

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

STABİL ASTIMLI OLGULARDA SERUM YÜKSEK DUYARLILIKLI C
REAKTİF PROTEİN DÜZEYİ İLE ASTIM KONTROLÜ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. DEVRİM TAŞKIN

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR.HALUK TÜRKTAŞ

ANKARA-2007

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
Astım	4
Astım Kontrolünün Değerlendirilmesi	24
C-Reaktif Protein	29
Astım ve CRP	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	43
6. ÖZET	51
7. KAYNAKLAR	53

GİRİŞ

Astım, mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler başta olmak üzere değişik hücrelerin ve mediatörlerin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır(109).

Astım tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir morbitide nedenidir. Dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülen küresel bir sorundur(7,72). Hastalığın prevalansı dünyanın çeşitli ülkelerinde değişiklik göstermekle birlikte çocuklarda %10-15, erişkinlerde ise %5-10 arasında seyreder. Ülkemizde ise astım prevalansı değişik bölgelerde çocuklarda %5-10, erişkinlerde ise %2-5 arasındadır(48).

Duyarlı kişilerde hava yollarındaki kronik inflamasyon nöbetler şeklinde gelen öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissine neden olmaktadır ve yakınmalar özellikle gece sabaha karşı ortaya çıkmaktadır. Astımın klinik belirtilerinin (semptomlar, uyku bozuklukları, günlük aktivitelerin kısıtlanması, akciğer fonksiyonlarının bozulması ve kurtarıcı ilaç kullanımı) uygun tedavi ile kontrol altına alınabildiği yönünde çok miktarda kanıt bulunmaktadır. Astım kontrol altına alındığında, zaman zaman semptomlarda yineleme ve nadir olarak da şiddetli alevlenme görülebilir(113). Güvenliği, yan etkileri ve maliyeti dikkate alınarak yürütülen ve hastalığı kontrol altına almayı ve bunu uzun zaman sürdürmeyi hedefleyen(5) bir tedavi yaklaşımıyla astımda genellikle tam kontrol sağlanır. Astımda bu terim ile hastalığın belirtilerinin kontrol altına alınması kastedilmektedir(36).

Astımda klinik kontrolü değerlendirmek için onaylanmış testler mevcuttur. Bu testlerin amacı, astım tedavisindeki hedefleri değişkenler olarak puanlamak ve farklı astım kontrolü düzeylerini ayırt etmeye yarayan sayısal değerler sağlamaktadır. Onaylanmış testler Astım Kontrol Testi (AKT) (Asthma Control Test:ACT)(78), Astım Kontrolü Anketi (Asthma Control Questionnaire:ACQ)(47), Astım Tedavi Değerlendirmesi Anketi (Asthma Therapy Assessment Questionnaire:ATAQ)(115) ve Astım Kontrolü Puanlama Sistemi'dir (Asthma

Control Scoring System)(10). Bu testler astım kontrolünün daha iyi değerlendirilmesini sağlama potansiyeline sahiptir, zaman içerisinde çizelge haline getirilebilir ve tekrarlanabilir.

Astımda inflamasyonun kontrol edici tedavi ile azatılmasıyla klinik kontrol sağlanabildiğine ilişkin kanıt vardır; ancak endobronşiyal biyopsi, balgamda eozinofil saptanması ve ekspirasyon havasında nitrik oksit ölçümleri(89,107) gibi testler maliyet ve/veya erişilememe nedeniyle yapılamadığından inflamasyon belirteci ucuz, kolay erişilebilir testlere ihtiyaç vardır. İnflamasyonu iyi tanımlayan belirteç olan C-Reaktif Protein (CRP) serum seviyeleri kolaylıkla ve ucuz olarak sistemik inflamasyonu değerlendirmede kullanılabilir(86).

CRP inflamasyon, enfeksiyon, doku hasarının yüksek duyarlılıktaki bir belirteçidir. Kompleman sistemi aktive ederek konağın enfeksiyona karşı savunma sistemini harekete geçirir(87). CRP'nin serumdaki yükselişi sentez hızıyla orantılıdır ve patolojik stimulus ortadan kalkınca hızla düşer. CRP'nin yarılanma ömrü 19 saattir(87,112). CRP hepatositler tarafından proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6'nın transkripsiyonel kontrolü altında üretilir. Adipoz doku CRP metabolizmasında aktif role sahiptir ve IL-6'nın %30 kadarını üretir(87,114).

CRP için yüksek duyarlılıkta ölçümler mümkündür (High Sensitivity C-Reactive Protein: Hs-CRP) ve bu yöntemler düşük derecede inflamasyonu gösterebilirler(120). Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kronik inflamatuvar hastalıklar gibi pek çok bozuklukta düşük dereceli sistemik inflamasyonun araştırılmasına olanak sağlamıştır.(106) Dahası hs-CRP'nin artan serum seviyeleri ile hava yolu aşırı duyarlılığı arasında ilişki mevcuttur(59). Son dönemde yapılan çalışmalarda allerjik olmayan astım prevalansı ve pulmoner semptomlar ile hs-CRP seviyelerinin anlamlı derecede ilişkili olduğunu gösterilmiştir(80). Sonuçta teorik olarak hs-CRP astımdaki sistemik inflamasyonun

belirlenmesinde bir araç olarak kullanılabilir; hatta serum hs-CRP seviyesi ile astımın şiddeti arasında bir ilişkinin olabileceği de düşünülebilir(96).

Bu çalışmanın amacı, stabil dönem astımlı olgularda hs-CRP düzeyleri ile astım kontrolü arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Ayrıca stabil dönem astımlı olguların hastalık ağırlıkları ve obstrüksiyon dereceleri, tedavi kullanım durumları, sigara kullanma alışkanlıkları, rinit öyküleri ile serum hs-CRP düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi de amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

ASTIM

TANIM:

Astım; mast hücreleri, eozinofiller ve T- lenfositler gibi çok sayıda inflamatuvar hücrenin rol oynadığı hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Duyarlı kişilerde özellikle gece veya sabaha karşı nöbetler halinde gelen hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük yakınmaları ile ortaya çıkar, kendiliğinden veya uygulanan tedavi ile düzelir. Semptomlar kısmi veya tam reversibilite gösteren yaygın ve değişken hava yolu obstrüksiyonuna bağlıdır. Kronik inflamasyon nedeniyle duyarlılığı artmış hava yolları sağlıklı kişileri etkilemeyecek düzeyde küçük uyarılar karşısında bile bronkokonstrüktör yanıt verirler. Sonuç olarak astım üç tipik özelliği ile tanımlanır:

- 1- Kronik hava yolu inflamasyonu,
- 2- Bronşiyal hiperreaktivite
- 3- Diffüz reversibl hava yolu obstrüksiyonu(36,109).

EPİDEMİYOLOJİ

Bronşiyal astım çocuklarda ve erişkinlerde en sık görülen kronik hastalıklardan biridir(109). Dünyada 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir(72). Astım yüzyıllardır bilinen ve üzerinde en çok araştırma yapılan hastalıklardan biri olmasına karşın, herkes tarafından kabul edilen kesin ve tam bir tanımı yoktur. Bu nedenle çok farklı topluluklarda astım prevalansı ile ilgili çok sayıda yayına rağmen, dünyanın çeşitli bölgelerinden bildirilen prevalans değerlerinin güvenilir bir karşılaştırılmasının yapılmasını

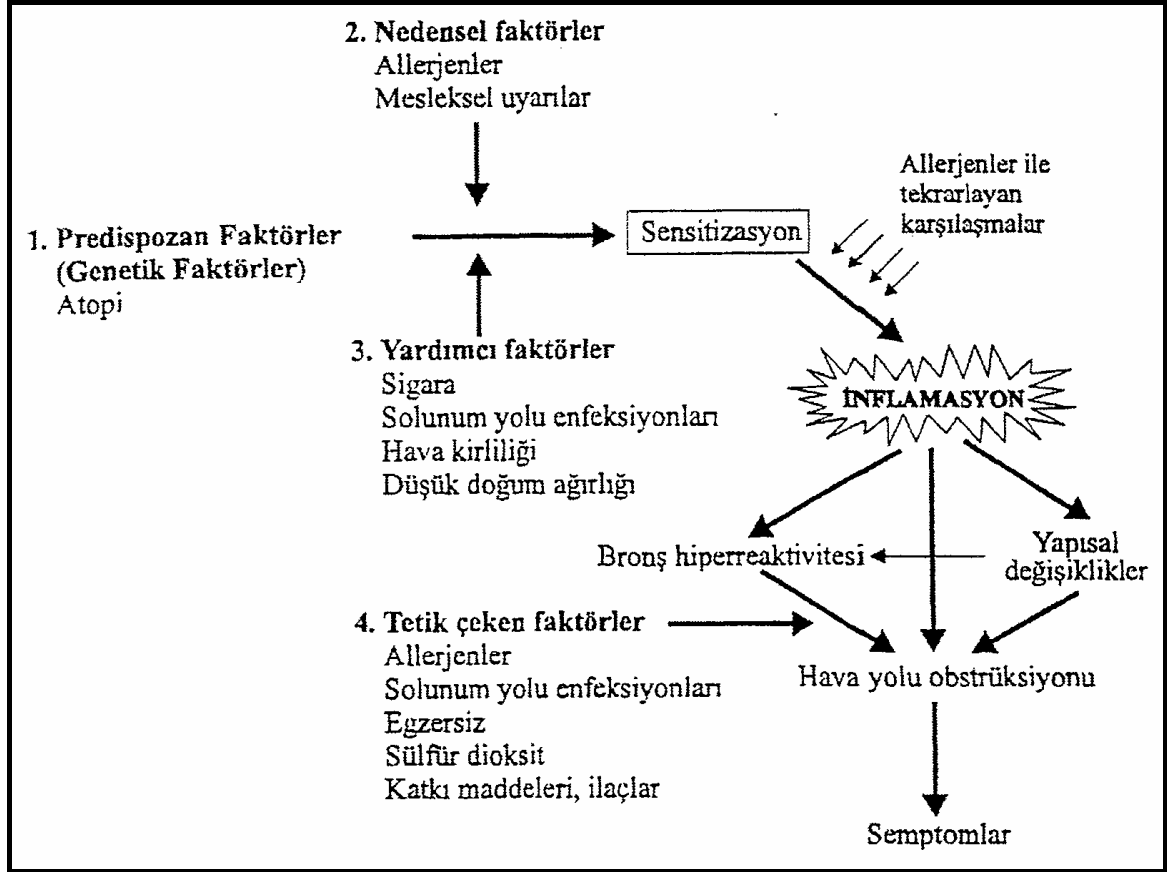
güçleştirmektedir. Bununla birlikte, çocuklarda(7) ve erişkinlerde(7) astım prevalansını ölçmek için uygulanan standartlaştırılmış yöntemlere dayanılarak, prevalansının dünyanın farklı ülkelerinde yaşayan toplumlarda %1 ile %18 arasında değiştiği tahmin edilmektedir(7,72). Astım prevalansının bazı ülkelerde artmakta olduğu(121), bazılarında ise yakın geçmişte arttığı ancak artık sabit bir düzeye gelmiş olabileceği yönünde kanıtlar bulunmaktadır(33). Prevalans artışın kesin nedenleri henüz bilinmiyor olmasına karşın değişen yaşam koşulları, çevre ve hava kirliliği, iç ve dış ortam allerjenlerinin artması, çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonlar, giderek daha çok kapalı ortamlarda yaşanması, günlük yaşamda azalan egzersiz, sigara ve diyet alışkanlıklarındaki değişiklikler ve henüz tam olarak açıklanamamış genetik faktörlerin bu artıştan sorumlu olabileceği düşünülmektedir(18,49).

Ülkemizde astım prevalansını araştıran geniş popülasyon bazlı çalışmalar bulunmamaktadır. Uluslar arası ISAAC protokolüne göre ülkemizde 1990-2000 yılları arasında yapılan çalışma sonuçlarına göre çocuklarda astım prevalansı %0.7-14.8 arasında değişmektedir(108). Erişkinlerde ECRHS metodu kullanılarak yapılan çalışmalarda ise astım prevalansının %0.3-7.6 arasında olduğu ve bu sonucun pek çok Avrupa ülkesi ile benzer düzeylerde bulunduğu bildirilmektedir(50). Sonuç olarak ülkemizde çocuklarda astım prevalansının %5-10, erişkinlerde ise % 5'in altında olduğu ve tüm dünya prevalansına benzer şekilde artış gösterdiği bildirilmektedir(49,109).

RİSK FAKTÖRLERİ

Astım genetik ve çevresel risk faktörlerinin altında bronşiyal mukozada kronik inflamasyon gelişimi ile karakterize bir hastalıktır. Genel popülasyonda astım %5-10 civarında görülürken anne veya babanın birisi astımlı ise çocuklarında astım görülme oranı 2-3 kat, her ikisi de astımlı ise bu oran 6-7 kat artmaktadır. Bu bulgular astımlı hastalarda

genetik faktörlerin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Ancak yine de genetik yatkınlığı olan herkeste hastalığın ortaya çıkmamasından çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır(109). Astım gelişiminde rol oynayan risk faktörleri şekil 1’de izlenmektedir.



Şekil 1: Astım gelişiminde rol oynayan risk faktörleri

Sonuç olarak astım gelişiminde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynarlar. Modern yaşam tarzının tercihi son yıllarda astım prevalansındaki artıştan sorumlu tutulmaktadır.

PATOGENEZ

Astım fizyopatolojisi üç başlık altında incelenebilir:

- 1- Kronik inflamasyon,
- 2- Bronşiyal hiperreaktivite,
- 3- Hava yolu obstrüksiyonu(109,110).

İNFLAMASYON:

Hava yolu inflamasyonu gelişiminde ilk adım inhalasyonla alınan antijenin solunum yollarındaki en etkili antijen sunucu hücre olan dendritik hücreler tarafından fagosite edilip parçalandıktan sonra dendritik hücre yüzeyinde bulunan MHC Class 2 doku uyum antijeni aracılığıyla CD4+ T-lenfositler'e (T helper) sunulmasıdır(3,38). CD4+ T-lenfositler antijeni algırlarlar. Bu arada dendritik hücreler tarafından ortama salınan IL-1'in ve T-lenfosit yüzeyindeki CD28 ve CTLA-4 moleküllerinin antijen sunucu hücre yüzeyindeki ligandları olan CD80 ve CD86 molekülleri ile etkileşimi sonucunda CD4+ T-lenfositler aktive olurlar(109). Aktive olan CD4+ T-lenfositler Th1 ve Th2 yönünde diferansiye olabilirler. Bu diferansiasyonu etkileyen en önemli faktör ortamdaki sitokin yoğunluğudur. Ortamda IL-12, IFN-gama veya TNF-beta yoğun olarak bulunuyorsa diferansiasyon Th1 yönünde, IL-4 yoğun olarak bulunuyorsa Th2 yönünde gelişir(21). Yine sunulan antijenin özelliği de diferansiasyon için önemlidir. Eğer sunulan antijen bir mikroorganizma ise diferansiasyon Th1 yönünde, allerjen ise Th2 yönünde olur.(109). Erken yaşta geçirilen enfeksiyonların Th1-Th2 farklılaşmasında önemli olduğu bilinmektedir. Çocuklukta geçirilen enfeksiyonlar veya endotoksin maruziyeti Th1 aracılıklı immunitiyi güçlendirirken, temiz çevrenin Th2 hücre ekspresyonunu artırarak atopiye zemin hazırladığı bildirilmektedir(17,39). Diferansiasyon Th1 yönünde olduğunda bu hücrelerden salınan IL-2, IFN-gama, TNF-beta ve IL-12 gibi sitokinler T sitotoksik, NK ve makrofajların aktivasyonuna neden olurken bu hücrelerin

bakterisidal ve virüsidal etkilerini arttırır. Aynı zamanda geç tip hipersensitivite reaksiyonuna neden olur(109). Astımda ise Th2 yönünde farklılaşan hücrelerden IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 gibi sitokinler salgılanır(76). Bunlardan en önemlisi olan IL-4 ve IL-13, B-lenfosit aktivasyonu sonucunda bu hücrelerden IgE sentezini arttırarak bireyin sensitizasyonu olarak tanımlanan ‘atopi’ gelişimine neden olur(52).

