

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

**İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN, ASTİM TANISINDA
SOLUNUM FONKSİYON TESTİNİN YERİNE
KULLANILABİLİR Mİ ?**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MERVE GÜRSES**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. EMİN METE**

DENİZLİ - 2015

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

**İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN, ASTİM TANISINDA
SOLUNUM FONKSİYON TESTİNİN YERİNE
KULLANILABİLİR Mİ ?**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MERVE GÜRSES**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. EMİN METE**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 01/10/2014 tarih ve 2014TPF040 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2015

Doç. Dr. Emin METE danışmanlığında Dr. Merve GÜRSES tarafından yapılan 'İskemik Modifiye Albümin (İMA), Astım Tanısında Solunum Fonksiyon Testinin Yerine Kullanılabilir mi ?' başlıklı tez çalışması 01.12.2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.


BAŞKAN

Doç. Dr. Emin Mete 

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Y. Zeynep ARAL 

ÜYE

Doç. Dr. Fatih Fırıncı 

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
20.12.2015


Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı 

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman bizlerle paylaşan ve tezimin her aşamasındaki katkılarından dolayı hatırlayacağım tez danışmanım Doç. Dr. Emin METE'ye,

Çalışmalarımızda bizi daima destekleyip huzurlu bir ortamda çalışmamızı sağlayan, bilgisini ve tecrübelerini her zaman bizlerle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aziz POLAT'a

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçen uzmanlık eğitimim süresince emekleri geçen, mesleki ve kişisel anlamda bana kattıkları değerler sayesinde iyi bir çocuk hekimi olmamı amaçlayan saygıdeğer hocalarıma,

Tezimin başındandan itibaren desteklerini esirgemeyen birlikte çalıştığım Dr.Sema YILDIRIM'a, Dr.Esin NURAY'a, Dr.Şefika BARDAK'a, Dr.Funda AKPINAR ve tüm asistan arkadaşlarıma ve yandal asistanlarımıza,

Ayrıca, her adımında yanımda olan, desteklerini ve sevgilerini her zaman hissettiren canım anneme, babama teşekkürü bir borç bilirim.

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve GÜRSES

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
ÖZET	X
SUMMARY.....	XI
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
ASTİM	3
TANIM	3
EPİDEMİYOLOJİ	3
PATOGENEZ	3
Astımda İnflamasyon	4
Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının Mekanizmaları	4
ETİYOLOJİ	5
KONAK FAKTÖRLERİ.....	5
Genetik	5
Obezite	6
Cinsiyet	6
ÇEVRESEL FAKTÖRLER	6
Alerjenler.....	6
Enfeksiyonlar	6
Sigara ve Hava Kirliliği	7
Diye	7
Egzersiz	7
ASTİM KLİNİK	7
Öykü	8
Fizik Muayene.....	8
Ayırıcı Tanı	8
Radyoloji.....	9
Eozinofil	9
Total Serum IgE	9
Serum Spesifik IgE	9
Balgam İncelemesi.....	9
Deri Testi	10
Solunum Fonksiyon Testleri (Spirometri)	10
Reversibilite	11
Değişkenlik/Variabilite	11
PEF.....	11
Bronş Provokasyon Testleri	12
BEŞ YAŞ ALTI ASTİM TANISI.....	13
Erken Geçici Hışiltı	13
Persistan Nonatopik Hışiltı	13
Persistan Atopik Hışiltı	14
Astım Prediktif İndeks	14
ASTİM SINIFLANDIRILMASI	15
ASTİM KONTROLÜ	15
ASTİM TEDAVİ	17
Alerjenden Kaçınma	17

Farmakoterapi.....	17
Astımda Farmakolojik Tedavi Prensipleri	19
İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN	19
GEREÇ YÖNTEM	22
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA	34
SONUÇLAR.....	47
KAYNAKLAR	49

KISALTMALAR

ABSU	:	Absorbans Ünite
AMP	:	Adenozin Mono Fosfat
AP1	:	Aktivatör Protein1
ARA	:	Akut Romatizmal Ateş
BPT	:	Bronş Provakasyon Testi
CK-MB	:	Kreatin Kinaz-MB
CRP	:	C Reaktif Protein
DTT	:	Dithiothreitol
EBB	:	Egzersize Bağlı Bronkospazm
EDTA	:	Etilendiamin Tetraasetik Asit
FDA	:	Food and Drug Administration
FEV1	:	Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Volümü
FVC	:	Zorlu Vital Kapasite
GINA	:	Global Initiative For Asthma
Ig E	:	İmmunglobulin E
IL-1 β	:	Interlökin 1 β
İKS	:	İnhaler Kortikosteroid
İMA	:	İskemi Modifiye Albumi
İSAAC	:	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
KAH	:	Kalp Atım Hızı
LABA	:	Uzun Etkili Beta 2-Agonist
LTB4	:	Lökotrien B 4
LTC4	:	Lökotrien C 4
LTD4	:	Lökotrien D 4
LTE4	:	Lökotrien E 4

LTRA	:	Lökotrien Reseptör Antagonisti
MEF25-75	:	Orta Ekspiratuar Akım Hızı
NF-κB	:	Nuclear Factor kappa B
OH⁻	:	Hidroksil
PEF	:	Ekspiryum Zirve Akımı
RSV	:	Respiratuvar Sinsitiyal Virüs
SFT	:	Solunum Fonksiyon Testi
SOD	:	Süperoksit Dismutaz
TH	:	T helper
TNF-α	:	Tümör Nekroz Faktör -α
VC	:	Vital Kapasite

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve remodelling.....	5
Şekil 2: Gruplar arasında test sonrası İMA değerleri.....	27
Şekil 3: Astım grubunda test öncesi ve sonrası İMA değerleri.....	28
Şekil 4: Astımlı grupta test sonrası FEV1, FEV1/FVC, MEF 25-75 değerleri	30

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Modifiye astım prediktif indeksi.....	14
Tablo 2. Tedavi öncesinde astım ağırlık derecesinin sınıflandırılması (0-4 yaş).....	15
Tablo 3. Tedavi öncesinde astım ağırlığının derecelendirilmesi (>5 yaş)	15
Tablo 4. Astım kontrolünün tanımlanması.....	16
Tablo 5. Astımda basamak tedavisi.....	19
Tablo 6. Astım ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	26
Tablo 7. Astım ve kontrol grubunun egzersiz testi öncesi FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75, oksijen saturasyon , İMA verileri.....	26
Tablo 8. Astım ve kontrol grubunun egzersiz test sonrası FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75, oksijen saturasyon, İMA verileri	28
Tablo 9. Astım ve kontrol grubunun egzersiz test öncesi ve sonrası FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75, oksijen saturasyon %, İMA değişim düzeylerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 10. Astım grubunda egzersiz testi sonrası FEV1, FEV1/FVC, MEF 25-75 değişim ve İMA düzeylerinin değerlendirilmesi.....	31
Tablo 11. Astım hasta grubunda solunum fonksiyon testi (SFT) pozitif bulgu saptanma süre değerlendirilmesi	31
Tablo 12. Test sonrası İMA değeri ile test sonrası bakılan FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75, oksijen saturasyonu, total Ig E ve eozinofil parametreleri arasındaki ilişki	32

ÖZET

İskemi modifiye albümin, astım tanısında solunum fonksiyon testinin yerine kullanılabilir mi ?

Dr.Merve GÜRSES

Astımlı çocuklarda solunum fonksiyon testi, 6 yaş altındaki hastaların çoğunda, etkin iletişimin sağlanamadığı çocuklarda, mental motor retardasyon durumlarında, sessiz akciğer tablosunun olduğu, ekspiryumun belirgin kısıtlandığı ağır astım ataklarında yapılamamaktadır. Solunum fonksiyon testi yapılamayan bu hasta grubunda objektif bir noninvaziv yeni tanı yöntemine ihtiyaç vardır. İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal oluşumu nedeniyle yapısında değişiklik meydana gelmiş albumine "iskemi modifiye albumin" (İMA) denilmektedir ve son yıllarda yeni bir iskemi belirteci olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda egzersiz provakasyon testi ile bronkospazm saptanan hastalarda, bronkospazma sekonder oluşan iskemi sonrasında serumda İMA düzeyleri incelenmiştir.

Çalışmaya yaşları 7-16 yaş arası olan 15'i erkek, 12'si kız toplam 29 astım hastası ile yaşları 6-16 yaş arası 17'si erkek, 14'ü kız olmak üzere toplam 34 sağlıklı çocuk alınmıştır. Araştırmamızda astım ve kontrol hastalarında egzersiz testi öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testi yaptırılıp serum İMA düzeyleri değerlendirildi. Grupların yaş ve cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, maksimum kalp atım hızına ulaşma süresi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ailede doktor tanılı astım öyküsü, aile atopi öyküsü ve deri prick testi pozitifliği oranlarında astım ve kontrol grubunda (sırasıyla $p:0,005$, $p:0,017$, $p:0,007$), eozinofil yüzde ve total Ig E oranlarında astım ve kontrol grubunda ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Grupların test öncesi solunum fonksiyon değerleri, oksijen saturasyon, İMA ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Test sonrası solunum fonksiyon testi değerleri, oksijen saturasyon, İMA değerleri açısından astım ile kontrol grupları arasında ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. FEV1 değeri hafif düzeyde azalan grupta test öncesi ve sonrası İMA değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,739$), FEV1 değeri orta ve ağır düzeyde azalan gruplarında test öncesi ve sonrası İMA

değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Egzersiz testi sonrası FEV1/FVC değeri hafif düzeyde azalan grupta test öncesi ve sonrası İMA değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,482$), FEV1/FVC değeri orta ve ağır düzeyde azalan gruplarında test öncesi ve sonrası İMA değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). MEF 25-75 değerlerinde test öncesi ve sonrası İMA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. SFT değerlerinde hafif düzeyde azalma olduğunda İMA değerinde anlamlı değişiklik olmazken, orta ve ağır düzeyde azalma olması halinde İMA değerinin astımlı hasta grubunda belirgin yükseldiği saptandı. Bu bilgiler ışığında orta ve ağır düzeyde bronkospazm olması durumunda daha belirgin hipoksi gelişmesi nedeniyle İMA değerlerinin daha yüksek saptanması İMA'nın bronkospazm ve/veya astım atağının şiddetinin belirlenmesinde kullanabileceğini düşünülmektedir.

Sonuç olarak egzersiz provakasyon testi ile bronkospazm sağlanan hastalarda İMA düzeyleri anlamlı yüksekti, bronkospazmın şiddetiyle İMA değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu durumda İMA değerinin sadece bronş hiperreaktivitesini değil astımın şiddetini de gösteren bir belirteç olabileceği sonucuna varıldı. Bu konuda daha geniş kapsamlı ve hasta sayısının fazla olduğu çalışmaya gerek vardır.

Anahtar kelimeler: Astım, çocuk, iskemi modifiye albümin, solunum fonksiyon testi

SUMMARY

Can ischemia modified albumin be used as respiratory function test in diagnosis of asthma ?

Dr.Merve GÜRSES

It is difficult to perform pulmonary function test in children with asthma especially in most of children below the age of 6, in children that cannot be communicated effectively, in children with mental and motor retardation, in severe asthma attacks with silent lung due to limited expiration. There is a need of objective and noninvasive new diagnostic marker in these patients. Albumin that develop after ischemia induced hypoxia, acidosis, free radicals are called "Ischemia modified albumin" (IMA) and used as ischemia marker in recent years. In our study, serum IMA levels were evaluated after ischemia secondary to bronchospasm in patients who perform exercise provocation test.

Study included 15 male and 12 female total 29 asthma patients, with the age of 7-16 years and 17 male, 14 female total 34 healthy children, with the age of 6-16 years. In our study pulmonary function test and serum IMA levels were evaluated before and after exercise test. There is not statistically difference between groups in terms of age, gender, weight, height, time to reach maximum heart rate ($p>0.05$). Statistical significance of family member diagnosed of asthma, atopia history in family and skin prick test positivity in between groups were respectively $p: 0.005$, $p: 0.007$, $p: 0.007$. Eosinophilia and total IgE levels were significantly different in patients with asthma and healthy controls ($p<0.001$). There is not any significant difference between groups in terms of pulmonary function test, oxygen saturation and mean IMA levels before exercise test ($p>0.005$). After exercise test, there is significant difference between groups in pulmonary function test, oxygen saturation and serum IMA levels ($p<0.001$). In the group with mildly decreased FEV1 level, serum IMA levels before and after exercise test were not significantly different ($p: 0.739$); In the group with moderate and severely decreased FEV1 level there is significant difference in serum IMA levels before and after exercise test ($p<0.001$). In the group with mildly decreased FEV1/FVC ratio serum IMA levels were not

significantly different before and after exercise test ($p: 0.482$) and in the group with moderate and severely decreased FEV1/FVC ratio serum IMA levels were significantly different before and after exercise test ($p<0.001$). In terms of MEF 25-75 parameter there is not significant difference between serum IMA levels before and after exercise test. While there is mildly decrease in pulmonary function test, there is not significant difference in serum IMA levels between asthma and healthy controls; however if there is moderate or severely decrease in pulmonary function tests serum IMA levels were significantly increased in asthma group. In these consequences, in moderate or severe bronchospasm, due to prominent hypoxia, increased serum IMA levels could suggest that IMA could be useful as a marker in determination of severity of asthma and/or bronchospasm.

As a result, in patients with bronchospasm after exercise provocation test, serum IMA levels were quite high. Also there is positive relationship between serum IMA levels and severity of bronchospasm. Under this circumstance, serum IMA level is not only a marker of bronchial hyperactivity, but also it could be marker of asthma severity. There is need of other studies with more patients.

Key words: asthma, child, exercise provocation test, ischemia modified albumin

GİRİŞ VE AMAÇ

Astım nefes darlığı, hışıltı, göğüste sıkışma ve/veya öksürük gibi tekrarlayan solunum semptomları ile karakterize olan geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonunun eşlik ettiği kronik enflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Astımda oluşan patofizyolojik değişiklikler hırıltı, solunum zorluğu, göğüs sıkışıklığı, göğüs ağrısı, gece ve sabah erken saatlerde artan öksürük gibi klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Çocuklarda astım kliniği hafif bulgulardan hayatı tehdit eden durumlara kadar değişiklik gösterebilmektedir. Astım çocukluk çağında sık görülen ve okul devamsızlığına neden olan kronik hastalıkların başında gelmektedir. Yıllar içinde astım prevalansındaki değişim ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte, şehirleşmenin ve batı tarzı yaşamın artmasına paralel olarak artış göstermektedir (1).

Astımda hava yolu inflamasyonunun varlığını ve derecesini belirlemek, uygulanan tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için çeşitli testler kullanılmaktadır. Bu testler; solunum fonksiyon testleri (SFT), ekspiryum zirve akımı (PEF) ölçümü, bronş provokasyon ve reversibilite testleri, indükte balgam incelemesi, ekshale havada fraksiyone nitrik oksit ve yoğunlaştırılmış nefes havasındaki bazı belirteçlerin düzeylerinin değerlendirilmesi olarak sıralanabilir (1).

Egzersize bağlı bronkospazm (EBB) artmış hava yolu reaktivitesi olan bireylerde şiddetli fiziksel aktivite ile ortaya çıkan akut hava yolu daralması olarak tanımlanmaktadır (2). Egzersiz akut astım atağını tetikleyen önemli faktörlerden biridir. Araştırmalarda egzersiz provakasyon testleri ile astımlı çocuklarda %45-90 oranında EBB saptandığı bildirilmektedir. Egzersiz provakasyon testi zorlu egzersiz sonrasında bronş daralmasını gösteren bir testtir. Provakasyon testleri arasında yapılmasının kolay ve komplikasyon ihtimalinin düşük olması nedeniyle çocuklarda özellikle tercih edilmektedir (3). Normal bireylerde egzersizden sonra birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) ortalama düşüşü %5 ya da daha azdır. Sağlıklı okul çocuklarının %92'sinde bu değerde %10'dan daha az düşüş olmaktadır (4).

Astım klinik belirti ve bulgularıyla iyi bilinen bir hastalık olmasına karşın, bazı hasta gruplarında tanı ve tedavi sorunları ile karşılaşmaktadır. Özellikle erken çocukluk döneminde hasta ile etkili iletişim sağlanamadığı için bazı tanı testleri kullanılamamakta, tanı ağırlıklı olarak klinik değerlendirme ve fizik inceleme ile konulmaktadır (1).

Albuminin yapısındaki son aminoasit terminalinin, ağır metalleri (bakır, nikel, kobalt) bağlama kapasitesi vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda akut iskemi durumlarında ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı gibi nedenler, bu metallerin albuminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albumin "iskemi modifiye albumin" (İMA) olarak adlandırılmaktadır (5). İMA, miyokard iskemisinde, iskelet kası iskemisinde, pulmoner embolide, strokta, mezenter iskemide yapılan çalışmalarda yüksek bulunmuştur (6).

Çalışmamızda astımlı hastalarda kronik hava yolu inflamasyonunu ortaya koymak için egzersiz provakasyon testi uygulanan hastalarda SFT yerine serum İMA düzeyinin kullanıp kullanılmayacağını tesbit etmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ASTIM TANIMI

Astım, hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili patofizyolojik değişiklikler sonucunda hırıltı, solunum zorluğu, göğüs sıkışıklığı, göğüs ağrısı, öksürük ataklarına neden olan, geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonunun eşlik ettiği kronik enflamatuvar hava yolu hastalığıdır. Ataklar genellikle gece veya sabahın erken saatlerinde ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda astım kliniği hafif bulgulardan hayatı tehdit eden durumlara kadar değişiklik gösterebilmektedir. Çocukluk çağında sık görülen ve okul devamsızlığı nedeni olan kronik hastalıkların başında gelmektedir (1).

EPİDEMİYOLOJİ

Astım çocuklarda her yaşta görülebilmekle birlikte hastaların %30'unda 1 yaş civarında, %80-90'ında 4-5 yaşlarından önce ortaya çıkmaktadır (7). Yıllar içinde astım prevalansındaki değişim ülkeden ülkeye farklılık göstermekte, şehirleşmenin ve batı tarzı yaşamın artmasına paralel olarak artış göstermektedir. Astımın küresel prevalansının dünyanın farklı ülkelerinde yaşayan toplumlarda %1 ile %18 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (1). Elli altı ülkede yapılan ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) çalışmasında astım sıklığı %1.6–36.8 arasında bildirilmiştir (8). Astım prevalansı ülkemizde şehirler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Genelde coğrafi olarak kıyı kesimleri ve şehirlerde aynı zamanda çocukluk çağında erkeklerde, erişkin dönemde kadınlarda daha sık olduğu bilinmektedir. Öneş ve ark. (9) 1995 ve 2004 yılında aynı yaş grubunda ISAAC yöntemi ile yapılan çalışmasında hışıltının yaşam boyu prevalansı %15,1'den %25,3'e, 12 aylık hışıltı prevalansının %8,2'den %11,3'e, astım prevalansının %9,8'den %17,8'e yükseldiği görülmektedir. Denizli ilinde 2008 yılında 13-14 yaş grubunda yapılan ISAAC çalışmasında yaşam boyu hışıltı prevalansı %13,5, son 12 ayda hışıltı prevalansı %6.3 ve doktor tanılı astım prevalansı %12.9 saptanmıştır (11).

