

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A.D.

PROF. DR. SEVİM KARAASLAN  
ANABİLİM DALI BAŞKANI

129600

**ASTIMLI HASTALARIMIZIN  
KLİNİK ve LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ  
ve BUNLARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

129600

UZMANLIK TEZİ  
DR. HASAN ALİ YÜKSEKKAYA

TEZ DANIŞMANI  
YRD. DOÇ. DR. İSMAİL REİSLİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON

KONYA-2003

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2-1 ASTİM EPİDEMİYOLOJİSİ	5
2-2 ASTİM FİZYOLOGİSİ	7
2-2-A İMMÜN YANITIN GELİŞİMİ	8
2-2 B ERKEN VE GEÇ ASTMATİK YANIT	10
2-3 PREDİSPOZAN FAKTÖRLER	13
2-3-A ASTİMDE GENETİK FAKTÖRLER	13
2-3-B ÇEVRESEL FAKTÖRLER	16
2-3-B-1-ENFEKSİYONLAR	16
2-3-B-2-SİGARA	17
2-3-B-3-HAVA KİRLİLİĞİ	18
2-3-B-4-AŞILAR	19
2-3-B-4-A-KIZAMIK	19
2-3-B-4-B-DTP(DİFTERİ, TETANOZ, BOĞMACA)	19
2-3-B-4-C-BCG (TÜBERKÜLOZ)	19
2-3-B-5-BESLENME	20
2-3-B-5-A-İNEK SÜTÜ	20
2-3-B-5-B-ANNE SÜTÜ	20
2-3-B-6-ALLERJENLER	21
2-3-B-6-A-AKARLAR	23
2-3-B-6-B-POLENLER	24
2-3-B-6-C-HAYVAN TÜYÜ VE EPİTEL	25
2-3-B-6-D-MANTARLAR	25
3- MATERYAL-METOD	27
4- BULGULAR	30
4-A-BULGULARIN ÖZETİ	48
5-TARTIŞMA	50
6- ÖZET	62
7- SUMMARY	64
8- KAYNAKLAR	65
9- TEŞEKKÜR	76

## KISALTMALAR

APC	: Antijen sunan hücre
B.Germanica	: Alman hamamböceği
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BHR	: Bronşiyal hiperreaktivite
Can-f	: Canis familiaris
CCR	: Amino ucunda ilk iki sisteini komşu kemokin reseptörü
CD4	: Yardımcı T hücre
CD8	: Sitotoksik T hücre
Dp	: Dermothophagoides pteronissinus
Df	: Dermothophagoides farinea
ECP	: Eozinofilik katyonik protein
EPO	: Eozinofil peroksidaz
Fel-d	: Felix domesticus
FcεRI	: Yüksek affiniteli IgE reseptörüne
GM-CSF	: Granülosit makrofaj-koloni uyarıcı faktör
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule
IFN-γ	: İnterferon gamma
Ig A	: İmmünglobulin A
Ig M	: İmmünglobulin M
IL	: İnterlökin
IgE	: İmmünglobulin E
ISAAC	: Uluslararası Çocukluk Çağında Astım ve Allerjik Hastalıklar Çalışması
kDa	: Kilo Dalton
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LFA	: Leukocyte function-associated antigen-
MBP	: Major basic protein
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NK	: Negatif kontrolün
O3	: Ozon
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PG	: Prostaglandinler
PHL	: Proksimal havayolu lavajı
PK	: Pozitif kontrol
RANTES	: Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and secreted
SO2	: Sülfür dioksit
TGF	: Transforming growth faktör-
Th	: Yardımcı T hücre
TNF-β	: Tümör nekroz faktör beta
VCAM	: Vascular Cell Adhesion Molecule

## 1- GİRİŞ ve AMAÇ

Astım, dünyada en sık rastlanan kronik hastalıklardan birisi olup, başta çocukluk çağı olmak üzere her yaş grubunda önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Son 20-30 yılda çocuk ve genç erişkinlerde astım sıklığında artış (1) meydana gelmiş ve doktor tanılı astım oranı %4'den %7-10'a yükselmiştir. Özellikle yaşam koşulları iyi toplumlarda belirginleşen astım sıklığında artış ile birlikte, hastalığın gelişiminde etkili olabilecek yeni faktörlerin araştırılması gündeme gelmiştir.

Astımın patogeneğinde genetik yatkınlık ve viral enfeksiyonlar, inhaler allerjenler, hava kirliliği ve sigara dumanı gibi birçok çevresel faktör rol oynar. Genetik faktörlerin rolü tam olarak belirlenememekle birlikte astım patogeneğinde önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Atopi, çevresel allerjenlere karşı spesifik IgE sentez edilmesine genetik yatkınlık olup, astımın oluşumu ve kalıcılığında en önemli etkenlerden birisidir. Toplumun % 20-40'ı atopiktir. Atopi ve allerjik olmaya eğilim astım gelişiminde en önemli belirleyici faktörlerden biri olarak kabul edilir. Atopi gelişimine katkıda bulunan herhangi bir faktör astım gelişiminde can alıcı rol oynar (2). Atopik kişilerde astım riski nonatopiklere göre 10-20 kat daha fazladır. Genel popülasyonda astım % 5-10 oranında görülürken, ebeveynlerden biri, özellikle anne astımlı ise doğacak bebekte astım görülme olasılığı % 20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisi de astımlı ise bu oran % 50'nin üzerine çıkmaktadır (3).

Bir çok araştırmacı tarafından allerjik duyarlanmada çevresel faktörlerin rolünün de olduğu belirtilmiş ve en az genetik faktörler kadar astım patogeneğinde önemli oldukları kabul edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar atopinin çocukluk çağı astımında en önemli risk faktörü olduğunu göstermiştir (4). Erken çocukluk çağında allerjik duyarlanmanın olduğu çocuklarda astım gelişme riskinin daha sonradan duyarlanma gelişen çocuklardan yüksek olduğu saptanmıştır (2,4). Çocuklardaki astım şiddetinin ve prevalans artışının, özellikle artan ev içi allerjenlere maruziyetle ilgili olduğu gösterilmiştir (4). Şehir merkezi ve kırsal kesimde yaşayan okul çocuklarında allerjik duyarlılıkta prevalans farklılıkları saptanmış, çevresel faktörlerin allerjik duyarlanmada rolü olduğu gösterilmiştir (5). Diğer yandan çevresel faktörlerin, özellikle şehirlerdeki hava kirliliğinin astım ve allerjik

hastalıkların prevalansındaki artışla ilişkisi olduğuna dair deliller olmasına rağmen altta yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılammıştır (6).

Bu çalışma;

1) Konya ve çevre illerden kliniğimize başvuran astımlı çocuklarda;

a) Klinik ve laboratuvar özellikleri gözden geçirmek

b) Astıma neden olabilecek ailevi ve çevresel faktörleri belirlemek amacıyla planlanmıştır.

2) Böylece Konya ve çevresinde yaşayan astımlı çocukların hastalıklarının meydana gelmesine katkıda bulunan faktörlerin ortaya konması ve Türkiye'nin diğer bölgelerindeki çalışmalarla karşılaştırılarak bölgesel özelliklerimizin belirlenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

Astım; tekrarlayıcı ve geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu ve havayolu mukozasının eozinofil ve lenfositlerce infiltrasyonu ile karakterize kompleks ve heterojen bir hastalıktır (7). Klinik olarak değişik uyarılara karşı artmış havayolu cevaplılığı sonucu, kendiliğinden veya tedaviyle iyileşen, tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük atakları ile karakterizedir (8).

Astım kelimesi Yunanca'da "zorlu üfleme" kökünden türetilmiştir. Hipokratın artritli hastalarda nefes darlığı olduğunu belirttiğine dair bilgiler vardır, ancak ilk ayrıntılı bilgiler Galen ve Aretaeus tarafından ortaya konmuştur. Astım hakkında ilk kitap 1698 yılında Sir John Floyer tarafından yazılmış, 1769 yılında John Millar çocuklarda astımı tanımlamıştır. Ondokuzuncu yüzyılda yapılan çalışmalarla astımın hava yolu düz kaslarının kasılması sonucu oluştuğu kabul edilmiş, fakat etyoloji belirlenememiştir. 1864 yılında astım, Salter tarafından ekstresek ve intresek astım olarak ikiye ayrılmış, bronş ağacını doğrudan etkileyenler ekstresek, sinirsel yolla dolaylı olarak etkileyenler ise intresek faktörler olarak tanımlanmıştır. Bu yüzyılın başında astım önceden duyarlanma oluşmuş çeşitli maddelere karşı gelişen pulmoner cevap olarak nitelenmiştir (9). Son 20 yılda astımın patofizyoloji, immünoloji ve farmakolojisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen hastalık hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Doku patolojisine ait görünümleri benzer olmakla birlikte astım klinik olarak farklı gruplara ayrılabilir: Allerjik (atopik, ekstresek ) ve nonallerjik (nonatopik, intresek). Atopik olsun yada olmasın astımın tüm formları solunum yollarında eozinofillerden, mast hücrelerinden ve aktive olmuş T lenfositlerden zengin bir inflamasyon ile birliktedir (10,11). Allerjenle temas havayolu inflamasyonu ve artmış havayolu duyarlılığı ile sonuçlanırken, allerjenden sakınma bu olayları geri döndürmektedir (7,12).

Astımlı olmayanlarda allerjik hastalıklar %20-40 oranında görülürken, astımlı çocukların yaklaşık % 90'ı, astımlı erişkinlerin ise % 50'sinden fazlası allerjiktir. Nonatopik astımlı hastaların kendilerinde ve ailelerinde atopik hastalık (allerjik astım, atopik dermatit ve allerjik rinokonjonktivit) öyküsü yoktur. Ayrıca serum total IgE düzeyi normal sınırlar içindedir, cilt testlerinde allerjenlere karşı duyarlılık tespit

edilmez ve solunan havadaki allerjenlere karşı spesifik IgE antikorları saptanmaz. Bu hastaların yaşları, atopik astımlılara göre daha büyüktür, astım semptomları hayatın daha geç dönemlerinde ortaya çıkar ve daha ağır bir klinik tablo söz konudur. Viral solunum yolu enfeksiyonları ile de ilişkili olan nonatopik astımda egzersiz, psikolojik faktörler, iklim ve çevre faktörleri semptomları başlatabilir. Atopik olmayan astım, kadınlarda daha yaygın görülür ve kronik sinüzit, nazal polip ve aspirin duyarlılığı ile birlikteliği daha fazladır (11).

Herhangi bir yaşta astım başlayabilmekle birlikte, hastalığa sahip olanların %30'unda ilk semptomlar 1 yaş civarında ortaya çıkar. Astımlı çocukların % 80-90'ında ise 4-5 yaştan önce klinik belirtiler gözlenir (13). Süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışıltılı solunumu olan çocukların % 30-50'sinde geç çocukluk döneminde de astım semptomları devam etmektedir (12). Hastalığın seyir ve ağırlığını önceden belirlemek mümkün olmasa da astımlı çocuklarda prognoz genellikle iyidir. Gözlenen iyileşme kısmen yaş artışına paralel olarak meydana gelen havayolu çapındaki artışa bağlıdır. Astımlı olguların yaklaşık yarısında erişkin yaşlara ulaşmadan önce semptomlar ortadan kalkmaktadır (12).

Çocukluk çağında görülen nonatopik astımlı olguların, atopik astımlı çocuklara göre prognozu erişkin astımlıların tersine daha iyidir. Okul öncesi dönemde tekrarlayan hışıltısı olan çocukların astım semptomları olguların yarısında kaybolurken, diğer yarısının daha sonraki hayatlarında hışıltılı solunumları ısrarla devam etmektedir. Bunun nedeni tam olarak açıklanamasa da çevresel allerjenlerin önemli olduğu öne sürülmüştür. Fakat bu seyrin kişisel genetik predispozisyon veya çevresel maruziyeti bağlı olup olmadığı açık değildir (15). Astımlı çocuk olguların az bir kısmında ağır hastalık tablosu görülmekte; sık hastaneye yatış ve kronik steroid bağımlılığı ile karakterize olan bu grup hastaların % 95'inde ise astım erişkin yaşlarda da devam etmektedir.

Sonuç olarak okul çağı boyunca şiddetli astımı olan çocuklar, yetişkin yaşam ve 35 yaşına kadar da en şiddetli astmatiklerdir. Öte yandan hafif düzeyde ve sık atak geçirmeyen astımlı çocuklar ya erken dönem yetişkin hayatta hafif semptomlara sahiptir, ya da bu semptomlar belirsizdir (16).

## 2-1 ASTIM EPİDEMİYOLOJİSİ

Astım en sık rastlanan kronik hastalıklardan birisidir. Dünyada olduğu gibi ülkemiz için de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Prevalansı dünyada ve ülkemizde giderek artmakta, sıklığı tüm dünyada farklılıklar gösterdiği gibi ülkemizde de bölgesel farklılıklar göstermektedir. Prevalans oranları ekonomik olarak gelişmiş ve ılıman iklime sahip ülkelerde gelişmekte olan ve kırsal bölgede yaşayan toplumlardan daha fazla olmaya eğilimlidir (17).

Astım prevalans çalışmalarında sıklıkla anket yöntemi kullanılmaktadır. ISAAC bu amaçla yapılan en kapsamlı çalışmadır. Elli altı ülkeye ait 155 merkezde 6-7 ve 13-14 yaş gruplarında 463.801 çocuk için aynı anket formu kullanılmıştır. Çalışmada en düşük ve en yüksek merkez arasında astım sıklığı açısından son 12 aylık dönemde 20 kat fark (%1.6-%36.8) bulunmuştur. Bu büyük farklılık nedeniyle 19 ülke ve 31 merkezin katıldığı faz II çalışması yapılmıştır ve bu çalışmada ankete ek olarak cilt testi ve bronş provokasyon testleri kullanılmıştır (18).

Astım prevalansına ait ulusal literatürdeki ilk bildiri 1966-1967 yılları arasında sunulmuş olup; 6-13 yaş arası 1163 çocuktan %18.1'inde astım tespit edilmiştir (19). Yirmi yedi ilde 6-17 yaş arası 46.813 çocuk üzerinde ISAAC anket yöntemiyle yapılan bir çalışmada, son 12 ay içinde astım prevalansı %2,8 iken doktor tanımlı astım oranı %0,7 saptanmıştır. Kırsal bölge ile kent merkezi arasında fark görülmezken, sahil illerinde sıklığın arttığı, kuzey Anadolu'da yaşamanın önemli bir risk faktörü olduğu ve orta Anadolu'da hastalığın daha az sıklıkta olduğu tespit edilmiştir (20).

Ülkemizde değişik yöntemlerle yapılan astım prevalans çalışmalarının sonuçları tablo-1 ve tablo-2'de özetlenmiştir.



**Tablo-1: Ülkemizde değişik anket yöntemleri ile saptanan astım prevalansı**

<b>Bölge</b>	<b>YIL</b>	<b>Olgu sayısı</b>	<b>prevalans%</b>	<b>Kaynak</b>
Samsun	1992	3118	10,2	21
Bursa	1994	3055	7,9	22
Ege bölgesi	1994	3646	3,8	23
Ankara	1996	3024	6,9	24
İstanbul	2000	2276	13,7	25
Diyarbakır	2001	3040	14.1	26

**Tablo-2: Ülkemizde doktor tanımlı astım prevalansı**

<b>Bölge</b>	<b>YIL</b>	<b>Olgu sayısı</b>	<b>prevalans%</b>	<b>Kaynak</b>
Eskişehir	1995	738	1,8	27
İstanbul	1995	2216	9,8	28
Edirne	1994	5412	16,4	29
Ankara	1996	2784	8,1	30
Adana	1997	4114	2,8	31
Bursa	1999	3110	7,0	22
Antalya	1999	2400	14,8	32
Türkiye	1996	46813	0,7	33

Avrupa'da yaşayan Türkler yönünden de durum pek farklı değildir. Almanya'da yaşayan 9-11 yaş grubu 7.445 Türk ve Alman çocuk incelenmiş, Alman çocuklarda astım prevalansı %9,4 tespit edilirken Türk çocuklarında %5,3 oranında saptanmış ve Türklerin göç ettikleri topluma uydukça allerjik hastalık prevalansının arttığı tespit edilmiştir (34) (35).

Sonuç olarak ülkemizin değişik bölgelerine ait çalışmalara göre 6-17 yaş grubu çocuklarda astım prevalansı % 2,8-14.1 arasında değişmektedir.

## 2-2 ASTIM FİZYOPATOLOJİSİ

Astımın klinik bulguları, havayollarında meydana gelen üç temel patofizyolojik olayın sonucunda ortaya çıkar (7,11).

1. Geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu
2. Birçok fiziksel ve kimyasal uyarana karşı artmış havayolu duyarlılığı
3. İnflamasyon

Havayolu mukoza ve submukozasının inflamasyonu, astım patogenezinde rol oynayan temel patolojidir. Astımdaki havayolu inflamasyonunun karakteristik özellikleri; lökosit infiltrasyonu, epitelyal hasar, bazal membran kalınlaşması, ödem, mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve bronşial düz kaslarda hipertrofidir. Astımdaki geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu birkaç patolojik oluşum arasındaki etkileşimin sonucu meydana gelir. Havayolu lümeni ödem, lökosit infiltrasyonu, düz kasların hipertrofisi ve kontraksiyonu sonucu havayolu çeperinin kalınlaşmasıyla daralır. Havayolu goblet hücrelerinden artmış mukus üretimi havayollarında tıkanıklığa yol açar ve mukosilier temizlenme bozulur. Havayolu çapındaki daralma hava akımında zorlanma ile sonuçlanır ve havayolu direnci artar. Tam veya kısmî, geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu esas olarak düz kas kontraksiyonu üzerine etkili faktörlere bağlıdır (7).

Bronkokonstriktör cevabın abartılmış hali olan havayolu aşırı duyarlılığı, bazı uyarıların (histamin, metakolin, hipertonic salin gibi), inhalasyonunu takiben akut olarak provake edilebilir ve astımda mutlaka gözlenir. Bronş aşırı duyarlılığı astımın klinik bulgularından da sorumludur: egzersiz, havayoluyla akciğerlere ulaşan partiküller, soğuk hava ve diğer ajanlara maruziyet sonrasında gelişen öksürük, nefes darlığı ve/veya hışıltı. Bronş aşırı duyarlılığına yol açan nedenler tam olarak belirlenememekle birlikte viral enfeksiyonlar, genetik ve çevresel faktörler, düz kasların ve otonom sinirlerin intrensek anormallikleri gibi faktörler suçlanmıştır. Ödemle birlikte azalmış havayolu çapı da önemli bir faktördür (7).

### 2-2-a İMMÜN YANITIN GELİŞİMİ

Astımın temelinde yatan olay havayollarının kronik inflamasyondur. Havayolu inflamasyonunun gelişiminden sorumlu tutulan olay ise CD4+ T hücrelerinin uygunsuz aktivasyon ve sitokin üretimidir. CD4+ T hücreleri 2 alt gruba ayrılır: Th1 ve Th2. Th1 lenfositler IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , IL-2, IL-12, IL-18'i salgılar. Bu sitokinler hücrel immünitede rol alır, ayrıca hücre içi patojenler ve virüslere karşı savunmada etkilidir. Ayrıca Th1 lenfositler IL-2 ve IFN- $\gamma$  salgılayarak gecikmiş tip immün yanıtta ve spesifik sitotoksik lenfositlerin (CD8+ T lenfositler ve doğal öldürücü hücreler) aktivasyonunda rol oynar. Th2 lenfositler ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13'ü üretir, B lenfositlerin farklılaşma ve çoğalmalarında, antikor üretiminde ve hücre dışı patojenlere karşı savunmada etkilidir. IL-4, IgG'den IgE'ye izotip dönüşümünü yani IgE sentezini gerçekleştirir. IL-3, granülosit makrofaj-koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve TNF- $\alpha$  her iki alt grup tarafından da üretilir (11).

