

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANA BİLİM DALI

ANNENİN SİGARA İÇME DURUMU VE ÇEVRESEL SİGARA DUMANI İLE
ÇOCUKLUK ÇAĞI BRONŞİAL ASTİM İLİŞKİSİ

Hazırlayan:
Dr. Serkan ALTINÇEKİÇ
UZMANLIK TEZİ

Danışman:
Prof. Dr. R. Erol SEZER

SİVAS-2008

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANA BİLİM DALI

ANNENİN SİGARA İÇME DURUMU VE ÇEVRESEL SİGARA DUMANI İLE
ÇOCUKLUK ÇAĞI BRONŞİAL ASTİM İLİŞKİSİ

Hazırlayan:
Dr. Serkan ALTINÇEKİÇ
UZMANLIK TEZİ

SİVAS-2008

TEŐEKKÜR

Çalıőmamın başlangıcından bu güne kadar eğitici ve öğretici yardımlarını esirgemeyen ve çalıőmalarına rehberlik eden ve aynı zamanda tez danıőmanım olan Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı Baőkanı Prof. Dr. R. Erol Sezer'e, her zaman yardıma hazır Doç. Dr. Yeltekin Demirel'e, bize ağabeylik yapan Yrd. Doç. Dr Can Turan'a ve bana çalışma ortamı sağlayan ve hiçbir katkısını esirgemeyen Pediatrik Alerji Ana Bilim Dalı Baőkanı Prof. Dr. Ömer Cevit'e; beni çalıőmamla baő baőa bırakmak için türlü zorluklara katlanan aileme, Őartlar her ne olursa olsun hep destek olan anne ve babama, onlar olmadan asistanlık yapmayacağımı düőündüđüm değerli arkadaşlarıma ve anketi doldurmayı kabul eden ailelere teőekkür ve minnetlerimi sunmayı bir borç ve görev bilirim.

ÖZET

Hamileyken sigara kullanımının ve postnatal çocukluk döneminde evde sigara içilmesinin çocukluk astımının başlamasındaki rolü tartışmalıdır. Bu çalışma bu ilişkinin aydınlatılmasına katkı sağlamak üzere planlanmıştır. Bu araştırma vaka- kontrol tipi bir çalışma olup Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izni alındıktan sonra yapılmıştır. Bu çalışmada bir vaka, iki kontrol grubunun olması planlanmıştır. Vakalar, Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Alerji Polikliniğine başvuran 6 yaşını doldurmamış ve daha önce astım tanısı almış veya astım şikayetleriyle başvurup yeni astım tanısı konulmuş çocuklardır. Kontrol gruplarından birisi, aynı hastanenin pediatri polikliniğine başvuran 6 yaşından küçük, solunum sistemi ve herhangi bir alerji hastalığı olmayan poliklinik hastalarından seçilmiştir. Diğer kontrol grubu alerji polikliniğine aynı dönemde başvuran ve 6 yaşından küçük astım dışı alerji hastalarından oluşmuştur. Gerekli örnek büyüklüğü, bu sayıtlılarla, vaka ve her bir kontrol grubu için 110 olarak hesaplanmıştır. Her grup için 113 kişiye ulaşınca kadar koşulları sağlayan tüm hastalar vaka ve kontrol gruplarına alınmıştır. Yeni olgu bulma hızındaki düşüklük nedeniyle 2. Kontrol grubundaki vaka sayısı hesaplanandan düşük kalmış 113 yerine 103 olmuştur. Araştırma verisi hastaların anne veya babaları ile yüz yüze görüşme yoluyla ve bir anket formu aracılığıyla toplanmıştır. Anket formları uygulanmadan önce anne veya baba anket hakkında bilgilendirilmiş ve sözlü olarak izinleri alınmıştır. Veri analizi bilgisayar ortamında SPSS yazılım programı kullanılarak yapılmış, önemlilik testleri olarak Ki-kare testi ve lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Vaka ve genel kontrol gruplarının çoklu regresyon analizinde, aylık gelir ve ikamet yerine göre düzeltilmiş astım odds oranı hamilelikte annenin sigara içmesi durumu için içmeme durumuna göre 3.38 (%95 güven aralığı: 1.14-10.03) olarak bulunmuştur. Astım dışı atopik hasta grubu ile genel kontrol gruplarının karşılaştırılmasında hamilelikte annenin sigara içmesi durumu için içmeme durumuna göre astım dışı atopik hastalığa ait, aylık gelir ve ikamet yerine göre düzeltilmiş, odds oranı 3.63 (%95 güven aralığı: 1.13-11.67) olarak saptanmıştır. Post natal çevresel duman maruziyeti, çocukluk döneminde astım için de astım dışı atopik hastalık içinde önemsiz bir faktör olarak bulunmuştur. Bulgular hamilelikte sigara içiminin çocukluk

dönemi astımı ve astım dışı atopik hastalığı için önemli bir faktör olduğu hipotezlerini desteklemektedirler.

Anahtar Sözcükler: Astım, Sigara İçme

ABSTRACT

The role of smoking during pregnancy and inhaling cigarette smoke at postnatal period in childhood asthma is marked by debate. This case control study was designed to investigate this relationship and was approved by Cumhuriyet University-Medical Faculty Ethics Committee. It is planned to consist a case and two control groups. Asthmatic children smaller than 6 years who came to pediatric allergy polyclinic of Cumhuriyet University were included to the study. One of the control groups were collected from the pediatric polyclinics of the same hospital who have not any respiratory disease or any allergy and were smaller than six. The other control group was collected from the same polyclinics between children under six years who have an allergy except asthma. The necessary number was calculated as 110 for case and for each control groups. All suitable patients were included to the case and control group until reaching the number 113. Because of lack of suitable cases second control group was 103 instead of 113. Data were collected face to face from parents by a survey form. Parents were informed and oral permissions were taken. Data process was made by SPSS program and significance tests were made by using Chi-square test and logistic regression analyze. In the multi regression analyze of case and control groups, corrected asthma odds ratio according to monthly income and residence in smoking pregnancy was 3.38 (95% confidence interval : 1.14-10.03) compared with non-smoking. In the comparison of non-asthmatic atopic patients group with general control groups ,corrected asthma odds ratio according to monthly income and residence in smoking pregnancy was 3.63 (95% confidence interval : 1.13-11.67) compared with non-smoking. Postnatal environmental smoke exposure was not significant for both asthma and non-asthmatic atopic patients in childhood. In conclusion, these data supports the hypothesis suggesting the importance of smoking during pregnancy for both asthmatic and non-asthmatic atopic children.

Keywords: Asthma, Cigarette Smoke

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
a) Bronşial Astım.....	4
b) Astımda Epidemiyoloji.....	4
c) Etyoloji.....	5
d) Sigara Dumanı, Solunum Yolu Hasarı Ve Astım.....	6
e) Astımda Patoloji.....	10
f) Astım Ve İnflamatuar Hücreler.....	13
g) Astımda Belirti Ve Bulgular.....	14
h) Fizik Muayene Bulguları.....	15
i) Solunum Fonksiyon Testleri.....	16
j) Bronşiyal Provokasyon Testleri.....	16
k) Egzersiz Tolerans Testi.....	16
l) Kan Tablosu.....	17
m) Nazal Sekresyon ve Balgam İncelenmesi.....	17
n) Ter Testi.....	17
o) İmmunglobülinler.....	17

p) Göğüs Filmi.....	17
r) Deri Testleri.....	17
s) Astım Tedavisi.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇ	33
7. ÖNERİLER.....	34
8. KAYNAKLAR.....	35
EK 1. ANKET FORMU.....	43

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

BHR : Bronşial Hiper Reaktivite

LT : Lökotrien

TABLOLAR

Tablo 1. Vaka-Kontrol Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı.....	21
Tablo 2. Vaka-Kontrol Gruplarının Annenin Çalışma Durumuna Göre Dağılımı.....	21
Tablo 3. Vaka-Kontrol Gruplarının Annenin Eğitimine Göre Dağılımı.....	22
Tablo 4. Vaka-Kontrol Gruplarının Yaş dağılımları Ve Hastalık Başlama Yaşı Dağılımları	22
Tablo 5. Vaka-Kontrol Gruplarının Aylık Gelir Dağılımları.....	23
Tablo 6. Vaka-Kontrol Gruplarının Ev Yerine Göre Dağılımları.....	24
Tablo 7. Astım ve Genel Kontrol Gruplarından Oluşan Çalışma Grubunda Bazı Faktörlerin Astımla İlişki Durumu.....	25
Tablo 8. Astım ve Atopik Kontrol Gruplarından Oluşan Çalışma Grubunda Bazı Faktörlerin Astımla İlişki Durumu.....	26
Tablo 9. Atopik Hasta ve Genel Kontrol Gruplarından Oluşan Çalışma Grubunda Bazı Faktörlerin Atopi ile İlişki Durumu.....	27

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu tez jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda "TIPTA UZMANLIK TEZİ" olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN :

ÜYE:

ÜYE:

ÜYE:

ÜYE:

Yukarıda ki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../2007

DEKAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosunun kararı ile kabul edilen "TEZ YAZMA YÖNERGESİ"ne ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 15.12.2004-8/9 No'lu kararına göre hazırlanmıştır.

GİRİŞ ve AMAÇ

Sigara kullanımının temel olarak nikotinin bağımlılık yapıcı özelliğinden kaynaklandığı ve sigara dumanında 4000'den fazla kimyasal madde olduğu bilinmektedir (1,2). Sigara kullanımının vakitsiz ölme tehlikesini üç kat artırdığı gösterilmiş (3), kırk kadar hastalığa neden olduğu hükme bağlanmıştır (4). Ülkemizde ve dünyada erişkinleri en çok öldüren dört hastalığın {Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, başta akciğer kanseri olmak üzere kanser ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAİ)} en önemli nedenlerinden biri sigara kullanımınıdır (4). Yaygın tüketildiği toplumlarda, sigaranın, kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık nedeniyle 35-64 yaşları arasında olan ölümlerin yaklaşık yarısına, akciğer kanseri nedeniyle ölümlerin % 80-90'ına, KOAİ nedeniyle ölümlerin % 80'ine neden olduğu bilinmektedir (5). Ağız, larenks, özafagus, mide, pankreas, böbrek, mesane, serviks uteri kanserleri, akut myeloid lösemi, periferik arter hastalığı, abdominal aorta anevrizması, pnömoni dahil akut ve kronik solunum yolu hastalıkları, çocuklar ve gençlerde astım benzeri belirtiler, kadında fertilité azalması, katarakt, kalça kırığı, menapoz sonrası kadınlarda kemik mineral yoğunluğunda azalma, peptik ülser, diş eti hastalığı, ameliyat sonrası yara iyileşmesinde gecikme, ameliyat sonrası solunum yolu sorunları sigara kullanımının neden olabildiği kesin olarak anlaşılmış hastalıklar veya durumlardır (4).

Hamilelikte içilen sigaranın, bebeklerin beyin ve vücut gelişimini bozduğu ve önemli patolojik durumlara (Ani bebek ölümü, düşük doğum ağırlığı, miadından önce doğum, erken membran rüptürü, plasenta previa, plasenta dekolmanı, bebeklikte akciğer fonksiyonlarının düşüklüğü) neden olduğu anlaşılmıştır (4).

Ortamdaki dumanın solunması, pasif veya istemsiz tütün dumanı maruziyeti olarak isimlendirilebilir. ABD'de bu amaçla kullanılan terimler şunlardır: "Environmental tobacco smoke (Çevresel tütün dumanı)", "Involuntary or passive smoking (İstemsiz veya pasif duman solunması)" ve "Secondhand smoke (İkinci el dumanı). Ortamdaki sigara dumanı sigara içenlerin içlerine çektikleri dumandaki toksik maddeleri farklı konsantrasyonlarda olmak üzere içermektedir (1). Bu nedenle ortamdaki duman ile hastalık ve ölüm arasındaki ilişki, yaygın olarak araştırma konusu olmuştur ve olmaya devam etmektedir. Ortamdaki tütün dumanının sağlık üzerine etkilerini netleştirmek amacıyla daha önce yapılmış tüm

çalışmaları birlikte değerlendiren ve bunlardan hüküm çıkarmaya çalışan çalışmalar yapılmış ve raporlar yayınlanmıştır. ABD Sağlık Bakanlığının 1986 ve 2006 raporları ile ABD Kaliforniya Çevre Koruma Ajansının 1992, 1999, 2005 raporları bu konudaki önemli ve kapsamlı çalışmalardır (1,6-9). Bu raporların halen en yenisi olan 2006 Raporu'nun ana hükümleri şunlardır (6): 1- Çevresel tütün dumanı, sigara içmemiş çocuklar ve erişkinlerde erken ölüme ve hastalığa neden olur; 2- Çevresel sigara dumanına maruz kalan çocuklar ani bebek ölümü sendromu, akut solunum yolu enfeksiyonları, kulak sorunları ve şiddetli astım yönünden artmış risk altındadır; 3- Erişkinlerin çevresel duman maruziyeti, kardiyovasküler sistem üzerinde hızlı ve olumsuz etki yapar, koroner kalp hastalığına ve akciğer kanserine neden olur; 4-Bilimsel kanıtlar, risksiz bir maruziyet düzeyi olamayacağına işaret etmektedir; 5- Milyonlarca çocuk veya erişkin Amerikalı, tütün kontrolünde sağlanan önemli gelişmelere karşın hala evlerinde ve işyerlerinde duman altı olmaktadır; 6-Kapalı alanlardan tütün dumanının tümüyle elimine edilmesi sigara içmeyenleri tam olarak korur. İçenler ve içmeyenlere ayrı yerler tahsisi, havalandırma ve havayı temizleme teknikleri içmeyenleri koruyamaz. Bu raporda, tütün dumanının bir çok hastalık ile ilişkisi, yapılmış çalışmaların birlikte ele alınmasıyla değerlendirilmiş, kanıtların yeterliliğine dayalı olarak ilişkinin varlığı veya yokluğu ve varsa tabiatı yani nedensel olup olmadığı konusunda bir hüküm çıkarılmaya çalışılmıştır. Yukarıda değinilen raporlarda çevresel tütün maruziyetiyle ilişkisi kapsamlı incelenen hastalık gruplarından birisi solunum yolu hastalıklarıdır. Çevresel duman maruziyeti ile çocukluk astımı arasındaki ilişki bu kapsamda incelenen konulardan biri olmuştur.