PATOGENEZ

Astım patolojisi inflamatuvar ve yapısal hücrelerin uyarılması neticesinde, salınan mediyatörler etkisi ile oluşan değişimlerle karakterizedir. Semptomlar ataklarla seyretmesine rağmen, astımdaki hava yolu inflamasyonu devamlılık göstermektedir. İnflamasyon hastaların çoğunda üst solunum yolu dahil tüm hava

yollarındadır, ancak fizyolojik etkilerinin en belirgin olduğu yer orta büyüklükteki bronşlardır (1,10).

Astımda İnflamasyon

Astımdaki inflamasyon ve yapısal değişikliklerden sitokinler, lökotrienler, histamin, proteazlar, prostoglandinler vb. mediatörler sorumlu tutulmaktadır. Alerjik inflamasyonun mekanizması, ağırlıklı olarak bronş mukozasında ortaya çıkan hücre ve sitokin düzeyindeki anormallikleri takiben allerjenin vücuda alınışı, dendritik hücreler tarafından işlenmesi ve T lenfositlerine sunulmasıyla bölgesel lenf nodlarına taşınması, T helper lenfosit (Th) hücrelerinin farklılaşması ile Th2 yönünde gelişimi ve salgılanan sitokin profili, B lenfositlerden spesifik IgE sentezi ve ortamdaki eozinofilik inflamasyonun gelişimi, salgılanan lökotrienlerin (LT) etkileri, eşlik eden nörojenik inflamasyon, gelişen epitel hasarı ve düz kas kasılması şeklinde gerçekleşmektedir. Tip I-IgE aracılıklı immün reaksiyon olarak isimlendirilmekte ve yüzeyine spesifik IgE bağlanmış mast hücrelerinin allerjenle karşılaşması sonrası degranülasyonuna bağlı gelişen reaksiyonlar oluşmaktadır. Astımda eozinofiller, bazofiller ve mast hücreleri inflamasyon artırıcı prostaglandinleri ve lökotrienleri (LTB₄, LTC₄, LTE₄) üretmektedir. Bu maddeler damar geçirgenliğini artırmaktadır ve düz kasları kasmaktadır. Sonuçta epitelyal hasar, ödem, mukus sekresyonu oluşur, vazokonstriksiyon ve bronkokonstriksiyon olur. Lökotrienler, özellikle de LTB₄, IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlerin üretimini artırmaktadırlar. LTD₄, bilinen en bronkokonstriktör endojen maddedir. Lokal doku faktörleri (endotelin, tromboksan A₂) vazokonstriksiyonu başlatmaktadırlar. Epitel altında kollajen depolanması ile oluşan bazal membran kalınlaşması, hava yolu düz kasında hipertrofi ve hiperplazi, damar sayısında artış ve mukus artışı astımda gözlenen karakteristik yapısal değişiklikleri oluşturmaktadır (1,12).

Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının Mekanizmaları

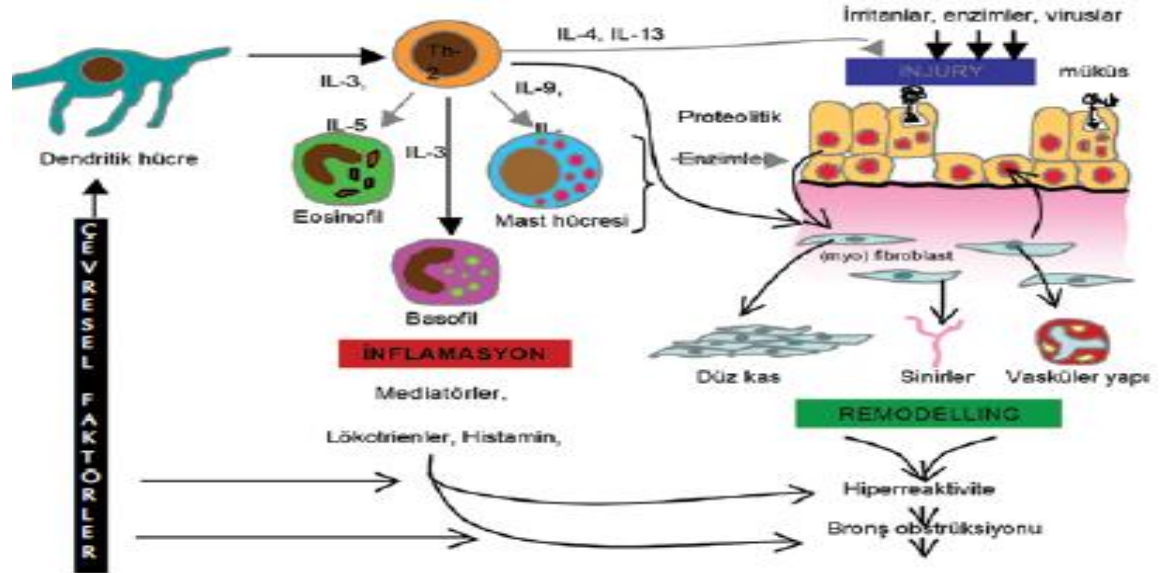
1. Hava yolu düz kas hücrelerinin artmış hacim ve/veya kontraktilitesinin sonucu olarak ortaya çıkan hava yolu düz kasının aşırı kontraksiyon olması.
2. Bronkokonstriktör maddeler inhale edildiğinde hava yolu duvarındaki inflamatuvar değişiklikler sonucunda ortaya çıkan hava yolu kontraksiyonunun karşılanamaması hava yollarında aşırı daralmaya ve

normal hava yollarında bulunan maksimum kontraksiyon platosunda bir kayba neden olabilir.

3. Ödem ve yapısal değişikliklerle ortaya çıkan hava yolu duvarı kalınlaşması, geometrik nedenlerle ortaya çıkan hava yolu düz kası kontraksiyonuna bağlı gelişen hava yolu daralmasını daha da artırır.

4. İnflamasyon nedeniyle duyarlı hale gelebilen duyuşal sinirler duyuşal uyarılara cevap olarak aşırı bronkokonstriksiyona yol açar (1,10).

Şekil 1. Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve remodelling (10)



ETİYOLOJİ

Etiyolojik faktörler, hastalığın gelişmesine yol açan ve astım semptomlarını tetikleyen faktörlerdir. Konağa ait faktörler ve çevresel faktörler olarak ikiye ayrılmaktadır.

KONAK FAKTÖRLERİ

Genetik

Astım, multifaktöryel kalıtılan kompleks genetik hastalıktır (1). Anne babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %20-30'a yükselmekte, ebeveynlerin her ikisinin de astımlı olması durumunda ise bu risk %60-70'e ulaşmaktadır. Astım gelişimiyle bağlantılı gen araştırmaları başlıca dört alana odaklanmaktadır; bunlar alerjene özgü IgE antikorlarının üretimi (atopi), hava yolu

aşırı duyarlılığının ortaya çıkması, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi inflamatuvar mediyatörlerin oluşumu ve astımdaki hijyen hipotezidir (Th1 veya Th2 yönündeki yanıtı) (10).

Obezite

Obezitenin genetik, hormonal ve nörojenik etkilerine ilave olarak akciğer mekaniği üzerinden solunum fonksiyonlarını etkilediği, proinflamatuvar sitokinlerin salınımına sebep olduğu düşünülmektedir (13).

Cinsiyet

Astım prevalansı, 14 yaşından önce erkek çocuklarda kız çocuklara göre yaklaşık iki kat fazla görülmektedir ve yaşın artması ile cinsiyetler arasındaki farklılık azalmaktadır (1,10).

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Allerjenler

Allerjenlerin astım alevlenmelerine neden olabildiği iyi bilinmekle birlikte, bunların astım gelişimindeki rolleri hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır. Ev içi (akarlar, kürklü hayvanlar, hamamböceği alerjeni, mantarlar, küf, mayalar...) ve ev dışı (polenler, mantarlar, küf, mayalar...) şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Allerjik duyarlanmanın allerjene, alerjenin miktarına, maruziyet dönemine, çocuğun yaşına ve genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (10).

Enfeksiyonlar

Süt çocuğu döneminde bazı virüsler astımla ilgili fenotipin başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir. Virüsler, hem otonom sinir sisteminin işleyişinde değişiklikler yaparak bronş aşırı duyarlılığına neden olup, hem de kolinerjik sinir ucu reseptörlerini uyararak veya beta adrenerjik reseptör blokajı yaparak astım patogenezinde rol oynamaktadır. Respiratuvar sinsitiyal virüs (RSV) enfeksiyonu ile hastaneye başvuran çocuklarda yapılan prospektif bir çalışmada hastaların %40'ında hışıltı atakları devam etmekte ve astım tanısı almaktadır (14). Yapılan başka çalışmalarda süt çocuğu döneminde geçirilen bazı enfeksiyonların astım gelişimine karşı koruyucu olabileceklerini ileri sürmüştür. Astımdaki "hijyen hipotezi" de erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyetin, çocuğun immün sistemini

Th1 yoluna kanalize edeceğini ve astım ile allerjik hastalık riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir (1).

Sigara ve Hava Kirliliği

Sigara dumanına pasif olarak maruz kalma, çocuklarda astım gelişiminde önemli bir risk faktördür. Sigara mukoza geçirgenliğini arttırarak alerjenlerin penetrasyonunu kolaylaştırmakta, serum Ig E düzeyini arttırmakta, kanda eozinofili görülmekte ve immun sistemi etkilemektedir. Sigaraya maruz kalan süt çocuklarında akciğer işlevleri düşük saptanmaktadır ve bu özellik hayatları boyunca devam etmektedir. Sigaranın kullanımı astımlı hastalarda akciğer fonksiyonunun azalmasını hızlandırmakta, astımın şiddetini arttırmakta, hastaları inhale ve sistemik glukokortikosteroid tedavilerine daha az yanıt verir duruma getirerek astımın kontrol altına alınma olasılığını azaltmaktadır (15).

Diyet

Anne sütü ile beslenmenin allerjik hastalıkları önlemediği ancak ortaya çıkışını geciktirdiğine düşünülmektedir. Anne sütü ile beslenen çocuklarda hışıltı insidansı daha düşük saptanmıştır (11). Bazı çalışmalarda çinko, vitamin E ve C, magnezyum ve omega 3 çoklu doymamış yağlar (balık yağı) içeren besinlerden fakir beslenen ve sodyum ve omega 6 çoklu doymamış yağlardan (margarin, ayçiçeği yağı) zengin besinlerle beslenen kişilerinde astım riski arttığı tesbit edilmiştir (16).

Egzersiz

Astımlı hastalarda bronkospazmı tetikleyen belli başlı faktörlerden birisi egzersizdir. Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen egzersizin astımlı hastalarda hiperventilasyona bağlı olarak havayolu mukozasında meydana gelen değişiklikler sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (1,10). Egzersiz sırasında hava yollarında oluşan ısı ve sıvı kaybının daha sonra yeniden ısınma ve nemlenmeye neden olduğu, bu esnada oluşan vazodilatasyon ve sekonder reaktif hipereminin havayollarında ödem ve mediatör salınışı oluşturmasıyla astımlı hastalarda egzersizle açığa çıkan bronkospazma yol açtığı ileri sürülmektedir (3).

ASTIM KLİNİK

Astım öksürük, dispne ve hışıltı atakları ile karakterize kronik enflamatuar bir hava yolu hastalığıdır. Göğüste sıkışma, boğulma hissi, genizde kaşıntı, balgam

çıkarma gibi ek belirtiler de olabilmektedir. Hastalığın şiddetine göre solunum fonksiyon bozukluğu göstermekte, ataklar arasında hastalar semptomsuz olabilmektedir. Tek yakınması öksürük olan, atak geçirmeyen cough variant astımlı hastalarda bulunmaktadır (10).

Öykü

Alerjik hastalıklar genellikle tekrarlayan veya akut alevlenmelerle seyreden kronik özellik taşıdığı için öykü bu yönde geliştirilmelidir. Şikayetlerin başlangıç yaşı, tekrar sıklığı, devam süreleri, tedaviye verdiği yanıt sorgulanmalıdır. Yaşanılan bölge, mevsimler, hava durumundaki değişiklikler, egzersiz ve diğer aktiviteler, beslenme, enfeksiyonlar, duygusal değişiklikler, menstruasyon, günün dönemleri (gece, sabah, öğleden sonra) ile ilişkisi belirlenmelidir. Besin alerjisi, egzema veya rinit hikayesi olması astım tanısını desteklemektedir. Ayrıca eşlik edebilecek sinüzit, polip ve gastroözefagal reflü mutlaka sorgulanmalıdır. Hastanın özgeçmişinde prematüre olup olmaması ve ventilatör tedavisi alıp almadığı öğrenilmeli, bronkopulmoner displazi dışlanmalıdır (17).

Fizik Muayene

Astım semptomları değişken olduğundan ve ataklar arasında hastalarda herhangi bir belirti olmayabildiğinden solunum sisteminin fizik muayenesi normal olabilir. Atak sırasında hava yolu daralmasını gösteren hışıltı, ekspiryumun uzaması ve ronküs duyulması en sık rastlanan muayene bulgusudur. Şiddetli astım alevlenmelerinde hava akımının ve ventilasyonun ciddi ölçüde azalmasına bağlı olarak 'sessiz akciğer' denilen tablo ortaya çıkabilmektedir. Ancak bu durumdaki hastalarda genellikle siyanoz, uyku hali, konuşma güçlüğü, taşikardi, göğüste hiperinflasyon, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler gibi alevlenmeyi ve şiddetini yansıtan diğer fizik muayene bulguları bulunmaktadır. Astımlı hastalarda burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve hapşırık görülebilmektedir (1,17).

Ayırıcı Tanı

Viral bronşiolit, aspirasyon, laringotrakeomalazi, vasküler ring, lenfadenopati, hava yolu stenozu veya web, mediastinal kitle, yabancı cisim, bronkopulmoner displazi, obliteratif bronşiolit, kistik fibroz, vokal kord disfonksiyonu, alerjik rinit,

kronik sinuzit, tuberküloz, gastroözofageal reflü, kardiovasküler hastalıklar, immun yetmezlikler ile ayırıcı tanı yapılması gerekmektedir (10).

Radyoloji

Akciğer grafisi tamamen normal saptanabileceği gibi aşırı havalanma, peribronşial kalınlaşma, atalektazi, diafragma düzleşmesi, sterno-diafragmatik açının genişlemesi de görülebilmektedir. Özellikle astım dışında (yabancı cisim, pnömoni, kalp yetersizliği, pulmoner ve vasküler anomaliler, tüberküloz) saptanmasında önemli yer tutmaktadır (1).

Eozinofil

Tam kan sayımı, eozinofillerin 450/μL veya %4'ün üzerinde olması eozinofili olarak tanımlanmaktadır. Birçok çalışmada eozinofillerin havayolu epitel hasarında, akciğer fonksiyonlarında, bronş aşırı duyarlılığında olumsuz etkileri saptanmıştır. Martinez ve ark. tarafından artmış eozinofil sayısının, çocuklarda astım için bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (18).

Total Serum Ig E

Çocukluk çağındaki serum Ig E düzeyleri; yaş, genetik yapı, çevresel etkenler ve paraziter hastalıklar gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Allerjik hastalıklar dışında birçok hastalıkta serum Ig E seviyelerinde yükselme gözlenmektedir (19). Serum Ig E düzeyi yüksekliği allerjik astım tanısı koydurmadığı gibi, düşüklüğü de ekarte ettirmemektedir. Halen astım tanısı ve bronş aşırı duyarlılığının değerlendirilmesinde yardımcı test olarak kullanılmaktadır (10).

Serum Spesifik Ig E

Deri prick testinin yapılamadığı durumlarda serumdaki alerjene özgü IgE antikorlarının ölçümü atopi tanısı koymada güvenli alternatif bir yoldur. Özellikle deri prick testi kullanıldığında yan etki riski taşıyan hastalar, prick deri testine uyum sağlayamayan küçük yaş grubu ve deri hastalığı nedeniyle veya ilaç kullandığı için prick testi uygulanamayan hastalarda kullanışlı testlerdir (20).

Balgam İncelemesi

Balgamdaki eozinofiller kandaki eozinofillere göre astım varlığı için daha duyarlı ve özgündür. Balgam örneklerinde eozinofil oranının %2,5 ve üzerinde

olması eozinofilik inflamasyon anlamına gelmektedir. Balgamda eozinofil artışının, antiinflamatuvar tedavinin kesilmesinden sonra atak görülme riskiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (21).

Deri Testi

İn vivo olarak spesifik Ig E antikorlarını tespit eden en duyarlı yöntemdir. Perkütan testler; intradermal ve prick testleridir. Bunların dışında kullanma kolaylığı sağlama açısından üretilmiş plastik aplikatörlerde vardır ancak bunlar prick testi grubuna girmemektedir. Deri testinin pozitif olabilmesi için ortamda spesifik bir alerjene karşı Ig E antikor, mast hücrelerinden salınan mediyatörler, hastanın cildinin histamine cevap verebilmesi ve alerjen varlığı gerekmektedir. Histaminin etkisi ile ciltte kızarıklık ve kabarıklık reaksiyonu ölçülmekte ve pozitif kontrol adını almaktadır. Birbirine dik olarak milimetrik cetvelle yapılan ölçümler sonucu 3 mm ve üzerindeki deri reaksiyonu pozitif olarak kabul edilmektedir (22).

