydalı olduğunu düşünür. Kuru veya sıvı haldeki test materyali artan dozlarda inferior konjunktival fornikse uygulanır. Subjektif ve objektif yanıtlar test öncesi ve testin 5., 10. ve 15. dakikalarında değerlendirilir. Subjektif bulgular eritem, ödem ve algılamadır. Objektif ölçümler gözyaşı hacmi, mukus, palpebral ve/veya bulbar konjunktival hiperemi, ödem miktarı veya kaşıntının algılandığı alandır.

Kaynaklar

1. Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 766-774.
2. Atkins D, Leung DYM. Diagnosis of Allergic Disease In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th edition). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 764-768.
3. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al.; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100(3 Suppl 3): S1-148.
4. Bordignon V, Burastero SE. Age, gender and reactivity to allergens independently influence skin reactivity to histamine. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 129-135.
5. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 974-982.
6. Bousquet PJ, Burbach G, Heinzerling LM, et al. GA2LEN skin test study III: minimum battery of test inhalent allergens needed in epidemiological studies in patients. *Allergy*. 2009; 64: 1656-1662.
7. Bystrom J, Amin K, Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein-a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir Res*. 2011; 12: 10.
8. Carr WW, Martin B, Howard RS, Cox L, Borish L; Immunotherapy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Comparison of test devices for skin prick testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 341-346.
9. Cox L, Williams B, Sicherer S, et al. American College of Allergy, Asthma and Immunology Test Task Force; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American

- College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101: 580-592.
10. de Weck AL, Sanz ML. Cellular allergen stimulation test (CAST) 2003, a review. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004; 14: 253-273.
 11. Demoly P, Bousquet J, Romano A. In Vivo Methods for the Study of Allergy. In: Adkinson Jr NF, Brochner BS, Busse WW, et al ed. *Middleton's Allergy: Principles & Practice*, 7th ed.. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009: 1267-1279.
 12. Jayaram L, Parameswaran K, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur Respir J.* 2000; 16: 150-158.
 13. Kupczyk M, Kuprys I, Gorski P, Kuna P. Not one lancet for multiple SPT. *Allergy* 2001; 56: 256-257.
 14. Li JT, Lockey RF, Bernstein IL, et al. Allergen immunotherapy: a Practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (suppl):1-40.
 15. Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 596-601.
 16. Nelson HS. In Vivo Testing for Immunoglobulin E-Mediated Sensitivity. In: *Pediatric Allergy Principles and Practice* (2nd edition). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010: 250-258.
 17. Pitsios C, Dimitriou A, Kontou-Fili K. Allergic reactions during allergy skin testing with food allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009; 41: 126-128.
 18. Pitsios C, Dimitriou A, Stefanaki EC, Kontou-Fili K. Anaphylaxis during skin testing with food allergens in children. *Eur J Pediatr.* 2010; 169: 613-615.
 19. Position paper: immunotherapy. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48(suppl 14):7-35.
 20. Prehn A, Seger RA, Faber J, et al. The relationship of serum-eosinophil cationic protein and eosinophil count to disease activity in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998; 9: 197-203.
 21. Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F, et al.. Induced sputum cellularity. Reference values and distribution in normal volunteers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1172-1174.
 22. Turcanu V. Could T cell component-resolved diagnosis differentiate between food sensitization and food allergy? *Clin Exp Allergy.* 2010; 40: 531-533.
 23. White JM. Patch testing: what allergists should know. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 180-185.
 24. Zedan M, Settin A, El-Chennawi F, et al. Eosinophilic cationic protein: is it useful in assessing control of childhood asthma? *East Mediterr Health J.* 2010; 16: 1045-1049.

ASTIMDA KORUNMA VE ÖNLEMLER

Özge Uysal Soyer*, Ayfer Tuncer**

Astım, farklı yaşlarda ve farklı klinik tablolarla ortaya çıkan heterojen bir hastalıktır. Hastalığın gelişiminde konağa ve çevreye ait risk faktörleri rol oynar (Tablo I). Astımın oluşumunu sağlayan mekanizmalar karmaşıktır ve birbirleriyle etkileşim içindedir. Örneğin astıma yatkınlık, genlerin hem diğer genlerle, hem de çevresel faktörlerle olası etkileşimi sonucunda belirlenir. Hastalığın prevalansı, morbiditesi ve toplum üzerindeki yükü göz önüne alındığında, astımdan korunma ve gelişiminin önlenmesi halk sağlığı açısından da önem taşır. Astım ve allerjik hastalıkların gelişimindeki basamaklar

- I. Allerjenle temas sonucu duyarlanma
- II. Tekrarlayan allerjen teması sonucu enflamasyon gelişimi
- III. Tetikleyici faktörlerle hastalık semptomlarının ortaya çıkışı olarak sıralanabilir. Allerjenler ve tetikleyicilerden korunma bu grup hastalıkların önlenme ve tedavisinde çok önemlidir. Astımda korunma birincil, ikincil ve üçüncül korunma olarak ele alınır.

Birincil korunma

Allerjik hastalıklar açısından yüksek risk taşıyan bebeklerde hastalık gelişiminin ve/veya immünolojik duyarlanmanın engellenmesi (örn, spesifik immunglobulin E sentezinin engellenmesi) olarak tanımlanır. Kronik astım geliştirecek popülasyonun hedeflenmesi ve erken tanıyı sağlayacak biyolojik belirteçlerin saptanması temel hedef olmalıdır. Bu amaçla doğum kohort çalışmalarının klinik bulguları, aile öyküleri ve laboratuvar bulgularından yararlanılır. Günümüzde bu bebeklerin saptanmasında kullanılan en önemli belirleyici aile öyküsüdür. Yaşamın erken döneminde allerjenlerle temas, viral

* Pediatri Yardımcı Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı

Tablo 1. *Astımın gelişmesini ve ortaya çıkmasını etkileyen faktörler***Konak faktörleri**

Genetik faktörler, örneğin;

- Atopi gelişmesine yatkınlık yaratan genler
 - Hava yolu aşırı duyarlılığının gelişmesine yatkınlık yaratan genler
- Obezite
Cinsiyet

Çevresel faktörler

Allerjenler

- Ev içi: ev içi akarları, kürekli hayvanlar (köpek, kedi, fare), hamamböceği allerjisi, mantarlar, küf, mayalar

- Ev dışı: polenler, mantarlar, küf, mayalar

Enfeksiyonlar (öncelikle viral)

Mesleki duyarlaştırıcılar

Sigara dumanı

- Pasif içicilik

- Aktif içicilik

Ev dışı/ev içi hava kirlleticileri

Beslenme

enfeksiyon geçirme, beslenme, anne sütü alımı, mesleki maruziyetler gibi durumlar astım gelişiminde rol oynayabilir.

Allerjenler: Allerjene maruziyetin duyarlanma nedeni ve duyarlanmanın da allerjik hastalıkların gelişimi için önemli risk faktörü olduğunun bilinmesine rağmen allerjen teması ile allerjik hastalık gelişimi arasındaki direkt ilişki şüphelidir. Allerjenle karşılaşmanın etkisi allerjen türüne, doza, maruziyet süresine, çocuğun yaşına ve genetik faktörlere bağlıdır. Avrupa’da çocuklarda allerjinin önlenmesi çalışmasında, üç yaş grubunda (gruplar: yenidoğanlar, 2-4 yaş, 5-7 yaş) basit ev tozu akarlarından korunma yöntemlerinin etkisi incelenmiştir. Yenidoğan grubunda, ev tozlarına duyarlanmanın bir yaşında daha az olduğu fakat iki yaşında bu etkinin kaybolduğu görülmüştür. Diğer iki grupta da bir yılın sonunda ev tozlarına duyarlanma insidansı azalmış olsa da klinik allerjik belirtilerde farklılık saptanmamıştır. Manchester Astım ve Allerji Çalışması’nda ise gebelikte ve bebeklikte yoğun çevre önlemleri alınmış ve ev tozu akarı, kedi ve köpek allerjisi maruziyetinde azalma sağlanmıştır. Bir yaşında akar duyarlanması, hafif vizing, öksürük veya atopik dermatit insidanslarında farklılık bulunmazken ağır vizing insidansında azalma gösterilmiştir. Hamamböcekleri özellikle varoşlardaki evlerde allerjik duyarlanmanın önemli bir nedenidir. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda, yaşamın erken döneminde kedi ve köpekle karşılaşmanın allerjik duyarlanma veya astım gelişimine karşı koruyucu olabileceğine

ilişkin bulgular elde edilmiş, ancak bazı çalışmalar da bu tip bir temasın allerjik duyarlaşma riskini artırabileceğini düşündürmüştür. Aile öyküsü çok önemlidir. Celedon ve arkadaşlarının prospektif doğum kohort çalışmasında annede astım yok ise 2-3 aylıkken kedi teması, çocukta 1-4 yaşında vizing riskini azaltmıştır. Annenin astımı varsa, benzer temas üç yaşında vizing riskini artırmış ve bu risk beş yaşına kadar giderek artış göstermiştir.

Atopi Th2 tip immün yanıttır. Hijyen hipotezi, Th1 hücrelerin yaşamın erken döneminde enfeksiyonlar, aşılama veya endotoksin maruziyeti ile uyarılması sonucu Th1/Th2 oranının değiştiğini ve bunun atopi ve allerjik hastalıklardan koruyucu bir rol oynadığını savunur. Kırsal bölgelerde büyüyen çocuklarda astım prevalansının düşük olması, bu ortamlardaki yoğun endotoksin varlığı ile açıklanabilir.

Enfeksiyonlar: Son yıllarda yapılan çalışmalarda okul öncesi dönemde geçirilen vizingin eşlik ettiği alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) ile astım gelişimi arasındaki ilişki daha iyi anlaşılmıştır. Respiratuar sinsitiyal virüs (RSV) ile ASYE geçirme, okul yıllarında vizing riskini 3-4 kat artırır. Daha önemlisi, erken çocukluk döneminde üst solunum yollarında rinovirüs enfeksiyonu ile vizing geçirme, ileride astım gelişimi için önemli belirteçtir. Bir çalışmada, iki yaşından önce atopisi saptanmış çocuklarda viral enfeksiyonlar astım riskini artırırken, non atopik veya iki yaşından sonra atopisi gelişen çocuklarda riskte artış saptanmamıştır. Bu bulgular, viral enfeksiyonlar ve atopinin birlikte bulunmasının ileride astım gelişimine yol açabileceği görüşünü destekler.

Kronik akciğer hastalığı veya bronkopulmoner displazisi olan bebeklerde RSV enfeksiyonunu engellemeye yönelik uygulanan immunoglobulin tedavileri, ileri yaşlarda bronş hiperreaktivitesi, astım tanısı, inhale steroid kullanımını üzerine etki göstermemiştir fakat astım atak sayısını azaltmıştır. Başka bir çalışmada, RSV immunoglobulin palivizumab, ailede astım öyküsü yoksa 2-5 yaş arasında doktor tanılı tekrarlayan vizingden %68 oranında koruduğu saptanmıştır. Fakat ailede atopik hastalık öyküsü varsa benzer koruyucu etki gösterilememiştir. Zamanında doğan bebeklerde RSV immunoglobulin uygulamasının etkisi bilinmemektedir. Erken çocukluk döneminde rinovirüs enfeksiyonları da sık olmasına rağmen enfeksiyonunu önlemeye yönelik tedavi yaklaşımı da bulunmamaktadır.

Tüberküloz aşısı Bacille Calmette-Guérin'in (BCG) koruyucu Th1 yanıtını artırdığı gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda BCG aşısı yapılan çocuk-

larda atopi, tekrarlayan vizing ve atopik dermatit prevelansının daha düşük olduğu bulunmasına rağmen Türkiye’den yapılan bir çalışmada benzer etki gösterilememiştir.

Sigara maruziyeti: Gebelik sırasında ve sonrasında annenin sigara içmesi, erken çocukluk çağı hışıltısı ve nonatopik astım için risk faktörüdür. Doğumdan hemen sonra yapılan solunum fonksiyon çalışmalarında annenin gebelik sırasında sigara içiminin bebekte akciğer gelişimi üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Çevresel sigara dumanı maruziyeti (pasif içicilik) bebeklik ve çocukluk çağında alt solunum yolu hastalığı riskini artırır. Yüksek riskli bebeklerde astımın önlenmesinde gebelerin ve ebeveynlerin özellikle kapalı ortamlarda sigara içmeleri kesinlikle yasaklanmalıdır.

Ev içi/ ev dışı hava kirliliği: Hava kirliliğinin yoğun olarak bulunduğu bölgelerde büyüyen çocukların solunum fonksiyon testlerinde zamanla azalma olduğu bildirilmiştir, fakat bu fonksiyon kaybının astım gelişimi üzerine etkisi bilinmemektedir. Hava kirliliğine yol açan madde karışımlarının çok çeşitli olması ve astımın heterojenitesi, neden-sonuç ilişkisinin kurulmasını çok zorlaştırır. Deneysel çalışmalarda dizel egzoz partikülleri ile ilişkili polisiklik aromatik hidrokarbonların hava yollarında proinflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, epidemiyolojik çalışmalarda da hava kirliliğinde artışla bağlantılı olarak astım ataklarında artış olduğu bildirilmiştir.

Beslenme: Dünya Sağlık Örgütü allerjiden korunmada özellikle ilk 4-6 ayda sadece anne sütü ile beslenmeyi ve katı gıdaların erken dönemde başlanmasını önermektedir. 8183 infantın katıldığı 12 prospektif çalışmanın meta analizi anne sütü ile beslenen infantlarda astım sıklığının daha az olduğunu göstermiştir. Ancak anne sütünün uzun dönemde allerjik hastalıklardan ve astımdan koruyucu etkisi kesin olarak gösterilememiştir. Halen benimsenen görüş anne sütü ile beslenmenin hem inek sütü ile tanışmayı geciktirmesi, hem de anne sütünün immünomodulator etkileri nedeniyle allerjik duyarlanmayı dolayısıyla atopik marşı önleyebileceği yönündedir.

Anne sütüne ek veya anne sütünün olmadığı durumlarda alternatif olarak tam hidrolize mama kullanmak, inek sütünden hazırlanan mamaların kullanılmasına kıyasla, yaşamın ilk 2-3 yılında allerjik yakınmaların gelişim riskini azaltmaktadır. Birçok çalışma, gebelikte ve emzirme döneminde inek sütü, yumurta, kuruyemişler gibi allerjik gıdalardan kaçınmanın allerjik hastalıklardan koruyucu etkisini araştırmıştır. Randomize kontrollü bir çalışmada geç

gebelik döneminde anne diyetinden inek sütünün ve yumurtanın çıkarılması, genetik olarak allerjik hastalıklara yatkın bebeklerde allerjik semptomlardan koruyucu olarak saptanmamıştır. Zeiger ve Heller prospektif, randomize, kontrollü çalışmalarında, allerji profilaksisi yapmak istedikleri grubun annelerinin diyetinden gebelikte ve emzirme döneminde inek sütü, yumurta ve yer fıstığını çıkarmış, bebeklerin beslenmesine birinci yaşından sonra inek sütü, iki yaşından sonra yumurta ve üçüncü yaşından sonra yer fıstığı ve balık eklemiş ve ilk bir yaşta gerekirse tam hidrolize mama ile desteklemişlerdir. Bu yoğun önlemler, normal beslenen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaşamın ilk iki yılında besin allerjisi sıklığını azaltmakla birlikte, yedi yaşında besin allerjisi, astım, allerjik rinit sıklığında; solunum fonksiyonlarında; besin veya aeroallerjen duyarlanmasında ve serum IgE düzeylerinde bir farklılık yaratmamıştır. Katı gıdalara erken başlamak, genetik olarak allerjik hastalıklara yatkın çocuklarda atopik hastalık riskini artırabilir, bu nedenle katı gıdalara 4-6 aydan sonra başlanması önerilir.

Batı tarzı diyet (antioksidandan fakir, işlenmiş yiyecekler, n-6 çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin, n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinden fakir beslenme) astım ve atopik hastalıkların artışı ile ilişkilendirilmiştir. Bir prospektif doğum kohort çalışmasında düşük maternal vitamin E alımının yaşamın beşinci yılında astım riskini artırdığı gözlenmiştir. Avusturalya'da yapılan CAPS (*Childhood Asthma Prevention Study*) çalışmasında astım gelişimi için yüksek risk taşıyan bebeklerin diyetlerindeki omega-3 artırılmış, omega-6 azaltılmış ve uzun dönem izlemleri yapılmıştır. Bebeklerin 18 aylıkken yapılan değerlendirmelerinde çalışma grubunda vizing prevalansında %9.8'lik azalma saptanmasının yanısıra bronkodilatör kullanımı, gece öksürüklerinde de azalma görülmüş, ancak IgE düzeyleri ve atopi prevalansında değişiklik bulunmamıştır. Hastalar üç yaşında tekrar değerlendirildiklerinde atopik çocuklarda öksürük prevalansının atopik olmayanlara göre %10 azaldığının gösterilmesine rağmen her iki diyet grubunda astım prevalansları ve IgE düzeyleri arasında fark saptanmamıştır.

İkincil korunma

Allerjik duyarlılık, atopik dermatit veya allerjik rinit gelişmiş bireylerde astım veya diğer allerjik hastalıkların gelişmesinin engellenmesidir. Bu konuda az sayıda araştırma yapılmıştır.

Atopik dermatit, bebeklik döneminde başlayan kronik, kaşıntılı derinin inflamatuar hastalığıdır. Atopik dermatitli bebeklerin %40'ında ileride astım gelişir. Ailelerinde atopi öyküsü olan, çayır poleni veya ev tozu akarı duyarlı 12-24 aylık atopik dermatitli bebeklere, 18 ay süreyle antihistaminik (levosetirizin) verilmesinin (*Early Treatment of Atopic Child Study-ETAC*) astım gelişimi üzerine etkisi olmamıştır. Aynı çalışmanın subgrup analizinde ise setirizinin aynı yaş grubuna 18 ay süreyle verilmesi, çayır polenlerine duyarlı atopik dermatitli hastalarda astım prevelansını azaltmıştır. Yedi aylıktan küçük atopik dermatitli bebeklere plasebo kontrollü olarak probiyotik ve prebiyotik kombinasyonu 12 hafta süre ile uygulanmış ve bir yıl sonra solunum semptomları değerlendirilmiştir. Tedavi alan grupta, tekrarlayan vizinglerin ve astım ilaçlarının kullanımının daha az olduğu gözlenmiştir. Uzun dönemde astım gelişimi yönünden izlem devam etmektedir.

Allerjik rinit, astım için önemli bir risk faktörüdür. Rinitli hastaların büyük bir kısmında polen mevsimi dışında da bronş aşırı duyarlılığı vardır. Allerjik hastalıkların patofizyolojik mekanizmalarını değiştirecek tek tedavi immünoterapidir. PAT (*The Preventive Allergy Treatment Study*) çalışmasında 6-14 yaşlarında, mevsimsel allerjik rinokonjunktivitli çocuklara üç yıl süre ile plasebo kontrollü immünoterapi uygulanmış ve astım gelişimi ve metakolin duyarlılığının immünoterapi grubunda daha az olduğu saptanmıştır. Çalışmanın 5 ve 10 yıllık izlemlerinde de astım prevelansı immünoterapi almış çocuklarda daha düşük bulunmuştur. Allerjene spesifik immünoterapi yeni allerjenlere karşı duyarlanmayı ve rinitli hastalarda astım gelişimini engelleyebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Tekrarlayan hışıltıları olan bebeklerde astım gelişiminin engellenmesi de ikincil korunma grubuna dahil edilebilir. Okul döneminden önce tekrarlayan hışıltı atakları olan çocukların yaklaşık yarısında okul döneminde astım gelişir. Farklı çalışmalarda erken çocukluk çağında inhale steroidlerin kullanımı ile astım gelişimi önlenmeye çalışılmış, fakat benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Bisgaard ve arkadaşları, astımlı annelerin bebeklerine yaşamın birinci ayından sonra, üç yaşına kadar her hışıltı atağının üçüncü gününde inhale budesonid (400 mg/gün) veya plasebo başlamış ve iki hafta kullanmıştır. İntermittant inhale kortikosteroid tedavisinin plaseboya göre persistan vizing gelişimini azaltmadığı saptanmıştır. En az bir ebeveyni atopik olan altı ay- beş yaş arası çocuklara bir aydan uzun süren vizing atağında veya iki kez vizing geçirdiklerinde inhale steroid veya plasebo başlanmış ve beş yaşında doktor tanılı astım prevelansında farklılık gösterilmemiştir.

Üçüncül korunma

Astım gelişmiş bireylerde, astım semptomlarının ortaya çıkması ve hastalık şiddetinin ilerlemesinin engellenmesi ile karakterizedir.

İlaç tedavisi: Astıma bağlı yakınmaları azaltmak, astım alevlenmelerini önlemek, yaşam kalitesini artırmak, sonuç olarak astımı kontrol almak için ilaç tedavisi önemlidir ve klinik olarak etkinliği kanıtlanmıştır. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ve rahatlatıcı ilaçlar olarak ikiye ayrılır. Kontrol edici ilaçlar antiinflamatuvar etkileri ile astımdaki inflamasyonu baskılar, her gün ve uzun süreli kullanılırlar. İnhal ve sistemik kortikosteroidler, lökotrien antagonistleri, kromonlar, teofilin, anti-IgE bu gruptandır. Rahatlatıcı ilaçlar hızla etki ederek bronkokonstriksiyonu düzelten, semptomları gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır. Bu grup; inhale beta2-agonistler ve inhale antikolinerjik ilaçlardan oluşur.

Astımda farmakolojik tedavinin yanı sıra risk faktörlerine maruz kalmaktan kaçınarak ya da maruziyeti azaltarak astım semptomlarının ve ataklarının önlenmesi önerilmekle birlikte etkili olup olmadıklarına ilişkin veriler çelişkilidir. Astım semptomlarını artıran tetikleyiciler özgül (örneğin allerjenler) ve özgül olmayan (örneğin sigara, hava kirliliği, enfeksiyonlar) tetikleyiciler olarak sınıflandırılabilir. Birçok astım hastası çevrede yaygın olarak bulunan birden çok faktöre reaksiyon gösterdiğinden, bu faktörlerden tamamıyla uzak durmak hastayı çok kısıtlayabilir.

Şu ana kadar astım tedavisi için yayınlanmış birçok kılavuz akut astımı tetikleyen allerjenleri kaçınmayı savunsa da uzun süreli hastalık tedavisinde allerjenlerden kaçınma yaklaşımlarının rolü hakkında farklı fikirler ileri sürülmüştür. 2007 *National Heart Lung and Blood Institute* raporu allerjenin tetiklediği astımı kontrol altına almada ilk ve en önemli basamağın maruziyeti azaltmak olduğunu belirtir. 2009 *Global Initiative for Asthma* ve İngiliz Toraks Birliği kılavuzları ise allerjenden kaçınmanın astım morbiditesini azalttığına dair kanıtların yetersiz olduğuna işaret eder.

Ev içi allerjenlerden korunma: Ev içi allerjenleri ev tozu akarları, tüylü hayvanlar, hamamböcekleri ve küflerden oluşur. Ev içi allerjenlerini azaltmaya yönelik girişimlerin tek tek uygulanması klinik düzelmeyi sağlamada yetersiz kalmıştır. Morgan ve arkadaşlarının çalışmasında şehirde yaşayan atopik astımlı çocuklarda bireysel olarak planlanmış, kapsamlı çevresel önlemlerin

alınması, ev içi allerjenlere teması azaltmış ve astımla ilişkili semptomların azalmasında etkili olmuştur.

Ev tozu akarları, gözle görülmeyen, insan derisi ile beslenen ve yaşaması için ısı ve neme ihtiyacı olan hayvancıklardır. En önemli ev tozu proteini akarların dışkılarıdır ve akar allerjisi olan astımlı hastalar tarafından solundukları zaman yakınmalar başlar. Ülkemizde en sık karşılaşılan ev tozu akarları *Dermatophagoides pteronyssinus* ve *D. farinae*'dir. Astım tedavisinde ev tozu akarlarını uzaklaştırmaya yönelik önlemlerin analiz edildiği bir *Cochrane* meta-analizinde, 54 çalışmanın 17'sinde ev içi akar sayılarında azalma saptanmış fakat sabah zirve akımlarında, astım semptom skorlarında ve ilaç kullanımlarında farklılık saptanmamıştır. Astım hastalarının ev tozu akarlarının hiç saptanmadığı yüksek bölgelerde uzun süreli yaşaması sonucu semptomlarda azalma, solunum fonksiyonlarında düzelme ve bronş hiperreaktivitesinde azalma gösterilmiştir. Günlük hayatta ev içinde akarların birçok yerde yaşaması ve çoğalması nedeniyle tek başına hiçbir önlemin ev tozu akarı allerjisini azaltması olası görünmemektedir. Ev tozu akarlarının yoğun bulunduğu yatakları geçirgen olmayan örtüler ile kaplamak, halıları kaldırmak, HEPA filtreli süpürge ile temizlik yapmak gibi girişimler akarları azaltmada kullanılabilecek yöntemler arasında sayılabilir (Tablo II).

Ev hayvanları (kedi, köpek vb): Ev içinde beslenen evcil hayvanlardan korunmak çoğu zaman mümkün değildir. Çünkü sadece ev ortamı değil iş, okul, toplu taşıma alanlarında da maruz kalınabilir. Evden uzaklaştırılması önerilmekle birlikte hayvan tamamen uzaklaştırıldıktan aylar sonra evdeki allerjen düzeyleri azalır. Evcil hayvanları asıl yaşam alanlarına/yatak odalarına sokmamak, hayvanları yıkamak allerjen düzeylerini az miktarda azaltmasına rağmen klinik etkinlikleri gösterilememiştir. Hava filtreleri, özellikle yatağın hemen üzerinde uygulananlar klinik olarak biraz fayda sağlasa da halen tartışmalıdır.

Hamamböceklerinin yaşam alanlarının kontrolü için yiyeceklerin dışarıda bırakılmaması, eve giriş noktalarının kapatılması ve rutubetin kontrolü önerilir. Ayrıca, hamamböceklerini ortadan kaldırmak için tuzaklar, borik asit gibi kimyasal yöntemlere tercih edilmelidir. Özellikle uçucu kimyasal yöntemler, astım hastalarında iritan etki gösterebilir.

Küf mantarları rutubetli ortamlarda yaşarlar ve astım ataklarına neden olabilirler. Astımlı hastalarda ev içi küf mantarlarını azaltmaya yönelik önlemler

Tablo II. *Ev tozu akarlarından korunma yöntemleri*

-
- Özellikle yatak odasındaki halıları kaldırıp zemini boş bırakmak, kalın perdeleri kaldırmak
 - Her hafta çarşafları en az 60°C sıcak suyla yıkamak
 - Yatak, yorgan ve yastıkların akarlara geçirgen olmayan kılıflarla kaplamak
 - Ortam nemini (rutubeti) azaltmak
 - Toz birikmesine neden olabilecek eşyaları olabildiğince azaltmak
 - Tüylü, kumaş kaplı oyuncakları kaldırmak, sıcak suyla yıkamak ya da dondurmak
 - HEPA filtreli elektrik süpürge kullanmak
-

alınmasıyla yapılan korunmanın solunum fonksiyon testlerinde önemli bir değişikliğe katkı sağlamamakla beraber astım ve rinit semptomlarını kontrol altına alınmasına katkıda bulunduğu, ilaç kullanımında ise azalma sağladığı belirtilmiştir. Mantarları azaltmak için nemi ortadan kaldırmak, klima ve nem giderici kullanmak, su geçirmez döşeme kaplamaları gibi malzemelerle evlerde izolasyon yöntemlerini artırmak, evi sık havalandırmak önerilebilir.

Ev dışı allerjenlerden korunma: Polenler ve küfler ev dışı allerjenlerdir. Polenlerin yoğun olduğu mevsimlerde pencerelerin kapalı tutulması, klima kullanılması ve spor miktarının en fazla olduğu öğle ve akşamüstü vakitlerinde mümkünse dışarı çıkılmaması ile polen maruziyeti azaltılabilir. Fakat ev dışı allerjenlerden tamamen kaçınabilmek olanaksızdır.

İç ve dış hava kirliliğinden korunma: Sigara dumanı astım semptomlarında artma, solunum fonksiyonlarında azalma ve sağlık hizmeti için daha sık başvuruya neden olur. Ayrıca sigara içiciliği inhale ve sistemik kortikosteroidlerin etkinliğini azaltır. Astım bakımının ve eğitiminin rutin parçası olarak ebeveynler ve çocuğa bakım verenler sigarayı bırakmaları ve/veya evde içmemeleri konusunda mutlaka bilgilendirilmelidir.