ABD Sağlık Bakanlığı'nın "Tütün dumanı istemsiz maruziyetinin sağlıkla ilgili sonuçları" isimli ve yukarıda ana hükümleri sunulan raporu, çevresel sigara dumanı ile okul dönemi çocuklarında astım prevalansı arasındaki ilişkiyi yüzü aşkın kesitsel çalışmayla, çevresel tütün dumanının çocukluk çağı astımının başlamasına (insidansa) etkisini ise 11'i kohort, 24'ü vaka-kontrol tipinde olmak üzere 66 çalışmayla değerlendirmiştir. Rapor, bu çalışmaların sağladığı kanıtların, "Çevresel duman maruziyetinin okul çocukluğu astımının prevalansında rol oynamaktadır." hükmü için yeterli olduğu, fakat "Çocukluk çağı astımının başlamasında nedensel olarak rol oynamaktadır." hükmü için yeterli olmadığı ama onu düşündürdüğü sonucuna varmıştır.

Çevresel tütün dumanının, özellikle evdeki sigara dumanının, çocukluk çağı

astımının başlamasına etkisi konusundaki kanıtlar, Kaliforniya Çevre Koruma Ajansının 1992 raporunda nedensellik kararı için yetersiz fakat nedenselliği düşündürücü, 1999 raporunda nedensellik kararını verdirici nitelikte bulunmuştur. Kaliforniya Çevre Ajansının 2005 raporu ise, 85 çalışmalık bir metaanalizle, kanıtları nedensellik kararı için yeterli bulup çocukluk astımı yeni vakalarının %21-37'sinin çevresel duman kaynaklı olduğu tahminini yapmıştır. ABD Sağlık Bakanlığının 2006 raporunun çevresel sigara dumanını astımın başlatıcı bir faktörü olarak hükme bağlamayıp sadece nedenselliği düşündürücü olarak nitelemesi, bu konuya odaklanan çalışmalar arasındaki tutarsızlığın düzeyiyle açıklanmaktadır (6). İstemsiz sigara dumanı maruziyetinin çocukluk astımının başlatıcı nedenlerinden olup olmadığının açıklık kazanması için yeni çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışma da bu ilişkinin aydınlatılmasına katkı sağlamak üzere planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

BRONŞİAL ASTİM (10-14):

Bronşial astım; mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositleri başta olmak üzere birçok değişik hücre ve hücresel elemanın rol oynadığı, hava yollarının kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. Duyarlı kişilerde bu inflamasyon nöbetler şeklinde gelen öksürük, hışıltılı solunum, nefes darlığı ataklarına neden olmaktadır. Bu yakınmalar genellikle gece ve sabahın erken saatlerinde ortaya çıkar. Hava yolu obstrüksiyonu değişik derecelerde olup bu ataklar yaygın, bazen de değişken, genellikle kendiliğinden veya tedavi ile düzelir.

ASTİMDE EPİDEMİYOLOJİ:

Astım her yaşta ortaya çıkabilir, ancak insidansının en yüksek olduğu dönem çocukluk çağıdır. Hastaların % 30'u 1 yaşına, % 80 - % 90'ı 4-5 yaşlarına kadar semptomatik hale gelir. Çocuklukta hafif hastalığı olanlarda ilerde erişkin çağlarda ya tamamen gerilemekte veya hastalık hafif olarak devam etmektedir. Çocuklukta başlayan astım sıklıkla adölesan dönemde remisyona uğramaktadır. Ancak ağır hastalığı olanlar erişkin yaşa geldiklerinde kalıcı ağır astım hastası olmaktadır (15-17). Hastalığın dünya üzerindeki dağılımı ülkeden ülkeye hatta bazen ülke içerisinde bölgeden bölgeye değişim göstermektedir (17). Hastalığın Avrupa ülkelerinde görülme sıklığı yaklaşık %2-5 civarındadır (18). Prevalans oranları, ılıman iklimli, ekonomik açıdan gelişmiş ülkelerde en yüksek, kırsal kesimde ve ekonomik açıdan gelişmekte olan ülkelerde düşük olma eğilimindedir ve yaşam tarzındaki refahın artmasıyla bu oran yükselir (19-20). İskandinav ülkelerinde, Eskimolarda, Amerika yerlilerinde ve siyah ırkta astım prevalansı oldukça düşük iken Avustralya ve Yeni Zelanda'da sıklık çok artmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, , , 1996 – 1997 yıllarında Akçakaya ve arkadaşları İstanbul'un 3 ayrı bölgesinde 2276 okul çağındaki çocuk üzerinde yapılan taramalarda sırasıyla prevalansı % 13.7 ve % 7.2 (21), 1995'de Öneş ve arkadaşları İstanbul'da 2216 çocukta yapılan taramada % 8.9 gibi farklı değerlerde bulmuşlardır (22). Son verilere göre International study of asthma and allergies in childhood yöntemi ile yapılan pediatri prevalans çalışmalarında kümülatif astım sıklığı % 13.7 - % 15.3 arasında değişmektedir (21). Nedenleri kesinlikle bilinmemesine karşın prematür bebeklerin yaşama oranlarının artması, annelerde sigara içme sıklığının artması, tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelerle astım tanısının daha erken yaşlarda konulabilmesi, çocuklardaki astım sıklığının artışı

açıklayabilir (24). Astım puberte öncesinde erkeklerde kızlara oranla 2 kat daha fazla görülmekte, puberte sonrasında ve erken yetişkinlikte kadınlar erkeklerden daha sık etkilenmektedir (24).

ETYOLOJİ:

Astım insidansını arttıran çok çeşitli faktörler ileri sürülmüştür. Bunlar: genetik ve çevresel faktörler olarak sınıflandırılabilir.

Genetik faktörler: Astımlı çocukların aile bireylerinde astım, alerjik rinit, atopik dermatit gibi hastalıkların daha sık olması, tüm bu hastalıkların ailesel ya da kalıtsal temeli olduğunu düşündürmektedir(25). Yapılan çalışmalar astımın kalıtsal özelliğini desteklemektedir ancak kalıtım şekli kesin olarak belirlenememiştir. Klasik bağlantılı genom taramaları ve ince haritalama yaklaşımları astıma duyarlılığın orta derecede etkili çok sayıda gen tarafından belirlendiğini düşündürmektedir (25).

Çevresel Faktörler : Çocuklarda astımın başlıca sorumlusu % 80 - % 85 oranında alerjenlerdir (23). Alerji dışında, nonspesifik çevresel faktörler de astım atağını başlatabilir ya da astım etiyojisinde rol oynayabilir (27). Aspirin, tartarazin ve benzeri renklendiriciler, adrenerjik antagonistler, sülfatlayan ajanlar, indometazin, fenoprofen, naproksen, zomepirak sodyum, ibuprofen, mefenamik asit, fenilbutazon gibi farmakolojik uyaranlar da astıma neden olabilir (27). Gözlem çalışmalarından elde edilen sonuçlar özellikle çinko, vitamin E ve C, magnezyum ve omega 3 çoklu doymamış yağlar içeren besinlerden fakir beslenen ya da sodyum ve omega 6 çoklu doymamış yağlarca zengin diyetlerin alınımı astım riskini arttırmaktadır (27).

Alerjenler: Çeşitli alerjenlere karşı aşırı duyarlılık ile astım arasında sıkı bir ilişki vardır ve bu durum özellikle çocukluk yaşlarında daha belirgindir. Alerjenler organizmaya ilk kez girdiklerinde, IgE moleküllerinin aracılığıyla mast hücreleri veya bazofillerde duyarlılaşmaya neden olmaktadır (23,26). Organizma aynı allerjen ile yeniden karşılaşır, mast hücrelerinin yüzeylerine bağlanmış olan IgE molekülleri alerjeni köprü şeklinde bağlanarak hücre içine bazı sinyaller gönderilmesine ve sonuçta alerjik yanıtta işlevi olan bazı medyatörlerin salınımına yol açarlar (23,26). Tüm bu sürecin kontrolünde T lenfositlerin de rolü vardır. Astıma neden olan alerjenler büyük oranda solunan alerjenlerdir ve 5 – 50 kilodalton ağırlığında olup protein veya glikoprotein yapısındadır. Bununla birlikte özellikle süt çocukluğu döneminde seyrek de olsa bazı besinler (süt ve süt

ürünleri gibi) astıma neden olabilmektedir (23). Dermatofagoides ailesinden ev tozu akarları tüm dünyada çocuk yaş grubunda astımın en sık sebebinin oluşturmaktadır(23). Sıcak ve yalıtımlı evlerde yaşama, yumuşak yastık ve şiltelerde yatma akarlarına maruziyete uygun ortam sağlamaktadır. Ülkemizde en sık rastlanan akarlar D. Pteronyssinus ve D. Farinae'dir. D. Pteronyssinus teması duyarlılaşmış bireylerde ağır astım semptomları ile bağlantılıdır (28). Ev tozu akarlarının yanı sıra kedi ve köpek gibi (21) ev hayvanlarının özellikle salgılarında bulunan alerjenler, hamam böceği allerjenleri ve mantarlar(Aspergillus, Penicillium) diğer önemli ev içi alerjenleridir. Dış ortam alerjenleri ise başlıca polenler ve mantarlardır (Alternaria, Cladosperium). Hijyen hipotezine göre gelişmiş toplumlarda ve iyi sosyoekonomik koşullarda büyüyen çocuklar daha düşük düzeyde enfeksiyona maruz kalmakta, bu da bağışıklık sistem dengesinin Th1 lenfosit fenotipinden Th2'ye doğru değişmesine neden olarak alerjik hastalık riskini arttırmaktadır (23,26,29). Küçük yaşlardan itibaren, yüksek konsantrasyonlarda ev tozuna maruz kalan, kalabalık ortamlarda yaşayan ve erken yaşta enfeksiyonlarla karşılaşan çocuklarda astım riski azalmaktadır (23).

SİĞARA DUMANI, SOLUNUM YOLU HASARI VE ASTİM:

Sigaranın içe çekilen dumanında (mainstream smoke) ve içe çekme aralıklarında yanan uçtan çevreye saçılan (sidestream smoke) dumanda 4000'den fazla kimyasal toksik madde bulunur (1,4). Bir sigara içildiğinde sigaradan oluşan dumanın yaklaşık yarısı içme aralıklarında çevreye saçılan yanan uçtan çıkan dumandır (1). Yanan uçtan saçılan duman ile içerken oluşan ve içe çekilen duman içerdikleri maddeler ve konsantrasyonları yönünden farklılıklar gösterirler. Çünkü bu dumanlar farklı yanma ısısında oluşmakta ve biri filtre edilirken diğeri filtre edilmemektedir. Yanan uçtan çıkan dumanda bazı maddelerin konsantrasyonu daha yüksektir (1). Çevresel sigara dumanı; yanan uçtan çıkan dumanla, sigara içenlerin ekspiryumda çıkardıkları dumandan oluşur. Dumanda amonyak, akrolein, karbonmonoksit, sülfür dioksit, formaldehit, hidrojen syanid, nikotin, nitrojen oksitler, fenol gibi iritanlar ve toksik maddeler bulunur (1). Özellikle amonyak, formaldehit ve sülfür dioksit, solunum yolu irritasyonu yaparlar (1). Akrolein, krotonaldehit, formaldehit, ve hidrojen syanid mukosilyer işlevleri olumsuz etkilerler (1). Çevresel sigara dumandaki iritan maddeler gözlerde kızarıklık, kaşıntı ve gözyaşı salgılaması yapabilmekte, burun akıntısına, boğazda yanmaya, öksürük ve balgama neden

olabilmektedir (30). Sigara dumanının solunması akciğerleri yüksek konsantrasyonda oksidan maddelere ve serbest radikallere maruz bırakır (4). Bu durum, epiteli oksitlenmeye oluşacak zedelenmeden koruyan anti oksidan kapasitenin düşmesine ve yetersiz kalmasına yol açar (4). Epitel zedelenmesi; epitel hücrelerinden, lenfositlerden ve makrofajlardan yangıya neden olan sitokinlerin salgılanmasına neden olur, sitokinlerin salınması nötrofil toplanmasına ve aktivasyonuna neden olur. Nötrofillerden salınan maddeler de zedelenme ve yangı döngüsünü sürdürücü etki yapar (4). Akciğer fonksiyonları normal olan sigara kullanıcılarında bile merkezi hava yollarında, çevresel hava yollarında ve akciğer parenkiminde yangı vardır (4).

Tavşan alveol makrofajları, in vitro olarak, tütün dumanının suda eriyebilen fraksiyonlarına maruz bırakıldıklarında bakterileri öldürme yetenekleri bozulmuştur (31). Kısa süreli in vivo ve in vitro tütün dumanı maruziyetinde aşılama verilen immun globulin tepkisinde bozulma, T ve B hücreleri mitojenlerine verilen tepkilerde dozla bağlantılı düşmeler bildirilmiştir (32-34). Hayvan çalışmalarında, tütün dumanı maruziyeti ile bronşial lenfoid dokuda baskılanma, alveoler makrofajlarda artma ve fagositoz sırasında reaktif oksijen türlerinin öncüllerinin oluşumunda, bakterisit etkiyi değiştirmeyen artma gözlenmiştir (32). Dört hafta boyunca nikotinin infuzyonuna maruz bırakılan ratlarda, intrasellüler Ca^{++} artışının inhibe olduğu bulunmuştur (35). Bu durumun, genellikle, T hücresi antijen reseptörünün bloke edilmesiyle oluştuğu, kalsiyum iyonlarının reseptörün aracılık ettiği erken hücre aktivasyonunda rol oynadığı ileri sürülmüştür (35). T hücresi reseptör uyarılmasının bloke edilmesi; sigara içenlerde mitojenik tepkilerde gözlenen azalmayı açıklayabilir, enfluenza enfeksiyonlarına iltihabi tepkiyi azaltırken viral proliferasyonu artırır, antikor oluşturan hücrelerin uyarılmasını azaltır, farede turpentinle ortaya çıkarılan febril tepkiyi baskılar (35,36).

