

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

SİVAS İL MERKEZİNDE İLKÖĞRETİM ÇAĞI ÇOCUKLARINDA
ALLERJİK HASTALIK SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Nurullah ÇELİK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SİVAS – 2006

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

SİVAS İL MERKEZİNDE İLKÖĞRETİM ÇAĞI ÇOCUKLARINDA
ALLERJİK HASTALIK SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Nurullah ÇELİK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Ömer CEVİT

SİVAS – 2006

1.TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarıma, tezimin seçimi ve yürütülmesinde emeğini esirgemeyen hocam sayın Doç. Dr. Ömer CEVİT'e, İstatistik çalışmalarımnda yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı hocam sayın Doç Dr. Zinet ÇINAR'a, gösterdikleri yakın ilgi ve iş birliğinden dolayı her gün birlikte çalışmaktan gurur duyduğum asistan arkadaşlarıma, bu uzun ve zorlu yolda desteğini hiç esirgemeyen eşim sayın Dr Sibel ÇELİK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nurullah ÇELİK

Not: Bu tez CÜBAP Başkanlığınca T-262 nolu proje olarak desteklenmiştir.

2. ÖZET

Bu çalışmanın amacı, astma ve diğer allerjik hastalıkların sıklığını ve bu hastalıklar için risk faktörlerini tanımlamak, ayrıca Sivas'ta 1997 ve 2005 yıllarında yapılan iki çalışmada ki allerjik hastalık prevalanslarını karşılaştırmaktır.

Bu çalışma, ISAAC protokolü kullanılarak, 2005 yılı mart ve haziran aylarında, yaşları 7-14 arası değişen 2978 okul çağı çocukları ile yapılmıştır. Bu çocukların 1544 (% 51.8)'ü erkek, 1434 (%48.2)'ü kızdı.

Astma, allerjik rinit ve egzema sıklığı sırası ile %11.8, %10.2, %10,1 olarak bulunmuştur. 1997 yılında yapılan çalışmada ise bu oranlar sırası ile %9.7, %5.4 ve %3.0 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada, doktor tanıli astım sıklığı %3.6 olarak bulunmuştur. Kümülatif ve son 1 yıldaki vizing sıklığı ise sırası ile %29.7 ve %13.4 olarak bulunmuştur. Allerjik hastalıkların kümülatif prevalansı ise %32.1 olarak bulunmuştur.

Allerjik hastalıklar için aile öyküsünün olması, anne ve baba arasında akrabalık olması, sigaraya maruziyet ve düşük sosyoekonomik düzey allerjik hastalık gelişimi için bir risk faktörü olarak bulundu. Yaş, cinsiyet obesite, ve anne sütü alımı ile allerjik hastalık gelişimi arasında bir ilişki saptanamadı.

Sonuç olarak, son 8 yıl içinde, 7-14 yaş arası çocuklarda allerjik hastalık sıklığı anlamlı bir şekilde artmıştır.

Anahtar Kelimeler: Allerji, astma, prevalans, risk faktörleri, ISAAC

3. SUMMARY

The aim of this study was to determine the prevalence of asthma and other allergic disorders as well as the factors affecting these disorders and was to compare the prevalence of allergic disorders among schoolchildren in 1997-2005 in Sivas.

This cross-sectional population-based study using the ISAAC protocol was carried out on 2978 school children aged between 7-14 years during March to June 2005. There were 1544 (51.8 %) boys and 1434 (48.2%) girls. The prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in the 7-14 year-old children, was found to be 11.8 %, 10.2% and 10.1%. respectively in 2005 (Phase III), and 9.7%, 5.4% and 3.0% respectively in 1997 (Phase I).

In this study, the prevalence of asthma diagnosed by a doctor was 3.6%. The cumulative and current prevalence of wheezing was found to be 29.7% and 13.4%.respectively. The cumulative prevalence of allergic disorders was found to be 32.1%.

The presence of family histories for allergic diseases, history of relatives on mother and father, exposure to tobacco smoke, high socioeconomic level were found to be risk factors for development of allergic diseases. it was determined that neither age, sex, obesity nor type of birth and duration affected the prevalence of asthma.

In conclusion, the last 8 years, the prevalence of allergic diseases has increased significantly in the 7–14 year age group

Keywords: Allergy, asthma, prevalence, risk factor, ISAAC

4. KISALTMALAR

AR	: Allerjik Rinit
ARIA	: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
BMI	: Body mass index
ECP	: Eosinophilic cationic protein
ECRHS	: European Community Respiratory Health Survey
EPO	: Eosinophyl peroxidase
FEF25-75	: Maximum mid-expiratory flow rate
FEV1	: Forced expiratory volume in one second
FVC	: Forced vital capacity
GMCSF	: Granulocyte-macrophage colony stimulating factors
ICAM-I	: Intercelluler adhesion molecule
IgE	: İmmunoglobulin
IL	: İnterlökin
ISAAC	: İnternational Study of Asthma and Allergies in Chilhood
MAR	: Mevsimsel allerjik rinit
MBP	: Major basic protein
MCP	: Monocyte chemotactic factor
PAR	: Perennial allerjik rinit
PEF	: Peak Expiratory Flow
PUVA	: Psoralen ultraviyole A
RANTES	: Regulated on activation , normal T cell expressed and secreted
RAST	: Radioallergosorbent test
SAIT	: Skin Application Food Test
SIT	: Spesifik İmmünoterapi
Th	: T Hepler
UAKİD	: Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
VCAM-I	: Vasculary cel! adhesion molecule
VKI	: Vücut kitle indeksi

5.TABLO VE ŞEKİLLER

TABLO 1	Türkiye'de yapılmış astım prevelans çalışmaları.....	9
TABLO 2	Astımın ağırlık derecesine göre sınıflandırılması.....	22
TABLO 3	Çocuklarda akut astım tedavisi.....	23
TABLO 4	Atopik dermatit tanı kriterleri.....	25
TABLO 5	Atopik dermatit ayırıcı tanısı.....	27
TABLO 6	Alerjik Rint Sınıflandırılması.....	33
TABLO 7	Alerjik Rint Tedavi Şeması.....	40
TABLO 8	Çalışmaya alınan okulların Sosyoekonomik durumu.....	47
TABLO 9	Çalışmaya alınan öğrencilerin yaşa ve cinsiyete göre dağılımı.....	54
TABLO 10	Asım semptomları prevelans değerlerinin Faz I ve Faz III'te karşılaştırılması.....	55
TABLO 11	Doktor tanılı ve bu çalışmada tespit edilen allerjik hastalık sıklığının karşılaştırılması.....	56
TABLO 12	Cinsiyete göre allerjik hastalık görülme sıklığı.....	57
TABLO 13	Sosyoekonomik duruma göre allerjik hastalık görülme sıklığı.....	58
TABLO 14	Doğum şekline göre allerjik hastalıkların sıklığının değerlendirilmesi.....	59
TABLO 15	Vücut kitle indeksi ile allerjik hastalık arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	60
TABLO 16	Anne-baba akraba olup olmaması durumuna göre allerjik hastalık sıklığının değerlendirilmesi.....	61
TABLO 17	Ailesinde astım bulunan bireylerde allerjik hastalık sıklığının değerlendirilmesi.....	62
TABLO 18	Ailesinde egzema bulunan bireylerde allerjik hastalık sıklığının değerlendirilmesi.....	63
TABLO 19	Ailesinde allerjik rinit bulunan bireylerde allerjik hastalık sıklığının değerlendirilmesi.....	64
TABLO 20	Anne sütü alıp almama durumuna göre allerjik hastalıkların sıklığının değerlendirilmesi.....	65
TABLO 21	Evde sigara içilip içilmemesi durumuna göre allerjik hastalıkların sıklığının değerlendirilmesi.....	66
TABLO 22	Faz I ve Faz III allerjik hastalıkların görülme sıklığının karşılaştırılması.....	67
ŞEKİL 1	ISAAC Çalışması son 1 yıldaki Vizing Sıklığı.....	7
ŞEKİL 2	İSAAC Çalışması son 1 yıldaki Rinokonjunktivit semptomları Sıklığı.....	8

İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR	III
2. ÖZET	IV
3. İNGİLİZCE ÖZET.....	V
4. KISALTMALAR	VI
5. TABLO VE ŞEKİLLER	VII
6. GİRİŞ VE AMAÇ	1
7. GENEL BİLGİLER.....	2
7.1. TANIMLAR.....	2
7.1.a Hipersensitivite.....	2
7.1.b Alerji.....	2
7.1.c Atopi.....	3
7.1.d Allerjen.....	4
7.2. ALLERJİK HASTALIKLAR VE ASTIMIN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	4
7.2.1 Tanımlar.....	4
7.2.2 Alerjik Hastalıklar ile İlgili Epidemiyolojik Çalışmalar.....	4
7.3. BRONŞİAL ASTMA.....	10
7.3.1 Tanım.....	10
7.3.2 Görülme Sıklığı.....	10
7.3.3 Sınıflandırma.....	11
7.3.3 a Etyolojik Sınıflandırma.....	11
7.3.3.b Patogeneze Göre Sınıflandırma.....	13
7.3.3.c Hastalığın Şiddetine Göre Sınıflandırma.....	13
7.3.4 Etyopatogenez ve Risk Faktörleri.....	14
7.3.4.a Genetik Faktörler ve Atopi.....	14
7.3.4.b Prenatal Faktörler.....	15
7.3.4.c Cinsiyet.....	15
7.3.4.d Obesite.....	15
7.3.4.e Anne Sütü ve Diyet.....	16
7.3.4.f Allerjenler.....	16
7.3.4.g Sosyoekonomik Durum.....	17
7.3.4.h Sigara	17
7.3.4 ı Hava Kirliliği.....	18
7.3.5 Astımın Patogenezi.....	19
7.3.6 Tedavi.....	20

7.4. ATOPIK DERMATİT.....	24
7.4.1 Epidemiyoloji.....	24
7.4.2 Klinik Tanı.....	24
7.4.3 Klinik Bulgular.....	28
7.4.4 Atopik Dermatitte İmmünolojik Uyarılar.....	29
7.4.5 Genel Tedavi Prensipleri.....	30
7.4.6 Spesifik Tedav.....	31
7.6 ALLERJİK RİNİT.....	33
7.5.1 Sınıflandırılmas.....	33
7.5.2 Epidemiyoloji.....	34
7.5.3 Risk Faktörleri.....	35
7.5.4 Komorbiditeler.....	35
7.5.5 Klinik ve tanı yöntemleri.....	36
7.5.6 Tedavi.....	39
7.6 OKÜLER ALLERJİ.....	40
7.5.1 Tanım.....	40
7.5.2 Sınıflandırma.....	40
7.5.3 Oküler Allerjide Tedavi.....	42
8.YÖNTEM VE GEREÇLER.....	46
9. BULGULAR.....	48
9.1. Demografik Özellikleri.....	48
9.2 Astım ile ilgili semptomların prevalansı.....	48
9.3 Alerjik rinit ile ilgili semptomların prevalansı.....	49
9.4 Egzema ile ilgili semptomların prevalansı.....	49
9.5 Alerjik hastalıklar için risk faktörlerinin değerlendirilmesi.....	50
9.6 Faz I (1997) Ve Faz III (2005) Yıllarında Alerjik Hastalıkların Görülme Sıklığının Karşılaştırılması.....	52
9.7 Solunum fonksiyon testleri.....	52

10. TARTIŞMA.....	68
10.1 Solunumla ilgili semptomların Prevalans.....	68
10.2 Alerjik Rinit ilgili semptomların Prevalansı.....	71
10.3 Egzema İlgili Semptomların Prevalansı.....	72
10.4 Çalışmaya katılan öğrencilerin allerjik hastalıklar için risk faktörlerinin değerlendirilmesi.....	72
10-4 .1 Cinsiyet.....	72
10-4.2 Sosyoekonomik durum.....	73
10-4 .3 Obesite.....	74
10-4 .4 Genetik.....	75
10-4 .5 Anne Sütü.....	75
10-4 .6 Sigara.....	76
11. SONUÇLAR.....	77
12. KAYNAKLAR.....	78
13. EKLER.....	90

6. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda dünyada çocukluk çağı allerjik hastalıklarının prevalansında belirgin artış olduğu bildirilmektedir^{1,2}. Çocuklarda astım ve diğer allerjik hastalıkların prevalansının uluslararası sistematik yöntemlerle karşılaştırılması, bu hastalıkların hem global epidemiyolojisini daha iyi anlamak, hem yeni hipotezler oluşturmak ve hem de var olan hipotezlerin muhtemel sebeplerini değerlendirmek için gereklidir.

Astma konusunda yapılmış yüzlerce epidemiyolojik çalışma olmasına karşılık standardize metotların kullanılmamış olması, bunların arasında sağlıklı karşılaştırmalar yapılmasını engellemiştir. Bu eksiklikten yola çıkarak 90'lı yılların başlarından itibaren uluslararası çok merkezli büyük bir çalışma yürütülmeye başlanmıştır: Astma ve allerjik hastalıklar epidemiyolojisi konusunda yapılmış ve yapılmakta olan en kapsamlı ve global çalışma Uluslararası Çocukluk Çağı Astma ve Allerjik Hastalıklar Çalışması "International Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC)'dır³.

Astma prevalans çalışmaları özellikle son 20 yılda ülkemizde de hız kazanmıştır. İlimizde ilk defa Yıldırım⁴ ve arkadaşları tarafından, 1997 yılında böyle bir çalışma yapılmış olup 650 öğrencinin katıldığı bu çalışmada allerjik hastalık sıklığı %30.05 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada, her 3-4 çocuğumuzda bir görülen bu önemli ve oldukça sık karşılaşılan hastalıklar konusunda, hem ailelerin bilgilendirilmesi ve hastalığın öneminin kavranmasına yardımcı olunması ve hem de istatistiksel veriler bir önceki çalışma ile karşılaştırılarak ilimizdeki astım sıklığı ve artışı konusunda daha sağlıklı yorumlar yapılması planlanmıştır.

7. GENEL BİLGİLER

7.1.Tanımlar

7.1.a Hipersensitivite

Son yıllarda, allerji kelimesinin gerçek anlamı dışında yanlış olarak kullanma eğilimi giderek artmaktadır. Bunlar gıda ve gıda katkı maddelerine karşı gelişen her türlü şüpheli beklenmeyen etki, ilaçlara bağlı yan etkiler, çevresel faktörlerin suçlandığı psikolojik reaksiyonlar ve davranış bozukluklarını içermektedir. Ancak Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi'nin yeni terminoloji konsensüsüne göre, artık bütün bu tip reaksiyonları tanımlarken Hipersensitivite teriminin kullanılması önerilmektedir⁵. Hipersensitivite, normal kişilerce tolere edilebilen dozdaki tanımlanmış bir uyarana temasla başlayan, objektif olarak tekrarlanabilir semptom ve bulguların oluşmasıdır⁶.

7.1.b Allerji:

Allerji immünolojik mekanizmalarla başlatılan bir Hipersensitivite reaksiyonudur⁶. Bu terim ilk defa 1906 yılında von Pirquet tarafından kullanılmış ve bazı çevresel faktörlere karşı hastanın verdiği cevap olarak tanımlanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarla 1960 yılında bir çok hastanın antijenlere karşı IgE antikoru ürettiği tespit edildi ve allerji terimi IgE ile ilişkili allerjik hastalıkların yerine kullanılmaya başlandı. Ancak bu durum allerjik hastalıkların mekanizmasını basite indirgemektir, çünkü bazı astımlı, allerjik rinitli ve atopik dermatitli bireyler eozinofili ve mast hücre aktivasyonu göstermesine rağmen IgE salımına neden olmazlar. Ayrıca atopik dermatit gibi bazı allerjik hastalıklar çevresel tetikleyicilere karşı IgE cevabı olmaksızın primer olarak T-hücreleri ile ilişkilidir².

7.1.c Atopi;

Atopi terimi Yunanca atopos kelimesinden türemiştir. Çoğunlukla protein yapısında olan düşük dozdaki çevresel allerjenlere cevaben, ailevi veya kişisel allerjen-spesifik IgE üretme ve astım, rinokonjunktivit veya egzema gibi tipik alerjik durumları ortaya çıkarma eğilimidir⁵. Atopi kalıtsaldır. Örneğin, eğer her iki ebeveynde atopikse çocukta IgE aracılı allerji gelişme riski %40-60'tır⁷. Önceleri bu risk oranı ebeveynlerin ikisinin de atopik olmadığı durumda %5-10 olarak kabul edilmekte iken günümüzde bu oranın artma eğiliminde olduğu düşünülmektedir. Astım, yüksek IgE düzeyleri ve diğer durumlar ile birkaç gen lokumu arasında ilişki olmasına rağmen, bugüne kadar Atopi için spesifik bir genetik markım tanımlanmamıştır. En uygun açıklama atropinin poligenetik bir durum olabileceğidir. IgE duyarlılığı belirleninceye kadar Atopi terimi dikkatli kullanılmalıdır. Yani bir başka deyişle Atopi; Ayrı bir kalıtsal özellik olup, yüksek IgE üretimi, günlük yaşanan ortamda bulunan sıradan allerjenlere karşı spesifik IgE oluşturabilme ve bu allerjenlere karşı predominant olarak Th2 hücrelerden oluşan bir immün yanıt verebilme durumudur⁶.

7.1.d Allerjen:

Allerjen terimi genetik olarak yatkın bireylerde IgE yanıtını tetikleyen antijen olarak tanımlanabilir⁸.

7.2 Allerjik Hastalıklar ve Astım'ın Epidemiyolojisi

7.2. a Tanımlar

Epidemiyoloji; Bir insan topluluğunda hastalıkların sıklığını ve dağılımını ve bunları belirleyen değişik faktörler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir bilimdir⁹.

İnsidans; Belirlenmiş bir zaman aralığında ortaya çıkan yeni vakaların topluluk içindeki oranıdır,

prevelans; Araştırma yapıldığı anda (nokta prevalansı) veya belli bir zaman içinde (periyodik prevelans) hastalığı var olan vakaların araştırma yapılan topluluk içindeki oranıdır.

Kümülatif prevelans ; Taranan topluluk içinde hastalığı belirlenmiş bir yaşa kadar en az bir kez geçirmiş kişileri kapsar.

Epidemiyolojik araştırmaların temel uygulama metotları kesitsel (cross-sectional), araştırma, kohort çalışması ve vaka kontrol (case-control) çalışmasıdır⁹

7.2.b Allerjik Hastalıklar İle İlgili Epidemiyolojik Çalışmalar

Çocuklarda astım ve diğer allerjik hastalıkların prevalansının uluslararası sistematik karşılaştırılması bu hastalıkların hem global epidemiyolojisini daha iyi anlamak, hem yeni hipotezler oluşturmak ve hem de var olan hipotezlerin muhtemel sebeplerini değerlendirmek için gereklidir.

Bu amaçla astımın sıklığı ve sebepleri epidemiyolojistler tarafından araştırılmıştır. Sonuçlar hem hastalığın sebepleri, hem önlemedeki önemli noktalar ve hem de klinikteki bilgilerin yeniden gözden geçirilmesini sağlamıştır. Farklı bölgelerdeki astım sıklığındaki dikkat çekici değişiklikler ve zamanla sıklıktaki olan değişimler bir çok hipoteze ve araştırma yöntemlerindeki farklılıklara dikkati çekmiştir. Mortalitesindeki periyodik fluktuasyonlar, geçtiğimiz 10 yılla karşılaştırıldığında sıklığındaki hala açıklanamayan önemli artış, daha yoğun araştırmalara odaklanmaya neden olmuştur, ancak veriler karışık ve içinden çıkılmaz hale gelmiştir.

Astma konusunda yapılmış yüzlerce epidemiyolojik çalışma olmasına karşılık standardize metotların kullanılmamış olması bunların arasında sağlıklı karşılaştırmalar yapılmasını engellemiştir. Bu eksiklikten yola çıkarak 90'lı yılların başlarından itibaren uluslar arası çok merkezli iki büyük çalışma yürütülmeye başlanmıştır. Bunlardan biri; Erişkinlerde yürütülen Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı Taraması “European Community Respiratory Health Survey” (ECRHS) dir¹⁰. Asthma ve alerjik hastalıklar epidemiyolojisi konusunda yapılmış ve yapılmakta olan en kapsamlı ve global çalışma Uluslararası Çocukluk Çağı Astma ve Alerjik Hastalıklar Çalışması “International Study of Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC)'dır³. Bu çalışmanın spesifik amaçları şunlardır¹¹:

- 1- Farklı ülkelerde yaşayan çocuklarda astım rinit ve egzemanın sıklığı ve ciddiyetini araştırmak, hem ülke içinde ve hem de ülkelerarası karşılaştırmalar yapmak.
- 2- Bu hastalıkların gelecekte prevalans ve ciddiyetindeki değişiklikleri araştırmak üzere temel bir veri sağlamak.
- 3- Bu hastalıkları etkileyen medikal, çevresel, yaşam tarzı ve genetik gibi faktörleri araştırmaktır.