Hava kirliliği havayolu inflamasyonunu ve aeroallerjenlerle birlikte temas sonucunda allerjik duyarlılaşma riskini artırır. Hava kirliliğinin yoğun olduğu dönemlerde, dış ortamda egzersiz yapılmaması önerilir. NO₂, bacasız ocaklar gibi ev içi yakıtların ve sigara dumanının içinde bulunur ve hava kirliliğine neden olur. Diğer hava kirleticileri sülfür dioksit, ozon ve havada asılı partiküllerdir. Astım hastalarının dışarıya bacası olmayan ocaklar, soba dumanı ve keskin kokulardan kaçınması gerekir.

Mesleksi maruziyetin önlenmesi: Mesleksi astımlılarda allerjenle maruziyetin önlenmesi veya temas süresinin kısaltılması semptomların düzelmesini sağlamaktadır. Bu nedenle mesleki duyarlaştırıcıların erken evrede belirlenip

maruziyetin önlenmesi mesleki astım tedavisinin önemli bir unsurudur. Mesleki maruziyeti önlemeye yönelik girişimler özellikle endüstri alanında başarılı olmuştur. İş ortamındaki maruziyetin kesinlikle önlenmesi gereklidir. Ayrıca astımlı hastaların kimyasalların bulunduğu, kokulu, havasız, küflü ve sigara içilen ortamlarda çalışmalarını engelleyecek düzenlemeler yapılmalıdır. Lateks önemli bir mesleki duyarlaştırıcıdır, allerjen içeriği az, pudra içermeyen hipoallerjenik eldivenlerin kullanımı ile duyarlaşma önlenabilir.

Grip aşısı: Astımlı çocuklarda influenza enfeksiyonunun komplikasyon riski daha fazla olabileceği için grip aşısı yapılması önerilir. Bununla birlikte, influenza mevsiminde aşının astım ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltması beklenmemelidir. İnfluenza aşısı, 6-35 aylık bebeklere 0.25 ml, 36 aydan büyük çocuklara 0.5 ml dozunda yapılır. Sekiz yaşından küçük çocuklara daha önceki yıllarda influenza aşısı yapılmamışsa, ilk yıl aşı dört hafta ara ile iki kez uygulanır. Dokuz yaş ve sonrasında aşı ilk kez yapılacak olsa dahi yılda tek doz olarak uygulanır.

Komorbid durumların tedavisi: Özellikle astımın kontrol altına alınamadığı durumlarda beraberinde bulunabilecek obezite, gastroözefageal reflü, obstrüktif uyku apnesi, rinit ve sinüzit gibi hastalıklar araştırılmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Kaynaklar

1. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. J Allergy Clin Immunol. 2005; 116: 3-14.
2. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. N Engl J Med 2006; 354: 1998-2005.
3. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, et al. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. Lancet 2002; 360: 781-782.
4. Cook DG. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school aged children. Thorax 1997; 52: 1081-1094.
5. Delfino RJ. Epidemiologic evidence for asthma and exposure to air toxics: linkages between occupational, indoor, and community air pollution research. Environ Health Perspect. 2002; 110 Suppl 4: 573-589.
6. Eifan AO, Akkoc T, Ozdemir C, et al. No association between tuberculin skin test and atopy in a bacillus Calmette-Guérin vaccinated birth cohort. Pediatr Allergy Immunol. 2009; 20: 545-550.
7. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2006.

8. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985-1997.
9. Halmerbauer G, Gartner C, Schier M, et al. Study on the prevention of allergy in Children in Europe (SPACE): allergic sensitization in children at 1 year of age in a controlled trial of allergen avoidance from birth. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(suppl 15): 47-54.
10. Holt PG. Infection and the development of allergic disease. *Allergy* 2011; 66 (suppl 95): 13-15.
11. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health* 2004; 94: 136-140.
12. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year followup on the PAT study. *Allergy* 2007; 62: 943-948.
13. 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: 1105-1110.
14. Martinez FD. New insights into the natural history of asthma: Primary prevention on the horizon. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 939-945.
15. Mhrshahi S, Peat JK, Marks GB, et al. Childhood Asthma Prevention Study. Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS). *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 162-168.
16. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1068-1080.
17. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, et al. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005; 62: 290-299.
18. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010; 65: 1045-1052.
19. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 137-141.
20. Simpson A, Simpson B, Custovic A, et al. Stringent environmental control in pregnancy and early life: the longterm effects on mite, cat and dog allergen. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1183-1189.
21. Tariq S, Matthews S, Stevens M, et al. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 587-593.

22. Tovey ER, Marks GB. It's time to rethink mite allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 723-727.
23. Tsitoura S, Nestoridou K, Botis P, et al. Randomized trial to prevent sensitization to mite allergens in toddlers and preschoolers by allergen reduction and education: one-year results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1021-1027.
24. van der Aa LB, van Aalderen WM, Heymans HS, et al. Synbad Study Group. Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy* 2011; 66: 170-177.
25. Warner JO; ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 929-937.
26. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56: 192-197.
27. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 95: 1179-1190.

HİŞİLTİ FENOTİPLERİ, HANGİSİ ASTIM?

Ebru Arık Yılmaz*, Bülent E. Şekerel**

Hışiltı (vizing), erken çocukluk döneminde en sık hastaneye başvuru nedenlerinden biridir. Bir yaşından küçük çocukların %30'undan fazlasında hışiltı gelişmekte; altı yaşından küçük çocukların da yaklaşık %50'si en az bir hışiltı atağı yaşamaktadırlar. Sıklıkla alt solunum yolu enfeksiyonlarının veya hastalıklarının bir bulgusu olan hışiltı, çocukluk çağı astımının da ilk belirtilerindendir. Bu nedenle hışiltı ile başvuran bir çocukta bu bulgunun sadece geçirilmekte olan bir solunum yolu enfeksiyonunun bir göstergesi mi yoksa bir astım belirtisi mi olduğunu ayırt edebilmek özellikle tedavi yaklaşımı açısından büyük önem taşımaktadır.

Hışiltı Nedir? Nasıl Oluşur?

Hışiltı, daralmış hava yollarından geçen hava akımının bronşiyal duvarlarda türbülant akıma yol açması sonucu oluşan ve oskültasyonda duyulan nonspe-sifik bir muayene bulgusudur. Çoğunlukla solunumun ekspiryum safhasında duyulmakla beraber bazen hem ekspiryumda hem de inspiryumda duyulabilmektedir. Özellikle ekspiryumda duyulan hışiltı santral veya distal solunum yollarının obstrüksiyonundan kaynaklanırken, inspiryumdaki hışiltı büyük hava yollarındaki bir patolojiyi düşündürmelidir. Ayrıca distal hava yolları obstrüksiyonunda hışiltı polifonik duyulurken, santral veya tek bir hava yolunun tıkanıklığı durumlarında monofonik bir hışiltı duyulur. Hışiltı bazen stetoskop olmadan da dışarıdan işitilebilmekte ve ince ısıklık sesi veya kedi hırıltısına benzeyen müzikal bir ses olarak duyulabilmektedir. Hışiltının genellikle çocukluk çağında görülen bir bulgu olması; çocukların erişkinlere

* Pediatri Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı

** Pediatri profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı

göre hava yollarının daha dar, akciğerlerin genişleyebilme kapasitesinin ve kollateral hava kanalı sayısının erişkinlere göre daha az olması, periferik hava yollarında artmış düz kasları ve henüz tam olgunlaşmamış bir immün sistemden kaynaklanmaktadır.

Çocukluk Çağında Hışiltıya Neden Olan Hastalıklar / Hışiltı Ayırıcı Tanısı

Çocukluk çağında hışiltı, basit bir solunum yolu enfeksiyonundan karmaşık veya kronik hastalıklara kadar pek çok hastalığın işareti olabilir (Tablo I). Yine de bu kadar çok sayıda hastalığı ayırt etmek çoğu zaman ayrıntılı ve hedefe yönelik bir öykü, kapsamlı bir sistemik muayene ve çok da karmaşık olmayan bazı laboratuvar yöntemleri ile mümkün olabilmektedir. Öyküde ayırıcı tanıya yönelik olarak özellikle sorgulanması gerekenler; hışiltının ne zaman başladığı, hışiltıyı tetikleyen veya hışiltıya neden olan durumlar olup olmadığı (enfeksiyon, efor, beslenme ve pozisyonla ilişki gibi), eşlik eden diğer semptomlar (kuru veya balgamlı öksürük, ateş, kusma, ishal, kilo alamama, iştahsızlık, gece terlemesi gibi), anne-baba arasında akrabalık veya kardeş ölüm öyküsünün olup olmadığıdır. Hışiltının daha önce verilen herhangi bir tedaviye (antibiyotik, bronkodilatör, antireflü tedavisi gibi) cevap verip vermediği de öyküde mutlaka sorgulanmalıdır. Fizik muayenede çocuğun gelişimi, kulak-burun-boğaz muayenesi, stridor, kreptan raller, ronküs (lokalize/yaygın olup olmadığı), akciğerde havalanma farkının olup olmaması, kardiyak muayenede üfürüm, çomak parmak mutlaka dikkat edilmesi gereken bulgulardır. Çoğu hastada öykü ve fizik muayene hışiltı ayırıcı tanısında oldukça yönlendirici olabilmektedir. Örneğin hışiltı yakınmaları doğumdan itibaren ve sürekli olan bir çocukta yapısal/konjenital anomaliler daha ön planda düşünülürken, daha önceden tamamen sağlıklı olan bir çocukta ani gelişen solunum sıkıntısı ile birlikte hışiltı ve akciğerlerde havalanma farklılığı öncelikle yabancı cisim aspirasyonunu düşündürmelidir. Tekrarlayan hışiltı ataklarının yanında, büyüme gelişme geriliği, ishal yakınmaları olan ve anne-babası arasında akrabalık veya kardeş ölüm öyküsü olan bir çocukta kistik fibrozis veya immün yetmezlik ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmeli; tekrarlayan pürülan otit ve akciğer enfeksiyonu olan bir çocuk primer siliyer diskinezi yönünden tetkik edilmelidir. Ayrıca hışiltı ile başvuran bir çocukta mutlaka tüberküloz temas öyküsü sorgulanmalıdır. Prematüre veya düşük doğum ağırlıklı, uzamış mekanik ventilasyon ve O₂ ihtiyacı olan hışiltılı bir bebek öncelikle bronko-

Tablo 1. Çocukluk çağında hışıltı ayırıcı tanısı (1, 3 ve 6 no'lu kaynaktan hazırlanmıştır)

Enfeksiyonlar	İmmün yetmezlikler
*Viral	Mukosiliyer klerens bozuklukları
*Bakteriyel	*Kistik fibrozis
*Diğer	*Primer siliyer diskinezi
Anatomik Anomaliler	*Bronşektazi
*Santral hava yolu anomalileri	Aspirasyon sendromları
Larinks, trakea ve/veya bronşların malazisi	*Gastroözefageal reflü
Trakeoözefagial fistül	*Yutma disfonksiyonları
Laringeal kleft	Bronkopulmoner Displazi
*Lümen dışı havayolu anomalileri	Bronşiyolitisi Obliterans
Vasküler halka	Astım
Mediastinal lenfadenopati veya kitle	
Özefageal yabancı cisim	
*Lümen içi havayolu anomalileri	
Lümen içi kitle veya tümörler	
Kistik adenomatoid malformasyon	
Bronşiyal kist/akciğer kisti	
Konjenital lobar amfizem	
Aberan trakeal bronş	
Pulmoner sekestrasyon	
Konjenital kalp hastalıkları (sol → sağ şantlı)	
Yabancı cisim	

pulmoner displazi açısından değerlendirilmelidir. Hışıltısı olan bir çocukta iyi bir öykü ve fizik muayenenin yanında ayırıcı tanıya yönelik olarak mutlaka iki yönlü akciğer grafisi, tam kan sayımı, kantitatif immünglobulin düzeyleri öncelikli olarak istenmeli; öykü, fizik muayene ve kliniğine göre ter testi, ppd, pH monitorizasyonu, ekokardiyografi veya daha ileri incelemeler (akciğer tomografisi ve bronkoskopi gibi) planlanmalıdır.

Astım İçin Risk Faktörleri

Astımlı hastaların yaklaşık %80'inde belirtiler tipik olarak 6 yaşından önce başlamaktadır. Erken çocukluk döneminde astımın ilk bulgusu da çoğunlukla hışıltıdır. En az bir hışıltı atağı veya tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda astım riskini öngörebilen bir klinik indeks geliştirilmesi ilk defa “*Tucson Children's*

Respiratory Study -Tucson Çocuklarda Solunum Çalışması” verileri sayesinde olmuştur. Bu çalışmadaki verilerden yola çıkarak Rodriges ve arkadaşları major ve minör kriterler belirleyerek astım öngörüsünde “gevşek” ve “katı” indeks öne sürmüşlerdir. Buna göre hayatının ilk üç yılında en az bir hışıltısı olan çocuklarda iki major kriterden birinin (atopik egzema, anne veya babada astım varlığı) veya üç minör kriterden ikisinin (soğuk algınlığı olmadan hışıltı, eozinofili, allerjik rinit) olması “gevşek indeks”; bu kriterlerin tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda olması halinde de “katı indeks” terimleri öne sürülmüştür. Üç yaşından küçük bir çocukta pozitif gevşek indeks varlığında 6-13 yaş arası astım riski 2.6-5.5 kat artarken; pozitif katı indeks varlığında risk 4.3-9.8 kat artmaktadır. Ancak bu öngörü indekslerinin negatif prediktif değerleri daha yüksek olup bu kriterleri karşılamayan çocukların 6-13 yaş arası astım olmama ihtimali daha yüksektir (yaklaşık %95). Daha sonra *Expert Panel Report 3* (EPR3) ile 2007 yılında bu kriterler yeni risk faktörlerine (inhalan allerjen duyarlılığı, besin allerjisi) göre yeniden düzenlenmiş ve “modifiye astım öngörü indeksi” oluşturulmuştur (Tablo II). Atopi varlığı, anne veya babada astım olması ve okul öncesinde artmış hışıltı atakları yanında; hışıltı nedeni ile hastaneye yatış öyküsü olması (ağır hışıltı atağı geçirmek), sık hışıltı atağı geçirmek (ayda birden fazla), eforla artan öksürük veya hışıltının olması da okul öncesi bir çocukta astım riskini artırmaktadır.

Astım gelişimi için diğer risk faktörleri erken çocukluk çağında bazı aeroallerjenlere, sigara veya hava kirleticilerine maruz kalmak, enfeksiyon, özellikle ebeveynleri allerjik olanlar için sezaryen ile doğum, gebelikte veya hayatın ilk bir yılında parasetamol kullanma, erkek cinsiyet ve genetik faktörlerdir. Doğum kohort çalışmalarında üç yaşından önce ev tozu akarı, kedi ve köpek tüyü ve aspergillus ile duyarlanmanın astım riskini diğer faktörlerden ba-

Tablo II. Modifiye astım öngörü indeksi* (1 no’lu kaynaktan hazırlanmıştır)

Major kriterler	Minör kriterler
Anne veya babada doktor tanılı astım	Periferik yaymada eozinofili ($\geq 4\%$)
Doktor tanılı atopik egzema	Soğuk algınlığı olmadan hışıltı
İnhalan allerjen duyarlılığı (≥ 1 aeroallerjene)	Besin allerjisi (süt, yumurta veya fındık)

*en az bir hışıltı atağı ile birlikte 1 major veya 2 minör kriter; gevşek indeks ≥ 3 hışıltı atağı ile birlikte 1 major veya 2 minör kriter; katı indeks

ğimsız olarak artırdığı gösterilmiştir. Ancak bu durum her çocuk için geçerli olmayıp, allerjenin dozu, maruz kalım süresi, çocuğun yaşı ve muhtemelen genetik yatkınlık ile de ilgili gibi görünmektedir. Nitekim bazı epidemiyolojik çalışmalar erken dönemde kedi veya köpek maruziyetinin allerjen duyarlanma ve astım için koruyucu rol oynayabileceğini göstermektedir. Erken dönemde geçirilen RSV enfeksiyonlarının da reaktif hava yolu hastalık riskini artırdığı bilinmektedir. Buna karşılık bazı enfeksiyonlar (kızamık gibi) astımda koruyucu rol oynayabilir.

Hışiltı ayırıcı tanısında astım açısından sorgulanması gereken sorular;

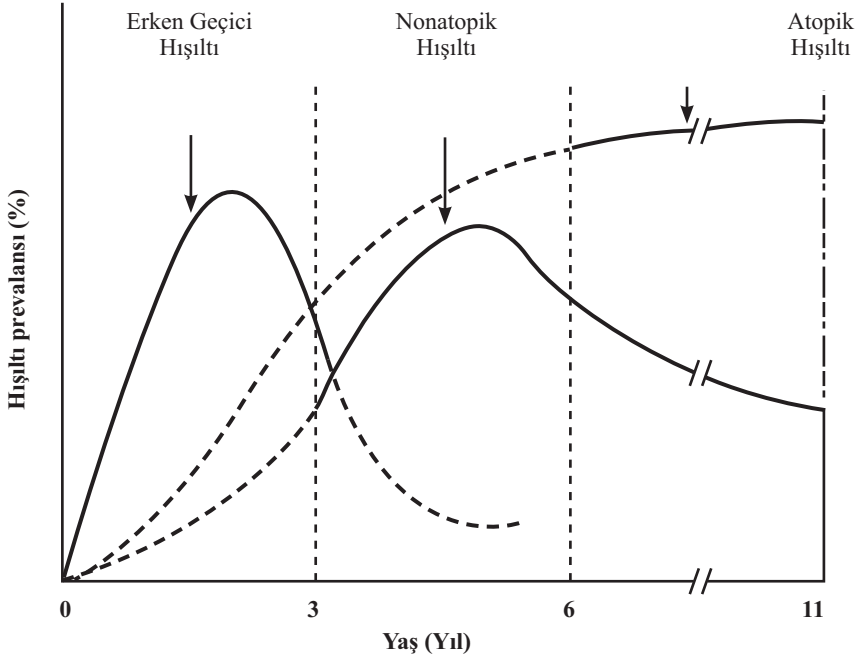
- Tekrarlayan hışiltı atakları geçiriyor mu?
- Öksürük gece kötüleşiyor mu?
- Egzersiz veya efor sonrası öksürük veya hışiltı ortaya çıkıyor mu?
- Aeroallerjene veya hava kirleticilerine maruziyet sonrası hışiltı, öksürük veya nefes darlığı oluyor mu?
- Geçirdiği üst solunum yolu enfeksiyonları “göğüse iniyor mu” veya 10 günden fazla sürüyor mu?
- Tüm bu bulgular astım tedavisi ile düzeliyor mu?

Hışiltı Fenotipleri

Çocukluk çağında yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar farklı hışiltı fenotiplerini ortaya koymuştur. Bu çalışmaların en önemlisi “*Tucson Children’s Respiratory Study* -Tucson Çocuklarda Solunum Çalışması” olup bu uzun soluklu çalışmada çocukların yaklaşık %50’sinin hayatlarının ilk altı yılında tekrarlayan hışiltı veya öksürük dönemi yaşadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada çocuklar altı yaşında iken, o anki ve önceki hışiltı semptomlarına göre dört hışiltı grubuna ayrılmışlardır: hiç hışiltısı olmayan çocuklar (ilk altı yıl hiç hışiltı atağı geçirmemiş çocuklar); geçici hışiltılı çocuklar (hayatının ilk üç yılında en az bir alt solunum yolu enfeksiyonu ile birlikte hışiltı atağı geçiren ancak altı yaşında hışiltısı olmayan çocuklar); geç başlangıçlı hışiltılı çocuklar (hayatın ilk üç yılında hışiltısı olmayan ancak altı yaşında hışiltısı olan çocuklar) ve persistan hışiltılı çocuklar (üç yaşından önce en az bir hışiltı atağı olan ve altı yaşında da hışiltısı devam eden çocuklar). Çalışmada çocukların %51.5’inin hiç hışiltısı olmayan çocuklar grubuna; %19.9’unun erken

geçici hışıltılı; %15'inin geç başlangıçlı hışıltılı ve %13.7'sinin de persistan hışıltılı gruba girdiği görülmüştür. Fakat bu sınıflama çeşitli eleştirilere neden olmuştur ki bunların en önemlisi hışıltı ataklarının başlama yaşının enfeksiyonlarla veya tetikleyicilerle karşılaşma yaşı ile olan ilişkisidir. Örneğin; ikisi de ilerde astımlı olacak iki çocuktan biri erken yaşta kreşe başladığında; enfeksiyonlarla da erken karşılaşmaya başlayacağından; semptomları diğerine göre daha erken ortaya çıkacaktır. O yüzden Martinez ve arkadaşları, persistan ve geç başlangıçlı grubun ayrı bir grupta toplanmasını ve ilerde çıkabilecek atopi durumlarına göre ikiye ayırmayı tercih etmeye başlamışlardır. Böylece fenotipler erken geçici hışıltı, nonatopik hışıltı ve atopik hışıltı olarak isimlendirilmeye başlanmıştır. Tucson çalışmasına göre hışıltı fenotiplerinin yaşlara göre seyri, bu fenotiplerin özellikleri ve fenotiplere göre akciğer fonksiyonu parametrelerindeki değişiklik Şekil 1 ve Tablo III'te verilmiştir.

Erken Geçici Hışıltı: Süt çocukluğu döneminde hışıltısı olan çocukların büyük bir bölümü üç yaşından sonra hışıltı atağı yaşamamaktadır. Hışıltı fenotiplerinin çoğu bu gruba girmektedir. Erken geçici hışıltılı çocuklarda hayatın



Şekil 1. Çocukluk çağında hışıltı fenotiplerinin yaşlara göre seyri (Tucson Çalışması, 10 ve 17 no'lu kaynaklardan alınmıştır)

Tablo III. Tucson Solunum Çalışmasına Göre Hışılı Fenotipleri ve Özellikleri (17 no'lu kaynaktan hazırlanmıştır)

Fenotip	Risk faktörleri	Hışılı başlama zamanı	Altı yaşında hışılı varlığı	Doğumda solunum fonksiyonu (VmaxFRC)	Altı yaşta solunum fonksiyonu (VmaxFRC)	Altı yaşta astım tanısı oranı (%)
Hiç hışılı olmayan	Yok	Yok	Yok	Normal	Normal	
Erken geçici hışılı	Annenin sigara içmesi, prematüre doğum	<3	Yok	↓↓	↓	
Geç başlangıçlı hışılı	Viral alt solunum yolu enfeksiyonları	>3	Var	Normal	Normal	22.5
Persistan hışılı	Atopi öyküsü, atopik egzema, ailede astım öyküsü	<3	var	Normal	↓	46

ilk üç yılında hışılı atakları olmakta ancak altı yaşında hışılı görülmemektedir. Bu fenotipin en önemli özellikleri ailede astım veya atopi öyküsünün olmaması, annenin gebeliği sırasında veya sonrasında sigara içmesi, prematüre doğum, kreşe veya günlük bakım evlerine gitmek ve kardeşlerinin olmasıdır. Bir yaşıdan önce (henüz hışılı atağı geçirmemişken) yapılan solunum fonksiyon testi ölçümlerine göre bu çocuklar doğduklarında hiç hışılı olmayanlara göre belirgin olarak daha düşük akciğer fonksiyonlarına sahiptir. Bu özellik bu hastaların doğumda daha dar havayolları veya daha küçük akciğer kapasitelerine sahip olduklarını ve hayatın ilk yıllarında ortaya çıkan hışılıntının hava yollarında azalmış direnç veya artmış dinamik kompliyans gibi mekanik pulmoner özelliklerden kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Nitekim bu düşük akciğer fonksiyonlarının zamanla düzelme eğiliminde olduğu yapılan prospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Geçici hışılı fenotipine sahip çocukların değerlendirildiği “*German Multicenter Allergy Study*- Alman Çok Merkezli Allerji Çalışması”nda yedi yaş civarında maksimum ekspiratuar akımda hafif bir bozulma dışında solunum fonksiyon testlerinde belirgin bozulma olmadığı görülmüştür. Ancak bu fenotipe sahip çocukların akciğer fonksiyonları hiçbir zaman hiç hışılı olmayan çocukların akciğer fonksi-

yonlarına ulaşmamaktadır ve bu çocuklarda ilerki yaşlarda sigaraya maruz kaldıkları takdirde kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının daha kolay gelişebileceği düşünülmektedir.

Nonatopik Hışiltı: Bu fenotipte genellikle viral alt solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenen hışiltı atakları vardır. Geçirilen ilk ataktan çoğunlukla RSV enfeksiyonu sorumludur. Çocuklarda hayatın ilk üç yılında RSV ile tetiklenen hışiltı ataklarının diğer faktörlerden bağımsız olarak ilk 10 yılda artmış hışiltı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu risk yaşla birlikte giderek azalmaktadır. Bu çocukların solunum yollarının viral enfeksiyonlarla obstrükte olmaya eğilimli olduğu düşünülmektedir. Geçici hışiltı fenotipinden farklı olarak doğumda solunum fonksiyon testleri normaldir ancak yaşla birlikte azalma gösterir. Ailede atopi veya astım öyküsü genellikle yoktur.

Atopik (IgE aracılı) Hışiltı: Bu fenotipte genellikle atopi, atopik egzema veya allerjik rinit öyküsü, anne veya babada astım öyküsü bulunmaktadır. Erken allerjik duyarlanmaya (ev tozu akarı, hamamböceği) genetik yatkınlık ve erkek cinsiyet risk faktörleri arasındadır. Hayatın erken döneminde geçirilen bazı enfeksiyonlar atopi veya astım gelişiminde koruyucu rol oynayabilir. Bazı enfeksiyonlar (özellikle oral-fekal yolla bulaşan) düşük astım ve atopi riski ile ilişkili bulunmuştur. Bir yaşından önce yapılan solunum fonksiyon testleri ölçümlerine göre persistan hışiltılı çocuklar ile hiç hışiltısı olmayan çocukların solunum fonksiyon parametreleri birbirlerinden farklı değilken; altı yaşındaki ölçümlerinde persistan hışiltılı çocukların belirgin olarak düşük akciğer fonksiyonlarına sahip oldukları görülmüştür. Üstelik bu farklılık 11 yaşındaki ölçümlerde de devam etmektedir.

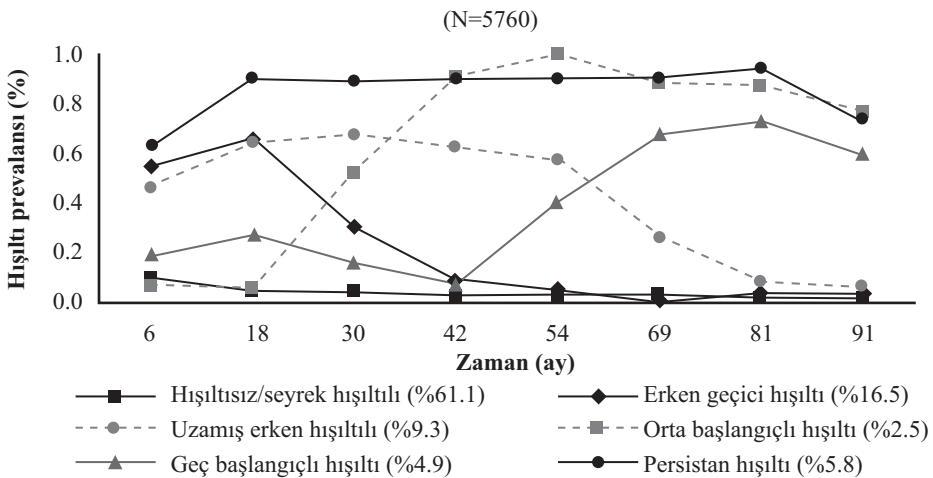
Erken çocukluk çağında farklı hışiltı fenotiplerini gösteren bir diğer çalışma da; 0-5 yaş arası 319 çocukta; hışiltı ve öksürük özellikleri, deri prik test sonuçları, akciğer fonksiyonları ve bronş aşırı duyarlılıklarına göre üç hışiltı ve iki öksürük fenotipini ortaya koyan bir İngiliz Doğum Kohort çalışması olan PIAMA (*Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy*) çalışmasıdır. Burada beş farklı hışiltı fenotipi tanımlanmış olup her birinin sekiz yaşındaki doktor tanımlı astım prevalansı; hiç hışiltısı olmayan grupta %0.7; erken geçici hışiltılı grupta %3.6; orta başlangıçlı hışiltı grupta %18.3; geç başlangıçlı hışiltısı olan grupta %25.7 ve persistan hışiltısı olan grupta %32.9 bulunmuştur.