Solunum yolu enfeksiyonları sigara içenlerde daha şiddetli seyretmektedir (32). Bu durumun açıklanması için şu mekanizmalar öne sürülmektedir: 1- Nikotinin T hücresi reseptör uyarılmasını baskılayarak mitojenik tepkileri azaltması, 2-Sigara içenlerin bronkoalveoler lavaj sıvısının sigara içmeyenlere göre proenflamatuvar sitokin profilini daha çok yansıtması, sitokin ağının ve enflamasyon düzenleyicilerin inhibisyonuyla solunum yolu enfeksiyonlarında enflamasyonun şiddetlenmesi, 3- Sigara içenlerde immun fenotipin Th1'den Th2 lehine değişmesi (4). Bu doğrultudaki immunolojik değişim akut

solunum yolu enfeksiyonu riskini değişik yollarla artırabilir: azalmış siliyer işlevler, bozulmuş mukosilyer temizleme, hava yolu epitelinde fiziki temizleme mekanizmaları kapasitesini düşüren metaplazik değişiklikler (4).

Annenin hamilelikte sigara içiminin, bebeklikte akciğer fonksiyon düşüklüğüne neden olduğu hükme bağlanmıştır (4). Hamilelikte annenin sigara içmesi fetusta hava yollarının gelişimini olumsuz etkilediği ve bu olumsuz gelişmenin astım gelişmesine de katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (6). Ratlarda yapılan çalışmalar da gebelikte sigara dumanı maruziyetinin fetal hava yolu gelişimini bozduğunu göstermiştir (37). Erken dönemdeki hışıltı, yenidoğan dönemindeki düşmüş solunum fonksiyonunu genellikle izler (6, 38-40). İntrauterin tütün dumanı maruziyeti fetusta hava yolu duvar kalınlığı artışıyla ilişkili bulunmuştur (41). Maymunlar üzerinde yapılan bir çalışma da hava yolu gelişiminin bozulmasını intrauterin nikotin maruziyetiyle ilişkilendirmiştir (42,43). Prenatal nikotinin, akciğerdeki $\alpha 7$ tipi nikotinik asetil kolin reseptörleri sayısında artışa yol açtığı ve bu reseptörler aracılığıyla akciğer gelişimini olumsuz etkilediği öne sürülmüştür (43). $\alpha 7$ reseptörlerindeki bu artış ile büyük hava yollarındaki kollajen artışı arasında paralellik saptanmıştır (43). Primatlarda prenatal nikotin maruziyetinin akciğer yapısını anlamlı düzeyde değiştirdiği kanaatine varılmıştır (43).

İstemsiz sigara dumanı maruziyetinin bronşial hiperreaktiviteye neden olarak da astıma yatkınlığı artırabileceği öne sürülmektedir (6). İstemsiz sigara dumanı maruziyetinin bronşial hiperreaktiviteyle ilişkili olduğu çocuklar ve erişkinler için ayrı ayrı bildirilmiştir (44,45). Bronşial hiperreaktivite oluşumu, sigara dumanı maruziyetinin neden olduğu akciğerde nöroendokrin hücre artışıyla açıklanmaya çalışılmaktadır (6,42-46). Nöroendokrin hücreler hava yolu epitelyumuna lokalize olup bronkokonstriktör maddeler sentezlemekte ve salgılamaktadır (6). Astımlı bireylerin hava yollarında nöroendokrin hücreler artmıştır (46). İntrauterin ve post natal nikotin maruziyetinin, ratlarda, hem akciğerde nöroendokrin hücre artışına hem de bronşial hiperreaktiviteye neden olduğu gösterilmiştir (47). Joad ve arkadaşları (47), deney düzenindeki ratları, gestasyonun üçüncü gününden itibaren doğuma kadar, filtre edilmiş havaya veya sigara dumanına maruz bırakmıştır. Bu uygulamayı doğum sonrası yavru ratlarda da 7-10 hafta sürdürmüşlerdir. Prenatal ve post natal sigara dumanına maruz kalan grup, metakoline karşı daha reaktif olmuş, bunların akciğerlerinde nöroendokrin hücrelerin 22 kat daha fazla

olduğu saptanmıştır (47). Bronşial hiperreaktivite istemsiz duman maruziyetinin neden olduğu enflamasyondan da kaynaklanabilir (6). Lee ve arkadaşları hava yolu enflamasyonunda bronşial hiperreaktivite artışını göstermiştir (48) göstermiştir. Saette ve arkadaşları da sigara içimi için hava yollarında ve akciğer parankiminde güçlü bir enflamasyon yapıcı etki göstermiştir (49). Sigara içenlerde toplam enflamatuvar hücre sayıları ve PMN lökosit sayısı artmaktadır (6). Üç saatlik sigara dumanı maruziyetinin PMN lökosit kemotaksisini ve oksidan salınımını kuvvetlendirdiği gösterilmiştir (50). Çevresel sigara dumanının öksürük refleksine etkisi de araştırılmıştır. Akciğerdeki myelinsiz duyu sinirlerinin (C liflerinin) uyarılması lokal ve merkezi refleksler aracılığıyla yoğun tepkilere yol açmaktadır. Bu tepkiler bronkokonstriksiyon, müküs sekresyonu ve mikrovasküler sızıntılar şeklinde olup astmada gözlenen tepkilerdir. Çevresel sigara dumanı, nikotin, akrolein ve oksidan maddeler nedeniyle akciğer C liflerini uyarabilir (6,47,50-52). Hayvan deneyi ile filtre edilmiş hava tütün dumanı içeren havayla bu açıdan karşılaştırılmış, tütün dumanı maruziyetinin bu refleks tepkileri artırıcı özellikte olduğu bildirilmiştir (54).

İstemsiz duman maruziyeti yaşamış çocuklarda, immun tepkilerin değişmesi de astmada rol oynayabilir (6). Sigara kullanılmasıyla yüksek İg E düzeyi arasındaki ilişki gösterilmiştir (55). Hamilelikte içilen sigaranın bu konudaki etkisi kord kanında İgE bakılarak ve karşılaştırmalı olarak incelenmiş, ilk çalışmalarda paralel sonuçlar alınmasına karşın izleyen dönemde çelişen bulgular bildirilmiştir (6). Sigara içiminin immun sistemin Th2 doğrultusunda gelişmesini kuvvetlendirerek astıma ve atopiye yatkınlığı oluşturabileceği öne sürülmektedir (6).

Nitrit oksit(NO), hava yollarının fizyolojik düzeninde önemli bir role sahiptir. Yapımındaki değişiklikler sigarayla bağlantılı hava yolları hastalıklarının patofizyolojisinde önemli olabilir (55). Ekzojen NO hafif bronkodilatör etkilidir. Endojen NO'nun inhibisyonu astmalı kişilerde histamine verilen bronşial hiperreaktivite cevabını kuvvetlendirir, benzer şekilde şiddetli astmalılarda bradikinine karşı bronşial hiperreaktiviteyi de artırır. Ekspiryum havasındaki NO düzeyi endojen nitrik oksit yapımını yansıtıcı olup sigara içenlerde düşüktür (6). Yakın dönemde bu çalışmalar sigara içmeyenlerde de yapılmış, onlarda da sigara dumanı maruziyetinin ekspiryum havasındaki NO düzeyini anlamlı düzeyde ve hızla azalttığı bildirilmiştir (56).

PATOLOJİ:

Astımda patolojinin başlıca özelliği hava yollarında mukus tıkaç oluşumu, epitelyum hücrelerinin dökülmesi, bazal membranın kalınlaşması, damarların dolgunlaşması ve anjiyogenez, inflamasyon hücresi infiltrasyonu ve düz kas hipertrofisi ile hiperplazisi gibi çeşitli değişiklikler meydana gelmesidir (57,58).

Astımdaki hava yolu daralması ; bronş düz kasının kasılması, mukozal ödem ve inflamasyon ile visköz mukus salgı kombinasyonunun sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (23). Erken aşırı duyarlılık Tip 1 reaksiyonu ile oluşan bir inflamasyon mevcuttur. Hastalık büyük ve küçük havayollarını etkilemekte ancak alveolleri tutmamaktadır. Astıma neden olan patofizyolojik olay, hava yolu çapında azalma üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu anormal durum hava yolu rezistansında artışa yol açmakta ve inspiryumda akciğerlere giren hava dışarı çıkmakta zorlanmaktadır. Sonuçta zorlu soluk verilen hava hacimleri ve akım hızları düşmekte, akciğerlerde havalanma artışı ve hava sıkışması olmaktadır (59). Astımlı hastaların akciğerlerinin patolojik incelemeleri sonucu küçük bronş ve bronşiollerin etkilendiği, epitelin kaybolduğu ya da incelendiği, goblet hücrelerinin ise belirgin olarak hipertrofiye uğradığı gözlenmektedir. Bazal membranda ise kollajen birikimi ve lamina proprianın CD+ T lenfosit, eozinofil ve nötrofiller ile infiltrasyonu sonucu kalınlaşma görülmektedir. Düz kaslar hipertrofik ve kontraktedir. Submüköz bezler hiperplaziktir ve aktif olarak mukus salgılamaktadır. Mast hücreleri artmıştır ve degranüle durumda olabilmektedir. Hava yolu lümeni sıklıkla mukus, ödem sıvısı, eozinofiller, mukus tıkaçları, Charcot – Leyden kristalleri ve Churschmann spiralleri içeren salgılarla doludur. Hava yolu çapında azalmaya katkıda bulunan olaylar, bronş düz kas kasılması, mukozal ödem, mukus salgısı, hava yolu inflamasyonu ve bronşial hiperreaktivitedir.

1. Bronş Düz Kas Kasılması:Hava yolu daralması tetikleyici olayı takiben dakikalar içinde ortaya çıkmaktadır. Bronş düz kas kasılmasına neden olduğu bilinen faktörler içinde mast hücre kaynaklı medyatörler ve birçok nörohormon yer almaktadır. Histamin, bradikinin, Lökotrienler (LT; LTC₄, LTD₄, LTE₄), prostoglandinler (PGF₂ alfa, PGD₂, PGG₂), tromboxan A₂ ve trombosit aktive edici faktör (PAF) bronkokonstrüksiyona neden olduğu bilinen mast hücre kaynaklı medyatörler içinde yer almaktadır. Histamin; düz kas üzerine etki ederek (H₁ reseptörler üzerinden) ve aynı zamanda vagus siniri tarafından kontrol edilen refleks parasempatik hareketleri başlatarak

kasılmaya neden olur. Ayrıca akson reflekslerini harekete geçirerek nöropeptid salınımını başlatır(59). PGF2 alfa, PGD2, PGG2, TXA2 özellikle periferik havayollarında daralmaya neden olurken PGE2 ve PGI2 bronkodilatatör etkiye sahiptir. Daha önce SRS-A (Slow reaction substance of anaphylaxis) olarak adlandırılan maddelerin şimdi LT 'lerden C4, D4, E4 olduğu bilinmektedir. Bu mediatörler araşidonik asitten siklooksijenaz yolu ile üretilmektedirler. LTC4 ve LTD4' ün histaminden 1000 kat daha fazla havayolu kasılması yapabildiği bildirilmektedir.

2. Mukozal ödem: Bronş mikrodamar ağında, diğer damarlarda olduğu gibi sıvıyı damardan dışarı iten hidrostatik basınç ile kolloid osmotik basınç arası bir denge söz konusudur . İnflamatuar olaylarda bu denge bozulmaktadır. Mast hücre kaynaklı medyatörlerden histamin, PGE2, LTC4, LTD4, PAF ve bradikinin damar geçirgenliğini artırıcı özelliğe sahiptir. Geçirgenlik artışı, allerjenle karşılaşmadan sonra dakikalar içinde gerçekleşir ve 30 – 60 dakika kadar sürer. Sadece mast hücre medyatörleri değil aynı zamanda nötrofil ve trombosit faktörleri, kompleman kaynaklı anafilatoksinler ve birçok nöropeptidin de damar geçirgenliğini artırıcı etkisi vardır (59).

Ödem, hem mekanik olarak hava yolu daralması ve rezistans artışına, hem de hava yolu hiperaktivitesine yol açar. Ayrıca ödem sonucu sıvı lümen içine akar ve perisilier sıvı tabakası artınca mukosilier temizleme bozulur. Lümendeki plazma kaynaklı proteinler, müsin ile birleşerek kompleks oluşturur, vizkosite artar ve mukus tıkaçları oluşur. Hava yoluna giden proteinler içinde kompleman peptidleri, fibrinojen ve kallikrein gibi proinflamatuvar maddeler bulunur. Bunlar mikrodamar ağı üzerine pozitif geri besleme yaparak eksüdasyonu dolayısıyla lökosit infiltrasyonu ve inflamasyonu artırırlar (59).

3. Mukus salgısı:Bronş daralmasına katkıda bulunan aşırı mukus salgısının mekanizması, henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Mukus salgısına yol açan medyatörler LTD4, LTC4, 5 – HETE, 15 – HETE'dir. İçinde mukus salgısını arttırmada en potent olan LTC4'dür. PG'lerden PGF2alfa, PGD2, PGI2, PGE1 bu yönde eşit aktiviteye sahiptir ve hepsi histaminden daha güçlüdür. Ayrıca mast hücre kaynaklı kinaz ve kolinerjik, alfa adrenerjik nörohormonların salgısı ile c – GMP yolunun uyarılması sonucu mukus glikoprotein salgısının arttığı bildirilmiştir. Diğer salgılatıcılar içinde ECP, makrofaj kaynaklı mukus salgılatıcı anafilatoksinler ve çeşitli nöropeptidler yer almaktadır (59,60).

