

## **Çocuklarda Astım'ın Tanımı ve Yönetimi** ***Definition and Management of Asthma in Children***

### **Öz**

Astım, tekrarlayan öksürük, hışıltı, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi ataklarıyla seyreden alt havayollarında çeşitli uyarıların etkisiyle gelişen havayolu inflamasyonu ve hava akımı kısıtlanmasıyla karakterize çocukluk çağı en sık görülen kronik rahatsızlıktır. Alerjen duyarlılığı astım gelişiminde en önemli etkidir. Alerjenlerin yanı sıra genetik ve süregelen epigenetik etki, solunum yolu enfeksiyonları, çevresel hava kirliliği, sigara dumanı gibi faktörler astımın gelişimini ve seyrini etkilemekte, atakları alevlendirmektedir. Çocukluk çağı astım tanısı, zorluklarıyla beraber, özellikle iyi bir anamnez ve fizik muayeneyle, klinik takip, tedavi yanıtı ve tanısal testlerinin değerlendirilmesiyle konulur. Astım fenotiplerinin tanımlanması, astımın takip ve tedavi planlamalarının şekillendirilmesinde yol göstericidir. Semptomların kontrolü ve kontrolün devamının sağlanması, atakların önüne geçilmesi, yaşam kalitesinin bozulmasının engellenmesi çocukluk çağı astımında tedavinin ana hedefidir. Günümüzde tedavi kılavuzlarında önerilen tedavi basamaklarına ek olarak hasta eğitimi, yazılı eylem planlarının oluşturulması, değiştirilebilir risk faktörlerinin ve komorbiditelerin önüne geçilmesi, fiziksel aktivite, kilo kısıtlanması ve ilaç kullanım tekniklerinin kontrol edilmesi ayrıca önem taşımaktadır.

### **Abstract**

Asthma, is the most common chronic childhood disorder, characterized by airway inflammation and airflow limitation triggered by various stimuli, marked by recurrent cough, wheezing, shortness of breath and chest tightness. Allergen sensitization is the most important factor responsible in development of asthma. Besides, genetic and ongoing epigenetic influences, respiratory infections, air pollution and smoking affect the development and course and exacerbations of asthma. Despite difficulties in childhood, it is possible to establish asthma diagnosis with a detailed disease history and physical examination, with clinical follow-up, evaluation of treatment responsiveness and by relevant diagnostic methods. Identification of asthma phenotypes facilitates asthma follow-up and treatment plans. The main goal of treatment is to maintain symptom control, to prevent exacerbations and avoid deterioration of quality of life. In addition to the treatment steps recommended in guidelines, it is possible to improve disease

**Prof. Dr. Cevdet ÖZDEMİR**

*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı*

**Yazışma Adresleri /Address for**

**Correspondence:**

**Cevdet ÖZDEMİR**

*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

**Tel/phone:** +90 532 285 31 89

**mail:** cozdemir@superonline.com

### **Anahtar Kelimeler:**

Astım, Atopi, Epigenetik, Kişiselleştirilmiş Tıp, Risk Faktörleri

### **Keywords:**

Asthma, Atopy, Epigenetic, Personal Medicine, Risk Factors.

**Geliş Tarihi - Received**

*15/01/2018*

**Kabul Tarihi - Accepted**

*09/02/2018*

se control by increasing patient education, by creating written action plans, by avoiding modifiable risk factors and comorbidities, as well as by promoting physical activity, weight restriction and by overviewing inhaler techniques.

### Astımın Tanımı

Astım tekrarlayan öksürük, hışıltılı, nefes darlığı atakları ve göğüste tıkanıklık ile karakterize hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Yaygın, değişken, genellikle geri dönüşümlü ekspiratuvar hava akımı kısıtlanması ön plandadır. Astımın gelişim sürecinde genetik ve epigenetik faktörlerin etkisinde havayollarında gelişen hava yolu reaktivitesi ve buna bağlı hava yolu obstrüksiyonu ön plandadır (1).

Havayollarındaki inflamasyonda efektör hücre infiltrasyonunun birlikteliğinde bronkospazm, mukus artışı, vazodilatasyon ve bronş hiperreaktivitesi, uzun dönemde de bronş düz kaslarında hipertrofi, mukus bezlerinde hiperplazi, bronş epitel kalınlaşması ve fibrozis dikkati çekmektedir.

