

Çocukluk Çağı Astımında Klinik Bulgular, Tanı ve Ayırıcı Tanı

Clinical Findings, Diagnosis and Differential Diagnosis in Childhood Asthma

Uzm. Dr. Yasin KARALI,
Prof. Dr. Nihat SAPAN
¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Çocuk Alerji BD,

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Prof. Dr. Nihat SAPAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Çocuk Alerji BD, Bursa

Tel/phone: +90 224 295 00 00
mail: nihatsapan@yahoo.com.tr

Anahtar Kelimeler:

Çocuk, Astım, Hışıltı, Solunum fonksiyon testi.

Keywords:

Children, Asthma, Wheezing, Pulmonary function tests.

Geliş Tarihi - Received
11/12/2016
Kabul Tarihi - Accepted
04/01/2017

Öz

Astım; tekrarlayan hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük yakınmaların olduğu kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Çocukluk çağının en sık kronik hastalıklarından biri olan astımın tüm dünyada prevalansı %1-18 arasında değişir. Ülkemizde sıklığı %2,8-%14,5 arasında değişmektedir. Patogenezinde havayolu inflamasyonu, artmış havayolu duyarlılığı ve geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu vardır. Astım tanısı beş yaş üstü çocuk ve genç erişkinlerde dikkatli bir öykü, fizik muayene ve solunum fonksiyon testleri ile (reversibilite, değişkenlik/variabilite veya hava yolları aşırı duyarlılığının gösterilmesi) ile konulur. Beş yaş altı çocuklarda astım tanısı havayolu obstrüksiyonunun fonksiyonel olarak değerlendirmek mümkün olmadığından büyük ölçüde klinik bulgulara dayanılarak konur. Astım tanısı konmadan önce benzer semptom ve bulgular gösteren diğer hastalıklardan ayırıcı tanı mutlaka yapılmalıdır.

Abstract

Asthma is characterized by chronic airway inflammation with recurrent wheezing, dyspnea, chest tightness, and cough. Which is one of the most common chronic diseases of childhood, the prevalence of asthma all over the world varies between 1-18%. In our country the incidence varies between 2.8-14.5%. Pathogenesis of asthma includes airway inflammation, airway hyperresponsiveness and reversible airway obstruction. In children aged over 5 and adolescents, the diagnosis of asthma is made by a carefully taken anamnesis, physical examination and pulmonary function tests (by showing reversibility, variability or airway hyperresponsiveness). In children under the age of five, because functionally it is not possible to evaluate airway obstruction, the diagnosis of asthma is based on clinical findings. Before asthma is diagnosed, differential diagnosis from other diseases showing similar symptoms and signs should be performed.

Çocukluk Çağı Astımında Klinik Bulgular, Tanı Ve Ayırıcı Tanı

Astım; ekspiratuvar hava yolu akımında değişken kısıtlılık ile birlikte tekrarlayan hışıltı, nefes darlığı, göğüs-te sıkışma hissi ve öksürük yakınmaların olduğu kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır (1). Çocukluk çağıının en sık kronik hastalığı olan astım tüm dünyada yaklaşık 300 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir (1). Farklı ülkelerde yapılan çalışmalar sonucunda tüm dünyada astım prevalansı %1-18 arasında değiştiği bildirilmiştir (1). Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda, astım sıklığının %2,8-%14,5 arasında değiştiği gösterilmiştir (2,3). Bursada 6-12 yaş arası yapılan bir çalışmada ise astım sıklığı %7.9 olarak bulunmuştur (4).

Astımın başlangıç yaşı vakaların %30'unda 1 yaş civarında olup, %80-90'ında da ilk belirtiler 4-5 yaşlarından önce ortaya çıkmaktadır (1).

Astımın patogenezinin üç önemli unsuru; havayolu inflamasyonu, artmış havayolu duyarlılığı ve geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonudur. Oluşan patofizyolojik değişiklikler ve klinik bulgular havayolu obstrüksiyonunun sonucudur. Obstrüksiyona katkıda bulunan başlıca faktörler; havayolu düz kas kontraksiyonu, havayolu mukozal ödem ve mukus hipersekresyonudur (5).

Astım kişisel ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan bir hastalıktır. Semptomlarını tetikleyen ve hastalığın gelişiminde rol oynayan faktörler kişiye ait olan ve çevresel faktörler şeklinde iki grupta sınıflanabilir. Kişiye ait faktörler; genetik (örneğin atopi yatkınlık genleri, havayolu aşırı duyarlılığı, havayolu inflamasyonu), cinsiyet (erken yaşlarda erkek, adolesan ve erişkin yaşlarda kız cinsiyet) ve obezitedir. Çevresel faktörlerin başlıcaları ise; ev içi alerjenleri (ev tozu akarları, kedi ve köpek gibi tüylü hayvanlar, hamamböceği), ev dışı alerjenleri (polenler ve küfler), enfeksiyonlar (özellikle viral enfeksiyonlar; RSV, parainflüenza virüs ve rinovirüs bronşiyolitleri gibi), pasif ve aktif sigara dumanına maruziyet, ev içi ve ev dışı hava kirliliğidir. Atopi hem astımın birer karakteristik özelliği hem de astım için risk faktörüdür (6-9).

Astımın Klinik Bulguları

Astım; hırıltı, nefes darlığı, göğüs-te sıkışma hissi ve/veya öksürük gibi değişen semptomlar ile birlikte değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığı ile karakterizedir. Semptomlar ve hava akımı kısıtlılığı zamanla ve yoğunluk olarak değişir. Bu değişimler sıklıkla egzersiz, aler-

jen veya irritana maruz kalma, hava değişimi veya viral solunum yolu enfeksiyonları benzeri faktörler tarafından tetiklenir (1).

Astım genellikle direk ve indirek uyaranlara hava yolu aşırı duyarlılığı ve kronik hava yolu inflamasyonu ile ilişkilidir. Bu özellikler semptomların görülmediği veya akciğer fonksiyonunun normal olması durumunda bile genellikle devam eder, ancak tedavi ile normalleşebilirler. Semptomlar ve hava akım kısıtlılığı ise kendiliğinden veya tıbbi tedavi ile ortadan kalkabilir. Bazen haftalar veya aylarca görülmeyebilirler. Diğer yandan, hastalar hayati tehlikesi olabilecek ve hastalara ve topluma önemli bir külfet taşıyabilecek epizodik (aralıklı) astım alevlenmeleri (atakları) yaşayabilirler (1).