4. Hava yolu inflamasyonu ve bronşiyal hiperreaktivite: Hava yolları, değişik uyarılara yanıt olarak çapını değiştirebilen dinamik yapılardır. Egzersiz esnasında oksijen ihtiyacı arttığından fazla miktarda hava girişini sağlamak üzere hava yolları genişler ve iritan gazlarla karşılaştığında savunma amacıyla daralır, buna bronşiyal reaktive denir. Astımda ise hava yolları toz, duman, soğuk hava gibi nonspesifik uyarılara karşı aşırı duyalıdır ve sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük uyarılar karşısında bile abartılı bronkokonstrüktör yanıt verirler, bu duruma bronş hiperreaktivitesi denir(61). BHR; hastalığın ağırlığı, semptomların sıklığı ve klinik belirtilerin kontrolünü sağlayan ilaçları belirlemede bir ölçüt olarak kullanılmaktadır. Artmış BHR, allerjenlere maruz kalma, viral bir alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme ya da bazı endüstriyel kimyasal maddelerin solunmasıyla ortaya çıkabilir. Bu durum öksürük, hışıltı ve solunum güçlüğü gibi belirtilerle ve zirve akım hızı değerlerinde düşme ile kendini belli eder. Laboratuvar koşullarında, histamin ve metakolin gibi nonspesifik farmakolojik ajanlarla ya da efor ve soğuk hava solutulması gibi fiziksel uyarılarla BHR varlığı araştırılabilir. Bundan sonra bronşiyal provokasyon testleri, astım hastalığının tanısı ve izleminde geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bununla birlikte potansiyel riskleri nedeniyle provokasyon testlerinin pediatrideki kullanımı, sadece belli araştırma merkezlerinde uzman kontrolleri altında yapılabilmektedir. Deney sırasında birinci saniyedeki zorlu ekspiryum volümünde (FEV1) % 20 oranındaki bir düşüş provokasyon testinin sonlandırılmasını gerektirmektedir. Klinik olarak astım belirtisi olmayan kişilerde de BHR olabileceği gösterilmiştir. Astımlı çocukların ebeveynleri araştırıldığında astım hastası olmasalarda BHR olabileceklere görülmüştür. Böylelikle BHR'nin kısmen dış etkenlere bağlı olmayan kalıtsal bir özellik olduğu da söylenmektedir. BHR 'ye yol açan pek çok etken bilinmektedir. Değişik uyarılarla oluşan BHR'de inflamatuvar hücre tipleri değişse de ortaya çıkan klinik tablo farklı olmamaktadır. Kronik hava yolu inflamasyonu, bronş duvarında oluşan yapısal değişiklikler sonucu ortaya çıkan bronş çapındaki azalma ile birlikte bronş epitel yıkımına neden olarak da BHR'nin oluşmasına ve sensoriyel sinir uçlarını doğrudan uyararak da astım atağına yol açmaktadır. Bronş epitelinin harabiyetinden ve dökülmesinden özellikle eozinofil kaynaklı proteinler (MBP) sorumludur. Ayrıca hava yollarındaki ödem sonucu permeabilite artışı ile birlikte hücreler arası sıvı lümene kaymakta ve uyarıların daha kolay

mukozaya ulaşmasına neden olmaktadır. Bu durum da BHR'nin oluşmasına katkıda bulunur.

Astım ve İnflamatuvar Hücreler:

Astım bronşiyaledeki inflamasyon pek çok hücre, sitokin ve adhezyon molekülünün karıştığı, zincirlemeden çok bir ağ şeklinde gelişen reaksiyonların bir ürünüdür. IgE- allergen birleşmesi sonucu degranüle olarak medyatörlerin açığa çıkmasından sorumlu

olan mast hücrelerinin, salgıladıkları sitokinlerle immun yanıtın yönlendirilmesinde önemli rolleri olan lenfositlerin ve allerjik inflamasyonun ana hücresi olarak salgıladıkları toksik ürünlerle ortaya çıkan ciddi hasarların başta gelen nedeni olarak gösterilen eozinofillerin en önemli hücreler oldukları söylenebilir.

Eozinofiller(23,63,64,65):Eozinofil, genellikle iki loblu nükleusu bulunan ve stoplazmasında eozinofilik boyanan granüller taşıyan bir lökositir.Astımda hava yollarındaki sayıları artar. Hava yolu epitelyum hücrelerine zarar veren temel proteinleri salıverir. Bu hücrelerin ayrıca büyüme faktörlerinin salgınımında ve hava yolu yeniden şekillendirmesinde de rolleri olabilir.

Nötrofiller: Astımda görülen inflamasyonun önemli bir parçası olduğu bilinmekle beraber, rolleri tam olarak açığa kavuşmamıştır. Ağır astımı olan bireylerin ve sigara kullanan astım hastalarının hava yollarında sayıları artar.(23,26)

Monosit ve Makrofajlar: Astımda hava yollarındaki sayıları artar ve düşük afiniteli IgE reseptörleri vasıtasıyla alerjenler tarafından aktive edilerek enflamatuvar yanıtı güçlendiren mediatörler ve sitokinler salıverir. (23,26)

Mast Hücreleri ve Bazofiller: Aktive olmuş mukozal mast hücreleri bronkokonstriktör etki gösteren medyatörler salıverir(Histamin, sisteinil lökotrienler, Pg D2) Bu hücreler yüksek afiniteli IgE reseptörleri vasıtasıyla alerjenler ve osmotik uyaranlar (egzersize bağlı bronkokonstrüksiyon) tarafından aktive edilir. Hava yolu düz kaslarında mast hücresi artması hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilgilidir. (23,26,66).

Epitel: Hava yolu epitel hücreleri mekanik çevrelerini algılar, astımda bir çok enflamatuvar protein eksprese eder ve sitokin, kemokin ve lipid mediatörler salıverir. Virüsler ve hava kirliliğine yol açan maddeler epitelyum hücreleriyle etkileşir

Fibroblastlar: Astmatik kişilerin hava yollarında dikkati çeken bir başka özellik, subepitelyal bölgede bazal membran kalınlaşmasıdır. Bu gerçek bir kalınlaşma olmayıp, lokal olarak fibroblastlarda sentez edilen tip 3 ve tip 5 kollagen ile fibronektin birikmesinden ibarettir (67). Yine Çokuğraş ve arkadaşları ağır astım bronşialeli çocuklarda % 87 oranında aşırı aktivasyon gösteren fibroblastlara rastlamışlardır (68).

Lenfositler : Astım bronşiale patogeneğinde lenfositler çok önemli bir yere sahiptirler. Son yıllarda, hafif astımlıların bronkoskopik bronş biopsilerinde bile lenfositlerin varlığı saptanmıştır. Çokuğraş ve arkadaşları da astım bronşialedeki inflamasyonda, lenfositlerin eozinofillere göre daha zengin oranda bulunduğunu göstermişlerdir (68). B lenfositlerinin plazmositlere dönüşerek diğer immunglobülinlerin yanısıra IgE de sentez edip atopik hastalıkların oluşumunda katkıda bulunduğu bilinmektedir. T lenfositlerin rolü daha da tartışmalıdır. T lenfositlerin astımın özelliği olan hava yolu enflamasyonunun oluşumunda temel rol üstlendiği anlaşılmaktadır. İşlenmiş olan antijeni tanır ve direkt olarak yanıt verirler. Birçok sitokinin salgısından ve yönetiminden sorumlu oldukları gibi eozinofil, nötrofil ve bazofillerin toplanması ve aktivasyonunu da sağlarlar. Th1 hücreler gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarından ve hücre içi organizmalara karşı olan bağışıklık yanıtından sorumludurlar. Th2 hücreler ise B lenfositlerden IgE salgısını arttırmaktan ve allerjik inflamasyondan sorumludurlar (69).

Astımda Belirti ve Bulgular:

Astım tekrarlayan hışıltı atakları, öksürük ve nefes almakta zorlukla karakterize ataklarla seyreden, havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu yakınmalar tedavi ile veya kendiliğinden düzelir. Bununla birlikte ağır astım grubuna giren hastalarda atak dışında da yakınmalar sürebilir. Bunlarda sürekli bir solunum güçlüğü, öksürük ve balgam, solunum fonksiyonlarında atak dışında da bozukluk görülebilir. Bir kısım hafif astımlı çocukta ise hiç solunum sıkıntısı olmasızın sadece öksürük şeklinde ataklar olabilir (68).

Kronik inflamasyona yol açan pek çok akciğer hastalığında benzer semptomlar olabileceği için, her öksürük ve hışıltının astım olmadığı unutulmamalıdır (17,70). 3 yaşın altındaki çocuklarda tekrarlayan akciğer semptomlarının ayırıcı tanısını yapmak oldukça zordur. Öncelikle çocuklarda reaktif hava yolu hastalığı tanımlanmalıdır. Reaktif hava yolu hastalığı, ilaç tedavisine (bronkodilatör veya steroidlere) yanıt veren respiratuvar semptomları kapsamakta ve geniş bir hastalık grubunu içermektedir. Reaktif hava yolu

hastalığını astım ile aynı anlamda kullanmak diğer önemli hastalıkların atlanmasına neden olabilmektedir.

Reaktif Hava Yolu Hastalıkları

- Astım
- Kistik fibroz
- Tüberküloz
- Yabancı cisim aspirasyonu
- Bronşiolit
- Boğmaca
- Sinüzit
- Aspirasyon
- Gastroözafagial reflü
- Bronkopulmoner displazi
- Vasküler ring, mediastinal kitleler
- Konjestif kalp yetmezliği yapan kardiak anomalileri içermektedir (17,70).

Sonuç olarak astım tanısının klinik bir tanı olduğu unutulmamalıdır. Bu tanı özgeçmiş ve soygeçmiş öyküleriyle desteklenmeli, yardımcı laboratuvar yöntemleriyle pekiştirilmeli ve olası bazı benzer hastalıklar ekarte edilmelidir (17,68,70).

Fizik Muayene Bulguları:

Özgeçmiş:

Astım, genelde atopi ve allerjenlere artmış IgE yanıtının genetik yatkınlığının olduğu bir durumdur. Bu nedenle öyküde dermatit, egzema, besin allerjisinin olup olmadığı mutlaka sorulmalıdır. Bebeklikte geçirilmiş rekürren bronşiolit atakları, belli uyanlarla inatçı öksürük ataklarının olması mutlaka sorulmalıdır. Pasif sigara içimi, evde hayvan besleme öyküsü, ilaçlarla ya da besinlerle ortaya çıkan allerjik reaksiyonlar, sık infeksiyon geçirme öyküsü daha önce kullanılan ilaçlar ve bunlara alınan yanıtlar, yaşanan ev ortamının ve çevrenin özellikleri tanıda yardımcı olabilir (17,68,70).

Soygeçmiş:

Astımlı çocukların ailelerinde astım ya da başka bir atopik hastalıklı bireyler sıklıkla vardır. Bu nedenle öyküde soygeçmiş mutlaka sorulmalıdır.

Astımlı hastanın karakteristik fizik muayene bulgusu hışıltıdır. Genellikle sadece ekspiryumda duyulan hışıltı, ağır ataklarda hem inspiryum ve hem de ekspiryumda işitilebilir. Astımın geniş bir klinik spektrumu vardır. Başlangıç akut veya sinsi olabilir. Atak sırasında çocukta hışıltı, takipne, dispne, ekspiryumda uzama, yardımcı solunum kaslarını kullanma, siyanoz, göğüste hiperinflasyon, taşikardi ve pulsus paradoksus saptanabilir. Hasta ciddi ataklarda hava açlığı ve soluksuz kalma endişesi içerisinde.

Muayenede üst solunum yolu ve göğüs üzerine yoğunlaşmalıdır. Kronik rinit ve sinüzitin varlığı özellikle araştırılmalıdır. Allerjenler, soğuk hava, iritanlar ve kimyasal maddeler atağı başlatabilir ve hızla solunum yolu obstruksiyonu gelişebilir. Viral ajanlarla başlayan ataklarda ise başlangıç yavaştır. Birkaç gün içinde öksürük, hışıltı olmaksızın veya hışıltı, öksürük olmaksızın olabilir. Akut alevlenme sırasında çocuk konuşurken cümlesini tamamlayamaz, siyanoz vardır, yardımcı solunum kaslarını kullanır, pulsus paradoksus olur. Göğüs oskültasyonunda büyük ve küçük hava yollarının daralmasına ait bulgular alınır. Akciğer alanlarının hipersonör, dinlemekle ekspiryumun uzun olduğu, sibilan raller duyulduğu fark edilir. Bununla birlikte ağır ataklarda sessiz akciğer denen ve akciğerlere giren çıkan havanın çok az olduğu durumlar da olabilir. Ataklar arasında çocuk semptomsuzdur. Fıçı göğüs deformitesi ve çomak parmak, kronik uzun süre yeterli tedavi görmemiş ya da komplikasyonlar gelişmiş çocuklarda görülebilen bir özelliktir.

Solunum Fonksiyon Testleri: Objektif, non-invazif astım tanısını ve ağırlık derecesini belirlemede, klinik gidişi ve tedaviye alınan yanıtı değerlendirmede en yararlı testtir. Solunum fonksiyon testleri ile saptanan FEV1 veya PEFr düşüklüğü, obstrüktif bir hastalığı düşündürür. Eğer bu bozukluk bir Beta 2 agonist preparatın inhalasyonu ile FEV1'de %15'den fazla, PEFr'de %12'den fazla düzeltilebiliyorsa bu astım tanısı için güvenilir laboratuvar yöntemidir.

Egzersiz Tolerans Testi: Havayolu duyarlılığını ölçmede kullanılan bir başka testtir. Treadmill egzersiz testinden ya da 6-8 dk'lık bir koşudan sonra, göğüste tikanıklık hisseden, öksürük refleksi başlayan büyük çocuklarda FEV1 ya da zirve akım hızında %15'lik bir düşüş, ya da FEF 25-75 değerinde %30'luk bir azalma egzersize bağlı astımı düşündürür.

Bronşiyal Provokasyon Testleri: Tanı konulamayan vakalarda bronşiyal aşırı duyarlılığı ortaya çıkarmak için yapılır. Çocukluk çağında riskleri nedeniyle pek

kullanılmayan bu yöntemde, solunum fonksiyon testine uyum sağlayabilecek çocuklara histamin veya metakolin verilerek bronşiyal provokasyon testleri yapılabilir.

Kan Tablosu: Tam kan sayımı, eozinofili ve olayda infeksiyon olup olmadığını belirlenmesi amacıyla istenir. Bir çocukta eozinofili varlığı atopi varlığını destekler.