T lenfositlerin, Th1 veya Th2 olarak farklılaşmasında değişik faktörler rol oynar. Eğer ortamda eozinofil, bazofil ve mast hücreleri tarafından salınan IL-4 yoğun olarak bulunuyorsa T lenfositler Th2 olarak farklılaşırken, IL-12 ve IFN- $\gamma$ 'nın yoğun olarak bulunması Th1 farklılaşmasına neden olmaktadır. Th1 ve Th2 fenotipi arasındaki dengeyi sağlayan immün yanıtta, antijenin özelliklerinin nasıl bir etkisi olduğu konusu tam olarak açık değildir (11).

Th1 ve Th2 lenfositler karşılıklı olarak birbirlerini kontrol etmektedir. Th2 lenfositlerden salgılanan IL-4 ve IL-10, Th1 ve doğal öldürücü hücrelerin sitokin salgısını baskılar. Th1 lenfositler ise salgıladıkları IFN- $\gamma$  ile Th2 lenfositlerden salgılanan IL-3, IL-4, IL-5 ve IL-10 tarafından aktiviteleri kontrol edilen bazofil, mast hücresi ve eozinofillerin proliferasyon ve farklılaşmalarını engeller (11).

Atopik astımda bilinen bir antijen ile, nonatopik astımda ise çevresel, meslekî, enfeksiyöz veya henüz tam olarak belirlenemeyen nedenlerle immün yanıt gelişir (11, 12, 36). İnhalasyon yoluyla alınan antijen, solunum yolu epitelinde ve submukozada bulunan alveoler makrofaj ve mukozal dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler (APC: antijen presenting cell) tarafından fagosite edilerek parçalanır. Antijeni alan dendritik hücre bölgesel lenf noduna göçer. Antijen parçacığı (epitop) dendritik hücre yüzeyinde bulunan MHC (Major Histocompatibility Complex) Class II doku uyum molekülü aracılığı ile CD4+ lenfositlere sunulur. Aynı zamanda dendritik hücrelerden açığa çıkan IL-1 de T lenfositleri uyarır.

Böylece antijen spesifik T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu indüklenir. Aktive T lenfositler yüzeyinde kemokin reseptörlerinin (CCR3, CCR4 ve CCR8)

ekspresyonu gerçekleşir ve dolaşıma katılırlar. Dolaşımdaki T lenfositler kemokin gradientine göre inflamatuvar bölgelere göç ederler. Havayollarına göç etmiş olan T lenfositler, T hücre reseptörleri (TCR) ile antijen sunan hücre üzerindeki Class II MHC bölgesinde sunulan spesifik antijenini tanırlar. Bu uyarılma sırasında antijen sunan hücre ile T lenfosit arasında gerçekleşen B7/CD28, leukocyte function-associated antigen-1 (LFA-1)/ Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), CD40/CD40 ligand ve CD30 ligand/CD30 moleküllerinin karşılıklı etkileşimi kostimulatör olarak rol oynar. Antijen sunan hücreler ile etkileşen CD4+ lenfositler mikroçevrede IL-12 ve IL-18 varlığında, Th1 hücrelere farklılaşırken, IL-4 varlığında ise Th2 hücrelere dönüşür. Allerjik inflamasyondan sorumlu olan Th2 hücrelerdir. Th2 hücrelerince üretilen IL-4 ve IL-10, Th1 hücrelerden IFN- $\gamma$  gibi sitokinlerin salınımını azaltır ve Th2 hücrelerin oluşumunu artırır. Th2 hücrelerden salınan IL-4 ve IL-13 B hücrelerinde izotip değişimine ve IgE sentezine neden olur. Böylece allerjik inflamasyonun ilk basamağı, yani duyarlanma (sensitizasyon) gerçekleşmiş olur (37,38,39).

Antijen spesifik IgE molekülleri mast hücresi yüzeyinde bulunan yüksek affiniteli IgE reseptörüne (Fc $\epsilon$ RI) bağlandıktan sonra antijen ile ikinci kez karşılaşmada iki IgE molekülü arası köprüleşme meydana gelir. Antijen sunan hücrelerin yüzeylerinde de Fc $\epsilon$ RI bulunur. Antijen spesifik IgE'ler bu reseptörlere de tutunur. Böylece ilk duyarlanma oluştuğundan sonra antijen sunan hücreler IgE aracılığı ile çok küçük konsantrasyonda bile antijeni tanıyabilme ve sunabilme özelliğine kavuşur. IgE'ler arasındaki köprüleşme sonucu mast hücrelerinden hem mediatör salınımı (degranülasyon) olur, hem de yeni mediatör sentezi başlar. Fibroblast, düz kas ve epitelyal hücrelerde kemokin üretimi artar. Mast hücrelerinde sentezlenen sitoplazmik granüllerde depolanan histamin, triptaz gibi mediatörler hücre dışına çıkarken, IgE uyarısı ile lökotrienler, trombosit aktive edici faktör ve prostaglandinler (PG) gibi yeni mediatörler sentezlenir. Mast hücrelerin salınan mediatörler özellikle histamin ve lökotrienler, erken allerjik reaksiyonda rol oynarken, sitokinler ise geç faz allerjik cevabı uyarır (40).

Bu proinflamatuvar mediatörlerin ve kemoatraktan moleküllerin üretimi, kronik astım gelişimine neden olan olaylar zincirini başlatır. Bronş mukozasında vazodilatasyon, ödem, müküs sekresyonu ve bronkospazm oluşturarak astımlı hastada akut inflamatuvar atakların ortaya çıkmasına neden olur (37).

## 2-2 b ERKEN VE GEÇ ASTMATİK YANIT

Atopik bireylerde duyarlı hale gelmiş havayollarında allerjenle tekrar karşılaşılması durumunda meydana gelen inflamatuvar cevap, erken ve geç astmatik yanıtlar şeklinde ikiye ayrılabilir. Allerjenle temas sonrası dakikalar içinde hızla ortaya çıkan, 30-60 dakika kadar sürebilen ve yaklaşık 90 dakikada yatışan erken astmatik yanıt, aktive mast hücreleri ve bazofillerin varlığı ile karakterizedir. Bu hücrelerden salınan histamin, PGD<sub>2</sub>, lökotrienler ve kininler erken faz reaksiyonun meydana gelmesinde rol oynamaktadır. Erken astmatik yanıt, bronşial düz kas spazmı, hava yollarındaki lokal ödem ve artmış mukus sekresyonu sonucunda hava yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir (41).

Allerjenle karşılaştıktan yaklaşık olarak 3-4 saat sonra ise geç astmatik yanıt başlar, 4-8 saat içinde maksimum yoğunluğa ulaşır. Havayollarına inflamatuvar hücre akışı sonucunda geç faz havayolu obstrüksiyonu ve artmış bronş cevaplılığı gelişir. Bu dönemde oluşan havayolu obstrüksiyonu 12-24 saat içinde düzelir. Havayollarının CD4+ Th2 hücreler ve eozinofiller tarafından infiltrasyonu, geç astmatik yanıtın önde gelen bulgusudur ve bu hücrelerle, bunların inflamatuvar ürünlerinin varlığı hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermektedir. İnflamatuvar uyarılara karşı meydana gelen erken astmatik yanıtta salgılanan sitokinler ve kemokinler, inflamasyon bölgesine T lenfositler ile eozinofillerin göçü ve aktivasyonunda rol oynayarak geç astmatik yanıtın oluşmasını doğrudan etkilemektedir (41).

Allerjik inflamasyonda eosinofiller önemli rol oynarken monositler, lenfositler, bazofiller ve nötrofiller de dikkat çeker (46). Th2 hücrelerinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF eozinofiller için önemli büyüme faktörleridir (41, 42, 44). IL-5 spesifik olarak eozinofilleri kemik iliğinden başlayarak bütün aşamalarda uyarır, yaşam süresini uzatır, dokuya geçişini artırır ve apoptozunu azaltır (40). Akciğerlerin allerjik eosinofilik inflamasyonu 2 yoldan düzenlenebilir: IL-5 ile eotaxin ve IL-4 ile IL-13. IL-5 periferik eozinofiliyi ve eotaxinle sinerjistik olarak bu hücrelerin dokuda birikimini uyarır. IL-4 ve IL-13 ise eozinofillerin akciğer vasküler yatağından dokuya geçişini kontrol ederler (14). Bunu eozinofil ve endotel hücreleri üzerinde adezyon moleküllerini ortaya çıkararak sağlarlar. Atopik astımlı vakaların havayolu epitelyal hücrelerinde, normal sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında ICAM-

1 molekülünün belirgin arttığı tespit edilmiştir (12). Bronş mukozasında sayıları ve aktiviteleri artmış olan mast hücreleri ve Th2 lenfositlerden açığa çıkan sitokinler mukozaya eozinofillerin göçüne neden olmaktadır. Sitokinlerden IL-5'in uyarısı ile kemik iliğinde differansiye olup, matürasyonunu tamamlayan eozinofiller dolaşıma geçerler. Kapiller kanda endotele rastgele temas ederek akıp giden eozinofiller, sitokinlerin uyarısı ile kapiller endotelde ekspresyonu artan adezyon molekülleri aracılığı ile endotel üzerinde yuvarlanmaya başlar (rolling) ve hızları yavaşlar. Adezyonun ilk aşamasında selektin grubu adezyon molekülleri rol oynar. Eozinofiller, yüzeylerinde yapısal olarak bulunan L-selektin ve Sialyl-Lewis X (CD15) aracılığı ile endotelde beliren E-selektin ve P-selektine bağlanır. Selektinler eozinofilleri, kapiller endotele zayıf ve reversibl bağlar ile bağlamaktadır (14, 16). Daha sonra Th2 lenfositlerden ve mast hücrelerinde açığa çıkan IL-4, IL-5 gibi sitokinler nötrofillerde bulunmayan, sadece eozinofil, monosit ve lenfositlerde bulunan bir adezyon molekülü olan VLA-4'ün (very late antigen-4) hücre yüzeyinde belirmesine neden olur. Eozinofiller üzerindeki VLA-4'ün geçici aktivasyonunu kemokinlerden RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted) de indüklemektedir. Böylece nötrofiller endotele tutunmazken, eozinofiller VLA-4 aracılığı ile endoteldeki ligandı olan VCAM-1'e (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) bağlanarak ortamda birikir. Bu olay, bronşial astımda selektif eozinofilik inflamasyonu açıklayan bir mekanizma olarak kabul görmektedir. Endotele sıkıca bağlanıp, inflamasyon bölgesinde tutulan eozinofiller adezyon molekülleri aracılığı ile endoteli geçerek (diapedez) interstisyel dokuya gelir (37,38,40).

Bronş mukozasına göç eden eozinofillerin ortamda bulunan IL-4, IL-5 ve GM-CSF gibi sitokinlerle apoptozu yavaşlar, yaşam süreleri uzar ve aktive olurlar (12, 20). Yüzey reseptör sayıları ve inflamatuvar mediatör üretimleri artar, degranüle olur ve sitotoksik etkileri artar. IL-5 kemokinlerle birlikte eozinofillerin dokuya çekilmesini ve infiltrasyonu artırır. TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-4 moleküllerinin belirginleşmesini artırırken IL-4 aynı zamanda IgE sentezini regüle etmeye devam eder. Eozinofillerin uyarılması ile daha önce sentez edilip sitoplazmik granüllerde depolanan major basic protein (MBP), eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofil peroksidaz (EPO) gibi enzimler açığa çıkar. Bunlardan MBP ve ECP bronş

epiteli için kuvvetli toksik maddelerdir. Bronş epitelinin zedelenmesine, bütünlüğünün bozulmasına ve deskuamasyonuna neden olurlar (37,40).

Kronik astımlı hastaların bronş mukozasında oluşan diğer önemli bir değişiklik bazal membran altında bağ dokusu artışıdır. Astımda mast hücreleri ve eozinofillerin esas hedefi bronş epitelidir. Epitelyal bazal membranın proteolitik harabiyeti ve subepitelyal miyofibroblastların uyarılması ve çoğalması sonucu remodelling oluşur (40). "Remodelling" in kelime karşılığı yeniden (normalde) veya farklı şekilde (patolojik olarak) yapılanmadır. Remodelling inflamasyon sonucu oluşan doku hasarına tamir cevabı şeklinde gelişen dinamik ve kompleks bir süreçtir. Astımda remodelling farklı şekilde gerçekleşir ve farklı yapılanan doku havayoludur. Epitel hücrelerinden, mast hücrelerinden ve eozinofillerden açığa çıkan IL-1, triptaz, transforming growth faktör- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) ve  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ile trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörlerinin etkisi ile bazal membran altında fibronektin, tip I, tip III ve tip V kollajen birikerek subepitelyal fibrozise neden olmaktadır (37, 42). Sonuç olarak duvar kalınlaşması, subepitelyal fibrozis, müköz metaplazi, miyofibroblast hiperplazisi ile miyosit hiperplazi ve hipertrofisi meydana gelir (42).

Astımlı hastalarda tespit edilen bronşial mukozadaki eozinofilik inflamasyon, astımlı kişinin atopik olup olmaması ile ilişkisiz olarak meydana gelmektedir. Atopik hastalardaki inflamasyonun hücresel oluşumu eozinofil, mast hücreleri ve T lenfositten zengin iken, nonatopik hastalarda nötrofil ve mast hücreleri rol oynar, özellikle nokturnal astımda nötrofillerin varlığı daha belirgindir (11, 43).

Sonuç olarak astım, klinik şiddetinden bağımsız olarak hava yollarında meydana gelen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Astımın gelişiminde birbirleriyle ve çevre ile etkileşen birçok genin etkisi vardır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin de etkisiyle bronş mukozasında kronik eozinofilik bir inflamasyon oluşur. İnflamasyona bağlı oluşan epitel hasarı ve fonksiyon bozukluğu, uyarana bağlı hava yolu daralmasını uyarır. Allerjenler, viral solunum yolu enfeksiyonları, hava kirliliği, sigara, egzersiz gibi tetik çeken faktörler kronik havayolu inflamasyonunun alevlenmesine, dolayısı ile akut astım ataklarına neden olur. Havayolu inflamasyonu ve buna bağlı iyileşme süreci, skar oluşumu ve dokunun patolojik olarak yeniden yapılanmasına yol açar. Hastalığın başlangıcında akut inflamatuvar atakların neden olduğu bronkospazm ve ödem sonucu oluşan hava yolu obstrüksiyonu reversibl özellik gösterirken, hastalığın ilerlemesi ve mukozada

yapısal değişikliklerin ortaya çıkmasıyla kalıcı havayolu obstrüksiyonu oluşabilir. Bu nedenle astımlı hastalarda antiinflamatuvar tedaviye kalıcı yapısal değişiklikler yerleşmeden, mümkün olduğu kadar hastalığın erken dönemlerinde başlanması ve atakların önlenmesi çok önemlidir (34,41).

## **2-3 PREDİSPOZAN FAKTÖRLER**

Astımın klinik tablosu; genetik faktörler, allerjenlerle temas ve nonspesifik faktörlerin (sigara dumanı, hava kirliliği, enfeksiyonlar v.s.) karşılıklı etkileşimi sonucu meydana gelir.

### **2-3-A ASTIMDA GENETİK FAKTÖRLER**

Astım genellikle genetik bir yatkınlıkla giden yaygın kronik hastalıklardan birisidir. Multifaktöriyel; yani birçok gen arasındaki etkileşim üzerine çevresel etkenler gibi genetik dışı faktörlerin etkisi sonucu kendisini gösteren kompleks bir hastalıktır. Astım ve allerjik hastalıkların yaklaşık yarısından genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Farklı genlerin ekspresyonu hastalığın fenotipini belirler (11). İnsan genomunda birçok bölgenin astım ile alakalı olduğu bildirilmiştir. Astıma genetik yatkınlığı belirleyen en önemli genler CD14, beta-2 adrenoreseptör ile TNF- $\alpha$ , IL-4R ve IL-12 gibi sitokinleri kodlayan genlerdir. CD14, Th1 ve Th2 cevaplarının erken farklılaşmasında kritik role sahiptir ve atopi ile yakından ilişkilidir (37).

Genel popülasyonda astım % 5-10 oranında görülürken, ebeveynlerden biri, özellikle anne astımlı ise doğacak bebekte astım görülme olasılığı % 20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisi de astımlı ise bu oran % 50'nin üzerine çıkmaktadır (3). Monozigotik ikizlerde her iki kardeşin birden astımlı olma olasılığı, dizigotik ikizlere göre daha fazla olup, monozigotik ikizlerden biri allerjik ise diğer kardeşin allerjik olma yüzdesi % 50-60'lara kadar yükselmektedir (42).

Diğer pek çok kompleks hastalıkta olduğu gibi astımda basit "mendellian" kalıtım gösterilememiştir. Geçiş mekanizmaları çok iyi anlaşılammışsa da patogeneze katkısı olan bazı genler belirlenmiştir (43). Hastalığı belirleyen tek bir gen defekti saptanamadığından gerek genetik gerekse çevresel faktörler açısından doğru değerlendirmeyi sağlamak için ikizler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.



İngiltere ve Avusturalya ortak çalışmasında 8-18 yaş arası 381 çift ikiz incelenmiş ve tek yumurta ikizlerinde astım ve atopi bulguları çift yumurta ikizlerinden daha fazla bulunduğundan astım, atopi ve bronş hiperreaktivitesinde genetik faktörlerin belirleyici olduğu vurgulanmıştır (45).

Çocukluk çağında erkeklerde iki kat fazla görülen astım, puberteden sonra her iki cinsten eşit oranda görülürken en yüksek prevalansın 6-12 yaşlar arasında olduğu dikkati çekmiştir. Erkeklerde daha fazla görülmesinin nedeni muhtemelen erkek çocukların havayollarının daha dar olması ve daha yüksek IgE değerlerine sahip olması ile ilişkilidir (46). Görünüşte var olan ırksal prevalans farklılığından gerçekte sosyoekonomik düzey ve çevresel etkenlerin sorumlu olduğu görüşü hakimdir. Göç eden kişilerin yaşadıkları toplumun risklerini paylaşmaya başladıkları gösterilmiştir. Avustralya ve Londra'da değişik etnik kökenden olan çocukların hışıltı prevalanslarının beyaz çocuklarda daha yüksek olması sosyoekonomik ve çevresel etkenlere bağlanmaktadır (47). Gelişmiş ülkelerde özellikle şehirde yaşayan azınlık ırklarda allerjik duyarlanma ve astım oranı muhtemelen sosyoekonomik nedenlerle yüksek bulunmuştur. ABD'nde siyah çocuklar arasında astım daha yaygın olup hastalığın şiddeti de beyaz çocuklardan daha ağırdır (48).

Enfeksiyonlara karşı savunmada önemli olan inflamatuvar yanıtın mediatörlerini belirleyen genler, antijen sunumunu belirleyen genler ile Th2 yanıtla birliktelik gösteren sitokin ve kemokinleri belirleyen genlerde oluşabilecek mutasyonlar, astım ve atopi gelişiminde rol oynayabilir (49). Astım ve atopi gelişiminden sorumlu olduğu düşünülen genler tablo 3'te gösterilmiştir.

Bütün bu bulgulara rağmen astım ve diğer allerjik hastalıkların özellikle gelişmiş ülkelerde giderek artması sadece genetik faktörlerle açıklanamaz, bu durum çevresel etkenlerin de önemli rolü olduğunu işaretidir.