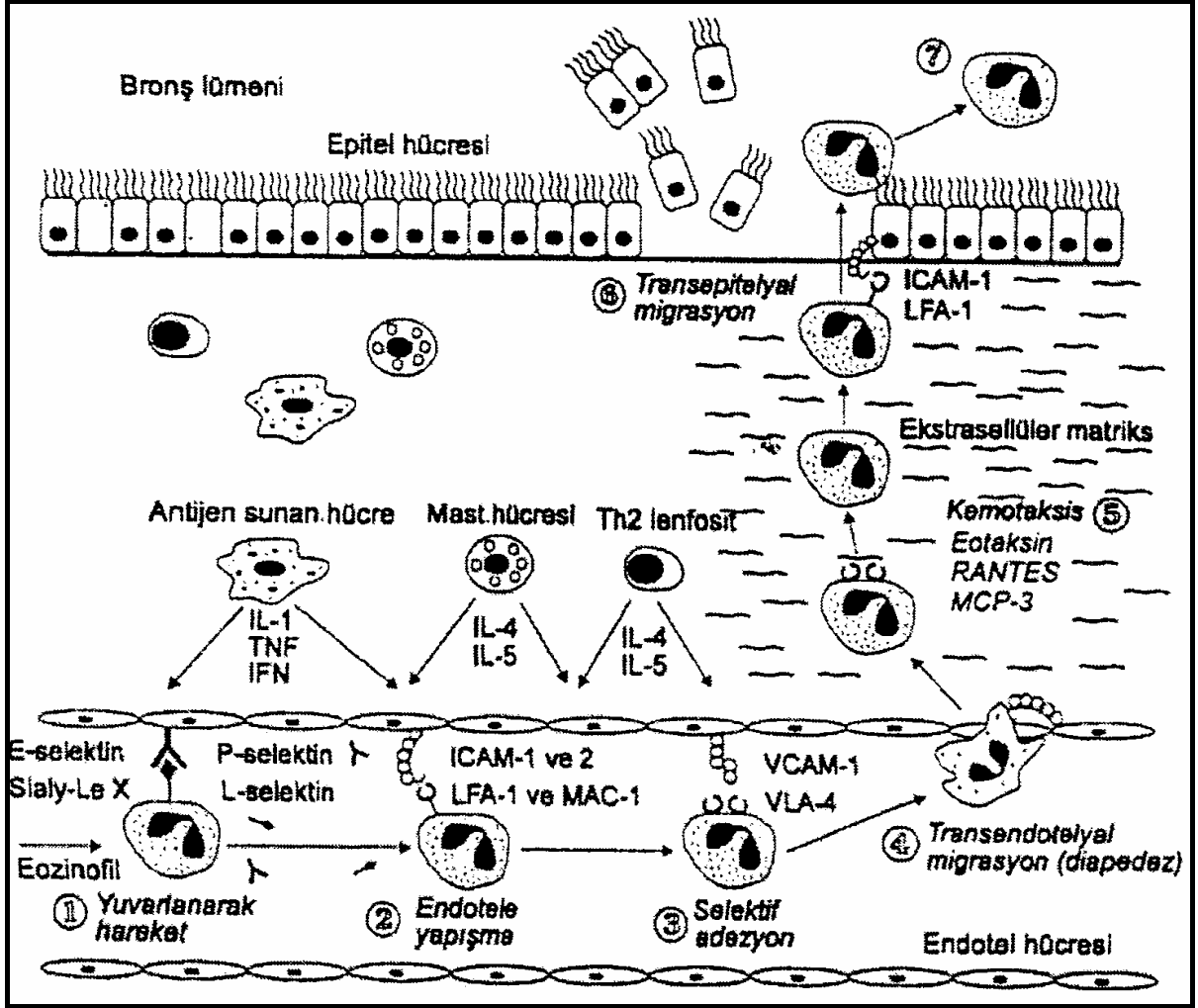
Daha önce sensitize olmuş (atopik) bir bireyin aynı antijenle tekrar karşılaşması sonucu mast hücrelerinin başlattığı bir dizi reaksiyon meydana gelir. Mast hücre yüzeyine bağlı IgE antijenle çapraz reaksiyona girer, bu da mast hücre aktivasyonu sonucu bu hücrelerden daha önce sentezlenip hücre içi granüllerde depolanan lökotrienler, PGD₂, TXB₂ ve PDGF gibi mediatörlerin salınımı sonucu hava yolu düz kas hücrelerinde kontraksiyon, ödem ve mukus sekresyonu ile karakterize ‘erken tip astmatik reaksiyon’ gelişimine neden olur(8,97). Bunu takiben 4-6 saat sonra oluşan ve 24-48 saat devam edebilen, özellikle inflamasyonun yoğunlaşması ile oluşan ikinci reaksiyon olan ‘geç tip astmatik reaksiyondan ise yine mast hücrelerinden salgılanan IFN-alfa, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-16 gibi sitokinler ile MIP (majör inhibitör protein)-1 alfa, MIP-1 beta, MCP (monocyte chemotactic protein) ve RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) gibi kemokinler sorumludur(8,97).

Sonuçta; mast hücrelerinden degranüle olan sitokinlerden IL-4 Th2 yönünde diferansiasyona neden olurken, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 ise ortamda eozinofillerin birikmesini sağlayarak inflamasyonun kronikleşmesine katkıda bulunur(97).

İnflamasyonda Eozinofillerin Rolü:

Eozinofilik infiltrasyon tüm allerjik inflamasyonların karakteristik özelliğidir. Eozinofillerin salgıladığı temel proteinler ve serbest oksijen radikalleri sayesinde hava yolu epitelinde hasara neden olarak bronşiyal hiperreaktiviteye neden oldukları

gösterilmiştir(34,93).Yine astımlı olguların periferik kan, bronkoalveolar lavaj sıvısı ve bronş biyopsilerinde eozinofil düzeyi normal kontrollere göre yüksek bulunmuş, ayrıca eozinofili düzeyinin hastanın ağırlığı ile paralel olduğu gösterilmiştir(11).



Şekil 2:Hava yolu inflamasyonunda adezyon molekülleri

Normalde dolaşımda bulunan eozinofiller kapiller endoteline rastgele temas edip giderler. Henüz aktive olmamış bu eozinofillerin yüzeyinde L-Selektin gibi adezyon molekülleri yapısal olarak bulunur. Astımlı bireylerde dolaşıma salınan IFN-gama, TNF-alfa, IL-1, IL-4, IL-5, gibi sitokinlerin etkisi ile kapiller endotel hücresinde E-Selektin ve P-Selektin gibi adezyon molekülleri belirir. Eozinofiller yüzeylerindeki L-Selektin ve Sialyl-Le-

X bağları ile endoteldeki E-Selektin ve P-Selektine bağlanır, böylece eozinofillerin hızı yavaşlar ve endotel üzerinde yuvarlanmaya başlarlar. Hızı yavaşlayan eozinofillerin aktivasyonu için gerekli mediatörle karşılaşma süreleri uzar ve eozinofiller aktive olurlar(109). Aktivasyona ikincil olarak hücre yüzeyindeki selektin grubu adezyon molekülleri dökülür, yerini eozinofillerdeki beta2 integrinler (LFA1, Mac1 gp 150/95), endotel hücresinde ise intersellüler adezyon molekülleri (ICAM1 ve ICAM2) alır(102,117). Bu iki yapı arasında oluşan yeni bağ selektinler arası bağdan daha kuvvetlidir ancak ICAM1 eozinofiller için selektif değildir(18). Anti ICAM1 antikörünün deneysel ortamda kullanımının eozinofil birikimini ve bronşiyal hiperreaktiviteyi önlediği deneysel olarak gösterilmiştir(118). Hava yolu inflamasyonunda adezyon moleküllerin rolü şekil 2’de görülmektedir.

Bu arada ortamda bulunan Th2 lenfositler ve mast hücrelerinden salgılanan IL-4 ve IL-5 gibi sitokinler, eozinofil, monosit ve lenfositlerde bulunan ve eozinofiller için daha selektif olan VLA-4 (very late antijen) denilen adezyon molekülünün hücre yüzeyinde birikmesine neden olur. Eozinofiller VLA-4 ile endoteldeki ligandı olan VCAM-1’e (Vascular cell adhesion molecule) bağlanır ve ortamda birikirler(88). IL-4, VCAM-1 ekspresyonunu artırır(62). VCAM-1’e bağlanarak ortamda biriken eozinofiller endoteli geçerek (diapedez) intersitisyel dokuya yerleşirler. Mukozayı geçen eozinofiller, ortamda bulunan inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan RANTES, MCP-3 ve eotaksin gibi kemokinlerin etkisi ile mukozada birikirler(9). Bu arada ortamda bulunan lenfosit, makrofaj, mast hücre gibi diğer inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan IL-3, IL-5, GM-CSF gibi sitokinlerin etkisi ile aktive olurlar(35,116). Bu üç faktörün yokluğunda eozinofiller programlı hücre ölümü denilen ‘apoptozis’e giderler(20,98). Özellikle IL-5 eozinofil büyümesi, diferansiasyonu ve aktivasyonu için kritik öneme sahip bir sitokindir(42). IL-5’e karşı monoklonal antikor olarak üretilen mepolizumab kullanılarak yapılan birkaç çalışma sonucunda molekülün dolaşımında ve hava yolunda biriken

eozinofil sayısını azalttığı ancak bronşiyal hiperreaktivite veya astım klinik parametrelerinde bir düzelmeye neden olmadığı gösterilmiştir(64). Bu sonuçlardan yola çıkarak eozinofillerin BHR ve astımdaki rolünün sorgulandığı bir başka çalışma sonucunda eozinofillerin TGF-beta gibi büyüme faktörleri salgılayarak kronik astım patogeneğinde rol oynadığı görüşü ileri sürülmüştür(74).

Tüm bu faktörlerin etkisi ile aktive olmuş eozinofillerin yaşam süresi uzar, yüzeyel reseptör sayısı ile inflamatuvar mediatör yapımı artar ve MBP (majör basic protein), ECP (eozinofil katyonik protein), EPO (eozinofil peroksidaz), EDN (eozinofil derive norotoksin) gibi enzimler, LTC₄, LTD₄, LTE₄, PGD₂, PAF gibi lipid mediatörler ile süperoksid, hidrojen peroksid gibi oksijen radikalleri salgılayarak bronşiyal epitel hücresinde hasara ve desquamasyona neden olur(12,116). Bronş lümenine dökülen epitel hücreleri astımlı hastaların balgam incelemelerinde görülebilir, kümeleşmiş bu hücrelere ‘creola cisimciği’ adı verilir. Sonuçta hastada hava yolu aşırı duyarlılığı gelişir(109). Epitelyal bütünlüğün bozulması ile bronş mukozasında bulunan eozinofiller bronş lümenine geçer. Bu nedenle astımlı hastaların balgam ve bronkoalveolar lavaj sıvısında eozinofiller artmış olarak bulunur. Bunlar ECP salgılayan aktive eozinofillerdir. Bu aktivite eozinofillerden açığa çıkan lipofosfolipaz enzimi in vitro ve in vivo ortamda kristalleşir. Astımlı hastaların balgamında görülen bu kristallere ‘Charcot-Leyden Kristalleri’ adı verilir(109). Sonuçta kronik eozinofilik inflamasyon bronş duvarında akut ve kronik yapısal değişikliklere neden olur.

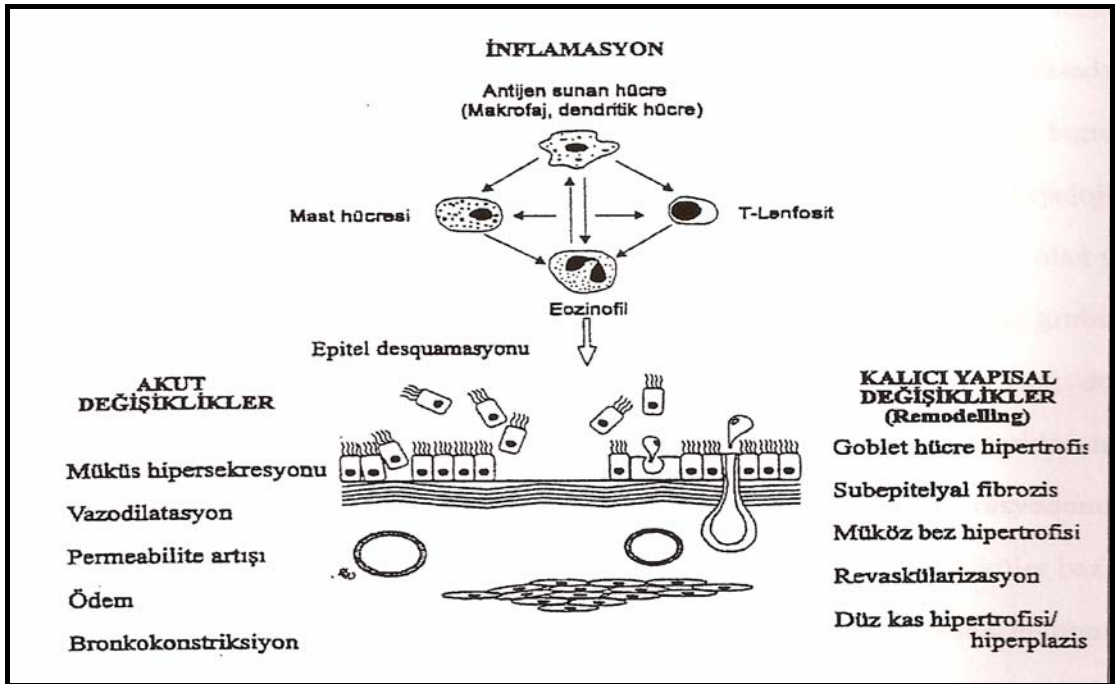
A-) Akut Değişiklikler:

- 1- Mukus hipersekresyonu,
- 2- Vazodilatasyon,
- 3- Permeabilite artışı,
- 4- Ödem,
- 5- Bronkokonstrüksiyon.

B-) Kalıcı yapısal değişiklikler:

- 1- Epitel desquamasyonu,
- 2- Goblet hücre hipertrofisi,
- 3- Subepitelyal fibrozis,
- 4- Müköz bez hipertrofisi,
- 5- Revaskülerizasyon,
- 6- Düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi(16).

İnflamasyonun bronş mukozasında neden olduğu değişiklikler şekil 3’te görölmektedir.



