

Atopik Rinitli Çocuklarda Bronşiyal Aşırı Duyarlılık: 7-Yıllık Takip

BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS IN CHILDREN WITH ATOPIC RHINITIS: A 7-YEAR FOLLOW-UP

F. CIBELLA,^a G. CUTTITTA,^a S. La GRUTTA,^b M. R. HOPPS,^c G. PASSALACQUA,^d G. B. PAJNO,^e G. BONSIGNORE^a

^aIstituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare del C.N.R.,

^bAllergy Unit, Childrens Hospital, ARNAS,

^cClinica Pneumologica dell'Università, PALERMO,

^dAllergy & Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Genoa University, GENOA,

^eClinica Pediatrica dell'Università, MESSINA, ITALY

© Cibella F, Cuttitta G, La Grutta S, Hopps MR, Passalacqua G, Pajno GB, Bonsignore G. Bronchial hyperresponsiveness in children with atopic rhinitis: A 7-year follow-up. *Allergy* 2004;59:1074-1079.

Özet

Amaç: Rinitli atopik olgularda yüksek oranda bronşiyal aşırı duyarlılık (BAD) görülmektedir. Bu olgular bronşiyal astım gelişimi bakımından daha yüksek risk altında olabilirler. 7 yıllık takip süresinde BAD ve atopiyi allerjik rinitli (AR) ve astımı olmayan homojen bir çocuk hasta popülasyonunda inceleyerek astım gelişimindeki rolünü değerlendirdik.

Yöntemler: AR'li 28 çocuk (6-15 yaş arasında) incelendi. Çalışmaya katılmada (T₀), cilt testleri, toplam serum IgE düzeyleri, tepe ekspiratuvar akım (PEF) ve metakoline (Mch) bronşiyal uyarımı yapıldı. BAD, zorlu ekspiratuvar hacimde (FEV₁) %20'lik bir düşüşe yol açan (PD₂₀FEV₁) Mch dozu ve doz-yanıt eğrisi (DRS) olarak belirlendi. Denekler, 7 yıl sonra (T₁) aynı kriterler ışığında tekrar değerlendirildiler.

Bulgular: T₀'da 13 çocuk (%46), PD₂₀FEV₁ < 1526 µg Mch düzeyine sahip olup BAD (Mch+) göstermekteydiler. PEF değişkenliği (PEFv) normal sınırlar içerisindeydi. Çocukların hiçbirinde negatif metakolin testi sonrası 7 yıl içinde bronşiyal astım görülmedi. 13 Mch+ olgudan yalnızca ikisi 7 yıl sonra astım semptomları bildirdiler. Değerlendirilen diğer atopi parametrelerinde anlamlı bir değişiklik görülmedi.

Sonuç: Allerjik rinitli çocuklarda BAD sıklığı yüksektir. Fakat, PEFv değerleri normaldir ve astım gelişme oranı düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Allerjik rinit, astım, çocuklar, metakolin testi, nonspesifik bronşiyal aşırı duyarlılık

Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma 2004, 6:132-139

Abstract

Background: A high prevalence of bronchial hyperresponsiveness (BHR) was found in atopic subjects with rhinitis. Those subjects may be at higher risk for developing bronchial asthma. We evaluated, in a 7-year follow-up, BHR and atopy in a homogeneous population of nonasthmatic children with allergic rhinitis (AR), and their role in asthma development.

Methods: Twenty-eight children (6-15 years) with AR were studied At enrollment (T₀), skin tests, total serum IgE assay, peak expiratory flow (PEF) monitoring and methacholine (Mch) bronchial challenge were performed. BHR was computed as the Mch dose causing a 20% forced expiratory volume (FEV₁) fall (PD₂₀FEV₁) and as dose-response slope (D_{RS}). Subjects were reassessed after 7 years (T₁) using the same criteria.

Results: At T₀, 13 children (46%), showing a PD₂₀FEV₁ < 1526 µg of Mch, had BHR (Mch+), although PEF variability (PEFv) was within normal limits. None of the children with negative methacholine test developed bronchial asthma after 7 years. Of the 13 Mch+, only two reported asthma symptoms after 7 years. No significant change was seen in the other parameters of atopy considered.

Conclusion: Children with allergic rhinitis present a high prevalence of BHR. Nevertheless, their PEFv is normal and the rate of asthma development low.

Key Words: Allergic rhinitis, asthma, children, methacholine test, nonspecific bronchial hyperresponsiveness

Özgül olmayan bronşiyal aşırı duyarlılık (BAD) hem bronşiyal astım için ayrı bir fonksiyonel özellik, hem de özellikle çocuklarda gelecekte

astım başlangıcı için anlamlı bir risk faktörü olarak düşünülür.¹ Asemptomatik BAD, atopik olgularda ve rinitli olgularda daha sık bildirilmiştir; bu nedenle BAD ve allerjik rinitli hastaların daha sonra astım gelişmesi yönünden daha çok risk altında olduğu düşünülmektedir.²⁻⁴ Gerçekten de, birkaç çalışmada atopik durum, BAD ve astım arasında net bir bağlantı ortaya konmuş fakat asemptomatik

Yazışma Adresi/Correspondence: Fabio CIBELLA, MD
Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare
'Alberto Monroy' del C.N.R.
via U. La Malfa, 153
I 90146 Palermo, ITALY

