

Astım Tanısı ile İzlenen Çocuklarda Atopinin Astım Şiddeti ve Kontrolü Üzerine Etkisi

Fatma Yavuzylmaz¹, Şebnem Özdoğan¹, Ayşenur Kaya¹, Pınar Karadeniz¹, Meltem Gümüşay Topkara¹

ÖZET:

Astım tanısı ile izlenen çocuklarda atopinin astım şiddeti ve kontrolü üzerine etkisi

Amaç: Astım çocukluk çağıında dünyada en sık görülen kronik havayolu inflamatuvar hastalıklarından biridir. Atopi varlığında astım şiddeti ve kontrolünün değişiklikler gösterdiği ileri sürülmektedir. Biz bu çalışmada astım tanısı ile izlenen çocuklarda atopinin astım şiddeti ve kontrolü üzerine etkisini inceledik.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında alerji ve çocuk göğüs hastalıkları kliniğinde astım tanısı ile izlenen yaşları 6-17 yıl arasında olan olgular alındı. Tüm olguların demografik ve klinik özellikleri kayıt altına alındıktan sonra astım şiddeti belirlendi ve astım kontrol testi (AKT) uygulandı. Atopi varlığını belirlemek üzere IgE düzeyleri, deri prik testi ve inhalan panel testi sonuçları kayıt altına alındı. Olguların deri prik testi, IgE yüksekliği ve inhalan panel pozitifliği ile astım kontrol düzeyi ve astım şiddeti kıyaslandı.

Bulgular: Çalışma 60'i (%56.6) erkek, 46'sı (%43.0) kız olmak üzere toplam 106 hasta ile yapıldı. Yaş ortalaması 11.2±2.7 yıl idi. Atopi varlığı ile astım kontrol düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. (p=0.764). Ağır persistan astımlı vakalarda IgE yüksekliği, cilt testi ve inhalan panel pozitifliği anlamlı olarak yüksekti (p=0.022).

Sonuç: Atopi varlığı ile astım kontrol düzeyi arasında bir ilişki saptanmazken atopi varlığı ile astım şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptadık.

Anahtar kelimeler: Astım kontrol testi, astım şiddeti, deri prik testi, inhalan panel

ABSTRACT:

The effect of atopy on asthma severity and asthma control in children with asthma

Objective: Asthma is the most common chronic inflammatory disease of airways in children worldwide. It was speculated that in the presence of atopy, asthma severity and control show alteration. In this study we aim to investigate the association between atopy and asthma control and asthma severity.

Material and Methods: Children between 6-17 years of age with diagnosis of persistent asthma, being followed in pediatric allergy and pulmonology clinics between November 2015 and January 2016 were involved. At enrollment, sociodemographic and asthmatic characteristics were investigated and asthma severity were determined and asthma control test (ACT) were administered. In order to determine the presence of atopy, the IgE levels, skin prick test and inhalant panel tests were obtained from the records. The IgE levels, skin prick tests, and inhalant panel tests were compared to asthma severity and asthma control.

Results: Out of 106 patients, 60 (56.6%) were male and 46 (43.0%) were female. The mean age was 11.2±2.7 years. There was no association between the presence of atopy and asthma control (p=0.764). The serum IgE levels, skin prick tests and serum specific inhalant allergens were significantly high in patients with severe persistent asthma (p=0.022).

Conclusion: There is an association between the presence of atopy and asthma severity but there is no association between the presence of atopy and asthma control.

Keywords: Asthma control test, asthma severity, skin prick test, inhalant allergen

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2017;51(1):56-62



Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Fatma Yavuzylmaz,
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul - Türkiye

E-mail / E-posta:
fatma_yavuzylmaz@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
10 Ağustos 2016 / August 10, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance:
30 Kasım 2016 / November 30, 2016

