

# Astım ve stres arasındaki ilişkiler

Zafer Kartaloğlu (\*)

## ÖZET

Astımlı hastalarda, psikopatolojilerin genel topluma göre daha yaygın olarak görüldüğü bildirilmiştir. Astım ve psikolojik faktörler arasındaki ilişkinin karmaşık olabileceği ileri sürülmektedir. Astmatik tepkinin çeşitli komponentlerinin oluşmasında beynin rolü olduğu belirlenmiştir. Astmatiklerdeki psikiyatrik hastalıkların farmakolojik tedavisi bu hastalarda yaşam kalitesini iyileştirebilmektedir. Astımda psikolojik tedavi girişimlerinin rolü hakkında henüz yeterli kanıt yoktur. Bu konuda, daha geniş, iyi kurgulanmış ve randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** *Anksiyete, astım, depresyon, psikoloji, stres*

## SUMMARY

### Relations between asthma and stress

It has been reported that psychopathologies are more common in patients with asthma than in the general population. It has been suggested that the relationship between asthma and psychological factors may be complex. It has been determined that brain has a role of in modulating various components of asthmatic response. Pharmacological treatment of psychiatric diseases in asthmatics may improve the quality of life in these patients. There has not yet been adequate evidence about the role of psychological therapeutic interventions in asthma. Larger, well-conducted and randomized trials are required in this area.

**Key words:** *Anxiety, asthma, depression, psychology, stress*

## Giriş

Bronşiyal astım, çevresel, alerjik, enfeksiyöz ve psikolojik faktörlerin etkili olduğu multifaktöryel ve kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Astımla ilgili çevresel, alerjik ve enfeksiyöz nedenler çok iyi araştırılmış olup, psikolojik etkenler üzerine araştırmalar son yıllarda yoğunlaşmaya başlamıştır. Ancak, sosyal çevre ve emosyonel faktörlerin bu hastalıkla ilişkisi çok eskilere dayanmaktadır. Sir William Osler 1903'de, astımı "nörotik duygulanım" olarak tanımlamış ve hastalığa "astım nevroza" adını vererek, pür psikojenik hastalık olarak kabul etmiştir. Yirminci yüzyılın başlarında astım bir psikosomatik hastalık olarak düşünülüyordu. Psikanalist Freud ise astımı "bastırılmış arzular" ve "şuursuz çatışmaların sembolik ekspresyonu" olarak tanımlamıştır. 1930'larda özel bazı "duygulanım deneyimleri"nin şiddetlenmiş solunumsal tepkileri ortaya çıkardığı ve aynı deneyimler tekrarlandıkça tepkinin de arttığı fikri kabul ediliyordu. 1960'lı yıllarda tıp kitaplarında "psikolojik etkenlerin astımlılarda etkili olduğu, hastalığı başlatmamakla beraber astımın devam etmesinden sorumlu olduğu" yazıyordu (1). 1972'de inhaler steroidlerin kullanılmaya başlamasıyla beraber hastalığın da modern tedavisi başladı ve inflamasyon-antiinflamatuvar tedavi kavramları gelişti. Bu arada astımın psikososyal yönüne ilgi azaldı ve bu konular hem hastalar, hem de doktorlar tarafından ihmal edilmeye başlandı. Ancak son yıllarda, "tedaviye uyum", "brittle astım" ve "ölümcül astım" kavramları ortaya çıkınca hastalığın psikolojik yönü tekrar gündeme geldi.

Bu derlemenin ilk bölümünde astım ile psikolojik faktörler arasındaki etkileşimler ele alınacak, epidemiyolojik veriler, semptom-hastalık algısı ve stresin oluşturduğu fizyopatolojik değişiklikler değerlendirilecektir. İkinci bölümde astım ve psikiyatrik hastalıklardan; depresyon, panik atak ve anksiyete arasındaki ilişkiler gözden geçirilecek ve son bölümde de farmakolojik-nonfarmakolojik tedavi yaklaşımlarının as-

\*GATF Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi

**Aynı basım isteği:** Dr. Zafer Kartaloğlu, GATF Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi, Tıbbiye Caddesi, Üsküdar, İstanbul  
E-mail: zkartaloglu@gmail.com

Makalenin geliş tarihi: 28.05.2009 • Kabul tarihi: 01.08.2011

tım ve stres üzerine yararları olup olmadığı konusu anlatılacaktır.

#### *Astım ve psikolojik faktörler arasındaki ilişkiler*

**Epidemiyoloji:** Astımlı hastalarda, genel topluma göre psikolojik stres ve buna bağlı psikopatolojilerin görülme oranı yüksek bulunmuştur (2). Bu hastalarda bulunan psikososyal etkenlerin, psikopatoloji ortaya çıkarması, beklenen bir durum olarak düşünülmektedir. Atopik hastalarda depresyon, anksiyete gibi hastalıkların atopik olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve öte yandan depresif bozukluğu olanlarda da IgE ilişkili alerjik hastalıkların gelişme riskinin fazla olduğu görülmüştür (3).

Astımlı gençler ve kadınlarda psikolojik strese rastlanma oranı da yüksek olarak bulunmuştur (4). Astmatik çocuklarda psikolojik sorunların sık olduğu (%69), davranış problemleri, anksiyete, depresyon ve emosyonel problemlere daha sık rastlandığı belirlenmiştir (5). Çocukluk çağında yaşanan zorluklar ve erken yaşlarda başlayan depresyon/anksiyete bozukluğunun ileri yaşlarda astım ortaya çıkışı ile ilişkili olduğu görülmüştür (6). Çok merkezli, çok uluslu (17 ülke, 42697 hasta) bir araştırmada mental bozuklukların genel topluma göre astımlılarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (7). Astımlılarda görülen mental bozukluklar fiziksel değişikliklere yol açabileceğinden, klinisyenler bu konularda daha dikkatli olmak ve gereken durumlarda hastaları bu açıdan da değerlendirmek zorundadırlar.