BAD'nın gerçek klinik sonucu tam olarak doğrulanmamıştır.⁵⁻⁷ Paralel olarak, her ne kadar BAD ile bronkomotor tondaki spontan değişiklikler arasında tepe ekspiratuvar akım (PEF)'in çocuklarda monitörizasyonu ile değerlendirilebildiği gibi bir ilişki var olsa da, bu ilişkinin klinik sonucu net bir şekilde gösterilememiştir.⁸ Bunun da ötesinde, destekleyici epidemiyolojik kanıtlara karşın, atopik olgularda BAD'nın astıma doğru evrimleşmesi klinik şartlarda ikna edici biçimde netleştirilememiştir, örneğin net biçimde ortaya konulmuş BAD'lı hastaların oluşturduğu seçilmiş bir popülasyonda ve yeterince uzun bir takip sürecinde bu durum gözlenmemiştir.⁵

Bu uzun dönem longitudinal çalışmanın amacı, BAD'nın astım gelişimindeki klinik rolünü belirlemektir. Seçilmiş homojen allerjik rinitli bir çocuk popülasyonunda taban koşullar altında ve 7 yıl sonra bir değerlendirme yapılarak, BAD'nın ve atopinin zaman içindeki değişiminin ve astım gelişimindeki olası rollerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma tasarımı

Bu çalışma iki zamanda değerlendirme yapılmasını içeren prospektif bir kurguda dizayn edilmiştir: Taban (T₀) ve 7 yıl sonra (T₁). Her iki zamanda şu parametreler ele alınmıştır: Allerjik rinit varlığı, astım varlığı ve ciddiyeti, cilt testi (ve allerji skoru), allerjen spesifik IgE ölçümleri, toplam serum IgE düzeyi, akciğer fonksiyon testleri ve metakolin (Mch) uyarımı. Hastaların ebeveynleri takip vizitlerine uygunluğu kabul eden bir bilgilendirilmiş onay formu verdiler. Bu çalışma Kurumsal Etik Kurulu'ca onaylandı. İtalyan yasalarına göre, klinik verilerin bireysel mahremiyetine saygı ilkesi esas alındı.

Hastalar ve tanı

Yirmi sekiz çocuk (15 kız, 13 erkek olup, ortalama yaş 10.4, yaş aralığı 6-15 olan) çalışmaya T₀'da dahil edilmişti. Hastalar Palemo Üniversitesi'nin Pediatri Bölümü Allerji Birimi'nde ayaktan takip edilen olgulardan ardışık olarak ve şu katı kriterlere riayet edilerek seçildiler: Tüm olgular

allerjik rinit hastası olmalıydılar; burun tıkanıklığı, hapşırma, kaşıntı ve akıntı (soğuk algınlığı ekarte edilerek) yakınmaları 2 yıldır mevcut olmalıydı.⁹ Allerjik mekanizma, cilt testleri ve allerjen spesifik IgE ölçümleri ile doğrulanmalıydı. Olguların hiçbirinde kişisel bir diurnal/nokturnal kuru öksürük öyküsü olmamalıydı, izole veya rekürrens diurnal/nokturnal hışıltılı solunum dönemleri olmamalı ve rekürrens nefes darlığı dönemleri ve/veya dinlenmede veya fiziksel aktivite ile göğüste sıkışma görülmemeliydi.¹⁰ Cilt testleri standart ticari allerjen çözelti paneli kullanılarak yapıldı (Lofarma S.p.A, Milano, İtalya). İçerik olarak Dermatophagoides pternyssinus, çimenler, Pariteria judaica, Phleum pratense, Artemisia, zeytin, köpek ve kedi tüyü, Alternaria ve Cladosporium ve pozitif (%1 histamin) ile negatif (salin) kontrollerden ibaretti. EACCI önerilerini takiben, pozitiflik 15 dk. sonra kızarıklığın en büyük çapı ve onun ortogonalinin ortalama çapı şeklinde ölçüldü. 5 mm veya daha fazla olan reaksiyonlar pozitif olarak kabul edildi.¹¹ Allerji skoru, pozitif cilt reaksiyonlarının sayısı olarak tespit edildi. Toplam serum IgE miktarı, lateks nefelometri yöntemiyle (Behring Enstitüsü, L'Aquila, İtalya), log dönüşümlü ve Z-skor olarak ifade edilerek, 6-10 ve 11-15 yaş arası gruplara göre ifade edildi.¹² Allerjene spesifik IgE düzeyleri FEIA-CAP Sistemi'ne göre (Pharmacia, Upssala, İsveç) ölçüldü. Özgül IgE için limit değer 0.35 ku/lt olup, bu sınırın üzerindeki değerler pozitif kabul edildi (CAP sınıf I). Rinit başlangıç yaşı ve süresi, aktif ve pasif sigara içiciliği değerlendirildi. Ailesel atopik risk, Croner ve Kjellman'ın kriterlerine göre sınıflandırıldı.¹³ T₀'da rinit, ARIA kriterlerine göre, persistan (semptomların haftada en az 4 gün ve yılda en az 4 haftada devam ettiği olgular); veya tekrarlayan (semptomların haftada 4 günden az veya yılda 4 haftadan az devam ettiği olgular) olarak yeniden tanımlandı.¹⁴ Beklenildiği gibi, persistan rinitli olgular Dermatophagoides ve/veya Parieteria için pozitif cilt reaksiyonu verenlerdi. Gerçekte Güney Akdeniz Bölgesi'nde Parieteria polen yayılım süresi çok uzundur. T₁'de tüm denekler, yeniden sorgulanarak i) geçen 7 yıl zarfında astım semptomlarının gelişimi, ii)