**Tablo-3. Astım ve atopiden sorumlu genler (36, 37, 38, 42, 49)**

<u>Kromozom</u>	<u>Gen</u>
5q23-q31	IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, glukokortikoid reseptörü, $\beta$ -adrenerjik reseptör, hücre farklılaşma antijeni-14
6p21.1-p23	İnsan lökosit antijeni kompleksi, tümör nekroz faktör- $\alpha$
7q35	T hücre reseptörü- $\beta$
9q31.1	Tropomyozin bağlayıcı protein
11q13	Yüksek affiniteli IgE reseptörü, Klara hücre sekretuar protein-16/14
12q14-q24.33	STAT6, IFN- $\gamma$ , Kök hücre faktörü, IGF-1, LTA4H, NFY- $\beta$ , BTG-1
13q14.3	Tümör protein geni
14q11.2-q13	T hücre reseptörü- $\alpha/\delta$
14q32	Ig ağır zincir geni
16p12.1	IL-4 reseptörü
17p11.1-q11.2	C-C kemokin topluluğu
Xq28/Yq28	IL-9 reseptörü

IL: interleukin; GM-CSF: granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör; STAT: signal transducer and activator of transcription; IFN: interferon; IGF: insülin benzeri büyüme faktörü; LTA4H: leukotriene A4 hydrolase; NFY- $\beta$ : beta subunit of nuclear factor; BTG: B cell translocation gene; Ig: immünglobülin; CC: amino ucunda ilk iki sisteini komşu kemokin

## 2-3-B- ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Çevresel faktörler astımın ortaya çıkmasında genetik faktörler kadar önemlidir. Atopik hale gelmek için özel bir allerjenle temas ve bunu takiben spesifik IgE sentezlenmesi gerekir. Son yıllardaki astım prevalansındaki artış, mevcut genetik yatkınlığın belirginleşmesine bağlı olabileceği gibi, genetik yatkınlığın çevresel faktörlerce belirginleştirilmesi de sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle allerjenlerle temasın azaltılması ile astım insidansının azalacağı düşünülmektedir. Allerjenle erken dönemde tanışmanın allerjik cevap eşiğini düşürerek duyarlanmayı hızlandırdığı yaygın görüş olmakla birlikte, allerjik cevabın eşiği yükseltmek suretiyle toleransı arttırdığı şeklinde tersine görüşler de mevcuttur (50). Ailesinde atopi ve astım öyküsü olan bebeklerde intrauterin dönemde ve yaşamın ilk 2-3 yılında karşılaştıkları çevresel allerjenler astım gelişiminde rol oynamaktadır. Atopik anneden doğan bebeklerin kord kanından alınan T lenfositlerin solunan havadaki allerjenlere cevap vermesi, allerjenlerin plasenta yoluyla fetüse geçerek duyarlanmaya yol açtığını göstermektedir (51). Doğumdan sonraki dönemde karşılaşılan allerjenler, evde sigara içilmesi, hava kirliliği, hamamböceği ve viral solunum yolu enfeksiyonları da bebeğin duyarlı hale gelmesinde rol oynamaktadır (52).

Birleşmeden önce Almanya'da yaşayan ve genetik olarak aynı kökenden gelen çocuklarda yapılan çalışmalarda atopi ve astım prevalansı farklı bulunmuştur. Batı Almanya'da yaşayan çocuklarda astım prevalansı %5,9 iken Doğu Almanya'da %3,9 bulunmuştur. Aynı etnik kökenli fakat farklı çevrede yaşayan bu çocuklar arasındaki prevalans farkı çevresel faktörler ile izah edilebilir. Ayrıca, popülasyonlardaki genetik değişiklikler yavaş yavaş ortaya çıkacağından son 20-30 yıldır astım prevalansındaki artışları sadece genetik faktörlerle izah etmek zordur (52).

### 2-3-B-1- ENFEKSİYONLAR

Çocukluk çağı allerjik hastalıklarında enfeksiyon hastalıklarının rolü oldukça karışıktır. Burun akıntısı, hışıltı ve öksürük gibi semptomlar hem allerjik hem de enfeksiyon hastalıklarında görüldüğü için bu iki durumu ayırdetmek zor olmaktadır.

Enfeksiyon hastalıkları immün sistemi etkileyerek antijenlere verilecek immün cevabı etkileyebilirler. Genel olarak enfeksiyonlar ve diğer mikrobik ürünlerin immün yanıtı IL-2, IFN- $\gamma$  gibi sitokinlerin salındığı Th1 tipi yanıt yönünde etkilediği, allerjenlere karşı IgE türünde antikor yapımını azalttığı bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar ailedeki birey sayısı arttıkça allerjen duyarlılığının azaldığını göstermektedir. Bu durum, erken çocuklukta geçirilen enfeksiyonların astıma karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Erken çocuklukta sık solunum yolu enfeksiyonu geçiren popülasyonda astım prevalansının düşük bulunması bu görüşü desteklemektedir (53,54).

Avrupa'da yapılan epidemiyolojik çalışmalarda köylerde çiftlik hayvanları ile temas halinde olan çocuklarda astım, allerjik rinit ve allerjen duyarlılığı şehirde yaşayanlardan belirgin olarak az bulunmuştur (55). Çok sayıda büyük kardeşi olanlar ile kreşe giden, erken ve sık enfeksiyon geçiren çocuklarda daha az astım geliştiğini gösteren yayınlar vardır. Bunu baz alarak öne sürülen hijyen teorisine göre erken çocuklukta geçirilen enfeksiyonlar ve endotoksin gibi bakteri ürünlerine maruz kalınması immün yanıtın Th1 yönünde uyarılmasına yol açmaktadır. IFN- $\gamma$ , IL-2 gibi sitokinlerin salındığı ve hücrel immün yanıtın belirgin olduğu bu durumlarda allerjik hastalıkların temsil ettiği Th2 immün yanıtın baskılandığı düşünülmektedir (56,67). Bu teori gelişmekte olan ülkelerde kötü hijyen koşullarında yaşayan popülasyonda allerjik hastalıkların, modern yaşam koşullarına sahip toplumlara göre neden daha az görüldüğünü açıklamaktadır. Öte yandan enfeksiyonların genellikle var olan astım hastalığının şiddetini arttırdığı da kabul edilmektedir (58).

Benzer şekilde aktif tüberküloz enfeksiyonu geçirenlerde deri testi pozitifliği ve allerji öyküsü, inaktif tüberkülozlulara göre belirgin olarak daha düşük oranda saptanmıştır (59).

### **2-3-B-2- SİGARA**

İntrauterin dönemde annenin aldığı allerjenler (51) ve sigara (60) fetusu duyarlı hale getirebilmektedir. Gebelik döneminde sigara içimi sonucu prenatal tütün dumanına maruz kalınması, hışıltı ataklarının gelişimi ve erken çocukluk çağı astımı açısından, postnatal dönemde bu etkiye maruz kalmaktan daha çok risk taşımaktadır (61). Annesi sigara içen bebeklerin doğum ağırlıkları beklenenden daha düşük olmakta, akciğer gelişimi de olumsuz yönde etkilenmektedir. Bu bebekler genellikle

daha küçük hacimli akciğer ile doğarlar, ki bu durum hışıltı atakları için önemli bir risk faktörüdür. Buna dair yapılan bir metaanalizin sonuçları, ebeveynlerinin tütün dumanına maruz kalan astımlı çocukların hastalık derecesinin arttığını göstermiştir. Bununla birlikte tütün dumanına maruziyetin erken çocuklukta allerjik olmayan hışıltılı bronşit atakları için önemli bir risk faktörü olduğu bulunurken ileri yaşlara kadar devam eden allerjik astım için ise risk faktörü olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlar çevresel tütün dumanının immün sistemden ziyade havayolları ile etkileşime girdiğini düşündürmektedir (61).

### **2-3-B-3-HAVA KİRLİLİĞİ**

Yaşamın erken döneminde iritanlar, allerjenler ve hava kirliliğine neden olan maddelerin astım ve allerji gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Hava kirleticilerinin havadaki allerjenlerin allerjenitesini arttırmak suretiyle kişilerde sensitizasyonu takiben allerjik hastalıkların ortaya çıkma sürecini başlatabileceği veya başlamış olan bu süreci hızlandırabileceği ileri sürülmüştür. Bunu destekleyen bir çalışmada trafiğin yoğun olduğu yerlerde yol kenarlarından alınan polenlerin havada bulunan çok sayıda partikülle (5 µm ebadında) çevrili olduğunu ve bu partiküllerden hazırlanan solüsyonların polenler ile inkübasyonu sonucunda polen morfolojisinde ve antijenitesinde bir takım değişikliklere yol açtığını göstermişlerdir (6). Çeşitli çalışmalarda, hava kirliliğine yol açan maddelerin neden olduğu epitel hasarı ve azalmış mukosilier klirensin inhalasyonla alınan allerjenlerin havayolu mukozasına daha kolay penetre olabilecekleri ve dolayısıyla immün sistem hücreleriyle etkileşime girebilecekleri ileri sürülmüştür. Ozon (O<sub>3</sub>) inhalasyonunun neden olduğu patofizyolojik olayları sağlıklı gönüllülerde araştıran çalışmalar bu gazın proksimal havayolu lavajı (PHL) ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısına laktat dehidrogenaz (LDH), total protein ve albümin sızıntısına neden olduğu, yine bu sıvılarda nötrofiller ve IL-6, IL-8, granulosit makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF), alfa 1-antitripsin, prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), fibronektin düzeyinde artışa yol açtığını göstermişlerdir (62).

Von Mutius ve arkadaşlarının okul çocuklarıyla yaptıkları bir çalışmada, mutfak ve ısınma için gaz ve sıvı petrol kullanılan evlerde atopi, saman nezlezi ve bronşiyal hiperreaktivite (BHR) gelişme riskinin, odun ve kömür kullanılan evlere göre daha yüksek olduğu görülmüş, bunun gaz ve sıvı petrol kullanımına bağlı

olabileceği düşünölmüştür (63). Buchdal ve arkadaşlarının acil servise hışıltı atakları ile başvuran 1025 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada O3 ve sülfür dioksit (SO2) konsantrasyonlarındaki artışlarla acil servise başvuru sıklığı arasında bir ilişki gözlenmiş olup, en güçlü ilişki O3 ile gösterilmiştir (64). 12 yaş altındaki 363 nonatopik sağlıklı çocuk ile yapılan bir çalışmada, bu çocukların yaşadıkları yerlerdeki hava kirliliği oranı ile kanlarındaki artmış IgE düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (65). Doğu Almanya'da 6-12 yaşındaki çocuklar ile yapılan başka bir çalışmada da ocak ateşi ile ısıtılan ve pasif sigara içiciliğinin olduğu evlerde yaşayan çocuklarda serum total IgE düzeyinin, pasif sigara içiciliğinin olmadığı ve kapalı devre ısınma ile ısıtılan evlerde yaşayan çocuklara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (66).

Ölkemiz ile ilgili fazla veri olmamasına karşın çalışmalar özellikle büyük kentlerde SO2 ve partikül kirliliğinin zaman zaman kabul edilebilir sınırların üzerine çıktığını göstermektedir (67).

## **2-3-B-4-AŞILAR**

### **2-3-B-4-A-KIZAMIK**

Afrika'da yapılan çalışmalarda kızamık enfeksiyonu geçirmenin allerjen duyarlılığını azalttığı, ancak kızamık virusu ile aşılamanın bu etkiyi göstermediği saptanmıştır (68). İngiltere'de yapılan kohort çalışmasında birinci yaş da kızamık aşısı olanlar ile olmayanlar arasında allerjik hastalık prevalansı aynı bulunmuştur (69).

### **2-3-B-4-B-DTP (DİFTERİ, TETANOZ, BOĞMACA )**

Boğmaca hastalığını geçirenlerde ve DTP aşısı yapılanlarda atopi ve atopik hastalığın fazla görüldüğüne ilişkin gözlemler vardır. Bu aşılamaya bağlı IgE türü antikorların atopik ve nonatopiklerde geliştiği, ancak atopiklerde yanıtın daha uzun süreli ve yüksek titrede olduğu saptanmıştır (74).

### **2-3-B-4-C-BCG (TÜBERKÜLOZ)**

Japonya'da yapılan bir çalışmada okul çağı çocuklarında PPD deri testi yanıtı pozitif olanlarda allerjik hastalığa yakalanma ihtimalinin, serum total ve spesifik IgE

düzeylerinin ve ayrıca allerjiye özgü Th2 tipi sitokinlerinin daha düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir (71). Afrika'da yapılan çalışmalarda BCG aşılı çocuklarda ev tozu akarı ve hamamböceği allerji deri testi pozitifliği BCG aşılı olmayanlara göre %50 daha az bulunmuştur (72). Diğer yandan, Türk çocuklarında PPD deri testi cevabı ile atopi ve serum IgE düzeyi arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir (73).

## **2-3-B-5-BESLENME**

Beslenme alışkanlığındaki değişiklikler de allerjik hastalıkların artan prevalansından sorumlu tutulmaktadır. Avustralya'da yapılan çalışmada yüksek oranda taze balık tüketen çocuklarda astım prevalansının ve bronşiyal hiperreaktivitenin düştüğü gösterilmiştir (74). Diyetteki düşük C ve E vitamini, magnezyum ve omega-3 poliansatüre yağlar veya yüksek sodyum ve omega-6 poliansature yağların artmış astım riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (75).

### **2-3-B-5-A-İNEK SÜTÜ**

Besin allerjisi astımda sıklıkla gözden kaçır. İnek sütü özellikle süt çocuklarında sık karşılaşılan bir gıda olduğundan içerdiği beta-laktoglobülin, kazein, alfa-globülin, bovin serum globülin ve bovin serum albümin gibi proteinlerle duyarlanmaya neden olmaktadır. İnek sütünün içinde en sık allerjik reaksiyona neden olan beta laktoglobulin ve kazeindir. Antijenler genellikle tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu ile allerjik reaksiyona neden olmaktadır (76).

### **2-3-B-5-B-ANNE SÜTÜ**

Anne sütü ile beslenen bebeklerin inek sütü ile beslenen bebeklere göre astım geliştirme riskinin düşük olduğu gösterilmiştir (77). Genel eğilim 4-6 aydan daha fazla anne sütü ile beslenen ve katı gıdalara 4. aydan sonra başlanan bebeklerde allerji oranının düşük oranda görüldüğü yönündedir.

Zaten anne sütünün büyüme, gelişme ve immün sistem üzerine olumlu etkilerinden dolayı ailesinde atopi öyküsü olanlar dahil olmak üzere bütün bebekler için en uygun besin olarak tavsiye edilmelidir.

## 2-3-B-6-ALLERJENLER

Allerjenler genelde protein ve glikoprotein yapıda olup 5-50 kDa (kilo Dalton) molekül ağırlığındadır. Bir allerjen ekstraktının içinde çok sayıda antijen bulunmaktadır. Bunların bir kısmı duyarlılığa yol açmazken daha az bir kısmı duyarlanmaya sebep olabilir ve minör allerjenler olarak adlandırılır. Hastaların çoğunda duyarlanmaya neden olan allerjenler ise majör allerjenler olarak adlandırılırlar ve ekstraktın toplam ağırlığının sadece %1'ini oluşturur. Genelde allerjen ekstraktı içinde 1 ila 4 arasında majör allerjen bulunur. Allerjenin immün duyarlılığa neden olan özel bir aminoasit dizilimi gösteren bölgesi epitop veya antijenik determinant olarak adlandırılır. Duyarlı kişilerde aynı allerjen molekülün farklı epitoplarına yanıt oluşabilmektedir. Bu durumun MHC-Class II kontrolü altında olduğu genetik olarak belirlenmiştir (78,79).

Astımda etyolojik olarak önemli olan allerjenler, inhalan allerjenlerdir ve havadaki antijen partiküllerinin solunması yoluyla reaksiyona neden olurlar (80). En yaygın inhalan allerjenler ev içi ve ev dışı olmak üzere iki grupta toplanır. Astımda rol oynayan allerjenler ve majör allerjenleri Tablo 4 'te gösterilmektedir.



**Tablo-4: Astımda rol oynayan allerjenler ve majör allerjenleri (78,79)**

Adı	Latin adı	Majör Allerjenler
<b>Ev Tozu Akarları</b>		
Dermatophagoides	D. Pteronyssinus D. farinae D. Microceras	Der p I-III Der f I-III Der m I
<b>Polenler</b>		
İngiliz çimi	Lolium Perene	Lol p I-V
Timothy grass	Phleum pratense	Phl p I-IV-VI
Birch	Betula verrucosa	Bet v I-II
Parietaria	Parietaria judaica	Par J-1
Kısa Ragwed	Ambrossia artemisiifolia	Amb a I-VII
Mugword	Artemisia vulgaris	Art V I-III
Zeytin	Olea europaea	Ole e -I-II
<b>Hamamböceği</b>		
Alman tipi	B. Germanica	Bla g I-II
Amerikan tipi	P. Americana	Per a I
<b>Mantarlar</b>		
	Alternaria Alternata	Alt a I
	Aspergillus Fumigatus	Asp f I
	Cladisporum herbarum	Cla h I-II
<b>Evcil Hayvanlar</b>		
Kedi	Felix domesticus	Fel d I
Köpek	Canis familiaris	Can f I

## 2-3-B-6-A-AKARLAR

Ev tozu akarları olarak bilinen *Dermothophagoides pteronissinus* (Dp) ve *Dermothophagoides farinea* (Df) bu gruptadır. Ev tozu akarı, 0.2-0.3 mm boyutunda saydam, gözleri görmeyen, 8 kancası bulunan bir artropottur. Çok dikkatli inceleme ile çıplak göz ile de görülebilir. Başlıca beslenme (*Dermothophagoides*=deri yiyen) kaynağı insan deri döküntüsüdür. Akarların yaşamaları için %55'in üzerinde nem, karanlık ortam ve 25 °C sıcaklık en uygun koşullardır. İç ortamda başlıca akar kaynakları; nevresim, çarşaf, yastık kılıfları, battaniye ve halı gibi yünlü ürünler, tüylü oyuncaklar, kumaş kaplı mobilyaların girintili bölgeleri ve perdelerdir. Ev tozu akarı miktarı, kuru iklimde ve yüksek rakımda daha düşük düzeyde iken deniz kenarı ve yüksek nemlilik içeren bölgelerde daha yüksektir. Ev tozu içinde çok sayıda akar olmasına karşın Dp ve Df allerjenitesi en yüksek olanlardır. Akarların başlıca antijenik kaynağı dışkıdır. Duyarlanma için 2 µg (mikrogram) Dp (yaklaşık 100 akar) yeterlidir. Atopik olmayan bireyler için bunun 20 katı allerjen gereklidir (78,79,81).

Süt çocukluğu dönemindeki maruziyette oran düşük olsa bile duyarlılık gelişmektedir. Ancak sadece süt çocukluğu veya erken çocukluk döneminde değil daha sonraki yaş dönemlerinde de artan akar maruziyeti semptom oluşmasına neden olmaktadır. Ev tozu akarı duyarlılığı olan astımlı olgularda yakınmalar yıl boyudur ve hastanın yakınmaları iç ortamda, özellikle gece daha belirgindir. Sürekli olarak düşük düzeyde de olsa allerjen maruziyeti olduğu için hastalar maruziyet ile semptom arasındaki ilişkiyi net tanımlayamazlar. Ancak nemliliğin, dolayısı ile akar sayısının arttığı mevsimlerde şikayetlerinde bir artış tanımlarlar. Ev tozu akarına yönelik uygulanan koruyucu tedbirler sonrasında ise hastalarda semptomatik düzelme olmasının yanısıra bronş hiperreaktivitelerinde de düzelme olduğu bildirilmiştir (82).

Ülkemizde çeşitli bölgelerde yapılan çalışmalarda astımlı olgularda ev tozu akarı duyarlılığı oranı bölgesel farklılık göstermektedir. Nem oranının yüksek olduğu deniz kenarındaki bölgelerde, örneğin Karadeniz Bölgesi'nde atopik astımlı çocuklarda %64,0 ile %89,0 arasında (83); Bursa'da ise %72,8 oranında ev tozu akarı duyarlılığı bulunmuştur (22). Bölgeler arası değişen oranlar ev içindeki ev tozu

akarı miktarı ile yakından ilişkili gibi durmaktadır. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden gelen toz örneklerinde akara rastlanmazken, Karadeniz Bölgesi'nden gelen örneklerin %46'sında akara rastlanmıştır (84).