Solunum Fonksiyon testleri (Spirometri)

Çocuk ile etkin bir iletişim kurulabilen yaştan itibaren, hastalığın tanısı, izlemi ve kontrolü hakkında önemli bilgiler veren bir testtir. Özellikle hava yollarındaki obstrüksiyonu yeterince hissedemeyen “dispne algılaması” düşük hastalarda astım şiddetinin belirlenmesinde çok daha kıymetli olmaktadır. Astım tanısında hikayenin ve fizik incelemenin yeri büyüktür. Ancak solunum fonksiyon testleri hekime bronşlarda daralmanın göstergesi olan değişkenliği/variabiliteyi, havayolları aşırı duyarlılığını ve reversibilitateyi somut olarak göstermektedir ve astım tanısını doğrulamaktadır. Astımdan şüphe edilen hastaların başlangıçtaki değerlendirilmelerinde mutlaka spirometri önerilmektedir. Astımda obstrüksiyonun derecesinin saptanmasında değişik parametreler kullanılmaktadır. Bunların içinde en sık tercih edilenler; zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV1), orta ekspiratuar akım hızı (MEF 25-75) ve ekspiratuar tepe akım hızı (PEF) olmaktadır. FVC, sağlıklı kişilerde vital kapasiteye (VC) eşittir, fakat obstrüktif hastalıklarda daha düşük bulunmaktadır. FEV1'deki azalma, büyük hava yolu obstrüksiyonunu düşündürmektedir. MEF 25-75 beklenen değerlerin altında bulunması, orta ve küçük hava yolları obstrüksiyonunu göstermektedir. Astım, FEV1/FVC oranında (Tiffeneau indeksi) düşme ile tanımlanan obstrüktif bir akciğer hastalığıdır. Evde PEFmetre ile hastalar tarafından yapılabilen PEF ölçümleri havayolu obstrüksiyonunun derecesi, terapötik cevabın monitorizasyonu, semptomların değerlendirilmesi açısından faydalı olabilmektedir. Semptomların

alevlenme döneminde tipik spirometrik anormallikler; FEV1, PEF, FEV1/FVC,MEF 25-75 oranında düşüş ve FEV1 düzeyinde bronkodilatör sonrası % 12-% 15 arası değişen artış olmaktadır (reverzibilite testi). Astımda akciğer volümündeki diğer anormallikler; VC azalma ve fonksiyonel rezidüel kapasite, total akciğer kapasitesi ve rezidüel volum de artıştır (23).

Reverzibilite Testi

Astımlı çocuklarda FEV1 veya PEF'deki hızlı düzelmeyi ifade etmektedir. Kısa etkili inhaler β 2-agonist (salbutamol 200-400 mg) alımının hemen sonrasında veya inhaler kortikosteroid gibi etkili astım ilaçları kullanımı ile günler veya haftalar içinde FEV1 veya PEF'deki artışa bakılarak yapılan bir değerlendirmedir (10).

1)Erken Reversibilite Testi: Beta2 agonist inhalasyonundan 15-20 dk sonra FEV1 ve/veya FVC de en az %12, MEF 25-75'te %25 artış veya 200 ml yükselme, PEF de %15 yükselme astım tanısını desteklemektedir.

2)Geç Reversibilite Testi: 2-6 hafta süre ile uygun dozda inhale veya sistemik steroid tedavisi sonrası FEV1 ve FVC değerlerinin tedavi öncesine göre %15, PEF değerinin %20 yükselmesi astım tanısını desteklemektedir.

Değişkenlik/variabilite

Bir gün içinde veya günler, haftalar ya da aylar içindeki değişimi araştırmak amacıyla PEF kayıtlarının tutulması ile değerlendirilmektedir. Havayollarında değişen oranlarda obstrüksiyon varlığına işaret ettiğinden astım tanısında oldukça değerli bir kriter olarak bilinmektedir (1,10).

PEF

Spirometre cihazına gerek olmadan da ölçülebilmektedir. Pefmetre cihazları pratik, ucuz, küçük ve kolay kullanılmaları nedeni ile tercih edilmektedir. Astımlı hastaların evdeki takip ve tedavilerinde PEF ölçümlerinden yararlanılmaktadır. PEF genelde günde iki kez ölçülmektedir. Sabah (herhangi bir ilaç almadan) ve akşam PEF ölçümü yapılması yeterli olmaktadır. Gün içinde PEF değişkenliği hesaplanırken en yüksek, en düşük ve ortalama PEF değerlerinden yararlanılmaktadır (10).

PEF variabilite/değişkenlik: (en yüksek PEF-en düşük PEF) x100

Ortalama PEF

Klinik uygulamalarda solunum yolları değişkenliğini gösteren en iyi yöntemin bir hafta boyunca sabah bronkodilatör öncesi yapılan en düşük PEF ölçümünün en yakın zamanda ve en iyi PEF ölçümüne oranlanarak elde edilen PEF indeksi olduğu belirtilmektedir. Bu uygulamada günde tek ölçüm yapıldığı için PEF variabilitesine göre daha kolay bir metoddur. Özellikle nefes darlığı semptomlarını algılaması düşük hastaların havayolu obstrüksiyonunu kendi kendilerine izlemelerine ve bu sayede erken dönemde atak tedavisine başlamalarına olanak tanınması açısından en yararlı yönteminin Pefmetre ile PEF ölçümleri olduğu kabul edilmektedir (1).

Bronş Provakasyon Testleri

Öykü ile astım düşünülen ancak solunum fonksiyon testlerinde havayolu obstrüksiyonu gösterilemeyen olgularda laboratuvar ortamında havayolu aşırı duyarlılığını saptamak amacıyla kullanılan testlerdir. İnflamasyon varlığında nonspesifik indirekt uyarıcılar, inflamatuvar hücrelerden mediatör salınmasına neden olarak bronş düz kas kasılmasına neden olurlar ki bu durum bronşiyal hiperreaktivite olarak tanımlanmaktadır. Bu amaçla metakolin, histamin, egzersiz, adenozin mono fosfat (AMP), hipertonic salin, aspirin, soğuk hava ve spesifik alerjenler gibi uyaranlarla provokasyon yapılarak solunum fonksiyon testleri normal olan olgularda, altta yatan inflamasyona bağlı bronşiyal hiperreaktivite gösterilmektedir (1,10).

Zorlu egzersiz sonrasında bronş daralmasını gösteren bir test olan egzersiz provakasyon testi, bu tür testler arasında yapılması en kolay ve komplikasyonu en az olan test olup çocuklarda özellikle tercih edilmektedir. Astımlı hastalarda egzersiz sonrasında ortaya çıkan bronkospazm altta yatan inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (1,10). Egzersizle ortaya çıkan astım, egzersize bağlı bronkospazm (EBB), egzersize bağlı astım ve egzersize bağlı havayolu daralması eş anlamda kullanılan terimlerdir ve artmış havayolu reaktivitesi olan bireylerde şiddetli fiziksel aktiviteyi takiben hava yollarının geçici olarak daralması olarak tanımlanmaktadır (26). İnflamasyon astımlılarda atak geçirmedikleri şikayetsiz dönemlerde bile mevcut olan bir durumdur. Genellikle uygun antiinflamatuvar tedavinin kullanılmasıyla egzersizle ilişkili belirtiler azalmaktadır (1). Negatif test ile astım tanısı büyük bir oranda dışlanmaktadır. Egzersiz akut astım atağının

tetikleyen önemli faktörlerden biridir (1,24). EBB aslında bütün astımlı hastalarda bulunduğu düşünülen bir durumdur (1,10). Çeşitli egzersiz provakasyon testleri ile yapılmış araştırmalarda astımlı çocuklarda %45-90 oranında EBB saptandığı bildirilmektedir (25). Test için 6-8 dakikalık bir süre boyunca maksimum kapasitenin %75-90'nına ulaşan bir tempoda egzersiz yaptırılmaktadır. Bu zorlu egzersizi takiben solunum fonksiyon testleri yapılarak kaydedilmektedir. Egzersizden sonra FEV1 ya da PEF değerinde %15'ten fazla düşme olması testin pozitif olduğu anlamına gelmektedir (27).

BEŞ YAŞ ALTI ASTIM TANISI

Astımlı çocukların yaklaşık %70'inde şikayetler üç yaşından önce başlamaktadır ve tedavi edilmediği durumda akciğerlerdeki kalıcı hasarların çoğu altı yaşına kadar oluşmaktadır (28). Hastalığın en önemli semptomu hışıltıdır. Hışıltı özellikle okul öncesi dönemde astım dışındaki pek çok hastalıklarda da görülebilmektedir. Tekrarlayan hışıltısı olan çocukların hangilerinin ileride astım olacağı tam olarak bilinmemekle birlikte bu konuda geliştirilmiş ölçütler bulunmaktadır (29). Bu nedenle hayatın erken döneminde başlayan hışıltı nedenleri dikkatle araştırılmalıdır. Hayatın ilk üç yılında başlayan hışıltı atakları daha sonraki seyrine göre üç gruba ayrılmıştır.

Erken Geçici Hışıltı

Bu grup ilk üç yıl içinde alt solunum yolu enfeksiyonları sırasında en az bir hışıltı atağı geçiren ancak altı yaşında hışıltısı olmayan çocukları içermektedir. Sıklıkla prematürite ve pasif sigara içimi ile ilişkilendirilmektedir. Bu çocuklarda hışıltı genellikle üç yaşından sonra kaybolur. Çoğunlukla hastaların ailelerinde astım veya kendilerinde atopik dermatit, serum total IgE yüksekliği, eozinofili gibi bulgular bulunmamaktadır (1).

Persistan Nonatopik Hışıltı

Persistan hışıltı olarak da adlandırılan bu grup, yaşamın ilk üç yılından sonra da enfeksiyonlarla birlikte hışıltı atakları geçirmeye devam eden çocuklardan oluşmaktadır. Akut viral enfeksiyonlar ile ilişkili tekrarlayan hışıltı atakları tipiktir, ailede atopi hikayesi yoktur (1). Atakların nedeni genellikle iki yaşın altındaki çocuklarda RSV iken 2 yaşından sonra diğer virüsler etken olmaktadır. Semptomlar

normalde okul çağına kadar devam eder. Uzun süreli takip sonucunda adolesan dönemde non-atopik çocukların klinik durumlarının ve solunum fonksiyonlarının düzeldiği görülmektedir (30).

Persistan Atopik Hışıltı

Persistan hışıltıların %60'ını oluşturur. Ailede astım öyküsü vardır. Alerjik duyarlanma testlerde tesbit edilebilir. Alerjik rinit, atopik egzema, eozinofili, yüksek Ig E seviyeleri vardır. Bronş hiperreaktivitesi mevcuttur. Semptomlar 3 yaşından sonra başlar, çocukluk ve erişkin çağda da devam eder (1).

Astım Prediktif İndeks (API)

Çocukluk çağına astım gelişimi için saptanan risk faktörleri; hayatın ilk üç yılında sık tekrarlayan hışıltı atakları, ebeveyn astım öyküsü, hastada egzema öyküsü, alerjik rinit, soğuk algınlığından bağımsız hışıltı atakları ve kanda %4 veya üzerinde eozinofili olarak bilinmektedir (29). Ayrıca, aeroalerjenlere ve bazı besinlere alerjik duyarlılaşma da risk faktörü olarak görülmektedir (31). Tekrarlayan hışıltısı olan üç yaş öncesi bir bebekte, bir major risk (ebeveyn astım öyküsü, hastada doktor tanılı egzema) veya iki minor risk (eozinofili, soğuk algınlığı olmadan hışıltı atakları, alerjik rinit) varlığı bu bebekte astım semptomlarının altı yaş sonrasında devam edebileceğine işaret etmektedir. Buna göre API güçlü ve zayıf indeks olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Güçlü indeks: Hayatın ilk üç yılında sık hışıltı atakları ile birlikte bir major veya iki minör kriter gerektirmektedir.

Zayıf indeks: Hayatın ilk üç yılında herhangi bir hışıltı atağı ile birlikte bir majör veya iki minör kriterin varlığı gerekmektedir. İndeks, 0-5 yaş arası çocuklarda kullanılmak üzere modifiye edilmiştir (32,33), (Tablo 1).

Tablo 1. Modifiye astım prediktif indeksi

Major risk faktörleri	Minor risk faktörleri
Ailede doktor tanılı astım	Eozinofili (>%4)
Hastada doktor tanılı egzema	Soğuk algınlığı olmadan hışıltı
Aeroallerjen duyarlılığı	Alerjik rinit
	Besin alerjen duyarlılığı

ASTIM SINIFLANDIRILMASI

Astım heterojen bir hastalık olup semptomları, semptomların şiddetleri ve süreleri, solunum fonksiyon testlerindeki değişiklikleri, tetikleyicilerden etkilenmeleri, tedaviye yanıtları ve prognozları açısından birbirinden farklı gruplar içermektedir. Astımın ağırlık derecesine ve yaşa göre sınıflaması Tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir (1).

Tablo 2. Tedavi öncesinde astım ağırlık derecesinin sınıflandırılması (0-4 yaş)

	İntermittan	Hafif Persistan	Orta Persistan	Şiddetli Persistan
Semptomlar	Haftada \leq 2 gün	Haftada $>$ 2 gün	Her gün	Gün boyunca
Gece Uyanması	Yok	Ayda 1-2 kez	Ayda 3-4 kez	Haftada 1'den fazla
Kısa etkili Beta-2 Agonist Kullanımı	Haftada \leq 2 gün	Haftada $>$ 2 gün	Her gün	Günde bir kaç kez
Aktivite Kısıtlanması	Yok	Hafif	Biraz	İleri derecede
Oral/Sistemik Steroid Gerektiren Atak	Yılda 0-1	Son 6 ay içinde oral ya da sistemik steroid gerektiren \geq 2 atak veya yılda $>$ 1gün süren \geq 4 hışıltı ve persistan astım için risk faktörleri olması		

Tablo 3. Tedavi öncesinde astım ağırlığının derecelendirilmesi(>5 yaş)

	İntermittan	Hafif Persistan	Orta Persistan	Şiddetli Persistan
Semptomlar	Haftada \leq 2 gün	Haftada $>$ 2 gün	Her gün	Gün boyunca
Gece Uyanması	Ayda 2'den az	Ayda 3-4kez	Haftada 1'den fazla	Günde 1'den fazla
Kısa etkili Beta-2 Agonist Kullanımı	Haftada \leq 2 gün	Haftada $>$ 2 gün	Her gün	Günde bir kaç kez
Solunum Fonksiyonları(%)	FEV1 $>$ %80 FEV1/FVC $>$ %85	FEV1 \geq %80 FEV1/FVC $>$ %80	FEV1 %60-80 FEV1/FVC %75-80	FEV1 $<$ %60 FEV1/FVC $<$ %75
Aktivite Kısıtlanması	Yok	Hafif	Biraz	İleri derecede
Oral/Sistemik Steroid Gerektiren Atak	Yılda 0-1	Yılda \geq 2 atak	Yılda \geq 2 atak	Yılda \geq 2 atak

ASTIM KONTROLÜ

Genel olarak kontrol terimi, hastalık belirtilerinin önlenmesi ve hayat konforunun yükseltilmesi olarak algılanabilir. Astım remisyon ve relapslarla seyreden bir hastalık özelliği taşıdığından, remisyon dönemlerinde hastanın kontrol altında olduğu düşünülebilir. Semptomların derecesi, solunum fonksiyon test değerlerindeki düşmeler, semptomları gidermek için gereksinim duyulan günlük bronkodilatatör ilaç miktarları ve aktivite kısıtlaması olup olmadığına bakılarak kontrol düzeyi saptanmaktadır. Astım kontrolünün sınıflandırılması kontrol altında, kısmen kontrol

altında ve kontrol altında olmayan astım olarak üç kategoriye ayrılmaktadır. Tam kontrol sağlanmış bir hastada gece/ gündüz semptomu, aktivite kısıtlaması ve semptom giderici ilaç gereksinimi hiç olmamalı, solunum fonksiyonları normal olmalı ve hasta hiç atak geçirmemelidir. Haftada ikiden fazla gündüz semptomları, aktivite kısıtlaması, gece semptomları, uykudan uyanmaları, haftada ikiden fazla rahatlatıcı ilaç gereksinimi, yılda bir kez veya daha fazla atak oluyor, PEF veya FEV1 beklenen en iyi kişisel değerinin %80'nin altında ise kısmen kontrol altında olarak değerlendirilirken; hastada kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden üç veya daha fazlasının bir hafta içinde görülmesi ve haftada bir atak geçirmesi durumunda hasta kontrolsüz olarak sayılabilir (Tablo 4) (10).

Tablo 4. Astım kontrolünün tanımlanması

Özellik	Kontrol Altında	Kısmen Kontrol Altında	Kontrol altında değil
Gündüz Semptomları	Yok/ Haftada 2 yada daha az	Haftada 2 den fazla	Herhangi bir hafta içinde kısmen kontrol altında olan astımın 3 ya da daha fazla özelliğinin bulunması
Aktivitenin kısıtlanması	Yok	Var	
Gece semptomları / uyanma	Yok	Var	
Rahatlatıcı/kurtarıcı ilaç gereksinimi	Haftada 2 ya da daha az	haftada 2 den fazla	
Akciğer Fonksiyonları (PEF ya da FEV1)	Normal	Beklenen ya da en iyi kişisel değerinin <%80'i	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez ya da daha fazla	Haftada1 kez

Tedavi hedefleri, hastaların uzun dönemde yan etki olmaksızın normal yaşamlarını sürdürebilmesidir. Günümüzde uluslararası rehberlerde tedavi altındaki astımlı hastalarda astım şiddet sınıflaması yerine kontrol sınıflamasının kullanılması ve halen ilaç kullanan hastalarda tedavinin bu kontrol basamaklarına göre düzenlenmesi önerilmektedir. Astım kontrolü değerlendirilirken sadece klinik belirtilerin kontrol altına alınması değil aynı zamanda semptomları gidermek için gereksinim duyulan günlük bronkodilatatör ilaç miktarı, aktivite kısıtlılığı, akciğer fonksiyonlarındaki kötüleşme, alevlenme ve tedavi yan etkileri açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir. Kontrol altında olmayan bir hastada kontrolü sağlamak amacıyla tedavi düzenlenmeden önce hastanın tedaviye uyumu, inhaler ilaçları teknik olarak doğru kullanıp kullanmadığı ve tetikleyici faktörlerden kaçınma açısından değerlendirilmelidir. Tüm bunlar değerlendirildikten sonra kontrol sağlanamıyorsa kontrol sağlanıncaya kadar tedavi basamağı artırılmalıdır. Kontrol

altına alınan ve en az üç aydır kontrolde olan hastada ise kontrolü sağlayacak en düşük tedavi basamağı ve dozu belirlemek amacıyla tedavi azaltılmalıdır. Kronik astımdaki bu tedavi, basamak tedavisi olarak adlandırılmaktadır (1).

ASTIM TEDAVİ

Allerjenden Kaçınma

Atopik bireylerde allerjenle duyarlanma allerjik hastalığın başlangıç noktasıdır. Bu nedenle duyarlanma oluşmadan veya oluşuktan sonra allerjenden uzak durma hastalığın bulgu ve belirtilerinin ortaya çıkmasını engellemektedir.