**Astımlılarda semptom algılaması ve hastalık kontrol algısı:** Psikolojik etkenler, hastalarda uyarı algısı arasındaki ilişkiyi anlamlı bir şekilde etkileyebilmektedir. Anksiyeteli hastaların solunumsal uyarılara karşı daha yüksek duyarlılık gösterdikleri saptanmıştır. Astımlı hastalarda semptom yoğunluğunun, gelişen bronkospazma bağlı olmayıp, hastanın içsel algı karakteristiğine bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Semptom algısı yüksek olan astımlıların daha çok ilaç kullanmaya ve dolayısıyla daha fazla yan etki görülme riskine ve daha fazla sağlık harcamaları yapmaya eğilimli oldukları görülmüştür. Semptom algısı az olan astımlılarda ise hastalığın tedavisiz kalma ve akut-hayatı tehdit eden ciddi ataklar geçirme riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir (8).

“Hastalık Kontrol Algısı” ise hastaların hastalıklarını kontrol edebilmeleri hakkındaki inançlarını göstermektedir. Astımlılarda bu algının değerlendirilmesi ‘algı kontrol anketleri’ ile yapılabilmektedir. Hastanede yatan 865 astımlı hastaya taburcu olduktan sonra astım kontrol algısı anketi uygulanmış, sonuçta; kontrol algısı yüksek olanların daha iyi sağlık koşullarına sahip olduğu, yaşam kalitesinin yüksek,

acil başvuru ve hastaneye yatış oranlarının da düşük olduğu bulunmuştur (9). Buradan hareketle hastalarda kontrol algısını artıracak yöntemlerin araştırılması gerektiği ileri sürülmektedir.

**Stresin yol açtığı fizyopatolojik değişimler:** Psikolojik stres insan vücudunda, sinir sistemi, endokrin sistem, immün sistem gibi pek çok sistemi etkilemektedir. Bu etkileşimler de dolaylı, ya da doğrudan astım hastalığı üzerine etkili olmaktadır.

Bilindiği gibi stres, adrenomedüller sistem ve hipotalamik-pitüiter-adrenokortikal (HPA) aksı aktive ederek adrenalin-noradrenalin ve kortizol salınımında artışa yol açmaktadır. Olumsuz emosyonel tepkiler HPA aksının düzgün çalışmasını engellemektedir. Özellikle kronik stres HPA aksının duyarsızlaşmasına neden olarak kortizol sekresyonunun azalmasına ve dolayısıyla inflamatuvar sitokinlerin miktarının yükselmesine zemin hazırlamaktadır (10). Buradan hareketle kronik stresin astımlılarda inflamasyona katkısı olduğu söylenebilir.

Stresin otonom sinir sistemi üzerinde oluşturduğu etkiyle bronşlarda, sempatik ve parasempatik sinirlerden çeşitli nörotransmitter ve nöropeptidler salınmaktadır. Parasempatik sistem, vagus siniri vasıtasıyla bronş düz kasları ve submukozal glandları etkilemektedir. Bu sistemin uyarılması bronkospazmı doğurmaktadır. Strese yüksek vagal aktivasyon cevabı gösteren astımlı çocuklarda “metakolin challenge” testinde daha fazla bozulma olduğu görülmüştür (11). Sempatik (adrenerjik) sistem, bronş düz kaslarını etkilememekle beraber, submukozal glandlar, bronş kan damarları ve hava yolu gangliyonlarını etkilemektedir. Bu sistem alfa ve beta reseptörler üzerinden etki göstermektedir. Bu reseptörlerin çalışması adrenal medulladan salınan adrenalin-noradrenalin ile düzenlenmekte, strese bağlı sempatik sistem aktive olduğunda bronkomotor tonüs değişebilmektedir. Beta agonist etkili olan mediyatörlerin salınımı sonucunda bronş düz kasları gevşer. Akut psikolojik stres katekolaminlerin dolaşımında hızlı artışına neden olduğu için bronkodilatasyona yol açabilmektedir. Ancak strese bağlı otonom sinir sistem cevabı daha karmaşık ve değişkendir. Akut stres sonlanır sonlanmaz, adrenalin ve noradrenalin hızla düşmekte, normal veya normalin altına inmektedir. Bu nedenle başlangıçtaki bronkodilatör etki sonra hızla ortadan kalkmakta, hatta denge bronkospazm lehine doğru kayabilmektedir.

Parasempatik-sempatik sistem dengesi kişiden kişiye değişmektedir. Bazen parasempatik sistem baskın olabilmektedir. Bu tip insanlar stres sonucu bronkospazm gelişmesi yönünden daha risklidirler. Ancak sempatik sistem aktivasyonunda artış da astım

semptomlarının gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Dolaşımdaki adrenalin-noradrenalin düzeyi arttığına, immün parametreler değiştiği için inflamasyon gelişimi kolaylaşmaktadır. Sonuç olarak, psikolojik stres, otonom sinir sisteminde ve bronşlarda inflamasyonda rol oynayan pek çok hormon, nörotransmitter ve nöropeptidleri etkilemektedir (12).

Stres, immün hücreleri de etkileyerek immüniteyi değiştirebilmekte ve sitokinlerin üretimini etkileyebilmektedir. Ancak, her bireyde stres aynı etkiyi oluşturmamakta, bireysel farklılıklar görülebilmektedir. Laboratuvar şartlarında yapılan stres çalışmalarında immün değişikliklerin herkeste meydana çıkmadığı görülmüştür. İmmün sistemde ortaya çıkan değişikliklerin bireylerde enfeksiyonlara karşı direncin azalmasına neden olduğu ve dolayısıyla stresin solunum yolu enfeksiyonları için risk faktörü olabileceğini düşündüren çalışmalar da vardır (12). Bilindiği gibi solunum yolu enfeksiyonları astım atağını tetikleyebilmektedir.

#### *Astım ve depresyon*

**Çevresel faktörlerin rolü:** Astım kronik fiziksel bir hastalık olmasına karşın, depresif bozukluklar ile ilişkisi pek çok araştırmada saptanmıştır. Bu iki hastalığın potansiyel olarak ortak fizyopatolojik özellikleri olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (13). Genetik ve çevresel faktörler bu iki hastalığın birlikteliğini etkileyebilmektedir. Finlandiya’da ikizler üzerinde yapılan çalışmalarda, astım ve depresyon arasında genetik bir ilişki olduğu, atopik hastalık prevalansı ile depresif semptomlar arasındaki ilişkiden hareketle ileri sürülmüştür. Astımlı çocukların anne/baba ve akrabalarında depresif bozukluk prevalansının yüksek olduğuna dair veriler de bulunmaktadır (14).