GİRİŞ

Astım, solunum yollarında birçok hücre ve medi-atörün katıldığı kronik inflamasyona bağlı bronşlarda farklı şiddette daralmalar sonucu tekrarlayan hışıltı, öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı epizodlarıyla karakterize solunum yollarının aşırı duyarlılığıdır (1). Çocukluk çağı astımında atopi, immünopatogeneze ve hastalığın şiddetinde önemli bir role sahiptir. Literatürde inhalen alerjenlere karşı cilt testi pozitifliği, artmış astım şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (2-13). Buna karşın atopi varlığının astım kontrolünü etkilemediğini ileri süren yayınlar da mevcuttur (14,15). Biz bu çalışmada atopi varlığı ile astım şiddeti ve kontrol düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemeyi planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları ve Çocuk Allerji polikliniğinde Kasım 2015 ve Ocak 2016 tarihleri arasında takip edilen, Amerikan Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı (NAEPP) rehberine göre astım tanısı alan 6-17 yaş arası 106 hasta çalışmaya alındı. Olguların hasta takip formu ile demografik ve astım klinik özellikleri kayıt altına alındıktan sonra yaşa uygun astım kontrol testi (AKT) uygulandı. Astım tanısı dışında başka bir kronik hastalığı (kistik fibroz, bronkopulmoner displazi, tüberküloz, intratorasik hava yollarında daralmaya neden olan konjenital malformasyon, primer siliyer diskinezi, immün yetmezlik sendromları, konjenital kalp hastalığı) olduğu tespit edilen olgular çalışmaya alınmadı.

Hasta takip formunda yaş, cinsiyet, boy, kilo ve evde sigara maruziyeti, grip aşısı, allerjik rinit varlığı, ailede atopi öyküsü gibi demografik özellikleri sorgulandı. Olguların total IgE düzeyi, eozinofili, spesifik inhalen alerjen varlığı, deri prik testi sonuçları kayıtlardan tarandı. Astım şiddeti, astım kontrolü ve astım tedavisi kayıt altına alındı.

Çalışmamızda hastaların astım şiddeti ve kontrolü 2007 NAEPP rehberine göre değerlendirildi (16). Astım tanısı alan düzenli tedavi kullanan hastalar son 4-8 haftadaki yakınmalarının durumu göz önüne

alınarak, NAEPP rehberine göre intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan astım olarak sınıflandırıldı. Astım kontrol testi, Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği yapılmış kolay uygulanabilen bir ankettir (17,18). Yaş gruplarına göre 4-11 yaş ve ≥ 12 yaş çocuklara yapılmak üzere 2 ayrı test mevcuttur. AKT 4-11 yaş çocuklar için: Son 4 haftadaki astım semptomları değerlendirilir. Çocuklar ilk 4 soruya kendileri cevap verirken, çocuğun bakımından sorumlu kişi ise son 3 soruya cevap vermektedir. Çocuk soruları, üzgün bir suratla gülümseyen bir surat arasında değişen cevap skalasını kullanarak cevaplanmaktadır. En yüksek puan 27, en düşük puan 0'dır. Toplamda 19 puan ve altında puanı olan hastaların astımı kontrolsüz, 20 puan ve üzeri puanı olan hastaların astımı kontrollü olarak kabul edilmiştir. AKT 12 yaş ve üstü çocuklar için: Kendi kendine uygulanabilen, 1'den 5'e kadar puanlanan, 5 sorudan oluşan bir testtir. En yüksek puan 25, en düşük puan 5 olarak alınır. Elde edilen skorda 25 puan hastalığın tam kontrolde, 20-24 puan hastalığın kısmi kontrolde, 19 ve altında puan hastalığın kontrolde olmadığını gösterir.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişken normal dağılım koşulunu sağlamadığından bağımsız iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile ikiden çok grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri Mann Whitney U testi ile yapıldı Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Sayısal değerler arasındaki ilişkiler parametrik test koşulu sağlamadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları Ki Kare Analizi ile test edildi. Koşulların sağlanmadığı durumlarda Monte Carlo Simülasyonu uygulandı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo-1'de gösterilmektedir. Çalışma 46'sı (%43) kız, 60'i (%56.6) erkek olmak üzere

Tablo-1: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

		Ort±SD (Min-Maks)	
Yaş (yıl)		11.2±2.7 (6-17)	
		n	%
Cinsiyet	Erkek	61	57.0
	Kız	46	43.0
VKİ	Zayıf	9	8.3
	Normal	82	77.1
	Fazla kilolu	12	11.5
	Obez	3	3.1
Son 1 yılda atak	Var	66	62.0
Sigara maruziyeti	Var	59	55.3
Astım şiddeti	Hafif persistan	45	42.5
	Orta persistan	48	45.3
	Ağır persistan	13	12.3
Grip aşısı	Var	5	4.7
Alerjik rinit	Var	46	43.8
Ailede atopi	Var	43	40.0
Tedavi	İKS	9	8.5
	İKS+LABA	1	0.9
	İKS+montelukast	53	50.0
	İKS+LABA+montelukast	43	40.6
Nazal steroid	Var	64	60.6