Farmakoterapi

Semptomatik olarak bronkodilatatör ve antihistaminiklerden yararlanılırken, altta yatan inflamasyonu baskılamak amacıyla kortikosteroidlerden ve lökotrien antagonisti ilaçlardan yararlanılmaktadır. Son yıllarda monoklonal antikör tedavi seçenekleri de allerjik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde antiinflamatuvar tedaviler, bronkodilatatörler, lökotrien reseptör antagonistleri ve monoklonal antikörler astım kontrol rehberlerinde yer almakta ve tedavide kullanılmaktadırlar (1,10).

Kortikosteroidler

Th2 hücrelerinin neden olduğu inflamasyonda sitokin, kemokin, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu, NF- κ B ve aktivatör protein1 (AP1) transkripsiyon faktörlerinin inhibisyonu yolu ile önlemektedirler (34).

β 2-adrenoseptör Agonistleri

Salbutamol (albuterol), terbutalin, fenoterol, reproterol ve pirbuterol kısa etkili β 2-agonistleridir. Kısa etkili ilaçlardır ve hemen etki göstermektedirler. Akut astım atağında bronkodilatasyon sağlamak amacıyla ilk tercih edilen ilaçlardır. Havayolu düz kaslarını gevşetmekte, mukosilier aktiviteyi artırmakta, vasküler geçirgenliği, bazofillerden ve mast hücrelerinden mediyatör salınımını azaltmaktadırlar (35). Uzun etkili β 2-agonistler ise salmeterol ve formoteroldür. Etki süresi 12 saat ve üzerindedir. Kombine preparatlar steroidlerle uzun etkili β 2-agonistlerin beraber kullanım (Budezonid + Formoterol / Flutikazon + Salmoterol) prensibine dayanmaktadır.

Antikolinergikler

İpratropiyum bromid, oksitropiyum bromid gibi antikolinergikler havayollarındaki kolinerjik sinir uçlarından salınan asetilkolinin etkisini engellemektedir. Havayollarındaki intrinsik kolinerjik vagal tonusu azaltarak bronkodilatasyon sağlamaktadır. Etki süresi yavaş ve β 2-agonistlere göre bronkodilatatör etkileri azdır. Astımdaki havayolu inflamasyonu üzerine etkileri yoktur (36).

Lökotrien Antagonistleri

Lökotrienler, havayolu düz kas hücrelerinin kontraksiyonu için güçlü bir agonisttir. Lökotrienlerin sentezine ve aktivitesine kortikosteroidler etki etmemektedir (37). Lökotrien reseptör antagonistleri ve lökotrien sentez inhibitörleri olarak iki grup ilaç vardır. Lökotrien reseptör antagonistleri, montelukast, zafirlukast ve pranlukast, sentez inhibitörü ise zileutonudur (38). Lökotrien antagonistleri astımda monoterapi olarak veya diğer ilaçlara ek olarak kullanılabilir. Düşük doz inhale kortikosteroid tedavisine göre daha az etkinliğe sahip olduğu bilinmektedir. Allerjik rinokonjunktivitte ve idiyomatik ürtikerde de kullanılmamaktadır (39,40).

Mast Hücre Stabilizatörleri

Sodyum kromoglikat ve nedokromili içerir. Mast hücrelerini stabilize ederek, klor iyon kanalları ile etkileşerek, eozinofil ve epitelyum hücrelerin aktivasyonu ve mediator salınımını etkileyerek etkilerini gerçekleştirirler. Konjunktivada, üst ve alt hava yollarında allerjene bağlı erken ve geç faz inflamatuvar yanıtı baskılamaktadırlar. (41).

Anti IgE Antikor (Omalizumab)

Astım tedavisinde bir diğer strateji de spesifik hedeflere yönelen tedavilerdir. Omalizumab, rekombinant monoklonal anti IgE antikorudur. Serum Ig E değeri yüksek ve astımı olan hastalarda yapılan çalışmalarda haftada iki ya da dört kez subkutan omalizumab uygulamasının semptomları ve inhale kortikosteroid ihtiyacını azalttığı bilinmektedir. İlk dozdan 16. doza kadar IgE düzeyinde belirgin azalma olduğu, polen mevsiminden önce kullanılırsa rinokonjunktivit hastalarında etkili olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda kronik ürtiker tedavisinde de kullanılmaktadır (42).

Antihistaminikler

Ketotifen hariç H1 antagonistler uzun dönem astım tedavisinde önerilmemektedir. Ketotifenin, mast hücre aktivasyonunu ve mediyatör salınımını inhibe ederek kronik kullanımda astım kontrolünü sağlayabileceği bilinmektedir (43).

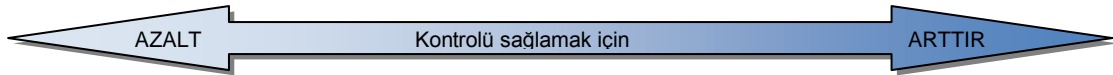
İmmünoterapi

Hastanın duyarlı olduğu allerjen ekstresinin giderek artan dozlarda verilmesi ile hastanın immun cevabını değiştirerek semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması yada ortadan kaldırılmasını amaçlayan tedavi yöntemidir. Beş yaş altında kullanılması önerilmemektedir. Dört yıl uygulanmalıdır (1).

Astımda Farmakolojik Tedavi Prensipleri

Astım tedavisinin başlanması ve izleminde 'ağırlık derecesi' ve 'kontrol' kavramları kullanılmaktadır. Hastalığın ağırlık derecesi belirlendikten sonra bu ağırlık derecesine karşılık gelen tedavi başlanmaktadır (Tablo 5). Tedavi ile astım alevlenmelerinin önüne geçilebilmesi, gündüz semptomların önlenmesi (haftada ikiden az), gece semptomunun olmaması, acil servise başvuruların ve hastane yatışlarının en aza indirgenmesi, akciğer fonksiyonlarının normal veya normale en yakın düzeyde tutulması, kısa etkili inhale β 2-agonist kullanımının en aza indirgenmesi (haftada ikiden az) hedeflenmektedir (10).

Tablo 5. Astımda basamak tedavisi



1.Basamak	2.Basamak	3.Basamak	4.Basamak**	5.Basamak
Hasta Eğitimi				
Çevresel Kontrol				
Gerektiğinde Hızlı Etkili Beta 2-agonist				
Kontrol edici tedaviye gerek yok	İlk seçenek kontrol edici tedavi			
	Düşük doz İKS*	Düşük doz İKS + LTRA	Orta/yüksek doz İKS +LTRA	Yüksek doz İKS + LTRA ve/veya LABA
	Alternatif tedavi	Veya	Alternatif tedavi	Veya
	Lökotrien reseptör antagonisti (LTRA)	Orta doz İKS**	Orta/yüksek doz İKS + uzun etkili beta 2-agonist (LABA)	+Oral steroid (en düşük doz)

*İKS: İnhaler kortikosteroid

**Üçüncü basamak sağlık kuruluşuna gönderilmesi önerilir

İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN

İnsan serum albumini kanda en fazla bulunan proteindir ve serum albumin konsantrasyonu 3.5 – 5.3 g/dL dir. Karaciğerde sentezlenir ve plazma proteinlerinin %60'ını oluşturmaktadır. 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelen insan serum albumini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden oluşmaktadır (44). Albuminin yapısındaki son aminoasit terminalinin, ağır metalleri (bakır, nikel, kobalt) bağlama kapasitesi vardır. Hipoksik iskemik bölgede kanlanmanın azalması sonucunda anaerobik metabolizma, serbest metallerin indirgenmesi ve süperoksit dismutaz (SOD) enziminin katalizör etkisiyle serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal oluşumu nedeniyle, bu metallerin albuminin N-terminaline bağlanmaları azalmaktadır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albumine “iskemi modifiye albumin” (İMA) adı verilmektedir (45).

İMA oluşmasında daha çok hidroksil (OH⁻) serbest radikalının etkisi olduğu tahmin edilmektedir. Oluşan bu serbest OH⁻ radikalleri protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynamaktadır. Albümin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları spesifik Fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel zarara uğramaktadır. Açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincirleme reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albümin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albümin de bir taraftan İMA oluşturmaya devam etmektedir (45).

Bar ve ark. (46) 2001 yılında yaptıkları çalışmada Perkütan Koroner Anjiyoplasti ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan anjiyoplasti ile reperfüzyon sağlandığında yaklaşık altı saat kadar bir süre sonrasında İMA kan konsantrasyonlarının iskemisi olmayan kişilerdeki değerlere indiği tespit edilmiştir. İMA seviyesinin miyokard iskemisinden sonra dakikalar içinde yükseldiği ve 4-6 saatte normal düzeyine indiği bilinmektedir. Serebral iskemide ise ilk 24 saatinde İMA'nın temel seviyeye döndüğü öne sürülmektedir (47).

İMA düzeylerinin, son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve enfeksiyonlarda da yükseldiği bilinmektedir (48).

Sokolowska ve ark. (49) tarafından yapılan başka çalışmalarda albüminin başka kısımlarında da zayıf bağlanma bölgeleri bulunmuş fakat bu bölgelerin fizyolojik fonksiyonları ve önemi tam olarak açığa kavuşturulamamıştır.

İMA, FDA (Food and Drug Administration) tarafından miyokardiyal iskeminin belirteci olarak kabul edilmiştir. İskemi modifiye albümin iskemide serumda 10 dakika içinde tespit edilmektedir. Göğüs ağrısı sebebiyle acil servislere başvuran hastalarda çok çabuk tanıya gidilmesini sağlayabilir. İskemi modifiye albüminin akut koroner hadiselerde troponin ve elektrokardiyografi ile birlikte % 95' lik bir tanısal değeri olduğu saptanmıştır (50).Lippi ve ark. (51) yaptığı çalışmada, serum albümin konsantrasyonuna göre İMA düzeylerindeki değişme değerlendirilmiştir. Serum albümin düzeylerine göre İMA düzeylerini düzeltmek için önerilen formül: Albümine göre düzeltilmiş İMA (ABSU)= serum İMA x [Numune albümin konsantrasyonu (g/dl) / Grubun median albümin konsantrasyonu (g/dl)] formülü ile hesaplanmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniğine Eylül 2014 - Mart 2015 tarihleri arasında başvuran 6-18 yaş grubu, astım tanısı ile takipli 27 çocuk ve aynı yaş grubundan 34 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmıştır. Çalışma öncesi projeye ilişkin bilgiler, çalışma formu ve aydınlatılmış onam formu örnekleri ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvurularak 22.07.2014 tarih ve 10 sayılı onay alındı. Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2014TPF040 no'lu karar ile desteklendi.

İlk başvuru sırasında hastalardan detaylı öykü alınıp, fizik incelemeleri yapıldı, boy, yaş, kilo, cinsiyet verileri kayıt edildi. Çocuklar ve ailelerine bilgi verilerek yazılı izinleri alındı. Spirometre ile egzersiz öncesi solunum fonksiyon testi yapıldı. Test öncesi ve sonrası parsiyel oksijen saturasyon değerleri kaydedildi. Bunlara ek olarak aşağıdaki incelemeler yapıldı.

- Tam kan sayımı
- Total Ig E
- Epidermal deri testi
- Solunum fonksiyon testi

Hastaların astım dışında kronik hastalıklarının olması, solunum fonksiyon testlerinde ve laboratuvar bulgularında akut ve kronik inflamasyon düşündürecek değerlerin tespit edilmesi, efor kapasitesini düşürebilecek anemilerinin bulunması, sigara kullanımı olması, son bir aydır üst solunum yolu infeksiyonu geçirmiş olması, egzersiz provokasyon testi öncesi solunum fonksiyon testinin normal olmaması çalışmamızdan çıkarılma kriterleri olarak kabul edildi.

Hemogram Ölçümü: Hastalardan standart olarak hazırlanmış EDTA'lı tüpe 2 ml kan alınarak, merkez laboratuvarında tam kan sayım cihazında (Coultemax-M), tam kan sayımı rutin bir değerlendirme olarak yapıldı. Hemogramda eozinofil oranının % 4'ten fazla olması yüksek eozinofili kabul edildi.

Total Ig E Ölçümü: Hastalardan total Ig E ölçümü için standart biyokimya tüplerine 5 ml venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler santrifüj cihazı ile 2000 rpm

hızla 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Alınan örneklerdeki serum Ig E düzeyi seroloji laboratuvarında fluoroimmunoassay metodu kullanılarak, İmmulite 1000 İmmun Assay cihazı ile ölçüldü.

Hastalardan İMA ölçümü için egzersiz öncesi ve sonrasında standart biyokimya tüplerine 5 ml venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler santrifüj cihazı ile 2000 rpm hızla 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Daha sonra çalışılacak biyokimyasal analizler (albümin ve iskemi modifiye albümin) için yeterli miktarda serum örneği ayrılarak -20° C'de derin dondurucuda analiz yapılincaya kadar saklandı.

İMA Ölçümü: 200 µl hasta serumuna 1 g/l kobalt klorür çözeltisinden 50 µl eklendi, karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra 1, 5 g/l DTT çözeltisinden 50 µl eklendi ve karıştırıldı. Oda sıcaklığında 2 dakika daha inkübe edildi. 9. 0 g/l NaCl çözeltisinden 1 ml eklendi. Numune körleri de benzer şekilde DTT eklenmeden hazırlandı. Test karışımlarının absorbanları 470 nm'de okundu. Sonuçlar, absorban ünitelerinde değerlendirildi. Yapılan son çalışmalarda serum albümin konsantrasyonlarına göre İMA düzeylerinin düzeltilmesi önerilmektedir (51). Bu amaçla tüm örneklerde serum albümin ölçümleri ile albümine göre düzeltilmiş İMA düzeyleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

Albümine göre düzeltilmiş İMA (ABSU)= serum İMA X [Numune albümin konsantrasyonu (g/dl) / Grubun median albümin konsantrasyonu (g/dl)]

Prick Test: Çalışmaya başlamadan iki hafta öncesinde hastaların kullandıkları tüm sistemik ilaçlar bırakıldı. Deri Prick testi, hemşire tarafından ön kolun iç kısmına, aralarında en az 2 cm olacak şekilde birer damla test solüsyonu damlatılarak, lanset yardımı ile uygulandı. Deri testleri uygulandıktan 20 dakika sonra cetvel ile ölçüldü. Sonuçlar, pozitif (histamin) ve negatif (serum fizyolojik) kontrollere göre karşılaştırılarak değerlendirildi. Negatif kontrol negatif iken oluşan ödemin çapı ölçülerek üç milimetre ve üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi. Kullanılan alerjen panelindeki başlıca allerjenler:

- | | |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| 1.Otlar (Grass mix) | 12.Ev tozu akarı-1 (D. Farinea) |
| 2.Tahıllar (Cereals) | 13.Ev tozu akarı-2 (D.Pteronyssinus) |
| 3.Yabani Otlar (Weed mix) | 14.Mantarlar-1 (Molds 1) |
| 4.Ağaçlar 1 (Trees mix1) | 15.Mantarlar 2 (Molds 2) |
| 5.Ağaçlar 2 (Trees mix2) | 16.Kedi tüyü (Cat dander) |
| 6.Zeytin ağacı (Olea) | 17.Köpek tüyü (Dog dander) |
| 7.Çam ağacı (Pine) | 18.Kakao |
| 8.Akasya ağacı (False Acacia) | 19.Fıstık |
| 9.Yaban arısı (Vespula species) | 20.İnek sütü |
| 10.Bal arısı (Apis mellifera) | 21.Yumurta sarısı |
| 11.Lateks | 22.Yumurta akı |

Spirometrik Değerlendirmeler: Ölçümler ayakta iken ve burun klipsi kullanılarak yapıldı. Her çocuk için ayrı, karton, tek kullanımlık ağızlık kullanıldı. Ölçümde, hastalara ağızlığı ağız içine sokmaları, dudaklarını sıkıca kapatmaları, dillerini ağızlık icine sokmamaları söylendi. Önce dört bes saniye normal nefes alıp vermeleri, sonra derin bir nefes alarak sabit ve hızlı bir şekilde en az altı saniye cihaza üflemleri söylendi. Uygun çene ve boyun pozisyonu hastalara gösterildi. Testler ZAN 100 (Spires) solunum fonksiyon testi cihazı ile yapıldı. Her ölçüm üç kez tekrarlanarak en iyi değerler seçildi. Spirometrik değerlendirmelerden 1. saniye zorlu ekspiryum volümü (FEV1), ekspiryum zirve akımı (PEF), ve 1. saniye zorlu ekspiryum volümü/zorlu vital kapasite (FEV1/FVC), orta ekspiratuar akım hızı (MEF25-75) değerleri çalışmada kullanıldı.

Egzersiz Testi: Çalışmaya alınan çocuklara 20-24 derece oda ısısı olan bir ortamda test yapıldı. Egzersizden önce solunum fonksiyon testi uygulanarak FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF25-75 değerleri belirlendi. Egzersiz testi için çocuklar koşu bandının (Hottrick-pro 3400) üzerine çıkarılarak düşük hızda teste başlandı. 2-3 dakika içerisinde (220 vuru-yaş formülüyle) her çocuğa özel hesaplanan kalp tepe atım hızına ulaşılacak şekilde koşu bandının dönme hızı artırıldı. Hedeflenen kalp tepe hızı, yaşa göre maksimum kalp atım hızının %75-80 kadarı olacak şekilde planlandı. Hastalarda hedeflenen kalp tepe hızına ulaşıldıktan sonra 0., 5., 10., 15., ve 20. dakikalarda solunum fonksiyon testi ölçümleri yapıldı. FEV1 yüzde değişimi

[(Egzersiz Öncesi FEV1-Egzersiz Sonrası FEV1)/ (Egzersiz Sonrası FEV1)] formülü ile hesaplandı. FEV1 de test sonrası herhangi bir ölçümde FEV1 değerinin %10 azalması şüpheli, %15 azalması ise egzersize bağlı bronkokonstrüksiyon olarak yorumlandı ve egzersiz testi pozitif kabul edildi.

İstatistiksel Analizler: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı versiyon 17.0 kullanıldı. Tanımlayıcı veriler, aritmetik ortalama ve standart sapma (ortalama±SS) (minimum–maksimum değerler), sayımla elde edilen veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak hesaplandı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi, gruplanmış verilerin oranlarının karşılaştırılmasında x2 testi (Ki–kare testi) uygulandı. İki grup arasındaki niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerde bağımsız örnekler (Independent samples) t testi, normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında eşlenik örnekler (Paired samples) t testi uygulandı. Normal dağılım gösteren ve zaman içinde tekrarlanan parametrelerin grup karşılaştırmaları için Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi (Repeated Measures Anova) testi uygulandı.

Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm hastaların akciğer grafileri, tam kan sayımları, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Çalışmaya katılan toplam 61 çocuğun 29'u kız (%47,6), 32'si erkek (%52,4) idi. Çalışmaya alınanlar iki gruba ayrıldı. I. Grup; Astım grubu, II.grup; kontrol grubu idi. Astım grubunda 12 kız (%44,4), 15 erkek (%55,6), kontrol grubunda ise 17 kız (%50), 17 erkek (%50) bulunmakta idi. Astım grubundaki 29 çocuğun yaş ortalaması $11,03 \pm 2,68$ yıl, kontrol grubundaki 32 çocuğun yaş ortalaması $11,02 \pm 2,84$ yıl idi. Vücut ağırlığı ortalaması astım grubunda $33,51 \pm 9,45$ kg, kontrol grubunda ise $35,85 \pm 11,08$ kg, boy ortalaması astım grubunda $141,44 \pm 14,1$ cm, kontrol grubunda ise $140,23 \pm 13,01$ cm olarak saptandı. Grupların yaş ve cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, maksimum kalp atım hızına ulaşma süresi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$).

Ailede doktor tanılı astım öyküsü astım grubundaki 11 çocukta (%40,7), kontrol grubunda 3 çocukta (%8,8), deri prick testi pozitifliği astım grubunda 15 çocukta (%55,6), kontrol grubunda 7 çocukta (%20,6) saptandı. Eozinofil yüzde ortalaması, astım grubunda $3,66 \pm 1,89$, kontrol grubunda $2,37 \pm 0,87$, serum total Ig E düzeyi astım grubunda $189,37 \pm 149,81$ IU/ml, kontrol grubunda $51,67 \pm 29,01$ IU/ml, maksimum kalp atım hızına (KAH) ulaşma süresi astım grubunda $93,2 \pm 33,9$ sn, kontrol grubunda $107 \pm 24,9$ sn idi.

Ailede doktor tanılı astım öyküsü, atopi öyküsü ve deri prick testi pozitifliği oranları açısından karşılaştırıldığında astım ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edildi (sırasıyla $p:0,005, p:0,017, p:0,007$). Eozinofil yüzdesi ve serum total Ig E değerleri açısından karşılaştırıldığında astım ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Çalışmaya katılan çocukların gruplara göre demografik özellikleri Tablo 6'de gösterildi.

Test öncesi FEV1 ortalaması astım grubunda % $99,14 \pm 10,25$, kontrol grubunda % $103,1 \pm 7,72$, FEV1/FVC ortalaması astım grubunda % $105,44 \pm 8,64$, kontrol grubunda % $107,61 \pm 7,13$, PEF ortalaması astım grubunda % $83,5 \pm 5,6$, kontrol grubunda % $86,5 \pm 6,9$, MEF 25-75 ortalaması astım grubunda % $90,59 \pm 12$, kontrol grubunda % $95,2 \pm 10,6$, oksijen saturasyon % ortalaması astım grubunda $99,3 \pm 1,3$, kontrol grubunda $98,7 \pm 1,3$, İMA ortalaması astım grubunda $0,22 \pm 0,06$ ABSU, kontrol grubunda $0,20 \pm 0,07$ ABSU idi. Grupların test öncesi FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75, oksijen saturasyon %, İMA ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Çalışmaya katılan çocukların gruplara göre test öncesi değerleri Tablo 7'de gösterildi.

Tablo 6. Astım ve kontrol grubunun demografik özellikleri

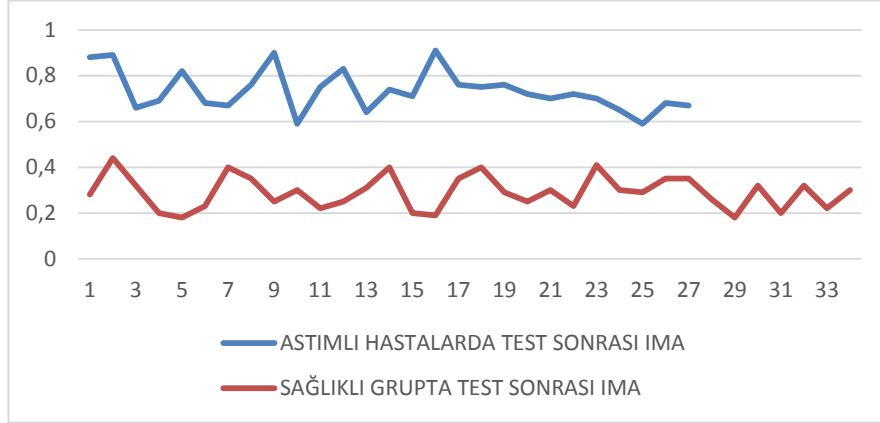
	Astım (n:27)	Kontrol (n:34)	p
Cinsiyet (K/E)	12/15	17/17	0,797
Yaş (yıl)	11,03±2,68 (7-16)	11,02±2,84 (6-16)	0,992
Vücut ağırlığı (kg)	33,51±9,45	35,85±11,08	0,387
Boy (cm)	141,44±14,10	140,23±13,01	0,730
Ailede atopi öyküsü (var/yok)	8/16	2/32	0,017
Ailede doktor tanımlı astım öyküsü (var/yok)	11/16	3/31	0,005
Deri Prick testi pozitifliği (var/yok)	15/12	7/27	0,007
Eozinofil (%)	3,66±1,89	2,37±0,87	<0,001
Total IgE (IU/ml)	189,37±149,81	51,67±29,01	<0,001
Maksimum KAH ulaşma süresi (sn)	93,2±33,9 (44-156)	107±24,9 (54-159)	0,073

Tablo 7. Astım ve kontrol grubunun egzersiz testi öncesi FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75, oksijen saturasyon %, İMA verileri

	Astım	Kontrol	p
FEV1 (%)	99,14±10,25 (85-124)	103,11±7,72 (88-118)	0,090
FEV1/FVC (%)	105,44±8,64 (88-117)	107,61±7,13 (91-117)	0,286
PEF (%)	83,5±5,6 (80-100)	86,5±6,9 (80-100)	0,072
MEF25-75 (%)	90,59±12 (75-118)	95,2±10,6 (80-116)	0,110
Test öncesi O2 saturasyonu (%)	99,3±1,3 (95-100)	98,7±1,3 (95-100)	0,346
Test öncesi İMA (ABSU)	0,22±0,06 (0,1-0,35)	0,20±0,07 (0,1-0,34)	0,503

Test sonrası FEV1 düzey ortalaması astım grubunda % 75,9±5,6, kontrol grubunda % 108,5±11,9; FEV1/FVC ortalaması astım grubunda % 79,8±3,7, kontrol grubunda % 109,2±8,3, PEF değeri astım grubunda % 62,8±9,9, kontrol grubunda % 95,5±13,1, MEF 25-75 değeri astım grubunda % 65,1±9,9, kontrol grubunda % 109,2±18,9, oksijen saturasyon % değer ortalaması astım grubunda 92,6±2,3, kontrol grubunda 98,1±1,5, İMA ortalaması astım grubunda 0,73±0,08 ABSU, kontrol grubunda 0,28±0,07 ABSU idi.

Şekil 2. Gruplar arasında test sonrası İMA değerleri



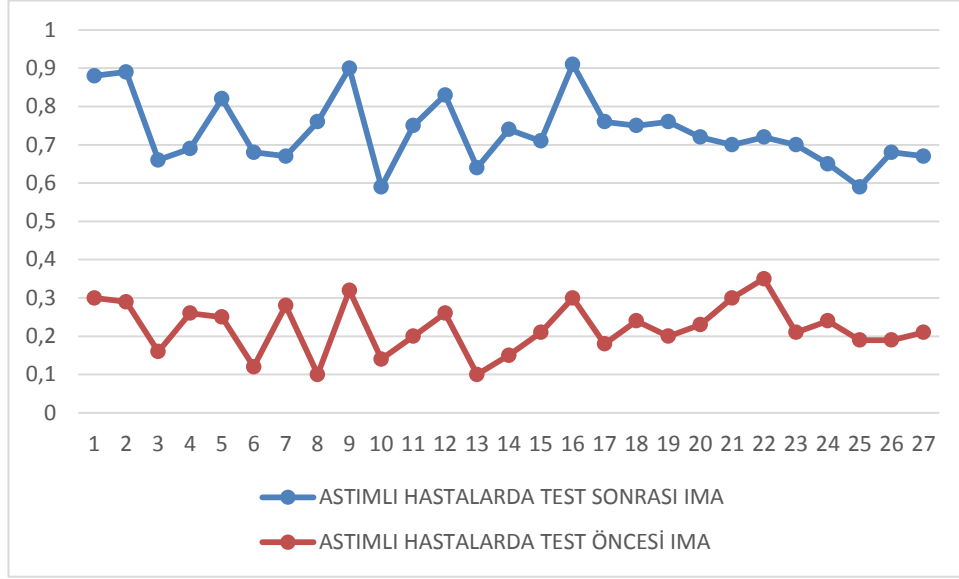
Test sonrası FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75, oksijen saturasyon, İMA değerleri açısından astım ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Çalışmaya katılan çocukların gruplara göre test sonrası değerleri Tablo 8’de gösterildi.

Test sonrası FEV1 değişim düzeyi astım grubunda % $-23,03\pm5,3$, kontrol grubunda % $5,3\pm8,9$, FEV1/FVC değişim düzeyi astım grubunda % $-23,9\pm5,3$, kontrol grubunda % $2,0\pm6,1$, PEF değişim düzeyi astım grubunda % $-24,6\pm11,6$, kontrol grubunda % $10,6\pm15,2$, MEF 25-75 değişim düzeyi astım grubunda % $-27,4\pm11,9$, kontrol grubunda % $15,3,2\pm20,2$, oksijen saturasyon % değişim değer ortalaması astım grubunda $-6,4\pm2,3$, kontrol grubunda $0,5\pm1,2$, İMA değişim ortalaması astım grubunda $0,51\pm0,07$ ABSU, kontrol grubunda $0,05\pm0,07$ ABSU idi. Test sonrası FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75, oksijen saturasyon, İMA değişim düzeyleri açısından astım ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 9).

Tablo 8. Astım ve kontrol grubunun egzersiz test sonrası FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75, oksijen saturasyon, İMA verileri

	Astım	Kontrol	p
FEV1 (%)	$75,9\pm5,6$ (59-83)	$108,9\pm11,9$ (85-134)	$<0,001$
FEV1/FVC (%)	$79,8\pm3,7$ (70-85)	$109,2\pm8,3$ (82-118)	$<0,001$
PEF (%)	$62,8\pm9,9$ (36-80)	$95,5\pm13,1$ (80-131)	$<0,001$
MEF25-75 (%)	$65,1\pm9,9$ (40-80)	$109,2\pm18,9$ (80-145)	$<0,001$
Test sonrası O2 saturasyon (%)	$92,6\pm2,3$ (88-97)	$98,1\pm1,5$ (95-100)	$<0,001$
Test sonrası İMA (ABSU)	$0,73\pm0,08$ (0,59-0,91)	$0,28\pm0,07$ (018,-0,44)	$<0,001$

Şekil 3. Astım grubunda test öncesi ve sonrası İMA değerleri



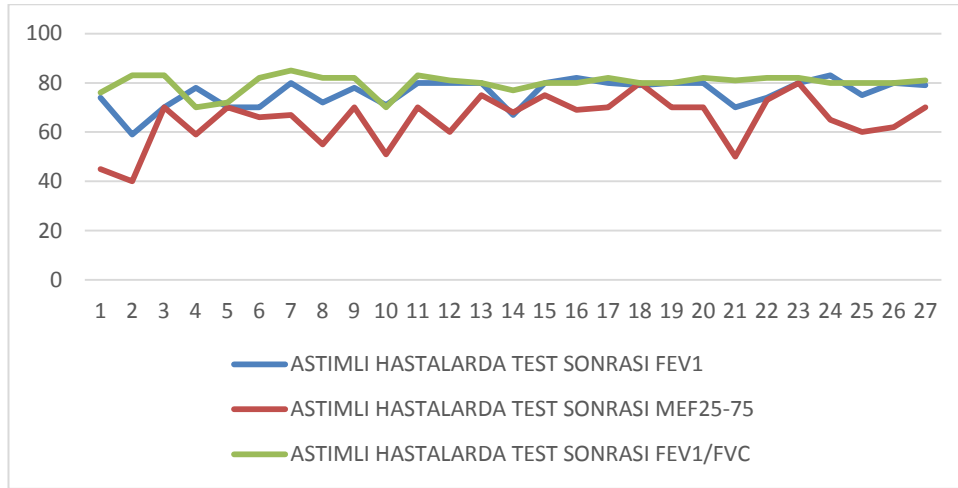
Tablo 9. Astım ve kontrol grubunun egzersiz test öncesi ve sonrası FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75, oksijen saturasyon, İMA değişim düzeylerinin karşılaştırılması

	Astım	Kontrol	p
FEV1 yüzde değişim (%)	-23,0±5,3 (-37,2- -15,2)	5,3±8,9 (12,7-27)	<0,001
FEV1/FVC yüzde değişim (%)	-23,9±5,3 (-31,6- -14,8)	2,0±6,1 (-14,0- 17,0)	<0,001
PEF yüzde değişim (%)	-24,6±11,6 (-55,5- -12,5)	10,6±15,2 (-7,9-54,0)	<0,001
MEF25-75 yüzde değişim (%)	-27,4±11,9 (-52,1- -6,2)	15,3±20,2 (-12,2-63,7)	<0,001
O2 saturasyonu değişim (%)	-6,4±2,3 (-7,3- -5,4)	0,5±1,2 (-2,0- 3,0)	<0,001
İMA değişim (ABSU)	0,51±0,07 (0,37-0,66)	0,07±0,05 (-0,05- + 0,19)	<0,001

Astım grubunda egzersiz testi sonrası FEV1 değişim düzeyi hastaların 7'sinde (%25,9) hafif (%15-20 azalma) düzeyde, 17'sinde (%63) orta (%20-30 azalma) düzeyde, 3'ünde (%11,1) ağır (>%30) düzeyde; FEV1/FVC değişim düzeyi hastaların 8'inde (%29,6) hafif (%15-20 azalma), 16'sında (%59,3) orta (%20-30 azalma) düzeyde, 3'ünde (%11,1) ağır (>%30) düzeyde; MEF 25-75 değişim düzeyi hastaların 14'ünde (%51,9) anlamsız, 13'ünde (%48,1) anlamlı saptandı.

Egzersiz testi sonrası FEV1 değeri hafif düzeyde azalan astımlı grupta test öncesi İMA $0,20\pm0,05$ ABSU, test sonrası İMA $0,20\pm0,07$ ABSU, FEV1 değeri orta düzeyde azalan grupta test öncesi İMA $0,20\pm0,06$ ABSU, test sonrası İMA $0,70\pm0,08$ ABSU, FEV1 değeri ağır düzeyde azalan grupta test öncesi İMA $0,20\pm0,09$ ABSU, test sonrası İMA $0,70\pm0,14$ ABSU idi. FEV1 değeri hafif düzeyde azalan grupta test öncesi ve sonrası İMA değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,739$), FEV1 değeri orta ve ağır düzeyde azalan gruplarında test öncesi ve sonrası İMA değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Şekil 4. Astımlı grupta test sonrası FEV1, FEV1/FVC, MEF 25-75 değerleri



Egzersiz testi sonrası FEV1/FVC değeri hafif düzeyde azalan astımlı grupta test öncesi İMA $0,22\pm0,06$ ABSU, test sonrası İMA $0,28\pm0,07$ ABSU, FEV1/FVC değeri orta düzeyde azalan grupta test öncesi İMA $0,21\pm0,07$ ABSU, test sonrası İMA $0,70\pm0,07$ ABSU, FEV1/FVC değeri ağır düzeyde azalan grupta test öncesi İMA $0,26\pm0,03$ ABSU, test sonrası İMA $0,77\pm0,13$ ABSU idi. FEV1/FVC değeri hafif düzeyde azalan grupta test öncesi ve sonrası İMA değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,482$), FEV1/FVC değeri orta ve ağır düzeyde azalan gruplarında test öncesi ve sonrası İMA değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Egzersiz testi sonrası MEF 25-75 değeri anlamsız düzeyde azalan astımlı grupta test öncesi İMA $0,22\pm0,06$ ABSU, test sonrası İMA $0,71\pm0,07$ ABSU, MEF

25-75 değeri anlamlı düzeyde azalan grupta test öncesi İMA 0,22±0,07 ABSU, test sonrası İMA 0,75±0,10 ABSU saptandı. MEF 25-75 değerlendirilmesinde %30'dan fazla ve az azalan gruplarda test öncesi ve sonrası İMA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p:0,007, p:0,008) (Tablo 10).

Astım hasta grubunda solunum fonksiyon testinde pozitif bulgu saptanma süresi hastaların 18'inde (%66,7) 0. dk, 6'sında (%22,2) 5. dk, 2'sinde (%7,4) 10. dk, 1'inde (%3,7) 15. dk, 0'ında (%0) 20. dk olarak saptandı (Tablo 11).

Tablo 10. Astım grubunda egzersiz testi sonrası FEV1, FEV1/FVC, MEF 25-75 değişim ve İMA düzeylerinin değerlendirilmesi

	Astım (n/%)	İMA Test Öncesi	İMA Test Sonrası	P
FEV1 azalma %				
15-20(hafif)	7 (%25,9)	0,2±0,05	0,2±0,07	0,739
20-30(orta)	17 (%63,0)	0,2±0,06	0,7±0,08	<0,001
>30(ağır)	3 (%11,1)	0,2±0,09	0,7±0,14	<0,001
FEV1/FVC azalma %				
15-20(hafif)	8 (%29,6)	0,22±0,06	0,28±0,07	0,482
20-30(orta)	16 (%59,3)	0,21±0,07	0,7±0,07	<0,001
>30(ağır)	3 (%11,1)	0,26±0,03	0,77±0,13	<0,001
MEF25-75 azalma %				
<30	14 (%51,9)	0,22±0,06	0,71±0,07	0,008
>30	13 (%48,1)	0,22±0,07	0,75±0,10	0,007

Tablo 11. Astım hasta grubunda solunum fonksiyon testi (SFT) pozitif bulgu saptanma süre değerlendirilmesi

SFT pozitif bulgu süre (dk)	Astım (n)	%
0.dk	18	%66,7
5. dk	6	%22,2
10.dk	2	%7,4
15.dk	1	%3,7
20.dk	0	%0

Astım grubunda test sonrası İMA değeri ile solunum fonksiyon testleri, oksijen saturasyonu yüzdesi, total Ig E ve eozinofil parametreleri arasındaki ilişki Tablo12'de gösterildi.