Astım epidemiyolojisine yönelik olarak yapılan çalışmalarda çocuklarda en sıklıkla 'International Study for Asthma and Allergies in Childhood' (ISAAC) anketleri kullanılmaktadır. Bu anketler Türkçe'ye de çevrilmiş olup ülkemizde de birçok araştırmada kullanılmıştır. Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde astım prevalansının artış eğilimi gösterdiği, ülkemizde de benzer bir seyir izlediği görülmektedir (2-6).

Astımlı hastalardan alınan iyi bir anamnez ve dikkatli fizik muayene tanının konması ve tedavini uygun şekilde planlanması için çok önemlidir (1, 7). Astımla uyumlu başvuru semptomları olanlarda bu bulgular detaylı bir şekilde kayıt altına alınmalıdır. Unutulmamalıdır ki, var olan bulgular tedavi sonrası ya da kendiliğinden gerileyebilmekte, ileriki süreçte hastalığın tanısını zorlaştırabilmektedir. Astım semptomlarının bir özelliği de semptomların genellikle bir birliktelik göstermesidir. İzole öksürük dışındaki tek bir semptom ayırıcı tanının daha dikkatli yapılması gerekliliğine işaret eder. Semptomlar ayrıca değişkenlik gösterebilir. Genellikle nöbetler halinde görülebilen semptomlar, tedaviyle ya da kendiliğinden iyileşebilir. Semptomlar alerjenler, enfeksiyonlar, havayolu iritanları, egzersiz ve stres benzeri belirli tetikleyicilerle artış gösterebilir (8). Sabaha karşı ve gece uyku sırasında gibi günün belirli zamanlarında semptomların yoğunlaştığı görülebilir. Astım tanısını koyarken hastaya yöneltilen birtakım sorular yol gösterici olabilir. Aniden başlayan şiddetli öksürük, hışıltı, göğüste sıkışma hissi ve nefes darlığı varlığı, üst solunum yolu enfeksiyonları sonrası veya sonrasında bulguların artıp artmadığı, iyileşme sürecinin uzayıp uzamadığı, semptomların kapalı tozlu ortamlarda, hayvanların ya-

nında, kokulu ve havasız yerlerde artıp artmadığı, hastanın daha önceden nefes açıcı ilaç kullanıp kullanmadığı ve bu tedaviden fayda görüp görmediği gibi sorular tanıya yardımcı olabilir. Özellikle son bir ay içerisinde gece uykularının bölünüp bölünmediği, egzersiz sonrası bulguların artıp artmadığı da tanıda önem taşıyan sorulardır. Eğer hastanın ağır astımı olmadığı halde sürekli semptomları oluyorsa, kronik balgam çıkarıyorsa, öksürük dışında izole bir semptom ön planda ise, göğüs ağrısı, hemoptizi, inspiratuvar dispne belirginse ayırıcı tanıda diğer klinik tabloları akılda tutmak daha doğru olacaktır (1, 7, 9).

### Astım, Atopi ve Alerjik İmmün Yanıt

Kişisel risk faktörleri arsında genetik yatkınlık, atopik yapı, epigenetik etki, cinsiyet ve obezite bulunur. Atopi astımda en önemli risk faktörlerindedir. Çocuğun birinci dereceden bir akrabasında astım varlığında %20-30, iki bireyde de astım varsa %60-70 oranında astım görülme sıklığı artabilir (8, 10, 11). Atopi varlığında hastada normal popülasyona göre astım görülme riski artmaktadır (9).