Nazal Sekresyon ve Balgam İncelenmesi: Özellikle büyük çocuk ve erişkinlerde faydalıdır. Küçük çocuklar yeteri kadar balgam çıkaramazlar. Balgamda Charcot-Leyden kristalleri, Creola cisimcikleri ve Curshmann spiralleri tespit edilebilir. Nazal sekresyonda %6'ın üzerinde eozinofili saptanması allerjik rinit tanısını destekler. Bol nötrofil ve bakteri görülmesi bakteriyel rinit ve sinüziti düşündürür.

Ter Testi: Kronik Akciğer semptomları olan her çocukta Kistik Fibrosis'i ekarte edebilmek için ter testi yapmak gerekir.

İmmunglobülinler: Tekrarlayan ve kronik infeksiyonu olan çocuklarda immün yetersizlik sendromlarını ekarte edebilmek için serum IgG, IgM ve IgA düzeyleri ölçülmelidir. IgE düzeyi % 75 vakada yüksektir. Normal veya düşük olması astım tanısını ekarte ettirmez. IgE allerjik olayların dışında özellikle paraziter hastalıklarda, hiper IgE sendromunda, bronkopulmoner aspergillozda, bazı mantar ve viral infeksiyonlarda, neoplazilerde yüksek bulunabilir.

Göğüs Filmi: Astım tanısı için diagnostik değildir. Özellikle astım dışında (yabancı cisim, pnömoni, kalp yetersizliği, pulmoner ve vasküler anomaliler, tüberküloz) saptanmasında önemlidir. Akut atak sırasında aşırı havalanma görülebilir. Bazen atelektaziler, infiltrasyonlar veya hava kaçağı sendromu gibi komplikasyonlar saptanabilir. **Üst Gastrointestinal Sistemin Baryum ile Görüntülenmesi:** Reflü veya aspirasyona neden olabilen özofagus mide anomalilerin gösterilmesinde ve mediastinal yapıların havayollarına basısının gösterilmesinde önemlidir (17,70).

Deri Testleri: Allerjik cilt testleri özellikle okul öncesi çocuklarda yararlı bilgiler sağlar. Çabuk, güvenilir ve ucuz bir yöntemdir. Astıma neden olan allerjeni belirlemeye yarar. Antiallerjik ilaçlar test sonuçlarını baskılayabilir.

Spesifik IgE (RAST): Deri testleri ile aynı amaca yöneliktir. İlaçlardan etkilenmemesi, küçük çocuklarda da uygulanması ve güvenilir olması deri testine göre üstünlükleri, pahalı ve daha geç sonuç vermesi dezavantajlarıdır (68).

Astım Tedavisi:

Astım tanısı alan çocuklarda tedavi, çocuğun yaşı, astım derecesi ve tedaviye verdiği cevaba göre belirlenmektedir. Astım tedavisi üç ana bölümden oluşmaktadır; hasta eğitimi, etkenlerden kaçınma ve ilaç tedavisidir. İlaç tedavisinde, bronş astımının ağırlığına göre en az ilaç kullanarak etkin tedaviyi sağlamak gerekir. Atak durumunda ise öncelikle acil müdahale yapılarak atağın derecesi belirlenmeli çocuk stabilize olduktan sonra sürekli tedavi planı yapılmalıdır. (71,72,73

YÖNTEM VE GEREÇ

Bu araştırma vaka- kontrol tipi bir çalışma olup Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izni alındıktan sonra yapılmıştır. Bu çalışmada bir vaka, iki kontrol grubunun olması planlanmıştır. Vakalar, Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Alerji Polikliniğine başvuran 6 yaşını doldurmamış ve daha önce astım tanısı almış veya astım şikayetleriyle başvurup yeni astım tanısı konulmuş çocuklardır. Kontrol gruplarından birisi, aynı hastanenin pediatri polikliniğine başvuran 6 yaşından küçük, solunum sistemi ve herhangi bir alerji hastalığı olmayan poliklinik hastalarından seçilmiştir. Diğer kontrol grubu alerji polikliniğine aynı dönemde başvuran ve 6 yaşından küçük astım dışı alerji hastalarından oluşmuştur. Vaka ve kontrol gruplarının büyüklükleri Kelsey'in önerdiği formülle hesaplanmıştır (74). Bu hesaplamada; α hata düzeyi=%5, çalışmanın kuvveti=%80, kontrol grubundaki maruziyet oranı=%50, kontrol grubu sayısı=2 olarak kabul edilmiştir. Gerekli örnek büyüklüğü, bu sayıtlarla, vaka ve her bir kontrol grubu için 110 olarak hesaplanmıştır. Her grup için 113 kişiye ulaşıncaya kadar koşulları sağlayan tüm hastalar vaka ve kontrol gruplarına alınmıştır. Yeni olgu bulma hızındaki düşüklük nedeniyle 2. Kontrol grubundaki vaka sayısı hesaplanandan düşük kalmış 113 yerine 103 olmuştur. Araştırmada Ek 1'de yer alan anket formu kullanılmış, anket formları hastaların anne veya babalarından bilgi alınarak doldurulmuştur. Anket formları uygulanmadan önce anne veya baba anket hakkında bilgilendirilmiş ve sözlü olarak izinleri alınmıştır. Anket formunda, astım hastalığı belirtilerinin başlangıç yaşı, cinsiyet, annenin çalışma durumu, annenin eğitim durumu, babanın eğitim durumu, ikamet yeri, ailenin aylık geliri, doğum özelliği(miadında normal doğum-miadından önce ve/veya düşük doğum ağırlıklı-), emzirme süresi, evin nemlilik durumu, çocuğun astım başlangıcından önce herhangi bir akciğer enfeksiyonu geçirip geçirmediği, anne, baba ve kardeşlerde alerji yakınması olan birey olup olmadığı, anne, baba ve kardeşlerde astım tanısı alan birey olup olmadığı, çocuğun doğumuyla hastalığın başladığı dönem arasında evde hayvan beslenip beslenmediği ve besleniyorsa hayvanın türü, hamilelikte anne, baba ve evdeki diğer kişilerin sigara içme durumu, hamilelikte annenin işyerinde duman maruziyeti, doğum sonrası evde duman maruziyeti ve biomass maruziyeti ile ilgili sorular yer almıştır. Çalışma başlamadan önce 20 kişilik bir pilot uygulama ile anketin işlerliği

değerlendirilmiştir. Anket formu düzeltmelerden sonra son halini almış ve hastalar üzerinde uygulanmaya başlanmıştır. Tüm görüşmeleri bir Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Araştırma görevlisi yapmıştır. Araştırmacı belirlenen polikliniklerde çalışarak vaka veya kontrol gruplarına alınma koşullarını sağlayan hastaların anne veya babalarıyla yüz yüze görüşmüştür. Anket çalışması Eylül 2007- Şubat 2008 arasında yürütülmüş, anket uygulamasının ardından ortamdaki sigara dumanının zararları konusunda hasta ve aile kısaca bilgilendirilmiştir. Veri analizi bilgisayar ortamında SPSS yazılım programı kullanılarak yapılmış, önemlilik testleri olarak Ki-kare testi ve lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çocukların vaka-kontrol gruplarına ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 1’de görülmektedir. Gruplar arasında cinsiyete göre anlamlı bir farklılaşma yoktur. Vaka-kontrol gruplarının annenin çalışma durumuna göre dağılımları Tablo 2’dedir. Genel kontrol grubunda çalışan anne oranı anlamlı düzeyde daha azdır, diğer iki grup bu açıdan benzer özelliktedir. Vaka- kontrol gruplarının annenin eğitim durumuna göre dağılımları Tablo 3’ tedir. Bu tabloda da astım ve alerji grupları benzer, genel kontrol grubu anlamlı düzeyde farklıdır, farklılık genel kontrol grubunda anne eğitiminin daha düşük oluşu biçimindedir. Vaka-kontrol gruplarının hastalık belirtilerinin başlama yaşı ile çalışmaya dahil edildikleri sıradaki yaşlarının dağılımı Tablo 4’te yer almıştır. Astım vakaları ve atopik kontrol grubu için hastalığın başlama yaşı dağılımları benzer özelliktedir ($X^2=3.608$, s.d.=5, p=0.607).

Tablo 1. Vaka-Kontrol Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı

		Cinsiyet		Toplam
		Erkek	Kız	
Astım vakaları	sayı	68	45	113
	%	60,2%	39,8%	100,0%
Kontrol (Alerji)	sayı	53	50	103
	%	51,5%	48,5%	100,0%
Kontrol (Genel)	sayı	64	49	113
	%	56,6%	43,4%	100,0%
Toplam	sayı	185	144	329
	%	56,2%	43,8%	100,0%

$$X^2 = 1,667; sd= 2; P=0,432$$

Tablo 2. Vaka-Kontrol Gruplarının Annenin Çalışma Durumuna Göre Dağılımı

		Annenin İş Durumu		Toplam
		Ev Kadını	İşi Var	
Astım vakaları	sayı	95	18	113
	%	84,1%	15,9%	100,0%
Kontrol alerji	sayı	84	19	103
	%	81,6%	18,4%	100,0%
Kontrol genel	sayı	106	7	113
	%	93,8%	6,2%	100,0%
Toplam	sayı	285	44	329
	%	86,6%	13,4%	100,0%

$$X^2= 7,952; sd=2; P= 0,019$$

Tablo 3.Vaka-Kontrol gruplarının annenin eğitimine göre dağılımı

		Annenin Eğitimi				Toplam
		Okul bitirmemiş	İlköğretim	Lise	Üniversite	
Vaka	sayı	2	63	32	16	113
	%	1,8%	55,8%	28,3%	14,2%	100,0%
Kontrol Alerji	sayı	0	51	34	18	103
	%	0,0%	49,5%	33,0%	17,5%	100,0%
Kontrol Genel	sayı	5	74	25	9	113
	%	4,4%	65,5%	22,1%	8,0%	100,0%
Toplam	sayı	7	188	91	43	329
	%	2,1%	57,1%	27,7%	13,1%	100,0%

Okul bitirmemiş ve ilköğretim sütunları birleştirildikten sonra $X^2=10.09$; $sd=4$; $p=0,039$

Tablo 4. Vaka-Kontrol Gruplarının Yaş dağılımları Ve Hastalık Başlama Yaşı Dağılımları

Vaka-Kontrol		Yaş						Toplam
		0	1	2	3	4	5	
Vaka Grubu	Araştırma sırasında	6	16	21	18	19	33	113
		5,3%	14,2%	18,6%	15,9%	16,8%	29,2%	100%
	Astımın başlama döneminde	50	21	13	11	7	11	113
		44,2%	18,6%	11,5%	9,7%	6,2%	9,7%	100%
Alerji Grubu	Araştırma sırasında	12	16	21	15	22	17	103
		11,7%	15,5%	20,4%	14,6%	21,4%	16,5%	100%
	Alerjinin başlama döneminde	36	20	14	14	11	8	103
		35,0%	19,4%	13,6%	13,6%	10,7%	7,8%	100%
Genel Kontrol	Araştırma sırasında	31	33	20	7	9	13	113
		27,4%	29,2%	17,7%	6,2%	8,0%	11,5%	100%

Vaka-kontrol gruplarının aylık gelir dağılımları Tablo 5'te, ev yeri ile ilgili dağılımları Tablo 6'dadır. Astım vakaları ve alerjili kontrol grubu olguları aylık gelir dağılımı yönünden birbirine benzerken, genel kontrol grubu diğer iki grubu kıyasla düşük

gelirlieleri daha yüksek oranda içermektedir. İkametgaha göre yaklaşımda da il merkezinde oturma oranı genel kontrolda diğer iki gruptan daha düşüktür, fakat bu düşüklük istatistiksel olarak önemli düzeyde değildir($p=0.131$). Tüm gruplar birlikte ele alındığında aylık gelirle annenin eğitimi arasında önemli bir ilişki vardır($p=0.000$), geliri 1000 YTL'den yüksek olanlarda annenin üniversite mezunu olma oranı %37, daha düşük gelirlielerde %2.6'dır.

Tablo 5. Vaka-Kontrol Gruplarının Aylık Gelir Dağılımları

		Aylık gelir dağılımı			Toplam
		0-500 YTL	501-1000YTL	1001 + YTL	
Vaka	sayı	37	36	40	113
	%	32,7%	31,9%	35,4%	100,0%
Kontrol Alerji	sayı	32	32	39	103
	%	31,1%	31,1%	37,9%	100,0%
Kontrol Genel	sayı	56	36	21	113
	%	49,6%	31,9%	18,6%	100,0%
Toplam	sayı	125	104	100	329
	%	38,0%	31,6%	30,4%	100,0%

$$X^2=14,118; sd=4; P=0,007$$

Vaka-kontrol gruplarının evin nemlilik durumuna göre dağılımı Tablo 7'de yer almıştır. Evin nemlilik düzeyi açısından üç grup birbirine benzer kanaat ifade etmişlerdir. Vaka-kontrol gruplarının erken doğum veya düşük ağırlıklı doğum ile anne sütü emme süreleri ise önemli düzeyde farklıdır. Erken doğum oranı veya düşük ağırlıklı doğum genel kontrol grubunda %17.7 iken, astım grubunda %8, alerji grubunda %3 bulunmuştur ($X^2=14.026$, $sd=2$, $p=0.001$). Anne sütünü 6 aydan az emmiş olma oranı da genel kontrol grubunda anlamlı düzeyde yüksektir; genel kontrol grubunda %38.9, astım grubunda %22.1, alerji grubunda %19.4'tür ($X^2=12.5$, $sd=2$, $p=0.002$).