Bu çalışmanın birinci fazı dünya çocuklarında astma ve diğer allerjik hastalıkların prevalans değerlerinin standardize metotlarla belirlenmesini amaçlamış olup, ülkemizin dahil edilmediği 56 ülke, 156 merkezde 721 601 çocukta gerçekleştirilmiş ve sonuçları yayımlanmıştır^{3,11,12}. (Şekil I-II) Bu sonuçlara göre hastalık prevalansları açısından merkezler arasında 20 kata (%1.6-%36.7) varan farklılıklar olduğu belirlenmiştir. Faz-1'de saptanan bu prevalans farklılıklarının nedenlerinin araştırılması amacıyla ISAAC yönetim komitesi tarafından ISAAC faz II çalışması organize edilmiştir¹³. ISAAC Faz II çalışması 20 ülke 48 merkezde yürütülmektedir¹⁴. ISAAC Faz III çalışması Faz I' katılan ülke ve merkezlerde

astma rinokonjunktivit, ve atopik egzema prevalansında ki zamanla olan değişikliği araştırmayı amaçlamıřtır¹².

ISAAC çalışmalarına göre en yüksek astım prevelansı İngiltere, İrlanda, Yeni Zelanda ve Avustralya'da, en düşük astım prevelansı ise Endonezya, Romanya, Yunanistan, Çin ve Hindistandadır¹¹. (Şekil I)

Türkiye'de astım prevelansı ile ilgili çalışmalar 1966 yılından beri yapılmakta ve karşılaştırmalar yapılabilmesi için 1990 yılından sonra standart metotlar kullanılmaktadır. Ülkemizdeki çalışmalarda Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (UAKİD) yöntemi, N Aberg¹⁵ yöntemi ve son yıllarda daha çok ISAAC yöntemi olmak üzere 3 metot kullanılmıştır. Tablo 1 de ülkemizde daha önce yapılan bazı çalışmalar verilmiştir.

7.3 BRONŞİAL ASTIM

7.3 .1 Tanım

Astım, hava yollarının kronik inflamasyonu sonucu oluşan, bronş hiperreaktivitesi, öksürük-dispne-göğüste baskı hissi, hışıltılı solunum nöbetleri ve difüz yaygın çoğunlukla reversibl hava yolu obstrüksiyonunun gözleendiği bir hastalıktır²⁶. Günümüzde, hastalıktaki temel patolojinin havayolu inflamasyonu olduğu, havayolu hiperreaktivitesi ve bronşial tıkanıklığın da bu inflamasyonun sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu havayolu inflamasyonunda başta mast hücreleri, eozinofiller ve T-lenfositleri olmak üzere birçok hücre ve hücresel elemanlar rol oynar ve duyarlı kişilerde özellikle gece ve sabahın erken saatlerinde kendini gösteren tekrarlayıcı öksürük, hışıltı ve nefes darlığı atakları gözlenir^{27,28}.

7.3 .2 Görülme Sıklığı

Astım, çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıktır^{1,2}. Bu nedenle, önemli ölçüde işgücü kaybına, okul devamsızlıklarına ve çocuğun aşırı korunması nedeniyle, toplumdaki soyutlanmasına neden olmaktadır. Diğer taraftan tedavi için ayrılan kaynaklar, hem aile bütçesi hem de devlet için önemli bir yük oluşturmaktadır. Tüm bunlar astımın tıbbi olduğu kadar, toplumsal bir sorun olduğunu da göstermektedir²⁷.

Astım için herkes tarafından kabul edilen tek bir tanımın olmaması, bu alandaki terminolojik farklılıklar, astım epidemiyolojisini araştırmada tam standart bir yöntemin olmaması ve küçük yaş grubunda tanı koymadaki güçlükler hastalığın gerçek prevalansını belirlemeyi güçleştirmektedir. Şimdiye kadar yapılmış ve yapılmakta olan en kapsamlı ve global çalışma Uluslararası Çocukluk Çağı Astıma ve Allerjik Hastalıklar Çalışması “International Study of Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC)⁸ verilerine göre astım prevalansı %1.6-%36.7 arası değişmektedir. Ülkemizde yapılan en geniş kapsamlı çalışmada, 27 ilde 46.813 çocuk taranmış ve astım prevalansı %7.5 bulunmuştur²⁵. Yapılan diğer çalışmalarda astım prevalansı farklı illerde %4.9-17.4 arasında bulunmuştur¹⁶⁻²⁵. (Tablo I)

Yapılan alışmalar hem astım prevalansında ve hem de hastalığın şiddetinde bir artış olduğunu göstermektedir. Bunun sebebi olarak, modern toplumlarda değişmiş yaşam şekilleri, sanayileşme ve artan trafiğin neden olduğu hava kirliliğinin ve allerjen yoğunluğunun artması gösterilmektedir. Prevelanstaki yükselmeye paralel olarak ağır astımlı sayısında da bir artış dikkati çekmekte, mortalite oranları da ykselmektedir²⁹.

Çocukluk ağı astımında başlangıç yaşı genellikle 5 yaş öncesidir. Astımlı ocukların %30'unda semptomlar yaşamlarının ilk bir yılında, %50'sinde ilk 2 yılda ve %80'ininde okul döneminden önce bařlar³⁰.

Epidemiyolojik alışmalar çocuklarda, erkek cinsiyetin, astım için bir risk faktörü olduğunu gstermiřtir¹. Bazı çalışmalarda 14 yaşından önce erkek çocuklarında astım sıklığının kız çocuklarından 2 kat daha fazla olduğu gsterilmiřtir³¹⁻³². Bununla birlikte yaş arttıca cinsiyetler arasındaki bu fark giderek azalmaktadır¹. Erkek ocuklarında daha sık astım görülmesinin, kız çocuklarında akciğerlerin gelişiminin daha hızlı olması³³ ve hormonal faktrlerin³⁴ rol oynayabileceği ne srlmüştir. Bununla birlikte erkek çocuklarında astım infansi döneminde bařlar³⁵ ve puberte döneminde kaybolurken kız çocuklarında semptomlar puberte döneminde bařlar³⁶ ve hastalık daha ciddi seyreder³⁷.

7.3 .3 Sınıflandırma

Astma sınıflaması değişik şekillerde yapılmaktadır.

7.3 .3.a Etyolojik Sınıflandırma

1- İlaçlara bağlı astma: Öncelikle aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara bağlı olmak üzere birçok ilaç astma nedeni olabilir³⁸. Bu ilaçların başlıcaları şunlardır:

- a- Aspirin ve diğer analjezikler,
- b- Beta reseptör blokerler
- c- Antibiyotik,hormon, peptitler ve sodyum kromogligat gibi tip I allerjik reaksiyon sonucu astma oluşturanlar.

Astmalı erişkinlerin %4-28 kadarında aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar astma ataklarını provoke etmektedir. 2-4 yıl süre ile sürekli aspirin alanlarda aspirin almasından sonra bronkospazm nöbeti oluşabilir. Nezle, dispne,siyanoz, hırıltılı solunum olur.

2-Egzersiz ile oluşan astma: Özellikle soğuk havalarda ağızdan solunum yayılmasıyla soğuk havanın bronş mukozasında meydana getirdiği kolinerjik uyarı sonucu oluşur. Bronş astmalı kişilerin çoğunda fizik egzersizlerden veya ventilasyondan sonra gelişen hava yolu obstrüksiyonu meydana gelir.

3-Mesleksel etkenlerle oluşan astma: Mesleksel astmada, işyeri ortamında bir veya daha çok allerjen ile karşılaşma veya astmayı indükleyen diğer nedenlerle temas sonucu astma klinik tablosu oluşur³⁹. Tüm mesleksel astma vakalarında tanımlanabilen bir eksternal sebep vardır.Mesleksel astma:

- a-Astma özelliklerini içeren hasta olmalı.
- b- İşyerlerinde allerjenlere maruz kalınmalı.

Bu iki özelliği gösteren hastalar mesleksel astması olan hastalar olarak kabul edilir

4-Emosyonel nedenlerle oluşan astma: Bazı hastalarda astma bulguları stres, heyecan,korku,üzüntü, ağlama ile sonuçlanan değişik olaylar karşısında oluşabilir. Hastada tam sakinlik durumlarında astma ile ilgili klinik yoktur.

5. Latent astma: Bu tip astmalı hastalar krizler arası dönemde uzun süre olarak stabil olan hastalardır. Bu hastalar allerjen ile karşılaşmadığı sürece klinik olarak iyidirler. Ancak allerjen ile temas sonucu hastada astma bulguları meydana gelir.

6. Solunumsal enfeksiyonlarla oluşan astma: Üst solunum yolları enfeksiyonları çok sık olarak astmanın akut ataklarında rol oynar. Bazı enfeksiyonların astma oluşturmadaki rolü minimaldir. Virüsler major etyolojik ajandırlar. Bu nedenle

astmanın akut ataklarının tedavisinde antibiyotik kullanımı esas olan bir kural değildir⁴⁰.

7. *Fizyolojik faktörler*: Fizyolojik faktörlerin akut hava yolu obstrüksiyonu yaptığı 17. yüzyılın başlarında Van Helmant tarafından tarif edilmiştir Helmant emosyonel olayları takiben oluşan astma kliniğini tanımlamıştır. Fizyolojik faktörler tetik çekici olarak astmayı başlatabilir. Bu faktörler efferent aktivite ile astma tablosunu oluşturur.

7.3 .3.b Patogeneze göre Sınıflandırma

1. *Ig E'ye bağlı yol (Allerjik astma)*: Ekstresek astma da denir. inhalasyon veya gastrointestinal yol ile organizmaya giren allerjenlerin yaptığı astmadır. Vakaların çoğunluğu bu gruptandır. İntrensek astmaya göre daha genç yaşlarda başlar. Dispne nöbetini başlatan allerji özel testlerle saptanabilir. Dispne nöbetleri paroksismaldir ve bu nöbetler haricinde şahıs az da olsa bir solunum sıkıntısından şikayet etmez. Serum Ig E düzeyi artmıştır. Ürtiker , saman nezlesi gibi diğer allerjik hastalıklar ile bronş astması aynı şahısta beraberce bulunabilir. Heredite faktörü önemlidir. Vakanın kan bağı yakınlarında bronş astması dahil egzema, ürtiker, saman nezlesi allerjik bronşit ve Quinck ödemi gibi çeşitli allerjik hastalıklara nadir olmayarak rastlanır⁴¹.

2. *Ig E'ye bağlı olmayan yol (Allerjik olmayan yol)*: intrensek astma da denir. Nöbetlerin ortaya çıkışında solunum yolu enfeksiyonları önde gelen bir rol oynar. Eksojen bir allerjen tespit edilemez. Ekstresek astmaya göre daha ileri yaşlarda genellikle orta yaşlarda başlar. Serum IgE seviyesi artmamıştır⁴¹.

3. *Mikst astma*: Bu astma tipi intrensek ve ekstresek astma nedenlerinin kombine olarak rol alması ile meydana gelir.

7.3 .3.c Hastalığın şiddetine göre sınıflandırma:

Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan sınıflandırmadır. Tedavi konusunda karar vermek gerektiğinde hava yolu tıkanıklığının şiddeti önem kazanır. Bu nedenle astım tedavisinde basamaklı bir farmakolojik tedavi yaklaşımı uygulanır.

Hastalığın şiddetine göre astımlı hastalar intermittant astım ve persistan astım olarak ikiye ayrılır²⁹.

İntermittant (aralıklı) astım; Hastada hışıltı, öksürük, nefes darlığı nöbetleri arasında çok az semptom vardır veya hiç semptom bulunmayabilir. Semptomu olan hastalarda haftada birden az şikayet olmakta, geceleri semptomları ikiden az sayıda görülmektedir. "Peak Expiratory Flow" (PEF) > %80 ve değişkenlik < %20'dir.

Persistan (sürekli) astım; semptomsuz bir dönem çok az veya hiç yoktur. Semptomlara göre persistan astım hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üçe ayrılmaktadır⁴². Hafif persistan astımda semptomlar haftada birden fazla, ayda ikiden fazla gece semptomları vardır. PEF> %80 ve değişkenlik %20 ile %30 arasındadır. Orta persistan astım da her gün semptom vardır ve günlük aktiviteyi etkileyerek, her gün beta 2-agonist kullanmayı gerektirmektedir. PEF %60-80 ve değişkenlik > %30'dur. Ağır persistan astımda ise, sürekli semptomlar ile fiziksel aktiviteleri kısıtlanmış olup, PEF < %60 ve değişkenlik> %30'dur. Ağırlığına göre astım sınıflaması ayrıntılı olarak Tablo II'de gösterilmiştir.

7.3 .4 Etyopatogenez ve Risk Faktörleri

Astım çok farklı genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır.

7.3 .4 a Genetik faktörler ve Atopi

Astım'ın bazı ailelerde daha sık görülmesi, genetik bir geçiş olabileceği hipotezini ortaya koymuş ve daha sonra yapılan çalışmalar bu hipotezi desteklemiştir¹

Yapılan çalışmalar indeks vakaların birinci derece akrabalarında astım için artmış bir risk olduğunu göstermiştir^{43,44}.

Genetik faktörlerin tanımlanmasında bir başka metot da ikiz çalışmalarıdır; Monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre her iki kardeşin astım olma olasılığının arttığını gösterilmiştir. Duffy⁴⁵ ve arkadaşlarının 2902 Avusturalya'lı ikiz üzerinde yaptıkları çalışmada monozigot ikizlerde %30 ve dizigot ikizlerde %12 konkordans tespit etmişlerdir. Edfors-Lubs⁴⁶ 7000 ikiz üzerinde yaptığı çalışmada her iki

kardeşte astım olma olasılığı monozigot ikizlerde dizigot ikizlere oranla 3 kat daha fazla idi.

Yapılan genetik analizler astımın genetik regülasyonundan sorumlu olduğu düşünölen genleri taşıyan 6 kromozom gösterilmiştir: 5q, 6p, 11q, 12q, 13q ve 21q¹.

Atopi astım için bilinen en önemli risk faktörüdür, bugüne kadar Atopi için spesifik bir genetik markım tanımlanmamıştır. En uygun açıklama atropinin poligenetik bir durum olabileceğidir. Atopik kişilerde astım riski atopik olmayanlara göre 10-20 kat daha fazladır²⁹. Yapılan çalışmalarda serum IgE düzeyi arttıkça astım prevalansının da arttığı gösterilmiştir⁴⁷.

7.3 .4 b Prenatal faktörler

Annenin gebelikte sigara içmesi (> 10 adet/gün), doğum yapma yaşı (<20 yaş), düşük doğum ağırlığı (<2500 gr), annenin gebelik ve laktasyondaki diyeti Prenatal dönemde astıma yakalanma riskini artıran faktörlerdir^{29,48,49}.

7.3 .4 c Cinsiyet

Epidemiyolojik çalışmalar çocuklarda, erkek cinsiyetin, astım için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir¹. Bazı çalışmalarda 14 yaşından önce erkek çocuklarında astım sıklığının kız çocuklarından 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir^{31,32}. Bununla birlikte yaş arttıkça cinsiyetler arasındaki bu fark giderek azalmaktadır¹. Erkek çocuklarında daha sık astım görülmesinin, kız çocuklarında akciğerlerin gelişiminin daha hızlı olması³³ ve hormonal faktörlerin³⁴ rol oynayabileceği öne sürölmüştür. Bununla birlikte erkek çocuklarında astım infansi döneminde başlar³⁵ ve puberte döneminde kaybolurken kız çocuklarında semptomlar puberte döneminde başlar³⁶ ve hastalık daha ciddi seyreder³⁷.

7.3 .4 d Obesite:

Alerjik hastalıklar ve obesitenin son yıllarda prevalanslarındaki artış obes kişilerde astım için artmış bir risk faktörü olabileceği spekülasyonunu doğurmuştur⁵⁰⁻⁵¹. Bu birliktelik için bir çok mekanizma ortaya konmuştur; Obesitenin mekanik etkisi ve immünolojik korelasyon, her iki hastalık için ortak genetik temel, sedanter yaşam, diyet alışkanlıkları gibi^{1,52}. Bu konu ile ilgili erişkinlerde bir çok çalışma olmakla birlikte çocukluk yaş grubunda yalnızca birkaç

çalışma yapılmıştır.Von Mutius ve arkadaşları⁵³ astım ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında pozitif bir ilişki buldular, Tucson⁵⁴ ve arkadaşları çalışmasında, obes yada fazla kilolu 6-11 yaş arası kız çocuklarında astım için 7 kat artmış bir risk olduğunu buldular.

7.3 .4 e Anne Sütü ve Diyet

Anne sütü, gıda intoleransı ve duyarlılığı, spesifik mikronutrientlerin alım düzeyi astım için potansiyel bir risk faktörü olarak araştırılmıştır.

Astımın etiolojisinde anne sütü almanın rolünü araştıran bir çok çalışma yapılmış ve sonuçta bazı çalışmalarda pozitif bazı çalışmalarda negatif bir ilişki tespit edilmiş, bazı çalışmalarda ise anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.^{55,56,57} Anne sütü ile maternal antikorlar, makrofaj ve lökositler gibi bazı hücrelerin bebeğe geçmesi ve böylece alt solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkisi vardır. Bununla birlikte aynı zamanda anne sütü alımı inek sütü, yumurta gibi bazı maternal antijenlerin ve maternal IgE ve sensitize lenfositlerin bebeğe geçişine neden olabilir¹.

Bir çok çalışma da anne sütünü almanın erken dönemde vizing gelişmesine karşı koruyucu olduğunu göstermiştir^{57,58,59}. Wright ve arkadaşları⁶⁰ 4 ay veya daha fazla yalnızca anne sütü alan çocuklarda 2 yıllık takipte rekürren vizing prevelansında anlamlı bir azalma olduğunu buldular. Bununla birlikte aynı çalışmada çocuklar 6 yaşlarına kadar takip edildiklerinde astımlı annelerin atopik çocukları için artmış bir risk buldular.

7.3 .4 f Allerjenler

Allerjen terimi genetik olarak yatkın bireylerde IgE yanıtını tetikleyen antijen olarak tanımlanabilir⁸. Astıma atakları için önemli bir risk faktörü olduğu bilinen allerjenlerin astma gelişimindeki rolü son zamanlarda yoğun bir şekilde araştırılmaya başlanmıştır.

.Çocukluk çağı astımının %80-90'ı, erişkin astımının ise %50-60'ı alerjik astım (ekstresek astım) şeklindedir. Astıma neden olan allerjenler büyük oranda inhalan allerjenlerdir. Bununla birlikte, özellikle süt çocukluğu döneminde bazı

besinler de astıma neden olabilmektedir. Bebeklik döneminin ev içinde geçmesi nedeniyle, bu dönemde karşılaşılan allerjenler genellikle ev tozu akarı (mite), hamamböceği ve evde beslenen kedi, köpek gibi iç ortamdan kaynaklanan allerjenlerdir⁶¹.

7.3 .4 g Sosyoekonomik durum ve yaşam tarzı

Son yıllarda özellikle sanayileşmiş bölgelerde çocukluk çağı astımı ve allerjik hastalıklardaki rahatsız edici boyuttaki artışın, sadece genetik faktörler yada tanı olanaklarındaki yileşme ile açıklanmasının pek mümkün olmadığı vurgulanmakta çevresel faktörlerin ve artan sosyoekonomik durumla birlikte kentsel yaşam tarzının önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu artışla ilgili olarak yapılan ilginç açıklamalardan birisi 1989 yılında David Strachan'a⁶² aitti: “ Son yüzyılda giderek ailelerin küçülmesi, ev içi konforundaki iyileşme ve kişisel temizlik standartlarında artma, ailedeki genç bireyler arasındaki çapraz inefeksiyonları azaltmıştır. Bu durum atopik hastalıklarda artışa neden olabilir.” Bu düşünce hijyen hipotezi olarak adlandırıldı. Daha sonra yapılan epidemiyolojik araştırmalarla da doğrulanmıştır^{63,64,65}. Bununla birlikte sosyoekonomik durumu daha iyi olan ailelerde allerjik hastalıkların daha çok görüldüğünü destekleyen çalışmaların yanı sıra ilişki bulunamadığı⁶⁶ yada tam tersi düşük sosyoekonomik düzeyde daha yaygın⁶⁷ olduğunu gösteren çalışmalarda vardır.