Alerjik immün yanıtın başlangıcında mukoza ve deri gibi yüksek derecede stratejik yerlerde bulunan ve antijen sunma kapasitesine sahip olan antijen sunan hücreler, özellikle de dendritik hücreler tarafından tanınan ve işlenen alerjenlerin antijenik epitopları, MHC-II yüzey moleküllerinin de yardımıyla bölgesel lenf nodlarında T hücrelerine sunulur. Ortamda bulunan sitokinlerin ve yardımcı uyarıcı sinyaller, kemokinler, vitaminler, histamin-adenozin benzeri küçük moleküller ve mikroçevredeki diğer efektör hücrelerin de etkisiyle immün yanıt şekillenir (12). Bu karşılaşma sonrasında naif T hücreleri yardımcı T2 (Th2) yönünde farklılaşmakta, Th2 tipi sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) üretimi indüklenmektedir. IL-4'ün başrol oynadığı bu süreçte, IL-13 birlikteliğinde B lenfositlerince alerjen spesifik IgE antikorlarının üretimi ve bu antikorların mast hücreleri ve bazofiller gibi efektör hücrelerin yüzeylerindeki Fc R1 reseptörlerine bağlanması süreci takip etmektedir (13, 14). Duyarlanma olarak adlandırılan bu süreçten sonra duyarlı olunan alerjenle tekrar karşılaşma hücre yüzeylerindeki IgE antikorlarının efektör hücreleri aktive ederek degranüle edilmesiyle sonuçlanır. Basta histamin ve proteazlar olmak üzere çeşitli biyojenik mediatörler salınır, lökotrienlerin ve diğer sitokinlerin sentezi gerçekleşir, bunların sonucunda da alerjik hastalıklarda ve astımda görülen klinik bulgular ortaya çıkar. (14-16) IgE indüklenmesi dışında Th2 tipi sitokinler alerjik inflamasyonda önemli roller oynarlar. IL-5 B hücre gelişimi ve eozinofil aktivasyonu, sürvisi ve infiltrasyonunda rol alır (17). IL-13 düz kas kasılması, epitel hücre gelişimi ve mukus üretimi, hücre dışı matriks protein üretiminden sorumludur (18). Eozi-

nofil, nötrofil, bazofil, T hücre ve makrofaj infiltrasyonu ve bu hücrelerce salgılanan hücresel elemanlar süregelen alerjenik uyarı ile birlikte alerjik immün yanıtta ve astımda görülen kronik süreci oluşturur (12, 19, 20).

### Epigenetik Mekanizmalar

Epigenetik etki gen fonksiyonlarında oluşan ancak DNA dizilimine yansımaya uğramayan değişiklikleri ifade eder. İn utero ve çocukluk dönemindeki gelişimsel olaylar, çevresel kirlenmeler ve kimyasallar, ilaçlar, yaşlanma ve diyet alışkanlıkları epigenetik mekanizmaları etkiler. Epigenetik mekanizmalar DNA ve histonlar arasındaki ilişkiyi düzenleyerek, genlerin transkripsiyonel olarak aktif veya inaktif olmalarını sağlamaktadır (21). Epigenetik etki bir sonraki nesile aktarılabilir niteliktedir. Hava kirliliği, sigara dumanı gibi çevresel etkenlere in utero dönemde karşılaşma immün sistemin Th2 yönüne farklılaşmasına ve astım riskinin artmasına neden olmaktadır (22). Hava kirliliğinin çocuk ve ergenlerde akciğer gelişimi üzerine olumsuz etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Dizel emisyon ölçümlerindeki veriler, özellikle kentsel hava kirliliğinde partikül maddelerin çoğunluğunu temsil eder. Hava kirlenmelerin, özellikle alerjen birlikteliğinde alerjene özgü-IgE antikor seviyelerini artırdığı, alerjik rinit ve astımda üst ve alt havayollarındaki duyarlılığı olumsuz etkilediği, havayolu inflamasyonunu tetiklediği bilinmektedir (23). Kirlenmelerin in vivo ve in vitro çalışmalarda proinflamatuvar mediyatörleri aktive ettiği de gösterilmiştir. Çevresel etkinin astımlı hastaların ve ailelerinin yaşam kaliteleri, gerekse tedavi maliyetleri üzerine olan etkisi ve önemi giderek belirginleşmektedir. Alerjik hastalıkların oluşum mekanizmalarının giderek daha ayrıntılı olarak öğrenilmesi, özellikle epitel ve epitel bariyer fonksiyonlarının alerjik immün yanıtta rolünün iyice anlaşılmasına olanak sağlamıştır (19, 24, 25). Alerjen ve kirlenmelerle epitelin temasının sonrasında, epitel tarafından çeşitli inflamatuvar sitokinlerin üretimine geçilmekte, alerjik immün yanıtın şekillenmesi gerçekleşmektedir (26).