Şekil 3: İnflamasyonun bronş mukozasında neden olduğu değişiklikler.

BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE:

Bronşiyal hiperreaktivite sağlıklı kişileri etkilemeyecek düzeyde küçük ve nonspesifik uyarılara (toz, duman, soğuk hava, parfüm) havayollarının verdiği anarmol bronkokonstrüktör yanıt olarak tanımlanabilir.

Astımlı hastalarda bronşiyal hiperreaktiviteyi göstermek için histamin (H1 reseptörü üzerinden etki gösterir) veya metakolin (M3 reseptörü üzerinden etki gösterir) başta olmak üzere sülfür dioksit, bradikinin, kapsainin, egzersiz, hiper/hipotonik solüsyonlar veya kişinin duyarlı olduğu düşünülen allerjenler kullanılabilir.

Bronşiyal astımda bronşiyal hiperreaktivitenin temel nedeni kronik inflamasyondur. Kronik inflamasyon bronş çapında daralma, bronş epitelinde yıkım ve hava yolu rezistansında artış sonucu BHR ile sonuçlanır. Epitel bütünlüğünün bozulması ile myelinsiz duyu sinirlerinin (c-lifleri) uçları açığa çıkar ve non spesifik uyarılar bronkokonstrüktör yanıtı neden olur(109).

HAVA YOLU OBSTRÜKSİYONU:

Bronşiyal astımda hava yolu obstrüksiyonu diffüz ve reversibldir, değişik zamanlarda farklı uyaranlara yanıt olarak farklı düzeylerde olabilir.

- 1- Akut Bronkokonstrüksiyon: Erken Astmatik reaksiyon da denir. Reversibldir ve beta 2 agonist tedaviye iyi yanıt verir.
- 2- Ödem: İnflamasyon sonucudur. Geç tip astmatik reaksiyon olarak da adlandırılır. Beta 2 agonist tedaviye yanıtı kötüdür, antiinflamatuvar özellikle steroid tedavi ile geriler.
- 3- Kronik Müköz Tıkaç Oluşumu: Müköz tıkaçları oluşturan hava yolu lümenine dökülen hücreler ile ödeme sekonder olan serum sızıntısı ve mukus birikimidir. Küçük hava yollarının şeklini alan bu tıkaçlara 'Curshman Spiralleri' adı verilir.

Tedaviye dirençlidir. Uzun süreli (en az altı hafta) antiinflamatuvar tedavi ile çözülebilir.

- 4- Kalıcı Yapısal Değişiklikler: Özellikle steroide yanıt vermeyen astımlı olguların bir kısmında irreversibl değişiklikler gelişmiştir. Genellikle yıllar içinde tekrar eden ataklar ve doku yıkımının kalıcı sonucudur(109).

TANI:

Öykü:

Astım nefes darlığı, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi ve öksürük gibi tekrarlayan solunum semptomları ile karakterize reversibl hava yolu obstrüksiyonunun eşlik ettiği bir hastalıktır.

Astımlı hastaların tanısı ve klinik değerlendirmesinde öykü çok önemlidir. Öykü; tanı ile birlikte hastalığın takibi, kötüleşmeye yol açan faktörlerin ve tedavinin belirlenmesi açısından hekime büyük destek sağlar. Bu nedenle, astımlı hastalarda semptomların zamanı ve ortaya çıkış şeklinin tanı açısından dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Daha önce de belirtildiği gibi astımın en sık semptomları nefes darlığı, hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissidir. Bu semptomlar değişkendir ve tipik olarak viral solunum yolu enfeksiyonları, aşırı egzersiz ve iritanlarla (parfüm, yemek kokuları, klor, amonyak ve diğer mesleki iritanlar vb.) karşılaşıldığında alevlenir. Aspirin veya diğer nonsteroidal antiinflamatuvarların da kullanımı semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir, veya semptomlar herhangi bir nedene bağlı olmaksızın da gelişebilir.

Semptomların gece alevlenmesi çok tipiktir ve öyküde olmaması astım tanısının yeniden değerlendirilmesini gerektirir. Bunun nedeni hem normal bireylerde hem de astımlılarda ekspiratuvar tepe akım hızı (PEF) değerlerinin günlük bir ritminin bulunmasıdır. PEF değeri sabah 3-6 saatleri arasında en düşüktür. Sonuç olarak, astımda tanı sıklıkla ve doğru bir

şekilde öykü ile konulabilir(67,73). Astım tanısı konulması sırasında dikkate alınması gereken sorular şekil 4’te gösterilmiştir.

- Hastada bir kez ortaya çıkan ya da tekrarlayan hışıltılı solunum atağı öyküsü mevcut mu?
- Hastada özellikle geceleri ortaya çıkan öksürük var mı?
- Hastada egzersiz sonrası öksürük ya da hışıltılı solunum meydana geliyor mu?
- Allerjenlere ya da hava kirliliğine maruz kalma sonrası hastada hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi ya da öksürük meydana geliyor mu?
- Hastanın soğuk algınlığı ‘göğüse iniyor’ ya da iyileşmesi 10 günden uzun sürüyor mu?
- Semptomlar uygun şekilde düzenlenmiş astım tedavisi ile düzeliyor mu?

Şekil 4: Astım tanısında dikkate alınması gereken sorular

Fizik Muayene:

Astımlı her olguda başlangıçta genel bir fizik muayene yapılmalıdır. Muayenede özellikle cilt (allerjik egzema vb.) ve üst solunum yolları (rinit, nasal polip vb.) akciğer muayenesi ile birlikte değerlendirilmelidir. Astım semptomları değişken olduğundan solunum sisteminin fizik muayenesi normal olabilir. Hafif ataktaki hastalarda nefes darlığı olmadan yalnızca hafif bir taşikardi ve/veya takipne olabilir. Bu hastalarda diyafragma hareketleri normaldir. Orta atakta belirgin taşikardi ve takipne ile birlikte ekspiryum uzunluğu, ronküsler duyulabilir. Ağır atakta ise ileri derecede takipne ve taşikardi ile birlikte siyanoz, ekspiryum uzunluğu, ronküsler ve yardımcı solunum kaslarının kullanımı, azalmış diyafragma hareketleri ya da ‘sessiz akciğer’ saptanabilir. Astımlı olgularda fizik muayenenin temel amacı hastalığa eşlik eden durumlar, atağın nedeni, olası komplikasyonlar ve hastalığı taklit edebilen diğer tanıların ekarte edilmesidir(18).

Solunum Fonksiyon Testleri:

Astım tanısı genellikle karakteristik semptomların varlığı ile konulur. Astımda solunum fonksiyon testlerinin kullanılmasının amacı obstrüksiyon, reversibilite, bronş aşırı duyarlılığının ve tedavi ile bunlardaki değişimin değerlendirilmesidir. Solunum fonksiyon testleri astım tanısına yardımcı en önemli laboratuvar yöntemidir. Astımlı hastaların, özellikle de kronik ve ağır olguların klinik yakınmaları ile hastalığın ağırlığı arasında genelde zayıf bir ilişki mevcuttur. Bu nedenle objektif bir ölçüt olan solunum fonksiyon testleri astım tanı ve izleminde önem kazanmaktadır(36).

Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberleri'nde astımlı hastaların takibinde rutin kullanımı önerilmese de, son GINA (Global Initiative for Asthma) raporunda spirometrinin, astım tanısında ve hastalığın şiddetinin saptanmasında yardımcı olduğu ve hastalığın uzun dönemde progresyonunun ve tedaviye yanıtının saptanması için düzenli aralıklarla yapılmasının yararlı olduğu bildirilmiştir(36).

Hava akımı kısıtlanmasının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerde birisi de spirometridir (özellikle 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm:FEV1, zorlu vital kapasite:FVC ölçümleri). Spirometrinin ucuz, noninvazif bir yöntem olması genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilmesi, ve hastalığın şiddetini ve progresyonunu oldukça iyi göstermesi kullanımını yaygınlaştırmaktadır.

FEV1/FVC ve FEV1:

Özellikle erken dönemde obstrüksiyonu en iyi gösteren parametre FEV1/FVC oranıdır. Birçok konsensusta obstrüksiyon kriteri olarak FEV1/FVC oranı alınmakta, hastalığın şiddeti ise FEV1'e göre değerlendirilmektedir. Ancak obstrüksiyon parametresi olarak kullanılan FEV1/FVC oranının ne olması gerektiği konusunda ise değişik görüşler mevcuttur. Ulusal astım tanı ve tedavi rehberinde FEV1/FVC oranının %75'in altında olması obstrüksiyon lehine iken, GINA %80, GOLD ise %70'in altını obstrüksiyon kabul etmektedir(36,110).

Gerçekte bir akım hızı olan FEV1 tüm obstrüktif hastalıklarda olduğu gibi astımda da obstrüksiyon derecesinin en iyi göstergesidir. Ancak, FEV1 büyük oranda efora bağımlı olduğundan, zorlu ve maksimal bir eforla gerçek obstrüksiyonu yansıtır. Astım tanısı konulabilmesi için genel olarak FEV1 değerinin bronkodilatör kullanımı öncesinde saptanan değere göre $>12\%$ (ya da $>200\text{ ml}$) olması gerektiği kabul edilmektedir(85). Ancak çoğu astım hastasında, özellikle tedavi uygulananlarda her değerlendirmede geri dönüşlülük görülmez, bu nedenle testin duyarlılığı düşüktür. Farklı muayenelerde ölçümlerin tekrarlanması önerilir.

Akciğer Grafisi :

İlk tanı esnasında her olguya akciğer grafisi çekilmelidir. Amacı astıma banzer klinik bulgular veren; trakea basısı yapan vasküler veya tümöral nedenler, bronşiektazi, bronşiolitler ve sol kalp yetmezliği gibi tanıların ekarte edilmesidir(95). Stabil dönem astımlı hastaların takipleri sırasında her başvuruda akciğer grafisi çekilmesi önerilmemektedir. Ancak ataktaki her hastaya, hem atak nedenini (pnömoni, pnömotoraks, pulmoner emboli vb.), hem de olası komplikasyonları (pnömotoraks, mediastinal amfizem vb.) değerlendirmek amacıyla akciğer grafisi çekilmesi önerilmektedir(22).

Allerji Testleri:

Astımda cilt testleri atopi değerlendirmesi açısından önemlidir ancak tüm astımlı hastalarda rutin olarak uygulanacak bir tanı yöntemi değildir. Eğer olguda atopik astım düşünülüyor ancak etkene öykü ile ulaşılamıyorsa ve allerjiden korunma ve tedavi için önlemler alınması mümkün ise cilt testleri uygulanır. En sık kullanılanlar akarlar, mantarlar, polenler gibi allerjenlerdir. Cilt testlerinin pozitif olması astımın alerjik olduğunu göstermek

için yeterli değildir, önemli olan hastanın aynı alerjenle karşılaştığında semptomlarının ortaya çıkmasıdır(109,110).

Ig E lümü:

Total ve spesifik Ig E lümü pahalı ve duyarlılığı düşük bir test olduğundan rutin tanı ve takipte önerilmemektedir, ancak tanıya yardımcı bir test olarak kullanılabilir(109).

Eozinofil Sayımı:

Eozinofili periferik kanda, total lökositlerin %3'nden fazlasını ya da 300/mm³'den fazlasını eozinofillerin oluşturmasıdır. Astımlı hastalarda patogeneizde anlatılan nedenlerden dolayı kanda, balgamda veya nasal sekresyon yaymasında eozinofiller görülebilir. Eozinofili astım için destekleyici bir bulgudur ancak spesifik değildir(110). Astımlı hastalarda periferik kanda yüksek düzeyde eozinofili olması Church-Strauss Sendromu, bronkopulmoner aspergilloz veya poliarteritis nodosa'nın eşlik ettiğini düşündürmelidir(109).

Sonuç olarak astım tanısının temeli öykü ve klinik bulgulara dayanır. Solunum fonksiyon testlerinin kullanımı tanıya yardımcı olabilirse de diğer yöntemlerin tanıya katkısı kısıtlıdır.

Astımın şiddetinin Derecelendirilmesi:

Astımlı olgularda fenotipler ve çevresel etkenler açısından farklı olguların yanı sıra, inflamasyon düzeyi, semptom ve fonksiyonel parametreleriyle de çok farklı olgular bulunmaktadır. Tedavilere verilen yanıtlar kişiden kişiye değişebilmekle birlikte, bazı olgu gruplarının kategorize edilerek sınıflandırılmasının tedavinin standardizasyonu açısından kolaylık sağlayabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla çeşitli rehberler bazında sınıflamalar yapılmıştır. Bu derecelendirmelerde, genellikle klinik bulgulara ve akciğer fonksiyon

testlerine dayalı sınıflamalar kullanılır. Buna göre, sınıflamanın inflamasyon düzeyi ile paralel olduğu da gösterilmiştir(36). Olgular stabil dönem ve ataktaki astımın şiddetine göre ayrı ayrı sınıflandırılır. Bu konuda ülke bazında rehberler yayınlanmıştır. Ancak, astımda görülen artışa küresel bir çözüm arayışı içinde ve en son yayınlanan kanıta dayalı çalışmaların sonuçları göz önüne alınarak GINA tarafından bir tanı ve tedavi rehberi yayınlanmıştır. Bu rehberde göre stabil astımlı hastalarda şiddete göre sınıflama şekil 5’te gösterilmiştir.

Astımın Şiddeti	Tedavi Öncesi Klinik bulgular	Akciğer Fonksiyonları
İntermittan	- Semptomlar haftada birden az - Gece semptomları ayda ikiden az - Alevlenmeler kısa	- PEF veya FEV1>%80 - PEF veya FEV1 değişkenliği <%20
Hafif persistan	- Semptomlar haftada birden fazla, hergün değil - Gece semptomları ayda ikiden sık - Semptomlar aktivite ve uykuyu etkileyebilir	- PEF veya FEV1>%80 - PEF veya FEV1 değişkenliği %20-30
Orta Persistan	- Her gün semptomlu - Semptomlar günlük aktiviteyi etkiler - Gece semptomları haftada ikiden sık	- PEF veya FEV1 %60-80 - PEF veya FEV1 değişkenliği >%30
Ağır Persistan	- Her gün kısa etkili B2 agonist ihtiyacı - Alevlenmeler sık - Fizksel aktivite kısıtlı - Gece semptomları sık	- PEF veya FEV1<%60 - PEF veya FEV1 değişkenliği>%30

Şekil 5: Astımın Klinik Özellikleri Yardımıyla Şiddete Göre Sınıflaması

TEDAVİ:

Astım tedavisinin amacı, klinik kontrolün sağlanması ve bunun sürdürülmesidir. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ve rahatlatıcı ilaçlar olarak ikiye ayrılır.

Kontrol Edici İlaçlar:

Esas olarak antiinflamatuvar etkileri yoluyla astımın kontrol altında tutulmasını sağlamak amacıyla her gün ve uzun süreli kullanılan ilaçlardır.

İnhale Steroidler:

1970'lerin başında astım tedavisinde kullanılmaya başlanmalarından itibaren inhale steroidler diğer ilaçlara göre daha yüksek etkinlik ve özellikle oral steroidlere göre oldukça düşük yan etki profilleri nedeniyle astım tedavisinin ana ögesi olarak günümüze kadar taşınmışlardır(105). İnhale steroidler günümüzde persistan astımın tedavisinde kullanılan en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır.