Astımın Tanısı

Çocukluk çağıında astım tanısı, klinik bulgular, ayrıntılı öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguların değerlendirilmesi ile konur (10). Astım tanısının konması solunum semptomlarının özellikleri ve değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının belirlenmesi üzerine dayanır. Solunum semptomları astım haricinde akut veya kronik başka hastalıklarda da görülebileceği için semptomların şekilleri önemlidir (1).

Astımın karakteristik solunum semptom şekilleri

Aşağıdaki özellikler astıma tipiktir ve mevcut olmaları durumunda hastanın astım olma olasılığını arttırmaları (1).

- Birden fazla semptom varlığı (hırıltı, nefes darlığı, öksürük, göğüs-te sıkışma hissi) özellikle yetişkinlerde
- Semptomların sıklıkla gece veya sabah erken saatlerde kötüleşmesi
- Semptomların zamanla ve yoğunluk olarak değişmesi.
- Semptomların viral solunum yolu enfeksiyonları, egzersiz, alerjene maruz kalım, hava değişimleri, kahkaha atma veya araba egzoz dumanı, sigara dumanı veya güçlü kokular benzeri irritanlar ile tetiklenmesi

Aşağıdaki durumlar, astımın solunum semptomları olma olasılığını azaltır:

- Diğer solunum semptomları olmadan izole öksürük
- Kronik balgam üretimi
- Baş dönmesi, sersemlik hissi veya periferik karıncalanma (parestezi) ile ilişkili nefes darlığı
- Göğüs ağrısı
- Egzersiz ile artan dispne ile gürültülü nefes alma (1).

Öykü

Çocuklarda iyi alınmış bir öykü astım tanısında altın standarttır. Astım tanısı, çoğu zaman tekrarlayan solunum sıkıntısı, öksürük atakları, hırıltı/hışıltı gibi yakınmalarının varlığı ile konur. Bu semptomlarla birlikte öyküde mutlaka dikkat edilmesi ve sorulması gereken noktalar tablo 1’de gösterilmiştir (11).

Fizik Muayene

Astımlı çocukların solunum sisteminin fizik muayenesi sıklıkla normaldir. En sık saptanan muayene bulgusu oskültasyon sırasında duyulan ekspiratuvar ronküslerdir, ancak bu her zaman duyulmayabilir veya sadece zorlu ekspirasyonda duyulabilir. Yine ekspiriyumun uzamasında oskültasyonda duyulabilir. Şiddetli astım atakları esnasında ciddi bir şekilde azalmış hava akımı nedeni ile hırıltı da mevcut olmayabilir (‘sessiz göğüs’ olarak adlandırılır) ancak böyle durumlarda solunum yetmezliğin diğer fiziksel bulguları (siyanoz, uyku hali, konuşma güçlüğü, taşikardi, efor dispnesi, göğüste hiperinflasyon, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal çekilmeler, boyun venleri dolgunlaşması, pulsus paradoksus) genellikle mevcuttur. Astımlı hastaların büyük çoğunluğunda alerjik rinit görülebildiğinden, fizik muayene sırasında nazal pasaj da (geniz akıntısı, nazal obstrüksiyon bulguları... gibi) değerlendirilmelidir (1).

Laboratuvar Bulguları

Astım tanısında kullanılan laboratuvar yöntemleri arasında akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi (so-

lunum fonksiyon testi, bronş provakasyon testleri), alerjik duyarlanmanın değerlendirilmesi (deri prick testi, total eozinofil sayısı, serum total IgE, serum spesifik IgE), balgam analizi ve ekshale solunum havasında nitrik oksit (FeNO) ölçümü yer almaktadır (1).

1. Akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi

a. Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri hava yolu darlığının şiddetini, geri dönüşlülüğünü (reversibilite), değişkenliğini (variabilite), bronşial hiperreaktivitenin değerlendirilmesini ve astım tanısının doğrulanmasını sağlar. Spirometri ve zirve ekspirasyon akımı [Peak Expiratory Flow (PEF)] ölçümleri beş yaşın üzerindeki hastalarda solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerdir. Astımın izlenmesinde ve hastanın tedaviye olan yanıtını izlemede objektif bulgular vermesi nedeniyle çok önemlidir. Fakat solunum fonksiyon testlerinin normal olması astım tanısını dışlamaz (1).

Spirometrik Yöntem

Astımda obstrüksiyonun derecesinin saptanmasında, tanı ve izleminde spirometre cihazıyla yapılan tetkikte FVC (maksimal bir inspirasyondan sonra zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi), FEV1 (zorlu ekspirasyonda ilk saniye içinde çıkarılan hava miktarı), PEF (ekspiratuvar zirve akım hızı), %FEF25-75 (zorlu vital kapasitenin %25’i ile %75’i kadarki ortalama akım) ve FEV1/FVC oranı parametreleri kullanılır. Uygun test yapılabildiğinde, öncelikle hastanın ilk değerleri alınır ve ken-

Tablo 1. Astım düşünülen bir vakada öyküde dikkat edilmesi ve detaylı olarak sorgulanması gereken noktalar (11).

1. Belirtiler; öksürük, hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, balgam
2. Belirtilerin özellikleri
 - Yılboyu, mevsimsel, her ikisi
 - Devamlı, tekrarlayıcı, her ikisi
 - Başlama zamanı, devam süresi, sıklık
 - Günlük değişimler, özellikle gece ve sabah ilk uyandığındaki durum
3. Bulguların ortaya çıkmasına neden olan etkenler
 - Viral solunum sistemi enfeksiyonları
 - Çevresel allerjenler, eviçi (küf sporları, ev tozu akarları, hamam böcekleri, evcil hayvanların tüy ve deri döküntüleri ve sekresyonları), evdışı (polenler)
 - Eve ait özellikler,(evin yaşı, bulunduğu bölge, ısıtma sistemi ve havalandırma sistemi, odun sobası kullanımı, nemlendirici bulunup bulunmadığı, yerde halı kilim vs, duvarlarda ya da bir başka yerde küf bulunup bulunmadığı, çocuğun odasındaki ve evin diğer odalarındaki özellikler (örneğin yatak odası, oturma odası, yatağın durumu, döşemenin ne ile kaplı olduğu, mobilyaların durumu)
 - Sigara içme (evde, okulda ya da kreşte bulunan herkesin)
 - Egzersiz
 - Çevresel değişiklikler, yeni eve taşınma, tatile gitme,
 - İritanlarla karşılaşma, (sigara dumanı, keskin kokular, hava kirleticileri, tozlar ve partiküller, dumanlar, gazlar ve aerosoller)
 - Emosyonel durumlar (korku, üzüntü, kızgınlık, öfke), (çok ağlama ve çok gülme)
 - Stres (korku, kızgınlık, öfke)
 - İlaçlar (örn. aspirin ve diğer nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, Beta-blokerler ve beta-bloker içeren göz damlaları vs)
 - Besinler ve besin katkıları ve koruyucuları (örn. Sülfidler)
 - Hava durumundaki değişiklikler, soğuk hava ile karşılaşma
 - Endokrin etkenler (örn, mensturasyon, gebelik, tiroid hastalıkları)
 - Ko-morbid durumlar (sinüzit, rinit, gastroözefageal reflü hastalığı)
4. Aile öyküsü
 - Atopik dermatit, alerjik rinit, besin allerjisi gibi bireysel atopi öyküsü
 - Yakın akrabalarda, astım, alerji, sinüzit, rinit, egzema ya da nazal polip öyküsü