### Alerjik Yürüyüş

Alerjik yürüyüş bir diğer ifade ile "atopik mars", alerjik hastalıkların doğal gelişim sürecini özetlemektedir (27). Alerjik hastalıkların gelişim süreci ve risk faktörleri birçok doğum kohortu ve epidemiyolojik çalışmada aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu çalışmaların ışığı altında, genellikle ilk alerjik yanıtın süt çocukluğu döneminde besin alerjenlerine karşı geliştiği, klinik olarak en sıklıkla atopik dermatit şeklinde görüldüğü gözlemlenmiştir (28). Daha sonraki süreçte besin alerjenlerine karşı tolerans gelişimini inhale alerjen duyarlılığı ve astım, alerjik rinit gibi solunum yolu alerjilerinin gelişimi izlemektedir. Bu süreçteki tolerans geli-

şimi ve yeni duyarlılanmalar alerjik hastalıkların değişken klinik seyrine neden olmaktadır (29).

### Diğer Risk Faktörleri

Astımın görülme sıklığı üzerine cinsiyetin de yaşlara göre değişken etkileri bulunmaktadır. Çocukluk döneminde erkek çocuklarda astım iki kat daha fazla görülmekte, yaş ilerledikçe bu fark kapanmakta yetişkinlerde ise astım kadınlarda daha sık görülmektedir (30).

Obez bireylerde de astım daha sık görülmektedir. Vücut kitle indeksi artmış olan çocuk ve adolesanlarda artmış küçük havayolu obstrüksiyonu gözlemlenmiştir (31). Bu çocuklarda astım tedavisi ve kontrolü daha zordur. FEV1'de düşüş, azalmış akciğer rezidüel hacmi belirgindir. Ayrıca adipoz dokudan artmış IL-6, TNF- gibi pro-inflamatuvar sitokin üretimi hastalığın kontrolünü zorlaştırmaktadır (32).

Özellikle viral ve bakteriyel ajanlarla meydana gelen solunum yolu enfeksiyonları astımın gelişimi, seyri ve alevlenmelerinde etkindir. Süt çocukluğu döneminde geçirilen RSV enfeksiyonları sonrasında havayolu reaktivitesi devam edebilmekte, bir kısım hastada astım gelişmektedir (33). Özellikle 6 aylıktan küçük süt çocuklarında geçirilen viral bronşiolitlerin bu çocuklarda 11-13 yaş civarında normal popülasyona göre iki kat daha fazla astım riski taşıdığı bildirilmiştir (34). Benzer şekilde insan metapneumovirus enfeksiyonu geçiren süt çocuklarında da ileriki çocukluk yaş döneminde astım riskinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (35). İnsan rinovirüs enfeksiyonları sonrası astım alevlenmeleri hospitalizasyonla sonuçlanabilmektedir (36). Diğer taraftan, erken yaşlarda enfeksiyonlara karşılaşmanın astım gelişimini engellediğine dair görüşler de bulunmaktadır. Son yıllarda hijyen hipotezi ile açıklanan bu durumda kalabalık ailelerde yaşayan, erken yıllarda kreşe başlayan çocuklarda alerjik hastalıkların ve astım gelişiminin daha az görülmesi bu duruma dikkat çekmiştir. Bununla birlikte, şehirleşme ile beraber Th1 uyarıcı endotoksinlerle karşılaşmanın azalması, sık antibiyotik kullanımı mikrobiota üzerinde etki göstermekte, değişen mikrobiota Th2 yönünde farklılaşmaya zemin hazırlayarak, astım gelişiminde ve seyrinde rol oynadığı ileri sürülmektedir.

Astım ile hava kirliliği arasında da direkt ilişki vardır. Çevresel hava kirliliği sonrasında çocuklarda akciğer gelişiminde olumsuz etkilenme, solunum fonksiyonlarında bozulma, havayolu silier aktivitesinde bozulma görülür (37). Epitel bariyer bozulması da alerjen sensitizasyonuna kolaylaştırıcı olarak etki eder (38). Partiküler madde (PM<sub>2,5</sub>), trafik ilişkili hava kirlenmeler, karbon monoksit (CO) ve polenlerin astımla ilişkili dış ortam risk faktörleri olduğu anlaşılmıştır (39). İç ortam hava kirlenmeleri de astım seyrinde rol oynar. Formaldehit, asbest gibi inşaat malzemele-