7-3.4 h Sigara

İntrauterin dönemde ve çocukluk yaş grubunda sigaraya maruziyetin özellikle astım olmak üzere allerjik hastalıklarla ilişkisi bir çok epidemiyolojik çalışmaya konu olmuştur. Yapılan çalışmalar sigaraya maruziyetin astım gelişimi için bir risk faktörü olduğu ve ayrıca astımlı çocuklarda atakların sıklığını ve ciddiyetini arttırdığını göstermiştir⁶⁸⁻⁶⁹⁻⁷⁰.

İn utero sigara ürünlerine maruziyet erken infansi döneminde vizing gelişimi için bir risk faktörüdür⁷¹. Ailesinde sigara içilen astımlı çocuklar daha sık astım ataklarına ve daha ciddi semptomlara sahiptirler. Yapılan bir çalışmada ailenin sigarayı azaltması ile astım ciddiyetinin azaldığı tespit edilmiştir.

7-3.4 ı Enfeksiyonlar

Günümüzde viral solunum yolu enfeksiyonlarının astım ataklarını tetiklediği kesin olarak bilinmektedir. Özellikle, ilk beş yaş içerisinde görülen astım ataklarında en önemli etken viral solunum yolu enfeksiyonlarıdır. İki yaşın altındaki çocukların astım ataklarının %42' sinden viral enfeksiyonlar, bunların başında da respiratuar sinsityal virüs sorumludur. Büyük çocuk ve erişkinlerde ise adenovirus, rhinovirus, influenza ve parainfluenza virus enfeksiyonları da astım ataklarını tetikleyebilir²⁹.

Virüslerin spesifik IgE üretimini uyarmalarının dışında, solunum yolu hiperreaktivitesine neden olduğu bronşial otonom sinir sisteminin fonksiyonlarını değiştirerek kolinerjik sınır uçlarını ve reseptörleri uyardığı, beta adrenerjik blokaj yaptığı düşünülmektedir. Ayrıca solunum yollarının viral enfeksiyonları bir yandan epitel harabiyeti yaparak inhalasyon ile alınan alerjenlerin kolayca mukozaya ulaşmasına ve sensitizasyona neden olurken, öte yandan Th2 yanıtını artırarak atopi ve astımın ortaya çıkmasında bir risk faktörü olarak rol oynamaktadır. Hayatın erken dönemlerinde bronşiolit ve tekrarlayan krup geçiren çocukların yaklaşık yarısında ileride solunum yolu hiperreaktivitesinin geliştiği gösterilmiştir⁷².

7-3.4 k Hava kirliliği:

Nitrojen dioksit (NO₂), karbon monoksit (CO) sülfür dioksit (SO₂) ve ozon (O₃) gibi maddelerin astımlı hastalarda semptomların ortaya çıkmasına neden olduğu bilinmektedir. Hava kirleticilerinin bronş reaktivitesi üzerine etkilerini araştıran çalışmalar, değişik dozlardaki bu ajanlara maruziyetin hafif astmatiklerin inhale ettikleri allerjenlere verdikleri cevabı arttırdıklarını göstermiştir⁷³⁻⁷⁴.

İleri toplumlarda sanayileşme ve egzoz gazları dış ortam havasını kirletirken, ev içinde kullanılan sobalar, fırınlar ve yeni tip inşaat malzemeleri de (boyalar, vernikler vb.) iç ortam havasının kirlenmesine neden olmaktadır. Aynı sosyoekonomik düzeye sahip toplumda, hava kirliliğinin daha yoğun olduğu bölgelerde yaşayanlarda astım prevalansı daha yüksek bulunmuştur.

7.3.5 Astım Patogenezi

Astımda erken aşırı duyarlık Tip I reaksiyonu ile oluşan bir inflamasyon mevcuttur. Tip I reaksiyonunda antijen allerjendir. Antikor IgE ve hedef hücre ise doku mast hücreleridir⁷⁵.

Allerjenler, ev tozu akarları, polenler, kedi ve köpek salgı allerjenleri, küf mantarları gibi inhale allerjenler yanında gıdalar ve latekstir^{76,77}. Allerjen önce antijen sunan hücreye sunulur. Antijen sunan hücre ve (Th) CD4(+) hücrelerinin karşılıklı etkileşimi sonucu Th hücreleri IL2 sentezler ve Th2'ye dönüşür. Bu hücrelerden salınan IL4 ve IL13 ile plazma hücrelerine dönüşür ve antijene spesifik IgE yapımı başlar⁷⁵.

Kanda dolaşan IgE yüksek afiniteli IgE reseptörü taşıyan (FCE R1) doku mast hücresi, bazofil ve düşük afiniteli IgE reseptörü taşıyan (FCE R2) lenfosit, eozinofil, trombosit ve makrofaja bağlanır. Organizma aynı antijen ile tekrar karşılaştığında antijen kendine spesifik antikora bağlanır. Bu bağlanma ile mast hücresinde önceden mevcut (histamin, serotonin gibi) mediatörler ve antijen bağlanmasından sonra yapılan mediatörlerin (lökotrienler, prostaglandinler) degranule olması ile perifere salınarak, birkaç dakikada gelişen erken faz reaksiyonuna yol açarlar. Bu mediatörlerin müşterek etkileri düz kas kasılması, damar geçirgenliğinin ve mukus sekresyonunu artırmalarıdır⁷⁵.

Geç faz reaksiyonu ise 6-8 saat sonra gelişir. T hücresi, mast hücresi ve aktive olmuş epitel hücresinden salınan IL3, IL5 ve GM-CSF kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasına ve çoğalarak dolaşıma geçmesine yol açarlar. Dolaşıma geçen eozinofil ve lökositlerin reaksiyon bölgesinde damarda kalabilmeleri selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 ile olur. Bu bölgede eozinofillerin damardan dokuya geçişinde Eotaksin I, Eotaksin II, Eotaksin III, RANTES, MCP3 ve MCP4 gibi kemokinlerle sağlanır.

Eozinofil içeriğinde bulunan toksik ürünler olayın geçtiği bölgede doku hasarına yol açar. Eozinofil içindeki MBP, ECP, EPO vasküler permeabilitede artışa, düz kas kasılmasına, düz kas ve mukus bezlerinde hipertrofi gibi yapısal değişikliklere yol açarlar. Remodeling, yeniden yapılanma, diye adlandırılan bu olaylar hava yolunun dönüşümsüz değişimine yol açarlar^{26,78,79}.

Astımın oluşumunda allerjik reaksiyon (TipI) dışında solunum yoluna etkili nöral mekanizmalarda rol oynar. Otonom sinir sistemi bronş düz kasının tonusunu, kan akımını düzenleyen bir sistemdir. Astımın β -adrenerjik sistem ve inhibe edici non adrenerjik, non kolinerjik mekanizmaların azalmış etkileri kolinerjik ve α -adrenerjik, uyarıcı non adrenerjik, non kolinerjik sistemdeki artmış etkileri kanıtlanmıştır⁸⁰.

7.3.6 Tedavi

Astım Ağırlığının Değerlendirilmesi ve Basamak Tedavisi

Yeterli tedavi almayan ve/veya herhangi bir tetik çekici etkene maruz kalan hastalarda astım semptomlarının kısa süre içinde ortaya çıkmasına atak denir. Buradaki tedavi atağın ağırlık derecesine bağlıdır⁸¹. Tablo II'de astım ataklarının şiddetinin sınıflandırılması gösterilmiştir. Astımlı çocuğun tedavisinde seçilecek ilaçların belirlenmesi ve hastanın izlenmesi için semptomlarının sıklığı ve ağırlığı, tedaviye verdikleri yanıt ve solunum fonksiyonları dikkate alınarak, hastalık 4 basamağa ayrılabilir²⁹. Kronik astım, intermittant, hafif, orta ve ağır persistan olarak sınıflandırılmaktadır.

Akut Atak Tedavisi

Astım ataklarının büyük bir kısmında, ailenin evde uygulayacağı tedavi yeterlidir. Her akut atak hastanın hekime veya hastaneye başvurması gerekmez. Evde uygulanacak tedavi planının ailelerin eline yazılı bir şekilde verilmiş olması gereklidir. Evde düzelmeyen hasta hemen acil servise başvurulmalıdır. Burada hızla objektif kriterler kullanılarak, değerlendirme yapılmalı, atağın derecesi saptanmalıdır. Orta ve ağır şiddetli astım atağındaki hastalara tedavi acil serviste başlanmalıdır. Acil serviste ve hastanede akut astım tedavisinde izlenecek yol Tablo III'de görülmektedir.

Kronik astma için farmakolojik tedavi¹⁻²

1.Basamak. Hafif İntermmittant Astma Tedavisi:

- Uzun süreli ilaç tedavisi önerilmez
- İntermittan bronkodilatör tedavisi (ihtiyaç haftada 1-2 den fazla olmamalı)
- Presipite eden faktör aranır.
- Çevre kontrolü ve tozsuz oda hazırlanması yapıp yapılmadığı kontrol edilmelidir.
- Hastanın tedaviyi tam uygulayıp uygulamadığı gözden geçirilir.
- Semptomlar kontrol altına girmiyorsa 2. basamak tedaviyi uygulanır.

2. Basamak. Hafif Persistent Astma Tedavisi:

- Her gün antinflamatuar tedavi önerilir.
- Kromolin sodyum veya nedokromalin sodyum inhalasyonu verilebilir (6-8 hafta). Semptomlar kontrol altına alınamıyorsa steroid tedaviye ilave edilmelidir (200-400 mcgr/gün).
- Lökotrien reseptör blokörleri kullanılabilir
- İhtiyaç halinde kullanmak üzere bronkodilatatör inhalasyonu veya oral β_2 -agonist verilir

3.Basamak. Orta Persistent Astma tedavisi

- Orta doz steroid inhalasyonu ve lüzumu halinde β_2 -agonist inhalasyonu
- Gece semptomu varsa teofilin ilave edilir
- Uzun süreli bronkodilatatör (Serevent, Foradil inhaler) verilebilir.

4.Basamak. Ağır Persistent Astma Tedavisi:

- İnhalan steroid dozu artırılır + β_2 -agonist inhalasyonu yapılı
- Gece semptomu varsa teofilin verilir.
- Uzun etkili β_2 -agonist verilebilir
- İbuprotrium bromid verilebilir
- Gerekirse oral steroid eklenmelidir (kısa süreli olmalıdır, semptomlar kontrol edilince tedaviden azaltarak çıkarılmalıdır).

7.4 ATOPIK DERMATİT

Atopik dermatit kaşıntılı, kronik karakterli ve inflamatuvar bir deri hastalığıdır⁸². Hastalık genellikle erken bebeklik ve çocukluk döneminde görülmekle birlikte, erişkin yaşa kadar devam edebilmekte, daha nadiren erişkin yaşta da ortaya çıkabilmektedir⁸³.

7.4.1 Epidemiyoloji

Türkiye'de astım, rinit ve atopik dermatit gibi allerjik hastalıkları birlikte araştıran birçok epidemiyolojik araştırma bulunmaktadır. Bildirilen prevalans rakamları çocuklarda genelde % 5'e kadarken, erişkinlerde en fazla %1 dolaylarındadır^{84,85,86}. Hastalığın dünyada yaşam boyu prevalansının çocuklarda %10-20 arasında, erişkinlerde ise %1-3 civarında olduğu bilinmektedir⁸⁷. Son 30 yılda aralarında atopik dermatitin de bulunduğu tüm allerjik hastalıkların, gelişmiş batı ülkelerindeki prevalansı iki-üç kat artarken, gelişmekte olan ülkelerle benzer bir artış izlenmemiştir⁸⁵. Atopik dermatit sosyoekonomik seviyesi nispeten yüksek grupların hastalığı gibi durmaktadır⁸⁸.

Atopik dermatit gelişme riski genetik olarak belirlenmektedir. Anne, babadan birisi atopik dermatit ise çocukta atopik dermatit gelişme riski artmaktadır. Atopik anne çocuklarının dörtte birinde ilk üç ay içinde atopik dermatit gelişmektedir. Eğer anne veya babadan birisi atopik ise çocukların yarısından fazlasında iki yaş civarında allerjik semptomlar gelişmektedir. Eğer hem anne hem de baba atopik ise bu oran % 80'lere kadar yükselebilir⁸². Bazı çalışmalarda atopik dermatit kalıtımında, annenin atopik dermatit oluşunun babaya oranla daha büyük risk taşıdığı bildirilmiştir. Ancak eğer ebeveynlerden birinin erişkin yaşa kadar uzanan orta veya ağır derecede atopik dermatiti varsa çocuklara hastalığı iletme riski eşit ve yaklaşık %50 oranında olmaktadır⁸⁹.

7.4.2 Klinik Tanı

Atopik dermatit çok farklı dermatolojik bulgular ile ortaya çıkabilir. Bu geniş klinik spektrumun bir ucunu pitriazis alba gibi kuru, depigmente yamalarla giden basit durumlar oluştururken, spektrumun diğer ucunda hayatı tehdit edebilen bir durum olan eritrodermi (vücudun %90'ından fazlasında eritem olması)

bulunmaktadır⁸². Tablo IV'te atopik dermatitin klinik bulguları ve tanı kriterleri özetlenmiştir. Atopik dermatit kesin tanısı için; majör kriterlerinden en az üçüne ek olarak minör kriterlerden de en az üçünün olması gerekmektedir. Bu kriterler ilk olarak Hanifin ve Rajka tarafından belirlenmiştir⁹⁰

Tablo IV Atopik dermatit tanı kriterleri Hanifin Rajka Kriterleri

- *Majör kriterler (tanı için en az üçü olmalı)*
 1. Kaşıntı
 2. Tipik morfoloji ve dağılım
 - a. Infant ve çocuklarda yüzde ve ekstensör bölgelerde ekzema
 - b. Erişkinde fleksural ekzema
 3. Kronik, tekrarlayıcı dermatit
 4. Kişisel ve/veya aile öyküsünde atopik hastalık varlığı (astım, allerjik rinit, atopik dermatit)
- *Minör kriterler (majör kriterlere ek olarak en az üçü olmalı)*
 1. Kuruluk
 2. İktiyozis, palmar hiperlinearite, keratozis pilaris
 3. Spesifik IgE reaktivitesi (pozitif tip 1 allerjik deri testleri, RAST testinde pozitiflik)
 4. Serum IgE seviyesinde yükseklik
 5. Atopik dermatitin erken yaşta başlaması
 6. Piyodermiye eğilim (özellikle Staphylococcus aureus ve herpes simpleks virüs)
 7. EI ve/veya ayaklarda spesifik olmayan dermatit
 8. Meme ucu ekzeması
 9. Keilitis (dudaklarda çatlaklar, kuruluk ve inflamasyonla giden ekzema)
 10. Tekrarlayan konjunktivit
 11. Infraorbital Dennie-Morgan çizgileri
 12. Orbital koyulaşma
 13. Pitriazis alba
 14. Keratokonus
 15. Beyaz dermografizm veya kolinerjik ajanlar ile gecikmiş beyazlama

16. Anterior subkapsüler katarakt
17. Terleyince kaşınma
18. Yüzde eritem veya solukluk
19. Yün ve lipid çözücülere intolerans
20. Gıda allerjileri
21. Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenen hastalık seyri

Atopik dermatit hastalarında kaşınıtı günün her saatinde olabilmekle birlikte hastaların çoğu akşam saatlerinde ve geceleri kaşınıtının şiddetinde bir artış olduğunu vurgulamaktadır. Atopik dermatitte kaşınıtı, lezyonlardan önce vardır. Kaşınıtı sonrasında kaşınıtıya sekonder ekskoriasyonlar, deride kalınlaşma ve kabalaşma, deri çizgilerinde artış (likenifikasyon) veya kaşınıtıya sekonder nodüller sıklıkla izlenmektedir. Atopik dermatit hastalarının kaşınıtı eşiği oldukça düşüktür. Allerjenler, nem oranının düşük olması, aşırı terleme gibi durumlar atopik dermatitli hastalarda hemen her zaman kaşınıtıya neden olmaktadır⁸².

Çocuklarda sıklıkla çok kaşınıtılı eritemli papüller ve kaşınıtıya sekonder ekskoriasyon ve yer yer seröz sulantılı alanlarla karakterize akut ve subakut deri lezyonları izlenir.

Kronik atopik dermatit lezyonlarında ise likenifikasyon en önemli özelliktir. Akut, subakut veya kronik dönemdeki hastaların değişmeyen ortak özelliği ise tümünde kuru bir deri izlenmesidir. Hastanın yaşı, lezyonların dağılımında önemli rol oynamaktadır. İnfantlarda, atopik dermatit genellikle akuttur ve yüzü, saçlı deriyi ve ekstremitelerin ekstensör yüzlerini tutma eğilimindedir. Daha büyük çocuklarda, hastalığın süresi uzadıkça kaşınıtıya sekonder likenifikasyon gelişmekte ve lezyonların lokalizasyonu ekstremitelerin fleksör bölgelerine doğru yer değiştirmektedir. Yetişkin bireyde kronik el ekzeması atopik dermatitin ilk bulgusu olabilmektedir. Bu klinik özelliklerle atopik dermatit tanısı konulmadan önce Tablo V'te özetlenen hastalıklar ayırıcı tanı açısından göz önünde tutulmalıdır.

Tablo V: Atopik dermatitin ayırıcı tanısı.

Kronik dermatozlar

- Seboreik dermatit
- Kontakt dermatit (allerjik veya iritan)
- Nummuler ekzema
- Psoriazis İktiyozis

Konjenltal hastalıklar

- Netherton sendromu
- Ailesel keratosis pilaris

İnfeksiyonlar ve infestasyonlar

- Skabies
- HIV ile ilişkili dermatit
- Dermatofitozis

Malign hastalıklar

- Mikozis fungoides,
- Sezary sendromu (Derinin T-hücreli lenfoması)
- Letterer-Siewe hastalığı

İmmünolojik hastalıklar

- Dermatitis herpetiformis
- Pemfigus folyaseus
- Graft versus host hastalığı
- Dermatomyozit

İmmünyetmezlikler

- Wiskott-Aldrich sendromu
- Ağır kombine immünyetmezlik
- Hiper IgE sendromu
- Di George sendromu

Metabolik hastalıklar

- Çinko eksikliği
- Piridoksin (vitamin B6) ve niasin eksikliği
- Karboksilaz eksikliği
- Fenilketonüri

7.4.3 Klinik Bulgular

Kutanöz bulgular beş majör bulguyu kapsar⁸².

Dennie-Morgan Çizgisi: Alt göz kapağı köşesinden başlayan lineer transvers bir çizgidir. Dennie-Morgan çizgisi atopik diyatezi anlatan önemli bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Ayrıca atopik dermatitli hastalarda göz kapağı dermatiti, artmış çizgiler ve göz altlarında ve çevresinde koyulaşma oldukça sık rastlanan durumlardır.

Kuru Cilt: Atopik dermatitli kişilerin normal görünümdeki derileri bile çoğu zaman kuru ve hatta kepeklidir. Stratum korneum kalın olmasına rağmen transepidermal su kaybı artmıştır. Su bariyeri azaldığı için irritasyana duyarlılık artmıştır. Bu nedenle atopik dermatitli hastalarda normal görünümdeki deride bile subklinik bir inflamasyonun süregeldiği düşünülmektedir.

Pitriyazis Alba: Genellikle küçük çocuklarda yanaklara, kolların üst kısmına ve gövdeye yerleşen sınırları belirsiz, hafifçe kepeklene plaklar şeklinde gözlenen bu durum subklinik dermatit formlarından biri olarak kabul görmektedir ve sıklıkla atopi ile ilişkilidir. Postinflamatuvar hipopigmentasyon pitriyazis albanın önemli bir bulgusudur. Genellikle hafif etkili topikal steroidlere yanıt verir, pomad bazlı ajanlar daha etkilidir.

Hertoghe Belirtisi: Kaşların lateral kısımlarında dökülme atopik dermatitli hastaların bir kısmında izlenebilir.