Yine bir doğum kohort çalışması olan ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) çalışmasında da doğumdan yaklaşık yedi yaşa kadar

takip edilen 5760 çocukta atopi prevalansı ve akciğer fonksiyonlarına göre altı hışıltı fenotipi tanımlanmıştır; hiç hışıltısı olmayan veya nadiren hışıltısı olan; erken geçici hışıltısı olan, uzamış erken hışıltısı olan; orta başlangıçlı hışıltısı olan, geç başlangıçlı hışıltısı olan; persistan hışıltısı olan (Şekil 2).

European Respiratory Society Task Force 2008 yılında, okul öncesi çocuklarda bu bahsedilen hışıltı fenotiplerinin ancak geriye dönüp bakıldığında değerlendirileceğini ve epidemiyolojik çalışmalarda faydalı olabileceğini ancak klinik pratikte kullanılmasının zor olduğunu öne sürerek farklı bir fenotip sınıflandırma önerisi getirmiştir; epizodik (viral) hışıltı ve çoklu tetikleyicili hışıltı.

Epizodik Hışıltı: Okul öncesi hışıltı fenotipleri arasında en sık görüleni olup genellikle viral solunum yolu enfeksiyonları (rinovirüs, respiratuar sinsityal virüs, koronavirüs, human metapnömovirüs, parainflüenza virüs, adenovirüs) ile tetiklenen ataklar vardır ve bu ataklar arasında çocuk tamamen sağlıklıdır. Atakların sıklığı ve şiddeti; ilk atağın şiddetine, atopi varlığına, prematürite olup olmamasına ve sigara maruziyetine bağlı olarak değişebilir. Özellikle RSV ve rinovirüs enfeksiyonları persistan vizing için artmış riskle ilişkili bulunmuştur. Ancak RSV ile yapılan çoğu çalışmada bu riskin 11 yaşında kaybolduğu ve artmış atopi riski ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu konuda rinovirüsle ilgili uzun dönem veriler yetersizdir. Epizodik hışıltı çoğunlukla zaman içinde azalır ve altı yaş civarında hışıltı artık görülmez, ancak bazen okul çağında da devam edebilir ve çoklu tetikleyicili hışıltı fenotipine dönüşebilir.



Şekil 2. ALSPAC (13 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Çoklu Tetikleyicili Hışiltı: Okul öncesi çocuklarda hışiltıyı en çok tetikleyen viral solunum yolu enfeksiyonları olsa da bazı çocuklarda diğer tetikleyiciler (sigara, allerjen maruziyeti, ağlama, gülme, efor, duman gibi) hışiltıya sebep olabilir. Bu fenotipte viral enfeksiyonlarla tetiklenen hışiltı ataklarının yanında atak olmadığı zamanlarda da diğer tetikleyicilerle zaman zaman hışiltı görülebilmektedir. Çoğu yazar okul öncesi çoklu tetikleyici hışiltısı olan çocukların kronik allerjik hava yolu enflamasyonunu yansıttığını ve böylelikle astım olarak sınıflandırılması gerektiğini düşünmektedirler.

Bu hışiltı fenotipi sınıflandırması diğer hışiltı fenotiplerine göre klinik uygulamada daha pratik gibi görünse de asıl olarak semptomla dayalı olup daha çok hışiltının şiddetini gösteriyor gibi görünmektedir. Hışiltı fenotiplerinden hangisinin klinik ve bilimsel olarak daha kullanışlı olduğuna yönelik henüz bir görüş birliği sağlanamamıştır.

Hışiltı Fenotiplerinin Uzun Dönem Sonuçları

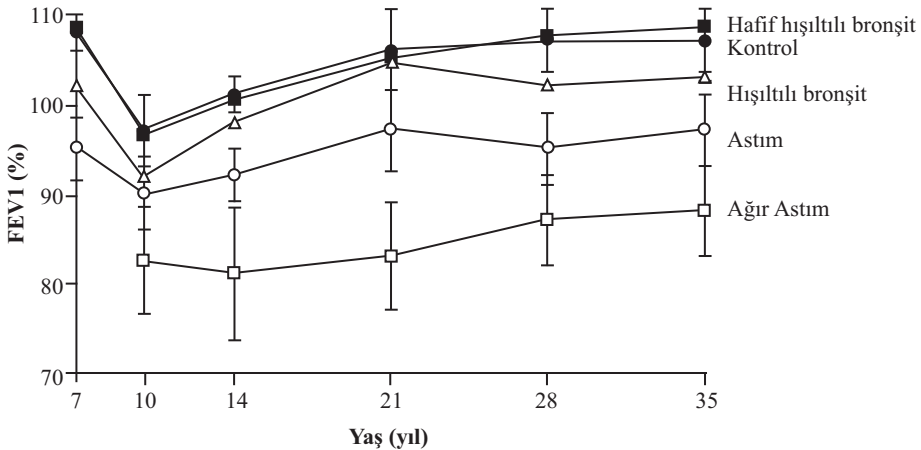
Uzun dönem çalışmalar persistan astımlı çocukların %25'inin hışiltı semptomlarının altı ay civarında; %75'inin de üç yaş civarında başladığını göstermektedir. Bununla birlikte iki yaşın altında akut hışiltı nedeni ile hospitalize edilen çocukların %50'si beş yaş civarında, %70'i de 10 yaş civarında semptomsuz olmakta ancak adölesan döneminde hışiltının tekrar başlamaya eğilimli olmasından dolayı 17-20 yaşında bu oran %57'ye kadar çıkmaktadır. Süt çocukluğu döneminde sigaraya maruz kalma, erken dönemde aeroallerjenlerle duyarlanma ve kız cinsiyet erken erişkinlik dönemine hışiltının tekrarlaması için başlıca risk faktörleridir.

1964'de Melbourne'de başlatılan ve uzun yıllar devam eden büyük bir çalışmada 401 çocuk yedi yaşından itibaren izlenmiş ve bu çocuklar önceki hışiltı atakları ve astım öykülerine göre öncelikle beş gruba ayrılmıştır; hiç hışiltısı olmayan çocuklar; hafif hışiltılı bronşit (solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili beşten az hışiltı atağı olan çocuklar); hışiltılı bronşit (solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili beşten fazla hışiltı atağı olan çocuklar); astım (solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili olmayan hışiltı atakları olan çocuklar); ağır astımı olan çocuklar. Bu izlem sonucu 35 yaşında hastalar; şimdi astımı olmayan (*no recent asthma*) (son üç yıldan fazla süredir hışiltısı olmayan); seyrek hışiltı (son üç yılda hışiltısı olan ancak son üç ayda olmayan); sık hışiltı (son üç ayda haftada birden az hışiltısı olan) ve persistan astım (son 3 ayda

haftada birden fazla hışıltısı olan). Bu çalışmada yedi yaşında hafif hışıltılı bronşiti olan çocukların yalnızca %23'ünün; astım olarak değerlendirilen çocukların da %50'sinin 35 yaşında sık veya persistan astım grubuna girdiği gösterilmiştir. Ancak 10 yaşında ağır astım grubuna giren çocukların %70'i 35 yaşında da sık veya persistan astım grubuna girmektedir. Bu sonuçlar çoğu çocuğun astımının ilerki yaşlara taşınmadığını; ancak ağır astımı olanların erişkin dönemde de astımlarının devam etme olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir (Şekil 3).

Tedavi

Erken çocukluk döneminde hışıltının diğer nedenleri ekarte edildikten sonra astım için bahsedilen risk faktörlerinin olup olmadığı belirlenerek uygun tedavi yöntemine geçilmelidir. Ancak gerek hışıltı fenotiplerinde gerek bu bahsedilen heterojenite nedeni ile gerekse bu dönemdeki çocukların farklı anatomik yapıları (küçük hava yolu, düşük inspiratuvar akım hızı) nedeni ile tedavinin etkinliği daha büyük çocuklara göre farklılık gösterebilmektedir. Tedavide medikal tedavinin yanında sigara maruziyetinin önlenmesi, allerjisi olan çocuklar için allerjiden korunma, hasta ve ebeveyn eğitimi gibi çevresel önlemlerin alınması oldukça önemlidir. Medikal tedavide amaç semptomların kontrol altına alınması ve hışıltı ataklarının önlenmesidir. Burada önemli olan okul öncesi dönemde hangi hışıltı fenotipine hangi medikal tedavinin ne kadar süre ile verileceğidir.



Şekil 3. Melbourne çalışması (12 ve 16 no'lu kaynaklardan alınmıştır)

Medikal tedavi

-Kısa etkili β_2 agonistler: Etkili ve etkisi kısa süren bronkodilatörlerdir. İnfanthların doğumdan itibaren fonksiyonel β_2 reseptörleri vardır ancak inhale β_2 agonistlere paradoksal yanıtlar bildirilmiştir. β_2 agonistlerin oral formunun da etkili olabileceği bildirilse de sistemik yan etkilerinden dolayı kullanımı sınırlı olup akut atak tedavisinde kullanılmaları önerilmemektedir. İntravenöz formu sadece akut ağır hışıltıda saatlik inhale tedaviye göre avantajlı olabilse de yine kullanımı sınırlıdır. İn hale β_2 agonistler genellikle iyi tolere edilirler, ancak yüksek dozlarda nadiren kaslarda tremor, baş ağrısı, çarpıntı, ajitasyon, hipokalemi görülebilir. Ağır atak durumunda inhale β_2 agonistlere kısa süreli olarak ipratropium bromür eklenebilmektedir.

-İnhale kortikosteroidler: Yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmalar inhale kortikosteroid tedavisinin astımın doğal gidişatını etkilememekle birlikte, okul öncesi dönemde tekrarlayan hışıltısı olan ve özellikle astım öngörü indeksi pozitif olan çocuklarda atak sayısını azaltmada ve oral steroid gerektiren atakları önlemede dolayısı ile astım ilişkili morbiditeyi azaltmada oldukça etkili olduğunu göstermektedir. İn hale kortikosteroidler hem hışıltı semptomlarının tedavisinde hem de semptomların progresyonunu önlemede (hastalık modifikasyonu) etkili ilaçlardır. Ancak her hışıltı fenotipinde etkin olmaya bilirler. Geniş bir randomize kontrollü çalışmada sık hışıltı semptomları olan iki yaşından büyük, ailede astım hikayesi olan çocuklarda günlük 200 μgr /gün flutikazona belirgin cevap alındığı belirtilirken; daha az hışıltı semptomları olan ve ailesinde astım öyküsü olmayan çocuklarda aynı tedaviye belirgin cevap alınmadığı bildirilmiştir. Bu bulgu farklı hışıltı tiplerinde tedavi cevaplarının da farklı olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar okul öncesi dönemde hışıltısı olan çocuklarda özellikle astım öngörü indeksi pozitif olanların inhale kortikosteroidlere daha iyi yanıt verdiğini göstermektedir.

Bir başka hışıltı fenotipi olan çoklu tetikleyicili hışıltıda da okul öncesi çocuklarda yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalar, inhale kortikosteroidlerin hışıltı semptomlarını ve atak sıklığını azalttığını ve akciğer fonksiyonları üzerine belirgin olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Ancak bu cevabın inhale kortikosteroidlerin etkisi mi yoksa hastalığın doğal seyri ile mi ilişkili olduğu çok açık değildir. Bu nedenle bazı yazarlar semptomlar kontrol altına alındıktan sonra tedavinin kesilebileceğini belirtirken, bazıları tedavi kesildikten sonra şikayetlerin tekrarlaması olasılığı nedeni ile tedaviye

devam etmeyi seçmektedirler. Epizodik hışıltıda ise inhale kortikosteroid tedavisi tartışmalıdır. Ataklar sırasında yüksek doz budesonid (1600-3200 µgr/gün) veya yüksek doz flutkazon (1500 µgr/gün; 10 gün süre ile) tedavisinin oral steroid gereksinimini %50'ye yakın azalttığını gösteren çalışmalar yanında 400 µgr/gün beklametazon eşdeğerinde tedavinin sürekli verilmesinin hışıltı atak sayısı ve şiddetinde azalmaya yol açmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Ancak bu yaş grubunda aralıklı yüksek doz inhale kortikosteroid kullanımının, olası yan etkiler çok iyi düşünüldükten sonra uygulanmasında fayda vardır. Diğer fenotiplerde olduğu gibi bu fenotipte de inhale kortikosteroid profilaksisi hastaların altı yaşında persistan hışıltı olma riskini azaltmamaktadır.

Global Initiative for Asthma (GINA) ve National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) Expert Panel Report 3 okul öncesi çocuklarda başlangıç inhale kortikosteroid dozunun düşük doz (200 µgr/gün budesonid eşdeğeri) olmasını önermektedir. Bir çalışmada günlük 0.25, 0.5 ve 1 mg nebülize budesonidin benzer etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Okul öncesi dönemde uzun süreli yüksek doz inhale kortikosteroid tedavisi olası yan etkileri nedeniyle tercih edilmemelidir.

Tedavi süresi de yine hışıltının fenotipine göre değişebilmektedir. Okul öncesi dönemde özellikle mevsimsel semptomları olan çocuklarda mevsim bitiminde tedavinin kesilebileceği ancak bu hastaların tedavi kesiminden 3-6 hafta sonra mutlaka tekrar değerlendirilmeleri gerektiği belirtilmektedir. Hastalar her 3-6 ayda bir düzenli olarak tedavi dozu ve süresi açısından takip edilmelidir.

Yakın dönemde yayınlanmış bir çalışmada; tekrarlayan hışıltı atakları ve modifiye astım öngörü indeksi pozitif olan 12-53 ay arası 278 çocuğun bir kısmına sadece solunum yolu enfeksiyonunun erken döneminde yedi gün süre ile yüksek doz inhale kortikosteroid (2 mg/ gün budesonid); bir kısmına da günlük düşük inhale kortikosteroid (0.5 mg/gece budesonid) verilmiş ve atak sıklığı açısından her iki grupta farklılık saptamamıştır. Bu durum özellikle sık hışıltı atağı olmayan ve atakları solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenen çocuklarda solunum yolu enfeksiyonunun belirtileri başlar başlamaz kısa süreli inhale kortikosteroid verilmesinin faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Ancak inhale kortikosteroide cevapta bireysel/genetik farklılıklar olabileceği unutulmamalıdır.

Okul öncesi dönemde inhaler tedavi nebulizatör ile (nebül formunda ilaçlar için) veya aracı tüp ile (ölçülü doz inhalerler için) verilebilir. Ancak profilaktik tedavide; aracı tüp ile ölçülü doz inhaler tedavi öncelikle tercih edilmelidir.

İnhale kortikosteroid tedavisine cevap alınamayan bir hastada öncelikle hasta uyumu, ilacının doğru bir şekilde kullanıp kullanılmadığı, ilacın verildiği cihazın özelliği sorgulandıktan sonra mutlaka hışıldının diğer nedenleri tekrar araştırılmalıdır.

İnhale kortikosteroidlere bağlı lokal yan etkiler (seste kabalaşma, ağızda kandidiyazis gibi) okul öncesi dönemde nadiren bildirilmektedir. Düşük doz kullanımda uzun dönem yan etkiler oldukça nadirdir.

Sistemik kortikosteroidler: Uzun süreli kullanımlarındaki yan etkilerinden dolayı profilakside kullanımları önerilmez ancak akut ağır ataklarda oldukça etkili ilaçlardır.

Lökotrien reseptör antagonistleri: Yapılan bir çalışmada 2-5 yaş arası intermitan astımı olan çocuklarda günlük montelukast kullanımının astım ataklarını plaseboya göre %31.9 azalttığı gösterilmiştir. Okul öncesi dönemde özellikle viral enfeksiyonlarla tetiklenen hışıltı atakları olan çocuklarda lökotrien reseptör antagonistleri (montelukast) tek başına kullanılabilir. Ayrıca yine okul öncesi dönemde semptomları inhale kortikosteroid ile kontrol altına alınamayan çocuklarda kombine tedavi olarak kullanılabilir. Yapılan çok merkezli bir çalışmada çoklu tetikleyici hışıltısı olan çocuklarda semptomları kontrol altına aldığı ve atakları %30 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise 2-8 yaş arası çoklu tetikleyici hışıltısı olan çocuklarda nebülize budesonid, atakları azaltmada montelukasta göre daha etkin bulunmuştur. Epizodik hışıltıda da bir yıldan uzun süredir günlük montelukast kullanımının plaseboya göre atak sayısını %32 azalttığı gösterilmiş; buna rağmen solunum yolu bulguları başladığında (aralıklı olarak) montelukast kullanımının hospitalizasyon, atak süresi ve sistemik steroid kullanımında etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bütün bu çalışmalara dayanarak epizodik hışıltısı olan çocuklarda günlük montelukast tedavisi ilk basamakta düşünülmesi gereken ilaçlardan biri gibi görünmektedir. Ancak atak sıklığı fazla veya ailede astım öyküsü varsa inhale kortikosteroidler daha ön planda düşünülebilir.

Okul öncesi dönemde hışıltı tedavisinde kullanılmayan ilaçlar

Uzun etkili β_2 agonistler, kromonlar, teofilin bu yaş grubunda önerilmemektedir.

Sonuç olarak okul öncesi dönemde hışıltı ile başvuran bir çocukta mutlaka iyi bir öykü, sistemik muayene ve uygun laboratuvar yöntemleri ile ayırıcı tanı yapılmalı; astım için öngörü indeksi pozitif olan veya astım için risk faktörlerine sahip olan bir çocukta uygun medikal tedavi başlanmalıdır. İnhal kortikosteroid tedavisi astımın doğal gidişatını etkilememekte ancak okul öncesi dönemde tekrarlayan hışıltısı olan ve özellikle astım öngörü indeksi pozitif olan çocuklarda atak sayısını azaltmada ve oral steroid gerektiren atakları önlemede oldukça etkin oldukları bilinmektedir. Her ne kadar okul öncesi dönemdeki hışıltıların ileride persistan astıma ilerleyebileceğini gösteren veya düşündüren bazı klinik veya laboratuvar özellikler olsa da bu konuda bir biyomarker veya genetik belirteç henüz saptanmamıştır.

Kaynaklar

1. Bacharier LB, Guilbert TW. Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 287-296.
2. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096-1110.
3. Bush A. Diagnosis of asthma in children under five. *Prim Care Respir J.* 2007; 16: 7-15.
4. Camargo CA Jr, Rachelefsky G, Schatz M. Managing asthma exacerbations in the emergency department: summary of the National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 guidelines for the management of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(2 Suppl):5-14.
5. Castro-Rodríguez 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: 1403-1406
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma diagnosis and prevention (updated 2011) www.ginaasthma.org
7. Landau LI. Wheezing phenotypes. *Thorax.* 2008; 63: 942-943.
8. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, et al. NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 231-237

9. 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: 133-138.
10. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics*. 2002; 109(2 Suppl): 362-367.
11. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr, et al. Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46: 1-17
12. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 189-194
13. Savenije OE, Granell R, Caudri D, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 1505-1512.
14. Sigurs N. A cohort of children hospitalized with acute RSV bronchiolitis: impact on later respiratory disease. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 177-183.
15. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, et al. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J*. 2008; 31: 974-981.
16. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev*. 2004; 5: 155-161.
17. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 661-675.
18. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al. CARE Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1990-2001.

ASTIM KLİNİĞİ, ASTIMDA ŞİDDET VE KONTROL KAVRAMLARI

Ersoy Civelek*, Ayfer Tuncer**

Astım, solunum yollarının kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. Enflamasyon solunum yollarını çevresel uyaranlara karşı duyarlılaştırır. Bu durum “bronşiyal hiperreaktivite” (BHR) olarak isimlendirilir. Tetikleyicilerle karşılaşma sonrası enflamasyonlu solunum yollarında zaman zaman geri dönüşümlü obstrüksiyon oluşur. Obstrüksiyon sonucunda öksürük, nefes darlığı, vizing (hırıltı), gece öksürükleri, eforla ortaya çıkan yakınmalar ortaya çıkar.

Astımın en önemli özelliği semptomların ataklar halinde tekrarlamasıdır. Ataklara neden olan tetikleyicilerin şiddeti, türü ve hastanın mevcut durumuna göre semptomların şiddeti ve şekli değişebilir. Yani aynı astımlı hastada bile semptomlar zaman içinde farklılık gösterebilir. Bunun yanında astımda sık karşılaşılan semptomların çoğu astıma özgü semptomlar değildir ve astım dışında da pek çok hastalıkta da görülebilir. Bu nedenle öykü astımda en önemli tanı aracıdır. Bu bölümde astımdan şüphelenilen hastalarda öyküde dikkat edilmesi gereken durumlardan, astım kliniğinden, şiddet ve kontrol kavramlarından bahsedilecektir.

Öykü

Öksürük, nefes darlığı ve vizing astımda en sık karşılaşılan semptomlardır ve semptomların nedeni havayolu obstrüksiyonudur. Göğüste sıkışma hissi erişkinlerde sık karşılaşılan bir bulgu olmasına karşın çocuklarda fazla ifade edilmez. Çocuklarda lokalize edilemeyen göğüs ağrısı da bazen astımın semptomları arasında olabilmektedir. Ayrıca küçük çocuklarda öksürük nöbetlerini takiben kusma görülebilir. Semptomların ataklar halinde olması, solunum yolu enfeksiyonları, allerjenlerle karşılaşma veya egzersiz gibi tetikleyicilerden

* Pediatri Doçenti, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

** Pediatri profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı

sonra ortaya çıkması, gece veya sabaha karşı artıyor olması hastalara astım tanısı koymak için önemli ipuçlarıdır. Daha önceki semptomatik dönemlerde verilen tedaviler (özellikle bronkodilatör veya steroidler) ve bu ilaçlardan fayda görüldüğü yönündeki ifadelerde astım tanısı düşündürmelidir. Astım tanısını düşündüren klinik bulgular Tablo I’de özetlenmiştir.

Semptomatik dönemlerde verilen bronkodilatör ve steroid tedavisinden fayda görmemiş olmak, kesin olmamakla beraber astım tanısından uzaklaştırmalıdır. Bu durumlarda hastalar astımla karışabilecek diğer hastalıklar yönünden dikkatle araştırılmalıdır.

Astımlı çocuklarda oyun veya spor gibi fiziksel aktiviteler, gülme veya ağlamayı takiben ortaya çıkan hiperventilasyon, soğuk veya kuru hava, polen, ev tozu akarı ve hayvan tüyü gibi çeşitli allerjenler ve sigara dumanı, ozon gibi çeşitli iritanlar ve çeşitli mikrobiyal ajanlar (RSV, Human metapnömovirus, Parainfluenza, İnfluenza, *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* gibi) semptomların ortaya çıkmasına veya artmasına neden olabilir. Çocuklar ev, okul, anaokulu veya kreş gibi ortamlarda özellikle allerjenler ve iritanlarla karşılaşabilir ve semptomlarında artış görülebilir. Hastalar ve hasta yakınları bu açılardan sorgulanmalıdır.

Astım semptomları olan çocuklarda allerjik rinokonjoktivit, atopik dermatit, besin allerjisi gibi ek allerjik hastalıkların olması, anne veya babada astım ve/veya allerjik rinit olması astım tanısı koymayı kolaylaştırır.

Astımlı çocuklarda atak dönemleri dışında yapılan rutin fizik muayene genellikle normaldir. Bazen ekspiryumda uzama, vizing ve ronkus duyulabilir. Bu çocuklara poliklinik koşullarında kısa etkili bronkodilatör verilmesinden 10–15 dakika sonra bulgularda düzelme saptanması ve solunum fonksiyon testlerinde reverzibilite olması astım tanısı için oldukça önemli bulgulardır.

Tablo I. Vizing duyulan çocuklarda astım düşündüren önemli özellikler

Semptomların ataklar halinde ve tekrarlayıcı olması
Öksürük semptomunun özellikle gece veya sabaha karşı olması veya artması
Egzersiz veya oyundan sonra öksürük veya vizing olması
Allerjenlerle veya iritan maddelerle karşılaştıktan sonra öksürük veya vizing olması
Üst solunum yolu enfeksiyon ile ilgili semptomların 10 günden uzun sürmesi ve üst solunum yollarından alt solunum yollarına yani akciğerlere inmesi
Astım tedavisinden sonra semptomlarda düzelme görülmesi

Hastalar rutin kontroller dışında ataklar sırasında da görülebilirler. Atak durumlarında solunum yollarındaki obstrüksiyona bağlı olarak genellikle solunum sesleri azalmış, ekspiryum fazı uzamıştır. Vizing, ronkus ve bazen mukusa bağlı olarak raller duyulabilir. Bölgesel olarak duyulan ral ve o bölgede solunum seslerinin azalmış olması segmental bir atelettazinin işareti olabilir. Bu durum pnömoniden ayırt edilmelidir. Ağır ataklarda solunum sıkıntısının şiddeti ve süresine bağlı olarak subkostal, interkostal, suprasternal retraksiyonlar ve burun kanadı solunumu bulunabilir. Hem inspiryumda hem ekspiryumda vizing duyulabilir. Çok ilerlemiş ağırlarda ise solunum sesleri çok azalmıştır ve vizing duyulmayabilir.

Ayırıcı tanı

Astımın en önemli ve en yaygın klinik bulgusu olmasına karşın vizing ne yazık ki astıma özgü bir ses değildir ve alt hava yollarında obstrüksiyona yol açan pek çok klinik durumda duyulabilir. Vizing prevalansının yaşla birlikte azalması, buna karşılık astım tanısının yaşla birlikte artması bu durumu doğrulamaktadır.

Özellikle çocuklarda kendilerine özgü spesifik semptomları olmayan gastroözefageal reflü ve kronik rinosinüzit astımla karışabilmekte, bazen de bir arada bulunmakta ve astımın tanı ve takibini zorlaştırmaktadırlar.

Tüberküloz ülkemiz şartlarında halen ayırıcı tanıda her zaman akılda tutulmalıdır.

Solunum sistemini ilgilendiren konjenital anomalilerde erken çocukluk döneminden sürekli vizinge neden olabilir. Özellikle trakeomalazi, laringomalazi gibi anomalilerde sürekli solunum yolu yakınmaları olabilir. Ancak bu hastalıklarda baskın olan yakınma hem inspiratuvar hem ekspiratuvar stridordur ve vizing daha nadirdir. Ayrıca solunum yollarına bası yapan lezyonlar, vasküler anomaliler de tedaviden fayda görmeyen sürekli vizing yakınmasına neden olurlar. Akciğerde yer kaplayan konjenital lezyonlar (diyaframatik herni, kistik adenomatoid malformasyon vb) sürekli solunum sistemi yakınmalarına ve vizinge neden olabilir.

Akraba evliliklerinin çok sık olduğu ülkemizde immün yetmezlikler de tekrarlayan vizingin en sık sebepleri arasındadır ve bu nedenle tekrarlayan vizingi olan her hastada özellikle hümorale immün yetmezlikler araştırılmalıdır.

Tekrarlayan vizingde akılda tutulması gereken önemli bir klinik durum da vokal kord disfonksiyonudur (VKD). Özellikle büyük çocuk ve adölesanlarda inspiryum ve ekspiryum sırasında vokal kordların uygunsuz bir şekilde kapanması nedeniyle gün içinde aralıklı olarak öksürük, nefes darlığı, vizing ve stridor duyulabilir. VKD’de spirometrede birbiri ile uyumsuz inspiratuvar ve ekspiratuvar grafiklerin görülmesi ve hastaların klasik astım tedavisinden fayda görmemesiyle tanı konulabilir.

Hipersensitivite pnömonileri (özellikle kuş besleyenlerde veya çiftlik ortamlarında yaşayanlarda), pulmoner parazitik infestasyonlar, öksürük ve vizing nedeni olabilir. Ayrıca bronşiyolitisi obliterans, interstisyel akciğer hastalıkları, primer siliyer diskinezi, immün yetmezlikler, solunum yollarına bası yapan kitleler veya kistler, kalp yetmezliği ve ACE inhibitörleri gibi bazı ilaçların yan etkileri nedeniyle öksürük veya vizing duyulabilir.

Kronik süpüratif akciğer hastalıklarında semptomların aralıksız hemen her gün olması çok tipiktir. Ayrıca bu hastalarda balgam çıkarma en önemli yakınmalardan biridir. Bunların dışında uzun süren kronik süpüratif akciğer hastalıklarında çomak parmak görülürken astımda çok çok nadiren çomak parmak olması kronik süpüratif akciğer hastalıkları ile astımın ayırıcı tanısında önemli bir ipucudur.

Astımda Şiddet ve Kontrol Kavramları

Klinik özellikler bölümünde de belirtildiği gibi astım çocukluk çağında karşılaşılan en sık kronik hastalıklardan biridir ve ülkemizde her on çocuktan birinde astım olduğu söylenebilir.