ri, oda parfümleri, uygunsuz havalandırma ve yoğun temizlik maddesi kullanımı, boyalardan ve cilalardan kaynaklanan çeşitli uçucu gazlar, ısınmada kullanılan soba, şömine benzeri araçların dumanları hava yolu reaktivitesini olumsuz etkilemektedir (40). Kapalı ortamlardaki nitrojendioksit (NO<sub>2</sub>) havayolu obstrüksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (41). Bunların yanı sıra, sigara dumanıyla karşılaşma astım kontrolünü zorlaştırır. Maternal sigara tüketiminin astım riskini artırdığı ve FEV<sub>1</sub>/FVC oranını ve FEF<sub>25-75</sub> değerlerini düşürdüğü bilinmektedir (42). Son yıllarda yapılan kohort çalışmalarında annenin sigara tüketiminden bağımsız olarak büyükannenin bile hamilelik süresince sigara tüketiminin ilk 6 yaşta çocuklarda astım görülme riskini artırdığı bildirilmiştir (43). Sigara dumanı ile süregelen temas havayolu reaktivitesini ve inflamasyonunu olumsuz yönde etkiler, ayrıca astım tedavisinde kullanılan ilaçlara yanıtı azaltarak tedaviye direnç oluşturabilir.

Öte yandan, egzersiz özellikle astımı olan bireylerde kontrolün tam sağlanamadığı durumlarda bulgulara sebep olur.

### Astım ve Komorbid Durumlar

Çocukluk çağı astımında birlikte görülen tedavi edilebilir komorbiditeler arasında rinit, kronik rinosinüzit, gastroözofageal reflü (GER), obstrüktif uyku apnesi, vokal kord disfonksiyonu, obezite ve depresyon sayılabilir (44).

Astım ile birlikte görülen komorbiditeler arasında alerjik rinit özellikle dikkati çeker (45). Bu hastalarda üst havayollarında görülen inflamasyona bağlı olarak ön planda burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve kaşıntısı gibi diğer nazal bulgular dikkati çeker. Bu durum bazı olgularda kronik rinosinüzit, nazal polip oluşumu, adenoid hipertrofisi, östaki disfonksiyonu ve tekrarlayan otite zemin hazırlayabilir. Bazen bu durum uyku düzensizliği, okul başarısının olumsuz etkilenmesi, iştah azalması ve gelişim geriliğine kadar geniş bir yelpazede bulgu verebilir (44). Ayrıca atopik dermatit, besin alerjileri astımlı çocukların seyrinde sıklıkla karşılaşılan komorbiditeler olarak ortaya çıkmaktadır (29).

Gastroözofageal reflü varlığı da astımı olumsuz etkiler. Astımlı hastalarda GER sıklıkla görülür. Reflüyü kolaylaştıran faktörler arasında astım atakları sırasında görülen artmış öksürük, özellikle bronkodilatatör amaçla kullanılan ilaçların aynı zamanda alt özofagus sfinkterini gevşetmesi ve akciğerlerde hiperinflasyon gastroözofageal reflüyü artırır. Buna bağlı olarak da astımın kontrolü zorlaşır. Mide içeriğinin özofagusta sinir refleksi uyarımı ile bronkospazma yol açtığı, ayrıca mikro aspirasyonların bronkospazmı artırdığı, ayrıca faringeal irritasyon sonucunda dirençli öksürük oluştuğu bilinmektedir (44). Obezite astımlılarda önemli bir risk faktörü olduğu gibi gastroözofageal reflüyü de olumsuz etkileyerek hastalığın kontrolünü zorlaştırır.

Bir diğer önemli komorbidite olan endişe hali ve depresyon da erişkinlerde olduğu gibi astımlı çocuklarda da dikkate alınmalıdır. Astımlı çocuklarda depresif bozukluklar da sağlıklı çocuklara göre daha sık görülmektedir (46).