Tablo 6- Vaka-Kontrol Gruplarının Ev Yeriine Göre Dağılımları

Ev yeri		Köy	İlçe merkezi	İl merkezi	Toplam
Vaka	sayı	15	16	82	113
	%	13,3%	14,2%	72,6%	100,0%
Kontrol Alerji	sayı	9	15	79	103
	%	8,7%	14,6%	76,7%	100,0%
Kontrol Genel	sayı	23	19	71	113
	%	20,4%	16,8%	62,8%	100,0%
Toplam	sayı	47	50	232	329
	%	14,3%	15,2%	70,5%	100,0%

$$X^2=7,087 \text{ sd}=4; p=0,131$$

Hamilelikte annenin sigara içmesi faktörü ile doğumu takiben evde sigara içilmesi faktörü yönünden ikili gruplar arası karşılaştırmalar 7-9 no'lu tablolardadır. Bu tablolar lojistik regresyon tabloları olup çok faktörlü bir analizi yansıtmaktadır. 7 ve 8 no'lu tablolarda bağımlı değişken vaka-kontrol değişkenidir. Tablo 7'de vaka grubunda astımlı çocuklar, kontrol grubunda pediatri polikliniğine aynı dönemde solunum yolu hastalığı dışı bir nedenle başvurmuş çocuklar vardır. Tablo 8'de vaka grubu yine astımlı çocuklar, kontrol grubu ise alerji kliniğine aynı dönemde başvurmuş astım dışı atopik hastalığı olan çocuklardır. Lojistik regresyon denklemlerine bağımsız değişkenler olarak iki grup değişken alınmıştır. Bunlardan birinci grup karıştırıcı özelliği beklenen sosyoekonomik durum ve ikamet edilen yer (Köy veya ilçe-kent) değişkenleridir. İkinci grup ise astımla ilişkisi aranılan “Hamilelikte annenin sigara içme durumu”, “Evde sigara içilmesi durumu”, “Ailede astım veya atopik hastalık bulunması durumu” “Evin nemlilik durumu, “Evde kedi, köpek, kuş bulunması durumu”, “Biyomas maruziyeti durumu” değişkenleridir. Her üç lojistik regresyon analizi işleminde de modele önce yukarıda sayılan sekiz bağımsız değişken alınmıştır. Sonra istatistiksel önemliliği gözlenmeyen “Evin nemlilik durumu, “Evde kedi, köpek, kuş bulunması durumu”, “Biyomas maruziyeti durumu” değişkenleri modelden dışlanmış ve analiz beş bağımsız değişkenli olarak yapılmıştır. Beş bağımsız değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları 7-9 no'lu tablolarda görülmektedir.

Tablo 7: Astım ve Genel Kontrol Gruplarından Oluşan Çalışma Grubunda Bazı Faktörlerin Astımla İlişki Durumu

Bağımsız değişkenler	β	SE	Wald	S.d.	p	Odds oranı	% 95 güven aralığı
Aylık gelir YTL			5.163	2	0.076		
<500	-	-	-	-	-	1	-
501-1000	0.167	0.446	0.234	1	0.630	1.18	0.60-2.33
≥ 1001	0.812	0.371	4.782	1	0.030	2.25	1.09-4.66
İkamet yeri							
Köy veya ilçe	-	-	-	-	-	1	-
İl merkezi	0.202	0.318	0.403	1	0.530	1.22	0.66-2.28
Ailede astım veya atopik hastalık							
Yok	-	-	-	-	-	1	-
Var	0.619	0.313	3.924	1	0.048	1.86	1.01-3.34
Hamilelikte annenin sigara kullanımı							
Yok	-	-	-	-	-	1	-
Var	1.218	0.555	4.826	1	0.028	3.38	1.14-10.03
Evde sigara içen kişi sayısı			1.788	2	0.409	-	-
Yok	-	-	-	-	-	1	-
Bir kişi	-1.73	0.325	0.284	1	0.59	0.84	0.45-1.59
En az iki kişi	0.594	0.548	1.175	1	0.28	1.81	0.62-5.3
Sabit	0.76	0.295	6.652	1	0.01	2.14	-

B: Lojistik regresyon katsayısı, S.d.: Serbestlik derecesi.

1-Genel kontrol grubu: Pediatri polikliniğine başvurmuş ve solunum sistemi hastalığı olmayan hasta çocuklardan oluşmuştur.

2-Önce sekiz bağımsız değişkenli model analiz edilmiştir. O modelde yukarıdaki modele ek olarak “Evin nem durumu”, “Evde kedi veya köpek veya kuş bulunması”, “Biyomas maruziyeti” değişkenleri de yer almıştır. 8 değişkenli modelde, “Evin nem durumu değişkeni” için $p=0.57$, odds oranı: 1.5(0.37-6.12), “Evde kedi veya köpek veya kuş değişkeni için $p=0.18$, odds oranı: 0.49(0.17-1.41), “Biyomas maruziyeti için $p=0.095$, odds oranı: 2.34(0.86-6.32) bulunmuştur. Bu üç değişken, 8 bağımsız değişkenli modelde istatistiksel olarak önemsiz bulduklarından ve karıştırıcı değişken özelliği de olmadığından analizden çıkarılmıştır. 5 bağımsız değişkenli yukarıdaki model önemli bulunmuştur ($X^2= 23.83$, s.d.=7, $p= 0.001$). Modelin uygunluğunu (Goodness of fit) gösteren Hosmer Lemeshow testinde $X^2= 7.156$, s.d.=8, $p= 0.52$ bulunmuştur. Bu model kontrol grubunu % 66.4, vaka grubunu % 61.1, tüm bireyleri % 63 oranında doğru olarak tahmin edebilmektedir.

Tablo 8: Astım ve Atopik Kontrol Gruplarından Oluşan Çalışma Grubunda Bazı Faktörlerin Astımla İlişki Durumu

Bağımsız değişkenler	β	SE	Wald	S.d.	p	Odds oranı	% 95 güven aralığı
Aylık gelir YTL			0.092	2	0.955	-	-
<500	-	-	-	-	-	1	-
501-1000	-0.033	0.348	0.009	1	0.924	0.97	0.49-1.91
≥ 1001	-0.102	0.345	0.087	1	0.767	0.90	0.46-1.78
İkamet yeri							
Köy veya ilçe	-	-	-	-	-	1	-
İl merkezi	-0.177	0.327	0.294	1	0.588	0.84	0.44-1.59
Ailede astım veya atopik hastalık							
Yok	-	-	-	-	-	1	-
Var	0.269	0.290	0.863	1	0.353	1.31	0.74-2.31
Hamilelikte annenin sigara kullanımı							
Yok	-	-	-	-	-	1	-
Var	0.047	0.405	0.014	1	0.907	1.05	0.48-2.32
Evde sigara içen kişi sayısı			0.793	2	0.673	-	-
Yok	-	-	-	-	-	1	-
Bir kişi	0.061	0.321	0.036	1	0.849	1.06	0.57-2.0
En az iki kişi	0.457	0.513	0.793	1	0.373	1.58	0.58-4.32
Sabit	0.298	0.226	1.746	1	0.186	1.35	

B: Lojistik regresyon katsayısı, S.d.: Serbestlik derecesi.

Not:

1-Atopik kontrol grubu: Pediyatrik Alerji Polikliniğine başvurmuş astımı olmayan astım dışı atopik hastalığı olan çocuklardan oluşmuştur.

2-Önce sekiz bağımsız değişkenli model analiz edilmiştir. O modelde yukarıdaki modele ek olarak “Evin nem durumu”, “Evde kedi veya köpek veya kuş bulunması”, “Biyomas maruziyeti” değişkenleri de yer almıştır. 8 değişkenli model istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($X^2= 3.229$, s.d.=10, p= 0.976). “Evin nem durumu değişkeni” için p=0.91, odds oranı: 0.94(0.26-3.38), “Evde kedi veya köpek veya kuş değişkeni için p=0.72, odds oranı: 0.80(0.23-2.72), “Biyomas maruziyeti için p=0.36, odds oranı: 1.71(0.55-5.37) bulunmuştur. 5 bağımsız değişkenli yukarıdaki model de beklendiği gibi önemli bulunmamıştır ($X^2= 2.336$, s.d.=7, p= 0.939).

Tablo 9: Atopik Hasta ve Genel Kontrol Gruplarından Oluşan Çalışma Grubunda Bazı Faktörlerin Atopi ile İlişki Durumu

Bağımsız değişkenler	β	SE	Wald	S.d.	p	Odds oranı	% 95 güven aralığı
Aylık gelir YTL			7.319	2	0.026		
<500	-	-	-	-	-	1	-
501-1000	0.246	0.348	0.499	1	0.480	1.28	0.65-2.53
≥ 1001	0.977	0.369	7.009	1	0.008	2.66	1.29-5.47
İkamet yeri							
Köy veya ilçe	-	-	-	-	-	1	-
İl merkezi	0.437	0.327	1.787	1	0.181	1.55	0.82-2.94
Ailede astım veya atopik hastalık							
Yok	-	-	-	-	-	1	-
Var	0.422	0.317	1.780	1	0.182	1.53	0.82-2.82
Hamilelikte annenin sigara kullanımı							
Yok	-	-	-	-	-	1	-
Var	1.288	0.596	4.663	1	0.031	3.63	1.13-11.67
Evde sigara içen kişi sayısı			0.130	2	0.937	-	-
Yok	-	-	-	-	-	1	-
Bir kişi	-0.019	0.324	0.003	1	0.953	0.98	0.52-1.85
En az iki kişi	-0.233	0.648	0.130	1	0.719	0.79	0.22-2.82
Sabit	0.432	0.307	1.988	1	0.159	1.54	-

β : Lojistik regresyon katsayısı, S.d.: Serbestlik derecesi.

Not:

1-Genel kontrol grubu: Pediatri polikliniğine başvurmuş ve solunum sistemi hastalığı olmayan hasta çocuklardan oluşmuştur.

2-Önce 7 bağımsız değişkenli model analiz edilmiştir. O modelde yukarıdaki modele ek olarak “Evde kedi veya köpek veya kuş bulunması”, “Biyomas maruziyeti” değişkenleri de yer almıştır. 7 değişkenli modelde, “Evde kedi veya köpek veya kuş değişkeni için $p=0.12$, odds oranı: 0.42(0.14-1.26), “Biyomas maruziyeti için $p=0.29$, odds oranı: 1.86(0.60-5.82) bulunmuştur. Bu iki değişken, 7 bağımsız değişkenli modelde istatistiksel olarak önemsiz bulduklarından ve karıştırıcı değişken özelliği de olmadığından analizden çıkarılmıştır. 5 bağımsız değişkenli yukarıdaki model önemli bulunmuştur ($X^2= 21.62$, s.d.=7, $p= 0.003$). Modelin uygunluğunu (Goodness of fit) gösteren Hosmer Lemeshow testinde $X^2= 8.034$, s.d.=8, $p= 0.43$ bulunmuştur. Bu model kontrol grubunu % 69.9, vaka grubunu % 51.5, tüm bireyleri % 61.1 oranında doğru olarak tahmin edebilmektedir.

TARTIŞMA

Ortamdaki özellikle ev ortamındaki sigara dumanının çocukluk astımının başlamasında etkili olabileceği hipotezini test etmek üzere yapılan bu vaka-kontrol çalışması, iki kontrol gruplu olarak kurulmuştur. Kontrol gruplarından birisinin atopik hastalığı olan çocuklar olması, ortamdaki dumanın astımı başlatıcı etkisini, atopik duyarlılığı yaratan etkiden bağımsız olarak inceleyebilme amacına yöneliktir. Eğer ortamdaki duman çocukluk dönemi astımına bağımsız olarak neden olabilecekse, atopik hastalığı olan çocuklarda astıma neden olabilmesi beklenmelidir. Bu çalışmanın vaka grubu olan 6 yaşından küçük ve astım tanısı almış çocuklar, Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Alerji Polikliniğinden tedavi almaktadırlar. Atopik hastalığı olan kontrol grubu çocuklarda bu poliklinikten sağlanmıştı. Bu kontrol grubundakiler, vaka grubuyla aynı poliklinikten hizmet aldıklarından ve ankete cevap veren anababalar benzer etkiler altında bulduklarından, böyle bir kontrol grubu seçilme türü yanlılık (selection bias) ve hatırlama veya bildirim yanlılığı (recall bias) yönünden de önemli bir avantaj sağlamıştır. Araştırmanın diğer kontrol grubu, pediatri genel polikliniğine başvuran 6 yaşından küçük ve sigaranın neden olabildiği solunum yolu hastalığı (akciğer enfeksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları ,otitis media, vs.) olmayan çocuklardır.

Tablo 1’de vaka ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımlarının benzer olduğunu göstermektedir. Astımlı (Vaka grubu) çocukların yaş dağılımları, astım dışı alerjik hastalığı olan kontrol grubu çocuklarla benzer görülmektedir. Oysa Genel Pediatri Polikliniğinden sağlanan genel kontrol grubu çocukların arasında 0-1 yaş grubunda olma oranı önemli ölçüde yüksektir, yani genel kontrol grubu daha küçük yaştaki çocukları daha çok kapsamıştır. Genel kontrol grubu çocuklar arasında miadından önce veya düşük doğum ağırlıklı doğma oranı ile anne sütünü 6 aydan daha az emmiş olma oranı, diğer iki gruba göre daha yüksektir. Genel kontrol grubunu astımlı vaka, ve astım dışı alerjik hastalıklı kontrol gruplarından ayıran bu üç özellik genel morbiditeyi ve hastaneye başvurma oranlarını artırması beklenen özelliklerdir. Bu özelliklerin, bu grubun karşımıza kontrol grubu olarak çıkmasını sağlayan seçici özellikler olmaları nedeniyle, vaka-kontrol lojistik regresyon analizlerine dahil edilmemesine karar verilmiştir. Vaka ve astım dışı alerji gruplarında hastalığın başlama yaşı ile kontrol grubunun araştırma sırasındaki yaşları

benzerdir. Bu da grupların çevresel duman maruziyeti yönünden karşılaştırılabilirlik özelliğini desteklemektedir.

Annenin çalışma durumu (Tablo 2), annenin eğitimi (Tablo 3), ve ailenin aylık geliri (Tablo 5) incelendiğinde, astım ve alerji gruplarının yüksek gelirlili ve eğitilmiş, annenin çalışma oranının daha yüksek olduğu ailelerden daha çok geldikleri görülmektedir. Bu durum, astımı ve alerjik hastalıkların riskinin yüksek sosyoekonomik kesimde artmış olmasından kaynaklanabileceği gibi, genel kontrol grubunun yukarıda değinilen özellikler tarafından belirlenmiş olmadığından da kaynaklanabilir. Sosyoekonomik düzey hem sigara kullanımı hem de astımla ilişkili olabileceğinden analizlere karıştırıcı faktör olarak dahil edilmiştir. Sosyoekonomik düzeyi yansıtmak üzere aylık gelir miktarı seçilmiştir. İkamet yeri (Köy-kent), hem sigara kullanımı hem de astımla ilişkili olabilecek diğer bir faktör olarak düşünülerek, O da analizlere karıştırıcı faktör olarak dahil edilmiştir.

