



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# ANTALYA İLİ MERKEZİ'NDE BRONŞ ASTMASI, ALLERJİK RİNİT VE ATOPİ PREVALANSI

Dr. Semra DİNMEZEL

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı  
Yrd. Doç Dr. A Candan Ögüş

T 1544

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
KÜTÜPHANESİ

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Bu Çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu Tarafından Desteklenmiştir.  
(Proje No: 2002. 04. 103 04 )

Antalya, 2003

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli ortamı sağlayan, asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç Dr Tulay Özdemir ve tez danışmanım Sayın Yrd Doç Dr.Candan Ögüş olmak üzere, Sayın Yrd Doç Dr Aykut Çilli ve Sayın Öğr Gör Dr Ömer Özbudak'a ve çalışmanın planlanması ile istatistiksel olarak değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Sayın Öğr Gör Dr Hakan Erengin'e içtenlikle teşekkür ederim

Gösterdikleri büyük sabır, sevgi ve destek için aileme ve biricik kızlarıma; her zaman yanımda olduğunu bildiğim, desteğini ve sevgisini esirgemeyen sevgili eşime teşekkürü bir borç bilirim

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
I GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Epidemiyoloji	3
2.2 Patoloji	5
2.3 Etyoloji ve patogenez	6
2.4 Klinik	18
2.5 Sınıflandırma	18
2.6 Tanı Yöntemleri	21
2.7 Ayırıcı tanı	26
2.8 Tedavi	27
2.9 Astmada basamak tedavisi	32
3 BİREYLER ve YÖNTEM	35
3.1 Solunum fonksiyon testi	36
3.2 Alerji deri testi	36
3.3 Total IgE	39
4. SONUÇLAR	40
5 TARTIŞMA	48
6 ÖZET	58
7. KAYNAKLAR	61

## SİMGELER ve KISALTMALAR

BA	Bronş astması
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
IL	İnterlökin
GMCSF	Granulocyte- macrophage colony stimulating factor
IFN	İnterferon
NK	Natural killer
PGD2	Prostoglandin D2
Th	T helper
MHC	Major histocompatibility complex
Ig E	İmmünglobulin E
<i>Df</i>	<i>Dermatophagoides farinae</i>
<i>Dp</i>	<i>Dermatophagoides pteronysinuss</i>
PEFR	Peak expiratory flow rate
FEV1	Forced expiratory volume in one second
FVC	Forced vital capacity
FEF	Forced expiratory flow rate
PD20	Provokatif doz 20
ECP	Eozinofilik katyonik protein

BAL

Bronkoalveolar lavaj

D PEF

PEF değişkenliği

ÖDİ

Ölçülü doz inhaler

SFT

Solunum fonksiyon testleri

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 2.1	Astma patolojisi	5
Şekil 2.2	Astma patogenezi	8
Şekil 4.1	Allerji deri testi sonuçlarının astma allerjik rinit hastalarında dağılımı	46

## TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
Tablo 2 1.	Ülkemizde erişkin yaş grubunda astma prevalansı	4
Tablo 2 2.	Bronş astmasında basamak tedavisi	33
Tablo 4 1.	Tarama anketine verilen cevapların tüm çalışma grubunda ve cinsiyete göre dağılımları	41
Tablo 4 2.	Tarama anketine göre yaş gruplarında astma, allerjik rinit, hırıltılı solunum dağılımları	41
Tablo 4 3	Çalışma grubunda yaş gruplarına göre astma, wheeze ve atopi prevalansı dağılımları	43

## 1. GİRİŞ

Havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olan bronş astması (BA) ciddi mortalite ve morbidite oranlarına sahip, yaygın ve prevalansı özellikle gelişmiş ülkelerde artmakta olan bir hastalıktır (1-3). Dünyada BA prevalansı çocuklarda % 0.1-30, yetişkinlerde % 1.2-56 oranında bildirilmektedir (2,4). Etiyolojisi kesin olarak bilinmese de genetik yatkınlığın, çevresel faktörlerin ve bazı tetikleyici ajanların rol aldığı düşünülmektedir (2-8). Patogenezinde çevresel maruziyetin özellikle inhale allerjenlerin rol alması nedeniyle potansiyel olarak önlenabilir bir hastalık olması ve jeografik dağılım göstermesi BA ile ilgili prevalans çalışmalarının önem kazanmasını sağlamaktadır (2-5).

Ülkemizde BA prevalansına ait verilerin çoğu çocukluk çağına ait olup, başlıca 4 standardize çalışma protokolü kullanıldığı dikkati çekmektedir. Bunlar Ulusal Alerji ve İmmünoloji Derneği'nin protokolü, Aberg, ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) ve ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) protokollerini kapsamaktadır (9). Erişkinlerde yapılan araştırmaların çoğunda ise uluslararası kabul görmüş olan ECRHS protokolü kullanılmıştır (9). Farklı illerimizde erişkin yaş grubunda yapılan çalışmaların bir kısmında genel popülasyonda, bir kısmında seçilmiş gruplarda astma prevalansı araştırılmış ve % 0.3-14.5 arasında değerler saptanmıştır (Tablo 1). Ancak bu çalışmaların bir çoğunda sadece anamnez ve anketler esas olarak alınmış; protokolün tüm öğelerini içeren, aynı zamanda atopi ve havayolu hiperreaktivitesi durumunu da inceleyen deri testleri, IgE düzeyleri,



bronkoprovokasyon testleri eksik kalmıştır (10-25) Ayrıca ilimizde erişkin yaş grubuna ait veriler bulunmamaktadır

Çalışmamızın amacı Antalya il merkezinde bölgeyi yansıtacak şekilde seçilen olan popülasyona uluslararası geçerliliğe sahip ECRHS tarama anketlerini uygulayarak astma, astma benzeri semptom ve atopi hikayesi olan kişileri saptamak ve bu popülasyondan randomize olarak seçilecek diğer bir gruba astma ve atopi varlığını belirlemek üzere ileri testler yaparak bölgemizde hem astma hem de atopinin gerçek prevalansını ortaya koymak, risk faktörlerini ve klinik testlerle ilişkilerini belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

BA hava yolu inflamasyonu, bronşiyal aşırı duyarlılık ve geri dönüşümlü hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize kronik bir solunum sistemi hastalığıdır (2)

### 2.1. Epidemiyoloji

BA oldukça sık rastlanan, coğrafi dağılım gösteren ve hızı özellikle gelişmiş ülkelerde giderek artmakta olan bir hastalıktır Görülme sıklığı Eskimo'lar, Afrika'nın ilkel toplumları ve güneydoğu Asya'da % 1'den az iken, Yeni Zelanda ve Avustralya'nın bazı bölgelerinde % 20'nin üzerine kadar çıkabilmektedir (9). BA'nın klinik bir sendrom olması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda anamnez ve anketler temel alınmaktadır (2).

Ülkemize çocukluk çağına ait olan ve 3 standardize çalışma protokolünün kullanıldığı çalışmalarda bölgelere göre % 0.7-21.9 arasında değişen veriler bildirilmekte ve çocukluk çağındaki astma prevalansı ortalama % 5-8 olarak kabul edilmektedir (9,26-28)

Ülkemizde erişkin yaş grubunda yapılan çoğunlukla ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) protokolünün kullanıldığı popülasyon bazlı çalışmalarda % 0.3-14.5 arasında değerler bildirilmektedir (Tablo 1). Tüm ırklarda ve her yaş grubunda görülebilmekle beraber BA sıklıkla çocukluk ve genç erişkin çağlarında gözlenmektedir (26). Çocukluk çağında erkeklerde, erişkinlerde ise kadınlarda daha siktir (2). Hastalık

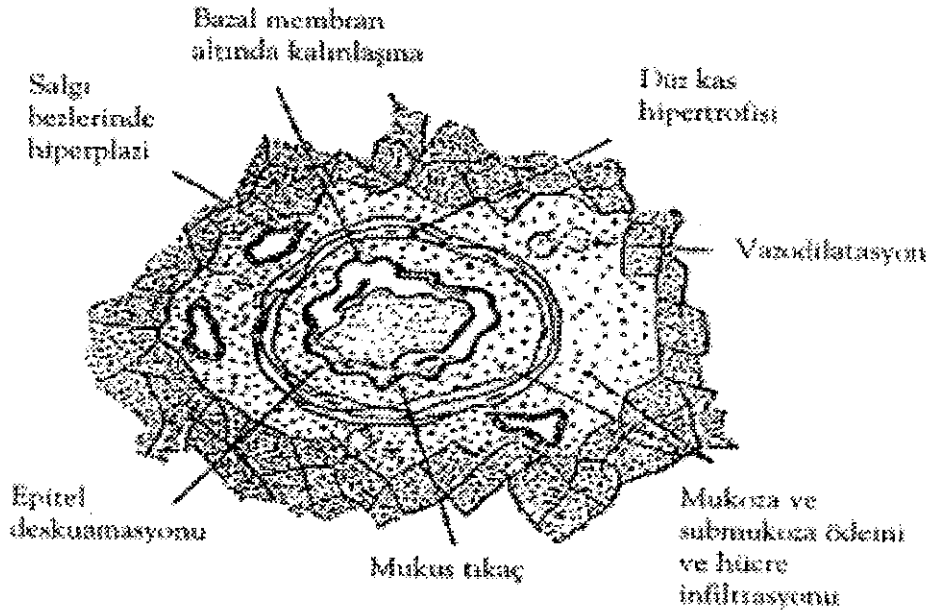
sıklığının son yıllarda erişkinlerde yaklaşık % 25 oranında arttığı bildirilmektedir (29,30). Bu artış sadece klinik pratikteki ve astma tanısı koyma kriterlerindeki değişiklikle açıklanamayacak düzeydedir. Çevresel allerjen miktarlarındaki, ev içi ve ev dışı ortam kirliliğindeki artışlar ve göçmenlik gibi etkenlerin bu artışa yol açtığı düşünülmektedir (30,31).

**Tablo 2.1.** Ülkemizde erişkin yaş grubunda astma prevalansı

Yer	Araştırma grubu	n	Son bir yılda astma (%)	Kaynak
Ankara	Üniversite öğrencileri	4331	0.3	KalyoncuAF (10)
Eskişehir	Üniversite öğrencileri	1575	0.4	Özdemir N (11)
İstanbul	Erişkinler	1875	1.4	Erkan F (12)
Gaziantep	Erişkinler	-	2.1	Bozkurt N (13)
Trabzon	Erişkinler	1506	2.3	Özlü T (14)
İzmir	Erişkinler	2212	2.5	Erdinç M (15)
Ankara	Seçmenler	1820	2.9	Saraçlar Y (16)
Kayseri	Şehir Merkezi	1384	2.9	Kart L (17)
Ankara	Erişkinler	1056	3.0	Çelik G (18)
Afyon/Çay	Fabrika çalışanları	786	3.4	Kalyoncu AF (19)
Adana	Öğrenci velileri	7575	3.5	Kocabaş A (20)
Sivas	Ev hanımları	1388	54.1	GönlügürU (21)
Kayseri	Kırsal kesim	1023	5.1	Gülmez İ (22)
Kocaeli	Üniversite öğrencileri	2000	7.6	Yıldız F (23)
İsveç	Türk göçmen	205	6.4	Kalyoncu AF (24)
Belçika	Türk erkek göçmen	122	5.8	Vermiere P (25)
	Türk kadın göçmen	144	14.5	Vermiere P (25)

## 2.2. Patoloji

BA'ında bronş duvarında özellikle eozinofillerden zengin olmak üzere T lenfositler, mast hücreler ve makrofajlardan oluşan kronik inflamasyon mevcuttur. Kronik havayolu inflamasyonu bronş duvarında epitel deskuamasyonu, vazodilatasyon, ödem, mukus hipersekresyonu, subepitelyal fibrozis ve muköz bez hipertrofisi gibi yapısal değişikliklere neden olur. Bronş düz kas spazmı ve hipertrofisi bu bulgulara eşlik eder. Havayollarındaki inflamasyonun derecesi hastalığın ağırlığını tayin eder (2,28).



Şekil 2.1. Astma patolojisi (28)

## 2.3. Etyoloji ve Patogenez

### 2.3.1. Havayolu İnflamasyonu-Th2 Yönünde Farklılaşma ve Havayolu Yeniden Yapılanması

Daha önceki yıllarda havayolu düz kasının bir hastalığı olarak kabul edilirken, 1980' li yıllardan sonra çok sayıda yapılan bronş biyopsilerinde asemptomatik hafif astmalı hastalarda bile hava yollarında kronik inflamasyonun gösterilmesinden sonra, BA'nın havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olduğu anlaşılmıştır (29). Bronş biyopsilerinin elektron mikroskopu ile incelenmesinde bronş mukozasında lenfositlerin, mast hücrelerinin, eozinofillerin, trombositlerin ve fibroblastların oluşturduğu kronik inflamasyon ve bunun sonucunda ortaya çıkan epitel yıkımı, subepitelyal fibrozis gibi yapısal değişiklikler de gözlenmiştir (2)

İnhaler steroidlerin havayolu inflamasyonuna etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, kısa süreli (1 ay) inhaler steroid tedavisi sonrası bronş mukozasında inflamatuvar hücre sayısında ve bazal membran kalınlığında belirgin azalmaların olduğu gösterilmiştir (2,32,33).

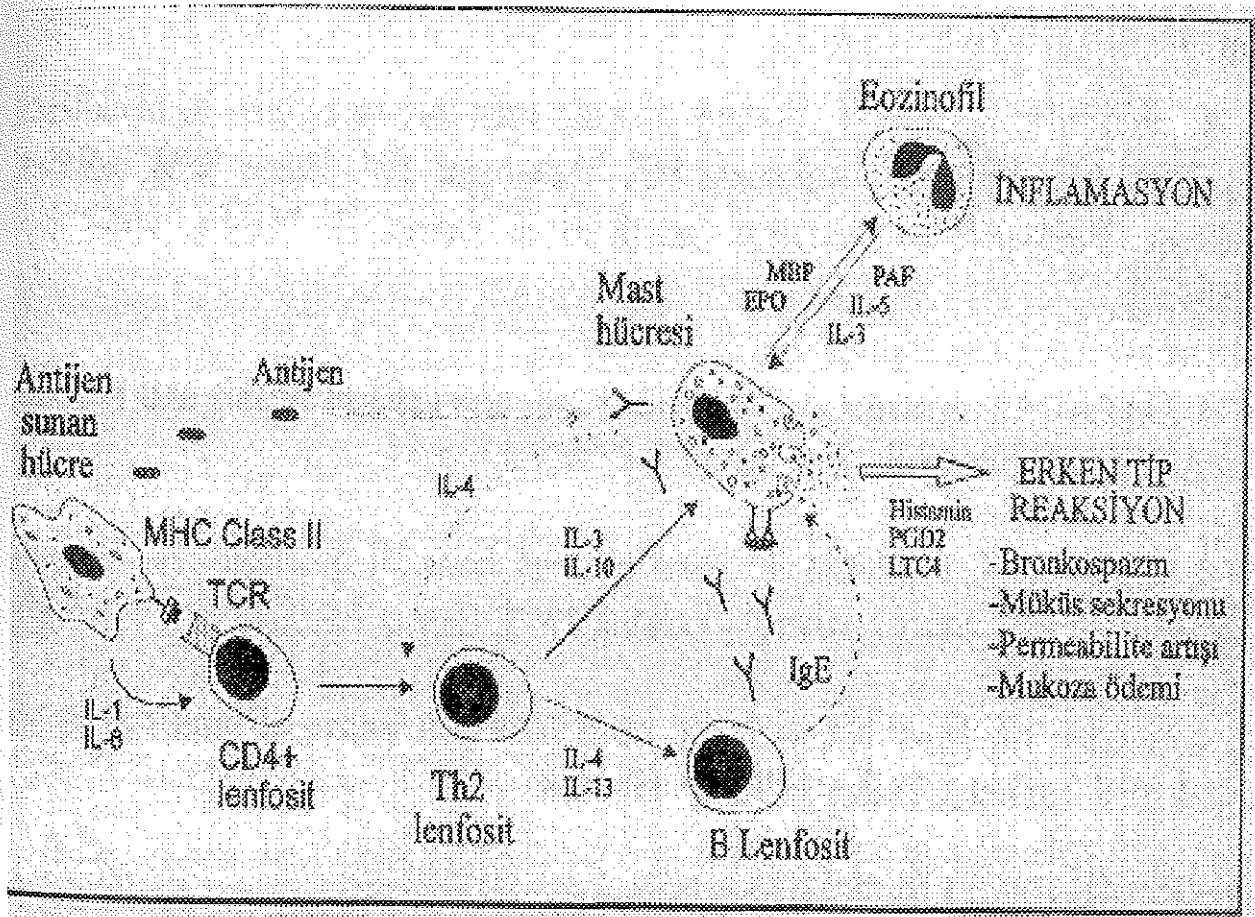
Havayolu inflamasyonunda rol oynayan başlıca hücreler T lenfositler, eozinofiller, mast hücreleridir. Havayolu inflamasyonu inhalasyon yolu ile alınan antijenin dendritik hücreler tarafından epitoplara ayrılarak CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T lenfositlere sunulması ile başlar. BA'lı hastaların periferik kan örneklerinde aktive lenfositlerin ve CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T lenfositlerin arttığı bildirilmektedir (29). Bronş mukozasında sayı ve aktiviteleri artmış olan CD<sub>4</sub><sup>+</sup> lenfositler sunulan antijenin yapısı, antijen sunan hücrenin özelliği ve mikroortamdaki sitokin yoğunluğuna göre farklı spektrumda sitokin üreten ve farklı immün yanıtın gelişmesine neden olan iki ayrı alt gruba differansiye olur (2,9). Bunlar Th<sub>1</sub> ve