### Astım Ayırıcı Tanısı

Astım ayırıcı tanısında aklımızda bulunması gereken diğer tanılar arasında özellikle nefes darlığı ve öksürüğe eşlik eden semptomların yanında ateş, kilo kaybı, terleme, göğüs ağrı ve hemoptizi gibi bulgular varsa, pnömoni, tüberküloz, bronşiektazi gelişimi, paraziter hastalıklar, pulmoner mantar hastalıkları düşünülmelidir. Tekrarlayan enfeksiyonlar, balgamlı öksürük, özellikle tekrarlayan pnömoni, otit, sinüzit altta yatan bir primer immün yetmezlik ve bronşiektazi açısından uyarıcı olabilir. Bu tabloda primer silier diskinezi de akılda tutulmalıdır. Aşırı balgam çıkarımı, büyüme gelişmede gerilik, gastrointestinal bulgular kistik fibrozisi düşündürmelidir. Morarma, beslenmede güçlük, kardiyak muayenede üfürüm varlığı doğumsal kardiyak anomalileri düşündürür. Ani başlayan öksürük, lokalize ronküs tarzı dinleme bulguları yabancı cisim aspirasyonu için uyarıcıdır. Ani nefes darlığı pnömotoraksı düşündürülebilir. Bronkopulmoner displazi özellikle preterm doğum hikayesi olan, yenidoğan döneminde yoğun bakım ihtiyacı olan, hemen doğum sonrası başlayan çocuklarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Adölesan yaş grubunda nefes darlığı ve stridor varlığında vokal kord disfonksiyonu akıla gelmelidir. Ayrıca bu yaş grubunda hiperventilasyonla seyreden solunum anomalilikleri görülebilir (1, 7). Yine çocukluk yaş gruplarında üst havayolu öksürük sendromu (postnazal akıntı sendromu) burun tıkanıklığı ve diğer nazal semptomlarla birlikte, geniz akıntısı ve temizleme isteğinin ön planda olduğu kronik öksürük nedenleri arasında sıklıkla yer almaktadır.

### Astım Fenotipleri ve Kişiselleştirilmiş Tıp

Günümüzde kişiselleştirilmiş tıp ile hastaları belirli anahar kelime ve bio-belirteçlerle sınıflandırılarak tedavi etme planlamasının yapılması gerçeği ve gereği ortaya çıkmıştır (47). Alerjik hastalıklarda da benzer yaklaşım, özellikle altta yatan immün mekanizmaların, immün ağların, efektör hücrelerin rollerinin, bunlar arasındaki hücresel ilişkilerin ve çeşitli hücresel ürünlerin etkilerinin daha da iyi anlaşılmasıyla daha uygulanabilir olmaya başlamıştır. Bir hastalığın endotipi denilince o hastalığın farklı mekanizmalara göre oluşturulan alt grupları ifade edilmektedir. Fenotip ise hastalığın altta yatan mekanizmalardan bağımsız olarak gözlemlenebilir, ölçülebilir karakteristiğidir (48, 49). Günümüzde astımın tanımlanan fenotipleri arasında alerjik astım, non-alerjik astım, geç ortaya çıkan astım, hava akımı kısıtlaması ile seyreden ve obezite ile birlikte görülen as-

tım sayılabilir (1, 50). Astım yönetiminde astımın fenotipini anlamak, tedavi yaklaşımına yol gösterici olacaktır.

### Astım Yönetimi

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol ediciler ve semptom gidericiler olarak iki ana başlıkta gruplanabilir. Bu ilaçlarla günümüzde birçok çocuk astımlı hasta başarıyla tedavi edilmekte ve hastalıkları kontrol altında tutulmaktadır. Ulusal ve global tedavi kılavuzlarında genelde basmak tedavisi yaklaşımı önerilerek, hastanın en uygun düşük dozda semptomsuz olarak kontrol altına alınması hedeflenir (1, 7). Günümüz tıp yaklaşımında özellikle kişiselleştirilmiş tıbbın daha da ön planda yer bulması, özellikle astım fenotiplerinin iyi tanımlanması ve tedavi planlamalarının buna göre yapılmasına olanak sağlamaktadır (49).

Alerjen spesifik immünoterapi, alerjik rinit, venom alerjisi ve astımda altta yatan immünolojik mekanizmalar üzerinden etki ederek, kalıcı olarak duyarlı olan alerjene karşı tolerans indüklenmesini hedefleyen en etkin tedavi yöntemidir (24, 51). Alerjen spesifik immünoterapi sonrasında periferik tolerans indüklenir. Bu süreçte T ve B lenfositlerinin yanı sıra, özellikle Foxp3+CD4+CD25+ regülatör T hücreleri ve indüklenebilen T regülatör hücreleri önemli roller oynarlar (19). IL-10 ve TGF- baskınlığında alerjen spesifik IgE üretimi azalırken, alerjene spesifik IgG4 üretimi artar. Regülatör T hücreleri Th2 tipi sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13) üretimini baskılar. Alerjik inflamasyonda rol alan dendritik hücreler, T hücreleri, mast hücreleri, bazofiller ve eozinofiller gibi efektör hücreler baskılanarak erkenden desensitize olurlar. Alerjen spesifik immünoterapinin alerjik riniti de olan erişkin ve çocuk astımlılarda yarar sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (52). Bu yıl güncellenen Global Initiative for Asthma (GINA) kılavuzunda alerjik riniti olan ve ev tozu akarı duyarlılığı bulunan astımlı erişkinlerde, FEV1 değeri %70'in üzerinde ise inahle kortikosteroid tedavisine sublingual alerjen spesifik immünoterapinin eklenmesinin değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (1).