Steroidler lipofilik moleküllerdir. Hücre membranını kolayca geçtikten sonra sitoplazmada heat shock protein 90 (hsp90) denilen moleküle bağlı inaktif durumda olan glikokortikoid reseptörü (GR)'ne bağlanır. Steroidin bağlanması ile GR, hsp90'dan ayrılır ve steroid GR aktif kompleks şeklinde nükleusa geçer. Nükleusa geçen kompleks hücre DNA'sında glikokortikoid cevap bölgesi denilen bölgeye bağlanıp bir transkripsiyon faktörü gibi rol oynar ve etkinliğini bu yolla gösterir.

Çalışmalarda bu ilaçların astım semptomlarının azaltılması(45,46), yaşam kalitesinin düzeltilmesi(46), akciğer fonksiyonlarının düzeltilmesi(46), hava yolu aşırı duyarlılığının azaltılması(70), hava yolu inflamasyonun kontrol altına alınması(44), alevlenme sıklığının ve şiddetinin azaltılması(82), astıma bağlı mortalitenin azaltılmasında(99) etkinliği gösterilmiştir.

Erişkinlerde inhale steroidler en fazla yararı görece düşük dozlarda (günde 400 mcg budesonid ya da eşdeğeri)(90) sağlamaktadır. Daha yüksek dozların kullanımı astım kontrolü açısından yalnızca küçük bir ek yarar sağlamakta ama yan etki riskini artırmaktadır(101). İn hale steroidlere bağlı yan etkiler lokal ve sistemik yan etkiler olarak sınıflanabilir. Lokal yan etkiler: Disfoni, orofarengiyal kandidiyaz, üst solunum yolu irritasyonuna bağlı öksürüktür. İn hale steroidlerin sistemik yan etkileri yüksek dozda ve uzun süreli kullanım ile ortaya çıkar. Bunlar: Böbrek üstü bezlerinin baskılanması, kolay yaralanmalar, kemik mineral yoğunluğunun azalmasıdır(69).

Lökotrien modifiye edici ilaçlar:

Lökotrien modifiye edici ilaçlar sistenil lökotrien 1(CysLT1) reseptör antagonistlerini (montelukast, pranlukast, zafirlukast) ve bir 5-lipooksijenaz inhibitörü (zileuton) kapsamaktadır. Klinik çalışmalar bu ilaçların az ve değişken bir bronkodilatatör etkisinin olduğunu, öksürük dahil olmak üzere semptomları azalttığını(23), akciğer fonksiyonlarında düzelme sağladığını ve hava yolu inflamasyonu ile astım alevlenmelerini azalttığını(68) göstermiştir. Bu ilaçlar hafif persistan astımı olan erişkin hastalarda alternatif tedavi olarak(79) kullanılabilmekte ve aspirine duyarlı astımı olan bazı hastalarda da iyi yanıt alınabilmektedir(65).

Lökotrien modifiye edici ilaçlar iyi tolere edilir ve çok az sayıda yan etki tanımlanmıştır. Özellikle zileuton kullanımında karaciğer toksisitesi görülebilir.

Uzun etkili inhale beta2 agonistler:

Hava yollarındaki inflamasyonu etkimedikleri için Formoterol ve salmeterol dahil uzun etkili beta2 agonistler astımda monoterapi olarak kullanılmamalıdır. Bu ilaçlar inhale steroidler ile birlikte kullanıldığında en yüksek etkiyi gösterir(63). İn hale steroidlerin

kullanıldığı günlük tedavi rejimine uzun etkili beta2 agonistlerinin eklenmesi, semptom skorları ve akciğer fonksiyonlarında düzelme, gece astımında, kısa etkili beta2 agonist kullanımında(83,119) ve alevlenme sayısında(82,83) azalma meydana getirirken, daha fazla sayıda hastada daha hızlı klinik kontrol sağlar ve inhale steroidlerin tek başına kullanımına kıyasla daha düşük dozlarda verilmesini sağlar(5).

Kombinasyon tedavisinin daha etkin olduğunun gösterilmesi eş zamanlı kullanımı sağlayan sabit kombinasyon preparatlarının geliştirilmesine neden olmuştur. Kontrollü çalışmalar bu tedavinin kombinasyon inhaleri yardımıyla uygulanmasının ayrı ayrı verilmesi kadar etkili olduğunu göstermiştir(61).

Uzun etkili beta2 agonistlerin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilecek yan etkiler: Kardiyovasküler sistem stimülasyonu ve buna bağlı çarpıntı hissi, iskelet kası tremoru ve hipopotasemidir.

Teofilin:

Teofilin düşük dozlarda kullanıldığında hafif bir antiinflamatuvar etki de gösteren bir bronkodilatatördür(4,100). Tek başına inhale steroid kullanımı ile kontrol sağlanamayan hastalarda teofilin eklenmesi yarar sağlayabilmektedir(92). İnhal steroid tedavisine teofilin eklenmesi, bu rejime uzun etkili beta2 agonist eklenmesine göre daha az etkilidir.

Teofilin, özellikle yüksek dozlarda (10 mg/kg ya da daha yüksek) önemli yan etkilere neden olabilir ve bu da ilacın yararını azaltır. Bu yan etkiler: Gastrointestinal semptomlar, kardiyak aritmiler, konvülsif nöbetler ve hatta ölümdür.

Sistemik Steroidler:

Ağır ve kontrol altına alınamayan astımda uzun süreli oral glukokortikosteroid tedavisi (iki haftadan uzun süre) gerekebilir; ancak bu tedavinin kullanımı istenmeyen yan etkiler

nedeniyle sınırlıdır. Uzun süreli tedavide oral preparatlar parenteral preparatlara tercih edilir, çünkü oral preparatların mineralokortikoid ve çizgili kas üzerindeki etkileri daha az, yarılanma ömürleri görece daha kısadır.

Sistemik steroid kullanıma bağlı olarak çeşitli sistemlere ait yan etkiler ortaya çıkabilir. Bunların başlıcaları: Osteoporoz, arteriyal hipertansiyon, diyabet, obesite, katarakt, glokom, kas zayıflığı, hipotalomo-hipofizier-adrenal aksın baskılanmasıdır.

Anti IgE:

Anti IgE (omalizumab), kullanımı serum IgE düzeyi yüksek olan hastalarda sınırlı bir tedavi seçeneğidir. Çalışmalarda eş zamanlı tedavide farklı dozlar kullanılmış olmakla birlikte, bu ilaç günümüzde inhale glukokortikosteroid tedavisi ile kontrol altına alınamayan ağır allerjik astımlı hastalarda endikedir(41). Semptomların, rahatlatıcı ilaç kullanma gereksiniminin ve alevlenmelerin azalması, astım kontrolündeki rolünü yansıtmaktadır(13).

Rahatlatıcı İlaçlar:

Bu gruptaki ilaçlar bronkokonstrüksiyonu ve eşlik eden akut semptomları hızla rahatlatır.

Hızlı etkili inhale beta2-agonistler:

Hızlı etkili inhale beta2-agonistler akut astım alevlenmeleri sırasında ortaya çıkan bronkospazmın giderilmesi ve egzersize bağlı bronkokonstrüksiyonun önlenmesi amacıyla seçilecek ilaçlardır. Bu gruba salbutamol, terbutalin, fenoterol, reproterol, ve pirbuterol dahildir. Uzun etkili bir beta2-agonist olan formoterol etkisinin hızlı başlaması nedeniyle semptomların giderilmesi amacıyla kullanılmak üzere onaylanmıştır; ancak bu amaçla yalnızca inhale steroidler ile düzenli bir kontrol tedavisi altında olan hastalarda kullanılmalıdır.

Yan etki profilleri dardır. Genellikle kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinden dolayı hastalarda tremor ve taşikardi görülebilir.

Antikolinerjik ilaçlar:

Astım tedavisinde kullanılan antikolinerjik etkili bronkodilatatörler ipratropiyum bromür ve oksitropiyum bromürdür. İnhal e ipratropiyum bromür rahatlatıcı ilaç olarak inhale beta2-agonistlere göre daha az etkilidir. Akut astım alevlenmesi tedavisinde inhale beta2-agonistler ile inhale ipratropiyum bromürün birlikte kullanıldığı çalışmaları içeren bir meta analizde, antikolinerjik ilacın akciğer fonksiyonlarında küçük miktarlarda olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme sağladığı ve hastaneye yatış riskinde anlamlı bir azalma meydana getirdiğini saptamıştır(94). Hızlı etkili beta2-agonistler ile taşikardi, tremor ve aritmi gibi istenmeyen etkiler meydana gelen hastalarda alternatif bronkodilatatör olarak kabul edilmiş olmasına karşın, ipratropiyum bromürün uzun vadeli astım tedavisindeki yeri kanıtlanamamıştır. Antikolinerjik tedavilere bağlı ortaya çıkabilecek yan etkiler ağızda kuruluk ve acı tat hissidir.

ASTIM KONTROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Astımda kontrol terimi ile hastalığın belirtilerinin kontrol altına alınması kastedilmektedir(36). Hastalığı kontrol altına almayı ve bunu uzun zaman sürdürmeyi hedefleyen bir tedavi yaklaşımı ile astımda tam kontrol sağlanabilir(5). Kontrol düzeylerini belirlemek için oluşturulmuş ölçümler mevcuttur, bu ölçümler ulaşılması planlanan hedefleri puanlamak ve farklı astım kontrol düzeylerini saptamaya yarayan sayısal değerler sağlamaktadır. Onaylanmış bu ölçümlerden biride Astım Kontrol Testi (AKT)'dir.

ASTIM KONTROL TESTİNİN GELİŞTİRİLMESİ:

Geçen on yılda astımda hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve yeni ilaçlar sayesinde akut ataklar daha iyi kontrol altına alınmış, bu nedenle klinisyenlerin dikkati akut ataklardan ziyade hastalık kontrolüne odaklanmıştır(37). Son yayınlanan astım tedavi rehberleri kontrolün öneminden bahsetmekte ve astım kontrolünün çok yönlü sınıflamasını yapmaktadır.

Rehberlere göre iyi hastalık kontrolünün amacı; semptomları en aza indirmek, kısa etkili beta2 agonist ihtiyacını azaltmak, iş ve fiziksel aktivitedeki kısıtlanmaları azaltmak, akut atak sayısını azaltmak, acil tedavi ve hastane yatışlarını en aza indirmektir(37). Eski rehberlerin tersine yeni çalışmalar hastalığın yükünün tahmin edilenden çok daha fazla olduğunu göstermektedir(81). Birçok hasta eksik tedavi aldığı için daha sık atak geçirmekte ve pahalı sağlık hizmeti almak zorunda kalmaktadır(30). Bu nedenle astım kontrolünü göstermekte yetersiz olan mevcut rehberlerin yerine hekimler tarafından da kullanılabilecek pratik metodlara ihtiyaç vardır.

Tüm bu nedenlerden dolayı astım kontrolünü pratik olarak yansıtabilecek bir anket oluşturulması amacıyla bir çalışma dizayn edilmiştir. Bu çalışmada, özet olarak hasta bazlı bir sistem oluşturularak astım kontrol seviyesinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Astım kontrol testinin (AKT) içinde bir anket olmalı ve bu anket hastalığın doğası ve kontrol düzeyini çok yönlü bir şekilde göstermelidir(37). Bu çalışmada basamaklı lojistik regresyon metodları kullanılarak ankette kullanılacak kriterler belirlenmiştir. Astım kontrolünü yansıtabilecek 22 parametre bağımsız değişken olarak belirlenmiş, bağımlı değişken olarak da klinisyenin klinik değerlendirmesi alınmıştır. Hastalar bu 22 parametre kullanılarak kontrol altında olmayan, kısmi kontrol, tam kontrol olacak şekilde üç seviyeye kategorize edilmiştir.

Toplamda 471 hasta anketi tamamlamış, 407 hasta 22 sorunun tamamına yanıt vermiştir. Sonuçta yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucu 5 sorunun istenilen kriterleri sağladığı saptanmıştır. Bunlar; nefes darlığının değerlendirilmesi, kısa etkili beta2 agonist ihtiyacı, günlük aktivitelerin kısıtlanması, gece semptomlarının varlığı, hastanın astım kontrolünü kendisinin değerlendirmesidir. Bu sorularla oluşturulan AKT skorları ile klinisyen değerlendirmesinin en iyi korelasyonu sağladığı tespit edilmiştir. Klinik değerlendirme ile AKT'nin uyumunun, klinik değerlendirme ile FEV1 arasındaki ilişkiden daha güçlü olduğu saptanmıştır.

Bu çalışma, diğer çalışmaların aksine hekimle hastanın hastalığın kontrol düzeyini eşit olarak tahmin ettiğini göstermiştir. Kontrol düzeyi belirlenirken spirometrik incelemeye de gerek kalmaması testin kolay uygulanabilirliğine katkı sağlamıştır. Tüm bu nedenlerden dolayı çalışmamızda AKT kullanılmıştır. Hastalara uygulanan AKT şekil 6'da gösterilmiştir.

1. Son 4 hafta içerisinde astımınız sizin işte, okulda veya evde yeterince çalışmanızı ne sıklıkta engelledi?	PUAN
Her zaman 1 Çoğu zaman 2 Bazen 3 Çok az 4 Hiçbir zaman 5	
2. Son 4 hafta içerisinde ne kadar sıklıkla nefes darlığı hissettiniz?	
Günde birden fazla 1 Günde bir kez 2 Haftada 3-6 kez 3 Haftada bir veya iki kez 4 Hiçbir zaman 5	
3. Son 4 hafta içerisinde astım şikayetleriniz (hırıltı, öksürük, nefes darlığı, göğüs sıkışması veya ağrısı) kaç kez gece veya sabah normal kalkış saatinizden önce sizi uyandırdı?	
Haftada 4 veya daha fazla gece 1 Haftada 2 veya 3 gece 2 Haftada bir kez 3 Bir veya iki kez 4 Hiçbir zaman 5	
4. Son 4 hafta içerisinde rahatlatıcı inhaleler cihazınızı veya Salbutamol türü nebulizer ilacınızı kaç kez kullandınız?	
Günde 3 kez veya daha fazla 1 Günde 1 veya 2 kez 2 Haftada 2 veya 3 kez 3 Haftada bir kez veya daha az 4 Hiçbir zaman 5	
5. Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?	
Kontrol dışı 1 Çok az kontrol altında 2 Biraz kontrol altında 3 Epey kontrol altında 4 Tamamen kontrol altında 5	
HASTA TOPLAM PUANI	

Şekil 6: Astım Kontrol Testi (AKT)

Kontrol Sağlamaya Yönelik Tedavi:

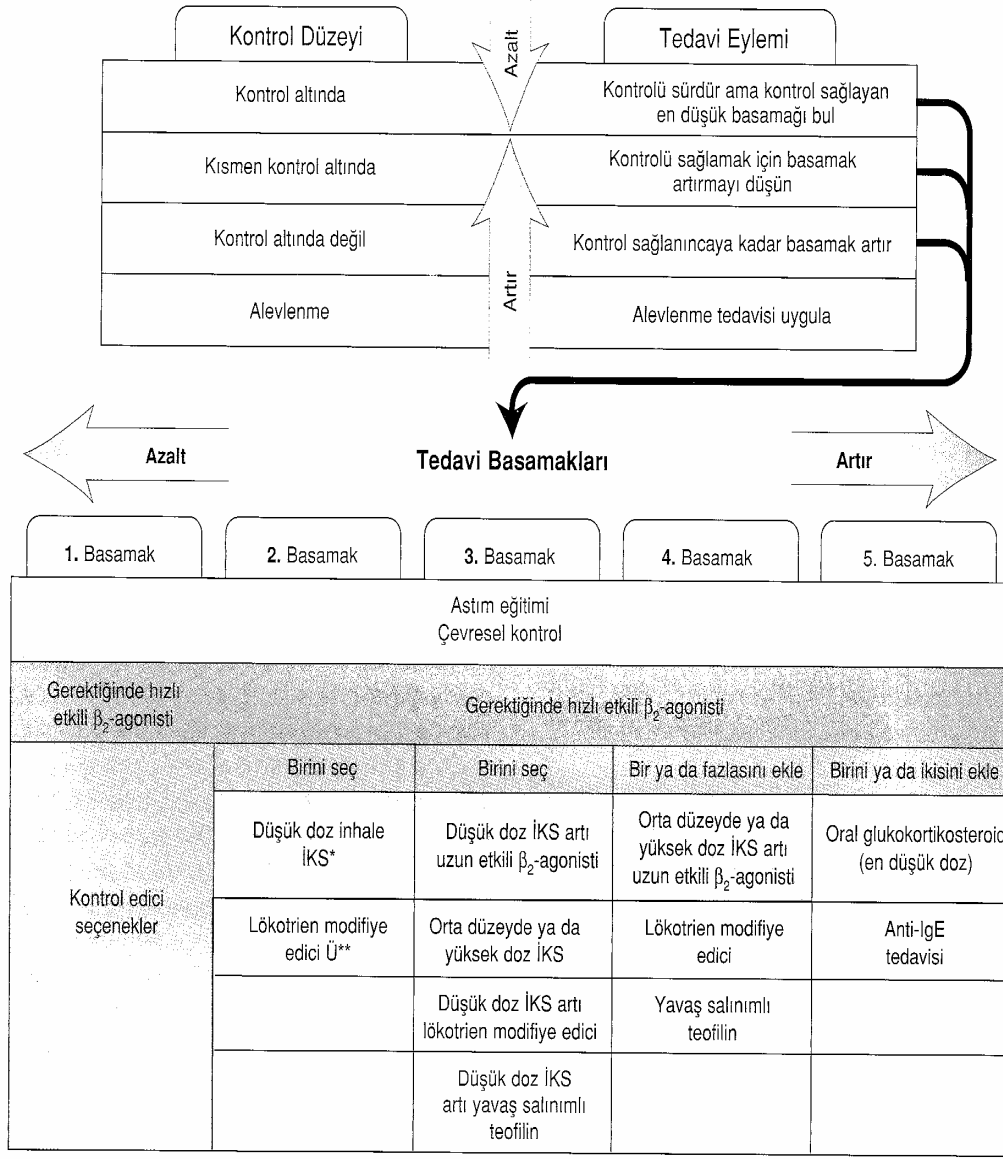
Hastanın güncel astım kontrol düzeyi ve halen kullandığı ilaçlar tedavi seçimini belirler. Örneğin, astım hastanın halen kullandığı ilaçlarla kontrol edilemiyorsa, kontrol sağlanıncaya kadar tedavi basamağı arttırılmalıdır. Kontrolün en az üç ay sürmesi durumunda, kontrolü sağlayacak en düşük tedavi basamağı ve dozunu belirlemek amacıyla tedavi azaltılabilir. Eğer astım kısmen kontrol altındaysa, daha etkili tedavi seçeneklerinin var olup olmamasına, olası tedavi seçeneklerinin güvenliğine ve maliyetine ve sağlanan kontrol düzeyinden hastanın memnuniyetine bağlı olarak tedavide artış düşünülmelidir. Şekil 7’de bu ilkelere dayanan bir şema sunulmuştur.

Kontrolün sürdürülmesi amacıyla izleme:

Astım kontrol altına alındığında, kontrolü sürdürmek, tedavinin uygun olan en alt basamağını ve en düşük tedavi dozunu belirlemek için sürekli izleme zorunludur. Böylece maliyet en düşük düzeye, tedavinin güvenliği ise en yüksek düzeye erişir. Öte yandan astım değişken bir hastalıktır ve tedavinin, semptom kötüleşmesinin ya da alevlenme gelişmesinin gösterdiği kontrol kaybına yanıt olarak belirli aralıklarla düzenlenmesi gerekir.

Kontrole Dayalı Tedavi Yaklaşımı

Beş Yaşın Üzerindeki Çocuklar, Ergenler ve Erişkinler İçin



* İKS = İn hale glukokortikostero idler

**Ü = Reseptör antagonisti ya da sentez inhibitörleri

Şekil 7: Kontrole dayalı tedavi yaklaşımı

C- REAKTİF PROTEİN (CRP)

İlk kez 1930 yılında streptococcus pnömoniae'nın hücre duvarındaki C-polisakkarid komponentine bağlanabilme özelliği keşfedilmiş ve CRP olarak isimlendirilmiştir. Karaciğerde salgılanan akut faz reaktanlarından (26,29). CRP geni 1. kromozom üzerinde lokalizedir, yapısı ve Ca^{+2} bağlanma özelliği nedeniyle pentaksin olarak isimlendirilen protein grubuna sokulmuştur (15,84). CRP 118.000 molekül ağırlığında, benzer beş protein alt ünitesinin non-kovalent bağlanması ile oluşan bir beta-globülinidir. Her bir alt ünite 206 aminoasid rezidüsünden oluşmakta ve aminoasid zincirlerinde N-glikolizasyon alanları içermemektedir(15,58). Mikroorganizma ve normal doku hücreleri duvarlarının membran yapısında bulunan fosfokoline bağlanma yeteneğiyle etkisini göstermektedir. Hücre duvarının yapısını bu şekilde bozarak immünolojik sürecin başlatılmasında görev almaktadır.

CRP'nin, normal bireylerin serumunda da çok az miktarlarda bulunduğu gösterilmiştir (19,27). Kindmark sağlıklı bireylerde değişik yaş gruplarında görülen serum CRP düzeylerini incelemiştir (Tablo 1) (57).

Tablo 1: Değişik Yaşlarda CRP Düzeyleri

GRUPLAR	CRP (mg/dl)
Yeni doğanda	0,10
Bir günlükte	0,32
Bir haftalıkta	0,16
Bir aylıkta	0,15
Okul çağında	0,17
Yetişkin	0,55

CRP'nin akut faz proteini olarak kabul edilmesi, infeksiyon ve inflamasyon esnasında plazmadaki düzeyinin belirgin bir yükselme göstermesindendir (56). Akut cevap, infeksiyon, inflamasyon, doku hasarı ve neoplazm gelişimi sonucu IL-1, IL-6, Tümör Nekrotizan Faktör (TNF), Prostaglandin E (PGE) ve interferonları, mediatörleri ile stimüle edilen nonspesifik bir reaksiyondur (55). CRP, akut inflamasyonun başlangıcından itibaren 24-48 saat içerisinde 100 kat artış gösterirken, doku yapısının ve fonksiyonlarının tamiri sonrası normal düzeylerine döner(77). CRP fonksiyonları bakımından immünglobulinlere benzetilebilir(32,51). CRP'nin bağlanmasıyla klasik yoldan kompleman sistemi aktive olur, fagositoz reaksiyonları hızlanır, inflamatuvar mediatörler salgılanır ve hücre lizisi meydana gelir(60).

Bağıışıklık sisteminde CRP'nin anahtar işlevleri: 1- Zarar görmüş doku hücreleri, bakteri, mantar ve parazitin yapısında bulunan fosfokolini tanıma ve bağlanma özelliği 2- Fagositoz işlemi için, opsonin karakterinde hareket edebilmesi, bakterileri işaretleme yeteneği, hücre duvarı zarar görmüş hücrelerin belirlenmesi ve bu hücrelerin çekirdek artıklarının tespiti 3- Fagositik aktiviteyi tetikleyen kompleman sisteminin ilk komponenti olan C1'e bağlanabilmesi 4- İnflamatuvar sitokinlerin oluşumunu stimüle eden polimorfnükleer lökositlere ve monositlere bağlanabilmesi olarak belirlenmiştir(25).

C-reaktif protein düzeyleri biyokimyasal yöntemlerle taze veya donmuş plazmada kolay ve ucuz olarak ölçülebilmektedir(91). Ancak, CRP ölçümlerinin tekrarlanabilirliğinin orta derecede olduğunu düşünürsek, seri olarak birkaç ölçüm alınması incelemenin güvenilirliğini artıracaktır(54). Sağlıklı bireylerde normal sınırlar içinde kabul edilebilen CRP değerlerinin bile aterosklerotik vasküler hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olabileceğinin gösterilmesi üzerine, subklinik inflamasyonu belirlemek için CRP tayininde yüksek duyarlıklı yöntemler (high sensitivity CRP-hs-CRP) uygulanmaya başlamıştır. Başlıcaları immünradyometrik, immünnefelometrik ve immünturbidimetrik yöntemler olan yüksek

duyarlıklı bu yöntemlerin sonuçları karşılaştırılabilir düzeydedir(). Günümüzde vasküler risk ve prognoz belirlemeye yönelik çalışmalarda hs-CRP ölçümlerine başvurulmaktadır. Hs-CRP düzeyini etkileyen faktörler tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Hs-CRP düzeyini etkileyen faktörler

Artıran faktörler

Yaş
Yüksek kan basıncı
Artmış beden kitle indeksi
Sigara
Metabolik sendrom
Diyabet
Kronik yorgunluk
Depresif semptomlar
Düşük HDL-K/ Yüksek trigliserid
Hormon replasman tedavisi
Kronik enfeksiyonlar
Yüksek proteinli diyet
Kronik inflamatuvar hastalıklar

Azaltan faktörler

Orta derecede alkol tüketimi
Fiziksel aktivite
Kilo verme
Sigaranın bırakılması
Kalp koruyucu diyet
İlaçlar
Statin
Fibrat
Niacin

ASTIM VE CRP

Astımda havayollarındaki kronik inflamasyon temel patoloji olarak kabul edilmektedir(36). Hava yolu inflamasyonunun önemi, klinik bulgularla inflamasyon şiddeti arasındaki ilişkinin ortaya konması ve inflamasyonun baskılanmasının belirgin klinik düzelme sağladığının gösterilmesi ile daha iyi anlaşılmıştır(71). Son yıllarda yapılan çalışmalar, hafif intermittan astımlı hastalarda bile var olan inflamasyonun hava yolu hiperreaktivitesi ve remodelingden sorumlu olduğunu ortaya koymuş ve antiinflamatuvar tedavinin önemine dikkati çekmiştir(111). Bu nedenle, astımlı hastalarda gerek tanının kesinleştirilmesinde gerekse tedavinin etkinliğinin izlenmesinde hava yolu inflamasyonun takibi önem kazanmaktadır.

Astımda hava yolu inflamasyonunda saptanan başlıca hücreler eozinofiller,T lenfositler ve mast hücreleridir(36). Hem bu inflamatuvar hücreler hem de hava yollarındaki yapısal hücreler çok çeşitli medyatör ve sitokinler salgılayarak inflamasyonun gelişimine katkıda bulunur. İnflamasyonun takibinde kullanılan başlıca belirteçler, bu inflamatuvar hücreler ve hücrelerce salgılanan medyatör ve sitokinlerdir.

İnflamasyonun Takibi: Astımda hava yolu inflamasyonunun takibinde direkt ve indirekt göstergeler kullanılabilir. Semptomlar, solunum fonksiyon testleri, bronş hiperreaktivitesi, PEF değişkenliği, kan ve idrarda inflamasyon belirteçlerinin tespiti indirekt göstergelerdir. İnvazif olmamaları en önemli avantajlarıdır, fakat doğrudan inflamasyonu göstermemeleri kullanımlarını sınırlamaktadır(6).

İnflamasyonun direkt göstergeleri bronş biyopsisi, bronkoalveolar lavaj örnekleme, balgam incelemesi, ekspirasyon havasında NO ölçümleri ile saptanabilir. Bu yöntemlerle astımda inflamasyonun varlığı ve özellikleri çok büyük oranda aydınlatılmıştır. Fakat bu

göstergeler erişilebilirlik, invazif olmaları ve maliyeti nedeniyle rutinde uygulanamaktadır. Bu nedenle astımda inflamasyonun göstergesi olabilecek kolay erişilebilir, ucuz, tekrarlanabilir, invazif olmayan yeni yöntemlere ihtiyaç vardır.

CRP inflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarının yüksek duyarlılıktaki bir belirteçidir(87). CRP'nin serum seviyeleri kolaylıkla ve ucuz olarak sistemik inflamasyonun değerlendirilmesi amacıyla ölçülebilir. CRP'nin yüksek duyarlılıktaki ölçümleri mümkündür (hs-CRP)(120). Hs-CRP serum seviyelerinin ölçülebilmesi özellikle kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi pek çok hastalıkta düşük dereceli sistemik inflamasyonun araştırılmasına olanak sağlamıştır(106). Son dönemde yapılan çalışmalarda hs-CRP serum düzeylerinin özellikle kardiyovasküler hastalıklarda hastalığın prognozunun belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmektedir.

Hava yollarındaki kronik inflamasyonla karakterize bir hastalık olan astımla hs-CRP arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli çalışma yoktur. Bu konu son yıllarda güncellik kazanmış ve bu ilişkiyi inceleyen çalışmalar planlanmıştır.

Astım ve akut faz reaktanları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada astımlı hastaların plazma fibrinojen ve serum Amiloid A düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı saptanmıştır. Ancak astımlı hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum CRP düzeyleri açısından farklılık saptanmamıştır(14). Bu da astımlı hastalarda hava yollarındaki lokal inflamasyonun yanı sıra sistemik düşük dereceli bir inflamasyon olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Daha önce belirtildiği gibi astımda inflamasyonun göstergesi olabilecek ve takipte kullanılabilecek direkt ve indirekt göstergeler mevcuttur. Balgam eozinofilisinin değerlendirilmesi bu yöntemlerden biridir. Astımlı hastalarda serum hs-CRP düzeyleri ile balgam eozinofilisi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada bu iki inflamasyon göstergesi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır(103).

Benzer şekilde planlanmış bir diğ er çalışmada stabil astımlı hastaların serum hs-CRP düzeyleri ile periferik eozinofili ve eozinofilik katyonik protein (ECP) seviyeleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Ancak ataktaki astımlı hastaların serum hs-CRP düzeyleri ile ECP arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır(31). Bu sonuç ataktaki astımlı hastalarda inflamasyon belirteci olarak serum hs-CRP düzeylerinin kullanılabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Hs-CRP serum düzeyleri ile stabil dönem astımlı olguların solunum semptomları, atopi ve bronş hiperreaktivitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen geniş hasta sayılı bir diğ er çalışmada, atopik astımlı hastalarda serum hs-CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre farklı olmadığı ancak atopik olmayan astımlıların serum hs-CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır(80). Elde edilen bu sonuç hs-CRP'nin artmış serum seviyeleri ile solunum semptomları ve nonallerjik astım arasında anlamlı bir ilişki olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Solunum fonksiyon testleri astımda tanıya yardımcı ve takipte kullanılabilecek bir yöntemdir. Spirometrik inceleme ile saptanan FEV1, FEV1/FVC değerleri obstrüksiyonu ve obstrüksiyonun derecesini saptamak amacıyla kullanılır ve dolaylı olarak astımda inflamasyonun yoğunluğu hakkında fikir verebilir. Bu yönde yapılan çalışmalarda astımlı hastaların FEV1, FEV1/FVC değerleri ile serum hs-CRP düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon saptanmıştır(31,103).