Th<sub>2</sub> lenfositlerdir. Lenfositlerin farklılaşmasında çevresel ve genetik faktörler rol oynar. Mikroortamda IL-12 yoğun olarak bulunuyorsa bu farklılaşma Th<sub>1</sub> lehine olurken, IL-4 yoğunluğu fazla ise Th<sub>2</sub> yönünde olmaktadır. Th<sub>1</sub> lenfositler geç tip hipersensitivite reaksiyonu ve hücre sel immüniteden sorumludur. Th<sub>2</sub> lenfositler de atopi ve havayollarının alerjik inflamasyonundan sorumlu hücrelerdir. Th<sub>2</sub> hücrelerde IL3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL 16, GMCSF sentezlenir. IL-4 ve IL-13 B lenfositlerde IgE sentezini arttırmaları, dolayısı ile atopiden sorumlu sitokinlerdir. IL-5, IL-3, GMCSF ise eozinofillerin, IL-3 ve IL-10 ise mast hücrelerinin proliferasyonunu, matürasyonunu, kemotaksisi ve aktivasyonunda önemli rol oynarlar. Periferik kan sitokin profiline bakılarak astmalı hastalarda CD4+ lenfositlerin Th<sub>2</sub> olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Natural Killer (NK) hücreler ise IFN- $\alpha$  sentezleyerek Th<sub>2</sub> leri baskılar, dolayısı ile atopinin ortaya çıkmasında NK hücre fonksiyon bozukluğu olabileceği de varsayılmaktadır (2,9,34).

Allerjik kişilerin inhale allerjene maruziyeti sonucunda erken allerjik reaksiyon ve bazı kişilerde ise geç allerjik reaksiyon şeklinde iki tip cevap gelişir. Erken reaksiyon allerjen spesifik Ig E bulunduran hücrelerin (özellikle mast hücreleri ve makrofajlar) aktivasyonu sonucu gelişir. Hücrelere bağlı IgE'lerin çapraz bağlanması granül kaynaklı nonsitotoksik mediatörlerin (histamin, proteolitik ve glukolitik enzimler, heparin gibi) salınımına ve yeni mediatörlerin (PGD<sub>2</sub>, lökotrien C<sub>4</sub>, adenozin, reaktif oksijen gibi) yapımına yol açan biyokimyasal olayları başlatır. Bu mediatörler hep birlikte havayolu düz kaslarında kontraksiyon, mukus hipersekresyonu, vazodilatasyon, mikrovaküler kaçağa yol açarlar (2). Erken astmatik reaksiyon ani olarak başlar ve genellikle bir saat içinde geriler

Geç tip astmatik reaksiyonda ise aktive olmuş havayolu hücreleri tarafından dolaşıma salınan sitokin ve kemokinlerin, kemik iliğinden inflamatuvar lökositlerin özellikle de eozinofillerin dolaşıma salınımı gerçekleşir (2). Geç tip astmatik reaksiyon allergene maruziyetten sonra 4-6 saat içinde başlar, sıklıkla 24-48 saat kadar sürer

Astmada genel olarak inflamasyonun iletici havayollarında olduğu, hem santral hem de periferal havayollarını etkilediği ve inflamasyonun kas tabakasının hem içini hem de dışını etkilediği bilinmektedir (2). Nokturnal astmada ise peribronşiyal havayolları ve alveolerin primer olarak inflamasyonda etkilenen bölgeler olduğuna dair veriler bulunmaktadır (35)



Şekil 2.2. Astma patogenezi

Havayolu yeniden yapılanması (remodelling) yapısal hücrelerin migrasyonu, differansiasyonu ve maturasyonu ile giden, havayolu yapısında ve kollajen doku depolanmasında değişikliklere yol açan heterojen olaylar dizisini içerir. Aktive miyofibroblastlardan salınan Tip I, III, IV kollajenlerin ve fibronektinin depolanması sonucu gelişen lamina retikülaristeki kalınlaşma erken safhalardan itibaren gözlenebilir (2). Epitel hasarı, uzamış eptel onarımı, profibrotik büyüme faktörlerinin aşırı üretimi, fibroblastların proliferasyonu ve myofibroblastlara differansiasyonu santral rol oynar. Aktive myofibroblastlar ise bir çok büyüme faktörü, kemokin ve sitokinler üretirler. Bu mediatörler havayollarında düz kas hücre proliferasyonu, mikrovasküler permeabilite artışı, nöral ağda artış gibi sonuçlar doğururlar. Normal şartlar altında yapımı ve yıkımı arasında bir denge bulunan ekstrasellüler matriks elemanlarının birikimi de yeniden yapılanmada rol oynarlar. Bu dengede en önemli rol oynayan faktörler ise matriks metalloproteinazlar ve bunların inhibitörleridir (2).

### **2.3.2.Risk faktörleri**

#### **2.3.2.1. Genetik faktörler**

Atopi

HLA kompleksi

T hücre reseptörü

Sitokinler

İnterferon gamma

Yüksek affiniteli IgE reseptörü



### 2.3.2.2. Çevresel faktörler

#### a) Atopi ve astma riskini arttıran çevresel faktörler

Allerjenler

Viral enfeksiyonlar

Sigara ve hava kirliliği

Mesleki faktörler

#### b) Atopi ve astma riskini azaltan çevresel faktörler

Çocukluk çağı enfeksiyonları

Parazit enfestasyonları

### 2.3.2.1. Genetik faktörler

BA kalıtımın önemli rol oynadığı bir hastalıktır. Anne ve babadan birisi astmalı ise doğacak bebekte astma riski 3 kat artarken, anne ve babanın ikisi de astmalı ise bu risk 6-7 kata çıkmaktadır (9).

#### 2.3.2.1.1. Atopi

Atopi astma gelişimindeki en önemli risk faktörüdür ve toplumda % 30-50 arasında rastlanmaktadır (2, 31). Atopi çevresel allerjenlere karşı aşırı miktarda IgE sentezlenme özelliğidir. Atopik kişilerde astma riski 10-15 kat artmaktadır (4,9). Atopik dermatit ya da alerjik rinitli hastalarda bronş astmasının % 40-70 gibi yüksek oranlarda görülmesi, atopinin önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (1,2,9,11,31). Allerji öyküsü olan annelerin bebeklerinde kord kanında IgE düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kord kanı Ig E düzeyi ile anne ve babanın sigara içmesi, doğum ayı ve

annede alerji öyküsü arasında pozitif bir ilişkinin saptandığı çalışmalar mevcuttur. Astmalı hastaların çocuklarında periferik kan lenfosit popülasyonu incelendiğinde ailede astma öyküsü bulunmayan çocuklara göre lenfositlerde artış olduğu ve lenfosit aktivasyon kriterleri taşıdıkları görülmüştür (9).

BA' sında genetik geçişin basit Mendelian tipte olmadığı birden fazla genin rol oynadığı gösterilmiştir. Havayolu inflamasyonunu oluşturacak spesifik immün yanıtın her basamağı genetik kontrol altındadır. Astmanın ortaya çıkmasında rolü olduğu düşünülen en az beş farklı kromozom vardır: 5, 6, 11, 12, 14. Bu kromozomlardaki polimorfizm atopi ve inflamasyonun değişik kademelerinde rol oynamaktadır (2).

#### **2.3.2.1.2. HLA Kompleksi: Kromozom 6p21.3**

İnhalasyon yolu ile alınan allerjene karşı oluşacak immün yanıt antijenin dendritik hücreler tarafından fagosite edilip MHC Class II doku uyum antijeni aracılığı ile CD4+ lenfositlere tanıtılması ile başlar. HLA MHC Class II molekülünün yapısındaki farklılıklar antijeni bağlamada lenfositlere sunmada ve farklı spektrumda immün yanıtların ortaya çıkmasında rol oynar (9)

#### **2.3.2.1.3. T Hücre Reseptörü: Kromozom 14q11.2**

MHC Class II molekülleri aracılığı ile sunulan antijen T lenfositler üzerinde bulunan T-hücre reseptörleri tarafından tanınırlar. T-hücre reseptörlerinde görülen polimorfizm oluşacak immün yanıtın profilini belirler (2,9).

#### **2.3.2.1.4. Sitokin Genleri: Kromozom 5q31-33**

Astma ve atopide rol oynayan IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 gibi sitokinler 5. kromozomda bulunan gen kümesi tarafından kodlanmaktadır. Bu kromozomda oluşabilecek değişiklikler sitokinlerin aşırı yapılmasına neden olabilir (2,9).

#### **2.3.2.1.5. İnterferon Gamma (IFN $\gamma$ ): Kromozom 12q**

IFN- $\gamma$ , Th<sub>1</sub> lenfositlerde yapılan ve Th<sub>2</sub> lenfositleri baskılayan, dolayısı ile atopi ve astmanın ortaya çıkmasını önleyen bir sitokindir. IFN $\gamma$  sentezinin azalmasının atopinin ortaya çıkmasında rolü olabileceği öne sürülmektedir (2,9,28).

#### **2.3.2.1.6. Yüksek Affiniteli IgE Reseptörü: Kromozom 11q13**

Yüksek affiniteli IgE reseptörleri mast hücrelerinde ve bazofillerde bulunur. Spesifik Ig E'nin bu reseptörlere bağlanması ile hücreler degranüle olur. Açığa çıkan histamin gibi mediatörler allerjik semptomların ortaya çıkmasından sorumludur (2,9,28).

#### **2.3.2.2. Çevresel Faktörler**

Atopi astma için önemli bir risk faktörü olsa da her atopik bünyeli kişide astma ortaya çıkmamaktadır. Genotipi astma ile uyumlu olan kişide fenotipin belirlenmesinde yani astmanın ortaya çıkmasında çevresel faktörler de çok önemli rol oynarlar.

### 2.3.2.2.1. Prenatal faktörler:

Bebek intrauterin dönemde annenin karşılaştığı çevresel faktörlerden etkilenir. Gebelikte annenin sigara içme alışkanlığı astma ile ilişkisi saptanmış olan en önemli faktördür (2) Astma ile ilişkisi olan diğer bir risk faktörü malnutrisyondur. İntrauterin malnutrisyonun timus gelişmesini olumsuz etkilediği, özellikle Th<sub>1</sub> lenfosit alt gruplarının fonksiyonlarının bozulduğu ve Th<sub>2</sub>'leri baskılayan sitokinlerin sentezinin azaldığı düşünülmektedir (9,28,29).

### 2.3.2.2.2. Postnatal faktörler:

Ortamda bulunan allerjenlere yoğun maruziyet, viral solunum yolu enfeksiyonları, hava kirliliği ve sigara maruziyeti gibi faktörler CD4+ lenfositlerin Th<sub>2</sub> yönünde farklılaşmasını sağlayarak atopi ve astmanın ortaya çıkmasında rol oynarlar (2,9)

Genetik yatkınlığı olan bebeklerde özellikle yaşamın ilk yıllarında allerjenlerle yoğun olarak karşılaşma bilinen en önemli risk faktörüdür (2).

İç ortamdan kaynaklanan (ev içi ) allerjenler ev tozu akarları, evde beslenen kedi, köpek gibi hayvanlar, hamam böceği ve mantar sporlarıdır (9). **Ev tozu akarları** en yaygın görülen iç ortam allerjenleridir (2-4, 6-9) Dünya çapında BA'lı hastalarda en sık duyarlılık saptanan allerjenlerdir (2,36-39). Ev tozu akarı 0.2-0.3 mm boyutunda saydam, gözle görülmeyen 8 kancası bulunan bir antropodtur (9). *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoide farinae* bu gruptandır. Halılarda, yataklarda, nevresimlerde, çarşaflarda, tüylü oyuncaklarda, döşemelerde bol miktarlarda

bulunurlar. İnsan ve hayvan derilerinden dökülen kepeklerle beslenirler (2,9). Çoğalmaları için nemli ortam gereklidir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda akar yoğunluğunun yüksek olduğu sahil bölgelerinde akar duyarlılığı da yüksek bulunurken, akar yoğunluğunun düşük olduğu iç bölgelerde ise düşük bulunmaktadır (9). Cilt testleri ya da spesifik IgE düzeyleri bakılarak atopik hastaların akar duyarlılığını saptayan çalışmalarda bölgelere göre değişen oranlarda % 19-97 arasında değerler bildirilmektedir (2,9)

Son yıllarda yapılan araştırmalar **hamam böceği** duyarlılığının da özellikle akar duyarlanması olan hastalarda oldukça yüksek olduğunu göstermektedir (39) **Kedinin** majör allerjini *fel d1* glikoprotein yapıda bir allerjendir. Oldukça yapışkan bir allerjen olup havada çok uzun süre asılı kalmasının yanı sıra duvar ve diğer yüzeylere de yapışık olarak durur (9,39). Majör **köpek** allerjini ise *canfl* dir. Hayatının ilk yıllarında evinde kedi bulunan çocuklarda % 88 oranında kedi duyarlılığı gelişirken, evinde kedi bulunmayan çocuklarda % 36 oranında kedi duyarlılığı geliştiği gözlenmiştir. Ülkemizde ev hayvanı duyarlılığı % 5-18 oranında bildirilmektedir (9).