### **2-3-B-6-B-POLENLER**

Polenler dış ortamda astımı tetikleyen başlıca etkenlerdir. Çayır (grass), ağaç ve yabani ot (weed) polenleri başlıca sorumlu allerjenlerdir. Polen, tohumlu bitkinin erkek üreme organının bir parçasıdır. Boyutları bitkiye göre değişmekle birlikte 2-250 µm arasındadır. Böcekler aracılığı veya rüzgar ile çevreye dağılırlar. Renkli ve çiçekli bitkilerin polenleri böcekler ile taşınırken, çiçeksiz yeşil bitkilerin polenleri rüzgar ile taşınır. Her bitkinin polenizasyon dönemi farklılık gösterir. İklim ve bölgenin bitki florası gibi birçok faktörden etkilenmekle birlikte ağaç polenlerinin Şubat-Nisan aylarında, çayır polenlerinin Mayıs-Temmuz ayları arasında, yabani ot polenlerin Ağustos-Ekim arasında polenizasyon yaptığı kabul edilir. Atmosferdeki polen sayısı, hava durumu ve günün saatine göre değişim gösterir. Gün içi sabah 10 ile öğleden sonra 16 arası polen sayısı artış gösterir (78,79). Polenlerin mevsimel dağılım göstermesi, bu duyarlılığı gösteren olgularda da mevsimsel yakınmaların oluşmasına neden olur. Duyarlı olgular maruziyet ile semptom arasındaki ilişkiyi net olarak tanımlayabilirler. Atmosferdeki polen sayısı 25-50 partikül/m<sup>2</sup> olduğunda duyarlı kişilerde semptom ortaya çıkmaktadır. Olguların bir kısmında asemptomatik bronş aşırı duyarlılığı olmakla birlikte azımsanmayacak oranda olguda astmatik yakınmalar gözlenmektedir. Dünyanın ve Avrupa'nın pek çok yerinde çayır polenleri, en allerjenik polenlerdir. Çayır polenlerinin rekombinant allerjenlerle çalışılması sonucunda türler arasında yüksek oranda çapraz reaksiyon olduğu gösterilmiştir. Ağaç polenleri de bölgesel değişim göstermekle birlikte Şubat ayında polenizasyona başlayıp, Nisan'a kadar devam eder. Ağaç polenlerinden Huş ağacı (Birch ) poleni Kuzey Avrupa ülkelerinde özellikle İskandinavya'da allerjik rinit ve astıma neden olurken, zeytin ağacı ve selvi ise Akdeniz bölgesinde allerjik solunum yolu hastalıklarına neden olur. Ancak ağaç polenlerinin çayır polenleri kadar allerjik olmadıkları kabul edilmektedir. En yaygın olarak allerjik reaksiyona neden olan polenler; selvi, huş, zeytin, kavak, kızıl, fındık ağacı polenleridir. Ülkemizde ağaçlardan en fazla çam, selvi, çınar (platanus), meşe, söğüt, zeytin ve kayın polenlerine rastlanmıştır (85).

### 2-3-B-6-C-HAYVAN TÜYÜ VE EPİTELİ

Kedinin major allerjini olan Fel d 1 esasen kedinin derisindeki sebace bezlerde, az oranda da idrarında ve tükürüğünde bulunur. Kedi duyarlı kişilerin %15-20'sinde kedi albüminine karşı deri testinde duyarlılık vardır. Köpek allerjenleri başlıca köpeklerin tüyünde ve tükürüğünde bulunur. Major allerjini Can f 1'dir. ). Kedi-köpek duyarlılığı olan olgularda, yeterli miktarda allerjeni içeren bir ortamda dakikalar içinde astmatik semptomlar ortaya çıkar. Antijenin yapısal özelliği nedeniyle, kedi duyarlılığının gelişmesi ile evde kedi besleme arasındaki ilişki çok tartışmalı bir konudur. Kedi allerjen düzeyi evinde kedi besleyenlerde yüksek olmakla birlikte pasif taşınma nedeni ile daha düşük düzeylerde de olsa kedi beslemeyen evlerde ve okullarda da bulunur (86). Kedi ve köpek allerjenleri uzun süre havada asılı kalabilmektedir. Bu nedenle kedi maruziyetini en iyi olarak havada asılı bulunan allerjen miktarı ölçümünün göstereceği düşünülmüştür (83). Bir çalışmada kedi yaşamayan evlerde ile %27.5 oranında evde havada asılı allerjen saptanmıştır. Benzer şekilde evinde köpek bulunmayan %14 oranında evde de yüksek düzeyde allerjen bulunmuştur.

Hayatın ilk yıllarında evinde kedi bulunan çocuklarda %88,0 oranında kedi duyarlılığı gelişirken, evinde kedi bulunmayan çocuklarda %36,0 oranında kedi duyarlılığı geliştiği gözlenmiştir (84).

### 2-3-B-6-D-MANTARLAR

Son çalışmalarda iç ve dış ortam mantarlarının astımda önemli rol aldıkları dikkat çekmiştir. En önemli özellikleri üremek için yüksek oranda nem gereksinimlerinin olmasıdır. Dış ortamdaki mantar sporları yıl boyu atmosferde bulunmakla birlikte, aynen polenler gibi bazı dönemlerde miktar olarak artış gösterirler. İç ortam nemliliği ile mantar düzeyi arasındaki ilişki kesin olarak kanıtlanmıştır. Mantar duyarlılığının genç erişkinlerde ve çocuklarda akut astım alevlenmelerine neden olduğu saptanmıştır. Ancak mantar sporlarının atmosferde çok yoğun olmasına rağmen astımlılarda ev tozu akarı duyarlılığı veya polen duyarlılığı kadar sık görülmemesinin nedeni, mantarların daha düşük allerjeniteye sahip olduğu şeklinde açıklanmaktadır (85).

Yirmi altı evde iç ortamda mantar sporlarının sayımının da yapıldığı bu çalışmada mantar sporlarının en çok Mayıs, Haziran, Temmuz ile Ekim, Kasım aylarında evlerde yoğun olduğu saptanmıştır. İstanbul'da 161 astımlı çocuktan %23'ünde (90), Trabzon'da 198 astımlı çocuktan ise %5'inde (83) mantar karışımına karşı duyarlılık tespit edilmiştir.



## MATERYAL-METOD

Çocuk İmmünoloji ve Allerji polikliniğimizde Eylül 2001-Mart 2003 tarihleri arasında astım tanısı ile takip edilen toplam 486 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri retrospektif olarak dosya kayıtlarından değerlendirildi.

Astım tanısı öyküde tekrarlayan hırıltılı solunum, nefes darlığı ve öksürük ataklarının olmasına dayanılarak konuldu (91). Üç yaş altı hasta grubunda ise son bir yılda en az üç hırıltılı solunum atağı geçirme hikayesinin varlığı ile birlikte, vasküler ring, alfa-1 antitripsin eksikliği, kistik fibrozis gibi diğer hırıltılı solunum nedenleri ekarte edilip astım tedavisine cevap alınmasıyla astım tanısı konuldu (92).

Hastaların yaşı, cinsiyeti, başvuru şikayeti, doğum şekli, doğum kilosu, hastanın kendisi ve birinci derece yakınlarında atopik hastalık öyküsü (allerjik astım, atopik dermatit, allerjik rinokonjonktivit ) yaşadığı yer ( şehir / kırsal), evde sigara içimi, evde hayvan besleme, sık enfeksiyon geçirme hikayesi (yılda 8'den fazla ÜSYE ve/veya 2'den fazla ASYE), serum immünglobülin E değerleri, periferik kanda eosinofili, başvuru anında arka-ön akciğer ve sinüs grafisi bulguları, eşlik eden hastalıklar (adenoid vejetasyon, gastroözafageal reflü, immun sistem anormalliği) ve epidermal deri testi sonuçları kaydedildi. Şehir merkezinden en az 30 km. uzakta bulunan ve nüfusu 10.000'in altında olan yerleşim yerleri ( köy ve kasabalar ) kırsal bölge olarak kabul edildi.

Epidermal deri testinde 12 yaygın aeroallerjen, yumurta ve kakao (Allergopharma, Reinbek, Germany) antijen solüsyonları ile multitest aplikatör (Quanti-Test System, Panatrex Inc., Placentia, USA) kullanıldı. Hastalara test öncesi 3 hafta içinde antihistaminik kullanmadığından emin olunduktan sonra pozitif kontrol (histamin) negatif kontrol (salin solusyonu) ev tozu akarları (D. pteronyssinus, D. farinae), ot-tahul polenleri (çimenler, arpa, yulaf, çavdar, buğday ), Akdeniz otları (ısırgan otu, karahindiba, sinir otu, pelin, yapışkan otu), çiçekler (papatya, kasımpatı, pat çiçeği, krizantem, golden rod, dalya yıldız), ağaçlar (meşe, çınar, huş, kayın, fındık, kızılğaç, kavak, söğüt, karaağaç) mantarlar (alternaria, botrytis, cladosporium, helmintosporium, fusarium, aspergillus, mucor, penicillium, rhizopus, serpula, pullularia) hayvan tüyleri (tavuk, ördek, kaz) hayvan epitelleri (at, inek, keçi, koyun, domuz, kedi, köpek, tavşan, kobay, fare) kakao ve yumurta ile

epidermal cilt testi yapılmaktadır. Üç yaş altı olgularda inek sütü antijeni de teste dahil edilmektedir.

Atopi tanısı, yapılan epidermal deri testinde allerjenlerden herhangi birine pozitif yanıt bulunması ile konulmaktadır. Herbir allerjene karşı pozitif kontrolün en az yarısı kadar hiperemi ve endürasyon reaksiyonunun oluşması pozitif yanıt olarak kabul edilmektedir (92). Bu sırada negatif kontrolün (NK) negatif olma şartı aranmaktadır. NK pozitifliği olanlarda test tekrarlanmaktadır. En az bir allerjene duyarlılık saptanan hasta atopik kabul edilmektedir. Sık karşılaşılan allerjenlerle yapılan epidermal deri testi negatif olan olgular ise nonatopik astımlı kabul edilmektedir. Çocuk immunoloji ve alerji polikliniğinde kullanılan allerjenler ve solusyon yoğunlukları tablo 5' de gösterilmiştir.

Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS 10,0 for Windows paket programı ile hastaların yaşları ile atopi arasında ilişkiyi ortaya koymada çift serili korelasyon katsayısı tekniği, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

**Tablo-5 Epidermal deri testinde kullanılan allerjenler ve solusyon yoğunlukları**

---

<i>Histamin (1,7 mg histamine, 9 mg NaCl, 4 mg phenol, 563 mg glycerol )</i>	
Negatif kontrol (Salin solusyonu) 9 mg NaCl, 4mg phenol, 563mg glycerol	
Ev tozu akarı I (Df)	50.000 SBE/ml
II (Dp)	50.000 SBE/ml
Mantar I	20.000 BU / ml
Mantar II	20.000 BU / ml
Ot/tahıllar	100.000 BU/ml
Orken çiçeklenen ağaç poleni	100.000 BE/ml
Orta dönem çiçeklenen ağaç polenleri	100.000 BE/ml
Çiçekler	100.000 BU/ml
Hayvan epiteli	20.000 BU/ml
Hayvan tüyleri	20.000 BU/ml
Akdeniz otları	100.000 BU/ml
İnek sütü	5.000 PNU/ml
Kakao	5.000 PNU/ml

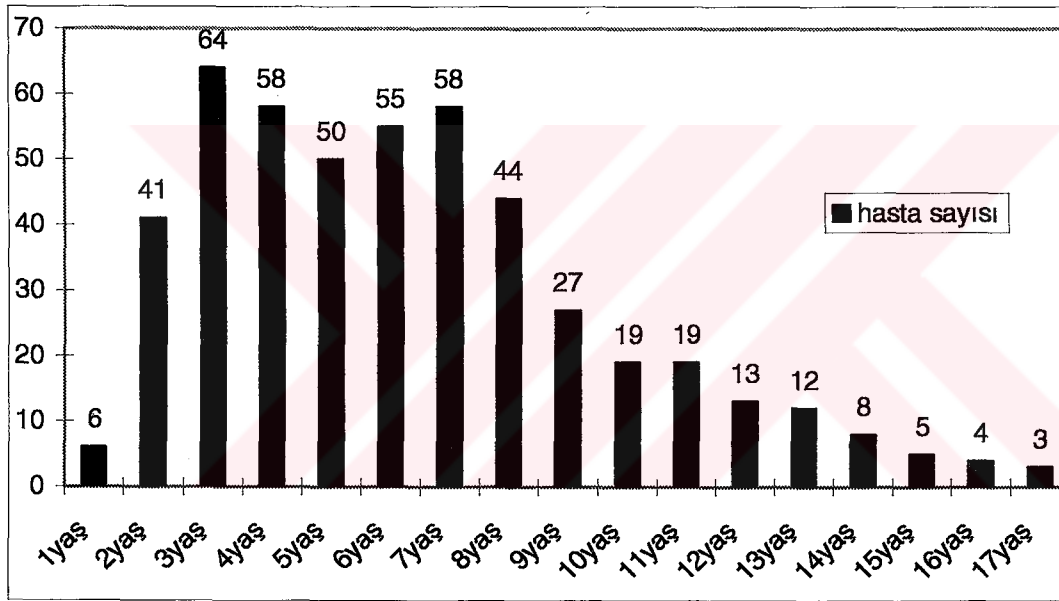
---



## BULGULAR

Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı polikliniğinde astım tanısı konulan 1-17 yaş arasında (ortalama  $6,27 \pm 3,42$  ve median: 6yıl) 288 erkek ve 198 kız (E/K: 1,45) toplam 486 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Olguların %37'si 4 yaş ve altında, %63'ü 5 yaş ve üzerinde idi. Olgularımızın yaş dağılımı grafik-1, klinik özellikleri tablo-6 ve laboratuvar özellikleri tablo-7 'de özetlenmiştir.

**Grafik-1 Astımlı olgularımızın yaş dağılımları**



**.Tablo-6 Astımlı hastalarımızın klinik özellikleri**

Yaş (yıl)	Ortalama ± SD	6,27 ± 3,42
	Median	6
	Dağılım	1-17
Cinsiyet	(E / K)	286 / 198 (E / K: 1,45)
Başvuru şikayeti :	Öksürük	313 (%64,4)
	Nefes darlığı	71 (%14,6)
	Hırıltı	49 (%10)
	Diğer(vucutta döküntü, hapşırma, burun akıntısı,burun tıkanıklığı,burun kaşıntısı)	53 (%11)
Daha önce astım tanısı alma		72 (%14,8)
Şikayetlerin	1 yaş altında başlaması	202 (%41,5)
	2 yaş altında başlaması	259 (%53,2)
	3 yaş altında başlaması	300 (%61,7)
	4 yaş altında başlaması	331 (%68,1)
	5 yaş altında başlaması	369 (%75,9)
Yaşadığı yer	Şehir merkezi	389 (% 80,0)
	Kırsal bölge	97 (% 20,0)
Ailede atopik hastalık hikayesi		193 (%39,7)
Evde hayvan besleme		37 (% 7,6)
Evde sigara içimi		197 (% 48,5)
Sık enfeksiyon geçirme öyküsü		257 (%52,9)
Sezeryanle doğum (n=420)		83 (%20,5)
Düşük doğum ağırlığı		20 (% 7,2)
Aşı takviminin eksik olması		17 (%6,7)

**Tablo-7 Astımlı hastalarımızın laboratuvar özellikleri**

Periferik kanda eozinofili	80/ 322	(%24)
Serum total IgE yüksekliği	218/ 445	(%48)
İlk başvuruda akciğer grafisinde anormallik	165/ 450	( %36,6)
İlk başvuru da sinus grafisinde anormallik	226/ 428	(% 52,8)
Parsiyel IgA eksikliği	57/ 432	(%13,1)
Parsiyel IgM eksikliği	40/ 432	(%8,2)
Fizyolojik hipogammaglobulinemi	32 /432	(%7,4)
Epidermal deri testi ile atopi	251/ 486	(%51,2)
Epidermal deri testinde birden fazla allerjene duyarlılık	186/486	(%37,7)
Doktor tanılı astımlı hastalarda atopi	39/ 72	(%54,1)

Olgularımızın çoğunluğu başta Konya merkez olmak üzere şehir merkezinde yaşayan hastalardan oluşmaktaydı. Ayrıca Karaman, Aksaray ve diğer çevre illerde oturan az sayıda hasta vardı. şehir merkezinde yaşayan olguların oranı %80,0 iken kırsal kesimde olguların %20,0'si yaşıyordu. Konya ve diğer çevre iller arasında atopi oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Konya iline bağlı ilçelerde de atopi oranı ve allerjen duyarlılığı yönünden anlamlı fark saptanmadı ( $p<0,05$ ). Hastalarımızın yaşadıkları merkezler ve Konya iline bağlı ilçelerde yaşayan astımlı hastaların sayısı, atopi oranları ve en fazla duyarlılık saptanan allerjenler tablo-8 ve tablo-9 da özetlenmiştir.

**Tablo-8 Astımlı olguların ikamet yerleri**

Yaşadığı yer	Kent Merkezi	Kırsal	Toplam
Konya	351	85	436
Karaman	28	6	34
Aksaray	5	3	8
Uşak	2	1	3
Afyon	2	1	3
Mersin	1	1	2
Toplam	389	97	486

**Tablo-9 Konya'ya bağlı ilçelerde yaşayan astımlı hasta sayısı, atopi oranları ve baskın allerjenler.**

Yaşadığı yer	N	Atopi oranı	Baskın allerjen
Konya merkez	351	%53,5	Akar
Akşehir	22	%40,9	Akar
Beyşehir	11	%63	Akar
Cihanbeyli	6	%33	Akar
Çumra	10	%25	Akar
Ereğli	20	%25	Polen
Ilgın	6	%50	Akar
Karapınar	4	%25	Akar
Seydişehir	12	%58	Polen
Toplam	91	%45	

Astımlı hastalarımızın epidermal deri testinde en az bir allerjene duyarlılık (atopi) oranı %51,2 iken birden fazla allerjene duyarlılık % 37,7 oranında saptandı. (Tablo-7)

Şehirde yaşayan astımlı olguların ailede atopik hastalık öyküsü oranı, kırsal kesimde yaşayan hastalarla benzerdi. Buna rağmen şehirde yaşayan astımlı hastalarda atopi sıklığı kırsal kesimde yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Bu ilişki tablo-10'da gösterilmiştir.

**Tablo-10 Yaşanılan yer ile atopi arasındaki ilişki**

	Atopi		Toplam
	(+)	(-)	
Şehir	213	176	389
Kırsal	38	59	97
Toplam	251	235	486

Olgularımızın yaşları ile allerjen duyarlılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum 1-4 yaş ve 5-17 yaş grupları arasında da benzerdi ( $p>0,05$ ).

Atopi oranı 1-4 yaş grubunda ve şehirde yaşayan hastalarda kırsal bölgede yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Bu ilişki tablo-11'de gösterilmiştir.

**Tablo-11 Dört yaş ve altında atopi yönünden şehir / kırsal bölge ilişkisi**

	Atopi		Toplam
	(+)	(-)	
4 yaş altı şehir	76	65	141
4 yaş altı kırsal	13	27	40
Toplam	89	92	181

Atopi oranı yönünden 5-17 yaş grubunda şehirde veya kırsal bölgede yaşayan hastalar arasında ise anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Bu ilişki tablo-12'de gösterilmiştir.