Astımın en önemli özelliği semptomların ataklar halinde olması ve semptom şiddetinin hastadan hastaya değişmesidir. Ayrıca solunum fonksiyon testlerinin etkilenmesi de farklı olmaktadır. Bu nedenle astım kendi içinde farklı şiddet sınıflarına ayrılmıştır. Bu şiddet sınıflaması uzun yıllardır kullanılmaktadır ve Tablo II’de görülebilir.

Çocukluk ve erişkin dönemde yapılan uzun süreli izlem çalışmaları sonucunda astım şiddetinde yıllar içinde önemli değişikliklerin olmadığı, hafif astımlı hastaların genellikle hafif astımlı, ağır astımlı hastaların da ağır astımı olarak kaldığı gözlenmiştir. Buna karşın kısa aralıklarla yapılan rutin takipler sırasında, tedavinin de etkisiyle, hastaların semptomlarının önemli derecelerde

Tablo II. Tedavi öncesi astım ağırlık sınıflaması**İntermittan**

- Haftada birden az semptomlar
- Kısa ataklar
- Gece semptomları ayda ikiden az
- FEV1 veya PEF $\geq$ beklenenin %80'i
- PEF veya FEV1 değişkenliği $<$ %20

Hafif persistan

- Semptomlar haftada birden fazla, günde birden az
- Ataklar aktivite ve gece semptomlarını etkileyebilir
- Gece semptomları ayda ikiden fazla
- FEV1 veya PEF $\geq$ beklenenin %80'i
- PEF veya FEV1 değişkenliği $<$ %20-%30

Orta persistan

- Semptomlar günlük
- Ataklar aktivite ve uykuyu etkileyebilir
- Gece semptomları haftada birden fazla
- Günlük hızlı etkili inhaler beta agonist kullanımı
- FEV1 veya PEF beklenenin %60-%80'i
- PEF veya FEV1 değişkenliği $>$ %30

Ağır persistan

- Günlük semptomlar
- Sık ekzeserbasyon
- Sık gece semptomları
- Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma
- FEV1 veya PEF $\leq$ beklenenin %60'ı
- PEF veya FEV1 değişkenliği $>$ %30

azaldığı, hatta tamamen düzeldiği veya yakınmaları çok sık ve şiddetli olmayan hastaların şikâyetlerinde dönem dönem belirgin artışların olduğu gözlenmiştir. Halen tedavi kullanmakta olan bir hastanın semptomunun olması astımının hafiflemesine değil, hastalığın ilaçlarla kontrol altına alınmasına bağlıdır. Hastalığın semptomlarındaki bu dalgalanmalar ve tedavinin semptomları azaltması nedeniyle astımda şiddet kavramından farklı olarak kontrol kavramının doğmasına neden olmuştur. Günümüzde uluslararası rehberlerde tedavi altındaki astımlı hastalarda şiddet sınıflaması yerine kontrol sınıflamasının kullanılması ve halen ilaç kullanan hastalarda tedavinin bu kontrol basa-

maklarına göre düzenlenmesi önerilmektedir (Tablo III). Çünkü en hafif astım hastaların bile yakınmaları bazı dönemlerde çok artarken, en ağır astımlılarda tedavinin de etkisiyle hiç semptom olmayabilir. Kontrole dayalı uzun süreli tedavi ayrı bir bölüm olarak anlatılmıştır.

Astım tek bir isim olmasına rağmen kendi içinde baskın olan semptomları, semptomların şiddetleri ve süreleri, solunum fonksiyon testlerinin etkilenmesi, tedaviye yanıtları, tetikleyicilerden etkilenmeleri ve prognozları birbirinden farklı gruplar içerebilir. Bu farklı klinik durumlara göre astım fenotipleri belirlenmeye çalışılmaktadır. Hatta farklı fenotiplerin etiyolojik ve biyolojik temellerinin farklı olabileceği gündeme gelmiştir. Bu nedenle günümüzde astımın artık tek bir hastalık olarak değil, bir sendrom olarak kabul edilme eğilimi giderek artmaktadır. Bugünkü bilgilerimize göre astım fenotipleri erken başlayan allerjik, geç başlayan eozinofilik, egzersiz ilişkili, obezite ilişkili ve nötrofilik olarak gruplandırılabilir. Ancak bu konudaki bilgi birikimi arttıkça bu sınıflamalarda değişiklikler olacağı muhakkaktır.

Astımın en büyük toplumsal yükünü oluşturan grup ağır astımlılardır. Ağır astımlıların hayat kaliteleri hafif ve orta ağır astımlılara göre çok daha fazla etkilenmektedir. Ayrıca bu hastaların tedavi maliyetleri de, sık atak geçirmeleri, sağlık hizmetlerini daha fazla kullanmaları ve daha çok hastaneye yatmaları

Tablo III. Astımda kontrol seviyesinin değerlendirilmesi (son 4 haftada)

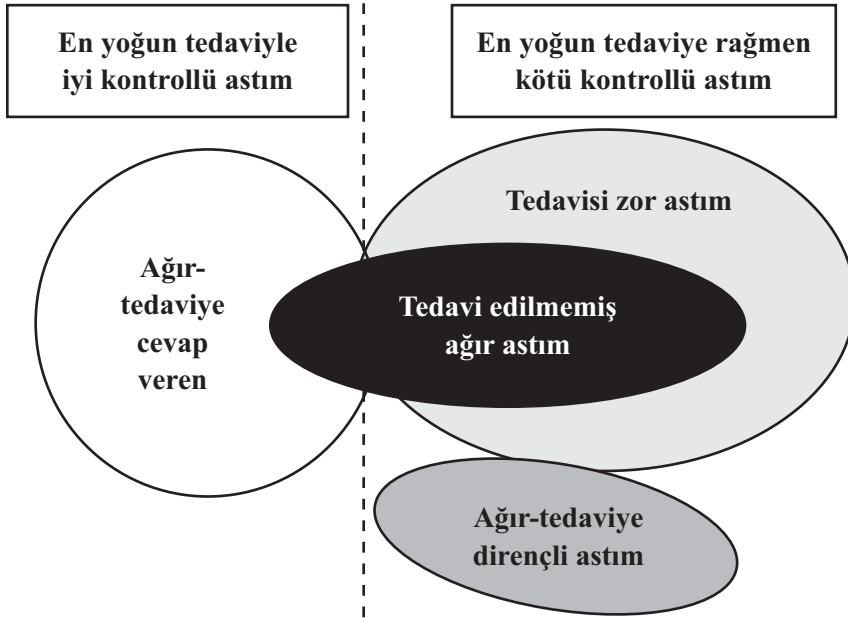
Özellik	Kontrol altında (aşağıdakilerin tümü varsa)	Kısmi kontrol	Kontrolsüz
Gündüz semptomları	Haftada ≤ 2 kez ya da yok	Haftada iki kezden fazla	
Aktivite kısıtlanması	Yok	Var	
Gece semptomları/ uyanmaları	Yok	Var	Bir haftada kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Haftada ≤ 2 kez ya da yok	Haftada iki kezden fazla	üç ya da daha fazlasının bulunması
Solunum fonksiyonları (PEF ya da FEV1)	Normal	Beklenen ya da biliniyorsa en iyi kişisel değerin $< \%80$	

nedeniyle diğer gruplara göre oldukça fazladır. Bu nedenle son yıllarda ağır astımlılar konusunda yapılan çalışmalarda artış gözlenmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü ağır astımı “sık ve ağır atak hatta ölüm riski olan veya, ilaç tedavisine bağlı ciddi istenmeyen yan etkiler görülen veya ciddi morbite durumu (erişkinlerde solunum fonksiyonlarında bozulma ve çocuklarda akciğer büyümesinde yavaşlama olan) olan kontrolsüz astım” olarak tanımlamaktadır. Ağır astım kendi içinde üç farklı grup içerir (Şekil 1):

1. Tedavi edilmemiş ağır astım: Tedavi edilmeme sebebi tanının doğru konmaması, ilaçlara ulaşama ve tedaviye uyumsuzluk olabilir.
2. Zor tedavi edilen astım: Eşlik eden diğer hastalıklar veya olumsuz çevresel şartlar nedeniyle zor tedavi edilmektedir.
3. Tedaviye dirençli astım: Yoğun tedaviye rağmen istenilen kontrol seviyesi yakalanamayan ağır astımlı hastalardır.

Çocuklarda ağır astımlıların %55'i son bir yıl içinde acil servise başvurmuş ve hastaneye yatmıştır. Çoğunlukla atopileri vardır, periferik kan eozinofil sa-



Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ağır astım sınıflaması

yıları, serum total IgE'leri ve eksale nitrik oksit düzeyleri yüksektir. Solunum fonksiyon testlerinde hava hapsi artmıştır (Rezidüel volüm/Total akciğer kapasitesi artmıştır).

Sonuç olarak astımın çocuklarda çok sık karşılaşılan kronik inflamatuvar bir hastalık olup, semptomların ataklar halinde olduğu, semptomların yoğunluğuna göre belirlenebilen farklı şiddetlerinin bulunduğu, tedavi altındayken kontrol kriterlerine göre takip edilmesi gerektiği, içinde farklı fenotipler barındırdığı unutulmamalıdır. Gelecek dönemlerde farklı fenotipler için farklı tedavi yaklaşımları gündeme gelebilir.

Kaynaklar

1. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012; 67: 835-846.
2. Baena-Cagnani CE, Badellino HA. Diagnosis of allergy and asthma in childhood. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11: 71-77.
3. Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011; 11: 115-121.
4. Bush A. Diagnosis of asthma in children under five. *Prim Care Respir J*. 2007; 16: 7-15.
5. Fitzpatrick AM, Baena-Cagnani CE, Bacharier LB. Severe asthma in childhood: recent advances in phenotyping and pathogenesis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12: 193-201.
6. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, et al. National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 382-389.e1-13.
7. Global Initiative for Asthma Management and Prevention Revised updated 2011: 1-124. http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf
8. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi (2010): 1-80 <http://toraks.org.tr/book.aspx?list=1177&menu=137>
9. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012; 18: 716-725.

ASTIMDA UZUN SÜRELİ İLAÇ TEDAVİSİ

Özlem Keskin*, Ömer Kalaycı**

GİRİŞ

Astım çocukluk çağının en sık rastlanan kronik hastalığı ve önemli bir halk sağlığı sorunudur. İyi kontrol edilmediğinde hayat kalitesini olumsuz etkiler ve ölümlerle sonuçlanabilir.

1990'lı yıllardan sonra astım ve tedavisi ile ilgili çeşitli uzlaşi raporları ve kılavuzlar yayınlanmıştır. Bunlar arasında *GINA* (Global Initiative for Astma, the Global Strategy for Asthma Management and Prevention , published by GINA and updated in 2011); *NAEPP* (the National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and Management of Asthma, 2007); *PRACTALL* (the diagnosis and treatment of Asthma in Childhood: a Consensus Report, 2008); ve son olarak yayınlanan *ICON* (International Consensus on Pediatric Asthma, 2012) sayılabilir. Bu kılavuzlardaki ortak mesaj, astımın kronik ve değişken bir hastalık olduğu ve hastanın düzenli aralıklarla kontrol edilerek uzun süreli astım tedavisinin basamak tedavisi şeklinde düzenlenmesinin gerektiğidir. Yeni yayınlanan kılavuzlarda eskilerinden farklı olarak tedavinin astım şiddetine göre değil hastalığın klinik kontrolüne göre düzenlenmesi ön plana çıkarılmıştır. Buradaki amaç hastanın çok az, mümkünse hiç semptomunun olmaması, egzersiz dâhil aktivite kısıtlamasının olmaması, rahatlatıcı ilaca gereksinim duyulmaması, normale yakın akciğer fonksiyonlarının sağlanması ve atak geçirmemesidir. Henüz astımın geçmesini sağlayacak bir ilaç tedavisi yoktur. İlaçlar yalnızca kullanıldığı sürece etkilidirler ve astımın doğal seyrini değiştirmezler.

* Pediatri Doçenti, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı

1-ASTIM TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Astım tedavisinde amaç klinik kontrolün sağlanması ve bu kontrolün devamıdır. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar semptomları kontrol eden (koruyucu) ilaçlar ve semptom giderici (rahatlatıcı) ilaçlar olmak üzere iki grupta toplanır. Kontrol eden ilaçlar bu yazıda koruyucu olarak isimlendirilecektir. Koruyucu ilaçlar her gün düzenli olarak kullanıldıklarında astımda klinik kontrolü sağlayan ilaçlardır. Bu grupta inhale ve sistemik kortikosteroidler, lökotrien modifiye edici ilaçlar, inhale kortikosteroidler ile uzun etkili inhale β_2 agonistlerin kombinasyonu, yavaş salımlı teofilin, kromonlar ve anti-IgE antikorı omalizumab bulunur. En etkili koruyucu ilaçlar inhale kortikosteroidlerdir.

Rahatlatıcı ilaçlar ise gereksinim olduğunda kullanılan, bronkospazmı ve bronkospazmın semptomlarını gideren ilaçlardır. Bu grupta, kısa etkili inhale β_2 agonistler, inhale antikolinergikler, kısa etkili teofilin, ve kısa etkili oral β_2 agonistler bulunur. Astım tedavisi inhale, oral ve enjeksiyon olmak üzere üç farklı yoldan verilebilir. İnhalasyon tedavinin üstünlüğü ilaç doğrudan hava yollarına verildiği için lokal ilaç konsantrasyonunun yeterince yüksek olması ve sistemik yan etkinin az olmasıdır. Kısa etkili inhale β_2 agonistler bronkospazmı rahatlatmak için ve egzersizle ortaya çıkan bronkospazmın profilaksisinde tercih edilen ilaçlardır. Rahatlatıcı ilaçların kullanım sıklığı arttığında, özellikle de her gün kullanıldığında, astım kontrolünün bozulduğu düşünüldüğünde koruyucu ilaç tedavisi gözden geçirilmelidir.

1.1 İlaç Uygulama Yolları

Tüm yaş gruplarındaki çocuklarda inhalasyon yoluyla ilaç tedavisinin kullanımı astım tedavisinde bir dönüm noktası olmuştur. Etkili tedavi için her yaş grubunda farklı inhaler ilaç kullanılması gereklidir. İnhaler seçimi hastaya özel olmalıdır. Farklı inhalerlerin akciğerlere erişimi farklı olduğu için inhaler ilaç-alet değişikliği yapılırken mutlaka bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. İnhaler aletin seçiminde etkinlik, fiyat, güvenilirlik, kullanım kolaylığı, uygunluk ve hepsinden önemlisi o yaş grubundaki kullanılabilirliği göz önünde bulundurulmalıdır.

Aracı tüpler normalde orofarenkste biriken büyük ilaç parçacıklarını tuttukları için inhale ilaçların oral ve gastrointestinal emilimini engelleyerek sistemik dolaşıma katılımlarını azaltırlar. Ayrıca aracı tüp kullanımı orofaringeal yan

etkileri azaltır. Özellikle akut astım atağı sırasında ölçülü doz inhalerler mutlaka aracı tüp ile birlikte kullanılmalıdır çünkü çocuklar ölçülü doz inhalerleri harekete geçirme ile inhalasyon arasında koordinasyon kuramazlar. Aracı tüp olarak ticari olarak üretilen ve randımanı bilinenler tercih edilmeli ancak bu mümkün olmadığında 500 mililitrelik plastik su şişelerinin de bu amaçla kullanılabilceği bilinmelidir.

Nebulizerler ise dozajı doğru olmayabilen, pahalı, kullanımı zaman alıcı aletlerdir ve daha çok diğer inhaler aletleri kullanamayan çocuklarda tercih edilir. Şiddetli akut astım atağında ise aracı tüple kullanılan ölçülü doz inhalerler ile eşit etkili olmasına rağmen özellikle sürekli kısa etkili beta agonist verilmesi gerektiğinde kullanılır. Genel olarak ölçülü doz inhalerlerin aracı tüp ile kullanımı akciğerde ilaç depolanmasının daha etkili olması, yan etkilerinin az olması ve düşük maliyet nedeniyle nebulizer tedaviye üstün bulunmuştur. Bu nedenle birçok uzman nebulizer tedavinin terk edilmesi ve tamamen aracı tüplerin kullanılması gerektiğini düşünmektedir.

1.2 Uzun Süreli Astım Tedavisinde Kullanılan Kontrol Edici İlaçlar

Astım tedavisinde ketotifenin yeri yoktur. Astımlı çocuklar ketotifen tedavisi başlanarak oyalanmamalıdır.

1.2.1 İn hale kortikosteroidler: Şu an en etkili kontrol edici ilaçlar inhale kortikosteroidlerdir. Bu nedenle her yaş grubundaki çocukta astım tedavisinde inhale kortikosteroidler önerilir. Ülkemizde bulunan inhale kortikosteroidler için doz şeması Tablo I’de verilmiştir.

Beş yaş üstü çocuklar: Çocuklarda günlük 100-200 µg budesonid gibi düşük dozlarda inhale kortikosteroid kullanımının astım semptomlarında ve akciğer fonksiyonlarında belirgin ve hızlı bir klinik düzelmeye neden olduğu

Tablo I. Günlük inhale steroid dozları (>5 yaş çocuklar için)

	Düşük doz (µg)	Orta doz (µg)	Yüksek doz (µg)
Budesonid	100-200	>200-400	>400
Budesonid-neb	250-500	>500-1000	>1000
Flutikason propionat	100-200	>200-500	>500
Beklometazon dipropionat	100-200	>200-400	>400
Mometazon furoat	100	≥200	≥400

doz-cevap çalışmaları ile gösterilmiştir. Hafif astım, hastaların çoğunda düşük dozda inhale kortikosteroid ile kontrol altına alınabilir. Erken dönemde tedavi başlanarak hem astım kontrolü artırılabilir hem de ilaç ihtiyacı azalır. Hastaların sadece küçük bir grubu yüksek doz inhale kortikosteroide ihtiyaç duyar. Beş yaş üstü çocuklarda idame inhale kortikosteroid kullanılması, astım semptomlarını kontrol eder, akut atakların sıklığını ve hastaneye başvuru sayısını azaltır, yaşam kalitesini artırır, akciğer fonksiyonlarını ve bronş duyarlılığını düzeltir, egzersize bağlı bronkospazmı azaltır. Semptom kontrolü ve akciğer fonksiyonlarındaki düzelme 1-2 hafta gibi kısa sürede gerçekleşirken bronş duyarlılığındaki düzelme aylar sonra ve bazen daha yüksek dozlarla sağlanabilir. Ancak kortikosteroid tedavisi sonlandırıldığında haftalar, aylar içinde astım kontrolü bozulur. Yani kortikosteroid tedavisi, hastalığın doğal seyrini değiştirmez, yalnızca kullanıldığı sürece etkilidir.

Beş yaş ve altı çocuklar: Bu gruptaki astımlı çocuklarda inhale kortikosteroid tedavisi büyük yaş grubundaki ile benzer etkiye sahiptir. Klinik cevaptaki farklılıklar, kullanılan inhalere ve çocuğun inhaleri doğru bir şekilde kullanmasına bağlıdır. Aracı tüp kullanıldığında ≤ 400 µg/gün budesonid veya eşdeğer ilaç kullanımında hastaların çoğunda maksimum yanıt alınır. İnhalere kortikosteroidlerin kullanımı astım remisyonunu sağlamaz, ilaç kesildiğinde semptomlar yeniden ortaya çıkar.

Yan etki: İnhalere kortikosteroidlerin sistemik etkileri çoğunlukla beş yaş üstü çocuklarda çalışılmıştır. Genel olarak, inhale kortikosteroidlerin uygun klinik dozlarda kullanılması çok güvenlidir. İnhalere kortikosteroidlerin yan etkileri doza bağımlıdır. Yüksek dozlarda inhale kortikosteroidlerin de yan etkisi olabilir. Bu nedenle yakınmaları kontrol edecek en düşük doz hedeflenmeli ve inhale kortikosteroidlerin dozunu artırmaya seçenek olarak non-steroid ilaçların tedaviye eklenmesi de düşünülmelidir.

Büyüme: Astımlı çocuklarda inhale kortikosteroidlerin büyüme üzerine etkisi değerlendirilirken etkileyebilecek diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, inhale kortikosteroid tedavisi gören birçok astımlı çocukta ilk 10 yaşın sonlarına doğru büyüme hızında bir azalma gözlenir. Büyüme hızındaki azalmaya ergenliğin başlamasındaki gecikme eşlik eder. Puberte öncesi dönemde gözlenen büyüme hızındaki yavaşlama büyüme geriliğine benzer. Bununla birlikte, pubertal dönemdeki büyüme gecikmesi iskelet sistemindeki olgunlaşma gecikmesi ile birlikte ve çocuğun kemik yaşı boy yaşına

uygundur. Bunun sonucunda inhale kortikosteroid kullanan astımlı çocuklar, erişkin boylarına geç ulaşırsalar da ulaştıkları nihai boy normalden farklı değildir. Astım kontrolü için günlük 400 µg inhale budesonid veya eşdeğeri inhale kortikosteroid kullanımının büyüme düşük sosyoekonomik durumdan daha az etkilediği gösterilmiştir. Kortikosteroidler ve büyümeye etkileri maddeler halinde şöyle özetlenebilir:

- Kontrol altında olmayan veya ağır astım, büyümeyi ve nihai erişkin boyunu olumsuz etkiler.
- Hiçbir uzun süreli çalışma, günlük 100-200 µg inhale kortikosteroid kullanımının anlamlı derecede büyümeyi azalttığını gösterememiştir.
- İnhal kortikosteroidler yüksek dozda kullanıldığında büyüme geriliği görülebilir.
- Kısa ve orta süreli izlemlerde görülen büyüme geriliği doza bağımlı bulunmuştur.
- Farklı inhale kortikosteroidlerin ve inhalerlerin büyümeyi etkilemeleri arasında önemli farklılıklar vardır.
- İnhal kortikosteroidlerin büyümeyi yavaşlatıcı etkisi farklı yaş gruplarında değişiktir: özellikle 4-10 yaş grubu adölesan grubundan daha duyarlıdır.
- Kortikosteroidlerin oluşturduğu büyümeyi yavaşlatıcı etki, 0.6 cm gibi çok az miktarda olup tedavinin birinci yılında gözlenip geçicidir.
- İnhal kortikosteroidlerle tedavi edilen astımlı çocuklar daha geç de olsa, aile boylarından öngörülen nihai erişkin boylarına ulaşırlar.

Kemikler: Kortikosteroidlerin kemikler üzerine istenmeyen etkisi osteoporoz ve kırıklardır. Birçok kesitsel ve prospektif çalışma, uzun süreli kortikosteroid kullanımının kemikler üzerine etkisini değerlendirmiştir. Hiç bir çalışmada inhale kortikosteroid tedavisi alan çocuklarda kırık riskinin arttığı bildirilmemiştir. Hem prospektif hem de kesitsel çalışmalar, uygun dozlarda kullanılan inhale kortikosteroidlerin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir.

Öte yandan, ağızdan veya sistemik kortikosteroid kullanımının kırık riskini artırdığı bilinmektedir. Her dört sistemik kortikosteroid kullanım küründe, kırık riskinde %32 artış olduğu bulunmuştur. Bu nedenle inhale kortikoste-

roid kullanımının sistemik kortikosteroid kullanım kürlerini azaltacağı hatırlanmalıdır.

Hipotalamik-pituiter-adrenal aks: Çocuklarda günlük 200 µg budesonid veya eş değeri inhale kortikosteroidin hipotalamik-pituiter-adrenal aksı baskılamadığı bilinir. Klinik bulgu olmasa da 880 µg flutikazon gibi yüksek dozlarda hipotalamik-pituiter-adrenal aksta küçük değişiklikler olduğu hassas metotlarla gösterilmiştir. Hassas ölçümlerde kortizol aksında baskılanma saptanabilse de bu durumun klinik bir önemi yoktur.

Katarakt gelişimi: Çocuklarda inhale kortikosteroidler katarakt gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır.

Santral sinir sistemi bulguları: Hiperaktif davranış, saldırganlık, insomnia, konsantrasyon bozukluğu ile ilgili vaka raporları bulunsun da iki uzun süreli izlem çalışmasında 10.000 tedavi yılı değerlendirildiğinde böyle bir etkiye rastlanmamıştır.

Oral kandida enfeksiyonu: Bu yan etki inhale kortikosteroidin beraberinde antibiyotik kullanılması, yüksek doz, sık kullanım ve inhaler alete bağlı olarak gelişebilir. İlaç kullanımından sonra ağız yıkama ve aracı cihaz kullanılması oral kandidiazizi engelleyebilir. Alt solunum yolu enfeksiyon riskini arttırmaz.

Sonuç olarak uygun dozlarda inhale kortikosteroidlerin yan etkileri azdır ancak istenmeyen etkiler doza bağımlı olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle inhale kortikosteroid tedavisi yakınmaları kontrol edecek en düşük dozlarda sağlanmalıdır.

1.2.2 Küçük partiküllü ve mikropartiküllü inhale kortikosteroidler: Astımda küçük hava yolu inflamasyonu hastalığın klinik gidişi, şiddeti ve tedavisi açısından önemlidir. Bu nedenle astım tedavisinde küçük hava yollarındaki inflamasyona daha fazla etkili olmak için küçük partiküllü ve mikropartiküllü inhale kortikosteroidler üzerine çalışmalar devam etmektedir. Küçük partiküllü inhale kortikosteroidlerden siklesonid ile yapılan çalışmalarda klinik etkinlik gösterilmiştir. Bu molekülün glukokortikoid reseptörüne bağlanma kapasitesinin 100 kat daha yüksek olduğu ve hipotalamik-pituiter-adrenal aksı baskılamasının daha az olduğu bildirilmiştir.

1.2.3 Lökotrien modifiye edici ilaçlar:

Beş yaş üstü çocuklar: Her şiddetteki astım için lökotrien modifiye edici ilaçların klinik etkinliği gösterilmiştir. Ancak bu etki genellikle düşük doz inhale

kortikosteroidlerin etkisinden azdır. Lökotrien modifiye edici ilaçların uygulamadan sonra saatler içinde egzersizle oluşan bronş daralmasını önlediği gösterilmiştir. Düşük doz inhale kortikosteroid ile astımı yeterince kontrol altında olmayan hastaların tedavilerine lökotrien modifiye edici ilaçların eklenmesiyle hastalarda orta düzeyde klinik düzelme ve akut ataklarda anlamlı azalma sağlandığı gösterilmiştir.

Beş yaş ve altı çocuklar: Yukarıda anlatılan etkilere ek olarak lökotrien modifiye edici ilaçların iki-beş yaş arasındaki intermitan astımlılarda virüslerle tetiklenen astım ataklarını azalttığı bildirilmiştir.

Yan etki: Çocuklarda lökotrien modifiye edici ilaçların kullanımı güvenlidir. Az sayıda hastalarda nöropsikiyatrik yan etkilere ve uyku bozukluklarına yol açar.

1.2.4 Uzun etkili inhale β_2 agonistler:

Tedavideki rolleri: Uzun etkili inhale β_2 agonistler, orta doz inhale kortikosteroidlerle astımı iyi kontrol altında olmayan beş yaş üstü çocuklarda ek tedavi olarak kullanılabilir. Uzun etkili inhale β_2 agonistler tek başlarına yani inhale steroidlerle birlikte olmadan kullanılmamalıdır.

Beş yaş üstü çocuklar: Uzun etkili inhale β_2 agonistlerin, inhale kortikosteroidlerle astım semptomları kontrol altına alınamayan hastalarda ek tedavi olarak kullanılmasıyla akciğer fonksiyonlarında belirgin düzelme olduğu saptanmıştır ancak uzun etkili inhale β_2 agonistlerin inhale kortikosteroidlere eklenmesinin akut astım atağı sıklığını azaltmadığı bildirilmiştir.

Beş yaş ve altı çocuklar: Uzun etkili inhale β_2 agonistlerin etkisi bu yaş grubunda henüz iyi çalışılmamıştır. Bu nedenle bu yaş grubunda dikkatli kullanılması gereklidir.

Yan etki: Uzun etkili inhale β_2 agonistlerin tek başına kullanıldıklarında astım mortalitesini artırdığı saptanmıştır. Bu nedenle beraberinde inhale kortikosteroidler olmaksızın kullanılmamalıdır.

1.2.5 Teofilin:

Tedavideki rolü: Teofilin beş yaş üzerindeki çocuklara hem tekli tedavi hem de inhale kortikosteroidlerle birlikte kombinasyon tedavisi şeklinde kullanıldığında etkili bulunmuştur. Bununla birlikte teofilinin etkisi düşük doz inhale kortikosteroidten azdır.

Teofilin 10 mg/kg/gün den az dozda kullanıldığında plazma düzeylerinin takibi gereklidir. Ancak daha yüksek dozda kullanıldığında düzenli olarak plazma düzeyleri takip edilmelidir. Teofilin kan düzeyi izlemi gerektirdiğinden tedavide artık pek kullanılmaz.