Dış ortamda en sık bulunan allerjenler polenler ve mantar sporlarıdır. Dünyada pek çok **mantar** olmakla birlikte iç ortamda *penicilium* ve *aspergillus*, dış ortamda ise *alternaria* ve *cladosporium* duyarlı kişilerde astmatik semptomlara neden olmaktadır. Üremek için yüksek oranda nem gereksinimleri vardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda % 4,2-75 arasında değişen mantar duyarlılığı bildirilmiştir. Mantar duyarlılığının astmalı olgularda hastalık şiddetini arttırdığı ve mortalite nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Mantar duyarlılığının genç erişkinlerde ve çocuklarda akut astma ataklarına neden olduğu saptanmıştır (2,9)

**Polenler** dış ortamda astmayı tetikleyen başlıca etkenlerdir. Polen tohumlu bitkinin erkek üreme organının parçasıdır. Boyutları bitkiye göre değişmekle birlikte 2-250µ arasındadır. Böcekler veya rüzgar aracılığı ile çevreye yayılırlar. *Çayır (grass)*, *ağaç* ve *yabani ot (weed)* polenleri başlıca sorumlu allerjenlerdir. Her bitkinin polenizasyon dönemi farklılık gösterir. İklim ve bölgenin bitki florası gibi bir çok faktörden etkilenmekle birlikte ağaç polenlerinin şubat- nisan ayları arasında, çayır polenlerinin mayıs-temmuz ayları arasında, yabani ot polenlerinin ağustos-ekim ayları arasında polenizasyon yaptığı kabul edilir. Havadaki polen sayısı, hava durumu, ve günün saatine göre değişim gösterir. Ülkemizde Ankara, İstanbul, İzmir, Bursa, Antalya, Samsun, Isparta, Erzurum'da polen haritalarını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Polenlerin mevsimsel dağılım göstermesi bu duyarlılığın mevsimsel yakınmalar oluşturmasına neden olur. Duyarlı olgularda polenlerin havada bulunduğu dönemlerde rinit, konjunktivit, astma semptomları ortaya çıkabilir (9).

Bebeklik döneminde evde **sigara** dumanına maruz kalan kişilerde solunum yolu enfeksiyonları, bronş hiperreaktivitesi, astma ve diğer diğer solunum sistemi hastalıkları daha sık görülmektedir. Bebeklerde sigara dumanı ortamdaki allerjenlere duyarlanmayı kolaylaştırmaktadır. İntrauterin dönemde sigaraya maruz kalınmasının fetuste atopi ve astma yönünde risk oluşturduğu saptanmıştır (2,9,41).

**Hava kirliliğinin** insan sağlığı üzerine etkilerini araştıran çalışmalar artan hava kirliliğinin özellikle kardiyorespiratuar nedenlere bağlı morbidite ve mortaliteyi arttırdığını göstermektedir. Hava kirleticileri bu etkilerini direkt olarak havadaki allerjenlerin allerjenitesini modüle ederek veya indirekt olarak;

- 1) Siliyer aktiviteyi baskılayarak

2) Epitel hasarı ile permeabiliteyi arttırıp allerjen ve immün sistem hücre etkileşimini arttırarak

3) Doğal antioksidan üretimini inhibe ederek

4) Eozinofil, mast hücreleri ve lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarının yönlendiren pro-inflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin salınımını arttırarak gösterebilirler (2,9)

Erişkinlerde diğer bir risk faktörü de işyeri ortamındaki bazı biyolojik ve kimyasal duyarlayıcılardır. Erişkin astmalarının %2-15'i **mesleksel faktörlere** bağlıdır. Örneğin iritan gazlara akut maruziyet reaktif havayolu disfonksiyon sendromu veya iritan tarafından tetiklenen astma olarak bilinen uzun süren bronşiyal aşırı duyarlılığa yol açabilir (2,9).

Çocukluk çağında geçirilen **viral solunum yolu enfeksiyonlarının** bebeğin allerjenlere karşı duyarlanmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Buna karşılık **çocukluk çağı enfeksiyonlarından** tüberküloz ve kabakulağın lenfositlerde Th<sub>1</sub> yönünde farklılaşmaya neden olup Th<sub>2</sub> cevabı baskıladığı, böylece atopi ve astmanın ortaya çıkmasını önlediği varsayılmaktadır (2,9)

**Parazit enfestasyonlarının** poliklonal IgE artışına neden olarak spesifik IgE yanıtının ortaya çıkmasını önlediği bu nedenle astmada koruyucu etkileri olduğu öne sürülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalar bu varsayımı desteklese de vaka kontrol çalışmalarında kesin kanıtlar elde edilememiştir (2)

### 2.3.3. Tetik Çeken Faktörler

Astma patogenezinde rol oynayan Th<sub>2</sub> lenfositlerin kontrolü altında bronş mukozasında biriken eozinofillerin oluşturduğu kronik inflamasyon ve buna bağlı yapısal değişiklikler hava yolu duyarlılığının artmasına neden olur.

Akut inflamatuvar ataklarda ise özellikle mast hücre kaynaklı mediatörler sorumludur. Bu mediatörlerin ortaya çıkmasına neden olan spesifik ve nonspesifik uyarılara tetik çeken faktörler denir (2,9,26-28,)

Allerjenler: Astmalı kişinin duyarlı olduğu allerjenle karşılaşması semptomların ortaya çıkmasına neden olur

Solunum yolu enfeksiyonları: Astmada akut atakların en önemli nedenlerinden birinin viral enfeksiyonlar olduğunun bilinmesine rağmen bakteriyel enfeksiyonların rolü tartışmalıdır. Son yıllarda *Chlamydia pneumonia* enfeksiyonunun akut ataklara neden olabileceğini gösteren yayınlar bulunmaktadır. Astmalı hastalarda sinüzitin daha sık olduğu ve astma kontrolünü güçleştirdiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (9,26,27)

İlaçlar: Astma atağına neden olabilecek ilaçların başında nonsteroidal antiinflamatuvarlar ve beta blokörler gelmektedir (2)

Gastroözefageal reflü: Özefagusa geri kaçan mide asit içeriğinin mikroaspirasyonu ya da refleks bronkokonstriksiyon sonucu havayollarının daraldığı ve bunun da astmanın kontrolünü güçleştirdiği düşünülmektedir (2,9)

Meteorolojik faktörler, hava kirliliği, sigara: BA'lı hastaların semptomlarının nemli ve soğuk havalarda ve hava kirliliğinin yoğun olduğu dönemlerde arttığı bilinmektedir. Sigara dumanı maruziyetinin ataklarda rolü ise tartışmalıdır (2)

Egzersiz: Özellikle ağır egzersiz sonrası BA'lı hastalarda bronkokonstriksiyon gelişebilmektedir (2)



Hormonal faktörler: Gebelik, menstruasyon, serum kortizol düzeylerindeki noktürnal değişiklikler, serbest T4 düzeylerinde artış gibi hormonal faktörler BA semptomlarını arttırabilir (2,9)

Emosyonel faktörler: Emosyonel faktörlerin astma semptomlarını tetikleyebileceği bilinmektedir. Temel olarak gülme, ağlama, korku gibi tepkilerin hiperventilasyon ve hipokapniye yaparak bronkospazma neden olabileceği bildirilmektedir(2)

## 2.4. KLİNİK

BA tanısı temel olarak anamneze dayanmaktadır. Tipik semptomlar öksürük, hırıltılı solunum (wheezing), nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissidir. Bu semptomların hepsi aynı anda görülmeyebilir. Yakınmaların kendiliğinden veya bronkodilatör ve antiinflamatuvar tedavi ile azalması ya da kaybolması, mevsimsel özellik göstermesi, gece sabaha karşı artması, tetikleyici faktörlerle karşılaşılınca şiddetlenmesi ve arada tamamen semptomsuz dönemlerin olması tanıda yardımcı olur (2, 9, 26-28)

## 2.5. SINIFLANDIRMA

Allerjik astma : Allerjenlere maruziyetle oluşan astma şeklidir (9).

Mesleksel astma: Esas olarak işyerinde karşılaşılan maddelere bağlı olarak ortaya çıkan 'iş' ile ilişkili astmadır (2,9).

Aspirinle/analjeziklerle indüklenen astma (Samter sendromu): Klasik olarak aspirin veya diğer bir nonsteroid antiinflamatuvar ilaç alımını takiben dakikalar/saatler içerisinde akut ciddi astma atağı gelişmesidir. Aspirin

duyarlılığı, nazal polip ve BA'nın beraber olduğu durumlar Samter sendromu olarak adlandırılır. Üst ve alt solunum yollarının yoğun mukozal inflamasyonu olarak kabul edilir. Bu ilaçlarla siklooksijenaz enzimi baskılanarak prostaglandin sentezi azalırken lökotrien sentezi artmakta bu da kapiller permeabilitenin artmasına, ödeme ve bronş düz kaslarında kasılmaya yol açmaktadır (2,9).

Perimentstriüel astma: Menstrüasyon dönemlerinde ortaya çıkan BA'dır.

Kardiyak astma: Sol kalp yetmezliğinde görülen astma benzeri bulgulara denir

Steroid rezistan astma: Steroid tedavisine yanıt alınamayan BA şeklidir.

Stereoide bağımlı astma : Ancak oral steroidle kontrol altına alınabilen BA şeklidir

Brittle astma: Ani ortaya çıkan ve tedavisi zor olan astma krizidir.

Noktürnal astma: Aynı bir astma tipi olmayıp hastada gece semptomların artmasını ifade eder.

Öksürükle seyreden astma (cough variant astma): Tek bulgu olarak öksürükle giden BA şeklidir. Herhangi bir neden olmadan iki haftadan uzun süren kuru ve tekrarlayıcı öksürük varsa öksürükle seyreden astma düşünülmelidir (2).

Uzun yıllar astma ekstrinsek ve intrinsek olarak iki grupta sınıflandırılmıştır. Geleneksel olarak atopik bireylerde görülen hastalık ekstrinsek, nonatopik bireylerde görülen hastalık intrinsek olarak adlandırılmıştır. Ancak bu sınıflama kesin etyolojik tanıyı belirlemede ve tedavi stratejilerini saptamada yetersiz kalmaktadır. Sadece atopi varlığı tek başına BA belirtisi olmamakta, birçok deri test pozitif kişide astma semptomları oluşmamaktadır. Aynı zamanda birçok atopik hastada egzersiz ve viral enfeksiyonlar, allerjenlerden daha önemli tetik çeken faktör olabilmektedir. Allerjenlerin akut atağı tetikleseler de genel olarak subklinik inflamasyonla artmış hava yolu duyarlılığına neden oldukları yönündeki görüş giderek daha fazla kabul görmektedir (2).

BA'nın belki de en faydalı sınıflaması hastalık ciddiyetine dayanmaktadır. Bu yaklaşım ile en akılcı tedavi planlanması mümkün olabilmektedir (2).

*a) Hafif intermittan astma:* Gündüz semptomları haftada ikiden az oluyor, kısa sürede geçiyor, nokturnal semptomlar ayda ikiden az oluyorsa, hasta ataklar dışında asemptomatik ve solunum fonksiyonları normal sınırlarda ve günlük PEFR (peak expiratory flow rate, tepe ekspiratuar akım hızı) değişkenliği % 20'nin altında ise intermittan astma varlığı sözkonusudur.

*b) Hafif persistan astma:* Gündüz semptomları haftada 3-6 kez, gece semptomları ayda 5'den az oluyorsa ve PEFR değerleri % 80'nin üzerinde, ancak günlük PEFR değişkenliği % 20-30 arasında ise hastada hafif persistan astma vardır.

*c)Orta derecede persistan astma:* Her gün semptomu olan, semptomlar nedeniyle günlük aktivitesi ve uykusu etkilenen, haftada birden fazla oktürnal semptomu olan, semptomları gidermek için her gün bronkodilatator ilaç kullanan, PEFR değerleri % 60-80 arasında ve günlük değişkenliği % 30'dan fazla olan hastalardır

*d)Ağır persistan astma :* Bu grup hasta sürekli semptomatiktir. Tedaviye rağmen sık ataklar olur, çok sık gece semptomları ile uyanır, hastalık nedeniyle günlük aktiviteleri kısıtlanmıştır PEFR değerleri % 60'ın altında, günlük değişkenlik ise % 30'dan fazladır.

## **2.6. TANI YÖNTEMLERİ**

### **2.6.1. Anamnez :**

Tanı koymada en önemli yöntemdir.

### **2.6.2. Fizik muayene**

Normal olabileceği gibi hava yolu obstrüksiyonu gösteren wheezing, ekspiratuar ve inspiratuar ronküsler saptanabilir. Ağır atak sırasında pulsus paradoksus, sessiz akciğer, siyanoz, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal çekilmeler gözlenebilir (2, 9, 26-28)

### 2.6.3. Solunum Fonksiyon Testleri:

Solunum fonksiyon testleri tanıyı doğrulamada hastalığın ciddiyetini belirlemede ve tedaviye cevabı monitorize etmede önemlidir. Astmada solunum fonksiyon testlerinde üç bulgu hastalık için tipiktir

- Hava yolu obstrüksiyonunun değişken olması
- Hava yolu obstrüksiyonunun geri dönüşümlü olması
- Bronşiyal aşırı duyarlılığın olması

Spirometre ile zorlu vital kapasitede (FVC), 1 saniyedeki zorlu ekspiratuar volümde ( $FEV_1$ ),  $FEV_1/FVC$  oranında ve zorlu ekspiratuar akım hızlarında ( $FEF_{25}$ ,  $FEF_{50}$ ,  $FEF_{75}$ ,  $FEF_{25-75}$ ) düşüşler saptanır.

Reversibilite: Havayolu obstrüksiyonun geri dönüşümlü olduğunun gösterilmesi tanıda çok önemlidir. Revesibilite erken ve geç olmak üzere iki şekilde gözlenir.

Erken reversibilite testi: Hava yolu obstrüksiyonu  $FEV_1$ , FVC ve PEF ölçümleri ile gösterildikten sonra hastaya kısa etkili  $\beta_2$  agonist inhale ettirilir. 15 dakika sonra tekrarlanan test sonucunda  $FEV_1$ 'de bazal değere göre en az %12 ve mutlak değerde 200 ml artış saptanırsa erken reversibilite testi pozitif olarak kabul edilir (2,9).

Geç reversibilite testi: Akut bronkodilatör cevabın olmaması BA tanısını dışlamak için yeterli değildir. Bu olgulara 4-6 hafta süre ile uygun dozda inhaler ya da 2 hafta süre ile sistemik kortikosteriod tedavisi uygulandıktan sonra tekrarlanan ölçümlerde bazal değere göre  $FEV_1$  mutlak değerinde en az 200ml ve en az %12 artış görülürse geç reversibilite testi pozitif olarak kabul edilir (2,9)

Zirve akım hızı (PEFR): Zorlu ekspirasyonla sağlanan maksimum ekspiratuar akım hızıdır. Genellikle sabah ölçülen değerleri akşamki değerlere göre daha düşüktür. Mutlak değerindeki düşüklüğün yanı sıra günlük değişkenliğin saptanması astma tanısında ve tedavinin izlenmesinde çok önemlidir (2)

PEFR'deki günlük değişkenlik aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$\text{Günlük PEFR değişkenliği} = \frac{\text{PEFR (akşam)} - \text{PEFR (sabah)}}{1/2 \times (\text{PEF akşam} + \text{PEF sabah})} \times 100$$

Astmalı kişilerde bu değişkenlik % 20 ve üzerindedir (9,28).

Akciğer volümleri: Restriktif akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında faydalıdır. BA'da tipik olarak residüel volümde artma saptanır. Atak sırasında fonksiyonel residüel kapasitede ve total akciğer kapasitesinde de artma gözlenebilir. Astmada hiperinflasyonun elastik recoil azalması ve kas tonusu artmasına bağlı havayolu obstrüksiyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir (9).

#### 2.6.4. Bronkoprovokasyon testleri:

Anormal havayolu reaktivitesi laboratuvar koşullarında histamin, metakolin gibi inhale farmakolojik ajanlara veya egzersiz, hiperventilasyon gibi fiziksel stimullara, seyrek olarak da spesifik standardize antijenin artan konsantrasyonlarına aşırı cevap şeklinde saptanır. En sık olarak kullanılan ajanlar olan histamin ve metakolinin FEV<sub>1</sub>'de %20 ve üzerinde azalmaya neden olan dozları provokatif doz 20 (PD<sub>20</sub>)'dir. Bir çok araştırmada bu

değer 8 mg/ml kabul edildiğinde astma tanısı koymada testin % 85-100 arasında sensitif yaklaşık % 90 spesifisik olduğu gösterilmiştir (2,42).