bronşiyal astım tanısının bir doktor tarafından konmuş olması, iii) bronşiyal astım klinik semptomlarının gerçekten var olup olmadığı incelendi. Cilt testleri ve Mch uyarımı tekrarlandı ve herhangi bir farmakolojik tedavi (nazal steroidler, veya özgül immünoterapi) kaydedildi. Tüm çocuklar klinik değerlendirmelerin yapıldığı andan 30 gün öncesine kadar üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmemişti.¹⁵

Akciğer fonksiyon testleri ve Mch uyarımı

Akciğer fonksiyon testleri (AFT) tüm olgulara T_0 ve T_1 'de bilgisayarlı su yalıtımlı spirometre kullanılarak (Biomedin, Podova, İtalya) ölçüldü. Metakolin bronşiyal provokasyon testleri T_0 ve T_1 'de günün aynı saatlerinde aynı çevresel koşullar altında gerçekleştirildi. Mevsimsel polenler için pozitif cilt testi olanlar, polen mevsimi dışında uyarım testine tabi tutuldular. Bundan da öte, Paritaria polenlerine maruziyeti minimale indirgemek için denekler, T_0 ve T_1 'de aralık-şubat arası dönemde incelemeye alındılar. Bir ampuledosimetre (Mefar Elettromedicali, Borezzo, Brescia, İtalya) kullanıldı. İnspiratuvar bir efor, solenoid subapı 0.5 sn için 5 µL solüsyon verecek biçimde aktive etti. Salin solüsyonunu kontrol olarak kullandıktan sonra, Mch 50 µg başlangıç dozunu takiben ikiye katlanarak artan oranlarda verildi. Zorlu vital kapasite (FVC) ve zorlu ekspiratuvar hacim (FEV) 1. saniye itibarıyla (FEV₁) her inhalasyondan yaklaşık 2 dk. sonra kaydedilmişti.¹⁵ Mch'nin kümülatif verilen dozunun, taban FEV₁ değerinde %20'lik azalmaya yol açan miktarı (PD₂₀), %20'lik FEV₁ düşüşünün hemen öncesi ve sonrasındaki değerlerinden uyarlanarak hesaplandı. PD₂₀ < 7.8 µmol Mch düzeyi sergileyen denekler, 1526 µg'a tekabül etmekte olup, yanıt verenler (Mch+'ler) olarak adlandırıldılar.¹⁶ T_0 ve T_1 'de persistan olarak Mch- olan olgular yanıtız olarak tanımlandılar, T_0 'da geçişken Mch- yanıtız olgular ve T_1 'de yanıt veren olgular; T_0 'da geçişken yanıt veren olgular ve T_1 'de yanıtız olgular ve persistan olarak Mch+ olup hem T_0 'da hem T_1 'de yanıt veren olgular da tanımlandı. Doz-yanıt eğrileri (D_{RS}) her olgu için FEV₁'deki yüzdelik azalmanın Mch kümülatif dozuna oranı olarak tanımlandı (FEV₁'deki azalma, salin sonrası değere göre hesaplandı).¹⁷ Bu

prosedürü kullanarak sürekli BAD İndeksi, yanıt vermeyenlerde (Mch-), FEV₁ değerinde %20'den fazla düşüş olduğu durumlarda elde edilemedi.

T_0 'da deneklerden günde iki kez olmak üzere (uyandıktan sonra ve yatmadan önce), taşınabilir bir tepe ekspiratuvar akım hızı ölçüm aletini (Mini Wright Peak Flow Meter, Clement Clarke Ltd, Londra, Birleşik Krallık) iki kez kullanmaları istendi. Her seferinde ardışık olarak yapılan üç ölçümden en iyisi kabul edilecekti. PEF ölçümleri ve 14-ardışık gün boyunca görülebilecek herhangi bir solunum yolu semptomu günlük olarak karta kaydedildi. PEF değişkenliği (PEFv), günlük ortalamanın yüzdelik değeri cinsinden ifade edilmekteydi ve 14 gün boyunca en yüksek ve en alçak değerler arasında günlük farklılıkların ortalaması alınarak hesaplandı.

T_0 'dan T_1 'e D_{RS} 'deki değişiklikler, T_1 ve T_0 'daki D_{RS} değerlerinin farkının mutlak değeri (ΔD_{RS}), D_{RS} 'nin T_0 'daki değerinin Standart Sapmasının 2 katına büyük veya eşit olursa anlamlı kabul edildi.