toplam 106 olgu ile yapıldı. Olguların yaşları 6 ile 17 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 11.2±2.7 yıl idi. Olguların vücut kitle indeksi (VKİ) yorumuna göre 9'u (%8.3) zayıf, 82'si (%77.1) normal kilolu, 12'si (%11.5) fazla kilolu, 3'ü (%3.1) ise obez idi. Olguların 59'unda (%55.3) evde sigara maruziyeti, 43'ünde (%40.0) ailede atopi öyküsü mevcuttu. Olguların 45'i (%42.5) hafif persistan, 48'i (%45.3) orta persistan, 13'ü (%12.3) ağır persistan astım olarak değerlendirildi. Vakaların 66'sında (%62.0) son 1 yıl içinde en az 1 kez hışıltılı atak, 46'sında (%43.8) alerjik rinit öyküsü gözlenmekteydi. Sadece 5 (%4.7) olgu grip aşısı olduğunu bildirdi. Astım tedavileri incelendiğinde 9 (%8.5) olgu sadece inhale kortikosteroid (İKS), 1 (%0.9) olgu İKS+ uzun etkili inhale beta agonist (LABA), 53 (%50.0) olgu İKS+montelukast, 43 (%40.6) olgu ise İKS+LABA+montelukast tedavisi almaktaydı. Olguların 64'ü (%60.6) nazal steroid tedavisi almaktaydı.

Çalışmaya alınan olguların alerji testi sonuçları Tablo-2'de gösterilmektedir. Vakaların 29'unda (%27.5) eozinofili, 59'unda (%55.6) total IgE yüksekliği, 64'ünde (%60.0) inhalen panel pozitifliği, 71'inde (%66.9) deri prik testi pozitifliği gözlemlendi.

Tablo-2: Olguların Alerji Testi Sonuçları

		n	%
Eozinofili	Var	29	27.5
Total IgE	Var	59	55.6
İnhalen panel	Poz.	64	60.0
Deri prik testi	Poz.	71	66.9
Toz alerjisi	Var	66	62.3
Kedi-köpek alerjisi	Var	23	22.1
Mantar	Var	2	2.6
Polen alerjisi	Var	10	9.1

Deri prik testi sonuçlarında vakaların 66'sında (%62.3) toz, 23'ünde (%22.1) kedi-köpek, 2'sinde (%2.6) inhalen mantar, 10'unda (%9.1) polen alerjisi saptandı.

Olguların demografik ve astım klinik özellikleri ile astım kontrol düzeyi arasındaki ilişki Tablo-3'te incelenmektedir. Astım kontrol düzeyi ile cinsiyet, VKİ, sigara maruziyeti, astım şiddeti, grip aşısı olma durumu, eozinofili, alerjik rinit varlığı, ailede atopi varlığı ve total IgE yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki gösterilememektedir ($p>0.05$). Buna karşın astımı kontrol altında olmayan olguların son 1 yılda en az 1 kez hışıltılı atak geçirme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır ($p=0.007$).

Tablo-3: Demografik ve Klinik Özelliklere göre AKT Yorumunun Karşılaştırması

		AKT yorum						p
		Kontrol altında değil		Kısmi kontrol		Kontrol altında		
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	51	58.0	5	45.4	4	57.1	0.929
	Kız	37	42.0	6	54.6	3	42.9	
VKİ	Zayıf	8	8.6	1	9.1	0	0.0	0.586
	Normal	66	75.3	9	81.8	7	100	
	Fazla kilolu	12	13.6	0	0.0	0	0.0	
	Obez	2	2.5	1	9.1	0	0.0	
Son 1 yılda atak	Var	63	69.8	3	16.7	0	0.0	0.007
Siğara maruziyeti	Var	54	55.8	5	57.1	0	0.0	0.830
Astım şiddeti	Hafif persistan	35	39.8	5	41.7	5	83.3	0.429
	Orta persistan	41	46.6	6	50.0	1	16.7	
	Ağır persistan	12	13.6	1	8.3	0	0.0	
Grip aşısı	Var	4	4.5	1	8.3	0	0.0	0.632
Eozinofili	Var	17	20.5	4	33.3	8	66.7	0.052
Alerjik rinit	Var	36	41.4	4	36.4	6	85.7	0.073
Total IgE	Yüksek	50	54.1	5	50.0	7	100	0.228
Ailede atopi	Var	36	38.8	5	45.5	3	50.0	0.739