Tüm bu veriler ışığında non invazif, kolay ulaşılabilir, tekrarlanabilir ve ucuz bir yöntem olan serum hs-CRP düzeylerinin ölçümü astımda hava yolu inflamasyonun ve obstrüksiyonun göstergesi olabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grupları:

Nisan 2007-Ekim 2007 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıları Anabilim Dalı Polikliniği'nde takipli 70 astımlı hasta çalışmaya alındı.

Astımlı hastaların çalışmaya alınma ve dışarıda bırakma kriterleri:

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 1- 18 yaş ve üzeri
- 2- Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 1- Son 1 ay içerisinde atak geçirmiş olması
- 2- Bilinen malign bir hastalığının olması
- 3- Diyabet
- 4- Bilinen inflamatuvar bir hastalığının olması
- 5- Sistemik enfeksiyonunun bulunması
- 6- BKİ>40 olması

Çalışma için etik kurul onayı alındı.

Çalışma Yöntemi:

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun astımlı hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya katılmak isteyen ve yazılı onay veren hastalar çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, boy, kilo, tedavi kullanımı, hastalık yılı, çalışmaya

dahil edildiklerinde yapılan solunum fonksiyon testleri, astımla ilişkili hastalık, son bir yıl içerisinde hastane yatış ve acile başvurma durumları kaydedildi. Hastalara son 4 hafta içerisindeki astım kontrolünü yansıtan; gündüz ve gece semptomları, aktivite kısıtlanması, rahatlatıcı ilaç kullanma gereksinimi, hastanın kendi astım kontrolünü nasıl değerlendirdiğine dair minimum 1, maksimum 5 puan üzerinden puanlanan astım kontrol testi uygulandı ve toplam puan kaydedildi. Daha sonra hastalardan 5 cc venöz kan örnekleri alındı.

Astım kontrolünün değerlendirilmesi:

Uygulanan astım kontrol testinde 25 puan tam kontrol, 20-24 puan kontrol altında, 16-19 puan kısmi kontrol, 15 puan ve altı kontrol altında değil olarak yorumlandı. İstatistiksel değerlendirme yapılırken 20 puan ve üzeri (kontrol ve tam kontrol), 19 puan ve altı (kısmi kontrol ve kontrol altında değil) birlikte değerlendirildi.

Biyokimyasal işlem:

Alınan venöz kan örnekleri 15 dakika ve 3000 devir/dk'da santrifüj edildikten sonra -84 C derecede saklandı. Daha sonra Roche turbidimetrik hs-CRP ticari kiti ve Roche İntegra 800 cihazı kullanılarak serum hs-CRP düzeylerinin mg/dl cinsinden ölçümleri yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme:

Veriler kaydedildikten sonra bilgisayar için hazırlanan SPSS paket programı ile değerlendirildi. İkili oluşturan grupların ölçümle belirlenmiş karakterleri açısından aralarında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi, Student's t test kullanılarak değerlendirildi. Çapraz tablolarda 2x2 düzeninde beklenen frekans 5'ten küçük olduğu durumlarda fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi Pearson korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. Bütün testlerde $p < 0.05$ olması istatistiksel anlamlı kabul edildi. Ortalamalar, ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi.

BULGULAR

Demografik Özellikler:

Çalışmaya, ortalama 81 ± 66 ay (3-180 ay) süreyle, göğüs hastalıkları polikliniğinde astım tanısı ile takipli stabil astımlı hastalar dahil edildi.

Stabil astımlı hastaların 47'si (%67) kadın, 23'ü (%33) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 45 ± 14 yıl (18-75 yıl) idi. Çalışmaya alınan hastaların sigara kullanma alışkanlıkları incelendiğinde 44 (%62) hastanın sigara içmediği, 13 (%19) hastanın sigara içmeyi bıraktığı, 13 (%19) hastanın halen sigara kullandığı saptandı.

Hastalar astım ağırlığı açısından sınıflandığında; 45'i (%64) hafif, 16'sı (%23) orta, 9'u (%13) ağır astımlı idi. Hastalar AKT düzeylerine göre sınıflandığında 53'ü (%75) kontrol altında, 17'si (%25) kontrol altında değil olarak değerlendirildi. Hafif astımlı 45 hastanın AKT düzeyleri incelendiğinde 38'i (%84) kontrol altında, 7'si (%16) kontrol altında değildi. Orta-ağır astımlı 25 hasta AKT düzeyleri açısından değerlendirildiğinde 15'i (%60) kontrol altında, 10'u (%40) kontrol altında değil olarak sınıflandı. Hastaların beden kitle indeksi (BKİ) ortalama 28 ± 5 kg/m² (19-38 kg/m²) idi. Astım tanısı ile takipli hastaların rinit öyküleri alındığında 34 (%49) hastada rinit saptandı. Stabil dönem astımlı hastalar ait demografik özellikler tablo 3'te sunulmuştur.

Stabil dönem astımlı hastalar tedavi kullanımı açısından incelendiğinde; hastaların 18'nin (%26) hiçbir tedavi kullanmadığı, 52'sinin (%74) düzenli tedavi kullandığı saptandı. Tedavi kullanmayan hastalar ağırlıklarına göre sınıflandığında 12'sinin (%67) hafif, 4'ünün (%22) orta, 2'sinin (%11) ağır astımlı olduğu saptandı. Tedavi kullanan hastaların hepsi inhale steroid almakta idi. Düzenli tedavi kullanan 52 (%74) hastanın AKT düzeyleri incelendiğinde 39'u (%75) kontrol altında, 13'ü (%25) kontrol altında değil olarak sınıflandı. Tedavi kullanmayan 18 (%26) hastanın AKT düzeyleri incelendiğinde 14'ü (%78) kontrol

altında, 4'ü (%22) kontrol altında değil olarak sınıflandı. Hastaların serum hs-CRP düzeyleri incelendiğinde ortalama 3.9 ± 3.9 mg/dl (0.1-20.64 mg/dl) olarak saptandı.

Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri

Hasta Özellikleri	Astım (n=70)
Yaş (ort$\pm$ss) (as-üs)*	45$\pm$14 (18-75)
Cinsiyet K/E (n)	47/23
Sigara içiciliği Aktif içici Bırakmış Hiç içmemiş	13 (%19) 13(%19) 44(%62)
Hastalığın ağırlığı Hafif Orta Ağır	45(%64) 16(%23) 9(%13)
BKİ (kg/m²)	28$\pm$5 (19-38)
Eğitim durumu Okur yazar değil İlkokul Ortaokul Lise Üniversite	2(%3) 25(%36) 16(%23) 13(%18) 14(%20)
Rinit öyküsü	34(%49)
AKT düzeyleri Kontrol Altında(AKT puan $\geq$ 20) Kontrol Altında Değil(AKT puan $\leq$ 19)	53(%75) 17(%25)

- *as-üs: alt sınır-üst sınır
- ortalama $\pm$ standart sapma
- n: hasta sayısı

47 (%67) kadın hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyi 4.2 ± 3.4 mg/dl, 23 (%33) erkek hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyi 3.3 ± 4.8 mg/dl olarak saptandı. Serum hs-CRP düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.330$). Hs-CRP düzeyleri ile yaş arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0.012$ $r=0.299$).

Hs-CRP – Sigara Kullanımı – Rinit Öyküsü İlişkisi:

Çalışmamızda hastaların atopik olup olmadıkları incelenmedi ancak bu açıdan dolayı bir gösterge olan rinit öyküleri değerlendirildi. Rinit tarifleyen ve sigara kullanma öyküleri açısından değerlendirilen stabil astımlı hastaların serum hs-CRP düzeyleri tablo 4’te sunulmuştur.

Tablo 4: hs-CRP’nin sigara kullanımı ve rinit ilişkisi

Grup	Hs-CRP (mg/dl)
Sigara içiciliği*	
Aktif içici (n=13)	4.3 ± 5.4
İçmeyen (n=57)	3.8 ± 3.5
Rinit Öyküsü**	
var (n=34)	3.8 ± 4
yok (n=36)	4 ± 4

*İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.656$).

**İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.779$).

Hs-CRP – BKİ İlişkisi:

Hastaların ortalama BKİ 27 ± 5 (19-38 kg/m²) olarak saptandı. Beden kitle indeksi 30 kg/m² ve üzeri olan 26 (%37) stabil dönem astımlı hasta ve 30 kg/m²’nin altında olan 44 (%63) hasta ortalama hs-CRP değeri açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.03$). (Tablo 5)

Tablo 5: Hs-CRP - BKİ ilişkisi

Grup	Hs-CRP (mg/dl)
BKİ$\geq$30 (n=26)	5.2 $\pm$ 3.6
BKİ<30 (n=44)	3.2 $\pm$ 3.9

İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0.03).

Hs-CRP – Hastalığın Ağırlığı – FEV1 Değerleri Arasındaki İlişki:

Stabil astımlı hastaların hastalık ağırlıkları incelendiğinde; hastalık ağırlığı GINA rehberine göre hafif olarak sınıflandırılan 45 (%64) hastanın, orta ve ağır olarak sınıflanan 25 (%36) hastanın ve yapılan solunum fonksiyon testlerinde FEV1<%80 olan 22 (%31) hastanın, FEV1>%80 olan 48 (%69) hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyleri tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6: Hs-CRP – Hastalık ağırlığı – FEV1 ilişkisi

Grup	Hs-CRP (mg/dl)
Hastalık ağırlığı*	
Hafif (n=45)	3.1$\pm$2.8
Orta-Ağır (n=25)	5.3 $\pm$ 5.1
FEV1 **	
FEV1<%80 (n=22)	5.9$\pm$5.1
FEV1>%80 (n=48)	3 $\pm$ 3

*İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı(p=0.023).

**İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı(p=0.004).

Hs-CRP – FEV1/FVC Arasındaki İlişki:

FEV1/FVC $\geq$ 80 olan 24 (%34) hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyi 3.8 $\pm$ 3.3 mg/dl, FEV1/FVC<80 olan 46 (%66) hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyi 3.9 $\pm$ 4.2 mg/dl olarak saptandı. İki grup arasında ortalama serum hs-CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Hs-CRP – Tedavi Kullanım Arasındaki İlişki:

Stabil astımlı hastalar tedavileri açısından değerlendirildiğinde 52 (%74) hastanın düzenli tedavi kullandığı, 18 (%26) hastanın herhangi bir tedavi kullanmadığı saptandı. Tedavi kullanan hastaların hepsi inhaler steroid kullanmakta idi. İnhaler steroid kullanan 52 hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyi 4.2 $\pm$ 4.3 mg/dl, tedavi kullanmayan 18 hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyi 3.2 $\pm$ 2.5 mg/dl olarak saptandı. Tedavi kullanım öyküsü açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı(p=0.379).

Hs-CRP – Astım Kontrolü Arasındaki İlişki:

Uygulanan astım kontrol testine (AKT) göre 25 puan alan ve astımı tam kontrol altında olarak değerlendirilen 14 (%20) hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyi ile astımı tam kontrol altında olmayan 56 (%80) hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyleri tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7: Hs-CRP – Astım kontrolü arasındaki ilişki

Grup	Hs-CRP (mg/dl)
Tam kontrol (AKT=25) (n=14)	2.9±2.5
Tam kontrol olmayan (AKT<25) (n=56)	4.1±4.2

İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.320).

Uygulanan astım kontrol testine göre astımı kısmi kontrol altında olan ve kontrol altında olmayan (AKT puan≤19) 17 hastanın ortalama hs-CRP düzeyi ile kontrol altında ve tam kontrol sağlanan (AKT puan≥20) 53 hastanın ortalama hs-CRP düzeyleri tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8: Hs-CRP – Astım kontrolü arasındaki ilişki

Grup	Hs-CRP (mg/dl)
AKT puan≤19 (n=17)	3.5±3.4
AKT puan≥20 (n=53)	4±4

İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı(p=0.595).

TARTIşMA VE SONUÇ

Astım değişik hücreslerin ve hücre bileşenin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Bu nedenle tedavinin temelini antiinflamatuvar ilaçlar oluşturur. Astımda lokal inflamasyonun yanında sistemik inflamasyon da mevcut olabileceği yönünde çalışmalar vardır ve bu astımlı hastalarda artmış plazma fibrinojen ve serum amiloid A düzeyleri ile gösterilmiştir(14). İnflamasyonun kontrol edici tedavi ile azaltılmasıyla klinik kontrol sağlanabildiğine ilişkin kanıt vardır; ancak endobronşiyal biyopsi, balgamda eozinofil miktarının değerlendirilmesi, ekspirasyon havasında nitrik oksit ölçümleri(89,107) gibi testler maliyet ve/veya ulaşılamama gibi nedenlerden dolayı yapılamadığından inflamasyon belirteci olarak kullanılabilecek ucuz, kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir yeni testlere ihtiyaç vardır. İnflamasyonu iyi tanımlayan CRP'nin serum seviyeleri kolaylıkla ve ucuz olarak sistemik inflamasyonu değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Yüksek duyarlılıklı CRP (hs-CRP) ölçümleri kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere, diyabetes mellitus, sistemik inflamatuvar bir çok hastalıkta düşük dereceli sistemik inflamasyonun araştırılmasına olanak sağlamıştır(106). Ancak hs-CRP düzeylerinin kronik inflamatuvar bir hastalık olan astım ile ilişkisi güncel bir konudur ve bu konuda yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır. Sonuçta; teorik olarak hs-CRP astımdaki inflamasyonun belirlenmesinde bir araç olarak kullanılabilir, hatta serum hs-CRP düzeyi ile astımın şiddeti arasında bir ilişkinin olabileceği düşünölebilir(103).

Uluslar arası rehberlerinde belirttiği şekilde astım tedavisinin primer amacı hastalıkta optimum kontrolün sağlanmasıdır. Bu da gün içi ve gece semptomlarını en aza indirilmesi , kısa etkili beta2 agonist ihtiyacını azaltılması, böylece hayatı tehdit eden alevlenmelerin önlenmesi ve uzun vadede morbiditenin azaltılması ile sağlanmalıdır(36).

Astımın şiddeti ve astım kontrol seviyeleri birbiri ile ilişkilidir, ancak konsept olarak birbirinden farklı iki durumdur(115). Astımın şiddetine göre yapılan sınıflama tedavi ile ilgili

kararların alındığı başlangıç döneminde yararlıdır. Ancak unutmamak gerekir ki astımın şiddeti hem altta yatan hastalığa hem de tedaviye verilen yanıtla bağlıdır(104). Bu nedenle iyi kontrol edilmiş astımı hafif astım, kötü kontrol edilmiş astımı ağır astım olarak yorumlamak ve tedavi stratejilerini bu yaklaşıma bağlı olarak düzenlemek hatalı bir durumdur.