di cinsiyetindeki, boy ve ağırlığı benzer çocukların değerleri ile kıyaslanır. FVC ve FEV1 için beklenen değer $\geq\%80$, FEF%25-75 değerinin beklenen değerin $\geq\%70$ bulunması gereklidir. Bu değerlerden daha düşük değerler solunum yollarında tıkanıklık bulunduğunu düşündürür. Astım dışında da hava yolunda obstrüksiyon yapan hastalıkların varlığından dolayı astımdaki havayolu darlığını göstermede en iyi ölçüm FEV1/FVC oranıdır. Bu oran sağlıklı çocuklarda genellikle >0.90 , erişkinlerde ise $>0.75-0.80$ 'dir. Daha düşük değerler havayolu obstrüksiyonuna işaret eder. Bir hastanın testinde obstrüksiyon saptandığında astımın en önemli özelliklerinden olan reversibilitenin (obstrüksiyonun geri dönüşümlü) varlığını göstermek gerekir. Bu amaçla erken veya geç reversibilite testleri yapılır. Bu testlerin pozitif olması durumunda astım tanısı doğrulanır (1).

“Erken Reversibilite Testi”

Solunum fonksiyon testinde ilk alınan değerlerin kaydedilmesinden sonra hastalara hızlı etkili beta 2 agonistler inhale ettirilir ve daha sonra test tekrar edilir. Tekrar yapılan testlerde FVC ve FEV1 değerlerinde $\geq\%12$ veya 200ml artış, FEF%25-75 değerinde $\geq\%25$ artış saptanması ve PEF'te en az $\%15$ düzelleme olması durumunda test pozitif kabul edilir (1).

“Geç Reversibilite Testi”

Bu testte olgulara ilk spirometrik testin yapılmasını takiben 1-2 hafta süreyle astım tedavisi (steroid) uygulanır ve sonra test tekrar edilir. Tekrar yapılan testlerde FVC ve FEV1 değerlerinde $\geq\%12$ veya 200ml artış, FEF%25-75 değerinde $\geq\%25$ artış saptanması ve PEF'te en az $\%15$ düzelleme olması durumunda test pozitif kabul edilir (1).

b. Bronş Provokasyon Testleri

Bronş provokasyon testleri; astım bulguları olan ancak solunum fonksiyon testleri normal olan hastalarda bronş hiperreaktivitesini göstermek amacı ile yapılır. Bronş provokasyon testleri kullanılan yöntemlere göre direkt (metakolin, asetilkolin, histamin, prostaglandin D2, sistenil lökotrienler) ve indirekt (egzersiz, adenozin, hipertonik salin, soğuk/kuru hava, mannitol) testler olarak sınıflandırılır (12). En sık kullanılan yöntemler; metakolin, histamin ve egzersiz provokasyon testleri dir. Burada amaç, FEV1'de bazal değere göre, $\%20$ düşüş sağlayan kümülatif dozu bulmaktır. FEV1'de $\%20$ azalmaya neden olan doza provokatif doz (PD20), ya da provokatif konsantrasyon (PC20) denir. Bu değer ne kadar düşükse, bronş aşırı duyarlılığı o kadar fazla anlamını taşır. PC20 >16 mg/ml ise hasta çok büyük olasılıkla astım değildir. PC20 <1 mg/ml ise hastada astım tanısı kuvvetle düşünülür. 4-16 mg/ml sınırdaki bronş aşırı duyarlılığı,

1-4 mg/ml arası hafif bronş aşırı duyarlılığı şeklinde yorumlanır. Astımlı bazı çocuklar sadece egzersizle indüklenen semptomlara sahiptirler. Koşu protokolü sonrası yapılan egzersiz provokasyon testi sonrası FEV1'de veya PEF'te en az $\%15$ düşme olması astım tanısını destekler. Prvokasyon testleri astım için duyarlıdır fakat özgül değildir yani testin negatif olması, inhale kortikosteroid kullanılmayan bir hastada, astımın ekarte edilmesi açısından yararlıdır fakat pozitif test her zaman hastanın astım olduğu anlamına gelmez. Çünkü hava yolu duyarlılığı alerjik rinit, kistik fibrozis, bronşektazi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetersizliği gibi hastalıklarda da pozitif bulunabilir (13-15).

Zirve Ekspirasyon Akımının Değerlendirilmesi (PEF ölçümü):

Zirve ekspirasyon akımı ölçümü, spirometre ya da bir zirve akım ölçer (PEF-metre) kullanılarak gerçekleştirilir. PEF-metre cihazları hava akımı kısıtlanmasını ev ortamında ölçebilmek için idealdir. Astımın tanısında ve izlenmesinde önem taşır. PEF'de günlük değişkenliğin (sabah-akşam değişkenliği) $\%20$ 'den fazla olması astım tanısını destekler (16).