Epidemiyolojik çalışmalarda, özellikle kadınlarda obezite ile astım arasında ilişki olduğu bulunmuş, aynı şekilde obezlerde depresif bozukluk gelişme riskinin de yüksek olduğu gösterilmiştir. Obezite ve depresyon HPA aksını ve immün sistemi etkilediği için astımla ortak patojenik faktörlerin olması beklenmektedir (15).

Gebelikte sigara kullanımının hem astım, hem de depresif bozukluk riskini artırdığı bildirilmiştir. Sigaranın fetal solunum sistemine, akciğer cAMP düzeyi ve PDE4 (fosfodiesteraz 4) aktivitesine etki ederek bu sonucu oluşturabileceği düşünülmektedir. Ayrıca sigaranın kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar etkilerine direnç gelişimini kolaylaştırdığı saptanmıştır (16).

**Astım ve depresyonda ortak biyokimyasal belirteçler:** Bazı sitokinlerin hem astım, hem de depresyonda rol oynadıkları ve yükseldiklerine dair kanıtlar

**Tablo I. Astım ve depresyonda saptanan ortak biyokimyasal belirteçler**

- 1- Siklooksijenaz (COX2)
- 2- Prostaglandin E2 (PGE2)
- 3- Fosfodiesteraz E4 (PDE4)
- 4- Nükleer faktör-κB
- 5- Histamin

bulunmuştur (Tablo I). Bu durumun bu hastalıklara özgü spesifik bir ilişkiden mi kaynaklandığı, yoksa basit bir inflamatuvar sürecin sonucunda mı ortaya çıktığı konusu çok net değildir.

Alerjinin gelişmesinde önemli rol oynayan T Helper 1-T Helper 2 (Th1-Th2) denge değişikliği depresif bozukluklarda da araştırılmış ve bu dengenin depresyonda da tıpkı alerjide olduğu gibi Th2 lehine bozulduğu bulunmuştur (17).

Oksidatif stres hem astımda, hem de depresif bozuklukta artmaktadır. Bu artış immün sistemde Th2 lehine dönüşümü de etkilemektedir. Astımda sadece lokal olarak bronşlarda değil, sistemik olarak da oksidatif stresin arttığı bilinmektedir. Depresif bozuklukta reaktif oksijen metabolitlerinin arttığı ve oksidatif hasara neden olduğu gösterilmiştir (18). Ancak oksidatif stresin bu hastalığa katkısının olup olmadığı konusu net olarak bilinmemektedir. Siklooksijenaz (COX2) ve metabolitleri de diğer inflamatuvar mediyatörler gibi akciğerleri etkilemektedir. Astımlılarda ve depresif bozukluğu olanlarda COX2 aktivitesinin arttığı ve prostaglandin düzeylerinin yükseldiği görülmüştür. COX2 inhibitörlerinin depresif semptomları azalttığı da saptanmıştır (19). COX2 aktivasyonu ve prostaglandin E2 (PGE2) düzeyinin yükselmesi, HPA aksını da uyarmaktadır. PGE2 düzeyinin (BOS, serum ve tükürük) depresyonda yükseldiği ve bu hastalığın şiddeti ile paralellik gösterdiği görülmüştür (20).

Bir başka sitokin olan fosfodiesteraz E4 (PDE4) pek çok hücrede bulunmakla beraber, hem astım hem de depresyonda PDE aktivitesinde artış olduğu saptanmıştır. Bir PDE4 inhibitörü olan Rolipram’ın nötrofilik ve eozinofilik inflamasyonu inhibe ettiği saptanmıştır. Ayrıca astımda PDE4 inhibitörlerinin fibrozis ve remodelling’i azalttığı da düşünülmektedir (21). PDE4, nöronlar, hipokampus, striatum, substantia nigra ve serebral kortekste de bulunmaktadır. Hayvan çalışmalarında Rolipram’ın bir anti-depresan gibi etki gösterdiği, PDE4’ün azalmasıyla depresif semptomlara karşı da koruyucu etki yaptığı bulunmuştur (22).

Astım ve depresyonun da içinde bulunduğu pek çok hastalıkta rol oynadığı bilinen majör transkrip-

siyon faktörü olan nükleer faktör kapa B (NF-kapa B) hem alerjik inflamasyonda, hem de serotonin içeren nöronlar üzerinden etkili olmaktadır. İnhaler steroidlerin NF-kapa B üzerine inhibitör etkili olduğu bulunmuştur (3).

En önemli inflamatuvar mediyatörlerden olan histamin pek çok hücrenin yanı sıra nöronlar tarafından da üretilip salınmaktadır. Alerjik reaksiyon sırasında mast hücrelerden salınır ve eozinofiller ile mast hücreler için bir kemo-atraktan rol oynar. Histamin beyinde de bir nörotransmitter gibi davranmaktadır. Depresyon patogenezinde de etkili olduğu bulunmuştur. Tip 3 histamin reseptör blokerlerinin anti-depresan etkisi olduğu görülmüştür (23).