İstatistiksel analiz

DRS değerlerinin dağılımı oldukça sivri (çarpıklık) olduğundan, tüm analizlerin sonuçları doğal logaritmik dönüşüm sonrası değerler olarak ifade edildi (D_{RS} olarak).¹⁸ İki grup arasındaki fark, ANOVA ve χ^2 analizleri kullanılarak hesaplandı. Eşleştirilmiş karşılaştırmalarda Student's t-testi ve Wilcoxon işaretlenmiş derece testi kullanıldı. Farklı değişkenler arasındaki ilişkiler basit ve çoklu lineer regresyon analizleri ile test edildi. $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Başlangıçta, 28 hastanın 13 (%46)'ü Mch+ idi. Çalışma grubumuzda klinik nitelikler Tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm olgularda başlangıç FVC ve FEV₁ değerleri tahmin edilenin %80'inden daha fazla bulundu (Tablo 2). Tahmin edilen değerler, 18 yaş altındaki olgular için Polgar'ın ve 18'e eşit veya büyük yaştaki olgular için ECCS'nin değerleriydi. Tüm grup düşünüldüğünde, pozitif cilt testi sayısı T_0 'da 1-6 arasındayken, T_1 'de 1-7 arasındaydı (Tablo 2). Hastalık süresi T_0 ve T_1 'de Mch+

Tablo 1. Başlangıçta (T₀) çalışma grubunun klinik özellikleri.

	Mch+	Mch-
Hasta sayısı (n= 28)	13	15
Ortalama yaş (yıl ± SD)	9.2 ± 1.8	11.5 ± 1.9
Ortalama boy (cm ± SD)	139 ± 10	144 ± 12
Cinsiyet (E/K)	8/5	5/10
Persistan/aralıklı rinit (n)	12/1	12/3

ve Mch- olgular arasında anlamlı fark gösteriyordu. Olguların hiçbiri T₀'da sigara içici değilken, T₁'de sadece 5 tanesi aktif sigara içicisiydi. Olgulardan hiçbiri 1 paket-yıldan fazla sigara kullanmamıştı. Pasif sigara dumanına maruz kalma, T₀'daki Mch yanıtıyla anlamlı bir ilişki göstermiyordu. Tam aksine, T₁'de Mch+ olgular, pasif içicilerde 13'te 10'a tekabül ediyordu ve dumana maruz kalmayanlarda ise 15'te 4'lük bir oran söz konusuydu (p= 0.008, χ^2 testi, Tablo 2). Rinit seyri frekans dağılımı, T₀ ve T₁'de Mch+ ve Mch- denekler arasında fark göstermemekteydi (χ^2 testi, Tablo 3). T₀ ve T₁'de Mch+ ve Mch- olgular arasında başlangıç FVC, FEV₁ (tahmin edilenin %'si) ve FEV₁/FVC oranlarında anlamlı fark bulunmadı (ANOVA, Tablo 2). Bunun da ötesinde, bireysel FEV₁/FVC oranı T₀ ve T₁ arasında anlamlı bir fark

göstermemekteydi (eşlenmiş veri için t-testi; p= 0.11).

T₀'da 13 Mch+ olgunun median PD₂₀ değeri 660 µg idi, median D_{RS} değeri %0.038 FEV₁/µg Mch idi (Tablo 2). T₁'de 28 olgudan 14'ü Mch+ idi ve median PD₂₀ değeri 431 µg, median DRS değeri 0.036 idi (Tablo 2'de özetlendiği gibi). T₀ ve T₁'de toplam D_{RS}'de anlamlı fark bulunmadı (Wilcoxon işaretli derece testi). Mch+ ve Mch- olguların frekans dağılımı T₀ ve T₁'de birbirinden anlamlı olarak farklı değildi (Ki-kare). Fakat sadece 8 Mch+ hasta persistan Mch+ ve 9 Mch- olgu persistan Mch- idi. Bunun da ötesinde 7 yıl sonra 6 olgu geçişken Mch- ve 5 olgu geçişken Mch+ idi (Şekil 1). Persistan Mch+ alt grupta pasif sigara içiciliği ile anlamlı birliktelik söz konusuydu (p= 0.03; χ^2 testi). Sadece dört olgu D_{RS} > 2 SD olacak değişiklik gösterirken; 3 olguda BAD artmış, bir olguda ise azalmıştı. Olguların dördü de persistan Mch+ idiler.

Sadece 5 hasta nazal steroidlerle düzenli bir terapötik rejim izlediler ve 5 olgu takip vizitinden önceki 7 yıl boyunca özgül immünoterapi aldı. Terapötik rejimlerin hiçbiri (düzenli nazal steroidler veya spesifik immünoterapi), Mch yanıtındaki herhangi bir sınıf değişiklikle ilgiliydi. Özellikle, özgül immünoterapi alan denekler ara-

Tablo 2. Çalışma grubunun başlangıçta (T₀) ve takip vizitinde (T₁) klinik ve pulmoner fonksiyon test özellikleri.