Beyaz Dermografizni: Deriye künt bir cisim ile bası yapılmasını takiben bası bölgesinde solukluk olması durumudur. Özellikle erişkin atopik dermatitli hastalarda kaşlar üzerindeki alın bölgesinde ortaya konabilmektedir. Lewis'in üçlü yanıtındaki üçüncü adım olan kızarıklık oluşması "flare" yanıtı yerine bu hastalarda solma oluşmaktadır. Bu solmanın ödem nedeniyle, alttaki damarlardaki rengin gizlenmesiyle oluştuğu düşünülmektedir. Atopik dermatitli hastalara 0.1 mL 1/100.000'lik histamin enjeksiyonu yapıldığında Lewis'in üçlü yanıtındaki "flare" fazı oluşmamaktadır. Yine atopik dermatitli bir hastaya 0.1 mL 1/10.000'lik asetilkolin intradermal olarak enjekte edildiğinde hastaların %70'inde 20 dakika kadar süren uzamış bir solma oluşmaktadır. Ayrıca, dermatiti olsun yada olmasın astımı veya saman nezlesi olan hastalarda asetilkolin uygulandığında "wheal" oluşumunda

belirginleşme olmaktadır. Atopik dermatitli hastalarda ürtiker görülme riski de artmıştır.

Oftalmik Bozukluklar: Atopik dermatitli hastaların yaklaşık % 10'unda katarakt gelişmektedir. Katarakt gelişimi dermatiti daha ağır seyreden hastalarda daha sık gözlenmektedir. Keratokonus oldukça nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen atopik dermatitli hastaların %1'inde izlenmektedir⁸⁹.

7.4.4 Atopik Dermatit'te İmmünolojik Uyaranlar

Gıdalar: Besin allerjenleri orta ve şiddetli atopik çocukların yaklaşık %40'ında deride eritem oluşumuna neden olur. Gıda allerjileri, atopik dermatitli hastalarda dermatitin oluşmasını ve bazılarında da deri lezyonlarının şiddetini arttırabilir. Buna karşılık bir kısım hastada da ürtikeryal reaksiyonlara veya deri dışı semptomların oluşumuna neden olabilir. Gıda allerjisi olan infantlarda ve daha büyük çocuklarda yumurta, süt, buğday, soya ve yerfıstığı gibi çeşitli gıdalara karşı pozitif deri testleri veya serumda IgE gösterilmiştir.

Aeroallerjenler: Duyarlanmış (spesifik IgE) atopik dermatitli hastalarda aeroallerjenlerin solunması veya intranazal uygulanması ile kaşıntı ve deri lezyonları gelişebilir. Ev tozu akarları, hayvan deri döküntüleri, küf ve polenler gibi aeroallerjenlerin epikütan uygulanması (atopi yama testi), atopik dermatitli hastaların %30-50'sinin lezyonsuz cildinde ekzematoid reaksiyonların gelişmesine yol açar. Oysa atopi yama testleri solunum allerjisi olanlarda ve sağlam kişilerde genellikle negatiftir. Ev tozu akarlarının azaltılması şeklinde alınan etkili önlemlerle atopik dermatitin belirgin olarak düzelmesi atopik dermatitte bu allerjenlerin rolünü destekler niteliktedir⁸².

Staphylococcus aureus: Atopik dermatitli hastaların deri lezyonlarında bol miktarda bulunan bu mikroorganizmalar süperantijenleri yoluyla T-hücre ve makrofajların uyarılmasına ve var olan atopik dermatit lezyonlarında inflamasyonun devamına ya da atopik dermatitin alevlenmesine neden olmaktadır^{89,90}.

Viral nedenler: Atopik dermatitli hastalarda ekzema herpetikum olarak adlandırılan yaygın herpes simpleks infeksiyonu oluşması riski artmıştır. Özellikle annesinde uçuk olan küçük çocuklarda karşılaşılmaktadır. Ekzema herpetikum eski lezyonların olduğu alanlarda aniden başlayan veziküller, püstüller, zımbayla delinmiş

izlenimi veren erozif lezyonlar ile karakterizedir. Ekzema herpetikum sırasında sıklıkla stafilokokların neden olduğu sekonder infeksiyon nedeniyle tabloya lokal ödem ve lenfadenopati de eklenebilmektedir. Eğer ekzema herpetikum göz çevresinde izlenirse hastanın oftalmolojik muayenesinin yapılması önerilmektedir. Ekzema herpetikumun klinik şiddeti ne olursa olsun, tanı konduğunda tüm hastalara sistemik antiviral tedavi ile birlikte antistafilokokal bir antibiyotik uygulanması önerilmektedir.

7.4.5 Genel Tedavi Prensipleri

Atopik dermatitin tipi (sadece deri tutulumu olan veya solunum yolu allerjisinin eşlik edip etmemesine göre), hastanın yaşı, aile öyküsü, tetikleyici faktörlerin belirlenmesi (infeksiyonlar, iritanlar, allerjenler) ve daha önce uygulanan tedaviler hasta yaklaşımında çok önem taşır. Deri "prick" testi, yama testi ve gerekirse "Skin Application Food Test (SAIT)" yapılması hastalığın allerjik yönünün ortaya konarak, eliminasyon yöntemlerinin değerlendirilmesi açısından oldukça önem taşır.

Deriye yapılacak herhangi bir irritasyon, bir atopik dermatit atağına neden olabilmektedir. Sıcak banyo, keselenme veya liflenme, çok sıkı veya ağır giyecekler veya genital bölgenin gereğinden fazla temizlenmesi, lokal infeksiyonlar, terleme gibi durumlar atak başlatabilecek nedenler arasında sayılabilir. Sabun ve su en önemli iritanlar olduğundan atopik dermatitli hastalarda yumuşak, alkali olmayan sabunlar ya da sabun olmayan veya susuz da kullanılabilen irritasyon yapıcı etkileri düşük ajanlar kullanılmalıdır (örneğin; zeytin yağı, Cetaphil® veya bu ajanların emdirildiği pamuklar). Ilık banyo sonrası derinin irrite edilmeden kurulanması ve kısa süre içinde vazelin veya krem formunda nemlendiricilerle derinin nemlendirilmesi büyük önem taşır. Çocuklarda ara bezinin çok sık değiştirilmesine büyük özen gösterilmeli ve her değiştirme sırasında tahriş etmeden temizlik yapılmalıdır. Antihistaminikler özellikle akşamları uygulanırsa, olası sedatif yan etkileri nedeniyle fayda sağlayabilmektedir. Sedatif etkisi olmayan antihistaminiklerin kaşıntı üzerine etkileri olmadığı kabul edilmektedir. Atopik

dermatitli hastalarda sıcak intoleransı olması ve terleme ile kaşıntının belirgin olarak artması göz önüne alındığında optimal oda sıcaklığının sağlanmasının önemi ortaya çıkmaktadır. Atopiklerin çok soğuk ortamlardan uzak tutulması da önemlidir, zaten kuru olan derileri kışları daha belirgin kuruduğu için günlük nemlendirici kullanımı uygun olacaktır.

Günlük banyo önerilebilir ancak sabun sadece koltuk altları, kasıklar ve ayak parmak araları için kullanılmalı asla tüm vücut sabunlanmamalıdır. Banyo için daha az irritasyon yapan Dove® sabun önerilebilir. Yünlü giysiler fiberleri nedeniyle uygun değildir, pamuklu giysiler tercih edilmelidir. Emosyonel streslerin hastalığı alevlendirebileceği akılda tutulmalıdır. Bu genel öneriler dışında hastanın yaşı, lezyonların tipi ve yaygınlığı, eşlik eden infeksiyonlar göz önüne alınarak uygulanan spesifik tedavi yöntemleri vardır.

7.4.6 Spesifik Tedavi

Nemlendiriciler, topikal steroidler, sulantılı lezyonlar için kurutucu pansumanlar ve topikal FK 506 (Tacrolimus) sık kullanılan topikal ajanlardır. Topikal kortikosteroidler hekim kontrolünde kullanıldığı sürece atopik dermatitin tedavisinin vazgeçilmez tedavi ajanlarıdır. Halen atopik dermatitin tedavisinde hem etkili hem de uzun süreli kullanımda yan etkisi az, iyi tolere edilebilir sistemik bir tedavi yöntemi yoktur. Sık kullanılan sistemik ajanlar arasında antihistaminikler, antistafilokokal antibiyotikler, sistemik steroid ve siklosporin sayılabilir. Kabul görmüş bir başka tedavi yöntemi ise fototerapidir. Psoralen ultraviyole A (PUVA), geniş band ultraviyole B ve darband ultraviyole B kullanılabilen fototerapi yöntemleridir. Pratikte en sık kullanılan ajanlar, nemlendiriciler ve su tutucu ajanlar, topikal kortikosteroidler; ağır olgularda ise oral kortikosteroidler ve siklosporindir.

Sonuç olarak atopik dermatit, hayatı boyunca allerji ve astım ile mücadele edecek hastada ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Deri, duyarlanmadaki rolü nedeniyle sistemik allerjik yanıtta büyük oranda sorumludur. Bu nedenle atopik dermatit gibi yoğun deri inflamasyonu ile karakterize bir hastalığın astım ve saman nezlesi gibi diğer sistemik allerjilerle birlikteliği şaşırtıcı değildir. Atopik dermatitli

çocukların %80'inde allerjik rinit ve/veya astım gelişmektedir. Atopik dermatitli olguların bir kısmında allerjik faktörlerin rolü olsa da bütün hastalarda deri testlerinin, RAST, atopi yama testinin değerlendirilmesi solunum yolu allerjenlerinin ortaya konulmasında ve tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olacaktır. Bazı hastalarda ev tozu akarlarına karşı eliminasyon önlemlerinin alınması ile atopik dermatit insidansı azaltılabilmektedir. Bebeklik ve çocukluk döneminde çok daha ağır bir gidiş gösteren hastalık, adölesan dönemden başlayarak daha hafif ve lokalize bir durum almakta; hatta olguların büyük kısmında kısa veya uzun dönemli iyileşme dönemleri olmaktadır. Ancak kalıcı inflamasyonu yansıtan kuru cilt önemli ölçüde varlığını korumaktadır⁸².

7.5 ALLERJİK RİNİT

Rinit, hapşırık, kaşıntı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı yakınmalarından bir veya birkaçı ile seyreden bir hastalıktır. Bu yakınmalara sıklıkla göz, boğaz, kulak ve postnazal akıntı yakınmaları eşlik eder. Yakınmaların tedaviyi gerektirecek yoğunlukta birçok günler, 1 saatten uzun sürmesi gerekmekte ve günde 1 saatten kısa süreli hafif nazal semptomlar normal olarak kabul edilmektedir. Çocuklarda ve erişkinlerde bir çok nedenle rinit ortaya çıkar ancak bunların yaklaşık olarak %50'sinde neden allerjiktir⁹¹.

Allerjik rinit (AR) nazal mukozanın polen, mantar, hayvan epitel ve döküntüleri veya ev tozu akarlarına karşı IgE aracılığı ile ortaya çıkan inflamasyondur⁹².

7.5.1 Sınıflandırılması:

Allerjik Rinit daha önceleri görülme zamanına göre perenial ve mevsimsel olarak iki grupta sınıflandırılıyordu ancak polisensitizasyon nedeni ile bu sınıflandırma karışıklığa neden olduğundan, semptomlar ve yaşam kalitesi parametreleri kullanılarak yeni bir sınıflandırma getirildi⁹³. Bu sınıflandırma Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile ortak bir çalışma olan 'Allerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi = Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) ' toplantı raporlarında belirlenmiştir⁹⁴. (Tablo 6)

TABLO: 6 Allerjik Rinit Sınıflandırılması (ARIA)



7.5.2 Epidemiyoloji:

Allerjik rinit çok sık görülmekle birlikte pek çok çalışma doktor tanılı rinite dayandırılmış olduğundan prevalans olduğundan düşük bildirilmektedir. Anket formları ve telefon görüşmelerine dayandırılan çalışmalar daha gerçek rakamları yansıtmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda genellikle daha önceki sınıflandırmalar kullanılmıştır. Yine pek çok epidemiyolojik çalışma yakınmaların daha kolay farkedilmesi nedeniyle mevsimsel allerjik rinit (MAR) üzerinde yapılmıştır. Perennial allerjik rinit (PAR) ise yakınmaların kronik sinüzit, sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve vazomotor rinit ile karışması sonucu ayıncı tanıda ve gerçek prevalansın saptanmasında güçlüğe yol açmaktadır. Hastalığın dağılımını değerlendiren epidemiyolojik çalışmalar prevalansın %1.4-%39.7 arasında değiştiğini göstermiştir. (Şekil II) Pek çok Avrupa ülkesi, ABD ve Avustralya'da, Gine, Nijerya, Fildişi sahilleri gibi Afrika, Hindistan gibi Asya, Paraguay ve Peru gibi Güney Amerika ülkelerinde AR prevalansı yüksek oranda saptanmıştır. Rinit prevalansı astım prevalansına benzer dağılım gösterir ancak 3 kat daha fazladır.

Ülkemizde rinit prevalansı ile ilgili epidemiyolojik veriler çok ayrıntılı değildir ve daha çok yerel nitelikte, çoğu şehirlerde ve tek merkezli olarak yapılmış çalışmalara dayanmaktadır. Üstelik göğüs, allerji ve çocuk hastalıkları uzmanlarınca ve anket şeklinde yapılmıştır olan bu çalışmaları metod farklılıkları nedeniyle birbiriyle karşılaştırmak da güç olmaktadır⁹¹.

ISAAC yöntemi ile yurdumuzun çeşitli bölgelerinden bildirilen çocukluk dönemi rinit prevalansı sonuçları %6.3 ile %13.6 arasında değişmektedir^{19,20}. Tüm ülke için genellemek zor olsa da üniversite öğrencileri arasında yapılan araştırmalar AR prevalansının artış eğiliminde olduğunu göstermektedir. Ayrıca yaygın bulunuşu nedeniyle AR Türkiye'de önemli bir sağlık problemi olarak görülmektedir ve hastalığın epidemiyolojisi ile ilgili daha ayrıntılı araştırmalar ile elde edilecek güvenilir bilgilere gereksinim vardır.

7.5.3 Risk Faktörleri:

Hastalık prevalansı ile ilgili risk faktörlerinin en önemlisi aile öyküsü ve bunlarla ilgili genetik faktörler, allerjen maruziyeti, sigara ve hava kirliliği gibi adjuvan faktörler ve yaşam biçimi faktörleri sayılabilir. Olguların %80 inde AR yakınmalarının 20 yaşından önce ortaya çıktığı görülmüştür⁹¹.

Hastalığın doğal gidişi: Allerjik rinitin başlangıç yaşı herhangi bir dönemde olabilir, fakat çoğunlukla ortalama başlama yaşı 10.6 yaş olacak şekilde 30 yaştan öncedir. Klinik yakınmalar açısından bakıldığında ise atopik dermatit ilk ortaya çıkan atopik hastalıktır ve hayatın ilk 3 yılında en yüksek prevalansa ulaşır. Mevsimsel allerjik rinit ise hayatın ilk 2 yılında gözlenmez ve klinik MAR semptomları gelişmesinden önce en azından 2 polen sezonu geçmelidir. Hastalığın seyri sırasında uzun zaman dilimleri sonrasında özellikle MAR' de remisyonlar gözlenir. Allerjik rinitin doğal gidişini değerlendiren çalışmalarda 2 yıllık dönemde hastaların %8'inde hastalığın düzeldiğini ve PAR' in düzelmesinin ise bunun yarısı oranında olduğu gösterilmiştir.

7.5.4 Komorbiditeler:

Allerjik inflamasyon, nazal havayolunda kendini sınırlamaz. Rinit ile ilişkili pek çok komorbidite vardır⁹⁴.

Astım: Nazal ve bronşiyal mukozanın pek çok benzerliği vardır. Epidemiyolojik çalışmalar aynı hastada sıklıkla astım ve rinitin bir arada olduğunu göstermiştir.

- Allerjik ve non allerjik astımı olan hastaların çoğunda rinit vardır.
- Riniti olan hastaların çoğunda astım vardır.
- Allerjik rinit astım ile ilişkilidir ve astım için risk oluşturur.
- Allerjik riniti olan pek çok hastada artmış nonspesifik bronşiyal hiperreaktivite vardır.

Fizyopatolojik çalışmalar rinit ile astım arasında güçlü bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Rinit ile astım arasında farklar olmasına rağmen alt ve üst solunum yolları ortak ve olasılıkla inflamatuvar süreç ile etkilenmektedir, bu da ikisini birbirine bağlayan mekanizmadır. Allerjik hastalıklar sistemik olabilir.

Bronşiyal problemler nazal inflamasyona ve nazal sorunlar bronşiyal inflamasyona yol açar. Bu yüzden rinit ya da astım tanısı düşünüldüğünde, üst ve alt solunum yollarının ikisinin de değerlendirilmesi yapılmalıdır .

Diğer komorbiditeler: Sinüzit ve konjunktivit

Alerjik rinit, nazal polip ve otitis media arasındaki ilişki daha az anlaşılmaktadır.

7.5.5 Klinik ve Tanı Yöntemleri:

Üst hava yolu yakınmaları olan bir hastada rinit tanısı; ayrıntılı bir öykü, fizik muayene bulguları ve bunları destekleyen laboratuvar verilerine dayanmaktadır. Olgunun özelliğine göre ileri laboratuvar, radyolojik ve morfolojik incelemeler de gerektiğinde uygulanır. Öyküde önce semptomlar öğrenilmeye çalışılır. En yoğun olan nazal semptom hangisidir? Nazal problemler izole midir yoksa üst havayollarının diğer bölümleri ile ilgili (örneğin sinüsler ya da kulaklar gibi) bulgular da eşlik ediyor mu? Alt havayolu, oküler ya da dermatolojik bir hastalık öyküsü var mı? Yakınmaların zaman içinde dağılımı nedir? Ev çevresinde olası allerjenler örneğin; yatak materyalleri, evin yapı kalitesinin düşük olması gibi etkenler var mı? Semptomları başlatıcı belirgin nedenler var mı? Bunlar polenler ev tozu akarları, mantar sporları ve hayvan epiteli gibi allerjenler olabilir. Yakınmaların, okul performansına etkisi nedir? Spesifik sorularla öyküye devam edilir. Ayrıca, ailede atopi öyküsü önemli bir noktadır. Alerjik rinitli hastanın ailesinde ya da kendinde genellikle astım ya da atopik dermatit gibi atopik hastalık öyküsü vardır⁹¹.

Allerjik rinitli hastalar genellikle hapşırık, burun tıkanıklığı, açık renkli sulu ve bol miktarda burun akıntısı, burunda ya da gözlerde kaşıntı, gözlerde sulanma ve kızarıklıktan yakınırırlar. Eşlik eden diğer semptomlar, damak, boğaz ya da kulaklarda kaşıntı, postnazal akıntı ve kuru öksürük olabilir. Hastada koku alma bozukluğu varsa önemlidir ve nazal obstrüksiyonun ciddi olduğunu gösterir. Bazen yorgunluk, hafif baş-boğaz ağrısı ya da yüzde rahatsızlık hissi, kısmi koku ve tat alma bozukluğu, kulakta tıkanma hissi gibi nonspesifik semptomlar bulunabilir. Nazal semptomlara tolerans açısından da bireyler arasında geniş farklılıklar vardır, bazıları birkaç hapşırık atağından çok etkilenirken diğeri nazal pasaj tamamen tıkalı olsa bile

hekime başvurma gereği duymaz. Bu nedenlerle rinitin şiddetini değerlendirirken ayrıntılı bir semptom skoru yararlı olabilir.

7.5.5.a Fizik muayene:

Tüm olgularda ayrıntılı alınan bu öyküyü; baş-boyun, göğüs ve komşu bölgelerin fizik muayenesi izler. Fizik muayenede üst solunum yollarının yanısıra gözler, kulaklar, ağız, toraks ve deri gibi ekstranasal bölgelerin incelenmesi de önemlidir. Dikkatli alınan bir öyküyle birlikte yapılan fizik muayene AR'in ayırıcı tanısı ile ilgili yeterli bilgi verir. Aktif AR'li hastalarda tipik olarak soluk, ödemli ve inflame nazal mukoza, konkalarda şiş görünüm, açık renkli burun akıntısı ve bazende göz kapaklarında ödemle birlikte skleralarda kırmızılık vardır. Nazofarenkste açık ve krem renginde akıntı, lenfoid hipertrofi görülebilir. Nazal ve oküler çeşitli semptomlar yüzde bazı değişiklikler oluşturur. Bunlardan göz altlarındaki koyu renkli hiperpigmente halkalar tipik bir belirtidir. Üst havayolu ödemi nedeniyle venöz ve lenfatik staza bağlı olarak venöz pleksusun göllenmesiyle ilişkilidir. Burun tıkanıklığına bağlı olarak devamlı açık ağıza solunum yapılması ve dişlerde şekil bozuklukları uzun süreli üst havayolu problemleri sonucunda görülebilir. Burunun ucunun yukarı doğru sık sık silinmesi hareketine allerjik selam denilir ve burunun alt kısmında transvers nazal çizgi oluşur.