Tablo 12. Test sonrası İMA değeri ile test sonrası FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75, oksijen saturasyonu, total Ig E ve eozinofil parametreleri arasındaki ilişki

Parametreler	p değeri	r değeri
FEV1 (%)	<0,001	-0,331
FEV1/FVC (%)	<0,001	-0,803
PEF (%)	<0,001	-0,750
MEF25-75 (%)	<0,001	-0,775
FEV1 yüzde değişim (%)	<0,001	0,752
FEV1/FVC yüzde değişim (%)	<0,001	0,780
MEF25-75 yüzde değişim (%)	<0,001	0,748
Test sonrası oksijen saturasyonu	<0,001	-0,738
Total IgE (IU/ml)	<0,001	0,543
Eozinofil (%)	0,004	0,367

TARTIŞMA

Astım, değişik uyaranlara karşı artmış hava yolu duyarlılığı ve geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu obstrüksiyonun temelinde birçok hücre ve hücrelerden ortama salınan mediatörler rol oynamaktadır. Astımda hava yolu inflamasyonunun varlığını ve derecesini belirlemek, uygulanan tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için solunum fonksiyon testleri, bronş provokasyon ve reverzibilite testleri, deri prick testleri, serum Ig E düzeyi, indükte balgam incelemesi, ekshale havada nitrik oksit ölçümü gibi çeşitli testler kullanılmaktadır. Solunum fonksiyon testi, 6 yaş altındaki hastaların çoğunda, etkin iletişimin sağlanamadığı çocuklarda, yaştan bağımsız olarak mental motor retardasyon durumlarında, sessiz akciğer tablosunun oluştugu, ekspiryumun belirgin kısıtlandığı ağır astım ataklarında yapılamamakta, astım tanısı ağırlıklı olarak klinik değerlendirme ve fizik incelemeye dayanmaktadır (1,10). Solunum fonksiyon testi yapılamayan bu hasta grubunda objektif ve noninvaziv yeni tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. Sunulan çalışmamızda egzersiz provakasyon testi ile bronkospazm saptanan astımlı hastalarda, yeni bir iskemi belirteci olan serum İMA düzeyleri ve solunum fonksiyon testleri ile ilişkisi incelenmiştir.

Astım çocukluğun erken dönemlerinde erkek çocuklarda kız çocuklara göre iki kat daha fazla görülmektedir. Cinsiyetler arasındaki prevalans farkı adolesans döneminde eşitlenir, erişkin dönemde ise kadınlarda daha fazla görülmeye başlar (1,10). Cinsiyete bağlı bu farklılıkların nedeni açık değildir. Hormonal durumun astım oluşma riskini etkileyen faktörlerden biri olduğu düşünölmektedir. Cinsiyet farklılığına bağlı olarak doğumda erkeklerde daha küçük olan akciğer hacminin ve solunum yolu boyutunun erişkin dönemde kadınlardan daha büyük olması ve akciğerlerin büyüme hızının daha yüksek olması potansiyel bir alternatif açıklama olarak öne sürölmüştür (52). Bizim çalışmamızda test uyumu için 6-18 yaş arası (ortalama yaş 11,03±2,68 yıl) hasta grubu seçilmiştir. Astım grubunda 12 kız (%44,4), 15 erkek (%55,6), kontrol grubunda 17 kız (%50), 17 erkek (%50) bulunmaktadır ve cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Astım etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır. Ebeveynlerden birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %20-30'a yükselmekte, ebeveynin her ikisinin de astımlı olması durumunda ise bu risk %60-70'e ulaşmaktadır (10). Denizli ilinde 2008 yılında ISAAC protokolu kullanılarak 13-14 yaş grubu çocuklarda yapılan çalışmada ailede astım öyküsü astımlı çocuklarda yüksek risk faktörü olarak saptanmıştır (11). Martinez ve ark. (53) 6 yaşından önce hiç hışıltı atağı geçirmemiş, annesinde astım öyküsü olan çocuklarda ortalama 6 yaşında persistan hışıltıya sahip olma riskinin 4 kat arttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da ailede astım öyküsü varlığı astımlı hasta grubunda %40,7, kontrol grubunda %8,8 bulundu, iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p:0,005). Literatürle uyumlu olarak astım öyküsü varlığı risk faktörü olarak saptanmıştır.

Çocukluk çağı astım gelişiminde ailede atopi öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Ailede atopi öyküsü olmayan çocuklarda aeroallerjenlere karşı duyarlanma riski %16 iken, ailede atopi öyküsü olanlarda bu risk %39'a çıkmaktadır (54). İnce ve ark. (11) Denizli ilinde 2008 yılında 3000 çocukla yaptığı çalışmada astım sıklığı ailelerinde atopi öyküsü olan çocuklarda, ailelerinde atopi öyküsü olmayan çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Cengizlier ve ark. (55) tarafından astımlı çocukların ailelerinde alerjik hastalık bulunma oranları Ankara ilinde %57,6 olarak bildirilmiştir. Melen ve ark. (56) İsveç'te yaptıkları çalışmada astımlı çocukların ailelerinde alerjik hastalık bulunma oranı %74 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ailede atopi öyküsü diğer çalışmaların genelinde çıkan sonuçlarla uyumlu olarak astım grubunda kontrol grubundan yüksek saptanmıştır.

Total serum Ig E düzeyi yüksekliği ile astım arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Nursoy ve ark. (57) yaptığı bir çalışmada astımlı hastaların %72,4'ünde total serum Ig E düzeyi yüksek bulunmuştur. Naqvi ve ark. (58) 2007 yılında 739 hastada yaptıkları çalışmada yüksek serum Ig E düzeyleri tespit edilen hastaların akciğer fonksiyonlarının daha kötü ve astımının daha şiddetli olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da total serum Ig E düzeyi astımlı hasta grubunda $189,37 \pm 149,81$ IU/ml, kontrol grubunda $51,67 \pm 49,01$ IU/ml bulunmuş olup iki grup arasında bu değerler açısından anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Literatürlerle uyumlu olarak total serum Ig E düzey yüksekliği astım için risk faktörü olarak saptanmıştır.

Astımlı hastaların havayollarında eozinofillerin sayısı artmaktadır ve eozinofillerden salgılanan proteinler havayolu epitel hücrelerine zarar vermektedir. Bu hücrelerin ayrıca büyüme faktörlerinin salınmasında ve hava yolunun yeniden şekillendirilmesinde rolleri olduğu düşünülmektedir (59). Bousquet ve ark. (60) yaptıkları çalışmalarında astımlı hastalarda hem kan hem de bronkoalveolar lavaj sıvısı eozinofil düzeyini yüksek saptamışlardır. Eozinofil düzeyleri ile hastalığın şiddeti ve akciğer fonksiyonları arasında bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Çetemen ve ark. (61) yaptığı çalışmada çocukluk çağı astımının doğal seyri etkileyen ve kötü prognozu belirleyen faktörler arasında hipereozinofili gösterilmiştir. Balaban ve ark. (62) yaptığı çalışmada serum eozinofil düzeyleri doku eozinofili durumunu tam olarak yansıtamamakla beraber astım için önemli bir risk faktörü olarak tespit edilmiş ve astım kontrolünün değerlendirilmesinde belirleyici olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda da astımlı hasta grubunda kan eozinofil düzeyi literatür ile uyumlu olarak kontrol grubundan yüksek ve hipereozinofili astım için risk faktörü olarak saptanmıştır.

Allerjen duyarlılığı astımın ortaya çıkmasında önemli faktörlerinden biridir. Türkiyede yapılmış çeşitli çalışmalarda astımlı çocuklarda en az bir allerjene karşı duyarlılık oranının % 42-61 arasında değiştiği bildirilmiştir (63-65). Yurt dışında yapılan çalışmalarda ise bu oranın % 28-83 arasında değiştiği görülmektedir (66-68). Çetemen ve ark. (61) yaptığı çalışmada çocukluk astımının doğal seyri ve kötü prognozu belirleyen faktörler arasında deri prick testi pozitifliği gösterilmiştir. Balaban ve ark. (62) yaptığı çalışmada astımlı hastalarda deri prick testi ile en az bir allerjene karşı duyarlılık saptanma oranı % 54,9 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da deri prick testi pozitifliği astımlı hasta grubunda %55,6, kontrol grubunda %20,6 idi. Deri prick testi pozitifliği kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek saptandı (p:0,007). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda allerjen duyarlılığı astım risk faktörü olarak saptanmıştır.

Astımda kardiyak ve respiratuar sistemlerin ilişkisini ortaya koymak için birçok çalışma yapılmış ve özellikle kalp hızı araştırılmıştır. Kalp hızı kardiyak otonomik aktiviteden birincil düzeyde etkilenmektedir. Parasempatik aktivite kalp hızını yavaşlatırken sempatik aktivite artmaktadır (69). Kalp hızı üzerine

parasempatik etki nervus vagus aracılığı ile asetilkolin salgısıyla, sempatik etki ise sempatik sinirler aracılığı ile epinefrin ve norepinefrin salınmasıyla olmaktadır. Egzersiz, fiziksel uyarılar, mental stres, solunumda meydana gelen değişiklikler ve metabolik nedenlerle kalp hızında otonomik tonustaki değişikliklerin bir sonucu olarak artma veya azalma olmaktadır. Yapılan birçok çalışmada egzersizi takiben astımlı hastalarda sağlıklı kontrollere göre farklı otonom fonksiyonların saptandığı belirtilmiştir (70-72). Ayyıldız ve ark.(73) iyi kontrollü astım hastalarında egzersizin otonom sinir sistemi üzerine olan etkisini araştırmışlar, astımlı hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında egzersiz süresi, egzersiz ile ulaşılan maksimum kalp hızı ve süresi arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Çalışmamızda da Ayıldız ve ark. yaptığı çalışmayla uyumlu olarak astımlı hasta grubu ile kontrol grubu arasında egzersiz ile maksimum kalp hızına ulaşma süresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Egzersiz provokasyon testi astım ayırıcı tanısında kullanılabilir, bronş hiperreaktivitesini gösterebilir ve daha özgündür (1,10). Normal bireylerde egzersizden sonra FEV1'deki ortalama düşüş %5 ya da daha azdır. Sağlıklı okul çocuklarının %92'sinde FEV1'de %10'dan daha az düşüş olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, astımlı hastaların %45-90'da egzersizle öksürük ve nefes darlığı olduğu saptanmıştır (1,4). FEV1 ya da PEF değerinde %15'ten fazla düşme olması hastada bronş hiperreaktivitesi olduğu anlamına gelir ve astım için pozitif prediktif değeri yüksektir. FEV1'de %15-20 arasında düşme hafif , %20-30 arasında düşme orta derecede ve %30'dan fazla düşme ağır bronkospazmı göstermektedir (1,10). Busquets ve ark. (74) Barselona'da 13 ile 14 yaş arası 3000 okul çağındaki çocuklarda yaptığı çalışmada egzersiz provakasyon testi pozitifliği ile astım öyküsü arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Rupp ve ark. (75) yaptığı çalışmada ise liseli sporcularda astım değerlendirilmesinde sadece SFT ve anket kullanılmasının egzersiz provakasyon testine göre yalancı pozitif sonuçları olduğu gösterilmiştir. Okul çağındaki çocuklarda yapılan bir başka çalışmada sağlıklı çocuklarda egzersiz provakasyon testi pozitiflik oranı %16, astımlı çocuklarda ise %47 olarak bulunmuştur (76). Giniş ve ark. (77) astımlı hastalarda yaptığı egzersizle bronş aşırı duyarlılığının incelendiği çalışmasında hastaların egzersiz provakasyon testi pozitiflik oranı %34.4 bulunmuştur. Malakauskas ve ark. (78) 2003 yılında yaptığı çalışmasında 20 astımlı hastada %45 oranında egzersize bağlı bronkospazm saptamışlardır. Apaydın ve ark. (79) 2008 yılında yaptığı çalışmasında astımlı 30

olgunun 15'inde (%50) egzersize bağlı anlamlı derecede bronkospazm saptamışlardır. Çalışmamızda test sonrası FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75, açısından astım ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Egzersiz testi sonrasında FEV1 değerinde hafif düzeyde azalma %25,9, orta düzeyde azalma %63, ağır düzeyde azalma %11,1; FEV1/FVC değerinde hafif düzeyde azalma %29,6, orta düzeyde azalma %59,3, ağır düzeyde azalma %11,1; MEF 25-75 değerinde anlamlı azalma %48,1 oranında saptanmıştır.

İtalya'da Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı Araştırması sonuçları FEV1 ve FEV1/FVC oranı gibi solunum fonksiyon test ölçümlerinin, bronş hiperreaktivitesi olan genç erişkinlerde daha düşük olduğunu tesbit etmiştir (80). Astım benzeri semptomları olan çocuklarda çeşitli çalışmalarda havayolu aşırı duyarlılığı ve düşük FEV1 düzeyleri arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (81,82). Giniş ve ark. (77) yaptığı bir çalışmada egzersiz provakasyon testi pozitif saptanan olgularda egzersiz testi öncesi FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75 değerleri egzersiz provakasyon testi negatif olanlara göre daha anlamlı düşük bulunmuştur. MEF25-75 değerinin düşük olmasının egzersiz provakasyon test pozitifliğini öngöreceğ önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. İğde ve ark. (83) 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında astımlı hasta grubunun başlangıçtaki FEV1 düzeyi ortalaması sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Astım grubunun FEV1 düzeyinde başlangıçta bu düzeyde bir düşüklük olmasının hastalığın doğal seyrine bağlı bir sonuç olduğu, bronşial hiperreaktiviteden kaynaklanmadığı bildirilmiştir. Apaydın ve ark. (79) 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında astım grubu ile sağlıklı kontrol grubunun test öncesi PEF, FEV1, FEF25-75 değerleri istirahatte değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda test öncesi FEV1 ortalaması astım grubunda %99,14±10,25, kontrol grubunda %103,1±7,72, FEV1/FVC ortalaması astım grubunda %105,44±8,64, kontrol grubunda %107,61±7,13, PEF ortalaması astım grubunda %83,5±5,6, kontrol grubunda %86,5±6,9, MEF 25-75 ortalaması astım grubunda %90,59±12, kontrol grubunda %95,2±10,6 idi. Astım grubu ile sağlıklı kontrol grubunun test öncesi FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF25-75 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Literatüre göre FEV1 değerindeki en yüksek düşüş egzersizden sonraki 5-10. dakikalarda gözlenmektedir (84). Afrasiabi ve ark. (85) PEF değerindeki düşme oranının 6-8 dakika süreli egzersizlerde en yüksek değere vardığını, 8-10 dakikada

plato çizdiğini 10. dakikadan sonra başlangıç değerine döndüğünü saptamışlardır. Morton ve ark. (86) yaptıkları çalışmada PEF değerindeki düşmenin 16. dakikadan itibaren başladığını saptamışlardır. Başka çalışmalarda bronş daralmasının 30 ile 60 dakika içinde düzeldiği bildirilmiştir (87,88). Bizim çalışmamızda FEV1 değerindeki en belirgin düşüş egzersizden sonraki 0-5. dakikalarda gözlenmiştir (%66,7'si 0. dakikada, %22,2'si 5. dakikada).15. dakikadan sonra FEV1 değerinde düşme saptanmamış olup, 20. dakikadan sonra SFT yapılmamıştır. Hastaların %88,9'unda ilk 5 dakika içinde bronşiperreaktivitesini göstermek mümkün görünmektedir.

Astım atağı sırasında oluşan küçük havayollarının obstrüksiyonu sonucunda; havayolu direnci artar, ekspiryum uzar, inspiyum çabası ve intratorasik basınç artar, ventilasyon/perfüzyon oranı ve akciğer kompliyansında bozulma olur. Akciğerlerde hava hapsi ile aşırı havalanma gelişir, pulmoner dolaşımda basınç artışı olur ve bunların sonucunda kanın oksijenlenmesi azalarak hipoksi meydana gelir (89). Hafif arteriyel hipokseminin görüldüğü hafif astım atağında oksijen satürasyonu normalden düşük, ancak %95'den yüksek, PEF ise %80'nin üzerinde; orta derecede astım atağında oksijen satürasyonu %91-95 arasında, PEF %60- 80 arasında; ağır derecede astım atağında oksijen satürasyonu %91'in altında, PEF ise %60'ın altındadır. Sonuç olarak astım atağı geçiren hastalarda atak şiddetine bağlı olarak değişen derecelerde hipoksi gelişmektedir (1,90). Bizim çalışmamızda astımlı hasta grubunda egzersiz provokasyon testi sonrası oksijen saturasyon yüzdesi test öncesine göre anlamlı düşük saptanmıştır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda iskemi modifiye albüminin (İMA) erişkinlerde akut koroner sendromlarda, özellikle acil servislerde tanı aşamasında kullanılabileceği tespit edilmiş ve FDA onayı almıştır (50). David Bar ve ark. (46) 2001 yılında yaptıkları çalışmada perkütan koroner anjiyoplasti ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan anjiyoplasti ile reperfüzyon sağlandığında yaklaşık altı saat sonra İMA kan konsantrasyonlarının iskemisi olmayan kişilerdeki değerlere indiği tespit edilmiştir. İMA seviyesinin miyokard iskemisinden sonra dakikalar içinde yükseldiği ve 4-6 saatte normal düzeyine indiği bilinmektedir. Serebral iskemide ise İMA'nın ilk 24 saatte bazal seviyeye döndüğü öne sürülmektedir (47).

Günümüzde akut göğüs ağrılı hastalarda miyokard iskemisi erken tanısında İMA ölçümü önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada, göğüs ağrısı ile acil servise gelen hastalarda akut koroner sendromun dışlanmasında İMA'nın %90 gibi yüksek bir değere sahip olduğu ve negatif kardiyak troponinler ve tanısız olmayan elektrokardiyografinin üçünün bir arada değerlendirilmesiyle, negatif prediktif değerinin %97 oranına kadar yükseldiği bildirilmiştir (91). Storrow ve ark. (92) İMA'nın yüksek negatif prediktif değeri nedeniyle, her yıl milyonlarca insanın acil servislere başvurmasına neden olan müphem kardiyak yakınmaların, akut koroner sendroma ait olmadığını göstermek açısından diğer kardiyak belirtiçlerden daha güvenli ve ekonomik olduğunu bildirmektedir. Consuegra ve ark. (93), akut göğüs ağrısı olan hastalarda semptomların başlangıcından itibaren ilk 3 saatte ölçülen serum İMA düzeyi arttıkça mortalitenin de artmakta olduğunu bildirmişlerdir.

Gündüz ve ark. (94) yaptıkları çalışmalarında akut mezenter iskemi tanısında İMA'nın kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmıştır. İskemi modifiye albumin düzeyi, akut mezenter iskemili hastalarda, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur, ancak eşlik edebilen atrial fibrilasyon benzeri kalp damar sistemi hastalıkları ve küçük tromboembolik olayların (özellikle pulmoner emboliler) İMA yüksekliğine katkıları olabileceği bildirilmiştir.