	T ₀		T ₁		P-değeri N.S. (χ^2 testi)
	Mch+ (n= 13)	Mch- (n= 15)	Mch+ (n= 14)	Mch- (n= 14)	
Yaş (yıl)*	9.2 ± 1.8	11.5 ± 1.9	16.6 ± 2.6	17.0 ± 2.2	N.S. (anova)
Hastalık süresi (yıl)*	4.6 ± 3.1	3.6 ± 2.7	9.1 ± 1.9	11.8 ± 3.3	N.S. (anova)
Ailesel atopi riski*	1.2 ± 1.2	0.7 ± 0.9			N.S. (anova)
Pasif sigara içimi (E/H)	8/5	5/10	10/4	3/11	p= 0.008 (T ₁)'de (ki-kare testi)
Allerji skoru†	2.7 (1-6)	2.3 (1-6)	2.0 (1-7)	2.0 (1-3)	N.S. (anova)
IgE-Z skoru*	0.28 ± 0.97	-0.11 ± 1.11			N.S. (anova)
FVC (% tahmin)*	110 ± 9	113 ± 11	111 ± 16	112 ± 16	N.S. (anova)
FEV ₁ (L)*	2.2 ± 0.3	2.7 ± 0.7	3.5 ± 0.6	3.8 ± 0.8	N.S. (anova)
FEV ₁ (% tahmin)*	109 ± 113	113 ± 11	111 ± 16	117 ± 15	N.S. (anova)
FEV ₁ /FVC (%)*	91 ± 7	93 ± 6	88 ± 6	91 ± 5	N.S. (anova)
PEFv (%)*	5.4 ± 2.4	5.2 ± 2.4			N.S. (anova)
PD ₂₀ ‡ (µg Mch)	660 (195-1415)		431 (82-1225)		N.S. (WSRT)
D _{RS} ‡ (%FEV ₁ /µg Mch)	0.038 (0.016-0.102)	0.003 (0.0006-0.0127)	0.036 (0.017-0.211)	0.0038 (0.0002-0.0118)	N.S. (WSRT)

PD₂₀: Başlangıç FEV₁ değerinde %20 azalma sağlayan, kümülatif metakolin dozu. PD₂₀ değeri ≤ 1526 µg olan olgular Mch+ olarak düşünüldü (yanıt verenler).

D_{RS}: Metakolin doz-yanıt eğrisi.

Veriler ortalama ± SD* olarak, ortalama ve aralık † olarak ve median ve aralık‡ olarak gösterildi.

N.S.: P-value anlamlı değil; anova: Tek yönlü varyans analizi, WSRT: Wilcoxon işaretli derece testi.

Tablo 3. Farklı rinit seyrine sahip hastalarda yanıt veren (Mch+) ve yanıtızsız (Mch-) gruplarının başvuru (T₀) ve takip vizitindeki (T₁) dağılım tablosu.

	Persistan	Arahıklı	Toplam
T ₀			
Mch+	12	1	13
Mch-	12	3	15
T ₁			
Mch+	9	5	14
Mch-	9	5	14

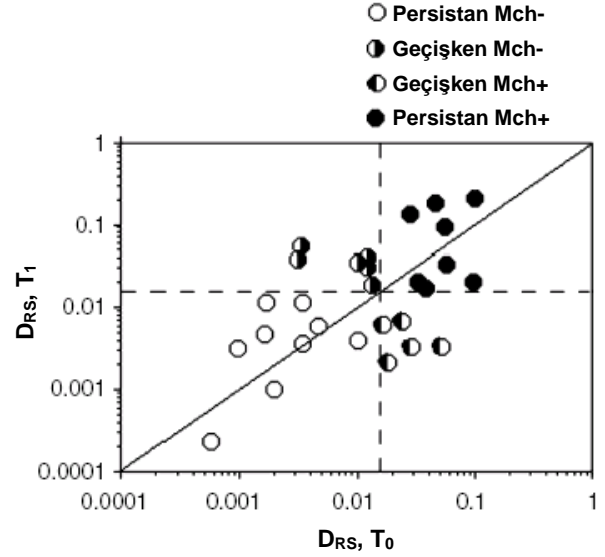
T₀ ve T₁'deki frekans dağılım farkları χ^2 testine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

sında ikisi persistan Mch+, ikisi geçişken Mch-, biri ise geçişken Mch+ idi. Düzenli nazal steroid kullanan olgulardan ise ikisi geçişken Mch-, ikisi geçişken Mch+, biri ise persistan Mch- idi. T₀'da InD_{RS} yaş ile anlamlı ters lineer bir ilişki göstermekteydi ($R^2= 0.147$, $p= 0.044$, Şekil 2). T₁'de InD_{RS} hastalık süresiyle anlamlı olarak ters lineer bir ilişki göstermekteydi ($R^2= 0.146$, $p= 0.044$, Şekil 3). Lineer regresyon analizi, hastalık süresi ile yaş arasında T₁'de anlamlı değildi ($p= 0.60$). T₀ ve T₁'deki InD_{RS} değerleri arasında ise anlamlı pozitif lineer bir ilişki bulundu ($R^2= 0.303$, $p= 0.0024$, Şekil 1).

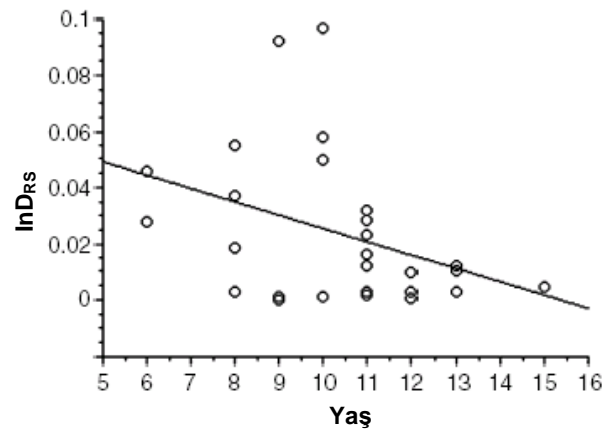
Yaş, IgE Z skoru, allerji skoru, famiyal atopik risk, hastalık başlangıç yaşı, aktif veya pasif sigara dumanı maruziyeti ve hastalık süresi, gruplar arasında anlamlı olarak fark göstermemekteydi. T₀'da akara karşı cilt pozitifliği, Mch+ alt grupla anlamlı olarak ilişkiliydi (χ^2 testi; $p= 0.017$), T₁'de ise bu ilişki gözlenmemekteydi.