**Tablo-12 Beş-17 yaş grubunda atopi yönünden şehir/kırsal bölge ilişkisi**

	Atopi		Toplam
	(+)	(-)	
5-17 yaş şehir	135	112	247
5-17 yaş kırsal	27	31	58
Toplam	162	143	305

Şehirde yaşayan hastalarda ot/tahıl polenlerine duyarlılık kırsal bölgede yaşayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Bu ilişki tablo 13'de gösterilmiştir. Şehirde yaşam ile diğer allerjenlere(ev tozu akarı, küf, hayvan tüyü) duyarlılık yönünden isatistiksel olarak anlamlı farklı saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo-13 Yaşanılan yer ile ot/tahıl polenleri arasındaki ilişki**

Yaşadığı Yer	Ot/tahıl duyarlılığı		Toplam
	(+)	(-)	
Şehir	58	331	389
Kırsal	7	90	97
Toplam	65	421	486

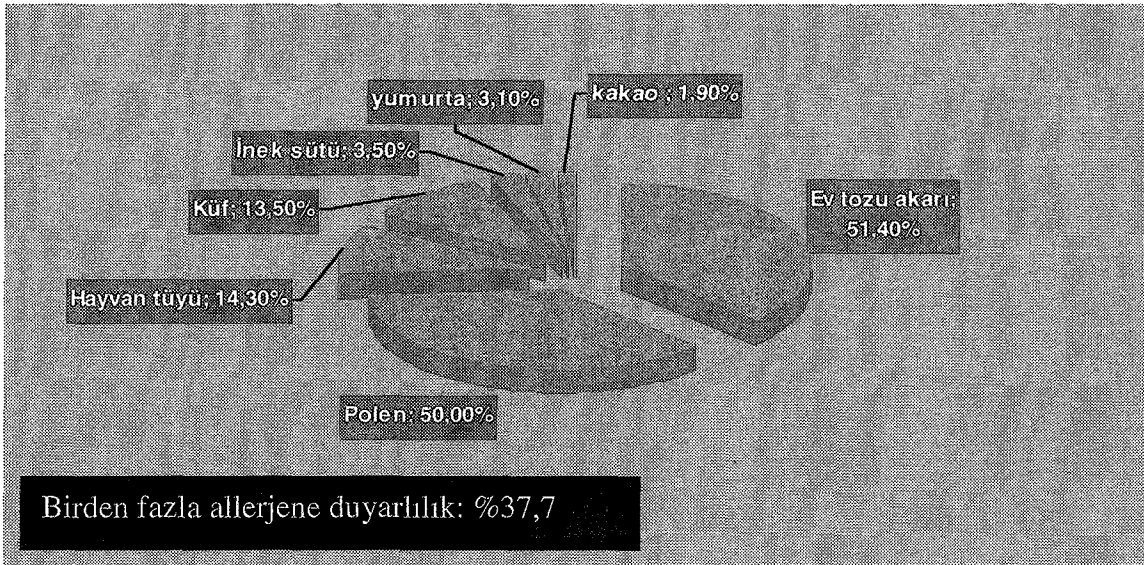
Şehirde yaşayan astımlı hastalarda allerjik rinit oranı kırsal bölge yaşayan astımlı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Bu ilişki tablo 14’de gösterilmiştir. Şehirde yaşam ile eşlik eden diğer hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo-14 Allerjik rinit sıklığı açısından şehir kırsal bölge ilişkisi**

	Alerjik rinit		Toplam
	(+)	(-)	
Şehir	137	252	389
Kırsal	24	73	97
Toplam	161	325	486

Atopik astımlı hastalarda sırasıyla ev tozu akarı, polenler, hayvan tüyü, küf ve daha az sıklıkta, yumurta, inek sütü ve kakao allerjisi saptandı. 3 yaş altı hastalara yapılan cilt testinde inek sütü allerjisi %3,5 oranında bulundu. Allerjenlere duyarlılık oranları grafik-2’de gösterilmiştir.

**Grafik-2 Hastalarımızın duyarlı olduğu allerjenlerin dağılımı**



Olgularımızda herbir allergene karşı saptanan duyarlılık oranları tablo- , 15, 16, 17, 18, 19' de özetlenmiştir.

**Tablo-15 Atopik hastalarda ev tozu akarı duyarlılığı**

<b>Allerjen</b>	<b>n</b>	<b>Duyarlılık oranı %</b>
Ev tozu akar I (Dp )	67	% 26,6
Ev tozu akarı II (Df )	62	% 24,7

**Tablo-16 Atopik hastalarda polenlere duyarlılık oranı**

<b>Allerjenler</b>	<b>n</b>	<b>Duyarlılık oran %</b>
Ot /tahıllar	65	25,8
Akdeniz otları	31	12,3
Çiçekler	30	11,9
Ağaç polenleri	35	13,9



**Tablo-17 Atopik hastalarda hayvan tüyleri ve epitellerine duyarlılık oranı**

<b>Allerjenler</b>	<b>n</b>	<b>Duyarlılık oranı %</b>
Hayvan tüyü (Tavuk, ördek, kaz)	10	%3,9
Hayvan epiteli (kedi, köpek, tavşan, at, inek,	26	%10,3

**Tablo-18 Atopik hastalarda küf duyarlılık oranı**

<b>Allerjen</b>	<b>n</b>	<b>Duyarlılık oranı %</b>
Küf duyarlılığı (alternaria, cladisporium)	34	%13,5

**Tablo-19 Diğer allerjenlerin atopik hastalarda duyarlılık oranı**

<b>Allerjen</b>	<b>n</b>	<b>Duyarlılık oranı</b>
İnek sütü (n =112 )	4	% 3,5
Yumurta (n =225 )	7	% 3,1
Kakao (n=486	5	% 1,9

Ev tozu akarı duyarlılığı (Dp) 5-17 yaş grubunda, 1-4 yaş grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Bu ilişki tablo 20'de gösterilmiştir.

**Tablo-20 Yaş ile ev tozu akarı (Dp) allerjisi arasındaki ilişki**

Yaş	DP duyarlılığı		Toplam
	(+)	(-)	
1-4 yaş	13	169	182
5-17 yaş	49	255	304
Toplam	62	424	486

Ot / Tahıl polenlerine karşı duyarlılık 5-17 yaş grubunda 1-4 yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Bu ilişki tablo-21'de gösterilmiştir.

**Tablo-21 Yaş ile ot / tahıl polenlerine duyarlılık arasındaki ilişki**

	Ot-tahıllar		Toplam
	(+)	(-)	
1-4 yaş	9	172	181
5-17 yaş	56	247	305
Toplam	65	429	486

Akdeniz Ot polenlerine karşı duyarlılık 5-17 yaş grubu hastalarda, 1-4 yaş grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. ( $P<0,05$ ) Bu ilişki tablo-22'de gösterilmiştir. Ancak yaş grupları arasında ağaç polenleri, çiçek polenleri, havyan epiteli, mantar ve kakao duyarlılığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $P>0,05$ ).

**Tablo-22 Yaş ile Akdeniz ot polenlerine duyarlılık arasındaki ilişki**

	Akdeniz otları		Toplam
	(+)	(-)	
1-4 yaş	5	176	181
5-17 yaş	30	275	305
Toplam	35	451	486

Astımlı hastalarda atopi varlığı ile ailede atopik hastalık öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. ( $P<0,05$ ). Bu ilişki tablo 23'de gösterilmiştir. Yaş ve cinsiyet ile ailede atopi öyküsü varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo-23 Atopi ile ailede atopik hastalık öyküsü arasındaki ilişki**

	Atopi		Toplam
	(+)	(-)	
Atopik aile (+)	110	139	249
Atopik aile (-)	83	154	237
Toplam	193	393	486

Sık enfeksiyon geçirme öyküsü 1-4 yaş grubu hastalarda, 5-17 yaş grubu hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Bu ilişki tablo 24’de gösterilmiştir.

**Tablo-24 Yaş ile sık enfeksiyon geçirme öyküsü arasındaki ilişki**

	Sık enfeksiyon		Toplam
	(+)	(-)	
1-4 yaş	117	64	181
5-17 yaş	140	165	305
Toplam	257	229	486

Sıklık sırasına göre astımlı hastalarımızda allerjik rinit, atopik dermatit, gastroözafageal reflü, hümoral immun sistem anormalliği ve adenoid vejetasyon şeklinde eşlik eden hastalıklar tablo 25’de özetlenmiştir.

**Tablo-25 Astımlı hastalarımıza eşlik eden hastalıklar**

Allerjik rinit	161 ( %33 )
Atopik dermatit	84 ( %17 )
Adenoid vejetasyon	33 ( %7 )
Gastroözefageal reflü	41 ( %8,2 )
Parsiyel Ig A eksikliği	57 ( %13,1 )
Parsiyel Ig M eksikliği	40 ( %8,2 )
Fizyolojik hipogammaglobulinemi	32 ( %7,4 )

Adenoid vejetasyon sıklığı, atopik hastalarda atopik olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Bu ilişki tablo-26'da gösterilmiştir.

**Tablo-26 Atopi ile adenoid vejetasyon ilişkisi**

	Adenoid Vejetasyon		Toplam
	(+)	(-)	
Atopi (-)	11	223	234
Atopi (+)	22	225	246
Toplam	33	448	481

Eşlik eden diğer hastalıklarla atopi sıklığı arasında bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Allerjik rinit 5-17 yaş grubunda 1-4 yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $P < 0,05$ ). Bu ilişki tablo 27'de gösterilmiştir

**Tablo-27 Yaş ile allerjik rinit arasındaki ilişki**

Yaş	Allerjik rinit		Toplam
	(+)	(-)	
1-4 yaş	1	180	181
5-17 yaş	160	145	304
Toplam	161	385	486

Atopik dermatit 1-4 yaş grubu hastalarda, 5-17 yaş grubu hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Bu ilişki tablo 28’de gösterilmiştir.

**Tablo-28 Yaş ile atopik dermatit arasındaki ilişki**

	Atopik dermatit		Toplam
	(+)	(-)	
1-4 yaş	42	139	181
5-17 yaş	42	263	305
Toplam	84	402	486

Gastroözafageal reflü 1-4 yaş grubu hastalarda, 5-17 yaş grubu hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Bu ilişki tablo 29’da gösterilmiştir.

**Tablo-29 Yaş ile Gastroözafageal reflü arasındaki ilişki**

	Gastroözafageal Reflü		Toplam
	(+)	(-)	
1-4 yaş	25	156	181
5-17 yaş	16	289	305
Toplam	41	445	486

Astımlı kız hastalarda allerjik rinit erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda saptandı ( $P<0,05$ ). Bu ilişki tablo 30'da gösterilmiştir. Ancak cinsiyetle atopik dermatit adenoid vejetasyon ve gastroözafageal reflü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo-30 Cinsiyet ile allerjik rinit arasındaki ilişki**

	Allerjik rinit		Toplam
	(+)	(-)	
Kız	77	121	198
Erkek	84	204	288
Toplam	181	325	486

Parsiyel Ig A eksikliği astımlı kız hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Bu ilişki tablo 31'de gösterilmiştir. Diğer immünglobulinlerin (Ig G, M ) eksiklikleri ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo-31 Cinsiyet ile parsiyel IgA eksikliği arasındaki ilişki**

	Parsiyel IgA eksikliği		Toplam
	(+)	(-)	
Erkek	26	227	253
Kız	31	148	179
Toplam	57	375	432

Dört yaş ve altında astımlı erkek çocukların kız çocuklara oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $P<0,05$ ). Dört yaş ve altında erkek hasta oranı astımlı kız hastaların yaklaşık 2 katı idi. beş üzerinde ise kız erkek oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu ilişki tablo 32’de gösterilmiştir.

**Tablo-32 Astımlı hastalarımızda cinsiyet / yaş ilişkisi.**

	Cinsiyet		
	Erkek	Kız	Toplam
1-4 yaş	119	62	181
5-17 yaş	169	136	305
Toplam	288	198	486

Atopi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $P>0,05$ ). Ancak astımlı erkek hastalarda ev tozu akarına (Dp) karşı duyarlılık kızlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Bu ilişki tablo 33’de gösterilmiştir. Astımlı kız hastalarda ise polen ve hayvan epiteline duyarlılık daha fazla saptanmasına rağmen bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

**Tablo-33 Cinsiyet ile ev tozu akarı allerjisi arasındaki ilişki**

	Ev tozu allerjisi		Toplam
	(+)	(-)	
<b>Erkek</b>	50	238	288
<b>Kız</b>	12	186	198
<b>Toplam</b>	62	424	486



Küf allerjisi erkeklerde kızlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda saptandı ( $p < 0,05$ ). Bu ilişki tablo 34'de gösterilmiştir.

**Tablo-34 Cinsiyet ile küf allerjisi arasındaki ilişki**

	Küf		Toplam
	(+)	(-)	
Kız	8	190	198
Erkek	26	262	288
Toplam	34	452	486

Yumurta allerjisi saptanan hastaların tamamı erkekti ( $p < 0,05$ ). Bu ilişki tablo 35'de gösterilmiştir. Ancak cinsiyet ile inek sütü ve kakao allerjisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo-35 Cinsiyet ile yumurta allerjisi arasındaki ilişki**

	Yumurta alerjisi		Toplam
	(+)	(-)	
Erkek	6	282	288
Kız	(-)	198	198
Toplam	6	480	486

Atopi ile şikayetlerin başlama yaşı, başvuru şikayeti, sık enfeksiyon geçirme öyküsü, evde sigara içilmesi, evde hayvan besleme, doğum şekli, doğum kilosu, serum total IgE yüksekliği, periferik kanda eozinofili, aşı takviminde eksiklik, başvuru anında çekilen arka-ön akciğer ve sinus grafiplerinde anormallik, eşlik eden hastalıklar (atopik dermatit, allerjik rinit ve hümorale immün sistem anormalliği) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Yaş ile ailede atopik hastalık öyküsü varlığı, başvuru şikayeti, evde hayvan besleme, evde sigara içilmesi, serum total IgE yüksekliği, periferik kanda eozinofili aşı takviminde eksiklik, başvuru anında çekilen arka-ön akciğer ve sinüs grafiplerinde anormallik ve arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Cinsiyetle ailede atopik hastalık öyküsü varlığı, şikayetlerin başlama yaşı, başvuru şikayeti, evde sigara içilmesi, sık enfeksiyon geçirme öyküsü, evde hayvan besleme, doğum şekli, doğum kilosu, serum IgE yüksekliği, periferik kanda eozinofili, aşı takviminde eksiklik, başvuru anında çekilen arka-ön akciğer ve sinus grafiplerinde anormallik arasında anlamlı fark saptanmadı.

Şehirde yaşam ile şikayetlerin başlama yaşı, başvuru şikayeti, sık enfeksiyon geçirme öyküsü, evde hayvan besleme, evde sigara içilmesi, doğum şekli, doğum kilosu, serum IgE yüksekliği, periferik kanda eozinofili, aşı takviminde eksiklik, başvuru anında çekilen arka-ön akciğer ve sinus grafiplerinde anormalliği arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

## 4-A- BULGULARIN ÖZETİ

Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre;

- Astımlı hastaların % 37'sinin yaşı 4 yaş ve altındayken, % 63'nün yaşı 5 yaş ve üzerinde idi. Dört yaş ve altında erkek hasta oranı astımlı kız hastaların yaklaşık 2 katı idi ( $p<0,05$ ). Hastaların %80'i şehirde yaşıyordu ve %73,6'sında astım şikayetleri 5 yaşın altında başlamıştı. En sık başvuru şikayeti öksürük idi (%64,4). Hastaların %52,9'unda sık enfeksiyon öyküsü alındı.. Hastaların %7,2'si düşük doğum ağırlıklı ve %20,5'u sezeryanla doğmuştu. Ailesinde atopik hastalık öyküsü hastalarımızın %39,7'sinde saptanırken ebeveynlerin evde sigara içme oranı %48,5 evde hayvan besleme oranı ise %7,6 olarak bulundu.
- Epidermal deri testinde en az bir allerjene duyarlılık oranı %51,2 iken birden fazla allerjene duyarlılık % 23,5 oranında saptandı. Atopik astımlı hastalarımızda duyarlanma sıklığı sırasıyla ev tozu akarı (%51,4), polen (%50,0) hayvan tüyü (%14,3), küf (%6,9), inek sütü (%3,5), yumurta (%3,1), kakao (%1,9) allerjisi şeklindeydi. Yumurta allerjisi saptanan 6 vakanın hepsi erkek çocuklardı.
- Astımlı hastalarda ailede atopik hastalık hikayesi ile atopi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $P<0,05$ ). Atopi ile başvuru şikayeti, semptomların başlama yaşı, doğum şekli, doğum kilosu, aşılama durumu, evde sigara içimi, evde hayvan beslenmesi, eosinofili, total serum IgE yüksekliği, fizyolojik hipogamaglobulinemi, parsiyel IgA ve IgM eksikliği, allerjik rinit, atopik dermatit arasında fark saptanmadı ( $P>0,05$ ).
- Atopi oranı dört yaş ve altındaki hastalarda % 43,9 ve beş yaş üstü hastalarda % 56,1 idi, ancak yaş grupları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Dört yaş ve altında şehirde yaşayan hastalarda atopi oranı aynı yaş grubunda kırsal bölgede yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $P<0,05$ ). Beş-17 yaş grubunda şehirde yaşayan hastalarla kırsal bölgede yaşayan hastalar arasında atopi sıklığı yönünden

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Sık enfeksiyon geçirme öyküsü, atopik dermatit ve gastroözofageal reflü 4 yaş ve altında daha sık saptanırken, 5-17 yaş grubunda ev tozu akarı (Dp) duyarlılığı, Akdeniz Otları ve Ot/Tahıl polenlerine karşı duyarlılık istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $P<0,05$ ).

- Şehirde yaşayan astımlı olgularda atopi sıklığı kırsal kesimde yaşayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Aynı zamanda allerjik rinit, ot /tahıl polenleri ve Akdeniz otlarına karşı duyarlılık şehirde yaşayan hastalarımızda kırsal kesimde yaşayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Konya ile çevre iller ve Konya iline bağlı ilçeler arasında atopi sıklığı, allerjen cinsi ve duyarlanma oranları açısından anlamlı fark saptanmadı ( $P>0,05$ ).
- Astıma hastalarımızın %33'ünde allerjik rinit, % 17,2'sinde atopik dermatit, %7'sinde adenoid vejetasyon, %8,2'sinde gastroözofageal reflü eşlik ediyordu. Başvuru anında astımlı hastaların Akciğer grafisinde %36,6 sinüs grafisinde %52,8 oranında anormallik vardı. Serum total IgE yüksekliği hastaların %48'inde ve periferik kanda eozinofili ise %24' ünde saptandı. Adenoid vejetasyon atopik hastalarda daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Eşlik eden diğer hastalıklarla atopi arasında ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- Astımlı kız hastalarda, parsiyel Ig A eksikliği ve allerjik rinit oranı yüksek bulunurken, erkek hastalarda ev tozu akarı duyarlılığı, küf (Dp) ve yumurta allerjisi daha sık saptandı ( $P<0,05$ ).

## 5-TARTIŞMA

Astım, en sık görülen kronik hastalıktan biri olup havayollarında inflamasyon ve bronş aşırı cevaplılığı ile karakterize kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır. Son yıllarda daha etkili biçimde tedavi edilmesine ve hastalığın özelliklerinin daha iyi anlaşılır hale gelmesine rağmen, özellikle astım prevalansında ve acile başvuru oranlarında artış meydana geldiği dikkat çekmiştir. Bu nedenle astımı ortaya çıkaran nedenler ve alevlenmesine neden olan faktörler üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Astım erken çocukluk çağı hastalığıdır. Şikayetler büyük oranda hayatın ilk yıllarında başladığından hastalık gelişimi için yüksek risk altındaki küçük çocukların belirlenmesi çok önemlidir (93). Süt çocukları ve 3 yaşından küçük çocuklarda tekrarlayan hışıltı atakları sık karşılaşılan bir problem olup bu yaş grubunda hastaneye yatırılma gereksinimi daha büyük çocuklar ve erişkinlerden fazladır. Tekrarlayan hışıltı ataklarının daha sonraki yıllarda astım ile ilişkisi tam olarak anlaşılammıştır. Ancak hayatın ilk üç yılı içinde hışıltılı alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren ve hışıltı atakları altı yaşına kadar devam eden çocukların akciğer fonksiyonlarının altı yaşında, hışıltı semptomları üç yaşından sonra başlayan çocuklara göre belirgin şekilde kötü olduğu tespit edilmiştir (94). Ülkemizde ISSAC anket yöntemi ile astım tanısı konulan hastaların %65,4'ünde, doktor tanılı astımı olan hastaların ise %53'nde şikayetlerin 5 yaş altında başladığı saptanmıştır (95, 101). Bu çalışmada 1 yaş altında şikayetleri başlayan astımlı hasta oranı %41,5 iken bu oran 5 yaş atında %75,9 olarak saptanmıştır. Bu bulgu bölgemizde astım semptomlarının erken çocuklukta başladığını göstermekte olup literatür bilgileri ile uyumludur.