Nazal yakınmaları olan hastalarda spekulumla burun muayenesinde basit bir inspeksiyonla nazal deformite veya polipler saptanabilir. Ancak daha içerideki septal deformiteler ve polipler için ışıklı ayna ile ve bir nazal spekulum kullanarak ri. noskopik inceleme yapılabilir. Eğer anormal anatomik yapı ya da patoloji konusunda şüphe varsa, üst solunum yolunun fiberoptik rinolaringoskop ile ayrıntılı incelemesi gereklidir. Allerjik rinitte mukoza genellikle hafif mavimsi soluk renkte görülür⁹¹.

7.5.5.b Laboratuvar

Deri testleri ve allerjen spesifik IgE: Allerjik rinit tanısı için öykü ve fizik muayene allerji testleriyle desteklenmelidir. Nazal semptomların diğer belirgin bir nedeni yoksa mutlaka deri prick (delme) testleri yapılmalıdır. Deri testi iki şekilde uygulanır:

l-Prick (delme) testler: Allerjen ekstraktı derinin çok yüzeysel kısmına yani epidermise uygulanır.

2-Intradermal deri testi: Allerjen ekstraktı dermis içine uygulanır. Test panelinde pozitif ve negatif kontrol ile ana grup inhalan allerjenleri içermelidir. Eğer birey duyarlanmış yani uygulanan allerjene IgE yapmışsa mast hücre degranülasyonu ve bunun sonucu olarak eritem ve ödem ortaya çıkar. Ödem çapı ölçülerek test yorumlanır. Prick testler öncelikle tercih edilir, negatif yada kuşkulu olduğu durumlarda intradermal testler uygulanır.

In vitro spesifik IgE testleri (RAST, immunoCAP) allerjen spesifik IgE'yi gösteren diğer testlerdir. RAST, FAST, ELISA immunoassay gibi invitro testlere eğer hasta deri cevabını baskılayan antihistamin gibi ilaçlar alıyor ve bu nedenle deri testleri yapılamıyorsa ya da deri test panelinde bulunmayan spesifik allerjenler için başvurulabilir. Ancak deri testlerine göre %20 daha az duyarlıdır ve ayrıca pahalı testlerdir.

Kanda eozinofil sayısına bakılabilir. Artmış eozinofili atopiyi gösterir ancak rinitte bu testin yararı sınırlıdır. Bazofil histamin salınım testi gibi diğer testlerin pratikte kullanımı sınırlıdır.

Nazal provokasyon testi: Hem spesifik hem de nonspesifik nazal reaktiviteyi belirlemede nazal provokasyon testi kullanılır⁹⁵. Nonspesifik nazal reaktivite için metakolin ve histamin gibi maddeler kullanılırken spesifik reaktiviteye, nazal mukozaya spesifik allerjenlerin uygulanması gereklidir.

Evde allerjen düzeyi takibi Elektrik süpürgesine takılabilen özel bir aletle ev tozu örneği alınabilir ve akar allerjenlerini içerip içermediği değerlendirilebilir. Hastadaki üst solunum yolu semptomları evde bu allerjenle maruziyetin derecesi ile ilişkili olabilir.

Diğer incelemeler:

Radyoloji Sinüs hastalığının sıklıkla üst havayolu allerjisi ile birlikte bulunduğu görülmüştür, ancak hazırlayıcı faktörler bilinmemektedir. Mevsimsel allerjik rinitli hastalarda akut sinüzitte artış olduğunu gösteren spesifik çalışmalar yoktur. Diğer yandan kronik sinüzitli hastalarda üst havayolu allerjisinin sıklığında artış olduğu da iddia edilmektedir. Sinüs bölgelerinin düz grafisi nadiren yararlı bilgi verir, maksiller sinüslerde allerjik nedenli hafif derecede mukozal ödem sinüziti

göstermez. Nazal kavite ve sinüs bölgesinin daha iyi görüntülenebilmesi için, sinüs patolojilerinin sıklıkla görüldüğü yerler olan etmoid sinüsler ve osteomeatal bölgelere yönelik olarak bilgisayarlı tomografi çekilmelidir.

Fleksibl fiberoptik rinoskopi Anterior rinoskopi nazal kavitenin ilk 3 cm'lik alanını görmekte oysa inferior meatus ve koana uzaklığı 10 cm' dir. Bu nedenle fleksibl fiberoptik rinoskopinin AR ile karışabilecek bakteriel sinüzit ve diğer hastalıkları tanımada yararlı olacağı üzerinde durulmaktadır⁹¹.

7.5.6 Tedavi:

Bugün AR tedavisinde temel olarak; allerjenden kaçınma, ilaç tedavisi ve Spesifik İmmünoterapi (SIT) yer almaktadır. Allerjenden korunma tedavinin ilk basamağı olmakla birlikte tümüyle korunma her zaman mümkün olamamakta ancak allerjen yükünün azaltılması hastalık ciddiyeti ve ilaç tedavisi ihtiyacını azaltmaktadır. İlaç tedavisi olarak, antihistaminikler, topikal ve sistemik steroidler, mast hücre stabilizatörleri, dekonjestanlar ve topikal antikolinergikler sayılabilir⁹¹. Alerjik rinitte tedavi protokolü tablo 7'de gösterilmiştir.

7.6 OKÜLER ALLERJİ

7.6.1 Tanım

Klinik pratikte oküler allerjik hastalıklara oldukça sık rastlanmaktadır. Konjunktivanın mast hücre yönünden zenginliği (mm² yaklaşık 5000 mast hücre) gözü polenler ve diğer allerjenlerin allerjik konjunktivite yol açmalarına olanak sağlayan bir giriş kapısı haline getirmektedir⁹⁶. Oküler allerjik hastalıkların bulgularının, belirtilerinin ve patofizyolojisinin bilinmesi tanı ve tedavi açısından önemlidir. Allerjik konjunktivit sıklıkla allerjik rinitle birlikte ve gözlerde sulanma (%88), kaşıntı (%88), kızarıklık (%78), şişlik (%72) ve batma (%65) gibi belirtilerle kendini gösterir⁹⁷. Oküler allerjinin başlıca klinik bulguları ise hiperemi ve kemozis olarak adlandırılan konjunktiva ödemidir. Hiperemi konjunktival vazodilatasyonun sonucudur. Ödem ise postkapiller venüllerdeki geçirgenlik değişikliğiyle ortaya çıkar. Allerjik hastalıklar toplumun yaklaşık %25'ini etkilemektedir⁹⁸. Gözü etkileyen allerjik hastalıklar oldukça sıktır⁹⁹.

Beşbin allerjik çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada, %32 olguda allerjinin tek belirtisinin göz hastalığı olduğu saptanmıştır¹⁰⁰. Oküler allerjinin önemi, hastalığın ciddiyetinden çok sık görülmesine bağlıdır. Oküler allerji sıklığı çalışmanın yapıldığı bölgeye bağlı olarak %5-22 arasında değişmektedir⁹⁸.

7.6.2 Sınıflandırma

Oküler allerjinin çeşitli şekillerinin oküler infeksiyonlardan ve diğer oküler inflamatuvar durumlardan ayrılması gereklidir. Oküler allerji başlıca beş gruba ayrılır⁹⁶:

- Mevsimsel ve yıl boyu allerjik konjunktivit
- Vernal keratokonjunktivit
- Atopik keratokonjunktivit
- Dev papiller konjunktivit
- Kontakt oküler allerji

7.6.2.a Mevsimsel ve Perennial (Yıl Boyu) Allerjik Konjunktivit:

Mevsimsel allerjik konjunktivit (saman nezlesi), oküler allerjilerin en sık formudur. Kaşıntı gözdeki ilk belirti olup, sulanma ve yanma da eşlik edebilir. Genellikle rinite bağlı nazal yakınmalar da mevcuttur. Kemozise ilerleyebilen süt kıvamında ya da vasküler konjesyonla birlikte soluk pembe konjunktiva palpebral-periorbital ödem de tipiktir. Alt ve üst tarsal konjunktivada papilla merkezinde kan damarı bulunan konjunktival doku kabarcıkları bulunabilir. Akut dönemde görülebilen beyaz sekresyon kronik formda ipliksi hale dönüşebilir. Mevsimsel bahar nezlesinin en sık saptanan nedeni, çimen polenleridir. Perennial form, saman nezlesinin daha seyrek görülen bir çeşididir. Yıl boyu devam etmekle birlikte hastaların % 79'unda mevsimsel alevlenmeler görülebilmektedir⁹⁸. Ev tozu akarı ve hayvan tüyleri perennial formun başlıca sebepleridir.

Mevsimsel ve perennial allerjik konjunktivitler hava ile taşınan allerjenlerin konjunktival mast hücre yüzeyindeki IgE antikorları ile reaksiyona girdiği tip I hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Hastaların gözyaşları ve serumlarında IgE düzeyleri artmıştır. Konjunktiva sitolojisinde de mevsimsel allerjik konjunktivitli olguların %25'inde eozinofil infiltrasyonu saptanmış, konjunktiva sürüntülerinde ise mevsimsel allerjik konjunktivitli olgularda %43, perennial allerjik konjunktivitli olgularda ise %25-84 arasında değişen oranlarda eozinofiller gösterilmiştir⁹⁸.

7.6.2. b Vernal Keratokonjunktivit:

Başlıca üst tarsal konjunktivayı etkileyen ciddi, bilateral, tekrarlayıcı, kronik bir oküler inflamasyondur. Daha nadirdir, dünyanın sıcak ve kuru bölgelerinde (Doğu, Akdeniz ülkeleri, Afrika) görülür. Belirgin mevsimsel sıklık gösterir, bahardan yaz sonuna kadar görülür. Çocuk ve adölesanlarda, genellikle erkeklerde sıktır. Beş-altı yaş civarında ortaya çıkar, 20'li yaşlarda kaybolur. Olguların % 75'inde astım, atopik ekzema ya da allerjik rinit öyküsü mevcuttur.

7.6.2.c Atopik Keratokonjunktivit:

Bu durum en fazla körlük riski olan oküler allerji çeşididir. Onsekiz-elli yaş arasında astım, rinit, atopik dermatit ya da gıda allerjisi gibi sistemik atopi bulguları gösteren erişkinlerde ortaya çıkar⁹⁶ .

7.6.2.d Dev Papiller Konjunktivit:

İlk kez kontakt lens kullananlarda tanımlanan bu allerjik konjunktivit tipi daha sonra göz protezi takanlarda ve göz cerrahisi sonrası da bildirilmiştir¹⁰¹.

7.6.2.e Kontakt Oküler Allerji ve Toksik Keratokonjunktivit:

Başlıca ilaçlar (anestetikler, atropin, gentamisin, neomisin, tobramisin, antiviraller, epinefrin, timolol, pilokarpin), koruyucu maddeler (benzalkonyum klorür, klorbutanol, klorheksidin, EDTA, thiomersal) ya da kozmetikler ile temas kapak ödemine, eriteme, konjunktivada foliküler tepkiye ve sıklıkla noktasal keratopatiye yol açabilir¹⁰² .

7.6.3 Oküler Allerjide Tedavi:

Oküler allerjiler, karmaşık immünopatogeneze den dolayı tek bir ilaç grubu ile nadiren tedavi edilebilmekte, genellikle çeşitli terapötik yaklaşımlar bir arada kullanılması gerekmektedir. En kolay ve en direkt yöntem topikal bir ajanın etkilenen doku üzerine uygulanmasıdır. Oküler allerjilerin tedavisinde ve bir dereceye kadar profilaksisinde çeşitli topikal ajanlar kullanılmaktadır. Bunlar arasında vazokonstrüktörler, antihistaminikler, mast hücre stabilizatörleri ve antiinflamatuvar ajanlar sayılabilir. Bu ilaçların etkinliği hastadan hastaya değişmekte ve hastanın semptomlarında iyileşmenin başlaması iki-üç haftayı bulabilmektedir⁹⁶.

Tedavi algoritmasında birinci basamak; allerjenlerden kaçınma, soğuk kompres ve suni göz yaşı damlaları ile lubrikasyondur. Allerjen belirlenebildiğinde

allerjenden uzak durmak en önemli adımdır. Mevsimsel allerjik konjunktivitte polen mevsiminde kırlarda yürümek, çim biçmemek, rüzgarlı havalarda polenlerin atıldığı saatlerde dışarı çıkmamak, dışarıda ultraviyole korumalı güneş gözlüğü kullanmak başlıca önlemlerdir. Yıl boyu allerjik konjunktivitte, etken ev tozu akarı ise buna karşı önlemlerin alınması gereklidir.

Dev papiller konjunktivitte reaksiyona neden olan maddenin (sütür, ekspoze implant gibi) ortamdaki uzaklaştırılması gereklidir. Kontakt lens kullanımına da ara verilir. Kontakt konjunktivitte neden olan ilaçlar ya da kimyasalların kullanımı kesilmelidir. Soğuk kompres semptomların, özellikle kaşıntının azalmasını sağlar. Koruyucu madde içermeyen suni gözyaşı damlaları göz yüzeyine temas eden allerjenleri uzaklaştırır yada dilüe eder. Geceleri bu amaçla jel formlar kullanılabilir.

Tedavide ikinci basamak topikal dekonjestanlar, antihistaminikler, mast-hücre stabilizatörleri ve antiinflamatuvar ajanlardır. Topikal dekonjestanlar vazokonstriktör etkiyle eritemi azaltmakta oldukça etkilidir ve genellikle topikal antihistaminiklerle kombine olarak kullanılırlar¹⁰³. Fenilefrin ya da tetrahidrozolin gibi vazokonstriktörler vasküler konjesyon ve kapak ödemi alfa-reseptör uyarımı ile azaltan semptomimetik ajanlardır; allerjik cevabı azaltmazlar. Uygulamaya bağlı batma ve yanma, özellikle açık renk gözlerde midriazis ve rebound hiperemi başlıca yan etkileridir. Kronik kullanımda ilaca bağlı konjunktivit görülebilir¹⁰⁴. Dar açılı glokomda kontrendikedirler.

Konjunktivada H1 uyarımı kaşıntıya yol açan olaylar dizisini başlatır, H2 uyarımı ise vazodilatasyondan sorumludur⁹⁸. Topikal antihistaminikler allerjik konjunktivit tedavisinde tek başlarına kullanılabilirler ancak başta fenilefrin ya da nafazolin olmak üzere vazokonstriktörlerle kombine edildiklerinde etkinlikleri artar. Allerjik konjunktivit tedavisinde kullanılan topikal antihistaminikler arasında selektif H1 reseptör antagonistleri olan levokobastin, azelastin ve emedastin bulunmaktadır⁹⁶.

Mast hücre stabilizatörlerinin prototipi kromolindir. Etkinliği konsantrasyon 'bağımlıdır' Uzun yıllardır kullanımda olmasına rağmen etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir⁹⁸. Sodyum kromoglikat başta dev papiller konjunktivit, atopik keratokonjunktivit ve vernal keratokonjunktivit gibi ağır formların tedavisi için onaylanmış ancak zaman içinde allerjik konjunktivitte kullanımının da emin olduğu görülmüştür. Lodoksamid, çeşitli hayvan modellerinde histamin salınımını

engellemede 2500 kat daha güçlü bir mast hücre stabilizatörüdür. Allerjen uygulaması sonrası gözyaşında inflamatuvar hücre birikimini ve triptaz düzeyini azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir¹⁰⁵. Erken klinik çalışmalarda dev papiller konjunktivit, atopik keratokonjunktivit ve vernal keratokonjunktivit gibi kronik konjunktivit formlarında lodoksamidin kromoline göre semptomları daha çabuk ve daha çok azalttığı saptanmıştır¹⁰⁶. Disodyum kromoglikattan en az 100 kat daha etkili bir diğer mast hücre stabilizatörü pemirolast da bronş astımı, allerjik rinit ve atopik ve vernal keratokonjunktivitlerin tedavisinde kullanılmaktadır.

Oküler hastalıklarda topikal olarak kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar başlıca ketorolak, diklofenak ve flurbiprofendir. Prostaglandinler insan cildinde ve konjunktivada histamine bağlı kaşıntı eşiğini düşürebilmektedirler. Klinik çalışmalarda bu ilaçların mevsimsel allerjik konjunktivitte kaşıntıyı anlamlı derecede azalttıkları saptanmıştır⁹⁸. Bu ajanlar, topikal kortikosteroidler gibi oküler infeksiyonları maskeleyemedikleri, yara iyileşmesini etkilemedikleri, glokoma yada katarakta yol açmadıkları için daha güvenlidirler. Ancak bu grup ilaçlar analjeziklere allerjik astımlılarda kullanılmamalıdır. Oküler allerji tedavisinde antihistaminikler, vazokonstriktörler ya da mast hücre stabilizatörlerine yanıt alınmadığında üçüncü basamak olarak daha kuvvetli immün modülatuar tedavi gündeme gelmektedir. Bu amaçla hafif topikal kortikosteroidler ve deneysel tedaviler kullanılmaktadır. Topikal kortikosteroidlerin başlıca komplikasyonları göz içi basıncında artış, infeksiyonlara zemin hazırlama ve katarakt gelişimi olarak özetlenebilir. Allerjik konjunktivit için gündemde olan iki yeni ilaç rimeksolon ve loteprednoldür. Moleküler yapı özelliği nedeniyle loteprednolün yan etkiler açısından daha emin olduğu düşünülmektedir¹⁰⁷.

Oküler allerji tedavisinde konjunktivanın immün yanıtını kontrol edebilecek steroid dışı ilaçlar üzerinde de durulmaktadır. Bu ilaçlar arasında siklosporin ve takrolimus bulunmaktadır. Topikal siklosporinin çeşitli mediatörleri ve mast hücre mekanizmalı allerjik konjunktivit gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir¹⁰⁸. Halen kuru göz tedavisi için onay almış bu ilacın allerjik konjunktivitte kullanımı araştırılmaktadır. Bir makrolid antibiyotik olan takrolimus korneanın greft reddi, keratit, sklerit, oküler pemfigoid ve üveit gibi immün mekanizmalı çeşitli göz hastalıklarında etkili bulunmuştur. Takrolimus primer olarak T-lenfositler üzerinde etki göstererek lenfokin yapımını engeller. Mast hücre degranülasyonunu inhibe eder

ve mast hücre sitokinlerini aktive eder¹⁰⁸. Gelecekteki tedavi yöntemlerinden biri de sitokin antagonistleri olabilir. ICAM-1 gibi hücre adhezyon molekülleri inflamatuvar reaksiyonda yol oynayan çeşitli polimorfonükleer hücrelerin yapışmasında ve migrasyonunda önemli rol oynamaktadırlar¹⁰⁹.

Oküler hastalıklarda anti-IgE tedavisi insan IgE pentapeptidi ile bildirilmiştir. Allerjik rinit ve astım tedavisindeki yeri değerlendirilmektedir, allerjik konjunktivit tedavisindeki yerinin belirlenebilmesi için araştırmalara ihtiyaç vardır¹¹⁰.

8. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma Şubat 2005-Mayıs 2005 tarihleri arasında Sivas il merkezinde yürütülmüştür.

Kaynak popülasyon Sivas il merkezinde eğitim gören yaşları 7-14 arası değişen ilköğretim çağı çocuklarıdır. Şehir merkezi ilköğretim çağı öğrenci sayısı ilgili resmi kuruluşlardan öğrenilerek (43 889) çalışmaya alınacak minimum öğrenci sayısı 550 olarak hesaplanmıştır.

Sivas'taki mahalleleri gelişmişlik düzeyine göre ayıran bir çalışma esas alınarak ilköğretim okulları üst, orta ve alt sosyoekonomik düzey olmak üzere üç gruba ayrıldı. (Tablo 8) Toplam 11 okulda 3500 öğrenciye aileleri tarafından doldurulmak üzere anket formları dağıtıldı. Dağıtılan 3500 anketin 3158 (%90) 'ine ulaşıldı ve bu anketlerin 2978 (%85)'i çalışmaya alındı.

Anket formu düzenlenirken Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Allerji ünitesinde 1991'de yapılan çalışmada kullanılan ve Ulusal Allerji ve Klinik immünoloji derneği tarafından önerilen formlardan yararlanıldı, solunum semptomları için ISAAC protokolü³ esas alındı (Ek I). Anket formları tüm okullara elden dağıtıldı ve bir hafta sonra toplandı.