### 2.6.5. Allerji testleri:

Anamnezde spesifik aeroallerjenlerin önemli tetik çeken maddeler olduğunu düşündüren ipuçları varsa ve astmaya allerjik rinit, konjunktivit gibi diğer atopik hastalıklar eşlik ediyorsa hastanın allerjik durumunun değerlendirilmesi uygun olacaktır. Belirli bir allerjene duyarlılık **deri testleri** ve **in vitro serum antikor çalışmaları** ile belirlenebilir. Ülkemizde ve yurtdışında bu yönde yapılan çalışmaların ortak bulguları olarak çocuk astmalılar da dahil olmak üzere ev tozu duyarlılığının ilk sırada geldiği, deri testi ile total ve spesifik IgE, total IgE ile kan eozinofil sayısı arasında anlamlı ilişkiler olduğu saptanmıştır. Ayrıca histaminle oluşan papül çapından daha büyük papül çapları ile total ve spesifik IgE arasında, 3 mmlik papül çapına kıyasla daha anlamlı ilişkiler olduğu görülmüştür. Sigaranın deri testi, spesifik IgE ve periferik eozinofili üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak allerjik hastalıkların tanı ve tedavisinde ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile pozitif deri testi varlığının yeterli olduğu, total IgE, spesifik IgE ve total eozinofilinin yardımcı yöntemler olduğu kanısına varılmıştır (9, 27, 28, 30)

### 2.6.6. Radyoloji

Akciğer grafisi: BA'da akciğer grafisi genellikle normaldir ancak akut ataklar sırasında hiperinflasyon bulguları, segmental veya subsegmental infiltrasyonlar, atelektaziler saptanabilir. Pnömotoraks, pnömomediasten, allerjik bronkopulmoner aspergillozis gibi komplikasyonların saptanmasında ve ayırıcı tanısında faydalıdır (26).

Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi: Kalıcı havayolları değişikliklerine sekonder amfizem, bronş duvarı kalınlaşması, atelektazi ve bronşiektazi gibi değişikliklerin gösterilmesinde üstünlüğü vardır (26).

Sinüs grafisi: Astma ataklarını tetikleyen üst solunum yoluna ait patolojileri değerlendirmede kullanılır

### **2.6.7. Kan gazları:**

Kronik stabil astması olan hastalarda kan gazları tipik olarak normaldir. Akut ataklar sırasında başlangıçta hipoksi, takipne nedeni ile hipokapni ve respiratuar alkaloz, ilerleyen dönemlerde hiperkapni ve respiratuar asidoz gelişebilir (2).

### **2.6.8. Balgam incelenmesi:**

Astma ile uyumlu semptomları olan bir hastada balgam incelenmesinde artmış eozinofil sayısı tanıya yardımcı olur. Ayrıca eozinofil aktivasyonunun göstergesi olan eozinofilik katyonik proteinin (ECP) artmış olması da astma için spesifik bir bulgudur. Eozinofil kaynaklı lizozozfolipaz enziminin kristalleşmesi ile oluşan Charcot-Leyden kristalleri, lümene dökülen epitel hücrelerinin oluşturduğu Creola cisimciği, küçük havayollarını şekline almış olan müköz tıkaçlar (Crushmann spiralleri) astmada diğer balgam bulgularındır (43).



## 2.7. AYIRICI TANI

1. KOAH

2. Bronşektazi

3. Solunum yolu enfeksiyonları: Bronşit, bronşiyolit

4. Konjestif kalp yetmezliği

5. Aspirasyon

6. Üst solunum yolu obstrüksiyonu: Vokal kord paralizi, epiglotit, yabancı cisimler, larenks disfonksiyonu, hipertrofik tonsiller, trakeal ve larengeal tümörler, bronkopulmoner displazi, larenks tüberkülozu

7. Hiperventilasyon

8. Pulmoner emboli

9. Pnömotoraks

10. Allerjik bronkopulmoner aspergillozis

11. Hipersensitivite pnömonileri

12. Karsinoid sendrom

13. Kistik fibrozis

14. Kronik sinüzit, postnazal akıntı, gastroözefageal reflü, anjiotensin konverting enzim blokerleri ile oluşan kronik öksürük

## **2.8. TEDAVİ**

Astmada farmakolojik tedavi esas olsa da hasta eğitimi ve tetikleyen faktörlerden uzaklaşma ile ilgili stratejiler giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Hasta eğitiminin temel amacı hastanın hastalığını ve hastalığının tedavisini anlamasını sağlayarak, tedavi önerilerine uyumunu arttırmak aynı zamanda tedavisinde özellikle risk faktörlerinden uzak kalarak ve atakları kısa zamanda fark ederek atak tedavisine vaktinde başlamasını sağlamaktır (2).

Astmada kullanılan ilaçlar iki grupta toplanmaktadır:

### **2.8.1. Astmayı kontrol altına alan ilaçlar**

1. İnhal ve sistemik kortikosteroidler
2. Sodyum kromoglikat
3. Nedokromil sodyum
4. Lökotrien reseptör antagonistleri
5. Uzun etkili Beta 2 agonistler
6. Uzun etkili teofilinler

## **2.8.2. Semptomları gideren ilaçlar**

1. Kısa etkili Beta 2 agonistler
2. Teofilinler
3. Antikolinergikler
4. Sistemik kortikosteroidler

## **2.8.3. Kortikosteroidler**

### **2.8.3.1. İnhaler kortikosteroidler**

Kontrol edici ilaçlar arasında en etkili ve ilk seçenek ilaçlardır. Potent antiinflamatuvarlardır. İnflamatuvar hücrelerin mukozada birikimini ve aktivasyonlarını, mikrovasküler sızıntıyı ve ödem gelişimini önlerler. Bronş düz kaslarında beta 2 reseptör sayısını arttırarak beta 2 agonistlere direnç gelişimini önlerler. Yan etkileri vokal kordlarda miyopati sonucu ses kısıklığı, orofarengeal kandidiazis ve irritasyona bağlı öksürüktür. Sistemik yan etkileri çok azdır (2)

### **2.8.3.2. Sistemik steroidler**

Yüksek doz inhaler steroidler ve beta 2 agonistlerin kombinasyonu ile yeterli kontrol sağlanamazsa tedaviye eklenir. Yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımları önerilmemektedir. Glukoz metabolizmasında bozukluklar,

hipertansiyon, peptik ülser, kilo alımı, Cushing sendromu, katarakt, kas güçsüzlüğü, immüsupresyon, aseptik femur başı nekrozu, osteoporoz gibi bir çok yan etkileri vardır (2,9).

#### **2.8.4. Kromolin sodyum ve nedokromil sodyum**

Antiinflamatuvar etkileri daha zayıftır. Mast hücrelerinden mediatör salınımını engelleyerek etki ederler. Özellikle hafif astmalı çocuklarda ilk basamakta tercih edilirler (2).

#### **2.8.5. Beta 2 agonistler**

Adenil siklaz enzimin aktive ederek hücre içerisinde siklik AMP artışına neden olarak bronş düz kaslarını gevşetirler, mukosilier klirensi arttırlar ve vasküler permeabiliteyi azaltırlar. Taşikardi, hipopotasemi, iskelet kası tremoru, laktik asit artışı, kramp, baş ağrısı, hiperglisemi gibi yan etkileri vardır. Kısa ve uzun etkili olarak 2 formu vardır (2,9):

##### **2.8.5.1. Kısa etkili beta 2 agonistler**

Etkileri 3-6 dakikada başlar, 4-6 saat sürer. Semptomları gidermede ilk tercih edilecek ilaçlardır. Uzun süreli yüksek dozda kullanılmaları bronş düz kaslarında beta reseptörlerin sayısında azalmaya neden olur. Eğer kısa etkili beta 2 agonist gereksinimi çok sık oluyor ise tedavinin tekrar gözden geçirilmesi ve antiinflamatuvar tedavinin arttırılması gereklidir (2).

### 2.8.5.2 Uzun etkili beta 2 agonistler

12 saatten fazla süren bronkodilatasyon sağlarlar. Özellikle nokturnal semptomları olan hastalarda iyi sonuçlar alınır. Aynı zamanda allerjenle maruziyet sonrası gelişen hem erken hem de geç reaksiyonu inhibe ederler (44). İn vitro olarak uzun etkili beta 2 agonistlerin insan akciğer dokusundan immünolojik uyarı sonucu gelişen histamin ve lökotrien salınımını inhibe ettiklerini destekleyen bulgular saptanmıştır (45). Ancak Roberts ve arkadaşları mukozal biopsi ve BAL incelemeleri ile 6 haftalık salmeterol ksinofoate tedavisinin havayolu inflamasyonu üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir (46). Şu ana kadar edinilmiş olan verilere göre astmaya yönelik rehberlerde uzun etkili beta 2 agonistlerin tek antiastmatik olarak önerilmemesi halen uygun bir yaklaşım olarak görünmektedir. Uzun etkili beta 2 agonistler aynı zamanda egzersiz sonucu gelişen bronkospazmı önlemek için kullanılabilirler. Formoterol'ün hızlı etki başlangıcı nedeniyle semptomları önlemenin yanısıra semptomları rahatlatma amacıyla kullanımı gündeme gelmiştir. Ancak ilacın bu konudaki etkinliğinin ve güvenilirliğinin belirlenmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır (2).

### 2.8.6. Metilksantinler (teofilinler)

Fosfodiesteraz izoenzim IV inhibisyonu yaparak siklik AMP artışına neden olarak etkili oldukları düşünülmektedir. Zayıf bronkodilatör ilaçlardır. Diyafragma kontraktilesini ve mukosilier klirensi arttırlar. Gastrointestinal (bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, ülser ve reflünün alevlenmesi), kardiyovasküler (taşikardi, aritmi), santral sinir sistemine ait (başağrısı, uykusuzluk, konvülzyon), metabolik (hipopotasemi, hiperglisemi) gibi yan etkiler sık olarak görülür. Diğer ilaçlarla kontrol altına alınamayan ağır olgularda, nokturnal semptomları önlemede, ataklarda diğer ilaçlarla

semptomlar düzeltilemezse kullanılabilir Tedavi sırasında serum düzeyi izlenir (2,9).

### **2.8.7. Antikolinergikler**

Muskarinik reseptörleri bloke edip, bronş düz kasının vagal tonusunu azaltarak bronkodilatasyon yaparlar. Mukus sekresyonunu azaltıcı etkileri de vardır İnhalasyonla alınan iritatan maddelerin neden olduğu ya da gastroözefagal reflü sonucu oluşan refleks bronkokonstriksiyonu önlerler. Ağır olgularda beta agonistlere ek olarak veya beta agonistlerin tolere edilemediği olgularda kullanılırlar. Taşikardi ve aritmi yapıcı etkileri beta agonistlere göre daha azdır (2,28).

### **2.8.8. Lökotrien antagonisti ilaçlar**

Lökotrienler bronş mukozasında inflamatur hücrelerde araşidonik asitten lipooksijenaz yolu ile üretilen astma patogeneğinde rolleri olan mediatörlerdir Farmakolojik tedavide lökotrienleri hedef alan iki çeşit ilaç bulunmaktadır

- Lökotrien sentezini inhibe eden ilaçlar  
5 lipooksijenaz enzimini inhibe eden: Zileuton
- Lökotrien reseptör antagonistleri  
Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast

Antilökotrien ilaçların aspirine bağlı astmada ve egzersiz astmasında iyi sonuçlar verdiği, yüksek doz inhaler steroid alan hastalarda steroid gereksinimini azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Başağrısı,

bulantı, baş dönmesi daire, rinit, öksürük, grip benzeri sendrom, karaciğer enzim yüksekliği, Churg-Strauss sendromu gibi yan etkileri bulunmaktadır (2)

### **2.8.9. İlaçların Uygulama Yolları**

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar değişik yollarla (inhaler, oral, parenteral) verilebilir. Doğrudan hasta olan bölgeye (hava yolları) ilacın verilebilmesi, ilaç etkisinin kısa sürede başlaması ve sistemik yan etkilerinin en az olması nedeniyle astım tedavisinde ilaçların "inhalasyon" yolu ile verilmesi tercih edilir. Bu amaçla kullanılmak üzere spreyler başka bir deyimle ölçülü doz inhalerler (ÖDİ), toz inhalerler ve nebulizasyon ile verilen solüsyonlar vardır. İnhalasyon ile verilen ilaçların doğru kullanılması ve sonuç olarak astımın iyi tedavi edilmesi hastanın uyumuna bağlıdır. Bu nedenle inhaler ilaç verilen hastalara inhalasyon tekniklerinin mutlaka öğretilmesi ve her kontrolde doğru kullanıp kullanmadıklarının denetlenmesi gerekir (28).

### **2.9. ASTMADA BASAMAK TEDAVİSİ**

Olgular semptomları, fizik muayene bulguları, spirometrik sonuçları ve günlük PEFr değişkenliklerine göre sınıflandırılırlar ve tedavi planı buldukları gruba uygun olarak yapılır. BA'da basamak tedavisi nde kısa etkili beta-2- agonist gerektiğinde kullanılmak üzere her basamakta tedaviye eklenir. Günde 4 kezden fazla kısa etkili beta-2-agonist gereksinimi olursa bir üst basamağa çıkılır. Verilen dozlarda BA'nın kontrolü 3 ay süreyle sağlandıktan sonra bir alt basamağa inilir (2, 28)

**Tablo 2.2. BA'da basamak tedavisi**

<p>Ihtiyaç halinde Inhale kısa etkili beta-2 agonist</p>	<p>Düşük doz inhale steroid veya</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kromolin sodyum (çocukta tercih edilir) veya</li> <li>• Nedokromil sodyum (çocukta tercih edilir)</li> </ul> <p>Alternatifler:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uzun etkili teofilin veya</li> <li>• Lökotrien antagonistleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orta veya yüksek doz inhale steroid veya</li> <li>• Orta doz inhale steroid + uzun etkili bronkodilatatör (uzun etkili teofilin veya uzun etkili beta-2 agonist)</li> <li>• Alternatif: Orta veya yüksek doz steroid + lökotrien antagonistleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yüksek doz inhale steroidler + uzun etkili bronkodilatatörler (uzun etkili inhale veya oral beta-2-agonist ve/veya uzun etkili teofilin)</li> <li>• Ek olarak: Oral steroid kürü (5-10 gün 0.5-1 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri) Bu kür hastanın yanıtına göre gerekirse uzatılabilir</li> </ul>
<p>INTERMITTAN</p>	<p>PERSISTAN</p>	<p>PERSISTAN</p>	<p>PERSISTAN</p>
<p>HAFIF</p>	<p>HAFIF</p>	<p>ORTA</p>	<p>AĞIR</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haftada 2 kezden az semptom</li> <li>• Sadece egzersiz veya belli temas sonrası</li> </ul>	<p>Gündüz Semptomları: &gt; Haftada 2 (3-6) Gece Semptomları: &gt; Ayda 2 (3-4) PEF, FEV1 <math>\geq</math> %80 D PEF: %20-%30</p>	<p>Gündüz Semptomları: Her gün Gece Semptomları &gt; Haftada 2 (Ayda 5'ten fazla) PEF, FEV1: %60-%80 D PEF <math>&gt;</math> %30</p>	<p>Gündüz Semptomları Sürekli Gece Semptomları: Çok sık PEF, FEV1 <math>&lt;</math> %60 D PEF <math>&gt;</math> %30</p>



### 2.9.1. Basamak Tedavisi Uygulaması

Önerilen dozlarda tedavi verildikten sonra kontrol sağlanamaması durumunda şu faktörler ele alınmalıdır (ÇİT faktörleri):

1- **Çevre faktörü:** Hastanın tetikleyici faktörlerden uzaklaşmış olması

2- **İlaç uyumu:** Hastanın ilaçları önerilen kombinasyonlarda ve dozlarda alması

3- **Teknik uyum:** İnhalasyon tekniğinin doğru uygulanması

(28)

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışma **iki basamaklı** olarak planlandı ve 1.11 2003-1.6 2003 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı bünyesinde yapıldı. Antalya ili merkezinde bronş astması, astma benzeri semptomlar ve atopi prevalansını belirlemek üzere planlanan çalışmamızın ilk basamağında il merkezinde bulunan toplam 31 Sağlık Ocağı bölgesinden randomize olarak 100 ev halkı tespit formu seçilerek 100 ayrı adres saptandı. Tıp fakültesi öğrencilerinden oluşan 6 kişilik anketör grubuna ayrıntılı olarak eğitim verildi. Seçilen her adreste ve bu adrese en yakın 9 adresteki 20-44 yaşları arasındaki 10 kişiye anket uygulanarak toplam 1000 kişi ile görüşülmesi hedeflendi. Bu amaçla 1994'den beri erişkin yaş grubunda yaygın olarak kullanılmakta olan 'European Community Respiratory Health Survey' protokülünün ilk basamağında önerilen tarama anketi kullanıldı. Tarama anketine sigara, eğitim süresi ve sosyoekonomik durum ile ilgili toplam 3 adet soru ilave edildi.