Batmaz ve ark. (95) tarafından yapılan bir çalışmada pulmoner emboli tanılı 39 hasta ile 39 sağlıklı kontrol grubunda bakılan İMA düzeyleri, pulmoner emboli tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İMA düzeyinin ölçüldüğü çeşitli çalışmalarda, pulmoner emboli, mezenter iskemi, periferik arter oklüzyonu, derin ven trombozu, akut kardiyak arrest gibi akut iskemik olaylarda, son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve enfeksiyonlarda yüksek değerler tesbit edilmiştir (48,96,97).

Son □ çalışmalar İMA düzeylerinin inflamasyon sürecinde de arttığına vurgu yapmaktadır. Diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda inflamasyon sürecine bağlı İMA'nın C reaktif protein (CRP) ile beraber arttığı bildirilmektedir (98,99). Akut romatizmal ateşli hastalarda artmış inflamasyonla İMA düzeylerinin artışını gözlemleyen bir çalışmada İMA'nın akut romatizmal ateşli (ARA) hastaların izleminde CRP ve sedimantasyon gibi bir belirtiç olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir

(100). Testis torsiyonu ve kırım kongo kanamalı ateşi tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda İMA'nın tanı ve prognoz için yeni bir belirteç olarak umudu vaat ettiği bildirilmektedir (101,102). Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda olduğu gibi inflamasyonun yoğun olduğu hastalıklarda oksidatif stres oluşmakta ve bunun sonucunda artmış İMA konsantrasyonları gözlenmektedir (103). Bu bilgilerin ışığında İMA'nın iskemik ve oksidan bir belirteç olarak öne çıkmasının yanında çeşitli inflamatuvar patolojilerde kan serum düzeyinin yükseldiği, bu nedenle inflamatuvar bir belirteç olarak değerlendirilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda tüm astımlı hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda hemogram, CRP kontrolü yapılmış olup anlamlı derecede yüksek saptananlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Stachowicz-Stencel ark. (104) 19 pediatrik kanser hastası ve 32 sağlıklı kontrolde yaptığı çalışmasında kemoterapi sonrasında intestinal bariyerin bozulmasıyla İMA düzeyinin pediatrik kanser hastalarında kontrol grubundan anlamlı yüksek saptandığı ve İMA'nın doku hasarına karşı savunmada koruyucu bir rol oynayabileceği bildirilmiştir.

Vatansev ve ark. (105) 63 alerjik rinitli ve 40 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmasında alerjik rinitli hastalarda serum İMA değeri $1,40 \pm 0,16$ ABSU, kontrol grubunda $1,43 \pm 0,16$ ABSU saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Astımlı hastalarda solunum sıkıntısı artmasına rağmen hipoksi olmadığı sürece İMA düzeyinin artmadığı belirtilmiştir (106). Çalışmamızda kronik hastalıklar ve alerjik rinit dışlanma kriteri olarak kabul edilmiştir. Astımlı hastalara uyguladığımız egzersiz provokasyon testi hipoksiye sebep olarak serum İMA değerlerini yükseltmiştir. Böylece Vatansev ve ark. çalışmasından farklı sonuçlar ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Cichota ve ark. (107) yaptığı çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin düzeyleri arttıkça İMA'nın arttığı, aynı zamanda son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda anemi düzeyi arttıkça serum İMA düzeylerinde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir. Şeker ve ark. (108) kan kaybına bağlı hemoglobin düşüklüğü, hipoksemi ve İMA düzeyleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi amacı ile yaptıkları çalışmada hemoglobin düzeyleri esas alındığında hafif (10-12 g/dL), orta (8-10 g/dL) ve ağır (<8 g/dL) olarak ayrılan gruplar arasında İMA

düzeyleleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Postoperatif hastaların oluşturduğu grupta ise aşırı ve akut kan kaybına uğramaları nedeniyle ortaya çıktığı düşünülen akut hipoksemiye bağılı olarak serum İMA düzeylerinde kontrol grubuna oranla anlamlı yükselme olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda tüm astımlı hastalardan ve sağılıklı kontrol grubundan kronik hastalıkların dışlanması için karaciğer ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmiş, anormal değerlere sahip hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Roy ve ark. (109) tipik alt ekstremite periferel vasküler hastalığı olan 23 hastada egzersiz öncesinde, egzersiz yaparken ortaya çıkan kladikasyo sırasında ve egzersizden bir saat sonra İMA düzeylerini değerlendirmişlerdir. Kladikasyo sırasında alınan örneklerde İMA düzeyinde ani ve geçici düşme görmüşler, bir saat sonra alınan örneklerde ise İMA'nın egzersiz öncesi değerine geri döndüğünü tesbit etmişler, İMA düzeyindeki bu ani düşüşün kas iskemisi sırasında üretilen laktat miktarına bağılı olabileceğini bildirmişlerdir. Zapico ve ark. (110) 10 sağılıklı gönüllüde 30 dakikalık egzersiz testi ile İMA düzeyi değerlendirdikleri çalışmasında egzersiz testi sonrasında İMA değerinin azaldığını, laktat düzeyinin arttığını saptanmışlardır.

Lippi ve ark. (111) yaptıkları çalışmada sağılıklı gönüllü bireylerde aerobik egzersiz sonrasında serum İMA değerlerinin egzersiz öncesine göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Çalışmada sağılıklı bireylerde egzersiz ile serum İMA değerlerinin yükselmesi, egzersiz ile hücrelerde oksijen ihtiyacında artış olmasına ve rölatif kas hipoksisi gelişmesine bağılanmıştır. Kurz ve ark. (112) yaptıkları çalışmada sağılıklı gönüllülerde egzersizden 4 saat sonra serum İMA değerlerinin egzersiz öncesine göre anlamlı yüksek saptandığı bildirilmiştir. Troxler ve ark. (113) yaptığı çalışmasında majör arteriyel cerrahi girişimlerinde, iskelet kası iskemisi olması nedeniyle İMA düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir.

Apple ve ark. (114) yaptıkları çalışmada maraton koşucularının %31'inde bazal serum İMA değerlerinin yüksek olduğu, maratondan hemen sonra serum İMA değerlerinin normal değerlere döndüğü, maratondan 24-48 saat sonra serum İMA değerlerinin tekrar yükseldiği bildirilmiştir. Piechota ve ark. (115) yaptığı çalışmasında koroner ateroskleroz tanılı hastaların egzersiz sonrasında serum İMA değerlerinde düşüş saptandığı bildirilmiştir. Duman ve ark. (116) yaptığı çalışmasında on altı profesyonel futbolcunun egzersiz sonrasında İMA değerinde

düşme saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda hem astım hem de kontrol grubuna 6 dakikalık egzersiz yaptırılmıştır. Egzersiz testi öncesinde serum İMA ortalaması astım grubunda $0,22\pm0,06$ ABSU, kontrol grubunda $0,20\pm0,07$ ABSU, egzersiz sonrasında serum İMA ortalaması astım grubunda $0,73\pm0,08$ ABSU, kontrol grubunda $0,28\pm0,07$ ABSU saptanmıştır. İki grup arasında test öncesinde serum İMA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p:0,503$), egzersiz test sonrasında serum İMA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Kontrol grubunun egzersiz yapmasına rağmen serum İMA düzeylerinde egzersiz öncesine göre anlamlı artışı olmaması astım grubunda serum İMA artışının egzersize bağlı olmadığını düşündürmüştür.

İMA düzeyinin ölçüldüğü çeşitli çalışmalarda serum İMA değerleri, alerjik rinitli hastalarda 1.40 ± 0.16 ABSU (105), ARA tanılı hastalarda 0.48 ± 0.12 ABSU (100), astım tanılı çocuklarda astım atağında 0.51 ± 0.16 ABSU, astımlı hastaların sağlıklı dönemlerinde bakılan 0.33 ± 0.08 ABSU, kontrol grubunda 0.39 ± 0.12 ABSU (106) saptandığı bildirilmiştir. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda egzersiz testi öncesinde serum İMA ortalaması astım grubunda $0,22\pm0,06$ ABSU, kontrol grubunda $0,20\pm0,07$ ABSU, egzersiz testi sonrasında serum İMA ortalaması astım grubunda $0,73\pm0,08$ ABSU, kontrol grubunda $0,28\pm0,07$ ABSU saptanmıştır. Egzersiz öncesi astım ve kontrol grubunda serum İMA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken egzersiz sonrasında serum İMA düzeyi astım grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Karagöl ve ark. (106) yaptıkları çalışmada astım atağı ile acil servise başvuran 40 astım tanılı hastanın serum İMA değerleri astım atağı geçiren çocuklarda ortalama 0.51 ± 0.16 ABSU, astımlı hastaların semptomsuz dönemlerinde serum İMA değeri ortalama 0.33 ± 0.08 ABSU, kontrol grubunun serum İMA düzeyleri ortalaması ise $0,28\pm0,07$ ABSU bulunmuştur. Astım atağı sırasında ölçülen serum İMA düzeyleri, aynı hastaların atak sonrası semptomsuz dönemindeki değerlerinden ve sağlıklı kontrol grubu değerlerinden yüksek bulunmuştur. Hastaların semptomsuz dönemde ölçülen serum İMA değerleri ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. İMA'nın çocukluk çağı astım atağı sırasında belirgin yükseldiği ve tedaviden sonra normal düzeylere indiği bildirilmiştir. Astım tanılı hastanın astım atak şiddeti Global Initiative For Asthma (GINA) rehberine göre sınıflandırılmış, solunum fonksiyon testi yapılmamıştır. İMA düzeyleri akut astım

atağında anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen, atak şiddeti ile korelasyon saptanmamıştır. Atak şiddetinin hastaların büyük çoğunluğunda hafif ve orta şiddette olması nedeniyle bu tablonun ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda solunum fonksiyon testi uygulanamayan hastalarda astımın teşhis edilebilmesi için yeni bir iskemi belirteci olan İMA'nın solunum fonksiyon testi ile korelasyonu yapılmıştır. Egzersiz provokasyon test öncesi serum İMA ortalaması astım grubunda $0,22\pm0,06$ ABSU, kontrol grubunda $0,20\pm0,07$ ABSU saptanmıştır. Egzersiz provokasyon testi sonrasında serum İMA değeri astım grubunda $0,73\pm0,08$ ABSU, kontrol grubunda $0,28\pm0,07$ ABSU saptanmıştır. Astımlı hastalarda egzersizle bronkospazm oluşmadan önce kontrol grubu ile serum İMA düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Egzersiz ile ortaya çıkan bronkospazm sırasında astımlı hasta grubunda serum İMA düzeylerinin belirgin yükseldiği saptanmıştır. Astım hasta grubundaki akut serum İMA değeri yükselmesinin bronkospazma bağlı hipoksiye sekonder geliştiği düşünülmüştür.

Karagöl ve ark. (106) yaptıkları çalışmada serum İMA düzeyleri akut astım atağında anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen, hastaların büyük çoğunluğunun hafif ve orta şiddette atak geçirmesi nedeniyle atak şiddeti ile İMA düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda egzersiz testi sonrası FEV1 değeri hafif düzeyde azalan astımlı grupta test sonrası İMA $0,20\pm0,07$ ABSU, FEV1 değeri orta düzeyde azalan grupta $0,70\pm0,08$ ABSU, FEV1 değeri ağır düzeyde azalan grupta $0,70\pm0,14$ ABSU saptanmıştır. Egzersiz testi sonrası FEV1/FVC değeri hafif düzeyde azalan astımlı grupta test sonrası İMA $0,28\pm0,07$ ABSU, FEV1/FVC değeri orta düzeyde azalan grupta $0,70\pm0,07$ ABSU, FEV1/FVC değeri ağır düzeyde azalan grupta $0,77\pm0,13$ ABSU saptanmıştır. MEF 25-75 değerlendirilmesinde %30'dan fazla ve az azalan gruplarda test sonrası İMA değerleri sırasıyla $0,75\pm0,1$ ABSU, $0,71\pm0,07$ ABSU saptandı. Çeşitli çalışmalarda bronş hiperreaktivitesinin tanısında FEV1 ölçümlerinin daha anlamlı olduğu bildirilmiştir (81,82). Orta ve küçük hava yollarının obstrüksiyon erken göstergesi olan MEF25-75'in bronş hiperreaktivitesi tanısında FEV1 ölçümü kadar anlamlı olmasına rağmen çocuk yaş grubunda solunum fonksiyon testine uyum sağlanamadığında MEF25-75 değerlerinin güvenilir olmadığı bildirilmiştir (117). SFT değerlerinde hafif düzeyde azalma olduğunda İMA değerinde anlamlı değişiklik olmazken, orta ve ağır düzeyde azalma olması halinde İMA değerinin astımlı hasta

grubunda belirgin yükseldiği saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında orta ve ağır düzeyde bronkospazm olması durumunda daha belirgin hipoksi gelişmesi nedeniyle İMA değerlerinin daha yüksek saptanması İMA'nın bronkospazm ve/veya astım atağının şiddetinin belirlenmesinde kullanabileceğini düşünülmüştür.

Astım atağında atağın şiddetine bağlı olarak solunum yetmezliği ve sistemik hipoksemi beklenen bir durumdur. Astım atağı sırasında bronkospazma bağlı olarak hipoksiyle birlikte hiperkapni de görülür. Hiperkapni miyokardın oksijen gereksiniminde artışa (taşikardi ve erken dönemde hipertansiyon) ve miyokardın oksijen desteğinde düşüğe (taşikardi ve geç dönemde hipotansiyon) neden olur. Belirgin hiperkarbi ve hipoksemi asidoza yol açar ve bu durum bradikardi, hipotansiyon ve kardiyak debinin düşmesi ve iskemiyle sonuçlanabilir. Sonuç olarak astım atağı geçiren hastalarda atak şiddetine bağlı olarak hipoksi gelişmekte ve bu hipoksiye bağlı kardiyovasküler sistemde bir takım değişiklikler oluşmaktadır. Atak sırasında oluşan bu değişikliklerden miyokardın ne oranda etkilediği ise bilinmemektedir (118). Oluşan kardiyak iskeminin tek nedeninin kanda azalmış oksijen konsantrasyonu olmadığı, aynı zamanda kalbin iş yükü ve enerji ihtiyacının astım atağında arttığı; oluşan kardiyak iskeminin bir sonucu olarak kanda İMA düzeyinin artmasının beklenen bir durum olduğu düşünülmektedir. Doku iskemisi nedeniyle diğer organlarda ve belki akciğerde oluşan serbest oksijen radikallerinin kanda İMA düzeylerini yükseltebileceği bildirilmiştir (119).

Reisli ve ark. (120) astım atağında kardiyak etkilenmeyi değerlendirmek için yaptıkları çalışmalarında, astım atağı ile başvuran 30 çocuk hastanın kreatin kinaz-MB (CK-MB) ve troponin-I düzeylerini değerlendirilmişlerdir. Tüm hastalarda atak esnasında kanda CK-MB düzeyini anlamlı olarak yüksek, bu yüksekliğin saptandığı hastalarda troponin-I düzeylerini normal bulunmuşlardır. Bu artmış CK-MB düzeyi nedeninin kardiyak iskemi değil, artmış solunum kasları iş yükü olduğu olarak değerlendirmişlerdir. Karagöl ve ark. (106) yaptıkları çalışmada İMA düzeyinin yüksek bulunması, artmış solunum kasları iş yüküne bağlanmıştır. Çalışmamızda hem astım hem de kontrol grubuna egzersiz provokasyon testi yaptırılmış olup, 6 dakikalık egzersiz sonrasında kontrol grubunda serum İMA değerlerinde test öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda astımlı hastalarda SFT değerlerinde anlamlı düşme saptandıktan hemen sonra serum İMA örneği alınmıştır. Yapılan çalışmalarda egzersiz ve efor süreleri bizim

çalışmamızdaki solunum kasları iş yükü süresinden çok daha uzundur. Bundan dolayı İMA artışının kalp ve solunum kasları iş yüküne bağlı olduğu düşünülmemiştir.

Sonuç olarak, astım klinik belirti ve bulgularıyla iyi bilinen bir hastalık olmasına karşın, özellikle erken çocukluk döneminde hasta ile etkili iletişim sağlanamadığı için bazı tanı testleri kullanılamamakta ve tanı ağırlıklı olarak klinik değerlendirme ve fizik inceleme ile koyulmaktadır. İskemi modifiye albumin son yıllarda üzerinde oldukça fazla araştırma yapılan ve hipoksiyi göstermesi açısından önemli olan, ileriye dönük umut veren bir belirteçtir. Çalışmamızda solunum fonksiyon testi uygulanamayan hastalarda astımın teşhis edilebilmesi için yeni bir belirteç olan İMA'nın solunum fonksiyon testi ile korelasyonu yapıldı. Çalışmamızda egzersiz provakasyon testi ile bronkospazm sağlanan hastalarda serum İMA düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu ve bronkospazmın şiddetiyle serum İMA değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu durumda İMA değerinin sadece bronş hiperreaktivitesinin değil astımın şiddetini de gösteren bir belirteç olması muhtemeldir. Astımlı hastalarda kronik alerjik inflamasyonun bir sonucu olarak bronş hiperreaktivitesini göstermek amacıyla egzersiz provakasyon testini takiben solunum fonksiyon testi yerine serum İMA düzeyleri ölçülebilir ve bu bilgi özellikle solunum fonksiyon testi yapılamayan hastalar için değerli olabilir. Bu konuda daha geniş kapsamlı ve hasta sayısının fazla olduğu çalışmalara gerek vardır.

SONUÇLAR

1. Astım ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, maksimum kalp atım hızına ulaşma süresi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
2. Astım grubunda ailede doktor tanımlı astım öyküsü, aile atopi öyküsü ve deri prick testi pozitifliği, eozinofil yüzdesi ve total Ig E oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.
3. Astım ve kontrol gruplarının egzersiz provokasyon testi öncesi FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75, oksijen saturasyon, İMA ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
4. Astım grubunda egzersiz provokasyon testi sonrası ;
 - a. FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75, oksijen saturasyon değerleri oranları istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.
 - b. İMA değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.
 - c. FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75, oksijen saturasyon, İMA değışim düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
 - d. FEV1 değışimi hastaların 7'sinde (%25,9) hafif, 17'sinde (%63) orta, 3'ünde (%11,1) ağır düzeyde saptandı.
 - e. FEV1/FVC değışimi hastaların 8'inde (%29,6) hafif, 16'sında (%59,3) orta, 3'ünde (%11,1) ağır düzeyde saptandı.
 - f. MEF 25-75 değışim düzeyi hastaların 14'ünde (%51,9) anlamsız, 13'ünde (%48,1) anlamlı saptandı.