Astım genetik yatkınlığın rol oynadığı kronik hastalıklardan biri olup hastalığın gelişimi için risk faktörlerinin en önemlisi kişinin kendisinde ve/veya birinci derece akrabalarında atopik hastalık olmasıdır (96). Toplumda astım % 5-10 oranında görülürken, ebeveynlerden biri, özellikle anne astımlı ise doğacak bebekte astım görülme olasılığı % 20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisi de astımlı ise bu oran % 50'nin üzerine çıkmaktadır (14,97). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda atopik hastaların % 40-80'inde pozitif aile öyküsü bulunmuş ve astım

gelişiminde en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (98,103). Biz de çalışmamızda ailesinde atopi öyküsü olan astımlı hasta oranını %39,7 bulduk. Ailesinde atopik hastalık öyküsü olan çocuklarda allerjen duyarlılığı, allerjik olmayan astımlı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu sonuç astım gelişiminde aile öyküsünün en önemli risk faktörü olduğunu vurgulayan literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir.

Ülkemizde astımlı hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda farklı il ve bölgelerde tespit edilen allerjenlere duyarlılık oranları ile çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular tablo 36'da karşılaştırılmıştır (100,101,102,103, 90,104,83,105).

Tablo-36 Ülkemizdeki allerjen duyarlılığı ile çalışmamızın karşılaştırılması

Araştırmacı	Yer	Yıl-	Yaş	Mite	Polen	Küf	Hayvan Tüyü
Cengizlier ark	Ankara	2000	1-16	% 56,8	%69,2	% 26,3	% 23,6
Öktem ve ark	İstanbul	2000		% 92,1	---	---	%5,2
Nursoy.ark	İstanbul	2000	0-15	% 53,3			
Güneşer.ark	Adana	1994	1-17			% 29,6	
Şahin ve ark	İstanbul	1999				% 23	
Yazıcıoğlu ve ark	Edirne	2001	1-17	% 76	% 92	--	---
Baki Ve Ark	K.deniz bölg.	1998	1-17	% 94		% 5	
Sapan ve ark	Bursa	1990	1-17	% 72,8		% 28	
Çalışmamız	Konya	2003	1-17	%51,4	%49,8	%6,9	%14,3

Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık rastlanan ev tozu ve polen duyarlılığı göz önüne alındığında allerjen duyarlılığı %49,8 ile %94 arasında değişmektedir. Çalışmamızda epidermal deri testi ile en az bir allerjene duyarlılık (atopi oranı) %51,2 oranında olup en sık ev tozu akarları ve polenlere karşı allerjen duyarlılığı saptandı. Birden fazla allerjen duyarlılığı ise %37,7 oranında bulundu. Ülkemizdeki astımlı hastalardaki allerjen duyarlılığını bildiren çalışmalar ile karşılaştırıldığında atopi oranımızın düşük olduğu dikkat çekmektedir. Bu durum hastalarımızın yaklaşık yarısının 5 yaş ve altında olması ve bu yaş grubunda allerji testlerinin sensitivitesinin düşüklüğü ile açıklanabilir.

Erken çocukluk döneminde allerjen teması ile allerjen duyarlılığı arasında açık bir ilişki olduğu bilinmektedir. 6 yaşına kadar tekrarlayan hışıltılı solunumu olan çocuklarda, hiç hışıltılı solunumu olmayan çocuklara oranla allerjen duyarlılığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (106). İlk tanımlanmasından itibaren ev tozu akarının, allerjik astım ile birlikteliği olan en önemli allerjen olduğu belirlenmiştir. Gelişmiş ülkelerde astım özellikle ev tozu akarı (Dp) olmak üzere çevresel allerjenlerle duyarlanma ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (107). Hayatın ilk 3 yılı içinde ev halılarındaki akar allerjeni konsantrasyonu ile ev tozu allerjenlerine karşı duyarlanma arasında doğrusal bir ilişki olduğu, 7 yaşında ise bu ilişkinin daha da güçlendiği gösterilmiştir (108). Bir çalışmada hışıltılı solunum atakları olan çocuklarda solunan havadaki allerjenlere karşı spesifik IgE varlığının 2 yaş altında % 9 oranında olduğu saptanırken, bu oran 2-4 grubunda %60 oranında tespit edilmiştir (109). Ülkemizde de 3 yaş altında tekrarlayan hışıltılı solunum atakları olan hastaların %22,8'inde allerjen duyarlılığı saptanmıştır (110). Astımlı hastalarda ise ev tozuna karşı duyarlılık % 53,3 ile %94 arasında saptanmıştır (100,83). Yaşla birlikte özellikle ev içi allejenlerine olmak üzere tüm allerjenlere karşı maruziyet arttığından, duyarlanma oranı büyük çocuklarda daha yüksek oranda saptanmaktadır. Çalışmamızda allerjen duyarlılığı 1-4 yaş grubunda %43,9 ve 5-17 yaş grubunda % 56,1 oranında saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Dört yaş ve altında şehirde yaşayan hastalar arasında atopi oranı kırsal bölgede yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu sonuç özellikle şehirde yaşayan küçük çocukların ev içinde geçirdikleri sürenin artması nedeniyle allerjen maruziyetinin ve duyarlanmanın arttığını gösteren literatür bilgileri ile uyumludur. Çalışmamızda şehirde yaşayan astımlı hastalarda ev tozu akarları ile duyarlanma oranı arasında pozitif korelasyon olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ev tozu akarı (Dp) duyarlılığı 5-17 yaş grubunda, 1-4 yaş grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu sonuç allerjenlere maruziyetin yaş ile arttığını göstermektedir. Yine Akdeniz otları ve ot / tahıl polenlerine karşı duyarlılık 5-17 yaş grubunda 1-4 yaş grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu sonuç yaş ile birlikte allerjenlere maruziyetin arttığı ve neticede allerjik duyarlanmanın geliştiği şeklinde yorumlandı. Ancak çalışmamızda yaş ile atopi arasında pozitif korelasyon olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ülkemizdeki verilerde astımlı hastaların büyük kısmı 5-9 yaş grubunda olduğu halde çalışmamızda olguların yaş ortalaması 6 yıl idi. Yaş ile atopi arasında

anlamalı korelasyon saptanmaması, olgularımızın yaş ortalamalarının düşük olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çocukluk çağında atopi ve çevresel allerjenler arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır (111). Dünya genelinde astım prevalansındaki artışın özellikle şehirlerde evde geçirilen sürenin fazlaşması nedeniyle ev içi havasındaki allerjenlere maruziyetin artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Prevalans oranları ılıman iklimlerdeki ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde en yüksek olma eğiliminde iken gelişmekte olan ülkelerde ve kırsal bölgelerde ise düşük olma eğilimindedir. Bununla birlikte batılı yaşam tarzının benimsenmesi ile insidans oranları da artmaktadır (112). Bir çalışmada kırsal bölgede yaşayanlarda şehirde yaşayanlara kıyasla astım, saman nezlesi ve allerjen duyarlılığının daha düşük oranda olduğu gösterilmiştir (113). II. Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışma'sında (NHANES) allerjik duyarlanma için şehir merkezinde yaşamının önemli bir risk olduğu bildirilmiştir (114). Allerjik rinitli Alman çocuklarda allerjik semptomlar ile yoğun trafiğin neden olduğu hava kirliliğinin ilişkisi gösterilmiştir. Allerjik duyarlanmanın yüksek olduğu İsveç ve Polonya da şehir ve kırsal kesimler arasındaki karşılaştırmada şehirdeki çocukların allerjik duyarlanmalarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (115). İlave olarak şehirlerde sosyoekonomik durumu kötü olanlarda belirgin olmak üzere özellikle ev tozu akarına (Dp) ve hamamböceğine karşı duyarlanmanın fazla olduğu bilinmektedir (92). Ancak klinik semptomlardaki farklılıklara rağmen atopi prevalansının şehirde yaşayanlarla kırsal bölgede yaşayanlar arasında farklı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (5). Ülkemizde yapılan çalışmada astımlı hastalarda kırsal kesimde atopi oranı %68,5 şehir merkezinde %93 oranında bildirilmiştir (104). Çalışmamızda şehirde yaşayan astımlı çocuklar arasında atopi sıklığını kırsal bölgede yaşayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu sonuç şehir merkezinde yaşamının allerjen duyarlılığını etkilediğini göstermekte olup literatür bilgileri ile uyumludur. Yapılan çalışmalarda polen duyarlılığının kırsal kesimde daha fazla olduğu saptanmış, nedeni kırsal bölgelerde daha fazla yeşil alan olmasına bağlanmıştır (116). Ancak hava kirliliğinin şehirlerde allerjenlerin özellikle polenlerin allerjenitesini etkileyerek atopik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olduğu ileri sürülmüştür (62). Ülkemizde yapılan bir çalışmada şehir merkezinde ev tozu akar duyarlılığı, kırsal bölgede ise polen duyarlılığı daha yüksek saptanmıştır



(104). Çalışmamızda şehirde yaşayan astımlı hastalarda Ot/tahıl polenlerine karşı duyarlanma istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu sonuç zaten şehirde yaşayan atopik hasta oranının yüksek olması nedeniyle diğer allerjenlerle birlikte polenlere karşı da duyarlanma geliştiği şeklinde yorumlanabilir.

Çocukluk çağında astımlı hastaların çoğu erkek çocuklardır. Yapılan araştırmalarda, 10 yaş ve altındaki çocuklarda astım ve allerjik rinitin erkeklerde kızlara göre daha sık görüldüğü, ancak 10 yaş üzerindeki çocuklarda erkek kız oranının eşitlendiği görülmüştür (117). Ülkemizde astımlı hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda erkek çocuklarda astım oranı daha yüksek bulunmuştur. Ancak cinsiyet ile atopi arasında ilişki saptanmamış ve cinsiyetin astım gelişiminde primer risk faktörü olmadığı vurgulanmıştır (101,103,104). Diğer yandan İki yaş altında tekrarlayan hışıltılı solunumu olan hastalar içinde erkeklerin oranının kızlardan 2,4 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve erkek cinsiyetin atopi ve hışıltılı solunuma daha fazla eğilimi olduğu vurgulanmıştır (110). Çalışmamızda ise hastaların %58,8'ini erkekler %41,2'sini kızlar oluşturmaktaydı. Astımlı erkek hasta sayısı fazla olmakla birlikte cinsiyet ile atopi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu bulgu ülkemizde yapılmış olan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Atopik dermatit çocukluk çağının en erken görülen atopik hastalığıdır. Sıklığı son yıllarda artmaktadır. Genellikle 2 ay ile 5 yaş arasında başlamakta ve özellikle 5 yaşından sonra sıklığı azalmaktadır (118). Atopik dermatitli olguların %50-85'inin semptomları gerilese bile diğer atopik hastalıkların görülme riskinin azalmadığı ve bu hastalarda 4-8 yaş arasında astım ve 8-15 yaş arasında allerjik rinit bulguları ortaya çıktığı bildirilmektedir (119,120). Atopik dermatitli hastaların %60-80'inde ailede atopi öyküsü pozitif bulunmuştur (121). Çocukluk çağında kümülatif prevalansı %2-10 iken 1 yaş altında %9,8 oranında görülmektedir (122). Ülkemizde atopik dermatitin kümülatif prevalansı %2,2-2,6 arasında değişmektedir (95). Atopik dermatitle birlikte bronşial astım, allerjik rinit ve besin allerjileri normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Bir çalışmada 6 yaş civarı atopik dermatitli hastaların %33'ünde astım tespit edilmiştir (122). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise astımlı hastaların %5,2 ile %21'inde atopik dermatit olduğu bildirilmiştir (101,123). Çalışmamızda ise atopik dermatit oranı %17 olarak saptanmış olup ülkemizdeki diğer çalışmalarla benzerdir. Çalışmamızda atopik dermatit ile atopi arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu durum atopik dermatitli hastalarımızın büyük kısmının çok küçük

yaştaki çocuklar olması ve epidermal deri testinin de bu yaş grubunda allerjen duyarlılığını göstermedeki yetersizliğinden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca yaş arttıkça atopi oranının yükselmesi, ancak atopik dermatit görülme sıklığının azalması nedeniyle atopi oranı ile atopik dermatit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadığı düşünülmüştür.

Sigara dumanı ev içinde hava kirliliğinin esas nedenidir. Evde sigara içilmesi astım için önlenemez önemli bir risk faktörüdür. Pasif sigara içimi erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışıltı ve pnömoniye yol açarak astım gelişimi için bir risk faktörü olabilir (124). Bir metaanalizde sigara içen ebeveynlerin çocuklarında 6 yaşına kadar astım gelişme riskinin %37 oranında arttığı tespit edilmiştir. Anneleri günde 10 adetten fazla sigara içen çocuklarda ekspiratuvar tepe akım hızının azaldığı ve astmatik semptomların geliştiği bildirilmiş ve ebeveynleri sigara içen hastalarda daha fazla oranda nonatopik astım saptanmıştır (125). Kız çocuklarında bronşial hiperaktivite ile annenin içtiği sigara sayısı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Ancak atopi ile pasif sigara içimi arasındaki ilişki hala tam olarak bilinmemektedir. Pasif sigara içiminin erken çocukluk döneminde allerjik olmayan hışıltılı bronşit atakları için risk faktörü olduğu ancak ileri yaşlarda astım gelişimi için bir risk faktörü olamayacağı öne sürülmektedir (61). Çevresel sigara dumanının immün sistemden daha ziyade havayollarını direkt etkilediği ve bu şekilde semptomlara yol açtığı görüşü kabul görmektedir (89). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda astımlı hastaların %47-52'sinin (101,103) sigara dumanına maruz kaldığı ve pasif sigara içiminin astım semptomlarını arttırdığı ve hastalığın gelişiminde bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (103). Yine 3 yaş altında, anneleri gebelikte sigara içen tekrarlayan hışıltılı solunum atakları olan çocukların %46'sında deri testi pozitifliği saptanmıştır (110). Çalışmamızda astımlı hastaların %48,5'unda sigara dumanına maruziyet tespit edilmiş olup ev içinde pasif sigara içiciliği oranımız ülkemizde yapılan çalışmalardaki oranlarla benzemektedir. Pasif sigara içicisi astımlı hastalarımızın %40,5'inde allerjen duyarlılığı saptanmıştır bununla birlikte atopi ile pasif sigara içimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu konuda daha geniş çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin astıma yakalanma ihtimalinin yüksek olduğu ve bronş hiperreaktivitesi insidansının bu çocuklarda daha fazla geliştiği bildirilmektedir (126). Ülkemizde yapılan bir çalışmada erken doğum ve düşük doğum ağırlığının astım gelişimi için risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (102). Bizim çalışmamızda düşük doğum ağırlığı % 7,2 ve sezaryen ile doğum %20,5 oranında tespit edilirken atopi ile düşük doğum ağırlığı ve doğum şekli arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Bu çalışmanın bulguları düşük doğum ağırlığı ve sezaryen ile doğumun en azından atopik astım gelişimi yönünden risk faktörü olmadığı savını desteklemektedir.

Evde hayvan beslemenin astım gelişimi için risk faktörü olduğu tartışmalıdır. Erken yaşta kedi, köpek, kuş gibi evcil hayvanlarla duyarlanma ile daha sonradan astım gelişimi arasında ilişki olduğu, kedi ve/veya köpek duyarlılığının evcil hayvan besleyenlerde beslemeyenlere göre daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (88). Ülkemizde yapılan bir çalışmada atopik astımlı hastalarda kedi köpek besleme oranı nonatopik astımlı olgulardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (89). Ancak bazı yeni çalışmalarda evde kedi bulunmasının duyarlanmayı, hatta astım gelişimi riskini azalttığı ileri sürülmüştür (127). Şehirlerde yaşayan astımlı hastalarda hayvan antijenlerine karşı duyarlılık oranı, kırsal bölgelerden daha yüksek saptanmıştır (116). Tekrarlayan hisiltılı solunum atakları ile kedi ve akar sensitizasyonu arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir. Bununla ilgili olarak yapılan bir çalışmada tekrarlayan hisiltılı solunum atakları olan süt çocuklarının %25'inde cilt testi ile hem ev tozu akarı hemde kedi allerjisi saptanmıştır (128). Ülkemizde astımlı olgularda hayvan besleme oranı %9,1 ile %16,6 arasında (101,89) değişmekte olup astım gelişiminde önemli bir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (100,101,123). Hayvan tüyüne karşı % 5,2-23,6 arasında değişen oranlarda duyarlılık saptanmıştır (100,101). Bir çalışmada evde hiç kedi olmadığı halde %23,5 oranında kedi allerjisi saptanmıştır (89). Çalışmamızda hayvan duyarlılığı açısından şehirle kırsal bölge arasında farklılık saptanmadı. Astımlı hastalarımızın evinde hayvan besleme oranı %7,6 olup, hastalarımızın %14,3'ünde hayvan tüyü ve epiteline karşı duyarlılık saptanmıştır. Allerjik duyarlanma ile evde hayvan besleme arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda da hayvan tüyü ve epiteline karşı duyarlılık evde hayvan besleme oranından daha fazla oranda saptandı. Bu

durum hayvan tüyü ve epiteline karşı duyarlanmada evde hayvan beslemenin yegane neden olmadığını göstermektedir.

Allerjene duyarlanma ve astımın büyük kardeşi olan çocuklarda daha az görülmesi, hijyen hipotezini desteklemektedir. Yani modern zengin toplumlardaki çocuklar, immün sistemi Th1 fenotipinden ziyade Th2 ye doğru yönlendiren daha düşük düzeyde enfeksiyonlara maruz kalırlar ve bu nedenle allerjik hastalıklar için daha büyük risk taşırlar (129). Astım gelişim riskini artıran faktörlerle viral enfeksiyon, sigara, hava kirliliği ve stres gibi astım ataklarını başlatabilen faktörlerin birlikte değerlendirilmesi önemlidir (130). Viral ÜSYE'lerin süt çocukluğu astımının primer nedeni olduğunu öne süren çalışmalara rağmen (109) son yıllarda çalışmalarda çocuklukta minör viral ÜSYE'lerin astım için koruyucu etkileri olduğu ancak yılda dörtten fazla tekrarlayan ASYE enfeksiyonunun daha sonradan yedi yaşında astım gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (131). Ülkemizde yapılan bir çalışmada astımlı hastalar arasında sık ÜSYE geçirme oranı %73,6 olarak bildirilmiştir (101). Bizim çalışmamızda sık enfeksiyon geçirme öyküsü hastaların %52,9'unda vardı. Ancak sık enfeksiyon geçirme öyküsü ile atopi arasında pozitif veya negatif korelasyon saptanmadı. Bu konuda daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Allerjik havayolu hastalıkları rinit ve/veya astım şeklinde iki farklı hastalık belirtileri şeklinde ortaya çıkmaktadır. Üst ve alt solunum yollarının birbiri ile ilişkili olduğu bir çok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiş olup astımlı hastaların %80'inden fazlasında rinit semptomlarının olduğu ve genellikle rinitin, astım gelişmeden ortaya çıktığı bildirilmiştir (132). Allerjik rinitin astım gelişiminde bir basamak olduğu ileri sürülmektedir. Astım ile rinit birlikteliğinin ortak allerjik temelle ilişkili olduğu düşünülürken son zamanlarda astım ve rinitin atopi olmadan da birlikte bulunabileceğini, rinitin hem atopik hemde nonatopik bireylerde astım gelişimi için önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (133). Çoğu hastada Allerjik rinitli astım semptomları olmasa da provakasyon testlerine bronş aşırı cevabı gözlenmiş ve tek havayolu hastalığı terimi ortaya atılmıştır (134). Allerjik rinit başlı başına astım şiddetini de arttıran bir faktördür ve astım için risk faktörü olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Allerjik rinit tedavisinde kullanılan topikal nazal steroid tedavisinin astım semptomlarını azalttığı, solunum fonksiyonları ve bronşial hiperaktiviteyi düzelttiği tespit edilmiştir (135).