2. Alerjik duyarlanmanın değerlendirilmesi;

Atopi varlığı solunum semptomlu bir hastanın alerjik astım sahibi olma olasılığını artırır. Ancak bu durum astıma özgü değildir ve tüm astım fenotiplerinde bulunmaz. Atopik durum deri prick testi ile veya serum immunoglobulin E (sIgE) seviyelerinin ölçümü ile tanımlanabilir (1).

a. Deri Testleri

Öyküde alerji düşünülen hastalarda ilk tercih edilecek yöntemlerden biri deri prick testidir. Yaygın çevresel alerjenleri içeren (polenler, ev tozu akarları, küfler, hayvan tüy ve deri döküntüleri) standardize edilmiş solüsyonlar (1/10-1/20 dilüsyonda) ile kolun iç kısmına 2 cm aralıklarla, pozitif (histamin), negatif (salin) ile beraber uygulanarak 15-20 dakika sonra okuma ile sonuç alınabilmektedir. Negatif kontrole göre >3 mm kabarıklık pozitif olarak değerlendirilir. Tecrübeli bir teknisyen tarafından uygulandığı zaman basit, hızlı, uygulanması kolay, ucuz, yüksek sensitivitesi ve erken faz alerjen duyarlılığını gösteren önemli bir testtir. Yine de yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar olabilir (1,17).

b. Serum Total IgE

Bronş aşırı duyarlılığının değerlendirilmesinde yardımcı testlerden birisidir. Genellikle IgE düzeyi yüksektir.

IgE düzeyi alerjik hastalıklar dışında da (yaş, genetik yapı, çevresel etkenler ve paraziter hastalıklar gibi) artabilir. Yüksek düzeyler alerjik astım tanısı koydurmadığı gibi, düşük düzeylerde tanıyı ekarte ettirmez (18).

c. Serum Spesifik IgE

Çocukluk çağında görülen astımın yaklaşık %70-80'i alerjen spesifik IgE beraberliğinde gelişen alerjik/atopik astımdır. Alerjen ile duyarlanmayı göstermede yaygın olarak kullanılan güvenilir bir testtir. Histamin ve alerjenlerle deri reaktivitesi düşük olduğu için altı aylıktan küçük çocuklarda, deri testini tolere edemeyen ağır dermatografizm ve atopik dermatiti olanlarda, aşırı duyarlılık nedeni ile anaflaksi riski taşıyanlarda, antihistaminik veya beta bloker tedavisi alanlarda tercih edilmelidir. Testin pozitif saptanması alerjik duyarlılığı göstermekle birlikte her zaman alerjik hastalığın varlığını göstermez. Sonuçlar klinik öykü göz önüne alınarak yorumlanmalıdır çünkü sağlıklı bireylerde de test pozitifliği saptanabilir (19,20).

Total Eozinofil

Birçok çalışmada eozinofillerin; havayolu epitel hasarında rol oynadığı, akciğer fonksiyonları, bronş aşırı duyarlılığı üzerine olumsuz etkilerinin olduğu saptanmıştır (1). Periferik kanda eozinofillerin 450/ μ L veya %4'ün üzerinde olması eozinofili olarak tanımlanır. Artmış eozinofil sayısının, çocuklarda gelecekteki artmış astım riskinin bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir. Ancak alerjik hastalıkların varlığında her zaman eozinofili olmayabileceği gibi, eozinofili de her zaman alerjik hastalığı göstermez (21,22).

3. Astımda hava yolu enflamasyonunun değerlendirilmesi

Astımlı hastalarda yakınmaların ve solunum fonksiyonlarının her zaman altta yatan hava yolu enflamasyonunun derecesini yansıtmadığı gösterilmiştir (23). Bu nedenle astım izleminde hava yolu enflamasyonunun da değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu amaçla invaziv (bronş biyopsileri ve bronkoalveolar lavaj) ve invaziv olmayan yöntemler (uyarılmış balgam incelenmesi, soluk havasında nitrik oksit ölçümü, uçucu organik bileşenler, soluk havası sıcaklığı, yoğunlaştırılmış soluk havası) geliştirilmiştir (24).

Balgam incelemesi:

Kandaki eozinofillere göre balgamdaki eozinofiller astım varlığı için daha duyarlı ve özgündür. Balgam örnek-

lerinde eozinofil oranının %3 ve üzerinde olması eozinofilik inflamasyon anlamına gelir (25). Eozinofilden zengin inflamasyonu olan olguların steroidle iyi cevaplı olduğu ve hücre incelemesinin prognozu da belirleyebileceği bilinmektedir (26).

Soluk havasında Nitrik Oksit (NO) Ölçümü

Invaziv olmayan hava yolu enflamasyon belirteci olarak en çok çalışılan yöntemdir. Ekshale edilen soluk havasında ölçülen nitrik oksitin fraksiyonel konsantrasyonu (FENO) hava yolu enflamasyonu belirteci olarak, tanı anında ve fenotiplendirmede kullanılabileceği gibi, astımlı hastaların tedavi izleminde veya tedaviye uyum belirteci olarak da kullanılabilir (27). Soluk havasında NO seviyeleri, astım hastalarında sağlıklı kontrollere göre ve özellikle atopik astımda nonatopik astıma göre belirgin yüksektir (28). Soluk havasında NO değeri eozinofilik enflamasyonun önemli bir belirteçidir (29).

4. Radyolojik Görüntüleme

Düz akciğer grafisinde hafif astımlı hastalarda genellikle normal bulgular vardır. Ağır astımda peribronşiyal kalınlaşma, havalanma artışı, atelettazi bulguları saptanabilir. Astımın ayırıcı tanısına giren hastalıkların tanınmasında ya da astım komplikasyonlarının saptanmasında (pnömotoraks ve atelettazi gibi) önemlidir (1).

5. Diğer Laboratuvar Testler

İmmunglobulin düzeyleri, ter testi, paranazal sinüs grafileri, endoskopi, pH monitorizasyonu, bilgisayarlı toraks tomografisi, ekokardiyografi gibi testler astımın ayırıcı tanısında veya astımı kötüleştiren, tedaviyi zorlaştıran durumların varlığını göstermek için yapılabilir (1).

Çocukluk Çağı Astımının Ayırıcı Tanısı

Çocukluk çağı astımında, beş yaş altındaki ve üstündeki çocuklarda anatomik ve fizyolojik özellikler klinik bulgular, tanı ve ayırıcı tanı yöntemleri bazı farklılıklar göstermektedir.

5 Yaş Üstü Ve Genç Erişkinlerde Tanı ve Ayırıcı Tanı

Dikkatli bir öykü, fizik muayene ve solunum fonksiyon testleri ile (reversibilite, değişkenlik/variabilite veya hava yolları aşırı duyarlılığının gösterilmesi) ile astım tanısı konulur. 5 yaş üstü çocuklar ve genç erişkinlerdeki

astım tanı kriterleri Tablo 2’de verilmiştir (1). Astım sık görülen bir hastalık olduğundan tek başına görülebildiği gibi diğer hastalıklarla birlikte de olabilir ve mutlaka ayırıcı tanıda bu hastalıklar düşünülmalıdır (Tablo 3) (1).