1.2.6 Anti-IgE:

Tedavideki rolü: Anti-IgE'nin (omalizumab) orta-ağır ve ağır persistan allerjik astımlı hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Sık sık sistemik kortikosteroid kullanımını gerektiren ağır ataklar geçiren pereniyal allerjen duyarlılığı gösteren ve serum IgE düzeyi 30-700 kU/l aralığında olan allerjik astımlı hastalar için önemli bir seçenektir. Ancak enjeksiyon yoluyla uygulanması ve maliyetinin yüksek olması göz önünde bulundurulmalıdır.

Yan etki: Ürtiker, kaşıntı, kızamıklık, döküntü gibi hafif-orta yan etkiler bildirilmiştir. Ayrıca anti-IgE tedavisinin nadiren (% 0.2 sıklıkla) anafilaksiye neden olduğu rapor edilmiştir.

1.2.7 Astım tedavisinde biyolojik ürünler ve anti-interleukin (IL)13:

Tedavideki rolü: IL-5, IL-13 gibi proinflammatuvar sitokinleri bloke eden biyolojik ürünler ve inhale ultra uzun etkili inhale β 2-agonistlerin ağır astımlı hastalarda kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Lebrikizumab, monoklonal IL-13 antikoruna tedavisinin inhale kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen astımlı hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle Th-2 inflamasyonun bir göstergesi olan periostin düzeyi yüksek olan astımlı hastalarda anti-IL-13 tedavisinin etkinliğinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, değişik astım fenotiplerinde bireyselleştirilmiş tedavi döneminin yaklaştığının bir habercisidir.

Astım tedavisinde önerilmeyen ilaçlar da vardır: astım tedavisinde ketotifenin yeri yoktur. Astımlı çocuklar ketotifen tedavisi başlanarak oyalanmamalıdır.

1.3 Bronkodilatörler:

1.3.1. Kısa etkili beta 2 agonistler

1.3.2. Kısa etkili antikolinerjikler

1.3.3. Uzun etkili antikolinerjikler: Bir çalışmanın sonucuna göre kontrolsüz astımlı erişkin hastalarda uzun etkili inhale antikolinerjik ajan tiyotropiyum, inha-

le kortikosteroidlerle kombine kullanıldığında astım semptomlarını ve akciğer fonksiyonunu düzeltme konusunda inhale kortikosteroid dozunun iki kata artırılmasından daha başarılı bulunmuştur ve etkileri uzun etkili beta agonistlere benzer derecededir. Ancak çocuklarda henüz bu konuda bir bilgi yoktur.

2- ASTIM TEDAVİSİNDE AMAÇLAR

- Semptom kontrolünün sağlanması ve devamı.
- Egzersiz dâhil normal aktivitenin sağlanması.
- Akciğer fonksiyonlarının mümkün olduğunca normale yakın olacak şekilde korunması.
- Astım ataklarının engellenmesi.
- Astım ilaçlarının yan etkisinden sakınılması.
- Astım mortalitesinin önlenmesi.

Tedavide bu amaçların tümünün, mümkün olan en az ilaçla sağlanması hedeflenir.

3- ASTIM TEDAVİSİNİN YÖNETİMİ

Astım tedavisi yalnızca ilaç kullanımından ibaret değildir. Birden fazla alt bölümün eşgüdüm içinde uygulanması gereklidir. Aksi takdirde astım tedavisinin başarıya ulaşması olanaksızdır.

- 3.1 Astım şiddetinin ve astım kontrolünün değerlendirilmesi ve izlemi
- 3.2 Hasta/doktor işbirliğinin sağlanması
- 3.3 Risk faktörlerinin tanımlanıp bu risk faktörleriyle karşılaşmanın önlenmesi ve çevre kontrolü.
- 3.4 Farmakolojik ilaç tedavisi.
- 3.5 Astım ataklarının tedavi edilmesi (ayrı bir bölüm olarak ele alınacaktır)

3.1 Astım şiddetinin ve astım kontrolünün değerlendirilmesi ve izlemi

Astımlı bir hastanın değerlendirilmesi ve izlemi şiddet, kontrol ve tedaviye cevap kavramları ile yakından bağlantılıdır.

Astım şiddeti: Hastalığın gerçek (içsel) yoğunluğudur. Gerçek anlamda kontrol edici tedavi kullanmayan astımlı hastalarda kolaylıkla ve doğruca astım şiddeti değerlendirilebilir (Tablo II). Ancak ilaç kullanan hastalarda bu oldukça zordur. Yakın zamanda astımda şiddetten daha çok kontrole göre tedavinin ayarlanmasının nedenlerinden biri de budur.

Astım kontrolü: Tedavi ile hastalığın semptomlarının azaltılabilme derecesi ve tedavi hedefinin başarılabilmesi durumudur (Tablo III).

Tedaviye cevaplılık: Tedavi ile kontrolün başarılabilmesi şansısıdır.

Tedavide gözetilen hedeflerin iki ana bölümü vardır:

1-Kontrol: Semptomların sıklığı ve yoğunluğu ile hastanın yaşadığı işlevsel kısıtlamaların oluşturduğu bölümdür. İyi bir hikaye ve akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile tanımlanır (Tablo II, III). Bunun için Astım Kontrol Testi gibi ölçekler kullanılabilir.

Tablo II. Astım şiddetinin değerlendirilmesi ve basamak tedavisinin başlanması, (the National Asthma Education and Prevention Programme, Expert Panel Report 3)

	ŞİDDETİN İÇERİĞİ	İntermitan	Hafif	Orta	Şiddetli
BOZULMA	Semptomlar	≤2gün/hafta	>2gün/hafta	Her gün	Gün boyu
	Noktürnal semptom/ uyanma	≤2x/ay	>3-4x/ay	>1x/hafta	7x/hafta
	Rahatlatıcı ilaç ihtiyacı	≤2gün/hafta	>2gün/hafta	Her gün	Gün içinde defalarca
	Aktivite kısıtlaması	Olmamalı	Minimal	Biraz	Şiddetli
	Akciğer fonksiyonu FEV ₁ FEV ₁ /FVC	Ataklar arasında normal >%80 >%85	>%80 >%80	%60-80 %75-80	<%60 <%75
RİSK	Sistemik kortikosteroid gerektiren ataklar (şiddet ve son ataktan bu yana geçen zamanı değerlendir)	0-1/yıl	≥2x/yıl	≥2x/yıl	≥2x/yıl
Tedavi başlanması için önerilen basamak		Basamak 1	Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4/5

2-Risk: Astımlı hastanın gelecekte istenmeyen olayları yaşama riskidir. Astım atağı geçirme ve progresif olarak akciğer fonksiyon kaybı olasılığının tahmini riskidir (Tablo II, III). Diğer risk ise ilaç yan etkisinin gelişme durumudur.

Astım yönetiminde şiddet ve kontrol kavramlarının kullanılması:

- Uzun süreli astım tedavisi almayan hastanın astım yönetimi *astım şiddeti* değerlendirilerek yapılır. İlaç tedavisi ve diğer uygulamalar astım şiddetine göre planlanır.
- Tedavi başlanmış bir hastanın yönetimi astım kontrol düzeyine göre kararlaştırılır. Astım kontrol düzeyi tedavinin devamı ve ayarlanması konusunda rehberlik eder.

Tablo III. Astım kontrolünün derecelendirilmesi, (the National Asthma Education and Prevention Programme, Expert Panel Report 3)

KONTROLÜN İÇERİĞİ		Kontrollü astım	Kısmi kontrollü astım	KontROLSÜZ astım
BOZULMA	Semptomlar	≤2gün/hafta	>2gün/hafta	Her gün
	Noktürnal semptom/ uyanma	≤1x/ay	≥2x/ay	≥2x/hafta
	Rahatlatıcı ilaç ihtiyacı	≤2gün/hafta	>2gün/hafta	Gün içinde birçok kez
	Aktivite kısıtlaması	Olmamalı	Biraz	Çok fazla
	Akciğer fonksiyonu	Ataklar arasında normal		
	FEV ₁	>%80	%60-80	<%60
RİSK	FEV ₁ /FVC	>%80	%75-80	<%75
	Sistemik kortikosteroid gerektiren ataklar (şiddet ve son ataktan bu yana geçen zamanı değerlendir)	0-1/yıl	≥2x/yıl	≥2x/yıl
	Akciğer büyümesinde azalma	Uzun süreli takip gerektirir	Uzun süreli takip gerektirir	Uzun süreli takip gerektirir
	Tedavinin devamı için önerilen eylem	Aynı basamakta tedaviye devam 1-6 aylık kontrol 3 aylık iyi kontrol varsa basamak inmeyi düşün	En az bir basamak yukarı çık	Sistemik kortikosteroid vermeyi düşün 1-2 basamak yukarı çık

3.2 Hasta/doktor işbirliğinin sağlanması

Astımda hasta/doktor işbirliğinin sağlanması ile morbiditenin azaldığı bildirilmiştir. Özellikle hastalara rehberlik yapılarak kendi astımlarını kendilerinin yönetmesinin sağlanması (*guided self-management*) ile hastaların kendilerini daha iyi hissettikleri ve astımın da iyi kontrol edildiği bilinir. Bu uygulamada astım eylem planları hazırlanarak hastaların kullandıkları koruyucu ilaçların ve akut atakta yapmaları gerekenlerin bir listesi hastaya verilir ve hasta eğitilir. Hasta/doktor işbirliği ile ilgili olarak önemli konular şöyle sıralanabilir:

- İşbirliği yapılmasının faydalarının anlaşılması
- Astım hastalığının devam eden bir durum olduğunun kabullenilmesi
- Beklentilerin tartışılması
- Korku ve kaygıların bildirilmesi
- Tanının açıklanması
- Koruyucu ve kontrol edici ilaçlar arasındaki farkın açıklanması
- İnhaler aletlerin kullanımının anlatılması
- Semptom ve atakların önlenmesi
- Astımın kötüleştiğinin sinyallerinin anlaşılması ve yapılması gerekenlerin bilinmesi
- Astım kontrolünün izlenmesi
- Ne zaman doktora başvurulması gerektiğinin bilinmesi

Hasta/doktor işbirliğinin sağlanmasında en önemli konu hasta eğitiminin iyi yapılmasıdır. Astım hastalığının özelliklerini, astım ataklarını artıran risk faktörlerinden korunmayı, koruyucu/rahatlatıcı ilaç kavramını ve tedavi ilaçlarını kullanmayı iyi kavrayan hastanın astım kontrolü eğitilmeyen hastaya göre çok daha iyi olur. Hastaların iyi eğitilmesi sayesinde kortikosteroid fobisini de aşmak daha kolay olacaktır. Hastaya yeterince zaman verilip astımın özelliği ve tedavi anlatılmazsa hasta koruyucu ilaçlarını kullanmayacaktır. Hasta uyumsuzluğu astım kontrolünün sağlanamamasında en önemli risk faktörlerindendir.

3.3 Risk faktörlerinin tanımlanıp bu risk faktörleriyle karşılaşmanın önlenmesi ve çevre kontrolü

Allerjenler, viral enfeksiyonlar, hava kirleticileri ve ilaçlar astım atağına neden olabilir. Sigara dumanıyla karşılaşmanın engellenmesi ve astım semptomlarına neden olan besin, ilaç ve mesleki ajanlardan uzak durmanın astım kontrolünü arttırdığı ve ilaç gereksinimini azalttığı bilinir. Uzun süreli tedavi ve izlem sırasında hastalar ilaç tedavilerinin önemi ile ilgili olarak eğitilirken bir yandan da mümkün olduğunca risk faktörlerinden korunma ile ilgili bilgiler verilmelidir.

3.4 Farmakolojik ilaç tedavisi

3.4.1-Astım tedavi kılavuzlarına göre uzun süreli astım tedavisinin başlanması ve devamı için prensipler:

Astımlı hastanın tedavisi planlanırken şu üç önemli basamak göz önünde bulundurulmalıdır

- Astım şiddeti veya kontrol derecesi belirlenir,
- Tam kontrol sağlandıktan sonra tedavi ayarlanır,
- Astım kontrolü sağlandıktan sonra kontrolün idamesi için tedavi ve izleme devam edilir.

3.4.2-Astım şiddeti ve kontrolünün belirlenmesi: Daha önce tedavi başlanmamış astımlı hastalar intermitan, hafif, orta ve ağır persistan olarak astım şiddetine (Tablo II) göre değerlendirilip astım tedavisine başlarken tedavinin devamı astım kontrol düzeyine göre planlanır. Astım kontrolü; kontrollü astım, kısmi kontrollü astım ve kontrolsüz astım olarak derecelendirilir (Tablo III). Astım kontrolü ve şiddeti iki ana bölümden oluşan ölçekle değerlendirilir.

1- Kontrol düzeyi: Akciğer fonksiyonları, semptom sıklığı ve yoğunluğu ile değerlendirilir

2- Risk durumu: Astım atak sıklığı ve akciğer fonksiyonlarındaki progresif düşüş ve ilaçların istenmeyen etkisi ile değerlendirilir (Tablo II, III). Hastaların semptomlardan etkilenmesi ile risk düzeyi birbirinden bağımsız olabilir. Özellikle çocuklarda atak aralarında fazla semptom gözlenmediği için atak sıklığı önemlidir.

3.4.3-Uzun süreli astım tedavisinde amaç:

Astım Kontrolünün sağlanması: Astım kontrolünü sağlayabilmek amacıyla basamak tedavisi (basamak 1-5) önerilir (Tablo IV). Astım tedavisinde amaç mümkün olduğunca tam kontrolün sağlanmasıdır. Seçilecek farmakolojik tedaviyi hastanın astım kontrol düzeyi ve halen kullanmakta olduğu ilaçlar belirler. Örneğin, hastanın halen kullanmakta olduğu ilaçlara rağmen astımı kontrol altında değilse kontrol sağlanıncaya dek bir üst basamak tedaviye geçilmelidir. Ancak başlangıçta ilk tercih edilmesi gereken tedavi yerine alternatif seçenek tercih edilmişse basamak çıkmadan önce ilk tercih edilmesi gereken ilaç tedavisi denenmelidir.

Öte yandan astımlı bir hastanın en az üç aydır astım kontrolü sağlanmışsa bir alt basamak tedaviye geçilerek kontrolü sağlayan en düşük basamak ve dozda tedaviye inilmeye çalışılmalıdır. Kısmi kontrollü astımda ise daha etkili tedavilere (doz arttırılması veya başka bir ilacın eklenmesi) geçilmesi önerilir. Tedavi basamağını yükseltirken seçilecek ilacın fiyatı, etkinliği ve güvenilirliği göz önünde bulundurulmalıdır.

3.4.4-Kontrollü sağlamak için tedavi basamakları: Her tedavi basamağında birden fazla seçenek bulunur. Basamak sayısı birden beşe doğru değiştiğinde daha etkili tedavi seçenekleri bulunurken beşinci basamakta ilaç seçimi yaparken ilacın güvenilirliğine ve bulunabilirliğine dikkat edilmesi gereklidir. İlaç kullanmayan persistan astımlı hastaların tedavisine ikinci basamaktan başlanması önerilir. İlk değerlendirmede semptomlar kontrolsüz astımı düşündürürse tedaviye üçüncü basamaktan başlanabileceği bildirilmiştir. Her basamaktaki tedavide gerektiğinde rahatlatıcı ilaçlar kullanılabilir. Ancak hasta bu ilaçları çok sık kullanırsa hastaya kontrolsüz astım tanısı koyulup koruyucu ilaçları arttırılmalıdır. Sonuç olarak rahatlatıcı ilaç kullanımını azaltmak hem tedavinin hedefi hem de başarı ölçөгü olmalıdır.

Basamak tedavisi şöyle özetlenebilir:

Basamak 1: İhtiyacı olduğunda rahatlatıcı ilaç kullanılması. Nadiren gündüz semptomları olan (haftada iki veya daha az öksürük, hırıltı, dispne olması veya gece semptomunun daha da az olması), ve bu semptomları sadece birkaç saat süren hastalara önerilir. Epizodlar arasında hasta tamamen semptomsuzdur, akciğer fonksiyonları normal olup gece uyanmaları olmaz. Ancak semptomlar daha sık ise ve/veya periyodik olarak kötüleşiyorsa hastaya koruyucu

Tablo IV. *Astımda basamak tedavisi*

TEDAVİ BASAMAKLARI				
BASAMAK 1	BASAMAK 2	BASAMAK 3	BASAMAK 4	BASAMAK 5/6
Astım eğitimi ve çevre kontrolü				
İhtiyacı olduğunda kısa etkili β_2 agonist	İhtiyacı olduğunda kısa etkili β_2 agonist			
	Tercih edilen: Düşük doz ICS	Tercih edilen: Düşük doz ICS+uzun etkili β_2 agonist veya Orta doz ICS	Tercih edilen: Orta/yüksek doz ICS+uzun etkili β_2 agonist	Tercih edilen: Yüksek doz ICS+uzun etkili β_2 agonist +Oral steroid (en düşük doz) VE Allerjisi olanlarda Anti IgE düşünülmeli
	Alternatif Lökotrien modifiye edici ilaç veya kromolin	Alternatif Düşük doz ICS+ Lökotrien modifiye edici ilaç	Alternatif Orta doz ICS+Lökotrien modifiye edici ilaç	

ilaç başlanması gereklidir (basamak 2 veya daha yüksek). Basamak 1'deki hastaların çoğuna rahatlatıcı tedavi olarak hızlı etkili β_2 agonist önerilmelidir. Daha yavaş etkilmesine ve yan etkilerinin fazla olmasına rağmen inhale anti-kolinerjikler ve kısa etkili teofilin de alternatif olarak düşünülebilir.

Gerektiğinde rahatlatıcı ilaç kullanımı her basamağın bir parçasıdır.

Egzersize bağlı bronş spazmı: Egzersize bağlı bronş spazmının olması astımın iyi kontrol altında olmadığını düşündürmelidir. Bir basamak üst tedaviye geçilirse bu semptomun düzeldiği görülebilir. Ancak bazı hastalarda üst basamak tedaviye geçilmesine rağmen egzersize bağlı bronkospazm düzelmez ve hastanın başka hiç semptomu yoktur. Böyle hastalara egzersizden önce ve egzersiz sonrası semptomu olduğunda hızlı etkili β_2 agonist verilebilir. Lökotrien modifiye edici ilaçlar ise bu konudaki diğer alternatiflerdir. Egzersiz öncesi ısınma da egzersize bağlı bronş spazmını azaltabilir.

Basamak 2: Düzenli olarak bir tane koruyucu ilacın kullanılması: Basamak 2-5 arasında düzenli olarak koruyucu ilaç kullanılması ve semptomlar olduğunda rahatlatıcı ilacın tedaviye eklenmesi önerilir.

Basamak 2'de birinci tercih: Basamak 2'de hem çocuk hem de büyük hastalara başlangıç kontrol tedavisi olarak düşük doz inhale kortikosteroid önerilir.

Astım tedavisinde kullanılan inhale kortikosteroidlerin dozları Tablo I’de verilmiştir.

Basamak 2’de ikinci tercih: Alternatif ilaçlardan lökotrien modifiye edici ilaçlar, inhale kortikosteroidleri kullanamayan veya kullanmak istemeyen veya persistan ses kısıklığı gibi tolere edilemeyen yan etki görülen veya astımla birlikte allerjik riniti olan hastalara önerilir (GINA, GINA <5 yaş çocuklar için, NAEPP önerileri).

Basamak 3: Düzenli olarak bir veya iki tane koruyucu ilacın kullanılması. Bu basamak en değişken ve tartışmalı olan basamaktır. Basamak 3’te ICS dozları orta doza yükseltilebileceği gibi ikinci bir ilaç da eklenebilir.

Basamak 3’te >5 yaş çocuklara ve erişkin hastalara birinci tercih olarak: Düşük doz inhale kortikosteroidler ile birlikte uzun etkili inhale β_2 agonistlerin kombinasyonunun kullanılmasını önerilir.

Bu kombinasyonun etkisi düşük doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili inhale β_2 agonistlerin toplam etkisinden daha fazla olduğu için düşük doz inhale kortikosteroidlerin yeterli olabileceği ancak üç-dört ay bu şekilde tedavi ettikten sonra astım kontrolü sağlanamazsa inhale kortikosteroidlerin dozunun artırılması gerektiği bildirilir.

-Basamak 3’te alternatif seçenek ise düşük doz inhale kortikosteroidlerle lökotrien modifiye edici ilaçların kombine edilmesidir.

-Basamak 3’te <5 yaş çocuklarda; *ICS dozunu iki kat arttırmak en sık önerilen protokoldür (GINA <5 yaş çocuklar için, NAEPP).

Tedaviye verilen cevap hastadan hastaya değişebileceğinden tedaviye cevap alınamadığı durumda farklı stratejiler izlenmeli ve hastaya özgü kararlar alınmalıdır. Ayrıca uzun etkili inhale β_2 agonistlerden etkisi hızlı başlayan formaterolün astım atağında kısa etkili inhale β_2 agonistler kadar etkili olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte bu ilacın tek başına uzun süreli kullanımı engellenmeli, sadece inhale kortikosteroidlerle birlikte kullanımı desteklenmelidir. Tüm çocuklarda özellikle de beş yaş altındaki çocuklarda uzun etkili inhale β_2 agonistlerin içinde bulunduğu kombinasyon tedavilerinin kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.

Eğer formaterol ve budesonidi birlikte bulunduran bir inhaler tedavide tercih edilmişse bu tedavi hem kurtarıcı hem de koruyucu tedavi olarak kullanılabilir.

lir. Adölesan ve erişkin yaş grubunda bu yaklaşımın atakları azaltıcı ve kontrolü artırıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Basamak 4: Düzenli olarak iki veya daha fazla sayıda koruyucu ilacın kullanılması. Basamak 4'teki ilaç seçimi basamak 2 ve 3'teki seçilen ilaca göre belirlenir. Bununla birlikte basamak 4'te tedaviye eklenecek ilaçlar yapılan çalışmalarda belirlenen klinik etkinliklerine göre tercih edilmelidir. Mümkünse basamak 3 tedavisi ile kontrol edilemeyen astımlı hastalar alternatif tanıların ve tedavisi zor astımın değerlendirilmesi için çocuk allerji uzmanlarının bulunduğu merkezlere gönderilmelidir.

Basamak 4'te birinci tercih: Orta veya yüksek doz inhale kortikosteroidlerle uzun etkili inhale β_2 agonistlerin kombine olarak kullanılmasıdır.

Bununla birlikte inhale kortikosteroid dozunun orta dozdan yüksek doza çıkarılmasıyla klinik etkide çok az bir üstünlük sağlandığı rapor edilmiştir. Yüksek doz sadece orta doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili inhale β_2 agonist ve/veya lökotrien modifiye edici ilaç veya yavaş salınlı teofilin gibi üçüncü bir koruyucu ilaç kullanılmasıyla kontrol sağlanamayan hastalarda üç-altı aylık dönem için denenebilir. Uzun süreli yüksek doz inhale kortikosteroid kullanımı yan etkileri arttırabilir. Orta ve yüksek dozlardaki kullanımda inhale kortikosteroidlerin günde iki dozda kullanılmaları gerekir. Budesonidin günde dört defa gibi sık kullanımı ile etkisinin arttığı gösterilmiştir.

Basamak 4 için alternatif tedaviler: Lökotrien modifiye edici ilaçların orta ve yüksek doz inhale kortikosteroidlere eklenmesiyle yararlı oldukları ancak bu etkinin uzun etkili inhale β_2 agonistlerin eklenmesinin yaratacağı etkiden daha az olduğu saptanmıştır. Düşük doz yavaş salınlı teofilinin orta veya yüksek doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili inhale β_2 agonistlere eklenmesiyle klinik yarar sağlandığı gösterilmiştir.

Basamak 5: Düzenli olarak kullanılabilecek diğer koruyucu ilaç seçeneklerinin kullanılması. Koruyucu ilaçlara oral kortikosteroidlerin eklenmesi etkilidir ancak yan etkileri oldukça fazladır. Oral kortikosteroid tedavisi ancak hastanın astımı en üst basamak tedavilerini kullanırken bile kontrol altında değilse, günlük aktivitelerde kısıtlama varsa ve sık ataklar geçiriyorsa tercih edilmelidir.

Anti-IgE tedavisi yüksek doz inhale kortikosteroidlerin hatta oral kortikosteroidlerin de dahil olduğu koruyucu ilaçlar kombinasyonunu kullanılmasına rağmen astım kontrolü sağlanamayan allerjik astımlı hastalarda etkili bulunmuştur.

3.4.5-Kontrolün idamesi için tedavi

Astım kontrolü sağlandıktan sonra kontrolün devam etmesi ve en düşük basamak ve dozda tedavinin sağlanabilmesi için hastanın izlenmesi gereklidir. Astım değişken bir hastalıktır, semptomların artması, atakların görülmesi gibi kontrolün kaybolması ihtimaline karşın tedavi ayarlaması yapılmalıdır.

İlk vizitten 1-3 ay sonra ve her üç ayda bir hastalar görülmelidir. Akut ataktan 2 hafta-1 ay sonra hasta kontrol edilmelidir.

3.4.6-Süre ve tedavi uyarlamaları

Koruyucu ilaçlarla düzelme günler içinde ortaya çıkar fakat asıl faydası üç veya dört ayda gözlenir. Ağır, kronik, tedavi edilmemiş astımda bu süre daha da uzun sürebilir. Kontrol sağlandıktan sonra ilaç ihtiyacının azalması hava yollarında uzun süredir var olan inflamasyonun azalmasına bağlanabilir. Öte yandan ilaç gereksiniminin azalması astımın doğal seyrinde olabilecek olan spontan düzelmeye de bağlanabilir. Nadiren astım beş yaşından küçük çocuklarda ve puberte döneminde spontan remisyona girebilir. Sonuç olarak düzenli izlem ve doz azaltımları ile tüm hastalara mümkün olan en düşük kontrol edici dozda ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Kontrolün bozulması, semptomların artması ve akut ataktan (akut ve şiddetli kontrol bozulması olarak tanımlanmaktadır) sonra bir üst tedavi basamağına çıkılmalıdır.

3.4.7-Astım kontrolü sağlandığında tedavi basamağının azaltılması: Şu anki bilgilere göre astım kontrolü sağlandığında basamak inilmesi için öneriler aşağıdaki gibidir:

- Tedavide yalnızca inhale kortikosteroidler orta-yüksek dozda kullanılıyorsa üç aylık dönemlerde dozda %50 lik azaltımlar yapılmalıdır. Sadece düşük doz inhale kortikosteroid kullanımı ile kontrol sağlanmışsa tedavi günde tek doz ile devam ettirilebilir.
- Astım kontrolü inhale kortikosteroid ve uzun etkili inhale β_2 agonist kombinasyonu ile sağlanmışsa önce inhale kortikosteroid dozu %50 azaltılmalıdır. Yine kontrol sağlanırsa inhale kortikosteroid dozu düşük doza inildikten sonra uzun etkili inhale β_2 agonist kesilmesi önerilir. Bir diğer seçenek kombinasyon tedavisinin günde tek doz olarak devam ettirilmesidir. İkinci bir seçenek ise uzun etkili inhale β_2 agonistin daha erken dönemde kesilip tedaviye kombinasyon tedavisinin içindeki inhale kortikosteroid dozuyla devam edilmesidir.

- Astım kontrolü uzun etkili inhale β_2 agonistden başka bir koruyucu ilaç ile birlikte inhale kortikosteroid kombinasyonu ile sağlanmışsa düşük doza ulaşıncaya dek önce inhale kortikosteroid dozu %50 azaltılmalı, düşük doza ulaşıldığında kombinasyon tedavisi kesilip sadece inhale kortikosteroid ile tedavi devam ettirilmelidir.
- Ayrıca en düşük koruyucu ilaç dozu ile hastanın en az bir yıldır hiçbir semptomu olmamışsa koruyucu tedavi kesilebilir.

3.4.8-Kontrolün bozulması durumunda üst basamak tedaviye çıkılması: Hastalar düzenli aralıklarla takip edilerek semptomlarda artma olduğunda tedavi yeniden planlanmalı ve gerekirse üst basamak tedaviye geçilmelidir. Üst basamağa geçmeden önce tedaviye uyum ve inhaler ilaç kullanım tekniği gözden geçirilmelidir. Bu konudaki tedavi seçenekleri aşağıdaki gibidir:

Etkisi hızlı başlayan, kısa etkili ve uzun etkili β_2 agonist bronkodilatörler: Bronkodilatör ilaçlar semptomları rahatlatmak için kullanılabilir. Ancak bir veya iki günden uzun süreli sık sık bronkodilatör kullanılması gerekirse koruyucu tedavinin artırılması gereklidir.