Yapılan bir çalışmada çocukluk çağında allerjik riniti olan olgular 10 yıl takip edilmiş %19 oranında astım ve hırıltılı solunum geliştiği saptanmıştır (134). Öte yandan astımlı hastaların %30-94 'ünde allerjik rinit bulunduğu bilinmektedir (136). Genel populasyona göre astımlılarda allerjik rinit 5 kat daha fazla görülmektedir (24,136). Ülkemizde yapılan çalışmalarda astıma eşlik eden en sık allerjik hastalığın allerjik rinit olduğu astımla yaklaşık %60 oranında birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (103,137). Çalışmamızda astımlı hastaların %33'nde allerjik rinit saptandı. Allerjik rinit oranı literatürle uyumluluk göstermekle birlikte, oranın alt sınırdaki bulunması hasta grubumuzun yaş ortalamasının düşük olmasından kaynaklandığı ve bu yaş grubunda allerjik rinit semptomlarının üst solunum yolu enfeksiyon kliniği içinde gözden kaçtığı ve aile tarafından ifade edilemediği kanaatine varıldı. Ayrıca yaş artışı ile artan rinit oranı göz önüne alınırsa çalışma grubumuzdaki hastaların bir kısmında henüz klinik olarak allerjik rinitin ortaya çıkmadığı düşünülebilir.

Astımlı hastalarda uzun bir hastalık sürecini takiben havayollarının yeniden şekillenmesine bağlı geri dönüşümsüz havayolu darlıklarının geliştiği gözlenmektedir. Bundan havayolu infamasyonu sorumlu tutulmaktadır. Özellikle atopik hastalarda ve gelişen inflamasyon neticesinde kronik sinüzit ile birlikte konka hipertrofisi ve adenoid vejetasyonun gelişmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 7 yıl olan astımlı hastalarda %3 oranında adenoid vejetasyonun eşlik ettiği bildirilmiştir (138). Diğer yandan obstrüktif uyku apnesi saptanan hastaların %22,9'unda bronşial hiperaktivite geliştiği saptanmıştır (139). Astımlı hastalarımızda %7 oranında adenoid vejetasyon eşlik ettiği ve adenoid vejetasyon sıklığının yaş, cinsiyet ve şehirde yaşam arasında bir ilişki olmadığı saptandı. Atopik hastalarda atopik olmayanlara göre adenoid vejetasyon sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Atopik hastalarımızda havayolu inflamasyonunun ve yeniden şekillenmenin daha belirgin olmasına bağlı bir durum olabilir. Bu konuda başka çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Astımlı hastalarda immün sistem regülasyon bozukluğunu düşündüren Ig G, A M değerlerinde düşüklükler bildirilmektedir. Özellikle IgA ve IgG ve bunların altgrup eksikliklerinin astım şiddeti ile paralellik gösterdiği saptanmıştır. Bir çalışmada astımlı hastaların %12'sinde Ig G alt grupları ve daha az oranda IgM ve IgA değerlerinde düşüklük olduğu saptanmıştır (140). Ülkemizde yapılan bir

çalışmada 3 yaş altında hışıltılı solunum atakları olan çocukların %61'inde IgA<sub>1</sub> , %8'inde IgA<sub>2</sub> eksikliği saptanmış. atopik ve nonatopik grup arasında fark olmadığı görülmüştür (141). Diğer bir çalışmada ise astımlı hastalarda serum Ig A, G, M düzeyleri ölçülmüş, %2,4 oranında IgA eksikliği saptanmış ve total immunglobulin düzeyleri yönünden atopik ve nonatopik hastalar arasında farklılık saptanmamıştır (142). Biz de çalışmamızda immunglobulin (IgG+A+M) anormalliğini %29,8 oranında saptadık. Düşük İmmunglobulin seviyeleri olan astımlı hastalarda atopi sıklığında anlamlı yükseklik saptanmadı. Hastalarımızda saptanan yüksek orandaki immunglobulin anormalliği bu olguların yaşlarının küçüklüğünden ve henüz tam olgunlaşmamış immün sistemlerinden kaynaklanıyor şeklinde yorumlanmıştır.

Gastroözafageal reflü, hastalarda izole öksürük ya da alt solunum yolu enfeksiyonları şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Astımlı hastalarda sağlıklı populasyondan daha fazla gastroözafageal reflü bulunduğu bildirilmektedir (143). Yapılan çalışmalarda astımlı hastalarda 1-5 yaş altı grupta gastroözafageal reflü oranı 5 yaş üstündeki hastalarda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (144). Ülkemizde astımlı hastaların %7,2 ile %21,1 arasında gastroözafageal reflü olduğu bildirilmiştir (145,146). Astımlı hastalarımızın %8,2'sinde gastroözafageal reflü olduğu saptandı. Atopi sıklığı gastroözafageal reflüsü olan astımlı hastalarda farklı bulunmadı. Astımlı hastalarımızdaki gastroözafageal reflü sıklığı literatür bilgileri ile benzerlik göstermektedir.

Astım-sinüzit ilişkisi son zamanlarda dikkat çekmektedir. Bu ilişki klinik gözlemler, epidemiyolojik çalışmalar ve tedavi sonuçları ile ortaya konulmaktadır. Yapılan çalışmalarda sinüzit-astım ve rinosinüzit-astım arasında birliktelik gösterilmiştir. Ağır astımlı olgularda sinüzit daha ağır seyretmektedir. Sinüzit astım birlikteliği değişik çalışmalarda % 40-75 oranında ifade edilmektedir. Steroid bağımlı ağır astımlıların %100'ünde sinüs tomografisinde paranazal sinüslerde anormallik tespit edilmiştir (147). Çalışmamızda ilk başvuru da çekilen waters grafisinde sinüzit oranı %46 olarak tespit edildi. Atopi ile ilk başvuruda çekilen sinüs grafisi anormalliği arasında ilişki saptanmadı. Astımlı hastalarımızda saptanan şüzit sıklığı literatür bilgileri ile bezerlik göstermektedir.

Total IgE yüksekliği ile astım arasında bağlantı olduğu ilk kez 1989'da rapor edilmiştir (148). Süt çocukluğu dđneminde IgE aracılığıyla hışıltılı solunum ataklarının gelişme ihtimalinin dđřük olduğu kabul edilir (149). Bir çalışmada allerjik olsun olmasın rinitli hastalarda 2 yıllık izlem sonucunda astım gelişme riskinin 3 kat, IgE yüksek olanlarda ise 5 kat arttığı bildirilmiştir (150). Erkek cinsiyetin serum IgE yüksekliği ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada astımlı hastaların %72,4'ünde total serum IgE yüksek bulunmuştur (102). Üç yaş altında tekrarlayan hışıltılı solunum atakları olan çocukların %21,4'ünde serum total IgE yüksekliği saptanmıştır (110). Bizim alışmamızda serum total IgE olguların %48'inde yüksek düzeyde idi. Atopik hastaların %52,8'inde serum total IgE yüksekliği saptandı. IgE yüksekliği ile atopi arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Aynı zamanda cinsiyet ile IgE yüksekliği arasında da ilişki saptanmadı. Total IgE'nin atopiyi göstermedeki duyarlılığının dđřük olduğu dikkate alınırsa hastalarımızdaki IgE yüksekliği ile atopi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonun olmaması açıklanabilir.

Eozinofiller, paraziter enfeksiyonlar atopik hastalıklar ve anaflaksideki artışları nedeniyle uzun zamandan beri tanınan hücrelerdir. Ciddi düzeyde atopik olan bireylerde periferik eozinofili tipik bir bulgudur. Astımlıların havayolunda bulunurlar ve hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterirler. Eozinofillerin granülleri içinde majör basic protein (MBP), eozinofil katyonik protein, eozinofil peroksidaz gibi çok güçlü mediatörler bulunur. Bu proteinler başta MBP olmak üzere doku hasarını uyararak bronş aşırı duyarlılığını ortaya çıkarırlar (151). Çalışmamızda astımlı hastaların %24'ünde periferik kanda eozinofili tespit edildi. Astımlı hastalarda eozinofili ile atopi sıklığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Bu bulgularla, periferik kan eosinofilisinin, doku eosinofilisini yansıtmada yetersiz olduğu kanaatine varılmıştır.

Bebeklik dđneminde genellikle ilk karşılaşılan yabancı protein olan inek sütü, içerdiği en az yirmi farklı protein ile sıklıkla allerjik reaksiyona neden olmaktadır. Süt allerjisi her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen en sık süt çocukluğunda görülür. Ancak astımlı çocukların %2-8,5'inde bronş daralmasını tetiklediği veya alevlendirdiği gösterilmiştir. Prevalansı genetik yatkınlığı olanlarda %15 oranında,

genetik yatkınlığı olmayanlarda ise %2 -3 oranında tespit edilmiştir (76). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 3 yaş altında tekrarlayan hışıltılı çocuklarda ev tozu akarı ve yumurta alerjisinden sonra en sık inek sütü allerjisi saptanmıştır (110). Çalışmamızda 3 yaş altında inek sütü ile epidermal deri testi ile %3,5 oranında inek sütü allerjisi tespit edildi. Bu oran ülkemizdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak bölgemizde astımın, ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarla paralel olarak bir erken çocukluk hastalığı olduğu, erkek çocuklarda daha sık görüldüğü, şehirde yaşamının ve ailede atopi öyküsünün önemli bir risk faktörü olduğu ve allerjen duyarlılığında en sık ev tozu akarı ve polenlerin rol oynadığı saptandı. Evde sigara içilmesi, doğum şekli, düşük doğum ağırlığı, evde hayvan beslemenin astım için risk faktörü olmadığı saptandı. Konya ile çevre iller ve Konya'ya bağlı ilçeler arasında atopi sıklığı, risk faktörleri, allerjen cinsi ve duyarlanma oranları arasında fark olmadığı tespit edildi. Olgularımızda atopi oranı ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında düşük bulundu. Bu durum hastalarımızın yaş ortalamalarının düşük olmasına bağlandı.



## 6- ÖZET

Çocuk İmmünoloji ve Allerji polikliniğimizde Eylül 2001-Mart 2003 tarihleri arasında astım tanısı ile takip edilen toplam 486 hastanın klinik ve laboratuvar özelliklerini ve bunları etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla dosya kayıtları incelendi.

Astımlı hastaların % 37'si 4 yaş ve altındayken, % 63'ü 5 yaş ve üzerinde idi. 4 yaş ve altında erkek hasta sayısı astımlı kız hastaların yaklaşık 2 katı idi ( $p<0,05$ ). Hastaların %80'i şehirde yaşıyordu ve %73,6'sında astım şikayetleri 5 yaşın altında başlamıştı. En sık başvuru şikayeti öksürük olup (%64,4) sık enfeksiyon öyküsü hastaların %52,9'unda alındı. Hastaların %7,2'si düşük doğum ağırlıklı ve %20,5'u sezeryanla doğmuştu. Ailesinde atopik hastalık öyküsü hastalarımızın %39,7'sinde saptanırken ebeveynlerin evde sigara içme oranı %48,5 evde hayvan besleme oranı ise %7,6 olarak bulundu.

Epidermal deri testinde en az bir allerjene duyarlılık oranı %51,2 iken birden fazla allerjene duyarlılık % 23,5 oranında saptandı. Atopik astımlı hastalarımızda duyarlanma sıklığı sırasıyla ev tozu akarı (%51,4), polen (%50,01), hayvan tüyü (%14,3), küf (%6,9), inek sütü, (%3,5) yumurta, (%3,1) ve kakao (%1,9) allerjisi şeklindeydi.

Astıma hastalarımızın %33'ünde allerjik rinit, % 17,2'sinde atopik dermatit, %7'sinde adenoid vejetasyon, %8,2'sinde gastroözefageal reflü eşlik ediyordu. Başvuru anında astımlı hastaların Akciğer grafisinde %46 sinüs grafisinde %33,9 oranında anormallik vardı. Serum total IgE yüksekliği hastaların %48'inde ve periferik kanda eozinofili hastaların %24' ünde saptandı. Adenoid vejetasyonun atopik hastalarda daha fazla geliştiği saptandı. Eşlik eden diğer hastalıklarla atopi arasında ilişki saptanmadı

Astımlı hastalarda ailede atopik hastalık öyküsü varlığı ile atopi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,05$ ). Astımlı hastalarda yaş ile birlikte atopi oranının arttığı, ancak 4 yaş ve altı grup ile 5 yaş üstü grup arasında atopi sıklığı yönünden istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ). Beş yaş altında atopik dermatit ve gaströzafageal reflünün, 5 yaş üstünde ise allerjik rinit, ev tozu akarı ve polenlere karşı duyarlanmanın daha fazla olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Astımlı kız hastalarda, parsiyel Ig A eksikliği ve allerjik rinit oranı yüksek bulunurken, erkek

hastalarda ev tozu akarı duyarlılığı (Dp) küf ve yumurta allerjisi daha sık saptandı ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak bölgemizde atopi için şehirde yaşam ve ailede atopi öyküsünün önemli bir risk faktörü olduğu ( $p<0,05$ ) ve allerjen duyarlılığında en sık ev tozu akarı ve polenlerin rol oynadığı, evde sigara içilmesi ve evde hayvan beslemenin astım için risk faktörü olmadığı saptandı. ( $p>0,05$ ). Konya ile çevre iller ve Konya'ya bağlı ilçeler arasında atopi sıklığı, allerjen cinsi ve duyarlanma oranları arasında fark olmadığı tespit edildi ( $p>0,05$ ). Olgularımızın atopi oranı, ülkemizdeki diğer çalışmalarda bildirilen oranlardan düşüktü ve bu durum çalışma grubumuzun yaşlarının düşük olmasına bağlandı.



## 7- SUMMARY

The records of a total of 486 patients who were followed up in our Pediatric Immunology and Allergy Department with a diagnose of bronchial asthma from September 2001 to March 2003 were investigated retrospectively.

Thirty-seven percent of the patients with asthma were four years of age and under while 63.0% of the patients were five years of age and over. The number of male patients with asthma under four years was approximately twice as many as that of the female patients ( $P<0.05$ ). Eighty percent of the patients were living in urban areas and the complaints related to asthma had begun before five years old in 73.6% of the patients. The most common complaint was cough (64.4%) and a history of frequent infection was present in 52.9% of the patients. The ratio of patients who were born with low birth weight was 7,2 % (SGA=small for gestational age ) and 20,5% of the patients were delivered by sectio. Familial history of atopy was detected in 39,7% of our patients while the parental smoking ratio was 48,5%; and the ratio of having domestic animals was found as 7,6%.

In skin prick test, the ratio of sensitisation to at least one allergen (atopy) was 51,2% while that of more than one allergen was 37.7%. In our atopic patients the frequencies of sensitisations were as follows: house-dust mite (51,4%), pollens (50,0%), animal feathers (14,3%), mould (6,9%), cow's milk (3,5%), egg proteins (3,1%) and cocoa (%1,9).

In asthmatic patients, the accompanying diseases were as follow: allergic rhinitis 33,0%; atopic dermatitis 17,2%; adenoid vegetation 7,0% and gastroesophageal reflux 8,2%. At the time of admission, patients with asthma had 46,0% of chest X-rays and 33,9% of sinus X-rays with abnormal findings. An elevated serum total IgE level was found in 48,0%; and eosinophilia in peripheral blood was found in 24,0% of the patients. It was found out that the adenoid vegetation was more prevalent in atopic patients.

In atopic patients, a statistically significant relationship between the history of familial atopic disorders and atopy was found ( $P<0.05$ ). It was discovered that the incidence of atopy in asthmatic patients, increased by age, but there were no statistically significant differences in the frequency of atopy between the group of patients under and in four years of age and the group of patients over five years of age ( $P>0.05$ ).

It was discovered that atopic dermatitis and gastroesophageal reflux were more common under 5 years of age, and allergic rhinitis, and sensitisation to house-dust mites and pollens was more prevalent over 5 years of age ( $P<0.05$ ). In asthmatic female patients, the ratios of mould allergy, partial IgA deficiency and allergic rhinitis were found higher, while in male patients house-dust mite (Dp) sensitisation and allergy to egg proteins were more frequent ( $P<0.05$ ).

As a result, we found that in our region living in urban areas and history of familial atopy is an important risk factor for atopy ( $P<0.05$ ). In the sensitisation to allergens, house-dust mites and pollens play a major role; while parental smoking and having domestic animals at home are not risk factors for asthma ( $P>0.05$ ). It was discovered that there were no differences in frequencies of atopy, types of allergens and ratios of sensitisation between Konya and surrounding cities and the countries of Konya ( $P>0.05$ ). The ratio of having atopy in our cases was lower than those of other studies reported in our country and this was attributable to having a younger age group in our study.

## 8- KAYNAKLAR

1. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: International Study of Asthma and Allergy in Childhood 1998;18:1
2. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54:2-568
3. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;104:895-901
4. Platts-Mills TA, Sporik RB, Chapman MD, *et al.* The role of domestic allergens. *Ciba Found Symp* 1997;206:173-185
5. Corbo GM, Forastiere F, Dell'Orco V, *et al.* Effects of environment on atopic status and respiratory disorders in children. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:616-623.
6. Behrent H, Becker WM, Friedrichs KH, *et al.* Interaction between allergens and airborne particulate matter. *Int Arch Allergy Immunology* 1992;99:425-58
7. Bochner BS, Udem BJ, Lichtenstein LM. Immunological aspects of allergic asthma. *Annu Rev Immunol* 1994; 12:295-335
8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Heart, Lung, Blood Institute/WHO Workshop Report. National Institute of Health. Publication no: 95-3659, 1995
9. McFadden ER, Stevens JB. A history of asthma. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF (eds). *Allergy. Principles and Practice*. 2<sup>nd</sup> edition. St. Louis: CV Mosby 1983; 805-809
10. Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, Kay AB. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999; 20: 528-533
11. Mazzerella G, Bianco A, Catena E. Th1/Th2 lymphocyte polarization in asthma. *Allergy* 2000; 55: Suppl 61: 6-9
12. Host A, Halken S. The role of allergy in childhood asthma. *Allergy* 2000; 55: 600-608
13. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, *et al.* Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-138.
14. Sly MR. Allergic Disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16<sup>th</sup> ed. WB Saunders Company, USA. 2000: 664-680
15. Robert A Wood; Pediatric asthma *JAMA*; Chicago; Aug 14, 2002; 288:6 ,745-747
16. Kelly WJ, Hudson I, Phelan PD, Pain MC and Olinsky A. Atopy in subject with asthma followed to the age of 28 years. *J Allergy Clin Immunology* 1990:548-557
17. Weinberg EG. Urbanization and childhood asthma: an African perspective. *Allergy Clin Immunol* 2000;105:224-31.