5 Yaş Ve Altındaki Çocukların Astımında Tanı Ve Ayırıcı Tanı

Beş yaş ve altındaki çocuklarda kesin astım tanısı koymak zordur, çünkü hışıltı (wheezing) ve öksürük gibi tekrarlayan solunum yolu semptomları özellikle 0-2 yaş astımlı olmayan çocuklarda da yaygındır (30,31). Ayrıca bu yaş grubunda havayolu tıkanıklığını fonksiyonel olarak değerlendirmek mümkün değildir. Küçük çocuklarda astım tanısı büyük ölçüde klinik bulgulara dayanılarak konur. Pozitif bir aile öyküsü veya atopi varlığı veya alerjik duyarlılık ek prediktif destek sağlar, çünkü erken alerjik duyarlılık hışıltılı çocukta persistan astım gelişme ihtimalini artırır (32). Beş yaş ve altındaki çocuklarda astım düşündürülen semptomlar ve özellikleri tablo 4’de gösterilmiştir (1). Hışıltı ve öksürük 5 yaş altındaki çocuklarda astıma bağlı en yaygın semptomdur (1).

A) Hışıltı

Hışıltı, birkaç farklı şekilde duyulabilir. Ancak tekrarlayan, uyku sırasında, aktivite, gülme veya ağlama gibi

tetikleyicilerle ortaya çıkan hışıltı astım tanısı ile uyumludur (33). Tekrarlayan hışıltı 5 yaş ve altındaki çocukların büyük bir bölümünde üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında duyulur (34). Bazı viral enfeksiyonlar (respiratuar sinsityal virüs ve rinovirüs) çocukluk çağı boyunca tekrarlayan hışıltı ile ilişkilidir. Ancak, bu yaş grubunda hışıltı çok heterojen bir durumdur ve her zaman astımı göstermemektedir. Bu nedenle, solunum yolu enfeksiyonuna bağlı hışıltı ne zaman çocukluk çağı astımın başlangıcı veya tekrarlayan klinik prezentasyonu olduğu belirlemek zordur. Hışıltısı olan küçük çocuklarda; herhangi bir solunum yolu enfeksiyonu olmadan egzersiz yapmakla, gülmekle veya ağlamakla olan hışıltı yada öksürük, birinci derece akrabalarında astım veya diğer alerjik hastalık (egzema veya alerjik rinit) öyküsü veya semptom kontrol tedavisi ile 2-3 ay içinde klinik iyileşme sağlanıp ve tedavinin kesilmesinden sonra kötüleşme oluyorsa astım tanısı koyma olasılığı daha yüksektir (1). Beş yaş altı çocuklarda hışıltının karakterine göre hastalar gruplandırılarak incelendiğinde gelecekte astım gelişmesi ile ilgili bazı ipuçları yakalamak mümkün olabilir (35).

Bu amaçla Tucson çalışma grubu; Erken geçici hışıltı, nonatopik persistan hışıltı ve IgE- aracılı atopik persistan hışıltı şeklinde üç fenotipte hışıltıları sınıflamıştır.

Tablo 2. 5 yaş üstü çocuklar ve genç erişkinlerdeki astım tanı kriterleri (1).

Değişken Özellik	Astım Tanısı İçin Kriterler
1- Değişken solunum semptom öyküsü Hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük	Genellikle birden fazla solunum semptomu vardır Semptomlar ve yoğunlukları zamanla değişkenlik gösterir Semptomlar daha çok gece ve uyanmaya yakın kötüleşir Semptomlar sıklıkla egzersiz, kahkaha, alerjen, soğuk hava ile tetiklenir Semptomlar sıklıkla viral enfeksiyonlarda görülür ve kötüleşir.
2- Kantlanmış değişken ekspiratuar havayolu obstrüksiyonu Akciğer fonksiyonlarında aşırı değişkenlik (bir veya daha fazla test düşüklüğü) ve hava yolu obstrüksiyonun gösterilmesi*	Varyasyonlar ne kadar büyük olursa ya da fazla varyasyon görülürse teşhis o kadar güvenlidir. Teşhis işlemi sırasında FEV1 düşük olduğunda en az bir kez FEV1 / FVC'nin azaldığını teyit edin (normalde yetişkinlerde > 0.75-0.80, çocuklarda > 0.90)
Pozitif reversibilite testi * (testten önce Bronkodilatör bırakıldığında pozitif olma olasılığı daha yüksektir: SABA \geq 4 h., LABA \geq 15 h	Yetişkin: FEV1'in %12 den fazla artması ve başlangıçta >200ml olması, 10-15 dk sonra 200-400 mcg albuterol veya eşdeğeri verildiğinde eğer %15 den fazla artış olursa ve >400ml olursa Çocuk: FEV1'in %12 den fazla artması
Zirve ekspiratuar akım hızının (PEF) 2 haftanın üzerinde günde 2 kez aşırı değişimi*	Çocuk: Ortalama günlük PEF değişimi >%13**
Pozitif efor testi*	Çocuk: FEV1'in %12'den veya PEF'in %15'den fazla düşmesi
Kontroller arasında akciğer fonksiyonlarında fazla değişiklik olması* (daha az güvenilir)	Çocuk: Ziyaretler arası FEV1'in %12 den fazla değişimi veya PEF'in %15'den fazla artması (solunum yolu enfeksiyonları da dahil edilebilir)

Bronkodilatör (kısa etkili SABA veya hızlı etkili LABA), FEV1: birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, LABA: Uzun etkili beta2 agonist, SABA: Kısa etkili beta2 agonist, PEF: Zirve ekspiratuar akım

*Bu testler tekrarlayan semptomlar esnasında veya sabah erken saatlerde yapılır **Günlük PEF değişimi günde 2 kez hesaplanır ve bir hafta boyunca ortalaması alınır

Tablo 3. Astımın 5 yaş üstü çocuk ve genç erişkinlerdeki ayırıcı tanısı (1).