Astımda klinik kontrolü değerlendirmek amacıyla onaylanmış çeşitli ölçümler bulunmaktadır. Bu ölçümler basit, pratik, hastalara uygulanabilir ve astım kontrolünü uzun vadede gösterebilmelidir. Bu amaçla hazırlanmış ve onaylanmış metodlardan birisi de astım kontrol testi'dir (AKT) (78). 471 hastaya 22 soruluk bir anket uygulanmış ve yapılan analizler ile astım kontrolünü yansıttığı tespit edilen 5 soru saptanmıştır. Bu sorulara hastaların verdikleri yanıtlara göre en kötünden iyiye doğru bir puanlama sistemi getirilmiş ve farklı astım kontrol düzeylerini ayırt etmeye yarayan sayısal değerler sağlanmıştır.

Bu çalışmada stabil dönem astımlı hastaların kontrol durumları AKT uygulanarak kontrol altında ve kontrol altında değil şeklinde sınıflanıp; kontrol durumu ile hs-CRP düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, stabil astımlı hastaların ortalama serum hs-CRP düzeyi 47 (%67) kadın hastada 4.2 ± 3.4 mg/dl, 23 (%33) erkek hastada 3.3 ± 4.8 mg/dl olarak saptandı. Sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınmadığı için serum hs-CRP düzeyi sağlıklı erişkin grupla karşılaştırılmadı. Kony ve ark. yaptığı bir çalışmada 259 astımlı hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyi erkeklerde 2.01 mg/dl, kadınlarda 1.48 mg/dl olarak saptanmıştır(59). Takemura ve ark. yaptığı bir başka çalışmada da 22 inhaler steroid kullanmayan astımlı hastada ortalama serum hs-CRP düzeyi 1.3 ± 1.5 mg/dl olarak saptanmıştır(103) ve bu değer kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmamıza alınan stabil astımlı hastalara uygulanan astım kontrol testine göre yapılan puanlama ile astımı tam kontrol altında olan 14 (%20) hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyi ile, astımı tam kontrol altında olmayan 56 (%80) hastanın ortalama serum hs-CRP

düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da beklenildiği şekilde astımı tam kontrol altında olan hastaların serum hs-CRP düzeyleri daha düşüktü. AKT puanı olarak 19 puan eşik alınarak yapılan sınıflamaya göre astımı tam kontrol altında veya kontrol altında olan 53 (%75) hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyi ile astımı kısmi kontrol altında olan veya kontrol altında olmayan 17 (%25) hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyi arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Literatürde astım kontrolü ile CRP ilişkisini inceleyen çalışma mevcut değildir, çalışmamız bu ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Ancak yeterli hasta sayısı olmadığı için daha yüksek hasta sayıları ile yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Öte yandan AKT diğer kontrol testleri gibi hasta bazlı bir testtir ve hastadan hastaya semptomlarını algılaması ve puanlanması farklılık gösterebilir. Bu nedenle çalışmada astım kontrol düzeyleri ile serum hs-CRP düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamış olabilir.

Hastalığın kontrol anındaki ağırlığı ve obstrüksiyonun derecesi ile hs-CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Fujita ve ark. 109 astımlı hastayı inceledikleri çalışmalarında; astımlı hastaların ortalama serum hs-CRP düzeyi ile FEV1/FVC oranları arasında negatif bir korelasyon saptamıştır(31). Benzer şekilde Kony ve ark.(59) ve Kauffmann ve ark.(53) hs-CRP düzeyleri ile FEV1 değerleri arasındaki ilişkiden bahsetmiştir. Çalışmamızda, FEV1>%80 olan 48 (%69) hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyi ile FEV1<%80 olan 22 (%31) hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyi incelendiğinde anlamlı olarak negatif bir korelasyon saptandı. Yine bu hastalar kontrolleri sırasında, GINA rehberine dayanılarak yapılan ağırlık sınıflamasına göre hafif astımlı hastalar (45 hasta-%64) ve orta-ağır astımlı hastalar (25 hasta-%36) olarak sınıflandırıldığında iki grup arasında ortalama serum hs-CRP düzeyi açısından anlamlı farklılık saptandı. Bu bulgular hastalığın ağırlığının ve obstrüksiyonun derecesinin astımlı hastalarda inflamasyonun yoğunluğu ile ilişkili

olabileceğini göstermektedir ve hastaların tedavilerinin düzenlenmesi açısından yönlendirici olabilir.

Daha önce de değinildiği gibi kronik inflamatuvar bir hastalık olan astımda tedavinin ana ögesi antiinflamatuvar ilaçlardır. Çalışmamıza katılan hastaların tedavi kullanım öyküleri incelendiğinde 52 (%74) hastanın düzenli tedavi kullandığı, 18 (%26) hastanın herhangi bir tedavi kullanmadığı saptandı. Tedavi kullanmayan hastalar ağırlıklarına göre sınıflandığında 12'sinin hafif, 4'ünün orta, 2'sinin ağır astımlı olduğu saptandı. Tedavi kullanan hastaların tümü, farklı formlarda olmakla birlikte inhale steroid kullanmakta idi. Düzenli tedavi kullanan hastaların ortalama serum hs-CRP düzeyi ile hiçbir tedavi almayan hastaların ortalama serum hs-CRP düzeyi arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu yönde Takemura ve ark.(103) yaptığı çalışmada toplam 45 astımlı hasta incelenmiş ve 22 hastanın inhale steroid tedavisi kullanmadığı saptanmıştır. İnhal steroid kullanmayan 22 hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmakla birlikte, inhale steroid kullanan hasta grubu ile kontrol grubu arasında ortalama serum hs-CRP düzeyi açısından farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde inhale steroid tedavi kullanan ve kullanmayan astımlı hastaların ortalama serum hs-CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedavi, hs-CRP arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi açısından yüksek hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır ancak inhale steroid tedavi kullanan ve kullanmayan astımlı hastaların ortalama serum hs-CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmaması tedavi öncesi tanı anında bu hasta grupları arasındaki inflamasyonun yoğunluğunun farklı olması ile ilişkilendirilebilir.

CRP hepatositler tarafından proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6'nın transkripsiyonel kontrolü altında üretilir. Adipoz doku CRP metabolizmasında aktif bir role sahiptir ve IL-6'nın yaklaşık %30 kadarını üretir(87,114). Bu nedenle şu ana kadar obezite ve CRP arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Olafsdottir ve ark. 1289 astımlı

hastayı inceledikleri geniş katımlı çalışmalarında hs-CRP düzeyleri ile BKİ arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Hatta astım,yüksek BKİ, yüksek serum hs-CRP düzeylerinin bir triad oluşturabileceğini belirtmişlerdir(80). Yapılan diğer bir çalışmada da benzer şekilde astımlı hastalarda tedavi kullanımından bağımsız olarak BKİ ile serum hs-CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır(103). Ancak bu görüşlere zıt olarak Fujita ve ark. yaptığı 109 astımlı hasta ve 70 vakalık kontrol grubunu incelendiği yakın dönemde yapılan bir çalışmada serum hs-CRP düzeyleri ile BKİ arasında bir ilişki saptanmamıştır(31).

Çalışmamızda, BKİ<30 kg/m² olan 44 (%63) hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyi ile BKİ>30 kg/m² olan 26 (%37) hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyi arasında anlamlı farklılık saptandı. BKİ'deki artışa korele olarak serum hs-CRP değerlerindeki artışı saptandı. Bu, CRP'nin metabolizması ve adipoz dokunun CRP metabolizmasındaki rolü göz önüne alındığında beklenen bir sonuçtu.

Astım için bilinen en önemli risk faktörü atopidir. Atopi, çevresel allerjenlere karşı (ev tozu, polen, küf mantarı vb.) aşırı miktarda IgE üretilmesine kalıtsal yatkınlık olarak tanımlanır. Herhangi bir yaşta astım ortaya çıkma ihtimali serum IgE düzeyi ve deri testi reaktivitesi ile korelasyon gösterir. Astım prevalansı serum IgE düzeyi fazla olan kişilerde yüksektir. Buna karşılık IgE'si düşük olanlarda astım görülme ihtimali düşüktür(75). Atopinin ortaya çıkmasında tek değil, multiple genlerin rolü olduğu anlaşılmıştır(40).

Kawa ve ark. yaptığı bir çalışmada deri prick testleri ile atopisi saptanan 13 astımlı hastanın ve atopisi saptanmayan 9 astımlı hastanın yapılan bronş biyopsilerinde atopik astımlı hastalarda hava yolu inflamasyonunun eozinofiler, mast hücreleri, T lenfosit ağırlıklı olduğu, atopik olmayan astımlı hastalarda nötrofil ve mast hücresi ağırlıklı bir hava yolu inflamasyonu olduğunu gösterilmiştir(1).

Yapılan geniş vaka serili bir çalışmada serum hs-CRP düzeyleri ile atopik olmayan astımlı hastalar arasında güçlü bir ilişki olduğu ancak atopik astımlı hastalar ile serum hs-CRP

düzeyleri arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir(80). Atopik olmayan astımlı hastalarda serum hs-CRP düzeylerindeki bu yüksekliğe dayanılarak CRP'nin astım patogenezindeki rolünü gösteren yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu, belki gelecekte CRP'nin akciğer hastalıkları açısından bir risk göstergesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Fujita ve ark. ise yaptıkları çalışmada astımlı hastalar ile kontrol grubu arasında serum hs-CRP düzeyleri açısından atopiden bağımsız bir farklılık olduğunu, ancak atopik ya da atopik olmayan astımlı hastalar arasında hs-CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık olmadığını ifade etmiştir(31).

Çalışmamızda stabil dönem astımlı hastaların atopik olup olmadığına bakılmadı. Ancak bu hastaların rinit öyküleri değerlendirildi ve 34 (%49) hastanın rinit semptomları tariflediği, 36 hastanın rinit semptomları tariflemediği saptandı. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik, klinik ve fizyopatolojik çalışmalar, rinit ve astım arasında ilişki bulunduğunu göstermektedir.

Astım, allerjik rinitli hastaların %40 kadarında ortaya çıkmakta olup, bu oran toplum geneline göre yüksektir. Astımlı hastalar arasında rinit sıklığı ise, astımın başlama yaşına göre değişmektedir. Allerjik astımlı hastaların %80'inden fazlasında mevsimsel veya perennial rinit semptomları bulunmaktadır(2). Atopik olmayan astım ve rinit birlikteliği ile ilgili veriler daha azdır. Bununla beraber, perennial rinit varlığının astım gelişiminden bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir(66).

Çalışmamızda, rinit semptomları tarifleyen hastaların ortalama serum hs-CRP düzeyi ile rinit semptomu bulunmayan hastaların ortalama serum hs-CRP düzeyi arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde rinit semptomları olan ve olmayan astımlı hastaların CRP düzeylerini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda elde edilen bu sonuçları, yetersiz hasta sayısı ve hastaların atopik olup olmadığının değerlendirilmemesi nedeniyle yorumlamak uygun değildir. Ancak daha geniş hasta serili çalışmalarla astım, hs-CRP ve rinit arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Günümüzde sigara insan sağlığını tehdit eden önemli etkenlerden biridir. Doll ve ark. yaptığı bir çalışmada sigaranın ölüm nedeni olan 40 hastalıkla pozitif korelasyon gösterdiği ve yıllık ölüm riskini her iki cinsiyette de iki katına çıkardığı bildirilmiştir(24).

Flodin ve ark. 79 erişkin astımlı hasta ile rastgele yöntemle seçilmiş 304 kişilik kontrol grubunu karşılaştırdıkları dar kapsamlı bir çalışmada, sigaranın yaş, cinsiyet ve atopiden bağımsız olarak astım riskini arttırdığı belirtilmiştir(28). Aktif sigara içimi doza bağımlı olarak bronş hiperreaktivitesi ile birlikte özellikle de eozinofili varlığında solunum sistemi semptomları gelişme riskini arttırmaktadır(43).

Olafsdottir ve ark(80) ile Kony ve ark.(59) yaptığı çalışmalarda astımlı sigara kullanan hastalar ile sigara kullanmayan hastaların hs-CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Fujita ve ark. yaptığı başka bir çalışma da ise astımlı hastalarda sigara kullanımı ile hs-CRP düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır(31) Çalışmamızda sigara kullanmayan 57 (%81) hasta ile aktif sigara içicisi 13 (%19) hastanın ortalama serum hs-CRP düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak bu çalışmada, stabil dönem astımlı hastalarda yapılan değerlendirmede serum hs-CRP düzeyleri ile astımın ağırlığı, obstrüksiyon derecesi , BKİ arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Yaş ile serum hs-CRP düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu. Hastaların inhale steroid tedavi kullanım durumları, sigara kullanım öyküleri, rinit semptomları, cinsiyet ile serum hs-CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Bu çalışma serum hs-CRP düzeyleri ile astım kontrolü ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Ancak astım kontrolü ile serum hs-CRP düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızın sonucuna göre artmış serum hs-CRP düzeyleri astımın ağırlığı ve obstrüksiyonun derecesi ile ilişkilidir ve astımda hava yolu inflamasyonunun dolaylı bir

göstergesi olabilir. Astım kontrolü ile hs-CRP düzeyleri arasında ilişki yoktur ancak bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Astım değişik hücrelerin ve hücre bileşeninin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Astım tedavisinin amacı klinik kontrolün sağlanmasıdır. Hava yolu inflamasyonunun uygulanan etkin tedavi yöntemleri ile kontrol altına alınabildiği bilinmektedir. Astımda inflamasyonun kontrol altına alındığını gösterebilen direkt belirteçler mevcuttur ancak maliyet ve/veya ulaşılamama nedeni ile inflamasyon belirteci olarak kullanılabilecek kolay ulaşılır, ucuz, tekrarlanabilir testlere ihtiyaç vardır. Serum hs-CRP ölçümleri bu yöntemlerden biridir.

Çalışmamızda, stabil dönem astımlı olgularda hs-CRP düzeyleri ile astım kontrolü, hastalık ağırlığı ve obstrüksiyon derecesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı. Bu nedenle göğüs hastalıkları polikliniğinde stabil astım tanısı ile takipli 70 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara AKT uygulanarak kontrol düzeyleri saptandı. Spirometrik inceleme yapıldı ve bilgileri kaydedildi, serum hs-CRP düzeyleri belirlendi.

Uygulanan AKT’de astımı tam kontrol altında olarak değerlendirilen hastaların ortalama serum hs-CRP düzeyleri, tam kontrol olarak değerlendirilmeyen hastaların hs-CRP düzeylerine göre düşük saptandı ancak istatistiksel olarak farklılık mevcut değildi. Hastalığın kontrol düzeyleri ile hs-CRP serum seviyeleri arasında bir ilişki saptanmadı. Hafif astımlı olguların hs-CRP düzeyleri anlamlı olarak orta ve ağır astımlı hastaların hs-CRP düzeylerine göre düşük olarak saptandı. FEV1<%80 olan hastaların hs-CRP düzeyleri, FEV1>80 olan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olarak saptandı.

Çalışmamızın sonucuna göre artmış hs-CRP düzeyleri ile hastalığın ağırlığı ve obstrüksiyon derecesi arasında bir ilişki mevcuttur ve hs-CRP astımda hava yolu inflamasyonunun dolaylı bir göstergesi olabilir. Hastalığın kontrol düzeyleri ile hs-CRP arasında ilişki mevcut değildir ancak bu yönde geniş hasta sayılı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

SUMMARY

Asthma is a chronic inflammatory disease in which variable cells and organic molecules play role. Goal of asthma treatment should be clinical control of the symptoms. It is well-known that airway inflammations can be controlled by effective treatment regimens. Although there are direct indicators showing status of inflammation control, there is still need for new markers which are easily applicable, repeatable and cheap. Serum high sensitive CRP maybe such a marker.