Vaka kontrol çalışması olarak planlanan ikinci basamakta tarama anketine katılanlar arasından randomize olarak seçilecek 200 kişiye ERCHS protokolüne ait ayrıntılı anket ve sonrasında fizik muayene ve klinik testlerin uygulanması amaçlandı. ECRHS anketinin uygulandığı diğer çalışmalara ait veriler ışığında çalışmanın 2. basamağı için tahmini katılım oranı % 40 olarak düşünülerek ilk basamağa katılanlar arasından randomize olarak toplam 500 kişi seçildi (8,31). Seçilen kişilere tarama anketi sırasında kaydedilmiş olan telefon numaralarından ulaşıldı. Üç ayrı günde ve farklı saatlerde açılan

telefonlara cevap alınamayan veya yanlış telefon numarası vermiş olan kişiler ulaşılamamış olarak değerlendirildi. Ulaşılabilen tüm kişilere çalışmanın amacı, anket ve klinik testler hakkında kapsamlı bilgi verildi ve tüm testlerin ücretsiz olarak yapılacağı anlatıldı. Esas anket semptomlar, tıbbi özgeçmiş, allerjik hastalık hikayesi, meslek ve sosyal statü, sigara içme hikayesi, ev ortamı, ilaç kullanımı ile ilgili ayrıntılı sorular içermekteydi. İkinci basamağa katılmayı kabul eden kişilere esas anket, fizik muayene, solunum fonksiyon testi, allerji deri testi araştırmacı tarafından uygulandı, total IgE düzeylerini belirlemek üzere kan örnekleri alındı.

**3.1. Solunum fonksiyon testi (SFT):** SFT, MicroLab 3000 cihazı ile en az 3 kere tekrarlanan teknik olarak uygun, kabul edilebilir zorlu vital kapasite manevrası elde edilerek kaydedildi.

**3.2. Allerji Deri Testi:** Allerji deri testi protokolde önerildiği şekilde ev tozu akarları, ağaç ve ot polenleri, hayvan epitelleri ve mantar antijenleri kullanılarak *puncture* yöntemi ile yapıldı. 3 mm çapta veya kontrol solüsyonu ile elde edilenden daha büyük çaptaki endurasyonlar pozitif olarak kabul edildi.

### 3.2.1. Allerji Deri ( Prick ) Testi Paneli

Pozitif kontrol ( *Histamin* )

Negatif kontrol

#### EV TOZU AKARLARI ( I )

1. *D.Pteronyssinus*
2. *D.farinae*
3. *Acarus siro*
4. *Coakrach / Platella germanica*

#### POLENLER ( II )

##### 5. Ağaçlar ( Erken dönem çiçeklenen )

- a. *Alnus glutinosa* ( *Kızılağaç* )
- b. *Corylus avellana* ( *Fındık ağacı* )
- c. *Populus alba* ( *Kavak ağacı* )
- d. *Ulmus scabra* ( *Karaağaç* )
- e. *Salix caprea* ( *Söğüt* )

##### 6. Ağaçlar ( Orta dönem çiçeklenen )

- a. *Betula verrucosa* ( *Huş ağacı* )
- b. *Fagus silvatica* ( *Kayın ağacı* )
- c. *Quercus robur* ( *Meşe ağacı* )
- d. *Platatus orientalis* ( *Çınar* )

##### 7. *Olea europaea* ( *Zeytin ağacı* )

8. *Zea mays* ( *Mısır* )

9. Akdeniz otları karışımı

- a. *Artemisia vulgaris* ( *Pelin* )
- b. *Urtica diadica* ( *Isırgan otu* )
- c. *Taraxacum vulgare*  
( *Karahindiba / aslanağzı* )
- d. *Plantago lanceolata* ( *Sinir otu* )
- e. *Prietaria officinalis* ( *Yapışkan otu* )

10. Ot karışımı

- a. *Holcus lanatus* ( *Kadife otu* )
- b. *Dactylis glomerata* ( *Meyve otu* )
- c. *Lolium perenne* ( *Delice otu* )
- d. *Phleum pratense* ( *Timothy* )
- e. *Poa pratensis* ( *Blue grass* )
- f. *Festuca pratensis* ( *Çayır otu* )

11. Saman tozu ( *Hay dust* )

MANTARLAR ( III )

12. *Aspergillus fumigatus*
13. *Alternaria alternata*
14. *Cladosporium herbarum*

## TEKSTİL ( IV )

### 15. Yün

## EPİTEL VE TÜYLER ( V )

### 16. Köpek epiteli ( *Dog epithelium* )

### 17. Kedi epiteli ( *Cat epithelium* )

### 18. İnek epiteli ( *Cow epithelium* )

### 19. Muhabbet kuşu tüyü

( *Budgerigar feathers* )

### 20. Keçi epiteli ( *Goat epithelium* )

### 21. Kümes hayvanları tüy karışımı

( *Ördek , kaz , tavuk* )

**3.3. Total IgE:** Kan örneği vermeyi kabul eden kişilerden 5 ml venöz kan alındı, oda sıcaklığında 3-6 saat bekletildikten sonra 10 dakika süre ile 2500 rpm'de sentrifüj edildi. 1.5 ml'lik eppendorf tüplerinde  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de depolanan kanlar çalışma gününde dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığında erimesi beklendi. Total IgE düzeyleri fluoroimmünassay yöntemi ile UniCap® 100<sup>C</sup> sistemi kullanılarak ölçüldü. Üreticinin önerisi ile 100 kU/L değerine eşit ve bu değerden yüksek ölçümler pozitif olarak değerlendirildi.

#### 4. SONUÇLAR

Çalışmanın ilk basamağında 1000 kişiye yüzyüze görüşme şeklinde uygulanan tarama anketine toplam 995 kişi katıldı. Tarama anketine katılım oranı % 99.5 idi. Ankete katılan 995 kişinin 670'i (% 67.3) kadın, 325'i (% 32.7) erkekti. Tarama anketine verilen cevapların tüm çalışma grubunda ve cinsiyete göre dağılımları incelendiğinde en sık tanımlanan semptomun hırıltılı solunum olduğu dikkati çekti (Tablo 3). BA prevalansı belirlenirken protokolda belirtildiği şekilde 5 ve 6. sorulara (son bir yıl içinde astma atağı geçirmiş olmak ve halen astma için tedavi alıyor olmak) verilen cevaplar kullanıldı ve astma prevalansı %9.4 olarak saptandı. Çalışma grubunda bulunan 995 kişinin 22'si (% 2.21) son bir yıl içinde atak tariflemiyordu ancak astma için medikasyon kullanıyordu, 19'u (% 1.90) son bir yıl içinde atak tarifliyordu ancak ilaç kullanmıyordu, 49'u (%4.92) hem son bir yıl içinde astma atağı hem de ilaç kullanımı bildirmişti. Astması olanlar arasında ilaç kullanımı oranı % 78.8 idi. Çalışmamızda yaş, doktora başvurma sıklığı, işsizlik ile antiinflamatuvar ilaç kullanımı arasında ilişki saptanmazken; sigara içimi ve eğitim düzeyinde düşüklük ile negatif, astma atağı nedeniyle hospitalizasyon ile pozitif ilişki saptanmıştır.

Sorular	Çalışma grubunda (n= 995)	Kadın (n=670)	Erkek (n=325)
S1 Hırıltılı solunum	231 (%23 2)	159 (%23 7)	72 (%22 1)
S1 1 Nefes darlığı ile beraber hırıltılı solunum	159 (%16 0)	108 (%16 1)	51 (%15 6)
S1 2 Soğuk algınlığı ile beraber hırıltılı solunum	119 (%12 0)	82 (%:12 2)	37 (%11 3)
S2. Göğüste baskı hissi ile uyanma	176 (%17 7)	126 (%18 8)	50 (%15 3)
S3 Nefes darlığı ile uyanma	186 (%18 7)	143 (%21 3)*	43 (%13 2)*
S4 Öksürük ile uyanma	244 (%24 5)	169 (%25 2)	75 (%23 0)
S5 Astma atağı	68 (%6 8 )	58 (%8 6)*	10 (%3 0)*
S6 Astma için tedavi	71 (%7 1)	58 (%8 6)**	13 (%4 0)**
S7. Nasal allerjiler ve saman nezlesi	276 (%27 7)	208 (%31 0)**	68 (%20 9)**
S5+S6	90 (%9 4)	74 (% 11 0) *	16 (%4 92)*

**Tablo 4.1.** Tarama anketine verilen cevapların tüm çalışma grubunda ve cinsiyete göre dağılımları (\*p=0 001-0 005, \*\* p=0 001)

Çalışma grubunda yaş gruplarına göre BA, allerjik rinit, hırıltılı solunum prevalanslarının dağılımları incelendiğinde BA prevalansının 30-34 yaş grubunda diğer gruplara göre anlamlı düşük olduğu görüldü. Allerjik rinit ve nasal allerjiler için yaş grupları arasında belirgin fark saptanmadı. Hırıltılı solunum ise 35-39 ve 40-44 yaş gruplarında diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti.

Yaş grupları	Kişi sayısı	Astma	Wheeze	Nazal allerji
20-24	199(%20 0)	12 (%6 0)	37 (%18 5)	51(%25 6)
25-29	188(%18 9)	17(%9 0)	34 (%18 0)	45(%23 9)
30-34	185(%18 6)	7(%3 7)*	38 (%20 5)	57(%30 8)
35-39	204(%20 5)	26(%12 7)	59(%28 9)*	61 (%29 9)
40-44	219(%22 0)	28 (%12 7)	63 (%28 7) *	62 (%28 3)

**Tablo 4.2.** Tarama anketine göre yaş gruplarında astma, allerjik rinit, hırıltılı solunum dağılımları (\* p<0 05)



Çalışma grubunda sigara içme oranı % 37.7, kadınlarda % 29.5, erkeklerde % 54.7 olarak saptandı. Bu oran erkeklerde anlamlı olarak yüksekti. 5. ve 6. sorulara verilen cevaplara göre astma prevalansı açısından sigara içen ve içmeyen grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Ancak sigara içme yılı ile hırıltılı solunum arasında anlamlı ilişki saptandı. 10 yılın üzerinde sigara içme hikayesi bulunan kişilerde hırıltılı solunum prevalansı hiç içmeyen ve 10 yıl veya altında sigara içme hikayesi bulunan kişilere göre anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.01$ ).

Çalışmanın ikinci basamağı için randomize olarak seçilen 500 kişinin 78'i (% 15.6) yanlış telefon numarası vermişti. 165 (% 33) kişiye 3 ayrı günde ve farklı saatlerde yapılan aramalarda ulaşılamadı. Kalan 267 kişinin 148'i ikinci basamağa katılmayı kabul etti. Katılım oranı % 55.4 olarak hesaplandı. Çalışmanın ikinci basamağına katılan 148 kişinin 55'i (% 37.2) erkek, 93'ü (% 62.8)'i kadındı. Kadın erkek oranı 1.69 idi. İkinci basamakta yer alan 148 kişinin 37'si (% 25) son 1 yıl içinde astma atağı veya astma için ilaç kullanımı bildirmekteydi. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerin 11'inde (% 20), kadınların ise 26'sında (% 27.9) BA saptandı. Her iki cins arasında astma prevalansı açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu grupta BA başlangıç yaşı (ilk astma atağı yaşı) erkeklerde  $27.2 \pm 8.57$ , kadınlarda  $28.36 \pm 5.71$  olarak saptandı. BA başlangıç yaşı için iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Çalışmanın ikinci basamağına katılan 148 kişinin yaş gruplarına göre dağılımları, yaş gruplarına göre hırıltılı solunum, astma, atopi prevalansları Tablo 3'de verilmiştir. Bu değerlerde yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ancak 20-24 ve 40-44 yaş gruplarında astma prevalansının daha yüksek olma eğiliminde olduğu görüldü. Astması olan kişilerden 13'ü son bir yıl içinde 1, 22'si 2 kez atak geçirmişti. Ortalama atak sayısı  $1.63 \pm 0.49$

olarak hesaplandı. Atakların en sık görüldüğü aylar ise sırasıyla Mart/Nisan (%78.8) ve Ocak/ Şubat (%32.4) ayları idi. Bu aylarda atak görülme sıklığı diğer aylara kıyasla belirgin olarak yüksekti ( $p<0.000001$ ). 37 astmalı hastanın 31'ine herhangi bir zamanda doktor tarafından astma için ilaç tedavisi önerilmişti ancak 22'si (% 59.4) halen astma için ilaç kullanmakta idi. Astma için ilaç kullanan 22 kişinin 21'i inhaler, 16'sı tablet, 1'i sadece tablet, 6'sı sadece inhaler ilaç kullanmakta idi. Inhaler ilaç kullananların 19'u (%86.3) beta-2-agonist, 11'i (%50) inhaler steroid, 3'ü (%13.6) kombine bronkodilatör (inhaler steroid + beta-2-agonist) kullanmakta idi.

Yaş grupları	Kişi sayısı	Astma	Wheeze	Atopi
20-24	14 (%9.4)	4 (%28.5)	7 (%50)	2 (%14.28)
25-29	27 (%18.2)	6 (%22.2)	12 (%44.4)	9 (%33.3)
30-34	26 (%17.5)	2 (%7.6)	13 (%50)	8 (%30.7)
35-39	37 (%25.0)	10 (%27.2)	21 (%56.7)	11 (%29.7)
40-44	44 (%29.7)	15 (%34.0)	27 (%61.3)	16 (%36.3)

**Tablo 4.3.** Çalışma grubunda yaş gruplarına göre astma, wheeze ve atopi prevalansı dağılımları

Total IgE değerlerinin 100 KU/l değerinin üzerinde olması atopi olarak değerlendirildi ve toplam 46 kişide (%31.1) atopi saptandı. Ortalama total IgE düzeyleri 122.37 (SD±231.28), kadınlarda 105.54 (SD±195.06) ve erkeklerde 152.44 (SD±283.98) olarak hesaplandı.

İkinci basamakta çalışma grubunda 56 (%37.8) kişide allerjik rinit, 27 (%18.2) kişide ise allerjik rinit ve astma beraberliği saptandı. Astmalıların %72.9'unda allerjik rinit, allerjik rinitlilerin %48.2'sinde astma vardı. Her iki

hastalığın beraber görülme olasılığı anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.0000001$ ) Benzer şekilde allerjik rinit ve atopi beraberliği 23 kişide görüldü Atopiklerin %50'sinde allerjik rinit, allerjik rinitlilerin % 41.7'sinde atopi beraberliği mevcuttu Her iki durumun beraber görülme olasılığı belirgin olarak yüksekti ( $p = 0.03$ ).