İnhale kortikosteroidler: Semptomların arttığı dönemde inhale kortikosteroidlerin dozunun iki kat artırılmasının etkili olmadığı gösterilmiştir. Ancak erişkin hastalarda, akut atak sırasında inhale kortikosteroid dozu en az dört kat arttırıldığında kısa süreli oral kortikosteroidler kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yüksek doz 7-14 gün devam ettirilmelidir.

İnhale kortikosteroidlerle birlikte etkisi hızlı başlayan, uzun etkili β_2 agonist bronkodilatör (örneğin, formoterol) kombinasyonunun hem rahatlatıcı hem de koruyucu olarak kullanılması: İnhale kortikosteroidlerle birlikte etkisi hızlı başlayan, uzun etkili β_2 agonist bronkodilatör kombinasyonunun aynı inhaler içinde hem rahatlatıcı hem de koruyucu olarak kullanılmasının astım kontrolünü arttırdığı ve sistemik kortikosteroid ve hospitalizasyon gerektiren astım ataklarını azalttığı bildirilmiştir. Atakları azaltıcı etkinin daha atak tam başlamadan, erken dönemde müdahale edildiği için olduğu düşünülür. Atak döneminde en az iki gün süreyle kombinasyon tedavisinin dozunun 2-4 kat arttırılmasının faydalı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla beraber sonuçlar tutarlı değildir. Beş yaş ve altındaki çocuklarda bu yaklaşımın yararı gösterilmemiştir ve küçük çocuklara önerilmez.

Astım atağı tedavisinden sonra idame tedavi önceki basamaktan devam edilebileceği gibi atakla birlikte kronik olarak tedavi yetersizliğini düşündüren bir kontrol bozulması da varsa inhaler teknik kontrol edilmeli ve tedavide bir basamak yukarı çıkılmalıdır.

4-TEDAVİSİ ZOR ASTIM VE AĞIR ASTIM

Astım hastalarının çoğunda hedeflenen kontrol sağlanabilirse de bazı hastalarda en iyi tedavilerle bile kontrol sağlanamaz. Basamak 4 tedavisi ile astım kontrolü sağlanamayan hastalar vardır. Bu hastalara “ağır astım” tanısı konmadan önce bazı hususlar gözden geçirilmelidir. Bunlar şu şekilde özetlenebilir:

- Astım tanısının doğruluğu tekrar gözden geçirilmelidir. Kistik fibrozis, bronşiektaziler, yabancı cisim aspirasyonu gibi tanılar ekarte edilmelidir.
- Tedaviye uyum değerlendirilmelidir. Yanlış ve uygun olmayan ilaç kullanımı kontrolün sağlanamamasındaki en sık nedendir.
- Sigaraya maruziyet, hatta adölesan yaş grubunda sigara içimi mutlaka sorgulanmalı ve engellenmelidir.
- Astımı alevlendirebilecek kronik sinüzit, gastroözefageal reflü, obezite ve psikiyatrik bozukluklar gibi komorbid durumların varlığı değerlendirilmeli ve gerekirse tedavi edilmelidir.

Ancak bundan sonra hastada “ağır astım” tanısı konabilir. Ağır astımda tedavi yaklaşımları bu yazının kapsamı dışındadır ve genel pediatri yaklaşımında inhale steroid tedavisine yeterli yanıt alınamayan hastanın peditarik allerji uzmanına yönlendirilmesi gereklidir.

5. BEŞ YAŞINDAN KÜÇÜK ÇOCUKLARDA ASTIM TEDAVİSİ

Beş yaşından küçük çocuklarda da büyük çocuklarda olduğu gibi astım kontrolünün sağlanması amaçlanarak uzun süreli, koruyucu astım tedavisi planlanır. Benzer şekilde en etkili koruyucu tedavi inhale kortikosteroidlerdir. Başlangıçta en düşük doz inhale kortikosteroidler ile başlanıp (Tablo V), üç aylık tedaviye cevap alınamaması durumunda hastanın aracı tüpe ve ilaç kullanımına uyumu değerlendirildikten sonra inhale kortikosteroid dozu iki kat artırılır. Bu yaş grubunda araştırma yapılmamış olmasına rağmen diğer alter-

Tablo V. Beş yaş ve daha küçük çocuklarda günlük düşük doz ICS değerleri, GINA 2009

	Düşük doz (µg)
Budesonid	200
Budesonid-nebulize	500
Flutikazon propionat	100
Beklometazon dipropionat	100
Mometazon furoat	Çalışılmamış

Tablo VI. Beş yaş ve daha küçük çocuklarda astım kontrolünün derecelendirilmesi, GINA 2009

	Kontrollü astım (hepsi)	Kısmi kontrollü astım (her hangi bir haftada herhangi birisi)	Kontrolsüz astım ≥3 kısmi kontrollü astım özelliği
Gündüz semptomları	≤2/hafta (semptomlar kısa süreli, kısa etkili bronkodilatöre hızlı yanıt+)	>2/hafta (semptomlar kısa süreli, kısa etkili bronkodilatöre hızlı yanıt+)	(semptomlar uzun süreli(dakika- saat), kısa etkili bronkodilatöre kısmi veya tam yanıt)
Aktivite kısıtlaması	Olmamalı (Çocuk rahatlıkla koşar, oynar)	+(Oynarken, koşarken, gülerken veya ağlarken öksürük/hışıltı/nefes darlığı)	+(Oynarken, koşarken, gülerken veya ağlarken öksürük/hışıltı/nefes darlığı)
Noktürnal semptom/ uyanma	Olmamalı	+(Gece öksürüğü, öksürük/nefes darlığı ile gece uyanma)	+(Gece öksürüğü, öksürük/nefes darlığı ile gece uyanma)
Rahatlatıcı ilaç ihtiyacı	≤2gün/hafta	>2gün/hafta	>2gün/hafta

natif ise düşük doz inhale kortikosteroid tedavisine lökotrien modifiye edici ilacın eklenmesidir.

İnhale kortikosteroid dozu iki kat artırılmasına rağmen astım kontrol altına alınamazsa tedavi uyumu, cihaz uyumu ve tanının doğruluğu gözden geçirildikten sonra inhale kortikosteroid dozu daha da artırılıp, daha sık aralıklarla uygulanabilir veya lökotrien modifiye edici ilaç veya yavaş salımlı teofilin veya birkaç haftalık oral kortikosteroid tedavisi eklenebilir. Her türlü seçenekte hasta kısa sürelerde takibe çağrılır. Kontrol sağlanır sağlanmaz uygun zamanda tedavi basamağı düşülür. Hastanın çok uzun sürelerle sistemik kortikosteroid veya yüksek doz inhale kortikosteroid alması engellenmelidir.

Tablo VII. Beş yaş ve daha küçük çocuklarda astım kontrolünün sağlanması için astım tedavisine yaklaşım, GINA 2009

Kontrol edici ilaç seçeneği		
İhtiyaç olduğunda kısa etkili β_2 agonist kullanılması önerilir	 1. Tercih Düşük doz inhale kortikosteroid	 1. Tercih Düşük doz inhale kortikosteroidi iki katına çık
	Alternatif seçenek Lökotrien modifiye edici ilaç	Alternatif seçenek Düşük doz inhale kortikosteroid+ Lökotrien modifiye edici ilaç

*Gölgelendirilmiş kutucuklar önerilen tedaviyi göstermektedir.

Sonuç olarak uzun süreli astım tedavisi kılavuzların doğrultusunda ve hastanın kontrol durumuna göre planlandığında astımlı hastaların hayat kalitesinin artırılması ve çocukların iyi akciğer fonksiyonları ile geleceğe hazırlanması sağlanabilir. Hasta eğitimi astım tedavisindeki uyum ve başarıyı artırıcı önemli faktörlerdendir. Astım kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu için her gün düzenli olarak kullanılan uzun süreli antiinflamatuvar tedaviye ihtiyaç vardır. Uzun süreli astım tedavisinde çok iyi sonuçlar alınan koruyucu ilaçlar bulunur. Tedavide en etkili koruyucu ilaçlar inhale kortikosteroidlerdir. İlaç tedavisine yanıt hastadan hastaya değişebilir. Ayrıca mortalite artabileceği için uzun etkili inhale β_2 agonistlerin beraberinde inhale steroidler olmaksızın kullanılması engellenmelidir.

Kaynaklar

1. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD002738.
2. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005(1):CD002738.
3. Adams NP, Bestall JC, Jones PW, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates C. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD003534.
4. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J Med 2000; 343: 1064-1069.
5. Ayres JG, Jyothish D, Ninan T. Brittle asthma. Paediatr Respir Rev 2004; 5: 40-44.

6. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5-34.
7. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax* 2000; 55: 478-483.
8. Bateman ED, Fairall L, Lombardi DM, English R. Budesonide/formoterol and formoterol provide similar rapid relief in patients with acute asthma showing refractoriness to salbutamol. *Respir Res* 2006; 7: 13.
9. Bierman CW, Pierson WE, Shapiro GG, Furukawa CT. Is a uniform round-the-clock theophylline blood level necessary for optimal asthma therapy in the adolescent patient? *Am J Med* 1988; 85(1B): 17-20.
10. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998-2005.
11. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315-322.
12. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 391-398.
13. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 221-234.
14. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med* 2006; 100: 785-794.
15. Brenner M, Berkowitz R, Marshall N, Strunk RC. Need for theophylline in severe steroid-requiring asthmatics. *Clin Allergy* 1988; 18: 143-150.
16. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD000052.
17. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Benefits from adding the 5- lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1187-1194.
18. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340: 197-206.
19. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high- dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1412-1418.
20. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD, USA: National Heart, Lung, and Blood Institute (US), 2007.
21. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows R, M.A. CONCEPT: A one year, multi centre, randomized double blind, double-dummy comparison of salmeterol/fluticasone propionate using

- a stable dosing regimen with formoterol/budesonide using an adjustable maintenance regimen in adults with persistent asthma. *Clinical Therapeutics* 2005; 27: 1-14.
22. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
 23. From the Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. Global Initiative for Asthma (GINA), 2009. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
 24. Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercised-induced asthma revisited. *Respir Med* 1993; 87: 331-344.
 25. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994; 344 (8917): 219-24.
 26. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985-1997.
 27. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 271-275.
 28. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood SF, Ford I, Thomson NC. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 1115.
 29. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-316.
 30. Katz RM, Rachelefsky GS, Siegel S. The effectiveness of the short- and long-term use of crystallized theophylline in asthmatic children. *J Pediatr* 1978; 92: 663-667.
 31. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998; 133: 424-428.
 32. Kemp JP, Osur S, Shrewsbury SB, et al. Potential effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with asthma: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 458-466.
 33. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339: 147-152.
 34. Malone R, LaForce C, Nimmagadda S, et al. The safety of twice-daily treatment with fluticasone propionate and salmeterol in pediatric patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 66-71.
 35. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
 36. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129(1): 15-26.

37. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD002314.
38. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD002314.
39. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD002314.
40. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1500-1506.
41. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1392-1397.
42. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, et al. International consensus on (icon) pediatric asthma. *Allergy* 2012; DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x.
43. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-1411.
44. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071-1076.
45. Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J* 2003; 22: 787-794.
46. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52: 1-34.
47. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 521-535.
48. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1549-1558.
49. Phipatanakul W, Cronin B, Wood RA, et al. Effect of environmental intervention on mouse allergen levels in homes of inner-city Boston children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 420-425.
50. 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.
51. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003; 178: 223-225.
52. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006; 129: 246-256.

53. Randell TL, Donaghue KC, Ambler GR, Cowell CT, Fitzgerald DA, van Asperen PP. Safety of the newer inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 481-504.
54. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for selfmanagement of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 28: 182-199.
55. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 540-546.
56. Roux C, Kolta S, Desfougeres JL, Minini P, Bidat E. Long-term safety of fluticasone propionate and nedocromil sodium on bone in children with asthma. *Pediatrics* 2003; 111:e706-713.
57. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000; 320(7246):1368-1373.
58. Simons FE, Gerstner TV, Cheang MS. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997; 99: 655-659.
59. Simons FE, Villa JR, Lee BW, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001; 138: 694-698.
60. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1043-1051.
61. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
62. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 410-418.
63. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-1063.
64. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, et al. Effect of Montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58: 204-210.
65. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26: 819-828.
66. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26: 819-28.
67. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 616-624.
68. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481-488.
69. Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD. Lung deposition of aerosol—a comparison of different spacers. *Arch Dis Child* 2000; 82: 495-498.

ASTIMDA SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Ersoy Civelek*, Bülent Enis Şekerel**

Solunum yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olan astımın en önemli semptomları hışıltı (*vizing*), öksürük, nefes darlığıdır. Yakınmalar genellikle gece veya sabaha karşı ve tetikleyicilerle karşılaşınca artar. Astımda yakınmalar ataklar halinde olur ve ataklar arasında fizik muayene normal olabilir. Solunum yollarında geri dönüşümlü obstrüksiyon oluşturması astımın en önemli özelliğidir. Solunum yollarındaki obstrüksiyon sonucunda hava akım hızlarında, hava yolu iletkenliğinde, akciğer hacimlerinde ve gaz alışverişinde değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler zorlu akım hızlarının, akciğer hacimlerinin, solunum yolları direnç ve iletkenliğinin ve difüzyon kapasitesinin ölçülmesi ile objektif olarak gösterilebilir. Günümüze kadar astım tanı ve takibinde seçiciliği ve duyarlılığı yüksek, tekrarlanabilir bir biyolojik belirteç bulunamamıştır. Halen astım tanı ve takibinde kullanılan en objektif tanısal araçlar Solunum Fonksiyon Testleridir (SFT). Solunum fonksiyon testleri olarak zorlu akım hızları, akciğer hacimleri ve kapasiteleri, PEF (*Peak Expiratory Flow Rate- Zorlu ekspiryumun tepe noktasındaki akım hızı*) takipleri, solunum yolları direnç ve iletkenlikleri ve bronşiyal duyarlılık ölçülebilir.

Zorlu Akım Hızları

Astım tanı ve takibinde en yaygın olarak kullanılan SFT zorlu akım hızlarının ölçülmesidir. Zorlu akım hızları spirometre adı verilen cihazlarla ölçülmektedir. Bu ölçüm sırasında derin bir inspiryum ve hemen sonra zorlu bir ekspiryum yapılması gerektiğinden testler genellikle beş yaşın üzerindeki çocuklarda yapılabilir. Daha küçük çocuklar bu test sırasında yapılması gereken

* Pediatri Doçenti, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

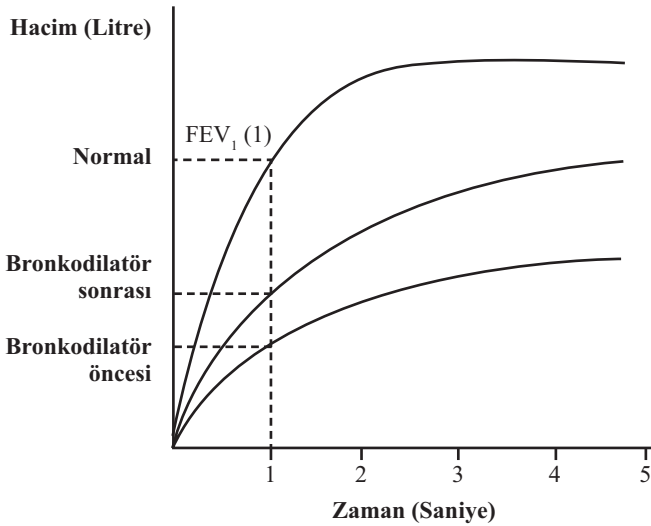
** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı

manevraları yapamayabilmektedirler. Test oturarak veya ayakta yapılabilir ancak oturarak yapılması daha fazla önerilmektedir. Ancak önemli olan spirometre ölçümü yapan merkezlerde her hastada aynı şekilde test edilmesidir ki bu, solunum fonksiyonlarındaki zaman bağlı değişiklikleri daha güvenilir bir şekilde izlenmesine olanak tanır. Test öncesinde hastaların testi etkileyebilecek bazı ilaçları ve gıdaları almamış olması gerekir (Tablo I) .

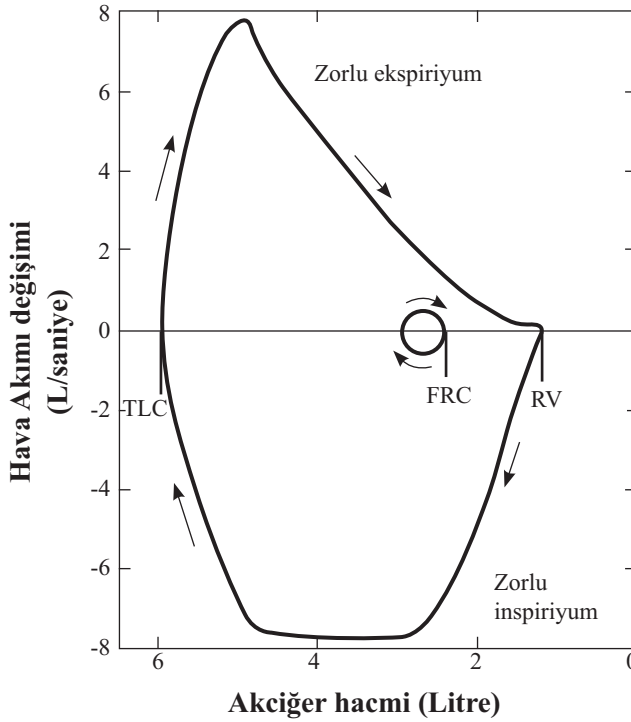
Spirometri ile değişkenlerin rakam olarak belirlenmesi yanında ekspiryum ve inspiryumda yapılan manevralarla “zaman/hacim” (Şekil 1) ve “akım/hacim” (şekil 2) eğrileri de elde edilebilmektedir. Tekrarlayan ölçümlerde daha kullanışlı grafikler oluşturduğu için genellikle akım/hacim eğrileri tercih edilmektedir. Akım/hacim eğrisinde yatay eksenin üzerinde olan ekspiryum çizgisi

Tablo I. Spirometri yapılmadan önce kullanılmaması/alınmaması gereken ilaç ve gıdalar

İlaç veya gıdalar	Süre
Kısa etkili bronkodilatör	8 saat
Uzun etkili bronkodilatör	48 saat
Lökotrien reseptör antagonistleri	24 saat
Antihistaminler	3 gün
Çay, kola, kahve, çikolata	Test günü alınmamalı
Yemek	Testten önceki son iki saat içinde aşırı yemek yenmemeli



Şekil 1. Spirometre ile elde edilen hacim/zaman eğrisi



Şekil 2. Spirometre ile elde edilen akım/hacim eğrisi. TLC: Total akciğer kapasitesi, FRC: Zorlu residüel kapasite, RV: Rezidüel hacim

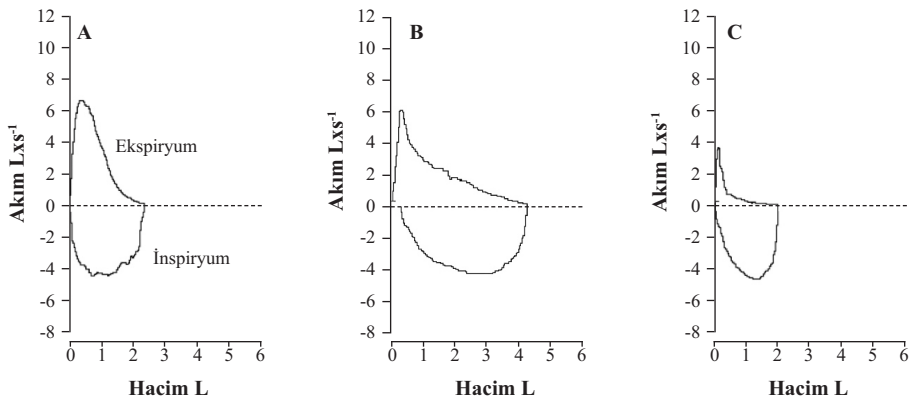
intratorasik hava yollarını, yatay eksenin altında kalan inspiriyum bölümü ekstratorasik hava yollarındaki değişikliklerden daha fazla etkilenmektedir. Hem üst hem de alt solunum yolunun pek çok hastalığı astıma benzer semptomlara neden olduğu için eğrinin her iki tarafı da çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Astımlı hastalarda obstrüksiyonun derecesi arttıkça ekspiriyumu gösteren eğrinin konkavitesi artar (Şekil 3).

Solunum fonksiyon testleri yapılmadan önce hastaların boy ve kiloları ölçülmesi, yaş, cinsiyet ve ırkları kaydedilmelidir. Referans (öngörülen) değerlerin hesaplanması özellikle hastanın cinsiyeti, boyu, ve ırkından etkilenmektedir. Bu değişkenlere göre sağlıklı kişilerden elde edilen normal spirometrik sonuçların bulunduğu referans tabloları oluşturulmuştur. Hastanın ölçümleri bu referans tablolarla karşılaştırılır ve testin normal olup olmadığına karar verilir. Spirometre ile çok sayıda değişken ölçülebilmesine karşın en sık kullanılan değişkenler ve solunum yollarında karşılık geldikleri bölgeler ve normal değerleri Tablo II’de gösterilmektedir.

Spirometri testi yapılırken hastaya bir ölçüm için en fazla sekiz defa manevra yaptırılmalıdır. Sekizden fazla manevra yapılması bronkospazma neden olabileceği için test sonlandırılmalıdır. Testin kabul edilebilmesi için birbiri ile uyumlu en az üç ölçüm olmalıdır. Bu üç ölçümde FEV veya FVC farkları %5'den az olmalıdır. Hastalar zorlu bir inspiryumdan hemen sonra güçlü bir şekilde ekspiryum başlatmalı arada beklememelidir. Ekspiryum en az altı sa-

Tablo II. Spirometri değerlendirilmesinde en çok kullanılan değişkenler ve solunum yollarında temsil ettikleri bölgeler

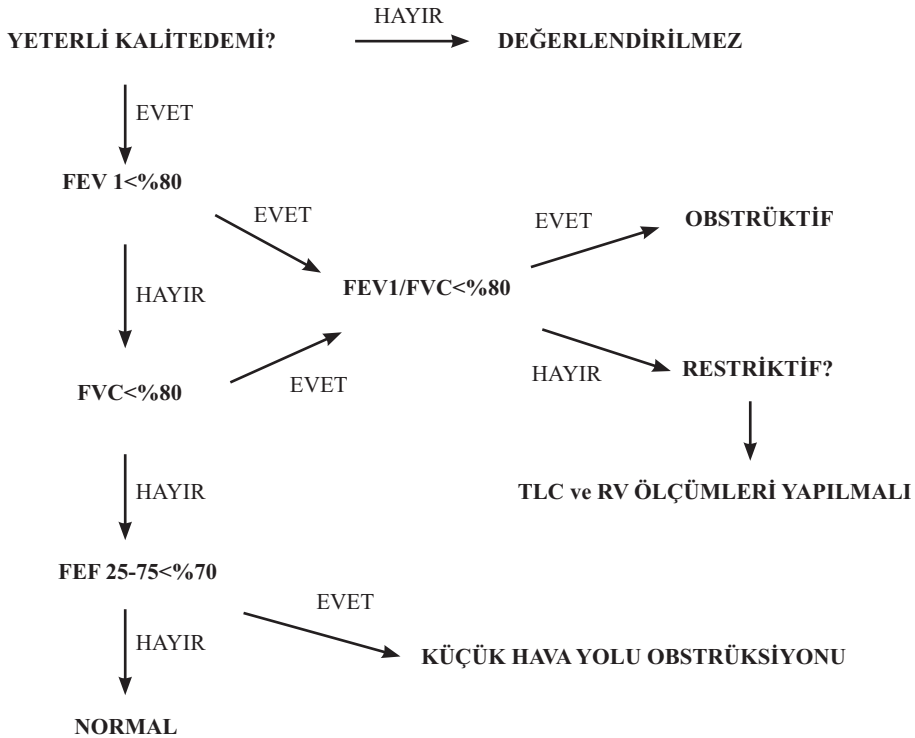
Değişken	Açıklama ve Solunum yollarında temsil ettiği bölge	Normal değerleri
PEF (Litre/saniye)	(Peak Ekspiratory Flow-Zorlu ekspiriyumun tepe noktasındaki akım hızı). Büyük hava yollarını gösterir.	$\geq \%80$
FEV1(Litre)	(Forced Expiratory Volume1-Zorlu ekspiriyumun birinci saniyesinde çıkarılan hava hacmi). Büyük ve orta hava yollarını gösterir.	$\geq \%80$
FVC (Litre)	(Forced Vital Capacity-Zorlu ekspiriyumun tamamında çıkarılan hava hacmi). Büyük ve orta hava yollarını gösterir.	$\geq \%80$
FEV1/FVC (%)	FEV1'in FVC'ye oranı. Obstrüksiyon varlığının en önemli göstergesidir.	0,8
FEF25-75 (Litre/saniye)	Ekspiriyumun %25-75'i arasındaki akım hızı. Orta ve küçük hava yollarını gösterir.	$\geq \%70$



Şekil 3. Spirometri ile elde edilen değişik akım volüm eğrileri. A) Normal sağlıklı bir kişi B) Orta derecede obstrüksiyonu olan astımlı bir hasta. C) Ağır derecede obstrüksiyonu olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bir hasta.

niye sürmelidir. Hastalar ekspiryum sırasında öksürmemeli, tekrar nefes almamalı, son bir saniyede önemli bir hacim değişikliği olmamalıdır. Kabul edilebilir üç testi olan hastalarda en yüksek PEF değeri olan test veya FEV1 ve FVC toplamı en yüksek olan test seçilir. Kabul edilebilir bir spirometre testinin değerlendirme basamakları Şekil 4’de görülebilir.

Astımdaki obstrüksiyonun en önemli özelliklerinden biri reverzibilite göstermesidir. Spirometri ile hastalarda reverzibl bir obstrüksiyon olup olmadığı gösterilebilir. Bunun için ilk ölçümden sonra hastaya 200-400 mikrogram salbutamol veya 500 mikrogram terbutalin inhalasyonu yaptırılır ve 15 dakika sonra FEV1 veya FVC tekrar ölçülür. FEV1 değerinde başlangıca göre %12 veya 200 ml artış tespit edilirse reverzibl obstrüksiyon olduğu gösterilmiş olur. Bu test erken reverzibilite testi olarak isimlendirilir. İlk testten sonra hasta beş veya yedi gün 1-2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) metlprednizolon kullandığında FEV1’de başlangıca göre değişim olup olmadığına bakılabilir. Bu test de geç reverzibilite testi olarak isimlendirilmektedir.



Şekil 4. Spirometri değerlendirme akış şeması

Bronş Aşırı Duyarlılık Testleri

Bronş aşırı duyarlılığı solunum yollarının çevresel spesifik ve nonspesifik uyaranlara karşı normalden daha hızlı ve daha aşırı yanıt vermesi olarak tanımlanır ve astımın önemli bir özelliğidir. Astım semptomları olan veya astım tanısıyla takip edilen hastalarda çeşitli fiziksel yöntemler veya farmakolojik ajanlar kullanılarak bronşlar bronkokonstrüksiyona zorlanabilir. Bu testler bronş provakasyon testleri olarak isimlendirilir ve yapılması için yetişmiş personel, özel ekipmanlar ve nispeten uzun süreler gerektirmektedirler. Testler sırasında astımlı hastalarda sağlıklı kişilerden daha fazla ve daha çabuk bir bronkokonstrüksiyon olması beklenir (Şekil 4).