Tablo-4: Demografik ve Klinik Özelliklere göre Astım Şiddetinin Karşılaştırması

		Astım Şiddet						p
		Hafif persistan		Orta persistan		Ağır persistan		
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	27	60.0	25	52.1	9	69.2	0.491
	Kız	18	40.0	23	47.9	4	30.8	
VKİ	Zayıf	5	10.5	3	6.5	1	8.3	0.237
	Normal	34	78.9	39	86.0	8	58.3	
	Fazla kilolu	3	5.3	5	11.1	4	33.3	
	Obez	3	5.3	1	2.2	0	0.0	
	Var	27	60.0	30	63.6	8	62.5	
Siğara maruziyeti	Var	30	67.6	24	51.3	4	33.3	0.096
Grip aşısı	Var	1	2.2	4	8.3	0	0.0	0.343
Eozinofili	Var	10	21.7	13	27.3	5	40.0	0.648
Alerjik rinit	Var	19	41.9	19	39.6	8	61.5	0.395
Total IgE	Var	28	62.5	19	42.2	10	76.9	0.041
Ailede atopi	Var	15	33.3	22	45.7	5	41.7	0.496

Olguların demografik ve astım klinik özellikleri ile astım şiddeti arasındaki ilişki Tablo-4'te incelenmektedir. Astım şiddet düzeyi ile cinsiyet, VKİ, son 1 yılda en az 1 kez hışıltılı atak geçirme, siğara maruziyeti, grip aşısı olma durumu, eozinofili, alerjik rinit varlığı, ailede atopi varlığı arasında anlamlı bir ilişki gösterilememektedir ($p>0.05$). Ağır persistan astımı olan olguların total IgE düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır ($p=0.041$).

Olguların alerji testleri ile astım kontrol düzeyi arasındaki ilişki Tablo-5'te verilmektedir. Astım kontrol düzeyi ile inhalen panel pozitifliği, deri prik testi

pozitifliği, toz alerjisi, kedi-köpek alerjisi ve mantar alerjisi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememektedir ($p>0.05$). Astımı kontrol altında olan olgularda anlamlı oranda polen alerjisi saptanmakla beraber olgu sayısı çok azdır ($p=0.024$).

Olguların alerji testleri ile astım şiddeti arasındaki ilişki Tablo-6'da incelenmektedir. Astım şiddeti ile inhalen panel ve deri prik testi pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki gösterilmektedir ($p<0.05$). Ağır astımı olan olguların inhalen panel pozitifliği ve deri prik testi pozitifliği, anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır ($p=0.022$, $p=0.028$).

Tablo-5: Hastaların Allerji Testi Sonuçlarının AKT Yorumu ile Karşılaştırması

		AKT yorum						p
		Kontrol altında değil		Kısmi kontrol		Kontrol altında		
		n	%	n	%	n	%	
İnhale panel	Var	50	58.0	7	58.3	7	100	0.228
Cilt testi	Var	58	66.1	6	50.0	7	100	0.107
Toz alerjisi	Var	55	62.9	6	50.0	5	71.4	0.753
Kedi-köpek alerjisi	Var	19	21.0	1	12.5	3	42.9	0.409
Mantar	Var	2	3.2	0	0.0	0	0.0	1.000
Polen alerjisi	Var	6	6.5	0	0.0	3	42.9	0.024

Tablo-6: Hastaların Alerji Testleri ve Astım Şiddetinin Karşılaştırması

		Astım Şiddet						p
		Hafif persistan		Orta persistan		Ağır persistan		
		n	%	n	%	n	%	
İnhale panel	Poz	27	60.5	25	50.0	12	92.3	0.022
Cilt testi	Poz	29	64.4	30	62.5	12	92.3	0.028
Kedi-köpek alerjisi	Var	9	18.8	11	22.9	3	22.2	0.915
Mantar	Var	0	0.0	2	5.7	0	0.0	0.609
Polen alerjisi	Var	7	15.6	3	5.7	0	0.0	0.374

TARTIŞMA

Astım, hayatı fiziksel, emosyonel ve sosyal açılardan etkileyen, çocukluk çağının en sık görülen kronik alt solunum yolu hastalığıdır. Astım, mortalite açısından düşük niteliğe sahip olsa da, morbidite ve kronisite açısından yüksek öneme sahiptir (19,20). Çocukluk çağı astımında atopinin immünopatogeneze ve hastalığın şiddetinde önemli bir rolü vardır (21). Atopi varlığı ile astım şiddeti ve kontrol düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkili olup biz de çalışmamızda atopi varlığı ile astım kontrol düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptamamıza rağmen ağır astımlı olgularda IgE düzeyini, deri prik testi pozitiflik oranını ve inhalen alerjen varlığını anlamlı olarak yüksek bulduk.