Anne veya babada astma veya allerjik hastalık-atopi hikayesi ile çalışmaya katılanlarda astma ve atopi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı Anne ve babanın ikisinde de atopi, allerjik hastalık hikayesi olan kişi bulunmadığı için bu duruma yönelik değerlendirme yapılamadı

İkinci basamak çalışma grubunda 66 (% 44.5) kişinin en az bir yıl süre ile sigara içme hikayesi mevcuttu 46 kişi (% 31.08) ise halen sigara içmekte idi. En az bir yıl sigara içme veya halen sigara içiyor olma ile astma ve atopi arasında anlamlı bir ilişki yoktu, ancak her iki durumda da hırıltılı solunum, kışları sabah balgam çıkarma, ve yılda çoğu gün 3 ay kadar balgam çıkarma oranları anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p \leq 0.01$ ). Çocukluk çağında veya intrauterin dönemde sigara maruziyeti ile atopi ve astma arasında anlamlı fark saptanmadı ancak annenin sigara içimi sadece 12 kişi tarafından bildirildi

Allerji deri testlerinde en sık pozitiflik saptanan allerjenler 30 (%20.2) kişide saptanan d. pteronyssinus, 27 (% 18.2) kişide saptanan d. farinae idi. 24 (%16.2) kişide her iki akar için deri testi pozitifliği beraber bulunmaktaydı Diğer allerjenler için pozitiflik saptanan kişi sayısı sırasıyla : acarus silo 11 (% 7.4), coackroach 7 (% 4.7), erken ağaç 3 (% 2.0), orta ağaç 4 (% 2.7), zeytin 9 (% 6.0), mısır 9 (% 6.0), akdeniz otları 8 (% 5.4), ot karışımı 10 (% 6.7), saman tozu 6 (% 4.0), aspergillus 5 (% 3.3), alternaria 5 (% 3.3),

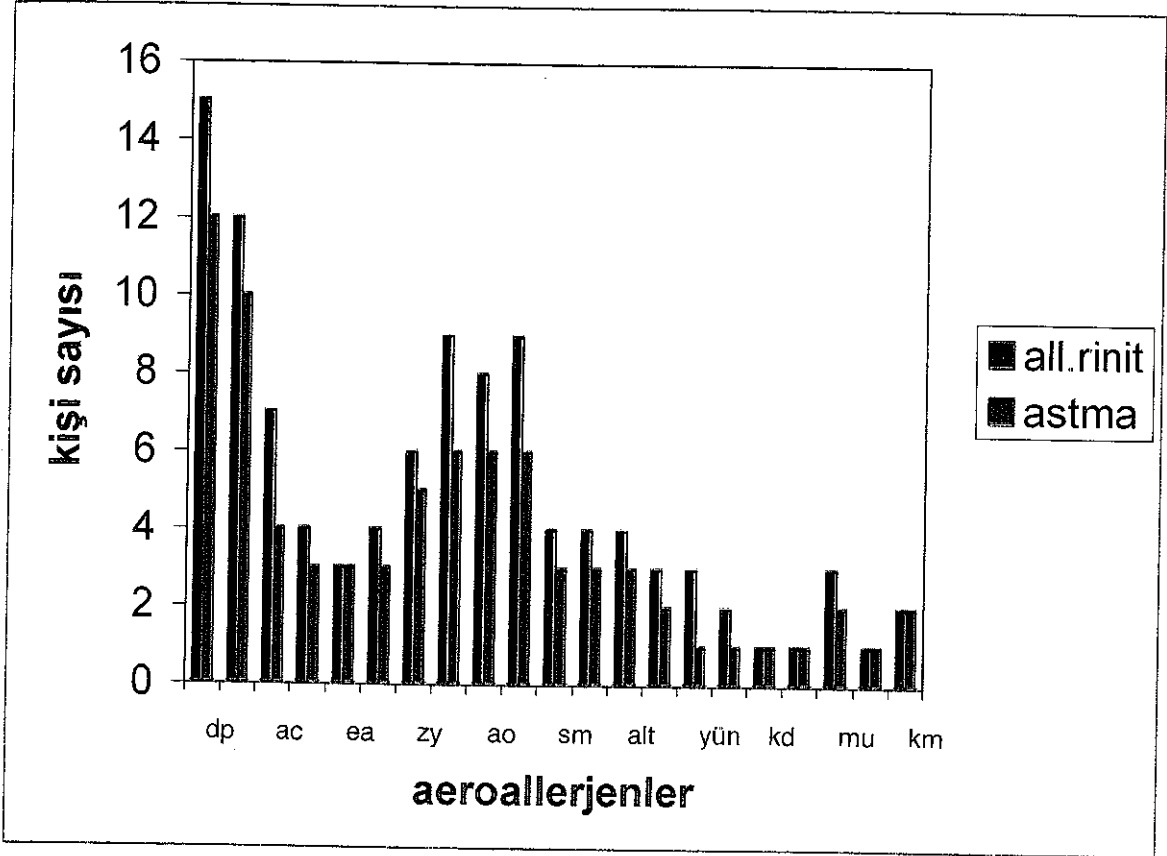
cladospor 3 (% 2.0), yün 3 (% 2.0), köpek 2 (% 1.3), kedi 1 (% 0.6), inek 1 (% 0.6), muhabbet kuşu 4 (2.7 %), keçi 1 (% 0.6), kümes hayvanları 1 (% 0.6) idi Aspergillus allerjisi olan 5 kişinin tümünde alternaria allerjisi, 3'ünde de cladospor allerjisi saptandı. Çocukluk çağında kedi veya köpek besleme ile kedi ve köpeğe karşı allerji deri testi pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı Ancak inek allerjisi olan 1 kişi çocukluğunda inek, kümes hayvanlarına karşı deri testi pozitifliği olan 2 kişi çocukluğunda kümes hayvanı beslemişti Herhangi bir allerjene karşı deri testi pozitifliği ise 43 kişide (% 29.05) saptandı. Allerji deri pozitifliğinin astma ve allerjik rinit hastalarında dağılımı şekil 3'de verilmiştir

Çalışma grubunda gıda ile ilgili allerjik reaksiyon hikayesi 9 kişinin tümü lokal olarak ciltte kızarıklık, kaşıntı, endurasyon tariflemektedir Sistemik reaksiyon veya nefes darlığı bildiren olmadı Benzer şekilde böcek allerjisi (arı, sivrisinek, örümcek) tarifleyen 25 (% 16.8) kişinin tümü lokal reaksiyon tariflemektedir İlaç aldıktan sonra nefes darlığı tarifleyen 7 (% 4.7) kişinin 5'inde astma mevcuttu Nefes darlığına neden olan ilaçlar ise 4 kişide aspirin, 2 kişide nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, 1 kişide beta blokör ilaç idi.

Çalışma grubunda çocukluk çağında anaokulu, veya kreşe gitme ile astma ve atopi arasında ilişki saptanmadı Ancak anaokuluna veya kreşe gitmiş olan kişi sayısı azdı (3 kişi % 2).

148 kişilik çalışma grubunda 20 kişide (% 13.5), 37 astmalı kişinin 13'ünde (% 35.1) FEV<sub>1</sub> %80 altında bulundu Astmalı kişilerde FEV<sub>1</sub> değerleri belirgin olarak düşük idi (p>0.05). Tüm çalışma grubunda 4 kişide, astmalılarda ise 2 kişide FEV<sub>1</sub>/FVC % 70'in altında saptandı. Tüm çalışma grubunda 26 kişide, astmalılarda 11 kişide sadece FEF<sub>25-75</sub> %80'in altında

idi.  $FEF_{25-75}$  düşüklüğü astmalılarda anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0.000003$ ). Hem  $FEV_1$  hem de  $FEF_{25-75}$  düşüklüğü ise 11 astmalı kişide saptandı. Astması olan 37 kişinin sadece 24'ünde (% 64.8) solunum fonksiyon testlerinde havayolu obstrüksiyonu mevcuttu. Bu oran da astmalılarda anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.0000001$ ).



Şekil 4.1. Allerji deri testi sonuçlarının astma allerjik rinit hastalarında dağılımı

Allerjen duyarlılıkları bölüm 3.2.1 'de bulunan allerji deri testi panelinde yer aldıkları sıra ile görülmektedir. ( dp: dermatophagoides pteronysinuss, ac: acarus silo, ea: erken ağaç, zy: zeytin, ao: akdeniz otları karışımı, sm: saman tozu, alt: alterneria alternata, kd: kedi, mu: muhabbet kuşu, km: kümes hayvanları tüy karışımı.)

Hırıltılı solunum, yılda 3 ay kadar süren öksürük ve balgam çıkarma ve sigara içme durumu ile solunum fonksiyon testlerinde düşüklük arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Evde aspiratör varlığı veya kullanımı, evde nemli ortam ve küflenme, evde kullanılan döşeme/ halı durumu ile astma ve atopi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tüm çalışma grubunda yemek pişirmek amacıyla tüpgaz kullanılmaktaydı bu nedenle astma veya atopi ile bu durumun ilişkisi değerlendirilemedi.

## 5. TARTIŞMA

Bronşiyal astma tüm dünyada yaygın olarak görülen ve son yıllarda prevalansının artmakta olduğu düşünülen, tedavideki gelişmelere rağmen ciddiyetinde azalma gözlenmeyen kronik bir hastalıktır (1,2,30,31) 15 yıllık ara ile İngiltere’de aynı protokolle yapılan iki taramada hırıltılı solunun prevalansının %17’den 22’ye, astma prevalansının % 4’den %9’a çıktığı görülmüş ve astma prevalansındaki bu artışın sadece tanısal yöntemlerdeki gelişmelerle açıklanamayacağı, çevresel faktörlerdeki değişimin rol oynadığı düşünülmüştür (47) Ek olarak astma ve diğer allerjik hastalıkların prevalansları bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir Bu coğrafi farklılıkların çevresel ve genetik faktörlerin heterojen yapısına bağlı olduğu düşünülmektedir (2,8). Belki de bu nedenlerle son 20 yılda astma ve allerjik hastalıklara yönelik epidemiyolojik çalışmalara ilgi artmıştır. Bu epidemiyolojik çalışmalarda allerji ve astma için risk faktörlerinin değerlendirilmesine önem verilmiştir. En sık olarak araştırılan risk faktörleri endüstriyel yaşam tarzı, hava kirliliği, aeroallerjenlere erken yaşta maruziyet, ev içi yaşam koşulları ve genetik yatkınlık olmuştur (1,48-54).

Astma ve allerjik hastalıkların prevalansları çalışılan popülasyon, hastalık ve hastalığa ait semptomların tanımlanması ve tanı yöntemlerine göre farklılık göstermektedir. Semptomların tanımlanması, özellikle anket düzeyindeki çalışmalarda verilerin değerlendirilmesi ve kültürel farklılardan kaynaklanan değerlendirme hatalarının ortadan kaldırılması amacıyla bu konuya yönelik standardize edilmiş anket, çalışma, analiz protokollerinin hazırlanması gündeme gelmiştir (1,4). ECRHS bu amaçla geliştirilmiş, uluslararası kabul görmüş ve 22 ülkeden 140.000 kişiye ait verileri

toplanmasını sağlamış bir protokol olması nedeniyle çalışmamızda tercih edildi (1)

Prevalans verilen bir zamanda popülasyonda aranan semptomlara sahip kişi yüzdesi iken, süregelen (current) prevalans başka bir zaman dilimi belirtilmediği sürece son 12 ayda semptomları olan kişi sayısını ifade etmektedir (48). Çalışmamızda Antalya ilinde astma, alerjik rinit current prevalansları sırasıyla % 9.4, % 27.7 olarak bulundu.

Çalışmaya katılım oranı birinci basamakta % 99.5, ikinci basamakta % 55.4 olarak hesaplandı. ECRHS protokolünün uygulandığı diğer ülkelerde ilk basamağa katılım oranı ortalama % 78 (% 54-100), ikinci basamağa katılım oranı ortalama % 65 (% 12-90) olarak bildirilmektedir. (8,31). Çalışmamızda ilk basamağa katılım oranının yüksekliğinin katılımcılarla ikamet ettikleri yerlerde deneyimli anketörlerle yüzyüze görüşme yapılması ile sağlandığını düşünüyoruz. Protokole katılan diğer ülkelerde genel olarak ilk basamakta posta sistemi ile çalışıldığı, ikinci basamakta ise telefonla yapılan çağrı sonucunda gönüllü katılımcılara protokolde yer alan esas anket ve testler uygulandığı dikkati çekmektedir (8,31). Çalışmamızın ikinci basamağında kişilerin mesai saatleri içinde hastanemizde bulunmaları gerekliliği ve semptomatik olmayan kişilerin çalışmaya katılma konusunda genellikle çekimser davranmaları sonucu katılım oranının beklenenden düşük olduğunu düşünüyoruz.

Çocuklarda astma prevalansının araştırıldığı en kapsamlı çalışma olan ISAAC çalışmasında 38 ülkeye ait 91 değişik merkezden 6-7 yaşları arasında 257.800 ve 56 ülkeye ait 155 merkezden, 13-14 yaşları arasında 463.801 çocuk astma ve atopi açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 13-14 yaş grubunda astma semptomları prevalansı % 16-36.8, 6-7 yaş grubunda % 4.1-32.2 arasında değişmektedir. En yüksek prevalanslar İngiltere, Yeni



Zelanda, Avustralya, İrlanda'dan, en düşük prevalanslar ise Endonezya, Yunanistan, Çin ve Doğu Avrupa ülkelerinden bildirilmiştir (5). İlimizde aynı protokol kullanılarak saptanan çocukluk çağı astma prevalansı %14.8 olarak bulunmuştur. Bu değer, ülkemizde aynı yöntemle diğer bölgelerden elde edilen verilerle kıyaslandığında, en yüksek değer olduğu dikkati çekmektedir (4).

1998 yılında özellikle Avrupa'da toplumda astma, astma benzeri semptom, atopi prevalanslarındaki varyasyonları, bilinen ve şüphelenilen risk faktörlerine maruziyet oranlarını ve astma prevalansı ile ilişkilerini belirlemek üzere düzenlenen ECRHS 'de halen mevcut astma prevalansı için %2.0 (Estonia) ile % 11.9 (Avustralya) arasında değişen değerler elde edilmiştir. En yüksek değerlere göre prevalanslar Fransa'da, %5.5, İngiltere'de % 8.4, Hollanda'da %4.6, İspanya'da %6.3, Almanya'da %4.4, Amerika'da % 7.1 Yeni Zelanda'da 11.3 olarak bulunmuştur. Nazal alerji prevalansı ise % 9.5 (Cezayir) ile % 40.9 (Avustralya) arasında değişmektedir. Bu prevalans Fransa'da % 34.4, İngiltere'de % 29.2, Hollanda'da % 25.1, İspanya'da % 17.6, Almanya'da % 23, Yeni Zelanda'da % 37.8, Amerika'da % 39.4 olarak bildirilmektedir (8). Çalışmamızda ise tüm popülasyonda astma prevalansı %9.0, allerjik rinit ve nazal allerjiler %27.7, hırıltılı solunum (wheezing) %23.2 olarak bulundu. Yukarıdaki değerlerle kıyaslandığında bu değer İngiltere ve Yeni Zelanda'nın değişik bölgelerinden bildirilen prevalanslarına arasında yer almaktadır ve diğer Avrupa ülkelerine göre yüksek bir değer olarak dikkat çekmektedir. Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde bölgeler arasında astma için 6, nazal allerji için 4, hırıltılı solunum için 8 kata ulaşan farklılık olduğu gözlenmiş ve astmanın jeografik dağılım gösteren bir hastalık olduğu bir kez daha objektif ve karşılaştırılabilir verilerle kanıtlanmıştır (8,31)

Ülkemizde ise genel popülasyon ve seçilmiş grupları içeren çalışmalarda Ankara, İstanbul, Eskişehir, Gaziantep, Trabzon, İzmir, Kayseri, Afyon, Adana, Sivas, Kocaeli illerimizden ve değişik Avrupa ülkelerinde göçmen olarak yaşayan Türkler'den elde edilen verilerde %0.3-14.5 arasında değerler elde edilmiştir. Bu değerler sadece ülke sınırları içindeki ve popülasyon bazlı çalışmalar ele alındığında %0.3 ile %3 arasında değişmektedir (9-27)

Çalışmamızda ise % 9.4 olarak saptadığımız astma prevalansı, ülkemize ait diğer verilerle birlikte yorumlandığında ilimizde astma prevalansının belirgin olarak yüksek olduğunu düşündürmektedir. Ancak ülkemizde iki ayrı hastalık olan astma ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarını (KOA) toplum tarafından 'astım bronşit' adı altında birleştirme eğilimi bulunmaktadır. Bu terminoloji karmaşasının tarama anketimizin eğitimli anketörler tarafından uygulanmış olması nedeniyle minimuma indiğini, ülkemizin diğer bölgeleri ile kıyaslandığında belirgin olarak yüksek olan prevalansın sadece bu eğilimle açıklanamayacağını düşünüyoruz. Erişkin yaşlarda görülen astma için en önemli risk faktörlerinden birisinin çocukluk çağı astması olduğu bilinmektedir ve daha önce de belirtildiği gibi ülkemizde ISAAC yöntemiyle en yüksek saptanan çocuk yaş grubundaki astma prevalansı da ilimizden bildirilmektedir (9). Bu veri de ilimizde erişkin astma prevalansının yüksek bulunmasını desteklemektedir.