Tablo 7, Vaka ve genel kontrol gruplarını kapsayan bir lojistik regresyon analizidir. Tablo altında belirtildiği gibi analize önce 8 bağımsız değişkenle başlanmıştır. Bu değişkenler, aylık gelir, ikamet yeri (Köy-kent), ailede astım veya atopik hastalık, hamilelikte annenin sigara kullanma durumu, evde sigara içen kişi sayısı, evin nem durumu, evde kedi veya köpek veya kuş besleme durumu, biyomas (tezek dumanı) maruziyeti'dir. Bu model istatistiksel olarak önemli bulunmasına karşın evin nemlilik durumu, evde kedi veya köpek veya kuş besleme durumu, biyomas (tezek dumanı) maruziyeti değişkenleri önemsiz bulunmuştur. Bu üç değişken dışlanıp model beş değişkenli uygulandığında "Aylık gelir", "Ailede astım veya atopik hastalık" ve "Hamilelikte annenin sigara içme durumu" değişkenleri önemli değişkenler olarak ortaya çıkmıştır. "Evde sigara dumanı maruziyeti" değişkeni için evde sigara içen kişinin olmadığı duruma göre evde sigara içen bir kişinin varlığı durumunda astım odds oranı 0.84 (%95 güven aralığı: 0.45-1.59, p=0.59), evde sigara içen iki kişinin varlığı durumunda 1.81 ((%95 güven aralığı: 0.62-5.3, p=0.29) bulunmuştur. Bu bulgu evde sigara içen bir kişi varlığında koruyucu, iki kişi varlığında risk artırıcı bir ilişki yönündedir. Fakat her iki durumda da % 95 güven aralığı ilişkisizlik ifadesi olan 1 değerini kapsamaktadır. Odds oranının bir durumda koruyucu diğer durumda risk artırıcı yönde yani zıt yönlere olması, p değerlerinin yüksekliğiyle birlikte değerlendirildiğinde bu bulgu, evde sigara dumanı maruziyetinin çocuklukta başlayan astım riskini artırdığı hipotezini desteklememektedir.

Hamilelikte annenin sigara içmesi durumu için içmeme durumuna göre astım odds oranı 3.38 (%95 güven aralığı: 1.14-10.03, $p=0.028$), Ailede astım veya atopik hastalık öyküsünün varlığı için yokluğuna göre astım odds oranı 1.86 (%95 güven aralığı: 1.01-3.34) olarak bulunmuştur(Tablo 7). Bu bulgu bu iki faktörün çocukluk astımında risk artırıcı olabilecekleri doğrultusundaki hipotezleri doğrulayıcı niteliktedir. Tablo 8, aynı faktörlerin vaka(astım)- kontrol(astım dışı atopik hastalık) gruplarında lojistik regresyonla analizine aittir. Bu analiz, gerek sekiz değişkenli gerekse beş değişkenli model olarak yapıldığında istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur(Tablo 8). Bu durum, astımlı olan vaka grubu ile alerjik hastalığı olan kontrol grubunda bu faktörler yönünden tam bir benzerlik olduğu anlamındadır. Bu durum bu faktörlerin her iki hastalık (astım – astım dışı atopik hastalık) için ya etkisiz olduğunu, ya da ikisine de benzer etki sağladığını düşündürmektedir. Bu çalışmaya göre, istemsiz dumanın etkisi yönünden astım ve astım dışı atopik hastalık arasında bir fark bulunmamalıdır, modeldeki diğer değişkenler için de aynı şey söylenebilir. Tablo 9, Atopik hastalığı olanları vaka grubu, genel kontrol grubunu da kontrol olarak kabul eden düzenlemedir. Bu analizde evin nemlilik düzeyi dışındaki yedi faktör yer almıştır. Yedi faktörlü model önemli bulunmuştur. Bu modelin önemsiz bulunan ve istemsiz duman solunumunun atopik hastalık üzerine olabilecek olası etkisi için karıştırıcı rolü olmayan “ Evde kedi veya köpek veya kuş durumu” ve “Biyomas maruziyeti durumu” değişkenleri çıkarıldıktan sonra oluşturulan beş değişkenli model de önemli bulunmuştur. Bu modele göre hamilelikte annenin sigara içmesi durumu için içmeme durumuna göre astım dışı atopik hastalık odds oranı 3.63 (%95 güven aralığı: 1.13-11.67, $p=0.03$), Ailede astım veya atopik hastalık öyküsünün varlığı için yokluğuna göre astım dışı atopik hastalık odds oranı 1.53 (%95 güven aralığı: 0.82-2.82) olarak bulunmuştur(Tablo 7). Hamilelikte annenin sigara içme durumu, bu bulguya göre, astım dışı atopik hastalığın ortaya çıkma riskini artırabilir. Bu çalışma, yapılan üç karşılaştırma dikkate alındığında, “Hamilelikte sigara kullanımını, hem astımın hem de atopik hastalığın ortaya çıkış riskini artırır.” hipotezlerini destekleyicidir. Çünkü her iki hastalığın vaka gruplarının genel kontrol grubuyla karşılaştırılmasında bu faktör riski benzer düzeyde artıran bir faktör olarak ortaya çıkarken, astımlılar ile astım dışı atopik hastalığı olanlar karşılaştırıldığında bu faktörün ayırt ediciliği kaybolmaktadır. Evde sigara dumanının varlığı açısından atopik hastalığı olanlar ile genel kontrol grubu arasında önemli bir

farklılık bulunmamıştır (Tablo 9). Üç karşılaştırma birlikte değerlendirildiğinde evde sigara içilmesinin evde çocukluk dönemi astımı veya astım dışı atopik hastalığında rol oynamadığını düşündürmektedir. Yukarıda bildirilen tüm odds oranları karıştırıcı etkisi düşünülen aylık gelir ve ikamet yerine göre düzeltilmiş, yani karıştırıcı etkiden uzaklaştırılmış odds oranlarıdır.

Çok sayıda kesitsel çalışmada okul çocukluğu dönemindeki astım ile evdeki duman (ebeveyn sigarası) arasında saptanmış ve tutarlı bulunmuş ilişkiye rağmen bizim çalışmamızda böyle bir ilikin bulunamaması değişik nedenlerden kaynaklanabilir. Şöyleki ortamdaki sigara dumanı çocuklarda astımın ortaya çıkışından çok süresini ve şiddetini artırıcı olabilir, veya astımın çıkışını da ortaya çıkarabilir fakat bunu ortaya çıkarabilmesi için bu çalışmada gözlenebilenden daha uzun bir maruziyet süresi gerekir. Çalışmamızdaki astım olgularının %44.2'si bir yaşından küçük, % 18.6'sı da bir yaşındadır. Dolayısıyla bu çalışmada evdeki sigara dumanı için saptanan etkisizlik, belki de bu kadarlık bir maruziyet süresinin astımı başlatmak için yeterli olmadığı anlamında olabilir. Bu nedenle daha uzun süreli maruziyetleri inceleyecek yeni çalışmaların yapılması bu konunun daha iyi aydınlatılmasına katkı sağlayabilir. ABD sağlık Bakanlığı'nın 2006 Raporu'nda yer alan bu konuda yapılmış 15 vaka kontrol çalışmasını birlikte değerlendiren bir metaanalizde çocukluk astımının başlamasında evdeki sigara değil daha çok annenin sigarası önemli bir faktör olarak ortaya çıkmıştır (6). Bu çalışmaların çoğunda da intrauterin maruziyet ayrı bir değişken olarak ele alınmamıştır (6). Bu nedenle bu çalışmalarda annenin sigara içiminin önemli, babanın sigarasının önemsiz çıkması, ortamdaki dumandan çok intrauterin maruziyeti akla getirmektedir. Çünkü annenin sigara içmesi intrauterin maruziyeti de yansıtmaktadır. Nitekim bu 15 çalışmadan, özellikle anne içimine odaklanmayan, anne veya babanın her hangi birinin içmesini pozitif maruziyet olarak kabul eden üç çalışmada odds oranı 1'den küçük bulunmuştur (75-77). Bu konuda ilişki bulamamış bazı çalışmaların yayınlanmamış olabileceği şeklindeki yanlılık (publication bias) da dikkate alındığında doğum sonrası evdeki (ortamdaki) duman maruziyetinin küçük yaşlardaki astımın başlamasında etkili bir faktör olduğu hükmünden kaçınmak gerekir. En azından bizim çalışmamız böyle bir hükmü doğrulamamaktadır.

Hamilelikte annenin sigara içmesinin astımla ilişkisine odaklanmış bazı çalışmalarda intrauterin tütün maruziyeti astım riskini artıran bir faktör olarak ortaya çıkmıştır (78-82). Bu çalışmalardan biri bu konuda yapılmış 12 kesitsel çalışmayı birlikte değerlendirdikten sonra 53879 çocuğa ait veriye dayalı olarak hamilelikte sigara kullanımının astımla bağlantılı olduğu hükmünü vermiştir (82). 11 yıl izlemeye dayalı yakın dönem bir kohort çalışması hamilelikte sigara içimini astım insidensini yükselten bir faktör olarak bulmuştur (83). Söz konusu çalışma, hamilelikte sigara içimi için odds oranını 3 (%95 güven aralığı:1.6-5.6) olarak bildirmiştir. Astım dışı atopik hastalık ile hamilelikte sigara kullanımı konusunda yapılan çalışmalar, bu konuda bir hüküm oluşturmak için yetersiz bulunmuştur (6).

SONUÇ

Sonuç: Bulgularımız, hamileyken sigara kullanımının çocukluk astımının ortaya çıkmasında önemli bir faktör olduğu biçimindeki hipotezi desteklemektedir. Bulgularımıza göre hamilelikte sigara kullanımı, 6 yaş öncesi çocukluk döneminde ortaya çıkan astım dışı atopik hastalığın da risk faktörlerinden biri olabilir. Çalışmamız, Evdeki sigara dumanına postnatal maruziyetin erken dönem çocukluk astımının ve astım dışı atopik hastalığın ortaya çıkışında önemli bir faktör olabileceği hipotezini ise doğrulamamıştır.

ÖNERİLER

Günümüzde sigaranın ne kadar ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğu zararlarının teker teker ortaya çıkmasıyla daha da iyi anlaşılmaktadır. Yetişkinlere verdiği zarar yanında geleceğimiz olan masum çocuklarımıza onların isteği dışında dumana maruz kalmaları sonucu çevresindeki insanların verdiği zarar göz ardı edilemez.

Çıkarılan yeni yasalarla pasif duman maruziyetini önlemek hedef alınmıştır. Bireylerin üstüne düşen görev ise bu yasaların uygulanmasını sağlamak ve sigara içenlerin iimin yasak olduğu yerlerde imemelerini sağlamaktır. Ayrıca tüm doktorlar başta olmak üzere toplumun tüm bireyleri hastalarını ve çevresindeki sigara içen kişileri bırakmaya teşvik etmeli, onları uzman yardımı alacakları kurumlara yönlendirmelidirler.

Sigaranın zararları topluma daha fazla anlatılmalı, yasaklara uymayanların cezalandırılması daha sert ve etkili olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. National Cancer Institute. Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke: The Report of the California Environmental Protection Agency. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 10. Bethesda, MD. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, NIH Pub. No. 99-4645, 1999.
2. Slade J. Nicotine delivery devices. In: Nicotine addiction principles and management. Orleans CT, Slade J (Editors). New York, Oxford, Oxford University Press, pp 3-23, 1993.
3. Doll R et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519-33.
4. United States Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: A report of the Surgeon General. 2004.
5. U.S. Department of Health and Human Services. Smoking and health in the Americas. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1992; DHSS publication no.(CDC) 92-8419.
6. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006.
7. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control. DHSS Publication No. (CDC) 87-8398, 1986.
8. U.S. Environmental Protection Agency. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders. U.S. EPA Office of Research and Development Publication No. EPA/600/6-90/006F, 1992.

9. California Environmental Protection Agency. Health Effects Assesment for Environmental Tobacco Smoke. Sacramento(CA): Office of Environmental Health Hazard assesment, 2005.
10. Fraser R.S., Pare J.A.: Synopsis of Diseases of the Chest. W.B.: Saunders Company Philadelphia 2nd edition p:635 (1994).
11. Woolcock A.J.: Asthma, "Respiratory Medicine.Murray J.F., Nadel J. J.N., Saunders W.B.: Saunders Company, Philadelphia 2nd edition 1288 (1994)
12. Kuyucu S, Kalaycı Ö. Bronşiyal Astma İmmunopatolojisi. Katkı pediatri dergisi 1997;
18: 697-704
13. Nadel JA, Busse WW. Asthma. Am. J. Respir Crit Care Med. 1998 Apr; 157 (4 pt 2): S.130-8
14. Türктаş H. Astım Patogenezi. Bozkır matbaası, Ankara 1996; 95-106.
15. Strunk RC. Defining asthma in the preschool-aged child. Pediatrics. 2002 Feb; 109 (2Suppl) :357-61.
16. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. BMJ. 1994 Jul 9; 309 (6947) : 90-3.
17. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children Pediatrics. 2002 Feb; 109 (2 Suppl):362-7.
18. Kalyoncu F.Bronş Astması. Solunum Hastalıkları, Temel Yaklaşım, Ed. Barış İ. Y. Ankara, 1995;126-145
19. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. Eur Respir J. 1995 Mar; 8 (3):483-91.
20. Bjorksten B, Dumitrascu D, Foucard T, Khetsuriani N, Khaitov R, et al. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. Eur Respir J. 1998 Aug; 12 (2): 432-7.
21. Akcakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcioglu Y, Cokugras H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children. Eur J. Epidemiol. 2000; 16 (8): 693-9. 54

22. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey. Short Communication Allergy.52(5):570-575, May 1997. Ones, U. 1; Sapan, N. 1; Somer, A. 1; Disci, R. 2; Salman, N. 1;Guler, N. 1; Yalcin, I. 1
23. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006
24. Weis ST: Asthma Epidemiology risk factors and natural history in: Bierman CW. Peartman DS (eds). Allergy, asthma and immunology from infancy adulthood. W. B. Saunders. Company, Philadelphia 1995; 6th ed. p: 472-484.
25. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma. A genomewide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. Nat Genet 1997; 15: 389-92.
26. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007
27. Fogarty A, Britton J. The role of diet in the aetiology of asthma. Clin. Exp. Allergy 2000 May; 30 (5): 615-27.
28. Peat JK, Tovey E, Toelle BG, Haby MM, Gray EJ, et al. House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. Am. J. Respir Crit Care Med. 1996 Jan; 153 (1):141-6.
29. Strachan DP. Family size, infection and atopy:the first decade of the 'hygiene hypothesis Thorax. 2000 Aug;55 Suppl 1:S2-10.
30. Eisner MD. Passive smoking and adult asthma.Immunol Allergy ClinN Am 2008;28:521537.
31. Green GM, Carolin D. The depressant effect of cigarette smoke on the in vitro antibacterial activity of alveolar macrophages. New England Journal of Medicine 1967;276(8):421-7.
32. Johnson JD, Houchens DP, Kluwe WM, Craig DK, Fisher GL. Effects of mainstream and environmental tobacco smoke on the immune system in animals and humans: a review. Critical Reviews in Toxicology 1990;20(5):369-95.
33. Roszman TL, Elliott LH, Rogers AS. Suppression of lymphocyte function by products derived from cigarette smoke. American Review of Respiratory Disease 1975;111(4):453-7.