Astım kontrol düzeyi ile atopi varlığı arasında ilişkiyi inceleyen çalışmaların bir kısmında atopi varlığının astım kontrolünü etkilemediği ileri sürülmektedir (14,15). Buna karşın Schwindt ve arkadaşları, 114 astım tanılı hastanın 8 haftalık izlem sürecinde total ve spesifik inhalen alerjen duyarlılığı artışı ile astım kontrol düzeyinde azalma saptamıştır (22). Çalışmamızda atopi varlığı ile astım kontrol düzeyi arasında bir ilişki saptamadık. Astım kontrol

altında olan grupta polen alerjisi anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ancak örneklem sayısı oldukça düşüktür.

Çalışmamızla uyumlu olarak astım hastalarının yaklaşık üçte ikisinde pozitif deri prik testi ve serum spesifik Ig E seviyeleri ile saptanan solunumsal alerjen duyarlanması mevcuttur (23). Literatürde atopi varlığının düşük akciğer fonksiyonu, astım şiddeti ve yoğun astım ilacı kullanımı ile ilişkili olduğu ileri süren pek çok çalışma mevcuttur (2-8). Arroyave ve arkadaşlarının 546 adolesan üzerinde yaptıkları bir çalışmada atopi varlığının astım kontrolü üzerine bir etkisi olmadığı buna karşın astım şiddetinde artış saptandığı ileri sürülmektedir (24). Morphew ve arkadaşlarının 2-18 yaş arası 1627 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada ise inhalen alerjen duyarlılığı ve deri prik testi pozitifliği ile astım şiddeti arasında ilişki saptanmış; buna karşın cilt testi pozitif olan vakalar arasında iyi kontrollü astım oranı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (25). Castro Rodriguez ve ark.'nın 237 astım tanılı çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada atopik astımlı vakalarda son bir yıl içinde acil servis başvurusu ve oral kortikosteroid kullanımına yol açan ciddi ataklarla ilişkili olduğu bulunmuştur (7). Wever ve ark.'nın çalışmasında inhalen alerjen duyarlılığı-

nın tekrarlayan ataklarla ilişkili olduğu saptanmıştır (4). Gürkan ve ark.'nın çalışmasında deri prik testinde ev tozu, kedi köpek alerjisi pozitifliğinin ağır persistan astım riskini artırdığı saptanmıştır (5). Çalışmamızda astım şiddeti ile deri prik testi, inhalen panel pozitifliği ve IgE yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık. Ağır persistan astım olgularında deri prik testi pozitiflik, inhalen panel pozitiflik ve yüksek IgE oranını anlamlı olarak yüksek bulduk.

Yakın zamanda yayınlanan 5-17 yaş arası 832 çocuk üzerinde yapılmış bir çalışmada atopi varlığının düşük akciğer fonksiyonu, astım şiddeti ve yoğun

astım ilacı kullanımı ile ilişkili olduğu buna karşın obesitenin astım şiddeti ile bir ilişkisinin olmadığı ileri sürülmektedir (26). Çalışmamızda benzer şekilde obezite ile astım şiddeti ve kontrolü arasında bir ilişki saptamadık.

Çalışmamızı sınırlayan faktörler sırasıyla, olgulara solunum fonksiyon testi yapılmamış olması, kliniğimizde takip ettiğimiz astımlı olgular genel astımlı popülasyonu temsil etmeyebilir ve örneklem sayısı sayılabilir.