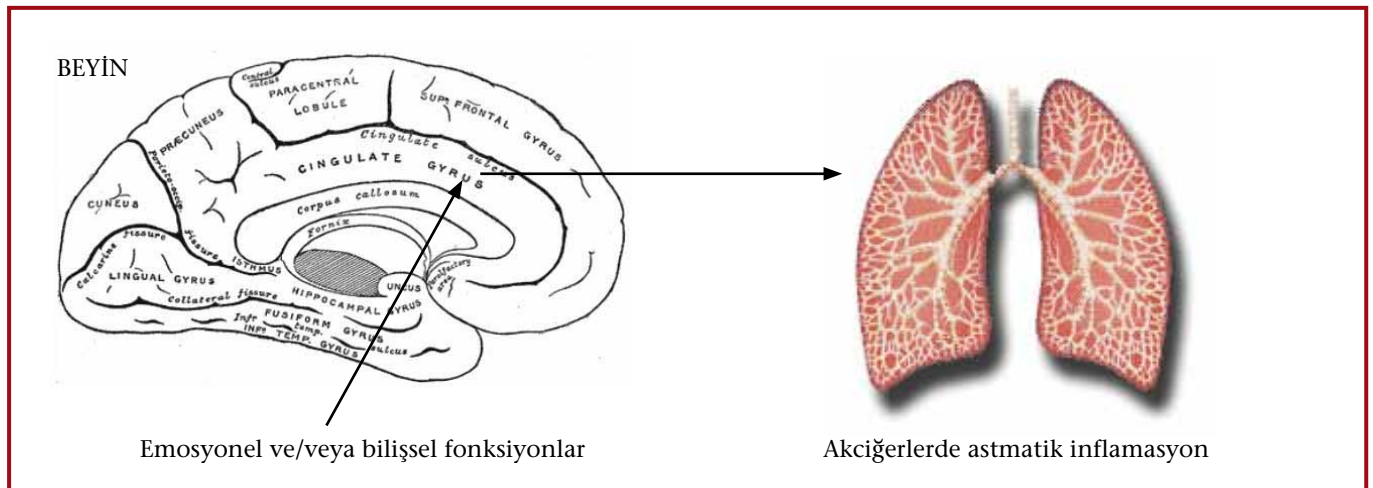
Bir endojen nükleozid olan adenozin normal şartlarda insan vücudunda bol miktarda bulunur. Stres ve inflamasyonda ise artış göstermektedir. Astım patogenezinde proinflamatuvar ve immünomodülatör etkiyle rol oynamaktadır. Öte yandan adenozin düzeyi depresif semptomlarla beraber artış göstermektedir. Bir adenozin A2a reseptör antagonistinin, frontal korteksde dopaminerjik transmisyonu artırarak anti-depresan etki gösterdiği bulunmuştur (24).

Bir başka mediyatör nitrik oksid (NO) vücutta, hormon, nörotransmitter ve reaktif oksijen metaboliti olarak bulunan tek maddedir. Astım patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Beyinde nöral nitrik oksid sentetaz (NOS) üretimi olmakta ve NOS üretimi, vücudun strese cevabında rol oynayan hipokampus, steroidler vasıtasıyla düzenlenmektedir. Prefrontal korteksdeki nöronlar ve dorsal raphe nükleusu serotoninergic hücreleri de NOS içermektedir (25).

Proinflamatuvar nöropeptidlerden olan taşıkininlerin (Substans P ve nörokinin A) hava yollarındaki nörojenik inflamasyonu düzenlediği kabul edilmek-

tedir. Substans P (SP) hava yolu epiteli, submukozal glandlar ve damarlarda bulunan nörokinin 1 (NK 1) reseptörlerine bağlanırken, nörokinin A (NK A) ise düz kas hücrelerinde bulunan NK 2 reseptörlerine bağlanmaktadır. NK A astımlılarda düz kas hücrelerini etkileyerek bronkospazma yol açmaktadır (26). Nöropeptidler, nörotransmitter ve nöromodülatör gibi fonksiyon yaptığından, emosyonel cevap ve stres cevabında etkili olmaktadır. SP antagonistlerinin anti-depresan etki gösterdiğine dair bazı yayınlar vardır (27).

Astımlı hastalarda santral sinir sistemine (SSS) yönelik çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Rosenkranz ve ark. fonksiyonel MR görüntüleme yöntemiyle yaptıkları çalışmada, astımlı hastalarda alerjene maruz kaldıklarında SSS'de meydana gelen değişiklikleri kaydetmişler, daha sonra bu hastalara astımla ilişkili sözcükleri okumaları ya da duymaları sağlandığında, aynı alerjen maruziyetinde olduğu gibi beynin anterior cingulate cortex (ACC) ve insula bölgesinde aktivasyon olduğunu saptamışlardır (28). Az sayıda hasta üzerinde yapılmasına rağmen bu çalışma, beynin bazı bölgelerinin astımla ilişkili emosyon ve psikolojik uyanlara aşırı duyarlılık (hipersensitivite) gösterdiğini kanıtlamaktadır. Aynı beyin bölgelerinin depresyon fizyopatolojisinde de rolü olduğu görülmüştür. Capuron ve ark. yine fonksiyonel MR görüntüleme ile IFN tedavisi alan hastalarda görsel uyarılar sırasında dorsal ACC'nin aktive olduğunu ve kontrol olgularında ise olmadığını bulmuşlardır (29). Bu çalışmalar dolaylı yollardan ACC'in, emosyonel ve bilişsel fonksiyonlar ve periferik inflamasyon için ortak bölge olabileceği görüşünü desteklemektedir (Şekil 1). Başka bir çalışmada, ACC bölgesi hasar gören hastalarda mental strese "otonom kardiyovasküler



Şekil 1. Beyinde "anterior cingulate cortex" in emosyonel-bilişsel fonksiyonlar ile akciğerde oluşan astmatik inflamasyon ilişkisi (28 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır)

cevap”da bozukluk olduğu bildirilmiştir (30). Astımlı hastalarda, resim veya film klipleri ile görsel olarak laboratuvar şartlarında oluşturulan emosyonların solunum fonksiyonları, hava yolu direnci ve solunum yükü üzerine etkisini araştıran çalışmalarda, emosyonel görüntülerin hava yolu direncini artırdığı görülmüştür (31). Ayrıca çocuk astımlılarda bu emosyonel uyaranların dispne algısını da etkilediği bulunmuştur (32). Bu çalışmalardan astımın çeşitli komponentlerinin oluşmasında beynin de önemli bir rolü olduğu anlaşılmaktadır.

#### *Astım ve anksiyete bozuklukları*

Yapılan araştırmalarda astımlı çocuklar ve adölesanların yaklaşık 1/3’ünde anksiyete olduğu ve erişkinlerde ise bu oranın %6-24 arasında değiştiği bildirilmiştir (33). Katon ve ark. astımlı gençlerin anksiyete için tedavi olma oranlarının %20’nin de altında olduğunu bildirmektedirler (34). Sonuçta, astımlılarda anksiyetenin eşlik etme oranı yüksek olup, bu hastaların oldukça az bir bölümünün tedavi ve kontrol altında olduğu anlaşılmaktadır.

Astımlı erişkinlerde anksiyete bozuklukları oranını araştıran bir meta-analizde ortalama prevalans %34 olarak bildirilmiştir. Bu oranın normal toplumda görülme oranına göre yüksek olduğu saptanmıştır (35).

Astım ve anksiyete beraberliğindeki olası mekanizmalar ne yazık ki tam olarak aydınlatılamamıştır. Anksiyete ve astımın bir arada olduğu hastaların daha fazla astım ilacı kullanmaya meyilli oldukları görülmüştür (36).