Astmanın epidemiyolojik tanımı için daha önce bir hekim tarafından astma yada alerjik bronşiolit tanısı konulmuş olması ve son 12 ayda 3 veya daha fazla hırıltı hışıltı atağı olması esas alındı. Allerjene temasla ortaya çıkan, sık tekrarlayan aksırık, burun akıntısı, burn tıkanıklığı, burunda kaşıntı olması durumunda alerjik rinit; deride tekrarlayan kaşıntı, kızarıklık, pullanma, sulanma, sızıntı olması durumunda atopik dermatit tanısı düşünüldü. Bu tanımlar esas alınmak kaydıyla hastalıkların kümülatif prevalansı değerlendirildi. Astım tanısı alan vakaları ayrıntılı sistemik muayenesi yapıldı ve Spirolab II cihazı kullanılarak solunum fonksiyon testi uygulandı.

Bu çalışmada ISAAC protokolü gereği (sh. 5), bölgemizde 1997 yılında yapılan çalışma Faz I ve bizim çalışmamız Faz III olarak isimlendirildi.

TABLO 8: Çalışmaya Alınan Okullarının Sosyoekonomik Durumu

- I- ÜST SOSYO EKONOMİK DÜZEY
- Selçuk İlköğretim Okulu
 - Anadolu Selçuk İlköğretim Okulu
 - Cumhuriyet Üniversitesi İlköğretim Okulu
 - Özel Mahir Sevim İlköğretim Okulu
- II- ORTA SOSYO EKONOMİK DÜZEY
- 4 Eylül Kongresi İlköğretim Okulu
 - Namık Kemal İlköğretim Okulu
 - Yavuz Selim İlköğretim Okulu
 - Reşit Akif Paşa İlköğretim Okulu
- III- ALT SOSYO EKONOMİK DÜZEY
- İnönü İlköğretim Okulu
 - Yunus Emre İlköğretim Okulu
 - Kılıçaslan İlköğretim Okulu

8.1. İstatistiksel Analiz:

Çalışmamızda istatistiksel değerlendirmede veriler bilgisayara SPSS (Statistical package for the social science) 12.0 programı kullanılarak kaydedildi. Sonuçların karşılaştırılmasında parametrik olmayan testlerden “Khi-kara” testi , ortalamaların karşılaştırılmasında “Student t-testi”, parametrik olmayan testlerden”Man-Whitney U testi” uygulandı. Çapraz İstatistiksel değerlendirmelerde Mann Whitney-U, Krushall-Wallis testi, Korelasyon analizi kullanıldı. Verilerimiz Ortalama ± Standart hata şeklinde verildi.

Bu çalışmaya başlanmadan önce okul taramaları için; T.C. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 15-02-2005 tarih ve 2004-2/7 nolu kararı (Ek 2) ve İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden 07-03-2005 tarih ve 5941 sayılı yazısı (Ek 3) ile izin alınmıştır. Ailelerden de anket hakkında bilgi verilen formlar ile izin alınmıştır.

9. BULGULAR

Çalışma Şubat 2005-Mayıs 2005 tarihleri arasında Sivas il merkezinde yürütülmüştür.

Sivas'taki mahalleleri gelişmişlik düzeyine göre ayıran bir çalışma esas alınarak ilköğretim okulları üst, orta ve alt sosyoekonomik düzey olmak üzere üç gruba ayrıldı. Toplam 11 okulda 3500 öğrenciye aileleri tarafından doldurulmak üzere anket formları dağıtıldı. Dağıtılan 3500 anketin 3158 (%90) 'ine ulaşıldı ve bu anketlerin 2978 (%85)'i çalışmaya alındı

9.1. Çalışmaya Alınan Öğrencilerin Demografik Özellikleri

Çalışmaya aldığımız 2978 çocuğun minimum yaşı 7 maximum yaşı 14 ve bireylere ilişkin yaş değerleride 10.32 ± 2.24 olarak bulunmuştur. Bu bireylerin 1544'ü (%51.8) kız, 1434 'ü (%48.2) erkekti. Yaş gruplarına göre cinsiyet yönünden farklılık anlamsızdı. ($\chi^2 : 5.12$ p > 0.005). Tablo 9'de çalışmaya alınan öğrencilerin yaşa ve cinsiyete göre dağılımı verilmektedir.

Çalışmaya katılan öğrencilerin annelerinin %11.4'ü, babalarının %5.4'ü okuma-yazma bilmiyordu. Annelerin %49.9'u babaların da %32.9'u ilköğretim mezunuydu. Üniversite mezunu olma oranı ise annelerde %12.3, babalarda %18.6 idi.

Öğrencilerin 1008'i (%33.8) üst sosyoekonomik düzey, 1094'ü (36.8) orta sosyoekonomik düzey ve 876'sı (%9.4) alt sosyoekonomik düzeye sahipti.

Bu çocukların ortalama ağırlıkları $31,14 \pm 10.71$ di. Boyları da 139.68 ± 14.52 idi.

9-2 Çalışmaya katılan öğrencilerin astım ile ilgili semptomlarının prevalansı

Çalışmaya katılan erkek çocukların %31.3'ü, kız çocukların %28.2'si, ortalama %29.7'si herhangi bir zamanda vizing geçirdiğini belirtirken son 12 aydaki vizing sıklığı %13.1 idi. Son 1 yılda >12 vizing atağı geçirenlerin oranı %1.2, 4-12 arası vizing geçirenlerin oranı %1.6, 3 veya daha az vizing geçirenlerin oranı ise %9.3 olarak bulunmuştur (Tablo 10).

Son 12 ayda, uyku bozukluğuna yol açan vizing atağı sıklığı %3.1, konuşmayı güçleştiren vizing atağı %4.7, egzersizle ortaya çıkan vizing atağı %7.4 ve geceleri ortaya çıkan kuru öksürük atağı ise %23 olarak saptandı (Tablo 10).

İlimizde astım sıklığı %11.8 olarak tespit edilirken, ayrı ayrı bakıldığında bu oran kız çocuklarında %11.3, erkek çocuklarında %12.3 idi. Astım görülmesi yönünden cinsiyetler arası farklılık önemsiz bulunmuştur.($p>0.05$) (Tablo 12).

Doktor tanılı astım sıklığı %3.6 olarak saptandı (Tablo 11).

9-3 Çalışmaya katılan öğrencilerin allerjik rinit ile ilgili semptomlarının prevalansı

Çalışmamızda allerjik rinit sıklığı %10.2 olarak saptandı. Allerjik rinit görülmesi yönünden cinsiyetler arası farklılık kaşılaştırıldığında; erkek öğrencilerin %8.9'unda, kız öğrencilerin ise %11.3'nde allerjik rinit tespit edilmiş olup cinsiyetler arası farklılık önemli bulunmuştur. Kız ocuklarında erkek çocuklarına göre allerjik rinit sık görülmektedir ($\chi^2 : 4.48 \quad p < 0.05$) (Tablo 12).

Doktor tanılı allerjik rinit sıklığı ise %8.3 olarak saptandı (Tablo 11).

Rinit olan vakaların, %69.0'nın kiş aylarında, %6.5'inin ilkbahar aylarında, %0.8'inin yaz aylarında, %7.9'unun sonbahar aylarında ve %15.8'inide tüm yıl boyunca şikayetlerinin devam ettiği öğrenildi. Çalışmaya katılan öğrencilerin %8.3'ünün son 12 ayda burun akıntısı yada tıkanıklığı için tedavi aldığı öğrenildi.

9-4 Çalışmaya katılan öğrencilerin egzema ile ilgili semptomlarının prevalansı

Çalışmamızda egzema sıklığı %10.1 olarak saptandı. Egzema görülmesi yönünden cinsiyetler arası farklılık kaşılaştırıldığında; erkek öğrencilerin %8.9'unda, kız öğrencilerin ise %11.2' sinde egzema tespit edilmiş olup cinsiyetler arası farklılık önemli bulunmuştur. Kız ocuklarında erkek çocuklarına göre egzema daha sık görülmektedir ($\chi^2 : 4.24 \quad p < 0.05$) (Tablo 11).

Doktor tanılı egzema sıklığı ise %6.9 olarak saptandı (Tablo 11).

9-5 Çalışmaya katılan öğrencilerin allerjik hastalıklar için risk faktörlerinin değerlendirilmesi

9-5.1 Cinsiyet:

Astım görülmesi yönünden cinsiyetler arası farklılık önemsiz bulunmuştur, ancak, allerjik rinit ve egzema görülmesi yönünden cinsiyetler arası farklılık önemli olup ($p < 0.05$) kız çocuklarında erkek çocuklarına göre allerjik rinit ve egzema daha sık görülmektedir (Tablo 12).

9-5.2 Sosyoekonomik Durum:

Sosyoekonomik duruma göre astım görülme sıklığı incelendiğinde farklılık önemli bulunmuştur; Astım görülme sıklığı yönünden sosyoekonomik durumu iyi ile orta ve iyi ile kötü arasında fark bulunurken ($p < 0.01$) orta ve kötü arasında fark yoktur ($p > 0.01$) (Tablo13).

Sosyoekonomik duruma göre Allerjik Rinit görülme sıklığı incelendiğinde farklılık önemli bulunmuştur; Alerjik rinit görülme sıklığı yönünden sosyoekonomik durumu iyi ile orta ve iyi ile kötü arasında fark bulunurken ($p < 0.01$) orta ve kötü arasında fark yoktur ($p > 0.01$) (Tablo13).

Sosyoekonomik duruma göre egzema görülme sıklığı incelendiğinde farklılık anlamsız bulunmuştur ($p > 0.01$) (Tablo13).

Sonuç olarak bu çalışmada sosyoekonomik durumun kötü oluşu astım ve rinit için bir riskfaktörü olarak tespit edilmiştir.

9-5.3 Doğum şekli:

Doğum şekline göre allerjik hastalık sıklığı incelendiğinde; Astım ve egzema görülme sıklığı için farklılık anlamlı bulunmazken allerjik rinit görülme sıklığı sezeryan ile doğanlarda normal vaginal yol ile doğanlara göre daha sık bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 14)

9-5.4 Vücut Kitle İndeksi:

Vücut kitle indeksine göre alerjik hastalık sıklığı incelendiğinde farklılık anlamsız bulunmuştur. ($P > 0.05$) (Tablo 15).

9-5.5 Genetik:

Ailede akrabalık olan ve olmayan gruplarda alerjik hastalık sıklığı incelendiğinde, astım ve alerjik rinit görülme sıklığı için farklılık anlamlı iken egzemada anlamlı bulunmamıştır: Ailede akrabalık bulunması astım ve alerjik rinit gelişimi için bir risk faktörüdür ($p < 0.05$) (Tablo 16)

Allerjik hastalık gelişme riski için ailesinde astım olan bireyler astım olmayanlarla karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur: Ailesinde astım olan bireylerde alerjik hastalık gelişme riski daha fazladır. ($p < 0.05$) (Tablo 17)

Astım, alerjik rinit ve egzema gelişme riski için ailesinde egzema bulunan bireyler bulunmayanlarla karşılaştırıldığında, farklılık anlamlıdır: Ailesinde egzema bulunan bireylerde alerjik hastalık gelişme riski daha fazladır. ($p < 0.05$) (Tablo 18)

Allerjik hastalık gelişme riski için ailesinde alerjik rinit bulunan bireyler bulunmayanlarla karşılaştırıldığında, farklılık anlamlıdır: Ailesinde alerjik rinit bulunan bireylerde alerjik hastalık gelişme riski daha fazladır. ($p < 0.05$) (Tablo 19)

9-5.6 Anne Sütü:

Allerjik hastalık gelişmesi riski yönünden anne sütü alan bireyler olmayanlarla karşılaştırıldığında farklılık anlamsız bulunmuştur ($p > 0.05$) (Tablo 20).

9-5.6 Sigara

Sigara içen ve içmeyen gruplarda alerjik hastalık sıklığı incelendiğinde, astım ve alerjik rinit görülme sıklığı; sigara içenlerde daha fazla görüldüğü tespit edilmiş olup farklılık anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 21).

Sigara içen ve içmeyen gruplarda egzema görülme sıklığı açısından fark saptanmadı ($p>0.05$ (Tablo 21).

9-6 Faz I (1997) Ve Faz III (2005) Yıllarında Allerjik Hastalıkların Görülme Sıklığının Karşılaştırılması

İlimizde astım görülme sıklığı 1997 (Faz I) yılında % 9.7 iken 2005 (Faz III) yılında %11.8 olarak saptandı. Allerjik rinit için bu oranlar sırası ile %5.4 ve %10.2, egzema için %3.0 ve %7.1 olarak tespit edildi (Tablo 22).

1997 (Faz I) ve 2005 (Faz III) yılları arasında allerjik hastalıkların görülme sıklığı karşılaştırıldığında hem astım, hem allerjik rinit ve hemde egzema'da artış olduğu tespit edilmiş olup bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p< 0.05$) (Tablo 22)

Astım semptomları prevalans değerleri Faz I ve Faz III çalışmalarında karşılaştırıldığında, herhangi bir zamanda vizing görülme sıklığı %16.3'ten %29.7'ye, Son 12 ayda vizing görülme sıklığı %4.2'den %13.4'e, Son 12 ayda, uyku bozukluğuna yol açan vizing atağı sıklığı %2.6'dan %3.1'e, konuşmayı güçleştiren vizing atağı %1.6' dan %4.7'ye, egzersizle ortaya çıkan vizing atağı %4.9'dan %7.4'e ve geceleri ortaya çıkan kuru öksürük atağı ise %14.2'den %23'e arttığı saptandı (Tablo 10).

9.7 Solunum fonksiyon testleri

Çalışmaya katılan öğrencilerden astım tanısı alanlara Solunum fonksiyon testi uygulandı, 264 çocuk bu teste kooperere oldu, sonuçlar Tablo 23'de görülmektedir.

10. TARTIŞMA

Allerjik hastalıkların epidemiyolojik olarak tanımlanması güçtür. Bu hastalıklar ve ilişkili semptomların sıklığının belirlenmesinde; kullanılan anket sorularının spesifitesi ve sensitivitesi, ankete katılan bireylerin sosyokültürel ve sağlık eğitim düzeyi, bu tip uluslararası anketler için dil-çeviri sorunları gibi çok çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Toplumlar arası karşılaştırmalar yapabilmek için standardize anketler zorunludur ancak yeterli değildir. Soruların anlaşılması ve değerlendirilmesinde toplumlar arası farklılıkların olması sonuçta elde edilen prevalans değerlerini etkileyebilir.

Bununla birlikte bu sorunları minimuma indiren uluslararası bir çalışma yürütülmüştür. Asthma ve alerjik hastalıklar epidemiyolojisi konusunda yapılmış ve yapılmakta olan en kapsamlı ve global çalışma Uluslararası Çocukluk Çağı Astma ve Allerjik Hastalıklar Çalışması “International Study of Asthma and Allergies in Childhood= ISAAC”dır. Biz kendi çalışmamızda ISAAC protokolünü kullandık, böylece bu çalışmadaki sonuçların aynı metod kullanılarak yapılan ulusal ve uluslararası diğer çalışmalarla karşılaştırılması mümkün olacaktır.

10-1 Solunumla ilgili semptomların Prevalansı

Astım için evrensel olarak uzlaşılan standart bir tanım olmadığından, epidemiyolojik çalışmalar ile astım sıklığının belirlenmesi oldukça zordur.

Doktor tanıli astım sıklığı gerçek astım sıklığını yansıtmaz. Nitekim yapılan çalışmalar bunu desteklemektedir¹¹.

Ayrıca spesifik olmamakla birlikte astım için önemli bir semptom olan vizing’in dilimizde tam karşılığının olmayışı, prevalansı olduğundan daha düşük yada yüksek gösterebilir.

Astım prevalans çalışması ile ilgili ulusal literatürdeki ilk veri 1966-1967 yıllarında Hacettepe Üniversitesinde yapılmış bir araştırmadır¹². Bu çalışmada mektupla hastaneye davet edilen 6-13 yaş arası 1163 çocuk muayene edilmiş ve sonuçta çocukların %18.1’inde astmatik bronşit ve %2.2’inde ise şimdiki prevalans olarak bronş astması bulunmuştur.

1994 yılında, uluslararası bir çalışma ile astım ve allerjik hastalıkların sıklığı ve etyolojik faktörleri , standart yöntemlerle araştırmayı hedefleyen ‘Çocuklarda Uluslar Arası Astım ve Alerjik Hastalık Çalışması’ (International Study of Asthma and Allergies in Childhood - ISAAC) başlatılmıştır³. Bu çalışma 56 ülkeden 13-14 yaş grubu 463 801, 6-7 yaş grubu 257 800 çocuk üzerinde yapılmış, 13-14 yaş ve 6-7 yaş grupları için son 1 yıldaki vizing prevalansı sırası ile %13.8 (%1.6-%36.7) ve %11.8 (%0.8-%32.1), kümülatif astım prevalansı %13.8 ve %11.8 olarak tespit edilmiştir. Doktor tanımlı astım prevalansı ise %1.6 (Arnavutluk) ve %28.2 (Avustralya) arası değişmekte idi³.

Türktaş ve arkadaşları²⁵ 0-17 yaş grubunda 46 813 çocuk üzerinde Türkiye genelinde yaptıkları astma prevalans çalışmasında kümülatif astım sıklığı %14.7, son 1 yıldaki astım sıklığı %2.8, kümülatif vizing sıklığı ve son bir yıldaki vizing sıklığı ise sırası ile %15.1 ve %3.4 , doktor tanımlı astım sıklığı da %0.7, olarak buldular.

Bizim çalışmamızda yaşları 7-14 arası değişen ilköğretim çağı çocuklarında kümülatif vizing sıklığı %29.7, son 12 aydaki vizing sıklığı ise %13.1 idi. İlimizde 8 yıl önce yapılan çalışmada bu oranlar sırası ile %16.3 ve %4.2 olarak bulundu. Her iki durumda da vizing sıklığında anlamlı derecede artış dikkati çekmektedir. Ayrıca son 1 yıl içinde görülen vizing sayısı da karşılaştırıldığında >12 vizing atağı geçirenlerin sıklığı %0.1’den %1.2’ye , 4-12 arası vizing geçirenlerin oranı %0.7’den %1.6’ya, 3 veya daha az vizing geçirenlerin oranı ise %3’ten %9.3’e yükseldiği görülmekte idi. Son 12 ayda, uyku bozukluğuna yol açan vizing atağı sıklığı (%2.6’dan %3.1’e) , konuşmayı güçleştiren vizing atağı (%1.6’dan %4.7’ye), egzersizle ortaya çıkan vizing atağı (%4.9’dan %7.4’e) ve geceleri ortaya çıkan kuru öksürük ataklarında (14.2’den %23’e) dikkat çekici bir artış olduğunu tespit ettik. Bu durum bölgemizde yalnızca vizing sıklığında değil aynı zamanda vizing şiddetinde de artış olduğunu göstermektedir. Ülkemizde çocukluk çağı astma morbidite ve mortalitesine ait sağlıklı resmi kayıtlar yoktur ancak genel toplumda son 15 yıl içinde hospitalizasyon oranlarında 10 kata varan artışlar olduğu bildirilmektedir¹¹³.

İlimizde son bir yıl içindeki vizing sıklığı ISAAC verileri ile karşılaştırıldığında paralellik göstermekte ancak 2001 yılında Turктаş²⁵ ve arkadaşlarının Türkiye genelinde yaptığı çalışma ile karşılaştırıldığında hem kümülatif vizing prevalansının hemde son 1 yıl içinde görülen vizing prevalansının Türkiye ortalamasının üzerinde olduğu görülmektedir.

Bizim çalışmamızda, kümülatif astma sıklığı %11.8 olup ISAAC verileri ile paralellik göstermektedir, doktor tanıli astma sıklığı ise %3.6 olarak bulunmuştur. Türkiye genelinde yapılan astma prevalans çalışmasında²⁵ kümülatif astım sıklığı ve doktor tanıli astım prevalansı sırası ile %14.7 ve % 0.7 olarak bulunmuştur.

İlimiz'de 1997 yılında Yıldırım⁴ ve arkadaşlarının 6-13 yaş grubundaki 569 ilkokul öğrencisi ile yaptıkları çalışmada kümülatif astım sıklığı %9.7 olarak bulunmuştur. 8 yıl ara ile yapılan iki çalışmada kümülatif astım sıklığı arasındaki %2.1'lik fark istatistiksel olarak anlamlıdır (P<0.01) (Tablo 22). Bu durum tüm dünyada astım sıklığının arttığı konusundaki literatür verileri ile paralellik göstermektedir⁴.