18. The International Study of Asthma and Allergies In Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232
19. Özkaragöz K, Çakın F. Atopic children in Turkey. *Ann Allergy* 1969;27:13-17
20. Turktas I, Selcuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalance of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2001;43:1-11
21. Küçüködük Ş, Aydın M, Dinç H, Gürses N, Saraçlar Y. Prevalance of allergic diseases in Samsun region. XXI: Congress Of UMEMPS, 24-27 October 1993, İzmir
- 22 Sapan N. Prevalance of atopic diseases in school children in Bursa. XV. International Congress Of Allergology And Clinical Immunology. *Allergy Clin Immunol (suppl 2)*, 1994;169
23. Tanaç R, Kurugöl Z, Demir E, Özdoğru E. Ege bölgesinde 10-17 yaş grubu okul çocuklarında allerjik hastalıkların prevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996;39:77-85
24. Saraçlar Y, Yiğit Ş, Adalıoğlu G, Tuncer A Tunçbilek E. Ankara'da ilkokul çocuklarında allerjik hastalıkların prevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1994;37:215-226
25. Akçakaya N, Kulak K, Hassanzadek A, Camoğlu Y, Çokuğraş H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in İstanbul school children. *European J Epidemiol* 2000;16:1693-1699
- 26 Ece A, Ceylan A, Saraçlar Y, Saka G, Gürkan F, Haspolat K. Prevalans of asthma and other allergic disorders among school children in Diyarbakır, Turkey. *Turk J Pediatr* 2001;43:286-293
27. Metintaş S, Özdemir N. Prevalance of wheezing allergic disease and asthma among school children in Eskişehirin Turkey. American Thoracic society 1996 International Congress May 10-15 New Orleans, USA. *Am J Resp.Crit.Care Med* 1996;153 (suppl) 2/2:A857
28. Öneş Ü, Sapan N, Somer A. Prevalance of asthma symptoms in school children in İstanbul in Turkey. 1997;52: 570-575
29. Selçuk ZT, Çağlar T, Entünlü T. The Prevalance of allergic disease in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997 ;27:262-69
30. Saraçlar Y, Şekerel BE, Kalaycı Ö, Çetinkaya F, Adalıoğlu G, Tuncer A, Tezcan S. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. *Respir Med* 1998;92:203-207
31. Kocabaş A, Göçmen T, Kuleci S, Seydaoğlu G, Karaköse H. 12-17 yaş grubu okul öğrencilerinde astım ve allerjik hastalıklarla ilgili semptom prevalansı. II. Toraks Derneği Kongresi. Antalya, 6-10 Mayıs 1998. *Özet Kitabı*;18
32. Uğuz A, Üstün H, Yüzbey S ve ark. Antalya Bölgesi'nde okul çocuklarındaki astım, rinit ve ekzema prevalansı. IX. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, 8-11 Ekim 2000, Antalya *Özet Kitabı*:34

33. Türктаş I, Selçuk ZT, Kalyoncu AF, Prevalance of asthma and wheezing in Turkish children. World Asthma Meeting. December 10-13 1998 .Barcelona Spain Eur Resp. J 1998;12 (suppl) 29:52
34. Kabesh M, Schsaal W, Nicolai T, Von moitus E. Lower prevalence of asthma and atopy in Turkish children living in Germany. Eur. Respir J. 1999 Mar;13(3):577-82
35. Gruber C, Illi S, Pliethh A, Whan U. Cultural adaption is associated With atopy and wheezing of among children Turkish orijin living Germany. April ;32(4):526-531
46. Shirakawa T, Deichmann KA, Izihara K, Mao XQ, Adra CN, Hopkin JM. Atopy and asthma: genetic variants of IL-4 and IL-13 signalling. Immunol Today 2000; 21: 60-64
47. Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. Lancet 1997; 350 (Suppl II): 5-9
38. Leung DYM. Immunologic basis of chronic allergic diseases: clinical messages from the laboratory bench. Pediatric Res 1997; 42: 559-568
39. Marone G. Asthma: recent advances. Immunology Today 1998; 19: 5-9
40. Walsh GM. Advances in the immunobiology of eosinophils and their role in disease. Crit Rev Clin Lab Sci 1999; 36: 453-496
41. Sheth KK, Lemanske RF. The early and late asthmatic response to allergen. In: Holgate ST, Busse WW (eds). Inflammatory Mechanisms in Asthma. New York. Marcel Dekker, Inc. 1998; 805-821
- 42 Barnes KC, Marsh DG. The genetics and complexity of allergy and asthma. Immunol Today 1998;19: 325-332
43. Amin K, Ludviksdottir D, Janson C, Nettelbladt O, Bjornsson E, Roomans GM, Boman G, Seveus L, Venge P. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. BHR Group. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2295-2301
- 44 Bousquet J, Chanaz P, Lacoste JY, White R, Vic P, Godard P, Michel FB. Asthma: a disease remodeling the airways. Allergy 1992; 47: 3-11
- 45 Laitanen T, Rasanen M, Kaprio J. Importance of genetics factors in adolescent asthma .A Population based on Twin family Am J Res. Crit Care Med 157:1073, 1998
46. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. Clin Exp Allergy 1993;23:941-948
47. Clarke CW, Aldons PM. The nature of asthma in brisbane. Clin Allergy 1979;9:147-152
50. National Asthma Education and Prevention Program. 1997 Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD. NIH Publication No. 97-4051
49. Barnes KC. Atopy and asthma genes: where do we stand? Allergy 2000; 55: 803-817

50. Douglass, JA., O'hehr, RE. What determines asthma phenotype? *Respiratory infections and asthma. Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S211-214
51. Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, Smallacombe TB, Loh R, Sly PD, and Holt PG. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol* 1998; 160: 4730-4737
52. Haim Bibi; David Shoseyov; David Feigenbaum; Pnina Nir; et al; Comparison of positive allergy skin tests among asthmatic children from rural and urban areas living within small geographic area. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology; Palatine; Apr* 2002
53. Anderson HR. The epidemiological and allergic features of asthma in New Guinea Highlands. *Clin Allergy* 1974;4:171-183
54. Flynn MG. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness, and atopy in Fijian and Indian Children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:415-420
55. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize Li et al, prevalence of hayfever and allergic sensitisation in farmeris children and their peers living in the same rural community scarpol team. *Clin Exp Allergy* 1999;29:28-34
56. Holt PG, Sly PD, Bjorksten B. Atopic versus infectiou diseasein childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol*1997;8:53-58
- 57- Martinez FD. Maturation of immun response at the beginingof asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:355-361
- 58.Noma T, Yoshizawa I, Kuo K, et al. Pattern of cytokine production by T cells from adolescent with asthma in remission, after stimulation with dermatophagoidesfarinea antigen. *Pediatr Res* 1995;38:187
59. Mungan D, Sin BA, Celik G,Gukan OU, Acican T, Misirligil Z. Atopic status of an adult population with active and inactive tuberculosis. *Allergy asthma Proc* 2001;22:87-91
60. Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, Weiss ST. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birthweight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 227-236
- 61-Ehrlich RI, Du TD, Jordaan E, et al. Risk fctors for childhood asthma and wheezing: importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:681-688
- 62 Devlin RB, McDonnell WF, Mann R, et al. Exposure of humans to ambient levels of ozone for 6.6 hours causes celluler and biochemical changes in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;4:72-81
63. Von Mutius E. Relation of indoor heating with asthma, allergic sensitisation, and brochial responsiveness: survey of children in South Bavaria. *BMJ* 1996,312:1448-1450

64. Buchdal R, Parker A, Stebbings T, Babiker A. Association between air pollution and acute childhood wheezy episodes: prospective observational study. *BMJ* 1996;312:661-665
65. Berciano FA, Crespo M, Bao CG, et al. Serum levels of total IgE in non-allergic children: influence of genetic and environmental factors. *Allergy* 1987;42:276-283
66. Wjst M, Heinrich J, Liu P, et al. Indoor factors and IgE levels in children. *Allergy* 1994;49:766-771
67. Keleş N, Ilıcalı OC, Değer K. Impact of air pollution on prevalence of rhinitis in İstanbul. *Arch Environ Health* 1999;54:48-51
68. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-1796
69. Golding AM. Measles, mumps and rubella. The new MMR. *Public Health* 1998;102:517-518
70. Nilsson L, Gruber C, Granstom M, Bjorksten B, Kjellman NI. Pertussis IgE and atopic disease. *Allergy* 1998;53:1195-1201
71. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-79
72. Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, Goudiaby A, Hall AJ, Shiell AW, Jensen H, Marchant A. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guine-Bissau. *Clin Exp Allergy* 2000;30:644-650
73. Yılmaz M, Bingöl G, Altintas D, Kendirli SG. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy* 2000;55:664-667
74. Peat JK, Hodge L, Salome CM, Woolcock AJ. Dietary fish intake and asthma in children. *Am Respir Crit Care Med* 1995;151(suppl):A469
75. Carey OJ, Locke C, Cookson JB. Effect of alterations of dietary sodium on the severity of asthma in men. *Thorax* 1993;48:714-718



76. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. The natural history of milk allergy-clinical outcome. *J Pediatr* 1990;116:762-7
77. Grulee CG, Sanford HN. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema. *J. Pediatr* 1936:223
78. Solomon WR, Platts-Mills TAE. Aerobiology and inhalant allergens. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW eds. *Allergy, Volume II. 5th Edition. St. Louis, Missouri: Mosby- Year Book Inc, 1998;367-403*
79. Mygind N, Dahl R, Pederson S, Pedersen KT. Allergens: Characteristics and determination. Second Edition Blackwell Science Limited in *Essential Allergy* 1996;81-89
80. Platts-Mills TAE. The role of allergens in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S364-366
81. Luczynska CM. Identification and quantification of mite allergens. *Allergy* 1998;53 (suppl 48):54-57
82. Korsgaard J. House-dust mites and asthma: A review on house-dust mites as a domestic risk factors for mite asthma. *Allergy* 1998;53 (suppl 48):77-83
83. Baki A, Yıldırım A. Prevalences of respiratory allergic disease in school children aged 6-14 in Trabzon and some factors affecting them. XVIIth Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, 21-26 Haziran 1998, Birmingham, İngiltere. *Allergy* 1998;53 (suppl 43):31, (P059)
84. Kalpaklıoğlu F, Emekçi M, Ferizli AG, Mısırlıgil Z. House dust mite fauna in Turkey. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997;76:578-582
85. Sin A, Terzioğlu E, Kokuludağ A, et al. Parietaria pollen sensitivity in patients with seasonal allergy in the area of Izmir. VIIth Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology 21-26 Haziran 1998, Birmingham, İngiltere. *Allergy* 1998;53 (suppl 43);P097
86. Sporik R, Squillace SP, Ingram JM, et al. Mite, cat and cockroach exposure, allergen sensitisation, and asthma in children: a case-control study of three schools. *Thorax* 1999;54:675-680
87. Custović A, Simpson B, Hallam C; Creven M, Woodcock . Relationship between mite, cat and dog allergens in reservoir dust and ambient air. *Allergy* 1999;54:612-16

88. Warner JA, Little SA, Pollock I, Longbottom JL, Warner JO. The influence of exposure to house dust mite, cat, pollen and fungal allergens in the home on primary sensitisation in asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1990;1:79-86
89. Mungan D, Çelik G, Baybaek S, Mısırlıgil Z. Astım ve /veya allerjik rinitli olgularda kedi, köpek duyarlılığı ve ilişkili faktörler. Uluslararası Katılımlı İkinci Astım ve Allerjik Hastalıklar Kongresi, Poster sunumu
90. Şahin Ü, Ünlü M, Demirci M, Akkaya A. Atopik bronşial astımlı olgularda mantar allerjisinin değerlendirilmesi. Astım ve Allerjik Hastalıklar Kongresi, Samsun, 8-10 Eylül 1999, Özet Kitabı, 26P40
91. International Pediatric Asthma Consensus Group Asthma: A follow up statement. *Arch Dis Child* 1992; 67: 240-248
92. Nevin W Wilson; Nalini P Robinson; Mary Beth Hogan; Cockroach and other inhalant allergies in infantile asthma. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*; Palatine; Jul 1999 :83;1
93. Martinez, FD. Recognizing early asthma. *Allergy* 1999;54(Suppl. 49): 24-28
94. Martinez, FD., Wright AL., Taussig LM., Holberg CJ, Halonen M., Morgan WJ. The Group Health Medical Associates. 1995. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. J. Med.* 332: 133-138
95. Tanaç R, Kurugöl Z, Demir E, Özdoğru E. Ege bölgesinde 10-17 yaş grubu okul çocuklarında allerjik hastalıkların prevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996;39:77-85
96. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54:268
97. Schomerus GK, Stevenson J, Plomin R. Genes and environment in asthma : A study of 4 years old twins. *Arch Dis Child* 85:398-2001
98. Bahçeciler NN, Sultançiftliğinde astım prevalansı ve risk faktörleri. 2. Ulusal Çocuk Solunum Kongresi, Özet Kitabı, 8-10 Haziran 2002, İstanbul
99. Tuncer A. Çocukluk çağında bronşial astım. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997;18:692-696
100. Cengizlier R, Mısırlıoğlu E, Atakan C, Gündüz M. Bronşial astım tanısı alan 1898 hastanın değerlendirilmesi. Dokuzuncu Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, Özet Kitabı.
101. Öktem S, Girit N, Vitrinel A, Tokuç G. Hastanemizde izlenen ekstresek astımlı çocukların klinik ve sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi. Uluslararası Katılımlı İkinci Astım ve Allerjik Hastalıklar Kongresi, Özet Kitabı, Poster sunumu
102. Nursoy MA, Yiğit Ö, Özkaya E. Astım bronşitli 253 olguda epidemiyolojik özelliklerin değerlendirilmesi. Dokuzuncu Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, Özet Kitabı, Poster sunumu

103. Kendirli SG, et al. Prevalance of childhood allergic disease in Adana, Southern Turkey. Eur J Epidemiol 1998;14:347-50

104. Yazıcıoğlu M, Çeltik C, Öner M, Okutan Ö, Pala Ö. Solunum yolu allerjisi olan çocuklarda yaşadıkları bölgeye göre saptanan allerjenlerin dağılımı. Uluslararası Katılımlı İkinci Astım ve Allerjik Hastalıklar Kongresi, Poster sunumu

105. Sapan N, Tunalı Ş. Bölgemizdeki ekstrinsik astımlı çocuklarda spesifik deri testleri ile belirlenen inhalan allerjenlerin dağılımı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1990;3:387-391.

106. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995;332:133-138

107. A E Tattersfield; A J Knox; J R Britton; I P Hall. Asthma. The Lancet; London; Oct 26, 2002

108. Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitisation during the first three years of life. J Allergy Clin Immunol 1997;99:763

109. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: Viruses, passive smoke and IgE antibodies to inhalant allergens. Pediatrics 1993;92:535-540

110. Dere A, Yalçın I, Öneş Ü, Güler N, Somer A, Diri S. Hışılıtlı solunumu olan çocuklarda atopinin sıklığı. Dokuzuncu Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi Özet Kitabı, Poster sunumu

111. Burrows B, Martinez FD, Halonen B, et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. N Engl J Med 1989;320:271-277

112. Weinberg EG. Urbanization and childhood asthma: An African perspective. Allergy Clin Immunol 2000; 105: 224-31

113. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitisation. Clin Exp Allergy 2000;30: 194-200.

114. Carrozzi L, Baldacci S, Viegi G, et al. Inquinamento atmosferico e malattie allergiche respiratorie: Aspetti epidemiologici. Dal Congresso "Ambiente ed Allergopatie," Napoli 1995.

115. Braback L, Breborowicz A, Dreborg S, et. al. Atopic sensitisation and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children. Clin Exp Allergy 1994;24(9):826-835

116. Paolo Crimi, Massimo Boidi, Paola Minale, Carla Tazzer, et. al. Differences in prevalence of allergic sensitisationf in urban and rural school children. Annals of Allergy, Asthma, and Immunology; Palatine; Sep 1999; 352-355

117. Weeke ER. Epidemiology of allergic diseases in children. Rhinol (Suppl) 1992;13:5-12

118. Evans R, Gergen PJ. Epidemiology of allergy and asthma. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW, eds. Allergy, asthma and immunology from infancy to adulthood. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders CO, 1996;79-88
119. AF, Selçuk ZT, Karakoca Y, Emri AS, Çöplü L, Şahin AA, Barı Yİ. Prevalance of childhood asthma and allergic disease in Ankara, Turkey. Allergy 1994;49:485-488
- 120 Diepgen TL, Fartasch M. Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol Suppl. 1992;176:13-18
121. Golding J, Peters TJ. The epidemiology of childhood eczema: I.A population based study of diseases associations. Paediatr Perinatal Epidemiol 1987;1:67-79
122. Bruijnzeel-Koomen CAFM, Madde GC, Kaap A. Atopic dermatitis. Allergy and Allergic diseases, Blackwell Science 1997;1573-1592
123. Gürkan F. Asthmatic children and risk factors at province in Southeast of Turkey. Allergol Immunopathol 2002;30:25-29
124. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Incidence of asthma in children of smoking mothers. Pediatrics 1992;89:21-6
125. Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and allergic sensitisation in children. Thorax 1998;53:117-123
126. Nimmagadda SR, Evans R. Allergy :Etiology and epidemiology . Pediatr Review 1999;20(4):111-5
127. Ronmerk E, Johnsson E, Platt-Mills TAE, Lundback B. Different pattern of risk factors for atopic and non-atopic asthma among children report from the obstructive lung disease Northern Sweden Study. Allergy 1999;54:926-935
128. Grad R. Risk of asthma in children with exposure to mite and cat allergens. Lancet 2000;356:1369-1370
129. Strachan DP. Family size, infection and atopy: The first decade of the "hygiene hypothesis". Thorax 2000; 55 (supply): S2-10.
130. Sporik R, Chapman MD, Platts-Mills TA. House dust mite exposure as a cause of asthma. Clin Exp Allergy 1992;22:897-906
131. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: A birth cohort study. BMJ 2001;322:390-395
132. Annesi- Maesano I. Epidemiological evidence of the occurrence of sinusitis in asthmatics. Allergy ;54 (Suppl. 57) :7-13
133. Rowe-Jones JM, The link between the nose and lung, perennial rhinitis and asthma: is it the same disease? Allergy 1997;52(suppl.36):20-8
134. Setipane RJ, Hagy GW. Long term risk actors for developing asthma and allergic rhinitis: A 23 year follow-up study of college students. Allergy Proc 1994;15:21-25

135. Pauwells R. Clin Exp Allergy 1998;28 (suppl 2):37-40
136. Silverman M. Asthma In childhood. London: Current Medical Literature LTD. 1985:5-6
137. Erel F, et al. The allergen spectrum in Turkey and relationships between allergens and age, sex, birth month, birth place, blood groups and family history of allergy. J Investig Allergol Clin Immunol 1998;8:226-233
138. Nuhoglu Y, Kesim M, Nuhoglu Ç, Özçay S. Astımlı çocuklarda kronik rinitin yol açtığı rekürren sinüzit üst solunum yollarında yeniden şekillenmeye mi neden oluyor. II. Uluslararası Katılımlı Astma ve Allerjik Hastalıklar Kongresi 2001, Özet Kitabı, P14
139. Köktürk O, Kırıçoğlu C, Fırat H. Obstrüktif uyku apne sendromu ve bronşial hiperaktivite. II. Uluslararası Katılımlı Astma ve Allerjik Hastalıklar Kongresi Özet Kitabı. 2001-P26
140. Hamilos DL, Young RM, Peter JB, Agopian MS, Ikle DN, Barka N. Hypogammaglobulinemia in asthmatic patients. Ann Allergy 1992;68:472-48159
141. Tamay Z, Öneş Ü, Güler N, Somer A. Hışıltılı çocuklarda immünglobülin A alt gruplarının değerlendirilmesi. Uluslararası Katılımlı X. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi 2002, Özet Kitabı P29
142. Somer A, Yalçın I, Salman N, Öneş Ü, Güler N. Bronşiyal astmalı çocuklarda immünglobülin A eksikliği. Uluslararası Katılımlı Astma ve Allerjik Hastalıklar Kongresi, Özet Kitabı, 1999 Samsun (P2)
143. Donato L, Livolsi A, Gaugler C, Escande B, Weiss L, Ducolone A. Role of gastroesophageal reflux in asthma in infants and young children. Arch Pediatr. 2002 ;9 (Suppl 3):396s-401s.
144. Iniestra Flores F, Gomez Vera J, Orea Solano M, Flores Sandoval G, Cruz Parada Mdel C. Gastroesophageal reflux disease in pediatric patients with asthma. Rev Alerg Mex. 2002 Sep-Oct;49(5):152-6
145. Özmen S, Tomaç N, Üner Ç, Aslan B. Wheezy infantların baryumlu özofagogram bulguları ve gastroözofageal reflü saptanan olgularımız. II. Uluslararası Katılımlı Astma ve Allerjik Hastalıklar Kongresi
146. Çokuğraş H, Akçakaya N, Camcıoğlu Y, Hasanzadeh H, Özdemir M. Hırıltılı bebeklerde gastroözofageal reflü sıklığı. Uluslararası Katılımlı Astma ve Allerjik Hastalıklar Kongresi, 1999 Samsun (P2)
147. Slavin RG. Complications of allergic rhinitis: Implications for sinusitis and asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;101:S357-360
148. Burrows R, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA and Cline MG. Assosiation of asthma with serum IgE levels and skin- test reaktivite allergens. N.Engl J.Med. 1989;320:271-276

149. Van Asperen PP, Kemp AS, Mellis CM. A prospective study of the clinical manifestations of atopic disease in infancy. *Acta Paediatr Scand* 1984;73: 80-85 .

150. Guerra S, *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-425

151. Gauvreau GM, Watson RM O'byrne PM,. Kinetics of allergen –induced airway eosinophilic cytokine production and airway inflammation. *Am. Respir. Crit. Care.*1999;160:640-7



## 9- TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında büyük destek ve yardımlarını esirgemeyen tez hocam sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail REİSLİ bey olmak üzere ihtisas eğitimim boyunca emeği geçen tüm öğretim üyesi hocalarıma saygı ve şükranlarımı sunarım.



T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