Anksiyete sadece astımlı hastalarda değil, özellikle çocuk astımlıların ebeveynlerinde de yüksektir. Çocuklarında bir yaşından önce astım hastalığı başlayan annelerde, bir yaşından daha sonra astım ortaya çıkan çocukların annelerine göre anksiyete skoru yüksek bulunmuştur (37).

**Astım ve panik atak:** Astımlılarda normal toplumdan daha fazla oranda panik atak görüldüğü bildirilmiştir. Normalde %4.7 oranında rastlanan panik bozukluklar astımlılarda %14-25 oranında görülmektedir (38). Astım hastalığının özelliği ve panik atak sırasındaki klinik tablo birbirini etkileyebilmektedir. Astım şiddeti ile panik atak görülme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır, yani ağır astımlılarda panik atak olma oranı artmamaktadır (39). Astım ile panik atak birlikte olan hastaların daha sık doktora başvurduğu, daha fazla beta-2 agonist kullandığı, yaşam kalitesinin bozulduğu ve aktivite kısıtlılığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (40). Bu hastalarda semptom algısı ve hastalık kontrol algısı da bozulmaktadır. Yine bu hastalarda hiperventilasyon tablosu oldukça sık görülmektedir (41,42). Astım ve

panik atağın birbirini tetikleyebileceği görüşü ileri sürülmektedir. Dolayısıyla özellikle bu hastalarda her iki tablonun birlikte tedavi edilmesi gerekmektedir. Barlow’un “panik kontrol tedavi” yöntemi ile astım eğitim programının beraber uygulandığı hastalarda panik semptomlarda azalma, astım semptomlarında gerileme, yaşam kalitesinde artış, beta-2 agonist ilaçlara ihtiyaçta azalma olduğu bildirilmiştir (43). Her ne kadar randomize, kontrollü çalışmalar bulunmasa da, kognitif davranış tedavilerinin de bu hastalarda yararlı olduğu kabul edilmektedir. Bu tedavilerin standart protokoller dışında, özellikle astıma özgü olarak uygulanmasının astım kontrolünde de etkili olacağı düşünülmektedir (44).

#### *Akut astım atağı ve psikolojik etkileri*

Stabil astım hastaları ile akut atak dönemindeki hastaların hastalıklarına yaklaşımları farklı olabilmektedir. Astımlı hastalarda hastalığı kabul etmeme (inkâr) veya tedaviyi almada gecikme zaman zaman rastlanabilen durumlardır. Tedaviye uyumsuzluk bu hastalar için ne yazık ki ölümcül olabilmektedir. Hastalığı kabul etmeyen hastaların kendilerine verilen inhaler steroidleri kullanmadıkları görülmüştür (45). Astımı iyi kontrol altında olan hastalar için “atak korkusu” istenmeyen bir durumken, hastalığı kontrol altında olmayanlar için ise olumlu bir durum olarak kabul edilmektedir. İyi kontrol altındaki astımlıların korkmamaları ve güven hislerinin yüksek olması hastalıkları açısından “pozitif inkâr” gibi kabul edilir ve iyi olarak yorumlanmaktadır. Akut atak sonrası zaman diliminin bu hastaların tedavi ve davranış biçimleri açısından eğitilip bilgilendirilecekleri en uygun zaman olduğu düşünülmektedir (46).

**Astım ve intihar:** Son zamanlarda yapılan çalışmalarda gerek hastanede yatan gerekse polikliniğe başvuran astımlı hastalarda intihar fikrinin yüksek olduğu bildirilmiştir (47). Kronik hastalıklarda intihar eğiliminin bulunduğu ve özellikle kronik solunumsal hastalıklarda toplumda beklenenden daha yüksek oranda intihara eğilim olduğu görülmüştür (48). Astımlılarda yüksek intihar eğiliminin nedenlerine yönelik olarak yapılan araştırmalarda, mevcut mental sağlık durumu ve sigara kullanımının intihar teşebbüsü ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır (49). Bu hastalarda mental sağlığın ciddi olarak tedavi edilmesi ve sigara konusunun düzeltilmesinin intiharları önlemede yeri olduğu kabul edilmektedir.

#### **Tedavi**

Klinisyenlerin astımlılarda oldukça sık rastlanan bu psikopatolojileri değerlendirirken, hem astım hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçların psikopatolojik yan

etkileri yönünden, hem de hastada önceden bulunan veya sonradan gelişmiş psikiyatrik hastalıkların tedavisi konusunda dikkatli olması gerekmektedir. Astım tedavisinde kullanılan steroidlerin depresyona, montelukast'ın davranış değişiklikleri ve intihara, beta-2 agonistlerin sinirlilik ve anksiyeteye yol açabileceği göz önüne alınmalıdır (38).

Hastalarda görülebilen bu psikopatolojilerin tedavi edilmesi gerekli olup, bu amaçla farmakolojik veya ilaç dışı tedavi yöntemleri kullanılmaktadır.

**Farmakolojik tedaviler:** Astımın psikosomatik yönünün ön planda olduğu altmışlı yıllarda, trisiklik antidepressanlar depresyon olup olmamasına bakılmaksızın astımlı hastalarda denenmiş ve düzelmeye sağlandığı iddia edilmiştir. Daha sonra yetmişli yıllarda depresyon saptanan astımlılarda aynı grup ilaçlarla ilgili az sayıda çalışma yapılmış ve astım ile depresyon semptomlarında azalma olduğu bildirilmiştir (50). Trankilizanların oluşturduğu antikolinergik yan etkilerden dolayı, ağır astım ataklarında balgam ekspektasyonunu baskıladığı yönündeki tereddütler nedeniyle kullanım kısıtlılığı olmasına karşın, atak dışı astım hastalarında bu ilaçların yararlı olduğuna dair bazı çalışmalar da olmuştur (51,52). Antidepressanlar için antikolinergik yan etkileri dışında motor aktivasyon, insomnia, postüral hipotansiyon, diyastolik hipertansiyon gibi yan etkiler açısından da çekinceler olduğu bilinmektedir. Astımlı çocuklarda az sayıda araştırma olmasına karşın, antidepressan kullanan 30 çocuk özellikle bu yan etkiler yönünden incelenmiş, 5 çocukta kardiyovasküler yan etki, iki çocukta hipomanik semptomlar olduğu belirlenmiştir (53). Yeni kuşak antidepressanların astımlılarda kullanımı ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Brown ve ark. yeni kuşak antidepressanlardan citalopramı astım ve majör depresif bozukluk saptanan 82 hastada randomize ve plasebo kontrollü olarak araştırmışlardır (54). Bu çalışmada, 6. hafta sonunda hastalarda belirgin olarak depresyon skorunun azaldığı, astım semptomları ile depresif semptomların birbiri ile korelasyon gösterdiği görülmüş, ayrıca astımlılarda oral steroid kullanımını anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur. Astım atakları açısından önleyici olabileceği ve depresyonun düzeltilmesinin astım tedavisi açısından yarar sağlayabileceği sonucuna varmışlardır. Yeni antidepressanlardan bupropion, astım ve majör depresif bozukluk saptanan 18 hastada araştırılmış, 12 hafta sonunda depresif semptomlar ile astım semptomlarının birbirine paralel olarak düzeldiği görülmüştür (55). Astımlılarda, depresyon saptandığında yeni kuşak antidepressanların güvenle kullanılabilirliği görüşü bulunmaktadır.