Hastalık	Semptomlar
Kronik üst hava yolu öksürük sendromu	Hapşırma, kaşınma, burun tıkanıklığı, boğaz temizleme
Yabancı cisim aspirasyonu	Aniden ortaya çıkan tek taraflı hışıltı
Bronşiyektazi	Tekrarlayan enfeksiyonlar, produktif öksürük
Primer siliyer diskinezi	Tekrarlayan enfeksiyonlar, produktif öksürük, sinüzit
Konjenital kalp hastalığı	Kardiyak üfürüm
Bronkopulmoner displazi	Erken doğum, doğumdan itibaren semptomlar
Kistik Fibrozis	Balgamlı öksürük, gastrointestinal semptomlar
Vokal kord disfonksiyonu	Dispne, inspirator stridor
Alfa-1 antitripsin eksikliği	Nefes darlığı, ailede erken amfizem öyküsü

a. Erken geçici hışıltı

Hışıltı fenotipleri içinde en sık görüleni olup 3 yaş altı tekrarlayan hışıltılı çocukların %60' ını oluşturur. Hışıltı atakları 6 yaşına geldiğinde azalarak kaybolur. Ailede astım ve atopi öyküsü yoktur (36). Risk faktörleri; annenin gebeliğinde sigaraya maruz kalması, prematürite, erkek cinsiyet, kreş ve bakım evine gitme, okula giden kardeş olmasıdır (37).

b. Nonatopik persistan hışıltı

Üç yaş altı tekrarlayan hışıltılı çocukların %20 sini oluşturur. Genellikle ilk atağı 1 yaşından önce geçirirler. İlk 3 yaşta viral solunum yolu enfeksiyonu (iki yaş altı çocuklarda sıklıkla respiratuvar sinsisyal virus daha büyüklerde ise rinovirus) ile tetiklenen tekrarlayan hışıltılı atakları olan; 6 yaş ve sonrasında hışıltının azalarak devam ettiği çocuklardır. Bazılarında semptomlar 12 yaşında da devam etmektedir. Ailede astım ve atopi öyküsü yoktur (38).

c. IgE- aracıli atopik persistan hışıltı

Hışıltı fenotiplerinin yaklaşık %20' sini oluşturur. Genellikle ilk atak 1 yaşından sonra başlar. Hayatın ilk 3 yı-

lında tekrarlayan hışıltılı atakları olur, 6 yaş ve sonrasında çoğunlukla devam eder. Çocukluk çağı astımı ile yakın ilişkilidir. Genellikle özgeçmişlerinde atopi (sıklıkla atopik dermatit) ve ailede alerjik hastalık hikayesi vardır. Erken alerjik duyarlanma (aeroalerjen veya besin) olması, anne veya babada astım öyküsü, erkek cinsiyet tanımlanmış risk faktörleridir (36).

Okul öncesi çağda hışıltı için Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society) kılavuzunda da semptomaya dayalı sınıflama yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre hışıltılı çocuklar epizodik hışıltı ve çoklu tetikleyici hışıltı olarak iki ayrı gruba ayrılmışlardır (39).

a. Epizodik Hışıltı

Bu sınıflamada en sık görülen fenotiptir. Genellikle viral solunum yolu enfeksiyonları (RSV, rinovirus, ,coronavirüs, metapnömovirüs, adenovirus ,parainfluenza) ile tetiklenir. Atakların şiddeti değişebilmekte iken ataklar arası çocuk sağlıklıdır (39). Hışıltı zamanla azalır ve çoğunlukla 6 yaş civarında kaybolur. Bazen okul çağında devam edebilir veya çoklu tetikleyicili hışıltı fenotipine dönüşebilir (40). Bu çocuklarda atopi varlığı, ailede as-

Tablo 4. Beş yaş altı astım düşündürülen özellikler (1)

Özellik (septom)	Astım karakteristik durumlar
Öksürük	Geceleri dahada kötüleşebilen, tekrarlayan ya da persistan non produktif öksürük, buna eşlik eden hışıltı ve solunum sıkıntısı. Bilinen bir solunum yolu enfeksiyonu olmadan egzersiz, gülme, ağlama, sigara dumanına maruziyet ile olan öksürük
Hışıltı	Tekrarlayan hışıltı, uyku sırasında olabilen ya da aktivite, gülme, ağlama, sigara dumanı maruziyeti ile tetiklenen
Solunum sıkıntısı ya da nefes darlığı	Egzersiz , gülme , ağlama ile ortaya çıkan
Aktivitede azalma	Diğer çocuklar kadar koşamama , oynamama ya da gülmeme; yürüyüş sırasında erken yorulma (taşınma isteme)
Özgeçmiş ve aile öyküsü	Diğer alerjik hastalıkların varlığı (atopik dermatit ya da alerjik rinit) 1. Derece akrabalarda astım olması
Astım tedavisine cevap alınması (İnhale kortikosteroid ve kısa etkili beta 2 agonist)	2-3 ay sonraki kontrolde klinik düzelme olması ve tedavi kesilince semptomların kötüleşmesi

tım öyküsü, erken dönemde RSV enfeksiyonu geçirme gibi faktörler persistan hışıltı riskini artırabileceği gösterilmiştir (41).

b. Çoklu tetikleyici hışıltı

Hışıltı ataklarının viral solunum yolu enfeksiyonları dışında çevresel alerjenler, sigara dumanı, hava kirlenmeleri, ağır kokularla karşılaşma sonrası veya efor sonrasında da olabildiği fenotiptir (39). Çocukluk ve erişkin astımın protipi olduğunu düşündürmektedir. Viral enfeksiyonla tetiklenen hışıltılı çocuklara göre daha sık atak geçirirler. Epizodik hışıltı fenotipine dönüşebilirler (40,42).

Bu kategoriler incelendiğinde sık tekrarlayan hışıltı atakları, aktivite ile artan hışıltı ve/veya öksürük, viral enfeksiyonların eşlik etmediği gece öksürükleri ve semptomların üç yaş sonrasında da devam etmesi astımı kuvvetle düşündüren faktörlerdir.

Tekrarlayan hışıltısı olan beş yaş altı çocuklardan kimlerde astım gelişeceğini açığa kavuşturmak için klinik pratikte geliştirilmiş astım prediktif (öngörü) (API) indeksi oluşturulmuştur (43). Bu indeksin ilk tanımlanmasından sonra kriterler yeniden gözden geçirilerek modifiye astım prediktif indeksi (mAPI) tanımlanmıştır (Tablo 5) (11). Bu indekse göre bir yıl içinde dört veya daha fazla hışıltı atağı geçiren çocuklarda 1 major veya 2 minör kriter olması pozitif kabul edilir. Sensitivitesi düşük negatif prediktif değeri yüksek bir indekstir. İlk 3 yaşta mAPI negatifse % 91 olasılıkla bebek 6 yaşında ve % 84 olasılıkla 13 yaşında astımlı olmayacaktır şeklinde öngörülebilirken, ilk 3 yaşta mAPI pozitif ise 6-13 yaş arası astım gelişme olasılığının 4-10 kat daha fazla olduğu öngörülmüştür (1,43).