T₀'da Mch+ ve Mch- alt gruplar arasında PEFV'de anlamlı fark bulunmamıştı (Tablo 2). Sadece bir olgu (persistan Mch+) yüksek PEFv değerine sahipti (%11.6). T₁'deki InD_{RS}, T₀'daki PEF değişkenliği ile anlamlı olarak ilişkiliydi ($p= 0.008$, $R^2= 0.239$). T₀'daki BAD düzeyinin multipl lineer regresyonu, PEF değişkenliği, IgE skoru, ev içi allerjenlerin varlığı/yokluğu (Dermatophagoides) ve pasif sigara içiciliği bağımsız değişkenler olarak ve T₁'de BAD bağımlı değişken olarak R²'de büyük değişikliklere yol açmaktaydılar (0.492).

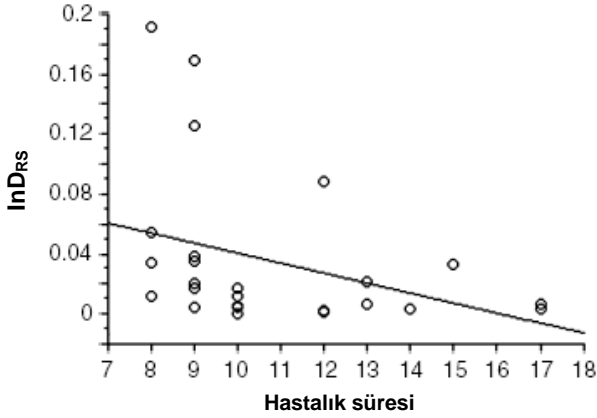
T₁'de, sadece 3 olguda, 7 yıllık takip boyunca hafif intermitan astım gelişimi bildirildi, her 3 olgu da T₀'da Mch+ idiler, fakat sadece ikisi persistan Mch+ idi.¹⁰ Sonuç olarak 28 olgudan sadece



Şekil 1. Takip vizitinde (T₁) elde edilen metakolin doz yanıt eğrisinin bireysel değerlerinin (%FEV₁, µgMch, D_{RS}) başlangıçta (T₀) D_{RS} değerleri ile ilişkisi. Eksenler loglog skalası üzerine işaretlenmiştir. Her olgu için, T₀ ve T₁ arasında bronşiyal duyarlılık değişimi gösterilmiştir. Yatay ve dikey noktalı çizgiler, 1526 µg metakolinin Mch PD₂₀'sine karşılık gelen D^{RS} değerini belirtmektedir. Orantı çizgisi tespit edilmiştir. Persistan Mch-: T₀ ve T₁'de yanıt vermeyenler; geçişken Mch-: T₀'da yanıt vermeyip T₁'de yanıt verenler; Geçişken Mch+: T₀'da yanıt verip T₁'de yanıt vermeyenler; Persistan Mch+: Hem T₀ hem T₁'de yanıt verenler.



Şekil 2. İlk başvuruda (T₀) doğal logaritma metakolin doz yanıt eğrisi (%FEV₁ µg Mch, InD_{RS}) ile yaş (yıl) arası ilişki. Lineer regresyon anlamlı idi (P= 0.044; R²= 0.147).



Şekil 3. Metakolin doz yanıt eğrisi doğal logaritması (%FEV₁ Mch, lnDR_S) ile hastalık süresinin (yıl) takip vizitindeki (T₁) ilişkisi. Lineer regresyon anlamlıydı (P= 0.044, R²= 0.146).

ikisinde 7 yıllık dönemde bronşiyal astım görüldüğünü kabul ettik. Bu iki olgunun T₀'da PD₂₀ değerleri, 240 ve 388 µg Mch idi. PEFv değerleri ise sırasıyla %7.7 ve %3.9 idi. T₁'deki PD₂₀ değerleri sırasıyla 82 ve 220 µg Mch idi. Her iki olgu da akarlar karşı pozitif idi, ailesel atopik risk 1 ve allerji skoru sırasıyla 2 ve 3 idi. Geçen yıl sadece biri, astım semptomlarından şikayetçi olurken, bu olguda FEV₁ değeri tahmin edilenin %80'inden azdı (%78).

Tartışma

Küçük homojen bir popülasyon üzerinde yürüttüğümüz bu çalışma, daha önce daha geniş serilerde yapılan çalışmalarda da doğrulandığı gibi, allerjik rinitli çocuklarda BAD'nın yüksek prevalanslı olduğunu göstermiştir. BAD tamamen asemptomatikti, günlük PEF değişkenliği ile değerlendirilebildiği üzere, hava yolu patensinde spontan değişkenlik söz konusu değildi. 7 yıllık takibimiz gösterdi ki, T₁'de 13 Mch+ olgudan ikisinde (%15) hafif intermitan astım görülürken, toplam BAD derecesi ve atopik durum değişmedi. T₁'de BAD, başlangıç BAD değeri ve PEF değişkenliği ile ilişkiliydi. Ayrıca, IgE Z skoru, akar duyarlılığı ve pasif sigara içiciliği BAD'ı sürdüren faktörler olarak ortaya çıkmaktaydılar.