**İlaç dışı tedavi yöntemleri:** Astımlı hastalarda, hastalığın kontrolü ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik olarak tamamlayıcı tıp anlayışını da içine alan pek çok tedavi yöntemleri denenmiş ve denenmeye devam etmektedir. Psikoterapi orijinli tedavi girişimlerinin etkinliğinin araştırıldığı pek çok çalışma yapılmıştır (3).

#### *Astımlı hastalar için psikoterapi yöntemleri (Tablo II)*

**Davranış tedavileri:** Bu tedavi yöntemlerinde, davranış, gözlem veya ödül yoluyla öğretilmekte ve pozitif modelleme, seçici bilgilendirme ve sistematik duyarısızlaştırma gibi metodlar kullanılmaktadır. Dahl ve ark. bu yöntem ile astımlılarda beta-2 agonist kullanım ihtiyacı ve çocuklarda hastalığa bağlı okul devamsızlığı üzerine olumlu sonuçlar alındığını bildirmişlerdir (56).

**Kognitif tedaviler:** Bu tedavi yöntemlerinde, akut astım ataklarını tetikleyebilen "atak korkusu" veya "çaresizlik algısı" gibi hasarlı düşünceler ile yanlış yaklaşımlara odaklanılmaktadır. Bu yöntemler ile hastaların bilinçlenmesi ve hastalıkları hakkında ayrıntılı bilgilendirilmesi sağlanmaktadır (3).

**Kognitif davranış tedavileri:** Bu tedavide davranış ve kognitif modelleri bir arada kullanılmaktadır. Bu tedavinin uygulandığı çalışmalarda, hastaların bireysel ölçümlerini olumlu yönde etkilediğine dair sonuçlar bildirilmiştir (57,58). Astım semptomları ve psikolojik semptomlar üzerine anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

**Relaksasyon (gevşeme) teknikleri:** Bu teknikler astımlı hastalarda stres ve anksiyeteyi kontrol etmeye yönelik tekniklerdir. Bu yöntemler, yoğun gevşeme ve içsel (otojenik) eğitim uygulamaları içermektedir. Yapılan çalışmalarda bu yöntemlerin astımlılarda solunum fonksiyon testleri üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (59,60). Sadece kas gevşeme tekniklerinin kısmen yararlı olduğunu düşündüren bazı sonuçlar bildirilmiştir (61). Bu yöntemlerin hastaların acil servis başvurularını azalttığı yönünde araştırmalar da bulunmaktadır (3).

**Psikodinamik psikoterapiler:** Bu konuda astımlı hastalar üzerine kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Küçük gruplar halinde araştırmalar vardır (3).

**Tablo II. Astımlılarda araştırılan psikoterapi orijinli girişimler**

- 1- Davranış tedavileri
- 2- Kognitif tedaviler
- 3- Kognitif-davranış tedavileri
- 4- Relaksasyon teknikleri
- 5- Psikodinamik psikoterapiler
- 6- Danışmanlık

**Danışmanlık:** Uzman sağlık personelinin hastaların problemleri hakkında konuşma ve danışmanlık yapmasıdır. Danışmanlar iyi bir dinleyici olarak hastalara emosyonel anlamda destek sağlayan önemli bir görev üstlenmektedirler. Bu destekleyici danışmanlık, problem çözmeye odaklı olup hastaların akut atak dönemlerinde yardımcı olabilmektedir (3).

**Aile terapileri:** Uyumlu olmayan aile içi etkileşimlerin, çocuklarda "wheezing" in nedeninden çok sonucu olarak görüldüğü belirlenmiştir (62). Astımlı çocuklarda aile terapilerinin astım semptomları üzerine yararlı olduğu görüşü vardır.

**Eğitim:** Bu yaklaşım çekirdek psikolojik problemleri değiştirmeye yönelik olmadığı için, psikolojik tedavi olarak kabul edilmemektedir (3). Optimum astım tedavisinde olması gereken bölümlerden birisi olup, tüm hastalara hastalıkları ile ilgili eğitim verilmelidir (63).

**Solunum egzersizleri:** Astımlılarda nefes kontrolünü sağlamak için uygulanan yoga, meditasyon ve Buteyko teknikleri gibi yöntemler de araştırılmıştır. Aslında davranış veya kognitif davranış tekniklerinde solunum egzersizleri bulunmaktadır. Ancak bu yöntemlerin astımlılarda yararlı olduğuna dair yeterli veri yoktur (64).

**Biofeedback tedavi:** Bu tedavi ile astımlılarda yararlı sonuçlar alındığı az sayıda çalışmada bildirilmiştir (65,66). Astımlı 94 hasta üzerinde bu yöntem araştırılmış ve daha az astım ilacı kullanım ihtiyacı ve astım şiddetinde azalma olurken, solunum fonksiyon testlerinde farklılık bulunmamıştır.