Bronş aşırı duyarlılık testleri kullanılan yöntemlere göre direkt ve indirekt (dolaylı) testler olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo III). İndirekt testlerde kullanılan farmakolojik ajanlar veya fiziksel değişkenler havayolu epitelindeki inflamatuvar, nöronal hücreleri uyarak bu hücrelerden medyatör, sitokin salgılanması yoluyla bronkokonstrüksiyon yaparlar. Direkt testler ise solunum yollarında bulunan reseptörleri uyarak bronkokonstrüksiyon gelişmesine neden olmaktadır. Astım tanısı konulmasında indirekt testler direkt testlere göre daha duyarlıdır. Diğer bir ifade ile indirekt test pozitifliği daha güçlü bir şekilde astım tanısını telkin eder. Direkt testlerin ise seçiciliği daha yüksektir ve direkt testin negatif olması, hastada astım tanısından uzaklaştırır. Direkt

Tablo III. Bronş provokasyon testlerinin yöntemleri ve testlerde kullanılan fiziksel ve kimyasal uyaranlar

Direkt	İndirekt
Farmakolojik	Farmakolojik
Kolinerjik	Adenozin (AMP)
Asetilkolin	Taşikininler (sp, nka)
Metakolin	Bradikinin
Karbakol	Metabisülfid/ SO ₂
Histamin	Fiziksel veya kimyasal
Lökotrien C4/D4/E4	Egzersiz
Prostaglandin D2/F2α	Ökapnik hiperventilasyon (EHV)
	Ozmotik
	Hipertonik aerosol (hipertonik salin)
	Hipotonik aerosol (distile su)
	Hipertonik kuru toz (mannitol)

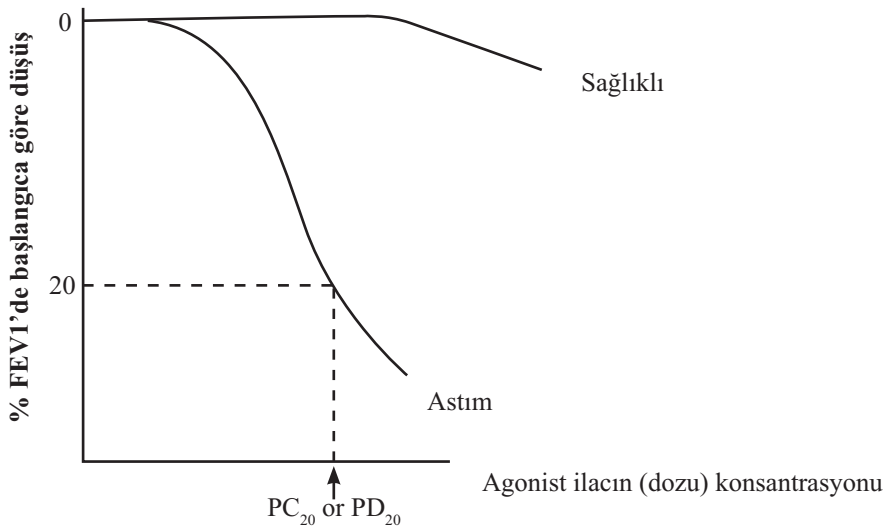
testlerin duyarlılığı düşüktür, çünkü astım dışında kistik fibrozis, bronşiektazi, konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda da pozitif olabilir.

Bronş provakasyon testlerinin mekanizmaları farklı olduğu için birbirleri ile karşılaştırmaları doğru değildir. Örneğin bir kişinin metakolin testi pozitif olabilirken egzersiz testi negatif olabilir.

Bronş provakasyon testleri yapılmadan önce acil durumlar için gerekli ilaçlar bulunmalı (oksijen, inhaler, nebulizatör, bronkodilatörler, adrenalın, atropin ve steroid gibi) ve tansiyon aleti, pulse oksimetre, aspiratör, laringoskop, entübasyon tüpleri, aspirasyon sondaları gibi aletler ve sarf malzemeleri hazır bulundurulmalıdır.

Metakolin testi

Metakolin, kolinerjik bir ajandır ve solunum yollarında bronkokonstrüksiyona neden olur. Pratik uygulamada en çok kullanılan provakasyon testlerinden biridir. Test yapılmasına engel olabilecek bazı durumlar Tablo IV’te özetlenmiştir. Ayrıca hastanın testten önce bazı ilaçları belirli bir süre içinde kullanmamış olması gerekir (Tablo V). Test “tidal volüm yöntemi” ve “beş nefes yöntemi” olmak üzere iki farklı yöntemle yapılabilir. Testin başlangıcındaki FEV1 değeri referans alınarak yapılan seri ölçümlerde başlangıca göre %20 düşmeye neden olan metakolin konsantrasyonu belirlenmeye çalışılır. Bu konsantras-



Şekil 5. Sağlıklı ve astımlı bir kişinin bronş provakasyon testine verdikleri cevaplar

yon PC20 veya PD20 olarak isimlendirilir. Bronş duyarlılığı PC20 değerine göre derecelere ayrılabilir (Tablo VI).

Egzersiz test protokolü

Dolaylı bronş provakasyon metodlarından biridir. Bu test sırasında hasta altı dakika boyunca koşu bandında veya serbest olarak koşturulur veya bisiklete biner veya basamak inip çıkma egzersizi yapar. Amaç yaşa göre en yüksek kalp hızının %75-80 olan veya 200-yaş olan kalp hızında en az dört dakika egzersiz yapmasıdır. Egzersiz işlemi bittikten sonra 1, 3, 5, 10, 15 ve 20. dakikalarda ölçümler yapılır. Başlangıca göre %10 (%15)'lik düşme pozitif olarak kabul edilir.

Tablo IV. Metakolin testinin yapılmasının kesin ve göreceli kontrendikasyonları

Kesin
Ciddi havayolu darlığı (FEV1 < %50 veya <1.0 L)
Son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü veya inme
Kontrolsüz HT (sistolik >200 veya diyastolik > 100)
Aort anevrizması
Göreceli
Orta dereceli havayolu darlığı (FEV1 <%60 veya <1,5 L)
Kabul edilebilir spirometrik ölçümler yapamama
Gebelik
Emzirme
Kolinesteraz kullanımı (myastenia gravis)
Son iki ay içinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu
İlaç kullanan epilepsi hastası

Tablo V. Metakolin testinden önce kullanılmaması gereken bazı ilaçlar ve kullanılmamaları gereken süreler

Faktörler	Testten önce kesilmesi önerilen süre
Kısa etkili bronkodilatörler	8 saat
Uzun etkili inhale bronkodilatörler	48 saat
Antikolinergikler	24 saat
Orta etkili teofilin	24 saat
Uzun etkili teofilin	48 saat
β2 agonist tablet	12 saat
Uzun etkili β2 agonist	24 saat
Nedokromil sodyum	48 saat
Kromolin sodyum	8 saat
Lökotrien antagonisti	24 saat
Kafein(kahve, çay, kola, çikolata gibi)	Test günü

Tablo VI. Bronşiyal aşırı duyarlılığın (BHR) PC20 değerine göre sınıflandırılması

PC20	Yorum
>16	Normal
4-16	Sınırdaki BHR
1-4	Hafif BHR (Pozitif)
<1	Orta-Ağır BHR

Bu testler dışında araştırma amacıyla hastaların allerjisi olduğu bilinen maddelerle spesifik bronş provakasyon testleri yapılabilir. Ancak bu testler oldukça riskli testlerdir ve entübasyon ve yoğun bakım koşulları dahil her türlü müdahale olanağı sağlandıktan sonra deneyimli kişilerce yapılmalıdır.

PEF Değişkenliği

PEF değerleri, spirometre dışında PEF metre adı verilen basit ve ucuz aletlerle de ölçülebilir. Bu aletler özel bir donanım gerektirmediği için ev, okul ve iş yeri gibi pek çok ortamda PEF ölçümü yapılabilir. Uzun süreli ölçümlerdeki değeri konusunda tartışmalar olsa da, kısa dönemli ölçümlerde ve özellikle atak durumlarında solunum sıkıntısının şiddetinin değerlendirilmesi için kullanımı çok faydalıdır. PEF ölçümleri astım takibi dışında bronş aşırı duyarlılığı olup olmadığını göstermek için de kullanılabilir. Sağlıklı kişilerde sabah ve akşam ölçülen PEF sonuçları birbirine yakındır ve aralarındaki fark %20'den azdır. Sabah ve akşam PEF değerleri arasındaki fark %20'den fazla ise veya belirli bir dönemde ölçülen PEF değerlerinin en yükseği ile en düşüğü arasındaki fark %20'den fazla ise bronş aşırı duyarlılığından bahsedilebilir. Ölçüm için hastalar sabah üç kez üfleme yaparlar ve en yüksek değer sabah PEF değeri olarak kabul edilir. Aynı işlem akşam da tekrarlanır ve akşam PEF değeri belirlenir. PEF değişkenliği aşağıdaki formüle göre hesaplanır. Astımlı bir hastanın PEF takibi Şekil 6'da görülebilir.

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

Akciğer kapasiteleri ve hacimleri

Dinlenme sırasında normal bir solunumda inspire ve ekspire edilen hava hacmi "tidal volüm" olarak isimlendirilmektedir. Normal bir inspiryumdan sonra

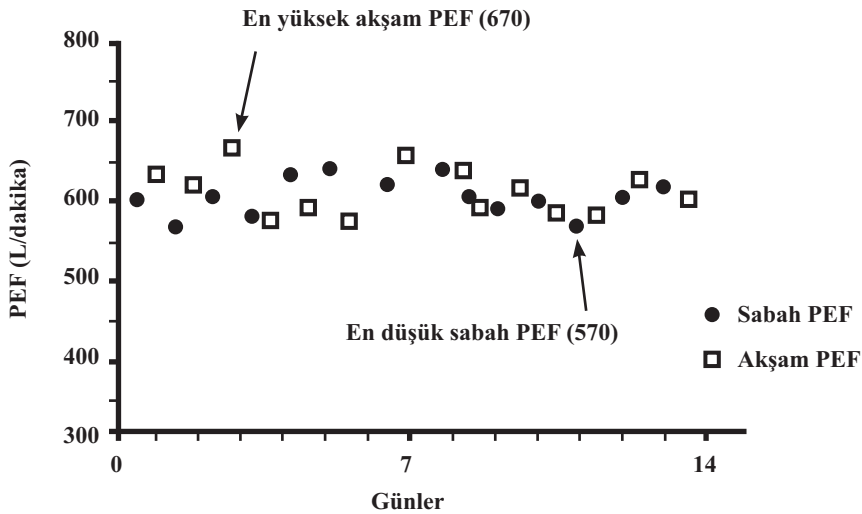
zorlu bir inspiryumla bir miktar daha hava alınabilir. Benzer şekilde normal bir ekspiryumdan sonra zorlu bir ekspiryumla bir miktar daha hava çıkarılabilir. Bu hacimlerin çeşitli kombinasyonları akciğer kapasiteleri olarak isimlendirilmektedir. Şekil 7’de akciğer kapasite ve hacimleri ve açıklamaları görülebilir.

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

Akciğer hacimleri büyük hava yollarındaki değişimlerden çok, küçük hava yollarındaki değişimlerden etkilenirler. Küçük hava yollarında obstrüksiyon

Tablo VII. Akciğer hacimlerine göre ostrükrif ve restriktif akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısı

	OBSTRÜKTİF	RESTRİKTİF
TLC	Normal veya hafif artmış	Azalmış
RV/TLC	Artmış	Normal, artmış, azalmış
RV	Artmış	Azalmış, normal
FEV1/FVC	Azalmış	Normal veya hafif artmış
Raw, sRaw	Artmış	Normal
Gaw, sGaw	Azalmış	Normal



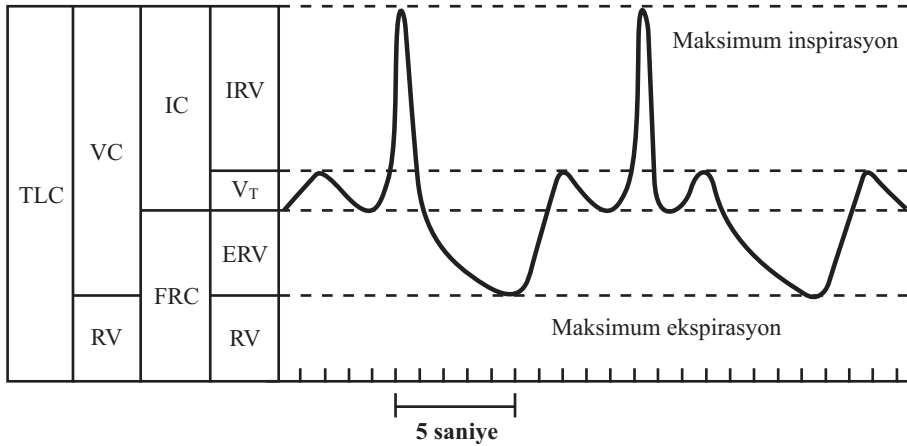
Şekil 6. Astımlı bir hastanın 14 günlük PEF takibi.

olması durumunda akciğer hacimlerinde artma tespit edilir. Tedavi ile bazen zorlu ekspiratuvar akımlarda düzelme olmamasına rağmen akciğer hacimlerinde düzelme tespit edilebilir. Bu küçük hava yollarında obstrüksiyonun düzelmesi ile ilişkilidir.

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

Havayolu iletkenliği ve Direnci

Ağız ile alveoller arasındaki birim hava akımı oluşturmak için gerekli olan basınç “rezistans(R)” olarak isimlendirilir. Rezistans ile akciğer hacimleri arasında doğrusal olmayan bir ilişki vardır. Hava yollarında birim basınç farkı ile oluşan akım “iletkenlik(Gaw)” olarak isimlendirilir ve $1/R$ formülü ile hesap-



TLC : Total Akciğer Kapasitesi (Derin inspiryum sonrasında akciğerdeki toplam hava hacmi)

VC : Vital Kapasite (Derin inspiryum sonrası ekspire edilebilen maksimum hava hacmi)

RV : Rezidüel Volüm (Maksimal ekspiryum sonrası akciğerde kalan havanın hacmi)

IC : İnspiratuvar Kapasite (Zorlu inspiryumla alınabilecek maksimum hava hacmi)

FRC : Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (Normal solunum sırasında ekspiryumdan sonra akciğerlerde kalan hava hacmi)

IRV : Inspiratuvar Rezidüel Volüm (Normal solunum sırasındaki inspiryumdan sonra akciğerlere alınabilecek hava hacmi)

VT : Tidal Volüm (Normal solunum sırasında inspire ve ekspire edilen hava miktarı)

ERV : Ekspiratuvar Rezidüel Volüm (Normal solunum sırasındaki ekspiryumdan sonra akciğerlerden çıkarılabilecek hava hacmi)

Şekil 7. Akciğer kapasiteleri ve hacimleri

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

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

Kaynaklar

1. Anderson SD. Indirect challenge tests airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138: 25S-30S .
2. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166; 111-117.
3. Busse WW. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138; 4S-10S.
4. Cockcroft DW. Direct challenge tests airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138: 18S-24S.
5. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161; 309-329.
6. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al; ATS/ERS Task Force. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J.* 2005; 26: 153-161.
7. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al; ATS/ERS Task Force. *Eur Respir J.* Standardisation of spirometry. 2005; 26: 319-338.
8. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005; 26: 511-522.

ASTIM ATAĞI KLİNİĞİ VE TEDAVİSİ

Ümit Murat Şahiner*, Cansın Saçkesen**

Giriş

Astım çocukluk çağının en sık görülen kronik akciğer hastalıkları arasında yer alır. Havayollarının kronik enflamatuvar bir hastalığıdır, birçok hücre ve hücrel eleman hastalık gelişiminde rol alır. Kronik havayolu enflamasyonu sonucunda havayollarında aşırı duyarlılık meydana gelir ve bunun sonucunda tekrarlayan vizing (hışıltı), nefes darlığı, öksürük atakları ortaya çıkar. Tüm dünyada yaklaşık 300 milyon astım hastası olduğu bilinmektedir. Değişik toplumlarda astım sıklığı %1-18 arasında değişmektedir. Ankara'da Hacettepe Üniversitesi'nce yapılan bir çalışmada 9-11 yaş arası okul çocuklarında astım sıklığı %6.9 olarak bulunmuştur. Hasta ve toplum açısından bakıldığında astım kontrolü ve tedavisi oldukça pahalıyken tedavi edilmemiş astımın maliyeti daha da yüksektir.

Astım alevlenmesi veya atağı mevcut rehberlere göre nefes darlığı, öksürük, vizing ve göğüste sıkışma hissi ile karakterizedir ve astım semptomlarında ani veya ilerleyici olarak kötüleşme olması olarak tanımlanmaktadır. Havayolundaki darlığın şiddeti solunum fonksiyon testlerinden FEV1 (zorlu ekspiryum birinci saniye hacmi) ve PEF (ekspiryum zirve akım hızı) ölçümü ile belirlenebilir. Atak şiddeti değerlendirmede FEV1 ve PEF ölçümleri semptomlara göre daha güvenilir belirteçlerdir. Astımlı hastalarda atak sıklığını belirleyen etkenler arasında altta yatan hastalığın şiddeti ve kontrol altında olup olmaması yanında, sigara dumanı ile karşılaşmak, hava kirliliği, duyarlı olunan allerjene maruziyetin arttığı çevresel koşullar, obezite, gastroözefageal reflü, kronik sinüzit gibi komorbid durumlar ve emosyonel faktörler de önem taşımaktadır. Hastalığı kontrol altında olan ve inhale kortikosteroid kullanan hastalarda atak gelişme riski azdır. Ancak kontrol altında olan astımlılarda bile tetikleyicilerle atak gelişebileceği unutulmamalıdır.

* Çocuk İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı

** Pediatri doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı

Astım Ataklarının Nedenleri

Hem çocuklarda hem de erişkinlerde astım ataklarının en başta gelen nedeni olarak virüsler ön plana çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar okul çağı çocuklarının yaklaşık %80'ininde vizing ataklarında sorumlu etken olarak virüsler gösterilmiştir. Bebeklik döneminde bronşiyolit ataklarına en çok neden olan respiratuvar sinsityal virüs (RSV) iken 2-17 yaş arası çocuklarda vizing sırasında en sık gösterilen etken rinovirüslerdir. Rinovirüsler genetik olarak A, B ve C alt tiplerine ayrılır. En sık astım ataklarından sorumlu olan C tipidir. Respiratuvar sinsityal virüs çocukluk çağı bronşiyolitinde en başta gelen etkidir. İki yaş üstü çocuklarda ise görülme sıklığı hızla azalmakta ve ilk sıraya rinovirüsler geçmektedir. İnfluenza virüsü de akut astım ataklarını tetiklemekte önemli bir risk faktörüdür. Bu virüslere ilave olarak koronavirüsler, insan metapnömovirüsleri, parainfluenza virüsleri, adenovirüsler, bokavirüsler de akut astım ataklarına neden olabilmektedir. Daha az sıklıkla mikoplazma ve *klamidya* türlerinin de astım ataklarına yol açabildikleri bilinmektedir.

Duyarlı olunan allerjenle karşılaşma, yol açtığı inflamatuvar ve immünolojik olaylar nedeniyle astım atağı gelişmesine yol açan risk faktörlerinden biridir. Antijen ile karşılaşma yanında eş zamanlı viral enfeksiyon varlığında sinerji oluştuğu ve astım atak riskinin yaklaşık 20 kat arttığı gösterilmiştir.

Virüsler ve duyarlı olunan allerjen ile karşılaşmak havayollarında eozinofil veya nötrofil ağırlıklı enflamasyona yol açarak veya var olan enflamasyonu artırarak etki etmektedir. Bunun yanında soğuk hava, egzersiz ve emosyonel stres bronkospazm yaparak astım atağını tetiklemektedir. Sigara dumanında var olan birçok madde ise hem bronkospazmı hem de enflamasyonu tetikleyerek atakları başlatmaktadır. Astım ataklarına yol açan nedenler Tablo I'de görülmektedir.

Atak Tedavisine Genel Yaklaşım

Astım ataklarında tedaviye atak şiddetlenmeden, erken evrede başlamak en önemli başarı kriteridir. Tedaviye erken başlayabilmenin ön koşulu ise hastaya astım hakkında yeterli eğitim verilmesi, atak anında nasıl davranacağı, hangi ilaçları, hangi doz ve sıra ile kullanacağı hakkında yazılı bir eylem planının verilmesidir.

Atak semptomları başladığında hemen inhale kısa etkili β_2 reseptör agonisti (KEBA; örneğin salbutamol, terbutalin) kullanmaları önerilmelidir.

Ekspiryum zirve akım hızı (*Peak expiratory flow*, PEF) ölçer (PEFmetre) cihazı kullanabilecek büyük çocuklara PEF ölçümleri yapmaları önerilebilir.

Tablo 1. Çocuklarda astım alevlenmesine sık neden olan etkenler

-
- A. Virüsler
 - Rinovirüs
 - Respiratuvar sinsityal virüs
 - Influenza virüs
 - Korona virüs
 - İnsan metapnömovirüs
 - Parainfluenza virüsleri
 - Adenovirüsler
 - Bokavirüsler
 - B. Bakteriler
 - Mikoplazma pnömonia*
 - Klamidya pnömonia*
 - C. Allerjen ile karşılaşmak
 - Ev tozu akarları
 - Polenler
 - Kedi ve köpek epitel ve tüyleri
 - Mantarlar
 - Hamam böceği
 - Besinler
 - D. Sigara dumanı
 - E. Soğuk hava
 - F. Egzersiz
 - G. Emosyonel nedenler
 - H. İlaçlar
 - I. Keskin kokular
-

Hastanın semptomsuz olduğu dönemlerde yapılan kayıtlarla kıyaslandığında:

- 1) $PEF < \%80$ ve hastanın semptomları hafifse hasta KEBA alarak rahatlayabilir, ancak mutlaka PEF ölçümleri ile takibi gerekir.
- 2) Hasta hem semptomlu hem de $PEF \%50-79$ ise acilen KEBA almalı ve hemen doktoru ile temasa geçmelidir.
- 3) $PEF < \%50$ ise hastaya acilen tedavi başlanması ve izleminin mutlaka hastane koşullarında yapılması gerekmektedir.

Orta ve ağır şiddette ataklarda doktor kontrolünde kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanarak iyi yanıt alınır.

Ataklara neden olduğu düşünülen özgül allerjenlerin veya özgül olmayan tetikleyici faktörlerin uzaklaştırılması gerekir.

Ağır astım atağı riski taşıyan hastalar ayrıntılı bir hikaye ve fizik muayene ile belirlenmeli ve tedavileri yatırılarak, gerekirse de yoğun bakım koşullarında yapılmalıdır. Ağır atak ile başvuran hastalarda mutlaka ağır atak riskini artıran etkenler de hemen sorgulanmalı ve hastanın atak tedavisi bu bilgiler ışığında dikkatle planlanmalıdır. Önceden atak nedeniyle yoğun bakım yatış hikayesi

veya entübe edilme hikayesi olanlar hiç bekletilmeden hemen yoğun bakımda tedavi altına alınmalıdır (Tablo II).

Bronkodilatörlere yanıt değişken olabilir ama bronkodilatör sonrası fizik muayene bulguları veya objektif bir kriter olan SaO_2 'de düzelme olmaması durumunda hastaneye yatış düşünülmelidir.

Atakta erken dönemde oral sistemik kortikosteroid başlanması tedaviyi olumlu etkiler.

Akut astım alevlenmelerinin birçoğu viral enfeksiyonlar nedeni ile ortaya çıktığından genellikle antibiyotik tedavisine gerek yoktur.

Astım Ataklarında Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme

Astım alevlenmesinde atak şiddetinin belirlenmesi tedavi planının yapılması açısından çok önemlidir. Atak şiddetinin belirlenmesinde semptomlar, fizik muayene bulguları, oksijen satürasyonu, solunum fonksiyon testleri ve yapılması mümkün ve gerekli ise kan gazı değerleri kullanılır. Ataklar esnasında ekspiryumda hava akım hızında azalma görülür. Bu azalma beş yaş ve üzeri çocuklarda solunum fonksiyon testi ile veya PEFmetre denilen zirve akım hızı ölçer ile belirlenebilir. Semptomların şiddeti ile bronşlardaki daralmanın şiddeti her zaman örtüşmeyebilir. Her hastada mümkünse oksijen satürasyonu bakılmalıdır. Yaşı uygun olan (beş yaş üstü) çocuklarda solunum fonksiyon testleri, gerekirse akciğer grafisi, enfeksiyon ilişkili durumlarda tam kan sayımı ve ağır olgularda kan gazı değerlendirmesi de istenebilecek tetkikler arasındadır. Beş yaş altı çocuklarda vizingin diğer yaş gruplarına göre çok daha sık görülmesi, kliniğin çok kısa sürede kötüleşme riski olması ve ayrıca

Tablo II. Ağır astım atağı için risk faktörleri

-
- Entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirmiş ağır astım atağı geçirme hikayesi
 - Son bir yılda astım nedeni ile acil servise başvuru ya da hastaneye yatırılma hikayesi
 - Halen oral kortikosteroid tedavisine devam ediyor olmak veya bu tedaviyi yakın zamanda bırakmış olmak
 - Aşırı β_2 agonist kullanımı (özellikle ayda bir kutudan fazla salbutamol inhaler veya eşdeğeri ilaç kullanmak)
 - İnhaler kortikosteroid kullanmayan hastalar
 - Psikiyatrik hastalık ya da psikososyal bozukluk, sedatif kullanımı
 - Tedaviye veya yazılı tedavi planına uyumsuzluk hikayesi
 - Komorbid hastalıklar (Kistik fibrosis, bronşiektazi, kardiyovasküler hastalıklar gibi)
-

solunum fonksiyon testlerinin yapılamaması nedeniyle atak şiddetinin belirlenmesi diğer klinik ve objektif parametrelerce yapılabilir. Bu nedenle beş yaş altı çocuklarda atak tedavisi ve izleminde dikkat edilmesi gereken noktalar ayrı bir başlık altında bölüm sonunda daha ayrıntılı anlatılmıştır.

Fizik Muayene: Kısa bir öykü alınmasını takiben fizik muayene yapılmalıdır. Özellikle yaşı küçük olan çocuklarda atak şiddetinin değerlendirilmesinde en önemli parametrelerden birisidir. Öncelikle hastanın genel durumuna karar verilmelidir. Hastanın solunum sayısı, solunum sesleri, öksürük ve vizingi, nabızı, siyanoz varlığı, pulsus paradoksus olması, konuşma güçlüğü ilk anda değerlendirilmelidir. Yardımcı solunum kaslarının kullanımı da atak şiddetinin önemli göstergelerindendir. Tablo III'te atak şiddeti belirlenirken yararlanılan klinik (subjektif) ve laboratuvar (objektif) parametreler gösterilmiştir.

Pulse Oksimetre: Çocukta hipoksemi olup olmadığını belirlemek için öncelikle yapılması gereken işlemlerdendir. Ayrıca hastanın monitörize edilmesi sürekli takip ve tedavi cevabını değerlendirmede de önemlidir. Amaç oksijen saturasyonunu (SaO₂) %95 ve üzerinde tutmaktır. Arter kan gazı ölçümü atak tedavisinde nadiren gereklidir. Tedaviye rağmen saturasyonu yükselmeyen, entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda kan gazı incelemesi gerekli olabilir.

Solunum Fonksiyon Testi ve PEF Ölçümü: Çocuklarda havayolu obstrüksiyonunun derecesi ile klinik bulgular her zaman birebir örtüşmez. Bu nedenle beş yaş ve üzeri olan çocuklarda solunum fonksiyon testlerinin yapılması bronkospazmın derecesinin ortaya konması açısından önemlidir. Burada unutulmaması gereken bir nokta iyi bir solunum fonksiyon testinin ancak uygun teknik, hasta eforu ve hastanın teste gösterdiği uyum ile ilgili olmasıdır. Solunum fonksiyon testlerinde bakılan en önemli parametre FEV₁ (*Forced expiratory volume in first second*) değeridir. FEV₁ veya PEFmetre ile ölçülen PEF (*Peak expiratory flow*) solunum yollarındaki darlığın şiddeti hakkında önemli bilgiler verir. Spirometre ile belirlenen FEV₁ ölçümleri PEFmetre ile belirlenen PEF'e göre her zaman daha güvenilirdir. Bu ölçümlerin izlem ve atak şiddeti belirlenmesinde güvenle kullanabilmesinin en önemli şartı, hastaların solunum testlerine uyum göstermesi ve her ölçümde aynı eforla testi gerçekleştirmesidir.

Akciğer Grafisi: Atak tedavisinde ilk olarak akciğer grafisinin istenmesi gereksizdir. Çekilmesi durumunda çoğu zaman bilateral havalanma artışından başka bir bulgu yoktur. Ancak tedaviye rağmen klinik ve laboratuvar bulgula-

rında düzelme olmayan, dinlemekle hemitoraksar arasında havalanma farkı tesbit edilen ve pnömoni şüphesi olan olgulara akciğer grafisi çekilmelidir. Böylece pnömotoraks, atelettazi ve pnömonik infiltrasyon varlığı araştırılabilir. Ön-arka grafi beraberinde yan akciğer grafisinin de çekilmesi önerilir. Böylece ön-arka grafide görülmeyen atelettaziler yan grafide saptanabilir.

Atak Şiddetinin Belirlenmesi

Atak şiddetinin belirlenmesi uygulanacak tedavi seçiminde önemlidir. Semptomlar ve laboratuvar parametrelerinin birlikte değerlendirilmesi ile belirlenir. Solunum fonksiyon testlerini yapamayan çocuklarda semptomlar ve pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu ölçümü büyük önem taşır. GINA (*Global Initiative for Asthma*) ve NAEPP (*National Asthma Education and Prevention Programme*) rehberleri arasında atak şiddeti sınıflandırmasında PEF değerleri açısından farklılık bulunmaktadır. NAEPP rehberinde $PEF \geq \%70$ ise hafif atak, $\%40-69$ ise orta atak ve $<\%40$ ise ağır atak olarak kabul edilmektedir. GINA rehberinde ise daha yüksek değerler kullanılmaktadır. Astım şiddeti sınıflamasının gösterildiği Tablo III, GINA rehberi esas alınarak hazırlanmıştır.