Öte yandan monoklonal antikör tedavileri de günümüzde özellikle adölesan ve erişkin astım hastalarının tedavisinde seçilmiş vakalarda kullanılmaktadır (53). Anti-IgE monoklonal antikoru omalizumab, 6 yaş ve üzeri orta ve ağır astımda dördüncü basamak tedavide yeterince fayda sağlanamazsa ek tedavi olarak seçili olgularda kullanılmaktadır. Anti-IL-5 monoklonal antikoru mepolizumab 12 yaş ve üzeri, anti-IL-5 reseptör monoklonal antikoru benralizumab 12 yaş ve üzerinde ağır eozinofilik astımlılarda dördüncü basamak tedavide yeterince yanıt alınmazsa seçili olgularda kullanılmaktadır (1).

### Sonuç

Astım immünotopatogenezinin daha iyi anlaşılması, astım risk faktörlerinin daha iyi tanımlanması ve farkındalıkların artması, kişiye özel spesifik tedavi seçeneklerinin tedavi kılavuzlarının ışığı doğrultusunda değerlendirilmesi ve uygulanması, astıma eşlik edebilen komorbiditelerden tedavi edilebilir olanlara müdahale, hasta eğitimi ve acil eylem planlarının geliştirilmesi ve uygulanması, ileri ilaç uygulama teknik ve yöntemlerinin daha uygulanabilirliği, günümüzde çocukluk çağı astımının daha yönetilebilir olmasına olanak sağlamaktadır. Özellikle havayolu inflamasyonunu tetikleyen uyaranlar ve çevresel kirlenmeler ile teması azaltma ve uygun anti-inflamatuvar tedavi rejimleri astım kontrolünü sağlamada ve astımla mücadelede temel stratejiyi oluşturmaktadır.

### Kaynaklar

1. 2018 GINA Report [Available from: <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>].
2. Bahceciler NN, Ozdemir C, Kucukosmanoglu E, Arikian C, Over U, Karavelioglu S, et al. Association between previous enterobiosis and current wheezing: evaluation of 1018 children. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(2):174-82.
3. Ones U, Akcay A, Tamay Z, Guler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy.* 2006;61(12):1448-53.
4. Ones U, Sapan N, Somer A, Disci R, Salman N, Guler N, et al. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey. *Allergy.* 1997;52(5):570-5.
5. Sennhauser FH, Braun-Fahrlander C, Wildhaber JH. The burden of asthma in children: a European perspective. *Paediatr Respir Rev.* 2005;6(1):2-7.
6. Dogruel D, Bingol G, Altintas DU, Seydaoglu G, Erkan A, Yilmaz M. The Trend of Change of Allergic Diseases over the Years: Three Repeated Surveys from 1994 to 2014. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;173(3):178-82.
7. Türk Toraks Derneği Astım tanımı ve tedavi rehberi [Available from: <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1082017TTD-Astım-Tanı-ve-Tedavi-Rehberi-2016.pdf>].
8. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(6):1139-46.
9. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, Custovic A, Diamant Z, Hamelmann E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy.* 2017;72(2):207-20.
10. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Holgate S. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(9):1113-24.
11. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(2):274-8.
12. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med.* 2004;199(11):1567-75.
13. Oettgen HC. Fifty years later: Emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1631-45.