In this study we aimed to show correlation between hs-CRP levels and degree of airway obstruction and disease control in stable patient. 70 patient being followed by chest disease clinics were included in our study. All patients had stable disease. Disease status were determined for each patient by using asthma control tests. Spirometric tests were applied to each patient and hs-CRP levels were recorded.

Patients whose disease were well controlled according to ACT had relatively low hs-CRP serum levels compared to ones who had uncontrolled asthma however correlation was not statistically meaningful. Hs-CRP serum levels of patients who had mild disease significantly lower compared to were moderate or heavy disease. More over the patients whose FEV1 values are under %80, hs-CRP serum levels again were higher compared to ones having FEV1>%80.

As a result we assume that there is a significant correlation between hs-CRP levels and degree of disease control and airway obstruction. There should be more studies revolving hs-CRP levels and disease control levels.

KAYNAKLAR:

1. Amin K, Ludviksdottir D, Janson C, et al. Inflammation and Structural Changes in the Airways of Patient with atopic and Non atopic Asthma. *Am J Crit Care Med* 2000;162:2295-2301.
2. Annesi-Measono I. Epidemiological evidence of the occurrence of rhinitis and sinusitis in asthmatics. *Allerg* 1999;54(suppl.57).7-13.
3. Banchereau J, Briere F, Caux C, Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000;18:767-811.
4. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am Respir Crit Care Med* 2003;167(6):813-8.
5. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Buse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
6. Bayram H. Hava yolu inflamasyonun değerlendirilmesi. In: Mirici AN, Yıldız F (eds). *Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri-2: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş., İstanbul*, 2003;137-174.
7. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from www.ginasthma.org 2004.
8. Bissonette EY, Betus AD. Mast cells in asthma. *Canadian resp J* 1998;5:23-4.
9. Blease K, Lucocs NW, Hogaboam CM, Kunkel SL. Chemokines and their role in airway hyperreactivity. *Respir Res* 2000; 1:54-61.
10. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we Quantify asthma control? A proposal. *Chest* 2002; 122(6):2217-23.
11. Bousquet J, Chaney P, Lacoste JY. Eosinophilic inflammation in asthma. *New Eng J Med* 1990;323:1033-39.

12. Brodie DH, Paine MM, firestrein GS. Eosinophils Express IL-5 and GM-CSF mRNA at site of allergic inflammation in asthmatics. *J Clin Invest* 1992;90:1414-24.
13. Buse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(2):184-90.
14. Buyukozturk S, gelincik AA, Genc S, et al. Acute phase reactants in allergic airway disease. *Tohoku J Exp Med.* 2004;204:209-13.
15. Camargo CA, Stampfer MJ, Glynn RJ, et al. Moderate alcohol consumption and risk for angina pectoris or MI in US male physicians. *Annals Internal Medicine* 1997;126:372-375.
16. Carroll N, Carello S, Cooke C, James A. Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9:709-15.
17. Christiansen SC. Day care, siblings and asthma please, sneeze on my child. *New Eng J Med* 2000;343:574-75.
18. Chung F Fabbri LM. Asthma, European Respiratory Monograph, European Respiratory Society Journals Ltd, 2003.
19. Claus DR, Osmand AF, Gewurz H: Radioimmunoassay of human. C-reactive protein and levels in normal sera. *J Lab Clin Med* 1976;87: 120.
20. Collins PD, Marleus P, Griffiths-Johnson DA, Jose PJ, Williams TJ. Cooperative between IL-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo. *J Exp Med* 1995; 182:1169-74.
21. Corrigan CJ, Kay AB. T cells and eosinophis in the pathogenesis of asthma. *Immunol Today* 1992;13:501-507.
22. Dalton AM. A review of radiological abnormalities in 135 patients presenting with acute asthma attacks. *Arch Emerg Med* 1991;8:36-40.

23. Dicpinigatis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma* 2002;39(4):291-7.
24. Doll R. Risk from tobacco and potentials for health gain. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(2):90-99.
25. Duclos T. Function of C-reactive protein. *Ann Med*. 2000; 32:274-278.
26. Ernst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta analysis and review of the literature. *Annals Internal Medicine* 1993;118:956-963.
27. Felix NS, Nakajima H, Kagan BM: Serum C-reactive protein in infections during the first six months of life. *Pediatric* 1966;37: 270.
28. Flodin U, Jonsson P, Ziegler J, et al. An epidemiologic study of bronchial asthma and smoking. *Epidemiology* 1995;6:503-505.
29. Folsom AR, Roamond WD. Atherosclerosis risk in communities. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. *Circulation* 1997;96:1102-1108.
30. Fuhlbrigge AL, Adams RJ, Guilbert TW, et al. The burden of asthma in US: level and distribution are dependent on interpretation of the National Asthma education and Prevention Program Guidelines. *Am J Respir Crit care Med* 2002; 166:1044-9.
31. Fujita M, Shigeharu U, Watarau I, et al. C-reactive protein levels in the serum of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99:48-53.
32. Ganrot PO, Kindmark CO: C-reactive protein a phagocytosis promoting factor *Scand J Clin Lab Invest* 1969;24: 215.
33. Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG, Guillen-Grima F, Diaz CG, Urena IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phase 1 and 3) in Spain. *Allergy* 2004;59(12):1301-7.

34. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:651-63.
35. Gleich GJ, Adolphson CR, Leiferman KM. The biology of the eosinophils leukocyte. *Annu Rev Immunol* 1993; 44:85-101.
36. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for Asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health. National heart, Lung and Blood institute. Revised 2006.
37. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: uptade on selected topics 2002. NIH publication 02-5075. Bethesda (MD): National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Healty; 2002.
38. Holt PG, Stumbles PA. Regulation of immunologic hemeostasis in peripheral tissues by dendritic cells: the respiratory tract as a paradigm. *J Allergy Clin Immonol* 2000;105:421-429.
39. Holt PG, Sly PD. Prevention of adult asthma by early intervention during childhood: potential value of new generation immunomodulatory drugs. *Thorax* 2000;55:700-703.
40. Hsieh K, Shieh C, Hsieh R, et al. Association of HLA-DQw2 with Chinese childhood asthma. *Tissue antigens* 1191;38:181-182.
41. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy. *Allergy* 2005; 60(3):309-16.
42. Humbert M, Durham SR, Kimmitt P. Elevated expression of mRNA encoding IL-13 in the bronchial mucosa of atopic and non atopic subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:657-65.
43. Jansen DF, Schouten JP, Vonk JM, et al. Smoking and airway hyperresponsiveness especially in the presence of blood eosinophilia increase to risk to develop respiratory

symptoms: a 25 year follow up study in the general adult population. *Am J Crit Care Med* 1999;160:259-264.

44. Jardour NN, Kelly E. Pathogenesis of asthma. *Med Clin North Am* 2002;86:925-36.
45. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(4 pt 1):890-9.
46. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegheem MA, et al. Effect of long term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(4):832-6.
47. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115(5):1265-70.
48. Kalyoncu F: Ulusal Verilerle Astma: Epidemiyoloji. Kalyoncu AF, Türктаş H (eds), Ankara 1999, S: 8-38.
49. Kalyoncu F. Bronş astması.1. baskı. Atlas Matbaacılık, Ankara 2001.
50. Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU, Alpar R, Sheu V, Çöplü L, Şahin AA, Barış Yİ. Prevalence of asthma and allergic disease in Turkish university students in Ankara. *Allergy Immunopathol* 1996;24:152-7.
51. Karatay S. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları Serisi.1998; 19-35, 77-88.
52. Karnowski A, Yu P, Achatz G, Lomers MC. The road to the production of IgE is long and winding. *Am J respir Crit Care Med* 2000;162:571-575.
53. Kauffmann F, Frette C, Annesi I, et al. Relationship of haptoglobin level to FEV1, wheezing, bronchial hyperresponsiveness and allerg. *Clin Exp Allergy* 1991;21:669-74.

54. Khuseyinova N, Imhof A, Trischler G, Rothenbacher D, Hutchinson WL, Pepys MB, et al. Determination of C-reactive protein: comparison of three high-sensitivity immunoassays. *Clin Chem* 2003;49:1691-5.
55. Kılıçturgay K: İmmünoloji, Bursa, Güneş-Nobel Kitabevleri,1997; 20-21: 1221-1227.
56. Kilpatrick JM, Volanakis JE. Molecular Genetics, Structure and Function of C-Reactive Protein. *Immunol Res* 1991;10:43-53.
57. Kindmark CO: The concentration of C-reactive protein in serum from healthy individuals. *Scand J Elin Lab Invest* 1972;29:407.
58. Kishore J. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein-a, triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Annals Internal Medicine* 1999; 131:376-86.
59. Kony S, Zuerik M, Driss F, Neukirch C, Leynaert B, Neukirch F. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein: a population based study. *Thorax* 2004;59:892-896.
60. Kushner I, Ribich VK, Blair JB: Control of the acute phase response C-reactive protein synthesis by isolated perfused rabbit livers. *J Lab Clin Med*. 1980; 91: 1037.
61. Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adult with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003; 123(5):1480-7.
62. Lamas AM, Mulroney CM, Schleimer RP. Studies of the adhesive interaction between purified human eosinophils and cultured vascular endothelial cells. *J Immunol* 1988; 140:1500-1510.
63. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(20):2583-93.

64. Leckie MJ, Brinkie A, Khan J. Effects of an IL-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hiperresponsiveness and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144-48.
65. Left JA, Busse WW, Peralman D, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exerciseinduced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339(3):147-52.
66. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, et al. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-4.
67. Li JTC, O'Connel EJ. Clinical evulation of asthma. *Ann Allergy asthma Immunol* 1996;76:1-14.
68. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999;353(9146):57-62.
69. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159(9):941-55.
70. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000;343(15):1054-63.
71. Louis R, Lau LC, Bron AO, et al. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:9-16.
72. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma:executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59(5):469-78.
73. McFadden ER, Gilbert IA. Asthma. *N Engl J Med*1992;327:1928-1937.
74. Minshal EM, Leung DY, Martin RJ. Eosinophil associated TGF B1 mRNA expression and airway fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:326-33.

75. Morton NE. Statistical consideration for genetic analysis of atopy and asthma, in: Meyers DA, Ligget SB (eds): The Genetics of Asthma. New York: Marcel Dekker 1996;367-378.
76. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more. Immunol Today 1996;17:138-146.
77. Murray PR, Kobayashi GS, Pfaller MA, Rosenthal KS. Medical Microbiology 1994:86-87.
78. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assesing asthma control. J Allergy Clin Immunol 2004;113(1):59-65.
79. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, et al. Montelukast, a potent leukotriene receptor antogonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Montelukast Asthma Study Group. Eur Respir J 1998; 11(6):1232-9.
80. Olafsdottir IS, Gislason T, et al. C reactive protein levels are increased in non-allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiologic study. Thorax 2005;60:451-454.
81. Pappas G, Hadden WC, Kozak LJ, et al. Potentially avoidable hospitalizations: inequalities in rates between US socioeconomic groups. Am J Public Healty 1997;87:811-6.
82. Pauwels RA, Lofdahl CG, Posthma DS, et al. Effects of inhaled formoterol and budesonide on exacerbatation of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med 1997;337(20):1405-11.
83. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, et al. A comprasion of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderete asthma. N Engl J Med 1992; 327(20):1420-25.

84. Pearson TA. From the nutrition committee of AHA. Alcohol and Heart Disease. *Circulation* 1996;94:3023-3025.
85. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
86. Pepys MB, Baltz MC. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:141-212.
87. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12.
88. Pilewski JM, Albelda SM. Cell adhesion molecules in asthma: homing activation and airway remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;12:1-3.
89. Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):866-9.
90. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178(5):223-5.
91. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999;45:2136-41.
92. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, et al. Efficacy of Uniphyll, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(2 Pt 1):325-32.
93. Robinson DS, Kay AB, Wardlaw AJ. Eosinophils. *Clin Allergy Immunol* 2002;16:43-75.
94. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999; 107(4):363-70.

95. Rumbak Mj, Self TH. A diagnostic approach to difficult asthma. Clin Chest Med 1984;5:557-65.
96. Savykoski T, Harju- T, Paldanius M, et al. Chlamydia pneumoniae infection and inflammation in adults with asthma. Respiration 2004;71:120-125.
97. Schwartz LB. Mast cells and basophils. Clin Allergy Immunol 2002;16:3-42.
98. Simon HU. Regulation of eosinophils and neutrophil apoptosis-similarities and differences. Immunol Rev 2001;179:156-62.
99. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000;343(5):332-6.
100. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. Lancet 1994; 343(8904):1006-8.
101. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2002; 109(3):410-8.
102. Tachimoto H, Bochner BS. The surface phenotype of human eosinophils. Chem Immunol 2000;76:45-62.
103. Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. Eur Respir J 2006;27:908-12.
104. Tarlo SM, Liss GM. Occupational asthma: an approach to diagnosis and management. CMAJ 2003;168(7):867-71.
105. Toogood JH, Lefcoe NM, Haines DSM. A graded dose assessment of the efficacy of beclomethasone dipropionate aerosol for severe asthma. J Allergy Clin Immunol 1977;59:298-308.
106. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse, or both? Circulation 1998;97:2000-2002.

107. Turktas H, Oguzulgen IK, Kokturk N, Memis L, Erbas D. Correlation Of Exhaled Nitric Oxide Levels And Airway Inflammation Markers In Stable Asthmatic Patients. *Journal of Asthma* 40 (4): 425-430, 2003.
108. Türktaş İ, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma associated symptoms in Turkish Children. *Turk J Pediatr* 2001; 43:1-11.
109. Türktaş H, Türktaş İ, Astma. Bozkır Matbaacılık, Ankara 1998.
110. Ulusal astım tanı ve tedavi rehberi (Koaordinatör: Toraks Derneği), *Toraks Dergisi* 2000;1(ek1). Sf:4-7.
111. Vignola AM, Chanez P, Campbell Am, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(2):403-409.
112. Vigushin DM, Pepsy MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in healthy and disease. *J Clin Invest* 1993;91:1351-7.
113. Vincent SD, Toelle BG, Aroni RA, Jenkins CR, Reddel HK. Exacerbations of asthma: a qualitative study of patient language about worsening asthma. *Med J Aust* 2006;184(9):451-4.
114. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-5.
115. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1647-52.
116. Wardlaw AJ, Macfarlane R, Kay AB. Eosinophils: Biology and role in disease. *Adv Immunol* 1995;60:151-266.

117. Wardlaw AJ. Molecular basis for selective eosinophil trafficking in asthma: A multistep paradigm. *J allergy Clin Immunol* 1999;104:917-26.
118. Wegner CD, Gundel L, Reilly P, Haynes N, Letts LG, Rothlein R. Intracellular adhesion molecule 1 (ICAM 1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 1990; 247:456-59.
119. Wenzel SE, Lumry W, Manning M, et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80(6):463-70.
120. Wilkins J, Gallimore JR, Moore EG, et al. Rapid automated high sensitivity enzyme immunoassay of C-reactive protein. *Clin Chem* 1998;44:1358-61.
121. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13- to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(6):579-85.