Evde Atak Tedavisi

Hafif ataklar (PEF değerinde $\%20$ 'den daha az düşme, gece uyanmaları ve kısa etkili β_2 -agonist kullanımında artma) genellikle hastane dışında tedavi edilebilir. Hasta birkaç doz inhaler bronkodilatör tedaviye yanıt verirse, acil servise başvurmadan tedavisi düzenlenebilir ve inhale kortikosteroid kullanmıyorsa bu tedaviye başlanabilir. Ayrıca, hastaya eğitim verilerek idame tedavisi gözden geçirilmelidir.

Bronkodilatörler: Hafif-orta şiddette ataklar için, kısa etkili inhaler β_2 -agonistlerin tekrar uygulanması (ilk bir saat için her 20 dakikada bir 2-4 püskürtme) önerilir. Birinci saatten sonra, gereken β_2 -agonist dozu atağın şiddetine bağlıdır. Hafif ataklar her 3-4 saatte bir 2-4 püskürtme, orta şiddette ataklar 1-2 saatte bir 6-10 püskürtme salbutamol tedavisine genellikle yanıt verir. Tedavi ayrıca hastanın bireysel yanıtına bağlı olarak da ayarlanmalıdır ve yanıt yoksa ya da hastanın hikayesiyle ilgili başka kaygılar varsa, hasta bir acil servise sevk edilmelidir.

Aracı tüp ile ölçülü doz inhaler (ÖDİ) verilerek hafif ve orta şiddette ataklarda nebulizere eşdeğer düzelme sağlanabilmektedir. Hastalar ÖDİ kullanabiliyor-

Tablo III. Atak şiddetinin belirlenmesi

	Hafif	Orta	Ağır	Solunum yetmezliği-solunum durması
Semptomlar				
Nefes darlığı	Yürürken Yatabilir	Konuşurken Oturmayı tercih eder	Dinlenirken Öne doğru eğilir	
Konuşma	Uzun cümle	Kısa cümle	Sözcük	
Bilinç	Ajite olabilir	Genellikle ajite	Genellikle ajite	Uykulu, konfüze
Solunum sayısı*	Artmış	Artmış	>30/dak	
Yardımcı solunum kasları ve suprasternal retraksiyon	Genellikle yok	Genellikle var	Genellikle var	Paradoksik torako-abdominal hareket
Vizing	Orta, sıklıkla sadece ekspiryum sonunda	Yüksek, ekspiryum boyunca	Genellikle yüksek, inspiryum ve ekspiryum boyunca	Vizing yok Sessiz göğüs
Nabız / dak†	<100	100-120	>120	Bradikardi
Paradoks nabız	Yok <10 mmHg	Olabilir 10-25 mm Hg	Sıklıkla var >25 mmHg (erişkin) 20-40 mm Hg (çocuk)	Olması solunum kaslarının yorgunluğunu gösterir
Fonksiyonel değerlendirme				
PEF	>%80	%60-80	<%60 (<100 L/dak, erişkin)	
İlk bronkodilatörden sonra en iyi değer %'si			veya bronkodilatöre yanıt<2 saat	
PaO₂	Normal, Genellikle gerekmez	>60 mm Hg	<60 mm Hg Siyanoz olabilir	
ve/veya		<45 mm Hg	>45 mm Hg	
PaCO₂	<45 mm Hg		Solunum yetmezliği olabilir	
SaO₂ (oda havasında)	>%95	%91-95	<%90	

*Hiperkapni (hipoventilasyon) adolesan ve erişkinlerde nadiren görülürken küçük çocuklarda daha sık rastlanır

PaO₂: Arteriyel Oksijen basıncı, **PCO₂:** Karbon dioksit parsiyel basıncı, **PEF:** Ekspiryum zirve atım hızı, **SaO₂:** Oksijen saturasyonu

*Uyanık çocukta solunum sayısının normal sınırlar †Çocuklarda kalp hızının normal sınırları:

<2 ay <60/dak, 2-12 ay<160/dak, 2-12 ay<50/dak, 1-2 yaş<120/dak, 1-5 yaş <40/ dak, 2-8 yaş <110/dak, 6-8 yaş <30/dak

sa, bu uygulama yolu en maliyet-etkin yoldur. Ancak ataklar sırasında çocukların kuru doz veya ölçülü doz inhaler ilaçları çekme eforları belirgin olarak azalır, bu nedenle ölçülü doz inhaleri mutlaka aracı bir maske kullanarak almaları ve eğer ilacı yeterli eforla alamadığı düşünülüyorsa vakit kaybetmeden hemen nebülizer ile nebül formundaki kısa etkili β 2-agonist ile tedaviye devam edilmesi önerilir. Kısa etkili inhaler β 2-agonist ile tam bir yanıt sağlanırsa (PEF değerinin beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin %80'inin üzerine çıkması) ek ilaca gerek yoktur ve yanıt 3-4 saat sürer. Semptomlar düzeldikten sonra kısa etkili inhaler β 2-agonist kesilmelidir.

Kortikosteroidler: Oral kortikosteroidler (0.5-1 mg/kg/gün prednizolon ya da eşdeğeri) atakların tedavisinde, özellikle de kısa etkili inhaler β 2-agonistlere yanıt alınamadığında kullanılmalıdır. Kısa süreli sistemik kortikosteroid ile yan etkiler ortaya çıkan hastalarda halen almakta oldukları inhale kortikosteroid dozunun dört katına çıkılması ile de etkili sonuçlar alınabildiğine yönelik yayınlar olmakla birlikte bu uygulama astım tedavi rehberlerinde rutin olarak yer almamaktadır. Hasta bronkodilatör tedaviye yanıt vermiyorsa, hava yolu obstrüksiyonu devam ediyorsa, özellikle de yüksek riskli bir gruptaysa, vakit kaybetmeden bir acil servise nakil tavsiye edilir.

Hastanede Atak Tedavisi

Astım atakları şiddetli olduğunda hayatı tehdit edicidir ve tedavisi acil servise yürütülmelidir. Şekil 1'de acil servis ve hastanede akut astım atağında izlenecek tedavi şeması görülmektedir.

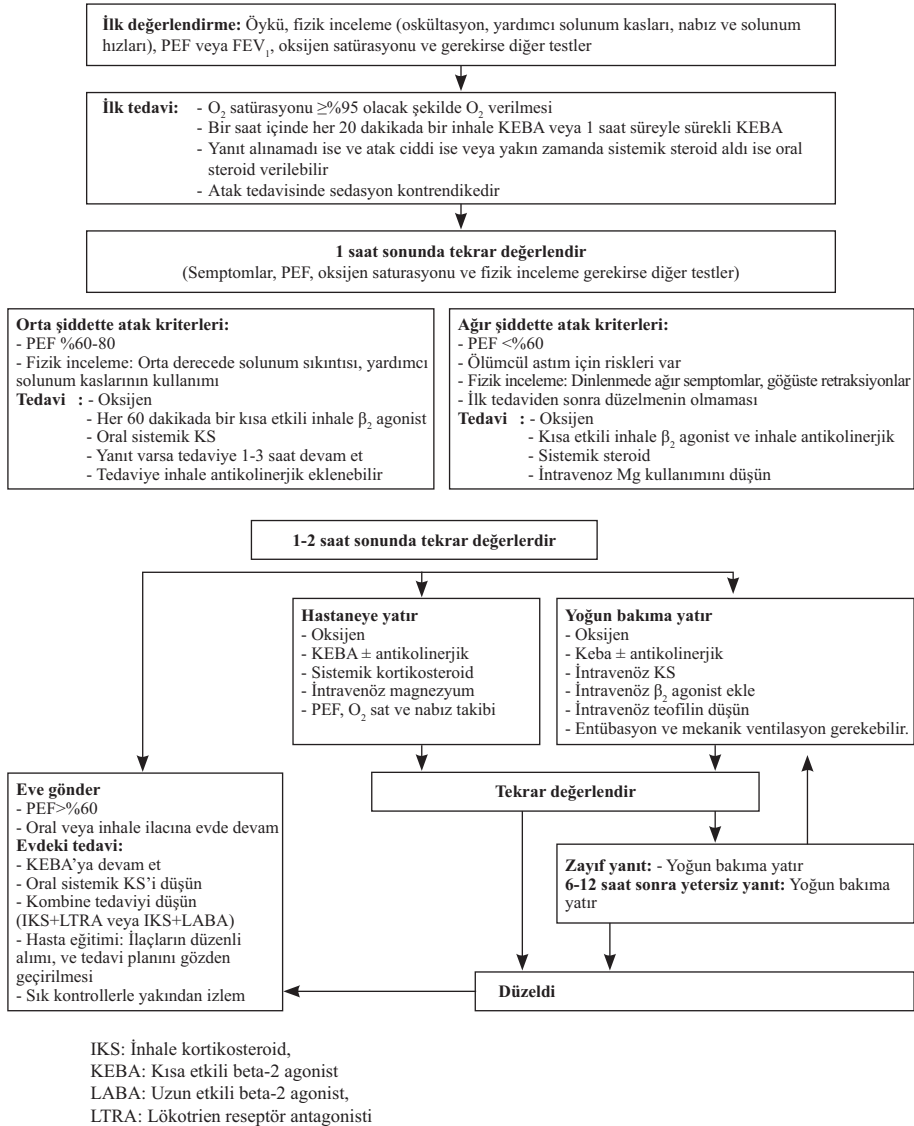
Tedavi

Acil servise başvuran hastalarda atak tedavisinde oksijen, kısa etkili inhaler β 2-agonistler (salbutamol); ağır ataklarda ise inhale antikolinergik (ipratropium bromide) ve sistemik kortikosteroid kullanılır. Daha ağır vakalarda ise entübasyon öncesi magnezyum sülfat ve *helioks* verilebilir.

Oksijen: Çocuklarda solunum fonksiyon testleri çoğunlukla yapılamadığından pulse oksimetre ile izlem özellikle önemlidir. Oksijen saturasyonunu %95'in üzerinde tutacak şekilde nazal kanül, maske veya hudla oksijen verilmelidir, %92'nin altında bir saturasyonun da hospitalizasyon için iyi bir belirteç olduğu unutulmamalıdır. Küçük çocuklarda ağır solunum obstrüksiyonunda %100

O₂ tedavisi ile PaCO₂ artabilir, bu nedenle SaO₂≥95% olacak şekilde O₂ tedavisine optimum düzeyde devam edilmesi tercih edilmelidir.

Kısa Etkili İnhaler β₂-agonistler: Kısa etkili β₂-agonistler atakta düzenli aralıklarla verilmelidir. Acil serviste 20-30 dakika ara ile üç kez inhale yolla gü-



Şekil 1. Acil servis ve hastanede akut astım atağında izlenecek tedavi şeması

venle verilebilir. Hazneli nebulizer maske oksijen kaynağına bağlanarak uygulandığında aynı anda O₂ tedavisi de verilmiş olacağından tercih edilmelidir. Beta-mimetikler kardiyovasküler sistem üzerinde etkilere sahip olduğundan atak sırasında salbutamol gibi selektif β 2-agonistler tercih edilmelidir.

Hafif-orta ataklarda aracı tüp ile ÖDİ formunda 4-12 püskürtme ile istenen dozda kısa etkili β 2-agonist verilebilir. Aracı tüp kullanamayan çocuklarda ve ağır ataklar sırasında nebul formda kısa etkili β 2-agonist verilmesi tercih edilmelidir.

Kısa etkili β 2-agonistlerin etkisi beş dakikadan daha kısa sürede başlar. Tekrarlayan dozlarda kullanıldığında bronşlarda yeterli genişleme sağlanmış olur. Hafif-orta şiddette atak geçiren çocukların çoğunda ilk bir saat üç kez kısa etkili β 2-agonist verilmesi sonunda atak semptomlarında belirgin düzelme sağlanır ve bu çocukların tedavisine evde devam edilebilir.

Ağır ataklarda rutin tedavide damar yolundan β 2-mimetik verilmesinin inhale yola üstünlüğü gösterilememiştir. Bu nedenle rutin uygulamada intravenöz β 2-mimetik uygulanması önerilmez.

İpratropium Bromid: Acil serviste kısa etkili β 2-mimetiklere ilave olarak ipratropium bromide (0.25-0.5 mg nebulizer veya ÖDİ ile 4-8 puff) uygulandığında daha fazla bronkodilatör yanıt elde edilir. Çalışmalar kombinasyon tedavisinin ilaçların etkinliğini artırırken hastane yatışlarını azalttığını, PEF ve FEV1 değerlerini daha fazla düzelttiğini göstermektedir. Ancak acil servis sonrası yoğun bakım izleminde antikolinerjik tedavisine devam etmenin ek bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir.

Sistemik Kortikosteroidler: Orta ve ağır ataklarda sistemik kortikosteroid kullanımı bronkospazmın daha çabuk açılmasını sağlar ve gelecekte atak tekrarını önler. Hastaneye yatırılarak tedavisine devam edilen hastalarda da yatış süresini kısaltır.

Astımlı çocuklardaki ataklarda genellikle günde 0.5-2 mg/kg dozda oral steroidin 3-5 günlük kullanımı yeterlidir. Kürün sonunda kortikosteroid dozu azaltılmadan kesilebilir. Bazı çalışmalarda yüksek doz inhaler kortikosteroid kullanımı da etkin bulunmuş olmakla beraber maliyeti de düşünüldüğünde bu stratejinin önerilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Oral yolla ve intravenöz yolla verilen prednizolonun etkinlikleri benzerdir. Bu nedenle kortikosteroidlerin oral alabilen hastalara invaziv olmaması nedeniyle ağız yolu ile verilmeleri önerilmektedir.

Hastanın astımı her atakta ancak sistemik kortikosteroid tedavisi ile kontrol altına alınabiliyorsa hafif ataklarda dahi sistemik kortikosteroid tedaviye eklenmelidir.

İntravenöz Magnezyum Sülfat: Atak tedavisinde rutin olarak önerilmemekle birlikte tedaviye yanıt vermeyen çocuklarda hastane yatış oranlarını azaltmada yardımcı olduğu gösterilmiştir. Yaşamı tehdit eden atak hikayesi olan ve ilk bir saatlik tedavi sonrasında hala ağır atak bulguları devam eden hastalarda magnezyum sülfat tedavisi düşünülmelidir. Ağır ataklarda intravenöz $MgSO_4$ (25-75 mg/kg, maksimum 2 gram ve 20 dk'dan uzun süre infüzyon) verilebilir. Atak şiddeti hafif olan hastalarda etkinliği gösterilmemiştir. Magnezyum sülfatın beş yaş altındaki çocuklardaki etkinliği de araştırılmamıştır.

Helyum Oksijen Tedavisi (Heliox): Oksijene kıyasla düşük dansiteli helyum gazı daralmış bronşlarda gaz değişimini kolaylaştırır. Salbutamolün *heliox* veya sadece oksijen ile uygulanmasını karşılaştıran çalışmalarda bulunan sonuçlar çelişkilidir. Bu ilaçların standart atak tedavisinde kullanımı için daha fazla veriye gereksinim vardır.

Teofilin: Kısa etkili β_2 -agonistlerin etkinliği düşünüldüğünde, teofilinin akut ataktaki etkinliği çok zayıftır. Ancak çok ağır astım atağındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada, IV teofilinin ek fayda sağladığı gösterilmiştir. Bu ilaç, özellikle yavaş salınımlı teofilin ile uzun süreli tedavi uygulanan bireylerde, ciddi yan etkiler yaratabilmektedir ve bronkodilatör etkisi de β_2 -agonistlerinkinden daha azdır. Bu nedenlerle atak tedavisinde β_2 -agonist bronkodilatör, antiko-linerjik ve sistemik kortikosteroid tedavisine yanıt varsa tedaviye teofilin eklenmesine gerek yoktur.

Solunum Yetmezliği

Solunum yetmezliği bulguları gelişen hastalarda (konuşmakta zorlanan, bilin-ci bulanık, aşırı interkostal retraksiyonları olan ve $PCO_2 \geq 42$) gecikmeden entübasyon yapılmalı ve diğer tedavi seçenekleri de gözden geçirilmelidir.

Atak Tedavisinde Etkinliği Olmayan İlaçlar

Atak tedavisinde antibiyotik kullanımının, aşırı sıvı verilmesinin, göğüs fizyoterapisinin, mukolitik ve sedatiflerin yeri yoktur.

Epinefrin: Anafilaksi ve anjioödem akut tedavisinde etkilidir. Ancak anafilaksinin bulgularından biri de akut bronkospazm ise tedavide epinefrin yanında astım atak tedavisi de uygulanır.

Antibiyotikler: Beraberinde komorbid hastalıklar (sinüzit veya pnömoni gibi) eşlik etmediğinde atak tedavisinde antibiyotik kullanılmasına gerek yoktur.

Aşırı Hidrasyon: Ağır ataklarda damar yoluyla veya ağızdan yüksek hacimde sıvı verilmesinin yeri yoktur. Artmış solunum sayısı ve ağızdan beslenmenin azalması nedeniyle küçük çocuklarda dehidratasyon görülebilir. Bu durumda hasta monitörize edilerek sıvı replasmanı yapılabilir.

Göğüs Fizyoterapisi: Astım patogenezinde aşırı mukus yapımı yer almasına rağmen göğüs fizyoterapisinin bronşları açıcı bir etkisi yoktur. Hatta nefes darlığı ve vizingi olan hastada fizyoterapi solunum sıkıntısını daha da artırabilir.

Mukolitikler: Ataklar sırasında mukolitik ilaç kullanımından kaçınılmalıdır. Bu ilaçlar öksürük ve nefes darlığını artırabilirler.

Sedasyon: Sedatif ilaçların solunumu baskılayıcı etkilerinden dolayı akut astım atağı sırasında kullanımı kontraendikedir.

Hastaneye Yatış ve Taburcu Olma Kriterleri

Tedavi öncesinde FEV1 ya da PEF değerleri beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin %25'inin altında olan hastalar, ya da tedavi sonrası FEV1 ya da PEF değerleri beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin %40'ının altında olanlar hastaneye yatırılır.

Tedavi sonrası akciğer fonksiyonu beklenenin %40-60'ı olan hastalar, hastane dışında yakından izlenmesi ve uyumun sağlanması koşuluyla taburcu edilebilirler. Tedavi sonrası akciğer fonksiyonu beklenenin %60'ı olan hastalar taburcu edilebilirler.

Kısa etkili β_2 -agonistlere 3–4 saatten daha uzun aralıklarla gereksinim olması, $\text{SaO}_2 > \%95$ (oda havasında) olması, fizik muayenenin normal ya da normale yakın olması, PEF veya FEV1 değerinin %70'in üzerinde olması (kısa etkili β_2 agonistten sonra), hastanın taburcu olabileceğinin göstergeleridir.

Taburculuk Sırasında ve Sonrası İçin Öneriler

- 1) Erişkinlerde minimum 7-10 günlük, çocuklarda 3-5 günlük prednizolon kürü, kısa etkili β_2 -agonist eşliğinde önerilir.

- 2) Semptomatik ve objektif iyileşme hedef alınarak ve hastanın atak öncesi inhale kortikosteroid dozuna geri dönülünceye kadar kısa etkili β 2-agonist dozu tedricen azaltılır.
- 3) Eğer hasta inhale kortikosteroid kullanmıyorsa başlanmalı, kullanıyorsa devam etmelidir.
- 4) Yazılı astım tedavi planı gözden geçirilmeli, evde inhaler ilaç kullanma ve zirve akım hızı ölçme teknikleri gözden geçirilmelidir.
- 5) Ataklara neden olan tetikleyici faktörler saptanmalı ve bunlardan uzak durulması önerilmelidir
- 6) Hasta veya ailesi taburculuğun ilk 24 saati içinde doktorla temas konusunda eğitilmelidir. Solunum fonksiyonları en iyi değerine ulaşınca dek tedavinin devamını sağlamak amacıyla hasta ilk birkaç gün doktoru tarafından yakın izlenmelidir.

Beş Yaş Altı Çocuklarda Atak Tedavisi

Atak şiddetinin belirlenmesi, çocuklarda erişkinlere kıyasla daha güçtür. Çocuklar beş yaş altında solunum fonksiyon testlerine koopere olamazlar.

Çocuklarda solunum yollarının anatomik ve fizyolojik özellikleri solunum yetmezliğinin kolayca gelişmesi ve hızla ilerlemesine zemin hazırlar. Çocuklarda büyük solunum yollarında direnç fazla, ventilasyon kollateralleri az sayıdadır. Ayrıca düz kasların küçük solunum yollarına kadar uzanması, elastikiyetin az oluşu ve diyafragmanın mekanik dezavantajları da solunum yetmezliğini kolaylaştırır.

Çocuklarda ventilasyon perfüzyon özellikleri de kolay hipoksemi gelişmesine neden olur. Oksijen saturasyonunun %92'nin altında olduğu durumlarda yatırılarak tedavi edilmeleri önerilir.

Solunum yetmezliği düşünülen durumlarda arteriyel kan gazı bakılmalıdır. Ventilasyonu en iyi gösteren ölçüm PCO_2 'dir. PCO_2 normal bile olsa belirgin solunum yetmezliği olan çocuklarda yüksek risk açısından dikkatli olunmalıdır.

Bu yaş grubundaki çocuklarda evde astım atak tedavi planı olması son derece önemlidir. Çünkü beş yaş altı çocuklarda klinik kötüleşme diğerlerine oranla çok daha hızlı gerçekleşebilir. Genellikle üst solunum yolu virüsleri ile astım atakları tetiklenmektedir. Erken atak bulguları nefes darlığı ve vizingde artış;

gece öksürüklerinin artması; letarji veya azalmış egzersiz toleransı; beslenme gibi günlük aktivitelerin bozulması ve rahatlatıcı ilaçlar olan KEBA cevabının bozulması olarak ortaya çıkabilir.

Evde Atak Tedavisi

Maske veya Aracı Tüp ile İnhalasyon KEBA Tedavisi: Beş yaş altı çocuklarda tedavi iki püskürtme KEBA (200 µg veya eşdeğeri salbutamol) ile başlatılmalıdır. Gerekirse ilk saat 20 dk ara ile üç kez verilebilir. Çocuğun izleminde eğer üç saatten daha sık aralıklarla KEBA ihtiyacı oluyorsa ve bulgular 24 saatten fazla sürüyorsa acil hastaneye başvuru gerekebilir. Risk altında olanlar; bir yaş altında ve saatler içerisinde tekrarlayan KEBA ihtiyacı olan; akut olarak solunum sıkıntısı olan; inhale bronkodilatör ile semptomlarında belirgin düzelme olmayan ve KEBA kullanımı sonrası rahatlatma sürelerinin giderek kısaldığı çocuklardır.

Oral Steroid Kullanımı: Bu yaş grubunda ailenin evde oral steroid kullanımına başlaması, sadece uygun şekilde kullanacağından emin olunan ve doktoru ile tam bir iletişim içinde olan aileler için önerilmektedir. Bunun dışında böyle bir ihtiyaçta KEBA başlanarak hemen acile başvurmak daha uygun görülmektedir.

Astım Atak Şiddetinin Belirlenmesi: Bu yaş grubunda atak şiddetinin belirlenmesinde öncelikli olarak fizik muayene bulguları ve perkütanöz oksijen satürasyonu ölçümleri ön planda yer almaktadır (Tablo IV). Ajitasyon, bilinç bulanıklığı ve konfüzyon serebral hipoksemi bulgularıdır. Perkütan oksijen satürasyonunun %92 ve altında olması da hastaneye yatış ihtiyacını gösteren önemli bir parametredir.

Hastanede Atak Tedavisi: Bu yaş grubunda aşağıdaki durumlardan herhangi birisinin varlığında vakit kaybedilmeden hastanede tedaviye devam edilmelidir:

- 1) Üç defa 20 dakika ara ile verilen bronkodilatör (KEBA) tedavisine cevapsızlık
- 2) Takipne
- 3) Konuşmakta, bir şeyler içmekte zorlanan ve nefes darlığı çeken çocuk
- 4) Siyanoz
- 5) Subkostal retraksiyonlar
- 6) Oda havasında $\text{SaO}_2 < \%92$
- 7) Akut atak tedavisini evde verebilecek ortam ve beceriye sahip olmayan ebeveynler olması

Oksijen ve Bronkodilatör Tedavisi: Hipokseminin engellenmesi için maske ile oksijen tedavisine hemen başlanmalıdır. Eş zamanlı olarak KEBA verebilmek için maske ile oksijen verilirken bir taraftan da nebülize salbutamol maskenin haznesine eklenerek KEBA tedavisine de başlanabilir. Verilecek doz 0.15 mg/kg'dır. İlk bir saatte 20 dk ara ile üç doz verilir sonrasında ise ihtiyaca göre doz aralığı ayarlanır. Tedaviye iyi cevap alınması durumunda doz aralığı 3-4 saate kadar çıkılır. Yirmidört saatten uzun süren salbutamol ihtiyacı oral steroid verilmesini gerektirir.

Ciddi vakalarda ilk saat 20 dakika ara ile ikişer püskürtme ipratropiyum bromide de tedaviye eklenebilir.

Bu sırada çocuğun rutin olarak almakta olduğu kontrol edici idame tedaviye de aynen devam edilmelidir.

Oral Steroid Tedavisi: Ciddi ataklarda oral steroid tedavisinin de kullanılması gerekebilir. Burada önemli bir nokta steroidlerin, atak sırasında ne kadar erken başlanırsa o kadar etkin olacağıdır. Önerilen doz 1-2 mg/kg prednisolon şeklindedir ve iki yaş altında maksimum 20 mg, 2-5 yaş arasında ise 30 mg'dır. Yaklaşık 3-5 günlük bir tedavi genellikle yeterli olmaktadır ve doz azaltmadan direkt olarak kesilebilir.

Atak Sonrası İzlem

Yakın zamanda astım atağı geçiren çocuklar tekrar atak geçirme açısından risk altındadırlar ve tam düzelmenin sağlandığının izlenmesi, atağın nedeninin ortaya konması ve gerekirse idame tedavi ihtiyacının belirlenmesi gerekir. Çocuk acilden ayrılmadan önce aşağıdaki önerilerin yapılmış olması gerekir:

Tablo IV. Beş yaş altı çocuklarda astım atak şiddetinin belirlenmesi

Semptomlar	Hafif	Ağır*
Bilinç değişikliği	Yok	Ajitasyon, konfüzyon veya uyku hali
Başlangıç SaO ₂	≥%94	<%90
Konuşma	Cümleler	Kelimeler
Kalp hızı	<100/dakika	>200 dakika (0-3 yaş) >180 dakika (4-5 yaş)
Santral siyanoz	Yok	Olabilir
Vizing yoğunluğu	Değişken	Sessiz akciğer

*Bu semptomlardan herhangi birisinin varlığı ağır atağı gösterir

- 1) Astım atağını tetikleyen faktörlerin ve korunma yollarının aileye anlatılması, astım ve atak bulgularının öğretilmesi
- 2) Yazılı bir astım tedavi planı oluşturulması
- 3) Bronkodilatör ve evde devam edilecek oral steroid dozunun temin edilmesi
- 4) İnhalasyon tekniğinin anlatılması ve uygulanması
- 5) Gereğinde inhale kortikosteroid başlanması ve maske ile aracı tüp yazılması
- 6) Atak sonrası ilk hafta ve sonrasında kontrole çağırılması

Kaynaklar

1. Bisgaard H. Delivery of inhaled medication to children. *J Asthma* 1997; 34: 443-467.
2. Dolovich MB, Ahrens HC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005; 127: 335-371.
3. Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD, et al. Inhaled steroids in acute asthma following emergency department discharge (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 3.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. www.ginasthma.org.
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma in Children 5 years and younger (GINA) 2009. www.ginasthma.org.
6. Goggin N, Macarthur C, Parkin PC. Randomized trial of the addition of ipratropium bromide to albuterol and corticosteroid therapy in children hospitalized because of an acute asthma exacerbation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 1329-1334.
7. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest* 2002; 122: 624-628.
8. National Heart, Lung, and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Programme Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf.
9. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4.
10. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996; 90: 69-77.
11. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *BMJ* 1998; 317: 971-977.
12. Ream RS, Loftis LL, Albers GM, et al. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 2001; 119: 1480-1488.
13. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Pollack CV, Rowe B. Use of heliumoxygen mixtures in the treatment of acute asthma : a systematic review. *Chest* 2003; 123: 891-896.
14. 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.
15. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-1063.