Ek olarak tarama anketimize katılanlar arasında kadınların oranının belirgin yüksek olması, BA'nın erişkin yaşta kadın cinsiyette daha sık ortaya çıkması nedeni ile çalışmamızda saptanan BA prevalansının yüksek olmasına katkıda bulunmuş olabilir. Çalışmamızda kadın-erkek oranları eşit tutulmaya çalışılmış ancak tarama anketlerinde kişilerin ikamet ettikleri evlerde yüzyüze

görüşme yapılması toplumumuzda çalışma oranları kadınlara kıyasla belirgin olarak yüksek olan erkeklere daha düşük oranda ulaşılmasına neden olmuştur. Her ne kadar kadın erkek oranını benzer tutmak amacıyla izin günlerinde ve akşam geç saatlerde anket uygulanmasına ağırlık verildiyse de bu durum değişmemiştir.

Çalışmamızda ikinci basamakta astma prevalansı % 25 olarak bulunmuştur. Bu değer diğer ülkeler için % 12 ile % 13 arasında değişmektedir (31). Değerler arasındaki bu farkın da hem kadın/erkek oranının yüksekliğine, hem de her ne kadar randomize seçilen 500 kişinin tamamı aranmış olsa da doğru telefon numarası bildirme ve gönüllü olarak çalışmaya katılım oranlarının astma hastalığı veya solunumsal semptomları olan kişilerde daha yüksek olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Diğer potansiyel nedenler hastaların geçmiş zamana ait semptomları tanımlama problemleri, yaşadıkları ortamdan kaynaklanabilecek hastalıklarını gizleme eğilimi olabilir. Benzer şekilde Çelik ve arkadaşlarının Ankara ilimizde yaptığı çalışmada çalışmanın ikinci basamağında ilk basamağa kıyasla iki kattan daha yüksek oranda astma prevalansı saptanmıştır (18).

Çalışmamızda yaş gruplarına göre astma prevalansı tarama grubunda 30-34 yaş grubunda diğer gruplara göre düşük, esas anket grubunda 20-24 ve 40-44 yaş gruplarında yüksek olarak bulundu. ECRHS protokolü ile yapılan diğer çalışmalarda ise bölgelere göre değişmekle beraber genel olarak yaş arttıkça astma prevalansının azalmakta olduğu izlenmiştir (8). Bu yaşla orantılı düşüş çalışmamızda gözlenmemiştir. Bu bulgu her ne kadar yaş grupları arasında sigara içme prevalansı açısından fark olmasa da yaş arttıkça kümülatif olarak içilen sigara miktarındaki ve solunumsal semptomlardaki artışı yansıtıyor olabilir. Çalışmamızda 10 yıl ve üzerinde sigara içenlerde

hırıltılı solunum prevalansının hiç içmeyen veya daha az içmiş kişilere oranla anlamlı olarak yüksek olduğunun görülmesi bu bulguyu desteklemektedir.

Çalışma grubunda 46 (% 31.1) kişide atopi (total IgE>100) saptandı. ECRHS sonuçlarına göre tek bir allerjene karşı spesifik IgE pozitifliği %16 (Albecete-İspanya) ile % 45 (Cristchurch-Yeni Zelanda) arasında değişmekte idi. Finansal problemler nedeniyle spesifik IgE düzeyleri ölçülemeyen çalışmamızda tek bir allejene karşı deri testi pozitifliği 43 (% 29.05) kişide saptandı ve bu değer diğer ülkeler için ortalama % 33.1 (16.2-44.5) idi (55). Bölgemizde atopi ve allerji deri testi pozitifliği astma ve nazal allerjilerde olduğu gibi yüksek değerlere yakın idi. Tüm bu hastalıkların beraber görülme olasılıklarının yüksek olması nedeniyle bu sonuç şaşırtıcı olmadı.

ECRHS protokolüne ait bir çok ülkeden elde edilen verilerde allerjen duyarlılığı dağılımı şu şekilde bulunmuştur: mite allerjisi % 20.3 (6.7-35.1), timothy % 18 (8.1-34.6), kedi % 8.5 (2.7-14.8), cladosporium % 2.4 (0.3-13.6) (55). Ülkemizde ise astmalı olgularda allerjen duyarlılığının çalışıldığı bir çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda literatür bilgileri ile uyumlu olarak en yüksek duyarlılık ev tozu akarlarına karşı saptanmıştır. Ülkemizin değişik bölgelerinden astmalı hastalardan elde edilen duyarlılık oranları mite için % 28.1-94, hamamböceği antijenleri için % 23.5-36, kedi -köpek antijenleri için % 5-11, mantar için % 19.5-37.5, polen duyarlılığı % 25-62.5 olarak bulunmuştur (9,27). Ancak bu konuda toplumu yansıtacak veriler çok yetersizdir. Çelik ve arkadaşlarının Ankara ilini yansıtan çalışmalarında ev tozu akarlarına % 17 (dp)ve % 10 (df), çimen polenlerine % 12, ağaç polenlerine % 9, köpek antijenlerine % 5, kedi antijenlerine % 3 oranında duyarlılık saptanmıştır (18). Çalışmamızda diğer bölgelerde olduğu gibi en sık sentizasyonun mite allerjenlerine karşı olduğu görüldü. Mite allerjisi çalışmamızda 31 kişide (% 20.9) saptandı. Bu değer diğer ülkeler için

ortalama % 20.3 (% 6.7-35.1) idi (55). İlimizin ılıman iklimi nedeniyle sahip olduğu florayı yansıtacak şekilde ağaç ve ot polenlerine de orta düzeyde duyarlılık saptandı. Çalışmamızda deri testi pozitifliği olan allerjik rinitli ve astmalı hastaların çoğunda birden fazla allerjene karşı deri testi pozitifliği dikkati çekti.

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre her gün en az bir kez sigara içen kişiler günlük düzenli içici kabul edilmektedir. Bu tanıma göre bölgemizde sigara içme oranları kadınlarda % 29.5, erkeklerde % 54.7 olarak bulundu. Ülkemizde, 1997 yılına ait istatistiklerde bu değerler sırasıyla % 49 ve % 51 olarak bildirilmektedir (56). Bu verilere göre ilimizde kadınlarda sigara içme oranı daha düşük bulundu.

BA'nın tanımlanması özellikle epidemiyolojik çalışmalarda problem yaratabilmektedir. Bir çok epidemiyolojik çalışmada çalışmamızda da olduğu gibi astması olan ve olmayan kişileri ayırt etmek için semptomlara yönelik anketler kullanılmıştır (57-64). Ancak semptomlara dayalı anketlerde bu subjektif bulguların hatırlanması ve dile getirilmesine dair problemlerin ortaya çıkma potansiyeli bulunmaktadır. Genel olarak tarama elemanlarının değerlendirilmesi altın standard bir test ile yapılmaktadır. Ancak astma bir çok fenotipi olan bir hastalıktır ve halen astmayı tanımlayacak altın standard bir test bulunmamaktadır. Genel olarak astma tanımlarında değişken havayolu obstrüksiyonu bulunmaktadır. Ancak bu tanımlar astmanın karakteristik özelliklerini tariflemektedir, astması olan ve olmayan kişileri ayırt etmede kesin sınırlar çizememektedir. En çok üzerinde durulan konulardan biri astmanın klinik bir tanı olması gerektiğidir. Klinik olarak astmanın tanısı zor olsa da klinisyenler arasında iyi bir uyum gözlenmiştir. Bu durumda klinik tanı altın standart olmasa da halen en uygun tanı yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bronkoprovakasyon testi astma tanısında altın

standart bir test olarak önerilmiştir ancak BHR'nin sensitivitesi klinik çalışmalarda yüksek bulunmuş ise de ( $> \%90$ ), 1980'den itibaren yapılmış olan popülasyon bazlı epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde sensitivitenin düşük ( $\% 12-75$ ) olduğu görülmüştür (57) Çalışmamızda ECRHS protokolünde önerildiği gibi metakolin ile bronkoprovakasyon testi ile bronşial hiperreaktivitenin değerlendirilmesi planlanmış ancak teknik nedenlerle uygulanamamıştır Yukarıdaki veriler ışığında bu eksikliğin çalışmamızın sonuçlarında ve yorumlanmasında büyük çapta değişikliğe neden olmadığını ve verilerimizin güvenilirliğini azaltmadığını düşünmekteyiz.

Astma tedavisinin başarısız olması 2 nedene bağlı olabilmektedir; doktor tarafından uygun bir tedavi planı yapılmaması veya doktor tarafından verilmiş olan uygun tedavinin hasta tarafından uygulanmaması Astma tedavisinde gelişme ve standardizasyon sağlamak amacıyla yayınlanmış rehberlerde hastaların ilaç uyumunun düşük olduğu bildirilmektedir Bu konuda ülkeler arasında karşılaştırılabilir veriler ECRHS sonuçları ile elde edilmiştir. ECRHS protokolü ile yapılan çalışmamızda tarama anketine katılanlar arasında son 1 yıl içinde astma atağı tarifleyen 68 kişinin 49'u ( $\% 72.05$ ) astma için ilaç kullanımı bildirdi. Çalışmanın ikinci basamağında ise astma atağı tarifleyen 22 kişinin 16'sı astma için ilaç kullanıyordu ( $\% 72.7$ ). Bu oranlar her iki basamakta benzer olarak bulundu ECRHS protokolü ile yapılmış olan diğer çalışmalarda son 1 yıl içinde astma atağı tarifleyen kişilerde ilaç kullanım oranı  $\%30-78$  arasında bildirilmektedir (66) En düşük değerler Estonya'da, en yüksek değerler ise Hollanda, İsveç, Yeni Zelanda ve İngiltere'de saptanmıştır Bir çok lokalize çalışmada astmalı kişilerin olması gerektiğinden daha düşük oranlarda tedavi edildiği bildirilmektedir. Çalışmamızda bu oran, diğer ülkelere ait verilerin yüksek oranlarına yakın bir değerdir. Çalışmanın ikinci basamağında, kullanılan ilaçların türlerine ait veriler incelendiğinde astma hastalarının  $\% 51.3$ 'ünün inhaler beta-2-

agonist, % 29.7'sinin inhaler steroid, % 3.1'inin kombine bronkodilatator içeren inhaler ilaçlar kullandıkları görüldü. Bu sonuçlarda, antiinflamatuvar özellikle de inhaler steroid tedavi kullanımının gerektiğinden çok düşük olduğu dikkati çekmektedir. Amerika'da ise yakın zamanda yapılan ulusal çapta yapılan bir araştırmada erişkin yaş grubunda hafif intermitan astmalı hastaların % 14'ünün, hafif persistan astması olan hastaların % 27'sinin, orta persistan astması olan hastaların % 23'ünün ve ciddi persistan astması olan hastaların % 29'unun antiinflamatuvar tedavi olmakta oldukları görülmüştür. Aynı çalışmada kullanılan antiinflamatuvar ilaçların % 72.5'i kortikosteroid, % 11.4'ü antilökotrienler, % 18.6'sı nedokromil sodyum olarak bulunmuştur ve tüm yaş gruplarında persistan astması olan hastaların daha yüksek oranlarda antiinflamatuvar aldıkları ancak halen geçerli uzlaşma raporlarına göre antiinflamatuvar tedavi kullanması gereken hastaların sadece 1/4-1/3'ünün tedavi aldıkları saptanmıştır (67). Çalışmamızda kullanılan protokolda astma ciddiyeti sınıflandırılmamış olup bu nedenle benzer bir değerlendirme yapılamamıştır. Astma için antiinflamatuvar tedavi kullanımını azaltan faktörlerin yaş, sigara içimi, son bir yıl içinde 4 kutudan az rahatlatıcı ilaç kullanımı, işsizlik, eğitim düzeyinde düşüklük, arttıran faktörlerin ise son bir yıl içinde astma atağı ile acil servise başvurma veya hospitalizasyon, iş veya okuldan astma atağı nedeniyle uzak kalma olduğu bildirilmektedir (67). Çalışmamızda yaş, doktora başvurma sıklığı, işsizlik ile antiinflamatuvar ilaç kullanımı arasında ilişki saptanmazken; sigara içimi ve eğitim düzeyinde düşüklük ile negatif, astma atağı nedeniyle hospitalizasyon ile pozitif ilişki bulundu. Çalışmamız sırasında ikinci basamakta değerlendirilen ve astma saptanan olgulara hastalıklarının tedavisi konusunda bilgi verilmiş, gereken durumlarda tedavileri düzenlenmiş ve bölgemizde astmalı olguların tedavisine küçük de olsa bir katkıda bulunulmaya çalışılmıştır.

Yakın zamanda ECRHS çalışmasının 1 basamağının tekrarlanması için yeni bir anket önerilmiştir. İlk çalışmada kullanılan tek sayfalık tarama sorularına yeni sorular eklenerek 2 sayfalık yeni bir anket hazırlanmıştır. Yeni tarama anketine ilaç kullanımı, hava kirliliği, astma nedeniyle doktora başvurma, klinik ve laboratuvar testlerin uygulanması, atak sayısı, hospitalizasyon sıklığı ile ilgili daha ayrıntılı bilgilerin edinilmesi planlanmaktadır. Bu önerilen yeni tarama anketi ile yapılan pilot çalışmada postalanan anketlere cevap oranlarında bir miktar düşüş görülmüş ancak telefonla görüşme yapılarak bu düşüşün giderilebileceği ve yeni tarama anketinin denemeye değer ve avantajlı olduğu kanısına varılmıştır (68). Böylece bu anket kullanılarak uygulanacak ikinci çalışmada hem daha önce ki verilerle kıyaslama hem de yeni veriler elde etme imkanı olacaktır. İkinci tarama çalışmasında bunlara ek olarak astma ciddiyetini belirlemek için gündüz semptom sıklığına dair soruların eklenmesi astma ciddiyetine göre sınıflama yapılabilmesine ve bu sınıflamaya göre tedavi kullanması önerilen grubun ilaç kullanım oranlarının değerlendirilebilmesine olanak sağlayacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda Antalya ilinde BA ve atopi prevalansının yüksek, astmanın kadınlarda belirgin olarak daha sık, allerjen duyarlılığının astma ve allerjik rinit hastalarında genel topluma kıyasla anlamlı düzeyde yüksek ve en sık duyarlılığın literatürle uyumlu olarak iç ortam allerjenlerine karşı olduğu saptandı. Astmaya yönelik antinflamatuar tedavi kullanımının olması gerekenden düşük olduğu dikkati çekti. Yemek pişirme yöntemlerinin ve evde halı/ döşeme şekillerinin, nemli ortamın toplumun genelinde benzer olması nedeniyle oluşturdukları risk hakkında yorum yapılamadı. Tüm bu sonuçların zaman içinde ve bölgesel olarak değişimlerinin değerlendirilmesi amacıyla benzer ve hatta ECRHS II protokolünde olduğu gibi daha ayrıntılı anket içeren çalışmaların ülkemizin diğer bölgelerinde ve ilimizde tekrarlanmasının uygun bir yaklaşım olacağını düşünüyoruz.