- g. FEV1 değeri hafif düzeyde azalan grupta İMA değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
 - h. FEV1 değeri orta ve ağır düzeyde azalan grupta İMA değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.
 - i. FEV1/FVC değeri hafif düzeyde azalan grupta İMA değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
 - j. FEV1/FVC değeri orta ve ağır düzeyde azalan grupta İMA değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.
 - k. MEF 25-75 değerlendirilmesinde test öncesi ve sonrası İMA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
 - l. FEV1, FEV1/FVC, MEF 25-75 değerleri ile İMA arasında anlamlı negatif ilişki saptandı.
5. Astım grubunun %88,9'unda egzersiz provokasyon testi sonrası ilk 5 dakika içinde SFT değerlerinde anlamlı değişiklik saptandı.
6. Kontrol grubunun egzersiz provokasyon testi sonrası FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75, oksijen saturasyon, İMA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative For Asthma (GINA) 2014 (update) web site [homepage on the internet] <http://www.ginasthma.com/>. [Erişim tarihi: 22.02.2014]
2. McFadden ER Jr, Middleton E Jr, Ellis EF, Yunginger JW, eds, et al. Exercise-induced airway narrowing. Allergy, Principles & Practice. St Louis: Mosby-Year Book Inc 1998:1063-72.
3. Storms WW. Asthma associated with exercise. Immunol Allergy Clin North Am 2005;25:31-43.
4. Teoh OH, Trachsel D, Mei-Zahav M, Selvadurai H. Exercise testing in children with lung diseases. Paediatr Respir Rev 2009;10:99-104.
5. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P, et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. Clin Chem 2001;47(3):464-70.
6. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. Clin Chem Lab Med 2011;49(2):177-84.
7. Tomaç N, Saraçlar Y. Astım epidemiyolojisi. Klinik Çocuk Forumu Pediatrik Allerji Özel Sayısı 2,2003;3 (4):6-16.
8. Asher MI, Stewart AW, Wong G, Strachan DP, Garcia-Marcos L, Anderson R. Changes over time in the relationship between symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: A global perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Allergologia et Immunopathologia 2012;40(5):267-74.
9. Önes U, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zincir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish school children (ISAAC phases I and III). Allergy 2006;61:1448-53.

10. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2014 web site [homepage on the internet] <http://www.toraks.org.tr/>. [Erişim tarihi:15.02.2014].
11. İnce T. Denizli ili'ndeki 13-14 yaş çocuklarında astım semptomlarının prevalansı ve risk faktörleri (Tıpta uzmanlık tezi). Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
12. Barners P, Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW, eds. Allergy. Volume I. 6th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 2003; 483-99.
13. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:112-19.
14. Ahanchian H, Jones CM, Chen YS, Sly PD. Respiratory viral infections in children with asthma: do they matter and can we prevent them? BMC Pediatrics 2012, 12:147.
15. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for ChronicDisease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006;257-420.
16. Barış İ, Şahin A, Çöplü L, Emri S, Selçuk ZT, Savcı S. Astmaya karşı 5000 yıllık çare arayışı. Kalyoncu AF, eds. Bronş Astması, 2. Baskı. Ankara: Kent Matbaacılık,1996: 9-13.
17. Global strategy for asthma management and prevention. National Instutues of Health 2005; NIH publication no: 02-3659.
18. Martinez FD. Recognizing early asthma. Allergy 1999; 54:24-28.

19. Atkins D, Leung DYM. Diagnosis of allergic disease. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics (18th edition). Philadelphia: Saunders Elsevier 2007:764-68.
20. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL Tan R, 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;100:1-148.
21. Jayaram L, Parameswaran K, Sears MR. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. Eur Respir J 2000;16:150-58.
22. Özdemir C. How to evaluate skin prick testing and total serum IgE levels in asthma? Astim Allerji Immunoloji 2003;1:1-2.
23. Lemanske RF, Busse WW. Astma. J Allergy Clin Immunol 2003;111:502-19.
24. McFaaden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-Induced Asthma. N Engl J Med 1994; 330:1362-7.
25. Godfrey S. Exercise-induced asthma-clinical, physiological and therapeutic implications. J Allergy Clin Immunol 1975;56:1-17.
26. Anderson SD, Holzer K. Exercise-induced asthma: is it the right diagnosis in the elite athlete? J Allergy Clin Immunol 2000;106:419-28.
27. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. Clin Rev Allergy Immunol 2003;24(1):19-26.
28. Expert panel report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma- summary report. J Allergy Clin Immunol 2007;120: 94.

29. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
30. Martine FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:76-82.
31. Kusel MM, de Klerk NH, Kebabze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SI, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105-10.
32. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1282-87.
33. Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Asthma Education and Prevention Program 2007; Report No:NIH-07-4051.
34. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998;50,515-96.
35. Nelson HS. Beta-adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med* 1995;333:499-507.
36. Rebuck AS, Chapman KR, Abboud R, Pare PD, Kreisman H, Wolkove N, et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987;82:59-64.
37. Gyllfors P, Dahlen SE, Kumlin M, Larsson K, Dahlen B. Bronchial responsiveness to leukotriene D4 is resistant to inhaled fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118,78-83.

38. Kemp JP. Recent advances in the management of asthma using leukotriene modifiers. *Am J Respir Med* 2003;2,139-156.
39. Polosa R. Critical appraisal of antileukotriene use in asthma management. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13,24-30.
40. Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs* 2007;67,887-901.
41. Bradding P, Walls AF, Holgate ST. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 2006;117,1277-84.
42. Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, Oancea I, Holmberg K, Ädelroth E, et al. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:68-71.
43. Amin N. Childhood asthma: management and prevention. In: Dozor A.J, eds. *Primary Pediatric Pulmonology*. New York: Futura Publishing Company 2001;8:137-162.
44. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein Eng* 1999;12(6):439-46.
45. Wardman P, Candeias LP: Fenton Centennial Symposium. *Fenton Chemistry: An Introduction*. *Radiation Research* 1996;145:523-31.
46. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001;141:985-91.
47. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(2):177-84.

48. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311-15.
49. Sokolowska M, Krezel A, Dyba M, Szewczuk Z, Bal W. Short peptides are not reliable models of thermodynamic and kinetic properties of the N-terminal metal binding site in serum albumin. *Eur J Biochem* 2002;269:1323-31.
50. Dusek J, Stasek J, Tichy M, Josef Bis J, Gregor J, Vojacek J, et al. Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta* 2006;367(1-2);77-80.
51. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Standardization of ischaemia-modified albumin testing: adjustment for serum albumin. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:261-2.
52. de Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):68-74.
53. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-38.
54. Önes U, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zincir M. Rising trend of asthma prevalence among turkish schoolchildren (ISAAC Phases I and III). *Allergy* 2006;61:1448-53.
55. Cengizlier MR, Mısırlıoğlu ED. Evaluation of risk factors in patients diagnosed as bronchial asthma. *Allergol et Immunopathol* 2006;34:4-9.

56. Melen E, Wickman M, Nordvall SL, Hamsten MH, Lindfors A. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy* 2001;56:646-52.
57. Nursoy MA, Yiğit Ö, Özkaya E. Astım bronşitli 253 olguda epidemiyolojik özelliklerin değerlendirilmesi. Dokuzuncu Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, Özet Kitabı, Poster Sunumu; 2000 Ekim; Antalya, Türkiye;102pp.
58. Naqvi N, Choudhry S, Tsai HJ, Thyne S, Navarro D. Association between IgE levels and asthma severity among African American, Mexican and Puerto Rican patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;20:137-43.
59. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol* 2004;25:477-82.
60. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323(15):1033-9.
61. Çetemen A. Aydın il merkezinde okul çocuklarında astım ve alerjik hastalıkların prevalansı (Yan dal uzmanlık tezi). Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.
62. Balaban S. Çocukluk çağı astım hastalarında astım kontrol testi ve yoğunlaştırılmış nefes havasındaki belirteçler ile astım kontrol düzeyi ve astım şiddeti arasındaki ilişkinin araştırılması (Tıpta uzmanlık tezi). Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
63. Davutoğlu M, Bilici M, Dağlı A, Haspolat K, Ece A. Analysis of factors related to total serum IgE levels in children with bronchial asthma. *J Med School* 2000; C: 27 S: 3-4.
64. Akçakaya N, Çokuğraş H, Camcıoğlu Y, Özdemir M. Skin test hypersensitivity for childhood asthma in İstanbul during a period of 16 years. *Allergol et İmmunopathol* 2005;33:15-19.

65. Yılmaz A, Tuncer A, Şekerel BE, Adalıoğlu G, Saraçlar Y. Cockroach allergy in a group of Turkish children with respiratory allergies. *Tur J Pediatrics*. 2004;46:344-49.
66. Leung TF, Li AM, Ha G. Allergen sensitisation in asthmatic children: consecutive case series. *Hong Kong Med J* 2000;6:355-60.
67. Penny ME, Murad S, Madrid SS, Herrera TS, Pineiro A, Caceres DE. Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry, and atopy in school children from a LIMA shanty town. *Thorax* 2001;56:607-12.
68. Riedinger F, Kuehr J, Strauch E, Schulz H, Ihorst G, Forster J. Natural history of hay fever and pollen sensitization, and doctors diagnosis of hay fever and pollen asthma in German school children. *Allergy* 2002;57:488-92.
69. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:1936-43.
70. Barnes PJ, Brown MJ, Silverman M, Dollery CT. Circulating catecholamines in exercise and hyperventilation induced asthma. *Thorax* 1981;36(6):435-40.
71. Warren JB, Keynes RJ, Brown MJ, Jenner DA, McNicol MW. Blunted sympathoadrenal response to exercise in asthmatic subjects. *Br J Dis Chest* 1982;76(2):147-50.
72. Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E. Control of heart rate by the autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circ Res* 1966;19:400-11.
73. Ayyıldız P. Astımlı çocuklarda egzersizin kalp hızı değişkenliği üzerine etkisi (Tıpta uzmanlık tezi). Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.

74. Busquets RM, Anto JM, Sunyer J, Sancho N, Vall O. Prevalence of asthma-related symptoms and bronchial responsiveness to exercise in children aged 13-14 years in Barcelona, Spain. *Eur Respir J* 1996;9:2094-8.
75. Rupp NT, Brudno DS, Guill MF. The value of screening for risk of exercise-induced asthma in high school athletes. *Ann Allergy* 1993;70:339-42.
76. Benarab-Boucherit Y, Mehdioui H, Nedjar F, Delpierre S, Bouchair N, Aberkane A. Prevalence rate of exercise-induced bronchoconstriction in Annaba (Algeria) school children. *J Asthma* 2011;48:511-16.
77. Giniş T, Toyran M, Civelek E, Erkoçoğlu M, Azkur D, Kaya A, et al. Predictive risk factors for airway hyperresponsiveness in children with exercise-induced respiratory symptoms, *Turkish J Pediatr Dis* 2013;2:64-68.
78. Malakauskas K, Bajoriūniene I. Nonspecific bronchial hyperreactivity in asthma patients with or without allergic rhinitis. *Medicina (Kaunas)* 2003;39:237-343.
79. Apaydın Ş. Astım, Allerjik rinit ve astım allerjik rinit birlikteliği olan çocuklarda egzersize bağlı bronsial hiperreaktivite değerlendirilmesi (Tıpta uzmanlık tezi). Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakóltesi; 2008.
80. Determinants of bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey in Italy: Evidence of an independent role of atopy, total serum IgE levels, and asthma symptoms. *Allergy* 1998;53:673-81.
81. Bahçeciler NN, Arıkan C, Akkoç T, Barlan IB. Predictors for the severity of bronchial hyperreactivity in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1150-53.
82. Hedman J, Poussa T, Nieminen MM. A rapid dosimetric methacholine challenge in asthma diagnostics: A clinical study of 230 patients with

- dyspnoea, wheezing or a cough of unknown cause. *Respir Med* 1998;92:32-9.
83. İğde M. Astımlı ve sağlıklı çocuklarda egzersiz öncesi ve sonrası C3a ve C5a düzeyleri (Yan dal uzmanlık tezi). Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
84. Parsons JP, Mastrorarde JG: Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes. *Chest* 2005;128(6):3966-74.
85. Afrasiabi R, Spector SL. Exercise-induced asthma: it needn't sideline your patients. *Physician sports medicine* 1991;19:49-62.
86. Morton AR, Lawrance SR, Fitch KD, Hahn AG. Duration of exercise in the provocation of exercise induced asthma. *Annals of Allergy* 1983;51:530-34.
87. Gotshall RW. Exercise-induced bronchoconstriction *Drugs* 2002;62:1725-39.
88. Carlsen KH. Exercise-induced asthma in children and adolescents and the relationship to sports. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:173-80.
89. Jardin F, Dubourg O, Margairaz A, Bourdarias JP. Inspiratory impairment in right ventricular performance during acute asthma. *Chest* 1987;92(5):789-95.
90. Özdemir C, Bahçeciler NN, Barlan IB. Çocukluk çağında acil serviste akut astım atağı ve tedavisi. *J Curr Pediatr* 2006; 3:109-13.
91. Peacock F, Morris DI, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO, Goodacre SW, et al. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J* 2006;152:253-62.
92. Storrow AB, Gibler WB. Chest pain centers: diagnosis of acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 449-61.

93. Consuegra-Sanchez L, Bouzas-Mosquera A, Sinha MK, Collinson PO, Gaze DC, Kaski JC. Ischemia-modified albumin predicts short-term outcome and 1-year mortality in patients attending the emergency department for acute ischemic chest pain. *Heart Vessels* 2008;23(3):174-80.
94. Gündüz A, Türedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatlı Ö, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med* 2008; 26 202-5.
95. Batmaz E, Çakır-Edis E, Eskiocak S, Hatipoğlu ON, Kaya S. The diagnostic value of oxidative stress products in pulmonary embolism. *Tur Toraks Der* 2011;12:100-4.
96. Türedi S, Gündüz A, Mentese A, Karahan SC, Yılmaz SE, Eroğlu O, et al. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2007;25:770-73.
97. Gündüz A, Türedi S, Mentese A, Altunayoğlu V, Turan I, Karahan SC, et al. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *Am J Emerg Med* 2008;26:874-8.
98. Duarte MMMF, Rocha JBT, Moresco RN, Duarte T, Da Cruz IBM, Loro VL, et al. Association between ischemia modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem* 2009; 42:666-71.
99. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JA, Da Silva, Becker AM, Coelho AC, et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2010; 43: 450-54.
100. Toker A, Karatas Z, Altın H, Karaarslan S, Çiçekler H, Alp H. Evaluation of serum ischemia modified albumin levels in acute rheumatic fever before and after therapy. *Indian J Pediatr* 2014; 81(2):120-25.

101. Menteşe A, Köksal I, Sumer AU, Arslan M, Karahan SC, Yılmaz G. Diagnostic and prognostic value of ischemia-modified albumin in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Med Virol* 2013; 85(4):684-88.
102. Menteşe A, Türkmen S, Karagüzel E, Karaca Y, Tatlı O, Sümer AU et al. The predictive value of ischemia-modified albumin in long-term results of ischemia-reperfusion injury in a experimental testicular torsion model. *Urology* 2012; 80(3): 689-94.
103. Nee L, Giorgi R, Garibaldi V, Bruzzese L, Blayac D, Fromont J, et al. Ischemia-modified albumin and adenosine plasma concentrations are associated with severe systemic inflammatory response syndrome after cardiopulmonary bypass. *J Crit Care* 2013;28 (5):747-55.
104. Stachowicz-Stencel T, Synakiewicz A, Owczarzak A, Sliwinska A, Szydłowska WL, Balcerska A. Association between intestinal and antioxidant barriers in children with cancer. *Acta Biochim pol* 2012;59(2):237-42.
105. Vatansev H, Artaç H, Korucu EN, Akyürek F, Gökçe R. İschemic modified albumin levels in children with allergic rhinitis. *Turk J Biochem* 2012;37(1):355.
106. Karagöl C. Çocuklarda akut astım atağının özellikleri ve iskemi modifiye albumin düzeyleri (Tıpta uzmanlık tezi). Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi; 2009.
107. Cichota LC, Moresco RN, Duarte MM, da Silva JE. Evaluation of ischemia-modified albumin in anemia associated to chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal* 2008;22(1):1-5.
108. Şeker R, Oğuz AK, Özdemir S, Demirtaş S, Aylı M, Mergen K. Kan kaybına bağlı hemoglobin düşüklüğü ve hipoksemi durumunda kardiyak iskemi belirtici olarak İMA. *Turk J Biochem* 2014;39(2):221-25.

109. Roy D, Quiles J, Sharma R, Sinha M, Avanzas P, Gaze D, et al. Ischemia modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. *Clinical Chemistry* 2004;50(9):1656-60.
110. Zapico-Muñiz E, Santaló-Bel M, Mercé-Muntañola J, Montiel JA, Martínez-Rubio A, Ordóñez-Llanos J. Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004;50(6):1063-65.
111. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Predicting cardiac outcome. *CMAJ* 2005;173(10):1206-7.
112. Kurz K, Voelker R, Zdunek D, Wergeland R, Hess G, Ivandic B, et al. Effect of stress-induced reversible ischemia on serum concentrations of ischemia-modified albumin, natriuretic peptides and placental growth factor. *Clin Res Cardiol* 2007;96(3):152-9.
113. Troxler M, Thompson D, Homer-Vanniasinkam S. Ischaemic skeletal muscle increases serum ischaemia modified albumin. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31(2):164-9.
114. Apple FS, Quist HE, Otto AP, Mathews WE, Murakami MM. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clin Chem* 2002;48(7):1097-100.
115. Piechota WN, Wierzbowski R, Piechota WT, Bejm J, Gielerak G. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and ischemia modified albumin (IMA) in exercise induced ischemia in patients with stable coronary artery disease. *Pol Arch Med Wewn* 2006;116(1):640-7.
116. Duman C, Çolak T, Bamaç B, Göker İ, Çolak S, Özbek A. Ischemia-modified albumin levels in soccer players, *MMJ* 2013;26:21-24.

117. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304–1345.
118. Rothe CF, Flanagan AD, Maass-Moreno R. Reflex control of vascular capacitance during hypoxia, hypercapnia, or hypoxic hypercapnia. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68(3):384-91.
119. Serebrovskaya TV. Comparison of respiratory and circulatory human responses to progressive hypoxia and hypercapnia. *Respiration* 1992;59(1):34-41.
120. Reisli İ, Artaç H, Keleş S, Keser M, Oran B, Gürbilek M. Astımlı çocuklarda CK-MB ve kardiyak troponin-I seviyeleri. *Selçuk Tıp Derg* 2005;21:50–54.