Demir ve arkadaşlarının¹⁴ yaptığı çalışmada Astma sıklığı 1992, 1997, ve 2002 yıllarında sırası ile %8.3, %9.8 ve %6.4 olarak bulunmuştur.

Türkiye'de farklı bölgelerde farklı metotlarla yapılan çalışmalarda kümülatif astma prevalansı İzmir'de %4.9¹⁹, Bursa'da %7.9²⁰, Adana'da²¹ %12.9, Samsun'da %10.2²², , Edirne'de %16.4¹⁵, ve Eskişehir'de % 1.8¹⁶ olarak bulunmuştur. Ege bölgesinde 7 ilde yapılan bir çalışmada kümülatif astma prevalansı % 3.8 olarak bulunmuştur¹⁷. Yine ISAAC protokolü kullanılarak KKTC'de yapılan bir çalışmada sıklık %4.8 olarak hesaplanmıştır¹⁸. Bu farklılıkların ortaya çıkışında iklim, nem, hava kirliliği ve sosyokültürel durum gibi çeşitli faktörler rol alabileceği gibi, çalışmanın yapılışı ile ilgili teknik farklılıklarda rol oynamış olabilir.

Biz daha önce bir doktor tarafından astım tanısı alan vakaların sıklığını % 3.8 olarak bulduk, bu rakam ilimizdeki bizim tespit ettiğimiz gerçek astım sıklığı (%11.8) ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p< 0.01) (Tablo 11). Doktor tanıli astım sıklığı, sosyokültürel durumu yüksek, sağlık hizmetlerinin eşit oranda dağılabildiği toplumlarda hastalığın gerçek prevalansını yansıtabilir. Ancak bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde doktor tanıli astım sıklığı

gerçek astım sıklığını yansıtmaz. Nitekim yapılan çalışmalar bunu desteklemektedir¹¹¹. Bunun sebepleri arasında, ülkemizde pratisyen hekimlerin ve pediatri uzmanlarının astım tanısı koymadaki çekingenlikleri, astım yerine alerjik bronşit, kronik bronşit yada spastik bronşit gibi tanımlar kullanmaları, ailelerin astım tanısını reddetmeleri ve sağlık hizmetlerinin toplumun her köşesine tam yansımaması sayılabilir. Bu çalışma ilimizde hem pediatrist ve pratisyenler için hizmet içi eğitim kursları ve hemde halka yönelik astım eğitim kurslarının gerekliliğini çarpıcı bir şekilde ortaya koymaktadır.

10-2 Alerjik Rinit ilgili semptomların Prevalansı

Astımın aksine alerjik rinit epidemiyolojik çalışmalarda çok daha az araştırılmıştır. Astımda olduğu gibi, alerjik rinit için hesaplanan prevalans değerleri oldukça farklıdır. Tanı semptomlara dayanır ve altın standart bir tanı yönümi yoktur¹.

Bununla birlikte yapılan çalışmalar alerjik rinitin sık karşılaşılan kronik hastalıklar içinde yer aldığını göstermiştir¹.

Çalışmamızda alerjik rinit sıklığı %10.2 olarak saptandı. Doktor tanılı alerjik rinit sıklığı ise %8.3 olarak saptandı (Tablo 11).

ISAAC çalışmasına göre alerjik rinit prevalansı 13-14 yaş arası çocuklarda %1.4 ile %39.7 arası, 6-7 yaş arası çocuklarda ise %0.8-%14.9 arası değişmektedir³. Bu çalışmada sıklıktaki bu farklılıkların nedenlerinden birisi ankete katılanlara tek bir soru yöneltilmesidir. Alerjik rinit sıklığı için yapılan diğer illerdeki çalışmalar,, İzmir'de %6.3¹⁹, Bursa'da %13.4²⁰, Ankara'da %11.4¹¹² olarak hesaplanmıştır .

Yapılan çalışmalar alerjik rinit prevalansının giderek arttığını göstermektedir. von Mutius ve arkadaşlarının¹¹⁹ yaptığı çalışmada 1991 yılında %2.3 olan sıklık 1996 yılında %5.1'e yükselmişti. Yine İtalya'dan bir çalışmada alerjik rinit sıklığı 1983 yılında %1.5 iken 1995 yılında %2.2'ye yükseldiği saptandı. İlimizde Yıldırım⁴ ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları çalışmada alerjik rinit sıklığı %5.4 olarak bulunmuştur. 1997 (Faz I) ve 2005 (Faz III) yılları arasında alerjik rinit görülme sıklığı karşılaştırıldığında artış olduğu tespit edilmiş olup bu istatistiksel olarak anlamlıdır . (p< 0.05). (Tablo 22)

Demir ve arkadaşlarının¹¹⁴ yaptığı çalışmada Allerjik Rinit sıklığı 1992, 1997, ve 2002 yıllarında sırası ile %15.4, %14.1 ve %7.2 olarak bulunmuştur.

10-3 Egzema İlgili Semptomların Prevalansı

Çalışmamızda egzema sıklığı %10.1, doktor tanıli egzema sıklığı ise %6.9 olarak bulunmuştur. 1997 yılında yapılan çalışmada ise egzema sıklığı %3 olarak tespit edilmiş olup bu fark ilimizde egzema sıklığının arttığını göstermekle birlikte daha önce yapılan çalışmada örneklem sayısının az olması ve anketlerin değerlendirilmesindeki farklılıklar da rol oynamış olabilir.

Demir ve arkadaşlarının¹¹⁴ yaptığı çalışmada atopik Egzema sıklığı 1992, 1997, ve 2002 yıllarında sırası ile %4.0, %4.3 ve %1.8 olarak bulunmuştur. İzmir’de %13.6¹⁹, Samsun’da %12.8²², Edirne’de %0.9¹¹⁷ olarak bulunmuştur.

ISAAC Çalışmasında Atopik egzemanın 12 aylık prevalansı’na bakıldığında farklı ülkelerde farklı sıklıklarda olup 60 kattan daha fazla fark görülmektedir. (%0.3-20.5) (Şekil II).

Yapılan çalışmalar egzema prevalansında artış olduğunu göstermektedir¹²⁰⁻¹²¹. Danimarkadan Schultz Larsen¹²⁰ ikizler üzerinde yaptığı çalışmada egzema sıklığının %3’ten 12’ye yükseldiğini , İsviçreden bir çalışmada 1979’da %7 olan sıklığın 1991 yılında %18’e yükseldiği tespit edildi¹²². Amerika Birleşik Devletleri’nden bir çalışmada 5-9 yaş arası okul çocuklarında egzema sıklığı %17 olarak bulunmuştur¹²³.

Japonyadan yapılan bir çalışmada çevresel ve genetik faktörler kontrol altına alınsa bile sıcak iklimlerde yaşayanlarda soğuk iklimde yaşayanlara göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir¹²⁴.

10-4 Çalışmaya katılan öğrencilerin allerjik hastalıklar için risk faktörlerinin değerlendirilmesi

10-4 .1 Cinsiyet

Bu çalışmada cinsiyete göre allerjik hastalıkların görülme sıklığı karşılaştırıldığında astım görülmesi yönünden cinsiyetler arası farklılık önemsiz idi, ancak allerjik rinit ve egzema yönünden cinsiyetler arası farklılık önemli olduğu ($p<0.05$), kız çocuklarında erkek çocuklarına göre allerjik rinit ve egzemanın daha sık

görüldüğü saptandı. Bununla birlikte epidemiyolojik çalışmalar çocuklarda, erkek cinsiyetin, astım için bir risk faktörü olduğu yönündedir¹. Bazı çalışmalarda 14 yaşından önce erkek çocuklarında astım sıklığının kız çocuklarından 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir^{31,32}. Bununla birlikte yaş arttıkça cinsiyetler arasındaki bu fark giderek azalmaktadır¹. Erkek çocuklarında daha sık astım görülmesinin, kız çocuklarında akciğerlerin gelişiminin daha hızlı olması³³ ve hormonal faktörlerin³⁴ rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte erkek çocuklarında astım infansi döneminde başlar³⁵ ve puberte döneminde kaybolurken kız çocuklarında semptomlar puberte döneminde başlar³⁶ ve hastalık daha ciddi seyree³⁷.

Bizim çalışmamızda olduğu gibi, ilimizde Yıldırım⁴ ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, Saraçlar¹⁷ ve arkadaşlarının Ankara'da yaşayan çocuklarda yaptıkları çalışma ve Akubaisy⁵⁵ ve arkadaşlarının İran'da yaptıkları çalışmada erkek cinsiyet astım için bir risk faktörü olarak bulunamamış.

Mısırlıoğlu ve arkadaşları¹²⁵ yaptıkları retrospektif bir çalışmada alerjik rinit için cinsiyet açısından anlamlı bir istatitksel fark saptayamamışlar. Buna karşın İstanbul'dan yapılan bir araştırmada bizim çalışmamızda olduğu gibi erkek cinsiyet alerjik rinit için koruyucu bir faktör olarak bulunmuş⁶⁶.

10-4.2 Sosyoekonomik durum

Son yıllarda özellikle sanayileşmiş bölgelerde çocukluk çağı astımı ve allerjik hastalıklarda ki rahatsız edici boyuttaki artışın, sadece genetik faktörler yada tanı olanaklarındaki yileşme ile açıklanmasının pek mümkün olmadığı vurgulanmakta çevresel faktörlerin ve artan sosyoekonomik durumla birlikte kentsel yaşam tarzının önemli rol oynadığı düşünülmektedir⁶. Bu artışla ilgili olarak yapılan ilginç açıklamalardan birisi 1989 yılında David Strachan'a⁶² aitti: “ Son yüzyılda giderek ailelerin küçülmesi, ev içi konforundaki iyileşme ve kişisel temizlik standartlarında artma, ailedeki genç bireyler arasındaki çapraz inefeksiyonları azaltmıştır. Bu durum atopik hastalıklarda artışa neden olabilir.” Bu düşünce hijyen hipotezi olarak adlandırıldı. Daha sonra yapılan epidemiyolojik araştırmalarla da doğrulanmıştır⁶³⁻⁶⁵. Bununla birlikte sosyoekonomik durumu daha iyi olan ailelerde alerjik hastalıkların daha çok görüldüğünü destekleyen çalışmaların^{126,127} yanı sıra ilişki bulunamadığı^{66,18}

yada tam tersi düşük sosyoekonomik düzeyde daha yaygın^{60,128-131} olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.

Türkiyede yapılan çalışmalarda da benzer şekilde çeliikili raporlar var. Ankara⁶⁶, İstanbul¹⁸ ve 1997 yılında Edirne’de¹¹⁷ yapılan çalışmalarda ekonomik düzey ile allerjik hastalık arasında bir ilişki bulunamazken, Eskişehir ilinde yapılan prevalans çalışmasında sosyoekonomik düzeyin yüksek oluşu, astım için bir risk faktörü olarak bulunmuş¹³².

Bizim çalışmamızda, sosyoekonomik duruma göre allerjik hastalık görülme sıklığı incelendiğinde; Astım ve allerjik rinit görülme sıklığı yönünden sosyoekonomik durumu iyi ile orta ve iyi ile kötü arasında fark bulunurken ($p < 0.01$) orta ve kötü arasında fark yoktur ($p > 0.01$) (Tablo13). Sosyo ekonomik durumu iyi olanlarda astım ve allerjik rinit görülme sıklığı daha fazla idi. Sosyoekonomik duruma göre egzema görülme sıklığı incelendiğinde farklılık anlamsız bulunmuştur ($p > 0.01$). (Tablo 13)

İlimizde daha önce Yıldırım⁴ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada allerjik hastalık ve sosyoekonomik düzey arasında bir ilişki saptanamamış.

Hamam böceği ve ev tozu akarlarına maruziyet, nem oranı, diet gibi farklı sosyoekonomik düzeylerin beraberinde getirebileceği farklı risk faktörleri olabileceğinden daha sağlıklı yorumlar yapılabilmesi için bu tip risk faktörlerininde göz önünde tutan daha detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu tip çalışmaların karşılaştırılabilmesi için sosyoekonomik düzey sınıflamasının standardize edilmesi gerekir. Biz Sivas’taki mahalleleri gelişmişlik düzeyine göre ayıran bir çalışmayı esas alarak bu çalışmayı yürüttük, aylık gelir, evde yaşayan kişi sayısı, ısınma sistemi gibi farklı parametrelerde bakılabilir.

10-4 .3 Obesite

Allerjik hastalıklar ve obesitenin son yıllarda prevalanslarındaki artış obes kişilerde astım için artmış bir risk faktörü olabileceği spekülasyonunu doğurmuştur^{50,51}. Bu birliktelik için bir çok mekanizma ortaya konmuştur; Obesitenin mekanik etkisi ve immünolojik koerelasyon, her iki hastalık için ortak genetik temel, sedanter yaşam, diet alışkanlıkları gibi^{1,52}. Bu konu ile ilgili erişkinlerde bir çok çalışma olmakla birlikte çocukluk yaş grubunda yalnızca birkaç

çalışma yapılmıştır. Von Mutius ve arkadaşları⁵³ astım ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında pozitif bir ilişki buldular. Tucson⁵⁴ ve arkadaşları çalışmasında, obes yada fazla kilolu 6-11 yaş arası kız çocuklarında astım için 7 kat artmış bir risk olduğunu buldular.

Bu çalışmada VKİ ve allerjik hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Vignola ve arkadaşlarının¹³³ 2005 yılında İtalya'dan yaptıkları bir araştırmada bizim çalışmamızla paralel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadılar.

10-4 .4 Genetik

Allerjik hastalıkların bazı ailelerde daha sık görülmesi astım için genetik bir geçiş olabileceği hipotezini ortaya koymuş ve daha sonra yapılan çalışmalar bu hipotezi desteklemiştir¹. Birinci derece akraba çalışmalarında^{134,135}, ikiz çalışmalarında^{136,137} ve yapılan gen analizlerinde¹³⁸ allerjik hastalıklar için bir risk faktörü olarak genetik bir komponent olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da Tablo 16-17 ve 18'de görüldüğü gibi hem anne-baba akraba olan çocuklarda olamayanlara göre allerjik hastalık gelişme riski fazlaydı ve hem de birinci derece akrabalarında allerjik hastalık bulunan çocuklar bulunmayanlara göre daha yüksek bir riske sahipti. Bununla birlikte, ailesel özellikler genetik yatkınlıkla ilgili alabileceği gibi, aile bireylerinin aynı ortamı paylaşması sanucunda benzer çevre faktörlerinden etkilenmesiyle de ilgili olabilir.

1999 yılında Almanya'da yaşaya 9-11 yaş grubu Türk göçmen çocukları ile Alman çocuklarını karşılaştıran bir çalışmada, kümülatif astım prevalansı Türk çocuklarında %5.3, Alman çocuklarında %9.4, Son 12 aydaki vizing prevalansı ise sırası ile %8.6 ve %17.0 olarak bulunmuştur. Ayrıca atopi prevalansıda Türk çocuklarında Alman çocuklarına göre belirgin düşük bulunmuştur. Çeşitli faktörlerin bu prevalans üzerine etkisinin analiz edilmesinden sonra Türk etnik kökeninin bu hastalıkların gelişim riskini azalttığı bulunmuştur¹³⁹.

10-4 .5 Anne sütü

Astımın etyolojisinde anne sütü almanın rolünü araştıran bir çok çalışma yapılmış ve sonuçta bazı çalışmalarda pozitif bazı çalışmalarda negatif bir ilişki tespit edilmiş, bazı çalışmalarda ise anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.⁵⁵⁻⁵⁷ Anne

sütü ile maternal antikorlar ile makrofaj ve lökositler gibi bazı hücrelerin bebeğe geçtiği ve böylece alt solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir.

Bununla birlikte aynı zamanda anne sütü alımı inek sütü, yumurta gibi bazı maternal antijenlerin ve maternal IgE ve sensitize lenfositlerin bebeğe geçişine neden olabilir¹.

Bir çok çalışma da anne sütünü almanın erken dönemde vizing gelişmesine karşı koruyucu olduğunu gösterilmiştir⁵⁷⁻⁵⁹. Wright ve arkadaşları⁶⁰ 4 ay veya daha fazla yalnızca anne sütü alan çocuklarda 2 yıllık takipte rekürren vizing prevelansında anlamlı bir azalma olduğunu buldular. Bununla birlikte aynı çalışmada çocuklar 6 yaşlarına kadar takip edildiklerinde astımlı annelerin atopik çocukları için artmış bir risk buldular.

Ankara bölgesinde yapılan çalışmada astım ve anne sütü alımı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir¹¹⁴. Bizim çalışmamızda da allerjik hastalık gelişmesi riski yönünden anne sütü alan bireyler almayanlarla karşılaştırıldığında farklılık anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 20).

10-4 .5 Sigara

Intrauterin dönemde⁷¹ ve cocukluk yaş grubunda sigaraya maruziyetin özellikle astım olmak üzere allerjik hastalıklarla ilişkisi bir çok epidemiyolojik çalışmaya konu olmuştur¹⁴⁰⁻¹⁴². Yapılan çalışmalar sigaraya maruziyetin astım gelişimi için bir risk faktörü olduğu ve ayrıca astımlı çocuklarda atakların sıklığını ve ciddiyetini arttırdığını göstermiştir⁶⁸⁻⁶⁹⁻⁷⁰. İn utero sigara ürünlerine maruziyet erken infansi döneminde vizing gelişimi için bir risk faktörüdür⁷¹. Ailesinde sigara içilen astımlı çocuklar daha sık astım ataklarına ve daha ciddi semptomlara sahiptirler.Yapılan bir çalışmada ailenin sigarayı azaltması ile astım ciddiyetinin azaldığı tespit edilmiştir¹⁴³.

Bizim çalışmamızda da ailede sigara içilmesi astım ve allerjik rinit gelişimi için bir risk faktörü olarak saptandı.

11. SONUÇLAR

Sivas il merkezinde yaşları 7-14 arası değişen 2978 ilköğretim çağı cocuğunda yapılan allerjik hastalık prevalansını ve bu hastalıklar için risk faktörlerini araştırmayı amaçlayan çalışmamızın sonuçları aşağıda özetlenmiştir.:

1. İlimizde çocukluk yaş grubunda astım sıklığı %11.8, doktor tanılı astım sıklığı %3.6, yaşam boyu vizing sıklığı %29.7, son 12 ayda vizing sıklığı ise %13.1 olarak saptandı.
2. Alerjik rinit sıklığı %10.2, doktor tanılı rinit sıklığı ise %8.3, egzema sıklığı %10.1, doktor tanılı egzema sıklığı ise %6.9 olarak saptandı.
3. 1997 yılında yapılan çalışma ile karşılaştırıldığında hem astım, he allerjik rinit ve hem de egzema sıklığında artış olduğu görüldü
4. Birinci derece akrabalarında allerjik hastalık bulunması, anne-baba arasında akrabalık olması ve sigaraya maruziyet, sosyoekonomik durumun kötü olması allerjik hastalık gelişimi için bir risk faktörü olarak saptandı.
5. Doğum şekli, obesite ve anne sütü alımının astım ve allerjik rinit gelişimi ile bir ilişkisi olmadığı saptandı.
6. Bu çalışmada cinsiyete göre allerjik hastalıkların görülme sıklığı karşılaştırıldığında astım görülmesi yönünden cinsiyetler arası farklılık önemsiz idi, ancak allerjik rinit ve egzema yönünden cinsiyetler arası farklılık önemli olduğu ($p<0.05$), kız çocuklarında erkek çocuklarına göre allerjik rinit ve egzemanın daha sık görüldüğü saptandı.