B) Öksürük

Astma bağlı öksürük kuru, tekrarlayan ve / veya kalıcıdır. Genellikle bazı hışıltı epizotları ve nefes darlığı eşlik eder. Solunum yolu enfeksiyonu olmadan gece, egzersiz, gülme ve ağlamakla oluşan öksürük astım tanısını destekler (1).

C) Nefes darlığı

Ebeveynler ayrıca 'zor nefes alma', 'ağır nefes alma' veya 'nefeste kısılma' gibi terimleri de kullanabilir. Eg-

zersiz sırasında ortaya çıkan ve tekrarlayıcı nefes darlığı astım olasılığını artırır. Yenidoğan ve küçük bebeklerde ağlama ve gülme büyük çocuklarda egzersize eşdeğerdir (1).

D) Aktivite ve sosyal davranış

Fiziksel aktivitede azalma küçük çocuklarda astımın önemli bir belirtisidir. Kötü astım kontrolü olan küçük çocuklar semptomları önlemek için yorucu oyun veya egzersizden kaçınır. Ancak birçok ebeveyn çocuklarının yaşam tarzlarındaki bu değişikliklerden farkında değildir. Oyun oynamak bir çocuğun normal sosyal ve fiziksel gelişiminde önemlidir. Bu nedenle yürüme ve oyun oynama da dahil olmak üzere, çocuğun günlük aktiviteleri dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi küçük bir çocukta astım tanısını değerlendirirken önemlidir. Astım iyi kontrol edilemediğinde ebeveynler sinirlilik, yorgunluk ve ruh hali problemlerini çocuğun ana problemleri olarak bildirebilir (1).

Tanıya Yardımcı Olan Testler

Hiçbir test 5 yaş ve altındaki çocuklarda astım tanısını kesin olarak teşhis ettirmez. Ancak bazı testler tanı koymada yararlıdır.

Terapötik deneme

Kısa etkili beta2-agonist ve düzenli düşük doz inhaler kortikosteroidler ile en az 2-3 aylık bir tedavinin denenmesi astım tanısı hakkında rehberlik sağlayabilir. Yanıt semptom kontrolü (gündüz ve gece), hışıltı sıklığı ve alevlenmeler ile değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında belirgin klinik iyileşme ve tedavinin durdurulması durumunda klinik kötüleşme astım tanısını destekler. Küçük çocuklarda astımın değişken doğası nedeniyle teşhisten emin olmak için terapötik denemenin tekrarlanması gerekebilir (1).

Atopi testleri

Alerjenlere duyarlılık, deri prick testi veya alerjen spesifik immunoglobulin E ile değerlendirilebilir. Prick testi bebeklerde atopyi teyit etmek için daha az güvenilirdir. Astımlı çocukların çoğunda 3 yaş üzeri olduklarında atopi mevcuttur; bununla birlikte, atopinin olmaması astım tanısını ekarte ettirmez (1).

Tablo 5. Modifiye Astım Prediktif indeksi (11)

Major kriterler	Minör kriterler
1. Anne veya babada doktor tanıli astım	1. Besin allerjisi
2. Doktor tanıli atopik dermatit	2. ÜSYE dışında hışıltı olması
3. En az bir aeroallerjene duyarlılık	3. Periferik kanda eozinofili (\geq %4)

Tablo 6. 5 yaş ve altındaki çocuklarda astımın ayırıcı tanısı (1).

Hastalık	Tipik özellikleri
Tekrarlayan viral solunum sistemi enfeksiyonları	Çoğunlukla öksürük, <10 gün süren burun akıntısı ve tıkanıklığı, hışıltı genellikle hafif; enfeksiyonlar arasında semptom yok
Gastroözefagial reflü (GÖR)	Beslenme sırasında öksürük, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, özellikle büyük partiküllü yemekten sonra kusma, astım ilaçlarına kötü cevap
Yabancı cisim aspirasyonu	Besleme veya oyun sırasında ani, şiddetli öksürük ve / veya stridor atağı, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve öksürük, fokal akciğer bulguları
Trakeomalazi	Ağlarken veya yemek yerken hışıltı, veya üst solunum yolu enfeksiyonlarında (ekstratorasik ise sesli inspirasyon veya intratorasik ise sesli ekspirasyon), sert öksürük, inspiratuvar veya ekspiratuvar çekilmeler, semptomlar sıklıkla doğumdan beri var, astım ilaçlarına kötü cevap
Tüberküloz	Devamlı sesli solunum ve öksürük; normal antibiyotiklere yanıt vermeyen ateş; Büyümüş lenf nodları, bronkodilatörlere veya inhale kortikosteroidlere kötü cevap. Tüberkülozu olan biriyle temas öyküsü
Konjenital Kalp Hastalığı	Kardiyak üfürüm, beslenirken siyanoz, gelişme geriliği, taşikardi, taşipne veya hepatomegali Astım ilaçlarına kötü cevap
Kistik fibrozis	Öksürük doğumdan kısa süre sonra başlar; tekrarlayan göğüs enfeksiyonları, gelişme geriliği (malabsorpsiyon), yağlı ve miktarı fazla fazla dışkı
Primer siliyer diskinezi	Öksürük ve nükseden hafif göğüs enfeksiyonları; kronik kulak enfeksiyonları ve pürülan nazal akıntı; Astım ilaçlarına kötü cevap; Situs inversus yaklaşık % 50'sinde +
Vasküler ring anomalisi	Solunum sık ve sürekli sesli; Astım ilaçlarına kötü cevap
Bronkopulmoner displazi	Prematür bebek; çok düşük doğum ağırlığı; uzun süreli mekanik ventilasyon veya ilave oksijene ihtiyaç; Doğumdan beri nefes almada güçlük
İmmün yetmezlik	Tekrarlayan ateş ve enfeksiyonlar (solunumsal olmayanlar dahil), gelişme geriliği

Akciğer grafisi

Hışıltısı olan veya öksüren çocukta astım tanısı konusunda kuşku varsa, düz akciğer grafisi yardımcı olabilir. Yapısal anormallikler (örneğin konjenital lobar amfizem, vasküler halka) tüberküloz gibi bir kronik enfeksiyonları, inhale edilen yabancı cisim veya diğer teşhisleri dışlamak için kullanılabilir. Duruma bağlı olarak diğer görüntüleme yöntemleri uygun olabilir (1).