Sonuç olarak, atopi varlığının astım şiddetini artırdığını ancak astım kontrol düzeyi ile bir ilişkisi olmadığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Umut S, Saryal S. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Toraks Dergisi 2010; 11: 1-15.
2. Zimmerman B, Feanny S, Reisman J, Hak H, Rashed N, McLaughlin FJ, et al. Allergy in asthma. I. The dose relationship of allergy to severity of childhood asthma. J. Allergy Clin Immunol 1988; 81: 63-70. [CrossRef]
3. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. N Engl J Med. 1997; 336: 1356-63. [CrossRef]
4. Wever-Hess J, Kouwenberg J, Duiverman E, Hermans J, Wever A. Risk factors for exacerbations and hospital admissions in asthma of early childhood. Pediatric pulmonology 2000; 29: 250-6. [CrossRef]
5. Gürkan F, Davutog Lu M, Bilici M, Sincar N, Haspolat K. Pulmonary functions in atopic and nonatopic asthmatic children. Allergol immunopathol (Madr) 2002; 30: 70-3. [CrossRef]
6. Carroll WD, Lenney W, Child F, Strange RC, Jones PW, Whyte MK, et al. Asthma severity and atopy: how clear is the relationship? Arch Dis Child 2006; 91: 405-9. [CrossRef]
7. Castro-Rodriguez JA, Ramirez AM, Toche P, Pavon D, Perez MA, Girardi G, et al. Clinical, functional and epidemiological differences between atopic and nonatopic asthmatic children from a tertiary care hospital in a developing country. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98: 239-44. [CrossRef]
8. Sarpong SB, Karrison T. Skin test reactivity to indoor allergens as a marker of asthma severity in children with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 80: 303-8. [CrossRef]
9. Schwartz J, Weiss ST. Relationship of skin test reactivity to decrements in pulmonary function in children with asthma or frequent wheezing. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 2176-80. [CrossRef]
10. Gruber W, Eber E, Steinbrugger B, Modl M, Weinhandl E, Zach M. Atopy, lung function and bronchial responsiveness in symptom-free paediatric asthma patients. Eur Respir J 1997; 10: 1041-5. [CrossRef]
11. Nelson HS, Szeffler SJ, Jacobs J, Huss K, Shapiro G, Sternberg AL. The relationships among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and bronchial hyperresponsiveness in the Childhood Asthma Management Program. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 775-85. [CrossRef]
12. Naqvi M, Choudhry S, Tsai HJ, Thyne S, Navarro D, Nazario S, et al. Association between IgE levels and asthma severity among African American, Mexican, and Puerto Rican patients with asthma. J Clin Immunol 2007; 120: 137-43. [CrossRef]
13. Sears M, Burrows B, Herbison G, Holdaway M, Flannery EM. Atopy in childhood. II. Relationship to airway responsiveness, hay fever and asthma. Clin Exp Allergy 1993; 23: 949-56. [CrossRef]
14. Ponte EV, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Franco R, Cruz AA. Atopy is not associated with poor control of asthma. J Asthma 2012; 49: 1021-6. [CrossRef]
15. Coban H, Aydemir Y. The relationship between allergy and asthma control, quality of life, and emotional status in patients with asthma: a cross-sectional study. Allergy Asthma Clin Immunol 2014; 10: 67. [CrossRef]
16. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. (NIH publication no. 08-4051). www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm (10 Ekim 2015).
17. Sekerel BE, Soyer OU, Keskin O, Uzuner N, Yazicioglu M, Kiliç M, et al. The reliability and validity of Turkish version of Childhood Asthma Control Test. Qual Life Res 2012; 21: 685-90. [CrossRef]
18. Uysal MA, Mungan D, Yorgancıoğlu A, Yıldız F, Akgün M, Gemicioglu B, et al. Turkish Asthma Control Test (TACT) Study Group. The validation of the Turkish version of Asthma Control Test. Qual Life Res 2013; 22: 1773-9. [CrossRef]
19. Global Strategy For Asthma Management and Prevention. GINA, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA Report 2015. (9 Ekim 2015)
20. Türk Toraks Derneği Astım Tanı Ve Tedavi Rehberi. Çocuk Astımı Tanı Ve Tedavi: Türk Toraks Derneği (TTD). 2014; 67-83.
21. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, Custovic A, Diamant Z, Hamelmann E, Heffler E, Kalayci O, Saglani S, Sergejeva S, Seys S, Simpson A, Bjermer L. Allergy in severe asthma. Allergy 2017; 72: 207-20.
22. Schwindt CD, Tjoa T, Floro JN, McLaren C, Delfino RJ. Association of atopy to asthma severity and medication use in children. J Asthma 2006; 43: 439-46. [CrossRef]
23. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. N Engl J Med 1989; 320: 271-7. [CrossRef]

24. Arroyave WD, Rabito FA, Carlson JC, Sever ML, Lefante J. Asthma severity, not asthma control, is worse in atopic compared with nonatopic adolescents with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 116: 18-25. [CrossRef]
25. Morphey T, Kwong KY, Yang B, Galant S. The relationship of aeroallergen sensitization phenotypes to asthma control in primarily Hispanic asthmatic children. *J Asthma* 2014; 51: 253-9. [CrossRef]
26. Lu KD, Phipatanakul W, Perzanowski MS, Balcer-Whaley S, Matsui EC. Atopy, but not obesity is associated with asthma severity among children with persistent asthma. *J Asthma* 2016; 4: 1-8. [CrossRef]