34. Roszman TL, Rogers AS. The immunosuppressive potential of products derived from cigarette smoke. *American Review of Respiratory Disease* 1973;108(5):1158–63.
35. Sopori ML, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *Journal of Neuroimmunology* 1998;83(1–2):148–56.
36. Sopori ML, Kozak W, Savage SM, Geng Y, Kluger MJ. Nicotine-induced modulation of T Cell function: implications for inflammation and infection. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1998; 437:279
37. Collins MH, Moessinger AC, Kleinerman J, Bassi J, Rosso P, Collins AM, James LS, Blanc WA. Fetal lung hypoplasia associated with maternal smoking: a morphometric analysis. *Pediatric Research* 1985;19(4):408–12.
38. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;159(2):403–10.
39. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *New England Journal of Medicine* 1988;319(17):1112–7.
40. Young S, Le Souef PN, Geelhoed GC, Stick SM, Turner KJ, Landau LI. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *New England Journal of Medicine* 1991;324(17):1168–73.
41. Elliot J, Vullermin P, Robinson P. Maternal cigarette smoking is associated with increased inner airway wall thickness in children who die from sudden infant death syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998;158(3): 802–6
42. Sekhon HS, Jia Y, Raab R, Kuryatov A, Pankow JF, Whisett JA, Lindstrom J, Spindel ER. Prenatal nicotine increases pulmonary $\alpha 7$ nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *Journal of Clinical Investigation* 1999; 103(5):637–47.

43. Sekhon HS, Keller JA, Proskocil BJ, Martin EL, Spindel ER. Maternal nicotine exposure upregulates collagen gene expression in fetal monkey lung: association with $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2002;26(1):31–41.
44. Martinez FD, Antognoni G, Macri F, Bonci E, Midulla F, De Castro G, Ronchetti R. Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine-year old children. *American Review of Respiratory Diseases* 1988;138(3):518–23. 172–81.
45. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Zock JP, Toren K, Burney P, European Community Respiratory Health Survey. Effect of passive smoking on respiratory symptoms, bronchial responsiveness, lung function, and total serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey: a cross-sectional study. *Lancet* 2001;358(9299):2103–9.
46. Schuller HM, Plummer HK 3rd, Jull BA. Receptor-mediated effects of nicotine its nitrosated derivative NNK on pulmonary neuroendocrine cells. *Anatomical Record* 2003;270A(1):51–8.
47. Joad JP, Bric JM, Pinkerton KE. Sidestream smoke effects on lung morphology and C-fibers in young guinea pigs. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1995;131(2):289–96.
48. Lee LY, Kwong K, Lin YS, Gu Q. Hypersensitivity of bronchopulmonary C-fibers induced by airway mucosal inflammation: cellular mechanisms. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2002;15(3):199–204.
49. Saetta M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;160(5 Pt 2):S17–S20.
50. Anderson R, Theron AJ, Richards GA, Myer MS, van Rensburg AJ. Passive smoking by humans sensitizes circulating neutrophils. *American Review of Respiratory Disease* 1991; 144(3 Pt 1):570–4.
51. Coleridge HM, Coleridge JC. Pulmonary reflexes: neural mechanisms of pulmonary defense. *Annual Review of Physiology* 1994;56:69–91.
52. Saria A, Martling CR, Yan Z, Theodorsson-Norheim E, Gamse R, Lundberg JM. Release of multiple tachykinins from capsaicin-sensitive sensory nerves in the lung

- by bradykinin/histamine, dimethylphenyl piperazinium, and vagal nerve stimulation. *American Review of Respiratory Diseases* 1988;137(6):1330–5.
53. Coleridge JC, Coleridge HM, Schelegle ES, Green JF. Acute inhalation of ozone stimulates bronchial C-fibers and rapidly adapting receptors in dogs. *Journal of Applied Physiology* 1993;74(5):2345–52.
 54. Bonham AC, Chen CY, Mutoh T, Joad JP. Lung C-fiber CNS reflex: role in the respiratory consequences of extended environmental tobacco smoke exposure in young guinea pigs. *Environmental Health Perspectives* 2001;109(Suppl 4):573–8
 55. Barnes PJ, Belvisi MG. Nitric oxide and lung disease. *Thorax* 1993;48(10):1034–43.
 56. Yates DH, Breen H, Thomas PS. Passive smoke inhalation decreases exhaled nitric oxide in normal subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;164(6):1043–6.
 57. Hogg JC. Pathology of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1993 Jul; 92 (1 Pt 1): 1-5.
 58. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet.* 2002 Oct 26; 360 (9342): 1313-22.
 59. Kaliner MA. Pathogenesis of asthma. In: Rich RR eds. *Clinical immunology and practice.* Mosby-Yearbook 1996; 909-23.
 60. Molet S, Qutaybo H. Effects of corticosteroids on asthma pathology. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1999; 19 (4): 638-708.
 61. Murphy S. Asthma an inflammatory disease. In Hillman BC ed. *Pediatric respiratory disease.* Philadelphia, WB Saunders 1993: 621-7.
 62. Menzies-Gow A, Robinson DS. Eosinophils, eosinophilic cytokines (interleukin-5), and antieosinophilic therapy in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002 Jan; 8 (1): 33-8.55
 63. Moqbel R, Becker AB. The human eosinophil. In Lee RG, et al(eds). *Wintrobe's Clinical Hematology.* 10th edit.vol.1. Baltimore 1999; 14:pp.351-61.
 64. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991; 324: 1110-8
 65. Friedenbergr WR. Disorders of Granulocytes: Qualitative and Quantitative. In Mazza JJ(ed). *Manual of Clinical Hematology,* second edition, Little, Brown and Company, Boston New York Toronto London, 1995; 7:pp. 163-189.

66. Howarth PH, Bradding P, Montefort S, Peroni D, Djukanovic R, et al. Mucosal inflammation and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Nov; 150 (5 Pt 2): S.18-22.
67. Schlosberg M, Liu MC, Bochner BS. Pathophysiology of asthma. *Immunol Allergy Clin N. Am* 1993; 13 (4): 727-32.
68. Cokugras H, Akcakaya N, Seckin A , Camcioglu Y, Sarimurat N, et al. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. *Thorax*. 2001 Jan; 56 (1): 25-9.
69. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet*. 1997 Aug; 350 (9075): 400-3.
70. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, et al. Asthma and N. Engl. J.Med. 1995 Jan 19; 332 (3):133-8.71. Higlits of the Expert Panel Report asthma
71. Higlits of the Expert Panel Report 2. Gudelines for the Diagnosis and Management of Asthma National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute Publication. February 1997.
72. Warner JO. The role of leukotriene receptor antogonist in the treatment of choronic asthma in childhood. *Allergy* 2001; 56 (suppl 66): 22-29.
73. Global Initiative for asthma Pocket guide for asthma management and preventaion NIH publication NO: 96. Bethesda MD: National Institutes of Health, 1998.57
74. Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, Thompson WD. *Methods in observational Epidemiology*, 2nd Edition. Oxford University Pres, 1996.
75. Clark SJ, Warner JO, Dean TP. Passive smoking amongst asthmatic children: questionnaire or objective assessment? *Clinical and Experimental Allergy* 1994;24(3):276–80.
76. Leen MG, O'Connor T, Kelleher C, Mitchell EB, Loftus BG. Home environment and childhood asthma. *Irish Medical Journal* 1994;87(5):142–4.
77. Mumcuoglu KY, Abed Y, Armenios B, Shaheen S, Jacobs J, Bar-Sela S, Richter E. Asthma in Gaza refugee camp children and its relationship with house dust mites. *Annals of Allergy* 1994;72(2):163–6.

78. Hu FB, Persky V, Flay BR, Zelli A, Cooksey J, Richardson J. Prevalence of asthma and wheezing in public schoolchildren: association with maternal smoking during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:80-4.
79. Raheison C, Penard-Morand C, Moreau D, Caillaud D, Charpin D, Kopfersmitt C et al. in utero and childhood exposure to parental tobacco smoke , and allergies in schoolchildren. *Respir Res* 2007;101:107-17.
80. Jaakkola JJ, Kosheleva AA, Katsnelson BA, Kuzmin SV, Privalova LI, Spengler JD. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and respiratory health in Russian children, *Respir res* 2006;7:48.
81. Alati R, Al Mamun A, O'Callaghan M, Najman JM, Williams GM, In utero and postnatal maternal smoking and asthma maternal smoking and asthma in adolescence. *Epidemiology* 2006; 17, 15:294-301.
82. Pattendan S, Antova T, Neuberger M, Nikiforov B, De Sario M, Grize L, et al. Parental smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure. *Tob Control* 2006;15:294-301.
83. Skorge TD, Eagan TM, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS. The adult incidence of asthma and respiratory symptoms by passive smoking in uterus and childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 175:61-6.

ANNENİN SİGARA İÇME DURUMU VE ÇEVRESEL SİGARA DUMANI İLE
ÇOCUKLUK ÇAĞI BRONŞİAL ASTİM İLİŞKİSİ KONUSUNDA VAKA KONTROL
TİPİ ARAŞTIRMA ANKET FORMU

Form No : V / K1 / K2

Form Dolduruluş Tarihi :

Telefon :

ADI :

SOYADI :

DOĞUM TARİHİ :

ASTİM TANISIYLA SONLANAN HASTALIK BELİRTİLERİ OLUŞTUĞUNDA
KAÇ YAŞINDAYDI? :

CİNSİYETİ:

1. Erkek
2. Kız

ANNENİN ÇALIŞMA DURUMU:

0. Çalışmıyor

1. Çalışıyor

ANNE EĞİTİM DURUMU:

0. Okur yazar değil

1. Okur yazar

2. İlkokul

3. Lise

4. Üniversite

BABA EĞİTİM DURUMU:

0. Okur yazar değil

1. Okur yazar

2. İlkokul

3. Lise

4. Üniversite

İKAMET ETTİĞİ ADRES:

AİLENİN KİŞİ BAŞINA AYLIK GELİRİ: Kira düşüldükten sonraki aylık gelir

hane halkı sayısı

DOĞUM ÖZELLİĞİ:

1. Normal
2. Miadından önce
3. Düşük doğum ağırlıklı

EMZİRME SÜRESİ:

HASTALIK TEŞHİSİNİN KONULDUĞU EV İLE İLGİLİ BİLGİLER:

1. KAT : 0. Giriş üstündeki katlar 1. Giriş 2. Bodrum
2. GÜNEŞ ALMA: : 0. Çok iyi 1. Normal 2. Kötü
3. ISINMA ÖZELLİĞİ : 1. Kaloriferli 2. Sobalı
4. AİLENİN EVİN NEMLİLİK DURUMUYLA İLGİLİ KANAATİ:
0. Nemsiz 1. Orta nemli 2. Çok nemli

5. EVDEKİ ODA SAYISI (mutfak, banyo, antre hariç):

6. EVİN BULUNDUĞU YER:

1. Köy (belde ve mezra dahil)
2. İlçe merkezi
3. Şehir merkezi

ÇOCUĞUNUZ ASTİM BAŞLANGICINDAN ÖNCE HERHANGİ CİDDİ BİR AKCİĞER HASTALIĞI GEÇİRDİ Mİ?

0. Hayır 1.Evet

ANNE,BABA VEYA KARDEŞLERDE ALLERJİ YAKINMASI OLAN BİREY VAR MI?

0. Yok 1. Var

ANNE, BABA VEYA KARDEŞLERDE ASTİM TANISI OLAN BİREY VAR MI?

0. Yok 1. Var

ÇOCUĞUN DOĞUMUYLA HASTALIĞIN BAŞLADIĞI DÖNEMDE EVDE HAYVAN BESLİYOR MUYDUNUZ? BESLİYORSANIZ NE TÜR HAYVANLAR VAR?

0.Hayır 1.Evet (Hayvan türü :)

Hamilelikte intra uterin duman maruziyeti

Hamilelik döneminde anne, baba ve evdeki diğer kişilerin sigara içme durumu			
	Var /süre(ay)	Yok	Miktar/gün
Anne			
baba			
Aynı evde bulunan diğer kişiler			

Hamilelik döneminde annenin işyerinde duman maruziyeti	Var/ süre (ay)	Yok	Miktar/gün

Doğum sonrası evde duman maruziyeti

Yıllar	0	1	2	3	4	5	Ortalama
Aylar	(0-11)	(12-23)	(24-35)	(36-47)	(48-59)	(60-71)	İçme miktarı
Anne							
Baba							
Aynı evde bulunan diğer kişiler							
İçmiyor: 0, Günde 5'ten az: 1, Günde 5-19: 2, Günde 20+: 3							

Biomans maruziyeti (tezekle ısınma ya da pişirme)

	Var	Yok
Doğum öncesi		
1.yıl		
2.yıl		
3.yıl		
4.yıl		
5.yıl		
6.yıl		