Astımlılarda psikoterapi girişimlerinin topluca değerlendirildiği Cochrane veri incelemeleri sonucunda gerek erişkin gerekse çocuk astımlılarda yapılan çalışmaların az ve sınırlı sayıda hastayla yapılan, metod yönünden yeterli olmayan, kanıta dayalı verileri fazla sunamayan araştırmalar olduğu görülmüştür (67,68). Bu çalışmalarda stresle baş etmede yetersiz kalan hastaların bu tedavilere ihtiyaçları var gibi görünmekle beraber, bu girişimlerin rutin uygulamaya girmesinin pek mümkün olamayacağı düşünülmektedir.

## Sonuç

Astımlı hastalarda psikolojik ve psikososyal sorunlar olduğu kabul edilmektedir. Astım her ne kadar akciğerler ile sınırlı bir hastalık gibi görünse de, hastalığın nöropsikiyatrik yönü olduğu aşikârdır. Bu hastalara yaklaşım hastanın sadece solunumu iyileştirmeye yönelik olmamalı, hastanın varsa psikolojik sorunları ile de ilgilenerek çözüm yolları bulmaya çalışılmalıdır. Eğer bu sorunlar göz ardı edilirse hastalığın tam tedavisini veya tam kontrolünü sağlamada yetersizlik olabilmektedir. Günümüzde astımlı has-

taların psikolojik sorunları için rutin olarak uygulanacak farmakolojik veya non-farmakolojik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bunun nedeni hastalardaki sorunların değişik veya çeşitli olmasından da kaynaklanmaktadır. Buna rağmen astımlı hastalar üzerinde bu hastalar için uygun tedavi girişimlerinin araştırılmasına devam edilmektedir. Tıbbi teknolojiye yeni gelişmeler oldukça bu gelişmelerin astım hastalığı ile ilgili bilgi ve verilere yansması sonucunda bu konuda ilerlemeler sağlanacaktır. Hastaların bu sorunlarının gelecekte daha fazla dikkate alınacağı ve tedavisi konusuna daha fazla ilgi gösterileceği ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirileceği beklentisi bulunmaktadır.

## Kaynaklar

1. Harrison BDW. Psychosocial aspects of asthma in adults. Thorax 1998; 53: 519-525.
2. Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW, et al. Psychological factors and asthma quality of life: a population based study. Thorax 2004; 59: 930-935.
3. Van Lieshout R, MacQueen G. Psychological factors in asthma. Allergy Asthma Clin Immunol 2008; 4: 12-28.
4. Panicker NR, Sharma PN, Al-Duwaisan AR. Psychological distress and associated risk factors in bronchial asthma patients in Kuwait. Indian J Med Sci 2008; 62: 1-7.
5. Rajesh TV, Kirshnakumar P, Mathews L. Temperamental traits and psychological problems of children with bronchial asthma. Indian Pediatr 2008; 45: 772-774.
6. Scott KM, Von Korff M, Alonso J, et al. Childhood adversity, early onset depressive/anxiety disorders, and adult-onset asthma. Psychosom Med 2008; 70: 1035-1043.
7. Scott KM, Von Korff M, Ormel J, et al. Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. Gen Hosp Psychiatry 2007; 29: 123-133.
8. Chetta A, Foresi A, Marangio E, Olivieri D. Psychological implications of respiratory health and disease. Respiration 2005; 72: 210-215.
9. Calfee CS, Katz PP, Yelin EH, Iribarren C, Eisner MD. The influence of perceived control of asthma on health outcomes. Chest 2006; 130: 1312-1318.
10. Buske-Kirshbaum A, Jobst S, Wustmans A, et al. Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. Psychosom Med 1997; 59: 419-426.
11. Miller B, Wood BL. Psychophysiological reactivity in asthmatic children: a cholinergically mediated confluence of pathways. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1994; 33: 1236-1245.
12. Wright RJ, Rodriguez M, Cohen S. Review of psychosocial stress and asthma: an integrated biopsychosocial approach. Thorax 1998; 53: 1066-1074.
13. Timonen M, Jokelainen J, Hakko H, et al. Atopy and depression: results from the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. Mol Psychiatry 2003; 8: 738-744.
14. Brown ES, Gan V, Jeffers J, et al. Psychiatric symptomatology and disorders in caregivers of children with asthma. Pediatrics 2006; 118: e1715-1720.

15. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 112-119.
16. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1308-1311.
17. Pavon L, Sandoval-Lopez G, Eugenia HM, et al. Th2 cytokine response in major depressive disorder patients before treatment. *J Neuroimmunol* 2006; 172: 156-165.
18. Irie M, Miyata M, Kasai H. Depression and possible cancer risk due to oxidative DNA damage. *J Psychiatr Res* 2005; 39: 553-560.
19. Muller N, Schwarz MJ, Dehning S, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomised, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 680-684.
20. Nishino S, Ueno R, Ohishi K, et al. Salivary prostaglandin concentrations: possible state indicators for major depression. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 365-368.
21. Fan Chung K. Phosphodiesterase inhibitors in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 110-117.
22. Zhang HT, Huang Y, Jin SL, et al. Antidepressant-like profile and reduced sensitivity to rolipram in mice deficient in the PDE4D phosphodiesterase enzyme. *Neuropsychopharmacol* 2002; 27: 587-595.
23. Ito C. The role of brain histamine in acute and chronic stresses. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 263-267.
24. El Yacoubi M, Costentin J, Vaugeois JM. Adenosine A2A receptors and depression. *Neurology* 2003; 61: S82-87.
25. Xu ZQ, Hokfelt T. Expression of galanin and nitric oxide synthase in subpopulations of serotonin neurons of the rat dorsal raphe nucleus. *J Chem Neuroanat* 1997; 13: 169-187.
26. Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fisher A. Neurogenic mechanism in bronchial inflammatory disease. *Allergy* 2004; 59: 1139-1152.
27. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 1998; 281: 1640-1645.
28. Rosenkranz MA, Busse WW, Johnstone T, et al. Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 13319-13324.
29. Capuron L, Pagnoni G, Demetrashvili M, et al. Anterior cingulate activation and error processing during interferon-alpha treatment. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 190-196.
30. Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, et al. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain* 2003; 126: 2139-2152.
31. von Leupoldt A, Dahme B. Emotion and airway resistance in asthma: study with whole body plethysmography. *Psychophysiol* 2005; 42: 92-97.
32. von Leupoldt A, Riedel F, Dahme B. The impact of emotions on the perception of dyspnea in pediatric asthma. *Psychophysiol* 2006; 43: 641-644.
33. KatonWJ, Richardson L, Lozano P, McCauley E. The relationship of asthma and anxiety disorders. *Psychosom Med* 2004; 66: 349-355.
34. KatonWJ, Richardson L, Russo J, et al. Quality of mental health care for youth with asthma and comorbid anxiety and depression. *Med Care* 2006; 44: 1064-1072.
35. Weiser EB. The prevalence of anxiety disorders among adults with asthma: a meta-analytic review. *J Clin Psychol Med Settings* 2007; 14: 297-307.
36. Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur J Respir* 1995; 8: 899-904.
37. Friedman AH, Morris TL. Allergies and anxiety in children and adolescents: a review of the literature. *J Clin Psychol Med Settings* 2006; 13: 323-336.
38. Sansone RA, Sansone LA. Asthma: wheezing, woes, and worries. *Psychiatry (Edgemont)* 2008; 5: 48-52.
39. Feldman JM, Siddique MI, Thompson NS, Lehrer PM. The role of panic-fear in comorbid asthma and panic disorder. *J Anxiety Disord* 2009; 23: 178-184.
40. Feldman JM, Lehrer PM, Borson S, Hallstrand TS, Siddique MI. Health care use and quality of life among patients with asthma and panic disorder. *J Asthma* 2005; 42: 179-184.
41. Carr RE, Lehrer PM, Hochron SM, Jackson A. Effect of psychological stress on airway impedance in individuals with asthma and panic disorder. *J Abnorm Psychol* 1996; 105: 137-141.
42. Ritz T, Rosenfield D, Meuret AE, Bobb C, Steptoe A. Hyperventilation symptoms are linked to a lower perceived health in asthma patients. *Ann Behav Med* 2008; 35: 97-104.
43. Lehrer PM, Karavidas MK, Lu SE, et al. Psychological treatment of comorbid asthma and panic disorder: a pilot study. *J Anxiety Disord* 2008; 22: 671-683.
44. Deshmukh VM, Toelle BG, Userwood T, O'Grady B, Jenkins CR. Anxiety, panic and adult asthma: a cognitive-behavioral perspective. *Respir Med* 2007; 101: 194-202.
45. Chambers CV, Markson L, Diamond JJ, et al. Health beliefs and compliance with inhaled corticosteroids by asthmatic patients in primary care practices. *Respir Med* 1999; 93: 88-94.
46. Osman LM. Psychological factors in asthma control and attack risk. *Thorax* 2002; 57: 190-191.
47. Goodwin RD, Eaton WW. Asthma, suicidal ideation, and suicide attempts: finding from the Baltimore epidemiologic catchment area follow-up. *Am J Public Health* 2005; 95: 717-722.
48. Goodwin RD, Kroenke K, Hoven CW, Spitzer RL. Major depression, physical illness, and suicidal ideation in primary care. *Psychosom Med* 2003; 65: 501-505.
49. Clarke DE, Goodwin RD, Messias EL, Eaton WW. Asthma and suicidal ideation with and without suicide attempts among adults in the United States: what is the role of cigarette smoking and mental disorders? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 439-446.
50. Zielinski TA, Brown ES, Nejtck VA, Khan DA, Moore JJ, Rush AJ. Depression in asthma: prevalence and clinical implications. *J Clin Psychiatry* 2000; 2: 153-158.
51. Haida M, Itoh K. Clinical effect of alprazolam and trazodone on bronchial asthmatics with anxiety disorder. *Arerugi* 1997; 46: 1058-1071.
52. Lechin F, van der Dijs B, Orozco B, et al. The serotonin uptake-enhancing drug tianeptine suppresses asthmatic symptoms in children: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 918-925.
53. Wamboldt MZ, Yancey AG, Roesler TA. Cardiovascular



- effects of tricyclic antidepressants in childhood asthma: a case series and review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997; 7: 45-64.
54. Brown ES, Vigil L, Khan DA, Liggin JD, Carmody TJ, Rush AJ. A randomized trial of citalopram versus placebo in outpatients with asthma and major depressive disorder: a proof of concept study. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 865-870.
55. Brown ES, Vornik LA, Khan DA, Rush AJ. Bupropion in the treatment of outpatients with asthma and major depressive disorder. *Int J Psychiatry Med* 2007; 37: 23-28.
56. Dahl J, Gustafsson D, Melin L. Effects of a behavioral treatment program on children with asthma. *J Asthma* 1990; 27: 41-46.
57. Put C, van den Bergh O, Lemaigre V, Demedts M, Verleden G. Evaluation of an individualized asthma programme directed at behavioral change. *Eur Respir J* 2003; 21: 109-115.
58. Ross CJM, Davis TMA, MacDonald GF. Cognitive behavioral treatment combined with asthma education for adults with asthma and panic disorder. *Clin Nurs Res* 2005; 14: 131-157.
59. Ebstein GN, Halper JP, Barret EA, et al. A pilot study of mind-body changes in adults with asthma who practice mental imagery. *Altern Ther Health Med* 2004; 10: 66-71.
60. Freeman LW, Welton D. Effects of imagery, critical thinking and asthma education on symptoms and mood state in adult asthma patients: a pilot study. *J Altern Complement Med* 2005; 11: 57-68.
61. Huntley A, White AR, Ernst E. Relaxation therapies for asthma: a systematic review. *Thorax* 2002; 57: 127-131.
62. Gustafsson PA, Bjorksen B, Kjellman NI. Family dysfunction in asthma: a prospective study of illness development. *J Pediatr* 1994; 125: 493-498.
63. Tas D. Hasta ve sağlık personelinin eğitimi. In: Kartalođu Z, Kunter E (eds). *Astım*. Istanbul: Mart Matbaa, 2007: 168-177.
64. Holloway E, Ram FSF. Breathing exercises for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 1 Art. No. CD001277. DOI:10.1002/14651858.CD001277.
65. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, et al. Biofeedback treatment for asthma. *Chest* 2004; 126: 352-361.
66. Lehrer PM, Smetankin A, Potapova T. Respiratory sinus arrhythmia biofeedback therapy for asthma: a report of 20 unmedicated pediatric cases using the Smetankin method. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2000; 25: 193-200.
67. Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006, Issue 1. Art. No.:CD002982. DOI: 10.1002/14651858.CD002982.pub3.
68. Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005, Issue 4. Art. No.:CD003272. DOI: 10.1002/14651858.CD3272.pub2.