Allerjik rinitli fakat astımı olmayan çocuklar üzerinde Koh ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada,

BAD yüksek prevalansta (%37) bulunmuştu.¹⁹ Rasmussen ve ark., 9 yaşındaki asemptomatik BAD'lı çocuklardan, %13'ünün 15 yaşında astım hastası olduğu görülmüş.²⁰ Laprise ve Boulet benzer sonuçlar elde etmişler, asemptomatik BAD'nın normal ve astımlı olgular arasında bir geçiş basamağı olduğunu öne sürmüşlerdir.⁶ Ancak kaç hastanın normal durumdan hasta hale geçtiği ve bunun nedeni açık değildir. Ayrıca, yukarıda sözü edilen çalışmada, allerjen maruziyeti astım gelişimi için temel risk faktörlerinden biri olarak görülmektedir. Mutabık olarak, biz de astım gelişen iki hastanın da ev içi allerjenlere karşı duyarlı olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda T₀'da Mch- olan olgulardan hiçbirinde müteakip 7 yıllık takip süresinde astım görülmedi. Bu bulgu, negatif Mch bronşiyal uyarımının iyi prediktif değere sahip olduğunu doğrulamaktadır. T₀'da 13 Mch+ olgu arasında, astım gelişim oranının düşük olduğunu gördük. Takiplerde sadece 3 olgu intermitan astım semptomu bildirmişti, fakat bunlardan biri T₁'de Mch- olmuştu. Bu nedenle, 7 yıllık takip süresince, astım gelişim oranı %15 (T₀'da Mch+ olan 13 olgudan 2'sinde) olarak bulundu. Sonuçlarımız Prieto ve ark.'nın bulgularıyla uyum içindeydi; allerjik rinitli asemptomatik olgular ve Mch pozitifliği, 3.5 yıllık takip sürecinde artmış bir maruziyet ile ilişkili olarak görülmemişti.²¹

BAD ve astım arasındaki ilişki, hava yolu reaktivitesindeki bireysel değişikliklerin yüksek oranı ile doğrulanır gibidir. Aslında, her ne kadar Mch+ olguların sayısı arasında T₀ ve T₁'de anlamlı fark bulunmamıştı, 11 çocuk (toplamın %39'u) reaksiyon sınıfını değiştirdiler. Mch+'den Mch-'ye veya tam tersine dönüşüm gösterdiler (Şekil 1). Bu sonuçlar göstermiştir ki, nonspesifik BAD astım-daki hava yolu tıkanıklığının mekanizmalarından yalnızca biridir ve bunun astımın klinik tablosu ile ilişkisi halen belirsiz veya zayıftır.

Bizim çalışma grubumuzda, biri dışında tüm hastaların PEFv değeri %9.26'dan azdı, bu asemptomatik astımı olmayan çocuklar için üst limit olarak daha önce bulunan değere karşılık gelmekteydi.²² PEF değişkenliği, hava yolu patensinde günlük spontan değişimleri tanımladığı

için, bizim alt grubumuzda düşük astım gelişim oranı bulmamız şaşırtıcı değildi.²³ Bu göstermektedir ki, düşük PEFV, Mch uyarım testine pozitif yanıtta daha çok klinik öneme sahiptir.

İlginç olarak, T₀'da D_{RS} ve yaş arasında anlamlı ters bir lineer bağıntı bulduk (Şekil 2). Bu sonuç çocuklukta, hava yolunun geometrik faktörlerinin nonspesifik BAD'da temel rol oynadığını ortaya koymaktadır, bu daha önce normal olgularda da gösterilmiştir.²⁴ Bu nedenle, BAD'daki değişikliklerin potansiyel nedeni olarak hava yolu boyutundaki değişiklikler özellikle büyüme ile etkili olabilmektedirler. Her ne kadar, bu varsayıma karşın, bu çalışmada, grupta, FEV/FVC oranında ve hava yolu boyut indeksinde T₀ ve T₁ arasında anlamlı bir değişiklik bulunmadı.²⁴

Ayrıca, D_{RS} ve hastalık süresi arasında T₁'de ters bir lineer ilişki bulunmuştu (Şekil 3). T₁'de hastalık süresi ve yaş korele olmadıkları için, BAD üzerinde hastalık süresinin bağımsız bir etkisi olduğunu düşünüyoruz. Benzer olarak, genç yetişkinlerde, hastalığın süresi, BAD'da altta yatan mekanizmaları etkileyebilir. Önceki sonuçlarda genç astım hastalarında bronkodilatör tedaviye maksimum uzun dönem yanıt, uzun süredir astımı olanlardan anlamlı olarak daha azdı.²⁵ Bu bilgi, astımı olanlarda, hastalığın ilerlemesi hava yolu motor tonundaki değişiklikleri azaltır, bu ise muhtemelen hava yolunun yeniden şekillenmesiyle olmaktadır. Allerjik rinitli ve asemptomatik BAD'lı olgularda, bu ilişkinin benzer şekilde altta yatan mekanizmalar ile bağlantısı araştırılmaya değerdir.