12. KAYNAKLAR

1. Adkinson NF, Yunginer JW, Buse WW et al. Middleton's Allergy Principles and Practice. In: Tang EA, Wiesch DG, Samet JM, (eds): Epidemiology of Asthma and Allergic Disease. 6th ed. Philadelphia: 2003: 2; 1127-1162
2. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. In: Donald YM, (eds): Allergic Disorders. 17th ed. Philadelphia:wb saunders, 2003:743-780
3. Asher M, Stewart W, World Wide variations in the prevalence asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir J 1998; 12: 315-335
4. Yıldırım M, Törel-Ergür A, Saraçlar Y, ve ark, Sivas İl Merkezinde Allerjik Hastalıkların prevalansı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2002; 45: 226-232
5. Johansson SGO, Hpurihane JOB, Bousquet J, et al. Position paper. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature taskforce. Allergy 2001; 56: 813-24
6. Karakaya G, Kalyoncu AF. Astım ve eşlik eden durumlar, 1. Baskı Ankara, 2004; 25-31
7. Kjelman NIM, Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family. Acta Pediatr Scand 1977; 66:465-71
8. Mygind N, Dahl R, Pedersen S, et al.Essential Allergy. Second Edition Blackwell Science Editorial Offices 1996:12
9. Wiesch DG, Samet JM, Epidemiology and natural history of asthma. In: Middleton E, Reed CE (eds): Allergy: Principles and practice Part II. 1998; 799
10. European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks and use of asthma medication in ECRHS. Eur Res J 1996; 9: 687-95
11. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of symptoms os asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998; 351: 1225-32

12. Asher MI, Keil U, Anderson HU, International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods Eur Respir J 1995; 8 (3): 48
13. ISAAC steering committee. Phase II Modules of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Münster, 1998
14. Beasley R, Elwood P, Asher I, International Patterns of the Prevalence Of pediatric asthma The ISAAC program, Pediatr Clin N Am 2003; 50: 539-553
15. Aberg N, Engstrom I, Lindberg U. Allergic diseases in Swedish children . Acta Pediatr Scand 1989; 78: 246-252
16. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, KarakocaY, et al. Prevalence of childhood asthma and allergic disease in Ankara, Turkey, Allergy 1994; 49: 485-8
17. Saraclar Y, Sekerel BE, Kalayci O, et al. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. Respir Med. 1998 Feb;92(2):203-7
18. Öneş Ü, Sapan N, Somer A, ve ark. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey. Allergy, 1997; 52: 570-575
19. Karaman O, Türkmen M, Uzuner N. Allergic Disease Prevalence in Izmir. Allergy; 52 (6): 689-90
20. Sapan N. Prevalence of Allergic Diseases in School Children in Bursa. Uludağ Univ Tıp Fak Derg 1994; 21: 165-9.
21. Altıntaş D, Güneşer S, Alarşlan N, et al. Prevalence of childhood asthma and allergic disease in Adana, Allergy 1996; 31:126
22. Küçükködük S, Aydın M, Çetinkaya F, et al. The Prevalence of Asthma and Other Allergic Disease in a Province of Turkey. Turk J Pediatr 1996, 38 (2). 149-53.
23. Çakır M, Çetinkaya F, Öztürk F, ve ark, Samsun ilindeki çocuklarda Astım bronşiale ve alerjik hastalıkların sıklığı, VII. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, 1997; 2-5 Kasım, Bursa
24. Tomaç N, Acun C, Demirel F, ve ark, Zonguldak ilinde astım ve diğer alerjik hastalıkların prevalansı ve bazı risk faktörlerinin araştırılması (Özet P52). X.Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, 2002; 24-27 Eylül, Adana

25. Turктаş I, Selçuk ZT, Kalyoncu AH, Prevalence of Asthma-Associated Symptoms in Turkish Children, Turk J Pediatr. 2001 Jan-Mar; 43(1): 1-11
26. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health. National Hearth, Lung, and Blood Institute. Publication No: 02-3659, Revised 2002.
27. Nadel .TA, Busse WW: Asthma. Am.T Respir Crit Care Med 1998; 157: 130-138
28. Kaliner MA: Pathogenesis of Asthma. In: Fleisher TA ,Schwatz BD, Shearer WT, Strober W (Eds.). Clinical Immunology Principles and Practice.4th ed. St Louis: Mosby: 1996:909-923
29. H. Türктаş, İ. Türктаş: Astma 1. baskı. Ankara: Bozkır matbaacılık, 1998: 5-141
30. Lemanske RF Jr, Gren CG: Asthma in infancy and childhood. In Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al. (Eds): Allergy : Principles and Practice ed 5, St Louis, 1998: 877
31. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT, Social and familial factors in the development of early childhood asthma, Pediatrics 1985; 75:859
32. Schachter EN, Doyle CA, Beck GJ, A prospective study of asthma in a rural community, Chest 1984; 85: 623
33. Torday JS, Nielsen HC, Fencel M, et al. Sex differences in fetal lung maturation. Am Rev Respir Dis 1981;123:205-208.
34. Balzano G, Fuschillo S, Melillo G, Asthma and sex hormones, Allergy 2001; 56: 13
35. Durwood BJ. Concomitant problems with asthma. Ala J Med Sci 1985;22:393-395.
36. Falliers CJ. Developmental and endocrine aspects of respiratory allergy. J Asthma 1981;18:17-21
37. Vergnenègre A, Antonini MT, Bonnaud F, et al. Comparison between late onset and childhood asthma. Allergol Immunopathol (Madr) 1992;20:190-196.

38. Mathison DA, Stevenson DO, Simon RA. Precipitating factors in asthma. Aspirin, sulfites and other drugs and chemicals. *Chest*, 1985; 87:51-53
39. Chan-Yeung M. Occupational Assessment of Asthma. *Chest*, 1982; 82:24-27 .
40. McFadden ER. Asthma: General features, pathogenesis, and pathophysiology. In: Fisman AP (ed), *Pulmonary Diseases and Disorders*. Second Edition. New York: McGraw-Hill, 1988:1295-310.
41. Ohman JL: Allergen immunotherapy in asthma: Evidence for efficacy. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84:133-40.
42. Kocabaş A: Bronşial Astım. Temel İç Hastalıklarında. İliçin G (Editör).I. baskı. Ankara:Güneş Kitabevi, 1996: 476-496
43. Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B: Family aggregation of pulmonary function measurements, *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:8.
44. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT: Social and familial factors in the development of early childhood asthma, *Pediatrics* 1985; 75:859
45. Duffy OL, Nicholas MG, Battistutta D, et al: Genetics of asthma and hay fever in Australian twins, *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1351.
46. Edfors-Lubs ML: Allergy in 7000 twin pairs, *Acta Allergo* 1971; 126:249.
47. Sears MR. Burrows B, Flanney EM et al: Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and apparently normal children. *N Eng J Med* 1991; 325:1067-1071
48. Miles EA, Warner JA, Jones AC, et al: Peripheral blood mononuclear cell proliferation responses in the first year of life in babies born of allergic parents. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 780-788
49. Nimmagadda SR, Evans R: Allergy: Etiology and epidemiology. *Pediatr Rev* 1999;20:111-115
50. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):897-909
51. Tantisira KG, Weiss ST, Complex interactions in complex traits: Obesity and asthma , *Thorax*, 2001: 56: 64

52. Corbo GM, Forastiere F, Rusconi F, et al. Dietary habits, life styles and respiratory symptoms in childhood *Epidemiol Prev.* 2005 Mar-Apr;29(2 Suppl):42-6.
53. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, et al. Relation of body mass index to asthma and atopy in children. The National Health and Nutrition Examination Study III, *Thorax* 2001; 56: 835
54. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Relation of two different subtypes of croup before age three to wheezing, atopy and pulmonary function during childhood: a prospective study, *Pediatrics* 2001; 107: 512
55. Al-Kubaisy W, Ali SH, Al-Thamiri D, Risk factors for asthma among primary school children in Baghdad, Iraq. *Saudi Med J.* 2005 Mar;26(3):460-6.
56. Rona RJ, Smeeton NC, Bustos P The early origins hypothesis with an emphasis on growth rate in the first year of life and asthma: a prospective study in Chile. *Thorax.* 2005 Jul;60(7):549-54.
57. Mc Connachie Mk, Roghmann K. Breast feeding and maternal smoking as predictors of wheezing in children age 6 to 10 years. *Pediatr Pulmonol* 1986;2:260–8
58. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, et al. Relationship of infant feeding to recurrent wheezing at age 6 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:758–63
59. Kull I, Wickman M, Lilja G, et al. Breast feeding and allergic diseases in infants: a prospective birth cohort study *Archives of Disease in Childhood* 2002;87:478-481
60. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, et al. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001;56:192–7.
61. Kuyucu S, Kalaycı Ö: Astma ve Alerjik Hastalıklar. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18(6):671-811
62. Strachan DP, Hay fever hygiene and household size. *Br Med J* 1989; 299: 122-39
63. von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C ,et al. Skin test reactivity and hay fever in adolescence. *Br Med J* 1994; 308: 692-5
64. Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG. Family size, neonatal infection and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child* 1996; 74: 422-6

65. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, et al. The association of family size with atopy and atopic disease, *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 240-5
66. Ertem Vehid H, Irmak Özden Y, Öneş Ü, Allerjik rinit'li olgularda risk faktörlerinin incelenmesi, *İst. Tıp Fak. Mecmuası* 2000: 63:2
67. Cunnigham J, Dockery DW. Asthma and persistent wheeze in Philadelphia schoolchildren in 24 communities. *AMJ Public Health* 1996; 86: 1406-9
68. Oldigs M, Jorres R, Magnussen H. Acute effects of passive smoking on lung function and airway responsiveness in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.*1991; 10:123 –131
69. Rylander E, Pershagen G, Eriksson M, Bermann G. Parental smoking, urinary cotinine, and wheezing bronchitis in children. *Epidemiology.*1995; 6 :289 –293
70. Sherman CB, Tosteson TD, Tager IB, Speizer FE, Weiss ST. Early childhood predictors of asthma. *Am J Epidemiol.*1990; 132 :83 –95
71. Frank D Gilliland, Kiros Berhane, Rob McConnell, Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function, *Thorax* 2000;55:271-276
72. Evevard ML, Grenville F, Wall AF, et al: Tryptase and IgE Concentrations In The Respiratory Tract Of Infants With Acute Bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995; 72: 64-69
73. Molfino NA, Wright SC, Katz I, et al. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet* 1991; 338: 199-203.
74. Tunnicliffe WS, Burge PS, Ayres JG. Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet* 1994; 344: 1733- 1736.
75. Öneş Ü, Klinik Çocuk forumu, içinde Akçakaya N, *Astım* 2003; 3(4): 6-12
76. Sly MR. Asthma. In : *Nelson Textbook of Pediatrics.* Behrman RE, Kliegman RE, Nelson WE, Vaughan Ve. WB Saunders Company 1996;628-641

77. Akçakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcıoğlu Y, Çokuğraş H: latex allergy the incidence among turkish children with atopic disease and with neural tube defects. *Allergol Immunopathol* 1999;27:141-144
78. Miller S, Busse WW, Holgate ST. Cellular and Mediator mechanism of allergic inflammation. In Halgate ST, Church MK, Uchtenstein MI (eds). *Allergy* 2nd ed. london. Mosby International Int. Harcourt Pub Um 2001 ;337-52
79. Barnes P. Pathophysiology of allergic inflammation. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW (eds). *Allergy Vol ii* 5th ed. St louis Missouri, Mosby Year book Inc 1998;356-65
80. Ozalp I, Tuncer M. Asthma ve Allerjik Hastalıklar Katkı *Pediatric Dergisi* 1997;18:6
81. Bayındır Ü, Erkan F, Kalyoncu F, Mısırlıgil Z, Türkteş H: Ulusal astım tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1(Ek 1): 17-20
82. Karakaya G, Kalyoncu AF, Astım ve Eşlik Eden Durumlar, İçinde: Karaduman A, Boztepe G (eds), *Atopik Dermatit*. 1. baskı, Ankara 2004:209-218
83. Bieber T, Leung DYM (eds). *Atopic Dermatitis*. New York: Marcel Dekker, 2002.
84. Saraçlar Y, Yiğit S, Adalıoğlu G ve ark. Prevalance of allergic diseases and influencing factors in primary-school children. *J Asthma* 1997;34:23-30.
85. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Enünlü T ve ark. Prevalance of asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: Two cross-sectional studies, five years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:261-5.
86. Kalyoncu AF, Demir AU, Özçakar B ve ark. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol* 2001;29:264-71
87. Schultz-Larsen F, Haniffin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22:1-24.
88. Taylor B, Wadsworth M, Peckham C. Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939-45 war. *Lancet* 1984;2:1255-7

89. Odom RB, James WD, Berger TG. Atopic dermatitis, eczema, and noninfectious immunodeficiency disorders. In: Odom RB, James WD, Berger TG (eds). *Andrews' Diseases of the Skin*. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2000:69-94.
90. Samochocki Z, Paulochowska E, Zabielski S. Prognostic value of Hanifin and Rajka's feature sets in adult atopic dermatitis patients. *J Med* 2000;31:177-82.
91. Mısırlıgil Z: Allerjik Hastalıklar, İçinde: Bavbek S (Eds) I. Baskı AntıpA.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları 2004: 137-170
92. Howart PH: ABC of allergy: pathogenic mecanisms- a rationalbasis for treatment, *BMJ* 1998; 316:758
93. Adkinson NF, Yunginer JW, Buse WW et al. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. In: In: Howart HP, (eds): *Allergic and Nonallergic Disease*. 17th ed. Philadelphia:wb saunders, 2003:1391-1405
94. Bosquet J, van Cauwenberge PB, Khaltaev N, et al: Allergic Rhinitis and its Impact of Asthma: ARIA workshop report, *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S147
95. Gert van Wijk R, Nasal Hyperreactivity: its patogenesis and clinical significance,*Clin Exp Allergy* 1991; 2:11
96. Karakaya G, Kalyoncu AF, Astım ve Eşlik Eden Durumlar, İçinde: Astım ve göz hastalıkları (eds), 1. Baskı, Ankara 2004:218-226
97. Juniper EF, Guyatt GR, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: Development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*1994;93:413-21.
98. Bielory I. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: Ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol*2000;106:1019-32.
99. Friedlaender MR. Current concepts in ocular allergy. *Ann Allergy* 1991;67:5-13.
100. Marrache F, Brunet D, Frandeboeuf J ve ark. The role of ocular manifestations in childhood allergy syndromes. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1978;18:151-5.
101. Donshik PC, Ehlers WHO The contact lens patient and the ocular allergies. *Int Ophthalmol Clin* 1991;31:138-45.

102. Palmares], Delgado L. Ocular Allergy. Medisa Ltd., 2002:42-4.
103. Abelson MB, Paradis A, George MA ve ark. The effects of vasocon-A in the allergen challenge model of acute conjunctivitis. Arch Ophthalmol 1990;108:520-4.
104. Spector SL, Raizman MB. Conjunctivitis medicamentosa. J Allergy Clin Immunol 1994;94:134-6.
105. Bonini S, Schiavone M, Bonini S ve ark. Efficacy of lodoxamide eye drops on mast cells and eosinophils after allergen challenge in allergic conjunctivitis. Ophthalmology 1997;104:849-53.
106. Verstappen AA, Smith, Rosenthal A. A double-masked efficacy and safety evaluation of lodoxamide 0.1% ophthalmic solution versus opticrom 2%. A multicenter study in patients with allergic eye disorders. Alcon Report 1988:008:34350;1287.
107. Howes JE Loteprednol etabonate: A review of ophthalmic clinical studies. Pharmazie 2000;55:178-83
108. Whitcup SM, Chan CC, Leyo DA ve ark. Topical cyclosporine inhibits mast cell mediated conjunctivitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37:2686-93.
109. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. Immunol Today 1992;13:136-42.
110. İrkeç M, Bozkurt B. Epithelial cells in ocular allergy. CUIT Allergy Asthma Rep 2003;3:352-7.
111. Köktürk O, Türkteş H, Amber Z. Türk Doktorlarının Bronşail Astma Tanı ve Tedavisine Yaklaşımı. Solunum Hastalıkları 1996; 7:535-546
112. Özkaragöz K, Çakın F, Atopik Children in Turkey. Ann Allergy 1969; 27: 13-17
113. Türkteş H, Türkteş İ. Astma. 1 baskı. Bozkır matbaacılık. Ankara 1998; 5-12
114. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, et al. Asthma and allergic Disease IN Schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15: 531-38

115. Selçuk ST, Çağlar T, Enünlü T, et al. The Prevalence of Allergic Diseases in Primary School Children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 262-69
116. Metintaş S, Ozdemir N. Prevalence of Wheezing, Allergic Disease and Asthma Among School Children in Eskişehir, Turkey. American Thoracic Society 1996 International Congress, May 10-15. New Orleans, USA. *Am J Respir Crit Med* 1996; 153 (suppl 2/2): 857.
117. Tanaç R, Kurugöl Z, Demir E, ve ark. Ege bölgesinde 10-17 yaş grubu okul çocuklarında alerjik hastalıkların prevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg* 1996; 39:77-85
118. Kalaycı O, Saraçlar R, Şekerel BE, et al. Prevalence of asthma symptoms among Turkish Cypriot school children. *Turk J Ped* 1999; 41:413-20
119. Von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, et al. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany, *Lancet* 1998; 351(9106): 862
- 120.** Schultz Larsen F. Atopik Dermatitis: a genetic epidemiologic study in a population-based twin sample, *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 719-723
- 121.** Schultz Larsen F, Diepgen T, Svensson A: The Occurrence of Atopik Dermatitis in North Europe: an international questionnaire study, *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 760-4
- 122.** Aberg N, Hesselmar B, Aberg B, et al. Increase of Asthma, Allergic Rhinitis and Eczema in Swedish School Children between 1979 and 1991, *Clin Exp Allergy* 1995; 25:815-9
- 123.** Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ, et al. The prevalence of atopik dermatitis in Oregon schoolchildren, *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 649-55
- 124.** Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, et al. The prevalence of childhood atopik eczema in general population, *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:35-9
125. Mısırlıoğlu ED, Cengizlier R, Perennial ve mevsimsel alerjik rinitli çocukların değerlendirilmesi, *Astım Alerji İmmünoloji*, 2003; 1(1):11-6

126. Joyce M, Lindia J, Nevin W. Effect of economic status on the house dust mite avoidance measures in asthmatic children. *Annals of Allergy* 1993; 71: 128-132
127. Keeley DJ, Nail P, Galliva S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean Children. *Thorax* 1991; 46: 549-553
128. Goh TYT, Chew FT, Lee BW. Prevalence and severity of asthma, rhinitis and eczema in Singapore schoolchildren. *Arch Dis Child* 1996; 74: 131-5
129. Christiansen S, Stephen M, Koziol J. Exposure and sensitization to environmental allergen of predominantly Hispanic children with asthma in San Diego's inner city. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 288-294
130. Martinez F, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics*. 1992; 89: 21-26
131. Halfon N, Newacheck P. Childhood asthma and poverty. Differential impacts and utilization of health services. *Pediatrics*. 1993: 56-61
132. Koçak AK, Bor Ö, Özdemir M, ve ark. Eskişehir'deki ilkökullü çocuklarında atopik hastalıkların prevalansı ve etki eden faktörler. *Türk Pediatri Arşivi*. 2000; 2: 108-115
133. Vignolo M, Silvestri M, Parodi A, et al. Relationship between body mass index and asthma characteristics in a group of Italian children and adolescents. *J Asthma*. 2005 Apr;42(3):185-9.
134. Longo G, Strinati R, Poli F, et al. Genetic factor in nonspecific bronchial hyperreactivity: an epidemiologic study, *Am J Dis Child* 1987; 141:331
135. Higgins M, Keller J, Familial occurrence of chronic respiratory disease and familial resemblance in ventilatory capacity, *J Chronic Dis* 1975; 28:239
136. Redline S, Tishler PV, Lewitter FI, et al. Assessment of genetic and nongenetic influences on pulmonary function: a twin study, *Am Rev Respir* 1987; 135: 217
137. Hopp RJ, Bewtra AK, Watt GD, et al. Genetic analysis of allergic disease in twins, *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 265

138. Cokson WOCM, Young RP, Sandford AJ, et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q, *Lancet* 1992; 340: 381
139. Kebesch M, Schaal W, Nicolai T, et al. Prevalence of asthma and atopy in Turkish children living in Germany. *Eur Respir J* 1999; 49(12): 1205-10
140. Ehrlich R, Kattan M, Godbold J, et al. Childhood asthma and passive smoking. Urinary cotinine as a biomarker of exposure. *Am Rev Respir Dis.*1992; 145 :594 – 599
141. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Child day care, smoking by caregivers, and lower respiratory tract illness in the first 3 years of life. *Group Health Medical Associates. Pediatrics.*1993; 91 :885 –892
142. Krzyzanowski M, Quackenboss JJ, Lebowitz MD. Chronic respiratory effects of indoor formaldehyde exposure. *Environ Res.*1990; 52 :117 –125
143. Murray AB, Morrison BJ. The decrease in severity of asthma in children of parents who smoke since the parents have been exposing them to less cigarette smoke. *J Allergy Clin Immunol.* 1993 Jan;91(1 Pt 1):102-10.