Akciğer fonksiyon testleri

Beş yaş ve daha küçük çocukların ekspiratuvar manevraları gerçekleştirememesi nedeniyle, solunum fonksiyon testi, bronş provokasyon testi ve diğer fizyolojik testlerin astım tanısında önemli bir rolü bulunmamaktadır (1).

Ekshale nitrik oksit

Ekshale nitrik oksidin fraksiyonel konsantrasyonu (FeNO), tidal solunumu olan küçük çocuklarda ölçülebilir. Tekrarlayan öksürük ve hışıltısı olan okul öncesi çocuklarda ÜSYE'den >4 hafta sonra yaşına göre yüksek FeNO düzeyi astımı öngörebilir (1).

Ayırıcı Tanı

Bu yaş grubunda astımın kesin tanısı zordur. Astım tanısını koymadan önce hışıltı, öksürük ve nefes darlığı belirtilerine yol açabilecek diğer hastalıkları göz önünde bulundurmak ve ayırıcı tanı yapmak önemlidir. Eğer hastanın belirtileri yenidoğan döneminde veya çok erken başlamışsa (özellikle büyüme gelişme geriliği eşlik ediyorsa), solunum sistemi semptomlarıyla bağlantılı kusma varsa, sürekli hışıltı duyuluyorsa, astım kontrolü sağlayan ilaçlara yanıt alınmamışsa, viral ÜSYE gibi tipik tetikleyicilerle semptomların ilişkisi yoksa, fokal akciğer veya kardiyovasküler bulgular veya parmaklarda çomaklaşma varsa, viral hastalıklara bağlı olmayan hipoksemi saptanmışsa daha ileri araştırmalar ve ayırıcı tanı yapılması gerekir. Beş yaş ve altındaki çocuklarda astımın ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar tablo 6'da gösterilmiştir (1).

Kaynaklar

1. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016*. Available from: www.ginasthma.org

2. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Sekerel BE, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:531-8.
3. Saraclar Y, Kuyucu S, Tuncer A, Sekerel B, Sackesen C, Kobacas C. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:477-84. Erratum in: *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:87.
4. Sapan N. Prevalence of atopic diseases in school children in Bursa. *Allergy Clin Immunol* 1994;169.
5. Liu AH, Spahn JD, Leung DYM. Childhood Asthma. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edition. Unites States of America: WB Saunders Company: 2004. p 760-74.
6. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med*, 2001; 344: 350-62.
7. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 125: 1202-5.
8. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1999; 104: 1139-46.
9. Ober C, Vercelli D. Gene-environment interactions in human disease: nuisance or opportunity? *Trends Genet*, 2011; 27: 107-15.
10. Guilbert T, Moss MH, Lemanske Jr RF. Approach to infants and children with asthma. In: Middleton's Allergy Principles and Practice Seventh Edition. Eds. Adkinson Jr NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske JR RF, Simons FER. Mosby 2009. p. 1319-43.
11. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma: clinical practice guidelines. Bethesda (MD): NIH/National Heart, Lung and Blood Institute. 2007; August; Report No: 07-4051. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232>
12. Busse WW. Asthma diagnosis and treatment: Filling in the information gaps. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:740-50.
13. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussing L, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax*. 1997;52:946-52.
14. Vater KZ, McBride JT. Pulmonary function testing in childhood asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1998;18:133-48.
15. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24:19-26.
16. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004;59:922-4.
17. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012 Jan 67(1):18-24.
18. Smith PH, Ownby DR. Clinical Significance of Immunoglobulin E. In: Middleton's Allergy Principles and Practice. Adkinson NF, Yunginer JW, Buse WW, Bochner BS, Holgate ST, Slomons FER, 7th eds. Mosby 2008.p.845-54.
19. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al.; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:1-148.
20. Hamilton RG, Adkinson NF Jr. In vitro assays for the diagnosis of IgE mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:213-25.
21. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67:976-97.
22. Martinez FD. Recognizing early asthma. *Allergy* 1999; 54:24-8.
23. Bukstein D, Kraft M, Liu AH, Peters SP. Asthma end points and outcomes: what have we learned? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(4 Suppl):S1-15.
24. Volbeda F, Broekema M, Lodewijk ME, Hylkema MN, Reddel HK, Timens W, et al. Clinical control of asthma associates with measures of airway inflammation. *Thorax*. 2013;68(1):19-24.
25. Jayaram L, Parameswaran K, Sears MR. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur Respir J*. 2000;16:150-158.
26. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, Dente FL, Di Franco A, Vagaggini B, et al. Low sputum eosinophils predict the lack of response to inhaled beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest* 2006; 129: 565-72.
27. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(5):602-15.
28. Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, Bocage AS, Bedu M, Caillaud D. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2003;33(11):1506-11.
29. Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, Zeiger RS, Chinchilli VM, Larsen G, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;112(5):883-92.
30. Doherty G, Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. *The Practitioner* 2007;251:20, 2-5.
31. Pedersen S. Preschool asthma--not so easy to diagnose. *Prim Care Respir J* 2007;16:4-6.
32. Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008;372:1100-6.
33. Mellis C. Respiratory noises: how useful are they clinically? *Pediatr Clin North Am* 2009;56:1-17.
34. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003;361:51-9.
35. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:212-6.

36. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. N Engl J Med.* 1995;332(3):133-8.
37. Guilbert TW, L.R., Jackson DJ. Diagnosis of Asthma in infants and children In: Adkinson NF, Brochner BS, Burks AW et al, (ed) *Middleton's allergy: principles and practice St Louis Mosby, 2013.p 861-75*
38. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet.* 2008;372(9643):1058-64.
39. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
40. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souëf PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr.* 2010;99(1):56-60.
41. Kappelle L, Brand PL. Severe episodic viral wheeze in preschool children: High risk of asthma at age 5-10 years. *Eur J Pediatr.* 2012;171(6):947-54.
42. Garcia-Marcos L, Martinez FD. Multitrigger versus episodic wheeze in toddlers: new phenotypes or severity markers? *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):489-90.
43. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6