T₁'deki tüm olguların, allerji skorunda zamanla değişim göstermeksizin pozitif SPT'ye sahip olduklarını ortaya koyduk. Akarlara maruziyet, T₀'da pozitif BAD yanıtıyla ilişkiliydi. Ev içi allerjenlere maruziyet ve pasif sigara içiciliği ve T₀'da PEFv T₁'de BAD ile anlamlı ilişki gösteren IgE Z-skorunun, ev içi allerjenlerin varlığı-yokluğunun ve pasif sigara içiciliğinin bağımsız değişken olduğu çoklu lineer regresyon analizinde R² artışı ile gösterilmişti. Ancak bizim çalışma grubumuzda, bu ilişki astım gelişimi bağlamında herhangi bir klinik ilişki gösteremedi. Gerçekte, astım gelişim oranı (%15), daha önceki çalışmalar-

da asemptomatik BAD'lı çocuklarda bildirilenden daha düşüktü.^{26,27}

Sonuç olarak, bu çalışma, 7-yıllık bir takip sonunda, allerjik riniti olan çocukların yüksek oranda bronşiyal aşırı duyarlılığı gösterdiklerini ortaya koymuştur. Ancak astım gelişme oranı düşüktür ve normal sınırlar içerisinde PEF spontan günlük değişimiyle ilişkilidir ve atopik durumlarındaki anlamlı değişikliklerle ilgisizdir. Astım semptomlarının klinik kanıtlarının ortaya konması için 7-yıllık bir sürenin yeterince uzun olup olmadığının da incelenmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Hopp RJ, Towley RG, Biven RE, Bewtra AK, Nair NM. The presence of airway reactivity before the development of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:2-8.
2. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:573-7.
3. Braman SS, Barrows AA, De Cottiis BA, Settipane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987;91:671-4.
4. Grosclaude M, Pletan J, Perrin-Fugolle M. Proposed rationale for a pragmatic attitude for indicating hyposensitization therapy in seasonal allergic rhinitis sufferers. A two years prospective study in 31 patients. *Allergy* 1992;47(Suppl):25.
5. Ulrik CS, Backer V, Hesse B, Dirksen A. Risk factors for development of asthma in children and adolescents: Findings from a longitudinal population study. *Respir Med* 1996;90:623-30.
6. Laprise C, Boulet L-P. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: A three-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:403-9.
7. Grembale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CME, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2048-52.
8. Gibson PG, Mattoli S, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE. Increased peak flow variability in children with asymptomatic hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1995;8:1731-5.
9. The International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy* 1994;49(Suppl 19):1-34.
10. NHLBI/WHO Workshop Report. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. Publication No. 95-3659. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1995.
11. Dreborg S, Frew A. Position paper; Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993;48(Suppl 14):49-82.
12. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MA. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *New Engl J Med* 1989;320:271-7.

13. Croner S, Kjellman NI. Development of atopic disease in relation to family history and cord blood IgE levels: Eleven-years follow-up in 1654 children. *Pediatr Allergy Immunol* 1990;1:14-20.
14. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. ARIA Workshop Group; World Health Organization. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl 5):S147-S334.
15. American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
16. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PhH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993;6(Suppl 16):53-83.
17. O'Connor G, Sparrow D, Taylor D, Segal M, Weiss S. Analysis of dose-response curves to methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1987;36:1412-7.
18. Paoletti P, Carrozzi L, Viegi G, et al. Distribution of bronchial responsiveness in a general population: Effect of sex, age, smoking and level of pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1770-7.
19. Koh YY, Lee MH, Kim CK, Min YG, Kim YK, Min KU, et al. A familial predisposition in bronchial hyperresponsiveness among patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;702:921-6.
20. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, et al. Outcome in adulthood of asymptomatic airway hyperresponsiveness in childhood: A longitudinal population study. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:164-71.
21. Prieto L, Bertó JM, Gutierrez V. Airway responsiveness to methacholine and risk of asthma in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1994;72:534-9.
22. Siersted HC, Hansen HS, Hansen N-CG, Hyldebrandt N, Mostgaard G, Oxhøj H. Evaluation of peak expiratory flow variability in an adolescent population sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:598-603.
23. Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to histamine: Relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982;37:423-9.
24. Peat JK, Salome CM, Xuan W. On adjusting measurements of airway responsiveness for lung size and airway caliber. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:870-5.
25. Bellia V, Cibella F, Cuttitta G, et al. Effect of age upon airway obstruction and reversibility in adult asthmatics. *Chest* 1998;114:1336-42.
26. Zhong NS, Chen RC, Yang MO, Wu ZY, Zheng JP, Li YF. Is asymptomatic bronchial hyperresponsiveness an indication of potential asthma? A two-year follow-up of young students with bronchial hyperresponsiveness. *Chest* 1992;102:1104-9.
27. Jones A. Asymptomatic bronchial hyperreactivity and the development of asthma and other respiratory tract illnesses in children. *Thorax* 1994;49:757-61.

Orijinal İngilizce şeklinden Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Blackwell Publishing Ltd. sorumluluk kabul etmemektedir. Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Blackwell Publishing Ltd. To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To reuse any of the material, please contact the original copyright holder, Blackwell Publishing.