## 6. ÖZET

Havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olan bronş astması (BA) ciddi mortalite ve morbidite oranlarına sahip, yaygın ve prevalansı özellikle gelişmiş ülkelerde artmakta olan bir hastalıktır. Etyolojisinde genetik yatkınlığın, çevresel faktörlerin ve tetikleyici ajanların rol aldığı düşünülmektedir. Jeografik dağılım göstermesi ve son yıllarda prevalansında artış gözlenmesi BA ile ilgili prevalans çalışmalarının önem kazanmasını sağlamaktadır. Hastalığın klinik bir sendrom olması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda anamnez ve anketler temel alınmaktadır.

Tüm dünyada ve ülkemizde erişkin yaş grubunda yapılan BA'na yönelik epidemiyolojik araştırmaların çoğunda uluslararası kabul görmüş olan European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) protokolü kullanılmıştır. Ancak ilimizde erişkin yaş grubunda BA prevalansına ait veriler bulunmamaktadır.

Çalışmamızda Antalya il merkezinde bölgeyi yansıtacak şekilde seçilecek olan popülasyona uluslararası geçerliliğe sahip ECRHS tarama anketlerini uygulayarak astma, astma benzeri semptom ve atopi hikayesi olan kişileri saptamak ve bu kişiler arasından randomize olarak seçilecek diğer bir gruba astma ve atopi varlığını belirlemek üzere ileri testler yaparak bölgemizde hem astma hem de atopinin gerçek prevalansını ortaya koymak, risk faktörlerini ve klinik testlerle ilişkilerini belirlemek amaçlandı. Çalışmamızda ECRHS protokü benzer amaçlarla geliştirilmiş, uluslararası kabul görmüş ve 22

ülkeden 140.000 kişiye ait verileri toplanmasını sağlamış bir protokol olması nedeniyle tercih edildi.

Çalışma **iki basamaklı** olarak planlandı. İlk basamakta 31 Sağlık Ocağı bölgesinden randomize olarak seçilen 1000 kişi arasından çalışmaya katılmayı kabul 995 kişiye tarama anketi, 3 defa telefon çağrısı sonucu 267 kişi arasından ikinci basamağa katılmayı kabul eden 148'ine ayrıntılı bir anket olan esas anket, solunum fonksiyon testleri, allerji deri testi uygulandı ve total IgE düzeylerini belirlemek üzere kan örnekleri alındı.

Tarama anketine katılım oranı % 99.5 idi. Ankete katılan 995 kişinin 670'i (% 67.3) kadın, 325'i (% 32.7) erkekti. Çalışmamızda Antalya ilinde astma, allerjik rinit, hırıltılı solunum current prevalansları sırasıyla % 9.4, % 27.7 olarak bulundu. Astması olanlar arasında ilaç kullanımı oranı % 78.8 idi.

İkinci basamağa katılım oranı % 55.4 olarak hesaplandı. Çalışmanın ikinci basamağına katılan 148 kişinin 55'i (% 37.2) erkek, 93'ü (% 62.8)'i kadındı. Kadın erkek oranı 1.69 idi. İkinci basamakta yer alan 148 kişinin 37'si (% 25) son 1 yıl içinde astma semptomları veya astma için ilaç kullanımı bildirmekteydi. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerin 11'inde (% 20), kadınların ise 26'sında (% 27.9) BA saptandı.

İkinci basamakta çalışma grubu toplam 46 kişide (%31.1) atopi, 56 (%37.8) kişide allerjik rinit mevcuttu. Atopi ve allerjik rinit prevalansları astmalı hastalarda anlamlı olarak yüksekti. Literatürle uyumlu olarak en sık allerji ev tozu akarlarına karşı 31 kişide (% 20.9)saptandı. BA'lı hastaların ancak % 59.4'ü (22 kişi) astma için tedavi alıyordu. Astmalı kişilerde SFT değerleri astması olmayanlara göre belirgin olarak düşük bulundu ( $p>0.05$ )

Çocuklarda en yaygın olarak kullanılan ISAAC yöntemi ile ülkemizde en yüksek astma prevalansı ilimizden bildirilmektedir. Benzer şekilde çalışmamızda erişkin yaş grubunda astma prevalansı ülkemize ait verilerle kıyaslandığında yüksek değerler arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda Antalya ilinde BA ve atopi prevalansının yüksek, astmanın kadınlarda belirgin olarak daha sık, en sık duyarlılığın literatürle uyumlu olacak iç ortam allerjenlerine karşı olduğu saptandı. Astmaya yönelik tedavi kullanımının olması gerekenden düşük olduğu görüldü. Tüm bu sonuçların zaman içinde ve bölgesel olarak değişimlerinin değerlendirilmesi amacıyla benzer ve hatta yakın zamanda pilot bir çalışma olarak hazırlanan ECRHS II protokolünde olduğu, gibi daha ayrıntılı tarama anketi içeren çalışmaların ülkemizin diğer bölgelerinde ve ilimizde tekrarlanmasının uygun bir yaklaşım olacağını düşünüyoruz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994 ; 7: 954-960
2. NHLBI/WHO workshop report : Global Strategy for asthma management and prevention (GINA). National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health ; 2002: Available from: <http://www.ginasthma.com>.
3. Wieringa MH, Weyler JJ, Van Bastelaer FJ, Nelen VJ, Van Sprund MP, Vermiere PA. Higher asthma occurrence in an urban than suburban area: role of house dust mite skin allergy. *Eur Respir J* 1997 ;10(7):1460-1466
4. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. World wide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC *Lancet* 1998;351:1225-32
5. World wide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): *Eur Respir J* 1998;12:315-35
6. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma . *J Allergy Clin Immunol* 1999;104 1139-46
7. Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106: 192-200
8. Burney PGJ, Chinn S, Jarvis D, Luczynska C, Lai E Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self reported asthma attacks, and use of

asthma medication in The European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur Respir J, 1996; 9 : 687-695

9. Kalyoncu AF Bronş astması 2001, Atlas Kitapçılık 2001

10. Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU, Alpar R, Shehu V, Çöplü L, et al. Prevalance of asthma and allergic diseases in Turkish university students. Allergol et Immunopathol 1996; 24 (4): 152-157

11. Özdemir N, Metintaş S, Uçgun İ, Kolsuz M, Metintaş M, Erginal S Üniversiteye yeni başlayan öğrencilerde astım ve allerjik rinit prevalansı: 4 yıllık kohort çalışması sonuçları. Toraks Derneği II. Kongresi , Antalya 1998 Bildiri özet kitabı

12. Erkan F, Dörtbudak Z Asthma and asthma like symptoms prevalance in İstanbul. Eur respir J 1996; 9 (suppl 23): 354

13. Bozkurt N, Filiz A, Bozkurt Aİ. Gaziantep il merkezinde astma prevalansı Toraks derneği II. Kongresi 1998, Özet Kitabı:49

14. Özlü T, Çan G, Torun P. trabzonda erişkin popülasyonda astmatik semptom prevalansı Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999;47:65-67

15. Erdinç M, Bayındır Ü, Ünsal Y, Okyay P. Prevalence of respiratory symptoms and current asthma in adult population sample of western Turkey Eur Respir J 1996 ;9 (suppl 23) :354

16. Saraçlar Y, Çetinkaya F, Tuncer A, Kalaycı Ö, Adalıoğlu G, Şekerel BE, ve ark. The prevalence of self reported asthma and respiratory symptoms in Ankara, Turkey. Respir Med 1997; 91: 461-3

17. Kart L, Gülmez İ, Çetinkaya F, Çetin M, Demir R, Aydın T Kayseri merkezinde astma prevalansı. XXI Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi 1996; marmaris Özet kitabı :107

- 18 Çelik G, Mungan D, Bavbek S, Demirel YS, Sin B, Ediger D, ve ark. The results of an epidemiologic survey of the atopy profile in Ankara, turkey Allergy 1998;53 (suppl 43):43
- 19 Kalyoncu AF, Demir AU, Özcan Ü, Özkuyumcu C, Şahin AA, Barış Yİ. Bee and wasp venom allergy in Turkey. Ann Allergy Astma Immunol 1997;78:408-12
20. Kocabaş A, Kuleci S, Buğdaycı R, Göçmen T, Avşar M Asthma related symptoms among adults in Adana. Eur Respir J 1998 12 (suppl 28) :198
- 21 Gönllüğü U, Seyfikli Z, Sümer H, Seven A. Sivas'ta ev kadınlarında asthma prevalansı. Toraks Derneği 2. Kongresi 1998; Özet kitabı: 49
- 22 Gülmez İ Çetinkaya F, Öztürk Y, Özesmi M, Demir R, Aydın T Kayseri kırsal kesiminde asthma prevalansı XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi 1996; Özet kitabı: 107-8
22. Yıldız F, Ilgazlı A, Özkarakaş O, Çelikoğlu M, Kasapçopur N, Çebi H, ve ark. Epidemiology of asthma among university students in an industrial city Kocaeli-Turkey: preliminary data Eur Respir J1998: 12 (suppl 28) :199
- 24 Kalyonu AF, Stalenheim G. Survey on the allergic status in a Turkish population in Sweden. Allergol et Immunopathol 1993; 21 (1): 11-14
25. Vermiere P, van Hoof K, Willemenm M. Duration since immigration and reporting of asthma symptoms among young adults of turkish nationality in Antwerp. Eur Respir J 1994; suppl18: 377
- 26 Türkteş H, Türkteş İ Astma, Bozkır Matbaacılık1998.
27. Kalyoncu AF, Türkteş H. Ulusal Verilerle Astma National Astma Data, Kent Matbaa 1999.
28. Toraks Derneği Astım Rehberi Mart 2003, [www.toraks.org.tr](http://www.toraks.org.tr) adresinden ulaşılabilir

- 29 Brogger J, Bakke P, Eide GE, Johansen B, Andersen A, Gulsvik A. Long-term changes in adult asthma prevalence. *Respir J* 2003; 21: 468-72
- 30 European Commission, Directorate General XII (Protocol for the European Community Respiratory Health Survey. Office for Official Publications, L-2920 Luxembourg, 1993.
- 31 Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J, Jarvis D, et al. The European Community Respiratory Health Survey: What are the main results so far? *Eur Respir J* 2001; 18(3):598-611
- 32 Jeffrey PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma . A quantitative light and electron microscopic study *Am Rev respir Dis* 1992; 145:890-9
- 33 Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonid, and a beta 2 agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:32-42
- 34 Elias JA, Lee CG, Zheng T, Ma , Homer RJ, Zhu Z. New insight into the pathogenesis of asthma. *J Clin Invest* 2003;111:291-297
- 35 Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1505-10
- 36 Lewis SA, Weiss ST, Platts-Mills TAE, Syring M, Gold DR, Association of specific allergen sensitization with socioeconomic factors and allergic disease in population of Boston women. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 615-22
- 37 Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma : A birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 720-5

- 38 Nelson HS. The importance of allergens in the development of asthma and persistence of symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 628-32
- 39 Chan-Yeung M, Manfreda J, Dimich-Ward H, Lam J, Ferguson A, Warren P, et al Mite and cat allergen levels in homes and severity of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1805-11.
40. Arruda LK, Vailes LD, Ferriani VPL, Santos ABR, Pomes A, Chapman MD Cockroach allergens and asthma. *J Allergy Clin Immunol*2001;107:419-428
- 41 Erlich RI, Du Toit D, Joordan E, Zwarenstein M, Potter P, Volmink JA, et al. Risk factors for childhood asthma and wheezing : Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154: 681-8
- 42 Şimşek C Bronş provokasyon testleri. *T Klin Tıp Bilimleri* 1992;12:309-14
- 43 Fish JE, Peters SP. Asthma : clinical presentation and management. In Fishmann AP (ed): *Pulmonary diseases and disorders* McGraw-hill Companies,3rd ed, 1998:757-82
- 44 Kips JC Pauwels RA Long acting inhaled  $\beta_2$ - agonist therapy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:923-932
- 45 Nightingale JA, Rogers DF, Barnes PJ. Differential effect of formeterol on adenosine monophosphate and histamin reactivity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 1786-90
- 46 Roberts JA, Bradding P, Britten KM, Walls AF, Wilson S, Gratziou C, et al. The long-acting beta2-agonist salmeterol xinafoate: effects on airway inflammation in asthma. *Eur Respir J* 1999;14 (2):275-82
47. Burr MI, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989; 64:1452-1456
48. Sly MR. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 233-52



49. Ulrik CS, Backer V, Hesse B, Dirkens A. Risk factors for development of asthma in children and adolescents. Findings from a longitudinal population study *Respir med* 1996;90:623-30
50. Meza C, Gershwin ME. Why is asthma becoming more of a problem? *Curr Opin Pulm Med* 1997;3:6-9
51. Jaakkola JK, Jaakkola N, Piipari R, Jaakkola M. Pets, parental atopy, and asthma in adults *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (5): 784-8
52. Mc Keever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M, Hubbard R. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease : A birth cohort study with the West Midlands General practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 43-50
53. Addo-Yobo E, Custovic A, Taggart SCA, Craven M, Bonnie B, Woodcock A. Risk factors for asthma in urban Ghana. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 363-8
54. Frostiere F, Agabiti N, Corbo GM, Dell'Orco V, Porta D, Pistelli R, et al. socioeconomic status, number of siblings, and respiratory infections in early life as determinants of atopy in children. *Epidemiology* 1997;8(5): 567-570
55. Chinn S, Burney P, Sunyer J, Jarvis D, Luczynska C. Sensitization to individual allergens and bronchial responsiveness in the ECRHS. European Community Respiratory Health Survey. *Eur respir J* 1999;14(4) :876-84
56. Özyardımcı N. Sigara ve Sağlık, Bursa 2002
57. Tuğ T, Açıık Y, Tuğ E. Prevalence of asthma and asthma –like allergic symptoms in the urban adult population of Elazığ. *Turk J Med Sci* 2002 ;32: 243-249
58. Asher MI, Pattemore PK, Harrison AC, Mitchell EA, Rea HH, Stewart AW, et al. International comparison of the prevalence of asthma symptoms and bronchial hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:524-529

59. Manfreda J, Becklake MR, Sears MR, Chan- Yeung M, Ward HD, Siersted HC, et al. Prevalance of asthma symptoms among adults aged 20-44 years in Canada. *CMAJ* 2001; 3: 164-7
60. Kalyoncu AF, Çöplü L, Selçuk ZT, Emri AS, Kolaçan B, Kocabaş A, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study *Allergy* 1995; 50: 451-5
61. Norrman E, Nyström L, Jönsson E, Stjenberg N. Prevalence and incidence of asthma and rhinoconjunctivitis in swedish teenagers. *Allergy* 1998; 53:28-35
62. Jõgi R, janson C, Björnsson E, Boman G, Björkstén B. The prevalence of asthmatic respiratory symptoms among adults in Estonian and Swedish university students. *Allergy* 1996; 51:331-336
63. Enarson DA, Vedal S, Schulzer M, Dybuncio A, Chan-Yeung M. Asthma, asthmalike symptoms, chronic bronchitis, and the degree of bronchial hyperresponsiveness in epidemiologic surveys. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:613-617
64. Crane J, Mallol J, Beasley R, Stewart A, Asher MI. Agreement between written and video quetisons for comparing asthma symptoms in ISAAC. *Eur Respir J* 2003; 21: 455-61
65. BHR epdemioloijk çalışma
66. Cerveri I, Localetti F, Zoia MC, Corsico A, Accordini S, de Marco R. International variations in asthma treatment compliance : the results of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1999; 14(2): 288-94
67. Adams RJ, Fuhlbrigge A, Guilbert T, lozano P, Martinez F. In adequate use of asthma medication in the United States: Results of the Asthma in America national population survey. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:58-64