14. Platts-Mills TAE, Schuyler AJ, Erwin EA, Commins SP, Woodfolk JA. IgE in the diagnosis and treatment of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1662-70.
15. Ferstl R, Frei R, Barcik W, Schiavi E, Wanke K, Ziegler M, et al. Histamine receptor 2 modifies iNKT cell activity within the inflamed lung. *Allergy*. 2017;72(12):1925-35.
16. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S73-80.
17. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor beta, and TNF-alpha: Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):984-1010.
18. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science*. 1998;282(5397):2258-61.
19. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Specific immunotherapy and turning off the T cell: how does it work? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(5):381-92.
20. Sharma N, Akkoyunlu M, Rabin RL. Macrophages-common culprit in obesity and asthma. *Allergy*. 2017.
21. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med*. 2009;27(5):351-7.
22. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):15-24.
23. Saxon A, Diaz-Sanchez D. Diesel exhaust as a model xenobiotic in allergic inflammation. *Immunopharmacology*. 2000;48(3):325-7.
24. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of Aeroallergen Immunotherapy: Subcutaneous Immunotherapy and Sublingual Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(1):71-86.
25. Palomares O, Akdis M, Martin-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev*. 2017;278(1):219-36.
26. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, Altunbulakli C, Morita H, Castro-Giner F, et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):300-10 e11.
27. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925-31.
28. Huang CC, Chiang TL, Chen PC, Lin SJ, Wen HJ, Guo YL. Risk factors for asthma occurrence in children with early-onset atopic dermatitis: An 8-year follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(2):159-65.
29. Ozdemir C. Allerjik yürüyüş. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2014;10(2):58-62.
30. Stridsman C, Backman H, Eklund BM, Ronmark E, Hedman L. Adolescent girls with asthma have worse asthma control and health-related quality of life than boys-A population based study. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(7):866-72.
31. Ekstrom S, Hallberg J, Kull I, Protudjer JLP, Thunqvist P, Botai M, et al. Body mass index status and peripheral airway obstruction in school-age children: a population-based cohort study. *Thorax*. 2018.
32. Muc M, Mota-Pinto A, Padez C. Association between obesity and asthma - epidemiology, pathophysiology and clinical profile. *Nutr Res Rev*. 2016;29(2):194-201.
33. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1501-7.
34. Tormanen S, Lauhkonen E, Riikonen R, Koponen P, Huhtala H, Helminen M, et al. Risk factors for asthma after infant bronchiolitis. *Allergy*. 2017.
35. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellan A, Gzalo F, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(5):458-64.
36. Lambert KA, Prendergast LA, Dharmage SC, Tang M, O'Sullivan M, Tran T, et al. The role of human rhinovirus (HRV) species on asthma exacerbation severity in children and adolescents. *J Asthma*. 2017:1-7.
37. Vanker A, Gie RP, Zar HJ. The association between environmental tobacco smoke exposure and childhood respiratory disease: a review. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(8):661-73.
38. Holgate ST, Arshad HS, Roberts GC, Howarth PH, Thurner P, Davies DE. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clin Sci (Lond)*. 2009;118(7):439-50.
39. Pollock J, Shi L, Gimbel RW. Outdoor Environment and Pediatric Asthma: An Update on the Evidence from North America. *Can Respir J*. 2017;2017:8921917.
40. Karakoc-Aydiner E, Ozdemir C. Ev içi ve ev dışı hava kirliliğinin astım üzerine etkileri. *Clinic Pediatri*. 2011;6(6):26-30.
41. Gaffin JM, Hauptman M, Petty CR, Sheehan WJ, Lai PS, Wolfson JM, et al. Nitrogen dioxide exposure in school classrooms of inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017.
42. Balte P, Karmaus W, Roberts G, Kurukulaaratchy R, Mitchell F, Arshad H. Relationship between birth weight, maternal smoking during pregnancy and childhood and adolescent lung function: A path analysis. *Respir Med*. 2016;121:13-20.
43. Lodge CJ, Braback L, Lowe AJ, Dharmage SC, Olsson D, Forsberg B. Grandmaternal smoking increases asthma risk in grandchildren: A nationwide Swedish cohort. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(2):167-74.
44. Tay TR, Hew M. Comorbid "treatable traits" in difficult asthma: Current evidence and clinical evaluation. *Allergy*. 2017.
45. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1049-62.
46. Katon W, Lozano P, Russo J, McCauley E, Richardson L, Bush T. The prevalence of DSM-IV anxiety and depressive disorders in youth with asthma compared with controls. *J Adolesc Health*. 2007;41(5):455-63.
47. Berry A, Busse WW. Biomarkers in asthmatic patients: Has their time come to direct treatment? *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1317-24.
48. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012;67(7):835-46.
49. Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. Precision medicine in allergic disorders. *Curr Treat Opt Allergy*. 2017;4(3):283-5.
50. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315-23.
51. Ozdemir C, Yazı D, Gocmen I, Yesil O, Aydoğan M, Semic-Jusufović A, et al. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(6):508-15.
52. Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(8):CD011293.
53. Ozdemir C. Monoclonal antibodies in allergy; updated applications and promising trials. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2015;9(1):54-65.